

Prozessentwicklung zur Integration von
enzymatisch-katalysierten Reaktionen in die
Reaktivrektifikation

Dem Promotionsausschuss der
Technischen Universität Hamburg-Harburg
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

genehmigte Dissertation

von

Rene Heils

aus

Gronau (Westf.)

2017

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-8439-3593-7

1. Gutachterin: Prof. Dr.-Ing. Irina Smirnova
2. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Andrzej Górak
Tag der mündlichen Prüfung: 10. November 2017

© Verlag Dr. Hut, München 2018
Sternstr. 18, 80538 München
Tel.: 089/66060798
www.dr.hut-verlag.de

Die Informationen in diesem Buch wurden mit großer Sorgfalt erarbeitet. Dennoch können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Verlag, Autoren und ggf. Übersetzer übernehmen keine juristische Verantwortung oder irgendeine Haftung für eventuell verbliebene fehlerhafte Angaben und deren Folgen.

Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdrucks, der Vervielfältigung und Verbreitung in besonderen Verfahren wie fotomechanischer Nachdruck, Fotokopie, Mikrokopie, elektronische Datenaufzeichnung einschließlich Speicherung und Übertragung auf weitere Datenträger sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Autor vor.

1. Auflage 2018

Vorwort

Diese Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Thermische Verfahrenstechnik der TU Hamburg-Harburg zwischen September 2011 und Juni 2016. Ich möchte an dieser Stelle einigen Personen danken, ohne die die vorliegende Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank geht an meine Doktormutter Prof. Dr. Irina Smirnova für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Durch ihre stetige Wertschätzung, ihre Begeisterung für Wissenschaft und ihren nahezu unerschütterlichen Optimismus hat sie wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Die Zeit an ihrem Institut hat mich als Wissenschaftler und als Mensch geprägt und wird mir immer in sehr guter Erinnerung bleiben.

Für die Begutachtung der Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Andrzej Górak. Außerdem danke ich Herrn Górak für die angenehme Zusammenarbeit und seine Unterstützung, das Thema in der Wissenschaftsgemeinde bekannt zu machen.

Ich möchte mich ausdrücklich bei Herrn Prof. Dr. Fieg bedanken, für sein stetiges Interesse an der Arbeit, den kritischen und praxisnahen Fragen und nicht zuletzt für seinen kurzfristigen und denkwürdigen Einsatz am Tag meiner Verteidigung.

Ein großer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Liese, der das Thema von Beginn begleitet hat und durch sein Interesse und seinen Einsatz das Thema entscheidend vorangetrieben hat.

Ich möchte mich bei allen Mitarbeitern des Instituts für Thermischen Verfahrenstechnik und des Instituts für Technische Biokatalyse für die wertvolle Unterstützung, den tollen Zusammenhalt und jegliche Ablenkung vom Arbeitsalltag bedanken. Insbesondere danke ich den von mir betreuten Studenten für ihren außerordentlichen Einsatz. Ohne Euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken für die Unterstützung in allen Lebenslagen sowie dem Vertrauen und der Ermutigung, meinen eigenen Weg im Leben zu finden und zu gehen.

Zu guter Letzt danke ich meiner Freundin Ralena für ihre Unterstützung, ihr Verständnis und ihre unbeirrbar Liebe.

Rene Heils

Offenbach am Main, Dezember 2017

Zusammenfassung

Die simultane Durchführung von Reaktion und Produktabtrennung in der Reaktivrektifikation ermöglicht eine Steigerung von Umsatz und Selektivität bei gleichzeitiger Einsparung eines externen Reaktors. Die Verwendung von Enzymen in diesem Verfahren ist wegen der prozessbedingten thermischen Belastung weitgehend unerforscht. Der Vorteil von Enzymen sind deren einzigartige Reaktionswege und Selektivitäten, die mit etablierten Katalysatoren nicht möglich sind. Aufgrund der bestehenden Unterschiede zwischen Enzymen und etablierten Katalysatoren wurden in dieser Arbeit die bestehenden Konzepte der Reaktivrektifikation hinsichtlich Bereitstellung des Katalysators, Immobilisierung, Spektrum der Reaktionen, Betriebsweise überdacht und angepasst mit dem Ziel eine Enzymreaktion in der Reaktivrektifikation zu etablieren.

Im ersten Teil dieser Arbeit wird die grundsätzliche Vereinbarkeit verschiedener Enzymreaktionen und der Reaktivrektifikation beschrieben. Für Lipasereaktionen wurde auf Grundlage von Enzymstabilität und dem Trennverhalten der Reaktionsteilnehmer ein Auswahlverfahren entwickelt, mit dem mehr als 150 Umesterungs- und Veresterungsreaktionen für eine Umsetzung in der Reaktivrektifikation identifiziert werden konnten. Für die Immobilisierung der Enzyme wurde eine Silika-basierte Beschichtung für Gewebepackungen entwickelt, die umfassend hinsichtlich Porenstruktur, Stofftransport, Stabilität und den Trenneigenschaften in der Kolonne charakterisiert wurde. Aufgrund der hohen Trenneffizienz und den vergleichsweise geringen Katalysatordichten im Vergleich mit anderen katalytischen Packungen eignen sich die Überzüge eher für anspruchsvolle Trennungen mit höheren Reaktionsraten. Der entscheidende Vorteil der Überzüge ist ein neu entwickeltes in situ Beschichtungsverfahren, welches bei Deaktivierung der Enzyme einen Austausch ohne Ausbau der Packungen zulässt. Dieses Verfahren ermöglicht erstmals eine flexible Anpassung der reaktiven Zone und kann mit wenigen Anpassungen in bestehende Kolonnen integriert werden.

Anschließend wurde in einer satzweise betriebenen Kolonne die Machbarkeit der Reaktivrektifikation mit den entwickelten biokatalytischen Packungsüberzügen demonstriert. In einer Simulationsstudie konnte anhand einer Lipasereaktion gezeigt werden, dass auch im kontinuierlichen Betrieb signifikante Umsätze erreicht werden können. Schließlich wurde die kinetische Racematspaltung von (*R/S*)-2-Pentanol als Beispiel einer enzyspezifischen Reaktion in einer satzweise betriebenen Kolonne realisiert. Der Abzug des Leichtsieders führte zu höheren Umsatz im Vergleich zum Rührkessel, wobei die erhöhte Selektivität der Lipase erhalten blieb.

Abschließend wurde ein Gleichgewichtsstufenmodell zur dynamischen Simulation der enzymatischen Reaktivrektifikation im Satzbetrieb entwickelt. Das Modell erlaubt eine gute Abbildung des Verfahrens und soll zukünftig als Werkzeug zur Optimierung von bestehenden Prozessen oder zur theoretischen Betrachtung von weiteren enzymatischen Reaktionen in der Reaktivrektifikation dienen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Biokatalytische Reaktionen.....	9
1.2	Integrierte Trennverfahren in der Biokatalyse.....	10
2	Zielsetzung	15
3	Theoretischer Hintergrund	17
3.1	Heterogen katalysierte Reaktivrektifikation.....	17
3.2	Katalytische Einbauten in der Reaktivrektifikation.....	24
3.3	Modellierung der heterogen katalysierten Reaktivrektifikation.....	34
3.4	Hydrolasen in der organischen Synthese.....	40
3.5	Immobilisierung von Enzymen.....	46
3.6	Enzyme in der Reaktivrektifikation.....	56
4	Material und Methoden	59
4.1	Material.....	59
4.2	Reaktivrektifikation.....	62
4.3	Sol-Gel Immobilisierung der Lipase.....	64
4.4	Beschichtung von Packungen.....	65
4.5	Fluiddynamik.....	70
4.6	Analytik.....	72
5	Ergebnisse und Diskussion	77
5.1	Enzymatische Reaktionen in der Reaktivrektifikation.....	78
5.2	Immobilisierung von Enzymen in der Reaktivrektifikation.....	88
5.3	Diskontinuierlicher und kontinuierlicher Betrieb der Reaktivrektifikation mit..... Enzymen.....	120

5.4 Durchführung einer Lipase-katalysierten kinetischen Racematspaltung in der.....	
Reaktivrektifikation	134
6 Schlussfolgerungen.....	167
Literaturverzeichnis.....	171
Liste der studentischen Arbeiten	193
Abbildungsverzeichnis	195
Tabellenverzeichnis	203
Symbol- und Abkürzungsverzeichnis.....	205
Anhang	209
Lebenslauf.....	221

1 Einleitung

1.1 Biokatalytische Reaktionen

In der chemischen Industrie kommen schätzungsweise mehr als 80 % der Produkte mit einem Katalysator in Kontakt. Der Katalysator beeinflusst die Reaktionsrate und die Selektivität einer Reaktion und somit die Auslegung des Reaktors und der nachfolgenden Prozessschritte zur Trennung und Aufreinigung. Damit nimmt die Auswahl eines geeigneten Katalysators eine *Schlüsselrolle* in der Entwicklung eines chemischen Produktionsprozesses ein [1].

Enzyme sind katalytisch aktive Proteine, die in allen lebenden Organismen vorkommen. Sie besitzen eine Reihe von charakteristischen Merkmalen, die sie von den klassischen chemischen Katalysatoren unterscheidet:

- Enzyme besitzen oftmals eine sehr hohe Regio- oder Enantioselektivität, die mit chemischen Katalysatoren selten erreicht werden kann.
- Enzyme arbeiten sehr effizient; komplexe Reaktionen finden bereits bei sehr milden Bedingungen statt.
- Enzyme sind tendenziell umweltverträglicher als chemische Katalysatoren hinsichtlich ihrer Herstellung und der Vermeidung von toxischen Lösungsmitteln und Zusätzen in der Reaktion [2].

Auf der anderen Seite ist die Funktionsweise von Enzymen häufig an einen relativ engen Bereich von Reaktionsbedingungen geknüpft. So führt eine Erhöhung der Temperatur oberhalb des Temperaturoptimums zu einer zunehmenden Destabilisierung der höheren Enzymstruktur und entsprechend zu einem irreversiblen Verlust der Aktivität [3]. Auch andere Faktoren wie der pH Wert, die Ionenkonzentration, das verwendete Lösungsmittel sowie die Konzentration von Substrat und Produkt können die Aktivität des Enzyms entscheidend beeinflussen. Abhilfe schafft hier die Immobilisierung des Enzyms, wodurch die Stabilität des Enzyms deutlich erhöht werden kann [4–6].

Aufgrund des Selektivitätsvorteils ist der Einsatz von Enzymen insbesondere für die Herstellung von Feinchemikalien und Pharmazeutika interessant ist. Eine Übersicht über etablierte industrielle Prozesse mit Enzymen findet sich beispielsweise bei Buchholz et al. [7]

und Liese et al. [8]. Zu den produktivsten Verfahren mit Enzymen zählen die Herstellung von Fruktose-Sirup und Bioethanol mit einer Weltjahresproduktion von mehr als 10.000 kt/a. Die Enzyme werden dabei überwiegend aus Mikroorganismen gewonnen und isoliert oder als ganze Zelle eingesetzt.

Wie viele chemisch katalysierte Reaktionen können auch enzymatische Reaktionen durch das Reaktionsgleichgewicht limitiert sein. Bekannte Beispiele für gleichgewichtslimitierte Reaktionen, die auch von Enzymen katalysiert werden, sind Veresterungen, Hydrolysen und Umesterungen. In diesen Fällen wird oftmals das Produkt abgetrennt, um das Gleichgewicht zugunsten höherer Umsätze zu verschieben [9]. Des Weiteren treten bei enzymatischen Reaktionen vielfach durch die Natur vorgegebene Inhibierungsphänomene auf, wie z.B. die Inhibierung der Cellulasen beim enzymatischen Abbau von Lignocellulose in C5 und C6 Zuckermoleküle [10] oder die Inhibierung von Lipasen bei der Hydrolyse durch den entstehenden Alkohol [11]. Auch hier würde ein Abzug des Produkts zu höheren Umsätzen führen. *Allerdings werden immer noch fast 80 % der industriellen Prozesse mit Enzymen in satzweise betriebenen Rührkesseln oder fed-batch Reaktoren durchgeführt* (Verfahren mit fehlenden Angaben zum Reaktor und der Betriebsweise wurden an dieser Stelle ausgeschlossen) [12,13]. Der Grund liegt u.a. an der Entwicklung der Biotransformation aus der Fermentation, die historisch bedingt in Satzreaktoren durchgeführt wurde [14]. Durch Anwendung von isolierten Enzymen ist eine Durchführung in einem satzweise betriebenen Rührkessel nicht mehr zwingend notwendig und kann auf andere Reaktorkonzepte erweitert werden. Voraussetzung ist natürlich eine stabile Formulierung des Biokatalysators. In dieser Arbeit soll anhand der Reaktivrektifikation die Durchführbarkeit von enzymatischen Reaktionen in neuen Reaktorkonzepten betrachtet werden, die bei chemisch katalysierten Reaktionen längst zum Standard gehören und effizientere Verfahren ermöglichen.

1.2 Integrierte Trennverfahren in der Biokatalyse

Die unvollständige Umsetzung vieler chemischer und biochemischer Reaktionen hat zur Folge, dass Produkte und nicht umgesetzte Substrate in zusätzlichen Trennschritten aufgereinigt und zurückgeführt werden müssen. Klassischerweise laufen Reaktion und Trennung in separaten Grundoperationen ab, die jeweils mit Betriebs- und Investitionskosten zu den Gesamtkosten des Prozesses beitragen [15]. Neben der seriellen Anordnung können Reaktion und Trennung auch in sogenannten integrierten Trennverfahren kombiniert werden.

Die Vorteile können vielfältig sein, von der Einsparung von Materialkosten, zur vereinfachten Aufreinigung durch höhere Umsätze und/oder Selektivität bis hin zur Wärmeintegration. Auf der anderen Seite verringert sich durch die Integration von Reaktion und Trennung die Anzahl der Freiheitsgrade: Die Prozessparameter hängen unmittelbar miteinander zusammen, z.B. bestimmt die Dicke einer reaktiven Membran die Trennung und gleichzeitig die Verweilzeit am Katalysator [16].

Prinzipiell lässt sich jeder Trennapparat mit einer Reaktion kombinieren, solange für Reaktion und Trennung ein gemeinsames Betriebsfenster identifiziert werden kann. Die Vielseitigkeit der integrativen Verfahren wird in der schematischen Übersicht in Abbildung 1-1 deutlich. Die Einteilung erfolgt hier anhand der auftretenden Phasen und dem zugrunde liegenden Trennprinzip. Während in der *reaktiven Phase* die Substrate mit Katalysator in Kontakt gebracht werden und die Reaktion stattfindet, werden die Stoff- und/oder Wärmeströme über die *Transportphase* zu- oder abgeführt. Der Stofftransport zwischen den Phasen ist durch Vorgänge bzw. Stoffeigenschaften wie Adsorption, Löslichkeit oder Flüchtigkeit gekennzeichnet.

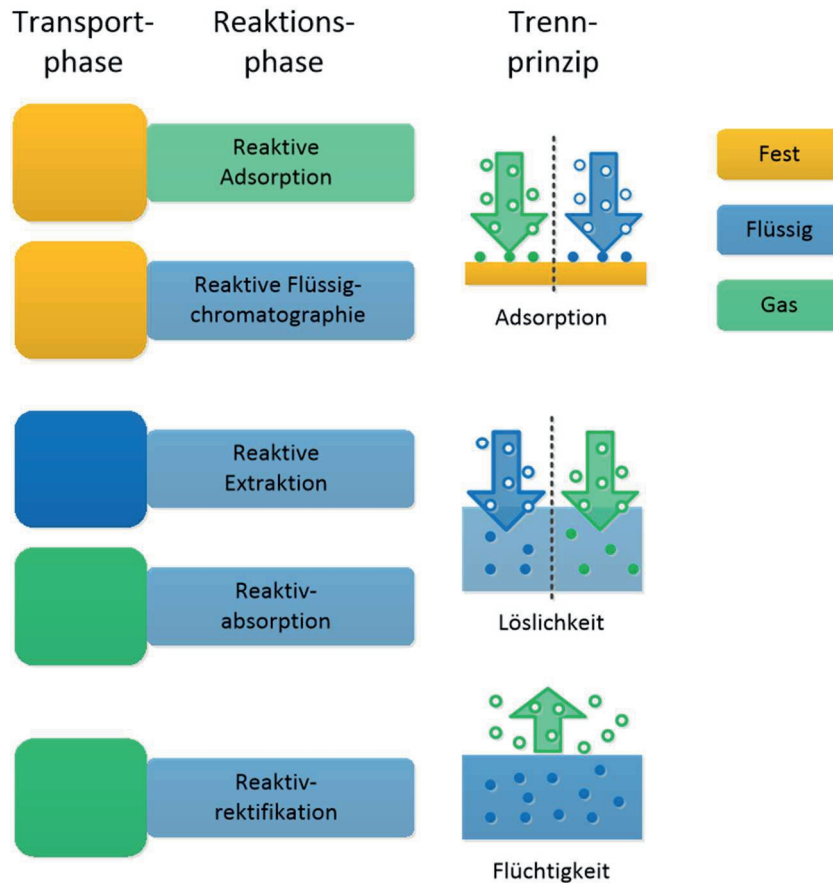


Abbildung 1-1 - Übersicht über reaktive Trennprozesse mit Transport- und Reaktionsphase und dem zugrunde liegenden Trennprinzip

Die Herausforderungen bei der Auslegung von integrativen Prozessen sowie deren Einordnung im Vergleich zu bestehenden Prozessen werden auf Grundlage von Simulationsmodellen und experimentellen Ergebnissen in dem Buch von Schmidt-Traub und Gorak diskutiert [17]. Eine umfassende Übersicht über verschiedene integrative Verfahren mit besonderem Fokus auf der Anwendung findet sich bei Kulprathipanja [18]. Die in diesen Arbeiten vorgestellten Verfahren werden ausschließlich chemisch katalysiert. Allerdings finden sich auch in der Biotechnologie zahlreiche Prozessbeispiele, bei denen eine Trenneinheit mit einer biokatalytischen Reaktion gekoppelt ist [19–21]. Gründe für die Kopplung sind neben der Limitierung durch das Reaktionsgleichgewicht natürlich vorkommende Inhibierungsphänomene der Enzyme durch das Produkt oder Produkttoxizität bei Ganzzellfermentationen.

Allerdings erhöhen sich durch die Kopplung von Reaktion und Trennung auch die Anforderungen an den Katalysator. So werden in thermisch anspruchsvollen Verfahren wie der Reaktivrektifikation beispielsweise fast ausschließlich chemische Katalysatoren eingesetzt, da Biokatalysatoren im Vergleich eine geringere thermische Stabilität aufweisen. Um die Betriebsbedingungen der Reaktion von denen der Trennung zu entkoppeln, können externe

Reaktoren eingesetzt werden. Dies wurde für diverse enzymatische Reaktionen gezeigt, sowohl für isolierte Enzyme [22,23] als auch für die fermentative Herstellung [24]. Die vollständige Integration von Enzymen in einer destillativen Trenneinheit gelang erstmals Paiva et al., der die Machbarkeit für Lipase-katalysierte Reaktionen im Labormaßstab zeigte [25]. Das Enzym wurde hier lediglich in den Vertiefungen einer Fraktionierkolonne (Vigreuxkolonne) als Granulat gegeben. Für die Verwendung in größerem Maßstab muss die Einbringung des Katalysators in sogenannten katalytischen Packungen erfolgen, was bei Paiva et al. nicht betrachtet wurde. Obwohl die Reaktivrektifikation als integratives Verfahren weit verbreitet ist, gilt die Verwendung von Enzymen in diesem Verfahren als weitgehend unerforscht und stellt daher die zentrale Motivation dieser Arbeit dar.

2 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Analyse und Umsetzung von enzymatischen Reaktionen in der Reaktivrektifikation. Dazu soll ein Konzept für die Einbringung von Enzymen in die Rektifikationskolonne entwickelt werden, das die Besonderheiten beim Einsatz von Enzymen wie Stabilität und Katalysatorwechsel berücksichtigt. Das Konzept umfasst sowohl die Auswahl einer geeigneten Immobilisierungsmethode, um die Stabilität des Enzyms für den Einsatz unter erhöhten Temperaturen und in organischen Lösungsmitteln zu erhöhen, als auch den Austausch des Katalysators zu vereinfachen. Anschließend ist eine umfassende Charakterisierung des Katalysators und des Trägersystems hinsichtlich Stabilität, Aktivität, Stofftransport und Fluidodynamik vorgesehen.

Die Machbarkeit des Verfahrens soll zunächst im Satzbetrieb untersucht werden, um das Verhalten des Katalysators unter möglichst prozessnahen Bedingungen zu testen. Ein weiteres Ziel ist, die Vorteile des integrierten Aufbaus gegenüber einem Verfahren ohne Produktabtrennung aufzuzeigen. Anschließend soll auf Basis einer Prozesssimulation der Einsatz von Enzymen in einer kontinuierlich betriebenen Pilotanlage diskutiert werden.

Schließlich soll für eine enantioselektive Enzymreaktion die Durchführung in der Reaktivrektifikation demonstriert werden. Dabei gilt es den Selektivitätsvorteil von Enzymen sowie den Vorzüge der Reaktivrektifikation gegenüber den herkömmlichen Verfahren aufzuzeigen. Für die Prozessoptimierung ist schließlich die Entwicklung eines Simulationsmodells vorgesehen, das die Besonderheit der Enzyme und der verwendeten katalytischen Packungen berücksichtigt. Außerdem soll das Prozessmodell dazu dienen, mithilfe von Stoffdaten und Kinetikmodellen den Nutzen des Verfahrens für weitere enzymatische Reaktion abzuschätzen.

3 Theoretischer Hintergrund

3.1 Heterogen katalysierte Reaktivrektifikation

3.1.1 Einführung

Die Reaktivrektifikation bezeichnet die gleichzeitige Durchführung einer Reaktion und einer mehrstufigen Destillation in einer apparativen Einheit. Erstmals erwähnt wird die Reaktivrektifikation in diversen Patenten von Backhaus in den 1920er Jahren zur Herstellung von Estern mit Schwefelsäure als Katalysator [26–28]. Bereits 1953 gab es laut Harmsen die ersten großtechnischen Anwendungen mit steigender Tendenz in den 80er und 90er Jahren durch die Etablierung des Verfahrens zur Herstellung von diversen Ethern und Estern [29]. Gleichzeitig wurde die Reaktivrektifikation Bestandteil zahlreicher Forschungsarbeiten und Patente [15,30–32]. Heutzutage werden Ether wie MTBE und ETBE aus dem C4 Schnitt der Erdölraffinerie standardgemäß in der Reaktivrektifikation hergestellt.

Die homogen katalysierte Synthese von Methylacetat aus Methanol und Essigsäure im sogenannten *Eastman-Kodak Prozess* gilt weiterhin als Vorzeigebispiel für die Reaktivrektifikation, da hier gleich mehrere Vorteile des Verfahrens vereint werden (siehe Abbildung 3-1) [33]. Bei einer konventionellen Auslegung des Verfahrens mit einer sequentiellen Anordnung von Reaktion und Trennung würden durch das Auftreten von mehreren Azeotropen 8 Trennkolonnen und 2 Reaktoren benötigt, die durch den Einsatz einer reaktiven Kolonne größtenteils eingespart werden konnten (im angesprochenen *Eastman-Kodak Prozess* werden neben der Reaktivrektifikationskolonne lediglich drei zuschaltbare Destillationskolonnen zur Abtrennung von Verunreinigungen und zur Rückgewinnung von Methanol aus dem Sumpf verwendet). Durch den Einsatz einer reaktiven Kolonne können die auftretenden Azeotrope durch die Reaktion (Azeotrop Methylacetat/Methanol) oder durch Extraktion mit der zugeführten Säure (Azeotrop

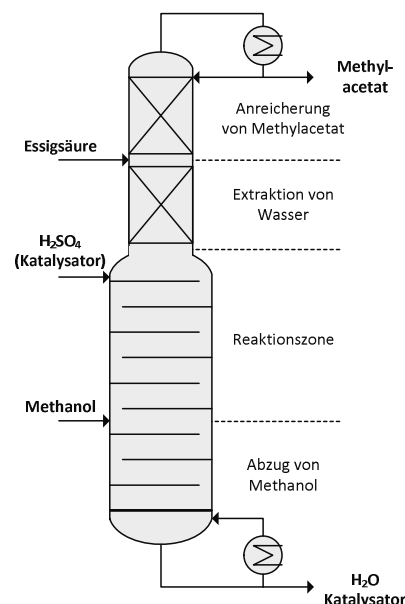


Abbildung 3-1 – Schema der Reaktivrektifikationskolonne im Eastman-Kodak Prozess zur Herstellung von Methylacetat, übernommen von Keller [30]

Methylacetat/Wasser) aufgebrochen werden [34]. Außerdem werden durch die Abtrennung der Produkte Methylacetat und Wasser im Kopf bzw. Sumpf der Kolonne höhere Umsätze erreicht und Nebenreaktionen unterbunden. Des Weiteren wird die Reaktionswärme der Veresterungsreaktion unmittelbar zur Verdampfung genutzt, was zu Einsparungen von Verdampfungsenergie und Vermeidung von Hotspots in der Kolonne führt.

Zusammenfassend ergeben sich für die Reaktivrektifikation nach Noeres et al. [15] folgende Vorteile:

- Erhöhte Ausbeute durch Überwindung des chemischen und thermodynamischen Gleichgewichts
- Erhöhte Selektivität durch Unterbindung der Nebenreaktionen
- Geringerer Energieverbrauch durch Wärmeintegration bei exothermen Reaktionen
- Vermeidung von Hotspots in der Kolonne durch ständiges Verdampfen der Flüssigphase
- Überwindung von Destillationsgrenzen durch Reaktion von azeotropen oder eng-siedenden Gemischen

Je nach Stoffsystem können eine oder mehrere Vorteile genutzt werden [32]. Auf der anderen Seite führt ein erhöhter Integrationsgrad immer auch zu engeren Randbedingungen. Design- und Prozessparameter müssen derart gewählt werden, dass sowohl Reaktion als auch Trennung effizient durchgeführt werden können. Somit hängt die Durchführung einer Reaktion in der Reaktivrektifikation stark von den Eigenschaften des Stoffsystems ab. Außerdem führt die Integration von Reaktion und Trennung in einer Einheit zu einem deutlich komplexeren Prozess, was zu Problemen bei der Prozessbeherrschung (Prozessregelung, multiple stationäre Zustände, Nebenreaktionen), der Simulation und beim Scale-up führen kann (siehe Schmitt et al. [35] und darin enthaltene Referenzen). Diese können dazu führen, dass die Vorteile der Reaktivrektifikation bei unpassender Einstellung der Design- und Prozessparameter wie z. B. Anzahl der Trennstufen, Menge des Katalysators, Rückflussrate oder Verdampferleistung aufgehoben werden. Die Zusammenhänge sind teilweise wenig intuitiv, beispielsweise kann eine erhöhte Trennleistung unter gewissen Umständen zu geringeren Reinheiten führen [36] oder eine geringere Katalysatormenge erhöhte Umsätzen bewirken [37]. Gelingt die Implementierung allerdings, können zwischen 15 - 80 % der Investitions- und Energiekosten eingespart werden [29].

Neuere Forschungsarbeiten zur Reaktivrektifikation beschäftigen sich u.a. mit der Kopplung der Reaktivrektifikation mit Membranverfahren wie der Gaspermeation [38] oder

Pervaporation [39,40], dem Einsatz der Reaktivrektifikation in der Bioraffinerie [41–46] oder der Anwendung von komplexeren Stoffsystemen mit Folgereaktionen [47,48] sowie ungewöhnlichen Siedereihenfolgen [49–51].

3.1.2 Reaktionen und Katalysatoren

Die Reaktivrektifikation kann für unterschiedliche Reaktionen verwendet werden. Nach einer Patentrecherche von Lutze et al. aus dem Jahr 2010 wird der Großteil der Reaktionen (> 70 %) von Veresterungen, Veretherungen, Hydrierungen, Alkylierungen abgedeckt [32]. Dabei werden sowohl homogene als auch heterogene Katalysatoren eingesetzt. In Einzelfällen kann die Reaktion auch autokatalytisch erfolgen, wie es anhand der Veresterung von Milchsäure mit Methanol gezeigt wurde [52]. Der Einsatz eines homogenen Katalysators ist im Vergleich zu heterogenen Katalysatoren apparativ weniger aufwendig, da normale Trennpackungen verwendet werden können. Allerdings muss der flüssige Katalysator nach dem Prozess aus den Produktströmen abgetrennt werden. Der Einsatz von heterogenen Katalysatoren ermöglicht die Rückhaltung und Wiederverwendung des Katalysators. Durch den aufwendigen Austausch des Katalysators werden allerdings hohe Anforderungen an die Standzeiten des Katalysators gestellt, die durch die thermischen und chemischen Bedingungen in der Kolonne weiter strapaziert werden können [15]. Für die Einbringung von heterogenen Katalysatoren in die Reaktivrektifikation gibt es eine Anzahl von unterschiedlichen Einbauten für Packungs- und Bodenkolonnen, deren Aufbau in Abschnitt 3.2 beschrieben wird.

In Tabelle 3-1 sind eine Auswahl an Produkten zusammengefasst, deren Herstellung mittels Reaktivrektifikation untersucht wurde. Außerdem ist für den jeweiligen Prozess der verwendete Katalysator aufgeführt. Die Auswahl beschränkt sich hier auf heterogen katalysierte Reaktionen.

Tabelle 3-1 - Übersicht einiger in der Reaktivrektifikation untersuchter Reaktionen mit heterogenen Katalysatoren, zusammengetragen u.a. aus Noeres et al. [15] Lutze et al. [32] und Keller [30]

Reaktionsart	Produkt(e)	Katalysator	Referenz
Veresterungen	Methylacetat	Amberlyst 15	[53]
	Methylacetat	Lewatit K2621	[54]
	Butylacetat	Amberlyst 46	[55]
	Butylacetat	Amberlyst 15	[56,57]
	n-Propylpropionat	Amberlyst 46	[58,59]
	Ethylacetat	Amberlyst 35	[60,61]
	Hexylacetat	Amberlyst CSP2	[55,62]
	Isopropylpalmitat	Zinkacetat in Silika Gel	[63]
Alkylierung	Cumol	Zeolithe	[64,65]
	Alkylierte Benzole	Zeolithe	[66]
Hydrierung	Cyclohexan	Metaloxide (trägerfixiert)	[67]
	Mono-Olefine	Palladium (trägerfixiert)	[68]
Veretherung	MTBE	Ionenaustauscherharz/ Raschig Ring	[69,70]
	ETBE	Zeolith BEA	[71]
	TAME	Ionenaustauscherharze	[72,73]
	Tert-Amyl Ethyl Ether (TAEE)	Amberlyst 47 W	[74]
Hydrolyse	Methanol/Wasser	Amberlyst 15	[53,75]
Umesterung	n-Butylacetat	Amberlyst 15	[39]
Acetylgruppen- anlagerung	Methylal	D72	[76,77]
Aldolkondensation	Diacetonalkohol	Amberlite IRA-900	[78]

Die Übersicht macht deutlich, dass in industriellen Prozessen zur Reaktivrektifikation ausschließlich chemische Katalysatoren wie Ionenaustauscherharze, Zeolithe und Übergangsmetalle verwendet werden. Neuere Katalysatoren wie Enzyme wurden in der Reaktivrektifikation kaum betrachtet, da sich die Prozessbedingungen vermeintlich schwieriger mit den Reaktionsbedingungen von Enzymen vereinen lassen (siehe auch 3.6). Hinsichtlich der Reaktionstypen, eignen sich insbesondere Veresterungen und Veretherungen für dieses Verfahren, da diese Reaktionen oft gleichgewichtslimitiert sind und die Reaktionsteilnehmer eine erhöhte Tendenz zur Bildung von Azeotropen zeigen, die durch die Reaktion überwunden werden können [34]. Obwohl sich die meisten Quellen auf Forschungsarbeiten beziehen, wurden viele dieser Verfahren auch großtechnisch realisiert. Harmsen berichtet von mehr als 150 Reaktivrektifikationskolonnen, die weltweit mit Durchsätzen zwischen 100 – 3000 kt/Jahr

betrieben werden [29]. Entscheidend für die Einstellung der Verweilzeit am Katalysator ist u.a. die Betriebsweise der Kolonne, die im folgenden Kapitel beschrieben wird.

3.1.3 Betriebsweisen der Reaktivrektifikation

Für die Reaktivrektifikation gibt es unterschiedliche Betriebsweisen, die wie folgt zusammengefasst werden können:

1. Diskontinuierliche Betriebsweise
 - a. Konstanter Rücklauf
 - b. Konstante Destillatzusammensetzung
2. Kontinuierliche Betriebsweise

Im Allgemeinen ermöglicht die diskontinuierliche Betriebsweise eine höhere Flexibilität hinsichtlich Auslegung und Betrieb und wird vor allem bei der Herstellung von kleineren Produktmengen mit wechselnden Spezifikationen eingesetzt, wie z.B. Pharmazeutika, Additive, Farbstoffe [79], Kap 19, S 676-679. Auf der anderen Seite ist das Verhalten der Reaktivrektifikation im Satzbetrieb instationär und dynamisch, was die Auslegung und den Betrieb erschweren kann. Ein wichtiger Bestandteil der Optimierung einer diskontinuierlich betriebenen Reaktivrektifikation ist daher die Entwicklung von Simulationsmodellen, um das komplexe Zusammenspiel der Betriebsparameter korrekt abzubilden (siehe Abschnitt 3.3).

Die Regelung und Steuerung einer satzweise betriebenen Reaktivrektifikation wird bei Sorensen et al. behandelt [80,81]. Für eine industriell ausgelegte Reaktivrektifikationskolonne werden hier Prozessparameter optimiert und ein Regelungsschema entworfen, um eine maximale Wirtschaftlichkeit oder eine möglichst kurze Prozessdauer zu erreichen. Abbildung 3-2 zeigt den Temperaturverlauf im Sumpf einer Kolonne, wenn unterschiedliche Mengen des leichtsiedenden Produkts abgezogen werden. Wird zu wenig Produkt über den Destillatstrom abgezogen (95 %), erhöht sich der Anteil des Leichtsieders in Kolonne und die Reaktionsrate fällt aufgrund der sinkenden Temperatur in der Kolonne ab. Ist der Destillatabzug zu hoch, wird nicht nur das leichtsiedende Produkt sondern in der Folge auch ein Anteil des leichtsiedenden Edukts abgezogen, wodurch die Ausbeute verringert wird und zusätzlich der nicht-abreagierte Edukt aus dem Destillatstrom abgetrennt werden muss.

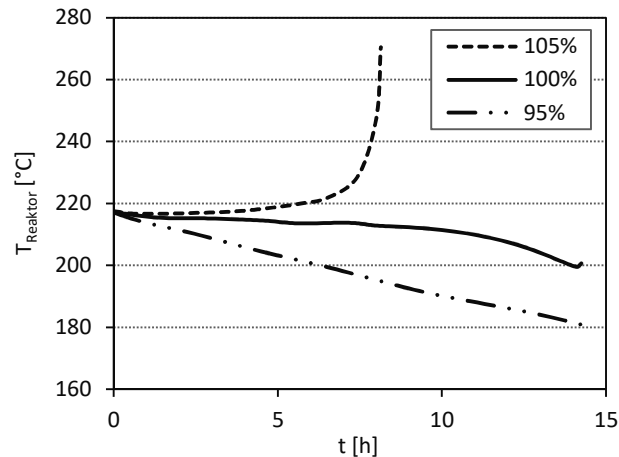


Abbildung 3-2 - Temperatur im Reaktor, wenn unterschiedliche Anteile des entstandenen leichtsiedenden Produkts abgezogen werden; übernommen aus Sorensen [80]

Aus diesem Grund werden von Sorensen für den Betrieb von Reaktivrektifikationskolonnen im Satzbetrieb unterschiedliche Regelschemata vorgeschlagen, die indirekt die Temperatur in der reaktiven Zone kontrollieren, um einen möglichst störunempfindlichen Betrieb zu gewährleisten [80].

Für die satzweise betriebene Rektifikation ohne Reaktion ergeben sich grundsätzlich zwei unterschiedliche Strategien zur Regelung des Prozesses: (1) konstanter Rücklauf oder (2) konstante Destillatzusammensetzung. Für ein binäres nicht-reaktives Stoffsystem sind beispielhaft zwei McCabe Thiele Diagramme in Abbildung 3-3 dargestellt. Bei (1) wird das Rücklaufverhältnis so angepasst, dass die Destillatzusammensetzung gleich bleibt, d.h. die Steigung der Arbeitsgeraden ändert sich. Als Regelgröße gilt entsprechend der Destillat- oder Rücklauffluss. Hingegen wird bei (2) das Rücklaufverhältnis konstant gelassen, was zu einer sich stetig ändernden Destillatzusammensetzung führt, die in unterschiedlichen Fraktionen aufgefangen werden kann. Diese Variante wird zur Trennung von Mehrstoffgemischen angewendet.

Die Reaktivrektifikation im Satzbetrieb wird vor allem in der Prozessentwicklung eingesetzt, um die Machbarkeit eines Verfahrens zu zeigen [76,82] und Prozessparameter wie die Stabilität und Aktivität eines neuen Katalysators unter möglichst prozessnahen Bedingungen zu bestimmen [83,84]. Außerdem können im Satzbetrieb hohe Umsätze erreicht werden, da die Verweilzeit am Katalysator beliebig eingestellt werden kann.

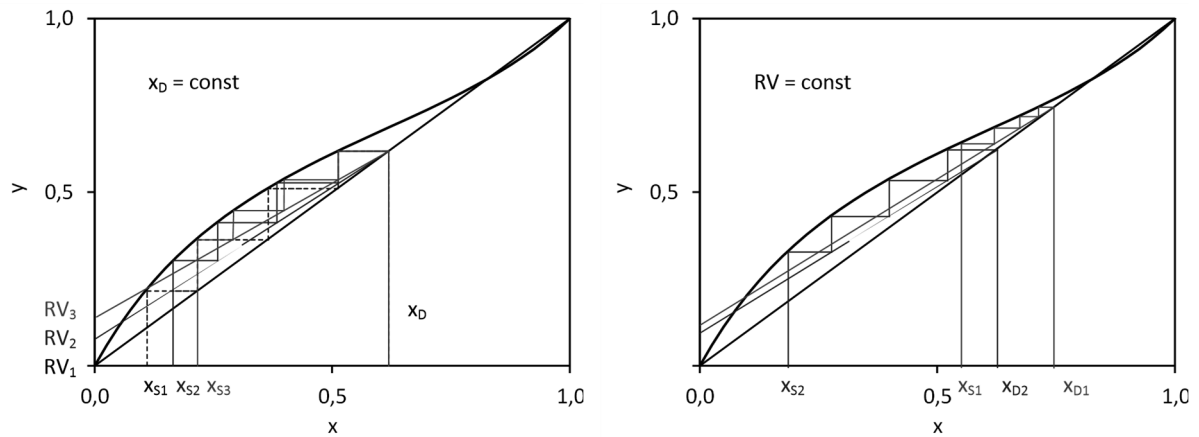


Abbildung 3-3 - Strategien zum Betrieb von satzweise betriebenen Reaktivrektifikationskolonnen: (1) konstante Destillatzusammensetzung x_D , links oder (2) konstantes Rücklaufverhältnis RV , rechts

In großtechnischen Produktionsanlagen sowie in allen in Abschnitt 3.1.2 beschriebenen Verfahren wird hingegen die kontinuierliche Betriebsweise bevorzugt, was an der vereinfachten Automatisierung des Verfahrens liegt sowie der überwiegend gleichbleibenden Produktqualität und den längeren Standzeiten im Vergleich zum Satzbetrieb. Kontinuierlich betriebene Kolonnen sind allerdings auch weniger flexibel und apparativ aufwendiger gestaltet. Da die Verweilzeit der Reaktanden in der reaktiven Zone im kontinuierlichen Betrieb auf wenige Minuten begrenzt ist [23], eignet sich diese Fahrweise insbesondere für Reaktionen mit hohen Reaktionsraten. Die Reaktionsraten von enzymatischen Reaktionen streuen sehr breit [4]. Daher stellt sich die Frage, inwieweit enzymatische Reaktionen auch in einer kontinuierlich betriebenen Reaktivrektifikation eingesetzt werden können.

Neben der Bestimmung und Einordnung der Enzymkinetik im Vergleich zu chemischen Katalysatoren ist die stabile Einbringung der Enzyme in die Rektifikationskolonne eine weitere Voraussetzung für die Realisierung von enzymatischen Reaktionen in Reaktivrektifikationskolonnen. Die unterschiedlichen Konzepte zur Katalysatoreinbringung werden im folgenden Kapitel erläutert.

3.2 Katalytische Einbauten in der Reaktivrektifikation

3.2.1 Übersicht zu katalytischen Einbauten

Die Auswahl einer geeigneten katalytischen Packung im Vergleich zu gewöhnlichen Einbauten ist komplizierter, da neben Trenneffizienz und Kapazität folgende Kriterien berücksichtigt werden müssen [31]:

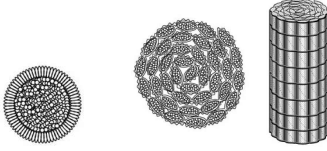
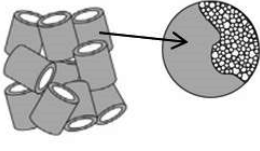

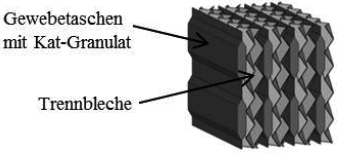

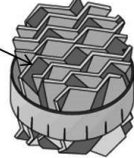
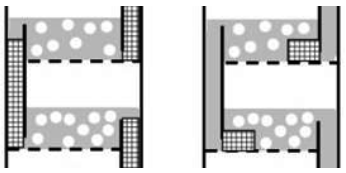
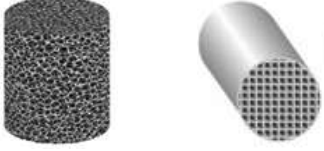
- Stabile Immobilisierung des Katalysators
- Effizienter Kontakt zwischen Flüssigkeit und Katalysator mit ausreichender Verweilzeit
- Einfacher Austausch des Katalysators
- Geringe Herstellungskosten

Es gibt keine katalytische Packung, die alle Kriterien gleichermaßen erfüllt, so dass je nach Anforderung des Reaktionssystems ein Kompromiss zwischen den Eigenschaften gesucht werden muss. In der Literatur gibt es diverse Übersichtsarbeiten, die die unterschiedlichen Konzepte der katalytischen Packungen umfassend darstellen [30,31,85]. Grundsätzlich können drei Konzepte unterschieden werden:

- 1) Einbringung von Katalysatorpartikeln in Taschenstrukturen
- 2) Einbauten, die selbst aus katalytisch aktivem Material bestehen
- 3) Einbauten mit katalytisch aktiven Überzug

In Tabelle 3-2 ist eine Auswahl dieser Strukturen schematisch mit entsprechenden Quellenverweisen dargestellt.

Tabelle 3-2 - Übersicht über verschiedene katalytische Packung für den Einsatz in der Reaktivrektifikation; zusammengestellt und überarbeitet aus Keller [30], Sundmacher [85] und Taylor [31].

(1) Einbringung von Katalysatorpartikeln	(2) Einbauten aus katalytisch aktivem Material	(3) Einbauten mit katalytisch aktivem Überzug
<p>a) <i>Tea Bag</i> Strukturen [86–88]</p>  <p>Gewebehüllung <i>Catalytic bales</i></p>	<p>a) Füllkörper [73]</p>  <p>Raschig Ringe aus Copolymeren mit anschließender Aktivierung der Oberfläche</p>	<p>a) Füllkörper [83]</p>  <p>Norton Saddles (im Bild ohne Überzug)</p>
<p>b) <i>Sandwich</i> Strukturen [88–90]</p>  <p>Gewebeaschen mit Kat-Granulat Trennbleche</p> <p>Hybridpackung (Bleche+Taschen)</p>	<p>b) Monolithe [91]</p>  <p>Monolithe aus Copolymeren mit anschließender Aktivierung der Oberfläche</p>	<p>b) Strukturierte Packungen [92–94]</p>  <p>Trennlagen mit katalytischem Überzug</p> <p>Blech- und Gewebepackungen</p>
<p>c) Katalytische Böden [95–97]</p>  <p>Katalysator in Gewebetaschen in der Fallleitung (links) oder auf dem Boden (rechts)</p>		<p>c) Schaumkeramiken/Monolithe [91,98,99]</p>  <p>Schaumkeramiken (li.) und Monolithe aus Copolymeren (re.) mit katal. Überzug</p>

In industriellen Prozessen mit heterogenen Katalysatoren ist das Konzept der katalytischen Taschen am weitesten verbreitet [100], z.B. Katapak-SP (siehe Abbildung 3-4). Diese Packungen lassen sich hinsichtlich Katalysatormenge und Trennleistung flexibel gestalten, in dem das Verhältnis von Trennlagen und Katalysatortaschen variiert wird [101].

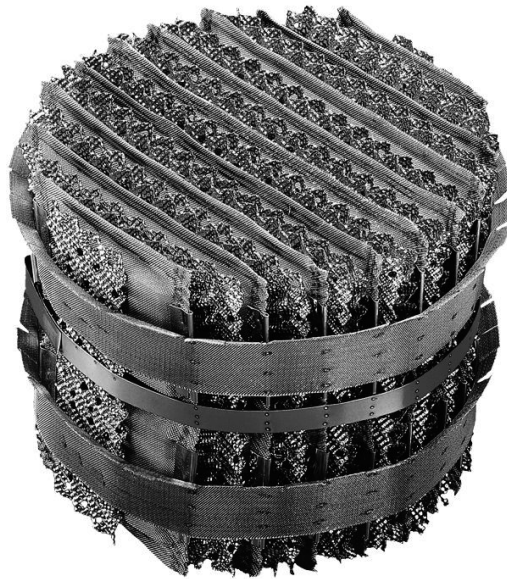


Abbildung 3-4 - Katalytische Packung Katapak-SP

Bei allen bestehenden Konzepten ist die Herstellung der Packungen sowie der Installation in der Kolonne mit sehr hohem Aufwand verbunden. Daher müssen Katalysatorsysteme in der Reaktivrektifikation Standzeiten von mehreren Monaten bis hin zu Jahren aufweisen, um längere Betriebsausfälle zu vermeiden und den Prozess effizient gestalten zu können. Bei Reaktionssystemen mit weniger stabilen Katalysatoren kann es daher passieren, dass die Reaktivrektifikation als Prozessoption ausgelassen wird, wodurch mögliche Vorteile von integrierten Prozessen ungenutzt bleiben [70,78]. Nur in wenigen Fällen ist eine Regeneration des Katalysators in der Kolonne möglich [102]. Um die Deaktivierung des Katalysators zu kompensieren und den Austausch hinauszuzögern, wird daher oftmals ein Überschuss an Katalysator eingesetzt, die Kolonnentemperatur erhöht oder ein erhöhter Rücklauf gefahren, um die Verweilzeit in der reaktiven Zone zu erhöhen [31]. All diese Maßnahmen schlagen sich auf die Prozesskosten nieder. Damit die Reaktivrektifikation auch für weniger stabile Katalysatoren eine mögliche Prozessoption bleibt, ist ein vereinfachter Katalysatorwechsel unerlässlich. Auf einige in der Literatur vorgestellten Konzepte zum Katalysatorwechsel wird zunächst im folgenden Abschnitt 3.2.2 eingegangen. Bei allen Konzepten handelt es sich um Forschungsarbeiten, die in kommerziellen Prozessen bisher nicht angewendet werden.

Die anschließende Charakterisierung der verwendeten Einbauten hinsichtlich des Druckverlusts, Flüssigkeitsinhalts und der Trenneffizienz dient zur Einordnung der neuen Einbauten im Vergleich zu bestehenden katalytischen Einbauten. Dazu werden die Eigenschaften von etablierten katalytischen Packungen in Abschnitt 3.2.3 (unter *Stand der*

Technik) zusammengefasst. Die ermittelten Daten zur Hydrodynamik werden anschließend als Modellparameter zur Simulation der enzymatischen Reaktivrektifikation verwendet.

3.2.2 Austausch von katalytischen Packungen

Im folgenden Abschnitt werden verschiedene Konzepte vorgestellt, um die Bereitstellung des Katalysators in Kolonnen zu vereinfachen. Ein vereinfachter Katalysatorwechsel trägt gleichzeitig dazu bei, dass die Katalysatormenge oder die Position des Katalysators leichter variiert werden kann. In bisherigen Prozessdesignstudien zur Reaktivrektifikation wurden diese Prozessparameter meist festgelegt, obwohl sich gezeigt hat, dass eine Anpassung hier durchaus sinnvoll sein, um z.B. den Katalysator besser auszunutzen [62,103] oder die Trenneigenschaften der Packung zu verbessern [101].

Eine Möglichkeit zur Vereinfachung des Katalysatorwechsels ist der Einsatz von D+R Böden, die abwechselnd aus konventionellen Glockenböden (D = Distillation) und Katalysatorfestbetten in der Falleitung (R = reactive section) bestehen (siehe Abbildung 3-5). Der Vorteil dieses Aufbaus ist, dass die Katalysatormenge und -position über externe Anschlüsse angepasst werden kann ohne die Packung selbst auszutauschen [100]. Die D+R Böden waren hinsichtlich der hydraulischen und Stofftransport-Eigenschaften vergleichbar mit konventionellen Glockenböden [55,100] und wurden auch bei der Optimierung eines Reaktivrektifikationsprozesses eingesetzt [104]. Der Nachteil dieser Böden ist der sehr spezielle und aufwendige Aufbau der Böden mit zusätzlichen Falleitungen, Entlüftungsrohren und Anschlüssen zum Befüllen der Böden mit Katalysator.

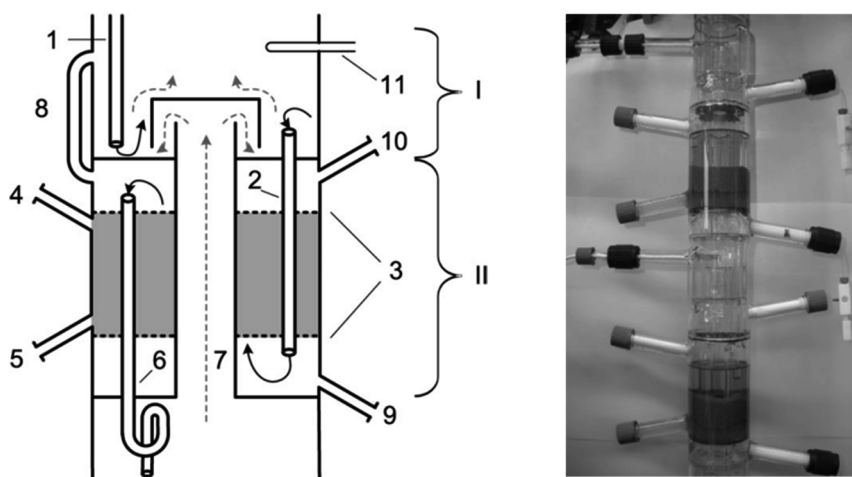


Abbildung 3-5 - D+R Boden schematische Darstellung (links) und als Foto (rechts).
 Legende: (I) Destillationsteil (II) Reaktive Zone; 1) 2) Falleitung 3) Siebe 4) 5) Katalysatoranschlüsse 6) Falleitung 7) Dampfleitung 8) Entlüftungsrohr 9) 10) Probenahmestutzen 11) Temperatursonde; das Katalysatorfestbett ist grau gekennzeichnet; übernommen aus Schmitt et al. [100]

Ein weiteres Konzept zum Katalysatorwechsel stellt die Verwendung einer Multikanalpackung dar. Die Packung besteht aus verschiedenen Lagen mit hoher und niedriger spezifischer Oberfläche. Das Katalysatorgranulat wird zwischen den Packungslagen mit höherer spezifischer Oberfläche eingefüllt, die den Katalysator zurückhalten. Die Lagen mit geringerer Oberfläche bleiben frei und dienen zur Durchströmung des Dampfstroms. Ober- und unterhalb der reaktiven Zone verhindern Sperrlagen einen Verlust von Katalysatorpartikeln. Diese Packungen wurden erfolgreich bei der BASF im Produktionsmaßstab in einer DN700 Kolonne mit einer Kapazität von 150 kg/h getestet [105]. Für den Austausch kann der Katalysator nach unten herausrieseln. Auch wenn die Mehrkanalpackungen im Vergleich zu den D+R Böden deutlich einfacher gestaltet sind, stellt dieses Konzept durch die erforderliche Entnahme der Sperrlagen und das aufwendige Entfernen des Katalysatorgranulats aus den verzweigten Strukturen der Packung keine Vereinfachung für den Katalysatorwechsel dar. Außerdem zeichnen sich beide Ansätze durch sehr spezielle Einbauten aus (siehe D+R Böden und Mehrkanalpackung), die gerade für bestehende Kolonnen nur sehr aufwendig umgesetzt werden können.

Als weitere Möglichkeit kann das Katalysatorgranulat als Suspension durch die Kolonne gefördert werden und anschließend über eine Filtrationseinheit abgetrennt und zurückgeführt werden [105,106]. Dieses Konzept ist unabhängig von den Einbauten und wurde sowohl in Packungs- als auch Bodenkolonnen getestet [105]. Allerdings sind vermutlich zusätzliche Trennschritte nötig, um die Produktströme frei von Katalysatorgranulat zu halten.

Eine einfachere Gestaltung der katalytischen Packung, die außerdem den Austausch des Katalysators ermöglicht, wäre daher von großem Interesse, insbesondere wenn weniger stabile Katalysatoren wie Enzyme in der Reaktivrektifikation eingesetzt werden sollen. Darüber hinaus

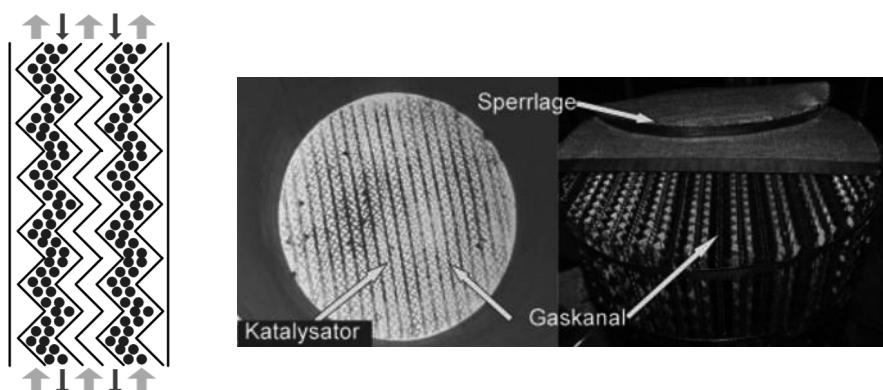


Abbildung 3-6 – Schematische Darstellung der Mehrkanalpackung bestehend aus Trennlagen mit unterschiedlichen Maschenweiten, der Katalysator (Kügelchen) ist zwischen Trennlagen mit hoher spezifischer Oberfläche als Schüttung eingebracht; Gas (dicke Pfeile), Flüssigkeit (dünne Pfeile). Fotos der Mehrkanalpackung gefüllt mit Katalysatorgranulat (links) und einer leeren Mehrkanalpackung mit Sperrlagen (rechts), Durchmesser der Kolonne 700 mm [105].

muss natürlich gewährleistet sein, dass die neu entwickelte katalytische Packung unter Prozessbedingungen möglichst stabil und aktiv ist und weiterhin gute Trenn- und Reaktionseigenschaften besitzt. Das Ziel dieser Arbeit war daher, ein kohärentes Konzept zur Immobilisierung von Enzymen in thermisch anspruchsvollen Prozessen wie der Reaktivrektifikation zu entwickeln, was folgende Voraussetzungen möglichst gleichermaßen erfüllt.

- Flexibles und einfaches Herstellungsverfahren
- Ausreichende Stabilität und Aktivität des immobilisierten Enzyms
- Gute Trenn- und Reaktionseigenschaften der katalytischen Packung

Im folgenden Abschnitt werden demzufolge wichtige Parameter zur Charakterisierung einer Packung vorgestellt.

3.2.3 Fluidodynamik und Trenneffizienz von katalytischen Packungen

Die Fluidodynamik von katalytischen Kolonneneinbauten bestimmt entscheidend die Effizienz von Reaktion und Trennung in der Reaktivrektifikation. Zunächst folgt eine kurze Einführung zu den Grundlagen der Fluidodynamik von Packungen, die größtenteils auf Goedecke [107] und Olujić [108] basiert. Anschließend wird zur Fluidodynamik von katalytischen Packungen ein Stand der Technik gegeben.

Druckverlust, Flüssigkeitsinhalt und Betriebsbereich

Die Verengung des Kolonnenquerschnitts durch die Einbauten und der herabfließenden Flüssigkeit verursacht einen gewissen Druckverlust des Gases. Der Druckverlust kann gerade für den Vakuumbetrieb entscheidend sein, da die Änderung des Dampf/Flüssig-Gleichgewichts in diesem Bereich stark vom Druck beeinflusst wird. Außerdem kann der Druckverlust bei der Verarbeitung von thermisch sensiblen Stoffsystemen zu einer kritischen Erhöhung der Betriebstemperatur führen. Gegenüber Trennböden und Füllkörperschüttungen weisen strukturierte Packungen den geringsten Druckverlust auf, weshalb sie oftmals beim Vakuumbetrieb eingesetzt werden [109]. Der Druckverlust wird direkt bestimmt und in mbar pro m Betthöhe angegeben. Der trockene Druckverlust Δp_0 der Packung kann separat betrachtet und vorausberechnet werden [110], Kap 3. Der Gesamtdruckverlust setzt sich folgendermaßen zusammen.

$$\frac{\Delta p}{H} = \frac{\Delta p_0}{H} \cdot \frac{\Delta p}{\Delta p_0} \quad (3-1)$$

Das Verhältnis $\frac{\Delta p}{\Delta p_0}$ beschreibt den Einfluss des Flüssigkeitsinhalts h_L und der Porosität ε auf den Druckverlust und kann für verschiedene Packungstypen mit Hilfe von empirischen Korrelationen abgeschätzt werden kann [110], Kap 4 und 5.

$$\frac{\Delta p}{\Delta p_0} = f \left(1 - \frac{h_L}{\varepsilon} \right)^n \quad (3-2)$$

Der Druckverlust ist eng mit dem Flüssigkeitsinhalt (*holdup*) verknüpft. Als Flüssigkeitsinhalt h_L wird die Flüssigkeitsmenge V_{rL} bezeichnet, die sich bedingt durch die Viskosität der Flüssigkeit, durch die Einbauten und den Gasgegenstrom innerhalb der Kolonne anreichert. Der Flüssigkeitsinhalt ist gerade bei reaktiven Einbauten ein entscheidender Betriebsparameter, da er bei konstantem Flüssigkeitsstrom die Verweilzeit am Katalysator bestimmt. Der Flüssigkeitsinhalt wird bezogen auf das Packungsvolumen V_C angegeben:

$$h_L = \frac{V_{rL}}{V_C} \quad (3-3)$$

Die angestaute Flüssigkeitsmenge setzt sich aus dem statischen und dynamischen Flüssigkeitsinhalt zusammen. Der statische Flüssigkeitsinhalt ist die Menge an Flüssigkeit, die sich für eine bestimmte Zeit nach dem Herunterfahren der Kolonne durch Kapillarkräfte in der Kolonne hält. Der dynamische Flüssigkeitsinhalt ist die Menge an Flüssigkeit, die durch den Gasgegenstrom in der Kolonne aufgestaut wird. In experimentellen Arbeiten wird die Flüssigkeit nach dem Herunterfahren der Kolonne für 15 – 30 min gesammelt. Die in der Kolonne zurückgebliebene Flüssigkeit wird als statischer Flüssigkeitsinhalt definiert.

Beide Parameter Druckverlust und Flüssigkeitsinhalts werden in ähnlicher Weise von der Gas- und Flüssigkeitsbelastung beeinflusst. In Abbildung 3-7 ist beispielhaft für verschiedene Gas- und Flüssigkeitsbelastung der Druckverlust in einer Packungskolonne gezeigt.

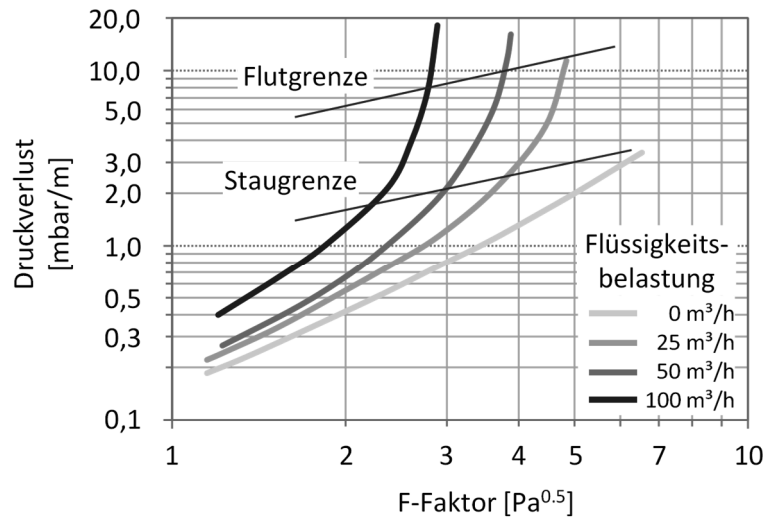


Abbildung 3-7 - Einfluss der Gas- und Flüssigkeitsbelastung auf den Druckverlust in einer Packungskolonne [107]

Der Betriebsbereich ist durch zwei Grenzen gekennzeichnet, der Staugrenze und der Flutgrenze. Bis zur Staugrenze verhält sich die Änderung des Druckverlusts in Abhängigkeit von der Gasbelastung ähnlich wie der trockene Druckverlust. Ab der Staugrenze wird die Flüssigkeitsstrom durch den erhöhten Gasstrom verstärkt beim Abfließen behindert. In der Folge erhöhen sich Druckverlust bzw. Flüssigkeitsinhalt. Eine weitere Erhöhung der Gasbelastung führt zu einem Mitriss der Flüssigkeit und irgendwann dann zu einem vollständigen Aufstauen der Flüssigkeit, die dann von dem Gas durchströmt wird (Phaseninversion): Die Kolonne flutet. Über die Änderung des Druckverlusts kann mit Hilfe von empirischen Korrelationen die Flutgrenze und somit die maximale Kapazität einer Kolonne abgeschätzt werden. Der kritische Anstieg des Druckverlusts ist in verschiedenen Quellen zwischen 1025 – 1200 Pa/m angegeben [111,112]. Der untere Betriebsbereich von Packungskolonnen ist durch eine minimale Flüssigkeitsbelastung begrenzt (nicht gezeigt). Unterhalb dieses Grenzwerts kommt es zu einem Aufreißen des Flüssigkeitsfilms auf den Packungen, was zu einer deutlichen Abnahme der Trennleistung führt. Die untere Grenzbelastung bei Füllkörperkolonnen liegt bei $5 \text{ m}^3/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ für wässrigen Systemen und bei $2 \text{ m}^3/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ für organische Systeme. Strukturierte Packungen, insbesondere Gewebepackungen können auch bei deutlich geringeren Belastungen von bis zu $0.05 \text{ m}^3/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ betrieben werden [113].

Trenneffizienz

Die regelmäßige Geometrie von strukturierten Packungen sorgt für eine gute Verteilung von Dampf und Flüssigkeit über den gesamten Querschnitt und für eine erhöhte Phasenturbulenz.

Dadurch besitzen strukturierte Packungen in der Regel eine höhere Trennleistung als Füllkörperschüttungen und Böden. Die Phasengrenzfläche kann prinzipiell auf Basis der volumenspezifischen Oberfläche der Packungen bestimmt werden. Phänomene wie Rückvermischung, Benetzungsverhalten und Fehlverteilungen sorgen allerdings für eine Einschränkung der Phasengrenzfläche, die in der Regel nicht getrennt betrachtet, sondern in der sogenannten *effektiven Stoffaustauschfläche* zusammengefasst wird. Für die Berechnung der Trennleistung sind vor allem der Ansatz der Gleichgewichtsstufen und der Ansatz der Übertragungseinheiten weit verbreitet, deren theoretische Grundlagen z.B. bei Sattler erläutert werden [114]. Mit Hilfe der ermittelten Trenneffizienz einer Packung kann beispielsweise für ein bestehendes Trennproblem über die Anzahl an notwendigen Trennstufen bzw. Übertragungseinheiten die Höhe der Kolonne berechnet werden.

Stand der Technik

Die Fluidodynamik von diversen reaktiven Packungen wurde bereits umfassend untersucht, wie z.B. *catalytic bales* [115,116], Multipak von Montz [54,117], Katapak-S [118], Katapak-SP von Sulzer [101,119] sowie R+D Böden [55,100].

Je nach Design der katalytischen Packungen verändern sich auch die hydrodynamischen Eigenschaften. Während die sandwich-Struktur Katapak-S ausschließlich aus Katalysatortaschen besteht (um möglichst viel Katalysator bereit zu stellen), werden in der hybriden Struktur Katapak-SP zusätzliche Trennbleche eingebracht werden, um die Trenneigenschaften zu verbessern. Da die Katalysatortaschen quasi undurchlässig für den Dampfstrom sind, nimmt die Austauschfläche zwischen Gas und Flüssigkeit, je mehr Katalysator eingebracht wird. Das schlägt sich auf die Trenneffizienzen nieder, die in als NTSM (*number of theoretical stage per meter*) beispielhaft für Katapak-SP Packungen mit verschiedenen Katalysatorbeladungen gegeben [101].

Tabelle 3-3 - Aufbau und Trennleistung von unterschiedlichen Katapak-SP Packungen [101]

Typ Katapak-SP	SP 11	SP 12	SP 13
<i>Anzahl Katalysatorlagen : Anzahl Trennlagen</i>	1:1	1:2	1:3
<i>Trenneffizienz NTSM (1/m)</i>	2	2,5	3
<i>Katalysatoranteil ca. (vol %)</i>	40	30	20

Der Druckverlust in Packungen mit Katalysatortaschen fällt vergleichsweise gering aus, solange offene und regelmäßige Kanäle für den Dampfstrom bestehen bleiben. Für Strukturen, die aus katalytischem Material bestehen oder mit einem katalytischen Überzug versehen sind,

erhöht sich dagegen durch den direkten Dampf-/Flüssigkeitskontakt zwar die Trennleistung, allerdings führt der unmittelbare Kontakt im Gegenstrom zu erhöhten *Druckverlusten* und geringeren Kapazitäten. Eine erhöhte Trenneffizienz geht also zu Lasten von erhöhten Druckverlusten.

Bei der Verwendung von Katalysatortaschen muss beachtet werden, dass die Ausnutzung des Katalysatorbetts stark von der Flüssigkeitsbelastung abhängt. Für die *sandwich* Struktur Katapak-S wurden drei Strömungsbereiche identifiziert [118] (siehe Abbildung 3-8). Die sogenannte Grenzbelastung bezeichnet die optimale Ausnutzung des Katalysators und kann über ein Kräftegleichgewicht zwischen der Gewichtskraft der Flüssigkeit und der Widerstandskraft der Katalysatorkugelschüttung berechnet werden. Bei geringeren Flüssigkeitsbelastungen können im Katalysatorbett Totzonen auftreten, in denen der Stofftransport rein diffusiv stattfindet. Die erhöhte Verweilzeit in diesem Bereich kann zur vermehrten Produktion von Nebenprodukten führen [35]. Bei höheren Belastungen kommt es zu verstärkten Bypass Strömungen außerhalb des Katalysatorbetts, wodurch die Trennleistung erhöht wird [118].

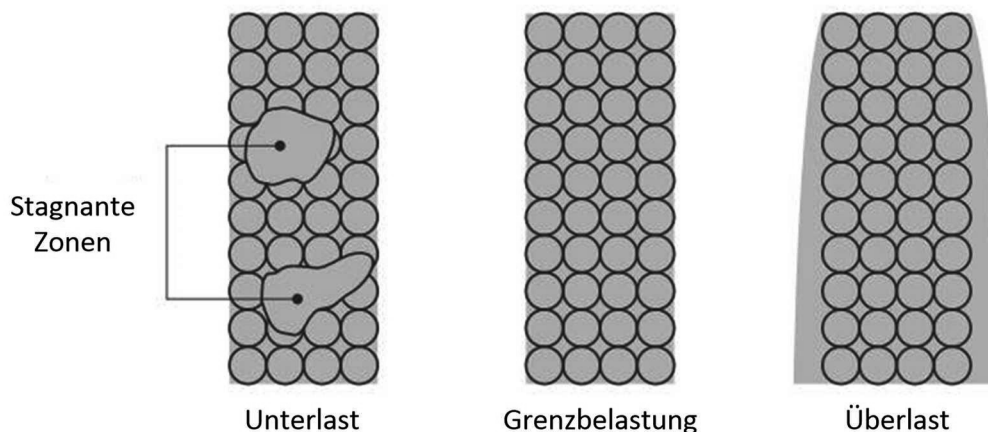


Abbildung 3-8 - Unterschiedliche Strömungsbereiche von katalytischen Packungen mit Katalysatorfestbett in Abhängigkeit von der Flüssigkeitsbelastung, übernommen von Schmitt [35]

Der statische und dynamische Flüssigkeitsinhalt wurde für Katapak-SP11 [120–122] und Katapak-12 [101,122,123] in verschiedenen Kolonnendurchmessern zwischen 50 – 450 mm bestimmt. Durch die Flüssigkeitsaufnahme in den Katalysatorschüttungen erhöht sich sowohl der statische als auch der dynamische Anteil des Flüssigkeitsinhalts gegenüber reinen Trennpackungen. Der Anteil in den Katalysatorschüttungen hat allerdings nur wenig Einfluss auf den Druckverlust [119]. Mit Hilfe von nicht-invasiven CT Messungen konnten außerdem über den Flüssigkeitsinhalt die Flussraten der Flüssigkeit in den Trenn- und Katalysatorlagen einzeln bestimmt werden [103].

Für Packungen mit katalytischen Überzügen wurde lediglich die Porenstruktur der Überzüge analysiert [93,94,124]. Inwiefern die Auftragung einer katalytischen Beschichtung die Fluidodynamik und die Trenneffizienz der Packungen beeinflusst, wurde nach dem Kenntnisstand des Autors noch nicht untersucht.

3.3 Modellierung der heterogen katalysierten Reaktivrektifikation

Das Verfahren der heterogen katalysierten Reaktivrektifikation ist ein komplexer Ablauf von Stoff- und Wärmetransportprozessen in einem dreiphasigen Mehrkomponentensystem, die gleichzeitig von der chemischen Reaktion und der Hydrodynamik in der Kolonne beeinflusst werden. Die Grundlage der Modellierung bildet die Beschreibung des Wärme- und Stofftransports, die im folgenden Abschnitt 3.3.1 eingeführt wird. Außerdem werden Berechnungsmethoden und Parameter zur Beschreibung der Stoffdaten (Abschnitt 3.3.3) sowie eine adäquate Beschreibung der Reaktionskinetik (Abschnitt 3.3.4) benötigt. Die Hydrodynamik wird in der Regel durch Angaben zum Flüssigkeitsinhalt und Druckverlust abgedeckt (bereits im vorherigen Abschnitt 3.2.3 beschrieben). Umfassende Übersichtsarbeiten zur Modellierung der Reaktivrektifikation geben u.a. Taylor und Krishna [31] sowie Kenig und Górak [15,125,126].

3.3.1 Grundlagen der Modellierung und Berechnung

Die Modelle zur (Reaktiv-)Rektifikation werden in der Regel nach der Beschreibung des Stofftransports in Gleichgewichtsstufenmodelle (EQ) und Nicht-Gleichgewichtsstufenmodelle (NEQ) unterteilt. Bei einem Gleichgewichtsstufenmodell wird von der Einstellung eines thermodynamischen Gleichgewichts zwischen Dampf- und Flüssigphase in einem bestimmten Kolonnenabschnitt ausgegangen, während in Nicht-Gleichgewichtsmodellen die Stoff- und Wärmeübertragungsrate zwischen den Phasen über das Zwei-Film Modell berücksichtigt wird (Abbildung 3-9). Unter der Annahme von konstanten Verdampfungsenthalpien der Komponenten, der Vernachlässigung von Mischungsenthalpien und einem adiabaten Betrieb sind die Dampf- und Flüssigkeitsströme entlang der Kolonne konstant. An der Phasengrenzfläche findet eine kontinuierliche Verdampfung und Kondensation der Komponenten statt, die sich im Gleichgewicht befindet, so dass der einzige Widerstand des

Stofftransports die Diffusion durch die Phasengrenzschicht ist. Die Diffusion wird in Mehrkomponentensystemen üblicherweise über die Maxwell-Stefan Korrelation beschrieben, die den diffusiven Flux in Abhängigkeit von der Änderung des chemischen Potentials bestimmt [127]. Anstelle der Maxwell-Stefan Korrelation kann auch ein einfacher effektiver Diffusionskoeffizient abgeschätzt werden, wobei hier der Einfluss der Nichtidealitäten auf das treibende Konzentrationsgefälle nicht gesondert berücksichtigt wird (siehe Holtbruegge et al. [128] und darin enthaltene Referenzen). Die Überlegungen des kontinuierlichen Stoffaustauschs münden in dem Konzept der Übertragungseinheiten, das erstmals von Chilton und Colburn beschrieben wird [129].

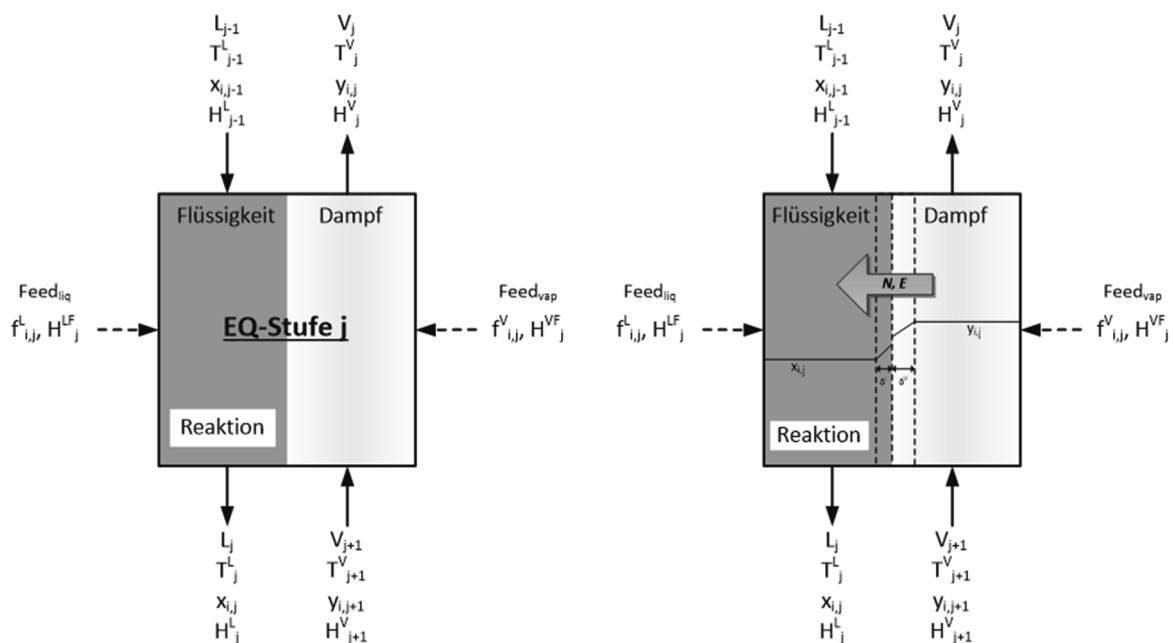


Abbildung 3-9 - Schema einer Gleichgewichtsstufe (links) und einer Übertragungseinheit (rechts) mit ein- und ausgehenden Strömen. Die Feedströme für Dampf- und Flüssigphase sind optional. Beim Gleichgewichtsstufenkonzept besteht eine Kolonne aus einer Aneinanderreihung von Stufen. In dem Konzept der Übertragungseinheiten wird der Stoffaustausch an einem differentiellen Element betrachtet und über die Höhe der Kolonne integriert. In der Regel wird hier der Stofftransport in der Phasengrenzfläche über die Zweifilmtheorie beschrieben.

Die Komplexität nimmt vom Gleichgewichtsstufenmodell (EQ) zum Nicht-Gleichgewichtsmodell (NEQ) deutlich zu. Die Genauigkeit einer Modellierung hängt oftmals weniger von der Komplexität des Modells als vielmehr von der Qualität der Modellparameter ab [30,130].

Die Grundlage zur Berechnung des Wärme- und Stoffübergangs bilden die sogenannten MESH Gleichungen bestehend aus den Stoffmengenbilanzen (**material balance**), den Gleichgewichtsbeziehungen (**equilibrium condition**), den Summenbeziehungen (**summation condition**) und der Enthalpiebilanz (**heat balance**).

In einem Gleichgewichtsstufenmodell umfassen die M-Gleichungen die Gesamtstoffmengenbilanz der ein- und ausgehenden Ströme (Gleichung (3-4)) und die Stoffmengenbilanz der Komponenten in der Flüssigphase (Gleichung (3-5)). Die Berücksichtigung des *holdup* der Dampfphase wird nur bei erhöhtem Prozessdruck empfohlen [31] und soll an dieser Stelle vernachlässigt werden:

$$\frac{dU_j}{dt} = V_{j+1} + L_{j-1} - V_j - L_j + \sum_{i=1}^c r \cdot v_i \cdot m_{kat} \quad (3-4)$$

$$\frac{dn_{i,j}^L}{dt} = V_{j+1} \cdot y_{i,j+1} + L_{j-1} \cdot x_{i,j-1} - V_j \cdot y_{i,j} - L_j \cdot x_{i,j} + r \cdot v_i \cdot m_{kat} \quad (3-5)$$

mit U_j als Masse des Flüssigholdups auf der Stufe j und $n_{i,j}^L$ als Stoffmenge der Komponente i in der Flüssigphase auf der Stufe j . In der Bilanzierung wurde ein möglicher Feedstrom nicht berücksichtigt. Die Reaktion wird als separater Term in die Massenbilanzen eingefügt und ist hier in Abhängigkeit der Katalysatormasse angegeben.

Die E-Gleichungen beschreiben die Beziehung des Phasengleichgewichts (*equilibrium*), das vereinfacht als

$$y_{i,j} = K_{i,j} \cdot x_{i,j} \quad (3-6)$$

widergegeben werden kann. Die Gleichgewichtskonstante K wird abhängig von Temperatur, Druck und Zusammensetzung auf der jeweiligen Stufe über thermodynamische Modelle bestimmt. Die Massenbilanzen werden für $k-1$ Komponenten gelöst. Die Konzentration der letzten Komponente ergibt sich aus den Summenbeziehungen:

$$\sum_{i=1}^c x_{i,j} = 1; \quad \sum_{i=1}^c y_{i,j} = 1 \quad (3-7)$$

Die Enthalpie der Stufe j wird folgendermaßen bilanziert:

$$\frac{dH_j}{dt} = V_{j+1} \cdot h_{j+1}^V + L_{j-1} \cdot h_{j-1}^L - V_j \cdot h_j^V - L_j \cdot h_j^L + r \cdot \Delta h_r \cdot m_{kat} \quad (3-8)$$

Im stationären Zustand werden die über die Zeit abgeleiteten Variablen auf der linken Seite der Gleichung gleich null gesetzt.

3.3.2 Gleichgewichtsstufenmodelle für die Reaktivrektifikation

In zahlreichen Arbeiten wird die Entwicklung und Validierung von Gleichgewichtsstufenmodellen (EQ) zur Beschreibung von Reaktivrektifikationsprozessen

beschrieben. Mit EQ Modellen können sowohl kontinuierliche [131–134] als auch diskontinuierliche Prozesse abgebildet [135] und jeweils mit experimentellen Daten belegt werden (außer 133). Mit dynamischen EQ Modellen können außerdem instationäre Vorgänge wie das Anfahren oder Herunterfahren der Kolonne [136,137] oder Schwingungsphänomene, wie sie bei der Synthese von MTBE beobachtet wurden, simuliert werden [138,139]. Für den dynamischen Satzbetrieb von Reaktivrektifikationsprozesse wurden von Sorensen et al. Kontrollstrategien entworfen [80,81].

Die Verwendung von EQ und NEQ Modellen zur Beschreibung von Reaktivrektifikationsprozessen wird in verschiedenen Arbeiten verglichen [35,140–142] und von Taylor und Krishna zusammengefasst [143]. Sundmacher et al. verwendeten einen EQ und eine NEQ Ansatz zur Prozesssimulation der TAME Synthese sowie der MTBE Synthese. Ein Vergleich mit experimentellen Daten zeigt, dass für die Synthese von TAME eine Vorhersage mit dem NEQ Modell nötig ist, während im Fall des MTBE Prozesses beide Modellierungsansätze eine gute Übereinstimmung von simulierten und experimentellen Daten liefert [144].

Baur et al. vergleicht zwei Reaktivrektifikationsprozesse zur Herstellung von MTBE und Ethylenglycol hinsichtlich der Vorhersage von multiplen stationären Zuständen. Da in dem EQ Modell weniger Designparameter der Kolonne berücksichtigt werden, reichen die Vorhersagen des EQ Modells nicht für eine ausreichend genaue Abschätzung der Betriebsparameter. In solchen Fällen ist eine NEQ Simulation unerlässlich, um das Prozessfenster genauer zu bestimmen [145]. Um multiple stationäre Zustände zu verhindern, regen Güttinger und Morari [146] sowie Sneesby [147] die Verwendung einer geeigneten Kontrollstrategie an.

Für die Synthese von Hexylacetat zeigt Schmitt, dass die Simulation mit einem Gleichgewichtsmodell im Vergleich zum rate-based Modell eine ausreichend gute Übereinstimmung von experimentellen und simulierten Daten liefert [35]. Die Reaktionskinetik wurde hier in einem Rieselbettreaktor bestimmt und mit Hilfe eines Transferfaktors in das Modell der Reaktivrektifikation übertragen. Dadurch kann die Ausnutzung des Katalysatorbetts in Abhängigkeit der Flüssigkeitsbelastung berücksichtigt werden.

Peng et al. vergleichen stationäre EQ- und NEQ-Modelle für Reaktivrektifikationskolonnen mit Packungen [141]. Für die Synthese von TAME und Methylacetat werden die Temperatur- und Konzentrationsprofile verglichen und gute Übereinstimmungen zwischen den Simulationsergebnissen beider Modellierungsansätze und experimentellen Daten erzielt. Für das TAME-System liegen keine experimentelle Daten vor, doch die Simulationsergebnisse beider Modelle sind ähnlich. Wird im Nicht-Gleichgewichtsstufenmodell die Anzahl der

Segmente entsprechend der Anzahl der Gleichgewichtsstufen gewählt und die Dampf-Flüssig Grenzfläche erhöht, nähern sich die Modelle weiter an.

Unabhängig von der Komplexität hängt die Simulationsgenauigkeit oftmals von der Bestimmung der Modellparameter ab, welche bei komplexeren Modellen zunimmt. So müssen bei NEQ-Modellen je nach Komplexität des Modells die Phasengrenzflächen und die Stoffübergangskoeffizienten der Komponenten von Dampf/Flüssig und Flüssig/Fest bestimmt werden. Trotzdem können bestimmte Vorgänge, wie z.B. multiple stationäre Zustände oder die Wechselwirkung einer schnellen Reaktionskinetik mit dem Dampf-Flüssig Gleichgewicht nur in NEQ Modellen dargestellt werden.

Da Enzyme voraussichtlich im kleineren Maßstab zur Herstellung von spezifischen Produkten eingesetzt werden, soll das Verfahren im Satzbetrieb modelliert werden. Für diese Modellierung wird aufgrund der geringeren Komplexität ein Gleichgewichtsstufenmodell entwickelt. Darüber hinaus wird in einer Simulationsstudie mit einem bestehenden Modell der TU Dortmund die Machbarkeit einer enzymatischen Reaktion in einer kontinuierliche betriebenen Reaktivrektifikationskolonne überprüft.

3.3.3 Stoffdaten

Zur Modellierung und Simulation verfahrenstechnischer Prozesse ist eine präzise Beschreibung der Stoffeigenschaften der am Prozess beteiligten Komponenten essentiell. Stoffeigenschaften, die in dieser Arbeit für die Modellierung benötigt werden und überprüft werden müssen, sind:

- Sättigungsdampfdruck
- Dichte
- Spezifische Wärmekapazität
- Molare Verdampfungsenthalpie
- Viskosität
- Wärmeleitfähigkeit

Neben der richtigen Wiedergabe der Reinstoffwerte ist vor allem eine gute Beschreibung des Siedeverhaltens für einen Rektifikationsprozess essentiell. Für das Phasengleichgewicht zwischen Dampf- und Flüssigphase eines binären Stoffsystems gilt:

$$y_{i,j} \varphi_{i,j} p_j = \gamma_{i,j} x_{i,j} \varphi_{0i,j}^{LV} p_{0i,j}^{LV} \quad (3-9)$$

Der Poynting-Faktor kann - wie in Gleichung (3-9) - vernachlässigt werden, wenn die Kolonne für die untersuchten Stoffsysteme unter Vakuum (im Bereich von 60-300 hPa) betrieben wird und die Differenz zwischen den Dampfdrücken der Komponenten und dem Systemdruck gering ist. Die Aktivitätskoeffizienten zur Berechnung der Dampf-Flüssig-Phasengleichgewichte können über g^E -Modelle wie UNIQUAC oder NRTL bestimmt werden. Diese werden basierend auf experimentellen Daten korreliert. Liegen keine experimentellen Daten vor, können die Aktivitätskoeffizienten z.B. über die Gruppenbeitragsmethode basierend auf dem mod. UNIFAC-DMD-Modell abgeschätzt werden. Die berechneten Aktivitätskoeffizienten bzw. die anhand des φ - γ -Konzepts berechneten Phasenzusammensetzungen können anhand experimenteller Daten binärer VLEs überprüft werden.

3.3.4 Reaktionskinetik

Bei der Beschreibung der Reaktionskinetik muss zwischen homogenen und heterogenen Katalysatoren unterschieden werden. Bei heterogen katalysierten Reaktionen treten innerhalb des porösen Katalysators zusätzliche Stofftransportprozesse auf, die in Modellen auf unterschiedliche Weise berücksichtigt werden können. In rigorosen Modellen werden die Stofftransportvorgänge getrennt von der intrinsischen Reaktionskinetik betrachtet werden [148,149]. Allerdings sind insbesondere bei komplexeren Reaktionen mit unbekanntem Diffusionsverhalten nicht immer alle Reaktionsparameter zugänglich. In Gleichgewichtsstufenmodellen hingegen ist eine diskrete Betrachtung des Stofftransports nicht nötig, da die Stofftransportvorgänge im Stufenmodell integral berücksichtigt werden. Daher kann auch in einem sogenannten pseudohomogenen Ansatz angenommen werden, dass die gesamte Oberfläche des Katalysators wie ein homogener Katalysator gleichmäßig verteilt in der Flüssigkeit vorliegt. Geschwindigkeitsbestimmende Stofftransportübergänge an der Grenzfläche zwischen flüssiger und fester Phase, sowie die Porendiffusion im Katalysator werden nicht separat betrachtet, sondern in der Reaktionskonstante k zusammengefasst (Gleichung (3-10)). Auch mit diesen vereinfachten Modellen konnte eine gute Vorhersage der Reaktion erreicht werden [53,56].

$$r = k \left(\alpha_{R-2-PeOH} \cdot \alpha_{EtBu} - \frac{1}{K_{eq}} \alpha_{R-2-PeBu} \cdot \alpha_{EtOH} \right) \quad (3-10)$$

Die Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante wird über den Arrhenius-Ansatz beschrieben:

$$k = k_0 e^{-\frac{E_a}{R \cdot T}} \quad (3-11)$$

Die Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten K_{eq} kann über Gleichung (3-12) beschrieben werden:

$$\ln\left(\frac{K_{eq}(T)}{K_{eq}(T_0)}\right) = b\left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_0}\right) \quad (3-12)$$

Mit einem pseudohomogenen Ansatz konnte für die Hydrolyse von Methyloctanoat unter Verwendung einer immobilisierten Lipase eine gute Beschreibung der Kinetik erzielt werden [150]. Für die in dieser Arbeit untersuchten Umesterung von Ethylbutyrat mit 2-Pentanol in lösungsmittelfreier Umgebung sind keine kinetischen Daten verfügbar.

3.4 Hydrolasen in der organischen Synthese

3.4.1 Einführung

Enzyme sind makromolekulare Biokatalysatoren, die sich gegenüber chemischen Katalysatoren durch eine außerordentliche Selektivität und Effizienz auszeichnen. Hydrolasen bilden eine Klasse von Enzymen (*enzyme class* EC 3), die die Abspaltung von Molekülen durch eine Reaktion mit Wasser katalysieren [151]. Hydrolasen kommen in allen Lebewesen vor und werden dort für die Verdauung von verschiedenen Nährstoffen benötigt. Innerhalb der Hydrolasen gibt es eine Vielzahl von Unterklassen, die den zu spaltenden chemischen Verbindungen zugeordnet sind. Beispielsweise katalysieren Glucosidasen (EC 3.2) durch Spaltung von glycosidischen Verbindungen den Abbau von verschiedenen Kohlenhydraten in verwertbare Zuckermoleküle, während Proteasen (EC 3.4) für den Abbau von Proteinen in die einzelnen Aminosäuren verwendet werden. Da bei der Verdauung naturgemäß eine Vielzahl von Verbindungen umgesetzt werden, zeichnen sich Hydrolasen in der Regel durch eine sehr weite Substratspezifität aus, d.h. ein Enzym kann meist die Reaktion von mehreren Verbindungen katalysieren. Der Reaktionsmechanismus von Hydrolasen fällt im Vergleich zu dem von anderen Enzymklassen eher einfach aus [152].

Hydrolasen sind für die chemische Synthese von besonderem Interesse, da sie nicht nur a) sehr selektiv sind, b) eine weite Substratspezifität besitzen, sondern auch als Monomere ohne Hilfsmolekül (Cofaktor oder Coenzym) funktionieren und in organischen Lösungsmitteln aktiv

sind [151,153]. Es handelt es sich also um vielseitig einsetzbare Enzyme mit geringeren Anforderungen, was sich auch in der Anzahl der Anwendungen widerspiegelt. Aus einer Sammlung von 134 Industrieanwendungen mit Enzymen ist die Klasse der Hydrolasen mit einem Anteil von 44 % am häufigsten vertreten (Abbildung 3-10) [154]. Ein entscheidendes Merkmal von Hydrolasen gegenüber anderen Enzymklassen ist die erhöhte Toleranz gegenüber organischen Lösungsmitteln [155]. Enzyme aus anderen Klassen, wie z.B. Oxidoreduktasen (EC 1) benötigen für die Übertragung von Protonen in vielen Fällen Cofaktoren wie NADPH, NADH oder alternativ ganze Zellsysteme (siehe reduzierende/oxidierende Zellen in Abbildung 3-10), die aufgrund der notwendigen Übertragung von Protonen auf Wasser als Lösungsmittel angewiesen sind. Auch hier gibt es Ausnahmen, die eine gewisse Toleranz gegenüber organischen Lösungsmitteln aufweisen, wie z.B. Lyasen (EC 4) [156,157] oder verschiedene Oxidase bzw. Dehydrogenasen (EC 1) [158]. Dabei hat sich gezeigt, dass ein gewisser Wasseranteil für die Funktion der Enzyme essentiell ist. Die Fähigkeit des Wassers zur Wasserstoffbrückenbindung, die für die Aktivität des Enzyms nötig sind, konnte bei den bestimmten Redoxreaktionen auch durch Zugabe von Glycerin oder Ethylenglycol kompensiert werden [158].

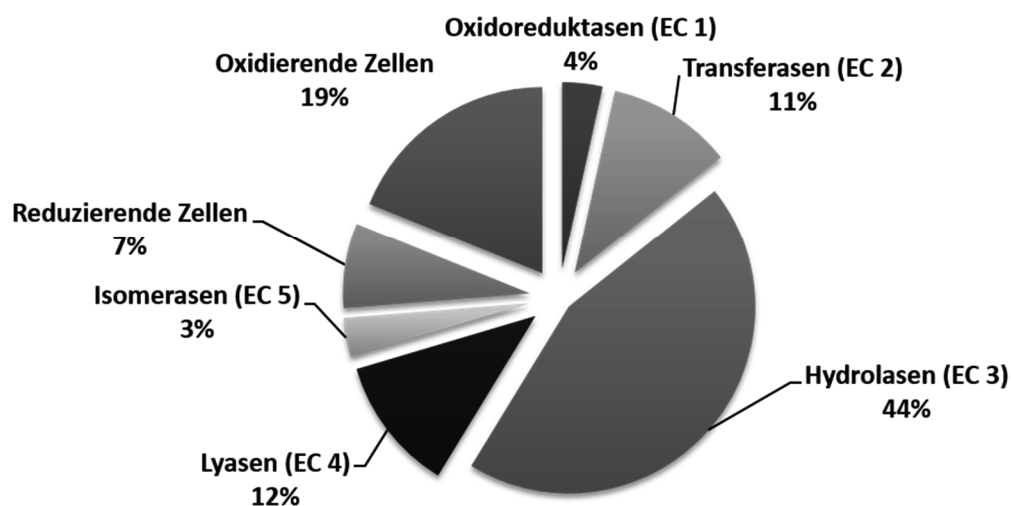


Abbildung 3-10 – Verteilung der Enzyme aus industriellen Prozessen nach Enzymklassen (EC), übernommen von Straathof [12]

Des Weiteren kann es durch die Verwendung eines organischen Lösungsmittels anstelle von Wasser bei Hydrolasen zu einer radikalen Veränderung der (Enantio-)Selektivität kommen [159–161]. Bei der Umesterung von Methyl-hydroxy-2-phenylpropionate mit Propanol wurde in einigen Lösungsmitteln bevorzugt das R-Enantiomer umgesetzt, während in anderen Lösungsmitteln die Umsetzung des S-Enantiomers begünstigt wird [160]. Neben organischen

Lösungsmitteln wurden Enzyme außerdem in überkritischem CO₂ [162], ionischen Flüssigkeiten [163] oder einer Kombination aus beidem [164,165] getestet. Die Anwendung von überkritischem CO₂ als Lösungsmittel ermöglicht die Abtrennung der Produkte in einem kontinuierlichen Prozess [166]. In manchen Hydrolasereaktionen wurde auf die Verwendung eines Lösungsmittels komplett verzichtet werden, wodurch die Produktivität erhöht und ein Abtrennungsschritt eingespart werden kann [167,168].

Die Verwendung eines organischen Lösungsmittels anstelle von Wasser führt in der Regel zu einer deutlichen Einschränkung der Enzymaktivität [155]. Der Grund liegt in der eingeschränkten Mobilität des Enzyms durch die fehlende Ausbildung essentieller Wasserstoffbindungen [169] sowie an den geringen dielektrischen Konstanten der organischen Lösungsmitteln, die zu einer stärkeren elektrostatische Wechselwirkung innerhalb des Proteins führen. Dies trifft weniger auf hydrophobe Lösungsmittel als auf hydrophile zu, da letztere verstärkt zur Austragung des Wassers aus der Hydrathülle des Enzyms beitragen [170]. Durch Zugabe einer geringen Wassermenge kann die Enzymaktivität auch in organischen Medien deutlich gesteigert werden [158,171]. Beim Einsatz von organischen Lösungsmitteln konnte außerdem gezeigt werden, dass gerade die ausbleibenden Wechselwirkungen zwischen Enzym und Lösungsmittel *die thermische Stabilität* begünstigen [172,173]. Für eine Lipase aus der Schweinepancreas wurden bei 100 °C in verschiedenen organischen Lösungsmitteln (Wasseranteil von 0,015 %) Halbwertszeiten von bis zu 26 Stunden gemessen [172].

3.4.2 Lipasen

Reaktionen und Reaktionsmechanismus

Ein Vertreter aus der Klasse der Hydrolasen sind die Lipasen (EC 3.1.1.3). Lipasen katalysieren von Natur aus die Hydrolyse und Synthese von Triglyceriden (Fetten) und Estern [153]. Da diese Reaktion reversibel ist, kann je nach Konzentrationsverhältnissen und Reaktionsbedingungen auch die Umkehrreaktion – eine sogenannte Veresterung - stattfinden. Welche Reaktion bevorzugt stattfindet, hängt vom Wassergehalt des Systems ab: Bei wasserreichen Systemen überwiegt die *Hydrolyse*, bei Wasserentzug findet vorwiegend die *Veresterung* statt. Beide Reaktionen sind in der folgenden Gleichgewichtsreaktion dargestellt (Abbildung 3-11).

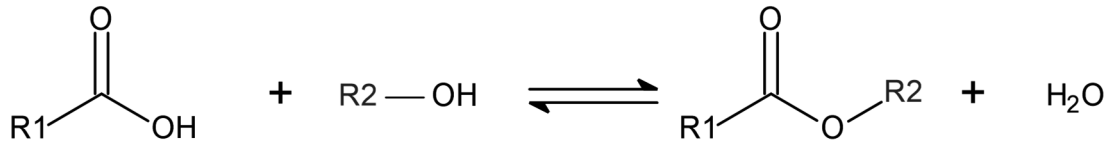


Abbildung 3-11 - Veresterung einer Carboxylsäure mit einem Alkohol. Die Rückreaktion ist entsprechend die Hydrolyse des Esters. R1 und R2 entsprechen verschiedenen Alkylresten.

Kommt es bei einem Ester zum Austausch eines Alkohols, spricht man von einer *Umesterung* (Abbildung 3-12). Diese Reaktion erfordert eine weitgehende Wasserfreiheit des Systems [7].

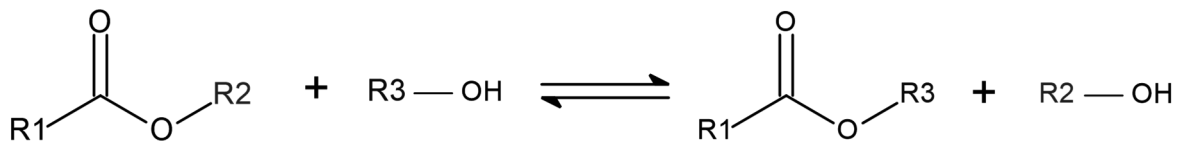


Abbildung 3-12 - Umesterung eines Esters mit einem Alkohol. R1 bis R3 entsprechen den verschiedenen Alkylresten.

Lipasen sind in der Lage eine Vielzahl von Reaktionen zu katalysieren, die deutlich über das von der Natur vorgegebene Substratspektrum aus verschiedenen Triglyceriden hinausgehen. Daher werden Lipasen auch verstärkt in der organischen Synthese als isoliertes Enzym eingesetzt. Die Liste der Substrate umfasst neben prochiralen und chiralen Alkoholen und Estern unter anderem auch Dirole, α -/ β -Hydroxylsäuren, Cyanohydrine, Chorohydrine, Diester, Laktone, Amine, Diamine, Aminoalkohole und Derivate von α -/ β -Aminosäuren [153,174–176].

Bei Lipasen besteht das aktive Zentrum aus einer **katalytischen Triade** mit einem nukleophilen Serin, das über die räumlich benachbarten Aminosäuren Histidin und Aspartat oder Glutamat aktiviert wird [151,177]. Der Reaktionsmechanismus einer Lipase bei einer Hydrolyse- oder Umesterungsreaktion ist in Abbildung 3-13 dargestellt (die Positionsnummern der Aminosäuren stammen von der Lipase aus *Rhizopus oryzae*):

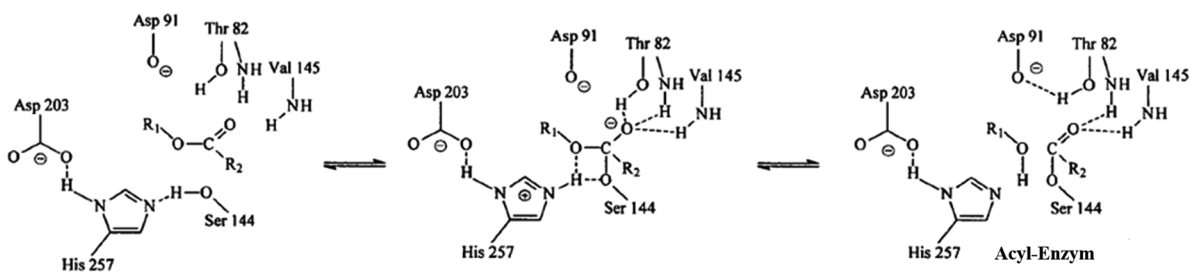


Abbildung 3-13 - Reaktionsmechanismus aller bekannter Lipasen mit der katalytischen Triade bestehend aus Serin (Ser144), Histidin (His257) und Aspartat (Asp203). Die räumlich angrenzenden Aminosäuren (Asp91, Thr82, Val145) beeinflussen die Reaktion über ihre Wasserstoffbrücken, übernommen aus Schmid et al. [177]

Bei einem Ester orientieren sich die freien Elektronenpaare des Sauerstoffs über Wasserstoffbrückenbindungen zu gegenüberliegenden Aminosäuren und zur katalytischen Triade (Abbildung 3-13, mitte). Unter Abspaltung eines Alkohols am Serin Rest Ser144 wird ein Acyl-Enzym Komplex gebildet (Abbildung 3-13, rechts). Im nächsten Schritt kann dann das Acyl-Enzym von einer nukleophilen Verbindung wie Wasser (Hydrolyse) oder einem anderen Alkohol (Umesterung) angegriffen werden, wobei eine Fettsäure bzw. ein Ester entsteht.

Bereits 1958 stellten Sarda et al. fest, dass die Aktivität von Lipasen oberhalb der Löslichkeit eines Substrats deutlich ansteigt und Lipasen zur Aktivierung eine Phasengrenzfläche benötigen [178]. Zudem konnte bei der Strukturanalyse von Lipasen ein flexibles Peptidsegment identifiziert werden, das wie ein Deckel das aktive Zentrum des Enzyms abdeckt und sich erst an einer Grenzfläche öffnet und den Weg zum aktiven Zentrum frei gibt [179,180]. Diese Entdeckung unterstützt die Hypothese, dass die Strukturänderung der Lipase der Grund für die sogenannte Grenzflächenaktivierung des Enzyms ist. Allerdings wird diese Hypothese von Verder et al. kontrovers diskutiert. Beispielsweise konnte für Lipasen aus *Pseudomonas glumae* [181], *Pseudomonas aeruginosa* [182] und *Candida antarctica* (CALB) [183] keine Grenzflächenaktivierung festgestellt werden, obwohl diese eine Deckelstruktur besitzen. Die Grenzflächenaktivierung scheint vielmehr ein Zusammenspiel aus mehreren Parametern, wie Löslichkeit der Substrate, Größe der Grenzfläche und der spezifischen Wechselwirkung zwischen Enzym und Aggregat, das keine allgemeingültigen Aussagen zulässt [184,185].

Anwendung von Lipasen

Entsprechend der Akzeptanz von verschiedenen Substraten besitzen Lipasen ein breites Anwendungsgebiet, wie z.B. als Zusatz in Waschmitteln, bei der Herstellung von Käse, bei der Modifizierung von Fetten und Ölen und bei der Herstellung von Zuckerestern oder Estern, die in der Kosmetikindustrie eingesetzt werden (Myristilmyristat, Decyl Cocoate) [7,186]. Eine Übersicht von Lipase-katalysierten Reaktionen aus industriellen Prozessen findet sich bei Liese et al. [8]. In den meisten Fällen ist die erhöhte Selektivität der Grund für die Anwendung eines Enzyms. Ein Beispiel für eine enantioselektive Synthese ist die Produktion von (*R*)-3-Chloro-2-Methylpropionat, bei der die Lipase bevorzugt das (*R*)-Enantiomer mit einem Enantiomerenüberschuss von bis zu 98 % hydrolysiert.

Aus der Vielzahl von Lipasen, die bis heute identifiziert wurden, sind wenige kommerziell erhältliche Lipasen hervorgegangen, die sich durch vielseitige Anwendungsmöglichkeiten, eine hohe Enantioselektivität und eine erhöhte Stabilität auszeichnen [7]. Diese sind:

- Lipase aus Schweinepankreas (PPL)
- Lipase aus *Candida rugosa* (CRL)
- Lipase aus *Burkholderia cepacia* (BCL)
- Lipase aus *Rhizomucor miehei* (RML, Handelsname: Lipozyme[®])
- Lipase B aus *Candida antarctica* (CAL-B, Handelsnamen: Novozyme[®], Chirazyme[®] L2)

Enzyme, die in der chemischen Synthese eingesetzt werden, werden von den Herstellern häufig nicht als Reinprodukt, sondern als Rohextrakt angeboten, da eine Aufreinigung meistens sehr teuer ist. Dem Rohextrakt werden zur Stabilisierung des Enzyms noch weitere Komponenten wie Glycerin und Sorbitol (Zuckeralkohol) zugesetzt. Die genaue Zusammensetzung der Enzymlösung wird seitens des Herstellers meistens nicht herausgegeben. Neben dem eigentlichen Enzym enthält der Rohextrakt noch Fremdproteine. Für die Herstellung des Rohextrakts wird das Enzym vom Produktionsorganismus ins Medium ausgeschieden, die Zellen werden abgetrennt und der Überstand mit dem Enzym aufkonzentriert [151]. Neben der flüssigen Lösung werden die Enzyme hauptsächlich an einen Träger gebunden als Immobilisat oder in gefriergetrockneter Form als Lyophilisat angeboten.

Abschließend kann festgestellt werden, dass Hydrolasen und insbesondere Lipasen Enzyme sind, die sich durch eine hervorragende Stabilität und Aktivität bei erhöhten Temperaturen und in organischer Umgebung auszeichnen. Außerdem weisen Lipasen eine breite Substratspezifität auf, wodurch diese Enzyme für eine Vielzahl an Reaktionen eingesetzt werden können.

3.5 Immobilisierung von Enzymen

3.5.1 Methoden der Immobilisierung

Die Immobilisierung umfasst per Definition alle chemischen und physikalischen Methoden, die ein Enzym unter Erhalt der Aktivität in einem definierten Raumbereich derart festhalten, dass Mehrfachverwendung und Dauereinsatz möglich werden [187].

Durch die Immobilisierung können Enzyme als heterogene Katalysatoren eingesetzt werden, wodurch sich folgende Vorteile ergeben: Die immobilisierten Enzyme können in einem kontinuierlichen Prozess oder in einem *repeated batch* Verfahren zurückgehalten und wiederverwendet werden. Außerdem erhöht eine Immobilisierung die Stabilität des Enzyms, so dass ein Einsatz bei erhöhten Temperaturen sowie in organischer Umgebung möglich ist [174,188,189].

Auf der anderen Seite entstehen durch den Einsatz eines Trägers zusätzliche Kosten für die Immobilisierung. Des Weiteren können abhängig vom verwendeten Trägermaterial Transportlimitierungen aufgrund der niedrigen Porosität auftreten oder durch eine Bindung an den Träger die Eigenschaften des Enzyms negativ verändert werden. Eine Zusammenfassung der Gründe und Einschränkungen einer Enzymimmobilisierung findet sich in der folgenden Tabelle 3-4 [7].

Tabelle 3-4 - Gründe und Einschränkungen einer Enzymimmobilisierung [7]

Gründe	Einschränkungen
<ul style="list-style-type: none"> • Wiederverwendung des Enzyms • Kontinuierliche Prozessführung möglich • Einfache Abtrennung des Katalysators vom Produkt • Stabilisierung durch Immobilisierung 	<ul style="list-style-type: none"> • Kosten des Trägermaterials • Transportlimitierungen • Probleme bei größeren Enzymkomplexen oder Cofaktoren • Veränderung der Enzymeigenschaften • Aktivitätsverlust während der Immobilisierung

Bei der Immobilisierung kommt es zu einer Wechselwirkung zwischen Enzym und Trägermaterial. Ob eine Immobilisierung erfolgreich ist, hängt daher entscheidend von den Oberflächeneigenschaften des Enzyms und des Trägermaterials wie beispielsweise Ladung, Polarität, Hydrophobizität und der Verfügbarkeit von bestimmten funktionalen Gruppen ab. Das Trägermaterial sollte vor allem chemisch und mechanisch stabil sein und eine möglichst große Oberfläche (Porosität) besitzen. Das Spektrum an Trägermaterialien ist sehr vielseitig

und umfasst verschiedene anorganische [190,191] oder organische Materialien auf natürlicher [192,193] oder synthetischer Grundlage [194] sowie hybride Matrizen [195] {Xi 2005 #303.

Bei den Immobilisierungsmethoden unterscheidet man grundsätzlich zwischen der Immobilisierung durch Bindung und der Immobilisierung durch Einschluss. Die Immobilisierung durch Bindung wird durch die Art der Bindung an das Trägermaterial charakterisiert: adsorptiv, ionisch, kovalent. Darüber hinaus kann das Enzym mit anderen Enzymmolekülen vernetzt werden (*cross-linking*). Man unterscheidet also zwischen Immobilisierung durch

- 1) nicht-kovalente Adsorption
- 2) ionische Wechselwirkungen
- 3) kovalente Bindung
- 4) Vernetzung mit anderen Enzymen und
- 5) Matrixeinschluss.


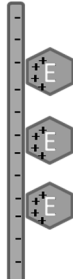
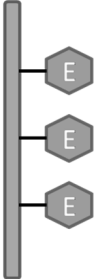


Die Immobilisierungsmethoden werden ausführlich in verschiedenen Büchern und Reviews behandelt [5,7,196]. Die folgende Tabelle 3-5 enthält eine Übersicht und beschreibt die wichtigen Aspekte der jeweiligen Immobilisierungsmethode.

Durch die Vielzahl an Immobilisierungsmethoden sowie den unterschiedlichen Eigenschaften von Enzym und Trägermaterial ergeben sich vielseitige Möglichkeiten, ein Enzym zu immobilisieren. Bei der Auswahl sollte immer nach einem Kompromiss zwischen Stabilität, Aktivität, einfacher Handhabung und geringen Kosten gesucht werden [5].

Eine Immobilisierung bietet sich vor allem für einfache Reaktionsschritte mit einem Enzym an. Mitunter werden auch ganze Zellen immobilisiert, um beispielsweise eine Reaktionskaskade mit mehreren Enzymen, z.B. zur Regeneration eines Cofaktors aufrecht zu erhalten [197,198]. Eine Übersicht über kommerzielle Prozesse mit immobilisierten Enzymen findet sich bei Buchholz et al., S. 315 [7].

In dieser Arbeit zur Reaktivrektifikation soll die Immobilisierung des Enzyms durch Einschluss in eine Silika-Gel Matrix erfolgen. Die sogenannte Sol-Gel Immobilisierung wird im Folgenden kurz vorgestellt.

Tabelle 3-5 - Übersicht verschiedener Immobilisierungsmethoden

Immobilisierungsmethode	Prinzip/Eigenschaften
1. Nicht-kovalente Adsorption	<ul style="list-style-type: none"> • van-der Waals Kräfte, hydrophobe Wechselwirkung, Wasserstoffbrücken • einfach • geringer Einfluss auf die Konformation des Enzyms • eher schwache Bindungskräfte, daher erhöhter Aktivitätsverlust durch Abwaschen des Enzyms
	
2. Ionische Wechselwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Bindung über geladene Seitengruppen des Enzyms, Ladung ist pH-abhängig • Positiv oder negativ geladene Ionentauscher • Abwaschen durch Erhöhen der Ionenstärke
	
3. Kovalente Bindung	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr stabile Bindung, dadurch geringes Auswaschen des Enzyms • Träger sind Polymere mit funktionalen Gruppen • Enzym ist frei zugänglich, allerdings sind durch die Trägerbindung Strukturänderungen des Enzyms möglich, wodurch die Aktivität eingeschränkt sein kann. (Alternativ: <i>spacer</i>-Moleküle)
	
4. Vernetzung mit anderen Enzymen	<ul style="list-style-type: none"> • Trägerfrei • Verwendung von bifunktionalen Verbindungsmolekülen (z.B. Glutaraldehyd) zwischen den Enzymen • Unlösliche Makromoleküle • Ausbeute an Enzymaktivität eher gering
	
5. Matrixeinschluss	<ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitig für Enzyme und Zellen anwendbar • Geringe Beeinflussung der Enzymsstruktur • Diffusionslimitierung bei geringer Porosität der Matrix
	

3.5.2 Sol-Gel Immobilisierung von Enzymen

Materialien auf Silika Basis eignen sich aufgrund ihrer Stabilität und der sehr geringen Reaktivität hervorragend als Träger für die Immobilisierung von Enzymen. Bei der Immobilisierung auf Silika-Materialien werden zwei Methoden grundsätzlich unterschieden. Zunächst kann das Enzym an vorgefertigte funktionalisierte Silika-Materialien adsorptiv [191] oder kovalent [199,200] gebunden werden. Darüber hinaus besteht wegen der relativ milden Bedingungen während der Gelbildung (Sol-Gel Reaktion) die Möglichkeit, das Enzym direkt in das Sol gegeben werden, so dass sich das Silika-Netzwerk um die Enzymmoleküle ausbildet und diese so eingeschlossen werden. Der erfolgreiche Einschluss von Lipasen in ein hydrophobes Silika-Gel wurde erstmals von Reetz et al. beschrieben [188]. Aber auch andere Enzyme wie Serin Protease [201], Glucose Oxidase [202] und Alkalische Phosphatase [203] wurden erfolgreich durch Einschluss in ein Silika-Gel immobilisiert. Die Gele werden in der Regel unter Umgebungsbedingungen zu einem Xerogel getrocknet. Durch Trocknung unter überkritischen Bedingungen zu einem Aerogel kann die Aktivität von Enzymen weiter gesteigert werden [204]. Eine umfassende Übersicht zur Immobilisierung durch Einschluss in Sol-Gel Materialien liefern u.a. Avnir et al.[205] und Pierre [206].

Der Sol-Gel Prozess

Der Sol-Gel Prozess beschreibt den Übergang einer kolloidalen Lösung (Sol), die aus dispergierten Partikeln in der Größenordnung $10^{-9} - 10^{-6}$ m besteht, in eine verzweigte Polymerstruktur (Gel). Während in Lösung eher ionische bzw. van der Waals Kräfte vorherrschen, treten im Gel verstärkt kovalente Bindungen auf, die den unterschiedlich linearen oder verzweigten Polymeren eine gewisse Festigkeit geben. Das Gel besteht aus einem Polymernetzwerk, dessen Freiräume mit dem Lösungsmittel gefüllt sind. Je nach Ausgangsmaterial unterscheidet man zwischen organischen Polymergelen [207], anorganischen Gelen (z.B. auf Silikatbasis) [208] oder Hybridgelen, die beispielsweise aus einem Polyethylenglycol-Silikat Netzwerk [209] bestehen. In dieser Arbeit wird mit Gelen auf anorganischer Basis gearbeitet, als Netzwerkbildner dienen verschiedene Alkoxysilane wie Tetramethylorthosilan (TMOS - $\text{Si}(\text{OCH}_3)_4$), Methyltrimethoxysilan (MTMS - $\text{SiCH}_3(\text{OCH}_3)_3$) und Trimethoxypropylsilan (PTMS - $\text{SiC}_3\text{H}_7(\text{OCH}_3)_3$).

Der Sol-Gel Prozess kann in folgende Schritte unterteilt werden: 1.) Hydrolyse 2.) Polykondensation 3.) Alterung 4.) Trocknung (Entfernen des Lösungsmittels). Im ersten Schritt der Hydrolyse werden die Alkylgruppen (hier: $-\text{CH}_3$) des Alkoxysilan durch eine Hydroxylgruppe ersetzt (Abbildung 3-14 a/b).

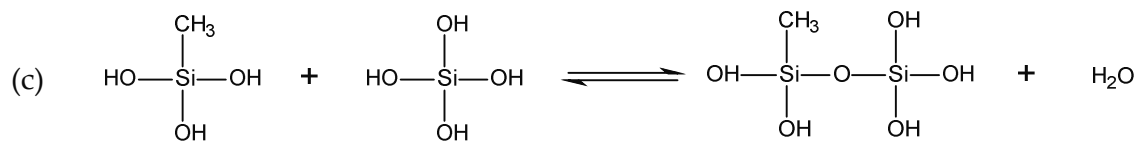
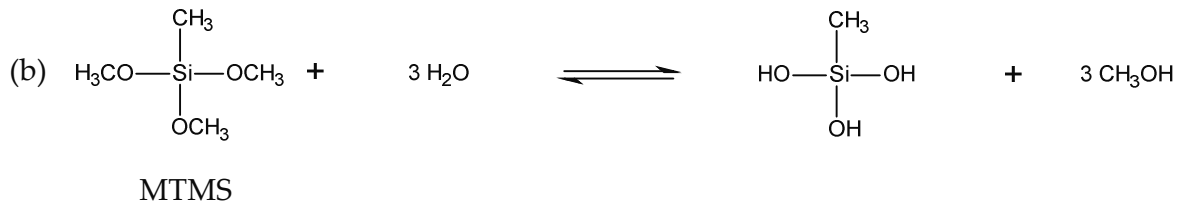
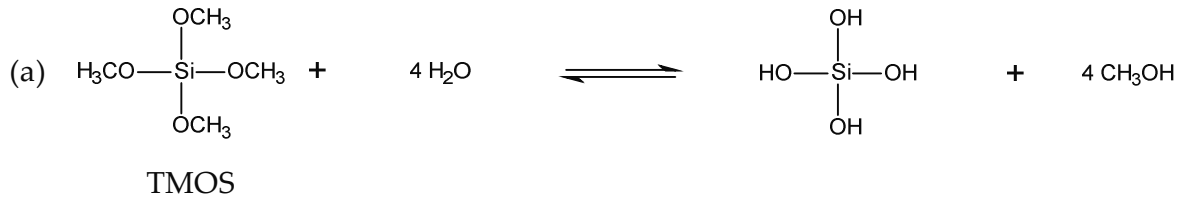


Abbildung 3-14 - Hydrolyse von TMOS (a) und MTMS (b), anschließende Kondensation der entstandenen Kieselsäuren zu SiO_2 Polymerstruktur (c). Die Kondensation findet mit unterschiedlich stark substituierten Kieselsäuren statt.

Da Alkoxysilane wie TMOS nicht wasserlöslich sind, kann für eine bessere Durchmischung ein Lösungsmittel zugesetzt werden. In vielen Fällen ist dies der Alkohol, dessen Alkoholat im Alkoxysilan gebunden ist. Bei der Hydrolyse entstehen Kieselsäuren mit einer unterschiedlichen Anzahl an substituierten Alkylgruppen. Eine Reaktion der Alkylgruppen, die direkt an die Si-Atome gebunden sind, wird in der Literatur ausgeschlossen [210]. Die Hydroxylgruppen kondensieren und polymerisieren daraufhin zu sehr stabilen Siloxan-Verbindungen (Si-O-Si). Durch weitere Hydrolyse- und Kondensationsreaktionen an der Oberfläche der kolloidalen Partikel bildet sich schließlich eine feste Gelstruktur aus (Abbildung 3-14 c).

Die Sol-Gel Reaktion kann mit Hilfe von sauren, basischen und nukleophilen Katalysatoren stattfinden. Je nach Art und Konzentration des Katalysators wird eher die Hydrolyse oder die Kondensation katalysiert, wodurch die Größe und Vernetzung der Sol-Partikel stark beeinflusst

wird (Abbildung 3-15). Im alkalischen Bereich setzt bei Silika-Gelen zunehmend auch eine Auflösung der Gelstruktur ein.

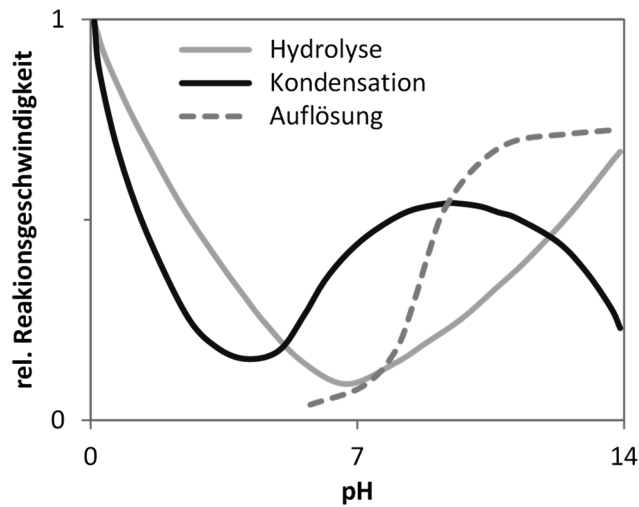


Abbildung 3-15 - Abhängigkeit der Hydrolyse- und Kondensationsreaktionen während der Sol-Gel Reaktion vom pH-Wert. Bei Silika-Gelen setzt im alkalischen Bereich zunehmend auch eine Auflösung der Gelstruktur ein, zusammengestellt nach Brinker [210] und Marzini [211].

Durch die unterschiedlichen Seitengruppen der Edukte, dem Auftreten von mehreren möglichen Reaktionsteilnehmern in einem multiplen Reaktionsgleichgewichtssystem und der gleichzeitigen Ausbildung eines festen Polymernetzwerks ergibt sich ein komplexer Reaktionsverlauf, der sich nur schwierig vorhersagen lässt. Um die Reaktion möglichst vollständig ablaufen zu lassen, wird das Gel nach dem Aushärten im Lösungsmittel (*mother solution*) gealtert. Bei der Alterung kommt es über freie Hydroxylgruppen an der Oberfläche der Kolloide zur Ausbildung von zusätzlichen Bindungen und zur Schrumpfung der Gelstruktur, was zur Verdrängung des Lösungsmittels führt (Synärese). Durch den wechselseitigen Prozess von Lösung und Ausfällen lösen sich kleinere Kolloiden zunehmend im umgebenden Lösungsmittel auf und lagern sich den größeren Strukturen an, was in kleinere Oberflächen und größeren Porenvolumina resultiert (Ostwald Reifung) [208].

Während der anschließenden Trocknung wird das Lösungsmittel aus den Poren des Gels entfernt. Bei der Trocknung stellt sich in den Poren ein gewisser Kapillardruck ein, der nach folgender Gleichung (3-13) bestimmt werden kann

$$p_{Kap} = \frac{2\gamma \cos \theta}{r} \quad (3-13)$$

mit der Oberflächenspannung γ des Lösungsmittels, dem Kontaktwinkel θ und dem Porendurchmesser r . Beim Verdampfen des Lösungsmittels aus den Poren treten sehr hohe Kapillarkräfte auf, die die Festigkeit der Gelstruktur überschreiten können und die Poren

kollabieren lassen. Werden Gele unter Umgebungsbedingungen getrocknet, kommt es in der Regel zu einem Kollaps der Poren und zur Schrumpfung des Gels [208]. Solche Gele werden Xerogele genannt. Wird das Gel hingegen überkritisch getrocknet, existiert keine Phasengrenze in den Poren und die Porosität der sogenannten Aerogelen bleibt größtenteils erhalten [212]. Da die überkritische Trocknung in Hochdruckapparaten durchgeführt werden muss, gibt es weitere Untersuchungen, wie die Porosität der Gele auch unter Umgebungs- bzw. subkritischen Bedingungen erhalten bleiben kann. Eine Möglichkeit ist die Einbringung von nicht-kondensierbaren hydrophoben Seitengruppen über Silylierungsmittel [213] oder Silika Präkursor wie MTMS [214], die aufgrund ihrer geringen Reaktivität nach dem Trocknen einen sogenannten *Spring Back* Effekt hervorrufen und das Gelgerüst wieder expandieren lassen. In dem Ansatz von Schwertfeger et al wird Hexamethyldisiloxan als Silylierungsmittel von Natriumsilikat eingesetzt, was durch die geringe Wasserlöslichkeit zunächst den Wasseranteil aus den Poren des Gels treibt und zusätzlich durch die geringere Oberflächenspannung im Vergleich zum Wasser den Kapillardruck beim Trocknen verringert [213]. Eine weitere Möglichkeit ist der Zusatz von sogenannten Drying Control Chemical Agents (DCCA), wie Polyethylenglycol, Polyvinylalkohol, Glycerin oder Tenside, die den Kapillardruck beim Trocknungsvorgang verringern und außerdem die Bildung von Makroporen fördern (siehe *Aerogel Handbook* [212], Kapitel 2).

Dank des Phasenübergangs während der Sol-Gel Reaktion können Silika-Gele auf sehr unterschiedliche Art verarbeitet werden. Die Methoden reichen von der Herstellung von Pulvern, Fasern und Dünnschichten bis hin zur Herstellung von Aerogelen. Zusammen mit der Einstellung der Porenstruktur und der vielseitigen Funktionalisierung bilden Sol-Gel Materialien daher die Grundlagen für eine Vielzahl von Anwendungen [215,216].

Sol-Gel Immobilisierung von Lipasen in hydrophoben Silika-Materialien

Bei der Immobilisierung von Lipasen führt die Fixierung an hydrophoben Materialien zu einer erhöhten Enzymaktivität [196]. Die Methode zum Einschluss von Lipasen in hydrophoben Silikagelen wurde umfassend von Reetz et al untersucht [188,217–219]. Bei der Immobilisierung wurden verschiedene Parameter wie Art der Silane, die Zugabe von Additiven wie Polyvinylalkohol (PVA), das Wasser/Silan Verhältnis und die Beladung mit Enzym variiert und der Einfluss auf die Enzymaktivität untersucht [218]. Für die Aktivität der immobilisierten Lipase wurde ein gewisser „Alkyl-Effekt“ beschrieben: Mit zunehmendem Anteil des Alkoxysilans Trimethoxymethylsilan (MTMS) erhöht sich die Aktivität der immobilisierten Lipase [188]. Für das Silika-Gel aus 100 % MTMS konnte eine 1300 % höhere Enzymaktivität

im Vergleich zum freien Enzym (Lyophilisat) gemessen werden (Abbildung 3-16). Bei dem Vergleich ist allerdings zu berücksichtigen, dass freie Enzyme in organischen Medien üblicherweise eine sehr geringe Löslichkeit aufweisen. Es kommt zur Ausbildung von Enzymaggregaten und entsprechenden Stofftransportlimitierungen [196], was in Kombination mit der eingeschränkten Mobilität von Enzymen in organischen Medien [155] die geringe Enzymaktivität verursacht. Dennoch ist die Steigerung der Lipase Aktivität in hydrophoben Silika Gelen unumstritten. Bei der Verwendung von Alkoxysilanen nimmt die Aktivität mit Länge der Alkylkette von $\text{CH}_3 < \text{C}_2\text{H}_5 < \text{C}_3\text{H}_7 < \text{C}_4\text{H}_9$ zu. Für Alkylreste mit mehr als 4 C-Atomen flacht die Zunahme der Aktivität allerdings deutlich ab (Abbildung 3-17).

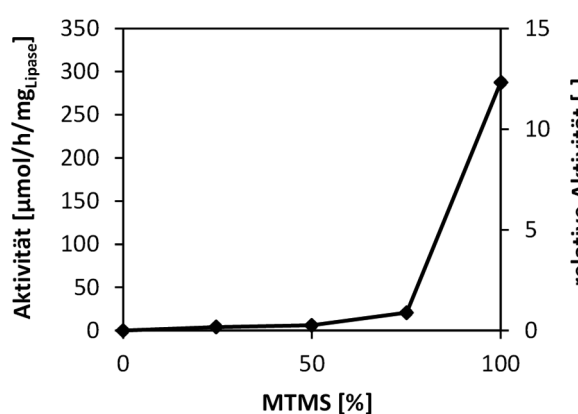


Abbildung 3-16 - Einfluss des MTMS Anteils in TMOS/MTMS Gelen auf die Aktivität der immobilisierten Lipase. Die Aktivität ist auch als relative Aktivität gegenüber dem freien lyophilisiertem Enzym angegeben [188].

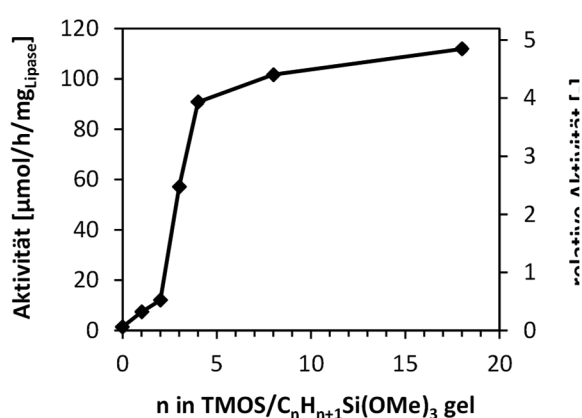


Abbildung 3-17 - Einfluss der Kettenlänge des Alkoxysilans auf die Aktivität der immobilisierten Lipase. Die Kettenlänge ist als Anzahl der C-Atome n in der Seitenkette des Alkoxysilans $\text{C}_n\text{H}_{n+1}\text{Si(OMe)}_3$ angegeben [188].

Die Steigerung der Enzymaktivität nach Einschluss in hydrophoben Medien ist womöglich durch die bessere Verteilung des Enzyms im Reaktionsmedium und der besseren Benetzung des hydrophoben Gels mit organischen Substraten zu erklären. Als weitere Erklärung wird die Grenzflächenaktivierung von Lipasen angeführt, die bei vielen Lipasen beobachtet wurde [177]. Lipasen besitzen ein Peptidsegment, das wie ein Deckel das aktive Zentrum des Enzyms abdeckt (siehe auch Abschnitt 3.4.2). Bei der Sol-Gel Immobilisierung bilden die wasserunlöslichen Silane mit dem Wasseranteil eine Grenzfläche, an denen sich die Lipasen in ihrer aktiven Form anlagern. Die immobilisierten Lipasen sind daher leichter zugänglich und zeigen eine erhöhte Aktivität. Allerdings wurde die Theorie der Grenzflächenaktivierung kontrovers diskutiert [184]. Die bessere Verteilung des Enzyms im Medium und die bessere Benetzung gelten als wahrscheinlichere Erklärung für die Steigerung der Enzymaktivität.

Die Immobilisierungsmethode von Lipasen in hydrophoben Silika-Gelen wurde von Reetz et al. später noch verfeinert [219]. Die Zugabe von oberflächenaktiven Substanzen wie Tween 80 oder Kronenether 18-crown-6 – wie zuvor in diversen Arbeiten nachgewiesen [220–222] - und die Verwendung von verzweigten Alkoxysilane wie Isobutylsilan führt zu einer weiteren Steigerung der Lipase-Aktivität. Außerdem kann mit einer höheren Enzymbeladung die spezifische Aktivität pro g Gel erhöht werden. Allerdings bleiben die Gründe für die Aktivitätssteigerung ungeklärt.

Neben der Aktivität der Lipasen ist auch die Stabilität nach Immobilisierung in hydrophoben Silika-Materialien deutlich erhöht, die durch vielfältige Wechselwirkungen zwischen Enzym und Matrix wie ionische und hydrophobe Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrücken zustande kommt [219,219] (Abbildung 3-18). Bei wiederholter Nutzung einer immobilisierten Lipase im Aktivitätstest (z.B. Amano PS Lipase in TMOS/MTMS Gelen, molares Verhältnis TMOS:MTMS = 1:6) konnte nach den ersten Durchgängen ein Verlust von 15 % zur Anfangsaktivität festgestellt werden. Danach war über 30 Reaktionszyklen kein signifikanter Verlust der Enzymaktivität festzustellen. Der anfängliche Aktivitätsverlust ist auf absorbierte Enzymmoleküle zurückzuführen, die zu Beginn abgewaschen werden [188]. Enzyme, die adsorptiv auf vergleichbaren TMOS/MTMS Trägern immobilisiert wurden, zeigen eine deutlich geringere Stabilität mit Verlusten von > 75 % nach 8 Reaktionszyklen [188].

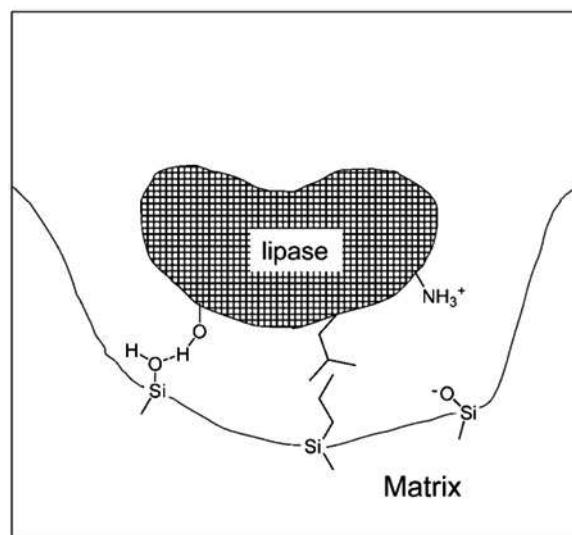


Abbildung 3-18 - Mögliche Wechselwirkungen von Lipase und Silika-Träger: Wasserstoffbrücken, hydrophobe oder ionische Wechselwirkungen (von links nach rechts), übernommen aus [219].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Sol-Gel Verfahren durch den Phasenübergang vom flüssigen Sol zum festen Gel nicht nur verschiedene Formen der Verarbeitung ermöglicht, sondern auch eine etablierte und flexible Methode zur

Immobilisierung von Enzymen in einer Feststoffmatrix bezeichnet. In dieser Arbeit sollen die Vorzüge von beiden Methoden vereint werden, um Enzyme in einer Sol-Gel Beschichtung auf Kolonneneinbauten zu immobilisieren, was gleichzeitig ein neues Konzept zur Einbringung von Katalysatoren in Gegenstromkolonnen darstellt. Mit dieser Beschichtung soll anschließend der Einsatz von Enzymen in der Reaktivrektifikation untersucht werden.

3.6 Enzyme in der Reaktivrektifikation

Die Integration von Enzymen in der Reaktivrektifikation ist bislang selten anzutreffen, da die optimalen Prozessbedingungen von Enzymen und Rektifikationskolonnen auf den ersten Blick kaum Überschneidungen bieten. Die durchschnittliche Prozesstemperatur von 52 industriell relevanten Hydrolase-Reaktionen aus Liese et al [223] liegt bei 33 °C, während Methylacetat als kurzkettiger Ester und mögliches Produkt der Reaktivrektifikation bereits eine Siedetemperatur von 57 °C bei 1013 mbar aufweist. Deswegen wird in vielen Fällen die Rektifikations-/Destillationskolonne getrennt vom Reaktor geführt, um die Prozessbedingungen von Reaktion und Trennung frei zu wählen und gleichzeitig die Ausbeute zu erhöhen [22,224] (siehe Abbildung 3-19 A). Außerdem kann auf diese Weise die thermische Deaktivierung des Enzyms verringert werden. Vorteilhaft ist auch die Einbringung des Enzyms im oberen Teil der Kolonne zwischen Kolonne und Kondensator [22], wo im Vergleich zur gesamten Kolonne die geringsten Temperaturen herrschen. Allerdings kann dieser Aufbau nur für Reaktionen verwendet werden, bei denen mindestens ein Produkt schwerer siedet als die anderen Reaktionsteilnehmer und stellt somit eine Ausnahme dar.

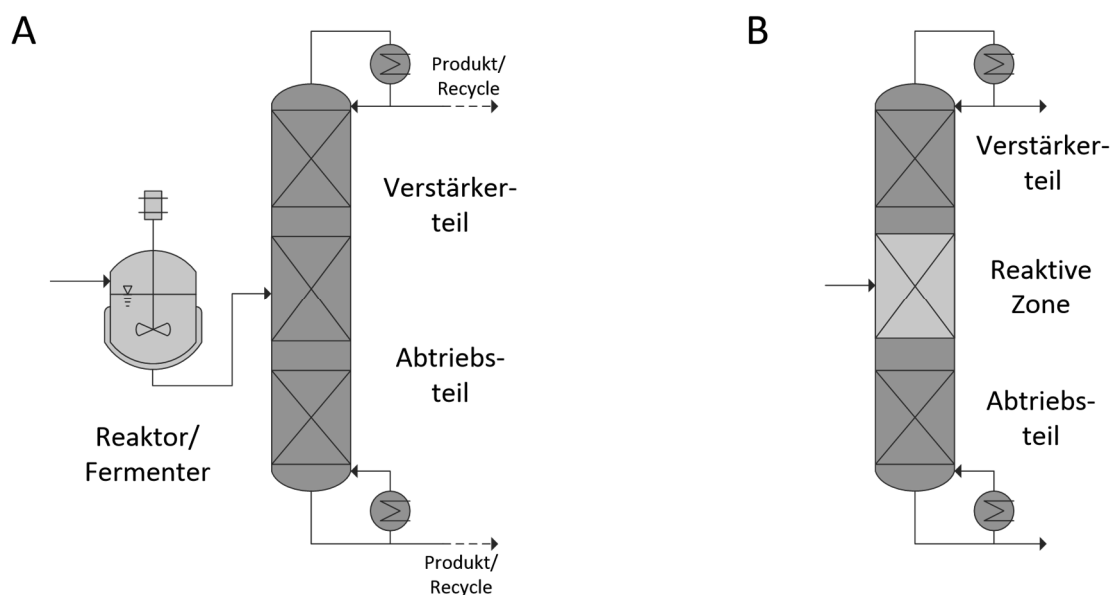


Abbildung 3-19 - Mögliche Konfigurationen von Reaktor/Fermenter und Rektifikationskolonnen bei enzymatischen Reaktionen mit destillativer Abtrennung der Produkte

In der Reaktivrektifikation wird der Katalysator normalerweise unmittelbar in den Packungen der Kolonne eingebracht, um den Reaktor und die damit verbundene Peripherie komplett einzusparen (siehe Abbildung 3-19 B). Je nach Reaktions- und Trenneigenschaften kann die Position und Höhe der reaktiven Zone sowie die Höhe des Abtriebs- und Verstärkerteils

angepasst werden. Der vollständig integrierte Aufbau mit Enzymen wurde erstmals von Paiva et al. für eine Lipase-katalysierte Umesterungsreaktion anhand einer Kolonne im Labormaßstab beschrieben [25]. Um die Belastung für die thermisch labilen Enzyme möglichst gering zu halten, wurde die Kolonne unter Vakuum bei 150 mbar betrieben. Die Reaktanden Ethylbutyrat und Butanol wurden im Sumpf der Kolonne vorgelegt und reagierten anschließend mit dem Enzym, das auf Partikeln immobilisiert in den Vertiefungen einer Glaskolonne eingebracht war. Die Abtrennung des leicht siedenden Ethanols führte zu einer *qualitativ* erhöhten Ausbeute. Die hier beschriebene Einbringung des Katalysators als Schüttung in den Vertiefungen ist für größere Kolonnen nicht geeignet, da die maximal einzubringende Katalysatormenge und die Kontaktoberfläche zum Substrat im Vergleich zu handelsüblichen katalytischen Packungen deutlich eingeschränkt ist.

Außerdem werden in den bisher genannten Arbeiten fast ausschließlich Reaktionen beschrieben, die prinzipiell auch mit Hilfe von etablierten chemischen Katalysatoren durchgeführt werden können. Die Verwendung von Enzymen in Destillationskolonnen zur Herstellung von chiralen Produkten ist bislang nur in einer Arbeit beschrieben. Au-Yeung et al. präsentiert erstmals ein Prozessschema mit einer horizontalen Reaktivrektifikation zur Herstellung von vier optisch reinen Produkten (siehe Abbildung 3-20) [23].

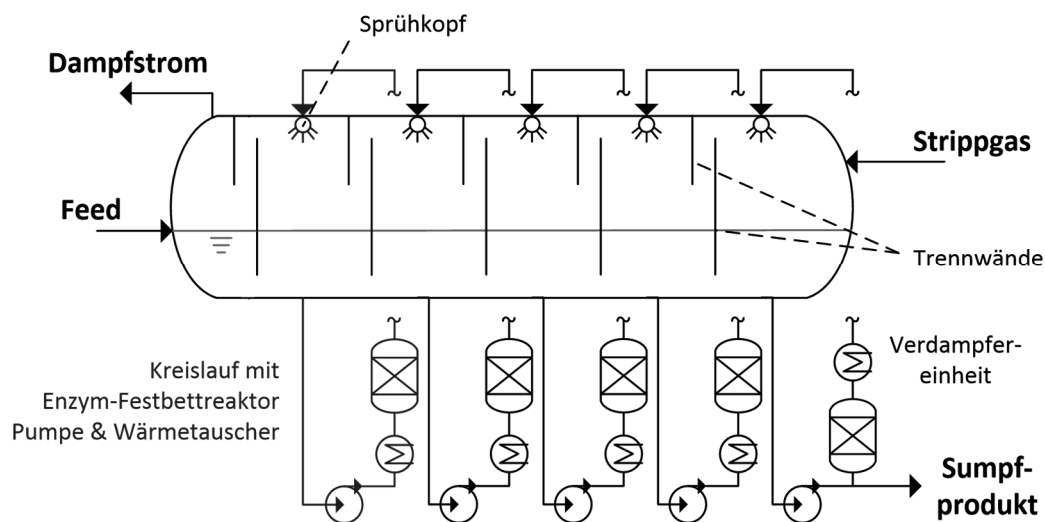


Abbildung 3-20 - Schematische Darstellung der horizontalen Reaktivrektifikation nach Au Yeung et al. [23] Das Enzym Novozyme 435 ist einem externen Festbettreaktor eingebracht. Der Zulauf erfolgt auf der linken Seite und wird entlang der Trennwände zur Verdampfersektion auf der rechten Seite. Für den Kontakt zwischen Dampf und Flüssigkeit wird ein Teil der Flüssigkeit abgezogen, über den Reaktor geführt und anschließend im oberen Teil der Kolonne versprüht. Mit Hilfe eines Strippgases reichern sich flüchtige Produkte am Dampfstrom an.

Das immobilisierte Enzym Lipase Novozyme 435 wird als Festbettschüttung in einem externen Reaktor eingebracht, wodurch längere Verweilzeiten erreicht werden können. Den

Autoren zufolge ist der Einsatz von Enzymen in vertikalen Kolonnen aufgrund der geringeren Verweilzeit nicht praktikabel.

Insgesamt wird deutlich, dass die Enzyme in den meisten Prozessbeispielen zur enzymatischen Reaktivrektifikation nicht in die Kolonne selbst, sondern in einem externem Reaktor eingebracht wurden. Auf diese Weise können die Reaktionsbedingungen der enzymatischen Reaktion unabhängig von den Bedingungen in der Kolonne gewählt und die thermischen Belastungen der Enzyme reduziert werden. Der einzige vollständig integrierte Aufbau, der von Paiva et al. beschrieben wird, zeigt lediglich die Durchführung im Labormaßstab [25]. In einer neueren Arbeit von Egger et al. werden Enzyme erstmals in einer reaktiven Trennwandkolonne im Pilotmaßstab eingesetzt [225]. Die erhöhte Selektivität der Enzyme dient hier als Hilfsmittel zur Vermeidung von Nebenreaktionen und zur Validierung eines Prozessmodells. In allen bisherigen Arbeiten wurde der Aspekt der Enzymimmobilisierung in technisch relevanten Kolonneneinbauten nur unzureichend betrachtet. Insbesondere der Austausch des Katalysators blieb aufgrund der vergleichsweise höheren Stabilität von etablierten Katalysatoren bislang unberücksichtigt.

Als Einstieg in die Thematik werden in **Kapitel 5.1** zunächst Enzyme aus allen Enzymklassen betrachtet, um anhand von möglichen Betriebsfenstern und Enzymeigenschaften Kriterien für die Enzymauswahl zu formulieren und schließlich das Potential von enzymatischen Reaktionen in der Reaktivrektifikation abzuschätzen. Anschließend werden bestehende Konzepte zur Einbringung der Katalysatoren überprüft und gegebenenfalls an die Anforderungen der Enzyme angepasst (**Kapitel 5.2**). Als entscheidende Kriterien gelten dabei die Stabilität der Enzyme in der Kolonne sowie ein möglicher Austausch des Katalysators nach Deaktivierung. Zusammen mit der umfassenden Betrachtung der Einbringung soll in dieser Arbeit aufgezeigt werden, dass Enzyme – ganz im Gegensatz zu den Ausführungen von Au Yeung et al. – auch in konventionellen Rektifikationskolonnen eingesetzt werden können. Dabei wird sowohl die diskontinuierliche als auch die kontinuierliche Betriebsweise von Rektifikationskolonnen betrachtet (**Kapitel 5.3**). Des Weiteren werden bei der Realisierung in der Kolonne erstmals auch enzyspezifische Reaktionen berücksichtigt, die mit den in der Reaktivrektifikation etablierten Katalysatoren nicht umgesetzt werden können (**Kapitel 5.4**). Als Modellreaktion wird die kinetische Racematspaltung von (*R/S*)-2-Pentanol durchgeführt. Zum Abschluss wird für das diskontinuierliche Verfahren die Entwicklung eines Modells beschrieben, das in Zukunft für die Prozessoptimierung oder zur theoretischen Betrachtung von weiteren Enzymreaktionen verwendet werden soll.

4 Material und Methoden

4.1 Material

4.1.1 Chemikalien

In den folgenden Tabellen sind die Chemikalien aufgelistet, die im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurden. Die Chemikalien sind dem jeweiligen Verwendungszweck zugeordnet.

Tabelle 4-1 – Auflistung der verwendeten Chemikalien nach Verwendungszweck

Bezeichnung	CAS-Nr.	Reinheit	Hersteller
Reaktion			
Ethanol (EtOH)	64-17-5	≥ 99,5 %	Roth
Ethylbutyrat (EtBu)	105-54-4	≥ 98,0 %	Merck
<i>rac</i> -2-Pentanol (2-PeOH)	6032-29-7	≥ 99,0 %	ABCR
<i>rac</i> -2-Pentylbutyrat (2-PeBu)	60415-61-4	≥ 98,0 %	Roth
Sol-Gel Herstellung			
Methanol (MeOH)	67-56-1	≥ 99,9 %	Roth
Natriumfluorid (NaF)	7681-49-4		Sigma-Aldrich
Polyethylenglykol, mittleres M _n 400 (PEG)	25322-68-3		Merck
Polyvinylalkohol, mittleres M _n 15 000 vollhydratisiert (PVA)	9002-89-5		Merck
Tetramethylorthosilicat (TMOS)	681-84-5	≥ 98,0 %	Fluka
Trimethoxymethylsilan (MTMS)	1185-55-3	≥ 98,0 %	Fluka
Tritmethoxypropylsilan (PTMS)	1067-25-0	97,0 %	Sigma-Aldrich
Gaschromatographie			
Acetonitril (ACN)	75-05-8	≥ 99,9 %	Roth
Hexan	110-54-3	≥ 98,5 %	Merck
Isoamylalkohol (IAA)	123-51-3	≥ 98,5 %	Roth
Bestimmung der Trenneigenschaften			
Cyclohexan (CH)	110-82-7	≥ 99,5 %	Merck

<i>n</i> -Heptan (nH)	142-82-5	≥	99,5 %	Geyer
Sonstige				
Aceton	67-64-1	≥	99,0 %	Prolabo
Natriumhydroxid (NaOH)	1310-73-2			Roth
Schwefelsäure	7664-93-9			Roth

4.1.2 Enzym

Als Modellenzym wird in dieser Arbeit die Lipase B aus *Candida antarctica* eingesetzt (CALB, EC 3.1.1.3). Das Enzym wird von Novozymes A/S als Rohextrakt nach fermentativer Herstellung in *Aspergillus niger* bezogen (Handelsname: Lypozyme CALB L) [226]. Zur Stabilisierung des Enzyms enthält die Lösung u.a. Glycerin und Zuckeralkohole, dessen genaue Zusammensetzung vom Hersteller nicht angegeben wird. Der Proteingehalt der CALB L Lösung wurde mittels Aminosäurenanalyse auf durchschnittlich $6,6 \pm 0,7$ mg/ml (MW \pm SD, n = 3) bestimmt, die Aktivität des freien Enzyms beträgt 91 ± 18 U/ml¹. Einige Eigenschaften der freien Lipase CALB sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst [174].

Tabelle 4-2 – Eigenschaften der freien Lipase B aus *Candida antarctica* aus Anderson et al. [174]

Eigenschaft CALB	
Molekulargewicht	33 kDa
Größe	ca. 3 x 4 x 5 nm
Isoelektrischer Punkt (pI)	6,0
pH-Optimum	7,0
pH-Stabilität	3,5 - 9,5
T-Stabilität (freies Enzym)	40-50 °C

¹ Aktivitätstest von Lipasen durch Umsetzung von p-Nitrophenylacetate nach Paranitrophenol, das photometrisch bestimmt werden kann (pNP-Acetat 50 mM, 30 °C, pH 7, Absorption bei 400 nm)

4.1.3 Kolonneneinbauten

Als Standardpackung wird in dieser Arbeit eine strukturierte Gewebepackung mit einem Außendurchmesser von 45 mm und einer spezifischen Oberfläche von $500 \text{ m}^2/\text{m}^3$ verwendet. Diese Packung wird als Trennpackung oder überzogen mit katalytisch aktivem Gel als reaktive Packung eingesetzt. Neben der Gewebepackung kommen in dieser Arbeit noch weitere Kolonneneinbauten zum Einsatz, die zusammen mit Angaben zu geometrischen Abmessungen und verwendeten Werkstoff in den Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 dargestellt sind.

Strukturierte Packungen

Tabelle 4-3 - Übersicht der strukturierten Packungen

	Gewebepackung (Standard)	Blechpackung	Blechpackung mit Katalysatortasche
Höhe eines Elements [mm]	60	60	100
Durchmesser eines Elements [mm]	43	39	43
Höhe der Wandabweiser [mm]	13	32	50
Anzahl der Wandabweiser	3	1	1
Anzahl der Trennlagen	5	5	3
Anzahl der Katalysatortaschen	0	0	1
Kat.-Beladung [wt%]	8.6	0	40.0
Material	Edelstahl	Edelstahl	Edelstahl
Spez. Oberfläche [m^2/m^3]	500	500	210
Porosität*	0.971	-	0.986

*Messungen nach dem Archimedes Prinzip

Füllkörper

Tabelle 4-4 - Übersicht der Füllkörper

	Kugeln	Ralu Ring
Durchmesser [mm]	10	15
Material	Keramik	Kunststoff
Spez. Oberfläche [m^2/m^3]	390	320
Porosität*	0,44	0,94

*Messungen nach dem Archimedes Prinzip

4.2 Reaktivrektifikation

4.2.1 Versuchsaufbau

Die Versuche wurden in einer satzweise betriebenen Rektifikationskolonne durchgeführt, deren Aufbau in Abbildung 4-1 dargestellt ist.

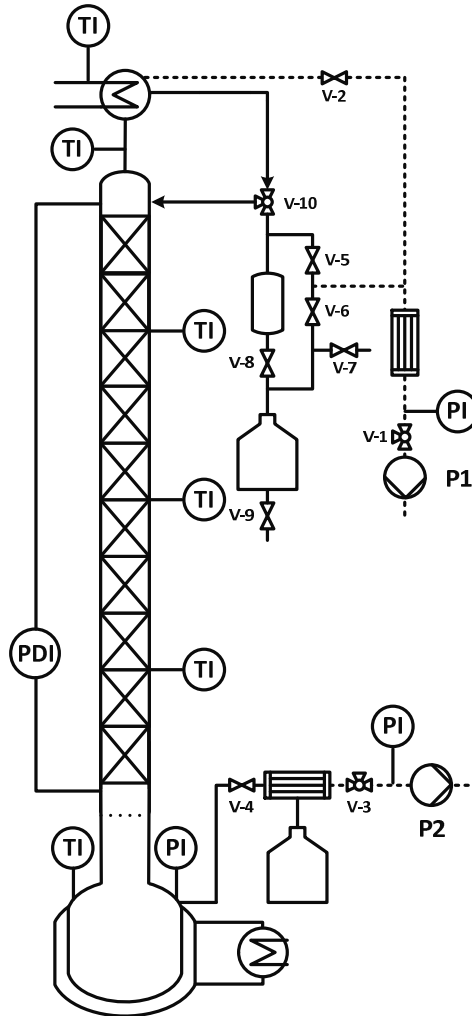


Abbildung 4-1 - Fließbild der satzweise betriebenen Rektifikationskolonne

Die Anlage besteht aus einer DN45 Kolonne (Normag, Ilmenau/D) mit einem silberspiegeltem Hochvakuummantel und drei Seitenstutzen, die mit analogen Hg-Stabthermometern (Schrittweite 1 °C) versehen sind. Wahlweise können die Seitenstutzen auch mit Septen versehen werden, um mit einer Spritze Proben aus der Flüssigphase zu ziehen. Die Höhe des gesamten Packungsbetts beträgt 720 mm. Entsprechend liegen die Seitenstutzen auf den Packungsbetthöhen 0,18 m, 0,36 m und 0,54 m. Unterhalb der Kolonne ist ein 4000 ml Rundkolben als Sumpf angeschlossen, der in einem Wasserbad beheizt wird. Am Kopf der Kolonne dient ein Kühler mit einem kontinuierlichen Kühlwasserstrom für die Kondensation

des aufsteigenden Dampfes. Der Kondensatstrom wird über ein zeitgesteuertes Magnetrücklaufventil V10 ganz oder teilweise in die Kolonne zurückgeführt. Mit der Vakuumpumpe P1 und dem Feinjustierventil V1 wird der Druck in der Anlage reguliert. Am Kopf und Sumpf der Kolonne sind zusätzliche Temperaturmessstellen sowie im Sumpf ein zusätzliches Manometer installiert. Die Probenahme im Sumpf erfolgt über eine zusätzliche Vakuumpumpe P2 in ein zwischengeschaltetes Probenahmegefäß.

4.2.2 Durchführung

Die Kolonne ist mit strukturierten Packungen mit einer Gesamtlänge von 720 mm bestückt. Ein gewisser Anteil der Packungen wird mit einer katalytisch aktiven Beschichtung versehen. Position und Länge der reaktiven Zone können variiert werden. Vor jedem Versuch wird ein Dichtigkeitstest durchgeführt: Dabei wird der Druck über die Vakuumpumpe P1 und das Feinjustierventil V-1 auf 100 mbar eingestellt. Anschließend wird die Anlage über einen Hahn an der Kühlfalle vor P-1 nach außen abgesperrt und die Vakuumpumpe abgestellt. Der Druck am Sumpfmanometer darf nicht mehr als 100 mbar/min ansteigen (vom Autor festgelegtes Kriterium). Bei Druckanstiegen > 100 mbar/min werden die Verbindungen auf Undichtigkeiten überprüft und ggf. Glasschliffe gereinigt und neu eingefettet.

Ist die Dichtigkeit der Anlage gewährleistet, werden die Edukte im Sumpf der Kolonne vorgelegt. Zusätzliche Gasperlen im Sumpf sorgen für ein gleichmäßiges Siedeverhalten. Das Wasserbad wird auf 70 °C eingestellt. Das Rücklaufventil ist zunächst geschlossen. Über das Ventil V-4 sorgt ein leichter Luftstrom im Sumpf der Kolonne dafür, dass kein Siedeverzug entsteht. Wenn das Gemisch siedet, werden die Ventile V-3 und V-4 geschlossen. Die Zeitmessung wird gestartet, sobald ein stetiger Kondensatstrom über das Rücklaufventil in die Kolonne zurückfließt. Dann wird auch das gewünschte Rücklaufverhältnis eingestellt. Für die Probenahme im Sumpf wird über die Vakuumpumpe P2 ein höheres Vakuum angelegt, im Destillat wird das Rücklaufventil V-10 für kurze Zeit vollständig geöffnet.

4.3 Sol-Gel Immobilisierung der Lipase

Die Immobilisierung der Lipase erfolgt durch Einschluss in Silika Xerogelen. Die Zusammensetzung wurde derart angepasst, dass das Gel als Beschichtung auf dem Maschengewebe der Packung aufgetragen werden kann. Je nach Reaktionsumgebung, ob wässrig oder organisch, kann die Zusammensetzung des Sols variiert werden (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5. Zusammensetzung des Sol-Gels für wässrige (links) und organische (rechts) Reaktionssysteme

Komponente		w_{gesamt} [wt%]*	Komponente		w_{gesamt} [wt%]*
A	MeOH	38,3	MeOH		33,9
	MTMS	32,4	A MTMS		28,7
	TMOS	9,1	TMOS		8,0
B	H ₂ O, dest.	11,2	H ₂ O, dest.		12,6
	Enzym-Lsg.	6,0	B Enzym-Lsg.		10,5
	NH ₄ OH, 25 wt%	1,4	NaF, 1M		4,9
	PEG 400	1,5	PEG 400		1,4

* Die Konzentrationen sind als Gewichtsanteil in der kombinierten Lösung (A+B) angegeben.

Das molare Wasser/Silan Verhältnis beträgt 2,3 (wässrig) bzw. 3,7 (organisch). Ein möglicher Wasseranteil in der Enzymlösung wird hierbei vernachlässigt. Bei einer Proteinkonzentration von durchschnittlich $6,6 \pm 0,7$ mg/ml (Aminosäurenanalyse, MW \pm SD, n = 3) beträgt die Konzentration an Enzym im getrockneten Xerogel 0,12 wt% (wässrig) bzw. 0,22 wt% (organisch). Beide Gele sind durch den erhöhten Anteil an MTMS (molares Verhältnis MTMS/TMOS 4:1) hydrophober als reine TMOS Gele.

Zum Vergleich werden Gele nach der Methode von Reetz et al. [218] hergestellt (Tabelle 4-6). Die Gele können mit verschiedenen Alkoxysilanen (hier: MTMS und PTMS) hergestellt werden. Dabei wird das Molverhältnis von Alkoxysilan/TMOS auf 5:1 konstant gehalten.

Tabelle 4-6 - Zusammensetzung der Gele nach Reetz et al. mit unterschiedlichen Alkoxysilanen. Das molare Verhältnis der Alkoxysilane MTMS und PTMS zu TMOS beträgt für beide Zusammensetzungen 5:1 [218]

Komponente		w_{gesamt} [wt%]*	Komponente		w_{gesamt} [wt%]*
A	MTMS	40,2	A	PTMS	44,6
	TMOS	8,9		TMOS	8,3
Enzym-Lsg.		23,6	Enzym-Lsg.		21,9
B	PVA, 4 wt% aq.	11,8	B	PVA, 4 wt% aq.	10,9
	H ₂ O, dest.	9,7		H ₂ O, dest.	8,9
	NaF, 1 M	5,9		NaF, 1 M	5,4

* Die Konzentrationen sind als Gewichtsanteil in der kombinierten Lösung (A+B) angegeben.

Zur Herstellung der Gele werden die wasserunlöslichen Silane und ggf. Methanol (Mischung A) getrennt von allen wässrigen Bestandteilen (Mischung B) eingewogen. Sobald die Mischungen A und B kombiniert werden, setzt mit Ammoniumhydroxid bzw. Natriumfluorid als Katalysator die Sol-Gel Reaktion ein. Aufgrund der entstehenden Reaktionswärme der zunächst stattfindenden Hydrolyse wird das Sol im Eiswasser gekühlt, um eine thermische Denaturierung des Enzyms zu verhindern. Das Sol sollte dabei nicht wärmer als 40 °C werden. Je nach Eigenschaften des verwendeten Enzyms oder den Anforderungen zur Gelierungszeit kann ggf. stärker gekühlt werden. Die Konzentration des Enzyms in dem getrockneten Gel nach Reetz et al. beträgt 0,37 wt% (MTMS) bzw. 0,38 wt% (PTMS).

Das Sol kann mit unterschiedlichen Methoden aufgetragen werden, die im nächsten Abschnitt beschrieben werden.

4.4 Beschichtung von Packungen

4.4.1 Tauchbeschichtung

Bei der Tauchbeschichtung wird das Sol in einem Behälter vorgelegt und auf Eiswasser gerührt. Die Bedingungen beim Kühlen sollte möglichst konstant werden, da die Sol-Gel Reaktion und die Enzymaktivität stark von der Temperatur beeinflusst wird. Bei der Herstellung des organischen Packungsgels wurden die Lösungen A und B beispielsweise separat auf unter 10 °C gekühlt und nach dem Zusammengeben für 2 min im Eisbad gerührt. Durch die

exotherme Hydrolysereaktion steigt die Temperatur zunächst auf 30 – 40 °C an und sinkt danach wieder. Anschließend kann das Sol bei Raumtemperatur gerührt werden und durch wiederholtes Eintauchen der Packung aufgetragen werden (20 s Eintauchen + 20 s Trocknen). Das Vorgehen kann solange wiederholt, bis das Sol im Behälter aushärtet. Anschließend wird der Überzug unter dem Abzug bei Raumtemperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (ca. 2 – 3 Tage). In Abbildung 4-2 ist ein Element einer tauchbeschichteten Gewebepackung zu sehen.



Abbildung 4-2 – Foto einer Gewebepackung mit katalytisch aktiver Beschichtung, die mit dem Tauchverfahren hergestellt wurde

4.4.2 Sprühbeschichtung

Der Aufbau zur Sprühbeschichtung besteht aus einer handelsüblichen Lackiersprühpistole und zwei Spritzenpumpen, die die Silan Lösung (Lösung A, 18 mL/min) getrennt von den wässrigen Bestandteilen (Lösung B, 6 mL/min) in die Sprühpistole befördern. Beide Lösungen werden über einen Y-Schlauchverbinder kombiniert und innerhalb der Düse mit Druckluft bei 0,5 bar vermengt und versprüht. Der Aufbau ist schematisch in Abbildung 4-3, links dargestellt. Für den Beschichtungsvorgang werden die Packungselemente in die einzelnen Lagen zerlegt und vertikal in einen Rahmen fixiert (siehe Abbildung 4-3, rechts).

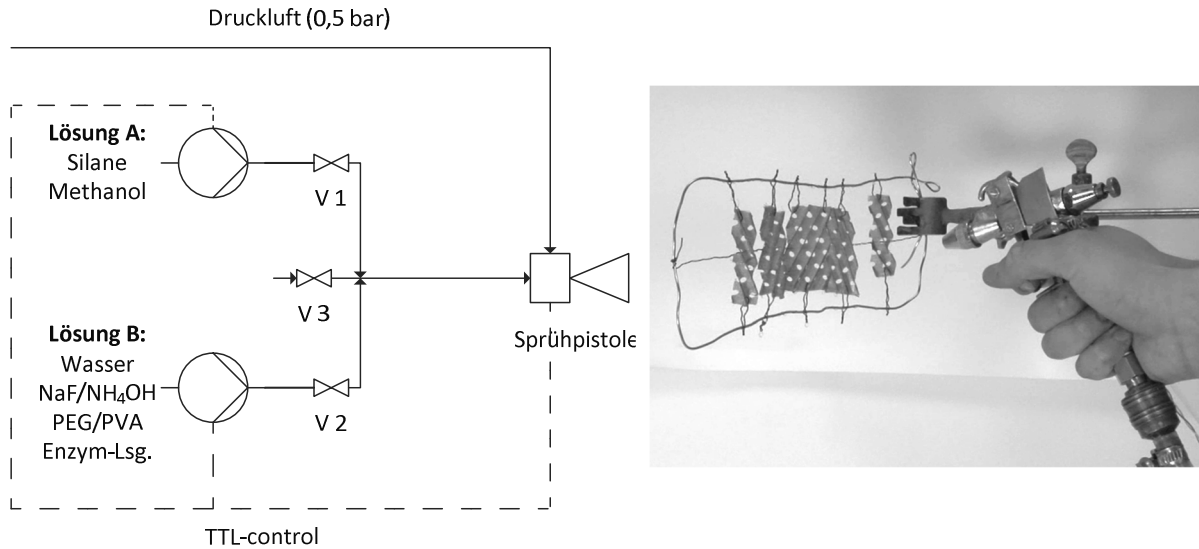


Abbildung 4-3 - Schematische Darstellung des Aufbaus zur Sprühbeschichtung (links) und Sprühbeschichtung einzelner Lagen der Gewebepackung (rechts)

Die Beschichtung wurde beidseitig im Abstand von ca. 15 cm in kurzen Sprühstößen (1 s) aufgetragen. Durch die feine Verteilung des Sols beim Versprühen kann auf eine Temperierung der Sol-Lösungen wie bei der Tauchbeschichtung verzichtet werden. Zwischen den Sprühvorgängen wurde die Packung für ca. 30 min getrocknet, um zu vermeiden, dass frisch versprühtes Sol durch den Luftstrom erneut abgetragen wird. Anschließend wird der Überzug unter dem Abzug bei Raumtemperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

4.4.3 In situ Beschichtung

Aufbau

Das in situ Beschichtungsverfahren kann nach geringfügigen Anpassungen des Aufbaus direkt in der Rektifikationskolonne durchgeführt werden. In Abbildung 4-4 sind die Anpassungen des Aufbaus dargestellt.

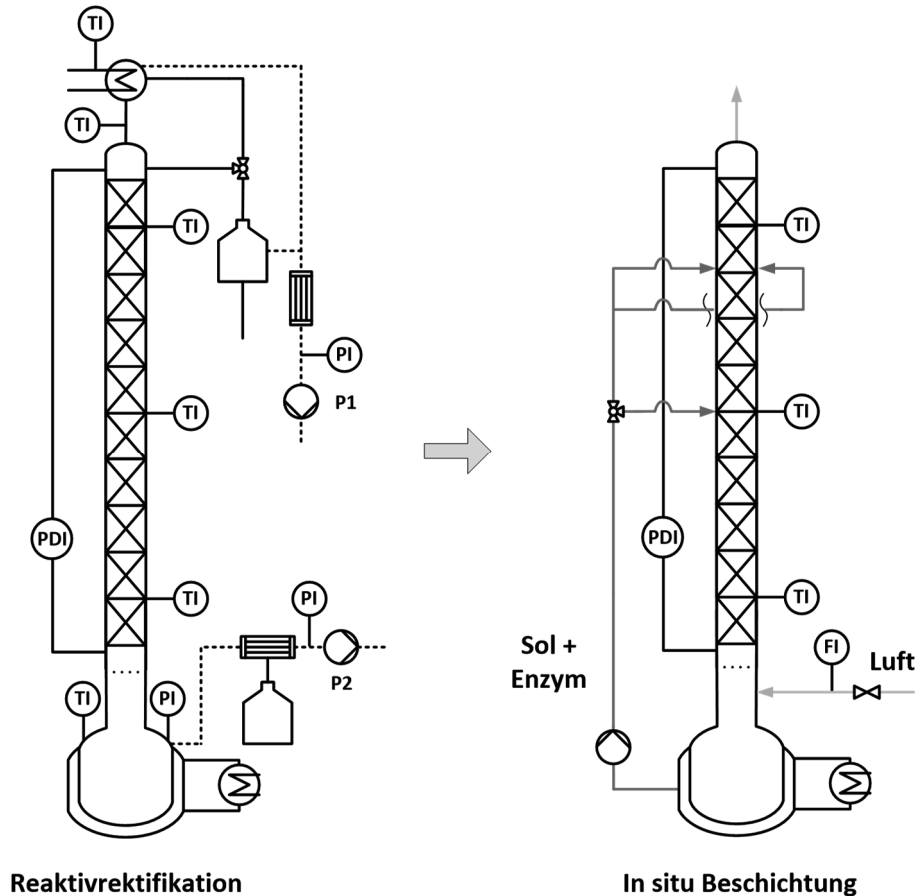


Abbildung 4-4 - Schematische Darstellung der Rektifikationskolonne (links) mit den entsprechenden Anschlüssen für die Zufuhr von Sol/Enzym und Luft während der in situ Beschichtung (rechts)

Zwischen Kolonne und Sumpfbehälter wird ein Verbindungsstück für die Zufuhr von Druckluft installiert. Der Luftstrom wird über ein Nadelventil und ein Rotameter (Modell SM-15, Profimess, Bremerhaven/D) eingestellt. Über ein zwischengeschaltetes Rohrstück mit einem von außen angebrachten Heizdraht kann der Luftstrom erwärmt werden. Das Sol wird über den unteren oder mittleren Seitenstutzen zugegeben. Zur Kühlung des Sumpfbehälters wird ein externes Wasserbad mit Kühlfunktion (Modell F3, ehemals Gebr. Haake, jetzt Thermo Scientific Waltham/US) verwendet. Die Kolonne ist nach oben offen, damit der Luftstrom entweichen kann.

Beschichten

Für die in situ Beschichtung wird das Sol (Lösung A + B) und der Sumpfbehälter auf 2°C gekühlt. Der Heizdraht wird auf 40 % der max. Leistung justiert, um den Luftstrom auf 35 °C zu erwärmen. Die Gasbelastung wird auf 2,1 Pa^{0,5} eingestellt, bevor das Sol mit einer Schlauchpumpe bei einer Flüssigkeitsbelastung von 17 m³m²h⁻¹ zugegeben wird. Die Kolonne beginnt zu fluten und von unten nach oben baut sich eine Sprudelschicht auf. Sobald das Ende der reaktiven Zone erreicht ist, wird die Zufuhr von Luft und Sol gestoppt und das Sol fließt nach unten ab. Auf den Packungen bleibt ein Sol-Film zurück, der mit Hilfe eines Luftstroms mit einer Belastung von 2.1 Pa^{0,5} für 5 min bei 35 °C (T_{in}) getrocknet wird. Die Trocknungszeit richtet sich hier nach der eingesetzten Menge des Katalysators: bei 0,5x NaF Menge 10 min, bei 0,25x Menge 20 min. Für höhere Beladungen kann der Beschichtungsvorgang bis zu 4 Mal wiederholt werden. Zum Abschluss werden die Packungen für 2 h bei den oben genannten Bedingungen getrocknet.

Um das Aushärten von Gel in den Leitungen und dem Sumpfbehälter zu vermeiden, werden diese mit 2 M NaOH und Wasser gewaschen. Vor dem Einsatz in der Reaktivrektifikation werden die beschichteten Packungen gewaschen, indem die Kolonne mit 3 -mal mit Ethylbutyrat bei 60 °C und 5-mal mit deionisiertem Wasser bei Raumtemperatur nach dem oben beschriebenen Vorgehen geflutet wird.

Abwaschen des Überzugs

Um den katalytischen Überzug zu entfernen, wird die Kolonne mit 2 M NaOH bei 60 °C geflutet. Die Gasbelastung wird hierbei auf 1,2 Pa^{0,5} eingestellt. Die Flüssigkeitsbelastung bleibt bei 17 m³m²h⁻¹, um einen möglichst hohen Flüssigkeitsinhalt zu erzeugen und somit den Lösungsvorgang zu begünstigen. Außerdem wird im Gegensatz zum vorher beschriebenen Waschvorgang die Sprudelschicht für 1 min gehalten. Der Flutvorgang mit NaOH wird 5-mal wiederholt. Anschließend wird 5-mal mit deionisiertem Wasser geflutet. Abschließend werden die Packungen für 2 h mit einem Luftstrom bei 35 °C (T_{in}) getrocknet.

4.5 Fluiddynamik

4.5.1 Gasbelastung

Die Gasbelastung wird in der Regel als F-Faktor F_G ausgedrückt und ist definiert als das Produkt aus Leerrohrgasgeschwindigkeit w_G (m/s) und der Wurzel der Dampfdichte ρ_G (kg/m³):

$$F_G = w_G \cdot \sqrt{\rho_G} \quad (4-1)$$

Die Leerrohrgeschwindigkeit wird über den Volumenstrom des Dampfes bestimmt bzw. den Massenstrom M_G (kg/s) dividiert durch die Dichte des Dampfes ρ_G (kg/m³) und den Querschnitt der Kolonne mit dem Durchmesser d_c (m):

$$w_G = \frac{M_G}{\rho_G \left(\frac{\pi d_c^2}{4} \right)} \quad (4-2)$$

Durch Einsetzen von Formel (4-2) in (4-1) erhält man einen praktikablen Ausdruck für den F-Faktor F_G :

$$F_G = \frac{M_G}{\sqrt{\rho_G} \left(\frac{\pi d_c^2}{4} \right)} \quad (4-3)$$

Der Gasmassenstrom M_G wird über eine Energiebilanz im Kondensator unter Vernachlässigung jeglicher Wärmeverluste bestimmt und entlang der Kolonne als konstant angenommen. Da sich die Dampfdichte entlang der Kolonne ändert, wird hier unter Annahme des idealen Gasgesetzes der arithmetische Mittelwert zwischen Dampfdichte im Sumpf und im Destillat gebildet. Die Verdampfungsenthalpien für Cyclohexan und *n*-Heptan werden nach einer Methode aus Perry et al. bestimmt [227].

4.5.2 Bestimmung des Druckverlustes

Der Druckverlust des Packungsbetts wird in einem U-Rohr über die Differenz des Flüssigkeitsstands bestimmt. Das U-Rohr ist unterhalb des Betts und oberhalb des Kühlers mit der Kolonne verbunden (siehe Abbildung 4-1). Als Flüssigkeit dient *n*-Heptan, um die Auflösung der Messungen aufgrund der vergleichsweise geringen Dichte zu erhöhen und um eine Kontamination des Kolonneninhalts mit zusätzlichen Stoffen zu umgehen.

4.5.3 Bestimmung der Trenneffizienz

Die Methode zur Bestimmung der Trenneffizienz von Kolonneneinbauten basiert auf einem Protokoll von Olujic et al. [108]. Eine binäre äquimolare Mischung aus Cyclohexan und *n*-Heptan mit einem Gesamtvolumen von 800 ml wird bei konstantem Kolonnendruck unter Komplettrücklauf des Destillats in der Kolonne getrennt ($p = \text{konstant}$, $RV = \infty$). Nach Einstellung des stationären Zustands, der hier durch konstante Temperaturen in der Kolonne für mindestens 30 min definiert wird, werden Proben von Destillat und Sumpf genommen und in der Gaschromatographie analysiert. Durch Anpassung der Heizleistung im Sumpf werden bei konstantem Druck unterschiedliche Dampfbelastungen (F-Faktoren) eingestellt.

Nach dem Konzept der Gleichgewichtsstufen kann die Anzahl der theoretischen Stufen N_{\min} für ideale Binärgemische (z. B. Cyclohexan/*n*-Heptan oder Chlorbenzol/Ethylbenzol) über die *Shortcut* Methode nach Fenske berechnet werden [228]. Bei dieser Methode werden die Zusammensetzungen in Sumpf und Destillat über Massenbilanzen und Gleichgewichtsbeziehungen der einzelnen theoretischen Stufen zu folgendem Ausdruck verknüpft (Gleichung (4-4)). Auf jeder theoretischen Stufe ist - der Definition nach - das thermodynamische Gleichgewicht erreicht. Außerdem wird der Dampf- bzw. Flüssigkeitsstrom entlang der Kolonne als konstant angenommen.

$$\left(\frac{x_i}{x_j}\right)_D = \alpha_1 \cdot \alpha_2 \cdot \dots \cdot \alpha_{N-1} \cdot \alpha_N \cdot \alpha_S \left(\frac{x_i}{x_j}\right)_S \quad (4-4)$$

Die relativen Flüchtigkeiten α_1 bis α_S werden mit einem Durchschnittswert $\bar{\alpha}$ für die gesamte Kolonne ersetzt. Als Annäherung dient der geometrische Mittelwert der relativen Flüchtigkeiten aus Sumpf und Destillat (Gleichung (4-5)).

$$\bar{\alpha} = \sqrt{\alpha_D \cdot \alpha_S} \quad (4-5)$$

Dadurch kann Gleichung (4-4) zu folgender Gleichung (4-6) vereinfacht werden:

$$\left(\frac{x_i}{x_j}\right)_D = \bar{\alpha}^{N_{\min}} \left(\frac{x_i}{x_j}\right)_S \quad (4-6)$$

Mit Hilfe einer Konzentrationsbestimmung im Sumpf und Destillat kann somit die Anzahl der theoretischen Stufen N_{\min} bestimmt werden (Gleichung (4-7)):

$$N_{min} = \frac{\ln\left(\left(\frac{x_i}{1-x_i}\right)_D \left(\frac{1-x_i}{x_i}\right)_S\right)}{\ln \bar{\alpha}} \quad (4-7)$$

Anschließend wird mit der Höhe des Packungsbetts das Höhenäquivalent einer theoretischen Stufe (HETP - height equivalent to theoretical plate) berechnet (Gleichung (4-8)).

$$HETP = \frac{H}{N_{min}} \quad (4-8)$$

4.6 Analytik

4.6.1 Porenstrukturanalyse

Für die Analyse der Porenstruktur wird eine Kombination aus Quecksilber- und Gasadsorptionsporosimetrie eingesetzt, um einen möglichst weiten Bereich an Porengrößen zu erfassen. Die Analyse wird durch die Dichtebestimmung der Reindichte mit dem Heliumpyknometer sowie Aufnahmen mit dem Rasterelektronenmikroskop ergänzt.

Einige Zusätze in der Enzymlösung (u.a. 25 % Glycerin und 25 % Sorbitol 229) werden aufgrund ihres geringen Dampfdrucks beim Ausgasen der Proben nur unzureichend entfernt, wodurch es zu fehlerhaften Messungen bei der Gasadsorption kommen kann. Durch einen zusätzlichen Waschschriff der Proben (30 vol % wässriger Ethanollösung, 24 h, 60 °C) können die Rückstände ausreichend entfernt werden, so dass die BET Oberfläche einer gewaschenen Probe (364 m²/g) mit der BET Oberfläche desselben Gels ohne Enzym annähernd übereinstimmen (344 m²/g).

Quecksilberporosimetrie

Mit Hilfe des Quecksilberporosimeters Poremaster 33 von Quantachrome, USA werden Poren mit einem Durchmesser von 6 nm – 950 µm analysiert. Die Gesamtmenge an Probe wird so angepasst, dass in jeder Messzelle etwa 0,05 cm³ Porenvolumen vorhanden ist. Durch einen kontinuierlichen Druckanstieg bis 33.000 psi (2275 bar) werden die Poren der Probe mit Quecksilber gefüllt. Mit der Washburn Gleichung [230] kann von dem angelegten Druck unter Annahme von zylindrischen Poren auf die Porengröße geschlossen werden.

Gasadsorptionsporosimetrie

Die spezifische Oberfläche und das Porenvolumen wird nach der Methode von Brunauer, Emmett und Teller (BET) bzw. Barret, Joyner und Halenda (BJH) über die Adsorption und Desorption von Stickstoff in einem Nova 3000e Pore Size Analyzer von Quantachrome, USA bestimmt. Für die Analyse werden pro Messzelle 150 – 200 mg der Probe eingewogen und für 24h bei 40 °C unter Vakuum entgast. Für Poren mit einem Durchmesser < 5 nm wird CO₂ als Gasadsorbat verwendet. Das Porenvolumen wird in diesem Fall mit der DR Methode (Dubinin Radushkevich) bestimmt.

Rasterelektronenmikroskop

Für die mikroskopische Analyse der Silika-Gele wird das Rasterelektronenmikroskop Leo Gemini 1530 von Zeiss, Deutschland verwendet. Die Proben werden vor der Analyse in der Sputteranlage SCD 050 von Bal-Tec, Deutschland (heute: Leica Microsystems) mit einer Goldschicht überzogen.

Dichtebestimmung

Die Reindichte der Silika-Gele wird in dem Heliumpyknometer Multivolume 1305 von Micromeritics, USA bestimmt.

4.6.2 Enzymaktivität

Die Enzymaktivität wird sowohl für beschichtete Packungsstücke als auch für Beschichtungsmaterial als Granulat bestimmt. Dafür werden zwei unterschiedliche Aufbauten verwendet.

Für den Aktivitätstest mit beschichteten Packungen wird eine katalytisch beschichtetes Packungsstück (ca. 2 x 4 cm) mit einer Beladung zwischen 0,10 – 0,15 g_{Gel}/g_{Packung} an einer Rührwelle befestigt und in einem doppelwandigen Glasreaktor getaucht (Abbildung 4-5). Zur Temperierung des Reaktors wird ein externes Wasserbad angeschlossen, was auf die gewünschte Temperatur gebracht wird. Der externe Wasserkreislauf zu den Reaktoren bleibt dabei unterbrochen, um die thermische Belastung des Enzyms im Reaktor möglichst gering zu halten. Nachdem der Reaktor mit etwa 30 g einer äquimolaren Mischung der Substrate befüllt wurde, wird der Rührer (50 rpm) und die Temperierung zugeschaltet und die Zeitnahme gestartet. Nach etwa 5 min hat der Reaktorinhalt die gewünschte Temperatur erreicht. Nach 10 min werden im Abstand von 5 min über einen Zeitraum von 25 min Proben von 200 µl entnommen. Die Reaktion wird in der Probe sofort unterbunden, da das Enzym in dem Reaktor

zurückbleibt. Die Zunahme der Produktmenge wird in einem Gaschromatographen bestimmt. Dazu werden 100 μl der Proben mit 900 μl Acetonitril mit 1 mg/ml Isoamylalkohol als interner Standard verdünnt.



Abbildung 4-5 - Aufbau des Aktivitätstests mit beschichteten Packungsstücken. Die Packungsstücke werden direkt an einer Rührwelle befestigt und im Reaktionsgemisch in einem temperierbaren Glasreaktor bei 50 rpm gerührt.

Für die Langzeitbestimmung werden die Proben weiterhin in dem Reaktionsgemisch bei 60 °C und 600 rpm gerührt. Nach bestimmten Zeitabständen wird die Enzymaktivität erneut bestimmt. Dazu wird der Wasserzufuhr zum Heizmantel unterbrochen. Das Reaktionsgemisch wird abgelassen und die Packungen werden im Reaktor zwei Mal für 1 min mit Ethylbutyrat unter Rühren gewaschen. Anschließend wird der Reaktor erneut mit einer äquimolaren Mischung aus den Substraten befüllt und nach dem oben beschriebenen Vorgehen ein Aktivitätstest durchgeführt.

In dem zweiten Aufbau wird eine bestimmte Menge Granulat des getrockneten Gels (10 – 50 mg, Partikelgröße zwischen 0,71 – 1,4 mm) in ein 2 mL Eppendorf Reaktionsgefäß eingewogen. Falls nicht anders angegeben, wird 1 mL einer äquimolaren Substratmischung hinzugegeben. Der Ansatz wird in einem Thermoschüttler HLC Biotech MHR 13 bei 600 rpm und 60 °C temperiert und geschüttelt. Die Zeitnahme startet sofort, nachdem die Proben sich in dem Schüttler befinden. Die Probenahme und Analyse erfolgt wie oben beschrieben, nur dass die Probenmenge auf 25 μl reduziert wird. Für die Langzeitbestimmung werden die Proben weiterhin in dem Thermoschüttler bei 60 °C und 600 rpm gehalten. In bestimmten Zeitabständen wird die Gelmenge bestimmt, indem die Substratlösung entfernt wird und das Gel für 2 Stunden im Vakuumofen bei Raumtemperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wird. Anschließend wird ein weiterer Aktivitätstest durch Zugabe von Substratlösung gestartet.

4.6.3 Überzugsstabilität

Zur Bestimmung der Überzugsstabilität werden einzelne Lagen einer überzogenen Packung in einem geschlossenen mit Ethylbutyrat gefülltem Gefäß im Wasserbad bei 60°C und 120 rpm gelagert. Die trockene Überzugsmasse der einzelnen Packungslagen vor dem Versuch ist bekannt. Nach bestimmten Zeitabständen werden jeweils zwei Lagen entnommen und bis zur Gewichtskonstanz bei Umgebungsbedingungen getrocknet. Anschließend kann die Abnahme der Überzugsmasse bestimmt werden. Durch den einmaligen Vorgang der Probeentnahme und Massenbestimmung können Ungenauigkeiten durch zufällig auftretende Gelverluste bei der wiederholten Probenbehandlung minimiert werden.

4.6.4 Gaschromatographie

Die Zusammensetzung der Proben wird in einem Gaschromatographen HP 5890A mit einem Flammenionisationsdetektor (FID) bestimmt. Die Analyse erfolgt mit zwei Methoden mit unterschiedlichen GC Kapillarsäulen, eine für das reaktive System mit 2-Pentanol (Methode A) und eine für die Trenneffizienzmessungen mit Cyclohexan/*n*-Heptan (Methode B). Die Proben werden mit Acetonitril bzw. Hexan verdünnt. Dem Lösungsmittel ist eine bekannte Menge Isoamylalkohol als interner Standard zugesetzt (1 mg/ml). Als Trägergas wird Stickstoff 5.0 verwendet. Einige Parameter der verwendeten Methoden sind in Tabelle 4-7 zusammengefasst.

Tabelle 4-7 – Parameter der GC Methoden

Parameter	Methode A: Cyclohexane/ <i>n</i> -Heptan	Methode B: 2-(<i>R/S</i>)-Pentanol
Stationäre Phase	HP-5 (Agilent)	CP-Chirasil Dex CB (Agilent)
Temperaturprogramm		
Anfangstemp.	40 °C	40°C
Anfangszeit	6,5 min	3 min
Gradient	-	4°C/min
Endtemp.	-	90 °
Endzeit	-	8 min
Injektortemperatur	180 °C	180 °C
Detektortemperatur	250 °C	300 °C
Modus	Split	Split

5 Ergebnisse und Diskussion

Im Fokus dieser Arbeit steht eine umfassende Betrachtung der Einbringung von Enzymen in die Reaktivrektifikation mit dem Ziel, das Potential der Reaktivrektifikation als integratives Verfahren für selektive Enzymreaktionen zu analysieren. Dazu werden in **Kapitel 5.1** zunächst Kriterien aufgestellt, die als Entscheidungshilfe zur Auswahl von enzymatischen Reaktionen in der Reaktivrektifikation dienen sollen. Anhand von Siedepunkten der Reaktionsteilnehmer und einem möglichen Betriebsfenster in der Reaktivrektifikation wird anschließend eine Auswahl von Lipasereaktionen vorgestellt, die in der Reaktivrektifikation umgesetzt werden können. Um den Einsatz von Enzymen zu ermöglichen, wird in **Kapitel 5.2** eine Immobilisierungsmethode vorgestellt, die neben den bekannten Vorzügen einer Immobilisierung (Stabilisierung, Wiederverwendung, keine/wenig Kontaminierung des Produktstroms) auch den Katalysatorwechsel in der Rektifikationskolonne berücksichtigt. Für eine Auswahl von Umesterungsreaktionen wird dann in **Kapitel 5.3** die Machbarkeit sowohl in diskontinuierlichen Kolonnen als auch in einer kontinuierlich betriebenen Kolonne überprüft. Abschließend wird in **Kapitel 5.4** die Durchführung einer enantioselektiven Enzymreaktion in der Reaktivrektifikation vorgestellt, deren Umsetzung mit einem der etablierten chemischen Katalysatoren nicht möglich wäre. Abschließend wird der Prozess in der diskontinuierlichen Fahrweise in einem Kolonnenmodell dargestellt, um eine Prozessoptimierung zu ermöglichen oder das Potential von weiteren enzymatischen Reaktion theoretisch zu betrachten.

Die Ergebnisse aus den genannten Kapiteln wurden teilweise von dem Autor in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht [231–234].

5.1 Enzymatische Reaktionen in der Reaktivrektifikation

Im folgenden Abschnitt werden zunächst Kriterien festgelegt, mit denen die Auswahl von enzymatischen Reaktionen in der Reaktivrektifikation erleichtert werden soll. Dabei werden alle Enzymklassen, unterteilt nach der *enzyme commission* Nummer (EC) betrachtet: EC 1 – Oxidoreduktasen, EC 2 – Transferasen, EC 3 – Hydrolasen, EC 4 – Lyasen, EC 5 – Isomerasen und EC 6 – Ligasen. Daraufhin werden nach den Vorgaben des Prozesses mögliche Betriebsfenster von enzymatischen Reaktionen in Reaktivrektifikationsprozessen vorgestellt. Ein systematisches Auswahlverfahren für Reaktionen soll schließlich das Potential von enzymatischen Reaktionen in der Reaktivrektifikation aufzeigen.

5.1.1 Kriterien zur Auswahl von enzymatischen Reaktionen und mögliche Betriebsfenster

In der reaktiven Zone einer Rektifikationskolonne herrschen oftmals Temperaturen $> 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ und ein Gegenstrom von Dampf und Flüssigkeit bestehend aus einem organischen Gemisch [53,56,58]. Für die Reaktivrektifikation kommen daher vor allem Enzyme in Frage, die eine möglichst ausgeprägte Toleranz gegenüber **hohen Temperaturen** und **organischen Medien** haben. Einer Übersicht von industriellen Prozessen mit Enzymen zufolge werden Enzyme in einem Temperaturbereich zwischen $0 - 105\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingesetzt [223]. Hydrolasen (EC 3) decken dabei jeweils die äußersten Temperaturextrema ab. Aber auch in den anderen Enzymklassen werden Prozesse mit Temperaturen bis zu $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ geführt. Bei der Verwendung in organischen Lösungsmitteln zeigen vornehmlich Hydrolasen eine erhöhte Stabilität [155], wobei auch Enzyme aus anderen Enzymklassen in organischen Lösungsmitteln verwendet werden können [156–158]. Um die Chancen einer Enzymdeaktivierung zu verringern und die Wiederverwendung des Enzyms zu ermöglichen, empfiehlt sich für den Einsatz in der Reaktivrektifikation eine Immobilisierung der Enzyme [189].

Ein ausschlaggebendes Kriterium für die Auswahl von enzymatischen Reaktionen ist die Einbindung von sogenannten Cofaktoren. Cofaktoren sind anorganische oder organische Moleküle, die während der Reaktion im aktiven Zentrum des Enzyms gebunden sind und beispielsweise den Transfer von Seitengruppen oder Elektronen unterstützen [152]. Cofaktoren sind für den Ablauf der Reaktion essentiell. Dabei wird zwischen prosthetischen Gruppen (dauerhaft gebunden) und Coenzymen (vorübergehend gebunden) unterschieden. In Abbildung 5-1 sind beispielhaft die Strukturen der Cofaktoren Nicotinamidadeninindinukleotid (NAD) und Thiamindiphosphate (TDP) gezeigt.

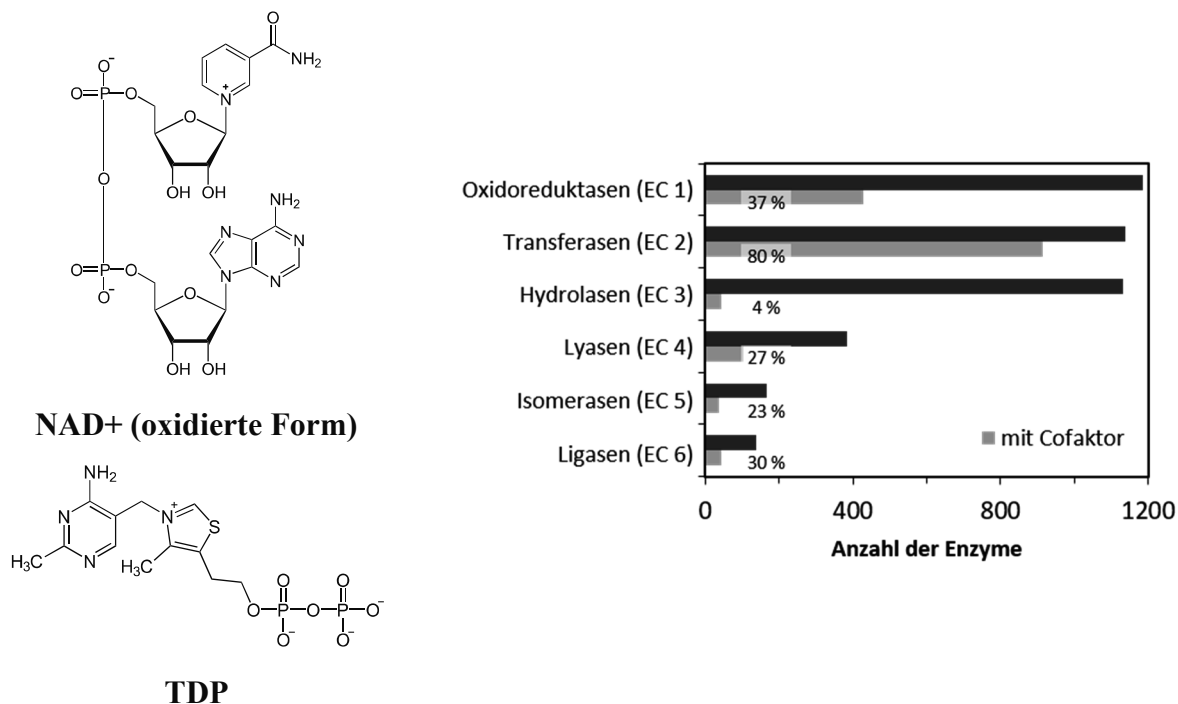


Abbildung 5-1 – Links: Strukturformeln verschiedener Coenzyme: Nicotinamidadenindinukleotid (NAD) und Thiaminpyrophosphat (TDP); Rechts: Anzahl von Enzymen in der IntEnz Datenbank des EMBL-EBI [235] unterteilt nach Enzymklassen sowie Anteil der Enzyme, die nur in Anwesenheit eines Cofaktors aktiv sind, übernommen aus Fischer et al. [152]

Die Verwendung von Cofaktoren in der Reaktivrektifikation ist aus mehreren Gründen nur sehr bedingt möglich. Zunächst gelten viele Cofaktoren als nicht besonders stabil und dissoziieren in wässriger Umgebung bereits bei Temperaturen $> 30\text{ °C}$. Bei NADH kann dieser Vorgang durch die Verwendung von Ethylenglykol als Lösungsmittel unterbunden werden, was eine Stabilisierung des Cofaktors bei Temperaturen bis 60 °C bewirken kann [236]. Die entscheidende Einschränkung ist allerdings, dass die meisten Cofaktoren – mit Ausnahme von Metallionen – bei der Reaktion verbraucht werden und regeneriert werden müssen. Eine stöchiometrische Zugabe wäre aufgrund der hohen Anschaffungskosten unwirtschaftlich (z.B. NADH, Disodium Salz, 98 % Reinheit, 141 Euro/g, Preisabfrage Sigma Aldrich 04.12.2016). Für die Regeneration des Cofaktors sind verschiedene Methoden beschrieben (elektrochemisch, photochemisch, chemisch oder enzymatisch) [237]. Bei allen Ansätzen wird allerdings vorausgesetzt, dass der Cofaktor in Lösung und frei beweglich eingesetzt wird, was sich in der Reaktivrektifikation aufgrund des geringen Dampfdrucks und der geringen Temperaturstabilität des Cofaktors nicht realisieren lässt. Vereinzelt existieren Arbeiten zur Immobilisierung des Cofaktors zusammen mit dem Enzym an einen Superabsorber als Träger [238,239]. Über 4 Reaktionszyklen von 24 h bei Raumtemperatur zeigte das Coimmobilisat einen stabilen Umsatz (ca. 3 % Umsatzabnahme pro Durchgang). Die Bindung des NADH kann

mit der geringen Mischbarkeit mit dem verwendeten Lösungsmittel Cyclohexan und der starken Hygroskopizität des Superabsorbers als Träger erklärt werden. Ein möglicherweise auftretender Verlust von NADH wird nicht aufgeklärt. Außerdem bleibt fraglich, wie sich eine Temperaturerhöhung auf die coimmobilisierten Enzymformulierung auswirken würde. Aufgrund der geringen Stabilität und den teilweise sehr komplexen Reaktionsmechanismen werden für die Regeneration des Cofaktors anstelle von isolierten Enzymen oftmals auch Ganzzellsysteme eingesetzt [12]. Der Einsatz von fixierten Ganzzellsystemen in der Reaktivrektifikation würde mit der Zellwand einen zusätzlichen Stofftransportwiderstand bedeuten. Ob sich die Ganzzellsysteme bzw. die Cofaktor-abhängigen Enzyme mit den Prozessbedingungen einer Reaktivrektifikation vereinen lassen, bleibt nach dem heutigen Stand der Forschung fraglich und soll aufgrund der beschriebenen Unwägbarkeiten zunächst ausgeschlossen werden.

Fast die Hälfte aller enzymatischen Reaktionen sind von Cofaktoren abhängig [152], wobei die Verteilung je nach Enzymklasse sehr unterschiedlich ausfällt. Der Großteil der Enzyme aus den Enzymklassen EC 1 der Oxidoreduktasen (80 %) sowie 37 % der Enzyme aus EC 2 (Transferasen) und jeweils etwa 30 % der Enzyme aus EC 5 (Isomerasen) und EC 6 (Ligasen) sind auf die Bindung eines Cofaktors angewiesen und kommen nach derzeitigem Stand der Technik für den Einsatz der Reaktivrektifikation nicht in Frage (Abbildung 5-1).

Des Weiteren kann die Klasse der Isomerasen (EC 5) zunächst für die Reaktivrektifikation ausgeschlossen werden, da dieses Enzym die strukturelle Änderung von Strukturisomeren katalysiert. Es wird angenommen, dass das Siedeverhalten von Strukturisomeren sehr ähnlich ausfällt, so dass eine destillative Trennung der Produkte nicht möglich ist. Ähnlich verhält es sich mit der Enzymklasse der Ligasen (EC 6). Diese Enzyme benötigen für die Reaktion Adenosintriphosphat (nach der Definition von Fischer et al. ist ATP kein Cofaktor [152]), was eine geringe thermische Stabilität aufweist [240] und daher nicht in der Reaktivrektifikation eingesetzt werden kann. Die Enzyme aus den Enzymklassen der Transferasen (EC 2) und der Lyasen (EC 4), die nicht von einem Cofaktor abhängig sind, können prinzipiell in der Reaktivrektifikation eingesetzt werden. Die zugehörigen Stoffeigenschaften der Reaktionsteilnehmer müssten dann im Einzelfall für eine Anwendung in der Reaktivrektifikation geprüft werden.

Der mit Abstand geringste Anteil an Cofaktor-abhängigen Enzymen fällt in die Klasse der Hydrolasen (EC 3). Hydrolasen eignen sich insbesondere als Katalysatoren in der Reaktivrektifikation, da diese Enzyme einen **vergleichsweise einfachen Reaktionsmechanismus ohne Cofaktoren** besitzen, **in organischen Lösungsmitteln aktiv**

sind und eine **Vielzahl von Verbindungen sehr selektiv umsetzen** können [151,153]. Außerdem führen die Reaktionen von Hydrolasen teilweise zu **deutlichen Änderungen in der Molekülstruktur**, womit Unterschiede im Siedeverhalten der Produkte möglich sind. Bei der Auswahl von Enzymreaktionen für die Reaktivrektifikation gelten die Eigenschaften der Hydrolasen nach dem derzeitigen Stand der Technik als maßgebend. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass durch die Entdeckung von neuen Enzymen oder der Anpassung der Enzymstruktur (z.B. durch den Austausch von einzelnen Aminosäuren) der Anwendungsbereich erweitert wird.

Bei der Prozesssynthese einer Reaktivrektifikation mit Enzymen gilt es unter Berücksichtigung von Prozessdaten, Stoff- und Katalysatoreigenschaften ein mögliches Betriebsfenster festzulegen. Der Bereich für die Reaktionstemperatur sollte möglichst hoch gewählt werden, um hinreichend große Umsätze zu erreichen. Die obere Temperaturgrenze wird dabei von der thermischen Stabilität des Enzyms bestimmt. Hinsichtlich der Trennung der Produkte geben die Dampfdruckkurven des leichtsiedenden Kopfprodukts sowie des schwersiedenden Sumpfprodukts der Produkte einen ersten Anhaltspunkt für die oberen und unteren Betriebsgrenzen. Innerhalb dieser Grenzen können beide Produkte ausreichend getrennt werden. Ein mögliches azeotropes Verhalten der Gemische wird zunächst vernachlässigt. Außerdem bietet sich für den Einsatz von Enzymen grundsätzlich der Betrieb unter Vakuum an, um die Temperaturbelastung für die thermisch empfindlichen Enzyme möglichst gering zu halten. Auch für den Druck gelten technisch bedingte Untergrenzen. Auf Grundlage des Temperaturbereichs für enzymatische Reaktionen, den Stoffeigenschaften und den technisch realisierbaren Druckbereich kann ein möglicher Betriebsbereich für enzymatische Reaktion in der Reaktivrektifikation festgelegt werden (Abbildung 5-2). Dieser wird im nächsten Abschnitt anhand verschiedener Lipase Reaktionen untersucht, um schließlich das Potential von enzymatischen Reaktionen in der Reaktivrektifikation zu beurteilen.

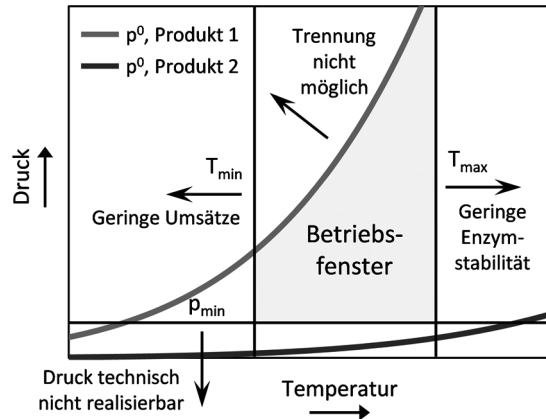


Abbildung 5-2 – Beispielhafte Darstellung eines Betriebsfensters für enzymatische Reaktionen in der Reaktivrektifikation. Die Darstellung basiert auf den Dampfdruckkurven der Produkte 1 und 2 als leichtsiedendes bzw. schwertsiedendes Produkt. Möglicherweise auftretende Azeotrope werden hierbei vernachlässigt.

5.1.2 Lipase Reaktionen in der Reaktivrektifikation

Lipasen sind in der Lage verschiedene Veresterungs- und Umesterungsreaktionen zu katalysieren, die vielfach auch Bestandteil von etablierten Reaktivrektifikationsprozessen sind. Insbesondere die Lipase B aus *Candida antarctica* weist laut Anderson et al. eine hohe Stabilität und eine ausgesprochen breite Substratspezifität auf [174] und gehört damit zu den am weitesten verbreiteten Lipasen in der organischen Synthese [151]. Unter den Substraten befinden sich zahlreiche racemische Alkohole und Säuren, die mit der Lipase selektiv umgesetzt werden können. Gerade diese Reaktionen sind für die enzymatische Reaktivrektifikation interessant, da solche Reaktionen von den bislang verwendeten Ionenaustauscherharzen nicht katalysiert werden können. Im Folgenden wird für die Lipase CALB eine systematische Reaktionsauswahl vorgestellt, die sowohl die Stoffeigenschaften der Reaktionsteilnehmer, Betriebsdruck und die Eigenschaften des Enzyms berücksichtigt.

Um den Bereich der Reaktionstemperatur einzugrenzen, wurde in Langzeitversuchen die thermische Stabilität der immobilisierten Lipase CALB bei Temperaturen bis 80 °C untersucht. In Abbildung 5-3 ist der zeitliche Verlauf der relativen Enzymaktivität bei Temperaturen zwischen 60 – 80 °C dargestellt. Hier offenbart sich der stabilisierende Effekt der Immobilisierung: Laut Anderson et al. denaturiert das Enzym in der freien Form bei Temperaturen zwischen 50 – 60 °C [174]. Das immobilisierte Enzym hingegen kann bei 60 °C über mindestens 4 Wochen ohne Einschränkung der Aktivität eingesetzt werden. Bei Temperaturen oberhalb von 60 °C nimmt die Aktivität des Enzyms im zeitlichen Verlauf stärker ab, was vermutlich auf eine thermische Denaturierung zurückzuführen ist. Die

Denaturierung kann mit einer exponentiellen Zerfallskinetik sehr gut erfasst werden (siehe gestrichelter Verlauf in Abbildung 5-3).

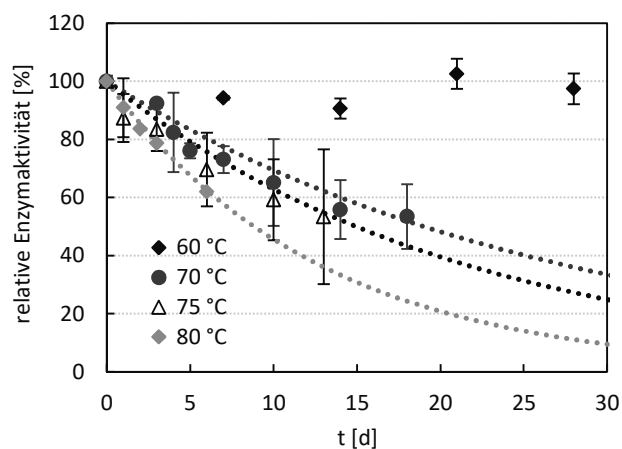


Abbildung 5-3 - Langzeitstabilität der immobilisierten Lipase CALB bei Temperaturen zwischen 60 - 80 °C (kontinuierlicher Betrieb). Das Enzym wurde in einer Silika-basierten Beschichtung immobilisiert und auf einem Stück Gewebepackung aufgetragen. Als Reaktion diente hier die Umesterung von Ethylbutyrat mit 2-Pentanol.

Insgesamt ist der Einsatz von Enzymen im Vergleich zu etablierten chemischen Katalysatoren im oberen Temperaturbereich deutlich stärker eingeschränkt: Herkömmliche Ionenaustauscherharze auf Polystyrene/Divinylbenzol Basis werden laut Herstellerangaben bei Temperaturen bis 120 °C ohne nennenswerte thermische Deaktivierung eingesetzt [241,242]. Allerdings weist die in dieser Arbeit verwendete Lipase CALB im Vergleich zu anderen Lipasen eine relativ hohe Aktivität auf. Einer Übersicht von Malcata et al. [4] zufolge schwanken die Halbwertszeiten verschiedener Lipasen bei 70 °C zwischen 138, 362 oder 1600 h, während die Lipase CALB bei 70 °C noch eine Halbwertszeit von knapp 500 h aufweist. Bei 80 °C beträgt die Halbwertszeit des Enzyms hingegen noch mehr als 200 h, eine Temperatur, die in der Übersicht von Malcata et al. nicht betrachtet wurde. Da je nach Betriebsweise, Produktverwertung und einer Methode zum Katalysatorwechsel eine Halbwertszeit von mehr als 200 h ausreichend sein kann, wurde für die immobilisierte Lipase eine maximale Betriebstemperatur von 80 °C festgelegt.

Als Nächstes wurde die destillative Trennung der Reaktionsprodukte betrachtet. Dazu wurden Auswahlkriterien zunächst allein auf Basis der Siedepunkte der Reaktionsteilnehmer festgelegt. Die Kriterien beziehen sich auf den weitverbreiteten Aufbau einer Reaktivrektifikation mit zwei Edukten als Mittelsiedern und jeweils einem Produkt als Schwer- bzw. Leichtsieder. Damit die Trennung problemlos erfolgen kann und sich beide Edukte ausreichend in der reaktiven Zone anreichern, wurde zwischen Leicht- bzw. Schwersieder und Mittelsieder eine

Temperaturdifferenz im Siedepunkt von 15 °C festgelegt, während der Unterschied bei den Edukten weniger als 15 °C betragen darf:

$$T_{S, \text{Produkt 1}} \quad \overset{\Delta T \geq 15^\circ\text{C}}{<} \quad T_{S, \text{Edukt 1}} \quad \overset{\Delta T \leq 15^\circ\text{C}}{\approx} \quad T_{S, \text{Edukt 2}} \quad \overset{\Delta T \geq 15^\circ\text{C}}{<} \quad T_{S, \text{Produkt 2}}$$

Der Druck der Rektifikationskolonne wird bedingt durch die Probenahme und unter Berücksichtigung einer Druckanpassung im Satzbetrieb auf 100 mbar festgelegt. Bei dem Auswahlverfahren werden nur Reinstoffdaten berücksichtigt. Ein möglicherweise auftretendes azeotropes Verhalten wird an dieser Stelle vernachlässigt. Außerdem werden erweiterte Kolonnenkonfigurationen vernachlässigt, bei denen beispielsweise ein schwerer siedendes Edukt oberhalb der reaktiven Zone zugegeben wird.

Als Reaktion wurden verschiedene Veresterungs- und Umesterungsreaktionen betrachtet. Aufgrund der weiten Substratspezifität wird angenommen, dass alle Reaktionen grundsätzlich von der Lipase CALB katalysiert werden können. Für eine Zusammenstellung von primären und sekundären aliphatischen Alkoholen sowie gesättigten und ungesättigten Estern und Carbonsäuren wurde anschließend über Aspen Plus mit Hilfe der standardmäßig verwendeten DIPPR Gleichungen die Siedetemperatur der Komponenten bei einem Betriebsdruck von 110 mbar berechnet. Die berechneten Siedetemperaturen wurden für ausgewählte Verbindungen mit Hilfe von experimentellen Daten überprüft.

Bei der Veresterung reagiert ein aliphatischer Alkohol mit einer aliphatischen Carbonsäure zu einem Ester. Als Nebenprodukt entsteht Wasser (siehe Reaktionsgleichung (5-1)):



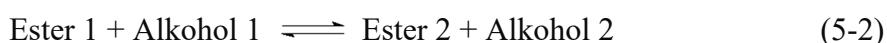
Aus der Kombination aller Alkohole und Carbonsäuren, die bei 80 °C oder darunter sieden, konnten **6 Veresterungsreaktionen** ermittelt werden, die die oben genannten Kriterien für die Siedepunkte erfüllen. Die Veresterungsreaktionen sind in Tabelle 5-1 mit den entsprechenden Siedetemperaturen bei 110 mbar dargestellt. Die Siedetemperatur von Pentanol liegt 2 °C oberhalb der maximalen Betriebstemperatur des Enzyms von 80 °C. Aufgrund der sehr geringen Abweichung wird diese Reaktion hier trotzdem aufgeführt.

Tabelle 5-1 - Veresterungsreaktionen, die die oben genannten Temperaturkriterien für die Anwendung in der Reaktivrektifikation erfüllen. Die Siedetemperaturen sind jeweils für einen Betriebsdruck von 110 mbar angegeben. Als Nebenprodukt entsteht Wasser ($T_S = 48\text{ °C}$), das je nach Reaktion als Leicht- oder Schwertsieder abgetrennt werden kann.

	Alkohol (Edukt)	Carbonsäure (Edukt)	Ester (Produkt)
1)	Methanol, $T_S = 18\text{ °C}$	Ameisensäure, $T_S = 39\text{ °C}$	Methylformiat, $T_S = -16\text{ °C}$
2)	Ethanol, $T_S = 32\text{ °C}$	Ameisensäure, $T_S = 39\text{ °C}$	Ethylformiat, $T_S = 14\text{ °C}$
3)	Isopropanol, $T_S = 35\text{ °C}$	Ameisensäure, $T_S = 39\text{ °C}$	Isopropylformiat, $T_S = 18\text{ °C}$
4)	Pentanol, $T_S = 82\text{ °C}$	Propionsäure, $T_S = 82\text{ °C}$	Pentylpropionat, $T_S = 99\text{ °C}$
5)	2-Methyl-1-Butanol, $T_S = 75\text{ °C}$	Propionsäure, $T_S = 82\text{ °C}$	2-Methyl-1-Butylpropionat, $T_S = 90\text{ °C}$
6)	3-Methyl-1-Butanol, $T_S = 77\text{ °C}$	Propionsäure, $T_S = 82\text{ °C}$	3-Methyl-1-Butylpropionat, $T_S = 93\text{ °C}$

Das Nebenprodukt Wasser (T_S bei 110 mbar = 48 °C) wird je nach Reaktion als Sumpfprodukt (Reaktion 1 -3) oder als Kopfprodukt (Reaktion 4 – 6) abgetrennt. Reaktion 1 erfordert aufgrund der geringen Siedetemperaturen einen höheren Prozessdruck. Die Siedepunkte von Acetatestern fallen vielfach in den Bereich des dazugehörigen Alkohols (z.B. $T_{S,\text{Butylacetat}} = 64\text{ °C}$ und $T_{S,\text{Butanol}} = 66\text{ °C}$, beide bei 110 mbar), was sowohl die Trennung erschwert als auch das Auftreten von Azeotropen wahrscheinlicher macht. Diese Reaktionen werden bei dem Auswahlverfahren übergangen, obwohl einzelne Reaktionen wie beispielsweise die Synthese von Methylacetat aus Methanol und Essigsäure trotz mehrerer Azeotrope erfolgreich in der Reaktivrektifikation realisiert wurden [33]. Die Wechselwirkung von Reaktion und Trennung kann mit Hilfe von graphischen Methoden berücksichtigt werden. Beispielsweise beschreibt Beßling die Verwendung von reaktiven Destillationslinien, um die Reaktivrektifikation als Prozessoption zu bewerten [243].

In Anwesenheit von Alkoholen können Ester auch in einer sogenannten Umesterung umgesetzt werden (siehe Reaktionsgleichung (5-2)). Solche Reaktionen werden u.a. auch von Lipasen katalysiert. Wegen der Gleichgewichtslimitierung bietet sich für diesen Reaktionstyp die Umsetzung in der Reaktivrektifikation an [39,47].



Damit der entstehende Alkohol 2 als Leichtsieder abgetrennt werden kann, werden zunächst nur Methyl-, Ethyl- oder Propylester als Edukt betrachtet. Als Carbonsäureanteil werden Reste

mit mindestens 3-5 C-Atomen gewählt, um einen deutlichen Siedepunktunterschied zum Alkohol 2 zu schaffen (gesättigt: Propionate, Butyrate, Isobutyrate, Valerate, Isovalerate und ungesättigt: Acrylate und Methacrylate). Alkohol 1 enthält mindestens 3 C-Atome, um in einem ähnlichen Bereich wie Ester 1 zu siedeln und gleichzeitig den Siedepunkt von Ester 2 ausreichend zu erhöhen. An dieser Stelle können auch diverse sekundäre Alkohole berücksichtigt werden, die ein chirales Zentrum besitzen. Diese Reaktionen sind besonders interessant, da die verwendete Lipase CALB für viele dieser Substrate eine erhöhte Enantioselektivität zeigt, d.h. aus dem racemischen Gemisch wird ein Enantiomer bevorzugt umgesetzt. Solche selektiven Reaktionen werden auch als kinetische Racematspaltung bezeichnet. Mit einem gewöhnlichen sauren oder basischen Katalysator lassen sich diese Selektivitäten nicht erreichen.

Aus der Kombination dieser Alkohole und Ester ergeben sich insgesamt **146 Umesterungsreaktionen**, die die Anforderungen der Siedepunkte erfüllen und möglicherweise in der Reaktivrektifikation mit Enzymen umgesetzt werden können. Von diesen Reaktionen entfällt fast die Hälfte auf Reaktionen mit einem chiralen Alkohol als Substrat (**67 kinetische Racematspaltungen**). Die chiralen Alkohole sind nach Anzahl der C-Atome aufsteigend: 2-Butanol (CAS: 78-92-2), 2-Methyl-1-Butanol (CAS: 137-32-6), 3-Methyl-2-Butanol (CAS: 598-75-4), 2-Pentanol (CAS: 6032-29-7), 4-Methyl-2-Pentanol (CAS: 108-11-2), 2-Hexanol (CAS: 626-93-7), 3-Hexanol (CAS: 623-37-0), 3,3-Dimethyl-2-Butanol (CAS: 464-07-3), 2-Methyl-3-Pentanol (CAS: 565-67-3) 3-Methyl-2-Pentanol (CAS: 565-60-6).

Laut einer umfassenden Untersuchung zur Selektivität der Lipase CALB variiert die Selektivität je nach Struktur des sekundären Alkohols [244]. In Tabelle 5-2 sind für einen Teil der Verbindungen Umsatz, Enantioselektivität und Preis zusammengefasst (die Enantioselektivität ist als *E-value* gegeben, was das Verhältnis der Reaktionsraten der jeweiligen Enantiomere bezeichnet). Auffällig ist vor allem der deutliche Anstieg in der Selektivität vom 2-Butanol zum 2-Pentanol, der auf sterische Effekte des Butylrests am sekundären C-Atom des 2-Pentanol zurückzuführen ist und zu einer bevorzugten Umsetzung des R-Enantiomers führt. Da es sich bei vielen dieser Substrate um sehr spezielle Strukturisomere handelt, die beispielsweise als Basiskomponente für Pharmazeutika eingesetzt werden, fallen die Preise teilweise sehr hoch aus (z. B. 2-Methyl-3-Pentanol).

Tabelle 5-2 - Umsatz und Enantioselektivität verschiedener sekundärer Alkohole bei der Umsetzung mit S-Ethylthiooctaonat in Anwesenheit von Lipase CALB. Außerdem ist der Preis der Substrate angegeben. Die Berechnung der Enantioselektivität erfolgte nach der Methode von Rakels et al. [245].

	Umsatz [%]	Enantioselektivität (<i>E-value</i>)	Preis [€/L]*
2-Butanol	14	9	49
3-Methyl-2-Butanol	46	705	391
2-Pentanol	50	390	57
3,3-Dimethyl-2-Butanol	49	350	1.632
2-Methyl-3-Pentanol	50	109	12.367
3-Hexanol	49	97	1.210

*Preisabfrage über Sigma Aldrich, Stand: 17.10.2016

Aufgrund der sehr hohen Selektivität und des vergleichsweise geringen Preises wurde 2-Pentanol als Substrat für die kinetische Racematspaltung mit der Lipase CALB ausgesucht. In Abschnitt 5.4 wird untersucht, ob diese kinetische Racematspaltung auch in einer Reaktivrektifikation umgesetzt werden kann und ob der integrative Aufbau Vorteile gegenüber dem sequentiellen Aufbau aus Reaktion und Trennung bietet.

5.2 Immobilisierung von Enzymen in der Reaktivrektifikation

Heterogene Katalysatoren werden in der Reaktivrektifikation in der Regel als Partikel in modularen Packungen eingesetzt (z.B. KatapakTM-SP von Sulzer)[101], die je nach Anforderung aus einer unterschiedlichen Anzahl von Katalysatortaschen und Trennlagen bestehen (siehe Abschnitt 3.2.1). Die zeit- und arbeitsintensive Herstellung und Austausch dieser Packungen setzt voraus, dass der Katalysator für einen effizienten Prozess über Monate oder sogar Jahre eine ausreichende Aktivität aufweisen muss. Aufgrund der eingeschränkten Stabilität von Enzymen kann dieses Konzept nicht direkt auf den Einsatz von Enzymen übertragen werden.

Im folgenden Kapitel wird zunächst die Entwicklung einer Beschichtungsmethode vorgestellt, mit der handelsübliche Gewebepackungen in katalytisch aktive Packungen überführt werden können (Abschnitt 5.2.1). Diese Methode gewährleistet nicht nur eine stabile Einbringung von Enzymen, sondern ermöglicht darüber hinaus auch einen einfacheren Austausch des Enzyms innerhalb der Rektifikationskolonne (Abschnitt 5.2.2). Das Kapitel schließt mit einer umfassenden Charakterisierung der porösen Beschichtung bezüglich der Morphologie und dem Stofftransport sowie der Untersuchung von Stabilität und Trenneigenschaften der katalytischen Packung und vergleicht das Konzept mit konventionellen katalytischen Packungen (Abschnitt 5.2.3).

5.2.1 Herstellung von biokatalytischen Xerogel Beschichtungen

Zusammensetzung des Xerogels

Eine Möglichkeit zur Herstellung von katalytischen Packungen ist die Beschichtung von bestehenden Strukturen mit einer katalytisch aktiven Schicht (Abschnitt 3.2.1). Auf diese Weise kann prinzipiell jede Art von Kolonneneinbauten unmittelbar in eine reaktive Zone verwandelt werden, ohne Verwendung von speziellen Einbauten wie Taschenstrukturen oder Mehrkanalpackungen und D+R Böden wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben.

Der Sol-Gel Prozess bietet die nötige Flexibilität hinsichtlich Beschaffenheit und Verarbeitung des Materials, so dass Enzyme immobilisiert und gleichzeitig als Beschichtung aufgetragen werden können. Die Herausforderung liegt hauptsächlich darin, eine Feststoffmatrix zu schaffen, die auf der Oberfläche der Trenneinbauten haftet und gleichzeitig die Aktivität und Stabilität der Enzyme gewährleistet.

Für Gewebepackungen aus Edelstahl wurden verschiedene Formulierungen getestet. Da die Sol-Gel Reaktion durch eine Vielzahl von Parametern beeinflusst wird (u.a. Art und Konzentration der Silane und des Katalysators, Wassergehalt, pH, Temperatur, Additive) und gleichzeitig mehrere Voraussetzungen für den Überzug erfüllt werden mussten, war das Vorgehen stark empirisch geprägt.

Zur Immobilisierung von Lipasen in organischer Umgebung hat sich die Verwendung von Alkoxysilanen der Form $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{-Si-R}$ mit $R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9$ bewährt [188,218]. Für ein molares Verhältnis MTMS/TMOS von 4:1 wurde das Lösungsmittel Methanol nach der Rezeptur von Novak angepasst [246]. Der Anteil an Wasser und NH_4OH (25 wt%) als Katalysator wurde erhöht, um die Gelierungszeit anzupassen. Die Zugabe von Polymeren wie Polyethylenglycol sorgt für eine Stabilisierung des Enzyms während der Gelierung und dementsprechend für eine Steigerung der Enzymaktivität. Dieser Effekt wurde bereits in anderen Arbeiten u.a. für Lipasen [206,218,219] und für Carboanhydrasen [247] nachgewiesen. Als möglicher Grund wird die Ausbildung von zusätzlichen Wasserstoffbrücken zwischen Polymer und Enzym angeführt, was gerade in organischer Umgebung die nötige Flexibilität des Enzyms gewährleistet [158]. Außerdem kann durch Zugabe von organischen Polymeren der Anteil an Makroporen im Gel erhöht werden [248,249]. Der Zusammenhang zwischen PEG Konzentration und der Enzymaktivität bzw. der Gelstruktur wurde in dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

Mit der Zusammensetzung Packungsgel (wässrig) können Überzüge für Gewebepackungen hergestellt werden, die eine gute Stabilität in wässrigen Systemen aufweisen (Tabelle 5-3, links). In organischen Lösungsmitteln (kurzkettige Ester und Alkohole bis C5) hingegen werden Beschichtungen mit dieser Zusammensetzung bei Temperaturen von 60 °C unmittelbar abgewaschen, allerdings ohne sich direkt aufzulösen [250]. Erst mit dem Wechsel des Katalysators mit Natriumfluorid – wie bei Reetz et al. [188] - konnte die Stabilität des Überzugs in den Stabilitätstests gewährleistet werden. Mit Natriumfluorid als Lewis-Base ändert sich der Reaktionsmechanismus der Sol-Gel Reaktion [208] und die Kolloide werden gröber strukturiert und mechanisch stabiler [204,251]. Außerdem fällt der pH Wert der NaF Lösung mit pH 8 – 9 in einem Bereich, der für das verwendete Enzym verträglich ist [206]. Der Anteil der Enzymlösung wurde auf 10,6 wt% erhöht. Damit wurde eine Zusammensetzung geschaffen, die zusammen mit organischen Stoffsystemen in der Reaktivrektifikation eingesetzt werden kann (Tabelle 5-3, rechts) [250].

Tabelle 5-3 - Zusammensetzung des Packungsgels (wässrig) und des Packungsgels (organisch)

Packungsgel (wässrig)			Packungsgel (organisch)		
	Komponente	W _{gesamt} [wt%]*		Komponente	W _{gesamt} [wt%]*
A	MeOH	38,3	A	MeOH	33,9
	MTMS	32,4		MTMS	28,7
	TMOS	9,1		TMOS	8,0
B	H ₂ O, dest.	11,2	B	H ₂ O, dest.	12,6
	Enzym-Lsg.	6,0		Enzym-Lsg.	10,5
	NH ₄ OH, 25 wt%	1,4		NaF, 1M	4,9
	PEG 400	1,5		PEG 400	1,4

* Die Konzentrationen sind als Gewichtsanteil in der kombinierten Lösung (A+B) angegeben.

Nachdem die Stabilität der Beschichtung auf den Gewebepackungen gewährleistet war, wurde die Aktivität des Enzyms nach der Immobilisierung bestimmt und anderen Immobilisierungsmethoden verglichen. Abbildung 5-4 zeigt die Aktivität der immobilisierten Lipase CALB im Packungsgel im Vergleich mit demselben Enzym immobilisiert nach der Methode von Reetz et al. [218]. Bei dem Packungsgel wurde außerdem die Verarbeitung als Überzug auf Packungsstücken oder als Granulat verglichen.

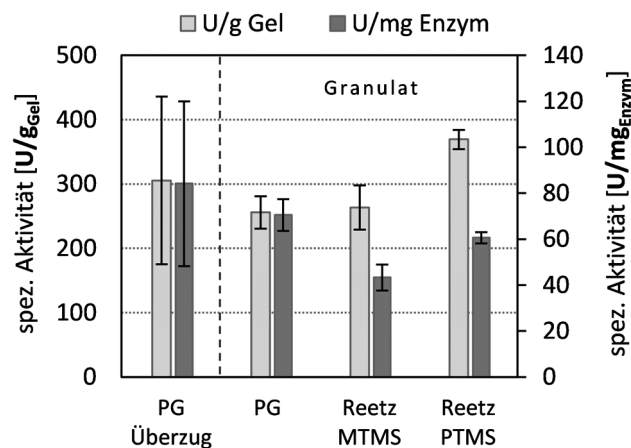


Abbildung 5-4 - Aktivität der immobilisierten Lipase CALB in verschiedenen Sol Gelen. Die Gele wurden als Überzug oder Granulat getestet. Bedingungen: BuOH/EtBu äquimolar, T = 60 °C.

Beim Vergleich der Granulate stimmt die spezifische Enzymaktivität des Packungsgels in U/g_{Gel} mit der Aktivität des Reetz Gels mit MTMS annähernd überein. Beide Gele kennzeichnen sich durch einen gewissen Anteil an MTMS. Allerdings unterscheiden sich beide

Formulierungen in der Enzymbeladung. Als Referenz für die Enzymmenge gilt hier der Proteingehalt mittels Aminosäurenanalyse (weitere Angaben zur Beladung finden sich unter 4.3). Die Reetz Gele sind mit 4,1 mg Enzym/g Gel beladen, während die Packungsgele mit 2,5 mg/g etwa 40 % weniger Enzym enthalten. Bezieht man die Enzymaktivität auf die eingesetzte Enzymmenge, liegt die Aktivität des Packungsgels trotz der geringeren Beladung mit 70 U/mg_{Enzym} deutlich über der Aktivität des Reetz Gels MTMS mit 43 U/mg_{Enzym} (Faktor 1,6). Die erhöhte Enzymaktivität kann unterschiedliche Ursachen haben: Wie bereits bei Reetz et al. beschrieben, kann u.a. eine geringere Beladung mit Enzym zu einer besseren Zugänglichkeit der Enzyme beitragen [218]. Bei höheren Beladungen kommt es zu einer Art sterischen Hinderung der Enzyme, die insgesamt zu geringeren Produktbildungsraten führt. Außerdem wird beim Packungsgel im Gegensatz zum Reetz Gel Methanol als Lösungsmittel eingesetzt, was zu einer homogenen Mischung der in Wasser schlecht löslichen Silane führt und somit zu einer besseren Verteilung des Enzyms im Gel. Darüber hinaus fällt die BET Oberfläche des Packungsgels im Vergleich zum Reetz Gel (MTMS) etwa 50 % höher aus, was den Stofftransport innerhalb der Gelschicht begünstigen könnte.

Die Aktivitätsmessungen zeigen außerdem, dass – wie bereits bei Reetz et al. beschrieben [188] - die Aktivität der immobilisierten Lipasen mit zunehmender Hydrophobizität (PTMS > MTMS) gesteigert werden kann. Um die spezifische Enzymaktivität im Packungsgel zu steigern, wurden daher sowohl die Hydrophobizität als auch die Enzymbeladung angepasst (siehe folgender Abschnitt *Anpassung des Packungsgels: Hydrophobizität und Beladung mit Enzym*).

Beim Vergleich mit dem Packungsüberzug fallen vor allem die großen Abweichungen für die Aktivität der Packungsüberzüge auf. Dieser kommt vermutlich durch die Unregelmäßigkeiten in der Beschichtung zustande, die per Tauchbeschichtung hergestellt wurden. Je dicker das Gel aufgetragen wird, desto eher wird der Überzug nach der Trocknung rissig und löst sich teilweise von der Packung ab. Durch die Ablösung des Gels steigt auch die Wahrscheinlichkeit, dass Teile des Enzyms herausgelöst werden und denaturieren. Die Reproduzierbarkeit kann durch die Anpassung des Beschichtungsverfahrens zu einem Sprühverfahren allerdings deutlich verbessert werden (siehe Abschnitt *Beschichtungsverfahren*). Außerdem treten bei höheren Schichtdicken deutliche Diffusionslimitierungen auf, die zu einer Einschränkung der spezifischen Aktivität führen (Abschnitt 5.2.3).

Anpassung des Packungsgels: Hydrophobizität und Beladung mit Enzym

Bei Verwendung eines katalytischen Überzugs ist die Katalysatorbeladung durch die begrenzte Oberfläche des Trägers eingeschränkt und fällt daher geringer aus als die Beladung in herkömmlichen katalytischen Packungen mit Katalysatortaschen, z.B. Katapak, *catalytic bales*. Daher wurde für die verwendeten Silika Gele eine möglichst hohe Aktivität des Enzyms angestrebt, was in erster Linie durch Anpassung der Hydrophobizität der Gele und der Beladung mit Enzym untersucht werden sollte.

Eine Steigerung der Hydrophobizität durch Verwendung von längerkettigen Alkoxysilanen wie Propyltrimethoxysilan (Molverhältnis PTMS/TMOS 4:1) führt zu einer deutlich längeren Gelierungszeit (> 35 min) und einer weicheren Konsistenz der Gele. Derselbe Effekt wurde für Gele mit höherem MTMS Anteil beobachtet (Molverhältnis MTMS/TMOS 5:1). Gele mit längerkettigen Alkoxysilanen konnten nur sehr ungleichmäßig aufgetragen werden (siehe Abbildung 5-5). Zur Herstellung von hydrophoberen Überzügen sind daher weitere Anpassungen in der Zusammensetzung der Gele notwendig. Da die Optimierung der Zusammensetzung allerdings nicht die zentrale Motivation dieser Arbeit darstellt, wurde für die Beschichtung weiterhin die Zusammensetzung mit MTMS und einem Molverhältnis MTMS:TMOS von 4:1 verwendet.

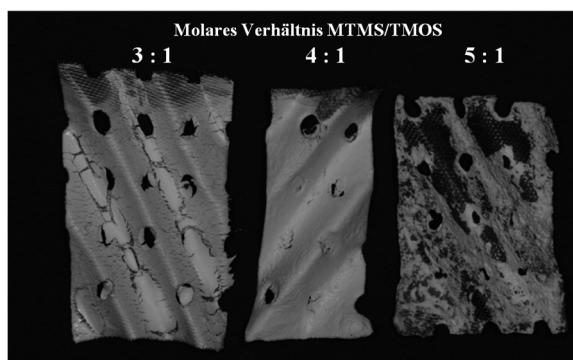


Abbildung 5-5 - Packungsgel (wässrig) als Überzug aufgetragen auf Gewebepackungsstücken mit unterschiedlichen Anteilen an Trimethoxymethylsilan (MTMS)

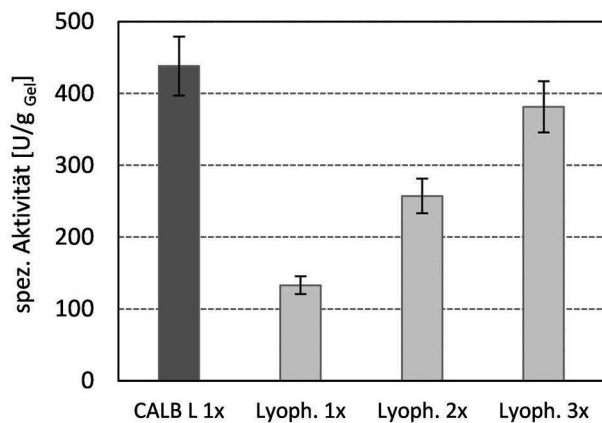


Abbildung 5-6 – Spezifische Aktivität der Lipase CALB immobilisiert im Sol-Gel nach Reetz (PTMS) mit unterschiedlicher Enzymbeladung (Granulat). Bei der Immobilisierung des lyophilisierten Enzyms wurde im Vergleich zur Enzymlösung CALB L die 2- bzw. 3-fache Menge an Protein eingesetzt.

Neben der Hydrophobizität wurde die Beladung der resultierenden Gele mit Enzym untersucht. Der Anteil der anderen Komponenten in der Zusammensetzung der Gele sollte zunächst nicht verändert werden, so dass die eingebrachte Enzymmenge auf ein bestimmtes Volumen

festgelegt war. Anstatt der flüssigen Enzymlösung kann daher mit gefriergetrockneter CAL-B (C-LEcta[®]) gearbeitet werden, die in unterschiedlicher Menge in destilliertem Wasser eingewogen werden kann. Der Proteingehalt für das lyophilisierte Enzym CAL-B war mit 10 – 20 % angegeben. Ausgehend von einem Proteingehalt von 10 % wurden unterschiedliche Mengen an Enzym in destilliertem Wasser gelöst und in einem Reetz Gel mit PTMS immobilisiert (Gelgranulat). Die spezifische Enzymaktivität in U/g_{Gel} kann mit höherem Anteil an Lyophilisat gesteigert werden (Abbildung 5-6). Allerdings ist die Aktivität des lyophilisierten Enzyms im Vergleich zur Enzymlösung (Novozymes CALB L) deutlich geringer. Bei der Immobilisierung konnte erst mit der 3-fachen Menge an lyophilisiertem Enzym eine Aktivität erreicht werden, die vergleichbar mit der Enzymlösung war. Da das lyophilisierte Enzym im Vergleich zur Enzymlösung deutlich teurer ist, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt und im weiteren Verlauf der Arbeit mit der CALB L Lösung von Novozymes gearbeitet.

Beschichtungsverfahren

Die Beschichtung der strukturierten Gewebepackungen wurde hauptsächlich mit zwei Verfahren durchgeführt, der Tauchbeschichtung und der Sprühbeschichtung. Das Vorgehen der Beschichtungsmethoden ist umfassend im Methodenteil beschrieben (siehe 4.4). Die Methode zur Tauchbeschichtung zeichnet sich vor allem durch einen einfachen Aufbau aus. Allerdings kommt es bei dieser Methode durch unkontrolliertes Abfließen des Sols gerade bei höheren Beladungen zu ungleichmäßigen Beschichtungen und entsprechend zu einem weniger reproduzierbarem Verhalten der Packungen. Bei höheren Beladungen ist außerdem die Stabilität der Beschichtung eingeschränkt. Es bilden sich verstärkt Risse, die schließlich zum Abplatzen der Beschichtung führen (siehe Abbildung 5-7, linkes Bild). Des Weiteren ist der Scale-up des Tauchverfahrens nur eingeschränkt möglich, da bei größeren Volumina an Sol die Kühlung im Eisbad ineffizient wird, so dass die Reaktionswärme der Sol-Gel Reaktion zu einer Deaktivierung des Enzyms führt.

Um diese Limitierungen zu umgehen, wurde ein Verfahren zur Sprühbeschichtung entwickelt. Mit diesem Verfahren ist es möglich, auch größere Packungselemente zu beschichten, wie sie z.B. in der kontinuierlichen DN 50 Pilotanlage eingesetzt wurden (Abschnitt 5.3.1). Außerdem konnte die Reproduzierbarkeit des Beschichtungsverfahrens deutlich verbessert werden: Mit dem Sprühverfahren lässt sich durch Variation der Anzahl von Sprühvorgängen die Schichtdicke einstellen (Abbildung 5-7, ganz links). Des Weiteren können die Beschichtungen

im Vergleich zum Tauchverfahren deutlich gleichmäßiger aufgetragen werden (Abbildung 5-7, rechtes Bild).

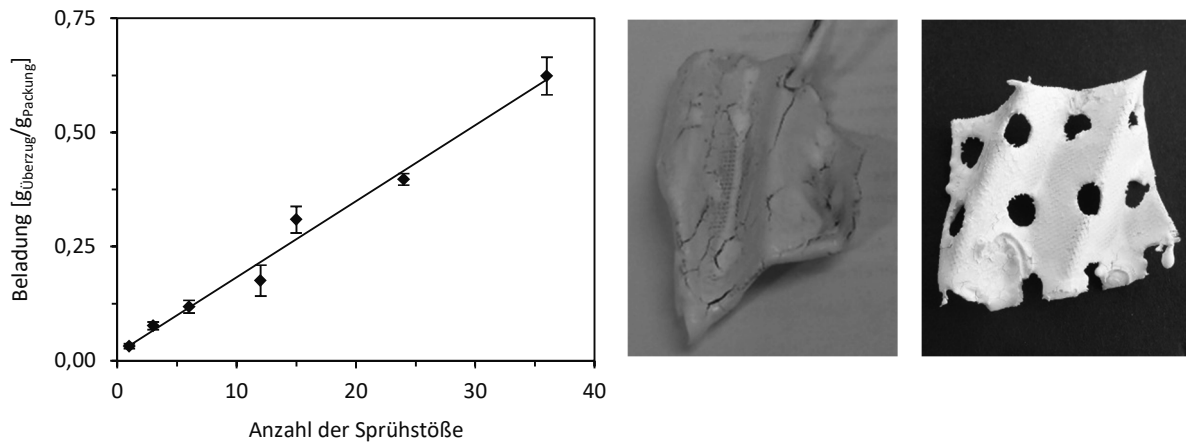


Abbildung 5-7 – Menge an aufgetragener Beschichtung nach wiederholter Anwendung des Sprühverfahrens sowie Fotos von beschichteten Packungsstücken mit gleicher Beladung ($0,48 \text{ gÜberzug/gPackung}$) hergestellt nach dem Tauch- (links) bzw. Sprühverfahren (rechts)

Nach der Einstellung einer regelmäßigen Beschichtung war es anschließend möglich, die Reaktionskinetik zuverlässig zu bestimmen. Langzeitmessungen über einen Zeitraum von 7 Tagen haben gezeigt, dass die Stabilität und Aktivität des immobilisierten Enzyms (Lipase CALB) durch die Umstellung des Herstellungsverfahrens von der Tauch- zur Sprühbeschichtung nicht beeinträchtigt wird [233].

5.2.2 Verfahren zum vereinfachten Katalysatorwechsel

Entwicklung des in situ Beschichtungsverfahrens

Der erste Ansatz zur Durchführung der Beschichtung innerhalb der Kolonne bestand darin, mit Hilfe eines Gastroms einen Flüssigkeitsinhalt von reagierendem Sol auf den Packungen einzustellen, der schließlich als Beschichtung aushärtet. Um die Gelierungszeitpunkt zu verzögern und eine gleichbleibende Verarbeitung des Sols zu ermöglichen, kann das Sol gekühlt werden. Trotz Belastungen oberhalb des Staupunkts bildeten sich auf den Packungen unregelmäßige Strömungsformen (Rinnsale) aus, die in ungleichmäßig verteilten Beschichtungen resultierten. In Tomographie Studien von Janzen et al. konnte für viskose Flüssigkeiten in Packungskolonnen ein ähnliches Verhalten in den Strömungsformen beobachtet werden [252].

Der Schlüssel zu einer gleichmäßigen Verteilung des Sols auf den Packungen war das Fluten der Kolonne mit reagierendem Sol. Durch die kontinuierliche Zugabe von Sol bei gleichzeitiger

Aufstauung im Gegenstrom mit Luft baut von unten nach oben eine Sprudelschicht von Sol auf den Packungen aus, die dafür sorgt, dass das Sol gleichmäßig verteilt wird. Sobald die Sprudelschicht das Ende der reaktiven Zone erreicht hat, kann die Gas- und Flüssigkeitszufuhr abgestellt werden und das Sol fließt nach unten in den Sumpfbehälter ab. Der Flüssigkeitsfilm wird mit einem Luftstrom bei 35 °C (T_{in}) getrocknet und härtet als biokatalytisch aktive Xerogel Schicht auf den Packungen aus. In Abbildung 5-8 ist der Aufbau der Rektifikationskolonne während der in situ Beschichtung sowie das Vorgehen des Beschichtungsverfahrens schematisch dargestellt.

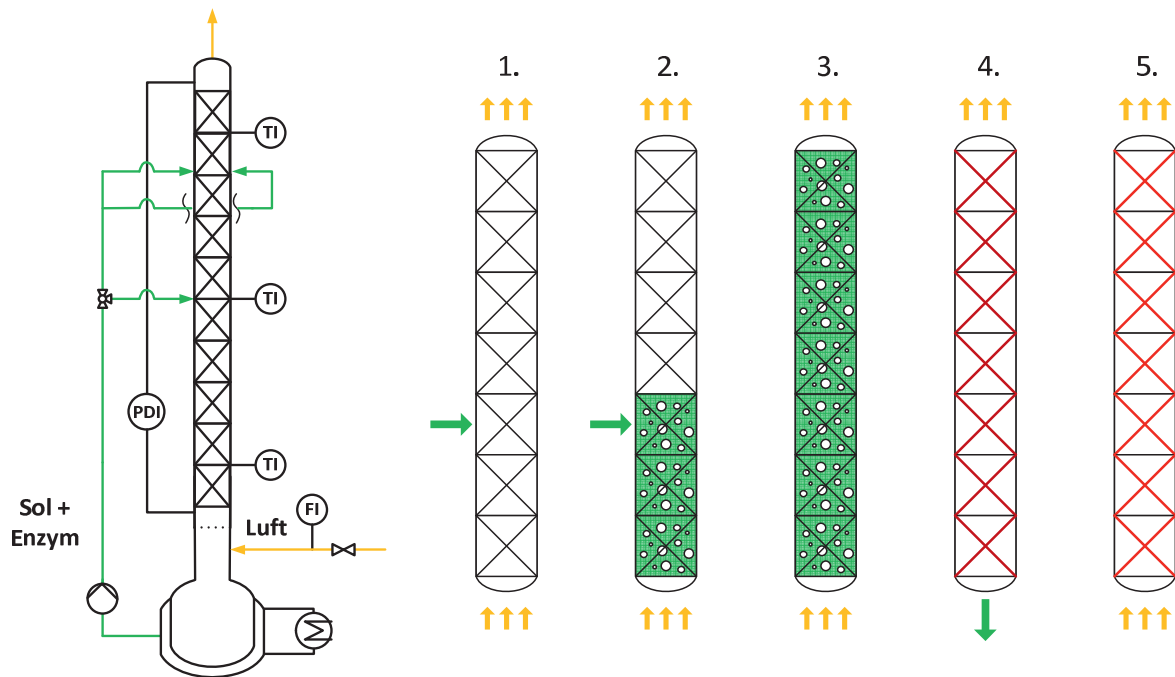


Abbildung 5-8 - Aufbau (links) und Durchführung (rechts) der in situ Beschichtung in der Rektifikationskolonne (schematisch). Erläuterungen zur Durchführung: 1. Gas- und Flüssigkeitsbelastung (Sol = grün, Luft = gelb) werden oberhalb der Flutgrenze eingestellt, 2. Die Kolonne flutet und eine Sprudelschicht baut sich auf, 3. Das Sol wird nach Bedarf bis zum Ende der reaktiven Zone zugeführt, 4. Die Zugabe von Luft und Sol wird gestoppt. Das Sol fließt nach unten ab, 5. Ein Luftstrom bei 35 °C sorgt für die Trocknung der beschichteten Packungen

Mit diesem Verfahren konnten die Packungen innerhalb der Kolonne erfolgreich beschichtet werden. Abbildung 5-9 zeigt die Beladung der einzelnen Packungssegmente mit Beschichtung für die gesamte Betthöhe von 720 mm.

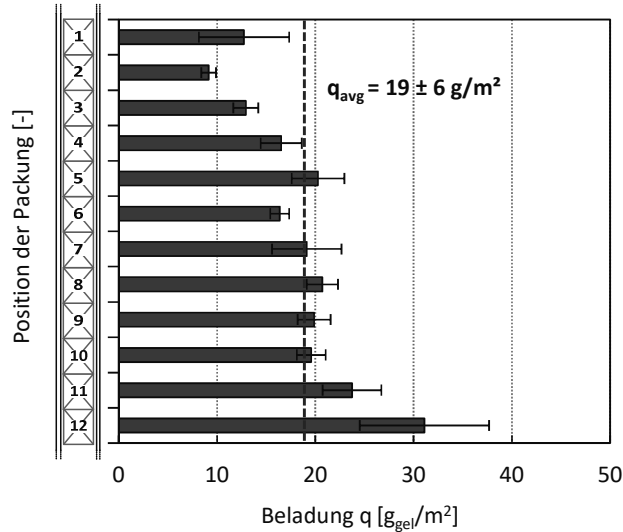


Abbildung 5-9 - Oberflächenspezifische Beladung der Packungselemente mit Beschichtung hergestellt nach dem in situ Beschichtungsverfahren nach einem Beschichtungsdurchlauf, Mittelwert \pm SD ($n = 2$), die mittlere Beladung aller Packungselemente aus zwei Beschichtungsversuchen beträgt $19 \pm 6 \text{ g/m}^2$, Mittelwert \pm SD ($n = 24$), Betthöhe = 720 mm

Die Beschichtung ist über die gesamte Höhe des Packungsbetts gleichmäßig und reproduzierbar verteilt. Die durchschnittliche Beladung beträgt $19 \pm 6 \text{ g Gel pro m}^2$ Packungsoberfläche (basierend auf der Beladung von allen Elementen in zwei Beschichtungsversuchen, $n = 24$). Der leicht nach unten zunehmende Trend in der Beladung wird vermutlich durch den Ablauf des Sols in den Sumpfbehälter verursacht. Über den Querschnitt der Kolonne wird das Sol beim Fluten sehr gleichmäßig verteilt, was sich positiv auf die radiale Verteilung des Gels auswirkt (Abbildung 5-10).

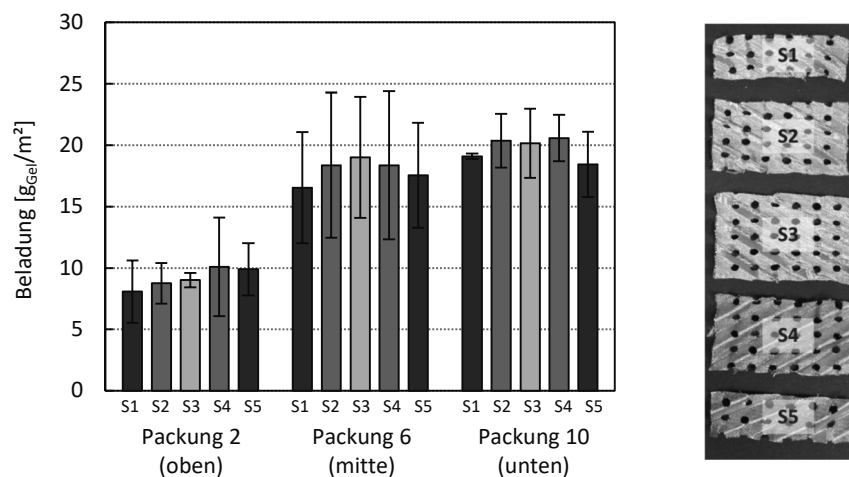


Abbildung 5-10 - Radiale Verteilung der katalytischen Beschichtung für drei Packungselemente aus dem oberen, mittleren und unteren Teil des Packungsbetts nach einfacher Beschichtung im in situ Verfahren, Mittelwert \pm SD ($n = 2$); rechts im Bild sind die einzelnen Packungslagen eines Elements gezeigt.

Innerhalb eines Packungselements betragen die Abweichung der Beladung der einzelnen Packungslagen absolut zwischen $0,7 - 2,3 \text{ g}_{\text{Gel}}/\text{m}^2$, was einer relativen Abweichung $< 10 \%$

entspricht. Mit dem in situ Verfahren wird die Beschichtung also sowohl über die Höhe als auch den Querschnitt der Kolonne zufriedenstellend verteilt.

In Langzeitexperimenten über einen Zeitraum von 4 Wochen konnte gezeigt werden, dass die Aktivität und Stabilität der katalytischen Beschichtung durch das in situ Verfahren im Vergleich zu vorherigen Beschichtungsverfahren nicht beeinträchtigt ist, so dass die in situ beschichteten Packungen für die Reaktivrektifikation eingesetzt werden konnten. Vor dem Versuch wurden die Packungen in situ mit Ethylbutyrat und deionisiertem Wasser gewaschen, um nicht abreagierte Sol Bestandteile und Lösungsmittelreste zu entfernen. Während des Waschvorgangs wurden 20 % der ursprünglichen Gelmasse abgewaschen, was sehr gut mit den Werten aus den Stabilitätstest übereinstimmt und für einen gründlichen Waschschrift spricht (siehe Abbildung 5-22). In dem Versuch zur Reaktivrektifikation wurde im Satzbetrieb die kinetische Racematspaltung von (*R/S*)-2-Pentanol mit Ethylbutyrat durchgeführt und vergleichbare Ausbeuten erreicht wie zuvor in Versuchen mit ähnlichen Katalysatorbeladungen. Um den in situ Prozess abzuschließen, wurden die Beschichtungen nach dem Versuch durch Fluten mit Natronlauge von den Packungen entfernt. Während der gesamten Prozessdauer (Beschichten, Reaktivrektifikation, Abwaschen), war die Gewebepackung in der Kolonne installiert. *Somit bietet das in dieser Arbeit entwickelte in situ Beschichtungsverfahren eine Möglichkeit, den Katalysator ohne Ausbau der Packungen zu erneuern, um beim Einsatz von weniger stabilen Katalysatoren wie z.B. Enzymen die Prozessstandzeiten zu verlängern* (Abbildung 5-11). Darüber hinaus kann mit dem in situ Verfahren prinzipiell jede Art von Packung oder auch Füllkörper in eine katalytisch aktive Struktur verwandelt, vorausgesetzt die Stabilität auf den Einbauten ist gewährleistet. Deswegen wurde die Haftung der Überzüge auf den Gewebepackungen im Folgenden näher untersucht und die Stabilität der Beschichtung auf verschiedenen Strukturen getestet (siehe Abschnitt 5.2.3).

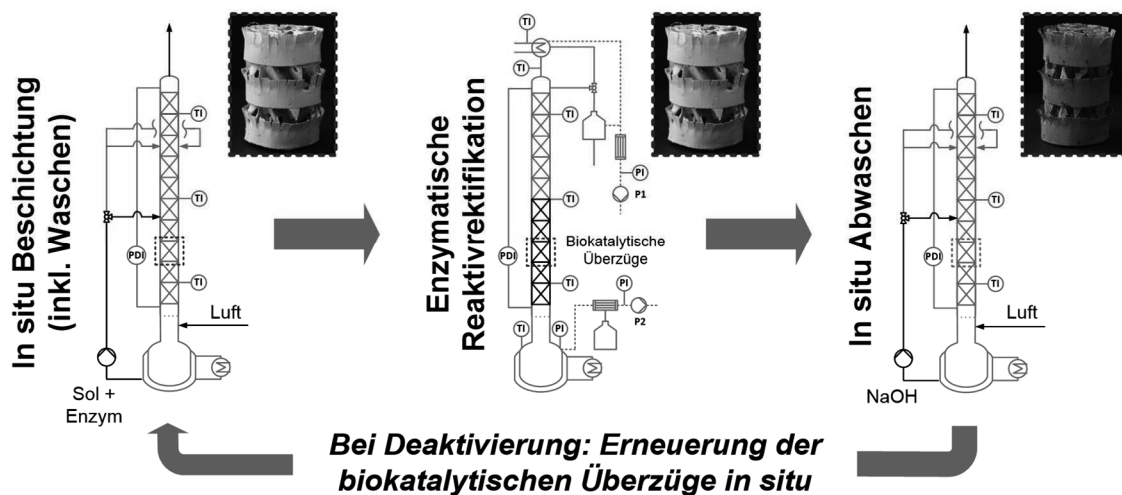


Abbildung 5-11 - Schematische Darstellung des in situ Überzugverfahrens, das in Packungskolonnen einen Katalysatorwechsel ohne Ausbau der Packungen ermöglicht.

Nach der erfolgreichen Umsetzung des in situ Konzepts wurde die Methode weiter verfeinert. Die Verzögerung der Gelierungszeit ist wesentlich für möglichst gleichbleibende Bedingungen bei der Verarbeitung des Sols und kann über die Temperatur des Sols und die Katalysatorkonzentration beeinflusst werden. Anstatt das Sol zu kühlen, wurde die Katalysatorkonzentration auf 25 % der Standardmenge reduziert. Mit dieser Katalysatormenge kann die Gelierungszeit soweit verzögert werden, dass das Sol bei Raumtemperatur eingesetzt und somit Energie eingespart werden kann. Auch das Abwaschen der Beschichtung kann bei Raumtemperatur durchgeführt werden, allerdings muss dann Natronlauge mit einer Konzentration > 2 M eingesetzt werden. Abbildung 5-12 zeigt die Ergebnisse von verschiedenen in situ Abwaschversuchen. Mit zunehmender Konzentration der Natronlauge sowie steigender Temperatur wird der Abwaschvorgang verbessert. Um sicher zu gehen, dass die Beschichtung vollständig abgewaschen wird, wurde der Abwaschvorgang schließlich durch 5-faches Fluten der Kolonne mit 2 M Natronlauge bei 60 °C durchgeführt.

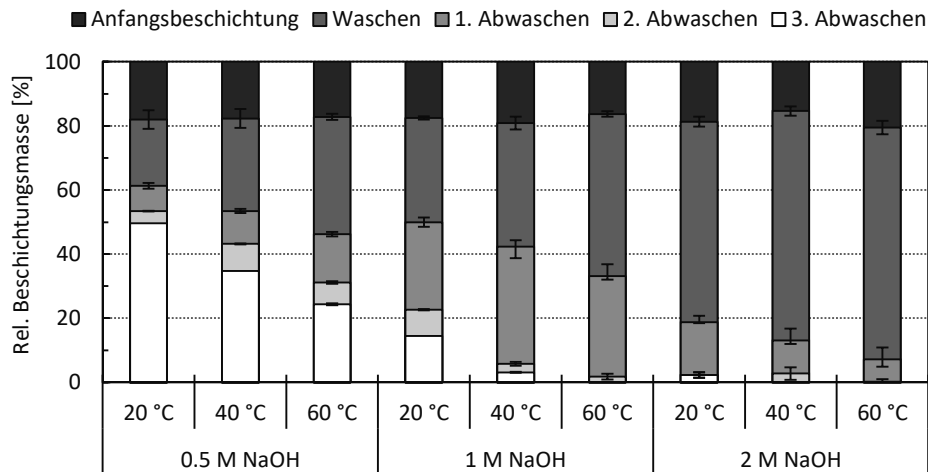


Abbildung 5-12 - Beschichtungsmasse nach unterschiedlicher Anzahl an Waschküchungen. Für den initialen Waschküchschritt wurde Ethylbutyrat bei 60°C verwendet, beim Abwaschen Natronlauge (NaOH). Die Sprudelschicht wurde für 1 min auf den Packungen gehalten. Die Anfangsbeladung der Packungen lag bei $97 \pm 41 \text{ g/m}^2$ (4-fach Beschichtung).

Durch das Fluten der Kolonne mit reagierendem Sol wird nicht nur die Packung, sondern der gesamte Innenraum der Kolonne mit einer Silika Beschichtung versehen. Da das Silika Gel schlecht an glatten Oberflächen wie der Kolonnenwand haftet, wurden zusätzliche Gewebelagen an der Kolonnenwand installiert, um die Stabilität der Beschichtung und gleichzeitig die katalytische Oberfläche zu erhöhen. Mit Hilfe der Wandabdeckungen kann die Beschichtung an der Kolonnenwand stabilisiert werden, was an der erhöhten Beladung und der höheren Reproduzierbarkeit zu erkennen ist (Abbildung 5-13).

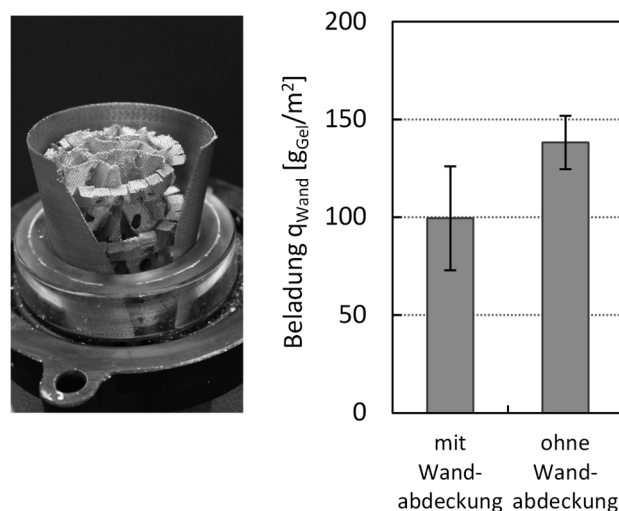


Abbildung 5-13 - Installation der Gewebelagen als Wandabdeckung (links) und Beladung der Kolonnenwand mit Beschichtung mit und ohne Wandabdeckung (rechts)

Außerdem begünstigen die Wandabdeckungen den Abfluss des Sols in den Sumpfbehälter, wodurch der nach unten zunehmende Trend in der Beladung abgeschwächt werden konnte

(Unterschied zwischen minimal und maximal beladenem Packungselement $q_{\max} - q_{\min} = 31 \text{ g/m}^2$ verglichen mit 62 g/m^2 für das beste vorherige Ergebnis). Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass der Anteil der Kolonnenwand an der Gesamtoberfläche der Packungen geringer ausfällt je größer die Kolonne ist. Bei dem Aufbau aus dieser Arbeit ($d_{i,\text{column}} = 45 \text{ mm}$, $a_{\text{Packung}} = 500 \text{ m}^2/\text{m}^3$) liegt der Anteil der Kolonnenwand bei 15 % der Gesamtoberfläche. Für größere Kolonnen wird die Zunahme der katalytischen Oberfläche durch die Kolonnenwand eher vernachlässigbar sein, wobei der stabilisierende Effekt der Wandabdeckung als Vorteil bestehen bleibt.

Beladung und Position der reaktiven Zone

Die Verwendung von Taschenstrukturen als katalytische Packungen hat den entscheidenden Nachteil, dass jegliche Änderung der reaktiven Zone mit einem zeit- und arbeitsintensiven Umbau der Kolonne verbunden ist. Aus diesem Grund werden Prozessparameter der reaktiven Zone wie Position, Menge und Art des Katalysators nicht variiert, obwohl gezeigt wurde, dass eine Anpassung dieser Größen durchaus zu effizienteren Prozessen führen kann [62]. Mit der in dieser Arbeit vorgestellten in situ Beschichtungsmethode sind Änderungen in der reaktiven Zone der Kolonne möglich geworden, was zur Flexibilität des Prozesses beiträgt.

Die Beladung der Packungen mit katalytischer Beschichtung kann erhöht werden, indem das abfließende Sol rezirkuliert wird und erneut für einen Beschichtungsvorgang verwendet wird. Mit unterschiedlicher Anzahl an Beschichtungsvorgängen kann die Beladung der Packungselemente mit guter Reproduzierbarkeit kontrolliert werden.

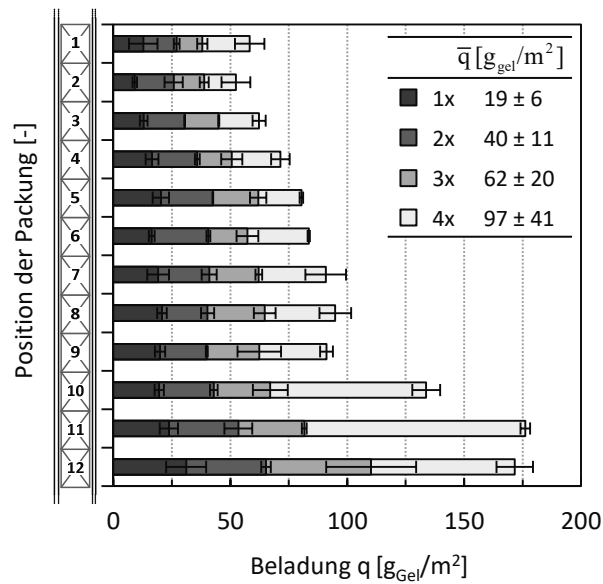


Abbildung 5-14 - Oberflächenspezifische Beladung der Packungselemente mit katalytischer Beschichtung nach ein bis vier Beschichtungsdurchläufen (Betthöhe = 720 mm, n = 2). Die Tabelle zeigt die durchschnittliche Beladung und die Standardabweichung von allen Packungen in zwei Beschichtungsversuchen.

Bei allen Beschichtungsversuchen ist ein nach unten zunehmender Trend in der Beladung erkennbar, der mit steigender Anzahl an Beschichtungsdurchgängen verstärkt wird. Ein Grund ist wahrscheinlich der Abfluss des Sols nach dem Fluten der Kolonne. Das abfließende Sol sammelt sich bevorzugt an den Kontaktpunkten der Packung und führt zu einer Verengung des Querschnitts, was den Abfluss des Sols nach unten hin behindert. Dieser Effekt wird durch die zunehmende Viskosität des reagierenden Sols begünstigt, womit vor allem den Anstieg in der Beladung während der Beschichtungsdurchgänge 3 und 4 im unteren Teil der Kolonne erklären werden kann. Der ungleichmäßige Abfluss des Sols deckt sich auch mit den größeren Abweichungen in der Beladung für die unteren Packungssegmente und mit steigender Anzahl an Beschichtungsdurchgängen.

Die ungleichmäßige Verteilung der Beschichtung kann Fehlverteilungen der Dampf- und Flüssigkeitsströme verursachen, was wiederum zu Einschränkungen in der Trenneffizienz und schwankenden Bedingungen für die Reaktion führt. Die ungleiche Verteilung wird hauptsächlich durch die sich verändernde Viskosität des Sols beeinflusst, weil diese (a) den nach unten zunehmenden Anstieg in der Beladung begünstigt, (b) die Reproduzierbarkeit durch Unterschiede im Fließverhalten verringert und (c) das Prozessfenster zur Verarbeitung des Sols einschränkt. Der zeitliche Anstieg der Viskosität wird durch die Reaktionsrate der Sol-Gel Reaktion bestimmt, welche durch Anpassung der Katalysatorkonzentration (NaF) und Temperatur eingestellt bzw. verzögert werden kann. Mit geringerer NaF Konzentration (25 % der Standardmenge NaF) und zusätzlicher Kühlung kann die Viskosität des Sols annähernd

konstant gehalten und das Zeitfenster zur Verarbeitung von < 10 min auf 210 min erweitert werden.

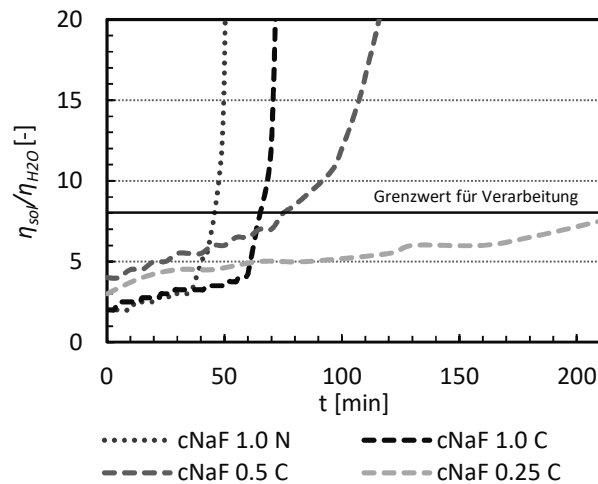


Abbildung 5-15 - Viskositätsänderung während der Sol-Gel Reaktion (N = non cooled, C = cooled); die Werte wurden auf die Viskosität von Wasser bei entsprechender Temperatur normalisiert.

Mit einer verlangsamt Sol-Gel Reaktion konnten schließlich deutlich gleichmäßigere Beschichtungen hergestellt werden. In Tabelle 5-4 sind die Ergebnisse der Beschichtungsversuche (4x in situ) mit verschiedenen Katalysatorkonzentrationen zusammengefasst. Die Standardabweichung der Beladung der einzelnen Packungssegmente konnte von 41 g/m^2 für das Standardgel um mehr als 58 % auf 17 g/m^2 für Gele mit reduzierter Katalysatormenge ($0.25 \times$ der Standardmenge NaF) verringert werden. Die Standardabweichung der Beschichtung mit $0,25x$ NaF Menge lagen unterhalb der Standardabweichung für die 3-fache Beschichtung mit der Standardmenge NaF (Tabelle in Abbildung 5-14).

Tabelle 5-4 - Durchschnittliche Beladung und Standardabweichung der in situ beschichteten Packung mit jeweils unterschiedlichen Mengen des Sol-Gel Katalysators NaF (1x NaF = Standardmenge, Mittelwert SD, basierend auf allen Packungselementen aus zwei Beschichtungsversuchen, $n = 24$) sowie Differenz zwischen minimal und maximal beladenem Packungselement innerhalb eines Packungsbetts ($n = 2$), der Beschichtungsvorgang wurde vier Mal wiederholt.

	$\bar{q} \left[\frac{\text{g}_{\text{gel}}}{\text{m}^2} \right]$	$q_{\text{max}} - q_{\text{min}} \left[\frac{\text{g}_{\text{gel}}}{\text{m}^2} \right]$
1x NaF	97 ± 41	124 ± 7
0,5x NaF	85 ± 29	104 ± 15
0,25x NaF	72 ± 17	62 ± 2

Die verbleibenden Schwankungen in der Beladung über dem gesamten Packungsbett werden wahrscheinlich durch das Abfließen des Sols verursacht, was bei dieser Methodik unvermeidbar ist. Der Einfluss von unterschiedlichen Stärken der Beschichtung auf die

Enzymaktivität wird im folgenden Abschnitt 5.2.3 unter *Stofftransport innerhalb der katalytischen Beschichtung* behandelt. Des Weiteren werden auch die Trenneigenschaften und der Druckverlust von der Beladung der Packung beeinflusst. Bei diesen Versuchen wurde das Sol mit der reduzierten Katalysatormenge (0,25 x NaF) verwendet. Die Ergebnisse zur Hydrodynamik und Trenneffizienz der beschichteten Packungen werden umfassend in Abschnitt 5.2.3 unter *Hydrodynamik und Trenneffizienz der katalytisch beschichteten Packung* diskutiert.

Neben der Beladung kann mit dem in situ Beschichtungsverfahren auch die Länge der reaktiven Zone angepasst werden, indem die Gas- und Flüssigkeitsbelastung kontrolliert wird. Sobald das Ende der reaktiven Zone erreicht ist, wird die Zufuhr des Sols und des Luftstroms abgestellt und das Sol fließt in den Sumpfbehälter ab. Auf diese Weise wurde die reaktive Zone bereits auf Längen von 360 mm und 720 mm eingestellt. Das untere Ende der reaktiven Zone ist für diesen Aufbau auf die untere Packung festgelegt, weil das Sol nach unten abfließt. Um die Position freier zu wählen, müssten zusätzliche Flüssigkeitssammler in der Kolonne installiert werden, von denen das Sol abgepumpt und zurückgeführt werden kann. Als Flüssigkeitssammler könnte beispielsweise ein konventioneller Glockenboden dienen, wie er auch bei der Implementierung des Verfahrens in bestehenden Kolonnen vorgestellt wird (Abschnitt *Implementierung in bestehenden Kolonnen*).

Verbrauch von Sol

Da bei der in situ Beschichtung die gesamte Kolonne geflutet wird, wurde der Verbrauch an Sol und entsprechend an Enzymlösung genauer analysiert. Der Verbrauch wird durch die minimale Flüssigkeitsmenge bestimmt, die zum Fluten der Kolonne benötigt wird. Diese Menge kann durch die Gas- und Flüssigkeitsbelastung angepasst werden. So kann der Sol Verbrauch durch Erhöhung der Gasbelastung von F-Factor 1,5 Pa^{0,5} auf 2,1 Pa^{0,5} um 20 % reduziert werden, was am geringeren Flüssigkeitsinhalt beim Fluten zu erkennen ist (Abbildung 5-16). Um den Sol Verbrauch weiter zu reduzieren, kann das Fluten bei geringerer Flüssigkeitsbelastung durchgeführt werden. Dann müsste allerdings eine Gasbelastung höher als 2.1 Pa^{0,5} eingestellt werden, was mit dem beschriebenen Aufbau nicht möglich ist.

Wenn höhere Beladungen aufgetragen werden sollen, kann der Überschuss an Sol für weitere Beschichtungsvorgänge verwendet werden, was zu erheblichen Einsparungen im Sol Verbrauch führt. Daher ist die Zeit zum Fluten der Kolonne ein weiterer entscheidender Parameter, um den Sol Verbrauch zu reduzieren. Die Zeit zum Fluten kann auch über die Gas- und Flüssigkeitsbelastung eingestellt werden. Für eine konstante Flüssigkeitsbelastung steigt

die Sprudelschicht mit steigender Gasbelastung schneller an und die Zeit zum Fluten kann in dem untersuchten Bereich um fast 2 min verkürzt werden (Abbildung 5-16). Durch die Wiederverwendung des Sols kann der Verbrauch deutlich reduziert werden. Beispielsweise verringert ein weiterer Beschichtungsdurchlauf mit demselben Ansatz den Sol Verbrauch um mehr als 54 % (gemessen in Sol Volumen pro Beschichtungsmasse auf der Packung). Außerdem führt der intensive Gas/Flüssigkeitskontakt während des Flutens zu einer beschleunigten Gelierungsreaktion. Durch kürzere Zeiten beim Fluten wird daher die Gelierung verzögert, wodurch stabilere Bedingungen zur Verarbeitung des Sols geschaffen werden.

Für eine bestimmte Gas- und Flüssigkeitsbelastung (F-Faktor = 2,1 Pa^{0,5}, Flüssigkeitsbelastung $q_L = 17 \text{ m}^3\text{m}^{-2}\text{h}^{-1}$) wurde der Sol Verbrauch bestimmt und mit den anderen Beschichtungsmethoden aus dieser Arbeit, der Tauch- und der Sprühbeschichtung, verglichen. Für dieselbe Beladung von 97 g_{Gel} pro m² Packungsoberfläche wurde bei der in situ Methode im Vergleich zur Sprühbeschichtung etwa 72 % weniger Sol benötigt (Abbildung 5-16).

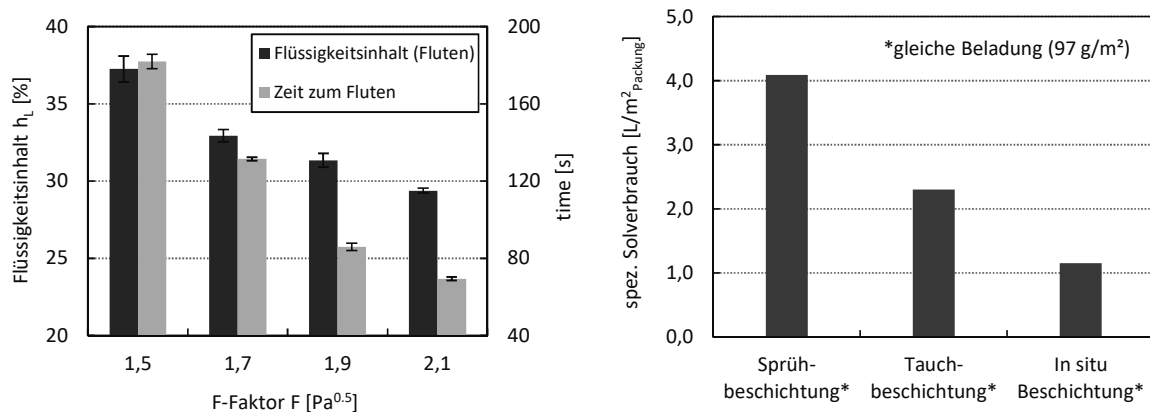


Abbildung 5-16 – Links: Flüssigkeitsinhalt beim Fluten und benötigte Zeit zum Fluten der gesamten Kolonne (Betthöhe = 720 mm), Flüssigkeitsbelastung $17 \text{ m}^3\text{m}^{-2}\text{h}^{-1}$ ($n = 2$). Die Messungen wurden mit einer wässrigen 40 wt% PEG 400 Lösung durchgeführt. Mit PEG wurde die Viskosität auf einen mit dem Sol vergleichbaren Wert bei derselben Temperatur eingestellt. Rechts: Spezifischer Sol Verbrauch pro m² Packungsoberfläche bei gleicher Beladung der Packungen mit Beschichtung (97 g/m²). Der Verbrauch bei der in-situ Beschichtung bezieht sich auf einen Versuch mit 4 Beschichtungsdurchläufen (4x in situ).

Gleichwohl hängen die Einsparungen sehr stark von den Rückführungsraten des Sols ab. Je öfter das Sol für einen weiteren Beschichtungsdurchgang zurückgeführt wird, desto geringer ist der Verbrauch an Sol. Für die angegebene Beladung von 97 g/m² wird der in situ Beschichtungsvorgang vier Mal mit demselben Solansatz wiederholt. Wenn geringere Beladungen gefordert sind und keine Rückführung des Sols benötigt wird, erhöht sich der Sol Verbrauch entsprechend. Der Sol Verbrauch kann in diesem Fall nur verringert werden, wenn

der Aufbau höhere Gasbelastungen erlaubt und dadurch der Flüssigkeitsinhalt in der Kolonne verringert werden kann.

Implementierung in bestehenden Kolonnen

Der große Vorteil der in situ Beschichtungsmethode ist die Einfachheit des Aufbaus. Auch wenn die Kolonne für diese Methode apparativ erweitert werden muss, sind die Anlagenteile weder hochspezialisiert noch unkonventionell, sodass die Investitionskosten eher geringer ausfallen werden. Als zusätzliche Apparateile werden hauptsächlich Pumpen und Kompressoren benötigt, um das Sol zu fördern und einen Luftstrom einzustellen. Das Innere der Kolonne kann unverändert bestehen bleiben, abgesehen von Seitenanschlüssen für die Zu- und Abfuhr von Sol sowie einen Anschluss für Druckluft. Das Sol kann an einer beliebigen Stelle der katalytischen Zone zugeführt werden, weitere Anschlüsse entlang der Kolonne ermöglichen eine Anpassung der Position. Messungen des Druckverlusts dienen dazu, die Höhe der Sprudelschicht und entsprechend der reaktiven Zone zu bestimmen. Als Flüssigkeitssammler für das abfließende Sol könnte ein Glockenboden mit seitlichen Wehren dienen, von dem das Sol abgepumpt werden kann. Um die Sol Reste abzuwaschen, wird der Boden anschließend mit Natronlauge gewaschen. Eine schematische Darstellung des beschriebenen Aufbaus ist in Abbildung 5-17 gezeigt.

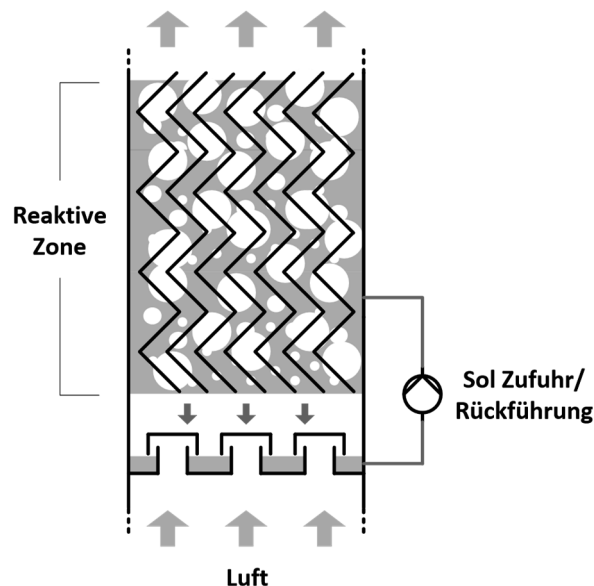


Abbildung 5-17 - Schematische Darstellung des in situ Beschichtungsverfahrens in bestehenden Rektifikationskolonnen

Standardmäßig werden Rektifikationskolonnen aus Edelstahl gefertigt, wodurch eine sehr gute Beständigkeit gegenüber den verwendeten Gelbestandteilen sowie der Natronlauge gewährleistet ist [253]. Sensible Messtechnik sollte beim Beschichtungsverfahren entfernt

werden bzw. kurz ober- oder unterhalb der reaktiven Zone positioniert werden, um Beschädigungen zu vermeiden. Diese Methode bietet gegenüber bisherigen Konzepten von katalytischen Packungen zahlreiche vermeintliche Vorteile, die allerdings von Anwendern aus der industriellen Produktion im Detail geprüft werden sollten.

5.2.3 Charakterisierung der biokatalytischen Sol-Gel Beschichtung

Morphologie

Die Porenstruktur der Sol-Gel Beschichtung hat einen entscheidenden Einfluss auf die Diffusion der Reaktionskomponenten in der Schicht, die räumliche Anordnung des Enzyms und die Haftung des Überzugs auf den Gewebepackungen und somit auf die Produktivität des Katalysators. Daher wurden die in dieser Arbeit entwickelten biokatalytischen Beschichtungen umfassend mit einer Kombination aus Aufnahmen mit dem Rasterelektronenmikroskop (REM) und verschiedenen Methoden zur Porenanalyse analysiert. Außerdem wurde der Einfluss des Herstellungsverfahrens auf die Struktur der Beschichtung untersucht. Die Ergebnisse der Porenanalyse sind in Tabelle 5-5 zusammengefasst.

Tabelle 5-5 - Zusammenfassung der Ergebnisse der Porenanalyse mittels Hg- porosimetrie und Gasadsorption/-desorption mit N₂ und CO₂ für katalytische Beschichtungen, hergestellt nach unterschiedlichen Verfahren: Tauchbeschichtung (DC - dip coating), Sprühbeschichtung (SC - spray coating) und dem in situ Verfahren (4x beschichtet)

Methode	Hg		N ₂ (d _p ≈ 2 - 50 nm)			CO ₂ (d _p ≈ 1 - 5 nm)		
	V _P mL/g	ρ _{roh} * g/cm ₃	BET A _{sp} m ² /g	BJH d _p nm	V _P mL/g	DR A _{sp} m ² /g	d _p nm	V _P mL/g
DC	0,22	1,07	364,2	2,4	0,23	190,7	1,2	0,07
SC	0,37	0,92	93,6	2,4	0,16	240,9	1,2	0,09
In situ (4x)	0,51	0,82	15,2	2,4	0,07	203,4	1,2	0,08

* berechnet auf Basis des Porenvolumens V_P (Hg- Porosimeter) und der Reindichte der Silika Beschichtung (Monolith: 1,39 ± 0,02 g/cm³ mittels He-Pyknometer)

Alle in dieser Arbeit hergestellten katalytischen Silika Beschichtungen wurden unter Umgebungsbedingungen zu einem Xerogel getrocknet. Durch die Verwendung von Alkoxysilanen wie MTMS mit hydrophoben Seitengruppen (-CH₃) bleibt trotz der auftretenden Kapillarkräfte beim Trocknen der Gele ein gewisser Anteil an Mesoporen erhalten (vgl. *Spring Back* Effekt, Abschnitt 3.5.2). Die Porenanalyse der Tauchbeschichtungen (DC) lieferte im

mesoporösen Bereich ein BJH Porenvolumen von 0,23 ml/g und eine BET Oberfläche von 364 m²/g (Tabelle 5-5), was mit vergleichbaren MTMS/TMOS Gele von Reetz et al. annähernd übereinstimmt ($V_p = 0,12$ ml/g, $A_{sp} = 412$ m²/g). Darüber hinaus besitzen die Beschichtungen aus dem Tauchverfahren einen gewissen Anteil an Mikroporen mit einem BJH Porenvolumen von 0,07 mL/g und einer BET Oberfläche von 191 m²/g.

Der Einfluss der Herstellungsmethode auf die Porenstruktur ist gerade im Bereich der Mesoporen sehr deutlich zu erkennen. Für die Beschichtungen aus dem Sprühverfahren und dem in situ Verfahren fällt das Porenvolumen und Oberflächen deutlich geringer aus (vgl. Tabelle 5-5, SC: $V_p = 0,16$ ml/g, $A_{BET} = 93,6$ m²/g und in situ: $V_p = 0,07$ ml/g, $A_{BET} = 15,2$ m²/g.). Ein möglicher Grund für die unterschiedlichen Anteile an Mesoporen sind die unterschiedlichen Trocknungsraten, die mit den Beschichtungsmethoden einhergehen. Bei der Sprühtrocknung verdampft ein Teil des Lösungsmittels bereits durch die Versprühung des Sols in der Düse. Außerdem verdampft das Lösungsmittel bei der Zwischentrocknung der dünn aufgetragenen Sprühschicht schneller als bei der Trocknung im Tauchverfahren. Dies führt zur Ausbildung von verdichteten Schichten innerhalb der Beschichtung, wie auf den REM Aufnahmen zu erkennen ist (Abbildung 5-18c, d). Im Tauchverfahren wird hingegen einmal getrocknet, wodurch nur die oberste Schicht beim Trocknen verdichtet wird und die darunter liegende Porenstruktur im Vergleich deutlich gleichmäßiger ausfällt (Abbildung 5-18a, b). Beim in situ Verfahren fällt die Trocknungsrate erneut anders aus, da bei der Trocknung ein erwärmter Luftstrom ($T_{in} = 35^{\circ}\text{C}$) verwendet wird und dieser einen Teil des Lösungsmittels austrägt. Die Ausbildung einer Sprudelschicht sorgt außerdem dafür, dass die Struktur dieser Beschichtung deutlich ungleichmäßiger ausfällt als im Sprühverfahren (Abbildung 5-18e). Auffällig sind vor allem die Öffnungen an den Oberflächen im Bereich zwischen 0,2 – 1,2 μm , die vermutlich durch den Luftstrom in der Sprudelschicht zustande kommen (Abbildung 5-18f).

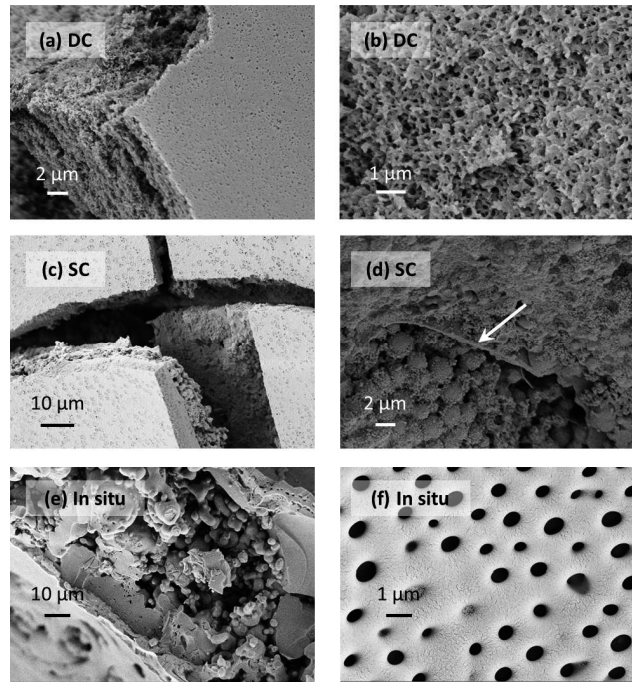


Abbildung 5-18 - REM Aufnahmen von katalytischen Beschichtungen, hergestellt nach unterschiedlichen Verfahren: Tauchbeschichtung (DC - dip coating), Sprühbeschichtung (SC - spray coating) und dem in situ Verfahren (4x beschichtet)

Die Sorptionsmessungen mit CO_2 ergeben für alle drei Herstellungsverfahren in etwa gleich große BJH Porenvolumina um $0,08 \text{ ml/g}$ und BET Oberflächen um $210 \text{ m}^2/\text{g}$. Das lässt darauf schließen, dass die Mikroporen im Gegensatz zu den Mesoporen durch das Beschichtungsverfahren kaum verändert werden. Die Struktur der Mikroporen wird eher durch die Sol-Gel Reaktion an sich und die verwendete Formulierung beeinflusst, während die meso- und makroporösen Strukturen verstärkt auch durch das Beschichtungsverfahren bzw. die Trocknung beeinflusst werden. Die für alle Beschichtungen vergleichbare Mikroporosität könnte ein Grund für die erhöhte Stabilität des Enzyms sein, welches bei einer Molekülgröße von wenigen Nanometern die Poren im mikroporösen Bereich sehr gut ausfüllt und somit sterisch von der umgebenden Matrix stabilisiert sein könnte [174]. Dieser Zusammenhang wurde bereits bei der Immobilisierung von anderen Enzymen in mesoporösen Materialien beschrieben [254,255].

Um den Einfluss des Herstellungsverfahrens abschließend zu klären, wurden die Beschichtungen mit einem Hg-Pososimeter analysiert (Tabelle 5-5). Mit dieser Methode lässt sich im Vergleich zu den Sorptionsmessungen ein größerer Porenbereich mit Porendurchmesser d_{Poren} zwischen $0,005 - 10 \text{ µm}$ abdecken. Abbildung 5-19 zeigt die kumulative Auftragung der Porengrößenverteilung in den unterschiedlich hergestellten Beschichtungen. Die mit dem in situ Verfahren hergestellten Beschichtungen weisen im Vergleich zu den anderen Beschichtungen einen deutlich höheren Anteil an Makroporen ($0,5 - 10 \text{ µm}$) auf. Dieser

Unterschied deckt sich sehr gut mit den REM-Aufnahmen in Abbildung 5-18. Die zu erkennenden Hohlräume liegen im Größenbereich zwischen 0,5 – 10 μm , die auch in der Auftragung der Porengrößenverteilung zu erkennen sind.

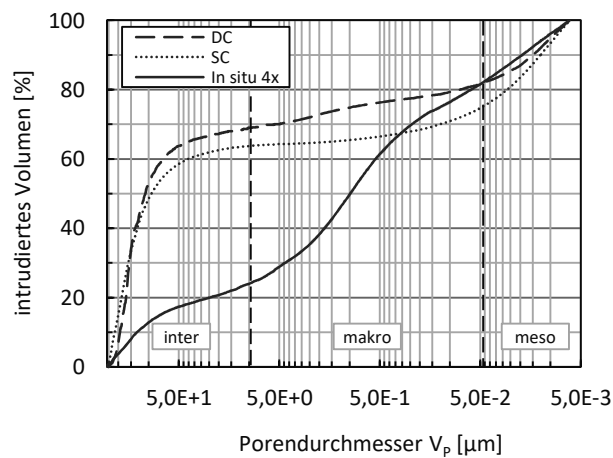


Abbildung 5-19 - Hg Porosimetrie Analyse von katalytischen Beschichtung, hergestellt nach unterschiedlichen Verfahren: Tauchbeschichtung (DC - dip coating), Sprühbeschichtung (SC - spray coating) und dem in situ Verfahren (4x beschichtet)

Der Anteil an Makroporen (0,05 – 10 μm) liegt bei der in situ Beschichtung bei 0,38 mL/g, während dieser Anteil bei der Tauch- bzw. Sprühbeschichtung mit Porenvolumen von 0,09 mL/g bzw. 0,11 mL/g annähernd gleich ausfällt. Der höhere Anteil an Makroporen in der in situ Beschichtung wird vermutlich hauptsächlich durch den Luftstrom induziert, wodurch zusätzliche Hohlräume in den Beschichtungen erzeugt werden.

Die Rohdichten der Beschichtungen liegen abhängig von der Herstellungsmethode zwischen 0,8 – 1,1 g/cm³ (Tabelle 5-5). Diese Dichtewerte wurden auf Basis des Porenvolumens aller Poren < 10 μm aus den Daten der Hg Porosimetrie und einer Reindichte des Silika Netzwerks von 1,4 g/cm³ (He Pyknometer) bestimmt. Eine Bestimmung der Dichte über die herkömmliche Methode (Volumenmessung mit Messschieber und Masse über Wiegen) ist aufgrund der starken Rissbildung bei der Trocknung und dem Zerbröseln der Monolithen nicht möglich. Mit Hilfe der Rohdichte und der Annahme, dass die Gewebestruktur der Packung eine ebene Fläche darstellt und beidseitig beschichtet ist, lässt sich eine theoretische Stärke der Beschichtung berechnen, die je nach Beladung zwischen 10 – 170 μm liegt.

Stofftransport innerhalb der katalytischen Beschichtung

Bei der in situ Beschichtung der Packungen kann es entlang der reaktiven Zone zu Schwankungen in der Beladung der Packungselemente kommen (Abbildung 5-14). Inwiefern diese Schwankungen die Reaktionseigenschaften der katalytischen Packung beeinflussen, soll im folgenden Abschnitt beschrieben werden. Mit Hilfe des Sprühverfahrens war es zunächst

möglich, die Stärke der katalytischen Beschichtung auf den Gewebepackungen zu variieren. Anschließend wurde mit den beschichteten Packungsstücken die Anfangsreaktionsgeschwindigkeit bei der enzymatischen Umsetzung von 2-Pentanol mit Ethylbutyrat bestimmt (Abbildung 5-20). Da die tatsächliche Schichtstärke aufgrund der Beschaffenheit des Maschengewebes nicht bestimmt werden kann, wurde eine theoretische Schichtstärke unter der Annahme einer ebenen Fläche mit Hilfe der Masse und der Rohdichte der Beschichtung berechnet (Sprühbeschichtung, $\rho_{\text{roh}} = 0,92 \text{ g/cm}^3$, Umrechnungsfaktor $m_{\text{Packung}} \rightarrow A_{\text{Packung, 2-seitig}} = 40 \text{ cm}^2/\text{g}$). Für diese Versuchsreihe entspricht die Beladung einer Schichtstärke zwischen 8 und 176 μm .

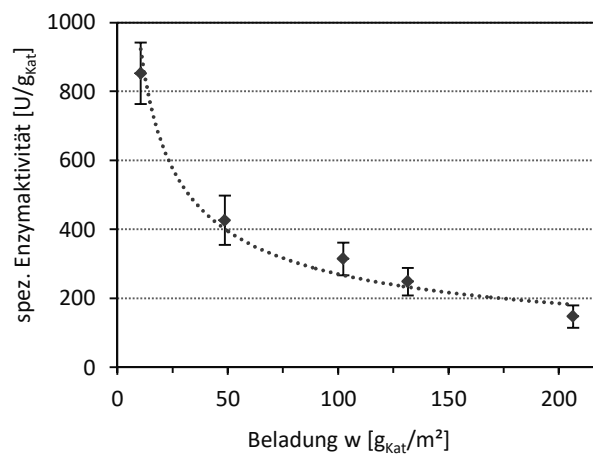


Abbildung 5-20 - Spezifische Enzymaktivität der immobilisierten und als Beschichtung verarbeiteten Lipase CALB in $\text{U}/\text{g}_{\text{Kat}}$ oder $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}_{\text{Kat}}$ in Abhängigkeit der Beladung in g_{Kat} pro m^2 Packungsoberfläche. g_{Kat} ist die Masse der katalytischen Beschichtung. Die Enzymaktivität wurde für die Umesterung 2-Pentanol mit Ethylbutyrat (äquimolar) bei $60 \text{ }^\circ\text{C}$ bestimmt.

Wie Abbildung 5-20 zu entnehmen, nimmt die spezifische Enzymaktivität mit zunehmender Beladung exponentiell ab. Dieser Verlauf ist charakteristisch für eine Diffusionslimitierung, d.h. die Reaktion läuft deutlich schneller ab als der diffusive Stofftransport der Edukte/Produkte durch die Poren der Beschichtung. Je nach Schichtstärke kann es dadurch zu deutlichen Unterschieden in der spezifischen Enzymaktivität kommen. *Um das Reaktionsverhalten besser kontrollieren zu können, ist es bei der Auswahl und Gestaltung des Beschichtungsverfahrens wichtig, eine bestimmte Schichtstärke aufzutragen und die Schwankungen in der Beladung möglichst gering zu halten.* Beispielsweise kann bei der in situ Methode die Beladung innerhalb eines Packungsbetts bis zu 42 % vom Mittelwert abweichen (relative Standardabweichung für 1x NaF, siehe Tabelle 5-4). Entsprechend spiegeln sich diese Schwankungen auch in der Enzymaktivität wider, deren relative Standardabweichung innerhalb eines Packungsbetts mehr als 20 % betragen kann. Inwiefern diese Abweichungen das Verhalten der Reaktivrektifikation beeinflussen, ist aufgrund der überlagerten Vorgänge zur Reaktion und Trennung nur mit Hilfe

einer Simulationsstudie zu klären (siehe Sensitivitätsstudie, Abschnitt 5.4.3 unter *Sensitivitätsanalyse*).

Um eine Aussage darüber zu treffen, ab welcher Schichtdicke eine Limitierung auftritt, wurde der sogenannte Porenwirkungsgrad betrachtet. Dieser beschreibt das Verhältnis aus der Reaktionsgeschwindigkeit mit Porendiffusion r_p und der intrinsischen Reaktionsgeschwindigkeit r_A .

$$\eta = \frac{r_p}{r_A} = \frac{\text{Reaktionsrate mit Porendiffusion}}{\text{intrinsische Reaktionsrate}} \quad (5-3)$$

Für die stationäre, geometrisch eindimensionale Diffusion mit Reaktion gilt [256]:

$$\frac{d}{dx} \left(cD \frac{dx_A}{dx} \right) - r_A = 0 \quad (5-4)$$

mit konstanter Konzentration c und einem konstanten Diffusionskoeffizienten D . Zur Vereinfachung wurde zur Beschreibung der Reaktionsrate r_A eine Reaktion 1. Ordnung angenommen. Die Reaktionsrate hat ein negatives Vorzeichen, weil der Stoff A (hier: Ethylbutyrat) durch die Reaktion verbraucht wird. Zur Bestimmung der intrinsischen Reaktionsrate r_A wurde an dieser Stelle und im Nenner von Gleichung (5-3) jeweils die Aktivitätsmessung bei geringster Schichtstärke zugrunde gelegt. Die Reaktionsrate r_A wurde zur Einheitenkonformität auf die Mantelfläche der aktiven Beschichtung A_M bezogen (Gleichung (5-5)):

$$r_A = A_M \cdot k' \cdot c_A \quad (5-5)$$

Die räumlichen Koordinaten werden nun *auf die äußere Oberfläche der Gelschicht* mit dem Umfang U und der Oberfläche A_{Diff} bezogen. Mit $x_A = c_A/c$ geht Gleichung (5-4) unter den genannten Voraussetzungen über in Gleichung (5-7) (Herleitung siehe Anhang 7):

$$\frac{d^2 c_A}{dx^2} = \frac{U \cdot k'}{D \cdot A_{Diff}} \cdot c_A \quad (5-6)$$

Für die Differentialgleichung zweiter Ordnung gelten die folgenden Randbedingungen:

$$\text{Randbedingung 1: } c = c_0 \quad \text{bei } x = 0$$

$$\text{Randbedingung 2: } dc_A/dx = 0 \quad \text{bei } x = L$$

Zur Übersichtlichkeit wird die Laufrichtung x auf die Schichtstärke L normiert und das Thiele Modul ϕ als dimensionslose Kennzahl eingeführt (Gleichung (5-7)). Außerdem ist bei porösen

Körpern der Diffusionskoeffizient D durch D_{eff} zu ersetzen. Diffusionskoeffizienten, die für poröse Festkörper bestimmt wurden, fallen üblicherweise kleiner aus als der molekulare Diffusionskoeffizient D , da die Beweglichkeit der Moleküle durch die engen Poren behindert wird.

$$\varphi = L \sqrt{\frac{U \cdot k'}{D_{\text{eff}} \cdot A_{\text{Diff}}}} \quad (5-7)$$

Die Auflösung der Differentialgleichung (5-6) mittels Variation der Konstanten führt nach Crank et al. [257] zu:

$$\frac{c_A}{c_{A,0}} = \frac{\cosh\left(\varphi \left(1 - \frac{x}{L}\right)\right)}{\cosh \varphi} \quad (5-8)$$

Der Konzentrationsgradient kann mit Gleichung (5-8) bestimmt werden und wird an der Stelle $x = 0$ ausgewertet. Dieser Ausdruck wird mit der am Porenausgang beobachteten Zunahme der Produkte zu der Reaktionsgeschwindigkeit r_p verknüpft.

$$r_p = \left| -A_{\text{Diff}} \cdot D_{\text{eff}} \frac{dc_A}{dx} \right|_{x=0} \quad (5-9)$$

$$r_p = -A_{\text{Diff}} \cdot D_{\text{eff}} \frac{c_{A,0} \cdot \varphi}{L} \tanh \varphi \quad (5-10)$$

Mit Gleichung (5-10) wurde durch Anpassung an die experimentellen Messwerte für r_p ein effektiver Diffusionskoeffizient $D_{\text{eff}} = 2,5 \cdot 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$ bestimmt. Das Verhältnis der beiden Diffusionskoeffizienten D/D_{eff} beschreibt den sogenannten Diffusionswiderstandsfaktor oder die Tortuosität μ_p , der spezifisch für das Festkörpermaterial ist und unabhängig von dem diffundierenden Substraten. Bei makroskopischen Messungen, wie in dieser Arbeit, muss außerdem die Porosität ε_p des Festkörpers einbezogen werden. Damit wird berücksichtigt, dass der Transport nur durch die Poren und nicht durch den gesamten Feststoff stattfindet [258]. Die Tortuosität schließt alle anderen Effekte ein, wie erhöhte Weglänge, die Interkonnektivität sowie unterschiedliche Porengrößen. Dadurch ergibt sich für das Verhältnis der Diffusionskoeffizienten (Gleichung (5-11)):

$$D = D_{\text{eff}} \frac{\mu_p}{\varepsilon_p} \quad (5-11)$$

Mit einer Tortuosität von 3,6 [256] und einem Lückengrad von 0,34 (diese Arbeit) ergibt sich ein molekularer Diffusionskoeffizient D von $2,7 \cdot 10^{-11}$ m²/s. Dieser liegt eine Größenordnung unterhalb des Bereich, der für Flüssigkeiten zu erwarten ist (10^{-10} – 10^{-9} m²/s) [256]. Die Abweichung ist möglicherweise durch die sehr unregelmäßige Porenstruktur mit einer weiten Porengrößenverteilung zu erklären (Abbildung 5-19).

Auf Grundlage des effektiven Diffusionskoeffizienten kann nun der Porenwirkungsgrad nach folgender Gleichung für verschiedene Schichtstärken L berechnet werden (Gleichung (5-12)).

$$\eta = \frac{r_p}{r_A} = \frac{-A_{Diff} \cdot D_{eff} \frac{c_{A,0} \cdot \varphi}{L} \tanh \varphi}{U \cdot L \cdot k' \cdot c_A} \quad (5-12)$$

Die in Abbildung 5-21 dargestellte Abhängigkeit des Porenwirkungsgrad von der Schichtstärke L zeigt sehr deutlich, dass der Stofftransport bereits für sehr geringe Schichtstärken > 10 μm stark limitierend wirkt (10 μm entspricht einer Beladung von etwa 12 g_{Gel}/m²).

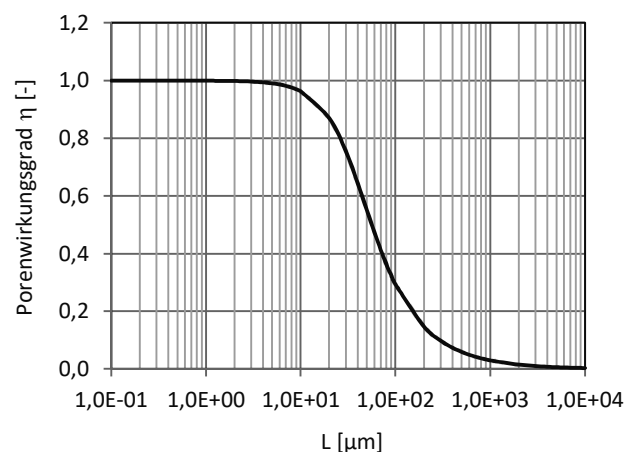


Abbildung 5-21 - Porenwirkungsgrad in Abhängigkeit der Schichtstärke L in μm

Der verlangsamte Stofftransport durch die poröse Schicht bzw. der geringe Diffusionskoeffizient D_{eff} kann verschiedene Ursachen haben. Die Trocknung der Beschichtung unter Umgebungsbedingungen führt zu einer stärkeren Verdichtung an der Oberfläche der Gele. Diese verdichteten Strukturen treten aufgrund der Zwischentrocknung insbesondere bei sprühbeschichteten Packungen auf (siehe SEM Aufnahmen, Abbildung 5-18) und könnten den Stofftransport zusätzlich erschweren. Außerdem bilden sich durch die Luftzufuhr im in situ Verfahren und bei der Sprühbeschichtung sehr unregelmäßige Gelstrukturen aus, die den Stofftransport verlangsamen können. Es wäre zu untersuchen, ob die Ausbildung einer gleichmäßigeren Porenstruktur zu einer Verbesserung des Stofftransports in den Beschichtungen führt. Dies könnte durch Verwendung von sogenannten *template* Molekülen [191] oder durch eine gleichmäßigere Trocknung der Gele erreicht werden.

Eine weitere Ursache könnte in der Bestimmung der intrinsischen Reaktionsgeschwindigkeit liegen. Bei der Verwendung von Enzymen in lösungsmittelfreien Systemen ist dieser Parameter nur sehr eingeschränkt zugänglich, da Enzyme in organischen Lösungsmitteln aufgrund der begrenzten Mobilität eine verringerte Aktivität aufweisen [155] und sogar teilweise denaturieren. In Versuchen mit freier CALB bildeten sich in den Substraten unmittelbar weiße Flocken aus, die auf ein denaturiertes Protein hindeuten. Die Aktivitätsmessung des freien Enzyms in den ausgewählten Substraten ist daher nur mit immobilisiertem Enzym möglich und wurde in dieser Arbeit lediglich mit der Aktivitätsmessung bei der geringsten Schichtstärke angenähert. Dadurch kommt es möglicherweise zu einer Unterschätzung der intrinsischen Reaktionsrate, die bei der Anpassung an die Messwerte zu geringen Werten für D_{eff} führt. Die Vermessung in einem wasserbasierten System würde zwar eine Denaturierung des Enzyms verhindern, allerdings wären dann die Aktivitätsmessungen des immobilisierten Enzyms durch die schlechtere Benetzung der hydrophoben Beschichtung verfälscht. Somit ist die hier vorgestellte Methode unter Annahme einer unlimitierten Enzymaktivität für die geringste Schichtstärke geeignet, den Stofftransport in der porösen Beschichtung zu untersuchen.

Stabilität von Enzym und Beschichtung

Die Stabilität der katalytischen Beschichtungen wurde in Langzeitversuchen mit beschichteten Packungsstücken umfassend untersucht. Dabei wurde sowohl die Stabilität des Enzyms als auch die Stabilität der Beschichtung betrachtet. Alle Stabilitätstests wurden unter möglichst prozessnahen Bedingungen, d.h. bei Temperaturen von 60 °C und mehr und in Umgebung der organischen Substrate durchgeführt.

Wie bereits in Abschnitt 5.1.2 beschrieben, weist die immobilisierte Lipase CALB eine sehr gute thermische Stabilität auf. Bei Temperaturen von 60 °C zeigte die immobilisierte Lipase CALB über einen Zeitraum von 4 Wochen im kontinuierlichen Betrieb keinen Aktivitätsverlust, während bei Temperaturen von 80 °C eine Halbwertszeit von 9 Tagen bestimmt wurde. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Aktivität und Stabilität des Enzyms durch die Wahl des Beschichtungsverfahrens nicht beeinträchtigt wird, obwohl die Struktur der Beschichtung und die Bedingungen beim Beschichten sehr unterschiedlich ausfallen (siehe Abschnitt *Morphologie*). Insbesondere die Scherbelastung, die das Enzym bei der Sprüh- und der in situ Beschichtung erfährt, scheint die Enzymaktivität nicht negativ zu beeinflussen, obwohl verschiedene Studien gezeigt haben, dass die Aktivität insbesondere durch die beim Rühren induzierte Scherung an der Phasengrenze zwischen Gas- und Flüssigphase beeinträchtigt werden kann [259–261].

Neben der Enzymaktivität weist auch die Silika Beschichtung eine sehr gute Stabilität auf. Nachdem die Beschichtungen gewaschen wurden, konnte über einen Zeitraum von 4 Wochen im kontinuierlichen Betrieb kein Massenverlust festgestellt werden (Abbildung 5-22, Hinweis: Die Messwerte schwanken um 80 %, da für jeden Zeitpunkt ein separates Packungsstück verwendet wurde).

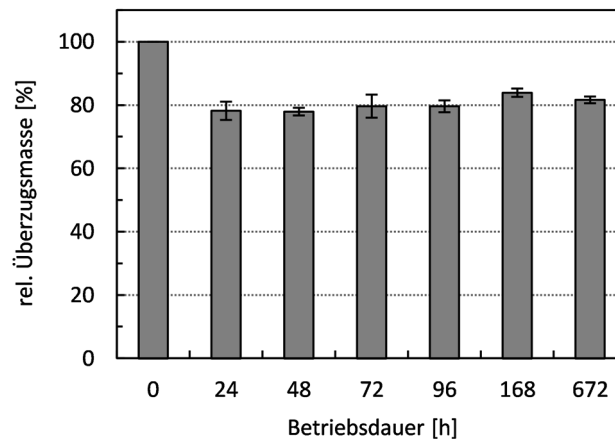


Abbildung 5-22 - Relative Beschichtungsmasse von katalytisch beschichteten Gewebepackungsstücken nach unterschiedlicher Anzahl an Betriebsstunden im kontinuierlichen Betrieb in Ethylbutyrat bei 60 °C. Für jeden Zeitpunkt wurde ein gesondertes Packungsstück verwendet.

Die Stabilität der Beschichtung ist sehr stark von der Gestaltung der Packungsoberfläche abhängig. Bei der standardmäßig verwendeten Gewebepackung konnte beobachtet werden, dass die Beschichtung in dem Drahtgeflecht des Gewebes nahezu eingeschlossen wird (Abbildung 5-23, links). Bei höheren Beladungen werden die Drähte komplett vom Silika-Gel umschlossen. Das Drahtgeflecht dient dabei als Gerüst und bietet zusätzlichen Halt, z.B. indem die Bildung von Rissen durch die feine Struktur unterbunden wird. Die Stabilität und Haftung der Beschichtung auf dem Drahtgeflecht erinnert an das Prinzip des Stahlbetons.

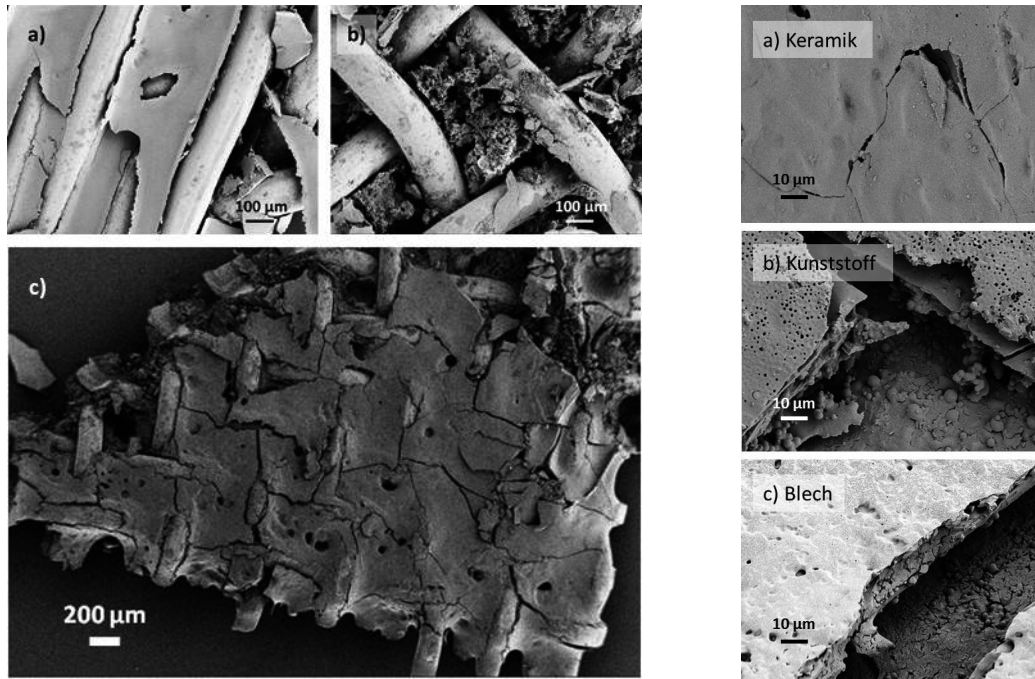


Abbildung 5-23 – Links: REM Aufnahmen eines beschichteten Gewebepackungsstücks mit Detailaufnahmen a) und b). Rechts: REM Aufnahmen von beschichteten Füllkörpern aus unterschiedlichen Materialien: a) keramische Kugeln b) Kunststoff Ralu Ring c) Strukturierte Blechpackung Mellapak 500.X

Um des Haftungsmechanismus der Beschichtung umfassender zu erklären, wurden neben der Gewebepackungen auch strukturierte Blechpackungen (Mellapak™ 500.X) und Füllkörper (Ralu Ringe aus Plastik und keramische Kugeln) mit dem in situ Verfahren beschichtet. Grundsätzlich konnten mit dem derzeitigen Verfahren die Blechpackungen und Füllkörper zwar beschichtet werden, allerdings mit entscheidenden Einschränkungen: Sowohl bei den Blechpackung als auch bei den Füllkörpern kam es durch die Ansammlung von Sol an den Kontaktstellen der Einbauten zu einer ungleichmäßigen Verteilung der Beschichtung. Bei den Gewebepackungen wird die Oberfläche durch die Kapillarwirkung des Drahtgeflechts deutlich gleichmäßiger benetzt. Außerdem bildet sich bei den Gewebepackungen nach dem Trocknen eine die Drähte umschließende selbsttragende Gelschicht aus. Der selbsttragende Effekt der Beschichtung kann bei den ebenen Oberflächen der Blechpackungen und der Füllkörper nicht wirken, was in Kombination mit einer ungleichmäßigen Trocknung und einer Volumenreduzierung der Gelschicht die geringe Haftung der Beschichtung erklärt. In REM Aufnahmen sind die teilweise losen Verbindungen zwischen Beschichtung und Oberfläche der Packungen bzw. Füllkörper deutlich erkennbar (Abbildung 5-23, rechts). Darunter liegende Schichten scheinen zunächst besser zu haften, zeigen allerdings gegenüber mechanischen Belastung eine sehr geringe Stabilität, was die geringe Wechselwirkung der Beschichtung mit der Trägeroberfläche verdeutlicht. Die beste Haftung zwischen Beschichtung und Trägeroberfläche konnte bei den keramischen Kugeln festgestellt werden (Abbildung 5-23,

rechts a)). Eine Vorbehandlung der Blechpackungen mit Schwefelsäure (10 wt%, 70 °C, 6h) zum Aufräumen der Oberfläche konnte die Haftung nicht verbessern.

Um die Haftung auf ebenen Oberflächen zu verbessern und die Rissbildung zu vermeiden, müsste die Trocknung kontrollierter ablaufen. Mit der Sprühtrocknung besteht die Möglichkeit, die Beschichtung in dünneren Zwischenschichten aufzutragen. Für keramische Packungsmaterialien könnte ein zusätzlicher Ätzschritt mit Flusssäure helfen, um die Haftung von Sol-Gel Beschichtungen durch kovalente Bindungen weiter zu stärken [247]. Aufgrund der guten Benetzungseigenschaften und der feinen Drahtstruktur sind die Gewebepackungen mit der derzeitigen Methode die ideale Trägerstruktur für die katalytischen Beschichtungen.

Hydrodynamik und Trenneffizienz der katalytisch beschichteten Packung

Der Druckverlust und die Stofftransporteigenschaften von Kolonneneinbauten bestimmen maßgeblich die Kapazität und Trenneffizienz einer Rektifikationskolonne. Der Stofftransporteigenschaften bezeichnen an dieser Stelle der Wärme- und Stofftransport an der Phasengrenzfläche zwischen Dampf- und Flüssigphase. Unter den katalytischen Einbauten ist das Konzept der katalytisch aktiven Überzüge bislang wenig verbreitet (Abschnitt 3.2.1). Entsprechend wurden auch die Hydrodynamik und die Trenneigenschaften von beschichteten Einbauten nur unzureichend untersucht. Im folgenden Abschnitt wird daher der Druckverlust und der HETP Wert (*height equivalent for theoretical plate*) der beschichteten Packungen betrachtet und mit bestehenden katalytischen und nicht-katalytischen Einbauten verglichen. Da die Packungsoberfläche durch die Beschichtung unmittelbar verändert wird, wird außerdem der Einfluss der Beladung auf die Packungseigenschaften diskutiert.

Der Druckverlust der katalytischen Packungen ist insbesondere für Anwendungen mit Enzymen relevant, weil durch den Druckverlust u.a. der Siedepunkt im Sumpf der Kolonne bestimmt wird (im Sumpf ergibt sich der Druck als Summe aus Systemdruck und dem Druckverlust der Einbauten). Mit steigendem Druckverlust erhöht sich der Siedepunkt im Sumpf, was wiederum die Wahrscheinlichkeit der thermischen Deaktivierung der Enzyme erhöht.

Der Druckverlust der beschichteten Packungen ist für verschiedene F-Faktoren in Abbildung 5-24 (links) gezeigt. Der Druckverlust der 4-fach beschichteten Packungen beträgt maximal 3,7 mbar/m bei einem F-Faktor von $1 \text{ Pa}^{0.5}$ und liegt damit höher als der Druckverlust von Blechpackungen sowie von Katapak Strukturen mit Katalysatortaschen. Für geringere Beladungen (in situ 1x) nimmt der Druckverlust ab, liegt aber weiterhin oberhalb dem Druckverlust von Blechpackungen. Der erhöhte Druckverlust wird vermutlich durch den

direkten Dampf-/Flüssigkontakt in den Kanälen der Packung verursacht, der durch die vergleichsweise unregelmäßige Beschichtung und die Wandabweiser intensiviert wird. Bei einer Betthöhe von weniger als 1 m, wie in dem Aufbau aus dieser Arbeit, kann die Erhöhung der Siedetemperatur durch den erhöhten Druckverlust allerdings vernachlässigt werden. In den katalytischen Packungen mit Taschenstrukturen strömt der Dampfstrom hingegen mehr oder weniger ungehindert durch die offenen Kanäle, während sich die Flüssigkeit hauptsächlich in der Schüttung des Katalysatorbetts ansammelt. Die Auftrennung der Ströme führt zu einem geringeren Druckverlust, was allerdings auch zulasten einer geringeren Stoffaustauschfläche geht. Der direkte Dampf-/Flüssigkeitskontakt in den beschichteten Packungen verbessert auf der anderen Seite die Stofftransporteigenschaften, so dass mit der beschichteten Packung vergleichsweise gute Trenneigenschaften erreicht werden können. In Abbildung 5-24 (rechts) sind die HETP Werte für die beschichtete Gewebepackung im Vergleich mit anderen katalytischen und nicht katalytischen Packungen gezeigt. Der HETP Wert für die höher beladene Packung ist in etwa vergleichbar mit reinen Trennpackungen wie der Mellapak Blechpackung. Im Vergleich zu anderen katalytischen Packungen mit Taschenstrukturen (Katapak SP) werden sogar bessere Trenneigenschaften erreicht (gemittelte HETP Werte: $0,44 \pm 0,03$ für Katapak, $0,37 \pm 0,02$ für die beschichtete Gewebepackung, in situ 4x).

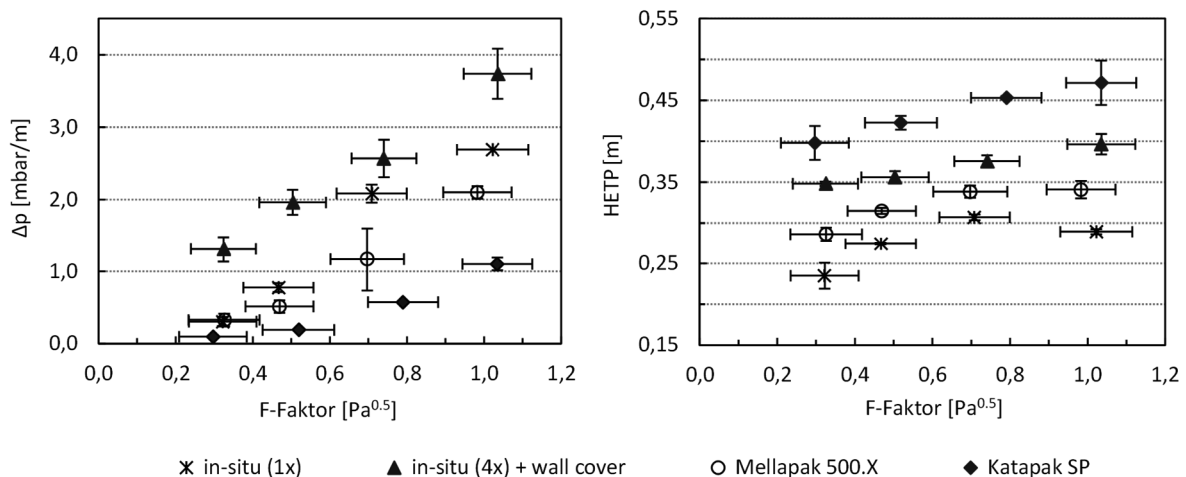


Abbildung 5-24 - Druckverlust (links) und Trenneffizienz (rechts) der beschichteten Gewebepackungen mit geringer und hoher Beladung sowie der Blechpackung Mellapak 500.X und der katalytischen Packung Katapak SP (HETP – *height equivalent to theoretical stage*). Die Gewebepackungen wurden in situ beschichtet mit durchschnittlichen Beladungen von $19 \pm 6 \text{ g/m}^2$ (in situ 1x) bzw. $97 \pm 41 \text{ g/m}^2$ (in situ 4x). Bei den höher beladenen Gewebepackungen wurden zusätzlich Wandabdeckungen aus Maschengewebe (*wall cover*) eingesetzt.

Des Weiteren ist der Einfluss der Beschichtungsmenge auf die Trenneigenschaften der Packung erkennbar. Eine Erhöhung der Beladung um das 5-fache führt zu einer Einschränkung der Trennleistung (HETP) um durchschnittlich 30 % (vgl. in situ 1x und in situ 4x). Insgesamt sollte

berücksichtigt werden, dass die Katalysatordichte bei beschichteten Packungen nach oben begrenzt ist, da nur eine bestimmte Packungsoberfläche zur Verfügung steht. Während bei den Katapak SP Elementen mit einer gefüllten Katalysatortasche bereits ein Katalysatoranteil von 40 wt% erreicht wird, liegt dieser Anteil bei den 4-fach beschichteten Packungen für einzelne Elemente bei höchstens 35 wt%, im Mittel bei 22 wt%. Unter bestimmten Voraussetzungen kann eine geringere Katalysatorbeladung durchaus sinnvoll sein, z.B. wenn sich bei geringen Belastungen Totzonen im Katalysatorbett bilden, die längere Verweilzeiten verursachen und schließlich zu einer verstärkten Produktion von Nebenprodukten führen, wie Schmitt et al. berichten [62]. Außerdem nimmt mit steigender Katalysatordichte die Trennleistung der Packung ab.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Gestaltung der katalytischen Packung von mehreren Parametern wie Druckverlust, Trenngüte, Reaktionsrate und Selektivität bestimmt wird. Im Spannungsfeld dieser Parameter stellen die beschichteten Packungen eine Alternative zu herkömmlichen katalytischen Taschenstrukturen dar, insbesondere wenn die Reaktion schnell abläuft und die Trennaufgabe anspruchsvoll ist. Des Weiteren besteht mit der in situ Beschichtung von Packungen die Möglichkeit, den Austausch des Katalysators in reaktiven Kolonnen zu vereinfachen.

5.3 Diskontinuierlicher und kontinuierlicher Betrieb der Reaktivrektifikation mit Enzymen

Im folgenden Kapitel werden Untersuchungen zur grundsätzlichen Machbarkeit von enzymatischen Reaktionen in der Reaktivrektifikation vorgestellt. Dabei wird insbesondere zwischen der diskontinuierlichen und der kontinuierlichen Betriebsweise der Reaktivrektifikation unterschieden. Als Enzym wurde die Lipase B aus *Candida Antarctica* ausgewählt (CALB), die sich aufgrund der thermischen Stabilität, der breiten Substratspezifität und der ausgeprägten Enantioselektivität hervorragend als Modellkatalysator in der Reaktivrektifikation eignet. Um die Stabilität zu erhöhen und eine Abtrennung bzw. Wiederverwendung des Enzyms zu ermöglichen, wurde das Enzym in dieser Arbeit grundsätzlich immobilisiert eingesetzt (siehe auch Abschnitt 5.2). Als Modellreaktion wurde eine einfache Umesterung von Ethylbutyrat mit *n*-Butanol ausgewählt (Abbildung 5-25), die bereits in der Arbeit von Paiva et al. in einer Laborkolonnen mit immobilisierten Lipasen untersucht wurde [25]. Als Erweiterung zu Paiva et al. wurde in dieser Arbeit die Übertragbarkeit der enzymatischen Reaktivrektifikation auf größere Anlagen betrachtet, indem das Enzym in dieser Arbeit erstmals in katalytischen Packungen eingebracht wurde und die Betriebsweise der Kolonne im Fokus stand.

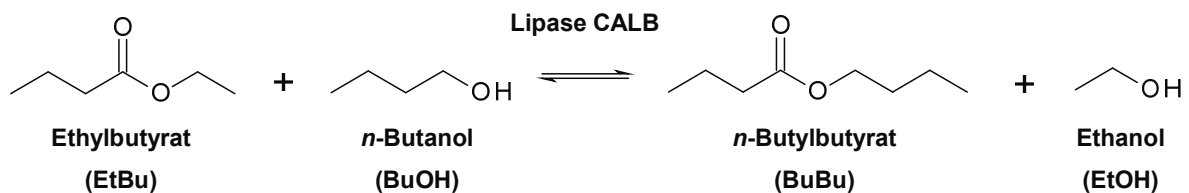


Abbildung 5-25 - Reaktionsgleichung der Umesterung von Ethylbutyrat mit *n*-Butanol und der Lipase CALB als Katalysator

Hierzu werden im folgenden Abschnitt 5.3.1 die Stoffeigenschaften des ausgewählten Systems vorgestellt und hinsichtlich einer Anwendung in der Reaktivrektifikation analysiert. Die Kenntnis dieser Daten bilden außerdem eine wichtige Grundlage für die Modellierung des Prozesses. Anschließend wird in Abschnitt 5.3.2 mit Hilfe einer satzweise betriebenen Kolonne die grundsätzliche Machbarkeit von Enzymen in der Reaktivrektifikation überprüft. Im letzten Abschnitt 5.3.3 soll schließlich in einer Simulationsstudie geklärt werden, ob die relativ kurzen Verweilzeiten einer kontinuierlich betriebenen Kolonne ausreichend sind für die Reaktionskinetik einer enzymatischen Reaktion.

5.3.1 Eigenschaften des Reaktionssystems *n*-Butanol/Ethylbutyrat

Reinstoffdaten und Dampf-Flüssig-Gleichgewichte

Zunächst wurden die temperaturabhängigen Stoffdaten der Komponenten über die in Aspen Plus integrierten Gleichungen berechnet und mit experimentellen Daten abgeglichen. Die Stoffeigenschaften umfassen Dichte, Viskosität, Wärmekapazität, Wärmeleitfähigkeit von Dampf und Flüssigkeit sowie die Oberflächenspannung der Flüssigkeiten für die Reinstoffe und die binären Dampf-Flüssig-Gleichgewichte. Eine Übersicht der Komponenten mit den Summenformel, CAS-Nummer und Siedetemperatur ist in Tabelle 5-6 dargestellt.

Tabelle 5-6 - Übersicht aller Komponenten des Reaktionssystems Ethylbutyrat/Butanol

Komponente	Summenformel	CAS-Nummer	T _b bei p = 1013 mbar (K)
Ethanol	C_2H_6O	64-17-5	351
<i>n</i> -Butanol	$C_4H_{10}O$	71-36-3	391
Ethylbutyrat	$C_6H_{12}O_2$	105-54-4	393
Butylbutyrat	$C_8H_{16}O_2$	109-21-7	438

Die Mittelsieder Ethylbutyrat und Butanol haben einen ähnlichen Siedepunkt und reagieren in der reaktiven Zone der Kolonne zu den Produkten Butylbutyrat und Ethanol, die jeweils als Schwersieder im Sumpf bzw. als Leichtsieder im Kopf der Kolonne abgetrennt werden können. Für die Komponenten Ethanol, *n*-Butanol und Ethylbutyrat konnten alle Stoffdaten über die Aspen Datenbank berechnet und mit experimentellen Daten validiert werden. Beispielhaft für die Vorhersagegenauigkeit sind die Dampfdrücke der Komponenten zusammen mit den experimentellen Daten aus der NIST Datenbank in Abbildung 5-26 dargestellt.

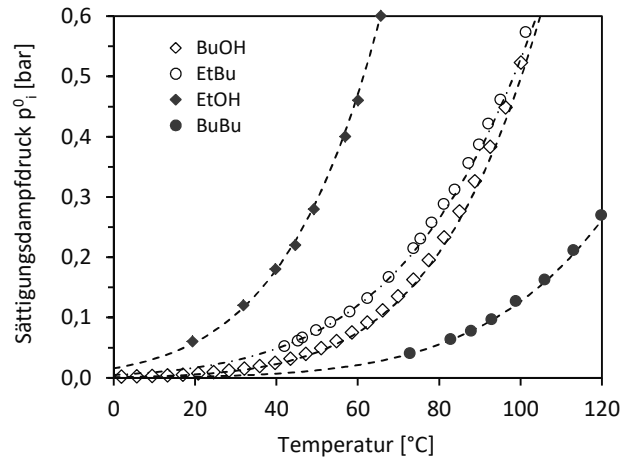


Abbildung 5-26 - Vergleich der berechneten Dampfdrücke mit der DIPPR Gleichung 101 in Aspen Properties mit den experimentellen Werten aus der NIST Datenbank

Die Vorhersage der berechneten Stoffdaten gelingt insgesamt sehr gut. Beim Dampfdruck liegt die mittlere relative Abweichung zwischen Vorhersage und Experiment in dem betrachteten Temperaturbereich bis 120 °C bei weniger als 0,15 %.

Auch die Berechnungen der VLE Daten mit der UNIFAC DMD Methode liefern gute Übereinstimmung zwischen berechneten und experimentellen Daten. Nur für die Kombination Ethylbutyrat/Butylbutyrat konnten keine experimentellen Daten gefunden werden. In Abbildung 5-27 sind die Dampf-Flüssig-Gleichgewichte im Txy Diagramm für die Binärsysteme Ethanol/Butylbutyrat und *n*-Butanol/Butylbutyrat bei $p = 1013$ mbar dargestellt. Alle anderen Txy Diagramme sind im Anhang 2 zu finden.

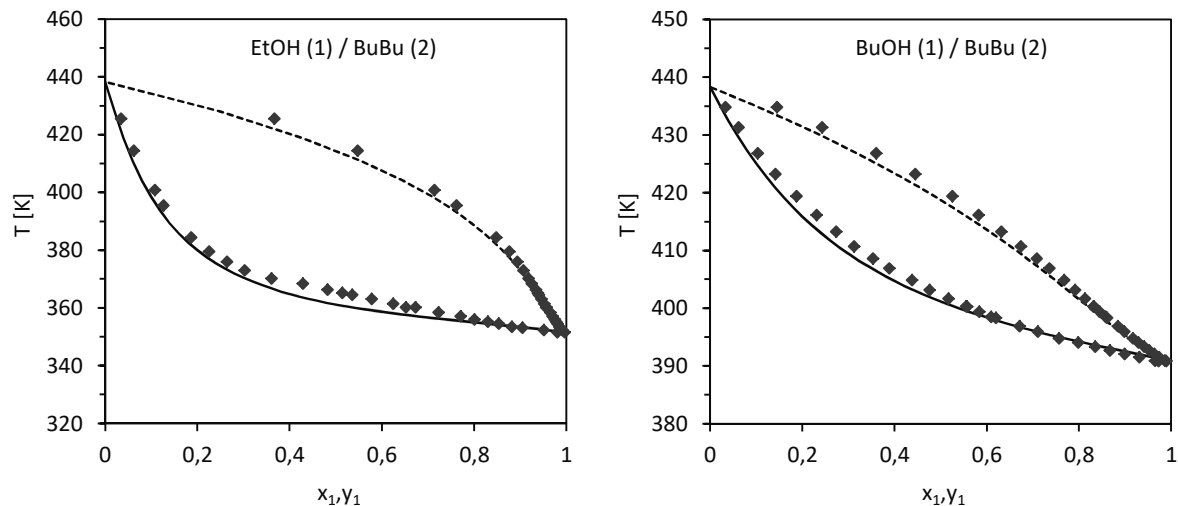


Abbildung 5-27 - Dampf-Flüssig-Gleichgewichte als Txy Diagramm der binären Gemische Ethanol/Butylbutyrat und Butanol/Butylbutyrat bei $p = 1013$ mbar. Die Aktivitätskoeffizienten wurden anhand der Gruppenbeitragsmethode UNIFAC DMD Methode bestimmt. Die berechneten Werte sind jeweils als durchgezogene oder gestrichelte Linie dargestellt, die experimentellen Daten als Rauten. Letztere stammen von Gonzalez et al. [262,263]

Für das Binärsystem Ethylbutyrat/Butanol liegt laut NIST Datenbank ein azeotroper Punkt bei einer Temperatur von 388,3 K bei $x_{\text{BuOH}} = 0,591$ vor [264]. Auch nach der Berechnung des Phasengleichgewichts liefert das binäre Gemisch Ethylbutyrat/Butanol einen azeotropen Punkt, der bei $x_{\text{BuOH}} = 0,583$ und einer Temperatur von 388,0 K liegt. Interessanterweise kommt es bei Druckerniedrigung zu einer Umkehr der Siedereihenfolge, so dass Ethylbutyrat bei 100 mbar einen geringeren Siedepunkt hat als Butanol. Auch die Lage des azeotropen Punktes verschiebt sich bei $p = 100$ mbar auf eine Konzentration $x_{\text{BuOH}} = 0,22$ und einer Temperatur von 328 K. Falls in der Rektifikation eine azeotrope Zusammensetzung aus BuOH/EtBu aufreten sollte, würde diese durch die Reaktion gebrochen. Alle anderen Binärsysteme weisen bei dem untersuchten Druck $p = 1013$ mbar keine Azeotrope auf.

Die Bestimmung der Reaktionskinetik wurde speziell auf die Bedingungen in der kontinuierlich betriebenen Kolonne zugeschnitten und ist entsprechend auch in dem Abschnitt zur Simulationsstudie beschrieben (Abschnitt 5.3.3).

5.3.2 Experimentelle Untersuchungen im Satzbetrieb

Zunächst wurde in Satzversuchen die Machbarkeit einer enzymatischen Reaktion in der Reaktivrektifikation überprüft. Dabei wurden erstmals auch die in dieser Arbeit entwickelten reaktiven Packungen mit katalytisch aktiver Beschichtung getestet. Als Kolonne diente eine DN45 Glaskolonne mit einer Betthöhe von 720 mm.

Für diese Versuche wurde das komplette Packungsbett mit einer katalytischen Beschichtung versehen. Die Vorlage im Sumpf bestand aus einem Ethylbutyrat/n-Butanol Gemisch mit einem

Überschuss Ethylbutyrat (70 mol%), um den Einfluss der Butanolinhibierung auf die Enzymaktivität gering zu halten und möglichst hohe Reaktionsraten zu erreichen. Als leichtsiedendes Produkt entsteht Ethanol, der über den Destillatstrom abgezogen werden kann. In Abbildung 5-28 sind die zeitlichen Konzentrationsverläufe der einzelnen Komponenten im Sumpf und Destillat der Kolonne dargestellt.

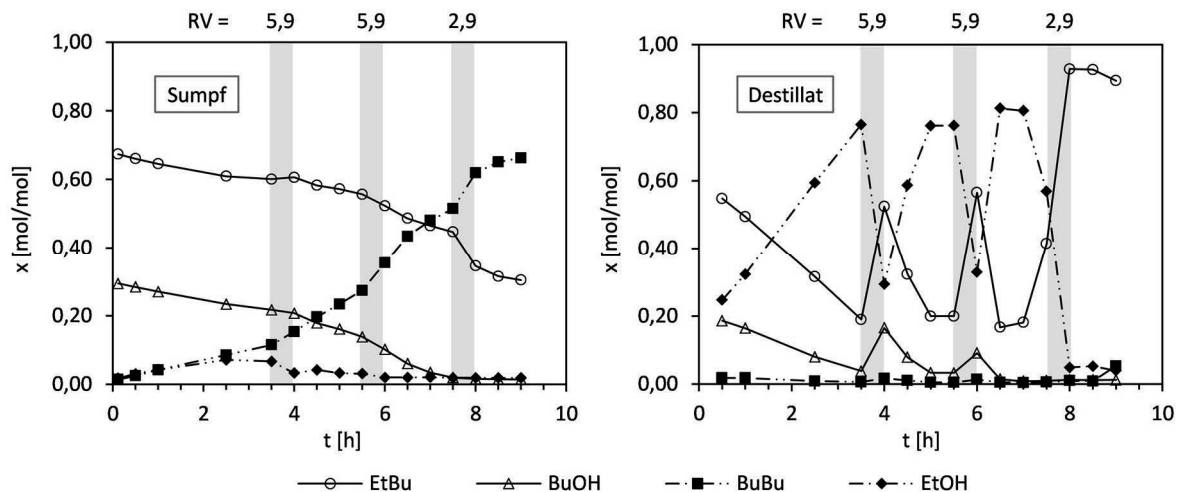


Abbildung 5-28 - Zeitlich abhängige Konzentrationsverläufe aller Reaktionskomponenten bei der Umesterung von Ethylbutyrat (EtBu) mit *n*-Butanol (BuOH) im Sumpf und Kopf der Kolonne. Bedingungen: $p = 50 - 110$ mbar, $T_{\text{Sumpf}} = 59 \pm 4$ °C, $x_{i,\text{EtBu}} = 0,70$, $x_{i,n\text{-BuOH}} = 0,30$, $m_{\text{init,Reaktionsgemisch}} = 1296$ g und 39,6 g immobilisiertes Enzym als Beschichtung, Höhe der reaktiven Zone 720 mm (komplett). Das Rücklaufverhältnis wurde in dem gekennzeichneten Zeitraum auf das jeweils angegebene Rücklaufverhältnis RV eingestellt. Ansonsten wurde die Kolonne bei unendlichem Rücklauf betrieben. Die Linien dienen als optisches Hilfsmittel.

In den ersten 3,5 Stunden ist im Destillat eine deutliche Zunahme des Leichtsieders Ethanol zu erkennen. Im Sumpf steigt entsprechend die Konzentration des schwersiedenden Produkts Butylbutyrat, während die Konzentration der Substrate Ethylbutyrat und *n*-Butanol sinkt. Um Ethanol aus der Kolonne zu entfernen, wurde bei Konzentrationen im Destillat von $x_{D,\text{EtOH}} > 0,60$ ein bestimmtes Rücklaufverhältnis eingestellt. Der Abzug des Ethanols führte nach wenigen Minuten zu einer Anreicherung von Ethylbutyrat im Destillat. Um den Verlust an Ethylbutyrat möglichst gering zu halten, wurde die Kolonne nach 30 min wieder bei unendlichem Rücklauf betrieben. Der Abzug von Ethanol aus der Kolonne wurde auf diese Weise noch zweimal wiederholt. Die Konzentration des schwersiedenden Produkts Butylbutyrat stieg im Sumpf kontinuierlich an bis auf 68 mol% nach 9 Stunden.

Die Produktbildung in der satzweise betriebenen Reaktivrektifikation wurde mit derselben Reaktion in einem Satzreaktor ohne Produktabzug verglichen. Für diese Versuche wurde das Enzym Lipase CALB immobilisiert als Granulat des getrockneten Silikagels eingesetzt. Der zeitliche Verlauf des Butanolumsatzes in Abbildung 5-29 zeigt deutlich, dass in dem Aufbau

ohne Produktabzug nach etwa 7 Stunden das Reaktionsgleichgewicht erreicht wird, während der Umsatz in der Reaktivrektifikation durch den Abzug von Ethanol auf 98 % ansteigt.

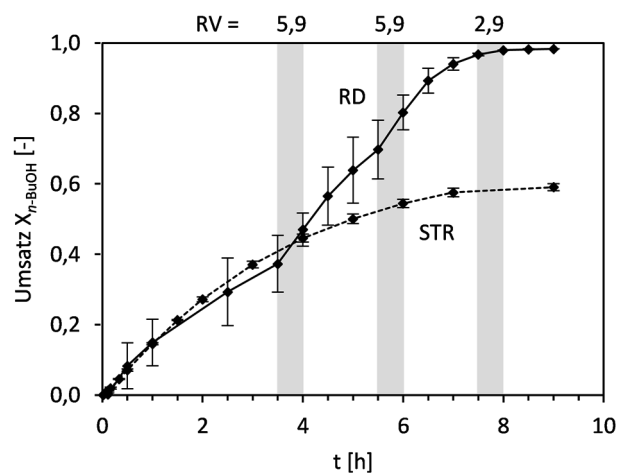


Abbildung 5-29 - Zeitlicher Verlauf des Umsatzes von *n*-Butanol im Rührkessel (STR) und in der Reaktivrektifikation (RD), Reaktionsbedingungen RD: siehe Beschriftung von Abbildung 5-28, Bedingung STR: $p = 1013$ mbar, $T = 60 \pm 1$ °C, $x_{\text{init,EtBu}} = 0,70$, $x_{\text{init,n-BuOH}} = 0,30$, $m_{\text{init,Reaktionsgemisch}} = 60$ g und 1,44 g immobilisiertes Enzym als Granulat.

Diese Ergebnisse zeigen, dass (1) die entwickelten Packungsüberzüge unter den Prozessbedingungen einer Rektifikationskolonne eingesetzt werden können und (2) durch den Produktabzug in der Reaktivrektifikation die Gleichgewichtslimitierung der Reaktion überwunden und der Umsatz von *n*-Butanol gesteigert werden kann. Nachdem die Machbarkeit der enzymatischen Reaktivrektifikation im Satzbetrieb gezeigt werden konnte, stand im nächsten Schritt die kontinuierliche Fahrweise der Kolonne im Fokus.

5.3.3 Simulationsstudie zum kontinuierlichen Betrieb

Die meisten großtechnischen Reaktivrektifikationskolonnen werden aus den allgemein bekannten Gründen kontinuierlich betrieben (längere Standzeiten, vereinfachte Automatisierung, gleichbleibende Produktqualität). Da Enzyme eher im Niedrigtemperaturbereich eingesetzt werden, stellt sich grundsätzlich die Frage, ob die Reaktionsraten bei diesen Temperaturen ausreichend sind für die Verweilzeiten in einer kontinuierlich betriebenen Reaktivrektifikation. Dafür soll mit Hilfe von Prozesssimulationen die Machbarkeit einer enzymatischen Reaktion in einer kontinuierlich betriebenen Reaktivrektifikation untersucht werden. Im folgenden Abschnitt wird zunächst der Aufbau der Reaktivrektifikationskolonne beschrieben, der der Simulationsstudie zugrunde gelegt wird. Anschließend wird die Vermessung und Modellierung der Reaktionskinetik beschrieben. In der Simulationsstudie werden schließlich verschiedene Designparameter der Kolonne mit dem Ziel der Umsatzmaximierung variiert. Zum Abschluss wird ein möglicher Aufbau für die

enzymatische Reaktivrektifikation im kontinuierlichen Betrieb mit den entsprechenden simulierten Konzentrations- und Temperaturprofilen präsentiert.

Aufbau der kontinuierlichen Rektifikationskolonne und des Kolonnenmodells

Die Simulationsstudie zur kontinuierlichen Reaktivrektifikation bezieht sich auf eine Technikumsanlage des Lehrstuhls für Fluidverfahrenstechnik der TU Dortmund, die bereits für viele andere experimentelle Arbeiten, wie der Herstellung von Ethylacetat [265], Butylacrylat [266] oder Diethylcarbonat [47] verwendet wurde. Die Kolonne hat einen Durchmesser von 51 mm bei einer Betthöhe von 6 m. Das Packungsbett ist in 6 Abschnitte aufgeteilt, die je nach Bedarf mit Trennpackungen des Typs Sulzer BX oder reaktiven Packungen des Typs Katapak SP11 bestückt werden können. Die Substrate können separat über zwei verschiedene Anschlüsse oder über einen gemeinsamen Anschluss aufgegeben werden, wobei die Position des Anschlusses jeweils zwischen die Packungsabschnitte fällt. Der Aufbau der Kolonne ist schematisch in Abbildung 5-30 dargestellt.

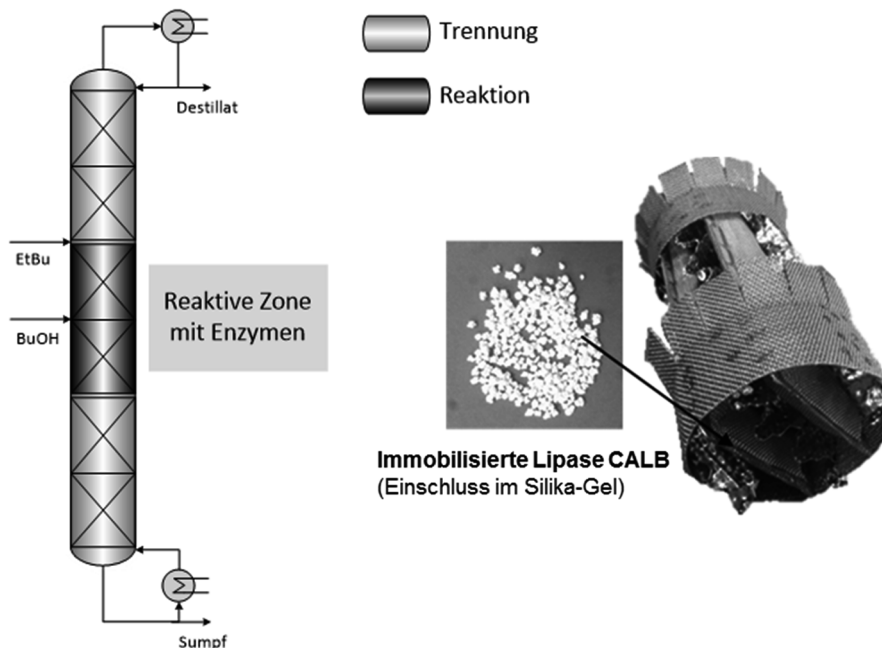


Abbildung 5-30 - Schematischer Aufbau der Reaktivrektifikation, die für die Simulationsstudie verwendet wurde (links) sowie Foto der katalytischen Packung, deren Taschen mit CALB Silika-Gel Granulat befüllt wurden.

Die Prozesssimulationen zur kontinuierlichen Reaktivrektifikation wurden in Aspen Costum Modeler durchgeführt. Das dazugehörige Simulationsmodell wurde am Lehrstuhl für Fluidverfahrenstechnik entwickelt und konnte in zahlreichen Prozessanalysen erfolgreich eingesetzt werden [47,58,128,265,266]. Bei dem Modell handelt es sich um ein Nichtgleichgewichtsmodell (NEQ-Modell), deren Grundlagen in Abschnitt 3.3.1 erläutert werden. Zur Berechnung der Stoffaustauschraten werden effektive Diffusionskoeffizienten

verwendet [127]. Die packungsspezifischen Größen wie Druckverlust, Flüssigkeitsinhalt und spezifische Packungsoberfläche werden aus den Arbeiten von Brunazzi und Viva für die reaktiven Packungen [120] bzw. von Rocha und Bravo für die reinen Trennpackungen Sulzer BX [111] übernommen. Einzelheiten zur Entwicklung des Kolonnenmodells können bei Klöcker et al. entnommen werden [265].

Bei der axialen Diskretisierung der Kolonne wurde die Höhe eines diskreten Elements auf ein Viertel des HETP Werte der Packungen festgelegt (HETP - *height equivalent to theoretical stage*).

Reaktionskinetik

Die Reaktionskinetik der Umesterung von Ethylbutyrat mit *n*-Butanol wurde für einen bestimmten Konzentrations- und Temperaturbereich untersucht, der in der reaktiven Zone der Reaktivrektifikation zu erwarten ist. Da das Enzym in die katalytischen Taschen der Katapak Struktur eingesetzt werden sollte, wurde die Lipase CALB durch Einschluss in dem hydrophoben Silika Gel nach der Zusammensetzung des Packungsgels, organisch (siehe Tabelle 5-3) immobilisiert und als *Granulat* mit einer Partikelgröße zwischen 0,71 – 1,4 mm verarbeitet. Als Beschreibung der Enzymkinetik diente das Michaelis-Menten Doppel Substrat Modell mit Überschussinhibierung des *n*-Butanol (Gleichung (5-13)). Die Inhibierung der Lipase CALB durch Butanol wurde bereits von Garcia-Alles nachgewiesen [11]. Der Einfluss der Produkte wird in dem Kinetikmodell nicht berücksichtigt, da die Flüchtigkeit der Produkte zu den mittelsiedenden Edukten so unterschiedlich ausfällt, dass diese unmittelbar nach der Reaktion aus der reaktiven Zone abgetrennt werden und der Einfluss auf das Enzym vernachlässigt werden kann.

$$v_{BuBu} = \frac{v_{max} \cdot [BuOH] \cdot [EtBu]}{\left(K_{m,BuOH} + \left(1 + \frac{[BuOH]}{K_{i,BuOH}} \right) \cdot [BuOH] \right) \cdot (K_{m,EtBu} + [EtBu])} \quad (5-13)$$

Um den Einfluss der einzelnen Edukte auf die Enzymaktivität zu bestimmen, wurden die Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten zunächst zusammen mit einem Lösungsmittel (*n*-Heptan) bestimmt. Auf diese Weise konnte die Zusammensetzung eines der Edukte variiert werden, während die Konzentration des jeweils anderen Edukts konstant gehalten wurde. In diesen Versuchen wurde die Überschussinhibierung deutlich, da die Reaktionsrate mit steigender Butanolkonzentration abnimmt. Die Konstanten v_{max} , $K_{m,BuOH}$, $K_{m,EtBu}$ und $K_{i,BuOH}$ wurden mit Hilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadrate im Microsoft Excel Solver an die

experimentellen Daten angepasst. Die Temperaturabhängigkeit wurde über den Ansatz von Arrhenius beschrieben und in den Parameter v_{max} einbezogen (Gleichung(5-14)).

$$v_{max} = A \cdot \exp\left(\frac{-E_A}{R \cdot T}\right) \quad (5-14)$$

Der präexponentielle Faktor A und die Aktivierungsenergie E_A wurden durch eine Linearisierung im Arrheniusplot bestimmt. Die Parameterwerte sind in Tabelle 5-7 zusammengefasst.

Tabelle 5-7 - Parameter des Michaelis-Menten Doppelsubstrat Modells nach Gleichung (5-13) und (5-14) für die Umesterung von Ethylbutyrat mit Butanol

Parameter	Wert	Einheit
$K_{m,BuOH}$	0,05	mol L ⁻¹
$K_{i,BuOH}$	8,79	mol L ⁻¹
$K_{m,EtBu}$	14,5	mol L ⁻¹
E_A	63343	J mol ⁻¹
A	$3,69 \cdot 10^{11}$	mmol h ⁻¹ g _{Kat} ⁻¹

Die Kinetik konnte dann auf die Anfangsreaktionsgeschwindigkeit derselben Umesterung im lösungsmittelfreien System angewendet werden und lieferte mit einer durchschnittlichen Abweichung von $0,4 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{g}_{\text{Kat}}^{-1}$ ($|v_{\text{calc}} - v_{\text{exp}}|$) eine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Werten (siehe Abbildung 5-31).

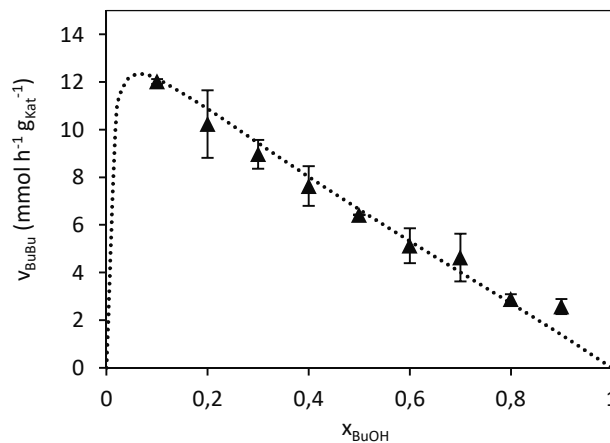


Abbildung 5-31 - Anfangsreaktionsgeschwindigkeit der immobilisierten Lipase CALB bei der Umesterung von Ethylbutyrat mit Butanol in Abhängigkeit der Butanolkonzentration in einem binären System aus Ethylbutyrat-Butanol ohne Lösungsmittel bei 60 °C. Die gepunktete Linie stellt den berechneten Verlauf nach dem Michaelis-Menten Doppelsubstratansatz dar.

Ergebnisse der Simulationsstudie

Mit Hilfe von Prozesssimulationen sollte geklärt werden, ob die Reaktionskinetik und die Katalysatorstabilität einer enzymatischen Reaktion die Durchführung in einer kontinuierlich betriebenen Reaktivrektifikationen erlauben. Dabei wurden die Design- und Betriebsparameter der Kolonne variiert mit dem Ziel, den Umsatz der enzymatischen Reaktion zu maximieren.

Um möglichst hohe Reaktionsraten zu realisieren, wurde zunächst der maximale Betriebsdruck der Kolonne festgelegt. Dabei wurde der Druck so eingestellt, dass in der reaktiven Zone eine maximale Betriebstemperatur von 70°C nicht überschritten wurde, da bei höheren Temperaturen eine verstärkte Deaktivierung des Enzyms einsetzt. Als weitere Betriebsparameter wurden das Rücklaufverhältnis (RV), das Destillat/Feed Verhältnis der jeweiligen Massenströme (D/F) und das molare Verhältnis der Substrate angepasst. Für die Parameteranpassung wurde jeweils ein Parameter variiert, während die anderen konstant gehalten wurden. Als Standardeinstellung galt ein Rücklaufverhältnis $RV = 1,5$, ein D/F Verhältnis von 4 und die Zugabe einer äquimolaren Butanol/Ethylbutyrat Lösung im Feed mit einem Massenstrom von 4 kg/h gewählt. Der Bereich der Parametervariation wurde auf Grundlage von bisherigen Reaktivrektifikationsversuchen an der TU Dortmund festgelegt und ist für jeden Parameter in Tabelle 5-8 zusammengefasst.

Tabelle 5-8 - Übersicht der variierten Betriebsparameter und des betrachteten Wertebereichs

Parameter	Wertebereich
Betriebsdruck	max.*
Rücklaufverhältnis RV	1,0 - 2,2
Destillat/Feed Verhältnis D/F	0,15 – 0,70
x_{BuOH} im Feed	0,22 – 0,50

* bei einer max. Temperatur von 70°C in der reaktiven Zone

Als Designparameter wurden die Anzahl und die Position der Feedaufgaben verändert. Höhe und Durchmesser der Kolonne waren durch die bestehende Anlage an der TU Dortmund vorgegeben. Es ergeben sich folgende Konfigurationen mit einer oder zwei Feedaufgaben, die jeweils im oberen, mittleren oder unteren Teil der reaktiven Zone positioniert waren (Abbildung 5-32).

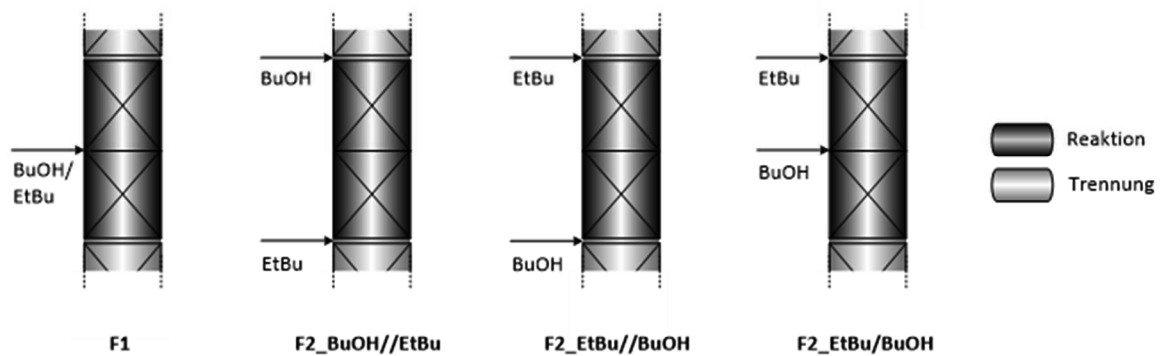


Abbildung 5-32 – In der Simulationsstudie untersuchte Konfigurationen mit einer oder zwei Feedaufgaben an unterschiedlichen Positionen entlang der reaktiven Zone mit jeweiliger Kennzeichnung.

Der maximale Betriebsdruck bewegt sich je nach Konfiguration und Betriebsparameter in einem Bereich zwischen 0,17 – 0,20 bar. Der Einfluss von Rücklaufverhältnis und Destillat/Feed Verhältnis auf den Umsatz der Reaktion ist unabhängig von der Gestaltung der Feedaufgabe und ist beispielhaft für die Konfiguration mit einer Feedaufgabe (F1) in Abbildung 5-33 dargestellt. Mit zunehmendem Rücklaufverhältnis erhöht sich die Flüssigkeitsbelastung in der Kolonne, was zu längeren Verweilzeiten in der reaktiven Zone und entsprechend auch höheren Umsätzen führt. Außerdem verbessert sich bei höheren Rücklaufverhältnissen die Trennleistung, so dass sich ein höherer Anteil an Ethylbutyrat in der reaktiven Zone ansammeln kann (aufgrund der Inhibierung mit *n*-Butanol zeigt die Reaktionskinetik der Lipasereaktion erhöhte Reaktionsraten mit steigender Ethylbutyratkonzentration, siehe Abschnitt *Reaktionskinetik*) (siehe Abbildung 5-33, links). Eine ähnliche Abhängigkeit ist zunächst auch bei Anpassung des Destillat zu Feed (D/F) Verhältnisses zu beobachten: Für höhere D/F Verhältnisse muss mehr Heizleistung im Verdampfer aufgewendet werden, was zu einer erhöhten Temperatur in der reaktiven Zone und entsprechend zu höheren Umsätzen führt. Mit steigender Heizleistung reichert sich allerdings auch immer mehr Butanol in der reaktiven Zone an, welches inhibierend auf das Enzym wirkt. Gleichzeitig steigt mit höherer Heizleistung auch der Anteil an nicht abreagiertem Ethylbutyrat im Destillat, was schließlich zu einer Abnahme des Umsatzes führt. Dadurch zeichnet sich für die Variation des D/F Verhältnisses ein Optimum ab (siehe Abbildung 5-33, rechts).

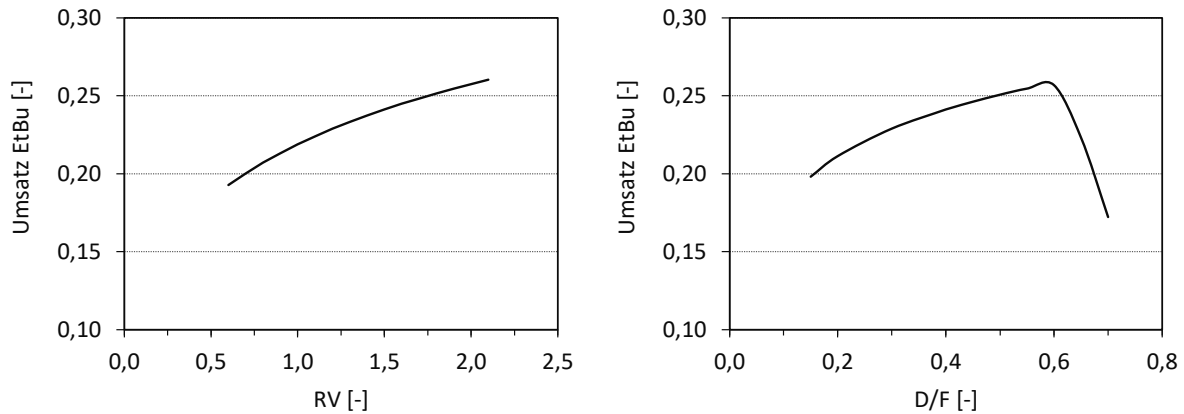


Abbildung 5-33 - Einfluss des Rücklaufverhältnisses (RV) und des Destillat/Feed Verhältnisses (D/F) auf den Umsatz von Ethylbutyrat; Feedkonfiguration F1, $p = 0,19$ bar, äquimolarer Feed, $m_{\text{Feed}} = 4$ kg/h; links: $DV = 0,4$, $RV =$ variabel und rechts: $RV = 1,5$, $DV =$ variabel

Deutlich sensitiver reagiert der Umsatz gegenüber einer Änderung der Butanolkonzentration in der reaktiven Zone, die maßgeblich durch die Butanolkonzentration im Feed und die Konfiguration der Feedaufgabe beeinflusst. Die Zugabe von Butanol oberhalb der reaktiven Zone ($F2_{\text{BuOH}}//\text{EtBu}$) führt zu einer erhöhten Butanolkonzentration in der reaktiven Zone zwischen $0,55 - 0,85$ mol/mol (äquimolarer Feed). In diesem Konzentrationsbereich kommt es zu einer deutlichen Inhibierung des Enzyms und der Umsatz fällt grundsätzlich geringer aus. Erfolgt die Zugabe von Butanol zusammen mit Ethylbutyrat ($F1$) oder separat mittig oder unterhalb der reaktiven Zone ($F2_{\text{EtBu}}/\text{BuOH}$ und $F2_{\text{EtBu}}//\text{BuOH}$), reichert sich grundsätzlich weniger Butanol in der reaktiven Zone an, was sich günstig auf die Reaktionsrate und den Umsatz auswirkt. In Abbildung 5-34 ist der Einfluss des Butanolanteils im Feed auf den Umsatz für beide Konfigurationen dargestellt, bei denen Ethylbutyrat oberhalb der reaktiven Zone aufgegeben wird.

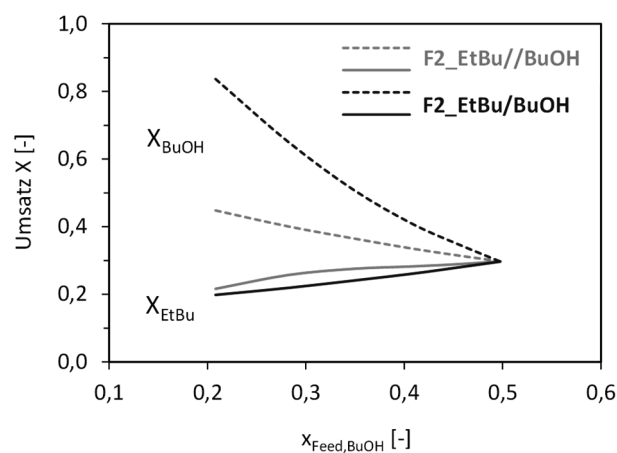


Abbildung 5-34 - Einfluss der Feedzusammensetzung und der Kolonnenkonfiguration auf den Umsatz der Substrate Butanol und Ethylbutyrat; Umsatz BuOH (gestrichelter Verlauf), Umsatz EtBu (durchgezogener Verlauf)

Bei geringeren Butanolanteilen im Feed kann die Konzentration in der reaktiven Zone gesenkt und die Reaktionsraten gesteigert werden. Allerdings ist eine Verringerung der Butanolkonzentration nur so lange sinnvoll, wie der Katalysator mit beiden Edukten versorgt ist. Bei der Konfiguration F2_EtBu//BuOH läuft die Butanolkonzentration bei $x_{\text{Feed,BuOH}} < 0,30$ im oberen Teil der reaktiven Zone gegen null. Der Katalysator trägt nicht mehr zur Reaktion bei und der Umsatz nimmt stärker ab. Wird Butanol dagegen mittig aufgegeben (F2_EtBu/BuOH), reichert sich Butanol über die gesamte reaktive Zone an und der Katalysator wird deutlich besser ausgenutzt. Mit einer gemeinsamen Feedaufgabe (F1) können zwar vergleichbar hohe Umsätze erzielt werden, allerdings wird aufgrund der besseren Vermischung der Reaktanden die getrennte Aufgabe bevorzugt.

Die erhöhte Sensitivität des Modells gegenüber der Reaktionskinetik deutet darauf hin, dass die installierte Katalysatormenge nicht oder gerade ausreichend ist. Die Dimensionierung der reaktiven Zone kann über die Damkoehler Zahl als dimensionslose Kennzahl beurteilt werden, welche die installierte Katalysatormenge eines realen Reaktivrektifikationsprozess auf eine minimale Katalysatormenge bezieht, die ein idealisierter Prozess aus Reaktion und Abtrennung der Produkte *mit demselben Umsatz* benötigen würde [35]. Aus dem realen und dem idealen Prozess werden jeweils nur die Feedrate und –zusammensetzung bezogen auf das Edukt A $\dot{n}_{\text{Feed,A}}$ und $x_{\text{Feed,A}}$ benötigt sowie der Umsatz X_A und die reale Katalysatormasse $m_{\text{Kat}}^{\text{real}}$ (Gleichung (5-15)).

$$\frac{m_{\text{Kat}}^{\text{real}}}{m_{\text{Kat}}^{\text{min}}} = \frac{m_{\text{Kat}}^{\text{real}} \cdot v_{\text{BuBu,max}}}{x_{\text{Feed,A}} \cdot \dot{n}_{\text{Feed,A}} \cdot X_A} \equiv Da \quad (5-15)$$

Die Reaktionsrate $x_{\text{BuBu,max}}$ bezieht sich auf den idealen Prozess für den die höchste Reaktionsrate von 12 mmol/h/kg Kat angenommen wird (Abbildung 5-31). Die Herleitung wird bei Schmitt erläutert [35]. *Bei einer realen Katalysatormasse von 0,42 kg für zwei reaktive Abschnitte liegt die Damkoehler Zahl bei $Da \approx 1$.* Das würde bedeuten, dass der Katalysator gut ausgenutzt wird und daher wie bei Schmitt beobachtet die Bildung von Nebenprodukten durch erhöhte Verweilzeiten unwahrscheinlich ist. Gleichzeitig bedeutet die gute Ausnutzung des Katalysators auch eine erhöhte Sensitivität gegenüber der Reaktionskinetik. Da die Enzymkinetik zusätzlich eine deutliche Abhängigkeit von der Substratkonzentration aufweist, könnte dieser Effekt weiter verstärkt werden.

Eine Ausweitung der reaktiven Zone auf 3 m führt insbesondere bei kleineren Butanolanteilen im Feed zu geringeren Umsätzen, da die reaktive Zone nicht mehr vollständig mit Butanol versorgt wird. Demzufolge würde nicht eine Ausweitung der reaktiven Zone, sondern eine

Erhöhung der Katalysatormenge pro Kolonnenhöhe helfen, die Sensitivität des Modells gegenüber der Kinetik zu verringern. Durch die geringeren Konzentrationsunterschiede bei kompakteren reaktiven Zonen, würde außerdem die Unterschiede in der Reaktionsrate durch die Überschussinhibierung beschränkt werden und der Prozess wäre robuster gegenüber kleineren Betriebsschwankungen.

Nach Anpassung der anderen Betriebsparameter konnten mit der getrennten Feedaufgabe F2_EtBu/BuOH und einem Butanolanteil im Feed von $x_{\text{Feed,BuOH}} = 0,22$ Umsätze von 93 % für n-Butanol und 26 % für Ethylbutyrat erreicht werden ($p = 0,2$ bar, $RV = 2$, $D/F = 0,64$). In Abbildung 5-35 sind die simulierten Konzentration- und Temperaturprofile für den beschriebenen Aufbau gezeigt.

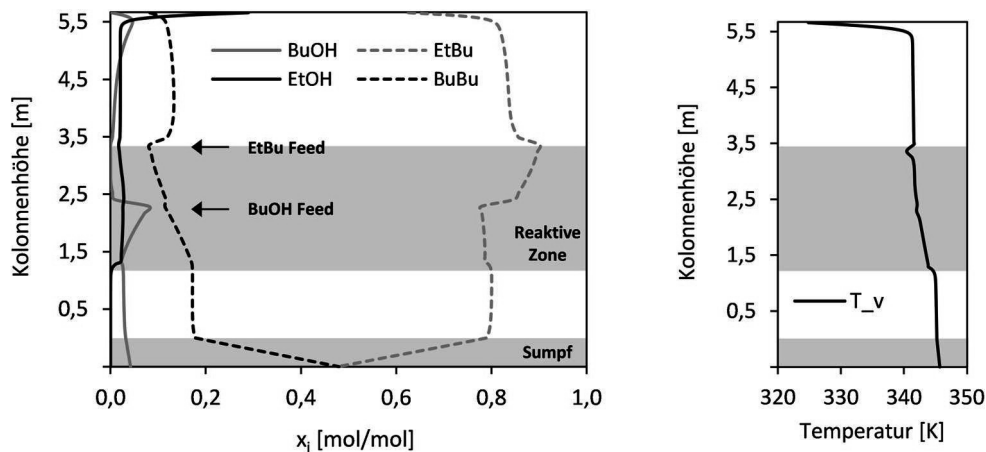


Abbildung 5-35 – Simulierte Kolonnenprofile mit den Konzentrationen der einzelnen Komponenten in der Flüssigphase (links) und der Temperatur der Dampfphase (rechts) der kontinuierlich betriebenen enzymatischen Reaktivrektifikation. Umsätze $X_{\text{BuOH}} = 93$ % und $X_{\text{EtBu}} = 26$ %. Bedingungen: $\dot{m}_{\text{Feed}} = 4$ kg/h; $x_{\text{Feed,BuOH}} = 0,22$; Feedaufgabe F2_EtBu/BuOH; $p = 0,2$ bar; $RV = 2$; $D/F = 0,64$.

Die Konzentrationsprofile zeigen eine scharfe Trennung der beiden Produkte Ethanol und Butylbutyrat im Kopf bzw. Sumpf der Kolonne. In der reaktiven Zone liegen beide Substrate vor mit einem Überschuss an Ethylbutyrat vor, um die Inhibierung des Enzyms möglichst gering zu halten und den gesamten Katalysator auszunutzen. Der Druck wurde so eingestellt, dass am Katalysator maximal eine Temperatur von 70 °C erreicht wird.

Insgesamt beweist die Simulationsstudie, dass durch Anpassung von Betriebs- und Designparameter das Betriebsfenster an die Bedingungen einer enzymatischen Reaktion angepasst werden kann. Außerdem konnte anhand der Lipase-katalysierten Umesterung von Ethylbutyrat mit Butanol gezeigt werden, dass enzymatische Reaktionen in kontinuierlich betriebenen Reaktivrektifikationsprozessen eingesetzt werden können.

5.4 Durchführung einer Lipase-katalysierten kinetischen Racematspaltung in der Reaktivrektifikation

Die in dieser Arbeit vorgestellte erfolgreiche Durchführung von enzymatischen Reaktionen in der Reaktivrektifikation lenkt den Fokus auf Reaktionen mit chiralen Molekülen, die von Enzymen im Gegensatz zu den etablierten Katalysatoren selektiv umgesetzt werden können. Die verwendete Lipase CALB weist eine erhöhte Selektivität für verschiedene chirale Substrate auf (vgl. Abschnitt 5.1.2). Eines dieser chiralen Substrate mit relativ hohem Dampfdruck ist (*R/S*)-2-Pentanol, das in der Regel als racemisches Gemisch aus *R*- und *S*-Enantiomeren vorliegt (d.h. das Verhältnis (*R*)-Enantiomer/(*S*)-Enantiomer entspricht 1). Bei einer kinetischen Racematspaltung wird dieses Gemisch bei der Reaktion selektiv umgesetzt, so dass am Ende zwei optisch reine Produkte anfallen. Zielprodukt ist das (*R*)-Enantiomer des 2-Pentanols, das als Vorläufermolekül zur Herstellung eines potentiellen Alzheimer Medikaments gilt [267]. Als Reaktionspartner wurde Ethylbutyrat ausgewählt, da mit Pentylbutyrat und Ethanol als Produkte jeweils ein Schwer- bzw. Leichtsieder anfallen, die in der Rektifikationskolonne über den Sumpf- bzw. Destillatstrom abgetrennt werden können. Des Weiteren besitzt Ethylbutyrat einen ähnlichen Dampfdruck wie (*R/S*)-2-Pentanol, so dass beide Edukte als Mittelsieder in der reaktiven Zone der Kolonne angereichert werden. Die Reaktion ist als Reaktionsgleichung in Abbildung 5-36 dargestellt.

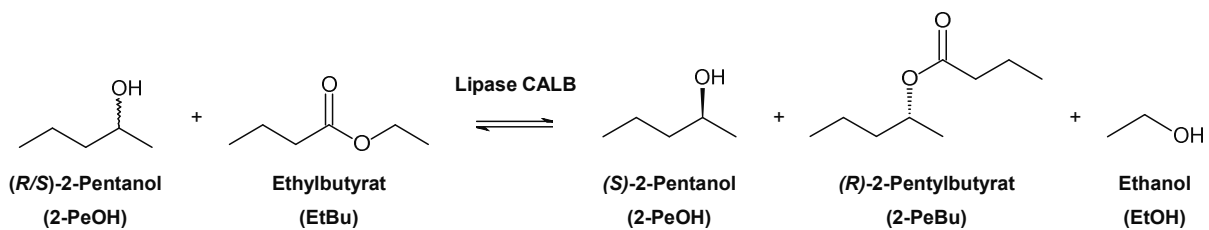


Abbildung 5-36 - Reaktionsgleichung der kinetischen Racematspaltung von (*R/S*)-2-Pentanol mit Ethylbutyrat und der Lipase CALB als Katalysator.

Im ersten Teil dieses Abschnitts wird zunächst das Reaktionssystem 2-Pentanol/Ethylbutyrat mit den dazugehörigen Phasengleichgewichten und der Reaktionskinetik vorgestellt und hinsichtlich einer Anwendung in der Reaktivrektifikation analysiert (Abschnitt 5.4.1). Die Reaktion wurde anschließend in einer Reaktivrektifikation im Satzbetrieb durchgeführt, um möglichst hohe Umsätze für das racemische Substrat zu erreichen (Abschnitt 5.4.2). Im darauffolgenden Abschnitt 5.4.3 wird schließlich die Entwicklung eines Gleichgewichtsstufenmodells beschrieben, mit deren Hilfe in Zukunft der Prozess optimiert sowie die Machbarkeit weiterer Enzymreaktionen überprüft werden kann.

5.4.1 Eigenschaften des Reaktionssystems (*R/S*)-2-Pentanol/Ethylbutyrat

Dampf-Flüssig-Gleichgewichte

Für die Dampf-Flüssig-Gleichgewichte des gewählten Reaktionssystem 2-Pentanol/Ethylbutyrat sind nur wenige experimentelle Daten verfügbar. Eine Suche in den etablierten Stoffdatenbanken (NIST, Infotherm, DDB) ergab lediglich einen Datensatz für das binäre System EtBu/EtOH bei $p = 1013$ mbar sowie einen azeotropen Punkt für das binäre System 2-PeOH/EtBu ($T = 391,7$ K, 1013 mbar, $y_{2\text{-PeOH}} > 0,54$ mol/mol). Für die Berechnung der fehlenden VLE Daten wurden die Aktivitätskoeffizienten über die Gruppenbeitragsmethode UNIFAC DMD berechnet. Mit dieser Methode konnten gute Übereinstimmungen mit den vorhandenen Daten erzielt werden. Die Flüssigphase für das binäre System EtBu/EtOH wird insgesamt sehr genau beschrieben (max. Abweichung $0,017$ mol/mol). Die Zusammensetzung der Dampfphase wird durch die Berechnung größtenteils gut wiedergegeben und weist im Temperaturbereich von 355 K bis 380 K die größte Differenz zwischen experimentellen Daten und Berechnung auf. Der berechnete Anteil an EtBu in der Dampfphase wird in diesem Bereich jedoch um maximal $0,03$ mol/mol zu gering angegeben (VLE EtBu/EtOH nicht gezeigt). Für das binäre System 2-PeOH/EtBu wird auch ein azeotroper Punkt vorhergesagt, der in der Berechnung mit $1,3$ K unterschätzt wird bei $y_{2\text{-PeOH}} = 0,58$ anstatt der experimentell bestimmten $y_{2\text{-PeOH}} > 0,54$. In Abbildung 5-37 sind die berechneten Dampf-Flüssig-Gleichgewichtsdaten in Txy Diagrammen für alle sechs Binärsysteme dargestellt. Da die Rektifikationskolonne aufgrund der thermischen Sensitivität der Enzyme unter Vakuum betrieben werden soll, sind die Dampf-Flüssig-Gleichgewichte für den Betriebsdruck von $p = 100$ mbar angegeben. Für diesen Druck liegen keine experimentellen Daten vor.

Die Dampf-Flüssig Gleichgewichte weisen überwiegend große Siedelinien ohne azeotrope Zusammensetzungen auf. In dem Binärsystem EtOH/EtBu nähern sich Siede- und Taulinie im Bereich $x_{\text{EtOH}} > 0,85$ einander an. Die schwierige Trennung in diesem Konzentrationsbereich könnte je nach Trenngüte der Rektifikation dazu führen, dass es zu geringen Verlusten von nicht umgesetzten Ethylbutyrat über den Destillatstrom kommt. Der bereits bei Normaldruck aufgenommene azeotrope Punkt des Binärsystems 2-PeOH/EtBu wird bei Verringerung des Drucks im Txy Diagramm nach rechts verschoben und liegt der Berechnung zufolge bei $x_{\text{EtBu}} = 0,90$. Das Azeotrop würde allerdings durch die Reaktion wieder gebrochen werden und stellt daher kein Trennproblem dar. Die große Siedelinie des Systems EtOH/2-PeBu zeigt recht anschaulich die einfache Trennbarkeit der beiden Produkte.

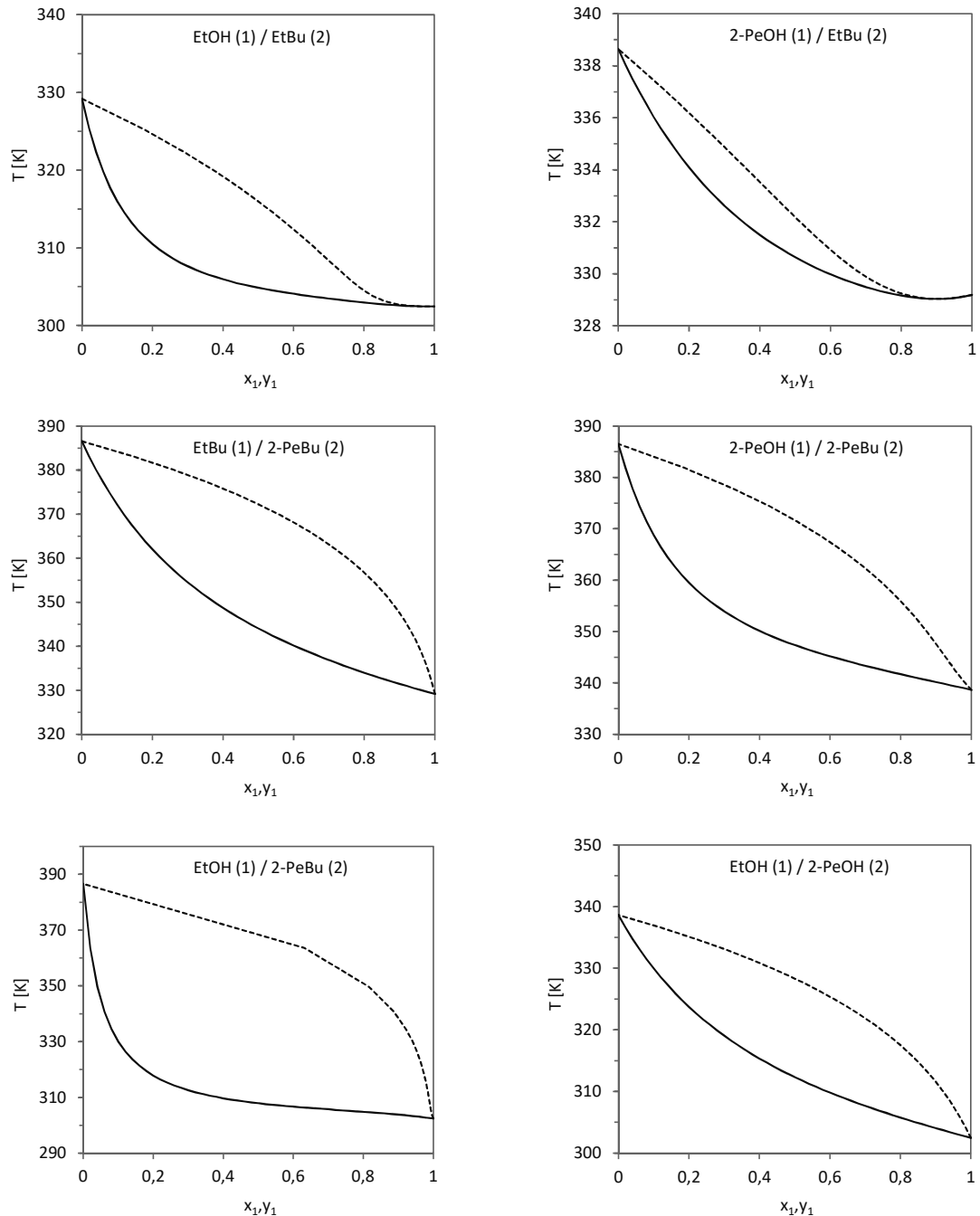


Abbildung 5-37 – Dampf-Flüssig-Gleichgewichtsdiagramme als Txy Diagramm für alle Binärgemische des Reaktionssystems 2-Pentanol mit Ethylbutyrat bei $p = 100$ mbar

Reaktionskinetik

Zur Vermessung der Reaktionskinetik wurden zeitabhängige Konzentrationsverläufe der kinetischen Racematspaltung von 2-Pentanol mit Ethylbutyrat in satzweise betriebenen Rührkesseln aufgenommen. Bei diesen Versuchen wurde die Anfangszusammensetzung der Edukte und die Temperatur in einem Bereich variiert, der in der reaktiven Zone der Kolonne zu erwarten war (Molverhältnis $x_{\text{init},2\text{-PeOH}}/x_{\text{init},\text{EtBu}}$: 0,2 – 4, Temp.: 20 – 70 °C). In einer weiteren

Versuchsreihe wurden neben den Edukten noch bestimmte Mengen Ethanol zugegeben ($X_{\text{init,EtOH}} = 0,1; 0,2; 0,3$ bei $X_{\text{init,2-PeOH}}/X_{\text{init,EtBu}} = 0,25$), um den Einfluss des Ethanols auf die Produktbildung zu untersuchen. Beispielhaft sind in Abbildung 5-38 die Konzentrationsverläufe für zwei verschiedene Anfangszusammensetzungen dargestellt (Experimentelle Rohdaten siehe Anhang 6).

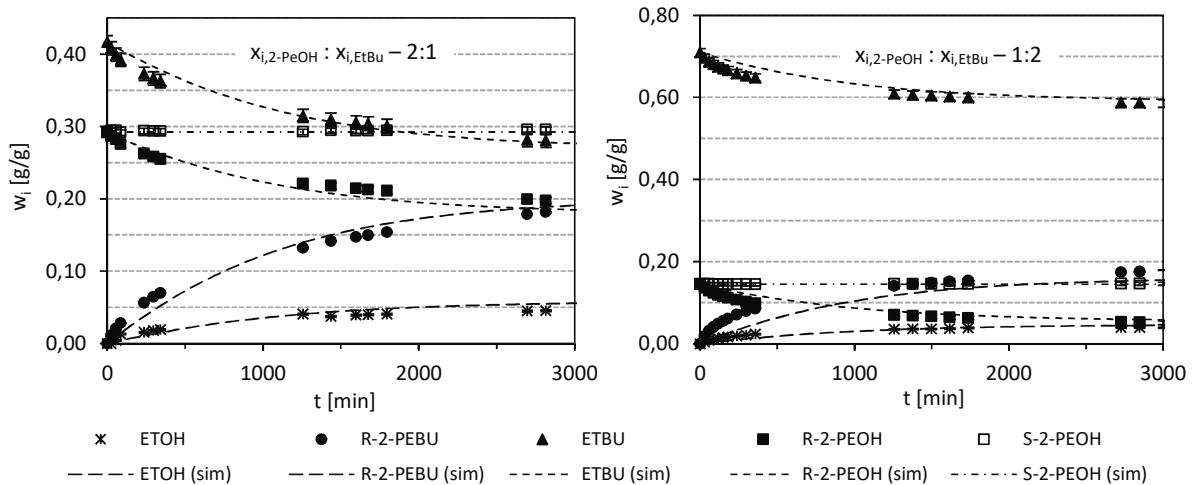


Abbildung 5-38 - Zeitliche abhängige Konzentrationsverläufe der Umsetzung 2-Pentanol und Ethylbutyrat mit immobilisierter Lipase CALB im satzweise betriebenen Rührkessel bei $T = 60$ °C. Angegeben ist jeweils die Anfangszusammensetzung als Molverhältnis $X_{\text{init,2-PeOH}}/X_{\text{init,EtBu}}$. Die gestrichelten Linien geben jeweils die berechneten Konzentrationsverläufe wieder.

An den Konzentrationsverläufen erkennt man sehr anschaulich die Limitierung der Reaktion durch das Reaktionsgleichgewicht. Außerdem wird deutlich, dass das racemische 2-Pentanol Gemisch von der Lipase CALB sehr selektiv umgesetzt wird. Im Gleichgewicht liegt die Konzentration des ungewünschten Enantiomers (*S*)-2-Pentylbutyrat in allen Versuchen bei $w_{(S)\text{-2-PeBu}} \leq 0,004$. Zur besseren Übersichtlichkeit ist der Verlauf dieser Komponente in Abbildung 5-38 nicht dargestellt.

Die Konzentrationsverläufe lassen sich mit einem aktivitätenbasierten pseudohomogenen Potenzansatz nach Gleichung (5-16) beschreiben und sind als gestrichelte Linien ebenfalls in Abbildung 5-38 dargestellt. Die Bildung von (*R*)-2-Pentylbutyrat wird aufgrund der hohen Selektivität des Enzyms nicht berücksichtigt, so dass die vorherrschende Reaktion die Racematspaltung des 2-Pentanol mit Ethylbutyrat mit der entsprechenden Rückreaktion von 2-Pentylbutyrat mit Ethanol ist.

$$r = k \left(a_{(R)\text{-2-PeOH}} \cdot a_{\text{EtBu}} - \frac{1}{K_{\text{eq}}} a_{(R)\text{-2-PeBu}} \cdot a_{\text{EtOH}} \right) \quad (5-16)$$

In der Geschwindigkeitskonstanten k wird die in Abschnitt 5.2.3 beschriebene Diffusionslimitierung und die Temperaturabhängigkeit berücksichtigt. Die

Temperaturabhängigkeit wird über den Arrhenius Ansatz beschrieben. Die Diffusionslimitierung fließt mit dem empirisch bestimmten Vorfaktor β ein, der die Beladung der Packung mit Beschichtung q in $\text{g}_{\text{Gel}}/\text{g}_{\text{Packung}}$ enthält (Gleichung (5-17) und (5-18)).

$$k = \beta \cdot k_{\text{eff}} \cdot e^{\frac{-E_a}{R \cdot T}} \quad (5-17)$$

mit

$$\beta = \left(\frac{q}{0,112} \right)^{0,55} \quad (5-18)$$

Der Vorfaktor β ergibt sich aus der Auftragung der relativen Beladung der Packungen zur relativen Reaktionsrate. Der Bezugspunkt war hierbei die Beladung der Packungsstücke, die für die Vermessung der Kinetik verwendet wurden. Die Beladung dieser Packungsstücke fällt mit $0,112 \pm 0,012$ verhältnismäßig gleichmäßig aus, so dass der Einfluss des Stofftransports auf die Reaktionsrate für alle Versuche dieser Reihe in derselben Weise berücksichtigt wird. Die Reaktionskonstante im Arrheniusansatz ist als effektive Reaktionskonstante k_{eff} dargestellt, da der Einfluss von anderen Parametern wie Benetzbarkeit, Porenstruktur oder Strömungsverhältnisse nicht getrennt betrachtet werden. Die effektive Reaktionskonstante k_{eff} beschreibt also einen systemabhängigen Parameter und nicht einen intrinsischen Reaktionsparameter.

Beide Parameter k_{eff} und K_{eq} wurden mit Hilfe der *estimation function* in Aspen Custom Modeler über die Methode der minimalen Fehlerquadrate auf Basis aller Konzentrationsverläufe angepasst. Die Aktivierungsenergie E_A wurde durch Linearisierung des Arrheniusansatzes auf $41,7 \text{ kJ/mol}$ bestimmt (siehe Anhang 1: Arrheniusplot für die kinetische Racematspaltung 2-Pentanol mit Ethylbutyrat

) und liegt damit in einem Bereich zwischen $16 - 55 \text{ kJ/mol}$, der bereits für andere enzymatisch katalysierte Umesterungen gemessen wurde [268]. In Tabelle 5-9 sind alle kinetischen Parameter zusammengefasst.

Tabelle 5-9 – Parameterübersicht der Reaktionskinetik für das System 2-Pentanol/Ethylbutyrat

Parameter	Wert	Einheit
k_{eff}	$4,63 \cdot 10^{-8}$	$\text{mol h}^{-1} \text{ kg}_{\text{Kat}}^{-1}$
K_{eq}	0,428	-
E_A	41,7	kJ/mol

Zu Beginn der Reaktion wird die Reaktionsrate im Modell gerade bei einem anfänglichen Überschuss von Ethylbutyrat langsamer vorhergesagt als im Experiment (siehe Abbildung 5-38, rechts). Die Abweichungen zwischen experimentell bestimmten und vorhergesagten Massenanteilen liegen für alle Komponenten bei maximal 0,038 g/g. Da die Standardabweichungen bei der Konzentrationsbestimmung eher gering ausfallen (Dreifachausführung des Rührkesselversuchs mit $x_{i2\text{-PeOH}}/x_{i,\text{EtBu}} = 4$: $SD_w < 0,01$) und auch die (*R*)-2-Pentanol Konzentration in allen Versuchen sehr gut getroffen wird, liegt die Ursache für diese Abweichung wahrscheinlich in dem relativ einfachen Kinetikmodell begründet, was den Einfluss der einzelnen Reaktionskomponenten auf den Reaktionsmechanismus des Enzyms unzureichend wiedergibt.

Ein weiterer Hinweis auf den unterschiedlichen Einfluss der Reaktionskomponenten auf die Kinetik ergibt sich bei Betrachtung der Konzentrationsverläufe nach Zugabe von Ethanol. Bei Zugabe von $x_{i,\text{EtOH}} \geq 0,2$ kommt es im Modell zu einer Überschätzung der Reaktionsrate im Vergleich zum Experiment (nicht gezeigt). In weiteren Versuchen konnte festgestellt werden, dass ein Waschen der Beschichtungen mit Ethanol bei 60 °C schon nach 24 h zu einem vollständigen Verlust der Enzymaktivität führte. Beide Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch Zugabe des Ethanols nicht nur die Rückreaktion begünstigt wird, sondern auch eine irreversible Schädigung des Enzyms stattfindet. Eine irreversible Bindung von Ethanol an die Lipase als sogenannter *dead-end* Inhibitor ist in diversen Arbeiten beschrieben [269,270]. Dieser Umstand spricht weiterhin für eine Durchführung der Reaktion in der Reaktivrektifikation, wodurch eine Abtrennung des inhibierenden Ethanols über den Destillatstrom ermöglicht wird. In dem kinetischen Modell wird der deaktivierende Einfluss des Ethanols nicht gesondert betrachtet, sondern fließt in die angepassten Parameter k_{eff} und K_{eq} mit ein. Aufgrund der limitierten Anzahl an Parametern kommt es zu Abweichungen zwischen Vorhersage und Experiment, die mit $\Delta w_{\text{exp-calc}} < 0,028$ für $w_{2\text{-PeBu}}$ allerdings eher gering ausfallen. Der Einfluss des Ethanols in der Reaktivrektifikation sollte sowieso eher vernachlässigbar sein, da Ethanol aus der reaktiven Zone der Kolonne abgetrennt wird und die Verweilzeit am Katalysator gering ausfällt.

Die Beschreibung des Stofftransports basiert allein auf der Beladung der Packungen und ist aufgrund des empirischen Vorfaktors auf die Eigenschaften des untersuchten Stoffsystems beschränkt. Trotzdem gelingt mit diesem relativ einfachen Ansatz eine gute Beschreibung der Reaktionskinetik in Abhängigkeit von Konzentration und Temperatur unter Berücksichtigung

des Stofftransports mit absoluten Abweichungen für die Massenanteile im Experiment und Vorhersage im Bereich $\Delta w_{\text{exp-calc}} < 0,038$.

5.4.2 Experimentelle Untersuchungen im Satzbetrieb

Die kinetische Racematspaltung von *rac*-2-Pentanol wurde in verschiedenen Reaktivrektifikationsversuchen im Satzbetrieb durchgeführt. Der Satzbetrieb sollte dazu dienen, möglichst hohe für das racemische Substrat zu erreichen. Bei den Versuchen wurden die Prozessparameter wie Anfangskonzentration der Substrate, Rücklaufverhältnis und Länge sowie Beladung der reaktiven Zone variiert. Das Ziel dieser Versuche war, die Machbarkeit der kinetischen Racematspaltung in der Reaktivrektifikation und den Vorteil des Produktabzugs gegenüber einfachen Rührkesselreaktoren aufzuzeigen.

Im Kopf der Kolonne sammeln sich hauptsächlich Ethylbutyrat als leichter siedender Mittelsieder und Ethanol an. Um den Verlust an Ethylbutyrat über den Destillatstrom möglichst gering zu halten, wurde der Rücklauf derart angepasst, dass die Zusammensetzung möglichst wenig variiert ($x_D \approx \text{konstant}$). Da die Kolonne manuell betrieben wurde, ergab sich folgendes Vorgehen: Zu Beginn des Experiments wurde die Kolonne bei totalem Rücklauf betrieben. Sobald die Kopftemperatur unter 34 °C fiel, was laut Txy Diagramm EtBu/EtOH bei 100 mbar einer Ethanolkonzentration von mehr als 75 mol % entspricht, wurde händisch ein Rücklaufverhältnis von $RV = 20$ eingestellt und ein Teil des Destillatstroms wurde abgezogen. Das Rücklaufventil wurde wieder geschlossen, wenn die Temperatur im Kopf auf mehr als 40 °C anstieg. Die Bildung des schwersiedenden (*R*)-2-Pentylbutyrat ließ die Siedetemperatur im Sumpf ansteigen. Um die thermische Belastung für die Enzyme möglichst gering zu halten, wurde der Druck während des Experiments kontinuierlich auf ca. 60 mbar reduziert. Bei jedem Versuch wurde die Konzentration der einzelnen Komponenten jeweils im Sumpf und im Kopf der Kolonne überwacht. Die zeitlichen Verläufe für eine Anfangszusammensetzung von $x_{\text{init,EtBu}} = 0,66$ und $x_{\text{init,rac-2-PeOH}} = 0,33$ sind in Abbildung 5-39 dargestellt.

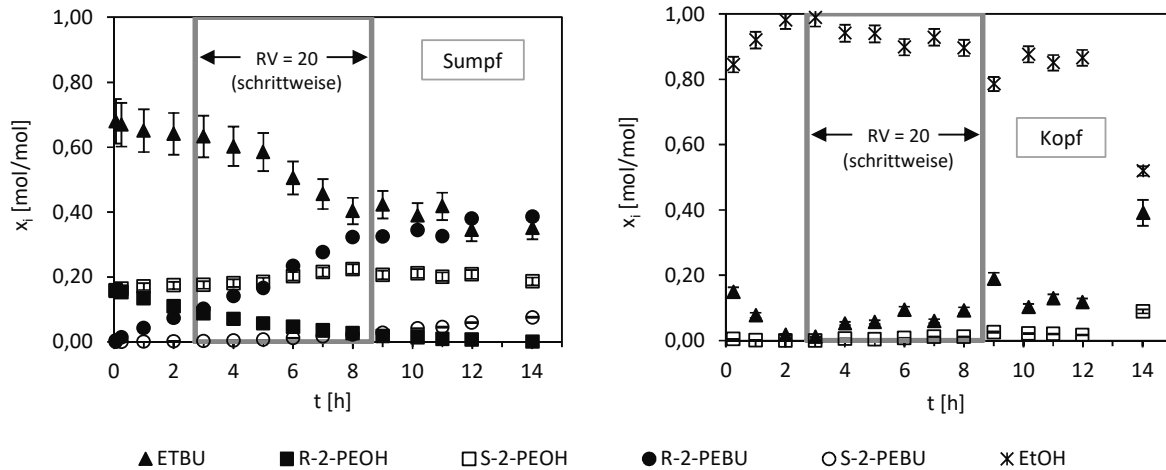


Abbildung 5-39 - Zeitlich abhängige Konzentrationsverläufe aller Reaktionskomponenten bei der kinetischen Racematspaltung von (*R/S*)-2-Pentanol mit Ethylbutyrat im Sumpf und Kopf der Kolonne. Bedingungen: $p = 60 - 115$ mbar, $T_{\text{Sumpf}} = 63 \pm 1$ °C, $x_{i,\text{EtBu}} = 0,66$, $x_{i,2\text{-PeOH}} = 0,33$, $m_{\text{init,Reaktionsgemisch}} = 800$ g und 20,6 g immobilisiertes Enzym als Beschichtung, Höhe des Verstärkerteils: 360 mm (P1-P6), Höhe der reaktiven Zone: 360 mm (P7-P12). Das Rücklaufverhältnis wurde in dem gekennzeichneten Bereich nach den oben beschriebenen Kriterien auf $RV = 20$ eingestellt.

Die zeitlich abhängigen Konzentrationsverläufe zeigen, dass die Trennung der Produkte in der Packungskolonne sehr gut funktioniert hat. Das schwersiedende Produkt (*R*)-2-Pentylbutyrat reichert sich hauptsächlich im Sumpf der Kolonne an, während Ethanol als leichtsiedendes Produkt den Hauptbestandteil des Destillatstroms ausmacht. Ethanol und (*R*)-Pentylbutyrat treten im Sumpf bzw. Destillat der Kolonne nicht auf. Im Sumpf nehmen die Konzentrationen der Substrate (*R*)-Pentanol und Ethylbutyrat kontinuierlich ab, da diese einerseits aus dem Sumpf verdampfen und gleichzeitig mit dem Enzym auf den Packungen reagieren und umgewandelt werden. Die Konzentration des anderen Enantiomers (*R*)-2-Pentanol ist im Sumpf annähernd konstant, weil es in deutlich geringerem Umfang umgesetzt wurde. Die Konzentration des dazugehörigen Produkts (*R*)-Pentylbutyrat steigt im Sumpf entsprechend nur sehr langsam an und bleibt auch nach 14 h unter 0,1 mol/mol. Im Destillat liegt die Ethanolkonzentrationen in den ersten 8 h $> 0,84$. Nach 8 h ist das (*R*)-Enantiomer des 2-Pentanol fast aufgebraucht, so dass die Reaktionsrate abflacht und entsprechend auch weniger Ethanol gebildet wird. Aus diesem Grund nimmt auch die Konzentration des Ethanol im Destillat nach 8 h leicht ab. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer allmählichen Anreicherung des Mittelsieders Ethylbutyrat im Destillat, bis zu einer Konzentration von $x = 0,39 \pm 0,04$ mol/mol nach 14 Stunden. Zu diesem Zeitpunkt besteht das Gemisch im Sumpf hauptsächlich aus $0,39 \pm 0,01$ mol/mol (*R*)-2-Pentylbutyrat, $0,35 \pm 0,04$ mol/mol Ethylbutyrat und $0,19 \pm 0,01$ mol/mol (*R*)-2-Pentanol. Aufgrund der deutlichen Unterschiede im Siedeverhalten und dem nahezu idealen Verhalten der Komponente kann das (*R*)-2-Pentanol als mögliches Zielprodukt mit Hilfe einer fraktionierenden Destillation von den anderen Komponenten abgetrennt werden.

Bei diesem Versuch war die reaktive Zone mit den katalytisch beschichteten Packungen in der unteren Hälfte der Kolonne bis zu einer Höhe von 0,36 m positioniert. In Abbildung 5-40 sind die ortsaufgelösten Konzentrationsprofile entlang der Kolonnenhöhe für zwei verschiedene Zeitpunkte nach 1 h und 6 h gezeigt. Während dieser Zeit kommt es zu einer Verschiebung im Kolonnenprofil. Aufgrund der Entnahme von Leichtsieder im Kopf der Kolonne und der Anpassung des Betriebsdrucks reichern sich beide mittelsiedenden Substrate 2-Pentanol und Ethylbutyrat verstärkt im oberen Teil der Kolonne (siehe Betthöhe 0,54 m). Trotz dieser Veränderung im Konzentrationsprofil waren beide Substrate die ganze Zeit über in der reaktiven Zone verfügbar. Des Weiteren sammeln sich beide Produkte (*R*)-2-Pentylbutyrat und Ethanol außerhalb der reaktiven Zone an, wodurch die Rückreaktion unterbunden wird. Es wird deutlich, dass die Position des Katalysators gut gewählt wurde.

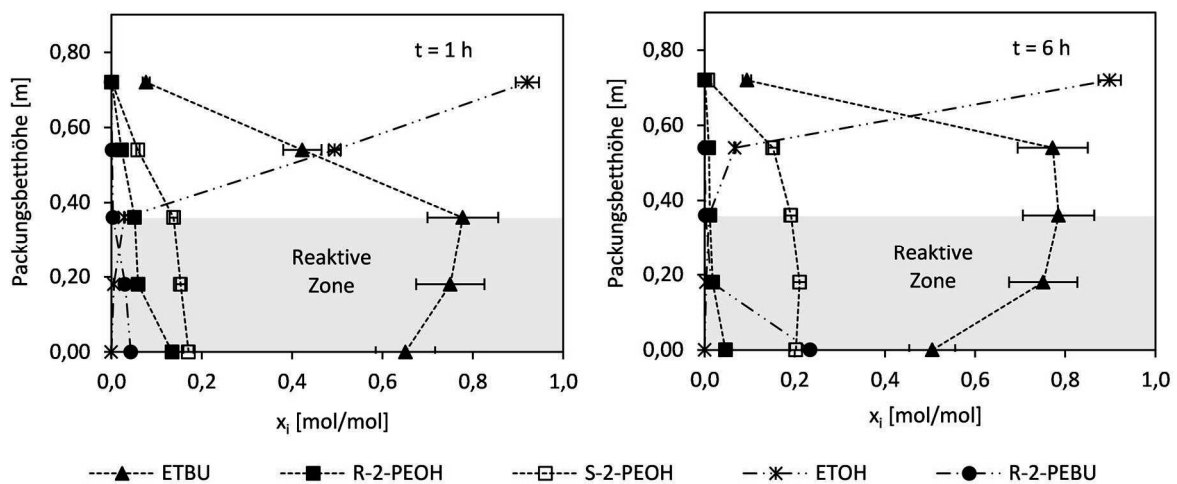


Abbildung 5-40 - Örtlich aufgelöste Konzentrationsprofile aller Reaktionskomponenten bei der kinetischen Racematspaltung von (*R/S*)-2-Pentanol mit Ethylbutyrat entlang der Höhe der Kolonne bei zwei verschiedenen Zeitpunkten. An den Betthöhen = 0,00 m und 0,72 m sind jeweils die Zusammensetzungen im Sumpf bzw. im Destillat der Kolonne gezeigt. Bedingungen: $p = 60 - 115$ mbar, $T_{\text{Sumpf}} = 63 \pm 1$ °C, $x_{\text{init,EtBu}} = 0,66$, $x_{\text{init,2-PeOH}} = 0,33$, $m_{\text{init,Reaktionsgemisch}} = 800$ g und 20,6 g immobilisiertes Enzym als Beschichtung. Die gestrichelten Linien dienen als optisches Hilfsmittel.

Wie in den Rührkesselversuchen ohne Produktabtrennung festgestellt, ist die Umsetzung von 2-Pentanol sowohl durch das Reaktionsgleichgewicht als auch durch eine Inhibierung des entstehenden Ethanols limitiert. Die unmittelbare Abtrennung des Ethanols über den Destillatstrom führt entsprechend zu einer Erhöhung des Umsatzes oberhalb der limitierten Konzentration. In Abbildung 5-41, links ist der zeitliche Verlauf des (*R*)-2-Pentanol Umsatzes in der Reaktivrektifikation im Vergleich zu dem Versuch im einfachen Rührkessel (STR) dargestellt. Während sich in dem Rührkesselversuch nach etwa 30 h ein Umsatz von knapp 60 % einstellt, kann das (*R*)-Enantiomer des 2-Pentanols durch die Produktabtrennung in der Reaktivrektifikation nahezu vollständig zu dem entsprechenden (*R*)-Pentylester umgesetzt werden. Zur Berechnung des Umsatzes wurde ein konstanter Flüssigkeitsinhalt von 5 % des

Kolonnenvolumens angenommen. Außerdem wurde die Volumenreduzierung durch die Entnahme von Proben und Destillat in der Berechnung berücksichtigt.

Wie zuvor in der Arbeit von Orrenius et al. gezeigt [244], wird 2-Pentanol von der Lipase CALB sehr selektiv umgesetzt. Auch in der Reaktivrektifikation funktioniert die selektive Umsetzung des 2-Pentanol. Die Effizienz der kinetischen Racematspaltung kann in der Auftragung des Enantiomerüberschusses ee über den Umsatz des racemischen Substrats abgelesen werden (Abbildung 5-41, rechts). Der Enantiomerüberschuss ee wird jeweils für die Enantiomere des Edukts oder des Produkts formuliert werden und ist definiert als Differenz der Masse der Enantiomere $m_{(R)}$ und $m_{(S)}$ über die Summe der Enantiomere (Gleichung (5-19)).

$$ee \% = \frac{|m_{(R)} - m_{(S)}|}{m_{(R)} + m_{(S)}} \quad (5-19)$$

In der Reaktivrektifikation bleibt der Enantiomerüberschuss ee für den Produktester 2-Pentylbutyrat bis zu einem 50 %igen Umsatz oberhalb von 89 %. Die Selektivität der Lipase ist damit vergleichbar mit dem Verlauf im Rührkesselversuch: Bei einem 2-Pentanol Umsatz von 35 % wird bei gleicher Anfangszusammensetzung sowohl im Rührkessel als auch in der Reaktivrektifikation für 2-Pentylbutyrat ein ee von 95 % erreicht. Allerdings können durch den Produktabzug nur in der Reaktivrektifikation deutlich höhere Umsätze erreicht werden. Bei einem Umsatz von 69 % gelingt so die vollständige Racematspaltung des racemischen 2-Pentanol Gemisches ($ee_{2-PeOH} > 0,99$). In ersten Studien mit weniger selektiven Lipase Reaktionen am Institut für technische Biokatalyse der TUHH konnte gezeigt werden, dass durch die weitgehende Unterbindung der Rückreaktion nicht nur der Umsatz, sondern auch die Selektivität erhöht werden kann. Bei sehr selektiven Reaktionen wie der Racematspaltung von 2-Pentanol fällt der Selektivitätsvorteil durch den Produktabzug allerdings nicht weiter ins Gewicht.

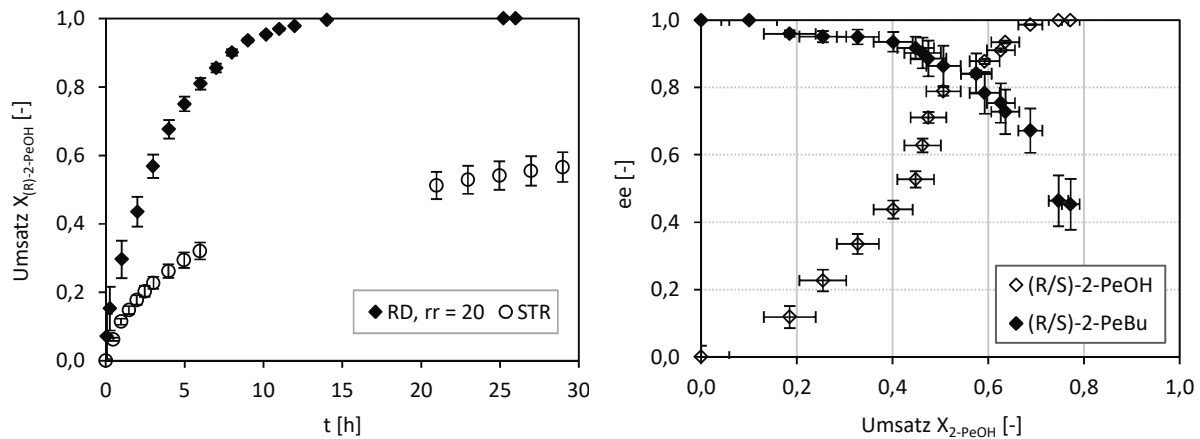


Abbildung 5-41 - Links: Zeitlicher Verlauf des Umsatzes von (*R*)-2-Pentanol im Rührkessel (STR) und in der Reaktivrektifikation (RD), Reaktionsbedingungen RD: siehe Beschriftung von Abbildung 5-39, Bedingung STR: $p = 1013$ mbar, $T = 60 \pm 1$ °C, $X_{\text{init,EtBu}} = 0,66$, $X_{\text{init,2-PeOH}} = 0,33$, $m_{\text{init,Reaktionsgemisch}} = 30$ g und 84 mg immobilisiertes Enzym als Beschichtung; Rechts: Enantiomerenüberschuss ee in Abhängigkeit des 2-Pentanol Umsatzes. Dargestellt ist jeweils der ee des racemischen Substrats (2-PeOH) und des racemischen Produkts (2-PeBu).

Laut Bornscheuer wird die Selektivität von Hydrolasen vor allem bei einem Wechsel des Lösungsmittels von Wasser zu einem organischen Lösungsmittel oder durch die Änderung der Temperatur beeinflusst [151], vgl. Kap. 3.2.2. Bei weniger selektiven Reaktionen wäre daher der Einfluss dieser Betriebsparameter auf die Selektivität der Reaktion ein interessanter Ansatz für weitere Untersuchungen.

Insgesamt konnte anhand der Racematspaltung von 2-Pentanol gezeigt werden, dass die Gleichgewichtslimitierung von enantioselektiven Enzymreaktionen mit Hilfe der Reaktivrektifikation überwunden werden kann. Durch den Produktabzug kann der Umsatz in der Reaktivrektifikation im Vergleich zu einfachen Rührkesselversuchen deutlich gesteigert werden, während die Enantioselektivität des Enzyms erhalten bleibt.

5.4.3 Modellierung der enzymatischen Reaktivrektifikation im Satzbetrieb

Um eine Optimierung der enzymatischen Reaktivrektifikation im Satzbetrieb zu ermöglichen, wurde ein Gleichgewichtsstufenmodell zur Abbildung des dynamischen Verhaltens entwickelt. Außerdem kann das Simulationsmodell bei der Prozessentwicklung helfen, um auf Grundlage von Stoffdaten und Reaktionskinetiken eine Machbarkeitsstudie für weitere Enzymreaktion anzufertigen. Im ersten Abschnitt werden die Entwicklung des Gleichgewichtsstufenmodells und die Ermittlung von Modellparametern wie Heizleistung im Sumpf und der Flüssigkeitsholdup auf den Packungen beschrieben. Im Anschluss werden die Reinstoffdaten des untersuchten Stoffsystems mit 2-Pentanol und Ethylbutyrat und deren Vorhersage beschrieben. Das Simulationsmodell wird anschließend mit verschiedenen stationären und

dynamischen Experimenten abgeglichen. Zum Abschluss folgt eine Sensitivitätsanalyse, um die einflussreichen Parameter zur Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit des Modells zu identifizieren.

Entwicklung eines Gleichgewichtsstufenmodells und Bestimmung der fehlenden Modellparameter

Zur Modellierung der enzymatischen Reaktivrektifikationskolonne im Satzbetrieb wurde der Aspen Custom Modeler (ACM) der Firma AspenTech verwendet. Dieses gleichungsorientierte Simulationswerkzeug verfügt über integrierte mathematische Verfahren zur Lösung von linearen und nichtlinearen algebraischen Gleichungen sowie zur numerischen Integration totaler Differentiale und partieller Differentialgleichungen, welche zur Abbildung jeglicher stationärer und dynamischer Fließbildsimulationen genutzt werden können. Die diskontinuierliche Reaktivrektifikation wurde in dieser Arbeit als Gleichgewichtsstufenmodell modelliert, bei dem die Trennleistung anhand des HETP-Werts anstatt von Stoffübergangsmodellen beschrieben wird. Die Struktur des Modells ist in dem Blockdiagramm in Abbildung 5-42 dargestellt.

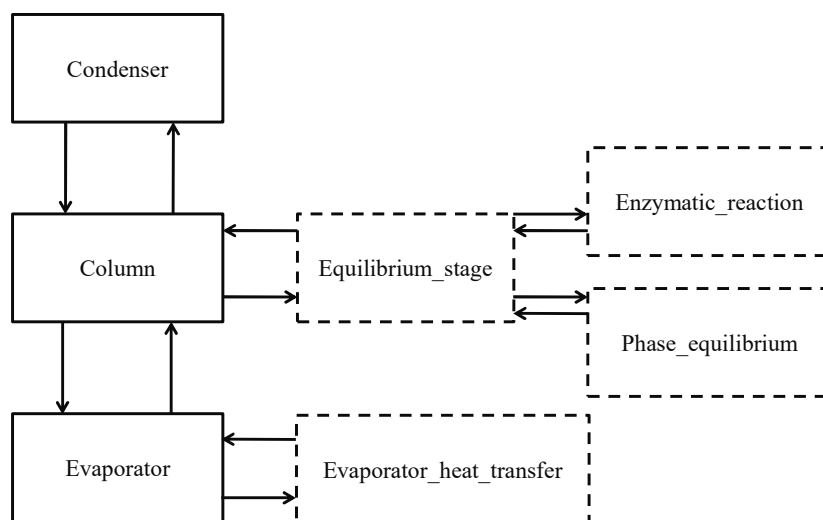


Abbildung 5-42 - Struktur des Gleichgewichtsstufenmodells

Die Kolonne wurde in drei Blöcke unterteilt, die durch separate Modelle (*Evaporator*, *Condenser* und *Column*) beschrieben werden. Im Fließbild werden diese Blöcke über sogenannte Streams zur Gesamtkolonne verbunden. Das Modell der Kolonne greift auf das Submodell einer Gleichgewichtsstufe zurück, welches wiederum Submodelle zur Beschreibung der Reaktionskinetik und des Phasengleichgewichts benötigt.

Für die drei Teilmodelle des Verdampfers, des Kondensators und des Kolonnenschusses wird zur Modellierung ein konstanter Druck über die Kolonne angenommen, da der Druckverlust bei Dampfbelastungen F-Faktor 0,5 bis 1,4 Pa^{0,5} lediglich bis zu 5 mbar beträgt. Außerdem wird in allen Modellen der Holdup der Dampfphase vernachlässigt, da die Stoffmenge in der Dampfphase im Vergleich zur Stoffmenge in der Flüssigphase gering ist. Nachfolgend werden nun die drei Teilmodelle Kolonnenschuss, Verdampfer und Kondensator vorgestellt.

Verdampfer

Der Verdampfer wird als Partialverdampfer modelliert und entspricht einer zusätzlichen theoretischen Stufe. Der Holdup der Komponente i in der Flüssigphase $n_{i,S}^L$ ergibt sich aus der Komponentenbilanz (5-20) um die Flüssigphase im Verdampfer. Reaktionen werden im Sumpf nicht berücksichtigt ($N = \text{Stufenzahl}$).

$$\frac{dn_{i,S}^L}{dt} = L_N \cdot x_{i,N} - V_S \cdot y_{i,S} \quad (5-20)$$

Die Zusammensetzung $y_{i,S}$ des austretenden Dampfstroms V_S wird über die Zusammensetzung $x_{i,S}$ der Flüssigphase (5-21) und die Phasengleichgewichtsbeziehung (5-22) berechnet. Der Poynting-Faktor wird vernachlässigt, da die Kolonne für die untersuchten Stoffsysteme unter Vakuum (im Bereich von 60-300 hPa) betrieben wird und die Differenz zwischen den Dampfdrücken der Komponenten und dem Systemdruck gering ist.

$$x_{i,S} = \frac{n_{i,S}}{\sum n_{i,S}} \quad (5-21)$$

$$y_{i,S} \varphi_i p = \gamma_i x_{i,S} \varphi_{0i}^{LV} p_{0i}^{LV} \quad (5-22)$$

Neben der Formulierung der Komponentenbilanzen wird das Verhalten des Verdampfers durch eine Enthalpiebilanz um den Verdampfer beschrieben (Gleichung (5-23)).

$$\frac{d}{dt} (n_S \cdot \bar{c}_p \cdot (T - T_{ref})) = Q_{Heiz} + L_N \cdot h_N^L - V_S \cdot h_S^V \quad (5-23)$$

Die aus den Bilanzen resultierenden Differentialgleichungen stellen Anfangswertprobleme dar, bei denen die Anfangswerte vom Anwender vorgegeben werden müssen. In den Komponentenbilanzen (Gleichung (5-1)) entsprechen die Anfangswerte den Komponentenholdups der Vorlage im Sumpf. Als Anfangswert der Enthalpiebilanz muss die

Anfangstemperatur vorgegeben werden. Über die ACM-Prozedur $pEnth_Mol_Vap$ wird die molare Enthalpie h_s^{vap} der aus dem Verdampfer austretenden Dampfmischung berechnet.

Eine Freiheitsgradanalyse ergibt zwei verbleibende Freiheitsgrade. Die Anzahl der Freiheitsgrade wird durch die Bedingung in Gleichung (5-24) um eins reduziert. Während des Aufheizvorgangs, in dem die Temperatur T im Verdampfer unterhalb der Siedetemperatur T_b der Mischung liegt, tritt kein Dampfstrom V_s aus dem Verdampfer aus (if-Pfad). Wird die Siedetemperatur erreicht, beginnt Dampf auszutreten und im Verdampfer stellt sich entsprechend der sich verändernden Zusammensetzung der Blase die entsprechende Siedetemperatur ein (else-Pfad). Die Siedetemperatur wird über die ACM-Prozedur $pBubt$ als Funktion von Druck und Zusammensetzung berechnet.

$$\begin{aligned} & \text{if } T < T_b \text{ then} \\ & V_s = 0 \\ & \text{else} \\ & T = T_b \end{aligned} \tag{5-24}$$

Durch die Vorgabe des Heizstroms Q_{Heiz} im Verdampfer verschwindet der verbleibende Freiheitsgrad und es ergibt sich ein bestimmtes Gleichungssystem.

Der Heizstrom an den Verdampfer ist an der untersuchten Kolonne jedoch nicht direkt einstellbar. Die Wärmezufuhr im Verdampfer erfolgt über ein Wasserbad und wird über die Wasserbadtemperatur reguliert. Die Berechnung des Wärmestroms erfolgt über das Submodell $Evaporator_heat_transfer$ des Verdampfers. In diesem Modell werden die unterschiedlichen Wärmetransportphänomene modelliert, die bei der Beheizung des Verdampfers auftreten. Die Wärmeübertragung vom Wasserbad an den Sumpf setzt sich hierbei aus dem Wärmeübergang vom Wasser an die äußere Kolbenwand, der Wärmeleitung durch die Kolbenwand und dem Wärmeübergang von der inneren Kolbenwand an das Fluid im Sumpf zusammen.

Die Wärmeleitung wird eindimensional entlang der Ortskoordinate r modelliert, die vom Mittelpunkt des Kolbens zu einem Punkt der Kolbenaußenwand zeigt. Aus einer Energiebilanz um ein differentielles Volumenelement der Kolbenwand nach Gleichung (5-25) ergibt sich mit der Enthalpie eines differentiellen Volumenelements des Kolbens (Gleichung (5-26)) und mit Gleichung (5-27) zur Beschreibung des Wärmestroms durch Wärmeleitung die partielle Differentialgleichung zur Beschreibung des zeitlichen und örtlichen Temperaturprofils in der Kolbenwand (Gleichung (5-28)).

$$\frac{\partial H_{Kolben}}{\partial t} = Q_r - Q_{r+dr} \quad (5-25)$$

$$dH_{Kolben} = A(r)dr \cdot \rho_{Kolben} \cdot c_{p,Kolben}(T - T_0) \quad (5-26)$$

$$Q_r = -\lambda \cdot A(r) \cdot \frac{dT}{dr} \quad (5-27)$$

$$\frac{\partial T}{\partial t} = a \cdot \left(\frac{2}{r} \frac{\partial T}{\partial r} + \frac{\partial^2 T}{\partial r^2} \right) \quad (5-28)$$

Die Vernachlässigung der Wärmekapazität der Kolbenwand führt zu einer quasistationären Wärmeleitung durch die Kolbenwand. Das Temperaturprofil in der Kolbenwand ist dann zwar nicht mehr explizit zeitabhängig, ändert sich jedoch implizit über die Zeit durch die sich ändernde Temperatur des Fluids im Sumpf. Die Lösung der Differentialgleichung erfolgt über die Diskretisierung der Kolbenwand über die Ortskoordinate r . Der Wärmestrom Q , die Austauschfläche A und die Temperatur innerhalb der Kolbenwand bilden dann eindimensionale Verteilungen von r . Als Randbedingungen sind die Außen- und Innenwandtemperatur des Kolbens vorzugeben.

Die Modellierung der Wärmeübertragung unter Berücksichtigung der Wärmeübergänge zwischen dem Wasserbad und dem Kolben einerseits und zwischen dem Kolben und dem Fluid im Kolben andererseits erfolgt anhand empirischer Korrelationen zur Berechnung der auf der Ähnlichkeitstheorie beruhenden Nusseltzahl. Da nach aktuellem Wissensstand jedoch keine Korrelationen zur Beschreibung des exakten Problems (1. Aufheizen einer kalten Kugel bzw. Kugelkalotte mit einem Fluid in freier Konvektion und 2. Aufheizen eines Fluids in freier Konvektion in einer Hohlkugel) existieren, wird das befüllte Kugelsegment bzw. die entsprechende wärmeübertragende Fläche als horizontale Platte angenähert. Bei Wärmeabgabe auf der Oberseite (Kühlung auf der Unterseite) gilt für laminare Strömungen Gleichung (5-29).

$$Nu = 0,766 (Ra \cdot f)^{\frac{1}{5}} \quad (5-29)$$

Für turbulente Strömungen mit $f \cdot Ra \geq 7 \cdot 10^4$ gilt Gleichung (5-30).

$$Nu = 0,15 (Ra \cdot f)^{\frac{1}{3}} \quad (5-30)$$

Die Funktion f nach Gleichung (5-31) beschreibt den Einfluss der Pr-Zahl für den gesamten Bereich von $0 < Pr < \infty$.

$$f = \left(1 + \left(\frac{0,322}{Pr} \right)^{\frac{11}{20}} \right)^{-\frac{20}{11}} \quad (5-31)$$

Die Verwendung der Nusseltkorrelation für eine horizontale Platte als Näherung der Kugelkalotte liefert bei Verwendung einer Mindestwandstärke des Kolbens von 1,8 mm eine guten Übereinstimmung mit experimentellen Temperaturverläufen für Wasserbadtemperatur von 40 und 55°C und einem Kolbeninhalt zwischen 750 – 1500 g (siehe Anhang 4). Die Berücksichtigung der Wärmekapazität des Kolbens führte im Vergleich zur quasistationären Wärmeleitung durch die Kolbenwand nur zu einer sehr geringfügigen Änderung im Temperaturverlauf und wurde daher weiterhin vernachlässigt.

Der innere Wärmeübergangskoeffizient wird bis zum Erreichen der Siedetemperatur entsprechend der beschriebenen Modellkorrelationen berechnet. Bei Erreichen der Siedetemperatur tritt ein Wärmeübergang mit Phasenwechsel an der Innenwand des Kolbens auf, für den die verwendeten Korrelationen der inneren Wärmeübergangskoeffizienten keine Gültigkeit besitzen. Durch die große Dichtedifferenz zwischen Dampf- und Flüssigphase wirken große Auftriebskräfte, sodass durch stärkere freie Konvektion der Wärmetransport erhöht wird [256]. Eine explizite Theorie zur Beschreibung der Wärmeübertragung beim Sieden existiert zurzeit noch nicht, so dass die inneren Wärmeübergangskoeffizienten beim Sieden in dem verwendeten System durch eine Korrelation experimenteller Daten abgeschätzt wurden (siehe Anhang 3). Die im Bereich des Blasensiedens zu erwartende Zunahme des Wärmeübergangskoeffizienten bei steigender Wärmestromdichte ist anhand der experimentellen Daten zu erkennen.

Kolonnenschuss

Model Column

Das Modell *Column* des Kolonnenschusses bildet den wichtigsten Teil der Kolonne ab, in dem die Reaktion und die Trennung auf bzw. an den biokatalytischen Strukturpackungen stattfinden. Das Modell *Column* enthält wichtige, für die Simulation benötigte Parameter, die vom Anwender festgelegt werden müssen. Hierzu zählen unter anderem der HETP-Wert der eingebauten Packungen und die Packungshöhe. Wird in der gesamten Kolonne der gleiche Packungstyp verwendet, kann aus dem HETP-Wert und der Packungshöhe automatisch die Anzahl N der theoretischen Gleichgewichtsstufen berechnet werden. Eine Gleichgewichtsstufe

wird über das dem Modell *Column* zugeordnete Submodell *Equilibrium_stage* abgebildet. Der Block des Kolonnenschusses erzeugt N Blöcke des Typs *Equilibrium_stage* und übergibt zwischen den Gleichgewichtsstufen die ein- und austretenden Stoffmengenströme der Dampf- und Flüssigphase, sowie deren Zusammensetzungen und molaren Enthalpien. Werden anstatt eines Packungstyps eine Mischung aus biokatalytischen Packungen und unbeschichteten Packungen verwendet, muss die Berechnung der Anzahl der theoretischen Stufen und die Zuordnung, ob es sich um eine katalytische Stufe oder nicht-katalytische Stufe handelt, manuell erfolgen.

Model *Equilibrium stage*

Das Modell *Equilibrium_stage* bildet die auf einer theoretischen Stufe auftretenden Prozesse ab. Grundlage einer Gleichgewichtsstufe sind - analog zur Rektifikation - die sogenannten MESH-Gleichungen (siehe Abschnitt 3.3.1). Bei der Modellierung der Reaktivrektifikation ist zwischen reinen Trennstufen und Trennstufen mit Reaktion zu unterscheiden. Das Modell *Equilibrium_stage* bildet beide Arten von Gleichgewichtsstufen ab. Die Unterscheidung zwischen katalytischer Stufe und nicht-katalytischer Stufe erfolgt über die Variable *stage_type*. Entsprechend der Art der Gleichgewichtsstufe wird der HETP-Wert geändert und dem Parameter R der Wert 0 oder 1 zugewiesen. Durch diesen Parameter R erfolgt bei katalytischen Stufen (R=1) die Integration des Reaktionsterms in die Stoffmengen- und Enthalpiebilanz, bzw. bei nicht-katalytischen Stufen (R=0) dessen Vernachlässigung.

Die Stoffmengenbilanzen werden für k-1 Komponenten formuliert. Die Bilanz der letzten Komponente ergibt sich aus den Summenbeziehungen und der Zusammensetzung der Flüssigphase auf der Gleichgewichtsstufe. Die Enthalpie einer theoretischen Stufe setzt sich zusammen aus der Enthalpie des Flüssigholdups und der Enthalpie der Packungen und der Kolonnenwand (Gleichung (5-32)). Die Wärmekapazitäten der Packungen und der Kolbenwand wird hierbei für den betrachteten Temperaturbereich als temperaturunabhängig angenommen.

$$H_j = \sum_i^k n_{i,j}^L \cdot \int_{T_0}^T cp_j^L dT + (cp_{Packung} m_{Packung} + cp_{Kolonne} m_{Kolonne}) \cdot (T - T_0) \cdot HETP \quad (5-32)$$

Der molare Flüssigkeitsinhalt (*holdup*) $n_{ges,j}^L$ einer Stufe wird anhand von Gleichung (5-33) aus dem längenspezifischen Volumenholdup des Packungstyps (ml/m) berechnet. Dieser wird sowohl für die beschichteten als auch für die unbeschichteten Gewebepackungen als Funktion der Flüssigkeitsbelastung und des F-Faktors aus experimentellen Daten mit Montz A3-500 Packungen interpoliert. Eine Unterscheidung zwischen beschichteten und unbeschichteten

Packungen erfolgt hier nicht, da in Arbeiten an der TU Dortmund gezeigt werden konnte, dass der experimentell bestimmte Flüssigkeitsholdup der beschichteten Packungen vergleichbar ist mit den über Sumcol^{TM2} berechneten Werten von unbeschichteten Packungen [271].

$$n_{i,j}^L = HU \cdot \rho_{m,j}^L \cdot MW_i^{-1} \cdot x_{i,j} \cdot HETP \quad (5-33)$$

Beim Anfahrvorgang müssen auf einer Gleichgewichtsstufe zum einen der Benetzungs- bzw. Befüllvorgang der Stufe und zum anderen die Erwärmung der Stufe bis zur Siedetemperatur betrachtet werden. Der Befüllvorgang wird durch Gleichung (5-34) abgebildet. Zu Beginn einer Simulation liegt in einer theoretischen Stufen kein Fluid vor und es herrscht Umgebungstemperatur. Mit fortschreitender Simulationsdauer steigt der Dampf auf und die Stufen beginnen sich zu füllen. Solange der Volumenholdup HU auf der Stufe kleiner ist als der durch die Korrelation berechnete Holdup bei gegebener Gasbelastung, tritt kein Flüssigkeitsstrom aus der Stufe aus (*if*-Pfad). Sobald dieser Holdup erreicht ist, wird der Holdup der Stufe über die Korrelation in Abhängigkeit von der Gasbelastung und der Flüssigkeitsbelastung beschrieben (*else*-Pfad).

$$\begin{aligned} & \text{if } HU < HU(F - \text{Faktor}) \text{ then} \\ & L_j = 0 \\ & \text{else} \\ & HU = HU(w, F - \text{Faktor}) \end{aligned} \quad (5-34)$$

Das Aufheizen der Stufe wird ähnlich behandelt wie im Verdampfer. Solange die Temperatur der Stufe unterhalb der Siedetemperatur des Flüssigkeitsholdups auf der Stufe ist, tritt kein Dampf aus (*if*-Pfad in Gleichung (5-35)). Sobald das Gleichgewicht auf der Stufe erreicht ist, herrscht die Siedetemperatur und Dampf kann austreten (*else*-Pfad).

$$\begin{aligned} & \text{if } T_j < T_{b,j} \text{ then} \\ & V_j = 0 \\ & \text{else} \\ & T_j = T_{b,j} \end{aligned} \quad (5-35)$$

Der Volumenholdup HU pro Meter Packung kann über ein Polynom ersten Grades in Abhängigkeit der Flüssigkeitsbelastung B und des F-Faktors F interpoliert werden (Gleichung (5-35)).

² Sulzer, Wintherthur/CH

$$HU = \eta_1 + \eta_2 \cdot F + \eta_3 \cdot B + \eta_4 \cdot F \cdot B \quad (5-36)$$

Das Polynom wurde durch Anpassung an experimentellen Daten mit der Methode der kleinsten Quadrate ermittelt. Die Daten stammen aus Messungen für beschichtete Gewebepackungen (DN50), die an der TU Dortmund durchgeführt wurden. Die erhaltenen Interpolationsparameter η_1 bis η_4 sind in Tabelle 5-10 zusammengefasst.

Tabelle 5-10 - Parameter der Holdup Korrelation nach Gleichung (5-36)

Parameter	Wert	Einheit
η_1	60,35	ml/m
η_2	3,46	ml/(m Pa ^{0,5})
η_3	15,23	ml m ² h/(m m ³)
η_4	2,09	ml m ² h/(m m ³ Pa ^{0,5})

Der Flüssigkeitsholdup ist mit $\eta_3=15,23$ ml m² h/m/m³ stark von der Flüssigkeitsbelastung abhängig, während der F-Faktor im untersuchten Bereich einen vergleichsweise geringen Einfluss auf den Flüssigkeitsholdup besitzt. Der extrapolierte statische Holdup $\eta_1=60,35$ ml/m beträgt im untersuchten Betriebsbereich 48,4 bis 81,9 % des Gesamtholdups. Mit Hilfe der Holdup-Korrelation können die experimentellen Daten gut wiedergegeben werden. Anhand der ermittelten Parameter werden 71,4 % der Messwerte mit einer Genauigkeit von ± 5 % wiedergegeben. Mit einer Genauigkeit von ± 10 % werden alle Messwerte des untersuchten Bereichs abgebildet. Eine graphische Darstellung des Vergleichs befindet sich im Anhang (siehe Anhang 5).

Model Phase equilibrium

Die Berechnung der Gleichgewichtszusammensetzungen des austretenden Dampfstroms erfolgt im Submodell *phase_equilibrium* anhand der in Gleichung (5-37) dargestellten Beziehung für das Phasengleichgewicht zwischen Flüssigphase und Dampfphase. Der Poynting-Faktor wird vernachlässigt, da die Kolonne für die untersuchten Stoffsysteme unter Vakuum (im Bereich von 60-300 hPa) betrieben wird und die Differenz zwischen den Dampfdrücken der Komponenten und dem Systemdruck gering ist.

$$y_{i,j} \varphi_{i,j} p_j = \gamma_{i,j} x_{i,j} \varphi_{0i,j}^{LV} p_{0i,j}^{LV} \quad (5-37)$$

Die Aktivitätskoeffizienten $\gamma_{i,j}$ werden anhand des auf der Gruppenbeitragsmethode basierenden mod. UNIFAC-DMD-Modells abgeschätzt, da für das 2-PeOH-Stoffsystem keine UNIQUAC-Parameter vorliegen. Die Gleichgewichtsbeziehungen werden für k-1 Komponenten aufgestellt. Der Molanteil der letzten Komponente in der Dampfphase ergibt sich aus der Summenbeziehung der Dampfphase (Gleichung (5-38)).

$$\sum x_i = 1; \sum y_i = 1 \quad (5-38)$$

Model Enzymatic reaction

In dem Submodell *enzymatic_reaction* wird die Reaktion auf den Stufen mit biokatalytischen Strukturpackungen abgebildet. Das Modell erhält vom Modell *equilibrium_stage* den Druck, die Temperatur und die Zusammensetzung der Flüssigphase auf der jeweiligen Stufe und berechnet die Reaktionsgeschwindigkeit und die Reaktionsenthalpie. Es wird angenommen, dass auch im Anfahrvorgang bei der Befüllung der Stufen stets die gesamte Katalysatormasse katalytisch wirkt. In dem Modell ist als Reaktionsmodell ein aktivitätenbasierter Geschwindigkeitsansatz zweiter Ordnung mit der effektiven Geschwindigkeitskonstanten k' integriert. Die Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante wird über den Arrhenius-Ansatz beschrieben. Die Vermessung und Modellierung der Reaktionskinetik wurde bereits in Abschnitt 5.4.1 beschrieben.

Kondensator

Der Kondensator im Kopf der Kolonne wird als Totalkondensator mit anschließendem, idealem Flüssigkeitsteiler modelliert. Der Holdup der Flüssig- und Dampfphase im Kondensator wird vernachlässigt. Zudem wird angenommen, dass keine Unterkühlung des in die Kolonne zurückgeleiteten Flüssigkeitsstroms auftritt. Aufgrund der Vernachlässigung des Kondensatorholdups ergeben sich quasistationäre Bilanzgleichungen. Neben der Gesamtstoffmengenbilanz in Gleichung (5-39) gilt aufgrund der Annahme eines Totalkondensators Gleichung (5-40).

$$V_{in} = L_{out} + D \quad (5-39)$$

$$y_{i,1} = x_{i,K} \quad (5-40)$$

Mit der Vorgabe des Rücklaufverhältnisses gemäß Gleichung (5-41) ist das Gleichungssystem des Kondensators eindeutig bestimmt. Ab einem vorgegebenen Wert von 1000 für das Rücklaufverhältnis wird von einem unendlichen Rücklaufverhältnis ausgegangen (Bemerkung: An dieser Stelle ist mit D der Destillatstrom in kmol/h und nicht der molekulare Diffusionskoeffizient bezeichnet).

$$\begin{aligned}
 & \text{if } rr < 1000 \text{ then} \\
 & D \cdot rr = L_{out} \\
 & \text{else} \\
 & D = 0
 \end{aligned}
 \tag{5-41}$$

Da der Destillatabzug bzw. Rücklauf in die Kolonne nicht kontinuierlich, sondern über ein Magnetventil zeitdiskret gesteuert wird, wurde ein Task geschrieben, um das Magnetventil abzubilden, das einen wiederkehrenden Umschlag von unendlichem Rücklauf und komplettem Destillatabzug bewirkt.

Überprüfung der Stoffeigenschaften

Neben der Aufstellung von Gleichungssystemen durch Bilanzierung und Auswahl empirischer oder semi-empirischer Korrelationen, ist zur Modellierung und Simulation verfahrenstechnischer Prozesse eine präzise Beschreibung der Stoffeigenschaften der am Prozess beteiligten Komponenten notwendig. In den Programmen von Aspen werden zur Berechnung temperaturabhängiger Stoffeigenschaften standardmäßig die DIPPR-Gleichungen verwendet. Für jede Stoffeigenschaft ist anhand experimenteller Daten zu überprüfen, ob die durch die Voreinstellungen gewählten Gleichungen und Parameter geeignet sind, die Temperaturabhängigkeit der jeweiligen Stoffeigenschaft zu beschreiben.

Neben dem Sättigungsdampfdruck wurden für die Modellierung folgende Stoffeigenschaften überprüft: Dichte, Spezifische Wärmekapazität, Molare Verdampfungsenthalpie, Viskosität und Wärmeleitfähigkeit. Die Oberflächenspannung der Komponenten wird im Modell nicht benötigt. Für die zur Simulation benötigten Stoffeigenschaften werden die berechneten Stoffeigenschaften mit den experimentellen verglichen und bei starken Abweichungen andere Gleichungen ausgewählt, sodass der mittlere Fehler möglichst kleiner 5 % und der maximale Fehler kleiner 10 % bleibt. Die gewählten Gleichungen sind in Tabelle 5-11 für die 4 Komponenten zusammengefasst.

Tabelle 5-11 - Berechnungsmethoden der Stoffeigenschaften aus AspenProperties

Stoffeigenschaft	(R/S)-2-PeOH	EtBu	EtOH	(R/S)-2-PeBu
Sättigungsdampfdruck	DIPPR 101	DIPPR 101	DIPPR 101	DIPPR 101
Verdampfungsenthalpie	NIST TDE Watson	NIST TDE Watson	NIST TDE Watson	NIST TDE Watson
Wärmekapazität (fl.)	NIST ThermoML	NIST TDE Gleichung	NIST ThermoML	NIST TDE Gleichung
Viskosität	DIPPR 101	DIPPR 101	DIPPR 101	DIPPR 101
Wärmeleitfähigkeit	DIPPR 100	DIPPR 100	DIPPR 100	DIPPR 100

Die Parameter für die NIST Gleichungen werden der NIST Datenbank entnommen, alle anderen Parameter stammen aus der APV80 PURE27 Datenbank. Der Vergleich der verwendeten Gleichungen mit den experimentellen Werten ist in Tabelle 5-12 zusammengefasst.

Tabelle 5-12 - Zusammenfassung der mittleren (\emptyset) und maximalen (max.) relativen Abweichungen zwischen experimentell bestimmten und berechneten Stoffdaten. Für die Komponente 2-Pentylbutyrat liegen nur für den Sättigungsdampfdruck und Dichte experimentelle Daten vor. Für die Viskosität von 2-Pentylbutyrat fehlen die Parameter zur Berechnung (mit * gekennzeichnet).

		2-PeOH	EtBu	2-PeBu	EtOH
Sättigungsdampfdruck	\emptyset	1,79E-02	3,42E-02	4,14E-01	1,27E-02
	max.	4,73E-02	5,52E-02	4,14E-01	5,15E-02
Dichte	\emptyset	5,44E-03	1,36E-03	1,15E-03	9,33E-04
	max.	1,24E-02	2,12E-03	2,46E-03	1,78E-02
Wärmekapazität	\emptyset	2,87E-03	6,31E-03	-	4,09E-03
	max.	6,60E-03	3,32E-02	-	7,36E-03
Verdampfungsenthalpie	\emptyset	2,79E-02	1,70E-02	-	8,10E-03
	max.	6,12E-02	2,69E-02	-	1,84E-02
Viskosität	\emptyset	4,12E-02	7,66E-03	-*	6,79E-03
	max.	1,00E-01	1,16E-02	-*	1,29E-02
Wärmeleitfähigkeit	\emptyset	6,67E-02	5,65E-03	-	1,54E-03
	max.	1,68E-01	1,41E-02	-	2,59E-03

Die größten Abweichungen treten bei der Wärmeleitfähigkeit von 2-PeOH auf, mit 16,8 % als Maximalwert und 6,7 % im Mittel. Die übrigen Stoffeigenschaften von 2-PeOH und den anderen Komponenten können, bis auf den Sättigungsdampfdruck von 2-PeBu, mit mittleren Fehlern kleiner 5 % und maximalen Fehlern kleiner 10 % wiedergegeben werden. Für 2-PeBu liegen lediglich für die Dichte und den Sättigungsdampfdruck experimentelle Daten vor. Für die Viskosität von 2-PeBu fehlen sogar die Parameter für die Berechnung. Auch für 1-Pentylbutyrat und 2-Butylbutyrat konnten keine experimentellen Daten gefunden werden. Daher wird die Viskosität von 2-PeBu mit der Viskosität von Butylbutyrat abgeschätzt. Zusammenfassend lässt sich aber sagen, dass die Stoffeigenschaften der Komponenten mit den verfügbaren Parametern und Gleichungen größtenteils sehr präzise beschrieben werden

können. Die Dampf-Flüssig-Gleichgewichte des 2-Pentanol Stoffsystems wurden in Abschnitt 5.4.1 vorgestellt. Aufgrund fehlender UNIQUAC Parameter für das Stoffsystem werden die Aktivitätskoeffizienten mit Hilfe der Gruppenbeitragsmethode UNIFAC Dortmund abgeschätzt. Für die vorhandenen experimentellen Daten liefert diese Methode eine gute Übereinstimmung.

Modellvalidierung

Im folgenden Kapitel wird die Abbildungsfähigkeit des Kolonnenmodells anhand von Satzversuchen in einer DN 45 Technikumskolonne beschrieben. Zunächst wurde die Vorhersage unter Vernachlässigung einer Reaktion für die Auftrennung des binären Stoffsystems Cyclohexan/*n*-Heptan in stationärem und dynamischem Betrieb untersucht. Anschließend wurde das 2-Pentanol System als Beispiel für eine enzymatische Reaktion betrachtet.

Stationäre Simulation ohne Reaktion

Um mit dem diskontinuierlichen Aufbau einen stationären Betriebspunkt anzusteuern, wurde im Sumpf eine binäre Mischung Cyclohexan/*n*-Heptan vorgelegt und bei unendlichem Rücklauf getrennt. Die Belastung wurde über die Temperatur des Wasserbads zwischen 70 und 90°C eingestellt. In Abbildung 5-43 ist das experimentell bestimmte Konzentrationsprofil bei einer Wasserbadtemperatur von 70°C im Vergleich zu den berechneten Verläufen dargestellt.

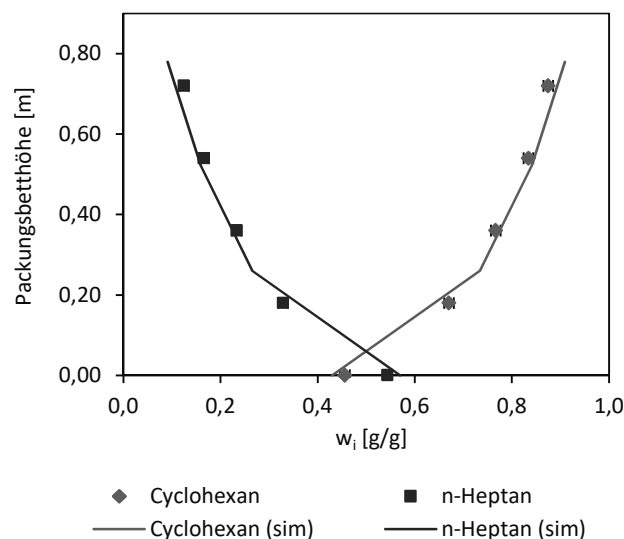


Abbildung 5-43 - Örtlich aufgelöstes Konzentrationsprofil entlang des Packungsbetts bei der Auftrennung eines binären Gemisches Cyclohexan/*n*-Heptan (äquimolar) bei unendlichem Rücklauf. Bedingungen: $p = 280$ mbar, $T_{\text{Wasserbad}} = 70$ °C, Packungen: Montz A3-500 beschichtet mit Silika-Gel (keine Reaktion möglich)

Die Phasenzusammensetzung über die Packungsbetthöhe kann in der Simulation sehr gut wiedergegeben werden. Der Unterschied zwischen Simulation und Experiment ist im Sumpf und auf der Packungsbetthöhe von 0,18 m mit $\Delta w_{\text{Cyc}} = -0,03 \text{ g/g}$ am größten. Eine mögliche Ursache für die Abweichungen im Sumpf könnte die Probenahme an dieser Stelle sein, wobei ein Probenahmeröhrchen durch Anlegen eines höheren Vakuums gefüllt wird. Durch das höhere Vakuum kann es kurzzeitig zu Schwankungen im Siedenverhalten kommen. Die Abweichung auf der Betthöhe von 0,18 m erklärt sich durch den Unterschied in der Auflösung des örtlichen Profils, die durch die Probenahmestellen der Kolonne bzw. der Diskretisierung im Stufenmodell vorgegeben ist. An den Probenahmestellen auf den Höhen 0,36 m und 0,53 m mit $\Delta w_{\text{Cyc}} = 0,01 \text{ g/g}$ und im Destillat mit $\Delta w_{\text{Cyc}} = 0,02 \text{ g/g}$ sind die Abweichungen sehr gering und liegen im Bereich des experimentellen Fehlers, der bei dreifachem Probenziehen in 10 minütigen Abständen auf $\pm 0,01 \text{ g/g}$ bestimmt wurde.

Auch für weitere Wasserbadtemperaturen kann das Kolonnenprofil für das Cyclohexan/*n*-Heptan-Gemisch gut wiedergegeben werden. Bei einer Wasserbadtemperatur von 90°C ist eine Verschiebung des gesamten simulierten Profils um $\Delta w_{\text{Cyc}} = 0,06 \text{ g/g}$ zu beobachten. Diese sprunghafte Verschlechterung der Simulation bei einer Erhöhung der Wasserbadtemperatur von 85°C auf 90°C ist vermutlich auf eine fehlerhafte Anfangszusammensetzung des Sumpfs im Versuch zurückzuführen.

Dynamische Simulation ohne Reaktion

Für den dynamischen Betrieb ohne Reaktion wurde der Anfahrvorgang zunächst vernachlässigt und die dynamische Simulation ausgehend von einem stationären Punkt überprüft. Dazu wurde erneut ein binäres Gemisch Cyclohexan/*n*-Heptan im Sumpf vorgelegt und bei unendlichem Rücklauf getrennt. Sobald sich ein stationärer Betrieb eingestellt hat (konstante Temperatur im Sumpf bzw. Destillat) wurde ein Rücklauf eingestellt. In Abbildung 5-44 sind der gemessene und simulierte Verlauf des Konzentrationsprofils der Komponente Cyclohexan bei einem konstanten Rücklaufverhältnis von 20 dargestellt. Die Messstellen K1 – K3 entsprechen den Seitenstützen auf den Höhen 0,18 m – 0,54 m.

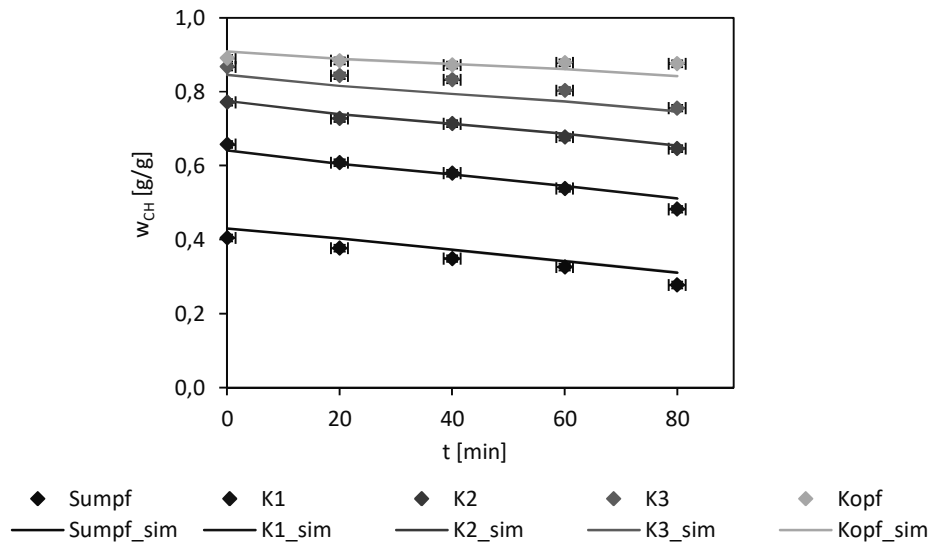


Abbildung 5-44 - Zeitlicher Verlauf der Konzentration von Cyclohexan (CH) bei der Auftrennung eines binären Cyclohexan/*n*-Heptan Gemisches (CH/*n*H, äquimolar) bei einem Rücklauf $RV = 20$. Die Messstellen K1 – K3 entsprechen den Seitenstützen auf den Höhen 0,18 m – 0,54 m. Bedingungen: $p = 280$ mbar, $T_{\text{Wasserbad}} = 70$ °C, Packungen: Montz A3-500 beschichtet.

Die gemessenen Konzentrationen an Cyclohexan nehmen im Sumpf und an jeder Probenahmestelle entlang der Kolonne linear ab, während die Konzentration im Destillat nahezu konstant bei 0,89 g/g bleibt. Dies wird ebenfalls durch die gemessenen Temperaturverläufe im Sumpf und Kopf der Kolonne bestätigt. Während die Siedetemperatur im Sumpf aufgrund der abnehmenden Konzentration an Leichtsieder von 51°C auf 54°C ansteigt, beträgt die Temperatur im Kopf zum Zeitpunkt $t=0$ min 44°C und bleibt im restlichen Versuchsverlauf bei konstanten 45°C. Auch in der Simulation ist eine nahezu lineare Abnahme der Konzentrationen von Cyclohexan zu erkennen, allerdings nimmt im Gegensatz zu den Messwerten auch im Destillat die Konzentration kontinuierlich ab. Die Differenzen zwischen simulierter und gemessener Temperatur liegen sowohl im Sumpf mit maximal 0,9°C als auch im Kopf mit maximal 0,5°C unterhalb der Messgenauigkeit der verwendeten Stabthermometer von 1°C.

Neben dem Vergleich der Konzentrationsprofilverläufe und Temperaturen kann zur Beurteilung der Simulation der F-Faktor im Kopf der Kolonne herangezogen werden. In Tabelle 5-13 sind die simulierten F-Faktoren und die anhand des Destillatstroms bestimmten F-Faktoren aus dem Experiment zusammengefasst.

Tabelle 5-13 - Vergleich der experimentell bestimmten und simulierten Gasbelastungen (F-Faktoren).

Zeit [min]	F-Faktor _{exp} [Pa ^{0,5}]	F-Faktor _{sim} [Pa ^{0,5}]	Rel. Abweichung [%]
20	0,351	0,346	-1,5
40	0,298	0,324	8,6
60	0,253	0,303	20,0
80	0,269	0,283	5,0

Sowohl im Experiment als auch in der Simulation nimmt der F-Faktor mit fortschreitender Versuchsdauer ab. Ursache hierfür ist die Reduzierung des Flüssigkeitsholdups im Sumpf und eine damit einhergehende Reduzierung der Wärmeübertragungsfläche zum Wasserbad. Im Experiment nimmt der F-Faktor von $0,35 \text{ Pa}^{0,5}$ auf $0,27 \text{ Pa}^{0,5}$ ab. Dies wird durch die Simulation größtenteils gut wiedergegeben. Die sehr große Abweichung von 20 % bei der Versuchszeit von 60 min ist durch Unregelmäßigkeiten und Schwankungen im experimentellen Betrieb der Kolonne zu erklären. Diese Schwankungen im Betrieb stellen vor allem Siedeunterbrechungen bei der Destillatentnahme und dem anschließenden Druckausgleich dar. Dadurch oder durch abweichende Mengen an entnommenen Destillatproben im Experiment reduziert sich das Sammeldestillat im Vergleich zum Normalbetrieb und der experimentelle F-Faktor wird zu niedrig bestimmt. Im weiteren Versuchsverlauf wurden erneut höhere F-Faktoren bestimmt und die Abweichungen fallen geringer aus ($t = 80 \text{ min}$).

Die Massenbilanz des Versuchs kann unter Berücksichtigung des statischen Holdups der Packungen und unter Berücksichtigung der entnommenen Proben mit einem Fehler von 1,9 % geschlossen werden. Mit Berücksichtigung der im Destillat gezogenen Proben ergibt sich bei Abschluss des Versuchs ein Sammeldestillat von 109,3 g mit einem Gewichtsanteil an Cyclohexan von 0,88 g/g. Die Simulation ergibt übereinstimmende 109,4 g mit einem Gewichtsanteil an Cyclohexan von 0,87 g/g.

Dynamische Simulation mit Reaktion

Nach einer ersten Validierung des Modells für ein binäres System ohne Reaktion werden im Folgenden die Simulationen der enzymatischen Reaktivrektifikation des PeOH-Stoffsystems vorgestellt und mit experimentellen Werten verglichen.

Die experimentelle Überprüfung des Anfahrvorgangs der Kolonne aus dem kalten leeren Zustand durch die Aufnahme von Konzentrationsprofilen gestaltet sich schwierig, da die Befüllung und Erwärmung der Kolonne mit starken und schnellen Temperatur- und Konzentrationsänderungen einhergeht. Die Zeit, die zum Ziehen eines Kolonnenprofils benötigt wird, beträgt etwa 2 min und ist im Vergleich zum Anfahrvorgang zu lang, um in diesem hochdynamischen Abschnitt exakte zeitliche Konzentrationsprofile zu bestimmen. Um dennoch die Simulation des Anfahrvorgangs durch das entwickelte Modell zu überprüfen, sind die Temperaturverläufe im Sumpf und Kopf der Kolonne, sowie die Zeitpunkte des Siedebeginns und ersten Kondensats im Kondensator aufgenommen worden und in Abbildung 5-45 der Simulation gegenüber gestellt.

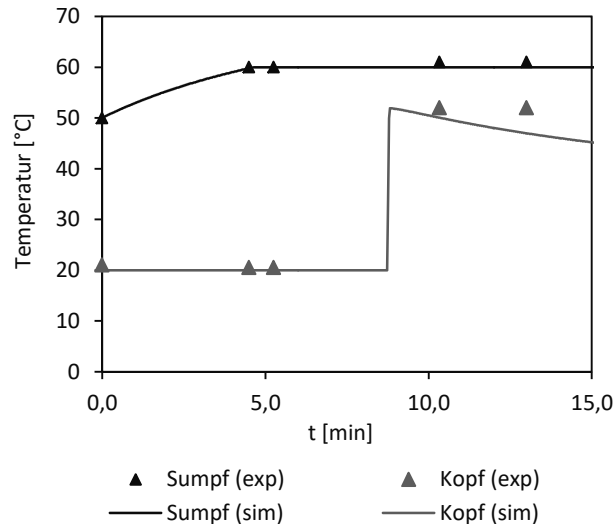


Abbildung 5-45 - Temperaturverlauf im Sumpf und Kopf der Kolonne beim Anfahrvorgang. Vergleich der experimentell bestimmten Temperaturen mit den berechneten Verläufen.

Die Erwärmung der Edukte im Sumpf auf Siedetemperatur wird sehr gut wiedergegeben. Zwischen Siedebeginn im Experiment und Siedebeginn in der Simulation liegen lediglich 0,2 min. Anhand der Zeit vom Siedebeginn bis zur ersten Bildung von Kondensat im Destillat kann der Befüllungs- und Aufwärmvorgang der Kolonne abgeschätzt werden. Dieser dauert im Experiment etwa 5,8 min. In der Simulation fällt dieser Zeitraum mit 4,3 min etwas kürzer aus. Ursache hierfür können zum einen auftretende Wärmeverluste darstellen. Da der Kolonnenschuss jedoch aus einem verspiegelten und evakuierten Doppelmantel besteht, sind nur sehr geringe Wärmeverluste über die Kolonnenwand zu erwarten. Wahrscheinlicher ist eine Differenz in der berechneten Wärmekapazität der Kolonne im Vergleich zur realen Wärmekapazität aufgrund abweichender Wandstärken.

Für den weiteren Versuchsverlauf werden in Abbildung 5-46 der experimentelle Konzentrationsverlauf des Edukts R-2-Pentanol (PeOH) und des Produkts R-2-Pentylbutyrat (PeBu) im Sumpf, Destillat und entlang des Kolonnenschusses mit den simulierten Verläufen verglichen.

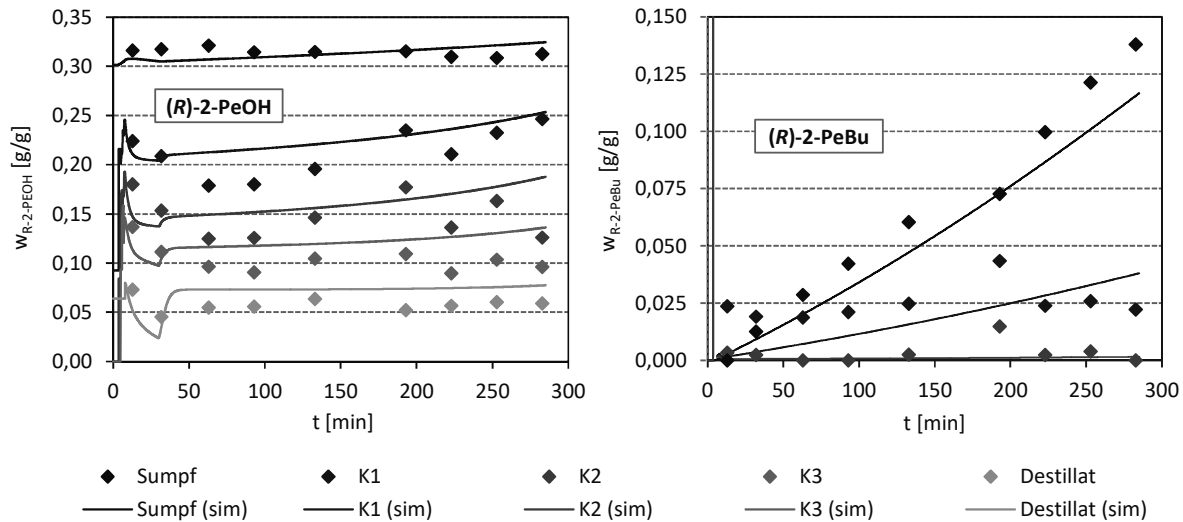


Abbildung 5-46 - Experimentell bestimmte Konzentrationsverläufe der Komponenten (*R*)-2-Pentanol (links) und (*R*)-2-Pentylbutyrat (rechts) während der Reaktivrektifikation im Vergleich zu den berechneten Konzentrationsverläufen (Linien). Die Konzentrationsverläufe sind örtlich aufgelöst gezeigt. Die Verläufe mit der Kennzeichnung K1 – K3 entsprechen den Seitenstützen auf den Höhen 0,18 m, 0,36 m und 0,54 m. Bedingungen: $p = 80 - 100$ mbar, $T_{\text{Sumpf}} = 60 \pm 1$ °C, $x_{i,\text{EtBu}} = 0,33$, $x_{i,2\text{-PeOH}} = 0,66$, $m_{\text{init,Reaktionsgemisch}} = 1000$ g und 4,8 g immobilisiertes Enzym als Beschichtung. Länge der reaktiven Zone: 24 cm. Bis $t = 30$ min, $RV = \infty$, anschließend $RV = 20$.

Für die Komponente 2-Pentanol (Abbildung 5-46, links) werden die Verläufe in der Simulation gut wiedergegeben mit einer durchschnittlichen absoluten Abweichung von 0,018 g/g zwischen Experiment und Simulation. Im Sumpf und Destillat ($\Delta_{\text{exp-sim}} = 0,013$ g/g) fallen die Abweichungen im Schnitt geringer aus als an den Probenahmestellen K1 – K3 ($\Delta_{\text{exp-sim}} = 0,022$ g/g). Gerade an der mittleren Probenahmestelle K2 tritt der sprunghafte Verlauf der Konzentration ab dem Zeitpunkt $t = 190$ min hervor. Die Konzentration von 2-Pentanol im Sumpf und Destillat verläuft hingegen deutlich stetiger und wird gerade im Sumpf sehr gut von der Simulation abgebildet. Eine mögliche Ursache für die Abweichungen an den Probenahmestellen ist der unterschiedliche Flüssigkeitsinhalt im Sumpf im Vergleich zu den Probenahmestellen und dem Destillat. Kurzzeitige Schwankungen, die im dynamischen Betrieb der Kolonne auftreten, können durch den erhöhten Flüssigkeitsinhalt im Sumpf deutlich besser abgemildert werden.

Die Konzentrationsverläufe des chiralen Produkts 2-Pentylbutyrat können mit dem Modell ebenfalls gut wiedergegeben werden (Abbildung 5-46, rechts). Die absoluten Abweichungen zwischen Simulation und Experiment betragen für den Verlauf im Sumpf und an der Messstelle K1 durchschnittlich 0,012 g/g mit einer maximalen Abweichung von 0,022 g/g. Auch hier fallen die Abweichungen an der Messstelle K1 größer aus als im Sumpf. Im Experiment bleibt die Konzentration an 2-Pentylbutyrat an der Stelle K1 relativ konstant bei 0,02 – 0,03 g/g, während die Konzentration in der Simulation stetig ansteigt. Bei solch geringen Konzentrationen dieser

Anteil auch durch einen gewissen statischen Flüssigkeitsholdup im Probenahmestutzen zustande kommen.

Für eine umfassende Validierung sind allerdings weitere Experimente in der Reaktivrektifikation mit einer erweiterten Variation der Betriebsparameter nötig. Zur Beurteilung und Auswahl der Betriebsparameter wurde abschließend eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalyse

Um die Auswirkungen von Fehlern in der Beschreibung des Dampf-Flüssig-Gleichgewichts und die Sensitivität des Modells gegenüber einigen ausgewählten Modellparametern zu untersuchen, wird im Folgenden eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Hierzu werden für einen dynamischen Versuch mit Reaktion verschiedene Modellparametern im Bereich $\pm 10\%$ variiert, um deren Einfluss auf das Simulationsergebnis abzuschätzen. Für diese Analyse wurden folgende Betriebs- bzw. Stoffparameter der Flüssigphase ausgewählt:

- k_0 bzw. Katalysatormasse
- Wärmestrom im Verdampfer
- Wärmekapazität der Kolonne
- Packungsholdup
- Wärmekapazität
- Viskosität
- Dichte
- Dampfdruck bzw. Aktivitätskoeffizient
- Druck bzw. Siedetemperatur im Sumpf

In Abbildung 5-47 sind zunächst die simulierten Konzentrationsverläufe im Sumpf und Kopf der Kolonne bei Variation des **präexponentiellen Faktor k_{eff}** bzw. **variiertes Katalysatormasse** dargestellt. Die Auswirkungen der variierten Kinetik machen sich vor allem im Sumpf und im Kopf der Kolonne bemerkbar. Die Produkte der Umesterungsreaktion, 2-Pentylbutyrat und Ethanol, bilden den Schwer- bzw. Leichtsieder des Systems und liegen im mittleren Teil der Kolonne nahezu nicht vor.

Eine zu hoch bestimmte Katalysatormasse bzw. Reaktionsgeschwindigkeitskonstante führt, wie zu erwarten, zu einem Anstieg der PeBu-Konzentration im Sumpf. Am Ende des Versuchs nach $t = 285$ min liegt die Konzentration um $0,012$ kg/kg höher als in der Vergleichssimulation.

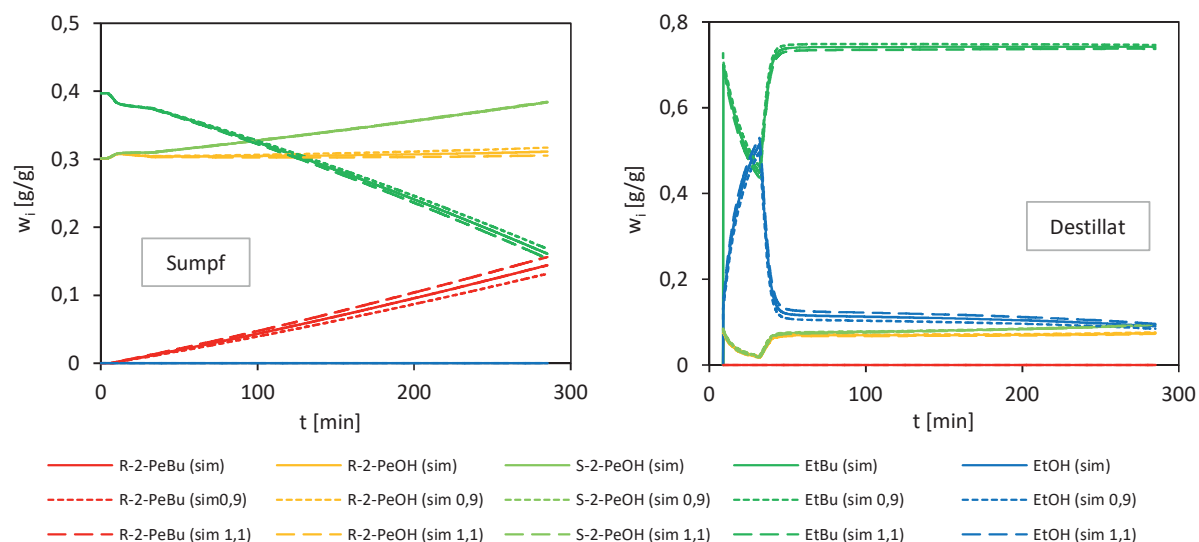


Abbildung 5-47 – Einfluss der Reaktionskonstanten k_{eff} und der Katalysatormasse auf die berechneten Konzentrationsverläufe im Sumpf und Destillat der Kolonne. Als Reaktion wurde die kinetische Racematspaltung von 2-Pentanol (2-PeOH) mit Ethylbutyrat (EtBu) untersucht. Als Produkte fielen Ethanol (EtOH) als Leichtsieder und 2-Pentylbutyrat (2-PeBu) als Schwertsieder an. Variation von $k_{\text{eff}} \cdot m_{\text{Kat}} \pm 10\%$.

Die Konzentrationen von EtBu und R-2-PeOH sind jeweils um 0,006 kg/kg geringer, während die S-PeOH-Konzentration unverändert gegenüber der Ausgangssimulation bleibt. In der Kolonne nimmt die S-2-PeOH-Konzentration zu, während die Konzentration von R-2-PeOH konstant bleibt und von EtBu abnimmt. Das Konzentrationsprofil der Kolonne ist abhängig von der Zusammensetzung im Sumpf, der den Großteil des gesamten Kolonnenholdups ausmacht. Die Abnahme der EtBu-Konzentration im Sumpf und damit auch im Kolonnenschuss beruht auf dem erhöhten Verbrauch in der schnelleren Reaktion. Durch die Bildung des Schwertsieders und Akkumulation desselben im Sumpf der Kolonne verschiebt sich zudem das Konzentrationsprofil der Mittel- und Leichtsieder im Verlauf der Reaktion weiter nach oben. Im Kopf der Kolonne steigt die EtOH-Konzentration durch die 10 %ige Erhöhung von k_{eff} um 0,004 kg/kg, während die EtBu-Konzentration entsprechend sinkt. Die Auswirkungen auf den F-Faktor sind mit kleiner 0,01 $\text{Pa}^{0,5}$ vernachlässigbar. Insgesamt sind die Auswirkungen eines Fehlers von $\pm 10\%$ ausgehend von den kinetischen Parametern mit max. 0,01 kg/kg in den Konzentrationsprofilen bei einer Simulationszeit von 285 min gering. Bei längeren Versuchs- bzw. Simulationszeiten oder erhöhter Anzahl biokatalytischer Packungen wird der Fehler jedoch größer.

Zur Bestimmung des **Wärmestroms** im Verdampfer musste der Wärmedurchgang vom Wasserbad in den Kolonnensumpf modelliert werden und Versuche zur Überprüfung der Modelle und zur Anpassung von Parametern durchgeführt werden (siehe Abschnitt *Verdampfer*). Eine Abschätzung der Sensitivität des Kolonnenmodells bezüglich der

abgeschätzten Parameter, wie der Wandstärke des Kolbens oder der Abhängigkeit des inneren Wärmeübergangskoeffizienten beim Sieden, erfolgt zusammenfassend über eine Variation von Q_{Heiz} . Auch hier sind die Auswirkungen auf die Konzentrationsverläufe für die untersuchte Simulationszeit eher gering, allerdings nehmen die Abweichungen der Simulationen untereinander mit steigender Simulationszeit zu (siehe Anhang 8).

Die Untersuchung der Sensitivität des Modells gegenüber dem **Holdup der Packungen** ergibt, dass eine Änderung des Holdups von 10 % vernachlässigbare Auswirkungen auf die Konzentrationsprofile sowie den F-Faktor oder den Destillatstrom besitzt. Nur in den ersten 32 min mit unendlichem Rücklaufverhältnis betragen die Abweichungen des F-Faktors und Destillatstroms bis zu 4 %. In den weiteren Simulationsverläufen sind die Unterschiede zwischen den Simulationen geringer als 1 %, hinsichtlich des F-Faktors, des Destillatstroms, sowie der Konzentrationsprofile. Die in Abschnitt *Kolonnenschuss* vorgestellte Korrelation und deren bestimmte Parameter η_{1-4} mit einer maximalen Abweichung von den Messwerten von 10 % sind also von ausreichender Genauigkeit, um den Flüssigkeitsholdup der Packungen im Modell ohne Einbußen der Simulationsgenauigkeit zu beschreiben.

Die Sensitivität des Modells gegenüber der **Wärmekapazität der Kolonne** ist wie gegenüber dem Holdup der Packungen ebenfalls sehr gering. Lediglich während des Anfahrvorgangs treten Unterschiede zwischen den Simulationen auf. Die Erhöhung bzw. Verringerung der Wärmekapazität der Kolonne um 10 % führt zu einer Verzögerung bzw. Beschleunigung des Dampfeintritts am Kondensator von 25 s.

Die Untersuchung der Sensitivität des Modells bezüglich der Stoffeigenschaften ergibt einen zu vernachlässigenden Einfluss der **Wärmekapazität und Viskosität der Flüssigphase** bei einer Variation von 10 %, die dem in bestimmten maximalen Fehler entspricht (siehe Tabelle 5-12).

Der Einfluss der **Dichte** ist hingegen beim F-Faktor und Destillatstrom, als auch bei den Konzentrationsprofilen erkennbar. Der F-Faktor und der Destillatstrom nehmen in der Simulation mit erhöhter Dichte ab. Die Änderungen sind gegenüber der Vergleichssimulation in den ersten 32 min bei unendlichem Rücklaufverhältnis mit 8,8 % beim F-Faktor bzw. 8,7 % beim Destillatstrom am größten und reduzieren sich im Verlauf der Simulationen auf 4,6 % bzw. 4,1 %. Die Veränderungen des Konzentrationsprofils sind geringfügiger. Die Ursache für den Einfluss der Dichte liegt möglicherweise in der Veränderung der Kontaktfläche des Fluids mit der Kolbenwand im Sumpf und der damit einher gehenden Veränderung des Heizstroms. Alternativ wirkt sich die Dichte auf die Berechnung des Holdups auf den Packungen aus,

allerdings konnte bereits gezeigt, dass der Einfluss des Holdups auf das Simulationsergebnis eher gering zu bewerten ist.

Während Dichte, Viskosität und Wärmekapazität der Flüssigphase die Berechnung des Heizstroms und die Bilanzen beeinflussen, besitzt der **Sättigungsdampfdruck** einen direkten Einfluss auf das Phasengleichgewicht und somit auf die Zusammensetzung auf den theoretischen Stufen. Da die rechte Seite der Gleichung ein Produkt aus dem Sättigungsdampfdruck und dem Aktivitätskoeffizienten bildet, wird durch eine Variation der rechten Seite die Sensitivität des Modells gegenüber dem Sättigungsdampfdruck oder den durch UNIFAC DMD berechneten Aktivitätskoeffizienten überprüft.

Für den Leichtsieder EtOH und den Schwersieder 2-PeBu wirkt sich eine Veränderung der Dampfdrücke bzw. Aktivitätskoeffizienten nur sehr geringfügig auf die dynamische Simulation des untersuchten Versuchs aus. Dagegen besitzt der Dampfdruck von 2-PeOH einen deutlichen Einfluss auf das Konzentrationsprofil in der Kolonne, wie in Abbildung 5-48 zu erkennen ist.

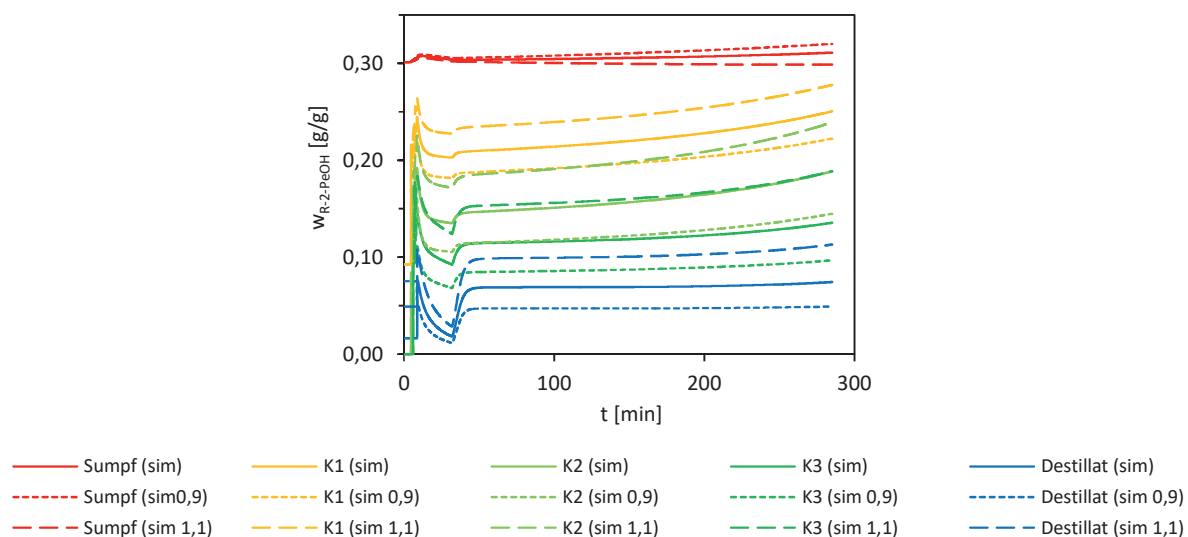


Abbildung 5-48 - Einfluss des Sättigungsdampfdrucks von 2-Pentanol auf den simulierten Konzentrationsverlauf von 2-PeOH in der Kolonne. Als Reaktion wurde die kinetische Racematspaltung von 2-Pentanol (2-PeOH) mit Ethylbutyrat (EtBu) untersucht. Die Verläufe mit der Kennzeichnung K1 – K3 entsprechen den Seitenstützen auf den Höhen 0,18 m, 0,36 m und 0,54 m.

Die Reduzierung des Sättigungsdampfdrucks von 2-PeOH um 10 % führt zu einer Erhöhung der R- und S-2-PeOH-Konzentration im Sumpf und einer deutlichen Reduzierung um bis zu 0,04 kg/kg im Kolonnenprofil. Die Konzentrationen von EtBu im Kolonnenprofil erhöhen sich dabei um bis zu 0,08 kg/kg. Die Dampfdrücke bzw. die Aktivitätskoeffizienten besitzen hier einen sehr starken Einfluss, weil die Dampfdrücke von EtBu und 2-PeOH im betrachteten Temperaturbereich sehr ähnlich sind. Die mit den DIPRR-Gleichungen berechneten Dampfdrücke weichen zwar nur maximal um 5,5 % von den Messwerten ab, aber die

Berechnung der Aktivitätskoeffizienten konnte nicht anhand eines kompletten binären VLEs überprüft werden, sondern lediglich die Berechnung des azeotropen Punktes mit dem experimentellen Wert verglichen werden. Eine experimentelle Untersuchung des Phasengleichgewichts zwischen EtBu und R-2-PeOH scheint aufgrund der deutlichen Auswirkungen auf das Konzentrationsprofil sinnvoll zu sein, um das berechnete Phasengleichgewicht zu überprüfen.

Nach der Überprüfung der Sensitivität des Modells gegenüber den Modellparametern der Kolonne und der Packungen sowie gegenüber den Stoffeigenschaften der Komponenten, wird abschließend der Einfluss der **Siedetemperatur im Sumpf** überprüft. Grund hierfür ist, dass diese während des Experiments über den Druck nachgeregelt werden musste und bis maximal 2°C von der Solltemperatur von 60°C abwich. Die Siedetemperatur wird in den Simulationen dementsprechend ebenfalls um $\pm 2^\circ\text{C}$ variiert. Eine Darstellung zu den Auswirkungen der variierten Siedetemperatur im Sumpf auf die Konzentrationsprofile von R-2PeOH und EtOH befindet sich in Anhang 9. Die veränderte Siedetemperatur besitzt nur einen sehr schwachen direkten Einfluss auf das Konzentrationsprofil von R-2-PeOH. Vielmehr ist der Einfluss integraler Natur, sodass die Abweichungen zwischen den Simulationen mit steigender Simulationszeit zunehmen. Im Gegensatz dazu zeigt sich zwischen den Konzentrationsprofilen von EtOH bei Abzug von Destillat eine konstante Differenz. So erhöht sich die EtOH-Konzentration im Destillat bei einer Erhöhung der Siedetemperatur um 0,04 kg/kg. Ursache hierfür ist wahrscheinlich die erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit aufgrund der erhöhten Temperatur auf den katalytischen Packungen, wenn die Temperatur im Sumpf erhöht wird.

In der Sensitivitätsanalyse konnte gezeigt werden, dass die Katalysatormasse bzw. k_{eff} , der Heizstrom im Verdampfer und der Druck bzw. die Siedetemperatur im Sumpf einen deutlichen Einfluss auf das Simulationsergebnis besitzen. Den stärksten Einfluss auf die berechneten Konzentrationsprofile weist allerdings die Berechnung des Dampf-Flüssig-Phasengleichgewichts und damit die Bestimmung der Sättigungsdampfdrücke und Aktivitätskoeffizienten auf. Dabei ist das Modell nur weniger sensitiv gegenüber dem Phasengleichgewicht der Leicht- und Schwersieder, während das Phasengleichgewicht der beiden Mittelsieder Ethylbutyrat und 2-Pentanol die größte Auswirkung auf das Simulationsergebnis besitzt. Für dieses Stoffsystem würde eine experimentelle Bestimmung der VLE bei Prozessdruck helfen, die Abweichungen zwischen Simulation und Experiment weiter einzuschränken.

6 Schlussfolgerungen

Die Reaktivrektifikation ist ein etabliertes integratives Verfahren, welches Reaktion und Trennung in einem Apparat vereint. Die Anwendung von Enzymen in diesem Verfahren galt bislang als weitgehend unerforscht, obwohl Enzyme einzigartige Reaktionsmechanismen und Selektivitäten ermöglichen, die mit den herkömmlichen chemischen Katalysatoren nicht zu erreichen sind. In dieser Arbeit wurde daher das Potential von enzymatischen Reaktionen in der Reaktivrektifikation analysiert und umfassende Methoden zur Durchführung entwickelt.

Dazu wurden im ersten Teil der Arbeit die Eigenschaften von Enzymen verschiedener Enzymklassen gegenübergestellt, um die Vereinbarkeit der Prozessbedingungen einer enzymatischen Reaktion und einer Reaktivrektifikation zu prüfen. Die besten Voraussetzungen erfüllt die Klasse der Hydrolasen, die auch in organischer Umgebung und bei erhöhten Temperaturen aktiv sind. Ein Großteil der Enzyme, die einen Cofaktor benötigen, kann nach heutigem Stand der Forschung für den Einsatz in der Reaktivrektifikation ausgeschlossen werden, da dieser durch die geringe Temperaturstabilität und den niedrigen Dampfdruck des Cofaktors stark eingeschränkt wird. Grundsätzlich kommen neben den Hydrolasen auch noch Enzyme der Transferasen und Lyasen in Frage, solange die Enzyme temperaturstabil sind und keinen Cofaktor benötigen. Der Einsatz dieser Enzyme muss im Einzelfall geprüft werden. Am Beispiel von Lipasen wurde mit Hilfe der Temperaturstabilität des Enzyms und der Siedetemperatur der Reinstoffe (also unter Annahme eines idealen Trennverhaltens) ein Betriebsfenster für die Reaktivrektifikation festgelegt. Aus einer Sammlung diverser primärer, sekundären Alkohole und gesättigter und ungesättigter Fettsäuren und Ester konnten mehr als 150 Lipasereaktionen ermittelt werden, die die Voraussetzungen für eine Realisierung in der Reaktivrektifikation erfüllen. Von diesen Reaktionen enthalten fast 50 % der Reaktionen ein chirales Edukt, das mit einer Lipase möglicherweise selektiv umgesetzt werden kann. Trotz der stark vereinfachenden Annahmen beweist die Anzahl der Reaktionen das Potential von Enzymen für die Reaktivrektifikation.

Um die thermische Stabilität von Enzymen zu erhöhen und eine Wiederverwendung der Enzyme zu ermöglichen, war die Immobilisierung der Enzyme für den Einsatz in der Reaktivrektifikation unumgänglich. Die Einbringung von immobilisierten Enzymen in herkömmlichen reaktiven Packungen führt zu einem Trugschluss, da sich die aufwendige und

teure Herstellung dieser Packungen nur schwierig mit der geringen Stabilität von Enzymen zu vereinen lässt. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit ein in situ Beschichtungsverfahren entwickelt, welches die Herstellung und Erneuerung von katalytischen Packungen in der Kolonne ermöglicht und demzufolge den Ausbau und Wechsel der Packungen umgeht. Durch das Fluten der Kolonne mit einer reagierenden Sol/Enzym Lösung bildet sich auf den strukturierten Packungen ein Film aus, der nach dem Trocknen eine katalytische Xerogel Beschichtung ausbildet. Diese Beschichtungsmethode führt zu einer deutlichen Vereinfachung des Katalysatorwechsels und dient einer Erweiterung der Prozesszeit gegenüber dem Verfahren mit katalytischen Taschenstrukturen. Ein vereinfachter Katalysatortausch könnte außerdem helfen, weitere Reaktivrektifikationsprozesse zu realisieren, bei denen die Deaktivierung des Katalysators zu einem Ausschluss des Verfahrens geführt hat. Außerdem kann mit der in-situ Methode die Position und Länge der reaktiven Zone angepasst werden, ohne die Packungen auszubauen.

Weiterhin wurden zwei Xerogele zur Immobilisierung entwickelt, je nachdem ob die Lipase in Reaktionsmedien mit Wasseranteil (Hydrolyse) oder rein organischen Reaktionsmedien (Umesterung oder Veresterung) eingesetzt wird. Die Packungsüberzüge wurden umfassend hinsichtlich der Porenstruktur, dem Stofftransport in der porösen Schicht, der Stabilität von Überzug und Enzym sowie der Hydrodynamik und der Trenneffizienz untersucht. Im Vorfeld der Charakterisierung wurde das Beschichtungsverfahren um einen Sprühaufbau erweitert, um die Stärke und Verteilung der Beschichtung besser kontrollieren zu können. Die strukturelle Analyse der verwendeten Gele zeigte bei allen Gelen eine ausgeprägte mikroporöse Struktur, die wahrscheinlich durch die Trocknung der Gele bei Umgebungsbedingungen und der damit einhergehenden Schrumpfung der Gele bedingt ist. Die Übereinstimmung der durchschnittlichen Porengröße im mikroporösen Bereich (< 5 nm) mit der Größe des Enzyms ist ein möglicher Grund für die erhöhte Stabilität der Lipase im Sol-Gel.

Der Stofftransport in den katalytischen Überzügen ist durch eine starke Diffusionslimitierung geprägt. Über die Bestimmung des Porenwirkungsgrads konnte für das untersuchte Reaktionssystem von 2-Pentanol gezeigt werden, dass ab einer Schichtstärke von $10 \mu\text{m}$ bereits eine Diffusionslimitierung auftritt. Die Limitierung kann nur durch eine Anpassung der Porenstruktur aufgehoben werden. Aufgrund der hohen Anforderungen der Beschichtung gegenüber der Enzymstabilität, der Haftung auf den Packungen und der Benetzbarkeit mit Edukten wurde eine weitere Anpassung der Formulierung an dieser Stelle nicht in Betracht gezogen.

Die verwendeten Sol-Gel Formulierungen gewährleiten eine ausreichende Stabilität von Enzym und Überzug unter den Prozessbedingungen in der Kolonne. Die Aktivität der immobilisierten Lipase bleibt für mindestens 27 Tage ohne signifikante Verluste erhalten. Darüber hinaus wurden für die immobilisierte Lipase erstmals Halbwertszeiten bei Temperaturen oberhalb von 70 °C ermittelt. Die Stabilität konnte mit einem Massenverlust von durchschnittlich < 2 wt% pro Satzversuch gewährleistet werden. Als Trägerstruktur wurden Füllkörper aus Keramik, Kunststoff sowie Blech- und Gewebepackungen getestet, wobei die Gewebepackungen mit der feinmaschigen Struktur den besten Halt für die katalytische Beschichtung bieten.

Des Weiteren wurden die Fluidodynamik und die Trenneigenschaften und der überzogenen Packung bestimmt. Die Trennleistung der katalytischen Packung ist durch den unmittelbaren Kontakt zwischen Dampf- und Flüssigphase höher als bei Packungen mit Taschenstrukturen oder Bodenstrukturen mit separat geführten Dampfkanälen. Die erhöhte Trennleistung geht allerdings auf Kosten eines erhöhten Druckverlustes, der durch die Verengung der Packungskanäle zustande kommt. Die katalytischen Beschichtungen eignen sich daher insbesondere für anspruchsvolle Trennaufgabe mit tendenziell schnelleren Reaktionen.

Schließlich wurde der Einsatz der entwickelten Sol-Gel Überzüge sowohl in diskontinuierlich als auch kontinuierlich betriebenen Kolonnen untersucht. Für eine erste Machbarkeitsstudie wurden die überzogenen Packungen in einer satzweise betriebenen DN45 Kolonne getestet. Durch Abzug des Leicht sieders konnte das Reaktionsgleichgewicht zugunsten der Produkte verschoben und höhere Umsätze erreicht werden. Auch wenn das Betriebsfenster der enzymatischen Reaktivrektifikation aufgrund der thermischen Stabilität des Enzyms eingeschränkt ist, konnte gezeigt werden, dass die Reaktivrektifikation für ausgewählte Enzymreaktionen einen Vorteil gegenüber einfachen Reaktoren ohne Produktabzug bieten kann. Anschließend konnte mit Hilfe einer Simulationsstudie zum ersten Mal die Machbarkeit einer enzymatischen Reaktion in einer kontinuierlich betriebenen Reaktivrektifikationskolonne nachgewiesen werden. In dieser Simulationsstudie wurden Designparameter wie Position der Feedströme und Länge der reaktiven Zone sowie Betriebsparameter wie Druck, Rücklaufverhältnis, Destillat/Feed Verhältnis angepasst, um den Umsatz der Reaktion zu maximieren.

Um den Selektivitätsvorteil von Enzymen für die Reaktivrektifikation aufzuzeigen, wurde schließlich erstmals eine kinetische Racematspaltung von 2-Pentanol in einer satzweise betriebenen Kolonne durchgeführt. Bei diesen Versuchen konnte das racemische 2-Pentanol Gemisch bis zu einem Enantiomerenüberschuss von $ee > 99 \%$ bei einem Umsatz von 69 %

aufgelöst werden. Durch den Produktabzug war es erneut möglich, den Umsatz zugunsten der Produkte zu verschieben und die Gleichgewichtslimitierung zu überwinden.

Abschließend wurde für den Aufbau im Satzbetrieb ein Gleichgewichtsstufenmodell in Aspen Custom Modeler entwickelt. Erste Validierungsexperimente zeigten eine sehr gute Übereinstimmung von experimentellen und simulierten Konzentrationsprofilen, F-Faktoren und Sammeldestillatmengen für stationäre und dynamische Versuche ohne Reaktion. Für die Simulation mit Reaktion wurde eine gute Übereinstimmung gefunden. Der komplexe Stofftransport an den katalytischen Packungen ist in diesem Modell noch stark vereinfacht dargestellt und wurde nur für eine bestimmte Beladung validiert. Die Sensitivitätsstudie zeigte einen starken Einfluss der Kinetik, des Heizstroms im Verdampfer und des Druck bzw. die Siedetemperatur im Sumpf auf die Konzentrationsprofile. Am stärksten wurde das Simulationsergebnis allerdings von dem Phasengleichgewicht der Edukte als Mittelsieder beeinflusst. Schließlich bildet das entwickelte Gleichgewichtsstufenmodell eine Grundlage, um für weitere Enzyme und Reaktionen eine simulationsbasierte Prozessoptimierung durchzuführen, und so das Potential von enzymatischen Reaktionen in der Reaktivrektifikation weiter zu erforschen.

Literaturverzeichnis

- [1] R. Palkovits, Katalyse als Schlüsseltechnologie der chemischen Industrie, pp. 23–36, in: M. Baerns (Ed.), Technische Chemie, 2., erw. Aufl. ed., Wiley-VCH, Weinheim, Bergstr, 2013, ISBN 978-3-527-33072-0.
- [2] W. Tischer, Symposium Umweltschutz durch Biotechnik, BM-Themen, Boehringer Mannheim, Mannheim, 1990, ISBN 9783886301300.
- [3] T. Ahern, A. Klibanov, The mechanisms of irreversible enzyme inactivation at 100 °C, *Science* 228 (1985), pp. 1280–1284.
- [4] F.X. Malcata, H.R. Reyes, H.S. Garcia, C.G. Hill, C.H. Amundson, Kinetics and mechanisms of reactions catalysed by immobilized lipases, *Enzyme and Microbial Technology* 14 (1992), pp. 426–446.
- [5] U. Hanefeld, Reagents for (ir)reversible enzymatic acylations, *Org. Biomol. Chem.* 1 (2003), pp. 2405.
- [6] R.A. Sheldon, Enzyme Immobilization: The Quest for Optimum Performance, *Adv. Synth. Catal.* 349 (2007), pp. 1289–1307.
- [7] K. Buchholz, V. Kasche, U.T. Bornscheuer, Biocatalysts and enzyme technology, 2nd ed., completely rev., and enlarged ed. ed., Wiley, Weinheim, 2012, ISBN 9783527329892.
- [8] A. Liese, K. Seelbach, C. Wandrey (Eds.), Industrial Biotransformations, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, 2006, ISBN 9783527608188.
- [9] W. Riemenschneider, H.M. Bolt, Esters, Organic, in: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2000, ISBN 9783527306732.
- [10] P. Andric, A.S. Meyer, P.A. Jensen, K. Dam-Johansen, Reactor design for minimizing product inhibition during enzymatic lignocellulose hydrolysis: I. Significance and mechanism of cellobiose and glucose inhibition on cellulolytic enzymes, *Biotechnology advances* 28 (2010), pp. 308–324.
- [11] L.F. García-Alles, V. Gotor, Alcohol inhibition and specificity studies of lipase B from *Candida antarctica* in organic solvents, *Biotechnol. Bioeng* 59 (1998), pp. 163–170.

- [12] A.J.J. Straathof, Quantitative Analysis of Industrial Biotransformation, pp. 515–520, in: A. Liese, K. Seelbach, C. Wandrey (Eds.), *Industrial Biotransformations*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, 2006, ISBN 9783527608188.
- [13] K. Buchholz, J. Collins, *Concepts in biotechnology: History, science and business*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2010, ISBN 9783527317660.
- [14] S. Macauley-Patrick, B. Finn, Modes of Fermenter Operation, pp. 69–95, in: B. McNeil, L.M. Harvey (Eds.), *Practical Fermentation Technology*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2008, ISBN 9780470725306.
- [15] C. Noeres, E.Y. Kenig, A. Gorak, Modelling of reactive separation processes: reactive absorption and reactive distillation, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 42 (2003), pp. 157–178.
- [16] G. Schembecker, S. Tlatlik, Process synthesis for reactive separations, *Chemical Engineering and Processing* 42 (2003), pp. 179–189.
- [17] H. Schmidt-Traub, A. Górak (Eds.), *Integrated reaction and separation operations: Modelling and experimental validation*, Springer-Verlag, Berlin, 2006, ISBN 978-3-540-30304-6.
- [18] S. Kulprathipanja (Ed.), *Reactive separation processes*, Taylor & Francis, 2002, ISBN 978-1560328254.
- [19] A. Freeman, J.M. Woodley, M.D. Lilly, In situ product removal as a tool for bioprocessing, *Biotechnology (Nature Publishing Company)* 11 (1993), pp. 1007–1012.
- [20] A.L. Paiva, F.X. Malcata, Integration of reaction and separation with lipases: An overview, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 3 (1997), pp. 99–109.
- [21] M. Bechtold, S. Panke, *In situ* Product Recovery Integrated with Biotransformations, *CHIMIA* 63 (2009), pp. 345–348.
- [22] A.L. Paiva, F.X. Malcata, Process integration involving lipase-catalyzed ester synthesis reactions, *Biotechnology Techniques* 8 (1994), pp. 629–634.
- [23] P.H. Au-Yeung, S.M. Resnick, P.M. Witt, T.C. Frank, F.A. Donate, L.A. Robbins, Horizontal reactive distillation for multicomponent chiral resolution, *AIChE J.* 59 (2013), pp. 2603–2620.
- [24] Roffler SR, H.W. Blanch, C.R. Wilke, In situ recovery of fermentation products, *Trends in biotechnology* 2 (1984), pp. 129–136.
- [25] A.L. Paiva, D. van Rossum, F.X. Malcata, Lipase-catalyzed synthesis of butyl butyrate by alcoholysis in an integrated liquid-vapor system, *Biotechnol. Prog.* 19 (2003), pp. 750–754.

- [26] A.A. Backhaus, Continuous process for the manufacture of esters, US 1400849 A, 1921.
- [27] A.A. Backhaus, Apparatus for esterification, US 1403225 A, 1922.
- [28] A.A. Backhaus, Apparatus for producing high-grade esters, US 1403224 A, 1922.
- [29] G.J. Harmsen, Reactive distillation: the front-runner of industrial process intensification: a full review of commercial applications, research, scale-up, design and operation, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 46 (2007), pp. 774–780.
- [30] T. Keller, Reactive Distillation, pp. 261–294, in: A. Gorak, Z. Olujic (Eds.), *Distillation: Equipment and Processes*, Elsevier, 2014, ISBN 9780123868787.
- [31] R. Taylor, R. Krishna, Modelling reactive distillation, *Chemical Engineering Science* 55 (2000), pp. 5183–5229.
- [32] P. Lutze, E. A Dada, R. Gani, J. M Woodley, Heterogeneous Catalytic Distillation - A Patent Review, *CHENG* 3 (2010), pp. 208–229.
- [33] V.H. Agreda, L.R. Partin, W.H. Heise, High Purity Methyl Acetate Via Reactive Distillation, *Chemical Engineering Progress* 86 (1990), pp. 40–46.
- [34] G.P. Towler, S.J. Frey, Reactive distillation, in: S. Kulprathipanja (Ed.), *Reactive separation processes*, Taylor & Francis, 2002, ISBN 978-1560328254.
- [35] M. Schmitt, Heterogen katalysierte Reaktivdestillation: Stoffdaten, Experimente, Simulation und Scale-up am Beispiel der Synthese von Hexylacetat, Logos-Verl, Berlin, 2006, ISBN 9783832512194.
- [36] M.G. Sneesby, M.O. Tadé, R. Datta, T.N. Smith, Detrimental influence of excessive fractionation on reactive distillation, *AIChE J.* 44 (1998), pp. 388–393.
- [37] A.P. Higler, R. Taylor, R. Krishna, Nonequilibrium modelling of reactive distillation: Multiple steady states in MTBE synthesis, *Chemical Engineering Science* 54 (1999), pp. 1389–1395.
- [38] J. Holtbruegge, M. Wierschem, P. Lutze, Synthesis of dimethyl carbonate and propylene glycol in a membrane-assisted reactive distillation process: Pilot-scale experiments, modeling and process analysis, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 84 (2014), pp. 54–70.
- [39] S. Steinigeweg, J. Gmehling, Transesterification processes by combination of reactive distillation and pervaporation, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 43 (2004), pp. 447–456.
- [40] K. Koczka, P. Mizsey, Z. Fonyo, Rigorous modelling and optimization of hybrid separation processes based on pervaporation, *Open Chemistry* 5 (2007).

- [41] I. Noshadi, N.A.S. Amin, R.S. Parnas, Continuous production of biodiesel from waste cooking oil in a reactive distillation column catalyzed by solid heteropolyacid: Optimization using response surface methodology (RSM), *Fuel* 94 (2012), pp. 156–164.
- [42] F.I. Gomez-Castro, V. Rico-Ramirez, J.G. Segovia-Hernandez, S. Hernandez-Castro, M.M. El-Halwagi, Simulation study on biodiesel production by reactive distillation with methanol at high pressure and temperature: Impact on costs and pollutant emissions, *Computers & Chemical Engineering* 52 (2013), pp. 204–215.
- [43] N.-n. Boon-anuwat, W. Kiatkittipong, F. Aiouache, S. Assabumrungrat, Process design of continuous biodiesel production by reactive distillation: Comparison between homogeneous and heterogeneous catalysts, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 92 (2015), pp. 33–44.
- [44] A. Niesbach, N. Fink, P. Lutze, A. Górak, Design of reactive distillation processes for the production of butyl acrylate: Impact of bio-based raw materials, *Chinese Journal of Chemical Engineering* 23 (2015), pp. 1840–1850.
- [45] K. Neumann, K. Werth, A. Martín, A. Górak, Biodiesel production from waste cooking oils through esterification: Catalyst screening, chemical equilibrium and reaction kinetics, *Chemical Engineering Research and Design* 107 (2016), pp. 52–62.
- [46] T. Poddar, A. Jagannath, A. Almansoori, Use of reactive distillation in biodiesel production: A simulation-based comparison of energy requirements and profitability indicators, *Applied Energy* 185 (2017), pp. 985–997.
- [47] T. Keller, J. Holtbruegge, A. Górak, Transesterification of dimethyl carbonate with ethanol in a pilot-scale reactive distillation column, *Chemical Engineering Journal* 180 (2012), pp. 309–322.
- [48] D.B. Kaymak, H. Ünlü, T. Öfkeli, Control of a reactive distillation column with double reactive sections for two-stage consecutive reactions, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 113 (2017), pp. 86–93.
- [49] L. Zhang, H. Chen, Y. Yuan, J. Yu, S. Wang, K. Huang, Synthesis and design of reactive distillation columns with two reactive sections, *Chemical Engineering Research and Design* 100 (2015), pp. 311–322.
- [50] H. Chen, L. Zhang, K. Huang, Y. Yuan, X. Zong, S. Wang, L. Liu, Reactive distillation columns with two reactive sections: Feed splitting plus external recycle, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 108 (2016), pp. 189–196.

- [51] D.Y. Aqar, N. Rahmanian, I.M. Mujtaba, Methyl lactate synthesis using batch reactive distillation: Operational challenges and strategy for enhanced performance, *Separation and Purification Technology* 158 (2016), pp. 193–203.
- [52] S.P. Kamble, P.P. Barve, J.B. Joshi, I. Rahman, B.D. Kulkarni, Purification of Lactic Acid via Esterification of Lactic Acid Using a Packed Column, Followed by Hydrolysis of Methyl Lactate Using Three Continuously Stirred Tank Reactors (CSTRs) in Series: A Continuous Pilot Plant Study, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 51 (2012), pp. 1506–1514.
- [53] T. Pöpken, S. Steinigeweg, J. Gmehling, Synthesis and Hydrolysis of Methyl Acetate by Reactive Distillation Using Structured Catalytic Packings: Experiments and Simulation, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 40 (2001), pp. 1566–1574.
- [54] A. Górak, A. Hoffmann, Catalytic distillation in structured packings: Methyl acetate synthesis, *AIChE J.* 47 (2001), pp. 1067–1076.
- [55] E. von Harbou, M. Schmitt, S. Parada, C. Grossmann, H. Hasse, Study of heterogeneously catalysed reactive distillation using the D+R tray—A novel type of laboratory equipment, *Chemical Engineering Research and Design* 89 (2011), pp. 1271–1280.
- [56] S. Steinigeweg, J. Gmehling, n -Butyl Acetate Synthesis via Reactive Distillation: Thermodynamic Aspects, Reaction Kinetics, Pilot-Plant Experiments, and Simulation Studies, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 41 (2002), pp. 5483–5490.
- [57] E. Sert, F.S. Atalay, Esterification of acetic acid with butanol: operation in a packed bed reactive distillation column, *Chemical and Biochemical Engineering Quarterly* 25 (2011), pp. 221–227.
- [58] T. Keller, J. Muendges, A. Jantharasuk, C.A. González-Ruggerio, H. Moritz, P. Kreis, A. Górak, Experimental model validation for n-propyl propionate synthesis in a reactive distillation column coupled with a liquid–liquid phase separator, *Chemical Engineering Science* 66 (2011), pp. 4889–4900.
- [59] C. Buchaly, P. Kreis, A. Górak, n -Propyl Propionate Synthesis via Catalytic Distillation - Experimental Investigation in Pilot-Scale, *Ind. Eng. Chem. Res.* 51 (2012), pp. 891–899.
- [60] J. Kolena, J. Lederer, P. Morávek, J. Hanika, Q. Smejkal, D. Skála, Method of producing ethyl acetate and an equipment for carrying out this method, US 6693213 B1, 2004.
- [61] I.-K. Lai, Y.-C. Liu, C.-C. Yu, M.-J. Lee, H.-P. Huang, Production of high-purity ethyl acetate using reactive distillation: Experimental and start-up procedure, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 47 (2008), pp. 1831–1843.

- [62] M. Schmitt, S. Blagov, H. Hasse, Mastering the Reaction Is the Key to Successful Design of Heterogeneously Catalyzed Reactive Distillation: A Comprehensive Case Study of Hexyl Acetate Synthesis, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 47 (2008), pp. 6014–6024.
- [63] S. Bhatia, A.L. Ahmad, A.R. Mohamed, S.Y. Chin, Production of isopropyl palmitate in a catalytic distillation column: Experimental studies, *Chemical Engineering Science* 61 (2006), pp. 7436–7447.
- [64] L.A. Smith, R.P. Arganbright, D. Hearn, Process for the preparation of cumene, US 5055627 A, 1991.
- [65] G. Buelna, T.M. Nenoff, Catalytic reactive separation system for energy-efficient production of cumene, US 7566429 B2, 2009.
- [66] Qi, Zhang, Alkylation of Benzene with Ethylene in a Packed Reactive Distillation Column, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 43 (2004), pp. 4105–4111.
- [67] G.R. Gildert, Hydrogenation of benzene to cyclohexane, US 6187980 B1, 2001.
- [68] D. Hearn, G.R. Gildert, H.M. Putman, Process for selective hydrogenation of highly unsaturated compounds and isomerization of olefins in hydrocarbon streams, US 5595634 A, 1997.
- [69] L.A. Smith, Catalytic distillation process, US 4307254, 1981.
- [70] J. Flato, U. Hoffmann, Development and start-up of a fixed bed reaction column for manufacturing antiknock enhancer MTBE, *Chem. Eng. Technol.* 15 (1992), pp. 193–201.
- [71] Y. Li, S. Huang, S. Wu, X. Yuan, Preparation and catalytic distillation testing of an acidic zeolite film catalytic packing for synthesis of ETBE, *Catal. Lett.* 87 (2003), pp. 31–35.
- [72] P. Rapmund, K. Sundmacher, U. Hoffmann, Mehrfache stationäre Betriebszustände bei der Herstellung des Kraftstoffethers TAME durch Reaktivrektifikation - Teil 2: Experimentelle Validierung, *Chemie Ingenieur Technik* 70 (1998), pp. 527–531.
- [73] U.P.D. Hoffmann, U.D. Kunz, H.D. Bruderreck, K.D. Gottlieb, K.D. Schaedlich, S.D. Becker, Trägerkatalysator und Verwendung desselben, DE 4234779 A1, 1994.
- [74] C.A. González-Ruggerio, T. Keller, J. Pilarczyk, W. Sałacki, A. Górak, TAAE synthesis from isoamylenes and ethanol by catalytic distillation: Pilot plant experiments and model validation, *Fuel Processing Technology* 102 (2012), pp. 1–10.
- [75] Y. Fuchigami, Hydrolysis of methyl acetate in distillation column packed with reactive packing of ion exchange resin, *J. Chem. Eng. Japan / JCEJ* 23 (1990), pp. 354–359.

- [76] A.K. Kolah, S.M. Mahajani, M.M. Sharma, Acetalization of Formaldehyde with Methanol in Batch and Continuous Reactive Distillation Columns, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 35 (1996), pp. 3707–3720.
- [77] X. Zhang, S. Zhang, C. Jian, Synthesis of methylal by catalytic distillation, *Chemical Engineering Research and Design* 89 (2011), pp. 573–580.
- [78] G.G. Podrebarac, F.T.T. Ng, G.L. Rempel, The production of diacetone alcohol with catalytic distillation, *Chemical Engineering Science* 53 (1998), pp. 1067–1075.
- [79] M. Baerns (Ed.), *Technische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, Bergstr, 2013, ISBN 978-3-527-33072-0.
- [80] E. Sørensen, S. Skogestad, Control strategies for reactive batch distillation, *Journal of Process Control* 4 (1994), pp. 205–217.
- [81] E. Sørensen, S. Macchietto, G. Stuart, S. Skogestad, Optimal control and on-line operation of reactive batch distillation, *Computers & Chemical Engineering* 20 (1996), pp. 1491–1498.
- [82] S. Thotla, V. Agarwal, S.M. Mahajani, Simultaneous production of diacetone alcohol and mesityl oxide from acetone using reactive distillation, *Chemical Engineering Science* 62 (2007), pp. 5567–5574.
- [83] G.P. Dechaine, F.T.T. Ng, A New Coated Catalyst for the Production of Diacetone Alcohol via Catalytic Distillation, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 47 (2008), pp. 9304–9313.
- [84] J.-P. Lange, V. Otten, Dehydration of Phenyl Ethanol to Styrene under Reactive Distillation Conditions: Understanding the Catalyst Deactivation, *Ind. Eng. Chem. Res.* 46 (2007), pp. 6899–6903.
- [85] K. Sundmacher, A. Kienle (Eds.), *Reactive Distillation*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, 2003, ISBN 978-3527305797.
- [86] L.A. Smith, Catalytic distillation structure, US 4443559 A, 1984.
- [87] L.A. Smith, Catalyst system for separating isobutene from C4 streams, US 4215011 A, 1980.
- [88] K.H. Johnson, A.B. Dallas, Catalytic distillation structure, US 5348710 A, 1994.
- [89] J.-P. Stringaro, Reaktor für heterogene Reaktionsführung mit Katalysatorkörper, EP 433222 A1, 1991.
- [90] A.P. Gelbein, M. Buchholz, Verfahren und Einbauten zur Durchführung katalytischer Reaktionen in Destillationskolonneneinbauten, EP 0428265 A1, 1991.

- [91] J.A. Moulijn, M.T. Kreutzer, T.A. Nijhuis, F. Kapteijn, *Monolithic Catalysts and Reactors*, pp. 249–327, in: B.C. Gates, H. Knözinger (Eds.), *Advances in Catalysis*, Elsevier, 2011, ISBN 9780123877727.
- [92] C. von Scala, M. Wehrli, G. Gaiser, Heat transfer measurements and simulation of KATAPAK-M® catalyst supports, 1st International symposium on multifunctional reactors 54 (1999), pp. 1375–1381.
- [93] A. Mehrabani, M.M. Akbarnejad, H. Hosseini, Structural Catalytic Packing for Reaction–Distillation Columns, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 41 (2002), pp. 5842–5847.
- [94] A.E.W. Beers, T.A. Nijhuis, N. Aalders, F. Kapteijn, J.A. Moulijn, BEA coating of structured supports—performance in acylation, *Applied Catalysis A: General* 243 (2003), pp. 237–250.
- [95] R.J. Carland, Fractionation tray for catalytic distillation, US 5308451 A, 1994.
- [96] E.M. Jones, Contact structure for use in catalytic distillation, US 4439350 A, 1984.
- [97] L. Asselineau, P. Mikitenko, J.C. Viltard, M. Zuliani, Reactive distillation process and apparatus for carrying it out, US 5368691 A, 1994.
- [98] J. Leveque, D. Rouzineau, M. Prevost, M. Meyer, Hydrodynamic Behaviour and Mass Transfer Performance of SiC Foam, *International Journal of Chemical Reactor Engineering* 8 (2010).
- [99] J. Grosse, M. Kind, Hydrodynamics of Ceramic Sponges in Countercurrent Flow, *Ind. Eng. Chem. Res.* 50 (2011), pp. 4631–4640.
- [101] L. Götze, O. Bailer, P. Moritz, C. von Scala, Reactive distillation with KATAPAK®, *Catalysis Today* 69 (2001), pp. 201–208.
- [102] A. Cybulski, J.A. Moulijn, *Structured catalysts and reactors*, 2nd ed. ed., *Chemical industries* 110, Taylor & Francis, Boca Raton, 2006, ISBN 9780824723439.
- [103] A. Viva, S. Aferka, D. Toye, P. Marchot, M. Crine, E. Brunazzi, Determination of liquid hold-up and flow distribution inside modular catalytic structured packings, *Chemical Engineering Research and Design* 89 (2011), pp. 1414–1426.
- [104] E. von Harbou, M. Schmitt, C. Großmann, H. Hasse, A novel type of equipment for reactive distillation: Model development, simulation, sensitivity and error analysis, *AIChE J.* 59 (2013), pp. 1533–1543.
- [105] C. Miller, G. Kaibel, R. Benfer, Packungseinbauten– Neue Anwendungen bei Reaktivdestillationen und in Reaktoren, *Chemie Ingenieur Technik* 76 (2004), pp. 730–733.

- [106] E.-q. Wang, C.-y. Li, L. Wen, E. Min, Study on suspension catalytic distillation for synthesis of linear alkylbenzene, *AIChE J.* 51 (2005), pp. 845–853.
- [107] R. Goedecke, *Fluidverfahrenstechnik: Grundlagen, Methodik, Technik, Praxis*, 1st ed., Wiley-VCH, Weinheim, Bergstr, 2011, ISBN 978-3-527-33270-0.
- [108] Ž. Olujić, Standardization of structured packing efficiency measurements, Delft University of Technology: <http://www.tkk.fi/Units/ChemEng/efce/2008/presentations/Olujic-document.pdf> (2008).
- [109] Ž. Olujić, Types of Distillation Column Internals, pp. 1–34, in: A. Gorak, Z. Olujić (Eds.), *Distillation: Equipment and Processes*, Elsevier, 2014, ISBN 9780123868787.
- [110] J. Maćkowiak, *Fluiddynamik von Füllkörpern und Packungen: Grundlagen der Kolonnenauslegung*, 2., wesentlich erw. und aktualisierte Aufl. ed., Engineering online library, Springer, Berlin [u.a.], 2003, ISBN 9783540004936.
- [111] J.A. Rocha, J.L. Bravo, J.R. Fair, Distillation columns containing structured packings: A comprehensive model for their performance. 1. Hydraulic models, *Ind. Eng. Chem. Res.* 32 (1993), pp. 641–651.
- [112] L. Spiegel, M. Duss, Structured Packings, pp. 145–181, in: A. Gorak, Z. Olujić (Eds.), *Distillation: Equipment and Processes*, Elsevier, 2014, ISBN 9780123868787.
- [113] Sulzer Chemtech, Structured Packings for Distillation, Absorption and Reactive Distillation, <http://www.sulzer.com/>, aufgerufen am 23.08.16.
- [114] K. Sattler, H.J. Feindt, *Thermal separation processes: Principles and design*, VCH, Weinheim, New York, 1995, ISBN 978-3-527-61546-9.
- [115] H. Subawalla, J.C. González, A.F. Seibert, J.R. Fair, Capacity and Efficiency of Reactive Distillation Bale Packing: Modeling and Experimental Validation, *Ind. Eng. Chem. Res.* 36 (1997), pp. 3821–3832.
- [116] X. Xu, Z. Zhao, S. Tian, Study on Catalytic Distillation Processes, *Chemical Engineering Research and Design* 75 (1997), pp. 625–629.
- [117] A. Kołodziej, M. Jaroszyński, A. Hoffmann, A. Górak, Determination of catalytic packing characteristics for reactive distillation, *Catalysis Today* 69 (2001), pp. 75–85.
- [118] P. Moritz, H. Hasse, Fluid dynamics in reactive distillation packing Katapak®-S, *Chemical Engineering Science* 54 (1999), pp. 1367–1374.
- [119] Ž. Olujić, M. Behrens, Holdup and Pressure Drop of Packed Beds Containing a Modular Catalytic Structured Packing, *Chem. Eng. Technol.* 29 (2006), pp. 979–985.

- [120] E. Brunazzi, A. Viva, Experimental Investigation of Reactive Distillation Packing Katapak®-SP 11: Hydrodynamic Aspects and Size Effects, Institution of chemical engineers symposium series (2006), pp. 554–562.
- [121] A. Viva, E. Brunazzi, Experimental analysis of the liquid hold-up contributions in catalytic packing Katapak-SP, Proceedings of european congress of chemical engineering (ECCE-6) (2007s).
- [122] M. Behrens, Ž. Olujić, P.J. Jansens, Combining Reaction with Distillation, Chemical Engineering Research and Design 84 (2006), pp. 381–389.
- [123] S. Ratheesh, A. Kannan, Holdup and pressure drop studies in structured packings with catalysts, Chemical Engineering Journal 104 (2004), pp. 45–54.
- [124] O.L. Oudshoorn, M. Janissen, van Kooten, W. E. J., J.C. Jansen, H. van Bekkum, van den Bleek, C. M., Calis, H. P. A., A novel structured catalyst packing for catalytic distillation of ETBE, Chemical Engineering Science 54 (1999), pp. 1413–1418.
- [125] J. Richter, A. Górak, E.Y. Kenig, Catalytic distillation, pp. 95–147, in: H. Schmidt-Traub, A. Górak (Eds.), Integrated reaction and separation operations: Modelling and experimental validation, Springer-Verlag, Berlin, 2006, ISBN 978-3-540-30304-6.
- [126] E.Y. Kenig, A. Górak, Modeling of reactive distillation, pp. 323–363, in: F.J. Keil (Ed.), Modeling of process intensification, [Elektronische Ressource] ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2007, ISBN 978-3-527-31143-9.
- [127] R. Taylor, R. Krishna, Multicomponent mass transfer, Wiley series in chemical engineering, Wiley, New York, 1993, ISBN 9780471574170.
- [128] J. Holtbruegge, S. Heile, P. Lutze, A. Górak, Synthesis of dimethyl carbonate and propylene glycol in a pilot-scale reactive distillation column: Experimental investigation, modeling and process analysis, Chemical Engineering Journal 234 (2013), pp. 448–463.
- [129] T.H. Chilton, A.P. Colburn, Distillation and Absorption in Packed Columns A Convenient Design and Correlation Method, Ind. Eng. Chem. 27 (1935), pp. 255–260.
- [130] P.A. Pilavachi, M. Schenk, E. Perez-Cisneros, R. Gani, Modeling and Simulation of Reactive Distillation Operations, Ind. Eng. Chem. Res. 36 (1997), pp. 3188–3197.
- [131] H. Komatsu, Application of the relaxation method for solving reacting distillation problems, J. Chem. Eng. Japan / JCEJ 10 (1977), pp. 200–205.
- [132] A. Quitain, H. Itoh, S. Goto, Reactive Distillation for Synthesizing Ethyl tert-Butyl Ether from Bioethanol, J. Chem. Eng. Japan / JCEJ 32 (1999), pp. 280–287.

- [133] A. Quitain, H. Itoh, S. Goto, Industrial-Scale Simulation of Proposed Process for Synthesizing Ethyl tert-Butyl Ether from Bioethanol, *J. Chem. Eng. Japan / JCEJ* 32 (1999), pp. 539–543.
- [134] F. Bezzo, A. Bertucco, A. Forlin, M. Barolo, Steady-state analysis of an industrial reactive distillation column, *Separation and Purification Technology* 16 (1999), pp. 251–260.
- [135] E. Reuter, G. Wozny, L. Jeromin, Modeling of multicomponent batch distillation processes with chemical reaction and their control systems, *Computers & Chemical Engineering* 13 (1989), pp. 499–510.
- [136] Ruiz CA, Basualdo MS, Scenna NJ, Reactive Distillation Dynamic Simulation, *Chem. Eng. Res. Des.* 73 (1995), pp. 363–378.
- [137] K. Alejski, F. Duprat, Dynamic simulation of the multicomponent reactive distillation, *Chemical Engineering Science* 51 (1996), pp. 4237–4252.
- [138] S. Schrans, S. de Wolf, R. Baur, Dynamic simulation of reactive distillation: An MTBE case study, *Computers & Chemical Engineering* 20 (1996), pp. S1619-S1624.
- [139] S. Hauan, T. Hertzberg, K.M. Lien, Multiplicity in reactive distillation of MTBE, *Computers & Chemical Engineering* 21 (1997), pp. 1117–1124.
- [140] J.-H. Lee, M.P. Dudukovic, A comparison of the equilibrium and nonequilibrium models for a multicomponent reactive distillation column, *Computers & Chemical Engineering* 23 (1998), pp. 159–172.
- [141] J. Peng, S. Lextrait, T.F. Edgar, R.B. Eldridge, A Comparison of Steady-State Equilibrium and Rate-Based Models for Packed Reactive Distillation Columns, *Ind. Eng. Chem. Res.* 41 (2002), pp. 2735–2744.
- [142] P. Moritz, S. Blagov, H. Hasse, Heterogen katalysierte Reaktivdestillation: Design und Scale-up am Beispiel von Methylacetat, *Chemie Ingenieur Technik* 74 (2002), pp. 1207–1218.
- [143] R. Taylor, R. Krishna, Modeling of homogeneous and heterogeneous reactive distillation processes, pp. 217–240, in: K. Sundmacher, A. Kienle (Eds.), *Reactive Distillation*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, 2003, ISBN 978-3527305797.
- [144] K. Sundmacher, G. Uhde, U. Hoffmann, Multiple reactions in catalytic distillation processes for the production of the fuel oxygenates MTBE and TAME: Analysis by rigorous model and experimental validation, *Chemical Engineering Science* 54 (1999), pp. 2839–2847.

- [145] R. Baur, A.P. Higler, R. Taylor, R. Krishna, Comparison of equilibrium stage and nonequilibrium stage models for reactive distillation, *Chemical Engineering Journal* 76 (2000), pp. 33–47.
- [146] T.E. Güttinger, M. Morari, Predicting multiple steady states in distillation: Singularity analysis and reactive systems, *Computers & Chemical Engineering* 21 (1997), pp. 995–1000.
- [147] M.G. Sneesby, M.O. Tadó, T.N. Smith, Steady-state transitions in the reactive distillation of MTBE, *Computers & Chemical Engineering* 22 (1998), pp. 879–892.
- [148] K. Sundmacher, U. Hoffmann, Multicomponent mass and energy transport on different length scales in a packed reactive distillation column for heterogeneously catalysed fuel ether production, *Chemical Engineering Science* 49 (1994), pp. 4443–4464.
- [149] A. Higler, R. Krishna, R. Taylor, Nonequilibrium Modeling of Reactive Distillation: A Dusty Fluid Model for Heterogeneously Catalyzed Processes, *Ind. Eng. Chem. Res.* 39 (2000), pp. 1596–1607.
- [150] P. Krause, G. Fieg, Applicability of a simple laboratory setup for the extractive hydrolysis using immobilized enzymes, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 60 (2012), pp. 77–85.
- [151] U.T. Bornscheuer, R.J. Kazlauskas, *Hydrolases in organic synthesis: Regio- and stereoselective biotransformations*, 2nd ed. ed., Wiley-VCH; John Wiley, Weinheim, Chichester, 2006, ISBN 978-3-527-60712-9.
- [152] J.D. Fischer, G.L. Holliday, S.A. Rahman, J.M. Thornton, The structures and physicochemical properties of organic cofactors in biocatalysis, *Journal of molecular biology* 403 (2010), pp. 803–824.
- [153] K. Jaeger, Microbial lipases form versatile tools for biotechnology, *Trends in biotechnology* 16 (1998), pp. 396–403.
- [154] A.J.J. Straathof, S. Panke, A. Schmid, The production of fine chemicals by biotransformations, *Current Opinion in Biotechnology* 13 (2002), pp. 548–556.
- [155] A.M. Klivanov, Improving enzymes by using them in organic solvents, *Nature* 409 (2001), pp. 241–246.
- [156] H. Griengl, N. Klempier, P. Pöchlauer, M. Schmidt, N. Shi, A.A. Zabelinskaja-Mackova, Enzyme catalysed formation of (S)-cyanohydrins derived from aldehydes and ketones in a biphasic solvent system, *Tetrahedron* 54 (1998), pp. 14477–14486.

- [157] J. von Langermann, A. Mell, E. Paetzold, T. Daußmann, U. Kragl, Hydroxynitrile Lyase in Organic Solvent-Free Systems to Overcome Thermodynamic Limitations, *Adv. Synth. Catal.* 349 (2007), pp. 1418–1424.
- [158] A. Zaks, A.M. Klivanov, The effect of water on enzyme action in organic media, *The Journal of biological chemistry* 263 (1988), pp. 8017–8021.
- [159] A. Zaks, A.M. Klivanov, Substrate specificity of enzymes in organic solvents vs. water is reversed, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986), pp. 2767–2768.
- [160] C.R. Wescott, H. Noritomi, A.M. Klivanov, Rational Control of Enzymatic Enantioselectivity through Solvation Thermodynamics, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996), pp. 10365–10370.
- [161] G. Carrea, S. Riva, Properties and Synthetic Applications of Enzymes in Organic Solvents, *Angew. Chem. Int. Ed.* 39 (2000), pp. 2226–2254.
- [162] T. Dumont, D. Barth, C. Corbier, G. Branlant, M. Perrut, Enzymatic reaction kinetic: comparison in an organic solvent and in supercritical carbon dioxide, *Biotechnology and bioengineering* 40 (1992), pp. 329–333.
- [163] F.J. Hernández-Fernández, de los Ríos, Antonia P., L.J. Lozano-Blanco, C. Godínez, Biocatalytic ester synthesis in ionic liquid media, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* (2010), pp. n/a-n/a.
- [164] M.T. Reetz, W. Wiesenhöfer, G. Franciò, W. Leitner, Biocatalysis in ionic liquids: Batchwise and continuous flow processes using supercritical carbon dioxide as the mobile phase, *Chem. Commun.* (2002), pp. 992–993.
- [165] P. Lozano, T.d. Diego, D. Carrié, M. Vaultier, J.L. Iborra, Continuous green biocatalytic processes using ionic liquids and supercritical carbon dioxide, *Chem. Commun.* (2002), pp. 692–693.
- [166] A. Marty, D. Combes, J.S. Condoret, Continuous reaction-separation process for enzymatic esterification in supercritical carbon dioxide, *Biotechnology and bioengineering* 43 (1994), pp. 497–504.
- [167] N. Weber, K.D. Mukherjee, Solvent-free lipase-catalyzed preparation of diacylglycerols, *Journal of agricultural and food chemistry* 52 (2004), pp. 5347–5353.
- [168] S. Strompen, M. Weiss, T. Ingram, I. Smirnova, H. Groger, L. Hilterhaus, A. Liese, Kinetic investigation of a solvent-free, chemoenzymatic reaction sequence towards enantioselective synthesis of a beta-amino acid ester, *Biotechnology and bioengineering* 109 (2012), pp. 1479–1489.

- [169] G.A. Jeffrey, W. Saenger, Hydrogen bonding in biological structures, Study ed. ed., Springer-Verlag, Berlin, New York, 1994, ISBN 9783540579038.
- [170] A. Zaks, A.M. Klibanov, Enzymatic catalysis in nonaqueous solvents, *The Journal of biological chemistry* 263 (1988), pp. 3194–3201.
- [171] Z.F. Xu, R. Affleck, P. Wangikar, V. Suzawa, J.S. Dordick, D.S. Clark, Transition state stabilization of subtilisins in organic media, *Biotechnology and bioengineering* 43 (1994), pp. 515–520.
- [172] A. Zaks, A. Klibanov, Enzymatic catalysis in organic media at 100 degrees C, *Science* 224 (1984), pp. 1249–1251.
- [173] D.B. Volkin, A. Staubli, R. Langer, A.M. Klibanov, Enzyme thermoinactivation in anhydrous organic solvents, *Biotechnology and bioengineering* 37 (1991), pp. 843–853.
- [174] E.M. Anderson, K.M. Larsson, O. Kirk, One Biocatalyst–Many Applications: The Use of *Candida Antarctica B-Lipase* in Organic Synthesis, *Biocatal Biotransformation* 16 (1998), pp. 181–204.
- [175] R.J. Kazlauskas, U.T. Bornscheuer, Biotransformations with Lipases, pp. 37–191, in: H.-J. Rehm, G. Reed (Eds.), *Biotechnology Set*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, 2001, ISBN 9783527620999.
- [176] K. Faber, *Biotransformations in organic chemistry: A textbook*, 6th rev. and corr. ed. ed., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2011, ISBN 978-3-642-17393-6.
- [177] R.D. Schmid, R. Verger, Lipasen: Grenzflächen-Enzyme mit attraktiven Anwendungen, *Angewandte Chemie* 110 (1998), pp. 1694–1720.
- [178] L. Sarda, P. Desnuelle, Actions of pancreatic lipase on esters in emulsions, *Biochimica et biophysica acta* 30 (1958), pp. 513–521.
- [179] F.K. Winkler, A. D'Arcy, W. Hunziker, Structure of human pancreatic lipase, *Nature* 343 (1990), pp. 771–774.
- [180] A.M. Brzozowski, U. Derewenda, Z.S. Derewenda, G.G. Dodson, D.M. Lawson, J.P. Turkenburg, F. Bjorkling, B. Huge-Jensen, S.A. Patkar, L. Thim, A model for interfacial activation in lipases from the structure of a fungal lipase-inhibitor complex, *Nature* 351 (1991), pp. 491–494.
- [181] M.E.M. Noble, A. Cleasby, L.N. Johnson, M.R. Egmond, L.G.J. Frenken, The crystal structure of triacylglycerol lipase from *Pseudomonas glumae* reveals a partially redundant catalytic aspartate, *FEBS Letters* 331 (1993), pp. 123–128.

- [182] K.-E. Jaeger, S. Ransac, H.B. Koch, F. Ferrato, B.W. Dijkstra, Topological characterization and modeling of the 3D structure of lipase from *Pseudomonas aeruginosa*, *FEBS Letters* 332 (1993), pp. 143–149.
- [183] J. Uppenberg, M.T. Hansen, S. Patkar, T.A. Jones, The sequence, crystal structure determination and refinement of two crystal forms of lipase B from *Candida antarctica*, *Structure* 2 (1994), pp. 293–308.
- [184] R. Verger, ‘Interfacial activation’ of lipases: Facts and artifacts, *Trends in biotechnology* 15 (1997), pp. 32–38.
- [185] B. Stauch, S.J. Fisher, M. Cianci, Open and closed states of *Candida antarctica* lipase B: protonation and the mechanism of interfacial activation, *Journal of lipid research* 56 (2015), pp. 2348–2358.
- [186] L. Hilterhaus, *Entwicklung eines Reaktorkonzepts zur enzymatischen Herstellung neuartiger Esteröle*, mby, Berlin, 2008, ISBN 978-3-86664-385-7.
- [187] H. Ruttloff, *Industrielle Enzyme*, 2., neubearb. und aktualisierte Aufl. ed., Behr, Hamburg, 1994, ISBN 9783860222034.
- [188] M.T. Reetz, A. Zonta, J. Simpelkamp, Efficient Heterogeneous Biocatalysts by Entrapment of Lipases in Hydrophobic Sol–Gel Materials, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34 (1995), pp. 301–303.
- [189] C. Mateo, J.M. Palomo, G. Fernandez-Lorente, J.M. Guisan, R. Fernandez-Lafuente, Improvement of enzyme activity, stability and selectivity via immobilization techniques, *Enzyme and Microbial Technology* 40 (2007), pp. 1451–1463.
- [190] M. Andersson, B.K. Samra, H. Holmberg, P. Adlercreutz, Use of Celite-Immobilised Chloroperoxidase in Predominantly Organic Media, *Biocatalysis and Biotransformation* 17 (2009), pp. 293–303.
- [191] D.I. Fried, F.J. Brieler, M. Fröba, Designing Inorganic Porous Materials for Enzyme Adsorption and Applications in Biocatalysis, *ChemCatChem* 5 (2013), pp. 862–884.
- [192] E. Taqieddin, M. Amiji, Enzyme immobilization in novel alginate–chitosan core-shell microcapsules, *Biomaterials* 25 (2004), pp. 1937–1945.
- [193] B. Krajewska, Application of chitin- and chitosan-based materials for enzyme immobilizations: A review, *Enzyme and Microbial Technology* 35 (2004), pp. 126–139.
- [194] C. Boniello, T. Mayr, I. Klimant, B. Koenig, W. Riethorst, B. Nidetzky, Intraparticle concentration gradients for substrate and acidic product in immobilized cephalosporin C amidase and their dependencies on carrier characteristics and reaction parameters, *Biotechnology and bioengineering* 106 (2010), pp. 528–540.

- [195] R.L. Antri, A.-L. Auterinen, A New Regenerable Immobilized Glucose Isomerase, *Starch/Stärke* 38 (1986), pp. 132–137.
- [196] P. Adlercreutz, Immobilisation and application of lipases in organic media, *Chem. Soc. Rev.* 42 (2013), pp. 6406–6436.
- [197] O. Smidsrod, G. Skjakbrk, Alginate as immobilization matrix for cells, *Trends in biotechnology* 8 (1990), pp. 71–78.
- [198] M. Verica, B. Branko, N. Viktor, Immobilized Cells, in: M.C. Flickinger (Ed.), *Encyclopedia of Industrial Biotechnology*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, USA, 2009, ISBN 9780471799306.
- [199] P. Wang, S. Dai, S.D. Waezsada, A.Y. Tsao, B.H. Davison, Enzyme stabilization by covalent binding in nanoporous sol-gel glass for nonaqueous biocatalysis, *Biotechnology and bioengineering* 74 (2001), pp. 249–255.
- [200] Z. Knezevic, N. Milosavic, D. Bezbradica, Z. Jakovljevic, R. Prodanovic, Immobilization of lipase from *Candida rugosa* on Eupergit® C supports by covalent attachment, *Biochemical Engineering Journal* 30 (2006), pp. 269–278.
- [201] D.J. van Unen, J.F. Engbersen, D.N. Reinhoudt, Sol-gel immobilization of serine proteases for application in organic solvents, *Biotechnology and bioengineering* 75 (2001), pp. 154–158.
- [202] S.A. Yamanaka, F. Nishida, L.M. Ellerby, C.R. Nishida, B. Dunn, J.S. Valentine, J.I. Zink, Enzymatic activity of glucose oxidase encapsulated in transparent glass by the sol-gel method, *Chem. Mater.* 4 (1992), pp. 495–497.
- [203] S. Braun, S. Rappoport, R. Zusman, D. Avnir, M. Ottolenghi, Biochemically active sol-gel glasses: The trapping of enzymes, *Materials Letters* 61 (2007), pp. 2843–2846.
- [204] A. Pierre, P. Buisson, Influence of the porous texture of silica gels on the enzymatic activity of lipases in esterification reactions, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 11 (2001), pp. 639–647.
- [205] D. Avnir, S. Braun, O. Lev, M. Ottolenghi, Enzymes and Other Proteins Entrapped in Sol-Gel Materials, *Chem. Mater.* 6 (1994), pp. 1605–1614.
- [206] A.C. Pierre, The sol-gel encapsulation of enzymes, *Biocatal Biotransformation* 22 (2004), pp. 145–170.
- [207] J. Tanaka, Evaluation of Gel Point, pp. 51–121, in: Y. Osada, K. Kajiwara (Eds.), *Gels handbook: The fundamentals*, Academic Press, San Diego, Calif., 2001, ISBN 9780123949615.

- [208] R. Corriu, T.A. Nguyễn, *Molecular chemistry of sol-gel derived nanomaterials*, Wiley, Chichester, U.K., 2009, ISBN 978-0-470-72117-9.
- [209] A. Stein, B.J. Melde, R.C. Schrodén, *Hybrid Inorganic-Organic Mesoporous Silicates—Nanoscope Reactors Coming of Age*, *Adv. Mater.* 12 (2000), pp. 1403–1419.
- [210] C.J. Brinker, G.W. Scherer, *Sol-gel science: The physics and chemistry of sol-gel processing*, Academic Press, Boston, 1990, ISBN 9780121349707.
- [211] M. Marzini, *Automatisierung und Optimierung des Sol-Gel Prozesses*, Eberhard Karls Universität, Tübingen, 2006.
- [212] M.A. Aegerter, N. Leventis, M.M. Koebel, *Aerogels handbook, Advances in sol-gel derived materials and technologies*, Springer, New York, 2011, ISBN 978-1-4419-7589-8.
- [213] F. Schwertfeger, D. Frank, M. Schmidt, *Hydrophobic waterglass based aerogels without solvent exchange or supercritical drying*, *Journal of Non-Crystalline Solids* 225 (1998), pp. 24–29.
- [214] A.V. Rao, S.D. Bhagat, H. Hirashima, G.M. Pajonk, *Synthesis of flexible silica aerogels using methyltrimethoxysilane (MTMS) precursor*, *Journal of colloid and interface science* 300 (2006), pp. 279–285.
- [215] P. Lobmann, *From Sol-Gel Processing to Bio-Inspired Materials Synthesis*, *CNANO 3* (2007), pp. 306–328.
- [216] D. Levy, M. Zayat, *The Sol-Gel Handbook: Volume I: Synthesis and Processing*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2015, ISBN 9783527670819.
- [217] M.T. Reetz, A. Zonta, J. Simpelkamp, A. Rufinska, B. Tesche, *Characterization of hydrophobic sol-gel materials containing entrapped lipases*, *J Sol-Gel Sci Technol* 7 (1996), pp. 35–43.
- [218] M.T. Reetz, A. Zonta, J. Simpelkamp, *Efficient immobilization of lipases by entrapment in hydrophobic sol-gel materials*, *Biotechnol. Bioeng* 49 (1996), pp. 527–534.
- [219] M.T. Reetz, P. Tielmann, W. Wiesenhöfer, W. Könen, A. Zonta, *Second Generation Sol-Gel Encapsulated Lipases: Robust Heterogeneous Biocatalysts*, *Advanced Synthesis & Catalysis* 345 (2003), pp. 717–728.
- [220] J. Broos, M.-N. Martin, I. Rouwenhor, W. Verboom, D.N. Reinhoudt, *Acceleration of enzyme-catalyzed reactions in organic solvents by crown ethers*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 110 (1991), pp. 222–225.
- [221] J.F.J. Engbersen, J. Broos, W. Verboom, D.N. Reinhoudt, *Effects of crown ethers and small amounts of cosolvent on the activity and enantioselectivity of α -chymotrypsin in organic solvents*, *Pure and Applied Chemistry* 68 (1996).

- [222] Y.-Y. Liu, J.-H. Xu, Y. Hu, Enhancing effect of Tween-80 on lipase performance in enantioselective hydrolysis of ketoprofen ester, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 10 (2000), pp. 523–529.
- [223] A. Liese, K. Seelbach, C. Wandrey, *Industrial biotransformations*, 2nd completely rev. and extended ed. ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2006, ISBN 9783527310012.
- [224] T.K. Ghose, P.K. Roychoudhury, P. Ghosh, Simultaneous saccharification and fermentation (SSF) of lignocellulosics to ethanol under vacuum cycling and step feeding, *Biotechnology and bioengineering* 26 (1984), pp. 377–381.
- [225] T. Egger, G. Fieg, Enzymatic catalyzed reactive dividing wall column: Experiments and model validation, *AIChE J* 63 (2017), pp. 2198–2211.
- [226] Novozymes A/S, Product Data Sheet: Lipozyme CALB L, 2009.
- [227] R.H. Perry, D.W. Green, J.O. Maloney, *Perry's chemical engineers' handbook*, 7th ed. ed., McGraw-Hill, New York, 1997, ISBN 9780070498419.
- [228] M.R. Fenske, D. Quiggle, C.O. Tongberg, Composition of Straight-Run Pennsylvania Gasoline, *Ind. Eng. Chem.* 24 (1932), pp. 408–418.
- [229] D. Fattor, L. Gardossi, L. Sinigoi, P. Spizzo, Method for covalent immobilization of enzymes on functionalized solid polymeric supports, WO 2012085206 A1, 2012.
- [230] E.W. Washburn, The Dynamics of Capillary Flow, *Phys. Rev.* 17 (1921), pp. 273–283.
- [231] R. Heils, A. Sont, P. Bubenheim, A. Liese, I. Smirnova, Integration of Enzymatic Catalysts in a Reactive Distillation Column with Structured Packings, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 51 (2012), pp. 11482–11489.
- [232] R. Heils, A. Niesbach, M. Wierschem, D. Claus, S. Soboll, P. Lutze, I. Smirnova, Integration of Enzymatic Catalysts in a Continuous Reactive Distillation Column: Reaction Kinetics and Process Simulation, *Industrial & Engineering Chemistry Research* (2014), pp. 141204123532003.
- [233] R. Heils, J.-H. Jensen, S. Wichert, N. Behrens, M. Fabuel-Ortega, A. Liese, I. Smirnova, Enzymatic Reactive Distillation: Kinetic Resolution of rac -2-Pentanol with Biocatalytic Coatings on Structured Packings, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 54 (2015), pp. 9458–9467.
- [234] R. Heils, X. Hu, A. Liese, I. Smirnova, In situ production and renewal of biocatalytic coatings for use in enzymatic reactive distillation, *Chemical Engineering Journal* 306 (2016), pp. 992–1000.

- [235] European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) und Swiss Institute of Bioinformatics (SIB), Integrated relational Enzyme database (IntEnz), <http://www.ebi.ac.uk/intenz/index.jsp>, aufgerufen am 14.10.16.
- [236] H. Gallati, Stabilisierung des reduzierten β -Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid in einem organischen Lösungsmittel, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 14 (1976).
- [237] K. Goldberg, Entwicklung eines biokatalytischen Verfahrens zur asymmetrischen Produktion von Alkoholen, Dissertation, TUHH, Hamburg, 2010.
- [238] G.E. Jeromin, Superabsorbed alcohol dehydrogenase—a new catalyst for asymmetric reductions, *Biotechnology letters* 31 (2009), pp. 1717–1721.
- [239] M. Heidlindemann, G. Rulli, A. Berkessel, W. Hummel, H. Gröger, Combination of Asymmetric Organo- and Biocatalytic Reactions in Organic Media Using Immobilized Catalysts in Different Compartments, *ACS Catal.* 4 (2014), pp. 1099–1103.
- [240] E. Leibrock, P. Bayer, H.-D. Lüdemann, Nonenzymatic hydrolysis of adenosinetriphosphate (ATP) at high temperatures and high pressures, *Biophysical Chemistry* 54 (1995), pp. 175–180.
- [241] DOW Chemical Company, Product Data Sheet - Amberlyst 15, dry, <http://dowwater.custhelp.com>, aufgerufen am 15.10.16.
- [242] P.F. Siril, H.E. Cross, D.R. Brown, New polystyrene sulfonic acid resin catalysts with enhanced acidic and catalytic properties, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 279 (2008), pp. 63–68.
- [243] B. Beßling, Zur Reaktivrektifikation in der Prozeßsynthese, Dissertation, TU Dortmund, 1998.
- [244] C. Orrenius, F. Hbfffner, D. Rotticci, N. öhrner, T. Norin, K. Hult, Chiral Recognition Of Alcohol Enantiomers In Acyl Transfer Reactions Catalysed By Candida Antarctica Lipase B, *Biocatal Biotransformation* 16 (1998), pp. 1–15.
- [245] J.L.L. Rakels, A.J.J. Straathof, J.J. Heijnen, A simple method to determine the enantiomeric ratio in enantioselective biocatalysis, *Enzyme and Microbial Technology* 15 (1993), pp. 1051–1056.
- [246] Z. Novak, S. Cernic, Z. Knez, Hydrophobic Silica Aerogels - Solvent Removal From Water, in: M. Perrut (Ed.), *Proceedings of the 10th European Meeting on Supercritical Fluids*, 2005.
- [247] T.L. Bucholz, M.K. Hulvey, J.P. Reardon, B.M. Rambo, D.C. Pulvirenti, L.E. Weber, A. Zaks, Development of an Organosilica Coating Containing Carbonic Anhydrase for

- Applications in CO₂ Capture, pp. 117–147, in: B. Morreale, F. Shi (Eds.), *Novel Materials for Carbon Dioxide Mitigation Technology*, Elsevier, 2015, ISBN 9780444632593.
- [248] J.F.T. Conroy, M.E. Power, J. Martin, B. Earp, B. Hosticka, C.E. Daitch, P.M. Norris, Cells in Sol-Gels I: A Cytocompatible Route for the Production of Macroporous Silica Gels, *Journal of Sol-Gel Science and Technology* 18 (2000), pp. 269–283.
- [249] J. Martin, B. Hosticka, C. Lattimer, P.M. Norris, Mechanical and acoustical properties as a function of PEG concentration in macroporous silica gels, *Journal of Non-Crystalline Solids* 285 (2001), pp. 222–229.
- [250] A. Sont, Durchführung einer lipasekatalysierten Umesterung mithilfe der Reaktivrektifikation, Diplomarbeit, TUHH, Hamburg, 2010.
- [251] A.C. Pierre, Introduction to sol-gel processing, The Kluwer international series in sol-gel processing, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1998, ISBN 978-1-4615-5659-6.
- [252] A. Janzen, J. Steube, S. Aferka, E.Y. Kenig, M. Crine, P. Marchot, D. Toye, Investigation of liquid flow morphology inside a structured packing using X-ray tomography, *Chemical Engineering Science* 102 (2013), pp. 451–460.
- [253] P.A. Schweitzer, Corrosion resistance tables: Metals, nonmetals, coatings, mortars, plastics, elastomers and linings, and fabrics, 5th ed., rev. and expanded. ed., *Corrosion technology* 21, M. Dekker, New York, 2004, ISBN 9780824756727.
- [254] J. Aburto, M. Ayala, I. Bustos-Jaimes, C. Montiel, E. Terrés, J.M. Domínguez, E. Torres, Stability and catalytic properties of chloroperoxidase immobilized on SBA-16 mesoporous materials, *Microporous and Mesoporous Materials* 83 (2005), pp. 193–200.
- [255] H. Takahashi, B. Li, T. Sasaki, C. Miyazaki, T. Kajino, S. Inagaki, Catalytic Activity in Organic Solvents and Stability of Immobilized Enzymes Depend on the Pore Size and Surface Characteristics of Mesoporous Silica, *Chem. Mater.* 12 (2000), pp. 3301–3305.
- [256] H.D. Baehr, K. Stephan, Wärme- und Stoffübertragung, Vierte, neu bearbeitete und erweiterte Auflage ed., Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2004, ISBN 978-3-662-10833-8.
- [257] J. Crank, The mathematics of diffusion, 2d ed. ed., Clarendon Press, Oxford [Eng], 1975, ISBN 9780198534112.
- [258] J. Kärger, D.M. Ruthven, D.N. Theodorou, Diffusion in nanoporous materials, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2012, ISBN 978-3-527-31024-1.
- [259] Y.K. Lee, C.L. Choo, The kinetics and mechanism of shear inactivation of lipase from *Candida cylindracea*, *Biotechnol. Bioeng* 33 (1989), pp. 183–190.

- [260] Y.F. Maa, C.C. Hsu, Protein denaturation by combined effect of shear and air-liquid interface, *Biotechnol. Bioeng* 54 (1997), pp. 503–512.
- [261] C.R. Thomas, D. Geer, Effects of shear on proteins in solution, *Biotechnology letters* 33 (2011), pp. 443–456.
- [262] E. Gonzalez, J. Ortega, Densities and Isobaric Vapor-Liquid Equilibria of Butyl Esters (Methanoate to Butanoate) with Ethanol at 101.32 kPa, *J. Chem. Eng. Data* 40 (1995), pp. 1178–1183.
- [263] E. González, J. Ortega, Densities and Isobaric Vapor–Liquid Equilibria for the Mixtures Formed by Four Butyl Esters and 1-Butanol, *J. Chem. Eng. Data* 41 (1996), pp. 53–58.
- [264] J. Ortega, J.A. Peña, C. de Alfonso, Vapor-Liquid Equilibrium at 101.32 kPa for the Binary System $C_n H_{2n+1} (OH)(n= 2, 3, 4) + H_3 CCO_2 C_4 H_9$ and $H_7 C_3 CO_2 C_2 H_5$, *Lat. Am. J. Chem. Eng. Appl. Chem* 17 (1987), pp. 195–205.
- [265] M. Klöker, E.Y. Kenig, A. Górak, A.P. Markusse, G. Kwant, P. Moritz, Investigation of different column configurations for the ethyl acetate synthesis via reactive distillation, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 43 (2004), pp. 791–801.
- [266] A. Niesbach, R. Fuhrmeister, T. Keller, P. Lutze, A. Górak, Esterification of Acrylic Acid and *n*-Butanol in a Pilot-Scale Reactive Distillation Column—Experimental Investigation, Model Validation, and Process Analysis, *Ind. Eng. Chem. Res.* 51 (2012), pp. 16444–16456.
- [267] J.E. Audia, T.C. Britton, J.J. Droste, B.K. Folmer, G.W. Huffman, V. John, L.H. Latimer, T.E. Mabry, J.S. Nissen, W.J. Porter, Methods and compounds for inhibiting β -amyloid peptide release and/or synthesis, WO 1998022494 A2, 1998.
- [268] M.N. Varma, G. Madras, Kinetics of synthesis of butyl butyrate by esterification and transesterification in supercritical carbon dioxide, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 83 (2008), pp. 1135–1144.
- [269] M. Rizzi, P. Stylos, A. Riek, M. Reuss, A kinetic study of immobilized lipase catalysing the synthesis of isoamyl acetate by transesterification in *n*-hexane, *Enzyme and Microbial Technology* 14 (1992), pp. 709–714.
- [270] A. Fishman, M. Eroshov, S.S. Dee-Noor, J. van Mil, U. Cogan, R. Effenberger, A two-step enzymatic resolution process for large-scale production of (S)- and (R)-ethyl-3-hydroxybutyrate, *Biotechnol. Bioeng* 74 (2001), pp. 256–263.
- [271] C. Fischer, Experimentelle Untersuchungen zur Verwendung beschichteter Packungen in einer Reaktivrektifikationskolonne, Bachelorarbeit, TU Dortmund, 2014.

- [272] F.J. Keil, Chemische Reaktionstechnik, Univ. für Chemische Technologie und Metallurgie, Sofia, 2007, ISBN 9548954923.

Liste der studentischen Arbeiten

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden mehrere studentische Arbeiten betreut. Ein Teil dieser Arbeiten ist in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Fluidverfahrenstechnik der TU Dortmund entstanden. Die Ergebnisse der folgenden Arbeiten wurden ganz oder auszugsweise in dieser Doktorarbeit verwendet und gegebenenfalls weitergehend ausgewertet.

- Behrens, Natalie (2014); Charakterisierung von biokatalytischen Überzügen für strukturierte Packungen: Einfluss der Schichtdicke; Masterarbeit, Institut für thermische Verfahrenstechnik, TU Hamburg-Harburg
- Claus, Dierk (2012); Reaktivrektifikation mit Biokatalyse: Untersuchung zur Auswahl von geeigneten CALB-Reaktionen; Studienarbeit, Institut für thermische Verfahrenstechnik, TU Hamburg-Harburg
- Fabuel, Mario (2014); Experimental study on hydrodynamics and mass transfer for structured packings with biocatalytic coatings; Studienarbeit, Institut für thermische Verfahrenstechnik, TU Hamburg-Harburg
- Fischer, Charlotte (2014); Experimentelle Untersuchungen zur Verwendung beschichteter Packungen in einer Reaktivrektifikationskolonne; Bachelorarbeit, Lehrstuhl für Fluidverfahrenstechnik, TU Dortmund
- Hu, Xihua (2015); Enzymatic Reactive Distillation: Development of an in-situ-Production Process for Biocatalytic Packings; Masterarbeit, Institut für thermische Verfahrenstechnik, TU Hamburg-Harburg
- Jensen, Jan-Hendrik (2013); CALB-katalysierte Racematspaltung von 2-Pentanol: Etablierung der Analytik und erste Implementierung in der Reaktivrektifikation; Bachelorarbeit, Institut für thermische Verfahrenstechnik, TU Hamburg-Harburg
- Maheshwari, Garima (2014); Biocatalytic reactive distillation: Kinetic investigations of the lipase-catalyzed kinetic resolution of 2-pentanol; Studienarbeit, Institut für thermische Verfahrenstechnik, TU Hamburg-Harburg
- Mißfeldt, Fynn (2014); Entwicklung eines Gleichgewichtsstufenmodells zur Diskontinuierlichen Enzymatischen Reaktivrektifikation; Masterarbeit, Institut für thermische Verfahrenstechnik, TU Hamburg-Harburg
- Soboll, Sebastian (2013); Feasibility analysis of a heterogeneously catalysed continuous reactive distillation process for the transesterification of ethyl butyrate using enzymes; Bachelorarbeit, Lehrstuhl für Fluidverfahrenstechnik, TU Dortmund
- Wichert, Steffen (2013); Entwicklung eines Sprühverfahrens zur Herstellung von biokatalytischen Überzügen für strukturierte Packungen; Studienarbeit, Institut für thermische Verfahrenstechnik, TU Hamburg-Harburg

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 - Übersicht über reaktive Trennprozesse mit Transport- und Reaktionsphase und dem zugrunde liegenden Trennprinzip.....	12
Abbildung 3-1 – Schema der Reaktivrektifikationskolonne im Eastman-Kodak Prozess zur Herstellung von Methylacetat, übernommen von Keller [30].....	17
Abbildung 3-3 - Temperatur im Reaktor, wenn unterschiedliche Anteile des entstandenen leichtsiedenden Produkts abgezogen werden; übernommen aus Sorensen [80].....	22
Abbildung 3-4 - Strategien zum Betrieb von satzweise betriebenen Reaktivrektifikationskolonnen: (1) konstante Destillatzusammensetzung x_D , links oder (2) konstantes Rücklaufverhältnis RV , rechts	23
Abbildung 3-5 - Katalytische Packung Katapak-SP	26
Abbildung 3-6 - D+R Boden schematische Darstellung (links) und als Foto (rechts). Legende: (I) Destillationsteil (II) Reaktive Zone; 1) 2) Falleitung 3) Siebe 4) 5) Katalysatoranschlüsse 6) Falleitung 7) Dampfleitung 8) Entlüftungsrohr 9) 10) Probenahmestutzen 11) Temperatursonde; das Katalysatorfestbett ist grau gekennzeichnet; übernommen aus Schmitt et al. [100]	27
Abbildung 3-7 – Schematische Darstellung der Mehrkanalpackung bestehend aus Trennlagen mit unterschiedlichen Maschenweiten, der Katalysator (Kügelchen) ist zwischen Trennlagen mit hoher spezifischer Oberfläche als Schüttung eingebracht; Gas (dicke Pfeile), Flüssigkeit (dünne Pfeile). Fotos der Mehrkanalpackung gefüllt mit Katalysatorgranulat (links) und einer leeren Mehrkanalpackung mit Sperrlagen (rechts), Durchmesser der Kolonne 700 mm [105].	28
Abbildung 3-8 - Einfluss der Gas- und Flüssigkeitsbelastung auf den Druckverlust in einer Packungskolonne [107]	31
Abbildung 3-9 - Unterschiedliche Strömungsbereiche von katalytischen Packungen mit Katalysatorfestbett in Abhängigkeit von der Flüssigkeitsbelastung, übernommen von Schmitt [35]	33
Abbildung 3-10 - Schema einer Gleichgewichtsstufe (links) und einer Übertragungseinheit (rechts) mit ein- und ausgehenden Strömen. Die Feedströme für Dampf- und Flüssigphase sind optional. Beim Gleichgewichtsstufenkonzept besteht eine Kolonne aus einer Aneinanderreihung von Stufen. In dem Konzept der Übertragungseinheiten wird der Stoffaustausch an einem differentiellen Element betrachtet und über die Höhe der Kolonne integriert. In der Regel wird hier der Stofftransport in der Phasengrenzfläche über die Zweifilmtheorie beschrieben.	35
Abbildung 3-11 – Verteilung der Enzyme aus industriellen Prozessen nach Enzymklassen (EC), übernommen von Straathof [12].....	41
Abbildung 3-12 - Veresterung einer Carboxylsäure mit einem Alkohol. Die Rückreaktion ist entsprechend die Hydrolyse des Esters. R1 und R2 entsprechen verschiedenen Alkylresten.	43
Abbildung 3-13 - Umesterung eines Esters mit einem Alkohol. R1 bis R3 entsprechen den verschiedenen Alkylresten.	43

Abbildung 3-14 - Reaktionsmechanismus aller bekannter Lipasen mit der katalytischen Triade bestehend aus Serin (Ser144), Histidin (His257) und Aspartat (Asp203). Die räumlich angrenzenden Aminosäuren (Asp91, Thr82, Val145) beeinflussen die Reaktion über ihre Wasserstoffbrücken, übernommen aus Schmid et al. [177]	43
Abbildung 3-15 - Hydrolyse von TMOS (a) und MTMS (b), anschließende Kondensation der entstandenen Kieselsäuren zu SiO ₂ Polymerstruktur (c). Die Kondensation findet mit unterschiedlich stark substituierten Kieselsäuren statt.....	50
Abbildung 3-16 - Abhängigkeit der Hydrolyse- und Kondensationsreaktionen während der Sol-Gel Reaktion vom pH-Wert. Bei Silika-Gelen setzt im alkalischen Bereich zunehmend auch eine Auflösung der Gelstruktur ein, zusammengestellt nach Brinker [210] und Marzini [211].	51
Abbildung 3-17 - Einfluss des MTMS Anteils in TMOS/MTMS Gelen auf die Aktivität der immobilisierten Lipase. Die Aktivität ist auch als relative Aktivität gegenüber dem freien lyophilisiertem Enzym angegeben [188].	53
Abbildung 3-18 - Einfluss der Kettenlänge des Alkoxysilans auf die Aktivität der immobilisierten Lipase. Die Kettenlänge ist als Anzahl der C-Atome n in der Seitenkette des Alkoxysilans C _n H _{n+1} Si(OMe) ₃ angegeben [188].	53
Abbildung 3-19 - Mögliche Wechselwirkungen von Lipase und Silika-Träger: Wasserstoffbrücken, hydrophobe oder ionische Wechselwirkungen (von links nach rechts), übernommen aus [219].	54
Abbildung 3-20 - Mögliche Konfigurationen von Reaktor/Fermenter und Rektifikationskolonnen bei enzymatischen Reaktionen mit destillativer Abtrennung der Produkte.....	56
Abbildung 3-21 - Schematische Darstellung der horizontalen Reaktivrektifikation nach Au Yeung et al. [23] Das Enzym Novozyme 435 ist einem externen Festbettreaktor eingebracht. Der Zulauf erfolgt auf der linken Seite und wird entlang der Trennwände zur Verdampfersektion auf der rechten Seite. Für den Kontakt zwischen Dampf und Flüssigkeit wird ein Teil der Flüssigkeit abgezogen, über den Reaktor geführt und anschließend im oberen Teil der Kolonne versprüht. Mit Hilfe eines eines Strippgases reichern sich flüchtige Produkte am Dampfstrom an.	57
Abbildung 4-1 - Fließbild der satzweise betriebenen Rektifikationskolonne	62
Abbildung 4-2 – Foto einer Gewebepackung mit katalytisch aktiver Beschichtung, die mit dem Tauchverfahren hergestellt wurde	66
Abbildung 4-3 - Schematische Darstellung des Aufbaus zur Sprühbeschichtung (links) und Sprühbeschichtung einzelner Lagen der Gewebepackung (rechts).....	67
Abbildung 4-4 - Schematische Darstellung der Rektifikationskolonne (links) mit den entsprechenden Anschlüssen für die Zufuhr von Sol/Enzym und Luft während der in situ Beschichtung (rechts).....	68
Abbildung 4-5 - Aufbau des Aktivitätstests mit beschichteten Packungsstücken. Die Packungsstücke werden direkt an einer Rührwelle befestigt und im Reaktionsgemisch in einem temperierbaren Glasreaktor bei 50 rpm gerührt.	74
Abbildung 5-1 – <i>Links</i> : Strukturformeln verschiedener Coenzyme: Nicotinamidadenindinukleotid (NAD) und Thiaminpyrophosphat (TDP); <i>Rechts</i> : Anzahl von Enzymen in der IntEnz Datenbank des EMBL-EBI [235] unterteilt nach Enzymklassen sowie Anteil der Enzyme, die nur in Anwesenheit eines Cofaktors aktiv sind, übernommen aus Fischer et al. [152].....	79

- Abbildung 5-2 – Beispielhafte Darstellung eines Betriebsfensters für enzymatische Reaktionen in der Reaktivrektifikation. Die Darstellung basiert auf den Dampfdruckkurven der Produkte 1 und 2 als leichtsiedendes bzw. schwersiedendes Produkt. Möglicherweise auftretende Azeotrope werden hierbei vernachlässigt82
- Abbildung 5-3 - Langzeitstabilität der immobilisierten Lipase CALB bei Temperaturen zwischen 60 - 80 °C (kontinuierlicher Betrieb). Das Enzym wurde in einer Silika-basierten Beschichtung immobilisiert und auf einem Stück Gewebepackung aufgetragen. Als Reaktion diente hier die Umesterung von Ethylbutyrat mit 2-Pentanol.....83
- Abbildung 5-4 - Aktivität der immobilisierten Lipase CALB in verschiedenen Sol Gelen. Die Gele wurden als Überzug oder Granulat getestet. Bedingungen: BuOH/EtBu äquimolar, T = 60 °C.90
- Abbildung 5-5 - Packungsgel (wässrig) als Überzug aufgetragen auf Gewebepackungsstücken mit unterschiedlichen Anteilen an Trimethoxymethylsilan (MTMS).....92
- Abbildung 5-6 – Spezifische Aktivität der Lipase CALB immobilisiert im Sol-Gel nach Reetz (PTMS) mit unterschiedlicher Enzymbeladung (Granulat). Bei der Immobilisierung des lyophilisierten Enzyms wurde im Vergleich zur Enzymlösung CALB L die 2- bzw. 3-fache Menge an Protein eingesetzt.....92
- Abbildung 5-7 – Menge an aufgetragener Beschichtung nach wiederholter Anwendung des Sprühverfahrens sowie Fotos von beschichteten Packungsstücken mit gleicher Beladung (0,48 gÜberzug/gPackung) hergestellt nach dem Tauch- (links) bzw. Sprühverfahren (rechts).....94
- Abbildung 5-8 - Aufbau (links) und Durchführung (rechts) der in situ Beschichtung in der Rektifikationskolonne (schematisch). Erläuterungen zur Durchführung: 1. Gas- und Flüssigkeitsbelastung (Sol = grün, Luft = gelb) werden oberhalb der Flutgrenze eingestellt, 2. Die Kolonne flutet und eine Sprudelschicht baut sich auf, 3. Das Sol wird nach Bedarf bis zum Ende der reaktiven Zone zugeführt, 4. Die Zugabe von Luft und Sol wird gestoppt. Das Sol fließt nach unten ab, 5. Ein Luftstrom bei 35 °C sorgt für die Trocknung der beschichteten Packungen95
- Abbildung 5-9 - Oberflächenspezifische Beladung der Packungselemente mit Beschichtung hergestellt nach dem in situ Beschichtungsverfahren nach einem Beschichtungsdurchlauf, Mittelwert ± SD (n = 2), die mittlere Beladung aller Packungselemente aus zwei Beschichtungsversuchen beträgt $19 \pm 6 \text{ g/m}^2$, Mittelwert ± SD (n = 24), Betthöhe = 720 mm.....96
- Abbildung 5-10 - Radiale Verteilung der katalytischen Beschichtung für drei Packungselemente aus dem oberen, mittleren und unteren Teil des Packungsbetts nach einfacher Beschichtung im in situ Verfahren, Mittelwert ± SD (n = 2); rechts im Bild sind die einzelnen Packungslagen eines Elements gezeigt.96
- Abbildung 5-11 - Schematische Darstellung des in situ Überzugverfahrens, das in Packungskolonnen einen Katalysatorwechsel ohne Ausbau der Packungen ermöglicht.98
- Abbildung 5-12 - Beschichtungsmasse nach unterschiedlicher Anzahl an Waschdurchgängen. Für den initialen Waschschrift wurde Ethylbutyrat bei 60°C verwendet, beim Abwaschen Natronlauge (NaOH). Die Sprudelschicht wurde für 1 min auf den Packungen gehalten. Die Anfangsbeladung der Packungen lag bei $97 \pm 41 \text{ g/m}^2$ (4-fach Beschichtung).....99
- Abbildung 5-13 - Installation der Gewebelagen als Wandabdeckung (links) und Beladung der Kolonnenwand mit Beschichtung mit und ohne Wandabdeckung (rechts)99

Abbildung 5-14 - Oberflächenspezifische Beladung der Packungselemente mit katalytischer Beschichtung nach ein bis vier Beschichtungsdurchläufen (Betthöhe = 720 mm, n = 2). Die Tabelle zeigt die durchschnittliche Beladung und die Standardabweichung von allen Packungen in zwei Beschichtungsversuchen.....	101
Abbildung 5-15 - Viskositätsänderung während der Sol-Gel Reaktion (N = non cooled, C = cooled); die Werte wurden auf die Viskosität von Wasser bei entsprechender Temperatur normalisiert.....	102
Abbildung 5-16 – <i>Links</i> : Flüssigkeitsinhalt beim Fluten und benötigte Zeit zum Fluten der gesamten Kolonne (Betthöhe = 720 mm), Flüssigkeitsbelastung $17 \text{ m}^3\text{m}^{-2}\text{h}^{-1}$ (n = 2). Die Messungen wurden mit einer wässrigen 40 wt% PEG 400 Lösung durchgeführt. Mit PEG wurde die Viskosität auf einen mit dem Sol vergleichbaren Wert bei derselben Temperatur eingestellt. <i>Rechts</i> : Spezifischer Sol Verbrauch pro m^2 Packungsoberfläche bei gleicher Beladung der Packungen mit Beschichtung (97 g/m^2). Der Verbrauch bei der in-situ Beschichtung bezieht sich auf einen Versuch mit 4 Beschichtungsdurchläufen (4x in situ).	104
Abbildung 5-17 - Schematische Darstellung des in situ Beschichtungsverfahrens in bestehenden Rektifikationskolonnen.....	105
Abbildung 5-18 - REM Aufnahmen von katalytischen Beschichtungen, hergestellt nach unterschiedlichen Verfahren: Tauchbeschichtung (DC - dip coating), Sprühbeschichtung (SC - spray coating) und dem in situ Verfahren (4x beschichtet)	108
Abbildung 5-19 - Hg Porosimetrie Analyse von katalytischen Beschichtung, hergestellt nach unterschiedlichen Verfahren: Tauchbeschichtung (DC - dip coating), Sprühbeschichtung (SC - spray coating) und dem in situ Verfahren (4x beschichtet)	109
Abbildung 5-20 - Spezifische Enzymaktivität der immobilisierten und als Beschichtung verarbeiteten Lipase CALB in U/g_{Kat} oder $\mu\text{mol/min/g}_{\text{Kat}}$ in Abhängigkeit der Beladung in g_{Kat} pro m^2 Packungsoberfläche. g_{Kat} ist die Masse der katalytischen Beschichtung. Die Enzymaktivität wurde für die Umesterung 2-Pentanol mit Ethylbutyrat (äquimolar) bei $60 \text{ }^\circ\text{C}$ bestimmt.	110
Abbildung 5-21 - Porenwirkungsgrad in Abhängigkeit der Schichtstärke L in μm	113
Abbildung 5-22 - Relative Beschichtungsmasse von katalytisch beschichteten Gewebepackungsstücken nach unterschiedlicher Anzahl an Betriebsstunden im kontinuierlichen Betrieb in Ethylbutyrat bei $60 \text{ }^\circ\text{C}$. Für jeden Zeitpunkt wurde ein gesondertes Packungsstück verwendet.....	115
Abbildung 5-23 – <i>Links</i> : REM Aufnahmen eines beschichteten Gewebepackungsstücks mit Detailaufnahmen a) und b). <i>Rechts</i> : REM Aufnahmen von beschichteten Füllkörpern aus unterschiedlichen Materialien: a) keramische Kugeln b) Kunststoff Ralu Ring c) Strukturierte Blechpackung Mellapak 500.X	116
Abbildung 5-24 - Druckverlust (<i>links</i>) und Trenneffizienz (<i>rechts</i>) der beschichteten Gewebepackungen mit geringer und hoher Beladung sowie der Blechpackung Mellapak 500.X und der katalytischen Packung Katapak SP (HETP – <i>height equivalent to theoretical stage</i>). Die Gewebepackungen wurden in situ beschichtet mit durchschnittlichen Beladungen von $19 \pm 6 \text{ g/m}^2$ (in situ 1x) bzw. $97 \pm 41 \text{ g/m}^2$ (in situ 4x). Bei den höher beladenen Gewebepackungen wurden zusätzlich Wandabdeckungen aus Maschengewebe (<i>wall cover</i>) eingesetzt.	118
Abbildung 5-25 - Reaktionsgleichung der Umesterung von Ethylbutyrat mit n-Butanol und der Lipase CALB als Katalysator	120
Abbildung 5-26 - Vergleich der berechneten Dampfdrücke mit der DIPPR Gleichung 101 in Aspen Properties mit den experimentellen Werten aus der NIST Datenbank	122

- Abbildung 5-27 - Dampf-Flüssig-Gleichgewichte als Txy Diagramm der binären Gemische Ethanol/Butylbutyrat und Butanol/Butylbutyrat bei $p = 1013$ mbar. Die Aktivitätskoeffizienten wurden anhand der Gruppenbeitragsmethode UNIFAC DMD Methode bestimmt. Die berechneten Werte sind jeweils als durchgezogene oder gestrichelte Linie dargestellt, die experimentellen Daten als Rauten. Letztere stammen von Gonzalez et al. [262,263]..... 123
- Abbildung 5-28 - Zeitlich abhängige Konzentrationsverläufe aller Reaktionskomponenten bei der Umesterung von Ethylbutyrat (EtBu) mit n-Butanol (BuOH) im Sumpf und Kopf der Kolonne. Bedingungen: $p = 50 - 110$ mbar, $T_{\text{Sumpf}} = 59 \pm 4$ °C, $x_{i,\text{EtBu}} = 0,70$, $x_{i,n\text{-BuOH}} = 0,30$, $m_{\text{init,Reaktionsgemisch}} = 1296$ g und $39,6$ g immobilisiertes Enzym als Beschichtung, Höhe der reaktiven Zone 720 mm (komplett). Das Rücklaufverhältnis wurde in dem gekennzeichneten Zeitraum auf das jeweils angegebene Rücklaufverhältnis RV eingestellt. Ansonsten wurde die Kolonne bei unendlichem Rücklauf betrieben. Die Linien dienen als optisches Hilfsmittel..... 124
- Abbildung 5-29 - Zeitlicher Verlauf des Umsatzes von n-Butanol im Rührkessel (STR) und in der Reaktivrektifikation (RD), Reaktionsbedingungen RD: siehe Beschriftung von Abbildung 5-28, Bedingung STR: $p = 1013$ mbar, $T = 60 \pm 1$ °C, $x_{\text{init,EtBu}} = 0,70$, $x_{\text{init,n-BuOH}} = 0,30$, $m_{\text{init,Reaktionsgemisch}} = 60$ g und $1,44$ g immobilisiertes Enzym als Granulat..... 125
- Abbildung 5-30 - Schematischer Aufbau der Reaktivrektifikation, die für die Simulationsstudie verwendet wurde (links) sowie Foto der katalytischen Packung, deren Taschen mit CALB Silika-Gel Granulat befüllt wurden..... 126
- Abbildung 5-31 - Anfangsreaktionsgeschwindigkeit der immobilisierten Lipase CALB bei der Umesterung von Ethylbutyrat mit Butanol in Abhängigkeit der Butanolkonzentration in einem binären System aus Ethylbutyrat-Butanol ohne Lösungsmittel bei 60 °C. Die gepunktete Linie stellt den berechneten Verlauf nach dem Michaelis-Menten Doppelsubstratansatz dar..... 128
- Abbildung 5-32 – In der Simulationsstudie untersuchte Konfigurationen mit einer oder zwei Feedaufgaben an unterschiedlichen Positionen entlang der reaktiven Zone mit jeweiliger Kennzeichnung. 130
- Abbildung 5-33 - Einfluss des Rücklaufverhältnisses (RV) und des Destillat/Feed Verhältnisses (D/F) auf den Umsatz von Ethylbutyrat; Feedkonfiguration F1, $p = 0,19$ bar, äquimolarer Feed, $m_{\text{Feed}} = 4$ kg/h; links: $DV = 0,4$, $RV =$ variabel und rechts: $RV = 1,5$, $DV =$ variabel 131
- Abbildung 5-34 - Einfluss der Feedzusammensetzung und der Kolonnenkonfiguration auf den Umsatz der Substrate Butanol und Ethylbutyrat; Umsatz BuOH (gestrichelter Verlauf), Umsatz EtBu (durchgezogener Verlauf) 131
- Abbildung 5-35 – Simulierte Kolonnenprofile mit den Konzentrationen der einzelnen Komponenten in der Flüssigphase (links) und der Temperatur der Dampfphase (rechts) der kontinuierlich betriebenen enzymatischen Reaktivrektifikation. Umsätze $X_{\text{BuOH}} = 93$ % und $X_{\text{EtBu}} = 26$ %. Bedingungen: $m_{\text{Feed}} = 4$ kg/h; $x_{\text{Feed,BuOH}} = 0,22$; Feedaufgabe F2_EtBu/BuOH; $p = 0,2$ bar; $RV = 2$; $D/F = 0,64$ 133
- Abbildung 5-36 - Reaktionsgleichung der kinetischen Racematspaltung von (R/S)-2-Pentanol mit Ethylbutyrat und der Lipase CALB als Katalysator..... 134
- Abbildung 5-37 – Dampf-Flüssig-Gleichgewichtsdiagramme als Txy Diagramm für alle Binärgemische des Reaktionssystems 2-Pentanol mit Ethylbutyrat bei $p = 100$ mbar 136
- Abbildung 5-38 - Zeitliche abhängige Konzentrationsverläufe der Umsetzung 2-Pentanol und Ethylbutyrat mit immobilisierter Lipase CALB im satzweise betriebenen Rührkessel bei $T = 60$ °C. Angegeben ist jeweils die

- Anfangszusammensetzung als Molverhältnis $x_{\text{init},2\text{-PeOH}}/x_{\text{init},\text{EtBu}}$. Die gestrichelten Linien geben jeweils die berechneten Konzentrationsverläufe wieder.....137
- Abbildung 5-39 - Zeitlich abhängige Konzentrationsverläufe aller Reaktionskomponenten bei der kinetischen Racematspaltung von (*R/S*)-2-Pentanol mit Ethylbutyrat im Sumpf und Kopf der Kolonne. Bedingungen: $p = 60 - 115$ mbar, $T_{\text{Sumpf}} = 63 \pm 1$ °C, $x_{i,\text{EtBu}} = 0,66$, $x_{i,2\text{-PeOH}} = 0,33$, $m_{\text{init,Reaktionsgemisch}} = 800$ g und 20,6 g immobilisiertes Enzym als Beschichtung, Höhe des Verstärkerteils: 360 mm (P1-P6), Höhe der reaktiven Zone: 360 mm (P7-P12). Das Rücklaufverhältnis wurde in dem gekennzeichneten Bereich nach den oben beschriebenen Kriterien auf $RV = 20$ eingestellt.....141
- Abbildung 5-40 - Örtlich aufgelöste Konzentrationsprofile aller Reaktionskomponenten bei der kinetischen Racematspaltung von (*R/S*)-2-Pentanol mit Ethylbutyrat entlang der Höhe der Kolonne bei zwei verschiedenen Zeitpunkten. An den Betthöhen = 0,00 m und 0,72 m sind jeweils die Zusammensetzungen im Sumpf bzw. im Destillat der Kolonne gezeigt. Bedingungen: $p = 60 - 115$ mbar, $T_{\text{Sumpf}} = 63 \pm 1$ °C, $x_{\text{init},\text{EtBu}} = 0,66$, $x_{\text{init},2\text{-PeOH}} = 0,33$, $m_{\text{init,Reaktionsgemisch}} = 800$ g und 20,6 g immobilisiertes Enzym als Beschichtung. Die gestrichelten Linien dienen als optisches Hilfsmittel.....142
- Abbildung 5-41 - Links: Zeitlicher Verlauf des Umsatzes von (*R*)-2-Pentanol im Rührkessel (STR) und in der Reaktivrektifikation (RD), Reaktionsbedingungen RD: siehe Beschriftung von Abbildung 5-39, Bedingung STR: $p = 1013$ mbar, $T = 60 \pm 1$ °C, $x_{\text{init},\text{EtBu}} = 0,66$, $x_{\text{init},2\text{-PeOH}} = 0,33$, $m_{\text{init,Reaktionsgemisch}} = 30$ g und 84 mg immobilisiertes Enzym als Beschichtung; Rechts: Enantiomerenüberschuss ee in Abhängigkeit des 2-Pentanol Umsatzes. Dargestellt ist jeweils der ee des racemischen Substrats (2-PeOH) und des racemischen Produkts (2-PeBu).144
- Abbildung 5-42 - Struktur des Gleichgewichtsstufenmodells.....145
- Abbildung 5-43 - Örtlich aufgelöstes Konzentrationsprofil entlang des Packungsbetts bei der Auftrennung eines binären Gemisches Cyclohexan/*n*-Heptan (äquimolar) bei unendlichem Rücklauf. Bedingungen: $p = 280$ mbar, $T_{\text{Wasserbad}} = 70$ °C, Packungen: Montz A3-500 beschichtet mit Silika-Gel (keine Reaktion möglich).....156
- Abbildung 5-44 - Zeitlicher Verlauf der Konzentration von Cyclohexan (CH) bei der Auftrennung eines binären Cyclohexan/*n*-Heptan Gemisches (CH/*n*H, äquimolar) bei einem Rücklauf $RV = 20$. Die Messstellen K1 – K3 entsprechen den Seitenstützen auf den Höhen 0,18 m – 0,54 m. Bedingungen: $p = 280$ mbar, $T_{\text{Wasserbad}} = 70$ °C, Packungen: Montz A3-500 beschichtet.....158
- Abbildung 5-45 - Temperaturverlauf im Sumpf und Kopf der Kolonne beim Anfahrvorgang. Vergleich der experimentell bestimmten Temperaturen mit den berechneten Verläufen.160
- Abbildung 5-46 - Experimentell bestimmte Konzentrationsverläufe der Komponenten (*R*)-2-Pentanol (links) und (*R*)-2-Pentylbutyrat (rechts) während der Reaktivrektifikation im Vergleich zu den berechneten Konzentrationsverläufen (Linien). Die Konzentrationsverläufe sind örtlich aufgelöst gezeigt. Die Verläufe mit der Kennzeichnung K1 – K3 entsprechen den Seitenstützen auf den Höhen 0,18 m, 0,36 m und 0,54 m. Bedingungen: $p = 80 - 100$ mbar, $T_{\text{Sumpf}} = 60 \pm 1$ °C, $x_{i,\text{EtBu}} = 0,33$, $x_{i,2\text{-PeOH}} = 0,66$, $m_{\text{init,Reaktionsgemisch}} = 1000$ g und 4,8 g immobilisiertes Enzym als Beschichtung. Länge der reaktiven Zone: 24 cm. Bis $t = 30$ min, $RV = \infty$, anschließend $RV = 20$161
- Abbildung 5-47 – Einfluss der Reaktionskonstanten k_{eff} und der Katalysatormasse auf die berechneten Konzentrationsverläufe im Sumpf und Destillat der Kolonne. Als Reaktion wurde die kinetische Racematspaltung von 2-Pentanol (2-PeOH) mit Ethylbutyrat (EtBu) untersucht. Als Produkte fielen Ethanol

(EtOH) als Leichtsieder und 2-Pentylbutyrat (2-PeBu) als Schwersieder an. Variation von $k_{\text{eff}} \cdot m_{\text{Kat}} \pm 10\%$	163
Abbildung 5-48 - Einfluss des Sättigungsdampfdrucks von 2-Pentanol auf den simulierten Konzentrationsverlauf von 2-PeOH in der Kolonne. Als Reaktion wurde die kinetische Racematspaltung von 2-Pentanol (2-PeOH) mit Ethylbutyrat (EtBu) untersucht. Die Verläufe mit der Kennzeichnung K1 – K3 entsprechen den Seitenstützen auf den Höhen 0,18 m, 0,36 m und 0,54 m.	165

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1 - Übersicht einiger in der Reaktivrektifikation untersuchter Reaktionen mit heterogenen Katalysatoren, zusammengetragen u.a. aus Noeres et al. [16] Lutze et al. [32] und Keller [1].....	20
Tabelle 3-2 - Übersicht über verschiedene katalytische Packung für den Einsatz in der Reaktivrektifikation; zusammengestellt und überarbeitet aus Keller [1], Sundmacher [85] und Taylor [31].	25
Tabelle 3-3 - Aufbau und Trennleistung von unterschiedlichen Katapak-SP Packungen [101]	32
Tabelle 3-4 - Gründe und Einschränkungen einer Enzymimmobilisierung [8]	46
Tabelle 3-5 - Übersicht verschiedener Immobilisierungsmethoden.....	48
Tabelle 4-1 – Auflistung der verwendeten Chemikalien nach Verwendungszweck	59
Tabelle 4-2 – Eigenschaften der freien Lipase B aus <i>Candida antarctica</i> aus Anderson et al. [174]	60
Tabelle 4-3 - Übersicht der strukturierten Packungen.....	61
Tabelle 4-4 - Übersicht der Füllkörper.....	61
Tabelle 4-5. Zusammensetzung des Sol-Gels für wässrige (links) und organische (rechts) Reaktionssysteme.....	64
Tabelle 4-6 - Zusammensetzung der Gele nach Reetz et al. mit unterschiedlichen Alkoxysilanen. Das molare Verhältnis der Alkoxysilane MTMS und PTMS zu TMOS beträgt für beide Zusammensetzungen 5:1 [218] 65	65
Tabelle 4-7 – Parameter der GC Methoden.....	75
Tabelle 5-1 - Veresterungsreaktionen, die die oben genannten Temperaturkriterien für die Anwendung in der Reaktivrektifikation erfüllen. Die Siedetemperaturen sind jeweils für einen Betriebsdruck von 110 mbar angegeben. Als Nebenprodukt entsteht Wasser ($T_S = 48\text{ °C}$), das je nach Reaktion als Leicht- oder Schwersieder abgetrennt werden kann.....	85
Tabelle 5-2 - Umsatz und Enantioselektivität verschiedener sekundärer Alkohole bei der Umsetzung mit S-Ethylthiooctaonat in Anwesenheit von Lipase CALB. Außerdem ist der Preis der Substrate angegeben. Die Berechnung der Enantioselektivität erfolgte nach der Methode von Rakels et al. [245]......	87
Tabelle 5-3 - Zusammensetzung des Packungsgels (wässrig) und des Packungsgels (organisch).....	90
Tabelle 5-4 - Durchschnittliche Beladung und Standardabweichung der in situ beschichteten Packung mit jeweils unterschiedlichen Mengen des Sol-Gel Katalysators NaF (1x NaF = Standardmenge, Mittelwert SD, basierend auf allen Packungselementen aus zwei Beschichtungsversuchen, $n = 24$) sowie Differenz zwischen minimal und maximal beladenem Packungselement innerhalb eines Packungsbetts ($n = 2$), der Beschichtungsvorgang wurde vier Mal wiederholt.	102
Tabelle 5-5 - Zusammenfassung der Ergebnisse der Porenanalyse mittels Hg-Porosimetrie und Gasadsorption/-desorption mit N_2 und CO_2 für katalytische Beschichtungen, hergestellt nach unterschiedlichen Verfahren: Tauchbeschichtung (DC - dip coating), Sprühbeschichtung (SC - spray coating) und dem in situ Verfahren (4x beschichtet).....	106
Tabelle 5-6 - Übersicht aller Komponenten des Reaktionssystems Ethylbutyrat/Butanol.....	121
Tabelle 5-7 - Parameter des Michaelis-Menten Doppelsubstrat Models nach Gleichung (5-13) und (5-14) für die Umesterung von Ethylbutyrat mit Butanol.....	128

Tabelle 5-8 - Übersicht der variierten Betriebsparameter und des betrachteten Wertebereichs.....	129
Tabelle 5-9 – Parameterübersicht der Reaktionskinetik für das System 2-Pentanol/Ethylbutyrat.....	138
Tabelle 5-10 - Parameter der Holdup Korrelation nach Gleichung (5-36).....	152
Tabelle 5-11 - Berechnungsmethoden der Stoffeigenschaften aus AspenProperties	155
Tabelle 5-12 - Zusammenfassung der mittleren (\emptyset) und maximalen (max.) relativen Abweichungen zwischen experimentell bestimmten und berechneten Stoffdaten. Für die Komponente 2-Pentylbutyrat liegen nur für den Sättigungsdampfdruck und Dichte experimentelle Daten vor. Für die Viskosität von 2-Pentylbutyrat fehlen die Parameter zur Berechnung (mit * gekennzeichnet).....	155
Tabelle 5-13 - Vergleich der experimentell bestimmten und simulierten Gasbelastungen (F-Faktoren).....	158

Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

Lateinische Buchstaben

Δh_r	Molare Reaktionsenthalpie	kJ/kmol
A	Fläche	m ²
B	Flüssigkeitsbelastung	m ³ /m ² /h
CH	Cyclohexan	
c_p	Spezifische Wärmekapazität	kJ /kg / K
D	Molekularer Diffusionskoeffizient	m ² /s
DBB	Dortmunder Datenbank	
DC	Tauchbeschichtung (<i>dip-coating</i>)	
D_{eff}	Effektiver Diffusionskoeffizient	m ² /s
E_a	Aktivierungsenergie	kJ/kmol/K
EC-Nr.	Enzyme commission number	-
f	Feedstrom	kmol/h
F	F-Faktor	Pa ^{0,5}
h	molare Enthalpie	kJ/kmol
H	Enthalpie	kJ
k	Wärmedurchgangskoeffizient	W/m ² /K
k_0	präexponentieller Faktor	mol/kg/h
K_{eq}	Gleichgewichtskonstante	-
L	Flüssigkeitsstrom	kmol/h
m	Masse	kg
N	Stufenanzahl	-
n	Stoffmenge	mol
p	Druck	Pa
r	Spezifische Reaktionsgeschwindigkeit	kmol/h/kg
R	Modellparameter zum Ein/-bzw. Ausschalten der Reaktion	-
RV	Rücklaufverhältnis	-
SC	Sprühbeschichtung (<i>spray-coating</i>)	
SD	Standardabweichung	

T	Temperatur	K
T	Zeit	h
T _b	Siedetemperatur	K
U	Molarer Holdup	Mol
V	Dampfstrom	kmol/h
w	Gewichtsanteil	kg/kg
x	Molanteil der Flüssigphase	kmol/kmol
y	Molanteil der Dampfphase	kmol/kmol

Griechische Buchstaben

α	Wärmeübergangskoeffizient	W/m ² /K
β	Koeffizient des Kinetikmodells	-
γ	Aktivitätskoeffizient	-
ε	Hohlraumanteil	-
η	Koeffizienten in der Holdup Korrelation	-
λ	Wärmeleitfähigkeit	W/m/K
ρ	Dichte	kg/m ³
ν	Stöchiometrischer Faktor	-
φ	Fugazitätskoeffizient	-
σ	Oberflächenspannung	N/m

Indizes

F	Feedstrom
i	Laufvariable der Komponenten
init	initiale
j	Laufvariable der Stufenzahl
K	Kondensator
Kat	Katalysator
L	Flüssigphase
P	Partikel
S	Sumpf
V	Dampfphase

Kennzahlen

Pr	Prandtl-Zahl
Nu	Nusselt-Zahl
Ra	Rayleigh-Zahl

Anhang

Anhang 1: Arrheniusplot für die kinetische Racematspaltung 2-Pentanol mit Ethylbutyrat

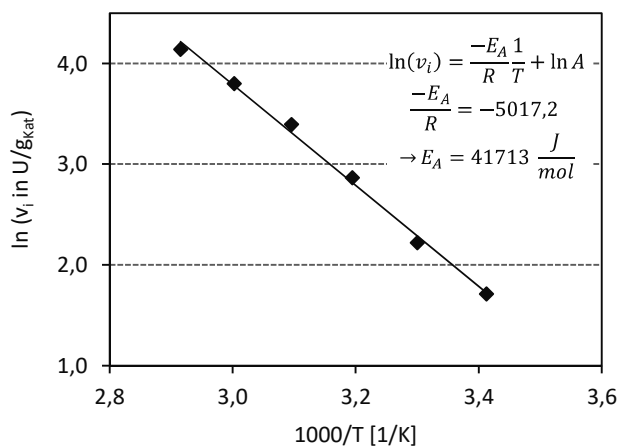


Abbildung A-1 - Arrheniusplot für die Umesterung von 2-Pentanol mit Ethylbutyrat (äquimolar) mit immobilisierter Lipase CALB (Beschichtung).

Anhang 2: Txy Diagramme Reaktionssystem n-Butanol/Ethylbutyrat

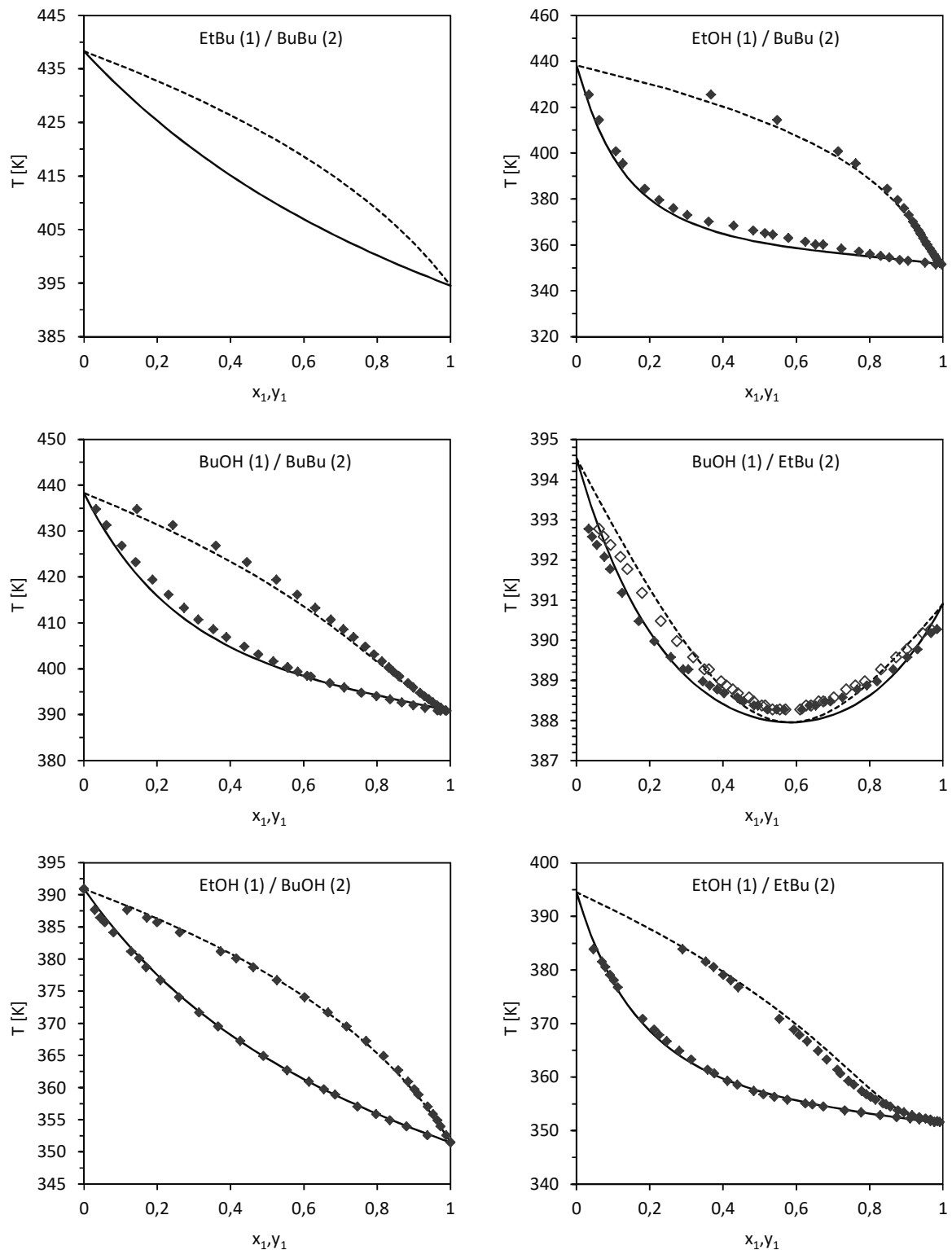


Abbildung A-2 - Dampf-Flüssig-Gleichgewichte als Txy Diagramm der binären Gemische des Ethylbutyrat/Butanol/Butylbutyrat/Ethanol bei $p = 1013$ mbar. Die Aktivitätskoeffizienten wurden anhand der Gruppenbeitragsmethode UNIFAC DMD Methode bestimmt. Die berechneten Werte sind jeweils als durchgezogene oder gestrichelte Linie dargestellt, die experimentellen Daten als Rauten. Letztere stammen aus der NIST Datenbank.

Anhang 3: Abschätzung des inneren Wärmeübergangskoeffizienten α_{innen}

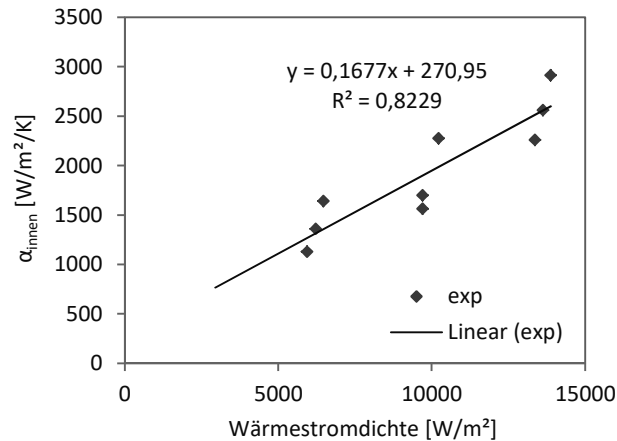


Abbildung A-3 - Korrelation von Wärmestromdichte und innerem Wärmeübergangskoeffizienten α_{innen} eines siedenden Gemisches im Rundkolben auf Grundlage von experimentellen Daten. Die experimentellen Daten wurden bei der Rektifikation eines binären Gemisches bei unendlichem Rücklauf aufgenommen. Bedingungen: Cyclohexan/n-Heptan (äquimolar), $m_{\text{Gemisch}} = 800 \text{ g}$, $p = 240 \text{ mbar}$

Anhang 4: Aufheizvorgang des Sumpfbehälters im Wasserbad: Berechnung des Temperaturverlaufs im Sumpf

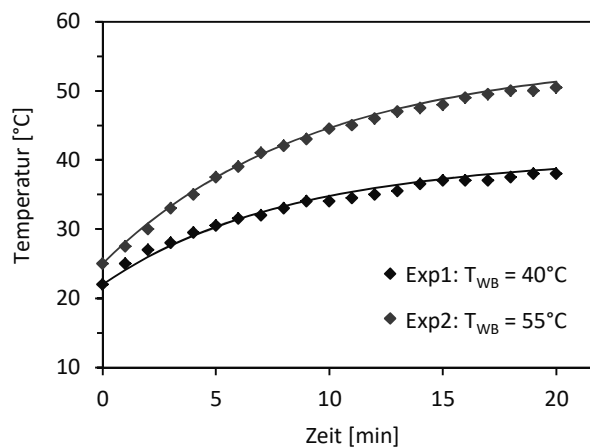


Abbildung A-4 - Simulierter und experimenteller Verlauf der Temperatur im Sumpfbehälter. Dieser wird in einem Wasserbad temperiert. Bedingungen Exp1: $m_{\text{Sumpf}} = 750 \text{ g}$, $T_{\text{WB}} = 40^\circ\text{C}$; Exp2: $m_{\text{Sumpf}} = 1500 \text{ g}$, $T_{\text{WB}} = 55^\circ\text{C}$ (WB = Wasserbad) Medium im Sumpfbehälter: Wasser.

Anhang 5: Vergleich der Holdup Korrelation mit experimentellen Daten

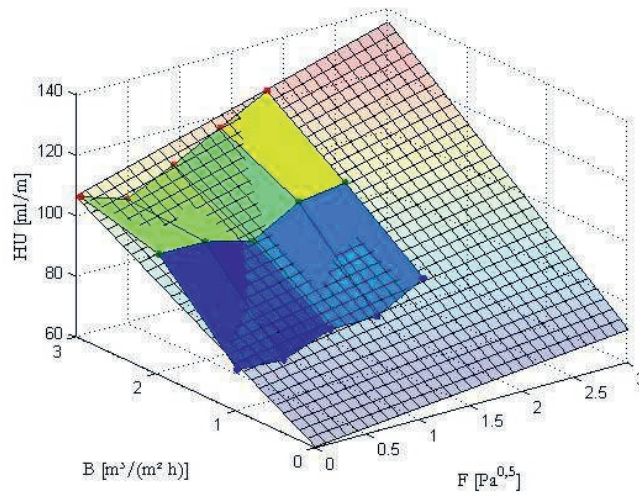


Abbildung A-5 - Vergleich der Holdup Korrelation nach Gleichung (5-36) mit experimentellen Daten. Die Korrelation wurde auf Grundlage der experimentellen Messwerte über die Methode der kleinsten Quadrate bestimmt. Die experimentellen Daten stammen aus Messungen, die an der TU Dortmund durchgeführt wurden [271].

Anhang 6 - Messdaten zur Untersuchung der Reaktionskinetik der kinetischen Racematspaltung von (R/S)-2-Pentanol mit beschichteten Packungsstücken im Satzreaktor

(Anmerkung: Die *kursiv* gedruckten Datenpunkte (jeweils die letzten beiden) wurden in separaten Ansätzen mit Enzymgranulat in 2 mL Eppendorf Reaktionsgefäßen zur Bestimmung des Reaktionsgleichgewichts durchgeführt)

Experiment 1	t [min]	X _{EtOH} [mol/mol]	X _{EtBu} [mol/mol]	X _{R-2-PeOH} [mol/mol]	X _{S-2-PeOH} [mol/mol]	X _{R-2-PeBu} [mol/mol]	X _{S-2-PeBu} [mol/mol]
<u>Bedingungen</u> X _{i,2-PeOH} = 0,2 X _{i,EtBu} = 0,8 m _{Reaktionsgemisch} = 30,38 g m _{Beschichtung} = 0,1221 g T = 60 °C, 400 rpm	0	0,000	0,801	0,099	0,099	0,000	0,000
	30	0,009	0,791	0,088	0,100	0,012	0,000
	60	0,017	0,783	0,081	0,100	0,019	0,000
	90	0,021	0,778	0,076	0,100	0,025	0,000
	120	0,025	0,775	0,072	0,100	0,029	0,000
	150	0,029	0,770	0,068	0,100	0,033	0,000
	183	0,033	0,767	0,064	0,100	0,036	0,000
	240	0,038	0,761	0,060	0,100	0,041	0,000
	300	0,040	0,759	0,055	0,100	0,046	0,000
	360	0,044	0,755	0,052	0,099	0,049	0,000
	1260	0,060	0,737	0,029	0,100	0,074	0,000
	1380	0,061	0,735	0,027	0,100	0,076	0,000
	1500	0,063	0,734	0,026	0,100	0,077	0,000
	1620	0,064	0,733	0,025	0,100	0,078	0,000
	1740	0,063	0,733	0,024	0,100	0,080	0,000
	2730	0,062	0,732	0,019	0,101	0,085	0,000
	2850	0,062	0,731	0,020	0,101	0,086	0,000
	3005	0,063	0,732	0,019	0,101	0,086	0,000
20160	0,093	0,706	0,021	0,097	0,080	0,002	
21600	0,090	0,707	0,021	0,097	0,081	0,003	

Experiment 2	t [min]	X _{EtOH} [mol/mol]	X _{EtBu} [mol/mol]	X _{R-2-PeOH} [mol/mol]	X _{S-2-PeOH} [mol/mol]	X _{R-2-PeBu} [mol/mol]	X _{S-2-PeBu} [mol/mol]
<u>Bedingungen</u> X _{i,2-PeOH} = 0,35 X _{i,EtBu} = 0,65 m _{Reaktionsgemisch} = 30,09 g m _{Beschichtung} = 0,0839 g T = 60 °C, 400 rpm	0	0,000	0,650	0,175	0,175	0,000	0,000
	28	0,009	0,638	0,164	0,176	0,012	0,000
	58	0,019	0,630	0,155	0,176	0,021	0,000
	88	0,024	0,624	0,149	0,175	0,027	0,000
	118	0,030	0,618	0,144	0,176	0,032	0,000
	148	0,035	0,613	0,140	0,175	0,037	0,000
	181	0,038	0,611	0,135	0,175	0,041	0,000
	238	0,044	0,604	0,129	0,175	0,048	0,000
	298	0,050	0,599	0,124	0,175	0,053	0,000
	358	0,054	0,595	0,119	0,175	0,058	0,000
	1258	0,082	0,561	0,085	0,177	0,095	0,000

1378	0,083	0,559	0,083	0,177	0,098	0,000
1498	0,084	0,558	0,080	0,177	0,100	0,000
1618	0,086	0,556	0,078	0,177	0,103	0,000
1738	0,088	0,554	0,076	0,177	0,104	0,000
2728	0,091	0,546	0,065	0,179	0,119	0,000
2848	0,092	0,546	0,064	0,179	0,120	0,000
3003	0,091	0,545	0,063	0,179	0,122	0,000
20160	0,131	0,518	0,057	0,171	0,120	0,003
21600	0,130	0,518	0,057	0,171	0,120	0,003

Experiment 3	t	X _{EtOH}	X _{EtBu}	X _{R-2-PeOH}	X _{S-2-PeOH}	X _{R-2-PeBu}	X _{S-2-PeBu}
	[min]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]
Bedingungen X _{i,2-PeOH} = 0,5 X _{i,EtBu} = 0,5 m _{Reaktionsgemisch} = 29,8 g m _{Beschichtung} = 0,0999 g T = 60 °C, 400 rpm	0	0,000	0,499	0,250	0,251	0,000	0,000
	30	0,005	0,492	0,242	0,252	0,010	0,000
	60	0,014	0,483	0,234	0,252	0,017	0,000
	90	0,020	0,477	0,229	0,251	0,023	0,000
	120	0,026	0,472	0,224	0,251	0,028	0,000
	150	0,030	0,467	0,220	0,251	0,032	0,000
	183	0,035	0,463	0,215	0,251	0,036	0,000
	240	0,040	0,456	0,209	0,251	0,043	0,000
	300	0,046	0,451	0,204	0,251	0,049	0,000
	345	0,050	0,447	0,200	0,251	0,052	0,000
	1260	0,085	0,407	0,161	0,252	0,094	0,000
	1440	0,090	0,403	0,157	0,252	0,098	0,000
	1602	0,093	0,399	0,153	0,252	0,103	0,000
	1680	0,094	0,398	0,152	0,252	0,104	0,000
	1800	0,097	0,396	0,149	0,252	0,106	0,000
	2700	0,104	0,382	0,136	0,255	0,122	0,000
	2820	0,105	0,381	0,135	0,255	0,124	0,000
20160	0,151	0,349	0,109	0,245	0,142	0,002	
21600	0,150	0,349	0,109	0,246	0,143	0,003	

Experiment 4	t	X _{EtOH}	X _{EtBu}	X _{R-2-PeOH}	X _{S-2-PeOH}	X _{R-2-PeBu}	X _{S-2-PeBu}
	[min]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]
Bedingungen X _{i,2-PeOH} = 0,65 X _{i,EtBu} = 0,35 m _{Reaktionsgemisch} = 29,37 g m _{Beschichtung} = 0,0904 g T = 60 °C, 400 rpm	0	0,000	0,351	0,324	0,325	0,000	0,000
	27	0,000	0,345	0,320	0,328	0,007	0,000
	57	0,009	0,337	0,314	0,327	0,013	0,000
	87	0,028	0,329	0,304	0,322	0,017	0,000
	237	0,033	0,314	0,292	0,326	0,035	0,000
	297	0,038	0,309	0,287	0,326	0,040	0,000
	342	0,041	0,306	0,283	0,326	0,043	0,000
	1257	0,086	0,264	0,244	0,324	0,081	0,000
	1437	0,079	0,262	0,243	0,328	0,088	0,000
	1599	0,084	0,258	0,239	0,328	0,091	0,000
	1677	0,085	0,257	0,237	0,328	0,093	0,000

	1797	0,087	0,254	0,235	0,328	0,096	0,000
	2697	0,096	0,239	0,223	0,331	0,111	0,000
	2817	0,097	0,238	0,221	0,331	0,113	0,000
	20160	0,152	0,201	0,181	0,320	0,144	0,002
	21600	0,150	0,201	0,182	0,321	0,145	0,002
Experiment 5a	t	X _{EtOH}	X _{EtBu}	X _{R-2-PeOH}	X _{S-2-PeOH}	X _{R-2-PeBu}	X _{S-2-PeBu}
	[min]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]
Bedingungen X _{i,2-PeOH} = 0,8 X _{i,EtBu} = 0,2 m _{Reaktionsgemisch} = 28,98 g m _{Beschichtung} = 0,0944 g T = 60 °C, 400 rpm	0	0,000	0,200	0,398	0,402	0,000	0,000
	30	0,000	0,194	0,396	0,404	0,005	0,000
	60	0,007	0,190	0,390	0,403	0,010	0,000
	90	0,011	0,186	0,387	0,403	0,013	0,000
	120	0,014	0,182	0,384	0,403	0,016	0,000
	150	0,018	0,180	0,381	0,402	0,019	0,000
	180	0,020	0,178	0,378	0,402	0,021	0,000
	240	0,025	0,174	0,373	0,402	0,026	0,000
	326	0,039	0,166	0,365	0,398	0,031	0,000
	375	0,034	0,165	0,365	0,402	0,035	0,000
	1230	0,059	0,135	0,338	0,403	0,064	0,000
	1405	0,064	0,131	0,334	0,403	0,068	0,000
	1560	0,075	0,126	0,328	0,399	0,071	0,000
	1650	0,067	0,126	0,330	0,404	0,073	0,000
	1741	0,068	0,124	0,329	0,404	0,075	0,000
	2653	0,078	0,111	0,318	0,405	0,088	0,000
	2934	0,079	0,108	0,316	0,406	0,092	0,000
3000	0,080	0,108	0,314	0,406	0,092	0,000	
20160	0,120	0,078	0,285	0,399	0,117	0,001	
21600	0,119	0,077	0,286	0,399	0,118	0,001	
Experiment 5b	t	X _{EtOH}	X _{EtBu}	X _{R-2-PeOH}	X _{S-2-PeOH}	X _{R-2-PeBu}	X _{S-2-PeBu}
	[min]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]
Bedingungen X _{i,2-PeOH} = 0,8 X _{i,EtBu} = 0,2 m _{Reaktionsgemisch} = 28,99 g m _{Beschichtung} = 0,1096 g T = 60 °C, 400 rpm	0	0,000	0,199	0,399	0,402	0,000	0,000
	26	0,000	0,194	0,396	0,405	0,005	0,000
	56	0,007	0,189	0,391	0,403	0,009	0,000
	86	0,010	0,186	0,388	0,403	0,013	0,000
	116	0,014	0,182	0,385	0,403	0,016	0,000
	146	0,017	0,180	0,382	0,403	0,019	0,000
	176	0,019	0,177	0,380	0,403	0,021	0,000
	236	0,024	0,172	0,375	0,403	0,026	0,000
	322	0,030	0,167	0,369	0,403	0,032	0,000
	371	0,032	0,164	0,366	0,403	0,035	0,000
	1226	0,059	0,133	0,339	0,404	0,065	0,000
	1401	0,063	0,129	0,335	0,404	0,069	0,000
	1556	0,065	0,126	0,332	0,404	0,073	0,000
	1646	0,067	0,124	0,331	0,404	0,074	0,000

1737	0,068	0,122	0,329	0,404	0,076	0,000
2649	0,077	0,109	0,318	0,406	0,090	0,000
2930	0,079	0,106	0,315	0,406	0,093	0,000
2996	0,079	0,106	0,315	0,407	0,094	0,000
20160	0,120	0,078	0,285	0,399	0,117	0,001
21600	0,119	0,077	0,286	0,399	0,118	0,001

Experiment 5c	t	X _{EtOH}	X _{EtBu}	X _{R-2-PeOH}	X _{S-2-PeOH}	X _{R-2-PeBu}	X _{S-2-PeBu}
	[min]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]
Bedingungen X _{i,2-PeOH} = 0,8 X _{i,EtBu} = 0,2 m _{Reaktionsgemisch} = 24,38 g m _{Beschichtung} = 0,1188 g T = 60 °C, 400 rpm	0	0,000	0,185	0,407	0,409	0,000	0,000
	30	0,005	0,180	0,402	0,408	0,005	0,000
	60	0,010	0,176	0,396	0,408	0,010	0,000
	87	0,015	0,172	0,393	0,407	0,013	0,000
	120	0,019	0,169	0,389	0,407	0,016	0,000
	150	0,021	0,166	0,386	0,407	0,020	0,000
	180	0,023	0,164	0,383	0,407	0,022	0,000
	300	0,032	0,155	0,375	0,406	0,032	0,000
	360	0,036	0,151	0,371	0,406	0,035	0,000
	420	0,043	0,146	0,364	0,405	0,042	0,000
	1380	0,070	0,118	0,337	0,405	0,070	0,000
	1500	0,071	0,115	0,335	0,405	0,073	0,000
	1663	0,074	0,112	0,332	0,406	0,076	0,000
	1860	0,077	0,108	0,329	0,406	0,079	0,000
	2880	0,088	0,096	0,317	0,407	0,092	0,000
20160	0,120	0,078	0,285	0,399	0,117	0,001	
21600	0,119	0,077	0,286	0,399	0,118	0,001	

Experiment 6	t	X _{EtOH}	X _{EtBu}	X _{R-2-PeOH}	X _{S-2-PeOH}	X _{R-2-PeBu}	X _{S-2-PeBu}
	[min]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]	[mol/mol]
Bedingungen X _{i,2-PeOH} = 0,18 X _{i,EtBu} = 0,72 X _{i,EtOH} = 0,1 m _{Reaktionsgemisch} = 30,25 g m _{Beschichtung} = 0,1138 g T = 60 °C, 400 rpm	0	0,109	0,696	0,097	0,097	0,000	0,000
	27	0,110	0,697	0,096	0,098	0,000	0,000
	57	0,110	0,695	0,095	0,098	0,003	0,000
	84	0,111	0,693	0,093	0,098	0,005	0,000
	117	0,111	0,693	0,092	0,098	0,006	0,000
	147	0,113	0,691	0,090	0,098	0,007	0,000
	177	0,110	0,693	0,089	0,098	0,009	0,000
	297	0,112	0,691	0,085	0,098	0,014	0,000
	357	0,113	0,689	0,083	0,098	0,017	0,000
	417	0,117	0,685	0,079	0,099	0,021	0,000
	1377	0,129	0,671	0,058	0,099	0,043	0,000
	1497	0,128	0,671	0,057	0,099	0,045	0,000
	1660	0,130	0,668	0,055	0,100	0,048	0,000
	1857	0,131	0,665	0,052	0,101	0,051	0,000
	2877	0,132	0,663	0,042	0,102	0,061	0,000
	20160	0,173	0,648	0,031	0,088	0,061	0,000

	<i>21600</i>	<i>0,169</i>	<i>0,650</i>	<i>0,031</i>	<i>0,089</i>	<i>0,061</i>	<i>0,000</i>
Experiment 7	T [min]	X _{EtOH} [mol/mol]	X _{EtBu} [mol/mol]	X _{R-2-PeOH} [mol/mol]	X _{S-2-PeOH} [mol/mol]	X _{R-2-PeBu} [mol/mol]	X _{S-2-PeBu} [mol/mol]
Bedingungen X _{i,2-PeOH} = 0,16 X _{i,EtBu} = 0,64 X _{i,EtOH} = 0,2 m _{Reaktionsgemisch} = 30,17 g m _{Beschichtung} = 0,0879 g T = 60 °C, 400 rpm	0	0,223	0,609	0,084	0,084	0,000	0,000
	30	0,220	0,611	0,084	0,085	0,000	0,000
	60	0,221	0,610	0,084	0,085	0,000	0,000
	120	0,223	0,610	0,083	0,084	0,000	0,000
	180	0,222	0,609	0,083	0,084	0,002	0,000
	241	0,223	0,608	0,082	0,084	0,003	0,000
	300	0,219	0,610	0,082	0,085	0,003	0,000
	360	0,223	0,608	0,081	0,085	0,004	0,000
	1261	0,209	0,614	0,077	0,088	0,012	0,000
	1381	0,215	0,610	0,075	0,087	0,012	0,000
	1500	0,214	0,611	0,074	0,087	0,013	0,000
	1624	0,213	0,613	0,073	0,087	0,014	0,000
	1740	0,214	0,611	0,073	0,087	0,015	0,000
	2700	0,213	0,610	0,067	0,087	0,022	0,000
	2824	0,209	0,615	0,066	0,087	0,023	0,000
	2942	0,213	0,611	0,066	0,088	0,023	0,000
<i>20160</i>	<i>0,249</i>	<i>0,589</i>	<i>0,036</i>	<i>0,080</i>	<i>0,045</i>	<i>0,000</i>	
<i>21600</i>	<i>0,248</i>	<i>0,590</i>	<i>0,037</i>	<i>0,080</i>	<i>0,046</i>	<i>0,000</i>	
Experiment 8	t [min]	X _{EtOH} [mol/mol]	X _{EtBu} [mol/mol]	X _{R-2-PeOH} [mol/mol]	X _{S-2-PeOH} [mol/mol]	X _{R-2-PeBu} [mol/mol]	X _{S-2-PeBu} [mol/mol]
Bedingungen X _{i,2-PeOH} = 0,14 X _{i,EtBu} = 0,56 X _{i,EtOH} = 0,3 m _{Reaktionsgemisch} = 29,97 g m _{Beschichtung} = 0,0952 g T = 60 °C, 400 rpm	0	0,326	0,528	0,073	0,073	0,000	0,000
	27	0,325	0,529	0,073	0,073	0,000	0,000
	57	0,327	0,527	0,073	0,073	0,000	0,000
	117	0,327	0,528	0,073	0,073	0,000	0,000
	177	0,324	0,531	0,072	0,073	0,000	0,000
	238	0,325	0,530	0,072	0,073	0,000	0,000
	297	0,324	0,530	0,072	0,073	0,000	0,000
	357	0,325	0,530	0,072	0,073	0,000	0,000
	1258	0,317	0,533	0,070	0,075	0,004	0,000
	1378	0,314	0,536	0,070	0,075	0,005	0,000
	1497	0,305	0,544	0,070	0,075	0,005	0,000
	1621	0,303	0,545	0,070	0,075	0,006	0,000
	1737	0,307	0,542	0,069	0,075	0,006	0,000
	2697	0,295	0,552	0,068	0,076	0,009	0,000
	2821	0,296	0,550	0,067	0,076	0,010	0,000
	2939	0,301	0,545	0,067	0,076	0,010	0,000
<i>20160</i>	<i>0,333</i>	<i>0,524</i>	<i>0,042</i>	<i>0,071</i>	<i>0,030</i>	<i>0,000</i>	
<i>21600</i>	<i>0,332</i>	<i>0,526</i>	<i>0,041</i>	<i>0,071</i>	<i>0,029</i>	<i>0,000</i>	

Anhang 7 – Herleitung der differentiellen Massenbilanz zur Beschreibung der Reaktionsrate mit Porendiffusion

Die eindimensionale, differentielle Massenbilanz für den stationären Zustand in einem Volumenelement der Xerogelschicht besteht aus dem ein- und dem ausgehenden Diffusionsterm $\dot{D}_{i,\text{ein}}$ und $\dot{D}_{i,\text{aus}}$ sowie dem Reaktionsterm R (dargestellt in Abbildung A-6 und Gleichung (A-1)) [272].

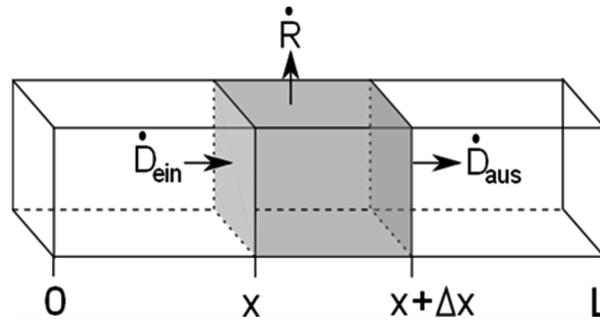


Abbildung A-6 – Schematische Darstellung zur eindimensionalen, stationären, differentiellen Massenbilanz in einem Volumenelement der Xerogelschicht

$$0 = D_{i,\text{ein}} - D_{i,\text{aus}} - R \quad (\text{A-1})$$

Für die Diffusionsterme der Komponente i wird das Produkt aus der Stoffmengenstromdichte J_i in $\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ nach dem Ersten Fick'schen Gesetz aus Gleichung (A-2) mit der zur Verfügung stehenden Fläche A_{Diff} gebildet.

$$J_i = D_i \cdot \frac{dc_i}{dx} \quad (\text{A-2})$$

Für den Reaktionsterm wird eine Reaktion erster Ordnung angenommen mit der Reaktionsrate r_A , der Mantelfläche des Katalysators A_M und der Reaktionskonstanten k' .

$$r_i = A_M \cdot k' \cdot c_i \quad (\text{A-3})$$

Da über die Länge der Schicht integriert wird, geht die Mantelfläche als Produkt aus dem äußeren Umfang U der Xerogelschicht und der Schichtstärke Δx ein. So folgt durch Einsetzen der Gleichungen (A-2) und (A-3) in Gleichung (A-1) der folgende Ausdruck (A-4):

$$0 = A_{\text{Diff}} \left(-D_i \left(-\frac{dc_i}{dx} \Big|_x + \frac{dc_i}{dx} \Big|_{x+\Delta x} \right) \right) - U \cdot \Delta x \cdot k' \cdot c_i \quad (\text{A-4})$$

Nach Umformen der Gleichung (A-4) und Bildung des Differenzenquotienten mit $\Delta x \rightarrow 0$ ergibt sich die folgende Differentialgleichung (siehe auch Gleichung (5-6)).

$$\frac{d^2 c_i}{dx^2} = \frac{U \cdot k'}{D \cdot A_{Diff}} \cdot c_i \quad (\text{A-5})$$

Für die Differentialgleichung zweiter Ordnung gelten die folgenden Randbedingungen:

Randbedingung 1: $c = c_0$ bei $x = 0$

Randbedingung 2: $dc_i/dx = 0$ bei $x = L$

Anhang 8 – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des Wärmestroms im Sumpf auf die Konzentrationsprofile entlang der Kolonne

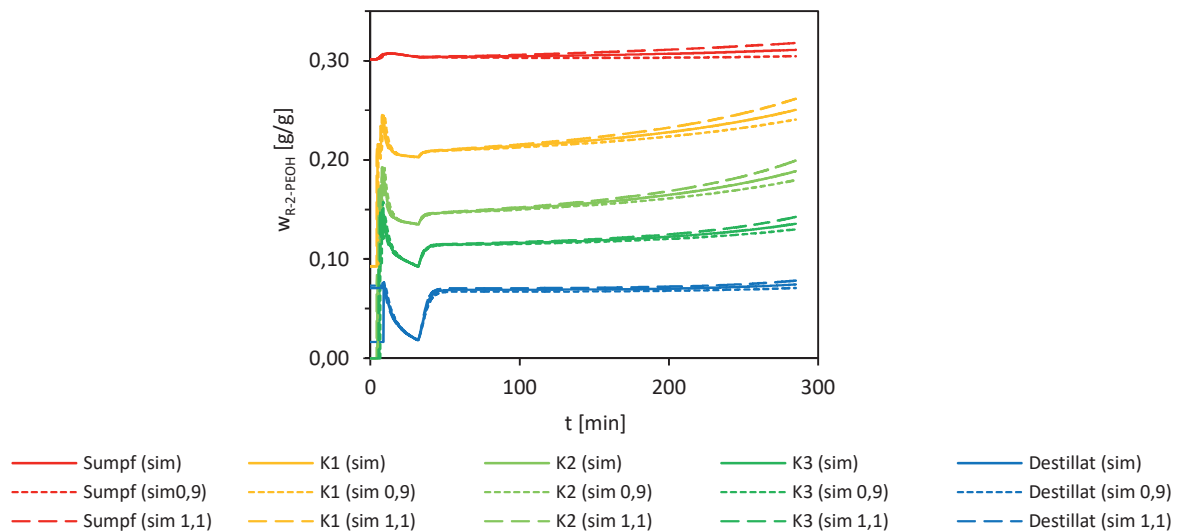


Abbildung A-7 – Einfluss des Wärmestroms Q_{Heiz} auf die berechneten Konzentrationsverläufe von 2-Pentanol entlang der Kolonne. Als Reaktion wurde die kinetische Racematspaltung von 2-Pentanol (2-PeOH) mit Ethylbutyrat (EtBu) untersucht. Als Produkte fielen Ethanol (EtOH) als Leichtsieder und 2-Pentylbutyrat (2-PeBu) als Schwersieder an. Die Verläufe mit der Kennzeichnung K1 – K3 entsprechen den Seitenstutzen auf den Höhen 0,18 m, 0,36 m und 0,54 m. Variation von $Q_{\text{Heiz}} \pm 10\%$.

Anhang 9 – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Siedetemperatur im Sumpf auf die Konzentrationsprofile entlang der Kolonne

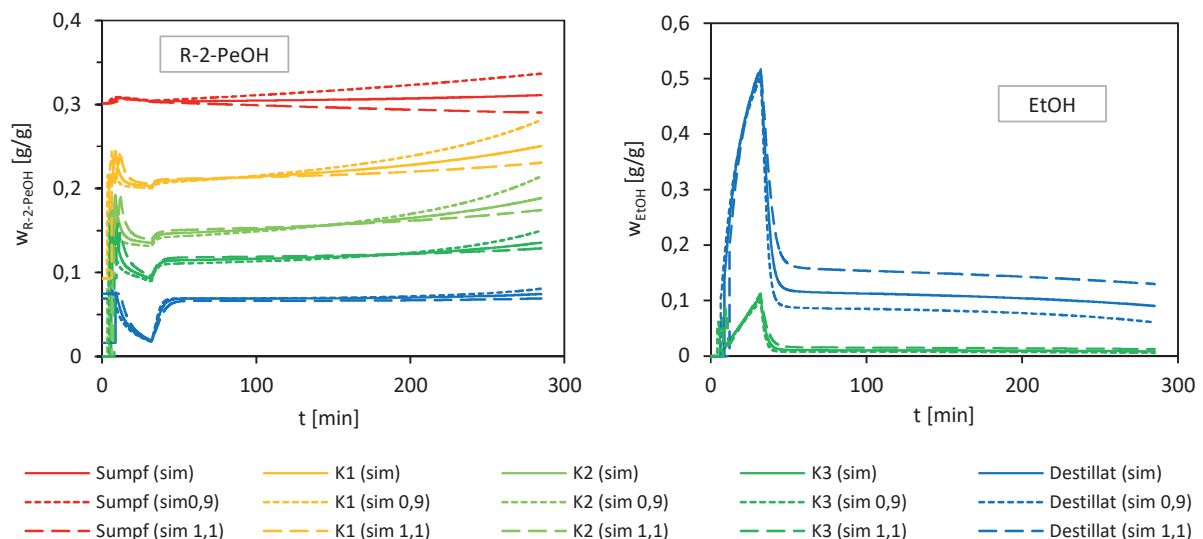


Abbildung A-8 – Einfluss der Siedetemperatur im Sumpf auf die simulierten Konzentrationsverläufe der Komponenten R-2-Pentanol und Ethanol entlang der Kolonne. Als Reaktion wurde die kinetische Racematspaltung von 2-Pentanol mit Ethylbutyrat untersucht. Die Verläufe mit der Kennzeichnung K1 – K3 entsprechen den Seitenstutzen auf den Höhen 0,18 m, 0,36 m und 0,54 m.

Lebenslauf

Name	Heils
Vorname	Rene
Staatsangehörigkeit	deutsch
Geburtsdatum	09.05.1984
Geburtsort, -land	Gronau (Westf.), Deutschland
08.1994 - 06.2003	Missionsgymnasium St. Antonius Bardel in Bad Bentheim Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
07.2003 - 06.2004	Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz, Kreisverband Grafschaft Bentheim
08.2004 - 06.2008	Studium Biologie und medizinische Laborforschung an der Saxion Hogelschool Enschede/NL Abschluss: Bachelor of Applied Science
08.2008 - 11.2010	Studium <i>Biotechnology</i> an der Technischen Universität Hamburg-Harburg Abschluss: Master of Science
12.2010 - 05.2011	Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für thermische Verfahrenstechnik, TU Hamburg-Harburg
09.2011 - 06.2016	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für thermische Verfahrenstechnik, TU Hamburg-Harburg
07.2016 - 10.2016	Fertigstellung der Promotionsschrift
Seit 11.2016	Entwicklungsingenieur bei der Evonik Industries AG

