

Kaskadenreaktionen für die Photobiokatalyse

Eine neue Technologieplattform für die Produktion komplexer Feinchemikalien und Pharmazeutika

Autoren: Dr. Thomas H. Rehm und Egzon Cermjani, Fraunhofer-Institut für Mikrotechnik und Mikrosysteme IMM | Dr. Michaela Müller, Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB | Dr. Greta Nölke und Stefano Di Fiore, Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME | Dr. Bettina Herbig, Fraunhofer-Institut für Silicatforschung ISC

Korrespondenz: Dr. Thomas H. Rehm | Fraunhofer-Institut für Mikrotechnik und Mikrosysteme IMM – Gruppe Nachhaltige Syntheseverfahren, Carl-Zeiss-Str. 18–20, 55129 Mainz | thomas.rehm@imm.fraunhofer.de



Zusammenfassung

Feinchemikalien sind essenzielle Bausteine der chemischen Industrie für die Gesundheitsversorgung. Die Produktion dieser hochreinen Verbindungen ist ein komplexes Verfahren, das oft in mehrstufigen Batch-Stufen prozessiert wird. Diese Synthesen bedürfen oft langer Umrüstzeiten und besonderer Sicherheitsvorkehrungen. Damit die Chemieindustrie konkurrenzfähig bleibt, wurde eine neue Technologie entwickelt, die den kaskadierten Ablauf von Synthesestufen in einer kontinuierlich betriebenen Syntheseanlage möglich macht. Diese Kaskadenreaktionen werden für Durchflussreaktoren durch neuartige Katalysatoren realisiert, um die Vorteile einer kontinuierlichen Prozessführung, Skalierung und Heterogenisierung zu nutzen. Je nach Wunschkaskade werden Katalysatoren kombiniert auf Suprapartikeln oder Polymerfolien zur Verfügung gestellt. Anhand ausgewählter Beispiele wird die Synthese chiraler Moleküle mit dieser neuen Technologie im Forschungsfeld der photochemisch assistierten Biokatalyse gezeigt.

Keywords

Photokatalyse | Biokatalyse | Enzym | Biohybride Katalysatoren | Durchflussreaktoren

Einleitung

Strukturell komplexe Feinchemikalien bilden einen Schlüssel-sektor der chemischen Industrie, der hauptsächlich die globalen pharmazeutischen und agrochemischen Märkte bedient. Mit einem europäischen Marktvolumen von 46 Mrd. US-Dollar im Jahr 2018 sind Feinchemikalien wirtschaftlich sehr wichtig, weiteres Wachstum wird in diesem Segment erwartet [1].

Die chemische Synthese von Feinchemikalien mit chiralen Zentren ist eine Herausforderung, da mehrere katalysator-gestützte Schritte erforderlich sind und extrem reine Produkte als pharmazeutischer Wirkstoff benötigt werden [2, 3]. Neben Rückständen normaler Reaktionskomponenten wie Reagenzien oder Additiven sind auch andere Stereoisomere des Zielmoleküls unerwünscht – v. a., wenn sie schädliche physiologische Wirkungen besitzen. Es ist daher sehr wichtig, die Stereoselektivität während der Synthese zu steuern, um die nachfolgende Notwendigkeit einer aufwändigen Trennung der Isomeren zu vermeiden.

Einzelne Schritte zur Synthese von Feinchemikalien erfordern derzeit separate Batch-Prozesse mit langen Umrüstzeiten sowie komplexen Prozesskontrollen und Reinigungsschritten. Um in diesem Bereich wettbewerbsfähig zu bleiben, sucht die chemische Industrie nach neuen Produktions- und Verarbeitungstechnologien und Materialien, die zu reduzierten Produktionskosten führen und die Nachhaltigkeit der Feinchemikaliensynthese verbessern. Im Fokus steht dabei die strategische Entwicklung, die die Bereitstellung einer modularen, kontinuierlichen Synthese für mehrstufige (Kaskaden-)Reaktionen unter Berücksichtigung der wichtigen Aspekte der Skalierbarkeit und der Immobilisierung des Katalysators verfolgt.

Motivation und Innovation

Um die Machbarkeit dieser innovativen Technologie zu zeigen, wurde die Entwicklung einer neuen, modularen Technologieplattform für die kontinuierliche Synthese von Fein-

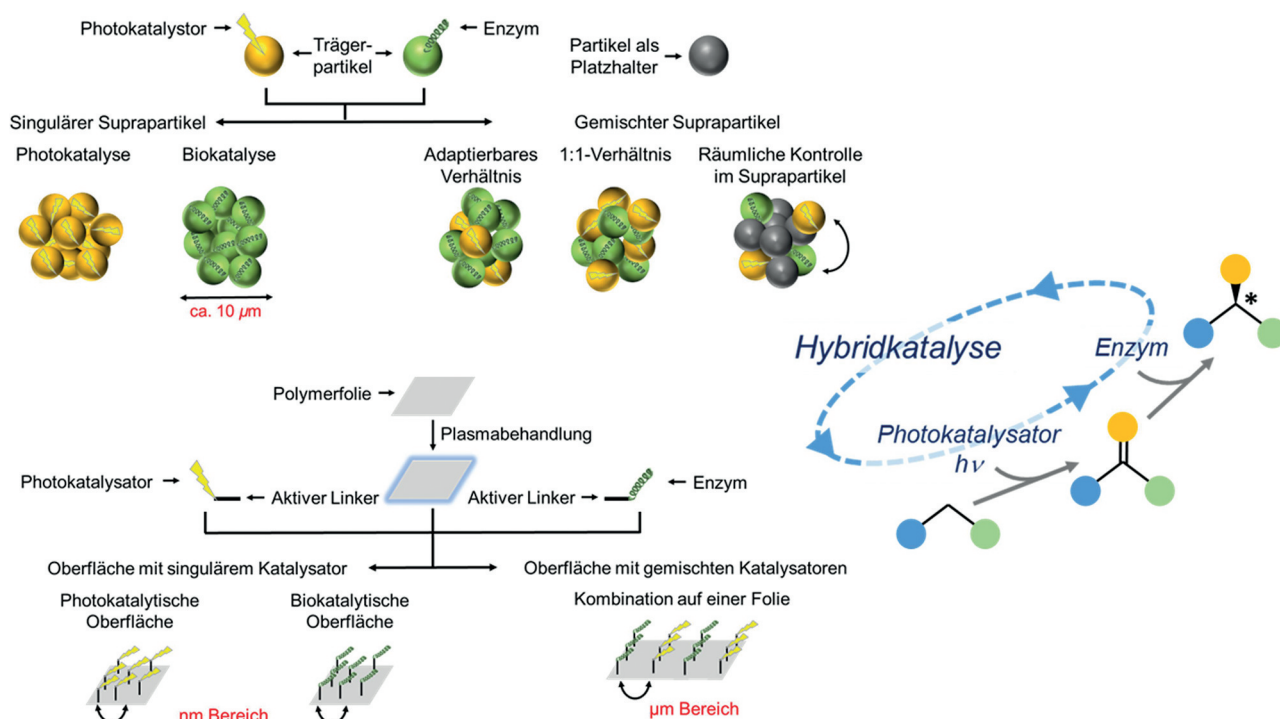


Abbildung 1: Das allgemeine Konzept der Hybridkatalyse am Beispiel der photochemisch assistierten Biokatalyse mit Suprapartikeln und Polymerfolien als Katalysatorträger (Quelle aller Abbildungen: Fraunhofer).

chemikalien angestoßen. Diese Technologieplattform nutzt biologisch milde und stereoselektive Bedingungen ohne Verwendung von Edelmetallen und hebt die Beschränkungen der Batch-Synthese durch neue Prozess- und Katalysatorkonzepte auf [4].

Die Kombination aus Photokatalyse und Biokatalyse ist dabei ein neuartiger Ansatz im Forschungsfeld der künstlichen Photosynthese und Photobiotechnologie. Mithilfe der Mikroreakortechnologie werden die für die chemischen Reaktionen erforderlichen Gas- und Flüssigkeitsströme sowie (sichtbares) Licht als selektive und milde Aktivierungsenergie für den photochemischen Schritt bereitgestellt. Dafür wurden 2 Reaktortechnologien verwendet: der Fallfilm-Mikroreaktor für sehr schnelle Reaktionen im Bereich mehrerer Zehntelsekunden [5] und ein Kapillarphotoreaktor für Reaktionszeiten im Minuten- und Stundenbereich [6].

Diese Technologien wurden an die neuartigen Hybridkatalysatoren angepasst, die aus maßgeschneiderten Suprapartikeln bestehen. Dabei werden gezielt photokatalytisch aktive Materialien und auf Trägerpartikeln immobilisierte Enzyme als Biokatalysatoren räumlich so kombiniert, dass sie in einem optimalen Abstand zueinander Kaskadenreaktionen katalysieren (Abb. 1). Je nach Prozessbedingung werden die Hybridkatalysatoren entweder als stabile Suspension im Kapillarreaktor oder immobilisiert auf einer Polymerfolie im Fallfilmreaktor eingesetzt. Damit wird die erste Verbindung zwischen Photokatalyse, Biokatalyse und kontinuierlicher Synthese für die milde und hochselektive Synthese von Feinchemikalien geknüpft.

Die Integration der Material- und Oberflächenentwicklung zur Katalysatorimmobilisierung mit der genetischen Optimierung von Biokatalysatoren ist dabei ein entscheidender Schlüsselschritt. Die Integration dieser Technologien und Methoden zur Entwicklung der photochemisch assistierten Biokatalyse und entsprechender kontinuierlich betriebener Synthesenanlagen kann somit als Blaupause für die Überführung in zukünftige industrielle Anwendungen dienen.

Beispiele aus der Literatur zur Photobiokatalyse

In der akademischen Literatur zeigt eine zunehmende Anzahl an Publikationen sehr deutlich, dass die photochemisch assistierte Biokatalyse ein hochaktuelles Forschungsthema ist. In einer größeren Studie zur Nutzung von Anthrachinon-sulfonat als Photokatalysator in Kombination mit unterschiedlichen Enzymen wie Hydroxynitrilase, Amintransaminase oder En-Reduktase haben Schmidt et al. gezeigt, dass günstige Kohlenwasserstoffmoleküle (z. B. Toluol oder Cyclohexen) mit sehr guten Ausbeuten und einer hohen optischen Reinheit in chirale Amine, Nitrile und Alkohole überführt werden können [7].

Die Arbeitsgruppe um Hartwig hat nachgewiesen, dass Iridiumkomplexe hochfunktionalisierte Z-konfigurierte Styrol-derivate photochemisch isomerisieren können, um in einem darauffolgenden enzymkatalysierten Schritt mit einer En-Reduktase das E-Isomer stereoselektiv in das chirale

Alkan zu überführen. Das dabei notwendige NADPH-Cofaktorsystem wird über eine Glucosedehydrogenase regeneriert [8].

In Zusammenarbeit mit einem Industriepartner haben Pieber, Kroutil et al. ihre Arbeiten zur Verwendung von Kohlenstoffnitriden als Photokatalysatoren in Kombination mit verschiedenen Enzymen wie der unspezifischen Peroxygenase (UPO) oder der Alkoholdehydrogenase (ADH) präsentiert [9]. In Abhängigkeit von der Wellenlänge des einfallenden Lichts wurde Ethylbenzol entweder zu Acetophenon mit anschließender Umwandlung mit ADH zu *S*-1-Phenylethanol (455 nm) oxidiert oder das Substrat wurde mit *in situ* hergestelltem Wasserstoffperoxid und UPO zu *R*-1-Phenylethanol umgewandelt (528 nm). Dieses Beispiel zeigt deutlich, dass die Stereoselektivität durch das verwendete Enzym gesteuert werden kann, während die Selektivität für die Zwischenstufe durch die Wellenlänge des einfallenden Lichts und damit durch das Redoxpotential des Photokatalysators gesteuert wird.

In einem weiteren Beispiel führten MacMillan et al. eine photo- und organokatalysierte Racemisierung des *S*-Isomers eines β -Ketons mit anschließender enzymatischer Umwandlung des *R*-Isomers zu einem enantiomerenreinen, diastereomeren Alkohol durch [10]. Innerhalb dieses dreifach katalysierten Systems mittels Photo-, Organo- und Biokatalyse kann ein Isomer vollständig in ein Diastereomer umgewandelt werden. Beide Beispiele belegen die hervorragende Synergie und Kompatibilität von Photokatalyse und Biokatalyse im kleinen Maßstab und im Batch-Verfahren. Daher ist es nun umso wichtiger, über die nächsten Schritte nachzudenken: mehr Prozesskontrolle, heterogenisierte Katalysatorsysteme und einen vergrößerten Maßstab, um den industriellen Anwendern ein neues Werkzeug für die kontinuierliche Herstellung von Feinchemikalien zu bieten.

Anwendungsbeispiele und chemische Syntheseprozesse

Herstellung und Verwendung von Suprapartikeln

Viele industriell durchgeführte Synthesen basieren derzeit noch auf etablierten organischen Reaktionen unter Einsatz homogen gelöster Katalysatoren. Diese Katalysatoren stehen üblicherweise für eine erneute Reaktion nicht mehr zur Verfügung, und die Reaktionsprodukte müssen aufwendig aus dem Ansatz isoliert werden.

Bei den neuartigen heterogenen Hybridkatalysatoren gestaltet sich die Abtrennung deutlich einfacher, da sie aus sog. Suprapartikeln mit einer Größenordnung von einigen μm bestehen. Die Suprapartikel wiederum sind aus verschiedenen nanoskaligen Katalysator-Bausteinen zusammengesetzt. Sie sind für katalytische Anwendungen durchaus vorteilhaft, da sie aufgrund ihrer einstellbaren Porosität weitestgehend die hohe katalytische Oberfläche von Nanokatalysatoren behalten, gleichzeitig aber mehrere Träger-

und Katalysatormaterialien flexibel kombiniert werden können. Daraus ergeben sich optimale Abstände zwischen den Katalysatoren, um Kaskadenreaktionen auf einem Trägersystem zu ermöglichen. Außerdem lassen sich diese Partikel nach einfacherer Abtrennung aus dem Reaktionsmedium wieder einsetzen.

Suprapartikel lassen sich über die Sprühtrocknung als industriell gut etabliertes Verfahren herstellen. Neben verschiedenen Photokatalysator-Bausteinen enthalten die suprapartikulären Katalysatoren z. B. speziell oberflächenmodifizierte Trägerpartikel, an deren Oberfläche Enzyme als Biokatalysatoren kovalent angebunden werden können. Durch diese Immobilisierung können die Enzyme für eine kontinuierliche Synthese im Durchfluss für industrielle Prozesse zugänglich gemacht werden.

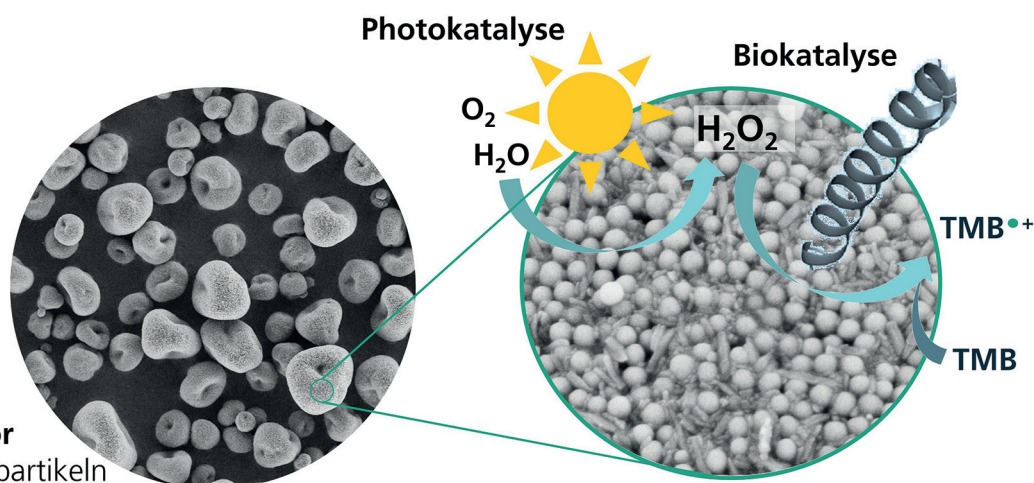
Es wird davon ausgegangen, dass aufgrund der bereits existierenden Nutzung von partikelbasierten Katalysatoren in der produzierenden chemischen Industrie eine schnelle Akzeptanz der neuartigen Hybridkatalysatoren für Kaskadenreaktionen in naher Zukunft erfolgt. Einzig der Einsatz neuer Reaktortechnologie für Durchflussverfahren könnte ein Hemmnis für eine rasche Marktdurchdringung darstellen, wobei bei genauerer Betrachtung die Vorteile einer kontinuierlichen Prozessführung die nötigen Investitionsmaßnahmen zielführend und schnell amortisieren.

Die Funktionsfähigkeit dieser Hybridkatalysatoren (suspendiert im Kapillarphotoreaktor) konnte anhand einer ersten Modellreaktion gezeigt werden: die photokatalytische Herstellung von Wasserstoffperoxid und dessen Umsetzung in der enzymkatalysierten Nachweisreaktion mit 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin (TMB). Abbildung 2 zeigt exemplarisch einen solchen Hybridkatalysator unter dem Rasterelektronenmikroskop und dessen schematische Nutzung in einer Kaskadenreaktion.

Verwendung von strukturierten Polymerfolien als Katalysatorträger

Wie oben beschrieben, ist die Immobilisierung von Katalysatoren ein wichtiger Schritt zur Effizienzsteigerung von chemischen Reaktionen in Durchflussreaktoren, da aufwendige Verfahren zur Entfernung der Katalysatoren aus dem Produkt entfallen. Für den im Projekt ebenfalls eingesetzten Fallfilm-Mikroreaktor wurden Polymerfolien als kanalstrukturierte Oberfläche verwendet, da sie kostengünstig sowie leicht austauschbar sind und sich über Rolle-zu-Rolle-Verfahren skalierbar herstellen lassen.

Bei diesem Verfahren fließt das Reaktionsmedium mit den Edukten und Reagenzien über eine mit Katalysatoren funktionalisierte Oberfläche. Die Auswahl des Polymers erfolgt auf Basis der erforderlichen optischen und mechanischen Eigenschaften, den spezifischen Katalysatoranforderungen und der gewünschten Reaktionsumgebung. Es kommen z. B. Polypropylen, Low-Density-Polyethylen und Polyethylenterephthalat infrage. Die Folien werden durch Heißprägung mit parallel verlaufenden Kanälen strukturiert



Hybridkatalysator in Form von Suprapartikeln

Abbildung 2: Hybridkatalysator in suprapartikulärer Form unter dem Rasterelektronenmikroskop und schematische Darstellung einer Kaskadenreaktion bestehend aus der photokatalytischen Wasserstoffperoxid-Generierung und biokatalytischen Umsetzung von 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin (TMB) als gängiges Nachweisreagenz in der Biochemie.

(Abb. 3). Diese Architektur verbessert die Fluidodynamik auf der Folie und ermöglicht eine gleichmäßige Verteilung der Reaktionsflüssigkeiten.

Es wurden verschiedene Strategien zur Anbindung von Photo- und Biokatalysatoren auf den vorgeprägten Polymerfolien entwickelt und getestet. Ein erster Schritt ist die Erzeugung von chemisch reaktiven Ankerfunktionen durch Niederdruck-Plasmaverfahren. An diese können die Katalysatoren direkt angebunden werden.

Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Abscheidung einer hydrophilen dünnen Polymerschicht, an die nachfolgend die Katalysatoren angebunden werden, zu besseren Ergebnissen führt. Es wurden Plasmaverfahren entwickelt, um chemische Funktionen wie primäre Amin-, Carboxyl- und Aldehydgruppen auf Folienoberflächen zu erzeugen, an die über übliche Kopplungsreaktionen die Katalysatoren kovalent gebunden werden. Für den Einsatz der suprapartikulären Hybridkatalysatoren im Fallfilm-Mikroreaktor wurde mit der sog. Selective Dispensing Technology ein Verfahren etabliert, mit dem sich die Hybridkatalysatoren über eine feine Düse direkt in die Mikrokanäle des Reaktors applizieren lassen.

Die Integration der Fallfilm-Mikroreaktortechnologie in bestehende und zukünftige Produktionsanlagen setzt die Nutzung von kontinuierlichen Produktionsverfahren voraus. Das hier etablierte Verfahren unterstützt durch die nachhaltige Kombination von Photo- und Biokatalyse mit immobilisierten Hybridkatalysatoren den Transfer der produzierenden chemischen Industrie in Richtung *Grüne Chemie*. Der schnelle Austausch von Hybridkatalysatoren innerhalb einer Syntheseanlage erfolgt dabei durch die innovative Halterung der Katalysatorfolien in einem Rahmen – analog zu den klassischen Dia-Rahmen für die Bildprojektion. Je nach Reaktion wird dabei der passende Katalysatorrahmen in den Reaktor eingesetzt und der Prozess ohne große Umrüstzeit gestartet.

Kaskadierte Synthese von enantiomerenreinen Fluoralkoholen

Fluorierte Verbindungen sind essenziell für die Herstellung einer Vielzahl von Medikamenten und spielen eine zentrale Rolle in der Optimierung der Pharmakokinetik und -dynamik aktiver pharmazeutischer Wirkstoffe aufgrund ihrer besonderen physikochemischen und biologischen Eigenschaften [11]. Die gezielte Fluorierung kann somit eine verbesserte Bioverfügbarkeit durch verminderte Metabolisierung erreichen und eine höhere Aktivität von Wirkstoffen ermöglichen.

Eine Fluorierung, die üblicherweise in organischen Lösungsmitteln (z. B. in Acetonitril) durchgeführt wird, ist dabei nicht zwangsläufig mit einer enzymkatalysierten Reaktion kombinierbar, da letztere hauptsächlich in wässrigen Pufferlösungen durchgeführt wird. Anfängliche Studien zur photokatalysierten Fluorierung einer β -Ketocarbonsäure mit SelectFluor® haben gezeigt, dass dieser Schritt nicht effizient verläuft und nicht unter biologischen Bedingungen eingesetzt werden kann. Daher wurde ein milder, thermischer Flow-Prozess entwickelt, der eine selektive Mono- oder Difluorierung des Substrates in einer wässrigen Lösungsmittelmischung mit Methanol ermöglicht [12].

Im Rahmen dieser Arbeit konnten Reaktionszeiten im Vergleich zu anderen Literaturveröffentlichungen durch Prozessoptimierung von mehreren Stunden auf unter 60 min. deutlich verringert werden. Die Implementierung eines Benchtop-Nuclear-Magnetic-Resonance(NMR)-Spektrometers zur Überwachung des Prozesses vervollständigt die Voraussetzungen für eine Überführung in eine skalierte Anwendung in der produzierenden Industrie.

Auf Basis dieser Arbeiten wurde der enzymkatalysierte Schritt angekoppelt. Es konnte gezeigt werden, dass die gekoppelten Prozesse der selektiven Fluorierung unter biokompatiblen Bedingungen und der enantioselektiven Reduktion

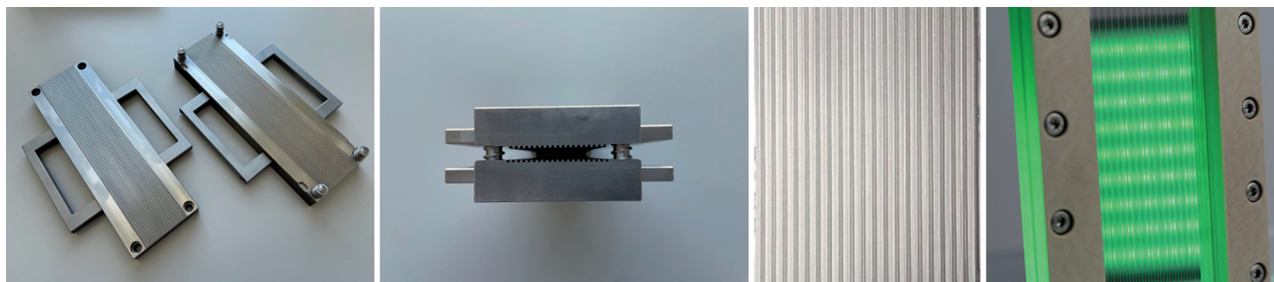


Abbildung 3: Das Prägewerkzeug zur Herstellung der Kanäle (1 200 µm breit, 600 µm tief) in der transparenten Polymerfolie und deren Einsatz in einem Reaktorrahmen.

des Fluorketons mittels Ketoreduktasen – immobilisiert auf Silica-basierten Suprapartikeln – erfolgreich durchgeführt werden können. Es wurden ein Enantiomerenüberschuss von über 99 % sowie nahezu quantitative Ausbeuten erreicht. Auch nach erfolgter Abtrennung der Suprapartikel können eine bestehende Aktivität nachgewiesen und die Wiederverwendbarkeit des immobilisierten Biokatalysators gezeigt werden. Die Ergebnisse stellen eine hervorragende Grundlage für eine zukünftige Skalierung in der kontinuierlichen Produktion von Feinchemikalien dar.

Die Biokatalyse ist eine bereits gut etablierte Methode zur Synthese einer Vielzahl von pharmazeutisch relevanten Produkten. Sie weist dabei wichtige Vorteile gegenüber der klassischen Chemokatalyse auf: Reaktionen können mit sehr hohen Selektivitäten durchgeführt werden, was aufgrund geringer Nebenproduktbildung die Reinigung vereinfacht. Enzyme agieren i. d. R. als effiziente Katalysatoren, insbesondere unter milden Bedingungen. Dies wirkt sich mitunter positiv auf den Energieverbrauch des Gesamtprozesses aus und trägt zusammen mit der biologischen Abbaubarkeit von Enzymen maßgeblich zur Nachhaltigkeit bei.

Der Einsatz von Enzymen kann jedoch auch Nachteile mit sich bringen. So kann die Herstellung von Enzymen mit hohen Produktionskosten verbunden sein. Insbesondere in mehrstufigen Prozessen mit variierenden Reaktionsbedingungen kann eine Inaktivierung der Enzyme durch Denaturierung, Aggregation oder unerwünschte chemische Modifikationen der Enzyme zu einem Verlust an Aktivität führen und die Regenerierung und Wiederverwendbarkeit von Enzymen einschränken. Die hohen Produktionskosten stellen potenziell einen Faktor dar, der die Entscheidung der Industrie gegen den Einsatz von Biokatalyse begründen könnte.

Eine effektive Methode zur Regenerierung der Enzyme und somit zu ihrer Wiederverwendbarkeit stellt die Immobilisierung dieser dar. Die neuartige Immobilisierung von Enzymen auf Silica-Suprapartikeln ermöglicht die Verwendung heterogenisierter Enzyme in Durchflussreaktoren – mit der Möglichkeit des Rezyklrierens der Partikelsuspension in der Syntheseanlage. Im Rahmen des Prozesses besteht somit die Möglichkeit, durch eine einfache Flüssig/Festphasenseparation mittels Phasentrenner oder Zentrifugation den Biokatalysator effizient abzutrennen und wiederzuverwenden.

***In-situ*-Herstellung von Oxidationsmitteln und deren Umsetzung in einem Flow-Prozess**

In aktuell laufenden Arbeiten wird das Konzept der photochemisch assistierten Biokatalyse für weitere Kaskadenreaktionen getestet. Umfangreiche Studien mit verschiedenen Photokatalysatoren, Trägerpartikeln und Enzymen sollen die Bandbreite der Nutzbarmachung der neuartigen Hybridkatalysatoren darstellen.

In einem ersten Schritt wird dabei die *in-situ*-Herstellung von Oxidationsmitteln untersucht. Durch den Einsatz von TiO_2 als Photokatalysator ist die Synthese von Wasserstoffperoxid möglich, das in Abhängigkeit der Zusammensetzung des suprapartikulären Photokatalysators aus TiO_2 und inertem SiO_2 in einer exakt kontrollierbaren Menge produziert werden kann [13]. In einer weiteren Studie wurde Kohlenstoffnitrid als Photokatalysator zur Herstellung von H_2O_2 eingesetzt, das mittels einer biokatalysierten Reaktion mit auf Trägerpartikeln immobilisierter Horseradish-Peroxidase (HRP) und TMB als Assay kombiniert wurde [14].

Für die direkte Oxidation von benzyllischen Substraten wurde ebenfalls Kohlenstoffnitrid als Photokatalysator eingesetzt. Toluol und Ethylbenzol können unter diesen Bedingungen zu Benzaldehyd und Acetophenon umgesetzt werden [15]. In enzymkatalysierten Folgeschritten wird Benzaldehyd mit einer Hydroxynitrilase (HNL) zu (*S*)-Mandelonitril (ee = 80 %) umgewandelt, das Acetophenon mithilfe einer Ketoreduktase (KRED) oder einer Alkoholdehydrogenase (ADH) zu (*S*)-1-Phenylethanol (ee = 99,9 %).

Diese literaturbekannten Benchmark-Reaktionen werden für eine vollumfängliche Evaluierung der katalytischen und prozesstechnischen Leistungsfähigkeit der neuartigen Hybridkatalysatoren verwendet. Der Einsatz in Durchflussreaktoren und die Implementierung von Prozessanalysetechnik und Phasenseparation machen diese Synthesetechnologie zu einem wertvollen Werkzeugkasten in der Synthese von chiralen Wirkstoffmolekülen oder deren Vorstufen.

Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel der hier beschriebenen Forschungs- und Entwicklungsarbeiten ist die Bereitstellung einer modularen Synthesepattform zur Herstellung von chiralen Feinchemikalien,

die mittels einer kaskadierten Reaktionsführung in kontinuierlich betriebenen Durchflussreaktoren wesentliche Vorteile gegenüber der klassischen Batch-Synthese liefert.

Ein zentrales Element sind die neuartigen Hybridkatalysatoren für die photochemisch assistierte Biokatalyse, die entweder auf Polymerfolien immobilisiert oder in Form von Suprapartikeln heterogenisiert wurden. In beiden Fällen ist deren Einsatz in Durchflussreaktoren vorteilhaft, da die Prozesslösung einfacher aufgearbeitet werden kann und die Hybridkatalysatoren im Optimalfall ohne Abtrennung kontinuierlich eingesetzt werden können, um die Gesamtkosten zu minimieren.

Erste Beispiele für die Machbarkeit der photochemisch assistierten Biokatalyse im Durchfluss konnten für Benchmark-Reaktionen und industrierelevante Moleküle etabliert werden. Durch die gezielte Kombination von Bio- und Photokatalyse, Materialentwicklung und Reaktortechnologie ist es erstmals gelungen, Materialien als Hybridkatalysatoren für die photochemisch assistierte Biokatalyse in Form von Suprapartikeln und funktionalisierten Polymerfolien erfolgreich herzustellen und diese direkt für die enantioselektive Synthese von industrierelevanten Molekülen in Durchflussreaktoren einzusetzen.

Diese Arbeiten dienen als Basis für die Überführung auf andere Katalyseformen, z. B. Organo- und Elektrokatalyse. Notwendige weiterführende Arbeiten sind die Validierung der neuen Verfahren in Zusammenarbeit mit Herstellern von Feinchemikalien sowie für den industriellen Einsatz zielführende Erweiterungen, z. B. Prozessautomatisierung und digitalisierte Katalysatorentwicklung.

Literatur

- [1] 360MarketUpdates. Global Fine Chemicals Market 2019 by Company, Regions, Type and Application, Forecast to 2024 [Internet]. 2019. <https://www.360marketupdates.com/global-fine-chemicals-market-14209615>
- [2] Baumann M, Moody T, Smyth M, Wharry S. A Perspective on Continuous Flow Chemistry in the Pharmaceutical Industry. 2020; 24:1802–1813 Org. Proc. Res. Dev. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00524>
- [3] McWilliams C, Allian A, Opalka S, May S, Journet M, Braden T. The Evolving State of Continuous Processing in Pharmaceutical API

- Manufacturing: A Survey of Pharmaceutical Companies and Contract Manufacturing Organizations. 2018; 22:1143–1166 Org. Proc. Res. Dev. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.8b00160>
- [4] Gefördert durch die Fraunhofer-Gesellschaft und durch das BMBF im Rahmen des Projektes ILLUMINATE (Förderkennzeichen: 031B1121, Laufzeit: 01.09.2021–31.08.2024). Website: <https://www.kaskadenreaktionen.de>
 - [5] Rehm T, Gros S, Löb P, Renken A. Photonic Contacting of Gas-Liquid Phases in a Falling Film Microreactor for Continuous-Flow Photochemical Catalysis with Visible Light. 2016; 1:636–648 React. Chem. Eng. DOI: <https://doi.org/10.1039/C6RE00169F>
 - [6] Rehm T. Reactor Technology Concepts for Flow Photochemistry. 2020; 4:235–254 ChemPhotoChem. DOI: <https://doi.org/10.1002/cptc.201900247>
 - [7] Zhang W, Fernandez Fueyo E, Hollmann F, Leemans Martin L, Pesic M, Wardenga R, Hohne M, Schmidt S. Combining Photo-Organic Redox- and Enzyme Catalysis Facilitates Asymmetric C-H Bond Functionalization. 2019; 80–84 Eur. J. Org. Chem. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801692>
 - [8] Litman Z, Wang Y, Zhao H, Hartwig J. Cooperative asymmetric reactions combining photocatalysis and enzymatic catalysis. 2018; 560:355–359 Nature. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0413-7>
 - [9] Schmermund L, Reischauer S, Bierbaumer S, Winkler C, Diaz-Rodriguez A, Edwards L, Mielke S, Cartwright J, Grogan G, Pieber B, Kroutil W. Chromoselective Photocatalysis Enables Stereo-complementary Biocatalytic Pathways. 2021; 60:6965–6969 Angew. Chem. Int. Ed. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.202100164>
 - [10] DeHovitz J, Loh Y, Kautzky J, Nagao K, Meichan A, Yamauchi M, MacMillan D, Hyster T. Static to inducibly dynamic stereocontrol: The convergent use of racemic β -substituted ketones. 2020; 369:1113–1118 Science. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abc9909>
 - [11] Purser S, Moore P, Swallow S, Gouverneur V: Fluorine in medicinal chemistry. 2008; 37:320–330 Chem. Soc. Rev. DOI: <https://doi.org/10.1039/B610213C>
 - [12] Cermjani E, Deckers C, Maskos M, Rehm T. Selective decarboxylative fluorination of β -keto acids in aqueous media: 19F-NMR-assisted batch optimization and transfer to continuous flow. 2025; 31: e202404435 Chem. Eur. J. DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.202404435>
 - [13] Herbig B, Cermjani E, Hanselmann D, Schmitt A, Deckers C, Rehm T, Mandel K, Wintzheimer S. Hydrogen Peroxide Producing Titania-Silica Supraparticles as Tailorable Photocatalysts for Flow Chemistry Reactions in Microfluidic Reactors. 2025; 2:199–209 Chem Bio Eng. DOI: <https://doi.org/10.1021/cbe.4c00154>
 - [14] Herbig B, Cermjani E, Hanselmann D, Prieschl J, Schmitt A, Nölke G, Di Fiore S, Deckers C, Rehm T, Wintzheimer S. Supraparticles consisting of graphitic carbon nitride nanoparticles and silica nanoparticle-supported horseradish peroxidase as tailorable hybrid catalysts for photo-biocatalytic cascade reactions in batch and continuous flow mode. 2025, Manuskript eingereicht.
 - [15] Diese Ergebnisse wurden noch nicht publiziert.

Die Links wurden zuletzt abgerufen am 22. Juli 2025.