

**Entwicklung einer chemoenzymatischen Reaktionssequenz  
zur Synthese von Fettalkoholen**

Vom Promotionsausschuss der  
Technischen Universität Hamburg  
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation

von  
Kim Elisabeth Naße

aus  
Mettmann

2022

---

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Andreas Liese

2. Gutachter: Prof. Dr. Harald Gröger

Vorsitzender: Prof. Dr. Raimund Horn

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juli 2021

DOI: 10.15480/882.4107





---

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen und mich bei den Menschen, die mich in den letzten Jahren unterstützt haben, bedanken. Ohne viele dieser Menschen wäre es mir nicht möglich gewesen so weit zu kommen und meine Promotion zu beenden. Prof. Andreas Liese möchte ich für die spannende Aufgabenstellung und für die vielseitige Unterstützung, die dieses interdisziplinäre Thema erforderte, danken. Insbesondere schätze ich sein mir entgegengebrachtes Vertrauen sehr, dass ich verantwortungsvoll den Wasserstoffreaktor aufbaue und betreibe. Ich bedanke mich bei Prof. Harald Gröger ebenso wie Tobias Betke für die gute Zusammenarbeit in diesem spannenden Projekt und die vielen Diskussionen bei unseren Meetings. Prof. Harald Gröger danke ich ebenso für die Übernahme des Zweitgutachtens und dem gesamten Lehrstuhl für Industrielle Organische Chemie und Biotechnologie der Universität Bielefeld für die tolle Aufnahme während meiner Besuche bei euch. Prof. Raimund Horn danke ich für die Übernahme des Vorsitz des Prüfungsausschusses während meiner mündlichen Prüfung.

Ein großer Dank geht an Dr. Joscha Kleber, der mir immer wieder den Rücken gestärkt hat und mich stetig bei den wissenschaftlichen sowie nicht-wissenschaftlichen Problemen eines Doktoranden unterstützt hat. Die Diskussionen mit ihm haben mir neue Perspektiven aufgezeigt und es geschafft, dass ich Situationen reflektierter betrachte. Dr. Christian Scherkus und Dr. Stefan Wahlefeld danke ich für die Unterstützung beim Verfassen dieser Arbeit. Zu wissen, dass jemand auf den nächsten Abschnitt wartet und meine Arbeit aus einer externen Sicht korrigiert, war eine große Hilfe beim Schreiben.

Für die tolle Zeit möchte ich mich natürlich auch bei dem gesamten Institut für Technische Biokatalyse bedanken. Nicht nur die wissenschaftlichen Diskussionen mit euch waren sehr bereichernd, ihr habt auch für die nötige Abwechslung neben der Arbeit gesorgt. Natürlich möchte ich bei meinen Studenten, Schülern und Praktikanten (Laurine, Franziska, Rajat, Hassan, Lukas, Zomann, Fabian, Elli, Merle, Boris, Woodi und Fernando) bedanken. Ohne euch wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen. Ich hab viel von euch gelernt und die Arbeit mit euch hat riesigen Spaß gemacht.

Ebenso möchte ich mich bei dem Lehrstuhl für Technischen Chemie der TU Dortmund bedanken. Ohne eure Ratschläge, den Austausch mit euch und die Besuche in Dortmund wäre

---

der Aufbau in Hamburg weniger strukturiert erfolgt. Einen Ansprechpartner mit langjähriger Erfahrung mit Wasserstoffreaktionen an der Seite zu haben war sehr hilfreich. Ebenso möchte ich mich bei euch für die tolle Zeit vor der Promotion bedanken.

Dem Team aus Stockholm, Prof. Jan-Erling Bäckvall, Arnar Guðmundsson und Michael Meyer, gehört ebenso Dank. Einmal für die tolle Zeit bei euch, zum anderen für eure Unterstützung bei meinen Synthesen. Der Blick aus der organischen Chemie waren mir eine große Hilfe.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Meine Mutter, die Vertrauen in mir hatte, dass ich schaffe was ich mir vornehme und meinem Mann, der mit mir durch alle stressigen, launischen, aber auch fröhlichen Zeiten geht und immer an meiner Seite steht.

Vielen Dank euch allen und allen die ich vielleicht vergessen habe!

---

## Abstract

Fatty alcohols are applied in a variety of ways in the chemical industry and are important intermediates for surfactants, emulsifiers and lubricants. They are used in detergents and cleaning agents, cosmetics or mineral oil additives. For the production, petrochemical and renewable raw materials can be employed, one of these processes is the Lurgi process. The latter consists of the esterification of fatty acids with the corresponding fatty alcohols and the subsequent hydrogenation of the wax ester to fatty alcohols. However, high temperatures and pressure are necessary in the overall process. In this thesis, the possibility of combining enzymatic esterification and chemocatalyzed hydrogenation was investigated. The overall process was carried out solvent-free with the model substrate myristic acid and the catalysts *Candida antarctica* lipase B (CalB) as well as Ru-Macho-BH. The investigations of the individual reaction steps showed, in particular, a high sensitivity of the chemocatalyst to the esterification conditions. The Ru-Macho-BH is deactivated by the fatty acid as well as the carrier of the lipase. In addition, the catalyst requires the addition of the product myristyl alcohol for hydrogenation. The lipase, on the other hand, showed vulnerability only to higher reaction temperatures of the hydrogenation. Based on this, a two-step process could be established. The reaction sequence consisted of the esterification in a bubble column, filtration of the CalB immo and the subsequent hydrogenation in an autoclave. Both steps were able to generate full conversion within 2 and 10 h, respectively, even under mild reaction conditions. For the one-pot process, both reaction steps were carried out in a stirred tank autoclave. During esterification, the autoclave was gassed with nitrogen, after complete conversion of the acid and addition of the chemocatalyst and myristyl alcohol, hydrogen was added. This process design was also successful. Since a homogeneous chemocatalyst was applied in this work, investigations were carried out for its recycling. Various solvents were tested for the solubility of the myristyl alcohol, the myristyl myristate and the catalyst Ru-Macho-BH. It was impossible to crystallize the alcohol in most of the solvents, except with acetonitrile and anisole. Here, separation of the catalyst was possible, but with very high discharge between 10 and 36 % into the solid product phase.

---

## Zusammenfassung

Fettalkohole werden in der chemischen Industrie in vielfältiger Weise verwendet und sind wichtige Intermediate für Tenside, Emulgatoren und Schmiermittel. Sie finden Anwendung in Wasch- und Reinigungsmitteln, Kosmetika oder Mineralöladditive. Für die Herstellung können petrochemische und nachwachsende Rohstoffe genutzt werden. Einer dieser Prozesse ist der Lurgi Prozess. Dieser besteht aus der Veresterung von Fettsäuren mit den korrespondierenden Fettalkoholen und der anschließenden Hydrierung des Waxesters zu Fettalkoholen. Aufbauend darauf wurde in dieser Arbeit die Möglichkeit der Kombination einer enzymatischen Veresterung und einer chemokatalysierten Hydrierung untersucht. Der Gesamtprozess erfolgte dabei lösungsmittelfrei und mit dem Modellsubstrat Myristinsäure und den Katalysatoren *Candida antarctica* Lipase B (CalB) und Ru-Macho-BH.

Die Untersuchungen der einzelnen Reaktionsschritte ergab insbesondere eine hohe Empfindlichkeit des Chemokatalysators gegenüber den Reaktionsbedingungen und Reaktanden der Veresterung. So wird der Ru-Macho-BH durch die Fettsäure sowie den Träger der Lipase deaktiviert. Zudem benötigt der Katalysator die Zugabe des Produkts Myristylalkohol für eine erfolgreiche Hydrierung. Die Lipase dagegen zeigte lediglich eine Empfindlichkeit für die höheren Reaktionstemperaturen der Hydrierung. Darauf aufbauend konnte zunächst ein Zweistufenprozess etabliert werden. Hierbei bestand die Reaktionssequenz aus der Veresterung in einer Blasensäule, der Filtration der CalB immo und der Hydrierung in einem Autoklaven. Beide Schritte konnten unter milden Reaktionsbedingungen Vollumsatz innerhalb von 2 bzw. 10 h generieren. Für den Eintopfprozess erfolgten beide Reaktionsschritte im Rührkessel bzw. Autoklaven. Hierfür wurde dieser während der Veresterung mit Stickstoff begast und nach vollständigem Umsatz der Säure sowie der Zugabe des Chemokatalysators und Myristylalkohol mit Wasserstoff beaufschlagt. So konnte auch diese Prozessvariante erfolgreich durchgeführt werden. Da in dieser Arbeit mit einem homogenen Chemokatalysator gearbeitet wurde, erfolgten erste Untersuchungen zu dessen Rezyklierung. Verschiedene Lösungsmittel wurden hierbei auf die Löslichkeit des Myristylalkohols, des Myristylmyristats und des Katalysators Ru-Macho-BH getestet. Da es in den meisten Lösungsmitteln nicht möglich war den Alkohol zu kristallisieren, erfolgten die weiteren Untersuchungen mit Acetonitril und Anisol. Hier war eine Abtrennung des Ka-

---

talysators möglich, allerdings mit sehr hohem Austrag zwischen 10 % und 36 % in die feste Produktphase.



# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Chemoenzymatische Synthesen . . . . .	1
1.1.1. <i>Candida antarctica</i> Lipase B (CalB) . . . . .	3
1.1.2. Der Hydrierkatalysator Ru-Macho-BH . . . . .	6
1.2. Fettalkoholsynthese in der Industrie . . . . .	12
1.2.1. Der Lurgi Prozess . . . . .	15
1.2.2. Aktueller Forschungsstand zu Fettalkoholen . . . . .	16
2. Motivation und Zielsetzung	19
3. Ergebnisse und Diskussion	21
3.1. Charakterisierung der Reaktionsschritte . . . . .	21
3.1.1. Veresterung . . . . .	22
3.1.2. Hydrierung . . . . .	32
3.1.3. Kurzzusammenfassung der Ergebnisse zur Veresterung und Hydrierung	46
3.2. Prozessvarianten zur Synthese von Fettalkoholen . . . . .	47
3.2.1. Zweistufenprozess zur Synthese von Fettalkoholen . . . . .	47
3.2.2. Eintopfprozess . . . . .	53
3.2.3. Kurzzusammenfassung zu den Ergebnissen der zwei Prozessvarianten .	69
3.3. Rezyklierung des Ru-Macho-BH . . . . .	71
4. Übergeordnete Diskussion und Ausblick	79
4.1. Zweistufenprozess . . . . .	79
4.2. Eintopfprozess . . . . .	81

4.3. Rezyklierung des Ru-Macho-BH . . . . .	83
5. Zusammenfassung	87
A. Material und Methoden	i
A.1. Chemikalien . . . . .	i
A.2. Geräte . . . . .	ii
A.3. Synthesen . . . . .	iii
A.3.1. Veresterung . . . . .	iii
A.3.2. Hydrierung . . . . .	v
A.4. Analytik . . . . .	vi
A.4.1. Titration . . . . .	vi
A.4.2. Gaschromatographie . . . . .	vii
A.4.3. ICP-OES . . . . .	vii
A.4.4. NMR . . . . .	viii
A.4.5. PLU-Analyse (Propyllaurate-Units) nach dem Assay von ChiralVision .	viii
B. Anhang	xi
B.1. CalB Präparate des Lipase Screenings . . . . .	xi
Abkürzungsverzeichnis	xiii
Abbildungsverzeichnis	xv
Tabellenverzeichnis	xix
Literatur	xxi

# 1. Einleitung

## 1.1. Chemoenzymatische Synthesen

Es gibt verschiedene Wege eine chemoenzymatische Reaktionssequenz in einem Prozess umzusetzen. So wird bei Reaktionskonzepten, die mehrere Reaktionsschritte vereinen, zwischen Eintopf-, Kaskaden- bzw. Dominoreaktion und Tandemkatalyse unterschieden [1]. Dabei ist es relevant, ob die chemischen und/oder biologischen Katalysatoren bereits zu Beginn der Reaktion im Reaktor vorliegen, diese zusätzlich aktiviert werden müssen und wie viele verschiedene Reaktionsmechanismen durchlaufen werden (siehe Abbildung 1.1).

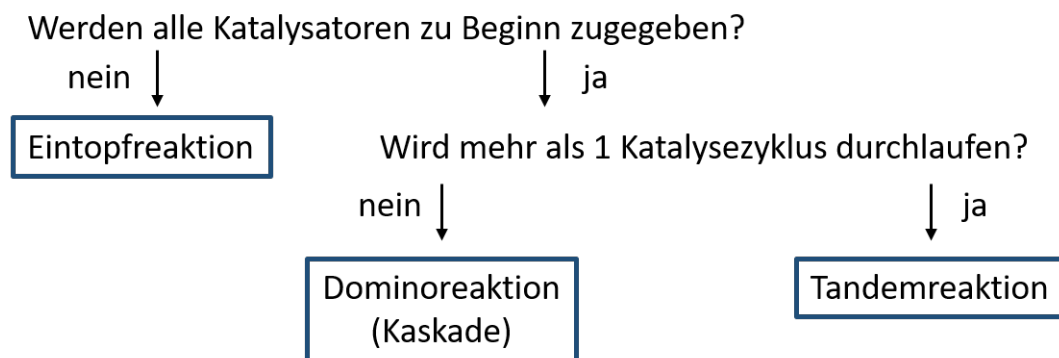


Abbildung 1.1.: Einteilung von Reaktionssequenzen in Eintopf-, Kaskaden- und Tandemreaktion (angelehnt an [1]).

So sind in einer Eintopfreaktion nicht alle benötigten Katalysatoren bereits zu Beginn vorhanden, sondern werden erst nach und nach zugegeben. Im Gegensatz dazu liegen bei der Kaskade bereits alle Katalysatoren vor und durchlaufen nur einen Reaktionsmechanismus, um das Produkt zu bilden. Wenn jedoch alle Katalysatoren bereits vorliegen und mehrere Katalysemechanismen durchlaufen werden, handelt es sich um eine Tandemreaktion. Diese werden weiter

## 1. Einleitung

---

unterteilt, worauf hier allerdings nicht näher eingegangen werden soll, da es für die vorliegende Arbeit nicht relevant ist [1]. Solche Ansätze ermöglichen eine Intensivierung der Prozessführung, z. B. durch die Einsparung von Reaktoren und Downstreamprozessen. Neben rein chemischen oder rein biokatalytischen Konzepten, sind einige kombinierte Reaktionssysteme bekannt in denen die Vorteile beider Katalysearten verbunden werden [2–16].

Ein Beispiel von chemoenzymatischen Konzepten ist die dynamisch kinetische Racematspaltung (DKR) [17–20]. In diesem Ansatz wird die hohe Stereoselektivität von Lipasen genutzt. Über eine Kombination von chemokatalytischer Racemisierung und eine biokatalytischen Veresterung können enantioreine Produkte erhalten werden. Die Racemisierung ermöglicht es, dass solange Substrat vorliegt, ein Racemat vorhanden ist. Die Veresterung verläuft vorwiegend mit einem der beiden Enantiomeren, sodass ohne die vorgeschaltete Racemisierung maximal ein Umsatz von 50 % erreicht, aber auch ein reines Produkt erhalten werden kann. Abbildung 1.2 zeigt ein konkretes Beispiel für eine dynamisch kinetische Racematspaltung von Gustafson *et al.* [21].

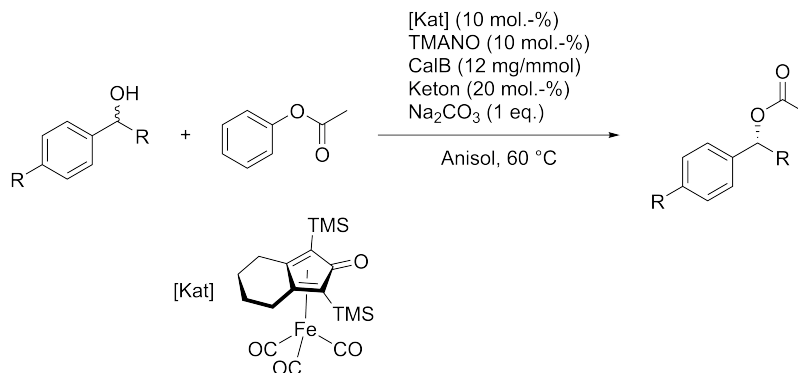


Abbildung 1.2.: Chemoenzymatische dynamisch kinetische Racematspaltung von sekundären Alkoholen [21].

Die Gruppe um Rueping verwendete eine ähnliche Reaktionssequenz (siehe Abbildung 1.3) [22]. Anstatt einer Racemisierung mittels Chemokatalysator, erfolgte hierbei eine Hydrierung des Ketons und eine anschließende biokatalytische Veresterung.

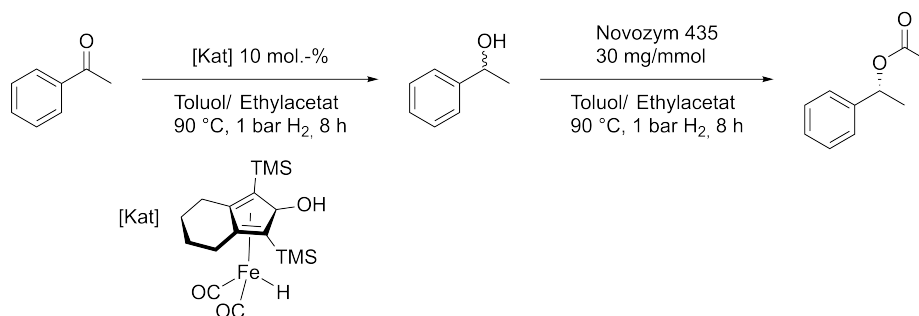


Abbildung 1.3.: Chemoenzymatische Kaskadenreaktion zur die asymmetrische reduktive Acylierung von Ketonen [22].

### 1.1.1. *Candida antarctica* Lipase B (CalB)

*Candida antarctica* ist eine in der Antarktis vorkommende Hefe mit zwei biotechnologisch relevanten Lipasen, die Lipase A und B. *Candida antarctica* Lipase B (CalB) (EC 3.1.1.3) ist im Vergleich zur Lipase A weniger temperaturstabil und zeigt eine höhere Aktivität für Einfachester, Amide und Thiole [23]. Beide sind in der heutigen bioverfahrenstechnischen Forschung bestens etabliert. Insbesondere von der CalB gibt es verschiedenste Präparate für die industrielle Anwendung, eine der bekanntesten ist das Immobilisat Novozym 435 der Firma Novozymes (Bagsverd, Dänemark), bei dem die CalB auf einem Acrylatträger immobilisiert ist. Die Vorteile dieser Lipase sind zum einen die hohe Stabilität und zum anderen die Regio- und Enantioselektivität. Im wässrigem Medium ist die freie Lipase in einem pH-Bereich zwischen 3,5 und 9,5 bei Temperaturen bis zu 60 °C stabil [23]. Viele Berichte zeigen aber auch den erfolgreichen Einsatz der CalB für Synthesen in organischen Lösungsmittel oder in lösungsmittelfreien Systemen [23–27]. Poojari *et al.* berichtet zudem von einer hohen Temperaturstabilität [28].

#### 1.1.1.1. Immobilisierung von Lipasen

Die Immobilisierung von Enzymen ermöglicht es diese innerhalb eines Prozesses leicht zu recyceln. Die Feststoffe können entweder von vornherein zurückgehalten werden oder nach der Reaktion mittels Filtration getrennt werden. Zudem bringt eine Immobilisierung Vorteile wie eine höhere Stabilität, Aktivität oder Selektivität der immobilisierten Enzyme [29]. Insgesamt ist damit also eine längere Einsatzzeit der Lipase verbunden und ist daher für einen Prozess wirtschaftlich interessant, steht aber auch höheren Kosten für die Aufreinigung der Enzyme

und dem Immobilisierungsprozess gegenüber.

Grundsätzlich werden drei Arten der Immobilisierung unterschieden: die Trägerbindungen, die Einschlussverfahren und die trägerfreie Vernetzung [30, 31]. Bei den Trägerbindungen werden die nicht kovalenten und die kovalenten Anbindungen unterschieden. Bei der nicht kovalenten Anbindung erfolgt die Immobilisierung über Wasserstoffbrückenbindungen, ionische Bindungen, Dipol-Dipol- oder van-der-Waals-Wechselwirkungen [30]. Die Trägerstoffe für die Immobilisierung mittels Bindung sind vielseitig, es werden Materialien wie natürliche oder synthetische Polymere, Kohlenstoff, Silicate, Mineralien oder Metallverbindungen verwendet. Für die kovalente Bindungen müssen allerdings funktionale Gruppen wie Hydroxyl-, Amino- oder Carboxylgruppen vorhanden sein [30].

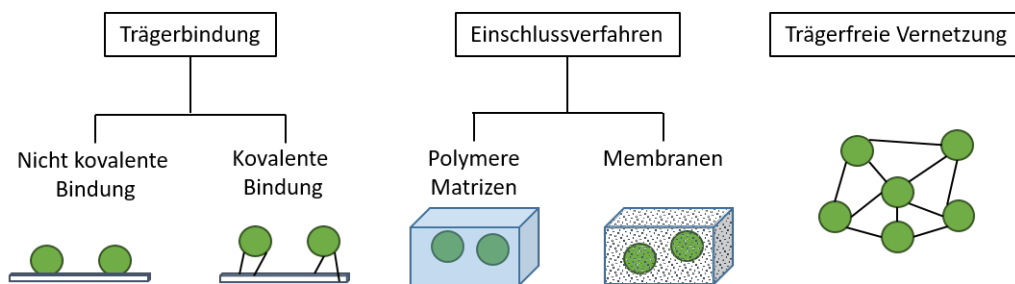


Abbildung 1.4.: Kategorien der Enzymimmobilisierung über Binden, dem Einschluss und der Vernetzung von Enzymen, angelehnt an [30].

Die beiden meistgenutzten CalB-Präparate in dieser Arbeit sind zum einen das Novozym 435 und zum anderen das CalB immo. Beide Immobilisate arbeiten mit der nicht kovalenten Trägerbindung der CalB auf porösen Polymerträgern. Novozym 435 wird dabei von der Firma Novozymes produziert und nutzt Levatit VP OC 1600 der Firma Lanxess als Trägermaterial. Dieser Träger ist ein Copolymer aus Methylmethacrylat und Divinylbenzol [32]. CalB immo wird von der Firma c-LEcta hergestellt und arbeitet mit einem Methylmethacrylat Träger. Die Weiterentwicklung zu CalB immo plus fand in Kooperation mit Purolite statt und nutzt nun ebenfalls ein Copolymer aus Methylmethacrylat und Divinylbenzol. Dieser Träger besitzt, laut Hersteller, eine höhere Stabilität [33]. Bei allen Trägern handelt es sich um hydrophobe Polymere.

## 1.1.1.2. Anwendung der CalB in Veresterungen

Die Nutzung der CalB für Veresterungen ist in der Bioverfahrenstechnik bereits Standard, sodass es einige Publikationen zu ihrer Anwendung gibt [34–39]. Auch für die Synthese von Waxestern mit der CalB wurden bereits Arbeiten publiziert. 1996 berichteten Garcia *et al.* von einer lösungsmittelfreien Synthese von Myristylmyristat mittels Novozym 435 [40]. Sie untersuchten die Parameter Druck, Enzymkonzentration sowie Temperatur mittels statistischer Versuchsplanung. Ihre Ergebnisse zeigten eine Erhöhung der Ausbeute des Esters bei Erhöhung der Temperatur und der Katalysatorkonzentration sowie einer Druckreduktion bei einem konstanten Eduktverhältnis von 1 und einer Reaktionszeit von 2 h. Der Druck hat hierbei den größten Einfluss, da mittels Vakuum das Nebenprodukt Wasser abgezogen wird und so das Gleichgewicht der Veresterung zur Produktseite verschoben wird.

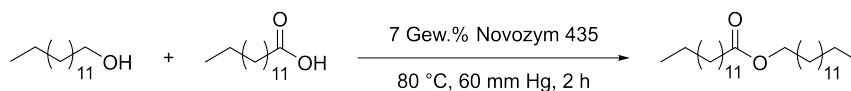


Abbildung 1.5.: Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol zu Myristylmyristat mittels Novozym 435 [40].

2005 publizierten Petersson *et al.* ebenfalls eine lösungsmittelfreie Synthese von vier verschiedenen Waxestern (Cetylpalmitat, Behenylbehenat, Dibehenyladipate, Dibehenylsebacate) für die Holzbeschichtung [41]. Sie verglichen hierbei den konventionellen chemischen Weg mit der biokatalytischen Synthese und stellten fest, dass das Erwärmen der Eduktströme des konventionellen Prozesses bereits 80 % mehr Energie benötigt als im biokatalytischen Prozess. Der Grund ist die geringere Reaktionstemperatur, die durch den Einsatz von Novozym 435 als Katalysator ermöglicht wird. Die Reaktionstemperaturen konnten durch den Einsatz der Lipase nahe der Schmelztemperaturen der Reaktionskomponenten gewählt werden. Neben der Reaktionstemperatur ist es im chemischen Prozess auch nötig die verbleibende Säure im Produktstrom zu neutralisieren, Nebenprodukte abzutrennen und das Produkt zu desodorieren sowie zu bleichen. Diese Schritte fallen bei biokatalytischen Methoden weitestgehend weg [42, 43]. Vollumsatz wird hier durch Einblasen von trockener Luft erreicht. Durchgeführt wird die Reaktion im Rührkessel. Thum und Oxenbøll stellten ebenfalls den konventionellen chemisch katalysierten Prozess für Myristylmyristat dem biokatalytischen Prozess gegenüber und vergli-

chen beide aktuell in der Industrie genutzten Prozesse mittels Lebenszyklusanalysen (eng. Life Cycle Assessment). Auch sie fanden einen 60 % höheren Energiebedarf des konventionellen Prozesses und eine 90 % höhere Emission von Schadstoffen [44].

Hilterhaus untersuchte die Synthese von verschiedenen Mono- und Polyester, u.a. Myristylmyristat, und verglich die Reaktion im Rührkesselreaktor mit dem Festbett- sowie Blasensäulenreaktor [45, 46]. Der Blasensäulenreaktor realisiert einen simplen Wasseraustrag mit einem sanften Mischen des Reaktionsgemisch mittels Begasen mit Luft. Da die Polymerträger des Novozym 435 dem mechanischen Stress des Rührers nicht stand halten, ermöglicht dieser Reaktor eine längere Einsetzbarkeit des Katalysators [47]. So konnte er ein vierphasiges Reaktionssystem im Blasensäulenreaktor etablieren, bestehend aus der Gasphase (Luft), zwei Flüssigphasen (die Fettkomponenten und das Wasser) sowie dem heterogenen Biokatalysator. Ihm gelang es ebenfalls hochviskose Reaktionsgemische umzusetzen und das System in einer Pilotanlage zu übertragen. Müller baute auf der Arbeit von Hilterhaus auf und etablierte die FTIR-online Analytik für verschiedene Reaktionen, u. a. die Synthese von Myristylmyristat, in der Blasensäule [48, 49].

### 1.1.2. Der Hydrierkatalysator Ru-Macho-BH

Um Ester zu hydrieren sind bereits verschiedenste heterogene und homogene Katalysatoren und Prozesse bekannt [50–53]. Für die homogene Hydrierung werden meist Ruthenium- oder Osmiumkatalysatoren verwendet, aber auch einige Eisenkatalysatoren sind hier vielversprechend [54–59]. Zudem gibt es Berichte über homogene Osmium- und Rutheniumkatalysatoren, die Triglyceride direkt zu den Fettsäuren hydrieren können. Allerdings scheint dies nur bedingt selektiv für die Estergruppe zu sein, sodass  $\beta$ - bzw.  $\gamma$ -ständige Doppelbindungen ebenfalls hydriert werden [60, 61]. Vielversprechende Erfolge in der homogenen Katalyse von Hydrierungen brachte der Triphos-Ligand [62]. Dieser katalysiert die Hydrierung von Dimethyloxolat bei milden Reaktionsbedingungen von 70 bar  $H_2$  und 100 °C.

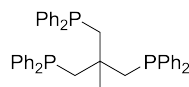


Abbildung 1.6.: Triphos-Ligand [62].

Darauf folgend wurden einige mehrzählige Liganden mit weiteren Heteroatomen entwickelt. Diese Zangen-Liganden (*engl. pincer ligand*) besitzen meist drei oder vier funktionelle Gruppen für die koordinativen Bindungen zum Zentralatom und können dabei symmetrisch oder unsymmetrisch aufgebaut sein. Abbildung 1.7 zeigt die generelle Struktur dieser Liganden [63].

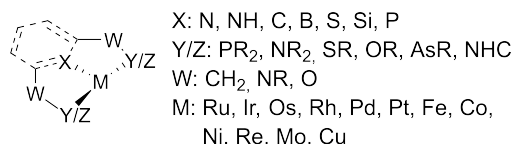


Abbildung 1.7.: Struktur von Pinzerliganden [63].

Ein Beispiel für einen Komplex mit Zangen-Liganden ist der Katalysator Ru-Macho. Dieser besitzt einen PNP-Liganden und wurde von dem Unternehmen Takasago (Tokio, Japan) entwickelt [64, 65]. Ru-Macho weist auch im Lösungsmittel Methanol eine hohe Aktivität auf, während verwandte Katalysatoren durch Carbonylierung deaktiviert werden. Dies ist insbesondere wichtig, um die industriell relevanten Methylester hydrieren zu können. In ihrem Bericht zeigten die Entwickler die erfolgreiche Synthese von (*R*)-1,2-Propandiol mit hoher Enantiomerenreinheit sowie die Synthese von 2-(*l*-Menthoxy)ethanol. Neben dem Ru-Macho, der mittels Base aktiviert werden muss, gibt es den verwandten Ru-Macho-BH. Dieser wird durch Abspalten der Borangruppe mittels Temperatureintrag aktiviert [65]. Abbildung 1.8 zeigt die beiden Strukturen von Ru-Macho und Ru-Macho-BH.

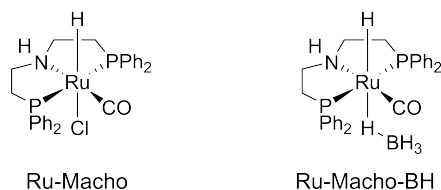
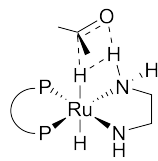
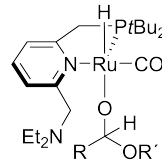


Abbildung 1.8.: Chemische Strukturen von Ru-Macho und Ru-Macho-BH, Ru-Macho wird mittels Base aktiviert, Ru-Macho-BH dagegen über Temperatureintrag durch Abspaltung der BH<sub>3</sub> Gruppe.

Über den Mechanismus dieser Zangen-Liganden wird weitestgehend noch diskutiert. Unterschieden werden vor allem der Innen- und der Außensphärenmechanismus, die sich darin unterscheiden, ob das Substrat direkt oder über Koordination der Protonen an das Zentralatom bindet [61, 66, 67]. Abbildung 1.9 zeigt für beide Mechanismen beispielhaft die Übergangszustände.



(a) Außensphärenübergangszustand.



(b) Innensphärenübergangszustand.

Abbildung 1.9.: Übergangszustände der verschiedenen Mechanismen, a) Außensphärenmechanismus ohne direkte Bindung des Substrats an das Zentralatom, b) Innensphärenmechanismus mit direkter Bindung und Ablösen des Liganden.

Welcher Mechanismus durchlaufen wird, bestimmt die Konstitution des Liganden. So wird beim Außensphärenmechanismus ein Elektrophil benötigt, welches Teil des Liganden oder ein weiteres Molekül, z. B. ein Alkohol, sein kann [66]. In diesem Zusammenhang wird häufig vom NH-Effekt gesprochen. Dieser beschreibt die Anordnung des Substrats gegenüber der Metall-Stickstoff-Bindung des Katalysators bei der Hydrierung (siehe Abbildung 1.9a). Diese Vororientierung durch den Liganden ermöglicht eine selektivere Hydrierung der Carbonyle oder Imine [66, 68]. Die Beller Gruppe konnte dies bestätigen, indem sie das Proton am Amin durch eine Methylgruppe austauschten. Dieser Katalysator zeigte schließlich keinerlei Umsatz in der untersuchten Hydrierung [69, 70]. Zudem wird in der Diskussion über den Mechanismus zwischen Noyori und Dub Typ unterschieden, in der das Proton des Stickstoffs entweder aktiv an der Hydrierung teilnimmt oder nur zur Stabilisierung des Substrats an dem Katalysator dient [71, 72]. Mechanistische Untersuchungen zeigen allerdings für einen dem Ru-Macho-BH verwandten Fe-PNP Katalysator in der Hydrierung von Estern einen Außensphärenverlauf mit Beteiligung der N-H-Gruppe des Liganden und eine anschließende direkte Bindung an das Zentralatom, allerdings ohne Dissoziation des Liganden [58, 73]. Da hierbei ein anderes Metall der gleichen Nebengruppe untersucht wurde, wird davon ausgegangen, dass der Mechanismus des Ru-Macho-BH ähnlich verläuft. Das Substrat durchläuft nach der Aktivierung des Rutheniumkomplexes zwei Katalysezyklen. Im ersten wird der Ester zu Aldehyd und Alkohol gespalten und erst im zweiten Zyklus erfolgt die Hydrierung des Aldehyds zum zweiten Alkohol (siehe Abbildung 1.10).

Wie die Abspaltung der Borgruppe erfolgt, ist zu derzeitigem Forschungsstand noch ungeklärt. Zum einen wird ein Abspalten des Borans als Dimer [69, 74], höhere Borane [73] oder das Abspalten durch die Reaktion mit Lewis-Basen diskutiert. Allerdings legen die neuen Berichte

nahe, dass die Aktivierung über die Bildung von Addukten mit Lewis-Basen wahrscheinlicher ist. Lewis-Basen können hierbei bereits die Substrate, wie z. B. Ester, aber auch starke Lewis-Basen wie Triethylamin oder Tributylphosphin sein [11, 75, 76].

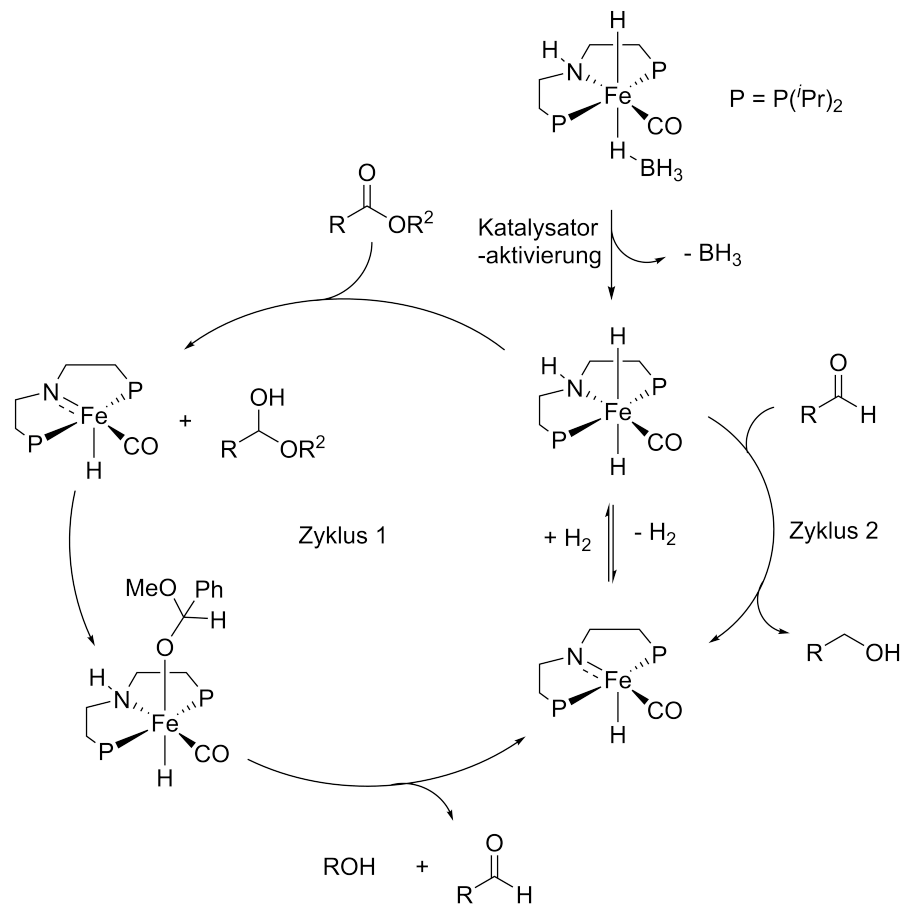


Abbildung 1.10.: postulierter Katalysezyklus für die Hydrierung von Estern [73].

Der Katalysator Ru-Macho und dessen Varianten mit anderen Phosphorgruppen oder Zentralmetallen werden neben den Hydrierungen von Estern auch für die Hydrierungen von Amiden, Imiden oder CO<sub>2</sub>, aber auch für Dehydrierungen von Alkoholen und Aminen eingesetzt [54, 74, 77–85]. Wie aktiv der Katalysator für die jeweilige Reaktion ist, wird dabei maßgeblich von der Phosphor- bzw. Aminseitengruppen des Liganden bestimmt. So zeigt Ru-Macho-BH<sub>3</sub> z. B. eine hohe Aktivität bei der Bildung von Estern, allerdings kaum Aktivität bei der Bildung von Amiden [68]. Aufbauend auf der Struktur des Ru-Macho gibt es Forschungen zu weiteren Anpassungen des Liganden, um eine Senkung der Katalysatorkosten und eine Erhöhung der Stabilität an Luft sowie der Selektivität zu erreichen. Die Gusev Gruppe erreichte dies durch

Austausch der Phosphangruppen durch Schwefelgruppen und Dub *et al.* entwickelten einen unsymmetrischen Liganden mit Phosphor- und Schwefelgruppen der Form PNS (siehe Abbildung 1.11) [86, 87].



Abbildung 1.11.: Katalysatoren mit robusteren Liganden für eine höhere Stabilität und Selektivität, a) Hydrierkatalysator mit Schwefelliganden [86], b) unsymmetrischer Katalysator mit einem Schwefel- und Phosphorliganden [87].

### 1.1.2.1. Rezyklierungsmethoden für homogene Chemokatalysatoren

Homogene Katalysatoren bringen viele Vorteile wie höhere Selektivität, Aktivität und mildere Reaktionsbedingungen mit. Allerdings weisen sie auch einige Nachteile zu heterogenen Katalysatoren auf, der Wichtigste ist die Rezyklierbarkeit. Da homogene Katalysatoren im Reaktionsgemisch gelöst vorliegen, können gängige Trennmethode der heterogenen Katalysatoren nicht angewendet werden. Allerdings enthalten die Katalysatoren in der Regel teure Übergangsmetalle, deren Verlust nach jedem Reaktionszyklus den Prozess unwirtschaftlich machen würden. Dies geht manchmal so weit, dass weniger effiziente Prozesse vorgezogen werden, weil der Katalysator des effizienteren Prozesses nicht wiedergewonnen werden kann [88]. In den meisten Fällen ist daher eine Rezyklierung der homogenen Katalysatoren notwendig, um die Turn over number (TON) und so auch die Wirtschaftlichkeit zu erhöhen. Die TON gibt hierbei den Quotienten aus der Stoffmenge des umgesetzten Substrats durch die Stoffmenge des eingesetzten Katalysators an.

Für die Abtrennung können entweder die Eigenschaften des Produkts oder des Katalysators genutzt werden, sodass entweder das Produktgemisch oder der Katalysator vom Reaktionsgemisch abgetrennt werden. Mögliche Trennmethode sind hierbei Ausfällen, Kristallisieren, Adsorption, Destillation, Ultrafiltration, Immobilisierung, Flüssig-Zweiphasen-Systeme oder thermomorphe Flüssigsysteme [89]. Das Ausfällen oder Kristallisieren kann auf den Katalysator oder das Produkt angewendet werden. Hierfür können u. a. Substanzen oder Lösungsmittel zu-

gesetzt werden, die ein Ausfällen bewirken, aber auch das Entfernen von Lösungsmittel oder die Kristallisation durch Herunterkühlen ist möglich [89]. Die Gruppe um Andreas Vorholt und Thomas Seidensticker wandte die Produktkristallisation durch Herunterkühlen bereits auf Fettkomponenten an. Hierbei konnten sie das Leaching des Katalysatormetalls auf unter 0,5 % pro Recyclingzyklus drücken und den Katalysator insgesamt bis zu acht Mal recyceln [90–92].

Destillative Verfahren können häufig nicht für die Abtrennung von homogenen Katalysatoren genutzt werden, da die Liganden meist temperaturempfindlich sind und bei Temperaturen über 150 °C zerfallen. Da sie gewöhnlich für Reaktionen unter hohen Drücken entwickelt wurden, gehen sie bei Destillationen unter milderen Temperaturen und Unterdruck oft unerwünschte Nebenreaktionen ein [88]. Daher werden destillative Verfahren in der Regel nur bei niedrigsiedenden Produkten oder robusten Katalysatoren (keine temperaturempfindliche Liganden) eingesetzt. Die Ultra- oder Nanofiltration bietet die Möglichkeit den Katalysator ohne Temperatureintrag abzutrennen oder sogar bereits im Reaktor zurückzuhalten. Um ihn allerdings selektiv abtrennen zu können, muss der Katalysator ein höheres Molekulargewicht oder einen größeren Moleküldurchmesser als die Produkte oder abzutrennenden Substanzen haben. Alternativ gibt es Forschungen zu Polymeren oder Dendrimeren, als Liganden erhöhen diese das Molekulargewicht und den Moleküldurchmesser und können so die Trennung mittels Filtration ermöglichen [93–95].

Das Anbinden an Trägerstoffe kann ähnlich zu den Immobilisierungsmethoden der Biokatalyse mittels kovalenten, absorptiven oder elektrostatischen Bindungen zwischen Katalysator und Träger auf verschiedensten organischen (z. B. Polystyrol oder Cellulose) und anorganischen (z. B. Silica oder Zeolite) Materialien erfolgen [88, 89]. Da allerdings die Bindung an den Träger häufig über den Liganden erfolgt und sich die Ligand-Metall-Bindung während des Katalysezyklus oft spaltet und neu bildet, kann es hier auch bei kovalent gebundenen Katalysatoren zu hohem Auswaschen des Katalysatormetalls kommen. Um passende Anker oder Linker zwischen Katalysator und Träger zu entwickeln, werden oftmals bereits optimierte Liganden strukturell verändert. Durch diese Veränderung kann der Katalysator allerdings an Aktivität und Selektivität verlieren [88]. „Supported liquid-phase catalysts“ (SLPC) umgehen diese Problematik in dem die homogenen Katalysatoren unverändert in einer auf einem Träger immobilisierten Flüssigkeit gelöst werden. Allerdings kann auch hier ein Ablösen des Lösungsmittel und somit

des Katalysators vom Träger während der Reaktion auftreten [89].

Für die Separation des Katalysators in flüssigen Systemen gibt es ebenfalls einige Ansätze [96]. Meist sind es Zweiphasen-Systeme bei denen der Katalysator durch die Ligandeneigenschaften in einer Phase gehalten wird [88, 97]. Beispiele sind hier der wasserlösliche Ligand Triphenylphosphintrisulfonat (TPPTS) im Ruhrchemie/Rhône-Poulenc-Verfahren oder auch der Shell Higher Olefin Prozess (SHOP) bei dem der Ligand ebenfalls im polaren löslich ist und das unpolare Produkt während der Reaktion eine zweite Phase bilden und mittels Dekantieren abgenommen werden kann [89]. Zudem sind auch Systeme mit fluorierten Lösungsmitteln oder überkritischen sowie ionischen Flüssigkeiten bekannt [88]. In diesen Zweiphasen-Systemen ist allerdings der Stofftransport zwischen den Phasen häufig limitiert und erschwert so die Zugänglichkeit des Katalysators für die Substrate. Um dies zu umgehen, wurden temperaturgesteuerte Systeme entwickelt in denen Katalysator und Substrate bei Reaktionstemperatur in der gleichen Phase, bei niedrigen Temperaturen allerdings in verschiedenen Phasen vorliegen und so leicht voneinander getrennt werden können [98]. Das thermomorphe Mehrkomponenten-Lösungsmittelsystem (TML-System) ist hier ein Beispiel. Hierbei ist das Reaktionsgemisch bei Reaktionstemperatur einphasig und bildet nach Abkühlen eine flüssige Katalysatorphase sowie zweite flüssige Produktphase aus. Ein weiteres Beispiel ist die Phasentransferkatalyse. Hier ändert sich die Löslichkeit des Katalysators abhängig von der Temperatur und er kann so zwischen den Phasen wandern [98–100].

## 1.2. Fettalkoholsynthese in der Industrie

Um langkettige primäre Alkohole herzustellen, gibt es bereits einige chemische Großprozesse die petrochemische oder oleochemische Rohstoffe nutzen. Allerdings werden bei den meisten Syntheserouten die Zwischenprodukte isoliert und aufgereinigt oder es fallen bei der Synthese Neben- oder Koppelprodukte an. Bei petrochemischen Verfahren werden großtechnisch zum einen der Ziegler-Alfol-Prozeß und zum anderen eine Reaktionssequenz aus dem Shell-Higher-Olefin-Prozeß (SHOP), Hydroformylierung und Hydrierung genutzt [101, 102]. Sekundäre Alkohole werden mit der Bashkirov Oxidation hergestellt und verzweigte  $\alpha$ -ständige Alkohole mit dem Guerbet Prozeß [101, 103].

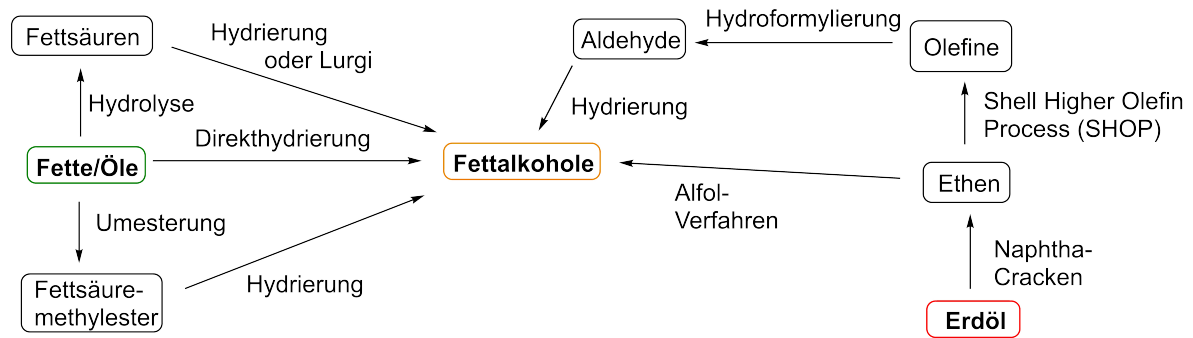


Abbildung 1.12.: Verfahren zur Gewinnung von aliphatischen primären Alkoholen ausgehend von petro- und oleochemischen Rohstoffen (angelehnt an [101]).

Ausgehend von oleochemischen Rohstoffe gibt es ebenfalls verschiedene Wege für die Fettalkoholherstellung. Zum einen kann eine Direkthydrierung der Fette und Öle oder der Fettsäure erfolgen. Fettsäuren müssen dann zuvor durch Hydrolyse der Fette/Öle gewonnen werden. Zum anderen gibt es den Lurgi Prozess, der ebenfalls Fettsäuren als Ausgangsmaterial nutzt sie allerdings nicht direkt hydriert, und die Hydrierung von Fettsäuremethylester, die durch Umesterung der Fette und Öle mit Methanol hergestellt werden [104, 105]. Abbildung 1.12 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Wege.

Beim Ziegler-Alfol-Prozeß werden langkettige primäre Alkohole durch Oligomerisierung von Ethylen hergestellt (siehe Abbildung 1.13). Ziegler entwickelte dafür einen Aluminiumethylkatalysator. Die aus der Oligomerisierung hervorgehende Aluminiumalkylverbindung wird durch Einschub von Sauerstoff zu Aluminiumtrialkoxiverbindungen umgesetzt. Nach Hydrolyse wird der Alkohol erhalten und Aluminiumoxid fällt als Koppelprodukt an und kann dann für Katalysatoren und Keramiken weiter verwendet werden [106].

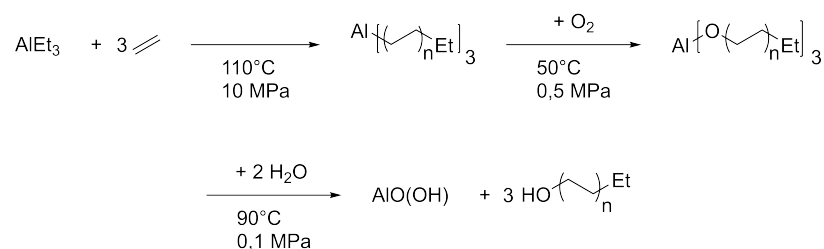


Abbildung 1.13.: Ziegler-Alfol-Prozeß zur Herstellung von aliphatischen primären Alkoholen mittels Aluminiumethylkatalysator.

In dem zweiten großtechnischen Prozeß werden zunächst über den Shell Higher Olefin Pro-

## 1. Einleitung

---

cess (SHOP) endständige Olefine hergestellt (siehe Abbildung 1.14). Dafür werden Nickelkatalysatoren bei Temperaturen zwischen 80 °C und 120 °C und Drücke zwischen 70 bar und 140 bar genutzt. Neben den endständigen Olefinen der gewünschten Kettenlänge hat Shell eine Möglichkeit entwickelt Olefine im nicht gewünschten Kettenlängenbereich durch Isomerisierung und anschließender Metathese zu inständigen Olefinen mit gewünschten Kettenlängen umzusetzen, die ebenfalls verkauft werden können [89]. Im zweiten Schritt können durch Hydroformylierung der endständigen Alkene Aldehyde gebildet werden, die bei hydrieraktiven Katalysatoren direkt zu Alkoholen weiter reagieren oder in einem zusätzlichen Schritt hydriert werden müssen [103]. Für die Hydroformylierung werden meist Cobalt- oder Rhodiumkatalysatoren bei Temperaturen zwischen 120 °C und 180 °C und Drücken zwischen 40 bar und 300 bar genutzt. Für die Hydrierung ist die Bandbreite der Katalysatoren größer. Bei heterogener Katalyse werden Temperaturen zwischen 80 °C und 220 °C und ebenfalls Drücke bis zu 300 bar benötigt [103].

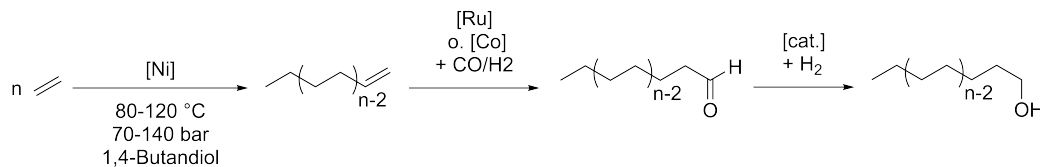


Abbildung 1.14.: Synthese von Fettalkoholen aus petrochemischen Rohstoffen aus den Schritten: SHOP, Hydroformylierung und Hydrierung. Zunächst erfolgt eine Oligomerisierung von Ethen zu endständigen Alkenen, die anschließend zu Aldehyden hydroformyliert und zu Alkoholen reduziert werden.

Um nachwachsende Rohstoffe nutzen zu können, müssen diese erst gewonnen und aufgereinigt werden. Anschließend können Fette und Öle direkt hydriert werden, sodass bereits nach einem Reaktionsschritt der Fettalkohol erhalten wird. Allerdings wird gleichzeitig das gebildete Glycerin zu Propylenglycol und Propanol reduziert, sodass mehr Wasserstoff in dieser Prozeßführung benötigt wird und höhere Kosten für den Katalysator anfallen. Aus diesem Grund hat die Direkthydrierung in der industriellen Herstellung von Fettalkoholen kaum Relevanz [107]. Ebenso ist es mit der Hydrierung von Fettsäuren zu Fettalkoholen. Auch hierzu gibt es einige Arbeiten [108], allerdings fordert die Direkthydrierung der Fettsäure säurestabile Materialien für den Apparatebau sowie säurestabile Katalysatoren. Ebenso werden harsche Bedingungen von 300 °C benötigt, wodurch die Überhydrierung zu Alkanen wahrscheinlicher wird [105].

Üblicherweise werden Fettalkohole in der Industrie daher aus Fettsäureestern hergestellt. Diese können entweder aus Fetten bzw. Ölen durch Umesterung oder aus den Fettsäuren durch Veresterung erhalten werden. Die Umesterung wird mit Methanol und sauren oder alkalischen Katalysatoren bei einem Druck von 90 bar und einer Temperatur von 240 °C durchgeführt [101]. Die Veresterung der Fettsäuren erfolgt hingegen im Gegenstromprinzip mit 250 °C heißem Methanoldampf [101]. Durch anschließende Hydrierung werden die Fettsäureester zu Fettalkoholen umgesetzt. Dabei werden die Gasphasenhydrierung, die Rieselbetthydrierung und die Suspensionshydrierung unterschieden. Alle drei Varianten nutzen Kupfer- und Metalloxidkatalysatoren bei Temperaturen zwischen 170 und 270 °C und Drücken von 4 bis 300 MPa [107].

### 1.2.1. Der Lurgi Prozess

Lurgi entwickelte dagegen u. a. zwei Prozesse, die Fettalkohole zwar direkt aus Fettsäuren herstellen, dennoch eine Veresterung nicht vollständig umgehen. Der ältere Prozess wurde 1984 vorgestellt [109]. Hier wird in einem Reaktor der Fettalkohol in Lösung mit Katalysator und Wasserstoff vorgelegt und die Fettsäure in kleinen Mengen zugeführt. Der Kupferchromid-Katalysator katalysiert die Veresterung der Säure und des Alkohols deutlich schneller als die Hydrierung des Esters. So kann die Deaktivierung des Katalysators durch die Säure auf ein Minimum reduziert werden und der Einsatz des giftigen Methanols ebenso wie der Anfall von Koppelprodukten vermieden werden.

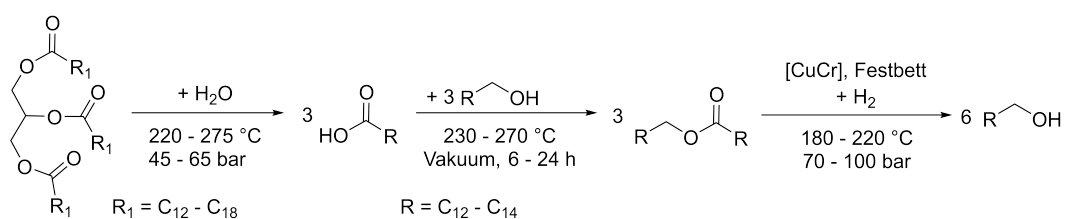


Abbildung 1.15.: Die Schritte des Lurgi Prozesses mit 1. Hydrolyse der Triglyceride, 2. Veresterung der Fettsäuren mit dem korrespondierenden Fettalkohol, 3. Hydrierung des Waxesters zu Fettalkoholen.

Im neueren Verfahren von 2013 startet Lurgi bereits mit den Fetten und Ölen und trennt die anschließende Veresterung und die Hydrierung räumlich voneinander (siehe Abbildung 1.15) [110]. Die Rohstoffe werden zunächst bei Drücken zwischen 45 bar und 65 bar sowie Temperaturen zwischen 220 und 275 °C im Gegenstromprinzip zu Glycerin und Fettsäuren hydrolysiert.

Nach Abtrennen der Glycerinphase wird die Fettsäurephase mittels Destillation in die Fraktionen mit Kettenlänge  $C_{12}$  bis  $C_{14}$  sowie die Fraktion von  $C_{16}$  bis  $C_{18}$  getrennt. Die Fettsäuren mit einer Länge von  $C_{12}$  bis  $C_{14}$  werden anschließend mit dem korrespondierenden Fettalkohol gemischt und bei 230 - 270 °C bis zu 24 h verestert, gleichzeitig wird das Wasser, welches sich als Nebenprodukt bildet, z. B. über das Anlegen von Vakuum abgetrennt. Die folgende Hydrierung des Waxester erfolgt mittels Rieselbettverfahren. Die benötigten Drücke liegen zwischen 70 bar und 100 bar und die Reaktionstemperaturen zwischen 180 °C und 220 °C. Der heterogene Katalysator enthält als Hauptkomponenten Kupfer und Kupfer-Chromoxide und u. a. Zink, Aluminium und Eisen als Nebenkompnenten. Nach der Reaktion wird der produzierte Fettalkohol vom Wasserstoff getrennt, letzterer wird nach erneuter Kompression komplett zurückgeführt und ca. 50 % des Fettalkohols wieder in der Veresterung eingesetzt. Diese Prozessführung erfolgt kontinuierlich und ermöglicht durch die Umgehung der Methylester eine höhere Flexibilität für die Reinheit der Rohstoffe [110].

### 1.2.2. Aktueller Forschungsstand zu Fettalkoholen

Die aktuellen Forschungsansätze für die Synthese von Fettalkoholen nutzen in der Regel nachwachsende Rohstoffe. Abgesehen davon unterscheiden sie sich deutlich voneinander. So starten einige direkt mit den Fetten und hydrieren diese zu Fettalkoholen, andere nutzen Fettsäuren oder die Fettsäureester als Startmaterial. Zudem werden homogene, heterogene, Chemo- und Biokatalysatoren verwendet [11, 111–118].

Die direkte Hydrierung der Fettsäuren zu Fettalkoholen ist durch die Azidität der Säure gegenüber der Katalysatoren in der Regel schwierig, da diese so deaktiviert werden. Dennoch konnte Cui *et al.* die Hydrierung von Carbonsäuren mit einer Kombination des  $Ru(acac)_3$ /Triphos und der Lewisäure  $Sn(OTf)_2$  realisieren und auch bei aliphatischen Carbonsäuren anwenden [115]. Allerdings benötigen sie eine Lösungsmittelkombination aus Toluol und Wasser, hohe Reaktionstemperaturen von 160 °C bzw. 165 °C sowie lange Reaktionszeiten von 48 h, um Ausbeuten über 69 % zu erreichen.

Die direkte Hydrierung der Triglyceride untersuchten u. a. Luo *et al.* [116]. Sie nutzen den bimetalischen heterogenen Katalysator  $Ru_3Sn_7/SiO_2$  und erreichten so Umsätze bis zu 100 %

und Alkoholselektivitäten von bis zu 99,7 %. Allerdings benötigten sie ebenfalls hohe Temperaturen von 240 °C und Dodecan als Lösungsmittel.

Beide Varianten konnten ebenfalls erfolgreich biokatalytisch realisiert werden. So veröffentlichten Ni *et al.* eine Ganzzellkatalyse zur Reduktion von Säuren zu Alkoholen [113]. Sie nutzen den Organismus *Pyrococcus furiosus*, welcher über eine Enzymkaskade aus Aldehydoxidoreduktase, Alkoholreduktase sowie Hydrogenasen verfügt. Mit diesem System war es möglich die Reaktion bei milden Reaktionsbedingungen durchzuführen. Allerdings benötigten sie fast 48 h zum Vollumsatz und langkettige aliphatische Säuren erreichten nur geringe Umsätze.

Die Umsetzung von Fetten und Ölen in Fettsäuren gelang der Gruppe um Turner und Jones [112]. Hierbei nutzen sie eine Reaktionsfolge aus exogener Hydrolyse mittels einer Lipase der *Candida rugosa* und anschließender Reduktion der Säure zum Aldehyd bzw. Alkohol mittels eines Enzymsystems aus Carboxylsäurereduktase (CAR) und Aldehydreduktase (AHR) in *E. coli*. Allerdings benötigt die CAR die Cofaktoren Adenosintriphosphat (ATP) und Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADP), die hier von der Zelle aus zugegebener Glucose in situ gebildet werden konnte. Mit diesem System konnten die Triglyceride des Palmöls sowie des Kokosöl erfolgreich in Fettsäuren bei milden Reaktionstemperaturen von 30 °C umgewandelt werden. Allerdings geben die Autoren lediglich die Produktionsraten an. Diese liegen für das Kokosöl bei  $25,8 \pm 0,4 \frac{\mu\text{g}}{\text{h}\cdot\text{mg}}$  und für das Palmöl bei  $1,2 \pm 0,1 \frac{\mu\text{g}}{\text{h}\cdot\text{mg}}$ .

Fairweather *et al.* entwickelte eine lösungsmittelfreie Hydrierung von Fettsäuremethylestern und Kokosöl mit homogenen Chemokatalysatoren [114]. Im Kilogramm Maßstab konnten sie ein Gemisch aus Methylmyristat und Methylaurat mit kleinen Mengen der C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub>/C<sub>16</sub>-Methylester hydrieren. Bei Bedingungen von 135 °C, 35 bar H<sub>2</sub>-Druck und 3 h Reaktionszeit konnten sie mit 0,05 mol.-% Ru-Macho 93 % Ausbeute erhalten. Für die Hydrierung des Kokosöls verwendeten sie den Ru-Macho-BH Katalysator, da das Öl mit der Base für die Aktivierung des Ru-Macho Nebenreaktionen einging. Hier konnten sie mit Bedingungen von 135 °C, 51 bar, 2 Gew.-% Ru-Macho-BH und 24 h Reaktionszeit eine Ausbeute von 84 % erreichen. Die Abtrennung des Katalysators erfolgte mittels Destillation, im Produkt wurden anschließend < 1 ppm Ruthenium und < 25 ppm Phosphor gefunden. Allerdings erfolgte hier nur die Aufreinigung des Produktes und keine Untersuchungen zur Wiederverwendbarkeit des Katalysators.



## 2. Motivation und Zielsetzung

Fettalkohole sind wichtige Intermediate der chemischen Industrie für die Synthese von Tensiden, Emulgatoren und Schmiermittel und finden Anwendung in Wasch- und Reinigungsmitteln, Kosmetika oder als Mineralöladditive [101, 107, 119]. Heutzutage werden Fettalkohole meist aus nachwachsenden Rohstoffen wie Fette und Öle gewonnen. Neben verschiedenen anderen Möglichkeiten Fettalkohole herzustellen, existiert der Lurgi Prozess. Wie bereits im Kapitel 1.2.1 beschrieben gewinnt dieser Fettalkohole aus Fettsäuren bzw. Fetten und Ölen mittels Waxester als Intermediat. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Weiterentwicklung dieses Verfahrens.

Durch den Einsatz eines Biokatalysators und eines homogenen Chemokatalysators soll die Durchführung dieser Reaktionssequenz auch bei mildereren Reaktionsbedingungen möglich werden. Genauer erfolgt im ersten Schritt eine enzymatische Veresterung der Fettsäure mit dem korrespondierenden Fettalkohol. Im zweiten Prozessabschnitt wird der Waxester, das Intermediat, mittels einem homogenen Chemokatalysator hydriert. Als Modellsystem wird das Substrat Myristinsäure bzw. das Produkt Myristylalkohol verwendet (siehe Abbildung 2.1). Diese Fettkomponenten können, neben der Laurinsäure, aus dem Kokosöl gewonnen werden und verfügen über einen gesättigten Alkylrest. So treten bei der Entwicklung der Reaktionssequenz keine störenden Nebenreaktionen der Doppelbindung auf, wodurch die Entwicklung des neuen Prozesses vereinfacht wird. Beide Reaktionsschritte werden lösungsmittelfrei durchgeführt. Ebenso erfolgt die Reaktion, abgesehen von dem Nebenprodukt Wasser in der Veresterung, vollkommen atomökonomisch.

Für die Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol wird CalB als Katalysator eingesetzt. Hierfür werden zunächst verschiedene heterogene CalB Präparate verglichen sowie die Rezyklierbarkeit dieser getestet. Zudem erfolgt eine Optimierung der Reaktionsparameter Tem-

## 2. Motivation und Zielsetzung

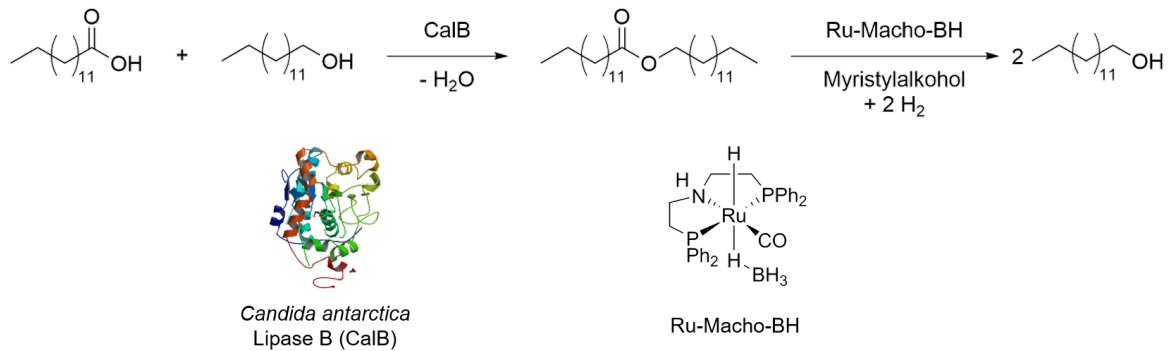


Abbildung 2.1.: Untersuchte Reaktionssequenz dieser Arbeit bestehend aus enzymatischer Veresterung und chemokatalysierter Hydrierung mit den Katalysatoren *Candida antarctica* Lipase B (CalB) [120] und Ru-Macho-BH.

peratur, Katalysatorkonzentration, Substratverhältnis und Wasseraustrag. Die Hydrierung erfolgt homogenkatalytisch mit dem Rutheniumkatalysator Ru-Macho-BH. Dieser wurde von der Takasago International Corporation entwickelt [64, 65]. Auch für die Hydrierung wird eine Optimierung der Reaktion mittels der Parameter Druck, Katalysatorkonzentration und Myristylalkoholkonzentration durchgeführt. Zuvor steht allerdings die Etablierung einer Benchtopanlage für die Wasserstoffreaktionen sowie dessen Sicherheitskonzept im Vordergrund.

Mit den optimierten Bedingungen startet dann die Umsetzung im Zweistufenprozess, zunächst mit zwei getrennten Reaktoren. Nach der Veresterung in der Blasensäule ist lediglich eine Abtrennung der CalB mittels Filtration nötig, die anschließende Hydrierung erfolgt dann im Hydrierautoklaven. Hierauf aufbauend soll eine Prozessintensivierung mittels Eintopfprozess ermöglicht werden, bei dem beide Reaktionen im Druckreaktor stattfinden. Eine Charakterisierung der Quereinflussungen der Reaktionskomponenten und -parameter der Veresterung und Hydrierung untereinander, erlaubt eine Anpassung dieser für die Realisierung der Eintopfreaktion.

Für einen wirtschaftlichen Prozess ist es unumgänglich auch den Chemokatalysator möglichst effizient rezyklieren zu können, sodass dies ebenfalls untersucht wird. Um den Katalysator und den Prozess nur minimal anpassen zu müssen, wird eine Produktkristallisation entwickelt.

## 3. Ergebnisse und Diskussion

Im folgenden Kapitel erfolgt zunächst die Vorstellung und Diskussion der Ergebnisse zur Charakterisierung der einzelnen Reaktionsschritte der Reaktionssequenz aus Veresterung und Hydrierung (3.1). Hier werden verschiedene Prozessparameter, wie Temperatur, Substratverhältnis, Druck und Katalysatorkonzentration, variiert, um ein Optimum der Reaktionsführung zu finden. Zudem werden die Aufbauten der Druckreaktoren sowie das Sicherheitskonzept für Wasserstoff beschrieben und die Möglichkeiten der Reaktoren für die Untersuchung der Hydrierung gegenüber gestellt (3.1.2.1). Anschließend erfolgt die Realisierung der Reaktionssequenz in zwei Prozessvarianten, dem Zweistufen- sowie dem Eintopfprozess (3.2). Im Zweistufenprozess werden beide Reaktionsschritte weiterhin in verschiedenen Reaktoren durchgeführt, in diesem Fall in der Blasensäule sowie dem Rührkessel (3.2.1). Im Eintopfprozess erfolgen dagegen beide Reaktionen in einem Reaktor (3.2.2). Hier treten deutliche stärkere Quereinflüsse der Reaktionen auf, die ebenfalls in diesem Kapitel untersucht und diskutiert werden. Zuletzt erfolgten Voruntersuchungen zu einer Rezyklierungsmöglichkeit des homogenen Chemokatalysator Ru-Macho-BH (3.3). Da die Produkte u.a. in der kosmetischen Industrie eingesetzt werden, also keine Rückstände des Rutheniums verbleiben sollten, und die hohen Kosten des Katalysators zu hohen Produktions- bzw. Produktpreisen führt, ist es essentiell für einen zukünftigen wirtschaftlichen Prozess diesen effizient abtrennen und rezyklieren zu können.

### 3.1. Charakterisierung der Reaktionsschritte

Das Ziel des folgenden Abschnitt ist es die Reaktionsschritte Veresterung und Hydrierung zu charakterisieren und die Ergebnisse hieraus in die Etablierung der Prozessvarianten in Kapitel 3.2 einzubringen. Da die Veresterung von Myristylalkohol und Myristinsäure bereits durch Vor-

arbeiten bekannt ist [121, 122], erfolgten in dieser Arbeit nur wenige Untersuchungen hierzu (3.1.1). Es wurden lediglich für verschiedene *Candida antarctica* Lipase B (CalB) Immobilisate die Aktivität im untersuchten Myristylmyristatsystem ermittelt und verglichen sowie die Reaktionsparameter Katalysatorkonzentration, Temperatur und Substratverhältnis untersucht. Da dies insbesondere für die Etablierung des Eintopfprozesses wichtig ist, werden zudem verschiedene Möglichkeiten des Wasseraustrags im Rührkessel untersucht und in Relation zu den Ergebnissen in der Blasensäule gesetzt.

Für die Hydrierung werden zunächst die Aufbauten und das Sicherheitskonzept der Hydrierreaktoren vorgestellt (3.1.2.1). Diese stellen die Grundlage für die Durchführung von Hydrierungen dar. Beide Reaktorsysteme sind für unterschiedliche Untersuchungsziele geplant. So kann im kleineren System mit wenig Materialeinsatz und Zeitaufwand ein Screening der Reaktionsparameter erfolgen, der große Reaktor ermöglicht dagegen eine Probennahme und so einen detaillierteren Einblick in die Reaktion. Anschließend erfolgt auch hier eine Untersuchung von heterogenen Katalysatoren und eine Charakterisierung der Parameter Myristylalkoholmenge, Druck und Katalysatorkonzentration für die Hydrierung (3.1.2.3).

#### 3.1.1. Veresterung

Im folgenden Kapitel soll die enzymatische Veresterung der Myristinsäure mit Myristylalkohol untersucht werden. In Abbildung 3.1 ist dazu die Reaktionsgleichung dargestellt.

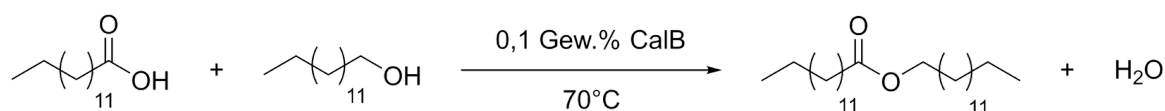


Abbildung 3.1.: Reaktionsschema der Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol zu Myristylmyristat und Wasser.

Vorgängerarbeiten konnten bereits zeigen, dass die CalB diese Veresterung katalysiert [121, 122]. Zudem weist sie bis 80 °C eine hinreichende Temperaturstabilität für diesen Prozess auf und ist ebenfalls in organischen und lösungsmittelfreien Systemen aktiv [23, 28, 40, 41]. Daher soll die CalB auch für diese Arbeit verwendet und lediglich verschiedene Immobilisate der CalB verglichen werden. Die Veresterung erfolgt ohne Lösungsmittel, also in der Schmelze der Substrate bzw. Produkte. Da der Schmelzpunkt der Säure mit 55 °C der höchste ist,

werden Reaktionstemperaturen von 60 °C verwendet. Das Nebenprodukt Wasser soll bereits während der Reaktion abgetrennt werden, um das Reaktionsgleichgewicht auf die Produktseite zu verschieben. Verschiedene Methoden zur Abtrennung des Wassers, insbesondere durch den Austrag mittels Luft, werden ebenfalls in diesem Kapitel vorgestellt und untersucht. Das Ziel ist es einen minimalen Aufwand für die Aufarbeitung nach der Reaktion zu benötigen. Daher soll als Aufarbeitung lediglich die Abtrennung der Lipase und gegebenenfalls die Regeneration des Austragmittels für das Nebenprodukt Wasser erfolgen.

Tabelle 3.1.: Spezifische Aktivitäten verschiedener CalB Immobilisate mit unterschiedlichen Trägermaterialien sowie Immobilisierungsmethoden in der Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol, in der mittleren Spalte die Herstellerangaben in [PLU·mg<sup>-1</sup>], rechts die gemessenen Werte in [U·mg<sup>-1</sup>] (Bachelorarbeit von Franziska Themnitz [123]), siehe auch Anhang Tabelle B.1.

Bindungsart	Immobilisat	spez. Aktivität [PLU·mg <sup>-1</sup> ]	spez. Aktivität [U·mg <sup>-1</sup> ]
adsorptiv	CalB immo	5,4	7,4 ± 0,9
	CalB immo plus	12,9	7,1 ± 0,9
	CalB immo 1090	11,2	12,4 ± 1,6
	CalB immo 5587	5,7	5,1 ± 0,5
	CalB immo 5872	3,5	3,0 ± 0,3
	CalB immo 8806	10,2	12,9 ± 1,4
kovalent	CalB immo 8285	12,0	13,8 ± 0,6
	CalB T2 150XL	15,0	23,2 ± 1,9
	CalBY T2 150	8,0	11,4 ± 0,2
	Fermase CalB 10000	10,0	3,4 ± 0,1
quervernetzt	CLEA 120-OM	11,0	8,5 ± 0,3

Bedingungen: Massenverhältnis der Substrate 1:1,  $m_{Ges} = 100$  g,  $m(\text{CalB}) = 0,1$  Gew.%,  $T = 70$  °C,  $U = 120$  rpm, Schüttelkolben

In der folgenden Untersuchung werden verschiedene CalB Präparate verglichen. Hierfür wurden Immobilisate mit verschiedenen Polymerträgern und Immobilisierungsarten ausgewählt, eine detaillierte Auflistung dieser ist im Anhang (siehe Tabelle B.1.) aufgeführt. Tabelle 3.1 zeigt die spezifischen Aktivitäten, die vom Hersteller angegeben werden, sowie die spezifischen Aktivitäten, die in der durchgeführten Untersuchung gefunden wurden. Da die von den Herstellern verwendeten PLU-Tests die Veresterung von der Fettsäure Laurinsäure mit 1-Propanol als Testreaktion nutzten (allgemeine Durchführung siehe Kapitel A.4.5), war ein tendenziell ähnliches

### 3. Ergebnisse und Diskussion

Aktivitätsverhalten der Präparate für das untersuchte, chemisch ähnliche Myristylmyristatsystem zu erwarten. Allerdings geben nicht alle Hersteller ihr Testvorgehen an. Abgesehen von CLEA Technologies (Delft, Niederlande) definieren sie aber einheitlich eine PLU Einheit als  $1 \mu\text{mol}$  Propyllaurat pro Zeit (min) und Masse der immobilisierten Enzyme (g) bei  $60^\circ\text{C}$ , sodass sie zumindest einen näherungsweisen Vergleich ermöglichen. Für die drei Präparate Fermase CalB 10000, CalB T2 150XL und CalB immo plus trifft dies allerdings nicht zu. Das Immobilisat CalB T2 150XL zeigt mit  $23,2 \text{ U/mg}$  eine höhere Aktivität als erwartet, das Präparat Fermase CalB 10000 weicht dagegen mit  $3,4 \text{ U/mg}$  zu schlechteren Aktivitäten ab und die CalB immo befindet sich mit  $7,4 \text{ U/mg}$  zwar im Mittelfeld, wurde aber durch die Herstellerangaben aktiver eingeschätzt.

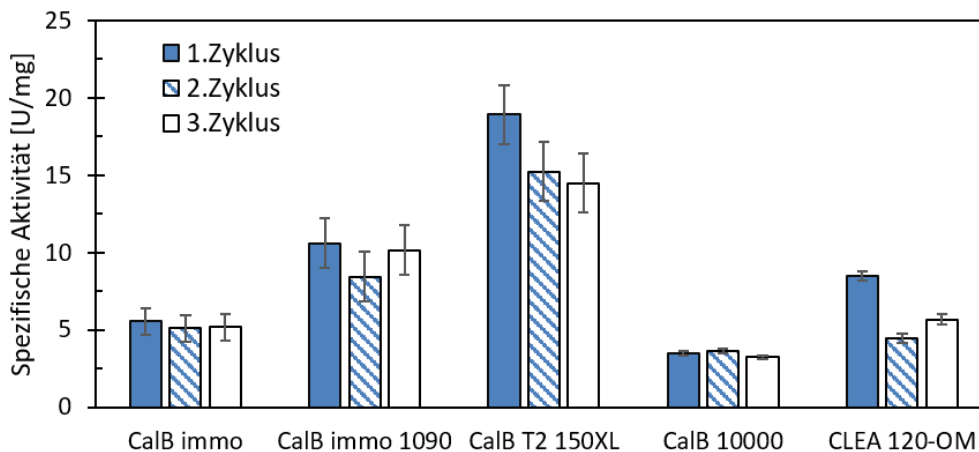


Abbildung 3.2.: Die spezifischen Aktivitäten der aktivsten CalB Präparate aus der ersten Untersuchung 3.1 über drei Recyclingzyklen (Bachelorarbeit von Franziska Themnitz [123]).

Bedingungen: Massenverhältnis der Substrate 1:1,  $m_{Ges} = 100 \text{ g}$ ,  $m(\text{CalB}) = 0,1 \text{ Gew.}\%$ ,  $T = 70^\circ\text{C}$ ,  $U = 120 \text{ rpm}$ , Lagerung in Substrat, Schüttelkolben

Um die Rezyklierbarkeit zu testen, wurden für eine weitere Untersuchung die Immobilisate CalB immo, CLEA 120-OM, Fermase CalB 10000, CalB T2 150XL sowie die CalB immo 1090 ausgewählt. CalB immo dient hierbei als Standard. Als Trägermaterial wird ein ähnliches zu dem von Novoyzm 435, welches in den Vorarbeiten genutzt wurde, verwendet [121, 122]. Bei den Cross-linked enzyme aggregate (CLEA) Immobilisaten handelt es sich um eine nicht trägerbasierte Immobilisierung. Die Immobilisierung erfolgt hier über eine Quervernetzung der Proteine. Fermase CalB 10000 weist zwar eine geringe Aktivität im Vortest auf, arbeitet aber als

einziges untersuchte Präparat mit einer kovalenten Bindung der Enzyme auf einem hydrophilen Träger. Das aktivste Immobilisat in der Voruntersuchung war CalB T2 150XL. CalB immo 1090 lag im oberen Mittelfeld der Aktivitätsverteilung. Daher werden beide ebenfalls in einer Rezyklisierung auf die langfristige Entwicklung der Aktivitäten getestet. Abbildung 3.2 zeigt für die erste Veresterung vergleichbare Aktivitäten zu denen im ersten Versuch (siehe Tabelle 3.1). In den zwei folgenden Reaktionszyklen zeigen alle Immobilisate Aktivitätsabnahmen, allerdings liegen alle Änderungen im Fehlerbereich, lediglich das Präparat CLEA zeigt eine Abnahme von 8,5 auf  $5,5 \pm 0,3$  U/mg. Diese deutliche Abnahme ist hier durch die Beschaffenheit des Immobilisats sowie der Prozessführung begründet. Da dieses Präparat pulverförmig vorliegt, erschwert dies eine Probennahme sowie den Austausch des Reaktionsgemisches ohne dabei Immobilisat auszutragen. Zudem lagerte es sich an der Reaktorwand, außerhalb sowie innerhalb der Reaktionslösung, ab, sodass ein kleinerer Anteil der eingesetzten Lipase als Katalysator zur Verfügung stand bzw. dessen Zugänglichkeit durch eine geringere Oberfläche erschwert wurde. Dies trat ebenfalls bei den Untersuchungen zur CalB T2 150XL auf, sodass auch hier die Abnahme der Aktivität von 18 U/mg im ersten Zyklus auf 14 U/mg im dritten Zyklus durch die Ablagerung an der Reaktorwand überlagert werden. Die geringe Aktivität der Fermase CalB 10000 war überraschend, allerdings ist durch den hydrophilen Träger das Enzym weniger zugänglich für die unpolaren Substrate. Zudem kann sich das Nebenprodukt Wasser an den hydrophilen Träger anlagern, sodass der Abtransport sowie die Zugänglichkeit der Substrate weiter erschwert wird. Im PLU-Test wird ein Propanol/Wasser-Gemisch als Lösungsmittel verwendet. Daher wird das Wasser in das Reaktionsgemisch eingelöst und es kommt zu geringeren Transportlimitierungen am Träger. Im lösungsmittelfreien Myristylmyristatsystem fehlt diese lösungsvermittelnde Komponente, sodass sich durch die schlechte Wasserlöslichkeit der Substrate ( $0,4 \cdot 10^{-4}$  mol/L für Myristinsäure bei 100 °C [124] und  $0,3 \cdot 10^{-6}$  g/g für Myristylalkohol bei 20 °C [125]) eine zweite wässrige Phase ausbildet, die bei hydrophoben Trägern in Tröpfchenform im Reaktionsgemisch vorliegt oder eben bei hydrophilen Trägern an den Träger anlagern kann. Auch Hilterhaus testete in seiner Arbeit verschiedene Immobilisate, von denen er drei selber herstellte [121]. In dem auch hier untersuchten Myristylmyristatsystem verglich er Novozym 435 sowie ein selbst hergestelltes Präparat mit Epoxy-Gruppen zur kovalenten Bindung der CalB. Allerdings fand er keinen wesentlichen Unterschied in den Aktivitäten der

### 3. Ergebnisse und Diskussion

beiden Präparate. Auch die Ergebnisse bei einem Einsatz von CLEA für die Veresterung von Laurinsäure und Polyglycerol-3 überzeugten in seiner Arbeit nicht. Hier zeigten diese Immobilisate mit 5,55 kU/g bzw. 0,81 kU/g deutlich geringere Aktivitäten als die freie CalB mit 8,43 kU/mg. CalB immo weist zwar nur eine Aktivität im mittleren Bereich der untersuchten Präparate auf, allerdings bleibt dessen Aktivität auch in weiterer Verwendung in der Veresterung stabil, daher wird in den Folgeuntersuchungen weiterhin das Immobilisat CalB immo verwendet.

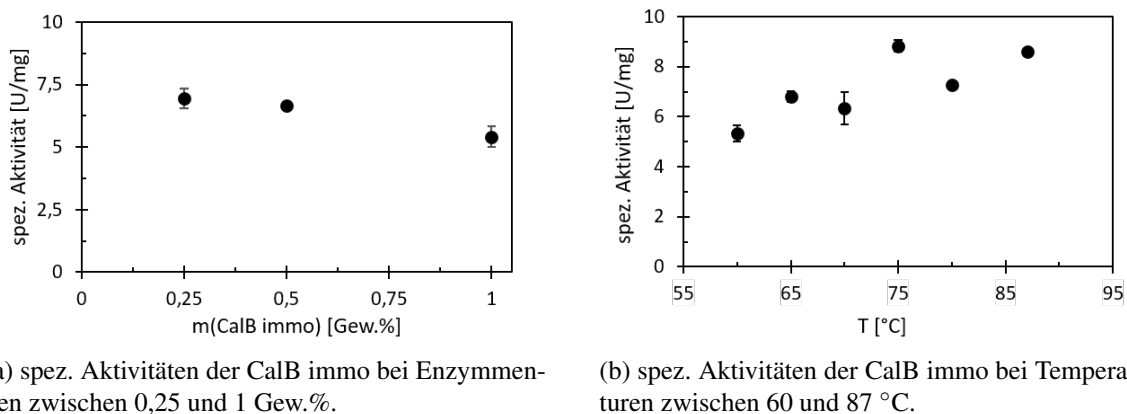


Abbildung 3.3.: Screening der Enzymmenge sowie der Reaktionstemperatur für die Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol im Rührkesselreaktor, angegeben sind die spezifischen Aktivitäten bis zu einem Umsatz von 10 % (Bachelorarbeit von Laurine Höttsch [126]).

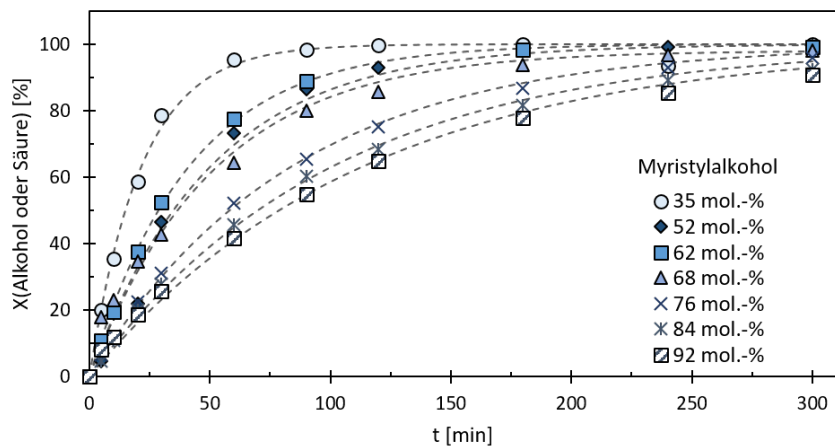
Bedingungen: Massenverhältnis der Substrate 1:1,  $m_{Ges} = 100$  g,  $U = 500$  rpm, Rundkolben, CalB Mengen:  $m(\text{CalB}) = 0,25 - 1$  Gew.%,  $T = 57$  °C, Temperatur:  $m(\text{CalB}) = 1$  Gew.%,  $T = 60 - 87$  °C, Doppelbestimmung

Zudem wurde ein Screening der Enzymmenge sowie der Reaktionstemperatur durchgeführt (siehe Abbildung 3.3). Die Enzymmengen wurden hierbei zwischen 0,25 Gew.%, 0,5 Gew.% und 1 Gew.% variiert. In Abbildung 3.3a sind die ermittelten spezifischen Aktivitäten zu sehen. Diese fallen zu höheren Enzymmengen leicht von 6,9 U/mg bei 0,25 Gew.% auf 5,4 U/mg bei 1 Gew.% ab. Allerdings wäre bei einem Vergleich der spezifischen Aktivität ein konstanter Verlauf zu erwarten, da bei der Berechnung der spezifischen Aktivität die Werte auf die eingesetzte Enzymmenge normiert werden. Eine Abweichung hiervon spricht für eine Transportlimitierung. Im vorliegenden Fall ist dies auf einen geringeren Energieeintrag bei der Veresterung mit 1 Gew.% CalB immo zurückzuführen. In den nachfolgenden Untersuchungen wurde daher ein KPG-Rührer mit Propellerrührblättern verwendet. Da im Folgenden ein recht schneller Umsatz gewünscht ist, wird mit 1 Gew.% CalB immo weitergearbeitet. Für einen späteren industriellen

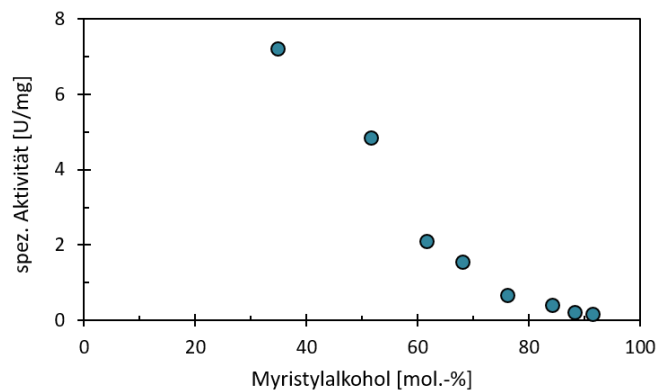
Prozess, muss hier allerdings eine Kostenabschätzung zur Abwägung der höheren Kosten für den Katalysator (1.211 €/kg [127]) oder der Kosten für längere Reaktionszeiten durchgeführt werden.

Für das Temperaturscreening wurden Temperaturen zwischen 60 °C und 87 °C getestet (siehe Abbildung 3.3b). Die gefundenen spezifischen Aktivitäten steigen von 5,3 U/mg bei 60 °C auf 8,8 U/mg bei 75 °C an. Bei höheren Temperaturen verändert sich die Aktivität nicht mehr wesentlich. Die beiden Ausreißer bei 70 °C und 80 °C traten durch besonders starkes Ablagern der CalB immo Partikel an der Reaktorwand auf, da sich so die Menge der aktiven Enzyme in der Reaktionslösung verringerte. Eine ähnliche Entwicklung fand Hilterhaus bei dem Einsatz von Novozym 435 nicht. Eine Änderung der Reaktionstemperatur von 75 °C auf 95 °C brachte in seiner Untersuchung eine Aktivitätssteigerung von 7 kU/g auf 11,5 kU/g mit sich [121]. Diese Untersuchungen führte er allerdings im Blasensäulenreaktor durch, in dem der Energieeintrag über die Luft bei höheren Temperaturen durch die niedrigere Viskosität des Reaktionsmediums steigt. Um die CalB dennoch in den folgenden Blasensäulenversuchen vor Deaktivierung zu schützen, soll eine möglichst geringe Reaktionstemperatur gewählt werden. Die untere Limitierung im untersuchten System sind die Schmelzpunkte der Substrate und Produkte. Diese sind für die Myristinsäure 54,4 °C, für Myristylalkohol 38 °C und für den Ester 37,4 °C, sodass eine Reaktionstemperatur von etwa 60 °C für die Veresterung gewählt wurden.

Im Folgenden erfolgt die Untersuchung des Einflusses verschiedener Startsubstratkonzentrationen auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Veresterung in der Blasensäule. Eine Blasensäule ermöglicht es die Reaktion ohne Rühren durchzuführen. Die eingetragene Luft bewirkt eine Durchmischung sowie den Austrag des Nebenprodukts Wassers bei geringen Scherkräfte gegenüber der Lipase und weniger Abrieb der Polymerträger. Aus den Arbeiten von Hilterhaus und Müller wurden hierbei die Reaktionsparameter Gesamtmasse des Reaktionsgemisch sowie die Höhe des Luftvolumenstroms übernommen [121, 122]. Eine klassische Untersuchung der Aktivitäten in denen eine Substratkonzentration konstant gehalten und die zweite variiert wird, ist hier nicht möglich, da die Veresterung im lösungsmittelfreien System durchgeführt wird und bei einer Änderung der einen Substratmenge sich die zweite ebenfalls ändert. In der hier vorgestellten Untersuchung wurden die Myristylalkoholkonzentrationen zwischen 35 mol.-% und 92 mol.-% variiert. Abbildung 3.4 zeigt dazu die Umsatz-Zeit-Verläufe sowie die spezifi-



(a)



(b)

Abbildung 3.4.: Veresterung von Myristinsäure und Myristylalcohol bei verschiedenen Substratverhältnissen zwischen 35 mol.-% und 92 mol.-% Myristylalcohol durchgeführt im Blasensäulenreaktor a) Umsätze beziehen sich auf die Alkoholkonzentration, bei 35 mol.-% auf die Säurekonzentration, b) spez. Aktivität berechnet über die Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten.

Bedingungen:  $m_{Ges} = 120$  g,  $m(\text{CalB immo}) = 1$  Gew.%,  $T = 60$  °C,  $\dot{V} = 1,5$  L/min,  $t = 300$  min

schen Aktivitäten. Die Umsätze wurden auf die Alkoholkonzentration bezogen, lediglich bei dem einzigen Test im Alkoholunterschuss (35 mol.-%) beziehen sich die Umsätze auf die Säurekonzentrationen. In den Verläufen ist zu erkennen, dass die Reaktionsgeschwindigkeit mit zunehmenden Alkoholmengen sinkt. Während bei einem Alkoholanteil von 35 mol.-% nahezu Vollumsatz nach 120 min erreicht wird, wird bei einem gleichen Anteil von Säure und Alkohol dies erst nach 180 min erreicht. Bei einem hohen Alkoholanteil von 92 mol.-% kann innerhalb des Untersuchungszeitraum von 5 h kein Vollumsatz erzielt werden. Dieses Verhalten ist für Lipasen bereits bekannt. So konnte Müller für das gleiche Reaktionssystem in Rührkesselversuchen ein Optimum der spezifischen Aktivität bei einem leichten Unterschuss des Alkohols mit einem Molanteil von 0,4 mol/mol finden [122]. Dies stellt zunächst kein Problem dar, allerdings wird in Kapitel 3.2.1 der inhibierende Einfluss der Myristinsäure auf die Hydrierung diskutiert. Um daher weiterhin keine Aufarbeitung zwischen Veresterung und Hydrierung zu benötigen, kann die Veresterung nicht im Überschuss der Myristinsäure durchgeführt werden, sodass für Folgeuntersuchungen ein äquimolares Substratverhältnis gewählt wird.

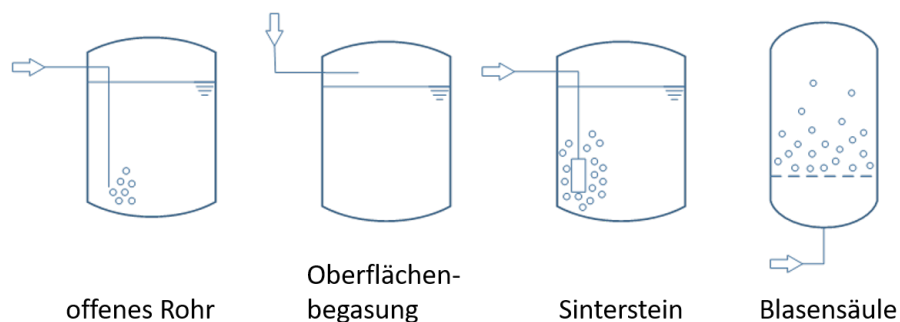


Abbildung 3.5.: Schematische Darstellung der verschiedenen Begasungsarten.

Hilterhaus konnte zeigen, dass die Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol in der Blasensäule effizienter verläuft als im Rührkessel- oder Festbettreaktor [121]. In Hinblick auf den Eintopfprozess sollen im Folgenden verschiedene andere Möglichkeiten zum Wasserausstrag im Rührkesselreaktor untersucht werden. Hierzu wurden in einem offenen Reaktorsystem der Einsatz von Molsieb und Begasungen über die Oberfläche, eines offenen Rohres und zweier Sintersteinen mit unterschiedlichen Porengrößen sowie der Blasensäule verglichen (siehe 3.5). Es besteht zudem die Möglichkeit das Wasser über Vakuum zu entfernen, dies wurde hier ebenfalls getestet. Da allerdings durch die Probennahme der Druck deutlich schwankte, sind die

### 3. Ergebnisse und Diskussion

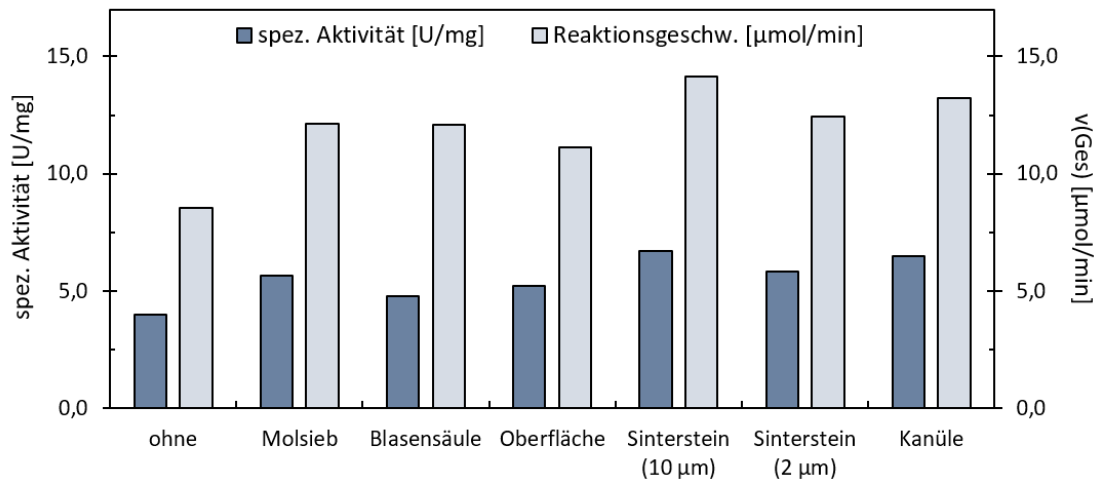


Abbildung 3.6.: spezifische Aktivitäten und Reaktionsgeschwindigkeiten der Veresterung bei unterschiedlichen Methoden zum Wasseraustrag insbesondere über verschiedene Begasungsvarianten (Bachelorarbeit von Laurine Höttsch [126]).

Bedingungen: Massenverhältnis der Substrate 1:1,  $m_{Ges} = 100$  g, bei Blasensäule 120 g,  $m(\text{CalB immo}) = 1$  Gew.%,  $T = 57$  °C,  $\dot{V} = 1,5$  L/min,  $U = 500$  rpm, Rundkolben, Reaktionsgeschwindigkeit wurde bei einem Umsatz von 99 % ermittelt, bei Sinterstein Porengröße angegeben, Einfachbestimmung

Ergebnisse dieses Versuchs nicht aussagekräftig, sodass auf diese Möglichkeit des Wasseraustrags nicht weiter eingegangen wird. Abbildung 3.6 zeigt die spezifischen Aktivitäten, die bis zu einem Umsatz von 10 % bestimmt wurden, sowie die mittleren Reaktionsgeschwindigkeiten bis zu einem Umsatz von 99 %. Ohne aktiven Wasseraustrag erreicht die CalB eine Aktivität von 4 U/mg und eine Gesamtreaktionsgeschwindigkeit von  $8,5 \mu\text{mol/min}$  und dient damit als Referenzwert für die anderen Werte. Die höchsten spezifischen Aktivitäten wurden bei einem Einsatz des Sintersteins mit einer Porengröße von  $10 \mu\text{m}$  und der Kanüle mit  $6,7$  U/mg und  $6,5$  U/mg gefunden. Allerdings liegen alle ermittelten Werte nah beieinander, die niedrigste spezifische Aktivität liegt hier bei  $4,7$  U/mg bei einer Durchführung in der Blasensäule. Die höchsten Reaktionsgeschwindigkeiten sind ebenfalls bei dem Einsatz der Kanüle oder dem Sinterstein ( $10 \mu\text{m}$  Poren) mit  $13$  und  $14 \mu\text{mol/min}$  zu finden. Allerdings weist die Begasung über die Oberfläche die niedrigste Gesamtreaktionsgeschwindigkeit mit  $11 \mu\text{mol/min}$  auf. Die Blasensäule lag dabei im Mittelfeld mit  $12$  U/mg. Diese Ergebnisse zeigen die effektivere Wasseraustragung über eine Begasung in das Reaktionsmedium im Vergleich zur Oberflächenbegasung. Im Vergleich ist die Blasensäule nicht deutlich effektiver als die anderen Begasungsvarianten, allerdings muss hierbei beachtet werden, dass der höhere Energieeintrag im Rührkessel die höhere Reaktionsge-

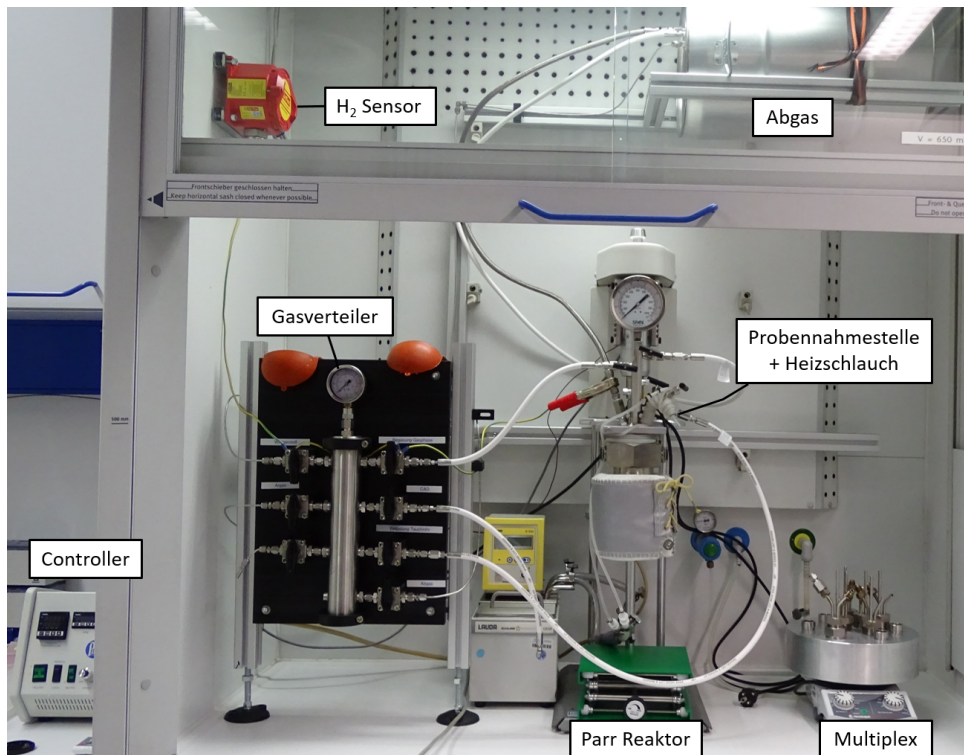
schwindigkeit bewirkt. Die Reaktionsgemische im Rührkessel werden zum einen durch Rührfische, zum anderen aber auch über die Begasung durchmischt, in der Blasensäule dagegen nur durch die Begasung. So erfolgt der Energieeintrag der Reaktionen im Rührkessel auf zwei Wegen, was zu einer effizienteren Durchmischung bzw. einem höheren Stofftransport und somit einer höheren Reaktionsgeschwindigkeit führt. Dies hat, neben den bereits genannten Nachteilen von Abrieb und hohen Scherkräften, aber auch den Nachteil höherer Kosten, sodass die Effizienz ohne den Einsatz eines Rührers im Rührkessel ebenfalls verglichen werden müsste. Das Molsieb liegt mit den Werten 5,6 U/mg und 12  $\mu\text{mol}/\text{min}$  im Mittelfeld der untersuchten Methoden. Allerdings bewirkt ein Einsatz von Molsieb im Rührkessel zusätzlich Abrieb der CalB Träger sowie des Molsiebs selbst. Zudem ist die Rückgewinnung teurer, da eine weitere Komponente abgetrennt werden muss, sollte es, wie in dieser Arbeit, nicht im Festbettreaktor realisiert werden können. Auch eine Abtrennung der CalB Partikel vom Molsieb stellt eine zusätzliche Herausforderung dar, wäre aber nötig, da das Molsieb für die Reaktivierung erhitzt werden muss und dies zu einer Deaktivierung der CalB führen würde. Insgesamt konnte also gezeigt werden, dass es gute Alternativen zur Blasensäule gibt, solange diese aber eingesetzt werden kann, bleibt sie die Methode der Wahl. Sie bewirkt weniger Abrieb der CalB Träger und ermöglicht eine gleichzeitige Durchmischung des Reaktionsmediums sowie den Austrag des Wassers. Ebenfalls werden, abgesehen von Luft, keine zusätzlichen Substanzen zur Wasserabtrennung, die aufwendig abgetrennt werden müssen, benötigt.

#### 3.1.2. Hydrierung

##### 3.1.2.1. Aufbau der Reaktoren

Um Hydrierungen unter erhöhtem Wasserstoffdruck durchzuführen, wurden zwei Reaktorsysteme etabliert. Das erste System (Multiplex-System) besteht aus sechs 20 mL großen Reaktoren und ermöglicht bei geringem Materialbedarf und einfachem Aufbau Reaktionsparameter zu untersuchen. Das zweite System (Parr Reaktor) ist ein 450 mL großer Reaktoraufbau, der auch Probennahmen, das Hinzufügen von Feststoffen während der Reaktion, eine kontinuierliche Begasung und die Erstellung eines Temperaturprogramms ermöglicht. Beide Systeme werden über eine Gasverteilerstation gespeist und das Abgas beider Systeme wird in ein Auffangbehälter geleitet, woraus das Gas in den Abzug entweichen kann (Abbildung 3.7). Beim Reißen der Berstscheibe bietet dieser zudem Schutz vor austretender Flüssigkeit sowie dem Druckstoß und dem damit verbundenen möglichen Lösen der Schläuche.

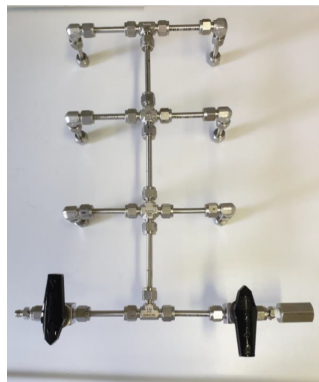
Bei den kleineren Reaktoren, Multiplex-Reaktoren, die im Detail in Abbildung 3.7b zu sehen sind, handelt es sich um einen Eigenbau des Lehrstuhls für Technische Chemie der Technischen Universität Dortmund. Dieses System wird über eine Magnetheizplatte mit Temperaturregler der Firma Heidolph (Schwabach, Deutschland) gerührt sowie beheizt. Die Übertragung der Temperatur erfolgt über einen Aluminiumblock mit einer kleinen Einlassung für den Temperaturregler und 6 großen Einlassungen für die Reaktoren. Diese sind kreisförmig um die Magnetplatte angeordnet, um eine Durchmischung mit Magnetrührstäbchen zu gewährleisten. Die Reaktorzyylinder werden über eine 25 mm Mutter mit dem Deckel verschlossen, welcher mit drei angeschweißten 4 mm Rohren ausgestattet ist. Daran befindet sich der Berststopfen mit einem Nennberstdruck von  $70 \text{ bar} \pm 10 \%$ . Es wurde sich hierbei gegen Berstscheiben entschieden, da ein fertiges System, wie die Berststopfen, leichter einzubauen ist und so Undichtigkeiten sowie Sicherheitsrisiken verhindert werden können. Zum anderen befinden sich dort Ventile, um das Aufdrücken des Wasserstoffs sowie z. B. eine Zugabe von Flüssigkeiten auch nach dem Verschließen der Reaktoren zu ermöglichen. Um gleichzeitig Gase auf alle sechs Reaktoren aufgeben zu können, wurde ein Verteiler aus 4 mm Rohr gebaut (siehe Abbildung 3.7c). An diesen können bis zu sechs Reaktoren sowie die Zu- und Ableitung der Gase angeschlossen werden, bei weniger Reaktoren ist es möglich die Anschlüsse über Blindstopfen zu verschließen.



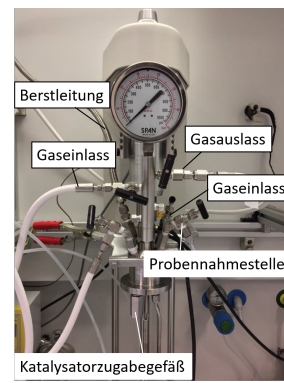
(a) Übersicht über den Gesamtaufbau der Hydrieranlage.



(b) Einer von sechs 20 mL Multiplex Reaktoren.



(c) Gasverteiler der Multiplexe.



(d) Reaktorkopf des 450 mL Reaktors.

Abbildung 3.7.: Übersicht über den Hydrierstand mit Gasverteilerstation für Argon und Wasserstoff, 450 mL Rührkesselreaktor mit Controller und Heizbad für Probennahmestelle, sechs 20 mL Rührkesselreaktoren, Abgasbehälter und Wasserstoffsensor.

Der größere Reaktor ( siehe Abbildung 3.7a und 3.7d) ist ein „Mini Bench Top“Reaktor von Parr Instruments (Moline, Illinois, USA). Dieser ist mit einem Überkopfmagnetrührer mit Schrägblattrührer, einem thermogekoppelten Heizmantel sowie Anschlüsse für den Gaseinlass (Oberfläche (siehe V15 in Abbildung 3.8) und Tauchrohr (V14)) sowie Auslass (V16), eine Probennahmestelle (V17), einem Manometer, einem Katalysatorzugabegeräß sowie der Berstscheibe (Nennberstdruck 69 bar  $\pm$  5 %) ausgestattet. Die Probennahmestelle wurde für das Myristylalkoholsystem über einen Wasserschlauch und angeschlossenes Heizbad auf 80 °C erwärmt. Gesteuert werden die Parameter Temperatur und Rührergeschwindigkeit über einen Controller der Firma Parr. Zudem ist er mit einem Standardzylinder von Parr sowie einem Zylinder mit Anschlussmöglichkeit einer FTIR-Sonde ausgestattet.

Die Gasversorgung beider Reaktoren erfolgte über eine Verteilerstation (V6 - V12), welche eine übersichtliche und sichere Nutzung der Gase gewährleistet. Die Argonflasche ist direkt über einen Druckminderer mit ihr verbunden (V4, V5 und V7), die Wasserstoffflasche dagegen über zwei Druckminderer (in Gasflaschenschrank (V2) und Abzug (V3) (max. Vordruck 60 bar und max. Hinterdruck/Arbeitsdruck 50 bar)) sowie einem Magnetventil (V18) und einem Überdruckventil (V19). Ein drittes Ventil (V8) der Verteilerstation ermöglicht den Anschluss weiterer Gase oder die Entnahme der Gase unabhängig der Reaktoren. In die Reaktoren werden die Gase über die Gaseinlässe am Parr Reaktor (Oberfläche (V12 und V15) und Tauchrohr (V11 und V14)) oder des Verteilers der Multiplexe gegeben. Zudem ist das Katalysatorzugabegeräß des Parr Reaktors an die Verteilerstation (V10 und V13) angeschlossen, da es zum Öffnen Überdruck benötigt. Um unabhängig der Reaktoren den Druck in der Verteilerstation zu reduzieren, wurde hier ebenfalls ein Gasauslass (V9) installiert. Dieser ist, wie die Gasauslässe der Reaktoren, mit dem Auffangbehälter im Abzug verbunden. Eine Platte innerhalb des Verteilers ermöglicht eine vollständige Mischung der Gase innerhalb dessen, sodass keine Toträume entstehen, die zu einer Rückvermischung der Gase führen.

In Abbildung 3.8 ist das Fließdiagramm des Aufbaus mit Parr Reaktor und Sicherheitssystem des Wasserstoffs zu sehen. Dieses besteht im wesentlichen aus einem Gaswarnsystem der Firma Extox (Unna, Deutschland) und zwei Wasserstoffsensoren im Gasflaschenschrank und Abzug. Diese lösen bei 20 % sowie 40 % der unteren Explosionsgrenze (untere Explosionsgrenze (UEG)) von Wasserstoff (4 Vol.%) aus. Bei der ersten Warnstufe bei 20 % erscheint ein

optisches Warnsignal (gelbes Blinklicht) an der Labortür (innen und außen). Bei der zweiten Stufe bei 40 % ertönt zudem ein Horn, die Pfortnerloge wird informiert und das Magnetventil der Wasserstoffleitung wird geschlossen, sodass die Wasserstoffversorgung unterbrochen ist. Der Gasflaschenschrank ist ebenfalls mit einer Absaugung ausgestattet, sodass sich bei einem Gasleck zwischen Flasche und Magnetventil kein Wasserstoff im Schrank ansammeln kann. Zudem ist hinter dem Druckminderer ein Überdruckventil angebracht, der bei Drücken über 55 bar öffnet und so eine zu hohe Druckbelastung der darauffolgenden Geräte verhindert.

Damit der Abgasbehälter für die Abgase (siehe Abgas in Abbildung 3.8) ein offenes mit dem Abzug verbundenes System bleibt, wurde eine größere Öffnung zur Abzugsrückwand und einige kleinere Öffnungen auf der oberen Seite angebracht, sodass Wasserstoff ungehindert aus dem Behälter entweichen kann. Trotzdem bietet der Behälter Schutz vor den Auswirkungen eines Auslösen der Berstscheibe, was mit Austritt von heißen Flüssigkeiten sowie dem Losreißen der Schläuche verbunden sein kann.

Das letzte Sicherheitsrisiko ist die elektrostatische Aufladung des Aufbaus und eine damit verbundene Funkenbildung. Dies wird in dem Aufbau über eine geerdete Klemme am Parr Reaktor und der Verteilerstation unterbunden.

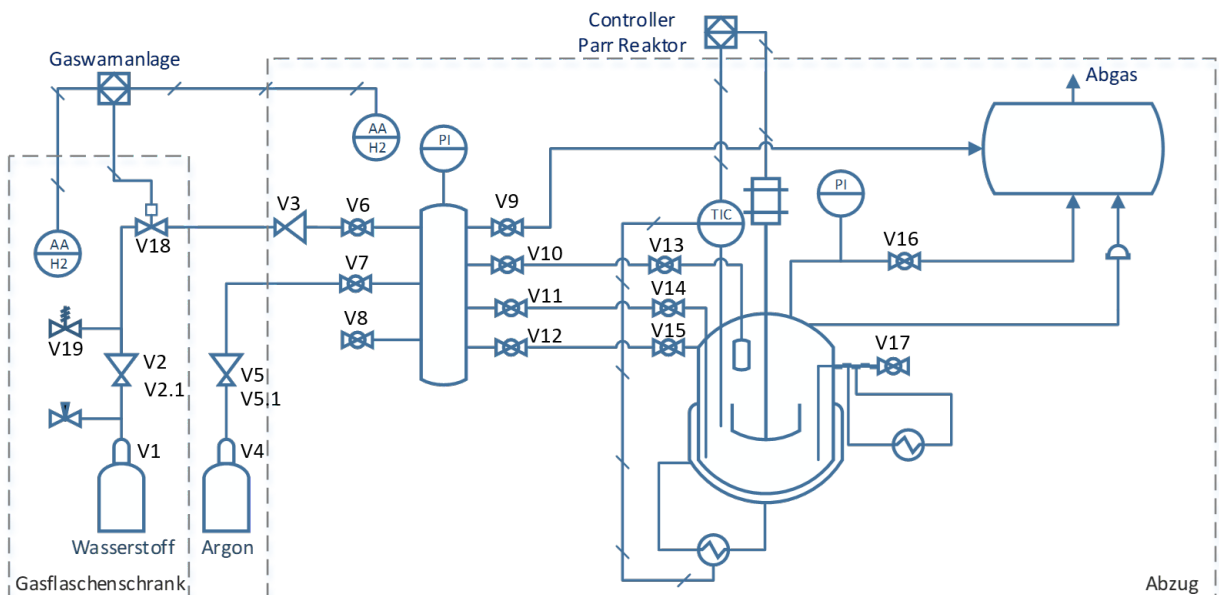


Abbildung 3.8.: R&I Fließbild des Hydrierstands mit 450 mL Rührkesselreaktor und Gaswarnsystem.

#### 3.1.2.2. Standardarbeitsanweisung Parr Reaktor

1. Chemikalien in den Zylinder füllen
2. Reaktor zusammenbauen
  - a. Zylinder an den Reaktorkopf halten
  - b. Erste Backe anlegen (dann kann der Zylinder auch ohne festhalten hängen)
  - c. Zweite Backe anlegen und beide verbinden
  - d. Schrauben mit Schraubenschlüssel handfest anziehen
  - e. Heizmantel umlegen und festbinden
  - f. Wasserschlauch des Thermostaten um Reaktorkopf und Probenahmestelle wickeln (falls Probenport beheizt werden muss)
  - g. Alufolie über den Wasserschlauch legen
3. Kontrollieren, dass alle Ventile (V1 - V17) geschlossen sind
4. Begasungsschlauch (Verteilerstation - Reaktor) und Abgasschlauch (Reaktor - Abgasbehälter) an den Reaktor anschließen
5. Kontrollieren, dass der Schlauch der Berstscheibe am Reaktor angeschlossen ist
6. System und Reaktor mit Argon spülen
  - a. Argonflasche öffnen (V4)
  - b. Feinventil (V5) regeln bis min. 10 bar erreicht ist, besser noch der spätere Reaktionsdruck
  - c. Rotes Ventil (V5.1) öffnen (Argon steht bis zur Verteilerstation)
  - d. Argonventil (V7) an der Verteilerstation langsam öffnen bis Druck erreicht ist
  - e. Argonventil (V7) wieder schließen
  - f. Abgasventil (V9) vorsichtig öffnen und nach Druckentlastung wieder schließen
  - g. Argonventil (V7) wieder vorsichtig öffnen

- h. Begasungsventil (V11 oder V12) zum Reaktor öffnen
  - i. Vorsichtig Tauchrohrventil (rechts hinten) (V14) oder Ventil zur Gasphase (V15) am Reaktor öffnen bis Druck erreicht ist
  - j. Tauchrohrventil (V14) oder Gasphasenventil (V15) wieder schließen
  - k. kurzen Moment warten
  - l. Abgasventil (V16) am Reaktor öffnen und nach Druckentlastung wieder schließen
  - m. i. bis l. dreimal wiederholen
  - n. Argonventil (V7) an der Verteilerstation schließen
  - o. Abgasventil (V9) an der Verteilerstation vorsichtig öffnen und Druck entlassen
7. Wasserstoff aufgeben
- a. Wasserstoffflasche (V1) öffnen
  - b. Brauchgasventil (V.2) am Druckminderer öffnen
  - c. Feinventil (V2.1) an Druckminderer bis zum gewünschten Druck öffnen
  - d. Ventil (V3) an Abzug auf On stellen und Feinventil (V3) bis zum gewünschten Druck öffnen
  - e. Wasserstoffventil (V6) an Verteilerstation langsam öffnen
  - f. Druck kontrollieren
  - g. Falls der Druck nicht richtig ist
    - i. Wenn Druck zu niedrig: Druck an Feinventil im Flaschenschrank (V2) oder am Abzug (V3) höher drehen
    - ii. Wenn Druck zu hoch: Feinventil am Anzug (V3) kleiner drehen, Druck über Abgasventil (V9) an der Verteilerstation etwas ablassen, erneut kontrollieren und evtl. wiederholen (falls Druck immer noch zu hoch) oder Feinventil am Abzug (V3) etwas höher stellen (falls Druck nun zu niedrig)
  - h. Begasungsventil (V11 oder V12) an der Verteilerstation öffnen

- i. Tauchrohrventil (V14) oder Ventil zur Gasphase (V15) am Reaktor langsam und vorsichtig öffnen
  - j. Druck erneut kontrollieren, ansonsten nachregeln wie in g. beschrieben (Druckablass erfolgt allerdings nun über das Abgasventil (V16) des Reaktors! Ansonsten wird die Probenlösung in die Verteilerstation gezogen.)
  - k. Tauchrohrventil (V14) oder Ventil zur Gasphase (V15) am Reaktor schließen
  - l. Wasserstoffflasche (V1) schließen
  - m. Abgasventil der Verteilerstation (V9) vorsichtig öffnen und Gas komplett ablassen
  - n. Abgasventil (V9) schließen
  - o. Alle Ventile (V2, V2.1, V3, V6) des Wasserstoffsystems schließen
8. System mit Argon spülen
- a. Argonventil (V7) an der Verteilerstation öffnen und Verteilerstation und Begasungsschlauch mit Argon fluten
  - b. Argonventil (V7) schließen
  - c. Abgasventil (V9) an der Verteilerstation vorsichtig öffnen
  - d. sobald Druck entlassen ist Abgasventil (V9) schließen
  - e. a.-d. dreimal wiederholen
  - f. Argonflasche (V4) schließen
  - g. Argonventil am Verteiler (V7) öffnen und Abgasventil (V9) öffnen
  - h. Sobald Druck komplett entlassen ist, alle Ventile (V5, V5.1, V7, V9, V11, V12, V14, V15) schließen
9. Probe nehmen:
- a. Voraussetzung: Druck auf Reaktor vorhanden
  - b. Probenahmeventil am Reaktor (vorne rechts) (V17) vorsichtig öffnen und Becherglas oder ähnliches davor halten um eine Vorprobe zu nehmen

- c. Ventil (V17) schließen
- d. Probenahmegefäß drunter halten
- e. Ventil (V17) erneut öffnen
- f. Sobald genug Probe genommen wurde, Ventil (V17) schließen
- g. Hinweis: Der Probenaustritt lässt sich gut über die vorsichtige Öffnung des Ventils (V17) kontrollieren. Daher möglichst langsam und vorsichtig öffnen. Dennoch Vorsicht vor spritzenden und heißen Flüssigkeiten.

10. Ablassen des Drucks am Reaktor

- a. Abgasventil (V16) des Reaktor (vorne am Manometer) vorsichtig öffnen
- b. Druck vollständig ablassen und Ventil (V16) wieder schließen
- c. Argonflasche (V4) öffnen
- d. Feinventil (V5) auf ca. 10 bar Druck regeln und alle Ventile (V5.1, V7) bis zur Verteilerstation vorsichtig öffnen und Druck am Manometer kontrollieren
- e. Begasungsventile (V11 oder V12 und V14 oder V15) zum Reaktor öffnen und nach Druckaufgabe wieder schließen
- f. Abgasventil (V16) am Reaktor öffnen und Druck vorsichtig ablassen
- g. Ventil (V16) wieder schließen
- h. e.-g. min. dreimal wiederholen und am Ende kontrollieren, dass Reaktorventile (V14, V15) geschlossen sind
- i. Argonflasche (V4) schließen
- j. Abgasventil (V9) an der Verteilerstation öffnen und Druck im gesamten System entlassen
- k. Alle Ventile (V5, V5.1, V7, V11, V12) schließen

11. Abbau des Reaktors

- a. Reaktor auf 60 °C abkühlen lassen, dabei ein Ventil z.B. V16 geöffnet lassen, damit kein Unterdruck entsteht

- b. Temperatur- und Rührregler ausschalten
  - c. Heizmantel und Wasserschlauch abnehmen (Vorsicht der Heizmantel kann innen noch warm/heiß sein)
  - d. Schrauben an den Backen lösen und Backen abnehmen (Zylinder festhalten)
  - e. Zylinderinhalt umfüllen
  - f. Zylinder mit Ethanol füllen
  - g. Reaktor wieder zusammenbauen (siehe 2.a. bis 2.f.)
  - h. Auf 60 °C aufheizen
  - i. Argon aufpressen (siehe 10.c. bis e.)
  - j. Probenahmestelle spülen (siehe 9.b und c.)
  - k. Argondruck ablassen (siehe 10.f., g., i., j., k.)
  - l. Abbau des Reaktors siehe 11.b. bis e.
  - m. Zylinder und Kopf mit Ethanol und Aceton spülen (abhängig von Reaktionsgemisch)
12. Hinweis: Sollte der Druck an den Manometern der Verteilerstation und/oder des Reaktors nicht mit dem eingestellten Druck übereinstimmen, ist im System ein Leck und es sollte nicht benutzt werden bis die Leckage behoben wurde. Möglich ist auch ein Zusetzen des Gasfilters vom Wasserstoff (hinten links im Abzug), dieser muss dann gewechselt werden.

## 3.1.2.3. Reaktionscharakterisierung

Nachfolgend zur biokatalytischen Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol, erfolgte die Charakterisierung der chemokatalysierten Hydrierung des Zwischenproduktes Myristylmyristat mit dem Katalysator Ru-Macho-BH (siehe Abbildung 3.9).

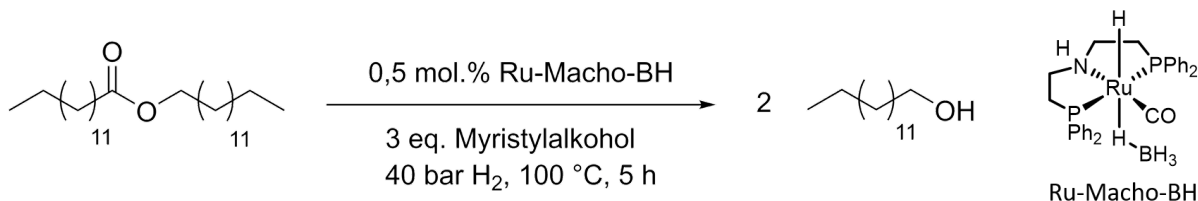


Abbildung 3.9.: Reaktionsschema der Hydrierung von Myristylmyristat zu Myristylalkohol und die chemische Struktur des Katalysators Ru-Macho-BH.

Tobias Betke, Kooperationspartner (AK Gröger, Uni Bielefeld), verwendete für die Hydrierung Standardbedingungen von 100 °C, 50 bar Wasserstoffdruck, 18 h Reaktionszeit und 0,5 mol.% des Ru-Macho-BH und gab 3 Äquivalente des Myristylalkohols zu [128]. Diese Bedingungen wurden für die eigenen Untersuchungen mit folgenden Änderungen übernommen: Der Wasserstoffdruck wurde auf 40 bar reduziert, da 50 bar dem nutzbaren Maximum der Hydrieranlage in Hamburg entspricht. Ebenfalls wurde die Reaktionszeit auf 5 h verkürzt, da bei 18 h Reaktionszeit Vollumsatz erreicht werden würde und so keine Effizienzsteigerung bei Veränderung der Reaktionsparameter ermittelt werden kann.

Da für die Hydrierung des Myristylmyristats keine Chemo- oder Regioselektivität beachtet werden muss, wurden neben dem homogenen Ru-Macho-BH auch heterogene Palladium- und Rutheniumkatalysatoren getestet. Letztere sind oft wenig selektiv, bieten aber die Vorteile leichter von dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden zu können und oft kostengünstiger zu sein (Ru-Macho: 159  $\frac{\text{€}}{\text{g}}$ , Pd/C: 24,3  $\frac{\text{€}}{\text{g}}$ , Ru/C: 8,7  $\frac{\text{€}}{\text{g}}$  [129–131]). Um die Katalysatoren unter den benötigten Bedingungen für die jeweilige Katalysatorart zu vergleichen, wurden jeweils für die heterogenen und dem homogenen Katalysator andere Bedingungen gewählt. Dem Ansatz des Ru-Macho-BH wurden drei Äquivalente Myristylalkohol zugesetzt, da Voruntersuchungen des Kooperationspartners eine schlechte Löslichkeit des Ru-Macho-BH und daher schlechte Umsätze der Hydrierung zeigten. Da heterogene Katalysatoren kein Lösungsmittel benötigen, wird bei diesen Ansätzen auf eine Zugabe des Myristylalkohols verzichtet. Zudem wurden für die

### 3. Ergebnisse und Diskussion

Ansätze der heterogenen Katalysatoren der höchstmögliche Druck von 50 bar gewählt, um eine Wasserstofflimitierung möglichst auszuschließen. Alle weiteren Bedingungen wurden gleich gehalten, ebenso wurde Myristylmyristat aus dem gleichen Syntheseansatz verwendet.

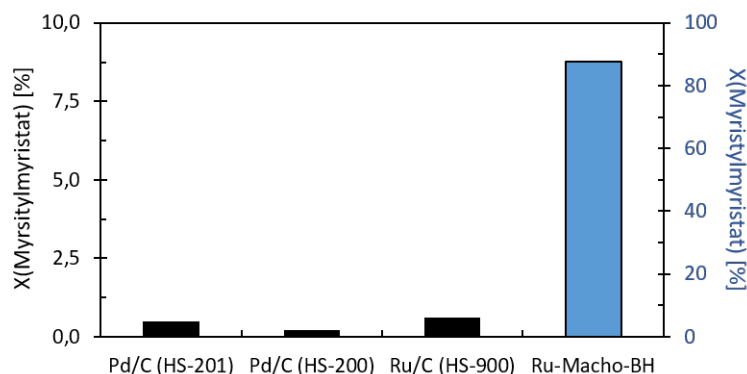


Abbildung 3.10.: Umsatz von Myristylmyristat bei Einsatz von heterogenen Palladium und Ruthenium Katalysatoren sowie dem homogenen Ru-Macho-BH.

Bedingungen: Pd/C und Ru/C:  $T = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p = 50\text{ bar}$ ,  $t = 5\text{ h}$ ,  $m([\text{Kat}]) = 7\text{ Gew.}\%$ ,  $n(\text{Myristylmyristat}) = 5,5\text{ mmol}$ , Ru-Macho-BH:  $T = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p = 40\text{ bar}$ ,  $t = 5\text{ h}$ ,  $c(\text{Ru-Macho-BH}) = 0,5\text{ mol.}\%$ , 3 eq. Myristylalkohol,  $n(\text{Myristylmyristat}) = 4,7\text{ mmol}$

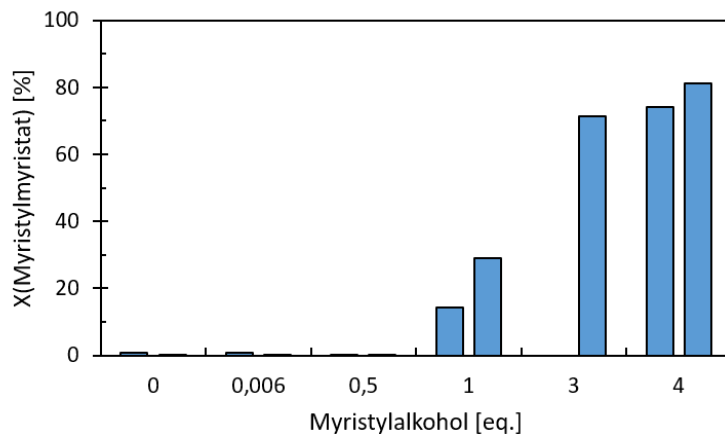
Die Abbildung 3.10 zeigt die Umsätze der Hydrierung des Myristylmyristats, die mittels der zwei heterogenen Pd/C und dem Ru/C-Katalysatoren, sowie dem homogenen Ru-Macho-BH generiert wurden. Die drei heterogenen Katalysatoren konnten Umsätze zwischen 0,22 % und 0,62 % erzielen. Allerdings liegen diese Werte im Fehlerbereich der Gaschromatographie von 1,1 %, sodass kein signifikanter Umsatz erreicht werden konnte. Mit dem Katalysator Ru-Macho-BH wurde dagegen einen Umsatz von 87 % erzielt, auch bei den etwas milderen Reaktionsbedingungen von 30 bar Wasserstoff und 5 h Reaktionszeit im Vergleich zu den zuvor gewählten Bedingungen.

Da die heterogenen Katalysatoren eine unzuverlässige Rührleistung der Magnetrührstäbchen im Multiplex-System hervorriefen, wurde zum Vergleich eine Hydrierung mit allen drei Katalysatoren gleichzeitig im Parr Reaktor durchgeführt. Der Parr Reaktor ist mit einem Überkopfrührer ausgestattet und weist daher eine zuverlässigere Durchmischung im Vergleich zum Magnetrührer auf, insbesondere bei Vorhandensein von Feststoffen oder viskosen Reaktionsmedien. Trotz einer Erhöhung der Temperatur auf  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$  konnte maximal 0,4 % Umsatz erzielt werden. Mögliche Lösungsansätze wären hier eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur, eine Zugabe von Lösungsmittel oder der Wechsel zu anderen heterogenen Katalysatoren,

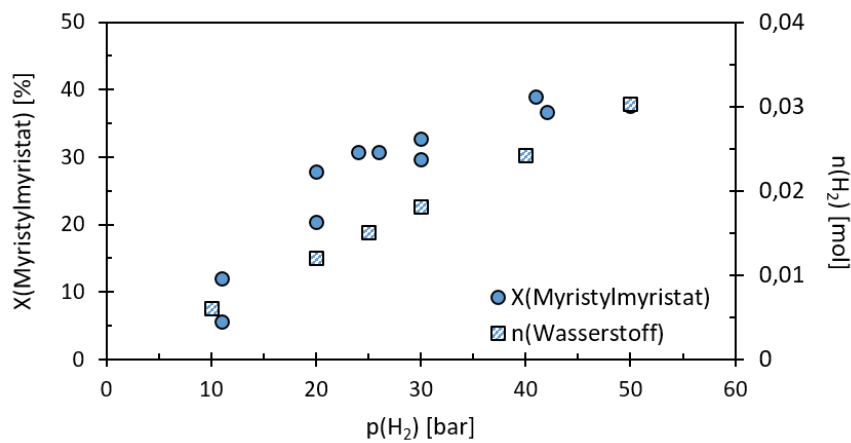
die aber ebenfalls oft höhere Reaktionstemperaturen benötigten [50, 132, 133]. Aufgrund dieser Nachteile der heterogenen Katalysatoren wurde für die folgende Arbeit weiterhin der Ru-Macho-BH verwendet. Dieser benötigt keine Additive und wird lediglich thermisch aktiviert, sodass während der Aufreinigung auch hierbei keine Salze abgetrennt werden müssen. Allerdings stellt die Abtrennung des Katalysators selber eine Herausforderung für einen späteren Prozess dar. Ansätze hierfür werden in Kapitel 3.3 untersucht und diskutiert.

Zudem wurden die Parameter Myristylalkoholanteil, Wasserstoffdruck sowie die Katalysatorkonzentration in der Hydrierung von Myristylmyristat variiert. Die Untersuchung wurde in Doppelbestimmungen ebenfalls im Multiplexreaktor (Aufbau siehe Kapitel 3.1.2.1) durchgeführt. Abbildung 3.11 zeigt die Ergebnisse dazu. Um ein Optimum des Myristylalkoholanteils zu finden (siehe Abbildung 3.11a), wurden Mengen von 0 eq, 0,006 eq und zwischen 0,5 eq und 4 eq der Hydrierung zugegeben. 0,006 eq sind hierbei 0,5 mol.-% und entsprechen der Stoffmenge des Katalysators. Myristylalkoholmengen von 0 eq, 0,006 eq und 0,5 eq erzielten keinen Umsatz, bei 1 eq wird ein Umsatz von 14 % bzw. 28 % erreicht, bei 3 eq und 4 eq steigt der Umsatz auf bis zu 81 % an und läuft hierbei in ein Plateau. Eine Reduzierung der Myristylalkoholmenge auf 1 eq, um eine Erhöhung der Raum-Zeit-Ausbeute (RZA) des Prozesses zu erreichen, ist also nicht ohne deutlich längere Reaktionszeiten möglich. Die RZA beschreibt hierbei die Produktivität eines Reaktors und wird über die pro Volumen und Zeit gebildeten Produktstoffmenge berechnet. Dagegen beschreibt die Turn over frequency (TOF) die Effektivität des Katalysators. Diese wird über den Quotient aus umgesetzte Substratstoffmenge und der eingesetzten Katalysatorstoffmenge multipliziert mit der Reaktionszeit berechnet. Hier steigt die TOF von  $11 \text{ h}^{-1}$  bei 1 eq. Myristylalkohol auf  $29 \text{ h}^{-1}$  bei 3 eq. was etwa eine Verdreifachung der Reaktionsgeschwindigkeit bedeutet. Somit ist die Zugabe des Produktes Myristylalkohol notwendig, um Umsatz zu generieren. Myristylalkohol dient hierbei als Lösungsmittel des Katalysators. Zwar sind Arbeiten unter lösungsmittelfreien Bedingungen mit Ru-Macho bekannt, in denen ebenfalls Fettester hydriert wurden [114], allerdings nicht mit solch langkettigen Monoestern (C-24). Als Lösungsmittel für Wasserstoff dient Myristylalkohol hingegen nicht. Trinh *et al.* konnte durch Zusammenfassen von bereits bekannten Löslichkeitsdaten von Wasserstoff in verschiedenen Kohlenwasserstoffen und Oxoverbindungen zeigen, dass die Henry Konstante für Alkohole größer ist als für Ester und sie mit steigendem Molekulargewicht sinkt [134]. Die

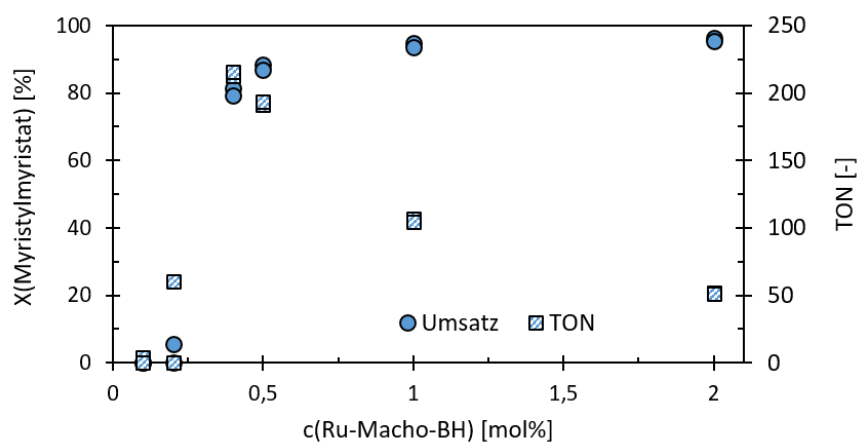
### 3. Ergebnisse und Diskussion



(a) Variation des Myristylalkoholanteils zwischen 0 eq und 4 eq.



(b) Variation des Wasserstoffdrucks zwischen 10 bar und 50 bar.



(c) Variation der Ru-Macho-BH Konzentration zwischen 0,1 mol.-% und 2 mol.-%.

Abbildung 3.11.: Screening der Parameter Myristylalkoholanteils, Wasserstoffdrucks und Katalysatorkonzentration in der lösungsmittelfreien Hydrierung von Myristylmyristat zu Myristylalcohol.

Bedingungen: T = 100 °C, p = 40 bar, t = 5 h, c(Ru-Macho-BH) = 0,5 mol.-%, 3 eq. Myristylalcohol, n(Myristylmyristat) = 4,7 mmol, Doppelbestimmung

Henry Konstante beschreibt hierbei den Zusammenhang zwischen dem Partialdruck eines Gases und der Konzentration dieses Gases in einem Lösungsmittel bei einer bestimmten Temperatur. Demnach ist anzunehmen, dass der Stoffmengenanteil von Wasserstoff in Myristylmyristat im Vergleich zu Myristylalkohol höher ist. Allerdings sind auch hierbei bisher keine bekannten Untersuchungen mit so langkettigen Monoestern (C-24) durchgeführt worden [135–138]. Insgesamt kann aber davon ausgegangen werden, dass der Übergang des Wasserstoffs in das Reaktionsmedium stofftransportlimitiert ist.

Im Druckscreening wurden sechs Wasserstoffdrücke zwischen 10 bar und 50 bar getestet. Abbildung 3.11b zeigt die erreichten Umsätze. Der erzielte Umsatz steigt von 10 % auf 38 % mit Erhöhung des Drucks, mit höheren Drücken flacht der Verlauf weiter ab und läuft ab 40 bar in ein Plateau. Alle Reaktionen fanden nicht wasserstofflimitiert statt und könnten Vollumsatz erreichen (siehe blau/weiße Punkte in Abbildung 3.11b). Die dennoch niedrigeren Umsätze im Vergleich zur Untersuchung des Myristylalkoholanteils (siehe Abbildung 3.11a) sind hier auf eine andere Charge des Myristylmyristats zurückzuführen. Kleine Rückstände der Myristinsäure im Substrat verringern die Aktivität des Katalysators stark, genauer wird dies in Kapitel 3.2.1 diskutiert. Insgesamt war ein solcher Verlauf der Umsätze zu erwarten. Mit steigendem Druck in der Gasphase erhöht sich auch die Konzentration des Wasserstoffs in der Lösung (Henry Gesetz), sodass mehr Wasserstoff dem Katalysator zu Verfügung steht und so ein höherer Umsatz erzielt werden kann.

Die Ru-Macho-BH Konzentration wurde zwischen 0,1 mol.-% und 2 mol.-% ebenfalls mit sechs Messpunkten variiert. Die Umsätze des Myristylmyristats zeigt Abbildung 3.11c. Wie erwartet, steigt der Umsatz zwischen 0,1 mol.-% und 0,4 mol.-% von 0 % auf 80 % stark an, flacht dann ab und steigt bis 2 mol.-% nur auf 95 % an. Da für einen Prozess die Effektivität des Katalysators ebenfalls wichtig ist, ist neben dem Umsatz auch die Turn over number (TON) in der Abbildung 3.11c aufgeführt. Diese gibt die umgesetzte Stoffmenge des Substrats, Myristylmyristat, im Verhältnis zur Stoffmenge des Katalysators, Ru-Macho-BH, an. Die Ergebnisse zeigen einen starken Anstieg der TON von 4 auf 212 zwischen 0,1 mol.-% und 0,4 mol.-% Ru-Macho-BH und einen darauffolgenden Abfall auf 51 bei 2 mol.-%. Das ermittelte Optimum liegt demnach bei 0,4 mol.-% Ru-Macho-BH, allerdings sollte zur Vollständigkeit die TON bei einer Katalysatorkonzentration von 0,3 mol.-% ebenfalls ermittelt werden.

#### 3.1.3. Kurzzusammenfassung der Ergebnisse zur Veresterung und Hydrierung

- Die spezifische Aktivität von CalB immo und CalB 10000 bleibt über 3 Reaktionsansätze der Veresterung von Myristinsäure mit Myristylalkohol am stabilsten. Das Präparat CalB 10000 zeigt allerdings mit 3,4 U/mg eine geringere Aktivität. Das Präparat CalB immo erreicht dagegen etwas höhere spezifische Aktivitäten von 7,4 U/mg.
- Die Untersuchung von verschiedenen Verhältnissen der Substrate Myristylalkohol und Myristinsäure in der Veresterung zeigte ein deutliches Absenken der *Candida antarctica* Lipase B (CalB) Aktivität bei steigender Startkonzentration des Alkohols.
- Im Vergleich zwischen Veresterungsreaktion in der Blasensäule als Reaktorkonzept und Rührkesselreaktoren mit verschiedenen Begasungsvarianten konnte folgendes festgestellt werden: Die spezifische Aktivität des CalB ist bei einer Begasung mittels Kanüle oder Sinterstein (6,7 bzw. 6.5 U/mg) im Vergleich zum Blasensäulenreaktor (4,7 U/mg) größer.
- Zwei Reaktorsysteme zur Hydrierung von Myristylmyristat wurden etabliert. Das größere System hat ein Volumen von 450 mL und ermöglicht eine Probenahme während der Reaktion. Das kleinere System besteht aus sechs Reaktoren mit einem Volumen von 20 mL.
- Die Optimierung der Myristylalkoholkonzentration zeigte, dass die Zugabe von Myristylalkohol nötig ist und mindestens 1 eq. zum Ester betragen muss, um Umsatz zu erzielen. Ab drei Äquivalenten des Myristylalkohols erfolgte keine weiterer Erhöhung des Umsatz.
- Das Druckscreening ergab eine Steigerung des Umsatzes bei steigendem Druck. Allerdings flacht der Anstieg ab 40 bar Wasserstoff deutlich ab, sodass ein höherer Druck für die Hydrierung von Myristylmyristat nicht nötig erscheint.
- Bei Erhöhung der Katalysatorkonzentration steigt der Umsatz ebenfalls wie erwartet. Die TON durchläuft hierbei ein Maximum bei 0,4 mol.-% des Ru-Macho-BHs.

## 3.2. Prozessvarianten zur Synthese von Fettalkoholen

Aus den Ergebnissen des vorherigen Kapitels werden nun die Reaktionssequenzen etabliert, welche beide an die Prozessschritte des Lurgi-Prozesses angelehnt sind [110]. Zum einen wurde eine Zweistufenvariante entwickelt, in der Veresterung und Hydrierung getrennt voneinander durchgeführt werden (3.2.1). Die Veresterung findet hierbei im Blasensäulenreaktor statt und die Hydrierung im Rührkesselreaktor. Im Eintopfprozess laufen beide Reaktionen in einem Reaktor, allerdings werden beide Reaktionen weiterhin nacheinander durchgeführt. So entfällt jegliche Aufarbeitung nach der Veresterung und würde im Prozess einen Reaktor sparen. In dem Eintopfprozess allerdings muss eine Querverbeeinflussung der Reaktionskomponenten und -bedingungen ausgeschlossen werden. Dies wurde ebenfalls untersucht und wird in Kapitel 3.2.2 vorgestellt und diskutiert. Da die Hydrierung einen druckstabilen Reaktor benötigt, wurde hier auf den bereits vorhandenen und in Kapitel 3.1.2.1 vorgestellten Rührkessel (Parr Reaktor) für die Eintopfreaktion aus Veresterung und Hydrierung zurückgegriffen.

### 3.2.1. Zweistufenprozess zur Synthese von Fettalkoholen

Basierend auf den Ergebnissen der einzelnen Reaktionsschritte der Veresterung und Hydrierung wird nun der Zweistufenprozess zur Synthese von Fettalkoholen etabliert (siehe Abbildung 3.12).

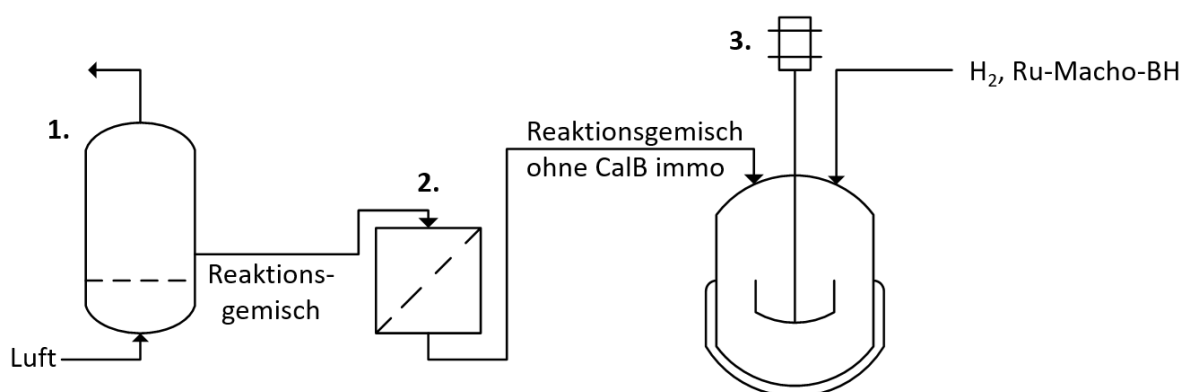
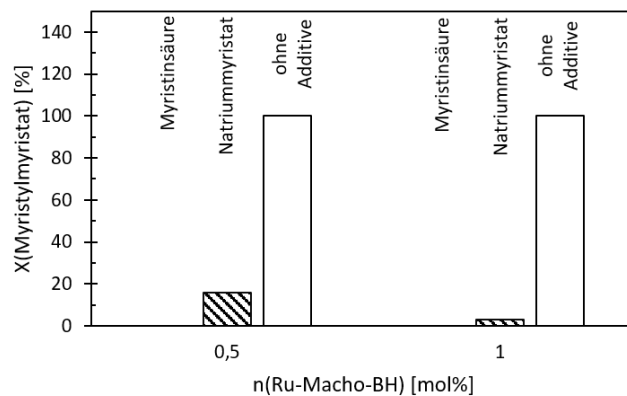


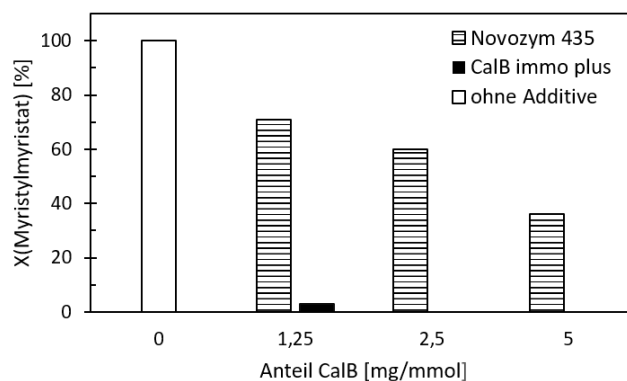
Abbildung 3.12.: Aufbau des diskontinuierlichen Zweistufenprozesses zur Synthese von Myristylalkohol: **1.** Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol mit CalB immo in der Blasensäule, **2.** Abtrennung der CalB immo über Filtration und **3.** Hydrierung des Myristylmyristats mit Ru-Macho-BH im Parr Druckreaktor.

Hierbei ist der erste Schritt die Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol mit der immobilisierten Lipase (CalB immo) in einer Blasensäule. In dieser erfolgt die Durchmischung der Substrate durch Durchströmen von Luft, sodass ein starker Abrieb der Enzympräparate verhindert wird. Zugleich trägt die Luft das Nebenprodukt Wasser aus, wodurch eine Verschiebung des Reaktionsgleichgewichtes in Richtung des Produktes und zu höheren Umsätzen erzielt wird. Um den Aufwand des Downstreamprozesses möglichst gering zu halten, soll lediglich ein Abtrennen der Enzympartikel mittels Filtration über einen Faltenfilter (Gewicht von 65 g/m<sup>2</sup>) erfolgen. Anschließend folgt die Hydrierung des Zwischenprodukts Myristylmyristat mit Ru-Macho-BH unter Wasserstoffüberdruck im Parr Reaktor (siehe Kapitel 3.1.2.1).

Da bei einer Filtration nicht ausgeschlossen werden kann, dass Rückstände der Komponenten aus der Veresterung, also der Myristinsäure, dem Myristylalkohol oder der CalB immo, in die Hydrierung gelangen, wird im Folgenden der Einfluss dieser Substanzen auf die Hydrierung getestet. Wie im Kapitel 3.1.2.3 vorgestellt wurde, dient Myristylalkohol als Lösungsmittel für den Hydrierkatalysator, daher können negative Wechselwirkungen hierbei ausgeschlossen werden. Den Einfluss der Myristinsäure sowie der CalB immo plus auf die Hydrierung und den Chemokatalysator untersuchte der Projektpartner Tobias Betke am Lehrstuhl für industrielle organische Chemie und Biotechnologie der Universität Bielefeld [139]. Zum einen gab er der Hydrierung verschiedene Mengen Myristinsäure sowie Natriummyristat hinzu, zum anderen verschiedene CalB Präparate (siehe Abbildung 3.13). Die Konzentrationen der Myristinsäure sowie dem Natriummyristat betragen jeweils 0,5 mol.-% (siehe Abbildung 3.13a). Der Katalysator, Ru-Macho-BH, wurde entweder in äquimolarer oder in doppelter Stoffmengen bezogen auf die Säure bzw. das Salz hinzugegeben. Dabei zeigte sich, dass bei äquimolaren Mengen der Myristinsäure und des Katalysators keine Hydrierung des Myristylmyristats stattfand, bei der gleichen zugegebenen Menge des Natriummyristats wurden lediglich 16 % Umsatz erzielt. Auch bei größeren Mengen des Katalysators (1 mol.-%) findet keine Reaktion bei Zugabe der Säure statt und der Umsatz bei Zugabe des Natriumsalzes verringerte sich auf 3 %. Bei gleichen Bedingungen der Hydrierung ohne Additive konnte allerdings ein Umsatz von 100 % erzielt werden. Mit diesem Experiment konnte gezeigt werden, dass bereits kleinste Mengen der Myristinsäure die Hydrierung mittels Ru-Macho-BH vollständig inhibieren. Vermutet wird hier ein Binden der Säure an das Zentralatom des Katalysator, was eine Bindung des Myristylal-



(a)



(b)

Abbildung 3.13.: Einfluss auf den Umsatz der Hydrierung von Myristylmyristat durch verschiedenen Konzentrationen der Myristinsäure und Natriummyristat (a) sowie verschiedenen Anteilen von Novozym 435 und CalB immo plus (b), durchgeführt vom Kooperationspartner Tobias Betke, Universität Bielefeld [139].

Bedingungen:  $T = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p(\text{H}_2) = 50\text{ bar}$ ,  $t = 18\text{ h}$ ,  $c(\text{Ru-Macho-BH}) = 0,5/1\text{ mol.-%}$ , 4 eq. Myristylalkohol, a:  $c(\text{Myristinsäure/Natriummyristat}) = 0,5\text{ mol.-%}$ , b: Anteil CalB = 1,25 - 5 mg/mmol

kohols verhindert oder den PNP-Liganden verdrängt. Allerdings konnte diese Vermutung durch Folgeuntersuchungen nicht eindeutig bestätigt werden.

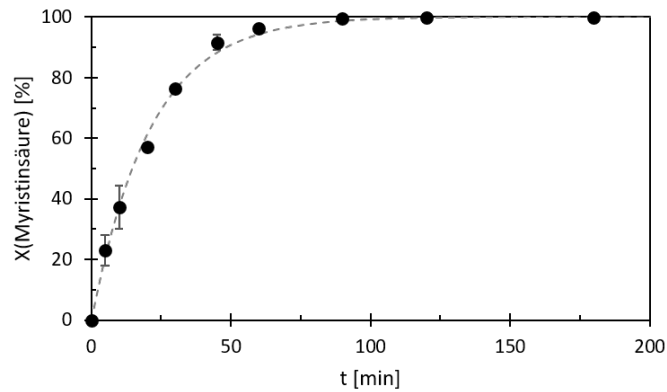
In der zweiten Untersuchung wurden zwei verschiedene CalB Präparate, Novozym 435 und CalB immo plus, der Hydrierung mit Anteilen zwischen 1,25 mg/mmol und 5 mg/mmol zugegeben (siehe Abbildung 3.13b). Beide Präparate unterscheiden sich im Träger. Novozym 435 arbeitet mit einem Acrylat-Träger und CalB immo plus mit einem Copolymer aus Methacrylaten, Styrol und Divinylbenzol. Bei Zugabe des Novozym 435 mit einem Anteil von 1,25 mg/mmol wird ein Umsatz von 71 % erreicht, dieser sinkt sukzessiv auf 36 % Umsatz bei 5 mg/mmol.

Bei einer Zugabe von CalB immo ist dieser Effekt ausgeprägter, hier wird bei einem Anteil von 1,25 mg/mmol lediglich ein Umsatz von 3 % erreicht. Zudem konnte eine Gelbfärbung der Träger nach der Hydrierung beobachtet werden. Da Ru-Macho-BH in Lösung eine gelblich/braune Färbung aufweist, weist dies auf eine mögliche Adsorption des Katalysator auf den Träger hin. Dieser Aspekt wird im folgenden Kapitel 3.2.2 näher untersucht.

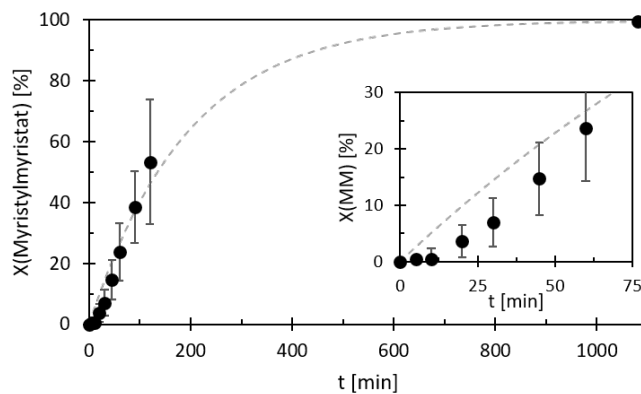
Die Ergebnisse zeigen also, dass bei der Realisierung des Zweistufenprozesses minimale Rückstände der Myristinsäure sowie der *Candida antarctica* Lipase B (CalB) Partikel vermieden werden müssen. Da die Enzymträger in der Blasensäule nur geringen mechanischen Stress ausgesetzt sind, reicht hier eine Filtration mittels Filterpapier zur Abtrennung. Nach dem Prinzip von le Chatelier sollte ein Überschuss des Myristylalkohols zu einem erhöhten Umsatz der Säure führen. Verschiedene Verhältnisse der Edukte der Veresterung wurden bereits im vorherigen Kapitel 3.1.1 untersucht (siehe Abbildung 3.4). Die Aktivitäten sinken allerdings signifikant bei einem höheren Anteil des Myristylalkohols von  $0,0072 \frac{\text{mol}}{\text{min}\cdot\text{g}}$  bei 35 mol.-% auf  $0,00475 \frac{\text{mol}}{\text{min}\cdot\text{g}}$  und bei 50 mol.-% bzw.  $0,0035 \frac{\text{mol}}{\text{min}\cdot\text{g}}$  bei 68 mol.-%. Um eine hohe Reaktionsgeschwindigkeit sowie einen hohen Umsatz der Säure zu gewährleisten, wird im Folgenden die Veresterung mit äquimolaren Mengen der Myristinsäure und des Myristylalkohols durchgeführt.

Abbildung 3.14 zeigt die Umsatz-Zeit-Verläufe beider aufeinanderfolgenden Reaktionen des Zweistufensystems mit den zuvor bestimmten Bedingungen. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Gaschromatographie bestimmt. Nach vollständiger Veresterung der Myristinsäure wurden die CalB immo Partikel mittels Filtration (Faltenfilter,  $65 \text{ g/m}^2$ ) bei  $70 \text{ }^\circ\text{C}$  abgetrennt. Die hohe Temperatur ist nötig, um das Reaktionsgemisch im flüssigen Aggregatzustand zu halten. Das Zwischenprodukt Myristylmyristat wird anschließend ohne weitere Aufarbeitung in der Hydrierung eingesetzt. Die Umsätze verlaufen wie durch die vorherigen Untersuchungen bekannt, sodass die Veresterung nach 120 min und die Hydrierung etwa nach 600 min 100 % Umsatz erreichen. Allerdings ist zu Beginn der Hydrierung eine Aktivierungsphase zu sehen, welche auf die thermische Aktivierung des Katalysators zurückzuführen ist.

Im Vergleich zum Lurgi Prozess konnten also die Reaktionsparameter Temperatur, Zeit sowie Druck reduziert werden [110]. So benötigt die Veresterung eine Reaktionstemperatur von nur  $70 \text{ }^\circ\text{C}$  statt  $230\text{-}270 \text{ }^\circ\text{C}$  bei einer deutlich kürzeren Reaktionszeit von 2 h statt 6-24 h. Der



(a) 1. Reaktionsschritt: Veresterung



(b) 2. Reaktionsschritt: Hydrierung

Abbildung 3.14.: Vollständige Realisierung des Zweistufenprozesses, (a) zeitlicher Verlauf des Umsatzes der Veresterung von Myristinsäure, (b) zeitlicher Verlauf des Umsatzes der anschließenden Hydrierung von Myristylmyristat, MM = Myristylmyristat.

Bedingungen Veresterung:  $n(\text{Myristinsäure}) = 219 \text{ mmol}$ ,  $n(\text{Myristinsäure}) : n(\text{Myristylalkohol}) = 1:1$ ,  $T = 70 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $t = 3 \text{ h}$ ,  $\dot{V} = 1,5 \text{ L/min}$ ,  $m(\text{CalB immo}) = 1 \text{ Gew.}\%$ , Hydrierung:  $n(\text{Myristylmyristat}) : n(\text{Myristylalkohol}) = 3:1$ ,  $n(\text{Myristylmyristat}) = 141 \text{ mmol}$ ,  $T = 100 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $t = 18 \text{ h}$ ,  $c(\text{Ru-Macho-BH}) = 0,5 \text{ mol.}\%$ ,  $p(\text{H}_2) = 35 \text{ bar}$ ,  $U = 600 \text{ rpm}$

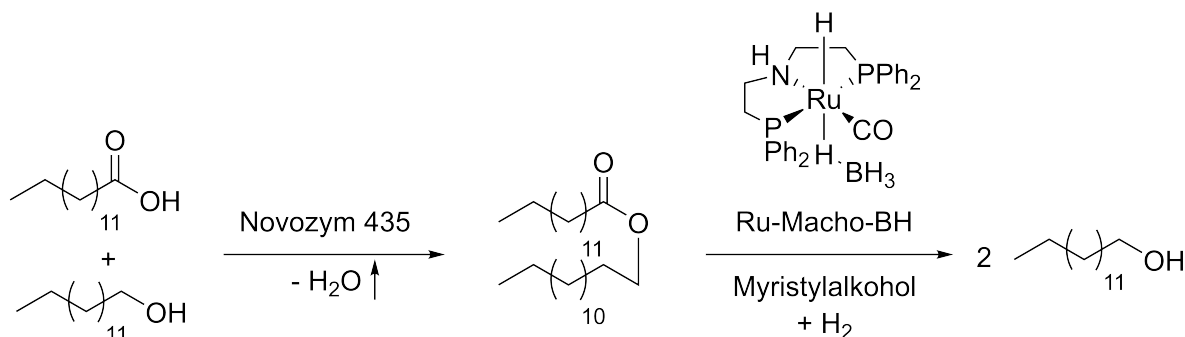
Wasserstoffdruck in der Hydrierung konnte von 70-100 bar auf 30 bar gesenkt werden, die nötige Reaktionszeit zur vollständigen Reaktion kann allerdings nur abgeschätzt werden und liegt bei etwa 600 min. Für die Veresterung beträgt die Raum-Zeit-Ausbeute (RZA) somit  $590 \frac{\text{g}}{\text{L}\cdot\text{h}}$  und für die Hydrierung lediglich  $12 \frac{\text{g}}{\text{L}\cdot\text{h}}$ , da allerdings etwa 60 % des Reaktorvolumens von der Wasserstoffgasphase eingenommen wird, ist für die Hydrierung eine niedrige RZA zu erwarten.

Insgesamt konnte der Zweistufenprozess unter Einsatz der Katalysatoren CalB immo sowie Ru-Macho-BH erfolgreich bei geringerem Energiebedarf als der derzeit genutzte industrielle Prozess umgesetzt werden. Da allerdings die Daten von Lurgi bei einem Stoffstrom von  $1000 \frac{\text{kg}}{\text{h}}$

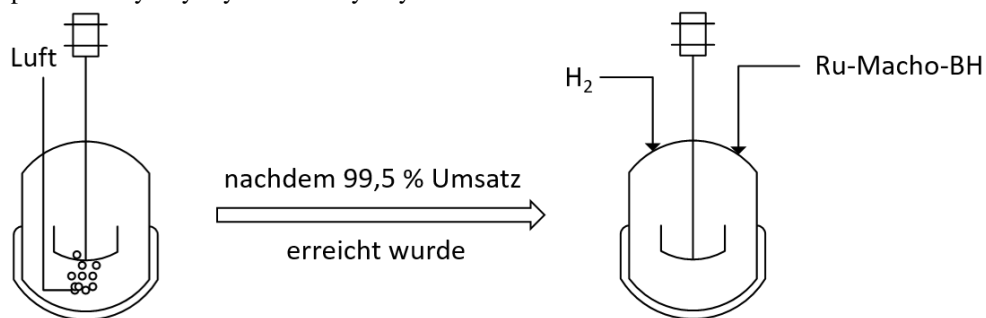
veröffentlicht wurden, werden zum Vergleich sowie zur Verifizierung einer Effektivitätssteigerung weitere Untersuchungen im kontinuierlichen Betrieb und mindestens im Miniplant-Maßstab benötigt [110]. Ebenso müsste für einen Effizienzvergleich eine Kostenabschätzung beider Reaktionssequenzen insbesondere in Hinblick auf die Katalysatorkosten erfolgen.

## 3.2.2. Eintopfprozess

Im vorangegangenen Kapitel wurde der Zweistufenprozess zur Herstellung von Fettalkohole beschrieben. Um die Effizienz des Prozesses weiter zu erhöhen, wird in diesem Kapitel ein Eintopfprozess entwickelt. Im Kapitel 3.2.1 konnte bereits gezeigt werden, dass äquimolare Mengen der Myristinsäure und des Katalysators Ru-Macho-BH letzteren deaktivieren. Um dies trotzdem in einem Eintopfprozess zu realisieren, müssen daher beide Reaktionen weiterhin separat durchgeführt werden. Die Reaktionssequenz bleibt daher gleich zum Zweistufenkonzept in Kapitel 3.2.1 und ist in Abbildung 3.15a zu sehen. Abbildung 3.15b beschreibt außerdem das Konzept aus verfahrenstechnischer Sicht.



(a) Reaktionsschema bestehend aus Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol und Hydrierung des Zwischenprodukts Myristylmyristat zu Myristylalkohol.



(b) Konzept des Eintopf Prozess bestehend aus Veresterung und Hydrierung im Parr Reaktor.

Abbildung 3.15.: Reaktionssequenz und Setup des Eintopf Prozesses zur Herstellung von Fettalkoholen mittels Veresterung und anschließender Hydrierung ohne Reaktorwechsel.

Um einen hohen Umsatz der Myristinsäure bei weiterhin hoher Reaktionsgeschwindigkeit erzielen zu können, muss die Veresterung auch in diesem Konzept unter Begasung durchgeführt werden. Basierend auf den Ergebnissen des Kapitels 3.1.1 werden im Folgenden verschiedene Varianten untersucht, die auch im Parr Reaktor realisierbar sind. Nach vollständiger Vereste-

Die Myristinsäure wird dem erhaltenen Produktgemisch Myristylalkohol sowie Ru-Macho-BH zugefügt und durch Aufgeben von Wasserstoff die Hydrierung gestartet. Wie in Kapitel 3.2.1 schon ersichtlich wurde, müssen hierfür weitere Querbeeinflussungen der beiden Reaktionen ausgeschlossen werden. Im folgenden Kapitel sollen der Einfluss der Hydrierbedingungen auf die Lipase und die Wechselwirkung von Ru-Macho-BH mit den Lipaseträgerstoffen untersucht werden.

#### 3.2.2.1. Begasung der Veresterung im Parr Reaktor

Da die Veresterung von Myristylalkohol und Myristinsäure eine Gleichgewichtsreaktion ist, ist auch in dieser Prozessvariante eine Begasung für einen möglichst hohen Umsatz der Säure nötig. Daher wurden die Begasungsvarianten Begasungsrohr und Sinterstein im Parr Reaktor getestet und dies mit dem Reaktionsverlauf bei geschlossenem Reaktor ohne Begasung verglichen (siehe Abbildung 3.16).

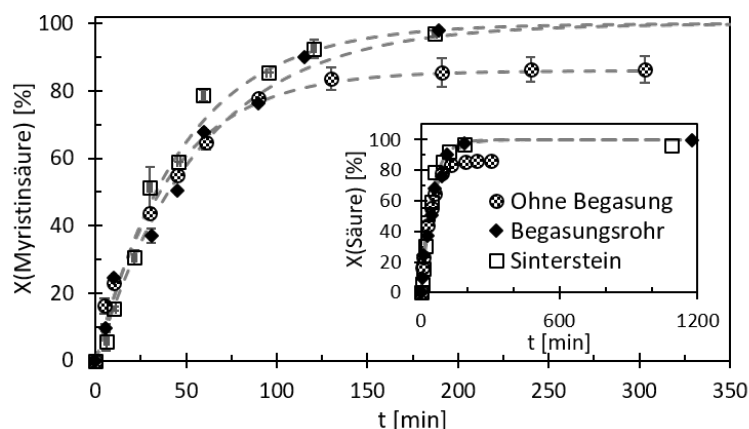


Abbildung 3.16.: Umsatz der Myristinsäure in der Veresterung durchgeföhrt im Parr Reaktor bei Oberflächen- sowie Druckbegasung über ein Rohr bzw. Sinterstein (Bachelorarbeit von Laurine Höttsch [126]).

Bedingungen:  $n(\text{Myristinsäure}) = 438,5 \text{ mmol}$ , 1 eq. Myristylalkohol,  $m[\text{CalB immo}] = 1 \text{ Gew.}\%$ ,  $T = 60 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $p(\text{Luft}) = 6 \text{ bar}$ ,  $n = 500 \text{ rpm}$ , Bestimmung über Titration und GC

Für die drei Versuche wurden die Reaktionsbedingungen ansonsten gleich zur Durchführung in der Blasensäule gehalten (siehe Kapitel A.3). Abbildung 3.16 zeigt deutlich, dass bei geschlossenem Reaktor ohne Begasung das Gleichgewicht nach etwa 3 h erreicht wird und der Umsatz bei einem Maximum von 86 % liegt. In den Umsatz-Zeit-Verläufen der Begasung über Sinterstein und Begasungsrohr ist deutlich zu erkennen, dass durch den Wasseraustrag

das Gleichgewicht zur Produktseite verschoben werden kann und beide Reaktionen nach etwa 3 h 100 % Umsatz erreichen. Im Vergleich zur Blasensäule, die nach etwa 2 h annähernd Vollumsatz erreicht, verläuft die Veresterung im Parr Reaktor also langsamer. Die Volumenströme der Luft wurden zwar in beiden Systemen bei 1,5 L/min gehalten, der nicht thermostatisierte Reaktorkopf des Parr Reaktors sowie die Leitungen und Ventile bietet aber mehr Oberfläche zum Kondensieren des ausgetragenen Wasser innerhalb des Reaktors. Aus diesem Grund kann das Wasser schlechter aus dem Reaktor transportiert werden im Vergleich zu einer Blasensäule. Zudem war es nicht möglich den Volumenstrom konstant zu halten, da aufgewirbeltes und mitgetragenes Reaktionsgemisch am Gasauslass kristallisierte und diesen verstopfte.

### 3.2.2.2. Einfluss der Hydrierbedingungen auf die Lipase

Neben der Begasung ist auch der Einfluss der Hydrierung auf die Aktivität der *Candida antarctica* Lipase B (CalB) ein wichtiger Maßstab für den Eintopfansatz. Ein Tandemversuch gab dazu nähere Erkenntnisse (siehe Abbildung 3.17). Tandem heißt hierbei, dass die Zugabe aller Reaktanden oder Katalysatoren bereits zu Beginn der Reaktion erfolgt, zudem werden mehr als zwei Reaktionsmechanismen durchlaufen (siehe Abbildung 1.1 im Kapitel 1.1) [1].

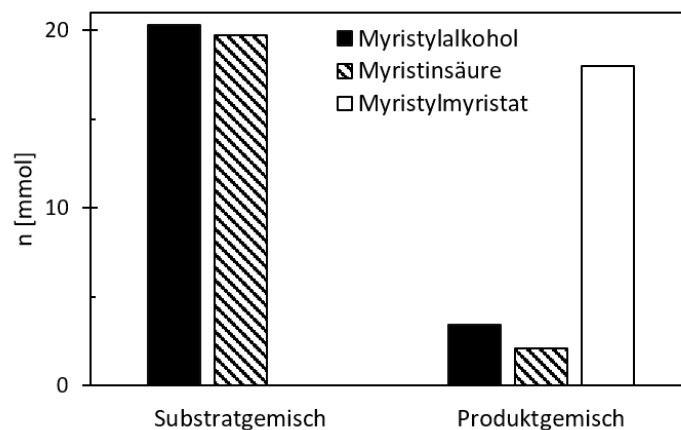


Abbildung 3.17.: Stoffmengen der Reaktanden zu Beginn und am Ende des Tandemversuchs aus Veresterung und Hydrierung.

Bedingungen:  $n(\text{Myristinsäure}) = 13,7 \text{ mmol}$ ,  $n(\text{Myristylalkohol}) = 20,2 \text{ mmol}$ ,  $c(\text{Ru-Macho-BH}) = 0,5 \text{ mol.-%}$ ,  $m(\text{Novozym 435}) = 5 \text{ mg/mmole MS}$ ,  $p(\text{H}_2) = 50 \text{ bar}$ ,  $T = 60 \text{ }^\circ\text{C}$  für 0,5 h dann  $100 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $U = 1000 \text{ rpm}$ ,  $t = 2,5 \text{ h}$ , durchgeführt bei Kooperationspartner in Bielefeld

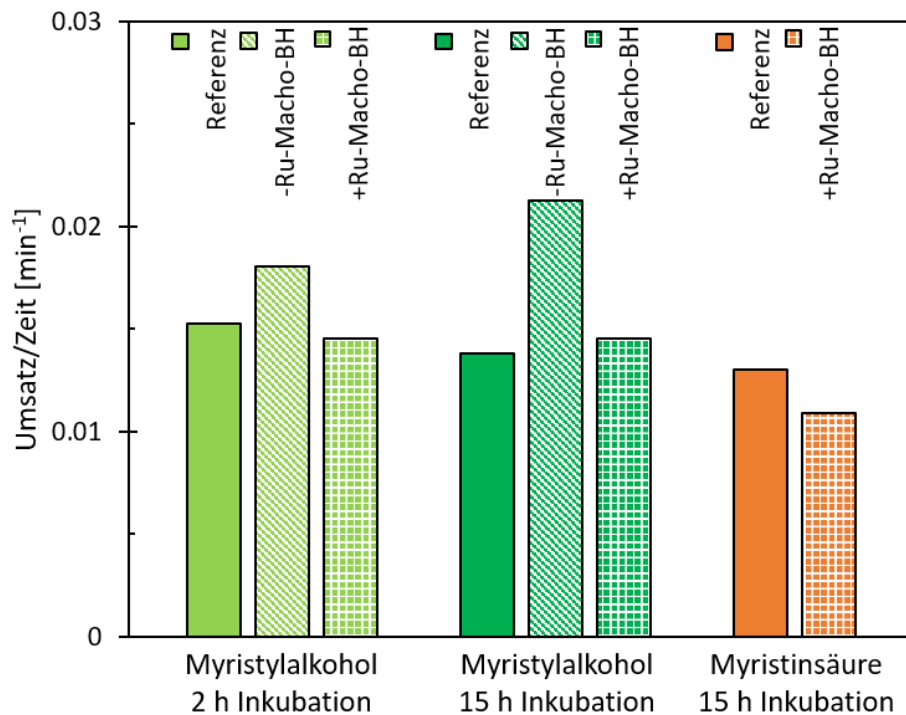
In dem hier untersuchen Falls werden also Myristinsäure, Myristylalkohol, CalB immo, Ru-

Macho-BH sowie Wasserstoff in einen Reaktor vorgegeben. Die beiden Reaktionsmechanismen sind einmal die Veresterung und zum anderen die Hydrierung, die durchlaufen werden sollen. Im Idealfall heißt das also, während der Reaktion muss die Hydrierung nicht extern initiiert werden. Alle benötigten Reaktanden und Bedingungen liegen bereits zu Beginn vor, sodass die Hydrierung starten kann, sobald Ester gebildet wurde. Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass kein Wasseraustrag stattfand, sodass das thermische Gleichgewicht der Veresterung nur durch die folgende Hydrierung des Esters zur Produktseite verschoben wird. Abbildung 3.17 zeigt die eingesetzten Stoffmengen der Substrate zu Beginn der Reaktion sowie die Stoffmengen der Komponenten in der Produktlösung. Hierbei ist zu erkennen, dass die Stoffmengen der Myristinsäure und des Myristylalkohols deutlich von 20 mmol auf 2 mmol bzw. 3,5 mmol gesunken und die Stoffmenge des Myristylmyristats auf 18 mmol angestiegen ist. Dies spricht dafür, dass nur die Veresterung und keine Hydrierung erfolgte, erstere aber mit 89 % Umsatz der Säure erfolgreich war und dem bereits im vorherigen Abschnitt (siehe Abbildung 3.16) gefundenen Gleichgewichtsumsatz entspricht. Dieses Ergebnis bestätigt zudem eine Unempfindlichkeit der CalB gegenüber Wasserstoff, aber auch gegenüber dem Chemokatalysator Ru-Macho-BH, da trotz der Hydrierbedingungen ein hoher Umsatz in der Veresterung gefunden werden konnte. Eine nähere Untersuchung der erfolglosen Hydrierung erfolgte in Kapitel 3.2.1.

Eine weitere Untersuchung einer Vorgängerarbeit am Institut für Technische Biokatalyse betrachtete den Einfluss des Wasserstoffs und des Katalysators Ru-Macho-BH auf die CalB detaillierter (siehe Abbildung bzw. Tabelle 3.18). Hierzu wurde Novozym 435 in Myristylalkohol bzw. Myristinsäure unter Wasserstoffatmosphäre und teils Addition von Ru-Macho-BH für 2 h und 15 h inkubiert (siehe Tabelle 3.18a). Anschließend wurde ein Aktivitätstest des Novozym 435 in Doppelbestimmung durchgeführt. Abbildung 3.18b zeigt die Aktivitäten dazu. Die Inkubation in Myristylalkohol unter Wasserstoffatmosphäre erhöht die Aktivität des Novozym 435 leicht auf  $0,018 \text{ min}^{-1}$  von  $0,015 \text{ min}^{-1}$  der Referenz. Eine Zugabe von Ru-Macho-BH allerdings senkt sie wieder auf  $0,014 \text{ min}^{-1}$ . Eine Inkubation über 15 h verändert die Werte der Referenz sowie der Wasserstoffatmosphäre und des Ru-Macho-BH nicht wesentlich. Allerdings fällt der Effekt unter Wasserstoff etwas deutlicher aus, hier steigt die Aktivität auf  $0,021 \text{ min}^{-1}$ . Die Inkubation in Myristinsäure mit Rutheniumkatalysator und Wasserstoff dagegen erniedrigt die Aktivität nur leicht im Vergleich zur Referenz von  $0,013 \text{ min}^{-1}$  auf  $0,01 \text{ min}^{-1}$ . Diese Er-

Lösungsmittel	Myristylalkohol				Myristinsäure
Inkubationszeit	2 h		15 h		15 h
Zugabe Ru-Macho-BH	+	-	+	-	+

(a) Vorgehen der Untersuchung zum Einfluss der Hydrierbedingungen auf die Aktivität der CalB (Novozym 435).



(b) Aktivitäten des Novozym 435 nach Inkubation unter Hydrierbedingungen (Zugabe Ru-Macho-BH sowie Wasserstoff)

Abbildung 3.18.: a) Vorgehen sowie b) Ergebnisse der Untersuchung zur Aktivität von Novozym 435 nach Inkubation unter Zugabe von Ru-Macho-BH sowie H<sub>2</sub> für 2 und 15 h und Myristylalkohol und Myristinsäure als Medium, durchgeführt von Andrea Lehmann [140].

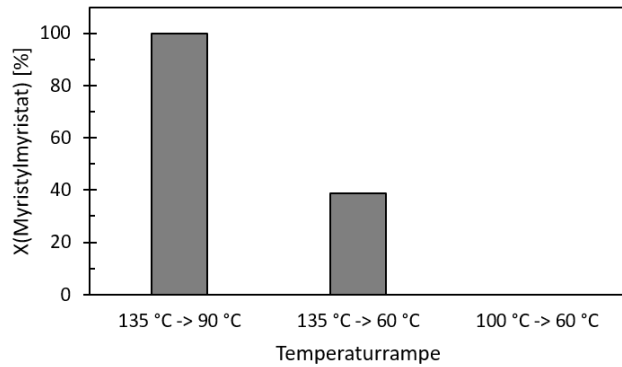
Bedingungen: m(Novozym 435) = 1 Gew.%, T = 70 °C, t = 2/15 h, p(H<sub>2</sub>) = 40 bar, Ru-Macho-BH, Myristylalkohol bzw. Myristinsäure, Referenz: m(Novozym 435) = 1 Gew.%, T = 70 °C, t = 2/15 h, p(Luft) = 1 bar, Myristylalkohol bzw. Myristinsäure, Aktivitätstest: n(Myristylalkohol):n(Myristinsäure) = 1:1, T = 70 °C, U = 150 rpm, V(Reaktion) = 10 mL, t = 15 min, m(Novozym 435) = 1 Gew.%

gebnisse bestätigen die Unempfindlichkeit der CalB gegenüber der Hydrierbedingungen ebenso wie die Ergebnisse des Tandemversuchs (siehe Abbildung 3.17). Die leichte Erniedrigung der Aktivität bei Inkubation in Myristinsäure unter Hydrierbedingungen ist für den geplanten Eintopfprozess nicht relevant, da Veresterung und Hydrierung und somit Myristinsäure und Hydrierbedingungen voneinander getrennt sein werden. Im Unterschied zum Tandemversuch werden die Reaktanden für die Hydrierung erst nach Abschluss der Veresterung zugegeben, während des Gesamtprozesses wird die Hydrierung von extern initiiert. Im Eintopfprozess muss allerdings geprüft werden, wie sich die Aktivität der CalB über mehrere Katalysezyklen unter dem Einfluss von Wasserstoff und Ru-Macho-BH verhält.

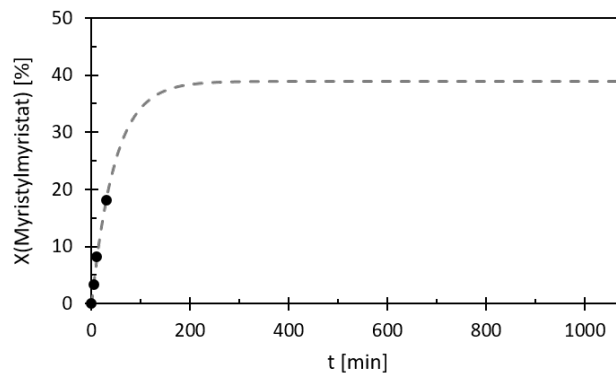
#### 3.2.2.3. Temperaturgradienten in der Hydrierung

Um den Chemokatalysator durch Abspaltung der Borangruppe zu aktivieren, wird in der Hydrierung mindestens eine Temperatur von 100 °C benötigt. Da Enzyme sehr temperatursensitiv sind und bei hohen Temperaturen denaturieren, soll nun geprüft werden, ob eine Reduktion der Reaktionstemperatur nach Aktivierung des Chemokatalysators möglich ist. Berichte bestätigen, dass die CalB dahingehend recht robust ist und auch bei Inkubation über 24 h bei 100 °C ein Aktivitätsverlust von nur 20 % der Anfangsaktivität auftritt [28]. Um sie dennoch längerfristig ohne hohe Aktivitätsverluste einsetzen zu können, soll nun geprüft werden, ob der bereits aktivierte Chemokatalysator auch bei niedrigen Temperaturen aktiv bleibt. Dafür wird der Ru-Macho-BH zu Beginn der Reaktion mit einer hohen Temperatur (135 °C bzw. 100 °C) über eine halbe Stunde inkubiert und die Hydrierung dann bei einer niedrigen Temperatur (90 °C bzw. 60 °C) fortgesetzt. Die Lipase wurde der Hydrierung hierbei noch nicht zugegeben.

Abbildung 3.19 zeigt die Ergebnisse der Temperaturgradienten von 135 °C zu 90 °C, von 135 °C zu 60 °C und von 100 °C auf 60 °C. Der Gradient von 135 °C auf 90 °C wurde allerdings vom Kooperationspartner in Bielefeld durchgeführt. 60 °C ist für diese Untersuchung die niedrigst mögliche Temperatur, da ab 54,4 °C die Myristinsäure kristallisiert. In der ersten Untersuchung (135 °C auf 90 °C) konnte trotz der Etablierung des Temperaturgradienten annähernd Vollumsatz der Hydrierung beobachtet werden. In der zweiten Untersuchung (135 °C auf 60 °C) dagegen nicht mehr, hier wurden nur 39 % Umsatz erreicht und im dritten Ansatz konnte kein Umsatz mehr gefunden werden. Abbildung 3.19b zeigt den Umsatz-Zeit-Verlauf



(a)



(b)

Abbildung 3.19.: Umsatz der Hydrierung von Myristylmyristat unter Temperaturänderung während der Reaktion, teilweise Durchführung durch Kooperationspartner Tobias Betke [128].

Bedingungen: 135 °C -> 90 °C:  $n(\text{Myristylmyristat}) = 8,31 \text{ mmol}$ ,  $n(\text{Myristylalkohol}) = 30,7 \text{ mmol}$ ,  $c(\text{Ru-Macho-BH}) = 1 \text{ mol.-%}$ ,  $t = 18 \text{ h}$ ,  $p(\text{H}_2) = 50 \text{ bar}$ ,  $T = 135 \text{ °C}$  für 0,5 h, dann 90 °C für 17,5 h, 135 °C -> 60 °C:  $n(\text{Myristylmyristat}) = 141,5 \text{ mmol}$ ,  $n(\text{Myristylalkohol}) = 420,5 \text{ mmol}$ ,  $p(\text{H}_2) = 50 \text{ bar}$  (135 °C),  $U = 600 \text{ rpm}$ ,  $t = 18 \text{ h}$ ,  $T = 135 \text{ °C}$  für 0,5 h, dann 60 °C für 17,5 h, 100 °C -> 60 °C:  $n(\text{Myristylmyristat}) = 59 \text{ mmol}$ ,  $n(\text{Myristylalkohol}) = 210,3 \text{ mmol}$ ,  $p(\text{H}_2) = 35 \text{ bar}$ ,  $U = 600 \text{ rpm}$ ,  $t = 18 \text{ h}$ ,  $T = 100 \text{ °C}$  für 0,5 h, dann 60 °C für 17,5 h

der zweiten Untersuchung. Hierin ist zunächst ein sehr steiler Anstieg des Umsatzes auf 18 % innerhalb der ersten 30 min, dem Zeitraum unter 135 °C, zu erkennen. Im folgenden Reaktionsverlauf bei nur 60 °C steigt der Umsatz lediglich auf 38,8 %. Es tritt also eine deutliche Verlangsamung der Reaktion bei Absenken der Reaktionstemperatur auf 60 °C auf. Die Aktivität des Ru-Macho-BH dürfte hierbei nicht ausschlaggebend sein, da es bereits Publikationen zum Einsatz des verwandten Ru-Macho gibt, der die gleiche aktive Spezies wie Ru-Macho-BH aufweist und bereits bei Raumtemperatur aktiv war [64, 74]. Viel mehr wird die geringere Löslichkeit des Wasserstoffs in die Reaktionslösung der limitierende Schritt sein. Trinh *et al* zeigte hierzu, dass die Henry Konstante mit zunehmender Temperatur sinkt und sich somit die Löslichkeit des Wasserstoff mit höherer Temperatur erhöht [134]. Demnach ist es nicht möglich die Reaktionstemperatur nach Aktivieren des Katalysators drastisch zu senken, um die Lipase vor Deaktivierung zu schützen.

#### 3.2.2.4. Einfluss der Lipase auf den Rutheniumkatalysator

In Kapitel 3.2.1 wurde bereits der Effekt von Novozym 435 auf die Hydrierung diskutiert (siehe Abbildung 3.13b). Da bei einem Eintopfprozess beide Katalysatoren in der Hydrierung zusammen vorliegen werden, soll nun der Einfluss weiterer CalB-Präparate bzw. Trägermaterialien auf die Hydrierung untersucht werden. Dazu wurden zu einer standardmäßigen Hydrierung verschiedene CalB-Präparate zugegeben und mit einem Ansatz ohne CalB verglichen. Die gewählten Präparate waren CLEA der CalB, eine CalB-Lösung sowie CalB immo und ein PET-Polydopamin Träger. In Abbildung 3.20 sind die Ergebnisse dazu gezeigt und in grün sind zudem die Umsätze aus Abbildung 3.13b zum Vergleich aufgeführt.

Um den Effekt der Lipasepräparate auf Ru-Macho-BH sichtbar zu machen, sind in der Graphik zum einen die Umsätze der Hydrierung und zum anderen die zugegebenen Enzym- bzw. Trägermengen zu sehen. Die Mengen der CalB immo sowie des PET-Polydopamin Trägers wurden hierbei an die Enzymmenge in einer Veresterung mit 1 Gew.% CalB immo angelehnt. Die Masse der CLEA sowie das Volumen des CalB-Lysats wurden kleiner gewählt, weil bei diesen Präparaten die Enzyme ohne Polymerträger vorliegen. Da allerdings nur ein grundlegender Einfluss auf die Hydrierung getestet werden sollte, erfolgte keine Anpassung der Men-

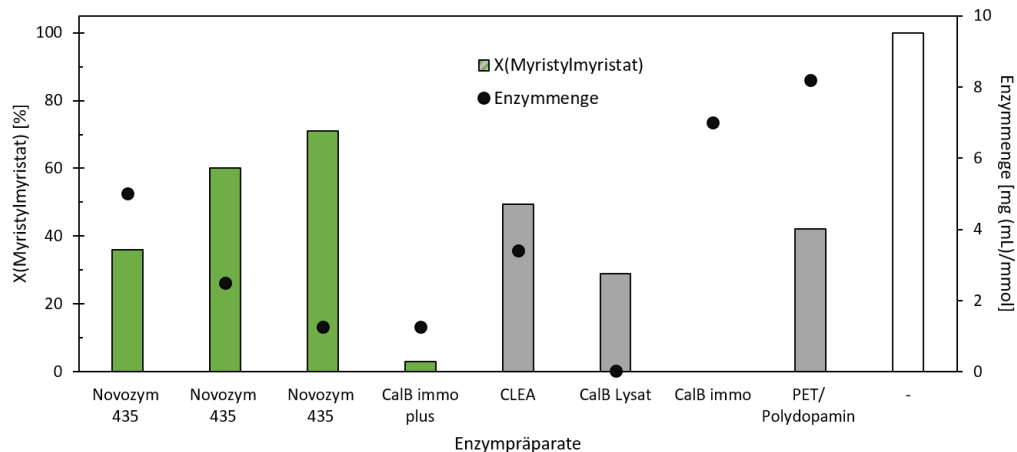


Abbildung 3.20.: Umsatz der Hydrierung bei Zugabe von verschiedenen Lipasepräparationen, grün durchgeführt von Kooperationspartner Tobias Betke [139].

Bedingungen: grün:  $T = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p(\text{H}_2) = 50\text{ bar}$ ,  $t = 18\text{ h}$ ,  $c(\text{Ru-Macho-BH}) = 0,5\text{ mol.-%}$ , 4 eq. Myristylalkohol, Anteil CalB = 1,25 - 5 mg/mmol, CalB Lösung/CLEA:  $n(\text{Myristylmyristat}) = 58,8\text{ mmol}$ , 3 eq. Myristylalkohol,  $T = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p(\text{H}_2) = 30\text{ bar}$ ,  $t = 18\text{ h}$ ,  $c(\text{Ru-Macho-BH}) = 0,5\text{ mol.-%}$ ,  $U = 600\text{ rpm}$ ,  $V(\text{CalB Lysat}) = 2\text{ mL}$ ,  $m(\text{CLEA}) = 201,5\text{ mg}$ , CalB Immo/PET:  $n(\text{Myristylmyristat}) = 141,5\text{ mmol}$ , 3 eq. Myristylalkohol,  $T = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p(\text{H}_2) = 50\text{ bar}$ ,  $t = 18\text{ h}$ ,  $c(\text{Ru-Macho-BH}) = 0,5\text{ mol.-%}$ ,  $U = 600\text{ rpm}$

gen über die Aktivitäten der Immobilisate. Den höchsten Umsatz erreichte die Hydrierung bei der Zugabe von CLEA mit 50 % Umsatz. Der zweithöchste Umsatz konnte bei Zugabe des PET-Polydopamin Träger mit 42 % erzielt werden. Das wässrige CalB-Lysat verringerte den Umsatz von 100 % auf 29 % und bei einem Zusatz von CalB immo erfolgte keine Hydrierung des Myristylmyristats. Der fehlende Hydrierumsatz bei der Zugabe von CalB immo war mit den zuvor erhaltenen Ergebnissen von CalB immo plus und Novozym 435 erwartbar. Der Hersteller c-LEcta (Leipzig, Deutschland) änderte zwar von CalB immo zu CalB immo plus neben dem Trägermaterial (Methacrylat zu DVB/Methacrylat) auch den Wirtsorganismus, aber alle genannten trägerbasierten Systeme zeigen eine starke Beeinflussung der Hydrierung und die zugegebene Menge der CalB immo war zudem größer als in den anderen Untersuchungen. Überraschend war der verhältnismäßig hohe Umsatz der Hydrierung trotz großer zugegebener Mengen des PET-Polydopamin-Trägers. Dieser wurde von einem Kollegen, Niclas Büscher, ebenfalls zur Immobilisierung von CalB genutzt, lag aber zum Testzeitpunkt nur als unbeladener Träger vor, sodass eine Wiederholung mit beladenen Träger interessant wäre. Zudem war auch der Umsatzverlust bei Zugabe von CLEA und dem CalB-Lysat überraschend. Da bei CLEA die Immobilisierung über Quervernetzungen der Proteinstruktur erfolgt, wurde hier kein

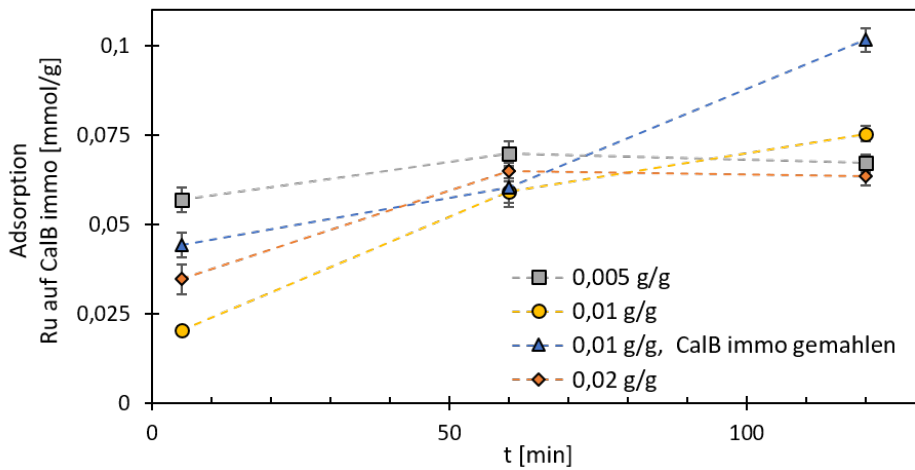
bzw. nur ein geringer Einfluss erwartet. Das CalB-Lysat überrascht, da zwar generell Übergangsmetallkatalysatoren oft wassersensitiv sind, es aber Berichte über die Anwendung von Ru-Macho in wässrigen Systemen zu finden sind [79, 81]. Darin handelt es sich aber um eine Methanoldehydrierung bzw. eine Formamidsynthese, bei denen die aktive Spezies des Katalysators anders ist als in der untersuchten Hydrierung von Estern. Allerdings kann die Zugabe der Lipase und Wasser zu einer Hydrolyse des Esters zu Myristylalkohol und Myristinsäure führen und hier wurden mit dem CalB-Lysat näherungsweise etwa 100 mmol Wasser zugegeben. Allerdings liegt das Gleichgewicht der Veresterung/Hydrolyse auf Seite des Produktes, also dem Ester (siehe Abbildung 3.16) und gleichzeitig verschiebt die Hydrierung des Esters das Gleichgewicht der Veresterung/Hydrolyse zusätzlich zur Esterseite. Aus diesen Gründen wurde hier ein anderes Ergebnis erwartet, die mögliche Rückreaktion des Esters verlangsamt die Hydrierung allerdings, sodass weitere Versuche mit längeren Reaktionszeiten durchgeführt werden sollten. Dennoch bestärkten diese Ergebnisse die Hypothese, dass primär der Träger der Lipase den Chemokatalysator deaktiviert und nicht die Proteinstruktur der Lipase. Da für eine spätere prozesstechnische Anwendung eine Abtrennung der Enzyme per Filtration oder eine Immobilisierung im Reaktor von Vorteil sind, sind dennoch trägerbasierte Enzympräparate für die hiesige Anwendung zu bevorzugen.

Da alle untersuchten trägerbasierten Präparate eine Verringerung der Katalysatoraktivität bewirken, wird dies im Folgenden näher untersucht. Angenommen wird hierzu, dass der Ru-Macho-BH auf die Trägeroberfläche oder die Enzyme adsorbiert bzw. bindet. Dies sollte zunächst über REM-EDX untersucht werden. Allerdings war es nicht möglich, die Oberfläche des CalB-Trägers zu untersuchen ohne den Träger zuvor zu waschen, um das anheftende Reaktionsgemisch zu entfernen. So konnte nicht ausgeschlossen werden, dass möglicherweise adsorbierter Katalysator ausgewaschen und so die Ergebnisse verfälscht wurden. Daher wird nun der Überstand in Adsorptionsversuchen mittels ICP-OES auf einen Verlust von Ruthenium und Phosphor untersucht. Hierfür wurde unter inerten Bedingungen ein Gemisch aus Myristylalkohol und Ru-Macho-BH (0,1 mol.-%) angesetzt und letzterer bei 120 °C aktiviert. Anschließend wurden je ca. 1 mL dieser Lösung für 10, 60 und 120 min mit verschiedenen Mengen CalB immo (0, 4,5, 9 und 18 mg) inkubiert. Jeder Messwert entspricht dabei einem separaten Probenansatz. Es wurden sowohl die Ruthenium- als auch die Phosphorgehalte via ICP-OES untersucht,

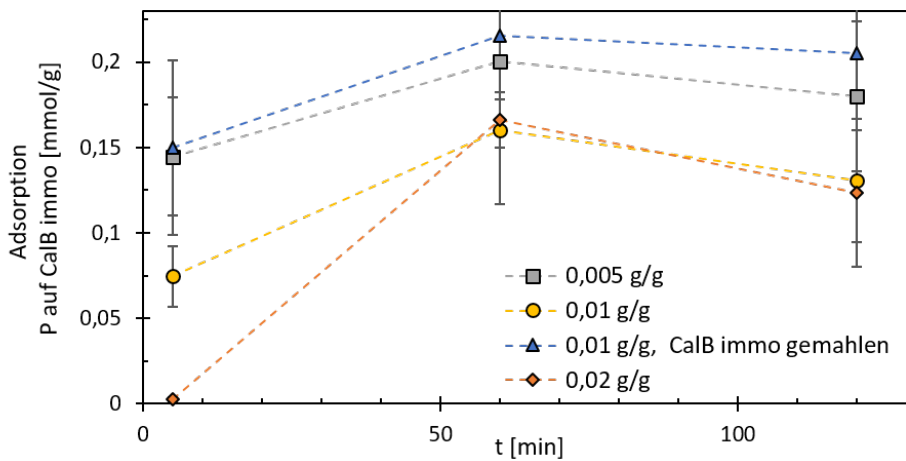
um ein mögliches Ausfallen des Rutheniums oder Ablösen des PNP-Ligand zu erkennen.

Abbildungen 3.21a und 3.21b zeigen die Adsorption, berechnet über den Verlust des Rutheniums und des Phosphors bezogen auf die eingesetzte CalB immo Masse über die Zeit. Der Verlust wurde hierbei über die Differenz der Werte ohne CalB immo und nach Inkubation mit 4,5 mg, 9 mg und 18 mg CalB immo berechnet. In der Legende angegeben ist die eingesetzte Masse Ru-Macho-BH im Verhältnis zu der eingesetzten Masse der CalB immo. Abbildung 3.21c zeigt ein Photo der vermessenen Proben für ein Ru-Macho-BH zu CalB immo Verhältnis von 0,01 g/g. Die beiden Graphen 3.21a und 3.21b zeigen tendenziell den erwarteten Verlauf der Adsorption des Rutheniums sowie des Phosphors über die Zeit und in Abhängigkeit der eingesetzten CalB immo Masse. Die Adsorption steigt über die Zeit oder erreicht bei 120 min ein Gleichgewicht. Lediglich die Adsorption des Phosphors sinkt zwischen 60 min und 120 min um 4 % bis 25 % ab (z. B. für 0,005 g/g von 0,2 mmol/g auf 0,18 mmol/g). Dies ist auf eine mögliche Verschleppung innerhalb der ICP-OES zurückzuführen, liegt allerdings im Fehlerbereich und kann daher vernachlässigt werden. Ebenfalls tritt eine anteilmäßig höhere Adsorption bei einer geringeren Menge CalB immo nach 10 min der Untersuchung auf (0,057 mmol Ru/g CalB immo und 0,14 mmol P/g CalB immo). Nach 120 min ist aber die Adsorption auf den gemahlene Partikeln größer, sie steigt für das Ruthenium von 0,044 mmol/g auf 0,1 mmol/g und für den Phosphor von 0,15 mmol/g auf 0,21 mmol/g an. Zum Vergleich steigt die Adsorption auf den nicht gemahlene Partikeln im gleichen Verhältnis (0,01 g/g) nur auf 0,075 mmol Ru/g CalB immo und 0,13 mmol P/g CalB immo. Die gemahlene Partikel bieten also eine größere zugängliche Oberfläche zum Binden des Katalysators und adsorbieren eine größere Anzahl an Katalysatormoleküle im Vergleich zu den nicht gemahlene Partikeln. Es tritt also Porendiffusionslimitierung auf. Allerdings ist sie in diesem Fall hilfreich, da so weniger Katalysatormoleküle adsorbieren können, muss aber beachtet werden, sobald bei längeren Reaktionslaufzeiten Abrieb der CalB Träger auftritt. Da der Katalysator aus einem zentralen Rutheniumion und einem Liganden mit zwei Phosphoratomen besteht, sollte das Phosphor zu Ruthenium Verhältnis bei 2 liegen. Eine Abweichung von diesem Verhältnis weist auf einen Zerfall des Katalysators hin. Abgesehen von der 10 min Probe des Verhältnis 0,02 g/g, die von dem Verhältnis von 2 mit 22 % abweicht, weisen alle weiteren Messwerte das erwartete Phosphor zu Ruthenium Verhältnis von  $2 \pm 5$  % auf. Auch visuell ist die Adsorption des Katalysators gut zu erken-

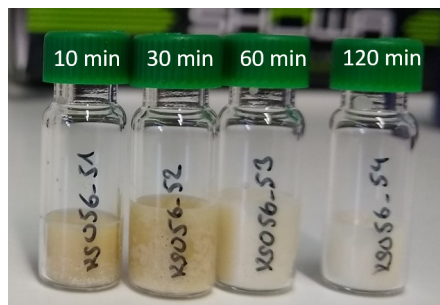
### 3. Ergebnisse und Diskussion



(a) Rutheniumverlust bezogen auf die eingesetzte CalB immo-Menge über die Zeit.



(b) Phosphorverlust bezogen auf die eingesetzte CalB immo-Menge über die Zeit.



(c) Farbverlauf der Proben bei einem Ru-Macho-BH zu CalB immo Verhältnis von 0,01 g/g.

Abbildung 3.21.: Adsorption des Ru-Macho-BH auf den Träger der CalB immo, gemessen wurde Ruthenium und Phosphor im Überstand nach Inkubation mittels ICP-OES.

Bedingungen:  $n(\text{Myristylalkohol}) = 126,5 \text{ mmol}$ ,  $c(\text{Ru-Macho-BH}) = 0,16 \text{ mol.-%}$ ,  $T = 100 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $m(\text{CalB immo}) = 0 - 18 \text{ mg}$ ,  $\text{N}_2$ -Atmosphäre

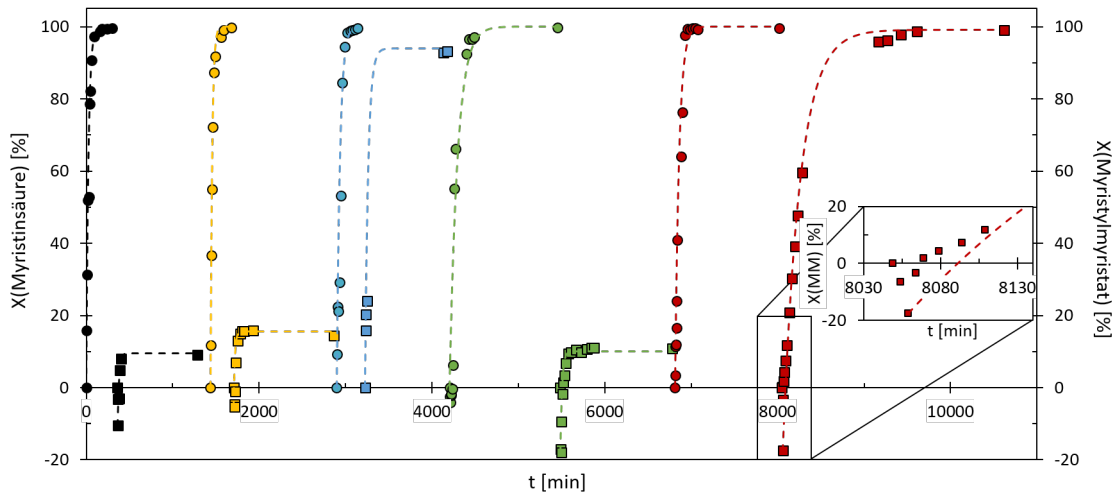
nen. Abbildung 3.21c zeigt hierfür die Proben des Katalysatorverhältnis 0,01 g/g, ungemahlen. Die deutliche Entfärbung von gelblich/braun bei 10 min zu fast weiß bei 120 min ist hier sehr deutlich und stützt die ICP-OES Ergebnisse zusätzlich.

#### 3.2.2.5. Durchführung des Eintopfprozesses

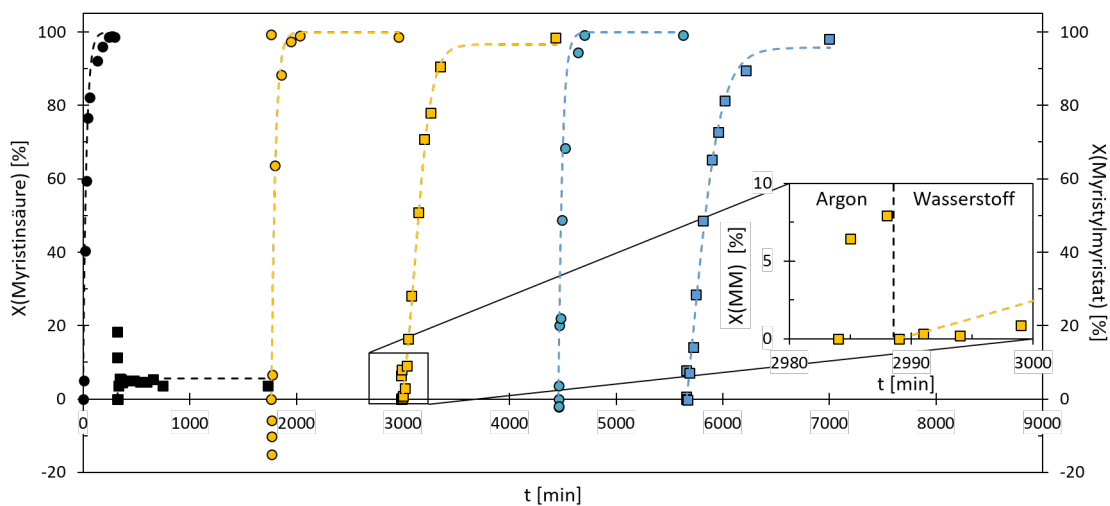
Zusammengefasst lässt sich für die Eintopfvorversuche sagen, dass der Wasseraustrag für eine vollständige Veresterung auch im Parr Reaktor durch Begasung über einen Sinterstein oder ein Begasungsrohr möglich ist. Allerdings verstopfte die Abgasleitung bei beiden Methoden durch das Kristallisieren des aufspritzenden bzw. mitgetragenen Reaktionsgemischs und soll daher im folgenden Eintopfprozess durch eine Oberflächenbegasung ersetzt werden. In Kapitel 3.1.1 konnte gezeigt werden, dass sie zwar weniger effizient ist als die anderen untersuchten Begasungsarten, aber durch die geringere Verwirbelung des Reaktionsmediums kann das Verstopfen der Leitung vermieden werden. Die Untersuchungen zur Aktivität der CalB unter Hydrierbedingungen (siehe Abbildung 3.17 und 3.18) zeigten, dass die Lipase auch in Gegenwart von Wasserstoff und Ru-Macho-BH aktiv bleibt und kein Aktivitätsverlust auftritt. Abbildung 3.19 zeigte, dass es nicht möglich ist die Hydrierung mit einer Erniedrigung der Temperatur nach Aktivierung des Ru-Macho-BH durchzuführen. Daher wird für den Eintopfprozess weiterhin eine Temperatur von 100 °C gewählt. Novozym 435 wird als CalB Präparat für den Eintopfversuch gewählt. Dieses ist bei den gegebenen Bedingungen am einfachsten abzutrennen und zeigt den geringsten Einfluss auf die Hydrierung.

Die Durchführung der Veresterung sowie der Hydrierung wurde wie folgt für den Eintopfprozess angepasst. In der Veresterung startete die Probenahme sobald die Reaktionstemperatur erreicht wurde und erfolgte mittels 10 bar Argonüberdruck. Der Wechsel nach der Veresterung zur Hydrierung erfolgte nur durch Zugeben des Myristylalkohols und des Ru-Macho-BH sowie dem Umspülen auf Wasserstoff. Vor jeder Probenahme wurde das Probennehmerohr mit ca. 2 g Reaktionsgemisch gespült, vor der jeweils ersten Probe mit etwa 10 g. Um Novozym 435 im nächsten Reaktionszyklus einzusetzen, wurde es bei 70 °C mittels Filtration abgetrennt. Der Reaktor wurde zwischen den Zyklen nicht gereinigt, um möglichst keine CalB-Immobilisate zu verlieren, und die zweite Veresterung mit der abgetrennten CalB wie zuvor gestartet. Abbildung 3.22a zeigt dazu die Umsatz-Zeit-Verläufe. Die Veresterungen verlaufen wie bereits bekannt

### 3. Ergebnisse und Diskussion



(a) Erste Durchführung der Eintopfreaktionssequenz bestehend aus Veresterung im Parr Reaktor mit Oberflächenbegasung und anschließender Hydrierung nach Zugabe des Ru-Macho-BH, Myristylalkohol und Wasserstoff.



(b) Zweite Durchführung der Eintopfreaktionssequenz zur Aufklärung der negativen Umsätze zu Beginn der Hydrierung im ersten Experiment.

Abbildung 3.22.: Umsatz-Zeit-Verläufe der Reaktionssequenz durchgeführt als Eintopfprozess (MM = Myristylalkohol.)

Bedingungen: Veresterung:  $n(\text{Myristinsäure}) = 233,7 \text{ mmol}$ , 1 eq. Myristylalkohol,  $m(\text{Novozym 435}) = 1 \text{ Gew.}\%$ ,  $T = 70 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\dot{V} = 1,5 \text{ L/min}$ ,  $p(\text{Ar}) = 10 \text{ bar}$  (zur Probennahme),  $U = 700 \text{ rpm}$ , Hydrierung:  $n(\text{Myristylmyristat}) = 113,5 - 193,5 \text{ mmol}$  (abhängig von Probennahme in Veresterung), 3 eq. Myristylalkohol,  $c(\text{Ru-Macho-BH}) = 0,5 \text{ mol.}\%$  bzgl. Myristylmyristat,  $T = 100 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $p(\text{H}_2) = 45 \text{ bar}$ ,  $U = 700 \text{ rpm}$

und erreichen nahezu Vollumsatz, sodass es möglich ist die Hydrierungen anzuschließen. Die CalB ist auch im fünften Zyklus aktiv, allerdings sinkt die Anfangsreaktionsgeschwindigkeit von  $1,2 \cdot 10^{-4}$  mol/s im ersten auf  $7,8 \cdot 10^{-5}$  mol/s im fünften Lauf. Neben der möglichen Deaktivierung der CalB durch die hohe Temperatur, spielt hier sicher auch die Akkumulation des Myristylalkohols eine Rolle. Im Kapitel 3.1.1 konnte bereits gezeigt werden, dass ein höherer Anteil des Myristylalkohols die Aktivität der CalB verringert. Die Hydrierung erreichte in den ersten beiden Zyklen nur 10 % bzw. 15 % Umsatz. Im dritten Lauf erzielte die Hydrierung 94 % Umsatz, allerdings brach der Umsatz im vierten Lauf auf 10 % ein, im fünften Lauf wurde wieder ein hoher Umsatz erzielt. Zudem sanken rechnerisch die Umsätzen der Hydrierung auf bis zu -17 % in den ersten 10 min und stiegen danach erst wieder an. Die Ergebnisse der ersten beiden Zyklen bestätigen die Ergebnisse aus Abbildung 3.21. Da hier ein höherer Anteil des Novozym 435 als in den Vortests eingesetzt wurde, war ein niedrigerer Umsatz zu erwarten. Zusammen mit dem hohen Umsatz im dritten Lauf bestätigt dies ebenfalls die Annahme der Adsorption des Ru-Macho-BH auf den Träger der CalB. Nach Sättigung der Oberfläche des Trägers bleibt der Katalysator in Lösung und somit aktiv für die Hydrierung. Im vierten Lauf wurde die Reihenfolge der Zugabe des Myristylalkohols sowie des Ru-Macho-BH geändert, indem erst Ru-Macho-BH zugegeben wurde. So oxidierte der Rutheniumkatalysator durch den Luftsauerstoff und der heißen Oberfläche des Reaktionsgemisch aus der Veresterung. Bei einer Zugabereihenfolge von zunächst Myristylalkohol und anschließend dem Katalysator war dies kein Problem (siehe Läufe 3 und 5). Die scheinbar negativen Umsätze zu Beginn der Hydrierung werden durch Rückstände der vorherigen Veresterung in der Probenahmestelle verursacht. Es wurde zwar beim Start der Reaktion großzügig mit neuem Reaktionsgemisch gespült, allerdings konnten so nicht alle Reste im Probenahmerohr und in den Toträumen der Probenahmestelle entfernt werden. Die Reste lösten sich daher erst nach jeder Probe in das neue, heiße Probenge-misch ein, sodass sich die Myristylmyristatmenge in den ersten Proben zunächst erhöhte. Dies überlagert den zu Beginn der Reaktion noch langsam steigenden Umsatz der Hydrierung (siehe Abbildung 3.14b in Kapitel 3.2.1) und lässt so den Umsatz insgesamt sinken. Gleichzeitig erklärt dies auch den geringen Umsatz in den ersten beiden Läufen, obwohl die Hydrierung dort nicht erfolgreich war und dann kein Umsatz erwartet werden würde. Da alle Umsätze auf die Myristylmyristatmengen der ersten Probe bezogen wurden, in dieser aber bereits mehr Ester

nachgewiesen wurde als im Reaktionsgemisch vorhanden ist und zum Ende nur das Reaktionsgemisch vermessen wird, wurde hier ein scheinbarer Umsatz ermittelt, der nicht vorhanden ist.

Diese Annahme konnte durch einen zweiten Versuch, in der die Probenahme leicht verändert wurde, bestätigt werden (siehe Abbildung 3.22b). Hierbei wurde beim Öffnen des Reaktors nach der Veresterung die Probenahmestelle erwärmt, sodass Reste des Reaktionsgemisch durch Schmelzen aus dem Probenahmeröhrchen entfernt wurden. Zudem wurden anstatt der großen Vorprobe kleinere Vorproben (ca. 5 g) in Zeitabständen von 1-2 min über 5 min unter Argonüberdruck genommen, sodass Reste des Myristylmyristats vor den Reaktionsproben ausgelöst und ausgespült wurden. In der ersten Hydrierung wurde die dreifache Menge des Ru-Macho-BH eingesetzt, um den Lipaseträger bereits im ersten Zyklus zu sättigen. In Abbildung 3.22b sind auch hier die Umsatz-Zeit-Verläufe dazu zu sehen. Die Veresterung verläuft wie bereits in der ersten Versuchssequenz erfolgreich, allerdings sinkt auch hier die Anfangsreaktionsgeschwindigkeit über die Zyklen von  $1,1 \cdot 10^{-4}$  mol/s auf  $8,1 \cdot 10^{-5}$  mol/s. In der ersten Hydrierung wird, anders als erwartet, nur ein Umsatz von 3 % erreicht und erst bei Zyklus zwei und drei 100 %. Der geringe Umsatz im ersten Zyklus ist auf ein unvollständiges Lösen des Katalysators im Reaktionsgemisch zurückzuführen. Nach der Hydrierung wurde eine große Menge des Ru-Macho-BH als Feststoff an der Reaktorwand gefunden, sodass dies der Reaktion bzw. der Adsorption nicht zur Verfügung stand und so kein hoher Umsatz erreicht werden kann. Neben dem geringen Umsatz in der ersten Hydrierung ist bereits bei den Spülproben unter Argon Umsatz zu finden. Dies bedeutet, dass ohne Gegenwart von Wasserstoff bereits eine Verringerung der Myristylmyristatkonzentration stattfindet. Zur Nullprobe wurde daher die aktuelle Konzentration als Startkonzentration des Myristylmyristats angenommen und so der Umsatz auf Null gesetzt. Der Umsatz trotz fehlendem Wasserstoff kann über einen ähnlichen Effekt wie im ersten Eintopfexperiment erklärt werden. Zwar wurde die Probenahmestelle gespült bzw. ausgeheizt, aber der Reaktor wurde geschlossen während das Myristylmyristat aus der vorherigen Reaktion flüssig war und zeitgleich der neu zugegebene Myristylalkohol fest. Beim Schließen des Reaktors wurde so Myristylmyristat in das Proberöhrchen gedrückt, setzte sich aber nicht in den Toträumen fest. Der Alkohol löste sich dann erst mit steigender Temperatur in das Reaktionsgemisch im Reaktortopf ein. Sobald die Probenahme startete, glich sich

das Substratverhältnis mit jeder genommenen Probe auch im Probenahmerohr an, sodass die Myristylmyristatkonzentration zunächst sank und dann ein Plateau erreicht. Ebendies ist auch in den Umsatz-Zeit-Verläufen zu erkennen, der Umsatz steigt zunächst auch unter Argon und nach Start der Reaktion durchläuft sie die bereits bekannte Aktivierungsphase der Hydrierung (siehe Kapitel 3.2.1). Zu diesem Zeitpunkt hat sich also die Konzentration des Reaktionsgemisch im Reaktor und im Probenahmerohr angeglichen und der eigentliche Umsatz wird nicht durch andere Effekte überlagert.

### 3.2.3. Kurzzusammenfassung zu den Ergebnissen der zwei Prozessvarianten

- Der Katalysator Ru-Macho-BH wird von der Myristinsäure bereits bei äquimolaren Mengen vollständig inhibiert, sodass eine Trennung der Veresterung und der Hydrierung nötig ist.
- Ebenfalls absorbiert die Oberfläche des CalB Trägers den Chemokatalysator Ru-Macho-BH und verringert so den Reaktionsumsatz deutlich. Dieser Effekt ist allerdings stärker bei dem CalB Präparat CalB immo im Vergleich zum Präparat von Novozyme.
- Der Zweistufenprozess konnte unter Beachtung der Querverbeeinflussungen der Reaktionsschritte erfolgreich durchgeführt werden. Die Veresterung wurde hierbei mit äquimolaren Mengen des Myristylalkohols und der Myristinsäure durchgeführt und die nötige Myristylalkoholmenge für die Hydrierung nach der Veresterung hinzugefügt.
- Die Veresterung unter Begasung im Druckreaktor durchzuführen ist möglich und es können ausreichend hohe Umsätze erreicht werden. Allerdings muss hierbei ein zu hoher Energieeintrag vermieden werden, zum Beispiel durch den Einsatz der Oberflächenbegasung.
- Die CalB verliert, im Gegensatz zum Ru-Macho-BH, nicht an Aktivität durch Querverbeeinflussungen des Chemokatalysators oder Wasserstoff.
- Die Untersuchung zur Hydrierung unter Temperaturgradienten zeigen, dass für die Hydrierung eine Temperatur über 60 °C benötigt wird.

- Die Annahme der Absorption des Ru-Macho-BH auf den Polymerträger der CalB konnte mittels ICP-OES Messungen bestätigt werden.
- Unter Anpassung der Reaktionsführung und der oben ausgeführten Ergebnisse konnte der Eintopfprozess für die Sequenz aus Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol und der folgenden Hydrierung des Myristylmyristats erfolgreich durchgeführt werden. Die CalB konnte hierbei fünf Mal recycelt werden, verlor allerdings im Verlauf etwa 35 % der Anfangsaktivität.

### 3.3. Rezyklierung des Ru-Macho-BH

Im Folgenden soll eine Möglichkeit des Katalysatorrecyclings entwickelt werden. Da in dieser Arbeit ein homogener Übergangsmetallkatalysator verwendet wird, ist eine Abtrennung sowie Wiederverwendung essentiell. Zum einen handelt es sich bei Myristylalkohol, um ein Produkt, welches häufig in der kosmetischen Industrie Verwendung findet. Da einige Rutheniumverbindungen toxisch sind, sollten diese nicht im Produkt enthalten sein. Genaue Grenzwerte konnten nicht gefunden werden, aber die Grenzwerte für andere Schwermetalle bieten hier eine Orientierung. Diese liegen zwischen 0,1 und 2 mg/kg für Blei, Cadmium, Quecksilber, Arsen und Antimon [141]. Zum anderen führen Verluste des teuren Katalysators zu immens steigenden Kosten für die Produktion, sodass der Prozess weniger wirtschaftlich wird (Kosten für Ru-Macho-BH: Ru-Macho:  $159 \frac{\text{€}}{\text{g}}$  [129]). Daher ist es wichtig, dass die Abtrennung sehr präzise möglich ist, um so den Verlust des Katalysators gering zu halten.

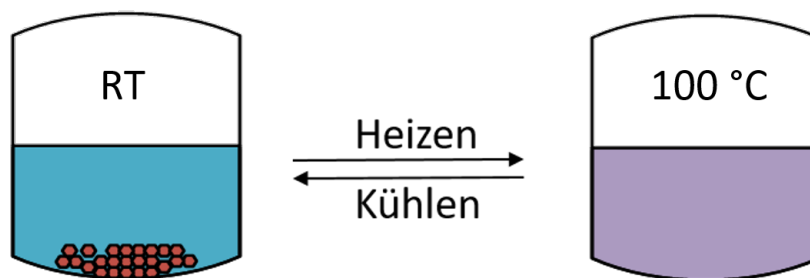


Abbildung 3.23.: Rezyklierungskonzept für den Hydrierkatalysator Ru-Macho-BH: Durch Abkühlen des Reaktionsgemisches fällt das Produkt Myristylalkohol aus und der Katalysator bleibt gelöst. Die Abtrennung kann dann mittels Filtration erfolgen und der Katalysator mit dem Lösungsmittel zurückgeführt werden.

In dieser Arbeit wird die Abtrennung mittels Kristallisation des Myristylalkohols untersucht. Für dieses Konzept wird der Hydrierung ein Lösungsmittel zugegeben. Dieses soll den Katalysator Ru-Macho-BH in seiner aktivierten Struktur bei verschiedenen Temperaturen gelöst halten. Myristylalkohol soll dagegen bei niedrigen Temperaturen (idealerweise bei Raumtemperatur) nicht löslich, bei der Reaktionstemperatur (100 °C) dagegen gut löslich sein. So ist das Reaktionsgemisch bei Reaktionstemperatur eine homogene Lösung und es treten keine Transportlimitierungen auf. Nach Abkühlen fällt das Produkt Myristylalkohol jedoch aus und kann mittels Filtration abgetrennt werden. Der Katalysator verbleibt in Lösung und kann mit dem

Lösungsmittel wieder zurückgeführt werden. Abbildung 3.23 zeigt dieses Konzept.

Da die Hydrierung in den vorherigen Untersuchungen ohne Nebenprodukte verlaufen ist, muss nach der Filtration keine weitere Aufreinigung erfolgen, lediglich Reste des Lösungsmittel, des Katalysators und/oder der Substrate müssen möglicherweise entfernt werden. Zudem benötigt diese Variante keine strukturelle Veränderung des Katalysators, sodass er in seiner bereits bekannten aktiven Form eingesetzt werden kann. Zunächst werden daher verschiedene Lösungsmittel im Hinblick auf die benötigten Kriterien getestet. Dafür wurden Proben mit jeweils Myristylalkohol, Ru-Macho-BH oder einem Gemisch aus Myristylalkohol, Myristinsäure, Myristylmyristat und Ru-Macho-BH mit den verschiedenen Lösungsmitteln angesetzt. Diese wurden auf 100 °C aufgeheizt und anschließend auf Raumtemperatur sowie 0 °C abgekühlt. Bei jeder Temperatur wurde das Lösungsverhalten bestimmt. Tabelle 3.2 beinhaltet einen Überblick über die Ergebnisse. Die grüne Schrift soll ideales Verhalten anzeigen, rote dementsprechend ungeeignetes Verhalten. In orange sind die Eigenschaften aufgeführt, die nicht ideal sind, aber einen Einsatz des Lösungsmittels für dieses Konzept dennoch ermöglichen würden. Für ein Lösungsmittel in dem Myristylalkohol bei 0 °C und Raumtemperatur kristallin und bei 100 °C gelöst ist und der aktivierte Katalysator unabhängig von der Temperatur gelöst vorliegt, wären also alle Eigenschaften in grün eingetragen.

Es ist deutlich erkennbar, dass kein Lösungsmittel das gewünschte Verhalten aufweist. Acetonitril sowie Isopropylidenglycerin erfüllen aber die wichtigsten Kriterien. Hier kristallisiert Myristylalkohol bereits bei Raumtemperatur und es löst sich vollständig bei Reaktionstemperatur. Allerdings ist bei 0 °C die gesamte Lösung gefroren und könnte so nicht mittels Filtration getrennt werden. Da die Kristallisation bereits bei Raumtemperatur stattfindet, ist ein weiteres Kühlen der Lösung jedoch nicht notwendig, sodass das Ergebnis bei 0 °C wenig Relevanz erhält. Kosten für die beiden Lösungsmittel liegen für Acetonitril bei 95,4  $\frac{\text{€}}{\text{L}}$  [142] und für Isopropylidenglycerin bei 156,9  $\frac{\text{€}}{\text{L}}$  [143] und damit im mittleren Bereich der untersuchten Lösungsmittel. Daneben gibt es noch einige Lösungsmittel mit Eigenschaften, die einen Einsatz ermöglichen würden, aber nicht den optimalen Bedingungen entsprechen. So kristallisiert Myristylalkohol in Anisol, *N*-Methyldiethanolamin oder Propylencarbonat erst bei 0 °C. Dies würde die Kosten für einen späteren Prozess durch die Kühlung des Reaktionsgemisches für die Kristallisation erhöhen, ist aber zunächst kein Ausschlusskriterium, insbesondere wenn so

Tabelle 3.2.: Übersicht über das Löslichkeitsverhalten verschiedener Lösungsmittel von Myristylalkohol bei 0 °C, bei Raumtemperatur und 100°, sowie der Löslichkeit des Ru-Macho-BH getestet bis 100 °C.

Lösungsmittelgruppe	0 °	RT	100°	Ru-Macho-BH
kurzkettige Alkane (C5-C7)	kristallisiert	gelöst	gelöst	nicht löslich
langkettige Alkane (C10-C16)	gefroren	schwer löslich	gelöst	nicht löslich
Cyclohexan	gefroren	schwer löslich	gelöst	nicht löslich
Toluol	hohe c(MA)	gelöst	gelöst	löslich
Alkohole (C1-C5)	gelöst	gelöst	gelöst	löslich
Dialkohole (C3)	kristallisiert	kristallisiert	2-phasig	löslich
N-Methyldiethanolamin	gefroren	kristallisiert	2-phasig	löslich
Isopropylidenglycerin	gefroren	kristallisiert	gelöst	löslich
Alkylether	gelöst	gelöst	gelöst	nicht getestet
Anisol	kristallisiert	schwer löslich	gelöst	löslich
Diphenylether	gefroren	schwer löslich	gelöst	löslich
Alkylester (C2-C4 Acetate)	gelöst	gelöst	gelöst	nicht getestet
Propylencarbonat	kristallisiert	gelöst	2-phasig	löslich
Acetonitril	gefroren	kristallisiert	gelöst	löslich
Dimethylformamid	gefroren	gelöst	gelöst	löslich
Ethanolamin	gefroren	gelöst	gelöst	löslich
ionische Flüssigkeit	kristallisiert	kristallisiert	2-phasig	löslich

Bedingungen: m(Ru-Macho-BH) = 5 mg, m(Substrat) = 0,3 - 0,8 g, V(Lösungsmittel) = 17 mL, getestet wurden Myristylalkohol, Myristinsäure, Myristylmyristat und Ru-Macho-BH einzeln sowie als Gemisch aus allen Komponenten

andere Prozessschritte eingespart werden könnten. Gleichzeitig gehören sie mit Kosten zwischen  $39 \frac{\text{€}}{\text{L}}$  und  $55 \frac{\text{€}}{\text{L}}$  [144–146] eher zu den günstigeren der untersuchten Lösungsmittel. Dialkohole (1,2-Propandiol, 1,3-Propandiol), N-Methyldiethanolamin, Propylencarbonat sowie die ionische Flüssigkeit (1-Butyl-3-methylimidazoliumtrifluoromethanesulfonate) sind dagegen 2-phasig bei 100 °C, das heißt sie lösen die Substrate bei Reaktionstemperatur also nicht. Eine Mehrphasigkeit der Reaktionsgemische könnte zu Transportlimitierungen zwischen den zwei Phasen führen und so die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit senken. Auch dies ist daher nicht optimal, aber ebenfalls kein Ausschlusskriterium solange ein Transport der Reaktanden stattfindet. Allerdings sind die Kosten für die ionische Flüssigkeit mit  $12.040 \frac{\text{€}}{\text{kg}}$  deutlich höher im Vergleich zu den anderen untersuchten Lösungsmittel [147].

Da Alkane in der Hydrierung weitestgehend inert wären, waren sie vor dieser Untersuchung sehr vielversprechend. Allerdings lösen diese den Katalysator Ru-Macho-BH auch bei 100 °C nicht. Da das recht unpolare Myristylmyristat den Katalysator ebenfalls in der Hydrierung nicht

löst und Myristylalkohol als Lösungsmittel für die Hydrierung benötigt wird, war dieses Ergebnis zu erwarten (siehe Kapitel 3.1.2). Zudem schieden die gängigen Alkylether und -ester (u. a. Diethylether, Cyclopentylmethylether, *tert*-Butylmethylether, Etylacetat, Propylacetat, Butylacetat) aus, da in ihnen keine Kristallisation insbesondere des Myristylalkohols möglich war. Auch Toluol war recht vielversprechend, da aus der Literatur nicht bekannt ist, dass Ru-Macho-BH aromatische Verbindungen hydriert und Toluol so inert in dieser Reaktion wäre. Allerdings ist die Löslichkeit des Myristylalkohols in Toluol gut, sodass höhere Konzentrationen als 60 g/L nötig sind, damit Myristylalkohol bei 0 °C ausfällt. Die verbleibenden Lösungsmittel gefroren bei 0 °C komplett, sodass keine Filtration erfolgen konnte. Eine folgende, detailliertere Untersuchung mit kleineren Temperaturschritten würde genauere Informationen zur exakten Kristallisationstemperatur des Myristylmyristat liefern womit ein Einsatz dieser Lösungsmittel besser abgeschätzt werden kann. Für die folgenden Untersuchungen wurden Acetonitril und Anisol ausgewählt, obwohl beide Lösungsmittel für die Anwendung nicht optimal sind. Anisol ist zwar ein empfohlenes grünes Lösungsmittel laut der Chem21 Initiative [148], besitzt aber einen recht hohen Siedepunkt von 154 °C, sodass Rückstände schlecht entfernt werden können. Acetonitril kann mit Wasserstoff durch den Katalysator ebenfalls zu Ethylamin hydriert werden, ähnliche Reaktionen sind bereits literaturbekannt [74]. Allerdings kann es mit einem Siedepunkt bei 82 °C leichter abgetrennt werden. Die anderen möglichen Lösungsmittel weisen alle noch höhere Siedepunkte als Anisol auf und sind teilweise ebenfalls toxisch. Weitere interessante Lösungsmittel wären lediglich Isopropylidenglycerin und 1,2-Propandiol, deren Siedepunkte bei 188 °C liegen und keine bzw. eine geringe Toxizität aufweisen.

Anschließend wird das Kristallisationsverhalten von Myristylalkohol, Myristinsäure und Myristylmyristat in Acetonitril und Anisol untersucht. Hierzu wurden die Substrate einmal einzeln und einmal als Gemisch in die Lösungsmittel gegeben und das Lösungsverhalten beim Aufheizen sowie Abkühlen visuell beobachtet, um die Kristallisationstemperatur und die Beeinflussung der Komponenten gegenseitig zu untersuchen. In Tabelle 3.3 sind dafür zum einen die Temperaturen angegeben, bei denen die Komponenten ausgefallen sind, zum anderen das Löslichkeitsverhalten bei 70 °C. Zu erkennen ist, dass die Komponenten in Anisol besser löslich sind als in Acetonitril. So kristallisiert das Gemisch aus Alkohol, Säure und Ester in Anisol erst bei 10 °C, ebenso wie Myristylalkohol erst bei einer Temperatur unter 20 °C kristallisiert.

Tabelle 3.3.: Detaillierte Untersuchung der Löslichkeit von Myristylalkohol, Myristinsäure und Myristylmyristat in Anisol und Acetonitril zum einen bzgl. der Kristallisationstemperatur, zum anderen zur Einphasigkeit bei Reaktionstemperatur.

Lösungsmittel	Myristylalkohol	Myristinsäure	Myristylmyristat	Gemisch
Kristallisationstemperatur				
Anisol	< 20 °C	20 °C	32 °C	10 °C
Acetonitril	28 °C	32 °C	32 °C	27 °C
Einphasig bei 70 °C				
Anisol	✓	✓	✓	✓
Acetonitril	✓	✓	✗	✗

Bedingungen: m(je Substrate) = 2 g, V(Lösungsmittel) = 20 mL, gerührt mit Magnetrührstäbchen, filtriert bei Raumtemperatur nach Aufbewahrung im Kühlschrank

Zudem liegt bei 70 °C bei allen Komponenten Einphasigkeit vor. Die Wiederfindungsraten sollen hier genauere Informationen zur Löslichkeit liefern. Sie wurden aus den Konzentrationen der Komponenten in der Flüssigphase nach Filtration und der eingesetzten Masse bei der Probenvorbereitung bestimmt. Sie bestätigen ergänzend die hohe Löslichkeit der Komponenten in Anisol. So sind 91 % des Myristylalkohols, 98 % der Myristinsäure und 90 % des Myristylmyristats der ursprünglich eingesetzten Massen in der flüssigen Phase nach der Filtration zu finden. Allerdings muss hierbei erwähnt werden, dass die Filtration bei Raumtemperatur und lediglich das Kristallisieren bei 4 °C stattfand. Es konnte bereits im vorherigen Versuch gezeigt werden, dass die Kristallisation des Myristylalkohols bei Temperaturen unter 20 °C erfolgt, sodass die hier ermittelten Wiederfindungsraten nicht den Wiederfindungsraten bei 4 °C entsprechen und die Trennung bei konstant niedrigen Temperaturen effektiver wäre.

In Acetonitril dagegen kristallisiert Myristylalkohol bereits bei 28 °C, wie auch das Gemisch. Myristylmyristat und Myristinsäure sind dabei etwas schlechter löslich und kristallisieren bereits bei 32 °C. Myristylmyristat ist zudem bei 70 °C nicht löslich und bildet eine zweite Phase. Dies wird durch die anderen Fettkomponenten auch nicht unterstützt, sodass auch im Gemisch zwei Phasen zu finden sind. Die anderen Komponenten erhöhen also nicht die Löslichkeit des Esters, trotz ihrer amphiphilen Struktur und der emulgierenden Eigenschaften. Dafür sind in Acetonitril die Wiederfindungsraten auch bei einer Filtration bei Raumtemperatur deutlich geringer. In der Flüssigphase können nach der Filtration 16 % der ursprünglichen Menge des Myristylalkohols, 11 % der Myristinsäure und 0,6 % des Myristylmyristats gefunden werden.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.4.: Untersuchung der Querlöslichkeiten insbesondere des Myristylalkohols und des Katalysators Ru-Macho-BH.

Probennummer	Probenbeschreibung							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Lösungsmittel	ACN	ACN	ACN	ACN	Anisol	Anisol	Anisol	Anisol
Myristylalkohol	+	+	+	+	+	+	+	+
Myristinsäure, Myristylmyristat	-	+	-	+	-	+	-	+
Ru-Macho-BH	+	+	-	-	+	+	-	-

Löslichkeit der Substrate im Lösungsmittel [Gew.%]

Myristylalkohol	23	14	24	14	43	44	39	44
Myristinsäure	-	14	-	12	-	43	-	43
Myristylmyristat	-	0,09	-	0,06	-	40	-	38

Leaching des Katalysators in die feste Phase [ppm]

Phosphor	382	375	-	-	1260	533	-	-
Ruthenium	601	470	-	-	2040	876	-	-

Ausgetragener Anteil des Katalysators [Gew.%]

Phosphor	10	47	-	-	35	17	-	-
Ruthenium	10	36	-	-	34	17	-	-

Bedingungen: m(Myristylalkohol, Myristinsäure, Myristylmyristat) = je 2 g, V(Lösungsmittel) = 20 mL, m(Ru-Macho-BH) = 60 mg, T = 70 °C, Filtration: Proben 2, 3, 5 und 7 bei 4 °C, Proben 1, 4, 6 und 8 bei RT, Trocknung des Filterkuchen bei 40 °C und Vakuum, Untersuchungen erfolgten mittels GC-FID und ICP-OES, ACN = Acetonitril

So findet die Trennung der Substrate von der Flüssigphase bei Acetonitril deutlich effizienter statt als bei Anisol.

Das Leaching von Myristylalkohol sowie des Katalysators in die jeweils andere Phase wird im Folgenden bei Temperaturen kleiner als der Raumtemperatur ermittelt. Hierbei wird auch geprüft, ob der Katalysator oder die anderen Fettkomponenten Myristinsäure und Myristylmyristat die Querlöslichkeit des Alkohols bzw. des Katalysators in die andere Phase begünstigen. Hierfür wurden wie zuvor Proben angesetzt, die Myristylalkohol und eins der Lösungsmittel Acetonitril oder Anisol enthielten. Einigen Proben wurde zudem Ru-Macho-BH oder die Säure und der Ester zugegeben. Die Konzentration der Fettkomponenten nach Filtration im Lösungsmittel wurden via GC-FID ermittelt. Das Leaching des Ru-Macho-BH, also der Austrag des Katalysators aus der Flüssigphase in den Feststoff, wurde über die Ruthenium- und Phosphor-

gehalte, die mittels ICP-OES bestimmt wurden, berechnet. Die Proben ohne Ru-Macho-BH dienten hierbei als Blindwerte. Bestimmt wurde jeweils der Massenverlust der einzelnen Komponenten in Prozent durch die Filtration. In der Tabelle 3.4 sind die Probenvorbereitung und die ermittelten Löslichkeiten der Fettkomponenten sowie des Katalysators aufgeführt. Die Löslichkeiten der Fettkomponenten sind, wie aus den Voruntersuchungen zu erwarten, in Anisol höher als in Acetonitril. In Acetonitril findet sich ca. 23 Gew.% bzw. 14 Gew.% des eingesetzten Myristylalkohol in der Lösungsmittelphase wieder. Die Wiederfindungsrate von Myristinsäure ist in einem ähnlichen Bereich und die Löslichkeit des Esters ist mit 0,09 Gew.% vernachlässigbar klein. Die Ergebnisse zeigen auch, dass das Vorhandensein von Ru-Macho-BH unerheblich für die Löslichkeiten ist. Die Wiederfindungsraten sind bei beiden Ansätzen ähnlich hoch. Dagegen reduziert das Vorhandensein von Myristinsäure und Myristylmyristat die Löslichkeit von Myristylalkohol leicht. Die Wiederfindungsrate sinkt von 23 Gew.% auf 14 Gew.% bei Anwesenheit der Säure und des Esters. Da es sich hierbei um Einfachbestimmungen handelt, können keine aussagekräftigen Fehlerbereiche angegeben werden. Grundsätzlich wurde eine höhere Löslichkeit erwartet, da der amphiphile Charakter der Fettstoffe lösungsvermittelnd wirken könnte. In Anisol hat dagegen weder die Säure und der Ester noch der Katalysator Ru-Macho-BH einen Einfluss auf die Löslichkeit des Alkohols. Alle Wiederfindungsraten liegen zwischen 38 % und 44 % und sind somit deutlich geringer als bei der Untersuchung zuvor (siehe Tabelle 3.3). Das Leaching des Katalysators war bei allen untersuchten Proben relativ hoch und lag für Phosphor zwischen 470 ppm und 2040 ppm und für Ruthenium zwischen 375 ppm und 1260 ppm. Über die Massen der Filterkuchen wurde ebenfalls der Anteil der beiden Elemente berechnet, der in das Produkt ausgetragen wurde. Dieser Anteil liegt zwischen 10 % und 47 % und ist abgesehen von Probe 2 für die bestimmten Phosphor- und Rutheniummengen gleich, sodass der Ligand auch nach der Filtration an das Zentralatom gebunden bleibt und für einen folgenden Prozess aktiv bliebe. Insgesamt ist das Leaching aber ziemlich hoch, da auch mit 10 % Verlust ein großer Anteil des Katalysators verloren geht. Für Probe 2 wurde getestet, ob ein anschließendes Waschen mit Acetonitril den Verlust reduzieren und so mehr des Katalysators wiedergewonnen werden kann. Hierfür wurde der getrocknete Filterkuchen mit 8 mL Acetonitril aufgeschlämmt und nach dem Filtrieren nochmals mit Acetonitril gewaschen. Die Ruthenium- und Phosphorkonzentrationen sanken danach auf 411 ppm und 350 ppm, sodass

eine Konzentration von 25 ppm für den Phosphor und 59 ppm für das Ruthenium wiedergewonnen werden konnten. Für einen effizienten Prozess ist dies weiterhin nicht ausreichend. Ein hoher Verlust des Katalysators bedeutet, dass das Produkt dennoch aufwändig gereinigt werden muss, da es in der Kosmetikindustrie eingesetzt wird. Ebenso muss der verlorene Katalysator nach jeder Reaktion wieder zugeführt werden, was den Prozess durch die hohen Kosten des Katalysators weniger wirtschaftlich macht.

In weiteren Untersuchungen sollte dieser Verlust durch Anpassen der Parameter Kristallisationstemperatur, Lösungsmittelmenge sowie Waschmethode minimiert werden. Das Bestimmen der Mischungslücke der Komponenten abhängig der Temperatur sollte dabei helfen, ein Prozessfenster für die Kristallisation zu finden. Da es in dieser Arbeit nicht möglich war, die Filtration temperaturkontrolliert in einem Abzug durchzuführen und so die Lösungsmittelbelastung zu hoch wurde, wurde diese Untersuchung an diesem Punkt beendet. In zukünftigen Untersuchungen könnten Kristallisationen in einem temperierten Rundkolben und die Filtration mittels einem temperierbaren, doppelwandigen Trichter durchgeführt werden. Insgesamt konnte aber gezeigt werden, dass dieses Konzept zum Abtrennen des Katalysators geeignet ist und ein großes Potenzial für weitere Optimierungen aufweist.

## 4. Übergeordnete Diskussion und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde eine lösungsmittelfreie und chemoenzymatische Reaktionssequenz für die Herstellung von Fettalkoholen entwickelt. Als Modellsystem diente hierbei die Synthese des Produkts Myristylalkohol ausgehend von Myristinsäure. Im ersten Schritt erfolgt eine biokatalytische Veresterung der Fettsäure mit dem korrespondierenden Fettalkohol, katalysiert durch eine immobilisierte *Candida antarctica* Lipase B (CalB). Die anschließende Hydrierung des Ester zu zwei Alkoholen erfolgt mit dem homogenen Chemokatalysator Ru-Macho-BH. Für diese Reaktionssequenz wurden zwei Prozessvarianten entwickelt, der Zweistufenprozess, in dem Veresterung und Hydrierung räumlich getrennt durchgeführt werden, und der Eintopfprozess, bei dem beide Reaktionen in einem Reaktor stattfinden. Da ein homogener Hydrierkatalysator verwendet wurde, erfolgte ebenfalls die Untersuchung einer Rezyklisierung des Ru-Macho-BHs. In den folgenden Abschnitten werden die bereits vorgestellten und diskutierten Ergebnisse in den aktuellen Stand der Forschung eingeordnet, eine mögliche Anwendung für die Industrie diskutiert und ein Ausblick auf die sich aus der Arbeit ergebenden Forschungsfragen gegeben.

### 4.1. Zweistufenprozess

Aufbauend auf den Voruntersuchungen des biokatalytischen sowie des chemokatalytischen Teilschritts konnte ein Zweistufenprozess etabliert werden. Die Veresterung in der Blasensäule war bereits durch Vorarbeiten bekannt. Auch die Hydrierung mit Ru-Macho-BH wurde bereits mit Fettstoffen durchgeführt. In dieser Arbeit konnten beide Teilschritte erfolgreich kombiniert werden, trotz des inhibierenden Effekts der Myristinsäure und der geringen Aktivität der Lipase bei hohen Myristylalkoholanteilen im Substratgemisch. Diese Limitationen wurden durch einen

äquimolaren Einsatz beider Substrate und eine Gleichgewichtsverschiebung durch den Austrag des Nebenproduktes Wasser mit dem Einleiten von Druckluft oder Stickstoff überwunden. Dennoch bleibt zunächst die Herausforderung der Abtrennung des homogenen Hydrierkatalysators bestehen, was im Folgenden näher diskutiert wird (siehe Kapitel 4.3). Heterogene Katalysatoren würden hier einen Vorteil bieten, allerdings zeigten die getesteten Ruthenium- und Palladiumkatalysatoren keine Aktivität in der lösungsmittelfreien Hydrierung von Myristylmyristat. Mögliche Gründe sind hier ein zu geringer Druck oder eine zu geringe Temperatur. Beides erhöht die Löslichkeit des Wasserstoffs und so auch die Zugänglichkeit für den Katalysator. Allerdings sind nur wenige Berichte bekannt, bei denen heterogene Katalysatoren für die lösungsmittelfreie Hydrierung von Fettsäureester genutzt werden. Eine aktuelle Publikation von Ali *et al.* nutzt z.B. Wasser als Lösungsmittel. Die Autoren konnten so die Reduktion der Reaktionsparameter auf 140 - 180 °C und 50 bar H<sub>2</sub> zeigen [149]. Lösungsmittelfreie Ansätze dagegen benötigen auch in der neueren Forschung hohe Temperaturen von 270 oder 300 °C [150, 151]. Daher wäre die Entwicklung oder der Test von weiteren heterogenen Katalysatoren sinnvoll, um eine leichtere Abtrennung des Katalysators zu ermöglichen. Allerdings scheint es aktuell nicht sehr aussichtsreich zu sein gleichzeitig milde Reaktionsbedingungen zu garantieren. Zudem haben homogene Katalysatoren in der Regel eine höhere Chemoselektivität, sodass auch ungesättigte Ester selektiv zu ungesättigten Alkoholen reduziert werden könnten. Dieses würde auch eine weitere Anwendung z. B. für die Polymerchemie ermöglichen, da die Doppelbindung weiterhin für Folgereaktionen zur Verfügung steht.

Fairweather *et al.* berichteten über die Anwendung des Ru-Macho-BH für die Direkthydrierung von Fetten und Ölen [114]. Allerdings benötigten die Autoren hierfür relativ lange Reaktionszeiten von 24 h und konnten 84 % Ausbeute der Alkohole erzielen. Dieser Ansatz lässt sich auf die Anwendung mit Lipasen übertragen. So wäre es möglich, Triglyceride mittels Lipasen direkt zu Fetteestern umsetzen, sodass die Aufreinigung der Fettsäure sowie der separate Produktionsschritt der Veresterung wegfallen können. Rogalska *et al.* untersuchten die Hydrolyse von Triglyceriden bereits 1993 [152]. Sie wiesen nach, dass die *Candida antarctica* Lipase A (CalA) auch für die sterisch anspruchsvolle sn-2 Position der Triglyceride eine hohe Aktivität aufzeigt und bereits 69 % Ausbeute des 1,3-Diglycerid bei 6 % des Reaktionsumsatzes erreicht wird. So könnte die Anwendung der CalA oder die Kombination aus CalA und CalB für die

Umesterung der Fette / Öle in Fettsäureester sinnvoll sein. Das Nebenprodukt Glycerin könnte über einen Abscheider abgetrennt werden. Ob dieser Prozess mit folgender Hydrierung mit Ru-Macho-BH rentabel ist, z. B. im Vergleich zur Variante von Fairweather, hängt von den sich spezifisch ergebenden Reaktionsparametern ab.

Abgesehen von den genannten Forschungsfeldern wäre der nächste Schritt diesen Prozess in eine Miniplant, möglichst als kontinuierlichen Prozess, zu übertragen. Dies ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit mit dem Lurgi Prozess und auch eine genauere Einschätzung der Wirtschaftlichkeit des Prozesses. Insbesondere sollte überprüft werden, ob die Katalysatormengen der CalB und des Ru-Macho-BH weiter reduziert werden können, da diese einer der Hauptkostenpunkte für den resultierenden Prozess sein werden.

## 4.2. Eintopfprozess

Aufbauend auf dem Zweistufenprozess konnte eine zweite Variante als Eintopfprozess entwickelt werden. Weitere Untersuchungen möglicher Querverbeeinflussungen der beiden Reaktionen aufeinander, ermöglichten diese zu verstehen und mit diesem Wissen den Eintopfprozess zu gestalten. Für die Veresterung stellte die Reaktionstemperatur einen wichtigen Einflussfaktor dar, für den Hydrierkatalysator dagegen der Polymerträger der CalB sowie weiterhin Rückstände der Myristinsäure. Faktoren wie das Vorhandensein von Wasserstoff oder des Rutheniumkatalysators Ru-Macho-BH zeigten dagegen wenig Einfluss auf die Veresterung, ebenso wie die Aminosäuresequenz der Lipase auf den Chemokatalysator.

Die Reaktionstemperatur der Hydrierung konnte nicht wesentlich gesenkt werden. Trotz einer Aktivierungsphase bei hohen Temperaturen zu Beginn der Reaktion, konnten nur geringe oder keine Umsätze des Myristylmyristats beobachtet werden. Lediglich mit einem Temperaturgradienten von 135 °C auf 90 °C lief die Reaktion erfolgreich. Die hohe Temperatur wird neben der Aktivierung des Ru-Macho-BH auch für die Wasserstofflöslichkeit in das Reaktionsmedium benötigt. Demnach müsste in folgenden Projekten vielmehr die Löslichkeit des Wasserstoffs untersucht werden, als die Aktivierung des Chemokatalysators oder der Einsatz weiterer Chemokatalysatoren. Die Aktivierung kann in einem separaten Reaktor erfolgen und der aktivierte Katalysator anschließend dem Reaktionsgemisch zugegeben werden, sodass die Lipase keinen

hohen Temperaturen ausgesetzt werden muss. Weitere Katalysatoren zu testen würde also keine Temperaturenniedrigung ermöglichen, da der Druck bzw. die Temperatur für die Wasserstoffkonzentration im Reaktionsmedium erforderlich ist. Zudem gibt es bereits Berichte, in denen der Ru-Macho bei Temperaturen von 30 °C bereits aktiv ist [64]. Um die Löslichkeit des Wasserstoffs zu erhöhen, kann, neben der Erhöhung des Wasserstoffdruckes auch die Zugabe von einer lösungsvermittelnden Substanz, z. B. ein Lösungsmittel, erfolgen. Alternativ kann die Grenzfläche zwischen dem Reaktionsmedium und der gasförmigen Wasserstoffphase erhöht werden z. B. durch die Begasung über Feinblasen [153].

Die Ergebnisse zeigten zudem eine starke Adsorption des Ru-Macho-BH auf den CalB Träger. Im ersten Experiment zum Eintopfprozess erfolgte die Hydrierung erst im dritten Reaktionslauf, sodass etwa 2 g des Katalysators eingesetzt wurde, um die Oberfläche der CalB immo zu sättigen und ohne wesentlich zur Reaktion beizutragen. Dies wäre so für einen industriellen Prozess nicht tragbar, da auch die heterogenen Katalysatoren regelmäßig erneuert werden müssen. Weitere Immobilisate bzw. Trägermaterialien zu testen, erscheint daher sinnvoll. Vielversprechend war vor allem der PET/Polydopamin-Träger, dieser ermöglichte trotz recht hohen eingesetzten Massen mäßig hohe Umsätze des Myristylmyristats (siehe Kapitel 3.2.2.4). Ebenso sind CLEA oder hydrophile Präparate weiterhin relevante Optionen. Das untersuchte hydrophile Präparat zeigt allerdings in der Veresterung geringe Aktivitäten von 3,4 U/mg durch die Absorption des Wassers an die Trägeroberfläche. Eine Alternative wäre das Präparat CalB T2 150XL der Firma ChiralVision, da dieses hohe spezifische Aktivitäten von 23,2 U/mg in der Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol zeigte und einen verwandten Träger zum Präparat Fermase CalB 10000 nutzt. Beide Präparate nutzen einen Acrylatträger mit Epoxy- und Butyl- bzw. Propylgruppen. Heterogene bzw. heterogenisierte homogene Katalysatoren umgehen diese Herausforderung vollständig, da sie bereits als Feststoff vorliegen. Allerdings benötigten diese in der Regel noch höhere Temperaturen und Drücken.

Für eine weitere Prozessintensivierung, z. B. als Tandemreaktion, muss die Inhibierung des Katalysators durch die Säure umgangen werden. Dies wird aller Voraussicht nach bei anderen homogenen und heterogenen Katalysatoren ebenfalls auftreten. Die wenigen erfolgreichen Berichte zur Direkthydrierung von Carbonsäuren zu Alkoholen sprechen dafür [105, 108, 113, 115]. Denkbar wäre der Einsatz von Liganden, die eine stärkere Bindung zum Zentralatom aus-

bilden als PNP-Liganden, da der Ligand durch die Säure verdrängt wird. Daher könnte der Einsatz von N-heterogenen Carben (NHC) Liganden in Erwägung gezogen werden. Diese wurden bereits für die Hydrierung von aliphatischen, langkettigen Estern eingesetzt, allerdings nicht in lösungsmittelfreien Systemen [154–157].

### 4.3. Rezyklierung des Ru-Macho-BH

Die ersten Untersuchungen zur Kristallisation von Myristylalkohol zur Abtrennung des Katalysators Ru-Macho-BH waren zunächst vielversprechend, bedürfen aber noch weitere detaillierte Untersuchungen. Der Katalysator konnte zwar anteilig abgetrennt werden, jedoch wurde zwischen 10 % und 47 % des Katalysators im Myristylmyristat wiedergefunden. Für einen Prozess müsste dies deutlich gesenkt werden, da hohe Verluste des Katalysators wirtschaftlich nicht tragbar wären und weitere Reinigungsschritte für ein gesundheitlich unbedenkliches Produkt anfallen würden. Da auch das Waschen des Filterkuchen mit Lösungsmittel eine weitere Rückgewinnung des Katalysators von nur 60 ppm ermöglichte, bildeten sich wahrscheinlich Kristalleinschlüsse des Katalysators im Myristylmyristat. Um diese Einschlüsse und somit eine Verschleppung des Katalysators zu umgehen, sind weitere Kenntnisse über das Löslichkeits- sowie Kristallisationsverhalten der Reaktionslösung nötig. Dafür sollte eine temperaturkontrollierte Kristallisation sowie Filtration unter Schutzgas ermöglicht werden. Für industrielle Verfahren gibt es hierfür verschiedenste Kristallisatoren. Die für den Labormaßstab am einfachsten umzusetzenden Apparaturen verfügen über ein Rührwerk, z. B. Leitrohrkristallisatoren, auch wenn diese für die Industrie eher unerwünschte kleine Kristalle produzieren [158]. Seidensticker *et al.* nutze hierfür einen Kristallisator mit verbauter Fritte und weiteren Anschlüssen, um unter Schutzgas die Lösungen umzufüllen [90, 91]. Mit diesen Apparaturen kann die Temperatur während der Kristallisation in einem Bereich gehalten werden, in dem nur wenige Kristallisationskeime neu gebildet werden, aber die vorhandenen Keime zügig wachsen können. Optimal wäre eine Abkühlrate bei der die Übersättigung der Lösung möglichst konstant bleibt [158]. Dieser metastabile Bereich der Übersättigung wird zum einen durch die Schmelzlinie oder auch Löslichkeitskurve sowie der metastabilen Grenze der Keimbildung aufgespannt. Unterhalb der Löslichkeitskurve ist die Lösung in einem homogenen stabilen Zustand. Bei Überschreiten die-

ser Kurve liegt eine Übersättigung vor in der Kristallwachstum möglich, aber die Bildung von Kristallkeimen kaum möglich ist. Bei Konzentrationen größer der metastabilen Grenze, dem labilen Bereich, tritt dann spontane Keimbildung und Kristallwachstum auf. Bei Temperaturen im metastabilen Bereich werden also Impfkristalle oder bereits vorhandene Keime für ein Kristallwachstum benötigt. Bei zu schnellem Temperaturabfall dagegen werden viele kleine Kristalle gebildet, die zudem eher zu Einschlüssen neigen [91, 158, 159]. Die Bestimmung der Löslichkeitskurve kann über die Konzentrationen einer gesättigten Lösung bei verschiedenen Temperaturen erfolgen. Die metastabile Grenze dagegen kann zum einen über eine Temperaturmessung bestimmt werden, da der Beginn der Kristallisation durch ein Anheben der Temperatur sichtbar wird, oder alternativ mittels online Infrarotspektroskopie (IR) [90, 91, 160]. Sobald die Grenzen des metastabilen Bereichs bekannt sind, kann die Kristallisation weiter optimiert werden. Hauptkriterium hierbei ist die selektive Abtrennung des Katalysators. Rückstände des Produkts in der Lösung sind dagegen kein Problem, diese reichern sich innerhalb einer Anfahrphase des Prozesses an bis die Konzentration einen konstanten Wert erreicht und die Ausbeute nach der Kristallisation schließlich konstant bleibt, also ein Gleichgewicht erreicht. Sobald die Kristallisation optimiert wurde, kann die Rezyklierung mit der Hydrierung zusammen durchgeführt werden. So ist ersichtlich wie effizient die Rezyklierung des Katalysators über mehrere Rezyklierungsläufe verläuft und welche Herausforderungen z. B. durch das Deaktivieren des Katalysators auftreten können.

Ergänzend wäre es sinnvoll weitere Lösungsmittel neben Anisol und Acetonitril zu testen. Acetonitril würde allerdings unter den Hydrierbedingungen ebenfalls hydriert werden und könnte so Nebenreaktionen hervorrufen. Anisol hat dagegen einen relativ hohen Siedepunkt und ist daher ebenfalls nicht optimal. Da Seidensticker *et al.* für ein ähnliches System erfolgreich Toluol als Lösungsmittel genutzt haben und bei hohen Konzentrationen des Myristylalkohols auch in den vorliegenden Untersuchungen eine Kristallisation möglich war, sind weitere Test hierzu sinnvoll. Insgesamt hätte ein geringerer Lösungsmiteleinsatz für die Rezyklierung auch Vorteile, um z. B. eine mögliche Exposition und die Kosten gering zu halten. Polare Lösungsmittel scheinen den Katalysator besser zu lösen als unpolare, sodass auch diese Ansätze für weitere Untersuchungen bieten. Die Voruntersuchungen zeigten zwar eine Nichtmischbarkeit der Dialkohole mit Myristylalkohol bei Reaktionstemperatur, dennoch kann der Einfluss der

Transportlimitierung auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Hydrierung erst nach Durchführung dieser genau abgeschätzt werden.



## 5. Zusammenfassung

Das grundlegende Konzept dieser Arbeit basiert auf dem Lurgi Prozess. Dieser besteht aus der Veresterung einer Fettsäure mit dem korrespondierendem Fettalkohol und einer anschließenden Hydrierung des Waxesters, beides erfolgt lösungsmittelfrei. Aufbauend darauf wurde zur Weiterentwicklung dieser Reaktionssequenz die Veresterung biokatalytisch mit der *Candida antarctica* Lipase B (CalB) und die Hydrierung chemokatalytisch mit dem Katalysator Ru-Macho-BH durchgeführt. Als Modellsubstrate dienten hierbei Myristinsäure, eine Fettsäure des Kokosöls, und Myristylalkohol.

Aufbauend auf den Vorarbeiten zur Veresterung von Myristinsäure mit Myristylalkohol lag der Fokus dieser Arbeit auf der reaktionstechnischen Charakterisierung mit dem Ziel der Etablierung einer Eintopfreaktion. Hierbei wurden besonders die Querbeeinflussungen der Hydrierung auf die Veresterung untersucht. Bei verschiedenen Startverhältnissen der Substrate zeigt die CalB eine abnehmende Aktivität bei zunehmender Myristylalkoholkonzentration. Die spezifische Aktivität sinkt signifikant von 7,2 U/mg bei 35 mol.-% auf 0,16 U/mg bei 92 mol.-%. Der Wasseraustrag zur Verschiebung des Gleichgewichts der Veresterung konnte dagegen erfolgreich mit verschiedenen Reaktorkonzepten und Begasungsvarianten durchgeführt werden. Hier lagen die spezifischen Aktivitäten der CalB zwischen 4 U/mg und 6,7 U/mg und zeigten damit keine deutlichen Unterschiede zwischen den Varianten. Die Einflüsse von Wasserstoff und dem Chemokatalysator Ru-Macho-BH auf die Lipase waren ebenfalls vernachlässigbar. Die Aktivitätserniedrigung bei Inkubation unter Hydrierbedingungen lag lediglich bei  $0,003 \text{ min}^{-1}$ .

Bei der Charakterisierung der Hydrierung erfolgte die Untersuchung der Parameter Katalysator- und Myristylalkoholkonzentration und Wasserstoffdruck sowie möglicher Querbeeinflussungen der Veresterung auf die Hydrierung. Das Screening der Reaktionsparameter zeigte eine optimale Katalysatorkonzentration von 0,4 mol.-% Ru-Macho-BH bei einer Turn over number (TON)

von 212, einen nötigen minimalen Myristylalkoholanteil von 3 Äquivalenten zum Ester sowie eine Erhöhung des Umsatzes bei steigendem Wasserstoffdruck. Allerdings zeigte die Untersuchung der Querbeeinflussungen deutliche Inhibierung des Katalysators. So erfolgt die Deaktivierung des Katalysators bereits bei äquimolaren Mengen der Säure sowie bei 1,25 mg/mmol des CalB Präparates CalB immo. Bei Letzterem konnte eine Adsorption des Chemokatalysators auf die Trägeroberfläche der Enzympräparationen nachgewiesen werden.

Mit diesen Erkenntnissen wurde der Zweistufenprozess zur Synthese von Fettalkoholen entwickelt. Um die Querbeeinflussung auf den Chemokatalysator zu minimieren, aber weiterhin eine aufwändige Aufreinigung des Zwischenprodukts Myristylmyristat zu umgehen, wurde die Veresterung im äquimolaren Verhältnis der Substrate durchgeführt. Nach vollständiger Veresterung der Säure im Blasensäulenreaktor ist so weiterhin nur eine Filtration vor der Überführung in den Autoklaven für die Hydrierung notwendig. Mit diesem Kompromiss war es möglich den Zweistufenprozess erfolgreich durchzuführen. Nach 2 h Reaktionszeit bei 70 °C erreichte im ersten Reaktionsschritt die Veresterung nahezu Vollumsatz. Im zweiten Reaktionsschritt nach etwa 10 h, 30 bar Wasserstoff und 100 °C erreichte die Hydrierung ebenfalls nahezu Vollumsatz.

Die Veresterung im Eintopfprozess erfolgte, wie bereits im Zweistufenprozess, ebenfalls mit äquimolaren Substratkonzentrationen. Zudem fand nach Sättigung der CalB Trägeroberfläche keine weitere Adsorption des Chemokatalysators statt, sodass die Hydrierung im dritten Versuchszyklus erfolgreich verlief. Insgesamt weist der Eintopfprozesse eine recht hohe Empfindlichkeit in der Prozessführung auf. So war auch die Zugabereihenfolge der Substanzen für eine erfolgreiche Hydrierung relevant. Ebenso verlor die CalB über den Versuchszeitraum 35 % Aktivität, zum einen bedingt durch Verluste der Lipasepräparate bei der Aufarbeitung, zum anderen bedingt durch die hohe Reaktionstemperatur der Hydrierung. Dennoch konnte der Eintopfprozess nach Sättigung der CalB Oberfläche mit Ru-Macho-BH wiederholt erfolgreich durchgeführt werden.

Da der genutzte Hydrierkatalysator ein homogener Rutheniumkomplex ist, wurde ebenfalls eine Rezyklierung dessen untersucht. Die Konzeptidee bestand aus der Abtrennung des kristallisierten Produktes von dem gelösten Katalysators mittels Filtration. Hierfür muss dem Produktgemisch ein Lösungsmittel zugegeben werden, in dem Myristylalkohol kristallisiert während der Katalysator gelöst bleibt. Vielversprechende Lösungsmittel waren hierbei Anisol und

Acetonitril. Mit beiden Lösungsmitteln erfolgte eine Abtrennung des Katalysators, allerdings wurden zwischen 10 % und 36 % des Rutheniums in das Produkt ausgetragen. Für einen wirtschaftlichen Prozess muss diese Abtrennung weiter optimiert werden.



# A. Material und Methoden

## A.1. Chemikalien

Tabelle A.1.: Chemikalienliste

Chemikalie	Hersteller
Myristinsäure	Sigma Aldrich, Steinheim
Myristylalkohol	Merck, Darmstadt
Myristylmyristat	Evonik Goldschmidt GmbH, Essen
Natriummyristat	Tokyo Chemical Industry, Eschborn
Laurinsäure	Sigma Aldrich, Steinheim
CalB immo	c-LEcta GmbH, Leipzig
CalB immo plus	c-LEcta GmbH, Leipzig
CalB immo 1090	c-LEcta GmbH, Leipzig
CalB immo 5587	c-LEcta GmbH, Leipzig
CalB immo 5872	c-LEcta GmbH, Leipzig
CalB immo 8285	c-LEcta GmbH, Leipzig
CalB immo 8806	c-LEcta GmbH, Leipzig
Novozym 435	Novozymes
CalB T2 150XL	ChiralVision
CalB T2 150	ChiralVision
CLEA 120-OM	CLEA Technologies
Fermease CalB 10000	Fermenta Biotech Limited
Ru-Macho-BH	Tokyo Chemical Industry, Eschborn

Ruthenium auf Kohlenstoff (HS-900)	Hereaus Chemicals, Hanau
Palladium auf Kohlenstoff (HS-200, HS-201)	Hereaus Chemicals, Hanau
CalB lösung	c-LEcta GmbH, Leipzig
2-Methyltetrahydrofuran	Tokyo Chemical Industry, Eschborn
Tetrahydrofuran	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe
n-Hexan	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe
1-Propanol	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe
Acetonitril	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe
Anisol	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe
Phenolphthalein (1 % in Ethanol)	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe
Kaliumhydroxid-Lösung(0,1 N)	Sigma Aldrich, Steinheim
Molsieb (3 Å)	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe
Wasserstoff	Linde Gas

## A.2. Geräte

Tabelle A.2.: Geräteliste

Geräte	Hersteller
450 mL Autoklav	Parr Instruments Company, Moline, Illinois
20 mL Auoklaven	Eigenbau der Technischen Chemie, TU Dortmund
Thermostat Haake Phoenix II B5	PSL Systemtechnik, Osterode am Harz
Thermostat E100 Lauda	Dr. R. Wobser GmbH & Co. KG, Lauda-Königshofen
Pipetten Research (verschiedene Volumina)	Research Eppendorf AG, Hamburg
Flaschenaufsatzbürette Titrette 25 mL Class A precision	Brand GmbH & Co. KG, Wertheim
Laboranalysenwaage Sartorius CP	Sartorius GmbH, Göttingen
Laborwaage PC440	Mettler GmbH, Gießen
KPG Rührer RW 20	IKA Werke GmbH & Co. KG, Staufen
Magnetrührer MR 3001	Heidolph GmbH % Co. Schwabach
Schüttler	Infors AG, Bottmingen
TS1 ThermoShaker	Biometra GmbH, Göttingen

## A.3. Synthesen

### A.3.1. Veresterung

#### A.3.1.1. Blasensäule

Die Veresterungen von Myristinsäure mit Myristylalkohol in einer doppelwandigen 100 mL Glasblasensäule wurden nach dem folgendem Standardverfahren durchgeführt. Myristinsäure (zwischen 80 g, 350,3 mmol und 11 g, 48,2 mmol) und Myristylalkohol (zwischen 40 g, 186,9 mmol und 110 g, 514,0 mmol) wurden separat im Wasserbad (60 °C) geschmolzen und dann bei einem Gegenluftstrom von 1,5 L/min<sup>-1</sup> in die Blasensäule gefüllt. Der Reaktor wurde mittel Thermostaten auf 60 °C geheizt. Nach der ersten Probenahme wurde CalB immo (1 Gew.% bezogen auf die Gesamtmasse) zugegeben. Die Probenahme erfolgte zu definierten Zeitpunkten verteilt über den Reaktionszeitraum mittels Pipette. Am Ende der Reaktion wurde das Enzympräparat CalB immo durch Filtration über ein Filterpapier (270 mm, 65 g·m<sup>-3</sup>) bei 70 °C in einer Heizkammer abgetrennt. Entnommene Proben wurden mittels GC/FID oder Säure/Base-Titration analysiert.

#### A.3.1.2. Lipase Screening

Die Versuche zum Lipase Screening wurden in Erlenmeyerkolben auf einem Schüttler im Inkubator bei 70 °C und 120 rpm durchgeführt. Die Edukte Myristylmyristat und Myristylalkohol wurden in einem Massenverhältnis von 1:1 mit einer Gesamtmasse von 50 g bzw. 100 g abgewogen und in einem Wasserbad bei 64 °C geschmolzen. Eine Nullprobe wurde genommen und die Reaktion durch Zugabe des Katalysators (1 Gew.% bzw. 0,1 Gew.%) gestartet. Weitere Probenentnahmen von wenigen Milliliter erfolgten zu definierten Zeitpunkten (2, 5, 8, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 min, 22 h, 24 h) mit einer Pipette. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Katalysator vom Reaktionsmedium mittels Filtration über ein Netz (Maschenweite 100 µm) oder durch Abpipettieren getrennt und mit Ethanol gewaschen. Anschließend wurde das Immobilisat für 20 min im Heihschrank bei 70 °C getrocknet. Der getrocknete Katalysator wurde dann in einem geschlossenen Behälter in Kühlschrank bei 8 °C gelagert. Die in Proben enthaltene Masse an Myristinsäure wurde durch Titration bestimmt.

### A.3.1.3. Screeningversuche

Weitere Veresterungen wurden standardmäßig in einem 100 mL bzw. 250 mL Rundkolben mit Doppelmantel durchgeführt, der mittels Wasserbad auf 60 °C erhitzt wurde. Gerührt wurde entweder mittels Rührfisch oder mit Hilfe von KPG-Rührern mit Propellerrührblättern. Myristinsäure (50 g, 0,22 mol) und Myristylalkohol (50 g, 0,23 mol) wurden eingewogen und im Reaktor geschmolzen. Nachdem die Substrate vollständig geschmolzen waren, wurde eine Nullprobe entnommen und das eingewogene CalB immo (1 Gew.%) hinzugefügt. Zu definierten Zeitpunkten (5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min) wurden Proben mit einer Masse von 0,5 g genommen. Ab 120 min Reaktionszeit wurden die Proben stündlich mit einer Masse von 1,5 - 3 g genommen. Die entnommenen Proben wurden mittels Gaschromatographie und Titration analysiert.

### A.3.1.4. Parr Reaktor

Einige Veresterungen der Eintopfversuche wurden in einem 450 mL Tischautoklaven der Firma Parr Instruments Company durchgeführt. In einem typischen Vorgehen wurden Myristinsäure (50 g, 438,5 mmol) und Myristylalkohol (53 g, 438,5 mmol) eingewogen und in einem Becherglas im Wasserbad bei 80 °C geschmolzen. Das Substratgemisch wurde dann mit Novozym 435 (1 Gew.% bzgl. der Gesamtmasse) in den Reaktor gegeben. Dieser wurde verschlossen und auf 70 °C geheizt. Sobald die Reaktionstemperatur erreicht wurde, erfolgte die erste Probenahme (wenige Tropfen) durch das Aufpressen von 10 bar Argon und nach dem Spülen der Probenahmestelle mit ca. 2 g Reaktionsgemisch. Nach jeder Probenahme wurde der Druck abgelassen und ein Stickstoffstrom von 1,5 L/min eingestellt. Die weiteren Probenahmen erfolgten zu definierten Zeitpunkten über den Reaktionszeitraum. Entnommene Proben wurden mittels GC/FID oder Titration analysiert.

## A.3.2. Hydrierung

### A.3.2.1. Parr Reaktor

Für die Hydrierung wurde ein 450 mL Tischautoklav der Firma Parr Instruments Company verwendet (siehe Kapitel 3.1.2.1). In einem typischen Verfahren wurden Myristylmyristat (60 g, 141,5 mmol) und Myristylalkohol (3 eq., 90 g, 420,5 mmol) eingewogen und geschmolzen. Die Reaktanden sowie Ru-Macho-BH (0,5 mol.-%, 707  $\mu$ mol) wurden unter Raumatmosphäre in den Reaktor gegeben, der nach dem Verschließen dreimal mit Argon gespült wurde. Das Gemisch wurde auf 100 °C aufgeheizt und ab ca. 70 °C Innentemperatur bei 600 rpm gerührt. Sobald die Reaktorinnentemperatur bei 100 °C war, wurde Wasserstoff aufgedrückt und die erste Probe abgenommen. Hierfür wurde das Probenahmerohr jeweils erst mit dem Reaktionsgemisch (ca. 2 g) gespült und anschließend wenige Tropfen als Probe entnommen. Die weiteren Probenahmen erfolgte zu definierten Zeitpunkten über 18 h Reaktionszeit. Nach einer Abnahme des Wasserstoffdrucks von 5 bar wurde der Wasserstoff zum gewünschten Druck nachdosiert. Entnommene Proben wurden mittels GC/FID analysiert.

### A.3.2.2. Multiplex System

Ein Standardverfahren für die Hydrierung im Multiplexreaktorsystem sah wie folgt aus. Myristylmyristat (2 g, 4,7 mmol) und Myristylalkohol (3 g, 14,0 mol) wurden in den Reaktoren bei 60 °C geschmolzen. Sobald die Mischung flüssig war, wurde eine Probe mittels Pipette (ca. 20  $\mu$ L) als Nullwert entnommen und Ru-Macho-BH (0,5 mol.-%, 13,8 mg, 24  $\mu$ mol) zugegeben. Die Reaktoren wurden geschlossen, mit Wasserstoff (10-50 bar) begast und auf 100 °C erhitzt. Nach 5 h wurde die Reaktion durch Druckentlastung der Reaktoren gestoppt und eine GC-Probe (20  $\mu$ L) entnommen, währenddessen verlief das Reaktionsgemisch bei 80 °C. Entnommene Proben wurden mittels GC/FID analysiert.

## A.4. Analytik

### A.4.1. Titration

Die Proben wurden in 10 mL einer Lösung aus 2-Methyltetrahydrofuran und Wasser im Volumenverhältnis 20:1 gelöst und 20  $\mu\text{L}$  einer 1 %igen ethanolische Phenolphthaleinlösung als Indikator zugegeben. Die gelösten Proben wurden mit Hilfe einer 0,1 M ethanolischen Kaliumhydroxidlösung bis zum Farbumschlag von farblos zu (leicht) rosa-violett titriert. Die verwendete KOH-Lösung wurde mithilfe einer Flaschenaufsatzbürette zugegeben, ebenso wurde das zugegebene Volumen damit abgelesen.

Die Berechnung der Myristinsäurekonzentration wurde wie folgt durchgeführt. Die Stoffmenge  $n_{\text{KOH}}$  lässt sich aus dem verbrauchten Volumen  $V_{\text{KOH}}$  und der Konzentration  $c_{\text{KOH}}$  der Kaliumhydroxidlösung bestimmen. Zudem entspricht die benötigte Stoffmenge des Kaliumhydroxids  $n_{\text{KOH}}$ , der Stoffmenge der vorhandenen Myristinsäure  $n_{\text{MS}}$ , da Myristinsäure und Kaliumhydroxid stöchiometrisch reagieren.

$$n_{\text{MS}}[\text{mol}] = n_{\text{KOH}}[\text{mol}] = c_{\text{KOH}} \left[ \frac{\text{mol}}{\text{mL}} \right] \cdot V_{\text{KOH}}[\text{mL}]$$

Mit der molaren Masse von Myristinsäure  $M_{\text{MS}}$  (228,4 g/mol), lässt sich die Masse der Myristinsäure in der Probe  $m_{\text{MS,Probe}}$  berechnen.

$$m_{\text{MS,Probe}}[\text{g}] = n_{\text{MS}}[\text{mol}] \cdot M_{\text{MS}} \left[ \frac{\text{g}}{\text{mol}} \right]$$

Um die Masse der Myristinsäure im Gesamtsystem zu bestimmen, wird der Massenanteil der Myristinsäure  $\omega_{\text{MS}}$  in der Probe bestimmt.

$$\omega_{\text{MS}} = \frac{m_{\text{MS,Probe}}}{m_{\text{Probe,ges}}}$$

Anschließend kann daraus die Masse der Myristinsäure im Gesamtsystem  $m_{\text{MS,GS}}$  bestimmt werden. Dabei ist  $m_{\text{GS}}$  die Gesamtmasse im Reaktor.

$$m_{\text{MS,GS}} = \omega_{\text{MS}} \cdot m_{\text{GS}}$$

### A.4.2. Gaschromatographie

Weitere Proben wurden mittels GC-FID (Hp Hewlett 5890 Packard Series II) mit einer Optima FFAP Plus Säule (30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu$ m, Machery-Nagel) und Autosampler vermessen. Die Injektion erfolgte mit einem Injektionsvolumen von 1  $\mu$ L und einem Split von 20:1, die Trennung verlief isothermisch bei 230 °C und einem Wasserstofffluss (Trärgas) von 1,5 mL/min. Typische Retentionszeiten waren für den Myristylalkohol 1,10 min, die Myristinsäure 2,26 min und dem Myristylmyristat 7,28 min. Die Analyse erfolgte ohne internen Standard.

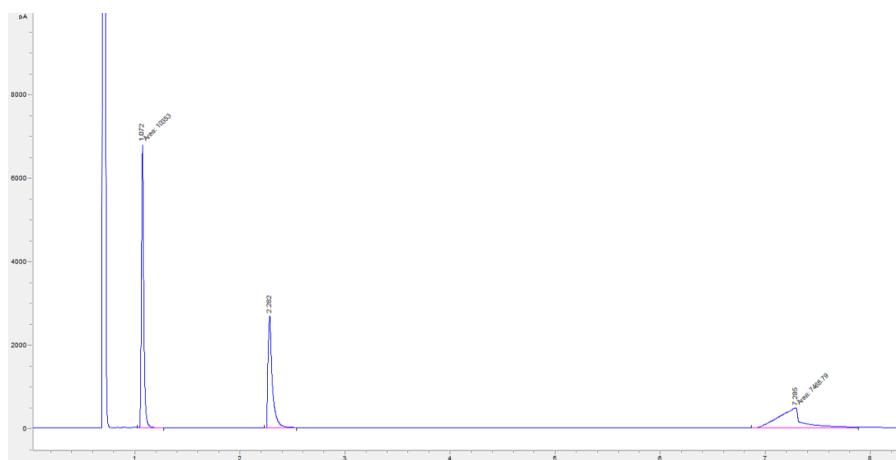


Abbildung A.1.: Beispielchromatogramm des GC-FIDs von Myristylalkohol (1,10 min), Myristinsäure (2,26 min) und Myristylmyristat (7,28 min).

Für die Probenvorbereitung wurden die genommenen Proben geschmolzen und ca. 12 mg davon mit einer Pipette entnommen. Im GC-Vial wurden die Proben mit 1 mL Hexan gemischt und in den Gaschromatographen gegeben. Die Auswertung erfolgte mittels Kalibriergraden (siehe Abbildung A.2). Da Myristylmyristat für die Kalibrierung nicht in der benötigten Reinheit zur Verfügung stand, wurde die Myristylalkoholkonzentration im Myristylmyristat über die zuvor bestimmten Kalibration herausgerechnet.

### A.4.3. ICP-OES

Die Bestimmung der Ruthenium- und Phosphorkonzentrationen erfolgte via Optischer Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma. Hierfür wurde eine Optima 8300 DV

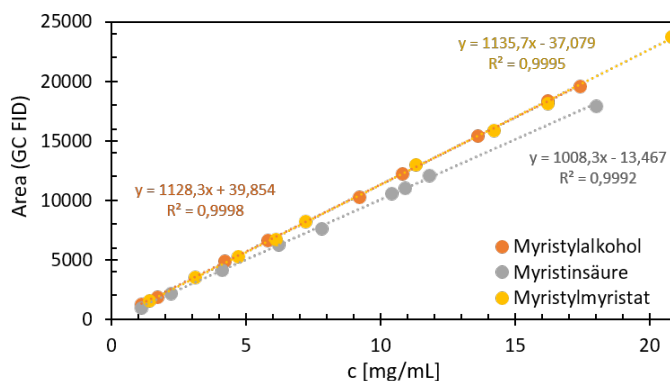


Abbildung A.2.: Kalibrationsgeraden für Myristylalkohol, Myristinsäure und Myristylmyristat

(Perkin Elmer) verwendet. Zur Vorbereitung wurden die Proben als erstes mit Hilfe eines Achtmörsers homogenisiert. Danach wurden die Proben, zum Abdampfen verbliebender Organik, bei 150 °C für 8 h in den Trockenschrank gegeben. Anschließend wurden die Proben über einen HNO<sub>3</sub> - Aufschluss in einer Mikrowelle (Multiwave Anton Paar) bei circa 210 °C in Lösung gebracht. Die Messung erfolgte dann als Doppelbestimmung gemäß der Methode M 02.015 des Zentrallabors.

#### A.4.4. NMR

Die in Bielefeld durchgeführten Untersuchungen wurden mittels <sup>1</sup>H-NMR bei 500 MHz an einem DRX 500 NMR (Bruker Cooperation) analysiert und ausgewertet. Die chemische Verschiebung  $\delta$  ist in parts per million(ppm) angegeben und bezieht sich auf das entsprechende Lösungsmittelsignal (CDCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Myristylmyristat:  $\delta$  [ppm] = 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 1,17–1,42 (m, 42H), 1,61 (m, 4H), 2,28 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 6,7 Hz, 2H), Myristylalkohol:  $\delta$  [ppm] = 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,17–1,44 (m, 23H), 1,50–1,61 (tt, J = 14,6, 6,6 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

#### A.4.5. PLU-Analyse (Propyllaurate-Units) nach dem Assay von ChiralVision

Da die Enzymaktivität auch vom Reaktionssystem abhängt werden die Enzymaktivitäten vom Hersteller für ein definiertes System gemessen. Ein Beispiel für ein solches System ist die

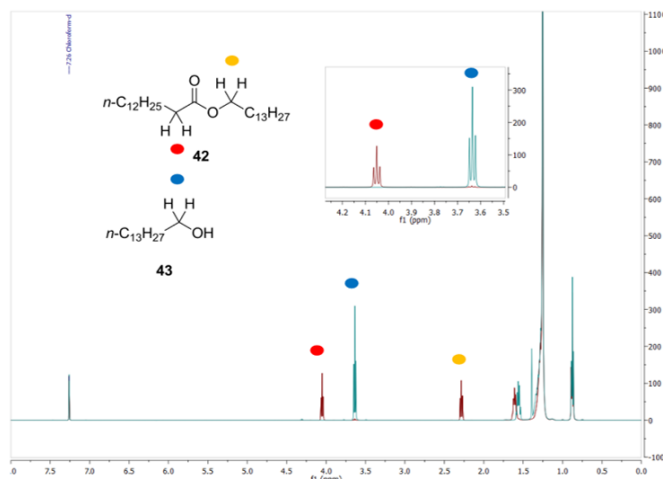


Abbildung A.3.: Beispiel NMR Spektrum mit Erläuterung der Analyse, aus der Masterarbeit von Tobias Betke [128]

Synthese von Propyllaurat aus den Edukten Laurinsäure (Dodecansäure) und 1-Propanol. Die dabei erhaltene Enzymaktivität wird aus diesem Grund auch in  $\text{PLU} \cdot \text{g}^{-1}$  (Propyllaurat Unit/Gramm Enzym) angegeben. Zur Bestimmung der Enzymaktivität in Propyllaurate-Units wurden 5 mg des Enzympräparats in ein Eppendorf Reaktionsgefäß eingewogen. Anschließend wurden 200 mg Laurinsäure und  $98 \mu\text{L}$  einer 1-Propanol-Wasser Lösung (90:8) zum Katalysator gegeben und das Eppendorf Reaktionsgefäß verschlossen. Das verschlossene Reaktionsgefäß wurde für 5 min 30 s bei  $60^\circ\text{C}$  und 750 rpm in den ThermoShaker gestellt. Nach Ablauf der Zeit wurde die Reaktion durch Zugabe von 1,5 mL Ethanol gestoppt. Das Reaktionsgemisch wurde abpipettiert und in einen Erlenmeyerkolben gegeben. Der im Eppendorf Reaktionsgefäß verbliebene Katalysator wurde anschließend zweimal mit jeweils 2 mL Ethanol gewaschen. Die 2 mL Ethanol wurde ebenfalls ohne den Katalysator in den Erlenmeyerkolben pipettiert. Der Inhalt des Erlenmeyerkolbens wurde daraufhin mit  $20 \mu\text{L}$  Phenolphthalein versetzt und mit einer 0,25 M Natriumhydroxidlösung bis zum Umschlagspunkt titriert. Die Enzymaktivität kann aus dem Verbrauch der Natriumhydroxidlösung mit nachfolgender Formel bestimmt werden [161].

$$a \left[ \frac{\text{PLU}}{\text{g}} \right] = \frac{V_{\text{NaOH, sample}}[\text{mL}] - V_{\text{NaOH, blank}}[\text{mL}]}{m_{[\text{Kat}]}[\text{g}] \cdot t[\text{min}]} \cdot \frac{c_{\text{NaOH}}[\text{mmol/mL}]}{c_{\text{NaOH}}[\text{mmol/mL}]} \cdot 100$$

Zur Bestimmung des Titrationsvolumens der Blank-Probe wurde der oben beschriebene Ablauf ohne Katalysator durchgeführt. Bei dem Versuchsaufbau wurde sich an der Propyllaurat

assay von ChiralVision orientiert [161].

## B. Anhang

### B.1. CalB Präparate des Lipase Screenings

Tabelle B.1.: Übersicht CalB Präparate

Immobilisat	Trägermaterial	Hersteller
CalB immo	Methacrylat	c-LEcta
CalB immo plus	DVB/Methacrylat	c-LEcta
CalB immo 1090	Makroporöses Divinylbenzen	c-LEcta
CalB immo 5587	Makroporöses Styrene Divinylbenzen	c-LEcta
CalB immo 5872	Polystyrene Divinylbenzen	c-LEcta
CalB immo 8806	Octadecyl Methacrylat Polymer	c-LEcta
CalB immo 8285	Methacrylat Polymer mit Epoxy- und Butylgruppen	c-LEcta
CalB T2 150XL	Polyacrylat mit Epoxy- und Butylgruppen	Chiral Vision
CalBY T2 150	Polyacrylat mit Epoxy- und Butylgruppen	Chiral Vision
Fermase CalB 10000	Poly(2,3- Epoxypropyl- methacrylat)	Fermenta Biotech Limited
CLEA 120-OM	-	CLEA Technologies



# Abkürzungsverzeichnis

**acac** Acetylaceton.

**AHR** Aldehydreduktase.

**ATP** Adenosintriphosphat.

**CalA** *Candida antarctica* Lipase A.

**CalB** *Candida antarctica* Lipase B.

**CalB immo** CalB immobilisiert auf einem Methacrylat-Träger der Firma C-LEcta.

**CalB immo plus** CalB immobilisiert auf einem Divinylbenzol/Methacrylat-Träger der Firma C-LEcta und Purolite.

**CAR** Carboxylsäurereduktase.

**CLEA** Cross-linked enzyme aggregate.

**GC-FID** Gaschromatographie mit Flammenionisationsdetektor.

**ICP-OES** optische Emissionsspektroskopie mit induktiv gekoppelten Plasma.

**ionische Flüssigkeit** 1-Butyl-3-methylimidazoliumtrifluoromethanesulfonate.

**IR** Infrarotspektroskopie.

**NADP** Nicotinamidadenindinukleotidphosphat.

**Novozym 435** CalB immobilisiert einem Acrylat-Träger der Firma Novozyme.

**PET** Polyethylenterephthalat.

**REM-EDX** Rasterelektronenmikroskopie mit Energiedispersiver Röntgenspektroskopie.

**Ru-Macho** Carbonylchlorohydrido[bis(2-diphenylphosphinoethyl)-amino]ruthenium(II).

**Ru-Macho-BH** Carbonylhydrido(tetrahydroborato)[bis(2-diphenylphosphinoethyl)-amino]ruthenium(II).

**RZA** Raum-Zeit-Ausbeute.

**SHOP** Shell Higher Olefin Process.

**SLPC** supported liquid-phase catalyst.

**Sn(OTf)<sub>2</sub>** Zinntrifluormethansulfonat.

**TOF** Turn over frequency.

**TON** Turn over number.

**Triphos** 1,1,1-Tris-(diphenylphosphino-methyl)-ethan.

**UEG** untere Explosionsgrenze.

# Abbildungsverzeichnis

1.1. Einteilung von Reaktionssequenzen in Eintopf-, Kaskaden- und Tandemreaktion (angelehnt an [1]). . . . .	1
1.2. Chemoenzymatische dynamisch kinetische Racematspaltung von sekundären Alkoholen . . . . .	2
1.3. Chemoenzymatische Kaskadenreaktion zur die asymmetrische reduktive Acylierung von Ketonen . . . . .	3
1.4. Kategorien der Enzymimmobilisierung über Binden, dem Einschluss und der Vernetzung von Enzymen . . . . .	4
1.5. Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol zu Myristylmyristat mittels Novozym 435 . . . . .	5
1.6. Triphos-Ligand . . . . .	6
1.7. Struktur von Pinzerliganden . . . . .	7
1.8. Chemische Strukturen von Ru-Macho und Ru-Macho-BH . . . . .	7
1.9. Übergangszustände der verschiedenen Mechanismen, a) Außensphärenmechanismus ohne direkte Bindung des Substrats an das Zentralatom, b) Innensphärenmechanismus mit direkter Bindung und Ablösen des Liganden. . . . .	8
1.10. postulierter Katalysezyklus für die Hydrierung von Estern . . . . .	9
1.11. Katalysatoren mit robusteren Liganden für eine höhere Stabilität und Selektivität	10
1.12. Verfahren zur Gewinnung von aliphatischen primären Alkoholen ausgehend von petro- und oleochemischen Rohstoffen . . . . .	13
1.13. Ziegler-Alfol-Prozeß zur Herstellung von aliphatischen primären Alkoholen mittels Aluminiummethylkatalysator. . . . .	13

1.14. Synthese von Fettalkoholen aus petrochemischen Rohstoffen aus den Schritten: SHOP, Hydroformylierung und Hydrierung. Zunächst erfolgt eine Oligomerisierung von Ethen zu endständigen Alkenen, die anschließend zu Aldehyden hydroformyliert und zu Alkoholen reduziert werden. . . . .	14
1.15. Die Schritte des Lurgi Prozesses . . . . .	15
2.1. Untersuchte Reaktionssequenz dieser Arbeit bestehend aus enzymatischer Veresterung und chemokatalysierter Hydrierung mit den Katalysatoren CalB und Ru-Macho-BH . . . . .	20
3.1. Reaktionsschema der Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol zu Myristylmyristat und Wasser. . . . .	22
3.2. Die spezifischen Aktivitäten der aktivsten CalB Präparate aus der ersten Untersuchung 3.1 über drei Recyclingzyklen . . . . .	24
3.3. Screening der Enzymmenge sowie der Reaktionstemperatur für die Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol im Rührkesselreaktor . . . . .	26
3.4. Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol bei verschiedenen Substratverhältnissen zwischen 35 mol.-% und 92 mol.-% Myristylalkohol durchgeführt im Blasensäulenreaktor . . . . .	28
3.5. Schematische Darstellung der verschiedenen Begasungsarten. . . . .	29
3.6. spezifische Aktivitäten und Reaktionsgeschwindigkeiten der Veresterung bei unterschiedlichen Methoden zum Wasseraustrag insbesondere über verschiedene Begasungsvarianten . . . . .	30
3.7. Übersicht über den Hydrierstand . . . . .	33
3.8. R&I Fließbild des Hydrierstands mit 450 mL Rührkesselreaktor und Gaswarnsystem. . . . .	35
3.9. Reaktionsschema der Hydrierung von Myristylmyristat zu Myristylalkohol und die chemische Struktur des Katalysators Ru-Macho-BH. . . . .	41
3.10. Umsatz von Myristylmyristat bei Einsatz von heterogenen Palladium und Ruthenium Katalysatoren sowie dem homogenen Ru-Macho-BH . . . . .	42

---

3.11. Screening der Parameter Myristylalkoholanteils, Wasserstoffdrucks und Katalysatorkonzentration in der lösungsmittelfreien Hydrierung von Myristylmyristat zu Myristylalkohol . . . . .	44
3.12. Aufbau des diskontinuierlichen Zweistufenprozess zur Synthese von Myristylalkohol . . . . .	47
3.13. Einfluss auf den Umsatz der Hydrierung von Myristylmyristat durch verschiedenen Konzentrationen der Myristinsäure und Natriummyristat sowie verschiedenen Anteilen von Novozym 435 und CalB immo plus . . . . .	49
3.14. Vollständige Realisierung des Zweistufenprozesses . . . . .	51
3.15. Reaktionssequenz und Setup des Eintopf Prozesses zur Herstellung von Fettalkoholen mittels Veresterung und anschließender Hydrierung ohne Reaktorwechsel. . . . .	53
3.16. Umsatz der Myristinsäure in der Veresterung durchgeführt im Parr Reaktor bei Oberflächen- sowie Druckbegasung über ein Rohr bzw. Sinterstein . . . . .	54
3.17. Stoffmengen der Reaktanden zu Beginn und am Ende des Tandemversuchs aus Veresterung und Hydrierung . . . . .	55
3.18. Untersuchung zur Aktivität von Novozym 435 nach Inkubation unter Zugabe von Ru-Macho-BH sowie H <sub>2</sub> für 2 und 15 h und Myristylalkohol und Myristinsäure als Medium . . . . .	57
3.19. Umsatz der Hydrierung von Myristylmyristat unter Temperaturänderung während der Reaktion . . . . .	59
3.20. Umsatz der Hydrierung bei Zugabe von verschiedenen Lipasepräparationen . . . . .	61
3.21. Adsorption des Ru-Macho-BH auf den Träger der CalB immo, gemessen wurde Ruthenium und Phosphor im Überstand nach Inkubation mittels ICP-OES . . . . .	64
3.22. Umsatz-Zeit-Verläufe der Reaktionssequenz durchgeführt als Eintopfprozess . . . . .	66
3.23. Rezyklierungskonzept für den Hydrierkatalysator Ru-Macho-BH . . . . .	71
A.1. Beispielchromatogramm des GC-FIDs von Myristylalkohol (1,10 min), Myristinsäure (2,26 min) und Myristylmyristat (7,28 min). . . . .	vii
A.2. Kalibrationsgeraden für Myristylalkohol, Myristinsäure und Myristylmyristat . . . . .	viii

A.3. Beispiel NMR Spektrum mit Erläuterung der Analyse, aus der Masterarbeit von  
Tobias Betke [128] . . . . . ix

# Tabellenverzeichnis

3.1. Spezifische Aktivitäten verschiedener CalB Immobilisate mit unterschiedlichen Trägermaterialien sowie Immobilisierungsmethoden in der Veresterung von Myristinsäure und Myristylalkohol . . . . .	23
3.2. Übersicht über das Löslichkeitsverhalten verschiedener Lösungsmittel von Myristylalkohol bei 0 °C, bei Raumtemperatur und 100°, sowie der Löslichkeit des Ru-Macho-BH getestet bis 100 °C. . . . .	73
3.3. Detaillierte Untersuchung der Löslichkeit von Myristylalkohol, Myristinsäure und Myristylmyristat in Anisol und Acetonitril zum einen bzgl. der Kristallisationstemperatur, zum anderen zur Einphasigkeit bei Reaktionstemperatur. . . . .	75
3.4. Untersuchung der Querlöslichkeiten insbesondere des Myristylalkohols und des Katalysators Ru-Macho-BH. . . . .	76
A.1. Chemikalienliste . . . . .	i
A.2. Geräteliste . . . . .	ii
B.1. Übersicht CalB Präparate . . . . .	xi



# Literatur

- [1] D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, *248*, 2365–2379.
- [2] J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 1001–1020.
- [3] T. Görbe, K. P. J. Gustafson, O. Verho, G. Kervefors, H. Zheng, X. Zou, E. V. Johnston, J.-E. Bäckvall, *ACS Catalysis* **2017**, *7*, 1601–1605.
- [4] J. Meyer-Waßewitz, D. Holtmann, M. B. Ansorge-Schumacher, M. Kraume, A. Drews, *Biochemical Engineering Journal* **2017**, *126*, 68–77.
- [5] J. Pauly, H. Gröger, A. V. Patel, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 1503–1509.
- [6] S. Strompen, M. Weiß, H. Gröger, L. Hilterhaus, A. Liese, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2013**, *355*, 2391–2399.
- [7] S. Wedde, P. Rommelmann, C. Scherkus, S. Schmidt, U. T. Bornscheuer, A. Liese, H. Gröger, *Green Chemistry* **2017**, *19*, 1286–1290.
- [8] C. E. Hoben, L. Kanupp, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 977–979.
- [9] A. Kirilin, P. Mäki-Arvela, M. Rupp, E. Toukoniitty, N. Kumar, K. Kordas, L. M. Kustov, T. Salmi, D. Y. Murzin, *Research on Chemical Intermediates* **2010**, *36*, 193–210.
- [10] C. Simons, U. Hanefeld, I. W. C. E. Arends, T. Maschmeyer, R. A. Sheldon, *Topics in Catalysis* **2006**, *40*, 35–44.
- [11] D. H. Nguyen, G. Raffa, Y. Morin, S. Desset, F. Capet, V. Nardello-Rataj, F. Dumeignil, R. M. Gauvin, *Green Chemistry* **2017**, *19*, 5665–5673.
- [12] X. Liu, F. Lorenzini, A. C. Marr in *Sustainable Production of Bulk Chemicals*, (Hrsg.: M. Xian), Springer, Dordrecht, Heidelberg und New York, **2016**.

- [13] F. Hollmann, I. W. C. E. Arends, D. Holtmann, *Green Chemistry* **2011**, *13*, 2285.
- [14] H. Gröger, W. Hummel, *Current Opinion in Chemical Biology* **2014**, *19*, 171–179.
- [15] B. Wieczorek, A. Träff, P. Krumlinde, H. P. Dijkstra, M. R. Egmond, G. van Koten, J.-E. Bäckvall, R. J. K. Gebbink, *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 1601–1604.
- [16] K. Takahashi, M. Yamashita, K. Nozaki, *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 18746–18757.
- [17] O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Chemical Reviews* **2003**, *103*, 3247–3262.
- [18] K. P. J. Gustafson, R. Lihammar, O. Verho, K. Engström, J.-E. Bäckvall, *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 3747–3751.
- [19] S. Kühn, Dissertation, Technische Universität Hamburg, Hamburg, **2018**.
- [20] G. Cheng, B. Xia, Q. Wu, X. Lin, *RSC Advances* **2013**, *3*, 9820.
- [21] K. P. J. Gustafson, A. Guðmundsson, K. Lewis, J.-E. Bäckvall, *Chemistry - A European Journal* **2017**, *23*, 1048–1051.
- [22] O. El-Sepelgy, A. Brzozowska, M. Rueping, *ChemSusChem* **2017**, *10*, 1664–1668.
- [23] E. M. Anderson, K. M. Larsson, O. Kirk, *Biocatalysis and Biotransformation* **2009**, *16*, 181–204.
- [24] A. Salihu, M. Z. Alam, *Process Biochemistry* **2015**, *50*, 86–96.
- [25] P. Chandra, Enespa, R. Singh, P. K. Arora, *Microbial Cell Factories* **2020**, *19*, 169.
- [26] M. B. Ansorge-Schumacher, O. Thum, *Chemical Society Reviews* **2013**, *42*, 6475–6490.
- [27] A. Basso, S. Serban, *Molecular Catalysis* **2019**, *479*, 110607.
- [28] Y. Poojari, S. J. Clarson, *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* **2013**, *2*, 7–11.
- [29] L. Cao, *Carrier-Bound Immobilized Enzymes: Principles, Applications and Design*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**.
- [30] K.-E. Jaeger, A. Liese, C. Syldatk, *Einführung in die Enzymtechnologie*, Springer Spektrum, Berlin und Heidelberg, **2018**.

- [31] H. Chmiel, *Bioprozesstechnik*, 3., neu bearb. Aufl., Springer Spektrum, Heidelberg, **2011**.
- [32] C. Ortiz, M. L. Ferreira, O. Barbosa, J. C. S. dos Santos, R. C. Rodrigues, Á. Berenguer-Murcia, L. E. Briand, R. Fernandez-Lafuente, *Catalysis Science & Technology* **2019**, *9*, 2380–2420.
- [33] Purolite Life Sciences, c LEcta, CalB immo Plus Immobilized Enzyme: Productinformationsheft, **2020**, [https://www.purolite.com/dam/jcr:f450d560-435c-4043-8bd2-a890f94ef397/Purolite\\_CalB%20Immo%20Plus.pdf](https://www.purolite.com/dam/jcr:f450d560-435c-4043-8bd2-a890f94ef397/Purolite_CalB%20Immo%20Plus.pdf) (besucht am 30. 10. 2020).
- [34] F. Uthoff, A. Reimer, A. Liese, H. Gröger, *Sustainable Chemistry and Pharmacy* **2017**, *5*, 42–45.
- [35] S. Strompen, M. Weiss, T. Ingram, I. Smirnova, H. Gröger, L. Hilterhaus, A. Liese, *Biotechnology and Bioengineering* **2012**, *109*, 1479–1489.
- [36] C. Scherkus, S. Schmidt, U. T. Bornscheuer, H. Gröger, S. Kara, A. Liese, *Biotechnology and Bioengineering* **2017**, *114*, 1215–1221.
- [37] S. Kühn, G. Sluyter, M.-A. Christlieb, R. Heils, A. Stöbener, J. Kleber, I. Smirnova, A. Liese, *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2017**, *56*, 6451–6461.
- [38] M. Pöhnlein, J. Ulrich, F. Kirschhöfer, M. Nusser, C. Muhle-Goll, B. Kannengiesser, G. Brenner-Weiß, B. Luy, A. Liese, C. Syldatk, R. Hausmann, *European Journal of Lipid Science and Technology* **2015**, *117*, 161–166.
- [39] J. Gebhard, B. Neuer, G. A. Luinstra, A. Liese, *Organic Process Research & Development* **2017**, *21*, 1245–1252.
- [40] T. Garcia, M. Martinez, J. Aracil, *Biocatalysis and Biotransformation* **1996**, *14*, 67–85.
- [41] A. E. V. Petersson, L. M. Gustafsson, M. Nordblad, P. Börjesson, B. Mattiasson, P. Adlercreutz, *Green Chemistry* **2005**, *7*, 837.
- [42] G. Hills, *European Journal of Lipid Science and Technology* **2003**, *105*, 601–607.
- [43] O. Thum, *Tenside Surfactants Detergents* **2004**, *41*, 287–290.

- [44] O. Thum, K. Oxenbøll, *SOFW Journal* **2008**, *134*, 44–47.
- [45] L. Hilterhaus, O. Thum, A. Liese, *Organic Process Research & Development* **2008**, *12*, 618–625.
- [46] O. Thum, L. Hilterhaus, A. Liese, *Pat.*, EP2080807 A2, **2009**.
- [47] M. B. Ansorge-Schumacher, R. Nieguth, L. O. Wiemann, P. Weißhaupt, O. Thum, M. Eckstein, *Chemie Ingenieur Technik* **2010**, *82*, 35–42.
- [48] J. J. Müller, M. Neumann, P. Scholl, L. Hilterhaus, M. Eckstein, O. Thum, A. Liese, *Analytical Chemistry* **2010**, *82*, 6008–6014.
- [49] J. J. Müller, S. Baum, L. Hilterhaus, M. Eckstein, O. Thum, A. Liese, *Analytical Chemistry* **2011**, *83*, 9321–9327.
- [50] J. Pritchard, G. A. Filonenko, R. van Putten, E. J. M. Hensen, E. A. Pidko, *Chemical Society Reviews* **2015**, *44*, 3808–3833.
- [51] M. Besson, C. Pinel in *Catalytic reduction in organic synthesis 2*, (Hrsg.: J. G. de Vries, T. Ayad), Science of synthesis, Thieme, Stuttgart, **2018**.
- [52] Y. Shi, D. J. Cole-Hamilton, P. C. J. Kamer in *Catalytic reduction in organic synthesis 2*, (Hrsg.: J. G. de Vries, T. Ayad), Science of synthesis, Thieme, Stuttgart, **2018**.
- [53] C. Hu, D. Creaser, S. Siahrostami, H. Grönbeck, H. Ojagh, M. Skoglundh, *Catalysis Science & Technology* **2014**, *4*, 2427–2444.
- [54] C. Gunanathan, D. Milstein, *Chemical reviews* **2014**, *114*, 12024–12087.
- [55] S. Werkmeister, K. Junge, M. Beller, *Organic Process Research & Development* **2014**, *18*, 289–302.
- [56] S. Chakraborty, H. Dai, P. Bhattacharya, N. T. Fairweather, M. S. Gibson, J. A. Krause, H. Guan, *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 7869–7872.
- [57] P. Dupau, M.-L. Tran Do, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 13004–13006.
- [58] N. T. Fairweather, M. S. Gibson, H. Guan, S. Chakraborty, H. Dai, P. Bhattacharya, *Pat.*, US 2015/0274621 A1, **2015**.

- [59] M. L. Clarke, *Catalysis Science & Technology* **2012**, 2, 2418.
- [60] A. Acosta-Ramirez, M. Bertoli, D. G. Gusev, M. Schlaf, *Green Chemistry* **2012**, 14, 1178.
- [61] D. Spasyuk, S. Smith, D. G. Gusev, *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51, 2772–2775.
- [62] H. T. Teunissen, C. J. Elsevier, *Chemical Communications* **1997**, 667–668.
- [63] S. Werkmeister, J. Neumann, K. Junge, M. Beller, *Chemistry - A European Journal* **2015**, 21, 12226–12250.
- [64] W. Kuriyama, T. Matsumoto, O. Ogata, Y. Ino, K. Aoki, S. Tanaka, K. Ishida, T. Kobayashi, N. Sayo, T. Saito, *Organic Process Research & Development* **2012**, 16, 166–171.
- [65] T. Touge, K. Aoki, H. Nara, W. Kuriyama, *Pat.*, WO 2012/144650 A1, **2012**.
- [66] S. E. Clapham, A. Hadzovic, R. H. Morris, *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, 248, 2201–2237.
- [67] S. N. Sluijter, T. J. Korstanje, J. I. van der Vlugt, C. J. Elsevier, *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, 845, 30–37.
- [68] D. G. Gusev, *ACS Catalysis* **2016**, 6, 6967–6981.
- [69] S. Werkmeister, K. Junge, B. Wendt, E. Alberico, H. Jiao, W. Baumann, H. Junge, F. Gallou, M. Beller, *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, 53, 8722–8726.
- [70] C. Bornschein, S. Werkmeister, B. Wendt, H. Jiao, E. Alberico, W. Baumann, H. Junge, K. Junge, M. Beller, *Nature Communications* **2014**, 5, 4111.
- [71] D. J. Tindall, M. Menche, M. Schelwies, R. A. Paciello, A. Schäfer, P. Comba, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, T. Schaub, *Inorganic Chemistry* **2020**, 59, 5099–5115.
- [72] P. A. Dub, B. L. Scott, J. C. Gordon, *Journal of the American Chemical Society* **2017**, 139, 1245–1260.
- [73] S. Qu, H. Dai, Y. Dang, C. Song, Z.-X. Wang, H. Guan, *ACS Catalysis* **2014**, 4, 4377–4388.

- [74] J. Neumann, C. Bornschein, H. Jiao, K. Junge, M. Beller, *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 2015, 5944–5948.
- [75] I. E. Golub, O. A. Filippov, N. V. Belkova, E. I. Gutsul, L. M. Epstein, A. Rossin, M. Peruzzini, E. S. Shubina, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2017**, 4673–4682.
- [76] A. Kaithal, M. Schmitz, M. Hölscher, W. Leitner, *ChemCatChem* **2020**, 12, 781–787.
- [77] S. Thiyagarajan, C. Gunanathan, *Journal of the American Chemical Society* **2019**, 141, 3822–3827.
- [78] S. Shu, M. Huang, J. Jiang, L.-B. Qu, Y. Liu, Z. Ke, *Catalysis Science & Technology* **2019**, 9, 2305–2314.
- [79] A. Monney, E. Barsch, P. Sponholz, H. Junge, R. Ludwig, M. Beller, *Chemical Communications* **2014**, 50, 707–709.
- [80] A. Monney, M. Peña-López, M. Beller, *Chimia* **2014**, 68, 231–234.
- [81] R. Kuhlmann, M. Nowotny, K. U. Künnemann, A. Behr, A. J. Vorholt, *Journal of Catalysis* **2018**, 361, 45–50.
- [82] S. Kar, A. Goepfert, G. K. S. Prakash, *Journal of the American Chemical Society* **2019**, 141, 12518–12521.
- [83] A. Kaithal, M. Schmitz, M. Hölscher, W. Leitner, *ChemCatChem* **2019**, 11, 5287–5291.
- [84] J. Chen, J. Wang, T. Tu, *Chemistry an Asian Journal* **2018**, 13, 2559–2565.
- [85] S. Gao, W. Tang, M. Zhang, C. Wang, J. Xiao, *Synlett* **2016**, 27, 1748–1752.
- [86] D. Spasyuk, S. Smith, D. G. Gusev, *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, 52, 2538–2542.
- [87] P. A. Dub, R. J. Batrice, J. C. Gordon, B. L. Scott, Y. Minko, J. G. Schmidt, R. F. Williams, *Organic Process Research & Development* **2020**, 24, 415–442.
- [88] D. J. Cole-Hamilton, *Science* **2003**, 299, 1702–1706.
- [89] A. Behr, P. Neubert, *Applied Homogeneous Catalysis*, Wiley-VCH-Verl., Weinheim, **2012**.

- [90] M. R. L. Furst, V. Korkmaz, T. Gaide, T. Seidensticker, A. Behr, A. J. Vorholt, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 4319–4323.
- [91] N. Herrmann, K. Köhnke, T. Seidensticker, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2020**, *8*, 10633–10638.
- [92] T. Seidensticker, H. Busch, C. Diederichs, J. J. von Dincklage, A. J. Vorholt, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2890–2893.
- [93] H. P. Dijkstra, G. P. M. van Klink, G. van Koten, *Accounts of Chemical Research* **2002**, *35*, 798–810.
- [94] M. Janssen, C. Müller, D. Vogt, *Green Chemistry* **2011**, *13*, 2247.
- [95] N. Brinkmann, D. Giebel, G. Lohmer, M. T. Reetz, U. Kragl, *Journal of Catalysis* **1999**, *183*, 163–168.
- [96] M. Lombardo, A. Quintavalla, M. Chiarucci, C. Trombini, *Synlett* **2010**, *2010*, 1746–1765.
- [97] W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, *Angewandte Chemie International Edition* **1993**, *32*, 1524–1544.
- [98] A. Behr, G. Henze, R. Schomäcker, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, *348*, 1485–1495.
- [99] A. Behr, C. Fängewisch, *Chemical Engineering & Technology* **2002**, *25*, 143.
- [100] A. Behr, N. Toslu, *Chemie Ingenieur Technik* **1999**, *71*, 490–493.
- [101] M. Baerns, A. Behr, A. Brehm, J. Gmehling, H. Hofmann, U. Onken, A. Renken, *Technische Chemie*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2006**.
- [102] J. A. Monick, *Journal of the American Oil Chemists' Society* **1979**, *56*, 853A–860A.
- [103] J. Falbe, H. Bahrmann, W. Lipps, D. Mayer, G. D. Frey in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry XX*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2000**.
- [104] M. A. Sánchez, G. C. Torres, V. A. Mazzieri, C. L. Pieck, *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* **2017**, *92*, 27–42.
- [105] U. R. Kreutzer, *Journal of the American Oil Chemists' Society* **1984**, *61*, 343–348.

- [106] A. Behr in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry XX*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2000**.
- [107] K. Noweck, W. Grafahrend in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry XX*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2000**.
- [108] J. Pohl, F.-J. Carduck, G. Goebel, *Pat.*, US 4.935.556 A, **1990**.
- [109] T. Voeste, H. Buchold, *Journal of the American Oil Chemists' Society* **1984**, *61*, 350–352.
- [110] R. Boensch, K. Noweck, *Pat.*, US 8,426,654 B2, **2013**.
- [111] K. Napora-Wijata, G. A. Strohmeier, M. Winkler, *Biotechnology Journal* **2014**, *9*, 822–843.
- [112] M. K. Akhtar, N. J. Turner, P. R. Jones, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2013**, *110*, 87–92.
- [113] Y. Ni, P.-L. Hagedoorn, J.-H. Xu, I. W. C. E. Arends, F. Hollmann, *Chemical Communications* **2012**, *48*, 12056.
- [114] N. T. Fairweather, M. S. Gibson, H. Guan, *Organometallics* **2015**, *34*, 335–339.
- [115] X. Cui, Y. Li, C. Topf, K. Junge, M. Beller, *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 10596–10599.
- [116] Z. Luo, Q. Bing, J. Kong, J.-Y. Liu, C. Zhao, *Catalysis Science & Technology* **2018**, *8*, 1322–1332.
- [117] L. Giraldo, G. Camargo, J. Tirano, J. C. Moreno-Piraján, *E-Journal of Chemistry* **2010**, *7*, 1138–1147.
- [118] M. Tamura, Y. Nakagawa, K. Tomishige, *Asian Journal of Organic Chemistry* **2020**, *9*, 126–143.
- [119] A. Behr, T. Seidensticker, *Einführung in die Chemie nachwachsender Rohstoffe: Vorkommen, Konversion, Verwendung*, Springer Spektrum, Berlin und Heidelberg, **2018**.
- [120] J. An, Y. Xie, Y. Feng, G. Wu, *Crystal structure of CALB from Candida antarctica*, Worldwide Protein Data Bank, **2014**.

- [121] L. Hilterhaus, Dissertation, Technische Universität Hamburg-Harburg, Hamburg, **2008**.
- [122] J. J. Müller, Dissertation, Technische Universität Hamburg-Harburg, Hamburg, **2012**.
- [123] F. Themnitz, Bachelorarbeit, Technische Universität Hamburg, Hamburg, **2018**.
- [124] P. Khuwijitjaru, S. Adachi, R. Matsuno, *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* **2002**, *66*, 1723–1726.
- [125] C. L. Yaws, J. R. Hopper, S. D. Sheth, M. Han, R. W. Pike, *Waste Management* **1998**, *17*, 541–547.
- [126] L. Höttsch, Bachelorarbeit, Technische Universität Hamburg-Harburg, Hamburg, **2018**.
- [127] Purolite Life Sciences, CalB immo Plus: Produktinformation, **2020**, <https://purolite-life-sciences.myshopify.com/collections/immobilized-enzymes/products/calb-immo-plus?variant=1175985261> (besucht am 31.08.2020).
- [128] T. Betke, Masterarbeit, Universität Bielefeld, Bielefeld, **2015**.
- [129] Merck KGaA, Ru-Macho: Produktinformation, <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/739103?lang=de&region=DE> (besucht am 21.04.2020).
- [130] Merck KGaA, Palladium auf Kohlenstoff: Produktinformation, <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/75990?lang=de&region=DE> (besucht am 21.04.2020).
- [131] Merck KGaA, Ruthenium auf Kohlenstoff: Produktinformation: Ru/C, <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/907871?lang=de&region=DE> (besucht am 21.04.2020).
- [132] C. Huang, H. Zhang, Y. Zhao, S. Chen, Z. Liu, *Journal of Colloid and Interface Science* **2012**, *386*, 60–65.
- [133] S. Liu, S. Tan, W. Li, J. Song, H. Yu, Y. Liu, Q. Wu, S. Yu, F. Liu, Z. Song, *Molecular Catalysis* **2018**, *458*, 106–111.
- [134] T.-K.-H. Trinh, J.-C. de Hemptinne, R. Lugo, N. Ferrando, J.-P. Passarello, *Journal of Chemical & Engineering Data* **2016**, *61*, 19–34.

- [135] M. S. Wainwright, T. Ahn, D. L. Trimm, N. W. Cant, *Journal of Chemical & Engineering Data* **1987**, 32, 22–24.
- [136] E. Brunner, *Berichte der Bunsengesellschaft für Physikalische Chemie* **1979**, 83, 715–721.
- [137] P. M. Cukor, J. M. Prausnitz, *The Journal of Physical Chemistry* **1972**, 76, 598–601.
- [138] B. B. Breman, A. A. C. M. Beenackers, E. W. J. Rietjens, R. J. H. Stege, *Journal of Chemical & Engineering Data* **1994**, 39, 647–666.
- [139] T. Betke, unveröffentlichte Ergebnisse, **23.03.2017**.
- [140] A. Lehmann, “unveröffentlichte Ergebnisse”, Hamburg, **2016**.
- [141] B. V. Bund, *Journal of Consumer Protection and Food Safety* **2017**, 12, 51–53.
- [142] Merck KGaA, Acetonitril: Produktinformation, <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigald/360457?lang=de&region=DE> (besucht am 15. 10. 2020).
- [143] Merck KGaA, DL-1,2-Isoproylidenglycerol: Produktinformation, <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/122696?lang=de&region=DE> (besucht am 15. 10. 2020).
- [144] Merck KGaA, Anisole: Produktinformation, <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/mm/801452?lang=de&region=DE> (besucht am 15. 10. 2020).
- [145] Merck KGaA, N-Methyldiethanolamine: Produktinformation, <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/471828?lang=de&region=DE> (besucht am 15. 10. 2020).
- [146] Merck KGaA, Propylencarbonat: Produktinformation, <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/mm/807051?lang=de&region=DE> (besucht am 15. 10. 2020).

- [147] Merck KGaA, 1-Butyl-3-methylimidazolium trifluoromethanesulfonate: Produktinformation, [https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/76420?lang=de&region=DE&gclid=CjwKCAjw5p\\_8BRBUEiwAPpJO6-C6q2R8q8Lue4f2MI4jT5Kr1S0MmRlwAWL4g3JKWQb6GMY9HtMCfxoCGmcQAvD\\_BwE](https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/76420?lang=de&region=DE&gclid=CjwKCAjw5p_8BRBUEiwAPpJO6-C6q2R8q8Lue4f2MI4jT5Kr1S0MmRlwAWL4g3JKWQb6GMY9HtMCfxoCGmcQAvD_BwE) (besucht am 15. 10. 2020).
- [148] D. Prat, A. Wells, J. Hayler, H. Sneddon, C. R. McElroy, S. Abou-Shehada, P. J. Dunn, *Green Chemistry* **2016**, *18*, 288–296.
- [149] A. Ali, B. Li, Y. Lu, C. Zhao, *Green Chemistry* **2019**, *21*, 3059–3064.
- [150] L. Wang, X. Niu, J. Chen, *Applied Catalysis B: Environmental* **2020**, *278*, 119293.
- [151] T. Miyake, T. Makino, S.-I. Taniguchi, H. Watanuki, T. Niki, S. Shimizu, Y. Kojima, M. Sano, *Applied Catalysis A: General* **2009**, *364*, 108–112.
- [152] E. Rogalska, C. Cudrey, F. Ferrato, R. Verger, *Chirality* **1993**, *5*, 24–30.
- [153] N. Mase, Y. Nishina, S. Isomura, K. Sato, T. Narumi, N. Watanabe, *Synlett* **2017**, *28*, 2184–2188.
- [154] G. A. Filonenko, M. J. B. Aguila, E. N. Schulpen, R. van Putten, J. Wiecko, C. Müller, L. Lefort, E. J. M. Hensen, E. A. Pidko, *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137*, 7620–7623.
- [155] G. H. Gunasekar, K. Park, V. Ganesan, K. Lee, N.-K. Kim, K.-D. Jung, S. Yoon, *Chemistry of Materials* **2017**, *29*, 6740–6748.
- [156] F. A. Westerhaus, B. Wendt, A. Dumrath, G. Wienhöfer, K. Junge, M. Beller, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 1001–1005.
- [157] E. Fogler, E. Balaraman, Y. Ben-David, G. Leituss, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *Organometallics* **2011**, *30*, 3826–3833.
- [158] A. Mersmann, M. Kind, J. Stichlmair, *Thermische Verfahrenstechnik*, Springer-Verlag, Berlin und Heidelberg, **2005**.
- [159] K. J. Roberts, R. Docherty, R. Tamura, *Engineering crystallography: from molecule to crystal to functional form*, Springer, Dordrecht, **2017**.

- [160] M. Barrett, M. McNamara, H. Hao, P. Barrett, B. Glennon, *Chemical Engineering Research and Design* **2010**, 88, 1108–1119.
- [161] ChiralVision, Enzyme activity measurement (propyllaurate units), **2021**, [http://www.chiralvision.nl/lipase\\_PLU\\_activity\\_assay.pdf](http://www.chiralvision.nl/lipase_PLU_activity_assay.pdf) (besucht am 29.01.2021).