3 Mikro-Enzym-Membran Reaktor

Der Enzym-Membran-Reaktor (EMR) ist ein bekanntes Mittel zur Durchführung von Reaktionen mit makromolekular gelösten Katalysatoren. Diese Katalysatoren können sowohl Enzyme sein [47, 67, 81, 82] als auch chemische Katalysatoren mit einem großen Molekulargewicht [84, 143, 144]. Durch eine Membran wird der Katalysator aufgrund seiner Größe im Reaktionsraum gehalten, wobei die Edukte, Produkte, sowie Lösungsmittel die Membran passieren können. Der EMR wurde zur enantioselektiven Herstellung von L-Methionin entwickelt. Es wird chemisch *N*-Acetyl-methionin hergestellt [122] und mit einer L-Acylase in einem EMR wird L-Methionin gebildet. D-*N*-Acetyl-methionin wird nicht umgesetzt, sondern racemisiert und zurückgeführt [85]. Dieser Prozess wurde von Degussa im industriellen Maßstab realisiert, im Rahmen dessen heute 340 t/a hergestellt werden [9, 91]. Das racemische Methionin wird in einer Menge von 380 000 t/a hergestellt. Mit dem EMR konnte zum ersten Mal homogene Biokatalyse kontinuierlich betrieben werden [138].

Häufig ist der EMR im Labormaßstab mit einem Volumen von 10 mL allerdings zu groß, um ein Screening unter Prozessbedingungen möglich zu machen, so dass in diesen Fällen bisher auf ein Testen im Satzreaktor zurückgegriffen werden musste. Diese Screeningbedingungen sind jedoch nicht immer die besten Bedingungen zum Testen der Stabilität unter Prozessbedingungen [20, 43]. Hohe Stabilität des (Bio-)Katalysatorsystems unter relevanten Prozessbedingungen ist unabdingbar für eine erfolgreiche Verwendung in einem kontinuierlichen industriellen Prozess [42].

Daher wurde zum Screening von makromolekularen löslichen Katalysatoren und zu Ausbildungszwecken der MEMR entwickelt [99, 100] (Abbildung 3.1). Der MEMR wurde als Kreislaufreaktor verwirklicht und ist somit ein Scale-Down des industriellen Reaktors. Auf einen Rührer wurde aufgrund der Erfahrungen mit dem EMR verzichtet [42]. Eine Kreislaufpumpe ermöglicht eine gute Durchmischung der Reaktionslösung und verhindert ein Ablagern des Katalysators auf der Membran. Mit dem Prototypen des MEMR wurde das Reaktionsvolumen auf 200 µL reduziert. Diese Minimierung bringt eine große Einsparung an Substrat- und Katalysatorkosten mit sich. Des Weiteren wird es möglich, auch

kontinuierliche Reaktionen durchzuführen, wenn nur eine sehr geringe Menge an Katalysator zur Verfügung steht.

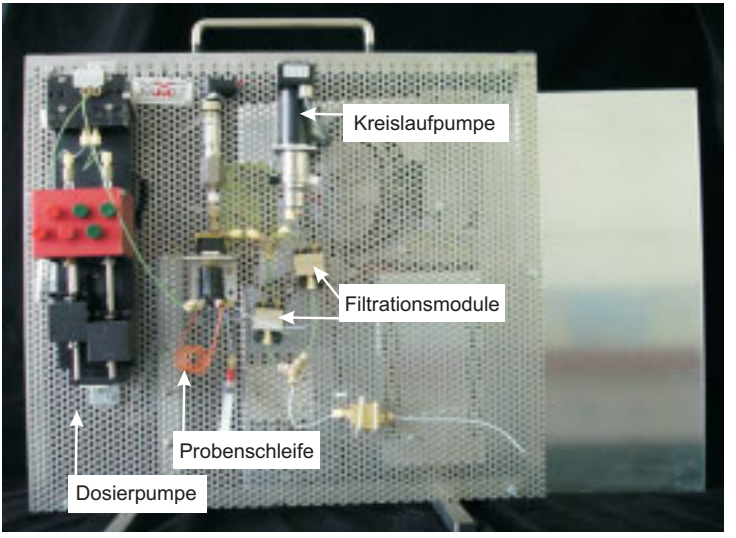
3.1 Aufgabenstellung

Der MEMR soll für verschiedene Reaktionen verwendet und etabliert werden. Wenn möglich, sollen die Ergebnisse mit denen im EMR verglichen werden. Weiterhin soll das Herzstück der Anlage, das Filtrationsmodul, optimiert werden. Bisher sind nur Flüsse bis 100 µL/h möglich. Durch eine Vergrößerung der Membranfläche im Verhältnis zum Volumen sollen auch höhere Flüsse ermöglicht werden. Weiterhin soll die Machbarkeit in anderen Materialien getestet werden. Bisher besteht das Filtrationsmodul aus Polyetheretherketon (PEEK). Dieses Material kann sehr vorteilhaft für enzymatische Reaktionen sein, ist aber gegen einige Chemikalien nicht resistent. Die Verwendung eines anderen Materials könnte den Anwendungsbereich des MEMR auf die chemische Katalyse ausweiten.

Zusätzlich soll der MEMR für die Produktion teurer Chemikalien, die nur in geringen Mengen benötigt werden, getestet werden. Durch das kleine Volumen soll es ermöglicht werden, Produkte je nach benötigter Menge direkt zu produzieren.

3.2 Entwicklung

Für die Weiterentwicklung wurde der bewährte Aufbau des MEMR beibehalten. Lediglich das Filtrationsmodul wurde variiert. Der Reaktor ist so modular aufgebaut, dass das Modul einfach ausgetauscht werden kann. Das Filtrationsmodul des Prototyps besteht aus zwei Teilen, einem Boden mit der Auflagefläche der Membran und einer Ablassöffnung und einem Deckel, ebenfalls mit einer Auflagefläche für die Membran und zwei Öffnungen für die Kreislaufführung (Abbildung 3.2). Das Modul wird allein über die Membran gedichtet, es gibt keinen weiteren Dichtring. Somit besteht das Modul bis auf die austauschbare Membran aus PEEK, einem sehr robusten Kunststoff, der nicht nur sehr enzymfreundlich, sondern auch resistent gegen viele Chemikalien ist. Bei der Verwendung des Prototyps hatte sich gezeigt, dass die Membranfläche im Verhältnis zum Volumen zu klein ist. So mussten für die Versuche jeweils zwei Filtrationsmodule in Reihe eingesetzt werden. Bei der Neuentwicklung des Moduls soll die Membranfläche im Verhältnis zum Volumen vergrößert werden. Da das Reaktorvolumen hauptsächlich von der Kreislaufpumpe mit



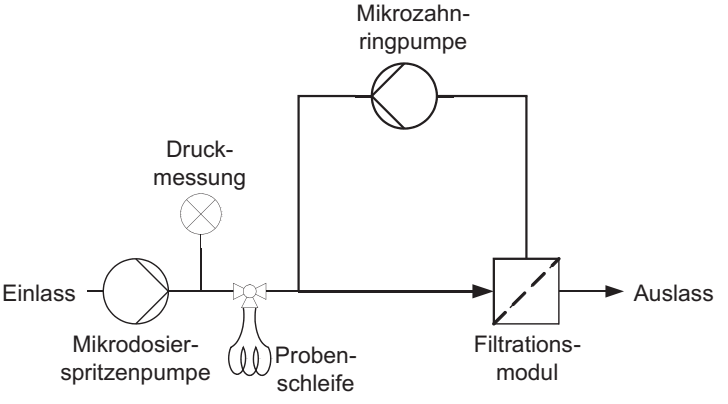


Abbildung 3.1: Der Mikro-Enzym-Membran Reaktor; oben: Bild des Aufbaus, unten: Fließbild des Reaktors

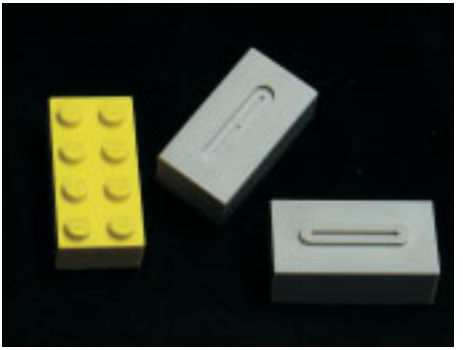


Abbildung 3.2: Filtrationsmodul des Mikro-Enzym-Membran Reaktors mit einem Legostein als Größenvergleich

83 µL dominiert wird, ist eine Verringerung des Volumens kaum möglich. Um ein günstigeres Verhältnis zu erreichen, muss die Membranfläche vergrößert werden.

Bei einer größeren Membranfläche wird automatisch das Modul größer, was Probleme mit der Abdichtung mit sich bringt. Ein Angang war, das Modul in runder Form zu entwickeln, sodass der Druck für die Abdichtung über einen Kleinflansch mit einem Spannring erreicht werden kann. Dies hat den Vorteil, dass über die ganze Außenfläche gedichtet wird und dass immer mit der gleichen Kraft abgedichtet wird. Außerdem ist diese Dichttechnik gut bekannt und wird in vielen Bereichen erfolgreich eingesetzt. Allerdings hat sich schnell gezeigt, dass so keine optimale Abdichtung erreicht werden kann. Durch den Spannring findet eine leichte Verformung des Moduls statt, und die nötige Kraft kann nicht aufgebracht werden. Dieses Modul konnte nicht für Versuche verwendet werden.

Bei einem weiteren Modul, welches in Zusammenarbeit mit der Firma MMT entwickelt wurde, sollte nicht nur die Möglichkeit einer Filtration gegeben sein. Es sollte auch eine Temperierung oder eine Verweilzeitstrecke realisiert werden, sodass ein komplettes Mikro-Reaktionssystem in dem Gehäuse unterzubringen ist. Das Modul, oder besser der Reaktor, wurde als Scheibenstapel realisiert. Durch diese Scheiben sollte es möglich sein, auch verschiedene Temperaturen in einem Reaktor anzufahren. Das Modul setzt sich zusammen aus einem Edelstahlgehäuse, vier Teflonplatten, einer Metallplatte, vier Tellerfedern und einer Schraubverbindung. Auf die untere Edelstahlplatte des Gehäuses, in der

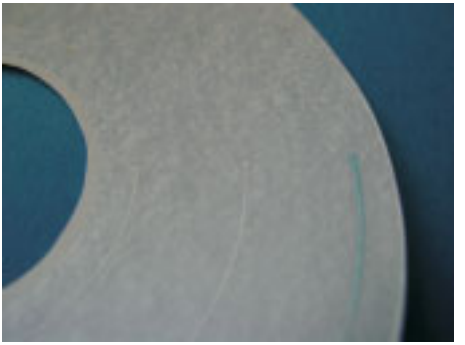


Abbildung 3.3: Eine verwendete Membran, die gut abgedichtet war. Hier wurde der äußere Kanal verwendet.

sich auch die Bohrungen für die Ein- und Auslässe befinden, folgt die Teflonplatte mit den Kanaleinfräsungen. Darauf wird die Membran entsprechend platziert, und die restlichen Teflonplatten folgen. Zum Anschluss folgen noch die Metallplatte, die vier Tellerfedern und der Deckel mit der Verschraubung.

Der Scheibenstapel wurde mit Tellerfedern und einer großen Schraube, die mit einem Drehmoment von 35 N m angezogen wurde, gedichtet. Dies war notwendig, um einen ausreichenden Druck auf die Scheiben auszuüben. Die Dichtigkeit wurde getestet, indem Wasser mit einem Farbstoff durch die Kanäle gepumpt wurde. Anschließend konnte an der Verfärbung der Membran festgestellt werden, wo sich Flüssigkeit befand. Die Filtrationsscheibe hat sechs Kanäle mit drei unterschiedlichen Längen und somit unterschiedlichen Volumina (3,7 µL, 3,2 µL und 2,6 µL), die entweder einzeln oder in Reihe verwendet werden können. Eine gut gedichtete Membran zeichnet sich dadurch aus, dass sie leicht durchsichtig wird. An den Stellen der Kanäle steht die Membran leicht hoch, hier wurde das Gewebe nicht gequetscht. In diesem Fall wird bei Dichtigkeitsversuchen nur der Kanal eingefärbt (Abbildung 3.3).

Allerdings war es sehr schwierig, den Druck gleichmäßig über die gesamten Scheiben auszuüben. Es wurde noch eine weichere Scheibe eingebaut, um eine Gleichverteilung zu ermöglichen. Aber auch so kam es nach einiger Zeit zu Undichtigkeiten (Abbildung 3.4).

Während der Durchführung der Versuche zeigte sich eine zunehmende Verformung des Gehäuses der Filtrationseinheit. Die untere Edelstahlplatte mit den Ein- und Auslässen war nach zahlreichen Experimenten nicht mehr planar. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich darin, dass zum dichten Schließen ex-

Abbildung 3.4: Eine Membran, die schlecht abgedichtet war. Die Flüssigkeit konnte sich auch außerhalb des Kanals ausbreiten.

trem hohe Kräfte zum Anziehen der Schraube aufgebracht werden mussten. Dieses Problem verstärkte sich zunehmend nach dem Einbau einer zusätzlichen weicheren Schicht, die für eine gleichmäßigere Kraftverteilung und Anpressung sorgen sollte. Die auftretende Verformung könnte eine mögliche Ursache für den Dichtigkeitsverlust darstellen, da in ihrer Folge eine gleichmäßige Anpressung nicht mehr gewährleistet werden kann. Um eine bessere Abdichtung zu erreichen, wurde der Reaktor im nächsten Schritt auf nur einen Kanal verkleinert. Auch auf weitere Bauelemente/Scheiben wurde verzichtet (Abbildung 3.5).

Für die Online-Analytik wurde eine Flusszelle aus PEEK entwickelt, die durch den GC-Autosampler bedient werden kann (Abbildung 3.6). Diese Flusszelle wird an den Reaktorauslass angeschlossen und in ein Rack des Autosamplers gestellt. Durch eine geeignete Programmierung des Autosamplers kann nach jeder GC-Messung eine neue Probe aus der Flusszelle gezogen und vermessen werden. So ist eine möglichst zeitnahe Analytik des Reaktorinhaltes möglich, so dass direkt auf mögliche Schwankungen reagiert werden kann.

3.3 Kontinuierliche Reaktionen

Es wurden unterschiedliche Reaktionen im MEMR durchgeführt. Ausgewählte Beispiele sollen hier gezeigt werden. In Vorversuchen in Satzreaktoren wurden

Abbildung 3.5: Der kleine Plattenstapel; links: Bild des Moduls, rechts: Zeichnung des Moduls

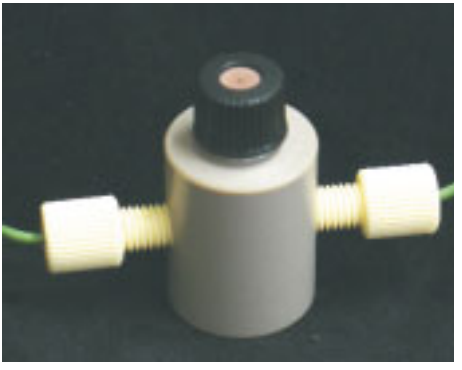


Abbildung 3.6: Flusszelle für GC-Analytik