



**Entwicklung der Technischen Chemie  
an der Universität Hannover von  
1969 bis 1996.**

**Ergänzung des Buches  
“Die Geschichte der Chemie an der  
Technischen Hochschule und  
Universität Hannover“.**

**Hannover 2001**

**Vorwort**

Im Buch „Die Geschichte der Chemie an der Technischen Hochschule und Universität Hannover“ wurde der Entwicklung der Technischen Chemie nur elf Seiten zugebilligt. Daher konnten die Forschungsaktivitäten der Mitarbeiter dieses Instituts von 1969 bis 1996 auf sieben Seiten nur unvollständig dargestellt werden. Um ein falsches Bild zu vermeiden, haben wir eine erweiterte Übersicht angefertigt, die zeigen soll, dass in diesem Institut aktuelle und praxisrelevante Themen auf wissenschaftlich hohem Niveau erfolgreich bearbeitet wurden. Zahlreiche Forschungsergebnisse wurden von der Industrie übernommen und in der Produktion verwendet.

Wir hoffen, dass Sie diese Ergänzung mit Interesse lesen werden.

Karl Schügerl

## **Entwicklung der Technischen Chemie an der Universität Hannover von 1969 bis 1996**

### **Lehre**

Nach dem Tode von G. Schiemann 1967 wurde das Institut zuerst von Karl Schügerl verwaltet, der dann 1969 als Nachfolger von G. Schiemann berufen wurde. Die Lehre wurde 1969 stark reformiert und sie wird ständig den Anforderungen der neuesten Entwicklungen angepaßt. Seit dieser Zeit wurden folgende Grundvorlesungen angeboten: „Grundoperationen in der chemischen Industrie“ für Chemiker (2 V im WS) und „Technische Reaktionsführung I (Makrokinetik)“ (2 V im WS) und Technische Reaktionsführung II und III (Reaktortechnik) (4 V und 2 Ü) für Chemiker, Biochemiker und Verfahreningenieure sowie eine Vorlesung „Chemische Technologie“ (2 V) für HL-Chemiker, Chemiker und Verfahreningenieure. Eine große Zahl von Spezialvorlesungen wurde in den vergangenen Jahren von den Professoren, habilitierten Mitarbeitern und Lehrbeauftragten den Studenten der Chemie und Biochemie angeboten, z.B. „Ausgewählte Kapitel der Technischen Chemie“ (2 V), „Theorie und Praxis der angewandten Katalyse“ (2 V), „Grundlagen der Kohleverbrennung“ (2 V), „Mathematische Modellierung biotechnologischer Prozesse“ (2 V), „Tierische Zellkulturen“ (2 V), „Bioanalytik“ (2 V), „Bioreaktionstechnik“, „Mathematische Grundlagen der chemischen Prozeßführung“ (2 V), „Differentialgleichungen“ (2 V), „Lineare stochastische Systeme“ (2 V), „Grundlagen der Abwasserreinigung“ (2 V), „Reinigung des Abwassers der chemischen Großindustrie“ (2 V), „Schadstoffe aus Verbrennungsprozessen“ (2 V), „Nichtkatalytische Gas-Feststoffreaktionen“ (2 V), „Reaktivextraktion“ (2 V), usw. Des weiteren werden „Chemisch-Technisches Seminar“, „Seminar für Technische Reaktionsführung“, „Seminar für Biotechnologie“ und „Kolloquien über aktuelle Fragen der Forschung“ abgehalten. Wichtig für die praktische Ausbildung der Chemiker sind das „Chemisch-Technische Praktikum“, das „Chemisch-Technische Schwerpunktpraktikum“ für Studenten der Fachrichtung Chemie und Biochemie, das „Praktikum in chemischer Verfahrenstechnik“ für Studenten der Fachrichtung Verfahrenstechnik, „Wasser- und Abwasseranalytisches Praktikum“ und „Exkursionen zu Werken der Chemischen Industrie“ für Studenten der Fachrichtung Chemie und Biochemie.

## Forschung

In den vergangenen Jahren haben sich die Forschungsschwerpunkte stark geändert. Sie lassen sich in folgende Schwerpunkte einteilen:

- Reaktionstechnik
- Energie- und Hochtemperaturtechnik
- Niederdruck-Gasdynamik und Molekularstrahltechnik
- Biotechnologie
- Umwelttechnologie

Die reaktionstechnischen Untersuchungen auf dem Gebiet der heterogenen Katalyse wurden schon von F. Fetting 1956 begonnen, der aus Göttingen von E. Wicke kam. Sie wurden weitergeführt und erweitert von K. Schügerl, der sich früher in der Industrie mit heterogen katalytischen Reaktionen in Labor und in Pilotmaßstab befasste, von A. Renken und später von D. Hesse, der ebenfalls die Tradition von E. Wicke weiterführte. Die nichtkatalytischen heterogenen Reaktionen mit Fluorderivaten wurden noch von G. Schiemann begonnen und von K. Schügerl weitergeführt und abgeschlossen. Neu aufgenommen wurden von K. Schügerl grundlagenorientierte Untersuchungen der Transportvorgänge und chemischen Reaktionen in Flüssig/Flüssig-Systemen, wozu ganz neue Meßtechniken entwickelt wurden. Daher werden sie unter der physikalisch-chemischen Meßtechnik referiert. Das Thema: "Untersuchungen der Transportvorgänge und chemische Reaktionen in Zwei- und Dreiphasenreaktoren" stammt von H. Kölbel, der sich mit der Fischer-Tropsch-Reaktion befasste. W.D. Deckwer, der bei Kölbel in Berlin promovierte und sich habilitierte, hat diese Untersuchungen in Hannover erheblich erweitert.

Der Beginn der Untersuchungen an Wirbelschichten läßt sich ebenfalls auf Göttingen zurückführen, wo F. Fetting bei E. Wicke auf diesem Gebiet arbeitete. Diese Grundlagenuntersuchungen wurden jedoch von K. Schügerl schnell auf verschiedene industrierelevante Anwendungsbereiche erweitert und in Kooperation mit der Industrie durchgeführt.

Die energie- und hochtemperaturtechnischen Untersuchungen wurden von der Industrie initiiert. Sie umfaßten die Energiegewinnung durch Kohleverbrennung in Wirbelschichtreaktoren und die Produktion von Thermophosphat-Düngemitteln im Dreh-

rohrofen bei hohen Temperaturen. Sie wurden mit der Unterstützung und in Kooperation mit der Industrie in Labor, Pilot- und Industriemaßstab durchgeführt.

Das Thema "Erdöl- und Kohleforschung" stammt aus der TU Clausthal, wo H.H. Oelert bei H. Luther auf diesem Gebiet promovierte und sich habilitierte. Er hat diese Untersuchungen in Hannover weitergeführt und erweitert.

Der Ursprung der niederdruckgasdynamischen und molekularstrahltechnischen Untersuchungen liegt in den USA, wo K. Schügerl während seiner Postdoktorandentätigkeit an der Princeton University diese Technik erlernte, und später in Braunschweig und dann in Hannover auf chemische Systeme anwendete.

Die biotechnologischen und enzymtechnologischen Untersuchungen wurden Anfang der siebziger Jahre aufgenommen, nachdem ihre Bedeutung von K. Schügerl erkannt wurde. Sie wurden in enger Kooperation mit der Industrie durchgeführt. Sie werden jetzt von T. Scheper und G. Kretzmer weitergeführt und erweitert.

Die umwelttechnischen Untersuchungen entstanden durch die Erweiterung der hydrometallurgischen Arbeiten bzw. der energietechnischen Untersuchungen. Beide wurden von der Industrie initiiert. Sie werden von D. Hesse, G. Rotzoll und T. Scheper weitergeführt.

Die meßtechnischen Projekte ergänzen die o.g. Schwerpunkte:

Die isotoptechnischen Methoden wurden begonnen, um Kenntnisse auf dem Gebiet der Flüssig-Flüssig-Systeme zu erweitern und technische Reaktoren mit Feststoff/Feststoff-Reaktionen zu charakterisieren. Die physikalische Charakterisierung von Mehrphasenreaktoren diente zur Auslegung von chemischen und biochemischen Reaktoren. Die Entwicklung von Analysensystemen für on-line Prozeßüberwachung in der Biotechnologie war eine notwendige Erweiterung der biotechnologischen Projekte, nachdem erkannt wurde, daß eine Verbesserung der Produktivität und Produktqualität nur durch bessere Prozeßüberwachung möglich ist. Das Thema "Modellierung und Regelung in der Biotechnologie", das K.H. Bellgardt aus der GBF mitbrachte und erweiterte und "Methoden für Zustandschätzung sowie Prozeßmanagementsysteme im Realzeitbetrieb", das A. Lübbert für die Brauereien und die chemi-

sche Industrie entwickelte, dienten ebenfalls zur Verbesserung der Produktivität und Produktqualität.

Das im Rahmen des ersten Projektes entwickelte Programmpaket wird in Labor- und Pilotanlagen und die Programmpakete des zweiten Projektes werden in der Industrieproduktion eingesetzt. Das Thema "Beratung und Automatisierungssysteme für die Biotechnologie" wurde von B. Hitzmann aufgegriffen. Es dient zur Verbesserung der Prozeßüberwachung und -regelung um die Produktivität und Produktqualität zu verbessern. Die entwickelten Systeme werden z.Z. in Laboratorien eingesetzt.

Die oben aufgeführten Themen lassen sich grob in folgende Bereiche unterteilen:

- o *Reaktionstechnik mit den Schwerpunkten*
  - instationäre und periodische Prozeßführung homogener und heterogener Reaktionen
  - Untersuchung heterogener Reaktionen
  - Heterogen katalytische Gasreaktionen
  - Stofftransport und Reaktionen in Mehrphasensystemen.
- o *Elementarvorgänge in homogenen Gasreaktionen mit den Schwerpunkten:*
  - Untersuchung von Überschallmolekularstrahlen
  - Bestimmung der integralen und differentiellen Stoßquerschnitte von Gasmolekülen
  - Räumliche Trennung von Molekeln mit verschiedenen Rotationszuständen und Untersuchung mit zustandselektierten Molekeln
  - Wechselwirkung zwischen Molekularstrahlen und Einkristalloberflächen
  - Elementarreaktionen in gekreuzten Molekularstrahlen
  - Elementarreaktionen in Freistrahlen
- o *Physiko-chemische Meßtechnik mit den Schwerpunkten*
  - Anwendung von Radioisotopen in der Reaktionstechnik
  - Physikalische Charakterisierung von Mehrphasenreaktoren
  - Entwicklung von Analysensystemen für on-line Prozeßüberwachung in der Biotechnologie.
- o *Biotechnologie und Bioverfahrenstechnik mit den Schwerpunkten*
  - Kultivierung von Hefen und Produktion von Primärmetaboliten
  - Kultivierung von Bakterien und Bazillen zur Gewinnung von Enzymen und Primärmetaboliten

- Kultivierung von Pilzen zur Gewinnung von Enzymen und Antibiotika.
- Kultivierung von tierischen Zellen zur Gewinnung von therapeutisch wichtigen Proteinen und monoklonalen Antikörpern
- Entwicklung und Anwendung von Methoden zur Proteincharakterisierung und --reinigung
- Entwicklung und Vergleich von Bioreaktoren
- Gewinnung von Primär- und Sekundärmetaboliten aus Kultivierungsmedien und ihre Reinigung
- Bodensanierung mit Mischkulturen von Mikroorganismen.
- Schaumbildung und Flotation der Zellen.
- o *Enzymtechnologie mit den Schwerpunkten*
  - Herstellung von L-Aminosäuren in Enzyme-Membran-Reaktoren (EMR)
  - Enzymatische Biotransformation in Flüssigmembranreaktoren
  - Enzymatische Reaktionen in unkonventionellen Reaktionssystemen
  - Biomedizinische Anwendungen von Enzymen
- o *Umwelttechnologie mit den Schwerpunkten:*
  - Reduktion von SO<sub>2</sub> und NO<sub>x</sub> in Abgasen der Verbrennung von Kohle in Wirbelschichtreaktoren.
  - Reinigung von Abgasen der chemischen Industrie
  - Reinigung von Autoabgasen
  - Selektive Entfernung von Schwermetallen aus Prozeßabwässern und ihre Rückführung in die Produktion
- o *Mathematische Methoden, Modellierung, Regelung und Expertensysteme mit den Schwerpunkten*
  - Linear-algebraische Methoden in der Chemie
  - Modellierung und Regelung in der Biotechnologie
  - Entwicklung von Methoden für Zustandschätzung sowie Prozeßmanagement-Systeme im Realzeitbetrieb
  - Beratung- und Automatisierungssysteme für die Biotechnologie
- o *Erdöl und Kohleforschung mit den Schwerpunkten:*
  - Beiträge zur Erdölforschung
  - Beiträge zur Kohleforschung
  - Verfahren zur chemischen Umsetzung von Kohle

o *Reaktionstechnik und Katalyse*

- Heterogenisierung homogener katalytischer Reaktionssysteme mit Hilfe von SSPC und SLPC .
- Einbindung saurer Schadgase in basische Feststoffe
- Untersuchung von Adsorptionsvorgängen und der Porendiffusion
- Charakterisierung poröser Materialien mit den Methoden der digitalen Bildverarbeitung.
- Anwendung der Photokatalyse zur Reinigung von Abgasen aus Magermix-Motoren.
- Grundlagen zur Beschreibung der Kinetik photokatalytischer Gasreaktionen mit festen Katalysatoren

## **Kurze Darstellung der Forschungsprojekte**

### **1. Reaktionstechnik**

1.1 *Instationäre und periodische Prozeßführung homogener und heterogener Reaktionen* (Projektleiter (P): A. Renken, Mitarbeiter (M): C. Wandrey, H. Helmrich, M. Lenthe). (Dauer: 1969-1976)

In der Industrie bevorzugt man stationäre Prozesse. Instationäre Prozeßführung kann unter Umständen vorteilhaft sein. Die Aufgabe des Projektes war, das Verhalten unterschiedlicher Reaktionen bei instationärer Prozeßführung zu untersuchen. Die Selektivität und Ausbeute homogener Reaktionen in der Flüssigphase ließen sich durch periodische Prozeßführung erhöhen. Mit periodischer Prozeßführung kann man die Reaktion im instabilen Bereich durchführen. Die effektive Geschwindigkeit heterogener katalytischer Reaktionen konnte durch aufgezwungene Konzentrationsschwankungen beeinflusst werden.

1.2 *Untersuchung heterogener Reaktionen*

1.2.1 Fluorreaktionen

(P: K. Schügerl, M: B. Altmann, P. Horn, R. Eckermann, K. Bottenberg) (1966-1973)

Die Fluorierung wurde durch Austausch von Chlor in organischen Verbindungen durch Reaktion mit anorganischen Fluorverbindungen vorgenommen., z.B. Reaktionen von  $\text{CCl}_4$  mit Fluoriden der Übergangsmetalle wurden im Festbett untersucht. Direkte Fluorierung wurde mit elementarem Fluor oder mit



$\text{ClF}_3$  vorgenommen, Des weiteren wurden Umsetzung von Acetylen mit  $\text{ClF}_3$  sowie Umsetzung von Benzol mit  $\text{F}_2$  wurde untersucht.

### 1.2.2 Nichtkatalytische Gas-Feststoffreaktionen.

(P: M. Baerns, M: P. Ruprecht, H. Bartels) (1969-1973)

Hierbei wurden industriell wichtige Reaktionen untersucht. Z.B. die Umsetzung von dampfförmigem  $\alpha$ -Propylenchlorhydrin mit festem Calciumhydroxyd sowie die Reduktion von Eisenerz durch Methan in der Wirbelschicht wurden studiert.

### 1.2.3 Heterogen-katalytische Gasreaktionen

(P: K. Schügerl, M: E. Gärtner, P. Orth) (1969-1973)

Reaktive Gaschromatographie wurde angewendet, um den Einfluß der Reaktion auf die Kontaktzeitverteilungen des Eduktes und des Produktes in einem Festbettrohrreaktor zu untersuchen. Isotopenmarkierung wurde zur Modellierung heterogen-katalytischer Reaktionen angewendet.

## 1.3 Stofftransport und Reaktionen in Mehrphasensystemen

1.3.1 Die Mischungsvorgänge der Gasphase und der Feststoffteilchen wurden in Gas-Feststoff-Wirbelschichten untersucht und die konvektiven Ströme beider Phasen in Wirbelbettreaktoren mit verschiedenen Anströmböden ermittelt.  
(P: K. Schügerl; M. J. Lehmann, H. Ritzmann) (1974-1977)

1.3.2 Die Wechselwirkung von Stofftransport, Sorption und chemische Reaktion wurde in Wirbelschichtreaktoren und hochexpandierten Wirbelschichtreaktoren bei  $400^\circ\text{C}$  und  $1100^\circ\text{C}$  ermittelt und die Reaktionszonen lokalisiert. (P: K. Schügerl, H. Helmrich, H. M: R. Goedecke, W. Hartke, M. Hehl, O. Vrabata, D. Wipern, K. Wittmann) (1976-1985)

1.3.3 Die Transportvorgänge und die Feststoffreaktionen wurden bei  $1300^\circ\text{C}$  in Drehrohröfen untersucht und der Einfluß der Rheologie der Schmelze auf die chemische Umsetzung ermittelt (P: K. Schügerl, H. Kröger, M: J. Lehmborg, H. Jantzen) (1979-1986)

1.3.4 Der Stoffaustausch durch die Phasengrenzfläche und die Durchmischung der Phasen wurden in Blasensäulenreaktoren als Funktion der Reaktor- und Betriebsparameter ermittelt.

(P: K. Schügerl; U. Oels, M: J. Todt, J. Lücke, R. Buchholz, H. Buchholz, J. Voigt) (1977-1982)

### 1.3.5 Untersuchung und Modellierung von Blasensäulen ohne und mit suspendiertem Feststoff ohne und mit chemischer Reaktion.

(*P*: W-D. Deckwer, A. Schumpe, *M*: I. Adler, U. Allenbach, H.-J. Bretschneider, .D. Finke, J. Hallensleben, M. Kelm, M. Popovich, G. Quicker, M. Ralek, P. Sänger, Y. Serpemen, B. Wichtendahl, H.P. Wirges, A. Zaidi) (1977-1982)

Folgende Themen wurden bearbeitet:

- Untersuchung der Fluidodynamik, Stoffaustausch und Reaktion in Gas/Flüssig/Fest-Reaktoren
- Mechanismus der Gasabsorption bei enzymkatalysierten Reaktionen
- Fischer-Tropsch Synthese in Suspensionsphase
- Modellierung mehrphasiger Reaktoren
- Denitrierung von Abfällen aus der Kernstoffaufarbeitung.

### 1.3.6 Die Geschwindigkeit des Stoffaustausches durch die Flüssig/flüssig Phasengrenze und die chemische Reaktion in freischwebenden Tropfen wurden bestimmt und die Änderung der Austauschgeschwindigkeit nach der Tropfenbildung ermittelt. Daraus ließ sich die Änderung des Tropfenzustandes von Turbulenz über laminare Zirkulation zur starren Kugel ermitteln. (*P*: K. Schügerl, W. Halwachs, *M*: W. Mensing, W. Otto, R. Streicher) (1969 - 1979)

### 1.3.7 Die Wechselwirkung zwischen Fluidodynamik, Phasengrenzphanomene und Stoffaustausch in Flüssig-flüssig Extraktion wurde an freischwebenden Tropfen und in horizontaler stationärer laminarer Zweiphasenströmung bestimmt. Der Einfluß der grenzflächenaktiven Substanzen auf den Stofftransportwiderstand an der Phasengrenze wurde ermittelt. Durch mathematische Modelle wurde die Wechselwirkung der konvektiven und diffusiven Vorgänge erfasst (*P*: K. Schügerl, W. Halwachs, *M*: H. Blaschke, U. Brunke, R. Voigtländer, V. Zimmermann) (1969-1979)

### 1.3.8 Hydrodynamik, Stabilität, Stofftransport und chemische Reaktionen in Flussigmembransystemen sowie die Zerstörung der Doppelemulsion mit Elektrokoaleszenz wurden untersucht (*P*: K. Schügerl, *M*: W. Degener, H.B. Hauertmann, D. Melzner, A. Mohrmann, W. Poppe, T. Scheper, W. Völkel). (1983-1991)

## 2. Elementarvorgange in homogenen Gasreaktionen

### 2.1 *Untersuchung von berschallmolekularstrahlen* (*P*: K. Schügerl, *M*: V. Aurich, U. Koller, M. Witthaus) (1969-1973) In der Überschallexpansion wird die axiale

Translationsenergie der Moleküle auf Kosten der Rotationsenergie in radialer Richtung und der Rotationsenergie sowie teilweise auf Kosten der Schwingungsenergie erhöht. Durch die Verminderung der Rotationstemperatur nimmt die Breite des expandierten Strahles ab. Bei einem Gasgemisch werden die schweren Moleküle in der Strahlmitte und die leichten Moleküle am Strahlrand angereichert. Gleichzeitig werden die schweren Moleküle auf Kosten der leichten Moleküle beschleunigt. Dadurch erreicht man sehr hohe eindimensionale Translationsgeschwindigkeiten der schweren Moleküle bei sehr geringen Strahltemperaturen, d.h. sehr hohe Geschwindigkeiten werden bei extrem geringer Ausbreitung des Strahles erreicht. Wird aus einem solchen Überschallfreistrahl durch einen speziellen Abschäler ein Molekularstrahl gebildet, so erhält man Molekularstrahlen mit nahe einheitlicher Geschwindigkeit und sehr hohen Intensitäten, die um Größenordnungen höher sind, als die der klassischen Molekularstrahlen, die aus einem effundierenden Gasstrahl gebildet werden. Die letzteren haben eine sehr breite Geschwindigkeitsverteilung. Daher müssen mechanische Geschwindigkeitsselektoren zur Vereinheitlichung ihrer Geschwindigkeit eingesetzt werden, die ihre Intensität um Größenordnungen reduzieren. Um die radiale Entmischung der Komponenten in Überschallfreistrahl und die Geschwindigkeitsverteilungen der Strahlkomponenten ohne Verfälschung durch die Bildung der Machscheibe zu bestimmen, wurden geeignete Probeentnahmesysteme entwickelt und angewendet. Des Weiteren wurden die axialen und radialen Translationstemperaturen sowie die Rotationstemperaturen der Überschallmolekularstrahlen bestimmt.

2.2 *Bestimmung der integralen und differentiellen Stoßquerschnitte von Gasmolekülen* (P: K. Schügerl, M. H.J. Dittmers, W.R. Eckelt, B. Fischer, H. Hose, H.J. Lassalle, B. Schimpke) (1969-1985)

Mit Hilfe der Überschallmolekularstrahlen und einer Streukammer wurden Untersuchungen zur Bestimmung der effektiven integralen Stoßquerschnitte und der Lennard-Jones (12-6) Potentiale verschiedener Atom- und Molekelkombinationen durchgeführt.

Durch Messung der Winkelverteilungen der gestreuten Teilchen bei gekreuzten Überschallmolekularstrahlen wurden die differentiellen elastischen Streuquerschnitte verschiedener Streupartner bestimmt.

2.3 *Räumliche Trennung von Molekeln mit verschiedenen Rotationszuständen und Untersuchungen mit zustandselektierten Molekeln* (P: K. Schügerl, M. F. Günther, A. Lübbert, D. Keil) (1969-1985)

Mit Hilfe eines "alternating gradient focusing" (AGF) Feldes wurden acht Rotationszustände von polaren Molekülen (KF) räumlich getrennt. Nur mit dieser Methode läßt sich der  $\langle 0,0 \rangle$  Zustand selektieren. Polare Molekel (JCI) im  $\langle 0,0 \rangle$  Zustand wurden in einem inhomogenen Feld im Verhältnis zu ihrem Stoßpartner unterschiedlich ausgerichtet und mit diesen zustandselektierten und ausgerichteten Molekeln die differentiellen Stoßquerschnitte bestimmt. Damit läßt sich die Winkelabhängigkeit der differentiellen Stoßparameter ermitteln.

2.4 *Wechselwirkung zwischen Molekularstrahlen und Einkristallobereflächen* (P: K. Schügerl, M: B. Forth, C. Schütze) (1969-1979)

Der Akkomodationskoeffizient und die Reaktionswahrscheinlichkeit von Überschallmolekularstrahlen an Einkristallobereflächen wurden als Funktion des Typs und Geschwindigkeit der auftreffenden Molekeln, der Orientierung der Kristallfläche und der Temperatur des Festkörpers bestimmt.

2.5 *Elementarreaktionen in gekreuzten Molekularstrahlen*

(P: K. Schügerl, G. Rotzoll, M: R. Viard, M. Pauluth) (1974-1983)

Durch die Kreuzung eines intensiven und gut definierten Atomstrahles mit einem Molekularstrahl von einheitlicher Geschwindigkeit und durch die Messung der Geschwindigkeitsverteilung und Winkelverteilung der gestreuten Produktmolekeln läßt sich die Reaktionsdynamik bestimmen. Durch Kreuzung eines Überschall K-Atomstrahls mit bekannter Geschwindigkeit mit einem  $\text{CH}_3\text{J}$ -Molekularstrahl und Messung der Winkel- und Geschwindigkeitsverteilung der gestreuten KJ-Produktmolekeln ließ sich die Energiebilanz aufstellen und die Verteilung der Energie auf verschiedene Freiheitsgrade der Produkte (KJ und  $\text{CH}_3$ ) bestimmen. Diese Messungen wurden in einem Energiebereich 0.4 bis 1.7 e.V durchgeführt. Ähnliche Messungen wurden mit den Reaktionspartnern  $\text{K} + \text{CF}_3\text{J}$  und  $\text{K} + \text{CH}_3\text{COCl}$  durchgeführt.

2.6 *Elementarreaktionen in Freistrahlen und Miniatur-Rohrreaktoren* (P: G. Rotzoll, K. Schügerl, M. H.J. Diesner, C. Seeger) (1974-1976, 1980-1986)

Folgende Reaktionen wurden in Freistrahlen durchgeführt:

$F_2 + CH_4$ ,  $F_2 + H_2$ ,  $CH_4 + O_2$ ,  $CH_4 + O_3$  sowie die Pyrolyse und Oxidation von verschiedenen organischen Verbindungen. Die Zusammensetzung des Gasgemisches wurde mit Molekularstrahl-Probeentnahme untersucht. Hierbei wurden neben stabilen Komponenten gebildeten Radikale und teils Diradikale massenspektrometrisch nachgewiesen.

### 3. Physiko-chemische Meßtechnik

3.1 *Anwendung von Radioisotopen in der Reaktionstechnik* (P: K. Schügerl, M. H.G. Blaschke, G.U. Greger, W. Mensing, W. Otto, R. Streicher) (1969-1977).

In geometrisch einfachen größeren Systemen, wie in der Zweiphasen-Filmströmung, lassen sich die Geschwindigkeitsprofile in den zwei Phasen z.B. mit Konstanttemperatur-Anemometer messen. Auch die Konzentrationsprofile der gelösten Stoffe in den zwei Phasen können z.B. mit Gaschromatographie bestimmt werden. In der Nähe der Phasengrenze, innerhalb von wenigen Mikrometern können die lokalen Konzentrationen wegen fehlender Methoden nicht bestimmt werden. Probeentnahme nahe der Phasengrenze stört das System. Daher eignen sich nur berührungsfreie (z.B. optische) Methoden zu störungsfreien Messungen. Die optischen Methoden haben jedoch den Nachteil, daß sie nahe der Phasengrenze nicht angewendet werden können. Daher wurden vom Arbeitskreis (AK) Methoden entwickelt, die sich dazu eignen, die Konzentration in Tropfen und an der Phasengrenze innerhalb von Mikrometern zu bestimmen. Will man die Konzentration einer Verbindung z.B. in der organischen Phase bestimmen, so löst man organische Szintillatoren, die in der wäßrigen Phase unlöslich sind, in der organischen Phase auf und markiert die auszutauschende Verbindung mit  $^{14}C$  oder Tritium. Je höher die Konzentration der markierten Verbindung in der organischen Phase, umso höher ist die Intensität der Lichtemission. Z.B. löst man die tritiummarkierte Essigsäure in einem Toluoltropfen, das organische Szintillatoren enthält, so nimmt die Intensität der Fluoreszenz mit der Reduktion der Säurekonzentration im Tropfen allmählich ab. Durch Messung der Intensität der Szintillation als Funktion der Zeit läßt sich die Konzentrationsänderung der Säure im Tropfen

berührungslos in Echtzeit bestimmen. Nach einer anderen Methode wird die organische Phase radioaktiv markiert. Z.B. in einem mit  $^{14}\text{C}$ - oder  $^3\text{H}_2$ -markierten Toluoltröpfchen löst man organische Szintillatoren. Das Tröpfchen emittiert Licht, wenn keine polaren Verbindungen anwesend sind, die die Szintillation quenchen. Wird z.B. der Tropfen mit Essigsäure beladen, wird die Intensität der Szintillation gelöscht. Mit der Abnahme der Säurekonzentration in Tropfen nimmt die Intensität der Szintillation zu. Dadurch läßt sich die Konzentration polarer Verbindungen während ihrer Extraktion auch aus sehr kleinen freischwebenden Tropfen vom Volumen einiger Mikroliter mit einer Zeitauflösung von Millisekunden mit hoher Genauigkeit bestimmen. Es gibt keine andere berührungslose Methode mit dieser hohen Raum- und Zeitauflösung. Der Einfluß der Essigsäure in der wässrigen Phase auf die Intensität der Szintillation kann vernachlässigt werden, da nur Essigsäuremoleküle innerhalb von  $0.6\ \mu\text{m}$  von der Phasengrenze die Szintillation beeinflussen können. Ihre Konzentration in der kontinuierlichen wässrigen Phase ist wegen der starken Verdünnung sehr gering.

Die Verfolgung der Konzentrationsänderung mit der Zeit ermöglichte die Identifizierung der Stofftransportmechanismen der Extraktion als Funktion der Zeit. Man konnte zeigen, daß wegen der durch Tropfenbildung bedingten Turbulenz, entsprechend dem Handlos-Baron Modell, innerhalb von Sekunden die Konzentration auf die Hälfte abfiel. Kurz danach klang die Turbulenz ab und der Stoffaustausch folgte dem Kronig-Brink-Modell, das in den Tropfen laminare Flüssigkeitszirkulation annimmt. Schließlich wurde die Phasengrenze durch oberflächenaktive Stoffe beladen. Als Folge wurde die Zirkulation im Tropfen blockiert. Die Stoffaustauschgeschwindigkeit entsprach dann dem Newmann Modell für starre Tropfen.

Bei Zweiphasen-Filmströmung wurde Tritiumwasser als wässrige Phase und Toluol als organische Phase verwendet, die auch den Szintillator enthielt. Die mittlere Eindringtiefe der energiearmen  $\beta$ -Strahlen von Tritium in die organische Phase beträgt  $0.6\ \mu\text{m}$ . Ohne polare Verbindungen emittiert diese dünne Schicht der organischen Phase an der Phasengrenze Licht. Bei der Extraktion der polaren Verbindung wird die Szintillation teils gelöscht. Aus der Abnahme der Lichtintensität ließ sich die mittlere Konzentration der polaren Verbindung

in einer 0.6  $\mu\text{m}$  dicken Schicht der wässrigen Phase in unmittelbarer Nähe an der Phasengrenze bestimmen. Die Konzentrationsverläufe in größeren Abständen von der Phasengrenze wurden gaschromatographisch bestimmt. Ein Vergleich der gemessenen und mit Hilfe der mit einem Modell berechneten Konzentrationsprofile in den Phasen und an der Phasengrenze konnte der Einfluß der Anreicherung der grenzflächenaktiven Stoffe an der Phasengrenze auf die Konzentration der polaren Verbindung im Phasengrenzbereich bestimmt werden.

Die Eindringtiefe der  $\alpha$ -Strahlen in die organische Phase ist um Größenordnungen geringer als die der  $\beta$ -Strahlen.  $\alpha$ -Strahlen wurden in der wässrigen Phase durch eine  $(n, \alpha)$ -Kernreaktion mit kalten Neutronen im Forschungsreaktor der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Braunschweig in der wässrigen Phase erzeugt. Die durch diese  $\alpha$ -Strahlen verursachte Szintillation in der benachbarten organischen Phase wurde durch polare Verbindungen teilweise gelöscht. Aus der Intensitätsänderung der Szintillation ließ sich die Konzentration der polaren Verbindung in der organischen Phase an unmittelbarer Nähe der Phasengrenze in einer dünnen Schicht von etwa 0.01  $\mu\text{m}$  Dicke bestimmen.

*Weitere Anwendungen betreffend Feststoff-Feststoff Reaktionen:*

(P: K. Schügerl, M: H. Kröger, M. Rues) (1983-1985).

Die Bestimmung der Verweilzeitverteilung der Feststoffteilchen während der Feststoff-Feststoff-Reaktion in einem Technikumswirbelschichtreaktor und in einem hochexpandierten zirkulierenden Wirbelschichtreaktor erfolgte mit radioaktiver Markierung. Das Edukt ( $\text{NaHCO}_3$ ) wurde im Forschungskernreaktor der Medizinischen Hochschule mit  $\text{Na}^{24}$ -Salz markiert. Zur Bestimmung der Verweilzeitverteilung des Reaktionsgemisches bei 300°C in einem 65 m langen Drehrohfen zur Produktion von Rhenaniaphosphat wurden kurzlebige Radioisotopen von Fluor eingesetzt, die im Kernforschungszentrum Karlsruhe aktiviert und mit einem Flugzeug nach Brunsbüttelkoog transportiert wurden.

3.2 *Bestimmung des Schwefelgehaltes industriell verwendeter Kohlen und Zinkröstgüter durch prompte Neutronen Aktivierungsanalyse mit Cf-252.*

(P: K. Schügerl, W. Halwachs; M. H. Dammermann, U. Meyhack). (1978-1982)  
 Eine 16,3  $\mu\text{g}$  Cf-252 Neutronenquelle wurde für die Analyse eingesetzt. Die gute Energieauflösung des Ge(Li)-Detektors ermöglichte die Aufnahme von Gammaskpektren hoher Signifikanz und die quantitative Bestimmung des Gehaltes an Schwefel, Eisen und Chlorid in Braunkohle und den Schwefelgehalt in Zinkblende/Zinkröstgut. Mit stärkerer Cf-252-Quelle läßt sich die Messzeit reduzieren. Dies ermöglicht die *in situ* Bestimmung des Schwefelgehaltes der auf Transportband geförderten Braunkohle.

### 3.3 *Physikalische Charakterisierung von Mehrphasenreaktoren*

Industrielle Mehrphasenreaktoren zeichnen sich durch die inhomogene Verteilung der Phasen aus. Bei Dispergierung der Gasphase in der Flüssigkeit entstehen Blasen mit breiten Geschwindigkeits- und Größenverteilungen. Bei Gas-Feststoff Wirbelschichten entstehen feststofffreie Bereiche (Blasen). Die Häufigkeit der Blasen und ihre Eigenschaften haben einen entscheidenden Einfluß auf die Leistung der Mehrphasenreaktoren.

#### 3.3.1 Entwicklung und Einsatz von elektrischen Leitfähigkeitssonden

(P: K. Schügerl, M: I. Adler, R. Buchholz, K. Franz, J. Lippert, W. Zakrzewski) (1977-1982)

Elektrische Leitfähigkeitsmikrosonden wurden entwickelt, um die Größen- und -Geschwindigkeitsverteilungen der Blasen in Flüssigkeiten zu bestimmen. Diese Sonden wurden auch in Pilotanlagen eingesetzt.

#### 3.3.2 Entwicklung von Ultraschallsonden und Sonden zur Wärmepulsmarkierung der Flüssigkeit sowie ihr Einsatz in Gas-flüssig Reaktoren.

(P: A. Lübbert, M: S. Bröring, J. Diekmann, J. Fischer, T. Korte, B. Larson, J. Schmidt, S. Sollinger,) (1983-1994)

Die Sonden stören die Mehrphasenströmung. Daher wurden berührungslose Methoden entwickelt, die auf der Reflexion des Ultraschalls an der Phasengrenze der Blasen beruhen. Aus dem Doppler-Effekt lassen sich die Blasen- geschwindigkeiten und aus dem Energieverlust des reflektierten Ultraschalls die spezifische Phasengrenzfläche bestimmen.

Zur Bestimmung der Stömungsstruktur der kontinuierlichen Phase in Mehrphasenreaktoren benötigt man Methoden zur Messung der lokalen Strö-



mungsgeschwindigkeiten. Laser-Doppler-Anemometer (LDA) und Hitzdraht-Anemometer (HA) eignen sich nicht für Mehrphasenströmungen, da beim Passieren von Blasen das Meßsignal unterbrochen wird. Des weiteren nimmt mit zunehmender Turbulenz die Qualität der Messungen auch in Einphasenströmungen stark ab. In großen Industriereaktoren liegt hohe Blasenhäufigkeit vor und herrscht hohe Turbulenz vor. Daher wurde im AK eine neue Meßtechnik entwickelt. Gibt man kurze lokale Wärmeimpulse in stochastischer Folge auf die Flüssigkeitsströmung auf und mißt das Antwortsignal stromabwärts, so erhält man die lokalen Geschwindigkeiten und die lokale Mischung in der kontinuierlichen Phase aus der Kreuzkorrelationsfunktion der Test- und Antwortsignale.

Je höher die Turbulenz, umso genauer sind die Ergebnisse dieser Messungen. Diese Techniken wurden in großen technischen Reaktoren mit Erfolg eingesetzt. Beide Geräte werden von einer Firma in Lizenz produziert.

### 3.3.3 Entwicklung und Einsatz von kapazitiven Sonden zur Messung der Blasen in Gas-Feststoff-Wirbelschichten.

(P: K. Schügerl, M: J. Deinert, M. Mittmann, K.D. Weluda, W. Wittler, K. Wittmann) (1977-1988)

In heterogenen Wirbelschichten werden Blasen gebildet, die die chemische Reaktion erheblich beeinflussen. Die bekannten Sonden können nur bei Raumtemperatur eingesetzt werden. Bei Verbrennung der Kohle treten starke lokale Überhitzungen und lokale Änderungen des Gasvolumens durch Entgasen der Kohle und durch CO-Bildung auf, die die Blasenverteilung in der Wirbelschicht stark beeinflussen. Daher können die Messergebnisse, die in der Wirbelschicht ohne Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt wurden, nicht auf Wirbelschichten übertragen werden, in denen bei hoher Temperatur Reaktionen durchgeführt werden. Kapazitätssonden wurden vom AK zur Bestimmung der Blasengrößenverteilung entwickelt, die in technischen Wirbelschichten bei Kohleverbrennung bei 850° C mit Erfolg eingesetzt wurden.

### 3.4 *Entwicklung von Analysensystemen zur On-line Prozeßüberwachung in der Biotechnologie*

Zur Prozeßüberwachung und Regelung benötigt man schnelle und zuverlässige Meßmethoden. Das Fehlen geeigneter Instrumente mit der erforderlichen

Spezifität und Empfindlichkeit für die Prozeßüberwachung und -regelung ist ein besonderes Problem für die biotechnologischen Produktionsprozesse, für die häufig komplexe Medien aus landwirtschaftlichen Neben- und Abfallprodukten mit zahlreichen schlecht definierten Komponenten verwendet werden. Die bekannten Analysensysteme, wie HPLC und GC, sind zu langsam. Fließinjektionsanalysen (FIA)-Systeme sind schnell genug, aber die notwendige hohe Spezifität kann nur durch ihre Kombination mit Enzymen oder Antikörpern erreicht werden. Die Aktivität der Enzyme und Antikörper ist nicht konstant. Sie nimmt mit der Zeit allmählich ab. Weiterhin wird sie durch zahlreiche Mediumkomponente beeinträchtigt. Nur durch sorgfältige Auswahl der Enzyme, ihre schonende Immobilisierung und systematisches Testen der Enzyme-FIA-Systeme unter realen Bedingungen sowie durch häufige Kalibration und nach geeigneter Prekonditionierung der Proben lassen sich zuverlässige Analyseergebnisse erzielen.

Folgende Systemtypen wurden entwickelt:

- o Kombination eines amperometrischen Transducers mit Oxidasen  
(P: K. Schügerl, M. T. Dullau, H. Jürgens, B. Reinhardt, B. Weigel) (1988-1996).  
Bei der enzymatischen Reaktion der organischen Analyten mit Oxidasen in Anwesenheit von gelöstem Sauerstoff bilden sich organische Säuren und Wasserstoffperoxid. Man kann entweder die gebildete Säure mit einem pH-Meter, oder den verbrauchten Sauerstoff oder das gebildete Wasserstoffperoxid mit einem amperometrischen Detektor messen.
- Die immobilisierten Oxidasen wurden in einer kleinen Kartusche untergebracht und in FIA-Systeme integriert. Durch Koimmobilisierung mehrerer Enzyme ließen sich mehrere Reaktionsschritte, die z. B. bei der Analyse von Disacchariden notwendig sind, in einer Kartusche durchführen. Bei hoher Beladung des Trägers bleibt die Enzymaktivität lange konstant und die Enzymkartuschen haben sehr lange Lebensdauer.
- o Kombination potentiometrischer Transducer mit Enzymen  
(P: T. Scheper, K. Schügerl M: U. Brand, T. Kullick, C. Menzel, B. Reinhardt, F. Rüther, R. Quack, R. Ulber) (1988-1996)  
Bei vielen enzymatischen Reaktionen bilden sich organische Säuren. Ihre Bildung kann mit einem pH-Meter erfolgen. Feldeffekttransistoren mit pH-

empfindlichem Gate (pH-FET) eignen sich zur pH-Messung. Daher wurden Transistors (FET) immobilisiert. Die so entstandenen Biosensoren wurden in sich mehrere Mediumkomponente mit einem einzigen FIA-Gerät gleichzeitig überwachen. Auch diese Vielkanal-pH-FET-Biosensoren wurden in FIA-Systeme integriert und bei der Überwachung von Bioprozessen eingesetzt. Die potentiometrischen pH-empfindlichen Transducer haben den Nachteil, daß ihr Signal stark von der Pufferkapazität der Probenmatrix beeinflusst wird. Daher wurden fluoridsensitive Gatematerialien eingesetzt, um das bei der Reaktion von Wasserstoffperoxid, p-Fluoranilin und Peroxidase (POD) gebildete Fluorid zu erfassen. So läßt sich der Sensor mit Oxidasen kombinieren: beispielweise oxidiert Glucoseoxidase (GOD) Glucose in Anwesenheit von Sauerstoff zu Gluconsäure und  $H_2O_2$ . Das letztere oxidiert p-Fluoranilin mit POD enzymatisch in Fluorid, das mit dem pF-FET nachgewiesen wird. Dazu werden die Enzyme GOD und POD auf der Gate-Oberfläche koimmobilisiert. Der Analytbereich dieser Sensoren läßt sich durch Koimmobilisierung mit weiteren Enzymen erheblich erweitern. Auch die pF-FET-Sensoren wurden in FIA-Systeme integriert und zur Überwachung von Bioprozessen eingesetzt.

o Kombination von optischen Sensoren mit Enzymen

(P: Scheper, M: A. Comte, O. Kohls, S.J. Lee, F. Plötz, C. Müller, C. Schelp, O. Thordsen) (1992 - 1996)

Optische Sensoren wurden zur Messung des pH-Wertes sowie der gelöstsauerstoff-Konzentration entwickelt. Durch Kombination dieser Sensoren mit Enzymen enthält man optische Biosensoren, sogenannte Biooptoden. Diese Sensoren zeichnen sich durch ihre geringe Größe und Unempfindlichkeit gegenüber elektrischen Störungen aus. Sie wurden in FIA-Systeme integriert und zur Prozeßüberwachung eingesetzt.

o Nutzung der Reaktionswärme zur Prozeßanalyse.

(P: T. Scheper, M: W. Brandes, C. Grau, H.G. Hundeck, A. Sauerbrei) (1992-1996)

Die Reaktionswärme, die bei enzymatischen Reaktionen frei wird, läßt sich zur Analyse der Mediumkomponenten heranziehen. Um den Einfluß der Verdünnungswärme, Mischungswärme, usw. auf die Messungen auszuschalten, werden zwei parallele Kanäle (aktiver und inaktiver Kanal) verwendet. Einer der Kanäle enthält das aktive Enzym, der andere das inaktivierte Enzym. Die En-

zyme werden in Kartuschen gefüllt und in einem gut isolierten Behälter untergebracht. Die Temperatur wird am Ausgang beider Kartuschen gemessen. Die Temperaturdifferenz zwischen den zwei Kartuschen ist proportional der Analytkonzentration. Dieses Meßgerät wird Enzymthermistor genannt. Ein Vierkanal-Enzymthermistor wurde entwickelt und zur Prozeßüberwachung eingesetzt.

o FIA-Immunassays

(*P*: T. Scheper, *M*: C. Fenge, R. Freitag, C. Middendorf, B. Schulze, A. Winnefeld) (1992-1996)

- Verschiedene Typen von FIA-Immunassays wurden entwickelt. Alle beruhen auf der Wechselwirkung des Antigens (AG) (eines Proteins), mit seinem Antikörper (AK).
- Bei dem turbidometrischen Immunassay wird die Lichtstreuung, die durch die Bildung des AK-AG-Komplexes verursacht wird, zur Analyse herangezogen.
- Bei dem homogenen kompetitiven Immunassay werden der AK und das AG mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert. Bilden sie einen AK-AG-Komplex, so tritt im Detektor Fluoreszenzemission auf. Die Probe enthält nicht-markiertes AG. Der Komplex der markierten AK und des nicht-markierten AG ist nicht fluoreszenzaktiv. Die markierten und nicht-markierten AG konkurrieren miteinander um die Bindungsstellen des markierten AK. Je höher die Fluoreszenzintensität im Detektor, umso geringer ist die Konzentration des (nicht-markierten) AG in der Probe.
- Bei dem heterogenen kompetitiven Immunassay wird der AK in einer Kartusche immobilisiert. Das fluoreszenzmarkierte AG und das nicht-markierte AG in der Probe konkurrieren miteinander um die Bindungsstellen des AK. Nach Bindung der AG am AK, Spülen und Eluieren von AG wird der Anteil des markierten AG zum nicht-markierten AG in einem Fluoreszenzdetektor bestimmt. Je höher die Fluoreszenzintensität, umso geringer ist die Konzentration des AG in der Probe.
- Bei dem heterogenen Sandwich Assay wird der AK immobilisiert. Nach einem Waschschrift wird die Probe zugegeben, die das AG enthält. Nach einer Inkubationszeit wird das AG an den AK gebunden. Nach einem weiteren Waschschrift wird mit Enzym markierter AK zugesetzt, der von AG gebunden wird. Nach einem Waschschrift wird ein Substrat zugesetzt, das vom Enzym umge-

setzt wird. Das (farbige) Produkt wird in einem Detektor nachgewiesen. Bei dem Elutions-Assay wird das AG an der Oberfläche des immobilisierten AK gebunden, und nach Spülung eluiert. Die Konzentration des AG wird mit einem Fluorometer gemessen.

Die Analysen mit diesen Assays sind sehr schnell und zuverlässig. Sie wurden bei der Überwachung der Produktion von monoklonalen Antikörpern (MAK) und von therapeutisch wichtigen Proteinen mit Erfolg eingesetzt.

o Kulturfluoreszenz und 2 D-Fluoreszenz-Spektroskopie

(P: T. Scheper, M: K.D. Anders, J.M. Hilmer, W. Müller, K.F. Reardon, G. Wehnert) (1985-1996).

Werden Zellen bei 360 nm bestrahlt, so emittieren sie NAD(p)H-abhängigen Fluoreszenzlicht bei etwa 460 nm. Seit 1970 wird diese "Kulturfluoreszenz" zur on-line Bestimmung des intrazellulären NAD(P)H-Gehaltes verwendet. Bei quasistationärem Wachstum läßt sich die Konzentration der aktiven Zellmasse mancher Mikroorganismen aus dieser Fluoreszenz ermitteln. Durch die Änderung des biologischen Zustandes der Mikroorganismen wird die Intensität der Kulturfluoreszenz beeinflusst. Daraus lassen sich z.B. aerobe/anaerobe Übergänge nachweisen. Die Kulturfluoreszenz zahlreicher Mikroorganismen wurde unter verschiedenen Kultivierungsbedingungen vom AK untersucht. Diese Untersuchungen zeigten, daß eindeutige Zellmassenbestimmung durch Kulturfluoreszenz nur in synthetischen Medien möglich ist. In komplexen Medien wird die Zellmassenbestimmung durch die "Hintergrund-Fluoreszenz" beeinträchtigt, die von fluorophoren Mediumkomponenten verursacht wird. Diese Komponenten lassen sich u.U. durch zweidimensionale (2D)-Fluoreszenzspektroskopie identifizieren, wenn die Zahl der Fluorophore (aromatische Aminosäuren, Proteine, Vitamine und Cofaktoren) im Medium gering ist. Dabei werden in einer Minute die Emissions- und Excitationsbereiche von 300 - 600 nm durchfahren. Eine Bestimmung der Konzentration von fluoreszierenden Verbindungen in Modellmedien ist möglich. Die Trennung zahlreicher Fluorophoren in komplexen industriellen Medien steckt bisher noch in der Entwicklung.

#### 4. Biotechnologie und Bioverfahrenstechnik

##### 4.1 Kultivierung von Hefen und Produktion von Primärmetaboliten

#### 4.1.1 Single Cell Protein (SCP) Production

(P: K. Schügerl, U. Oels, M: H. Buchholz, R. Buchholz, J. Lücke, R. Luttmann, J. Todt) (1974-1988).

*Candida boidinii* und *Hansenula polymorpha* wurden in einem Airlift-Tower Loop Reactor (ATLR) auf Glucose, Methanol bzw. Ethanol Substrat kultiviert. Die Prozesse wurden mathematisch modelliert und optimiert. Das Produkt sollte, nach Extraktion der Nukleinsäuren, als mikrobielles Protein zum tierischen Futter zugesetzt werden. Wegen der hohen Produktkosten konnte jedoch das mikrobielle Protein (SCP) mit pflanzlichen Proteinen (Sojamehl) nicht konkurrieren.

#### 4.1.2 Backhefeproduktion

(P: K. Schügerl, M: C. Abel, K.H. Bellgardt, S. Fröhlich, W. Kuhlmann, M. Lotz, R. Matthes, H.D. Meyer, H.-M. Rüffer, G. Strauß, R. Tybussek, Wan Liwei, Wang Shili) (1974-1995)

Backhefe, *Saccharomyces cerevisiae*, ist ein wichtiges Produkt der Lebensmittelindustrie. Ihre Produktion wird durch zu hohe Zuckerkonzentration (Crabtree-Effekt) und Mangel an gelöstem Sauerstoff (Pasteur-Effekt) beeinträchtigt. Durch geeignete Zufütterung des Zuckers und ausreichende Begasung wird die Bildung von Ethanol unterdrückt.

Die Prozeßüberwachung und -regelung der Backhefeproduktion wurde entwickelt, das Wachstum der Hefe mathematisch modelliert und der Prozeß optimiert. In der Industrie wird Rübenmelasse als Substrat verwendet. Es enthält nur etwa 50% Zucker neben einer großen Zahl von Abfallstoffen, die das Abwasser belasten. Es wurde untersucht, ob sich andere landwirtschaftliche Nebenprodukte als Kultivierungsmedium der Backhefe besser eignen. Die Hefe wurde auf verzuckerter Kartoffelstärke B und „Potato Protein Liquor“ (PPL), ein Nebenprodukt der Kartoffelstärkeproduktion, in einer 10 m hohen und 5 m<sup>3</sup> großer ATLR-Pilotanlage der Stärke-Industrie kontinuierlich kultiviert, der Produktionsprozeß unter Berücksichtigung der Abwasserzusammensetzung eingehend untersucht und die Wirtschaftlichkeit des Prozesses ermittelt. Wegen der hohen Abwasserkosten war der Prozeß nicht wirtschaftlich. Eine Industriehefe wurde in einer 23 m hohen ATLR-Anlage der Backhefeindustrie kultiviert. Der ATLR wurde während der Kultivierung mit modernen Methoden charakterisiert und mathematisch modelliert. Aufgrund der Untersuchungen und des

mathematischen Modells wurde im Auftrage einer Konstruktionsfirma ein Industriereaktor für Backhefeherstellung entwickelt. Die Gewinnung der Hefe aus dem Kultivierungsmedium erfolgt mit großen Zentrifugal-Separatoren. Es wurde untersucht, ob die Hefegewinnung mit Schaumflotation wirtschaftlicher ist. Die Hefen wurden in verschiedenen Medien kultiviert und durch Schaumflotation abgetrennt. Die Oberfläche der Hefen wurde mit unterschiedlichen Methoden charakterisiert und mit ihrer Flotierbarkeit in Verbindung gebracht. Es wurde festgestellt, daß nur bestimmte Hefen mit hydrophober Zelloberfläche durch Flotation abtrennbar sind. Bei hoher Zellkonzentration ist die flotative Zellgewinnung sehr ineffektiv. Die lokalen Änderungen der Konzentrationen des Zuckers und des gelösten Sauerstoffs in großen Reaktoren beeinträchtigen die Produktivität. Das Verhalten der Hefen wurde bei schneller Änderung der gelösten Sauerstoff- und Glukosekonzentrationen untersucht und gezeigt, daß die Produktion von Ethanol in anaeroben Bereichen des Reaktors die Produktivität nicht beeinträchtigt, wenn der Alkohol in den aeroben Bereichen verstoffwechselt wird.

#### 4.1.3 Durchführung von Versuchen zur Reaktorentwicklung und zur Erstellung von Prozeßmodellen für Hefekultivierung und Bierproduktion

(P: A. Lübbert, M: S. Beil, M. Dors, G. Gvazdaitis, I. Havlik, M. Manikowski, J. Schubert, R. Simutis, Wan Liwei, ) (1992-1996).

Folgende Themen wurden bearbeitet:

- Detaillierte fluiddynamische Charakterisierung verschiedener Pilotreaktoren.
- Untersuchungen zur Strömungsmechanik von Mehrphasensystemen-  
Charakteristische Eigenschaften eines Umwurfreaktors
- Charakterisierung einer Pilotanlage für Hefeproduktion.  
Temperaturkontrolle von Bioreaktoren  
Hybridmodellierung des Hefeproduktionsprozesses

#### 4.1.4 Ethanol Bildung mit *Pachysolen tannophilus*

(P: K. Schügerl, M: B. Kruse) (1990-1994)

Bei der Kartoffelstärkeproduktion entstehen Kartoffelfruchtwasser und Kartoffelpülpe als Nebenprodukte. Es wurde untersucht, wie man Kartoffelpülpe, die aus Stärke, Pektin, Zellulose und Hemizellulose besteht, veredeln kann. Mit Säurebehandlung wurden Stärke und Pektin abgetrennt, isoliert und gewon-

nen. Zellulose und Hemizellulose wurden enzymatisch abgebaut und die gebildeten Hexosen und Pentosen mit der Hefe *Pachysolen tannophilus* in Ethanol umgesetzt. Der Prozeß wurde untersucht und optimiert. Wegen der geringen Zuckerkonzentrationen ist er jedoch nicht wirtschaftlich.

#### 4.1.5 Produktion von Zuckeralkoholen mit *Moniella tomentosa* var. *pollinis* (P: K. Schügerl, M: J. Burschäpers, D. Schustolla) (1983-1986)

Das Ziel des Industrieprojektes war, mit der osmophilen Hefe *Moniella tomentosa* var. *pollinis* Zuckeralkohole, insbesondere Erythrit zu produzieren.

Durch Optimierung des Prozesses im Laboratorium und durch Übertragung der Ergebnisse in eine Pilotanlage ergaben sich hervorragende Ergebnisse, sodass der Prozeß im Industriemaßstab realisiert wurde.

#### 4.1.6 Integrierte Alkoholproduktion aus Stärke mit koimmobilisierten aeroben/anaeroben Mischkulturen

(P. K. Schügerl; M. G. John, I. Eberhardt, A. Zeitz, J. Meyerhoff, K.-H. Bellgardt).

*Aspergillus niger* und *Zymomonas mobilis* wurden koimmobilisiert und bei mikroaeroben Kultivierungsbedingungen durch Abbau der Stärke mit *A. niger* und Umsetzung der gebildeten Glucose mit *Z. mobilis* Ethanol gebildet. Die immobilisierte Mischkultur wurde optimiert.

## 4.2 Kultivierung von Bakterien und Bazillen zur Gewinnung von Enzymen und Primärmetaboliten

### 4.2.1 Kultivierung von *Escherichia coli* und recombinant *E. coli* und Produktion von intrazellulären Enzymen

(P: K. Schügerl, M: I. Adler, N. Ahlmann, H.-B. Beer, J. Bode, L. Brandes, K. Fries, A. Gebauer, V. Koch, G. Korte, H.-A. Kracke-Helm, J. Lippert, H.E. Maschke, J. Il. Rhee, U. Rinas) (1980-1996)

Die Bildung von Penicillin G-Amidase durch *E. coli*-Wildstamm und recombinanten *E. coli* wurde untersucht. Hierbei wurde eine Methode zur on-line Bestimmung des Gehaltes des intrazellulären Enzyms erarbeitet. Intrazelluläre Enzyme, wie das Restriction-Endonuclease EcoRI und das Fusionsprotein EcoRI::SPA, wurden mit recombinanten *E. coli* gebildet, die drei Typen von Multicopyplasmiden getragen haben: Repressionsplasmid, Expressionsplasmid und Schutzplasmid. Zuerst wurden die Bakterien ohne Genexpression ge-



zuchtet. Nachdem die gewünschte Zellmassenkonzentration erreicht war, wurde die Genexpression durch Induktion (Zerstörung des Repressionsplasmids) eingeleitet. Das Schutzplasmid, das für ein Enzym Methylase codiert war, diente dazu, das zelleigene DNA durch die Methylierung ihrer Erkennisstelle von der Spaltung durch EcoRI zu schützen. Der Einfluß der verschiedenen Plasmidkombinationen, der Induktionsarten und -zeiten sowie der Kultivierungsbedingungen auf die Aktivität des gebildeten Enzyms wurden untersucht und die Enzymproduktion optimiert. Das rekombinante *E. coli* wurde in einer zweistufigen Anlage kontinuierlich kultiviert: in der ersten Stufe wuchsen die Zellen ohne Genexpression. In der zweiten Stufe wurde die Genexpression durch Induktion eingeleitet und das Produkt gebildet. Dieses System wurde auch mathematisch modelliert.

#### 4.2.2 Produktion von Aceton und Butanol mit *Clostridium acetobutylicum*

(P: K. Schügerl, M: G. Eckert, C. Frick) (1981-1986)

Durch Immobilisierung der Mikroorganismen lassen sich die Zellkonzentrationen im Reaktor und damit die Produktkonzentrationen erhöhen. *Cl. acetobutylicum* wurde in verschiedenen Hydrogelen immobilisiert und ihre Produktivität verglichen. Bei hohen Produktkonzentrationen beeinträchtigt das Butanol das Wachstum und die Bildung der Produkte. Daher wurde die kontinuierliche Kultivierung von *Cl. acetobutylicum* in einem Membranreaktor durchgeführt und die Konzentration des Butanols in zellfreiem Medium in einer vierstufigen Kaskade durch Extraktion reduziert, bevor das Medium in den Reaktor zurückgeführt wurde. Durch diese *in situ* Extraktion ließ sich die Produktivität erheblich erhöhen.

#### 4.2.3 Produktion von Ethanol mit *Zymomonas mobilis*

(P: K. Schügerl, M: H. Hoffmann, C. Posten, W.J. Schmidt) (1985-1990)

*Zymomonas mobilis* zeichnet sich durch seine hohe Ethanolproduktivität aus. Daher wurde die Kultivierung dieses Bakteriums und die Ethanolbildung in Satzkulturen, in kontinuierlichen Kulturen und mit Zellrückführung untersucht. Durch Änderung des Verhältnisses der Verdünnungsrate zur Rückführungsrate wurde die Produktivität optimiert. Der Prozeß wurde mathematisch modelliert.

#### 4.2.4 Kultivierung von *Lactobacilli* und Produktion von Milchsäure.

(P: K. Schügerl, M: P. v. Frieling, R. Joppien, M. Siebold) (1989-1992)

*Lactobacillus delbrückii*, *Lactobacillus casei subsp. rhamnosus* und *Lactobacillus salivarius subsp. salivarius* wurden kultiviert und hinsichtlich ihrer Milchsäureproduktivität verglichen. *L. salivarius* ergab die besten Ergebnisse. Hohe Milchsäurekonzentration beeinträchtigt das Wachstum und die Milchsäureproduktion. Daher wurden Versuche zur *in situ* Entfernung der Milchsäure aus dem Kultivierungsmedium durchgeführt. Bei Reaktivextraktion mit Carrier wurden die Bakterien allmählich vergiftet. Daher nahm die Produktivität mit der Zeit ab. Durch Elektrodialyse mit bipolaren Membranen ließ sich die Milchsäure während der Produktion aus dem Kultivierungsmedium ohne Schädigung der Milchsäurebakterien gewinnen und dadurch die Produktivität erhöhen. Die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens wurde ermittelt.

#### 4.2.5 Produktion von alkalischen Serinprotease mit *Bacillus licheniformis*

(P: K. Schügerl, M: U. Bock, U. Hübner, A. van Putten) (1990-1996)

Alle Waschmittel enthalten Proteasen (Waschmittelenzyme). Alkalische Serinprotease ist eine der wichtigsten Proteasen, die in großen Mengen produziert wird. Das Industrieprojekt hatte die Zielsetzung, die Enzymproduktivität durch bessere Prozeßüberwachung zu verbessern. Durch geeignete on-line Prozeßüberwachung ließ sich die Produktivität zuerst verdoppeln und mit verbesserter Regelung vervierfachen.

### 4.3 Kultivierung von Pilzen zur Gewinnung von Enzymen und Antibiotika

#### 4.3.1 Kultivierung von *Chaetomium cellulolyticum*

(P: K. Schügerl, M: V. Hecht, A. Rosen, W. Scheiding) ((1984-1990)

Die Nutzung nachwachsender Rohstoffe zur Energieerzeugung und zur Herstellung von Chemikalien und Proteinen war die Zielsetzung zahlreicher Untersuchungen. Die Aufgabe dieses Projektes war die Bildung von Pilzproteinen aus Zellulose zur Ergänzung von Futtermitteln. Es wurde ein Dosiersystem zur gleichmäßigen Zufütterung von Zellulose-Suspension mit konstantem Zellulosegehalt entwickelt. Durch Zufütterung der Zellulose-Suspension ließ sich die Produktivität erhöhen.

#### 4.3.2 Produktion von Cellulasen mit *Trichoderma reesei*

(P: K. Schügerl, M: A. Ross, M. Grabosch, U. Klingspohn, W. Scheiding) (1988-1994)

Eine der Möglichkeiten zur Veredelung von Zellulosen/Hemizellulosen besteht darin, sie enzymatisch in Monomeren abzubauen. Die Monomere lassen sich in verschiedene Produkte umsetzen. Zum enzymatischen Abbau werden billige technische Enzyme benötigt. Die Aufgabe des Projektes war es, die Enzymproduktion mit *Trichoderma reesei* zu optimieren. Die Kultivierung und die Enzymproduktion wurden in kontinuierlichen einstufigen und zweistufigen Anlagen durchgeführt. Hierzu wurden neben reiner Zellulose auch Zellulose-Hemizellulose-Gemische aus landwirtschaftlichen Abfällen eingesetzt. Die Qualität des produzierten Enzymgemisches entsprach der Qualität der technischen Zellulasen, die auf dem Markt angeboten werden.

#### 4.3.3 Produktion von Xylanase mit *Aspergillus awamori*

(P: K. Schügerl, M: S. Adolph, I. Fasold, S. Freudenberg, S.R. Gerlach, D. Siedenberg) (1993-1996).

Die Zielsetzung des Industrieprojektes war die Erarbeitung der Beziehung zwischen der Morphologie und der Enzymproduktion. Mit digitaler Bildanalyse wurden die filamentöse Morphologie und Pelleteigenschaften bestimmt und mit Hilfe von künstlichen neuronalen Netzen die einzelnen morphologischen Charakteristika miteinander verbunden. Des Weiteren wurden die mRNA und die „replikating DNA“ in den Hyphen und den Pellets lokalisiert. Die Wechselwirkung der Pilzes mit der festen Weizenkleie wurde mit Transmissions-Elektronmikroskopie und Elektronenergieverlust-Spektroskopie untersucht. Die Lokalisierung des Enzyms Xylanase im Zytoplasma, an der Plasmamembran und an der Oberfläche der Bruckstücke der Weizenkleie erfolgte mit Goldimmunassay. Die Kultivierung und Enzymproduktion wurde durch on-line und off-line Prozeßanalyse überwacht und geregelt. Beziehungen wurden zwischen Morphologie und Produktivität erarbeitet.

#### 4.3.4 Produktion von Penicillin V mit *Penicillium chrysogenum* und Cephalosporin c mit *Acremonium chrysogenum*.

(P: K. Schügerl, M: T. Bayer, M. Beyer, J. Dieckmann, B. König, T. Herold, K. Holzhauser-Rieger, S. Hotop, T. Lorenz, R. Matthes, J. Möller, J. Niehoff, G. Seidel, D. Sziele, K. Tollnick, R. Wittler, W. Zhou) (1980-1996)

Das Ziel der Industrieprojekte war es, durch bessere Prozeßüberwachung mehr Information über den Produktionsprozeß zu gewinnen und dadurch die Produktivität zu erhöhen. Bei der Kultivierung von *P. chrysogenum* sollte der

benötigte spezifische Leistungseintrag durch Bildung von Pelletsuspension reduziert werden. Bei Stämmen mit geringer Produktivität gelang es, die Viskosität des Kultivierungsmediums durch Bildung von Pelletsuspension erheblich zu reduzieren, ohne die Produktivität zu beeinträchtigen. Bei hochproduzierenden Stämmen konnte der Pelletdurchmesser nicht auf die optimale Größe reduziert werden. Daher war die Produktivität in Pelletsuspension geringer. Bei der Kultivierung von *A. chrysogenum* war die Zielsetzung, die Engpässe der Biosynthese zu identifizieren, zu beheben und dadurch die Produktivität zu erhöhen. Die Aktivitäten der an der Biosynthese beteiligten intrazellulären Enzyme wurden *in vitro* bestimmt. Es wurde gezeigt, dass sich der Engpaß der Biosynthese mit der Zeit verschiebt. Abhängig von der Zielsetzung der Prozeßoptimierung: Maximierung der Produktivität oder Maximierung der Ausbeute von Cephalosporin C (CPC) oder Minimierung der Konzentration eines Zwischenproduktes, das die Reinigung von CPC erschwert, muß der Prozeß sehr unterschiedlich geführt werden. Die Entscheidung, welche von ihnen die Zielgröße ist, hängt von der Wirtschaftlichkeit des Herstellungsprozesses ab.

#### 4.4 Kultivierung tierischer Zellen zur Gewinnung von therapeutisch wichtigen Proteinen und monoklonalen Antikörpern

(P: G. Kretzmer, K. Schügerl, M: R. Akhnoukh, U. Eberhard, C. Fenge, H. Graf, U. Jämmrich, G. Käsehagen, H. Lübben, A. Ludwig, B. Rössler, J. Tomeczkowski, R. Weidemann, D. Wentz, M. Wudtke) (1986-1996)

Die Bedeutung der Kultivierung von tierischen Zellen ist in den letzten Jahren wegen der Produktion von monoklonalen Antikörpern und verschiedenen therapeutisch wichtigen Glucoproteinen stark gestiegen. Das erste Projekt des AK war die Kultivierung der Insekten-Zelllinie *Spodoptera frugiperda*, um das Baculovirus *Autographa californica* zu produzieren. Das Virus sollte zur Bekämpfung des Falters *Spodoptera frugiperda*, einem Schädling für Mais, Luzerne und Baumwolle, dienen. Die Bekämpfung des Falters mit en Baculoviren war aber nicht wirtschaftlich. Das Virus eignet sich jedoch hervorragend als Vektor für die *S. frugiperda* Zellen. Mit genetisch modifiziertem Virus infiziert, produzierte die Zelllinie in einer zweistufigen Anlage  $\beta$ -Galatosidase. In der ersten Stufe wurden die Zellen gezüchtet und in der zweiten Stufe wurden sie mit dem rekombinanten Virus infiziert und das Produkt wurde gebildet. Bei der

Industrieproduktion der Viren werden die Zellen durch mechanische Kräfte stark beansprucht. Daher wurde der Einfluß unterschiedlicher Kräfte auf die Vitalität der Zellen untersucht. Baby Hamster Kidney (BHK) und Chinese Hamster Ovary (CHO) Zellen eignen sich besonders gut zur Produktion von Vakzinen und rekombinanten Glucoproteinen. Adhärenente BHK-Zelllinien wachsen auf Microcarriern. In größeren Reaktoren werden die Zelllinien ebenfalls durch mechanische Kräfte geschädigt. Der Einfluß verschiedener Kräfte wurde daher auf die Vitalität, Morphologie, Größe und Produktivität der Zellen, die an der Feststoffoberfläche wuchsen, systematisch untersucht. Wegen der hohen Kosten von Mikrocarriern wurden in der Industrie BHK Zelllinien entwickelt, die in Suspensionskulturen wachsen. Auch die CHO Zelllinien wachsen in Suspensionskulturen. Rekombinante adhärenente BHK-Zellen und rekombinante Suspensions-BHK- und CHO-Zellen wurden von AK in verschiedenen Bioreaktoren kultiviert und rekombinante  $\beta$ -Galaktosidase und Antithrombin III (AT III) produziert. Der Einfluß der Temperatur, der Mediumzusammensetzung und der Scherbeanspruchung auf das Zellwachstum und auf die Produktbildung wurde systematisch untersucht. Des weiteren wurden die Produktivitäten dieser Prozesse durch verbesserte Prozeßüberwachung und Prozeßführung erhöht.

#### 4.5 *Entwicklung und Anwendung von Methoden zur Proteincharakterisierung und -reinigung*

(P: R. Freitag, M: T. Baltés, O. Brüggeman, J. Breier, K. Hebenbrok, C. Kasper, R. Lausch, V. Nier, D. Poock, O.W. Reif) (1991-1996)

Zur Proteincharakterisierung und -reinigung wurden folgende Verfahren herangezogen: Kapillarelektrophorese, Membranchromatographie, Verdrängungschromatographie und Affinitätspräzipitation. Bei der Verdrängungschromatographie benötigt man eine schnelle Analysenmethode zur Kontrolle der Zusammensetzung des Eluates, um die Fraktionen zu wechseln. Hierzu wurde superschnelle HPLC-Analyse mit sehr kurzen Säulen und grobporigen Trägern entwickelt. Des weiteren wurden zur besseren Trennung der Proteine neue Proteindisplacer entwickelt und getestet. Mit Membranchromatographie wurden Proteine sehr schnell aus den Kulturüberständen selektiv gewonnen. In Kooperation mit der Industrie wurden Trennprozesse mit verschiedenen Typen

von chemisch und biochemisch modifizierten Membranen entwickelt und optimiert. Kapillarelektrophoretische Methoden wurden zur schnellen Analyse von biologischen Makromolekülen (Proteine, DNA, RNA) entwickelt und damit Plasmidstabilität, Produktkonzentration, Produktzusammensetzung und Produktheterogenitäten überwacht. Neue Affinitätsliganden wurden zur Affinitätspräzipitation entwickelt zur Gewinnung proteolytischer Enzyme aus Kulturüberständen.

#### 4.6 *Entwicklung und Vergleich von Bioreaktoren*

(P: K. Schügerl, A. Lübbert, M: T. Bayer, J. Burschäpers, K. Czech, S. Fröhlich, T. Herold, S. Hotop, B. König, M. Lotz, R. Matthes, J. Möller, A. Ross, H.-M. Ruffer, J. Schubert, D. Siedenbergl, Wan Liwei, W. Zhou) (1980-1996)

Verschiedene Typen von ATLR wurden mit Rührkesselreaktoren hinsichtlich Produktkonzentration, Produktivität, Ausbeutekoeffizienten, spezifischen Leistungseintrag und Schaumbeherrschung verglichen. Folgende biologische Systeme wurden dazu herangezogen: *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida boidinii*, *Hansenula polymorpha*, *Moniella tomentosa var. pollinis*, *Escherichia coli*, *Aspergillus awamori*, *Penicillium chrysogenum*, *Acremonium chrysogenum*, *Streptomyces aureofaciens*. Diese Untersuchungen zeigten, daß in Rührkesseln mit hohem spezifischen Leistungseintrag höhere Produktivitäten aber geringere Ausbeutekoeffizienten und Wirkungsgrade der Energienutzung erreicht werden können als in ATL-Reaktoren. Der maximale spezifische Leistungseintrag in ATLR ist durch die durch Schaumbildung bedingte limitierte Begasungsrate stark begrenzt. Sie eignen sich zur Produktion in nieder- und mittelviskosen Kultivierungsmedien. Auch die maximal zulässige Zellmassenkonzentration ist geringer als in Rührkesseln. Daher sind die ATLR und Blasensäulenreaktoren keine Hochleistungsreaktoren. Sie arbeiten jedoch wirtschaftlicher als die Rührkesselreaktoren.

#### 4.7 Gewinnung von Primär- und Sekundärmetaboliten aus Kultivierungsmedien und ihre Reinigung

(P: K. Schügerl, W. Halwachs, M: K. Abbasian, L. Aliwarga, A. Brandes, W. Degener, P. v. Frieling, L. Handojo, F. Hänsel, J. Kirgios, Z. Likidis, M. Reschke, B. Müller, E. Schlichting) (1982-1994)

In mehreren Industrieprojekten wurde die Gewinnung von Penicillin G und Pencillin V sowie von verschiedenen Aminosäuren aus dem Kultivierungsmedium untersucht. Die selektive Gewinnung dieser Verbindungen erfolgte mit Reaktivextraktion aus zellfreien Kultivierungsmedien in unterschiedlichen Typen von Extraktionssäulen im Technikumsmaßstab und in Zentrifugalextraktoren im Pilotmaßstab. Aus den zellhaltigen Medien wurde Penicillin G mit Zentrifugalseparatoren im Produktionsmaßstab reaktiv extrahiert.

#### 4.8 *Bodensanierung mit Mischkulturen von Mikroorganismen*

(P: K. Schügerl, M: D. Brinkmann, B. Filus, G. Goerlich, M. Hesse, M. Höfer, T. Kummer, C. Leymann, H. Meyerkamp, T. Müller, J. Panthen, J. Parthen, W. Ramm, J. Röhrs, C. Schnabel, P. Sosnitza,) (1989-1996)

Die Zielsetzung des Industrieprojektes war es, ein Drehtrommel-Raktorverfahren für biologische Behandlung von kontaminierten Böden zu entwickeln. Hierbei wurde der Einfluß der physikalischen Eigenschaften der Bodensuspension und die mikrobiologische Aktivität der Mischkultur auf den Abbau von polyaromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) untersucht. Unterschiedliche on-line und off-line Analyseverfahren wurden für die Prozeßüberwachung entwickelt und eingesetzt. Die Ergebnisse verglichen, die in einem 1.5 m<sup>3</sup> Drehrohrreaktor erzielt wurden. Der Abbau von Dieselöl bzw. PAK wurde bei verschiedenem spezifischen Leistungseintrag untersucht und festgestellt, dass bei dem Abbau auch anaerobe Reaktionen eine Rolle spielen. Mit zunehmender Reaktorgröße wird die Versorgung der Mikroorganismen mit Sauerstoff zunehmend problematischer. Durch Erhöhung des spezifischen Leistungseintrags in den Reaktor läßt sich zwar der Sauerstoffeintrag erhöhen, die Energiekosten steigen jedoch dadurch stark an.

#### 4.9 *Schaumbildung und Flotation der Zellen*

(P: K. Schügerl, M: K-H- Bahr, W. Bumbullis, R. Gehle, K. Kalischewski, V. Koch, M. Kotsaridu, T.L. Sie., G. Urrutia-Desmaison, H. Viehweg, H. Wolfes) (1976- 1994)

In biologischen Systemen liegen Proteine und Tenside nebeneinander vor. Jede für sich kann für die Schaumbildung verantwortlich sein. Ihre Wechselwirkung führt jedoch zu besonders stabilem Schaum. Obwohl die Schaumbildung sehr großen Einfluß auf die Führung biotechnologischer Produktionspro-

zesse ausübt, wurde sie in realen Kultivierungsmedien bisher praktisch nicht untersucht. Die Schaumfähigkeit proteinhaltiger Modellmedien wurde als Funktion der Konzentration von verschiedenen Salzen und organischen Verbindungen ermittelt und die Schäume physikalisch charakterisiert. Die Schaumfähigkeit realer Kultivierungsmedien wurde bestimmt und der Einfluß verschiedener Antischaummittel auf ihre Schaumbildung und das Wachstum der Bakterien in Reaktoren unterschiedlicher Größe ermittelt. Die Schaumfloatation von Proteinen und verschiedenen Mikroorganismen wurde als Funktion der Kultivierungsbedingungen ermittelt. Die Oberflächeneigenschaften der Mikroorganismen und die von den Zellen ausgeschiedenen Proteine wurden charakterisiert und mit der Schaumbildung in Verbindung gebracht.

## 5. Enzymtechnologie

### 5.1 *Herstellung von L-Aminosäuren in Enzym-Membran-Reaktoren (EMR)*

(P: C. Wandrey, M. E. Flaschel, W. Halwachs, K.-G. Möller, R. Weiß) (1975-1979)

Die Zielsetzung des Industrieprojektes war es, reine L-Aminosäuren aus Racematen herzustellen.

Die D,L-Aminosäuren wurden derivatisiert und die L-Verbindung enzymatisch gespalten. Die Löslichkeit der freien Säuren ist geringer als die der Aminosäureester. So lassen sich die L- und D-Aminosäuren trennen. Diese enzymatischen Reaktionen wurden in Membranreaktoren durchgeführt. Die Weiterführung dieser Untersuchungen von C.Wandrey, in KFA Jülich, M.-R. Kula in GBF, Braunschweig und der Fa. Degussa in Wolfgang führten zu mehreren Industrieverfahren, die mit solchen Enzym-Membran-Reaktoren (EMR) arbeiten. Die erste Anwendung und das bekannteste Beispiel ist die industrielle Produktion von L-Methionin in einem solchen EMR.

### 5.2 *Enzymatische Biotransformation in Flüssigmembranreaktoren*

(P: T. Scheper, M: E.R. Bareschee (geb. Meyer) , T. Bareschee, A. Hasler, K. Makryaleas) (1990-1994)

L-Aminosäuren können aus D,L-Säureemethylester durch enzymatische-Hydrolyse auch in Flüssigmembran-Reaktoren gebildet werden. L-Aminosäuren lassen sich auch aus  $\alpha$ -Ketoisocaproat durch reduktive Aminie-



nung in einem Flüssigmembranreaktor herstellen:  $\alpha$ -Ketoisokaproat +  $\text{NH}_3$  +  $\text{NADH} \rightarrow \text{L-Leucin} + \text{NAD}^+$ , die mit Leucin DH katalysiert wird. Die  $\text{NAD}^+$  wird mit einer zweiten Reaktion regeneriert:  $\text{Formiat} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{CO}_2 + \text{NADH}$ . Diese Reaktion wird mit Formiat-DH katalysiert. Auch diese Reaktion, die zuerst in EMR realisiert wurde, ließ sich im Flüssigmembranreaktor durchführen. Halbsynthetische Penicilline werden aus Penicillin G (PenG) durch enzymatische Spaltung mit Penicillin G-amidase in 6-Aminopenicilliansäure (6-APS) und Phenyllessigsäure (PES) und durch Kopplung von 6-APS mit anderen Seitenketten-Gruppen hergestellt. Auch die Spaltung von PenG in 6-APS und die Trennung von PES wurde in Flüssigmembran durchgeführt. Enantiomeraselektive Synthese von Prostaglandin-Precursers mit verschiedenen Esterasen wurden ebenfalls in Flüssigmembranreaktoren durchgeführt.

### 5.3 *Enzymatische Reaktionen in unkonventionellen Reaktionssystemen*

(P: T. Scheper, M: U. Bornscheuer, A. Capewell, A. Herar, L. Kreye, J. Lange, S. Schapöhler, J. Schwede, V. Wendel) (1987-1996)

Für lange Zeit herrschte die Meinung vor, daß enzymatische Reaktionen nur in wässrigen Phasen durchführbar sind. Neue Untersuchungen zeigen, daß die Anwendung von organischen bzw. überkritischen Phasen neue Wege eröffnet. Auch Reaktionen lassen sich mit hoher Ausbeute durchführen, bei denen nichtkatalytische Hydrolyse mit der enzymatischen Reaktion konkurriert. Enzymatische Racematspaltung verschiedener 4-Hydroxy- und 3-Hydroxyester wurde mit verschiedenen Lipasen in organischen Lösungsmitteln durchgeführt.

### 5.4 *Biomedizinische Anwendungen von Enzymen*

(P: W. Halwachs, K. Schügerl, M: M. Arndt, J. Bosse, W. Poppe, W. Völkel) (1980-1984)

Bei Leberversagen werden im Blut verschiedene hydrophobe Substanzen angereichert, die die Niere nicht ausscheiden kann. Diese Verbindungen (phenolische Substanzen, kurzkettige Fettsäuren) sind toxisch und führen zum Tode. Sie wurden mit dem in Flüssigmembran eingekapseltem Leberenzym Uridin-5'-diphosphoglucoronyl transferase (UDPGT) und dem Kofaktor Uridin-5'-

diphosphoglucuronsäure (UDPGA) glucoroniert und damit wasserlöslich gemacht. So konnten die toxischen Substanzen durch die Niere ausgeschieden werden. Eine Anlage wurde zur Unterstützung der Leberfunktion gebaut und ihre Funktionsfähigkeit mit Tierversuchen bestätigt.

## 6. Umwelttechnologie

### 6.1 *Reduktion von SO<sub>2</sub> und NO<sub>x</sub> in Abgasen der Wirbelschichtverbrennung von Kohle* (P: K. Schügerl, G. Rotzoll, M: I. Griwatz, W. Hartke, M. Hehl, H. Helmrich, H.-R. U. Hilverkus, Howind, H. Köser, H. Kröger, K. Schütte, J. Suhlmann, W. Wittler) (1980 - 1996)

Die SO<sub>2</sub> - und NO<sub>x</sub> -Emissionen bei der Kohleverbrennung werden mit unterschiedlichen Techniken reduziert. Im Rahmen eines Industrieprojektes wurde die Zerstörung von NO<sub>x</sub> mit NH<sub>3</sub> sowie mit CO in reduzierenden Bereichen eines kontinuierlich betriebenen Technikums-Wirbelschichtreaktors bei 850° C untersucht. In Laborreaktoren wurde der heterogene Einfluß auf die NH<sub>3</sub>/NO/O<sub>2</sub> -Reaktion sowie die Bildung von NO am Koks untersucht. Die Reduktion der SO<sub>2</sub> -Emission wurde in demselben Reaktor mit kontinuierlicher Zudosierung von Dolomit, CaCO<sub>3</sub>, bzw. CaO bei 850°C vorgenommen. Die Kinetik der Zersetzung von Dolomit und Kalkstein und ihrer Reaktion mit SO<sub>2</sub> wurden in einem Labortaroriumsreaktor bestimmt. Des weiteren wurde die Bindung von SO<sub>2</sub> durch NaHCO<sub>3</sub> in Wirbelschichten und hochexpandierten Wirbelschichten untersucht

### 6.2 *Selektive Entfernung von Schwermetallen aus Prozeßabwässern und ihre Rückführung in die Produktion*

(P: K. Schügerl, M. T. Burmaster, W. Degener, M. Gudorf, W. Gutknecht, H.-B. Hauertmann, J. Kirgios, A. Larm, D. Melzner, A. Mohrmann, H. Müller, C. Nowotny, W. Poppe, G. Segelken, J. Tilkowski) (1983-1996)

Im Rahmen mehrerer Industrieprojekte wurden folgende Themen bearbeitet:

- Gewinnung von Metallen aus Armerzen durch Hydrometallurgie.
- Entsorgung von Schwermetallen aus Minenabwässern und Abwässern der Hydrometallurgie.
- Selektive Gewinnung von Wertmetallen aus Prozeßabwässern und -abfällen und ihre Rückführung in die Produktion.

- Selektive Gewinnung von Wertmetallen aus Flugstauben bei Energiegewinnung aus Kohle.
- Selektive Gewinnung von Edelmetallen aus Autoabgaskatalysatoren.
- Selektive Gewinnung von Wertmetallen aus Abfällen, die in den Sonderdeponien gelagert werden.

Alle diese Prozesse arbeiten mit Reaktivextraktion. Durch Auswahl von geeigneten Carriern oder Carrierkombinationen, der Modifiern, des pH-Werts und der Lösungsmittel ließen sich die verschiedenen Metalle wie Cu, Zn, Ni, Co, Cr, Fe, Sn, Hg, Pb, Cd, Ge, Ga, In, V, Pd, Pt, Rh voneinander trennen.

## 7. Mathematische Methoden, Modellierung, Regelung und Expertensysteme

### 7.1 *Linear-algebraische und verwandete Methoden und ihre Anwendungen in der Chemie*

(P: A. Pethö, M: J. Kühne, S. Kumar) (1973-1995)

Folgende Themen wurden bearbeitet:

- Die lineare Beziehung zwischen Stöchiometrie und Dimensionsanalyse.
- Anwendung von Markov-Prozessen zur Beschreibung der Verweilzeitverteilung in chemischen Reaktoren.
- Beiträge zur linearen Mehrphasen-Chromatographie.  
Verweilzeit- und Ortsverteilungen bei Austauschvorgängen in mehrstufigen Festbettkolonnen.
- Ein Algorithmus zur numerischen Inversion einer tridiagonalen Matrix.
- Ein Algorithmus zur Bestimmung der Eigenwerte einer speziellen Jacobi-Matrix.

### 7.2 *Modellierung und Regelung in der Biotechnologie*

*Untersuchung zur Kinetik der Antibiotikaproduktion*

(P: K.H. Bellgardt, M: F. Pottel, V. Tiller, J. Meyerhoff, J-Q. Yuan)

Die Schwerpunkte der Forschung lagen hier auf den Prozessen zur Herstellung von Penicillin mit *Penicillium chrysogenum* und Cephalosporin C mit *Acetamonium chrysogenum*. Diese Prozesse sind einer modellmäßigen Beschreibung und Optimierung der Prozeßführung nur schwer zugänglich, da sich die Wachstumskinetik auf Grund von Alterungsprozessen und morphologischen Ausdifferenzierungen der Zellen, wegen des Einsatzes komplexer Nährstoff-

quellen und des starken regulatorischen Einflusses der Substratkomponenten auf die Produktion äußerst komplex gestaltet.

Bei der Penicillinproduktion richtete sich das Hauptinteresse auf die Untersuchung der Wachstumskinetik bei Anwesenheit von Mikroorganismen-Pellets. In experimentellen Untersuchungen wurden Daten über Profile von Substrat, Sauerstoff, pH innerhalb der Pellets gewonnen. Nach Präparation von Ultradünnschnitten des Pellets konnte mittels digitaler Bildverarbeitung zusätzlich das Zelldichteprofil ermittelt werden. Mit diesen Daten wurde ein detailliertes mikrokinetisches Modell des räumlichen Hyphenwachstums erstellt. Dieses diente dann als Basis für eine Simulation der Produktionskinetik und der Entwicklung der Pelletgrößenverteilung im Bioreaktor.

Für die Produktion von Cephalosporin C wurde ein segregiertes Modell entwickelt, das neben den Zuckeranteilen auch die Öl- und Komplexkomponenten des Mediums explizit berücksichtigt. Mit diesem Modell wurden Untersuchungen zur optimalen Steuerung und adaptiven Zustandsschätzung von Zulaufprozessen durchgeführt.

### 7.2.1 Modellierung der Backhefeherstellung

(P: K.-H. Bellgardt, M: G. Strauß, J.-Q. Yuan)

Auch die Backhefeherstellung ist wegen der vielfältigen regulatorischen Phänomene wie Glucose-Effect, Crabtree-Effect und Pasteur-Effect ein unerwartet komplexer Prozeß. Dabei bereitet besonders das Verständnis der Populationsdynamik als Ergebnis des unsymmetrischen Vermehrungsvorganges der Hefezellen große Schwierigkeiten. Das Ziel der Arbeiten war insbesondere die integrierte kinetische und populationsdynamische Beschreibung des Hefewachstums. Ein detailliertes, strukturiertes Wachstumsmodell der Hefe wurde entwickelt und um ein segregiertes Modell der Dynamik des asymmetrischen Sprossungszyklus erweitert. Mit diesem Modell konnte der Anteil sprossender Zellen in Satz- und Zulaufsatzprozessen vorhergesagt werden. Mit dieser Größe als Qualitätsindex für das Endprodukt wurde ein optimales Substratzulaufschema bestimmt, mit dem die Herstellung von qualitativ hochwertiger Hefe bei minimalen Produktionskosten möglich ist.

Mit einer Erweiterung des Modelles gelang es erstmalig, die vollständige Analyse der selbstinduzierten, synchronen Oszillationen bei kontinuierlichen Hefekulturen. Das Auftreten verschiedener Oszillationsfrequenzen sowie die zugehörigen Bereiche der Durchflußraten konnten in guter Übereinstimmung mit experimentellen Daten erklärt werden. Mit einer erweiterten Beschreibung des Bioreaktors über ein Dispersionsmodell konnten Hefekultivierungen in einem Aifliff-schlaufen-Pilotreaktor analysiert und die optimale Orte für Substratzuführung bestimmt werden.

### *7.2.2 Entwicklung modellgestützter Fließinjektionsanalysenverfahren*

(P: K.-H. Bellgardt, K. Schügerl, M: J. Möckel, X.-A. Wu)

In diesem Projekt wurden systemtheoretische und regelungstheoretische Ansätze der Parameter- und Zustandsschätzung im Hinblick auf die mögliche Anwendung zur Verbesserung der FIA-Analytik untersucht. Hauptziele waren die Erhöhung der Maßgenauigkeit bei Anwesenheit von Störungen, Verringerung der Anforderungen an die mechanischen Komponenten durch Driftkompensation sowie die Erkennung von Fehlzuständen. Es kamen in den Algorithmen sowohl detaillierte mechanistische Modelle als auch einfache Black-Box-Modelle zur Beschreibung des dynamischen Verhaltens der FIA zum Einsatz. Durch rekursive Parameterschätzung und Kalman-Filterung erfolgte die Meßwertbestimmung mit paralleler Erkennung des FIA-Systemzustandes durch Evaluation des Zeitverhaltens der Parameter.

### *7.2.3 Expertensystem zur Modellierung, Überwachung und Regelung von Bioprozessen*

(P: K.-H. Bellgardt, B. Hitzmann, M. W. Ruenglerpanyakul, D. Ludewig) Die Entwicklung von mathematischen Modellen für Bioprozesse gestaltet sich meist sehr aufwendig und erfordert ein großes Maß an Erfahrung. Die Modellbildung ist daher oft der limitierende Faktor für den Einsatz modellgestützter Meß-, Regelungs- und Optimierungsverfahren. Es wurde daher ein Expertensystem zur Unterstützung der Modellbildung entwickelt. Das System akkumuliert das relevante Wissen über den Prozeß einerseits durch Nutzerbefragung und andererseits durch automatische Analyse historischer Meßdaten im Hin-

blick auf typische Wachstumsphänomene wie Diauxie, Lagphasen, Inhibierungen oder Produktbildungskinetik. Dieses Wissen wird in eine objektorientierte interne Prozeßrepräsentation umgesetzt, aus der dann geeignete Modellgleichungen generiert werden, die jedoch vom Nutzer veränderbar sind. Unbekannte Modellparameter können anschließend identifiziert werden. Für einfache Prozesse ist mit diesem System eine automatische Modellerstellung möglich.

#### 7.2.4. *Entwicklung von Methoden zur Auswertung von 2-D-Fluoreszenzspektren*

(P: K.-H. Bellgardt, B. Hitzmann, T. Scheper, M. J. Wei)

Die in situ Fluoreszenzspektroskopie bei Bioprozessen liefert eine extreme Fülle von Daten in Form zweidimensionaler Excitations- Emissions-Spektren. Die Spektren sind das Ergebnis der Überlagerung der Emission von intra- und extrazellulär vorliegenden Fluorophoren im Zusammenwirken mit den frequenzabhängigen Filtereigenschaften der Medienbestandteile. Da eine mechanistische Interpretation der Spektren noch nicht möglich ist, wurde in diesem Projekt nach alternativen, datengetriebenen Methoden der Informationsgewinnung gesucht. Die Hauptzielrichtung ist dabei die Identifikation von Spektrenbereichen mit ähnlichem Informationsgehalt sowie die Reduktion der Daten auf wenige Kenngrößen und deren Korrelation mit anderen Prozeßgrößen. Für die ersten beiden Aufgabenstellungen kann erfolgreich ein bestimmter Typ von künstlichen neuronalen Netzwerken (KNN), die selbstorganisierende Kohonen-Karte, eingesetzt werden. Ein in diesem Bereich zur Datenreduktion ebenfalls geeignetes Verfahren ist die zweidimensionale Wavelet-Transformation mit Schwellenselektion der Komponenten. Unter Verwendung der reduzierten Daten wurde durch weitere Verarbeitung mit gerichteten KNN ein indirektes Meßverfahren für Prozeßgrößen realisiert.

#### 7.2.5 *Modellierung von Kultivierungen mit Bakterien und Pilzen*

(P: K.-H. Bellgardt, K. Schügerl, G. Kretzmer, M. A. Käse, U. Göß, J. Bader)

- Die Wachstumskinetik des Bakteriums *Bacillus licheniformis*, das zur Produktion von Waschmittelenzymen (alkalische Protease) eingesetzt wird, entzieht sich weitgehend einer konventionellen Modellierung, da die kaskadenartige, enzymatische Hydrolyse der als Substrat eingesetzten Stärke meßtechnisch nicht hinreichend erfaßt werden kann. Erschwerend kommt hinzu, daß die Intermediate und Endprodukte der

Hydrolyse regulatorische Wirkung haben und außerdem den Bakterien als Kohlenstoffquelle dienen. Mittels künstlicher neuronaler Netzwerke gelang hier jedoch eine sehr genaue Prozeßmodellierung.

- Das Bakterium *Escherichia coli* hat als Wirtsorganismus für Fremdgene durchaus Bedeutung für die industrielle Biotechnologie. Auf Grund regulatorischer Phänomene im Bereich der Glykolyse, des Zitratzyklus und der Atmungskette gestaltet sich jedoch die Prozeßführung schwierig, da ein Überangebot von Substrat oder eine Sauerstofflimitierung die Produktion organischer Säuren induzieren, wodurch das Wachstum negativ beeinflußt wird. Für ein genaues Verständnis der intrazellulären Vorgänge muß die Kinetik der beteiligten enzymatischen Syntheseschritte möglichst vollständig unter *in vivo* Bedingungen aufgeklärt werden. In diesem Projekt wurden Methoden der Flußanalyse erarbeitet, mit denen sich aus extrazellulären Messungen die intrazellulären Reaktionsraten ermitteln lassen. Diese können dann mit weiteren Messungen der intrazellulären Enzymaktivitäten und Metabolitkonzentrationen zu einem integrierten Abbild des Stoffwechsels zusammengefaßt werden.
- Ein weiteres Projekt hatte einen Prozeß zur Hydrolyse von zellulosehaltigen Reststoffen zum Forschungsgegenstand. Es wurde ein integriertes Modell für einen dreistufigen Prozeß, bestehend aus Enzymproduktion, enzymatische Hydrolyse und anschließender Ethanolproduktion mittels Hefen, entwickelt und zur Optimierung der Prozeßführung herangezogen. Das Modell beschreibt detailliert und in sehr guter Übereinstimmung mit experimentellen Daten die einzelnen Prozeßschritte.

### 7.3 *Entwicklung von Methoden für Zustandschätzung sowie Prozeßmanagementsysteme im Realzeitbetrieb*

(P: A. Lübbert, R. Simutis, M: J. Behrendt, S. Beil, D. Borvitz, M. Dors, G. Gvazdaitis, I. Havlik, R. Hiddessen, B. Hitzmann, U. Kreibaum, D. Levisauskas, R. Oliviera, J. Schubert, J. Schulze, R. Wingelsdorf) (1985-1996)

Der Schwerpunkt der Forschungs- und Entwicklungsarbeiten zur Prozeßführung liegt bei der prozeßbegleitenden Qualitätssicherung und der Qualitätsoptimierung. Folgende Problemstellungen standen im Mittelpunkt:

- Entwicklung neuartiger Methoden zur Zustandschätzung und Prädiktion bei Produktionsprozessen mit biochemischen Reaktionen auf der Basis künstlicher neuronaler Netze unterstützt durch Fuzzy Logik und mathematische Bilanzierungsmethoden.
- Entwicklung von Prozeßmodellen und Optimierung für Produktionsprozesse im Bereich der Biotechnologie und der Gärung bei der Bierherstellung.
- Entwicklung rechnergestützter Prozeßmanagementsysteme und Implementierung der entwickelten Realzeitsoftware an Produktionsanlagen in der Industrie.
- Anwendung der Methoden zur prozeßbegleitenden Qualitätssicherung im Realzeitbetrieb an Bioreaktoren und Produktionsfermentern in der Bierbrauerei.

#### 7.4 *Beratungs- und Automationssysteme für die Biotechnik*

(P: B. Hitzmann, M: J. Brandt, R. Gomersall, M. Hoff, F. Lammers, A. Löhn, T. Pekeler, V. Schöngarth, A. Waßmann) (1992-1996)

Die Forschungsaktivitäten dieser Gruppe liegen auf dem Gebiet der Bioanalytik und Chemometrie und bilden folgende Schwerpunkte:

- o Entwicklung von Automationsystemen für Fließsysteme wie z.B. Fließinjektionsanalysesysteme und HPLC-Systeme. Ein Schwerpunkt dieser Aktivitäten ist die Bereitstellung eines flexiblen Automationssystems mit modernen Auswerteverfahren, die sowohl für die Entwicklung und Optimierung von Fließsystemen als auch für ihre Anwendung -hier insbesondere im industriellen Bereich- Voraussetzung sind. Neben multivariaten Auswerteverfahren (z.B. Hauptkomponentenanalyse und neuronale Netze) werden auch wissenbasierte Techniken im Automationssystem implementiert, um von einer benutzerfreundlichen Konfiguration eines Systems bis hin zu einer automatisierten Störfalldiagnose des Meßbetriebs einen hohen Automationsgrad zu gewährleisten. Darüber



hinaus ist im Automationssystem eine Komponente integriert, die basierend auf den ermittelten Meßgrößen eine Regelung eines Prozesses durchführt.

- o Entwicklung von Verfahren zur Quantifizierung von Bioprozeßgrößen aus Fluoreszenzspektren. Die Auswertung und Interpretation von Spektren mit Hilfe chemometrischer und wissenbasierter Methoden steht im Vordergrund dieser Aktivitäten. Es wird untersucht, welche Informationen unter Realzeit-Bedingungen aus Meßsignalen gezogen werden kann, die von intrazellulären aber auch extrazellulären Fluorophoren einer Kulturbrühe resultieren, und wie diese Information zum Monitoring des Prozeßzustandes, zur Überwachung des Prozeßverlaufs und zur Regelung von Prozeßgrößen verwendet werden kann.
- o Anwendung von Expertensystemen zur Überwachung und Automatisierung von Bioprocessen. Das Ziel dieser Forschungsaktivitäten ist eine automatische Führung von Bioprocessen. Ein Schwerpunkt hierbei bildet die computerbasierte Identifikation von Störungen im Betrieb von Sensoren und Aktoren (wie z.B. Totalausfall oder Drift) sowie von Variationen im biologischen System, die durch nicht reproduzierbare Animpfbedingungen, Veränderung der Substratqualität oder Infektionen verursacht werden können. Mit einem Expertensystem soll eine prozeßphasen- oder störungsbezogene Auswahl von mathematischen Teilmodellen des Gesamtprozesses sowie Regelungs- und Steuerungsstrategien und eine Redefinition der Prozeßführungsziele zur Schadensbegrenzung vorgenommen werden. Bei Störfällen soll das Expertensystem den Prozeß über heuristische Regel- und Steuerstrategien wieder in Bereiche zurückführen, die wieder mit modellgestützten Methoden handhabbar sind.

## **8. Erdöl- und Kohleforschung**

### *8.1 Beiträge zur Erdölforschung*

(P: H.H. Oelert, M: E.A. Hemmer, H. Köser, K. Ul Islam, D. Severin)  
(1972-1976)

Folgende Projekte wurden bearbeitet:

- Trennung und Analyse von höhersiedenden Mineralölprodukten
- Charakterisierung des Aufbaus nicht siedender Erdölanteile

### 8.2 *Beiträge zur Kohleforschung*

(P: H.H. Oelert., M: G. Albers, R. Durmosch, K. UL. Islam, L. Lenard,)  
(1972-1976)

Folgende Projekte wurden bearbeitet.

- Schnelle thermische Zersetzung von Kohle in Plasma.
- Hydrierendes Lösen von Kohlen
- Beiträge zur Aufklärung der chemischen Struktur von Kohlen.

### 8.3 *Verfahren zur chemischen Umsetzung von Kohle*

(P: K. Schügerl, H. Helmrich, M: J. Deinert, H. Farhat, A. Günther, H. Hoffmann, H.-R. Howind, M. Mittmann, K. Schütte, H. Wezurek, R. Wingelsdorf)  
(1980-1987)

Folgende Industrieprojekte wurden bearbeitet:

- Ermittlung der fluiddynamischen und wärmetechnischen Eigenschaften von Wirbelschichten für hydrierende Kohlevergasung in Laborreaktoren und in großen kalten Industriemodellen.
- Untersuchung der Kohleverbrennung und -vergasung in Labor- und Technikumsmaßstab
- Untersuchung der Verbrennung ballastreicher Braunkohlen in einer kontinuierlichen Wirbelschichtanlage im Technikumsmaßstab.
- Übertragung der Ergebnisse in eine große Pilotanlage.
- Pyrolyse von deutschem Ölschiefer in einem Hochtemperatur-Wirbelschichtreaktor

## 9. **Reaktionstechnik und Katalyse (1984-1996)**

Mit der Berufung von Diethard Hesse aus Münster auf eine C3-Professorenstelle am Institut für Technische Chemie im Jahr 1984 etablierte sich der Arbeitskreis „Reaktionstechnik und Katalyse“. Die Forschungstätigkeit dieser Gruppe konzentrierte sich zunächst auf die damals sehr ausführlich diskutierte Frage nach den Möglichkeiten zur Heterogenisierung homogenen katalysierter Reaktionssysteme. Bei dieser Diskussion standen seinerzeit vor

allem zwei Konzepte im Brennpunkt des Interesses: Der Einsatz von „supported solid-phase“ Katalysatoren (SSPC) und der von „supported liquid-phase“ Katalysatoren (SLPC). Während beim erstgenannten Katalysatortyp die katalytisch aktive Spezies durch Adsorption oder mit Hilfe von reaktiven Gruppen an die Oberfläche eines porösen Trägermaterials angebunden wird, erfolgt die Immobilisierung des eigentlichen Katalysators im zweiten Fall im Idealfall mit Hilfe eines Flüssigkeitsfilms, der auf der inneren Oberfläche eines porösen Trägers ausgebreitet ist. In diesem Film wird die gelöste aktive Komponente den gasförmigen Reaktanden angeboten. Da beide Lösungsvorschläge Vor- und Nachteile ausweisen, lässt sich der für ein gestelltes Problem geeignete Katalysator nur dann finden, wenn die Kontakte hinreichend charakterisiert sind und Erfahrungen über technische Einsatzmöglichkeiten vorliegen. Die Frage nach der Herstellung, die nach der Charakterisierung und die nach den Möglichkeiten des technischen Einsatzes von SLP-Katalysatoren wurden daher über mehrere Jahre hin eingehend studiert. Es stellte sich bald heraus, dass zur Beantwortung der angesprochenen Fragen nicht nur Untersuchungen an Festbett-Reaktoren (R. Stegemüller) und an Wirbelschichten (U. Ohlrogge, R. Brüsewitz) nötig waren, sondern auch grundlegende Arbeiten, z. B. über die Verteilung von Flüssigkeiten in einem gegebenen Reaktionssystem (M. Hoffmeister, M.S. Redondo Hermida) und die Stabilität der Systeme (U. Richers), erforderten.

Von Bedeutung für die Aktivität solcher Kontakte ist zudem auch die Frage, wie stark die katalytisch aktive Komponente an der inneren Oberfläche des gewählten Trägers adsorbiert wird, da dadurch die Beweglichkeit der Komponenten eingeschränkt wird, was sich häufig aktivitätshemmend auswirkt (C. Meyer, A. Hoffmann). Interessant war auch zu prüfen, ob mit hochselektiv arbeitenden katalytisch aktiven Spezies multifunktionelle SLP-Katalysatoren hergestellt werden können, mit denen eine Abfolge von Umsetzungen in einer "Eintopf-Reaktion" zu beschleunigen ist (B. Gronewold). Als Methoden zur Charakterisierung von SLP-Katalysatoren wurden mit dem Verfahren der digitalen Bildverarbeitung (F. Gottsleben) nicht nur neue Techniken eingesetzt, sondern erstmals auch die Konzepte der Perkolationsstheorie auf die Beschreibung des Umsatzverhaltens solcher Katalysatoren angewandt und eine Me-

thode zur experimentellen Bestimmung von Perkulationswahrscheinlichkeiten ausgearbeitet (H. Janus). Obwohl die mit den genannten Heterogenisierungstechniken hergestellten SSP- wie auch SLP-Katalysatoren technisch genutzt werden können, so sind sie- abgesehen von einigen Beispielen – doch gegenüber der von B. Cornils und Mitarbeitern bei der Ruhrchemie ausgearbeiteten Methode, bei der wasserlösliche Übergangsmetall-Komplexe eine leichte Trennung von wässriger katalytisch aktiver Phase und hydrophober Produktphase ermöglichen, ins Hintertreffen geraten. Angeregt durch die Schügerlschen Arbeiten zur Kohleverbrennung in Wirbelschichten begann die Arbeitsgruppe bald auch Fragen der Abgasreinigung anzugehen. Dieser Einstieg in die Umweltschutz-Problematik konzentrierte sich zunächst auf die Grundlagenuntersuchungen zur Einbindung saurer Schadgase in basische Feststoffe bei hohen Temperaturen, wobei Aufgabenstellungen aus dem Bereich Kinetik von Gas-Feststoff-Reaktionen besonders interessierten (M. Lodder, G. Bandt, A. Eberst, M. Kösters). Um verlässliche Aussagen zur Kinetik dieser schnellen Reaktionen zu erhalten, wurde der Einsatz von Flugstaubwolken entwickelt und erfolgreicherprobt (G. Brandt, K. Schaper). Da bei den aufgetretenen Fragen stets Adsorptionsvorgänge wie auch Porendiffusionsprozesse zu diskutieren waren, beschäftigten sich eine Reihe von Arbeiten mit der Entwicklung von neuen Konzepten zur Beschreibung der Koadsorption unterschiedlich grosser Moleküle (C. Meyer, J. Fischer) und- gemeinsam mit Herrn Prof. Haul vom Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie – mit der Entwicklung einer schnellen Methode zur Bestimmung der Sorptionskinetik (V. Lerch). Bei diesen Untersuchungen wurde auch das Konzept der fraktalen Geometrie aufgegriffen und einer kritischen Prüfung bei der Anwendung zur Beschreibung von Adsorptionsprozessen unterzogen (C. Meyer, F. Gottsleben). Die Entwickelte Druck-Sprung-Technik wurde später zur Bestimmung effektiver Diffusionskoeffizienten in Deponie-Dichtungsmaterial eingesetzt (A. Breithor, M. Scheller). Parallel zu diesen Untersuchungen wurde eine Up-Take Technik aufgebaut, mit der die Sorption und Diffusion organischer Schadstoffe in porösen Bodenproben studiert werden konnte (J. Hartmann). Hierbei handelte es sich, im Gegensatz zu den oben genannten Untersuchungen, um Messungen an Flüssig-Fest-Systemen. Ziel der Arbeiten war es, Aussagen zur Schadstoff-Ausbreitung im Boden zu gewinnen. Da diese Ausbrei-

tung wesentlich durch die Morphologie des Porenraums im porösen Bodenmaterial mitbestimmt wird, wurde die Methode der digitalen Bildverarbeitung zur Charakterisierung makroporöser Medien mit Hilfe eines leistungsfähigen Mikroskops als Bildgeber ausgebaut und um die Möglichkeit der Bestimmung von Porendiffusionskoeffizienten erweitert (C. Meyerhof, R. Scharfenberg, A. Mehlhose). Die mit diesem Verfahren bestimmten Werte für den effektiven Diffusionskoeffizienten konnten dann einer abgeänderten Messanordnung nach Wicke und Kallenbach experimentell überprüft werden (G. Dahms, J. Lehrke). Bei den Arbeiten mit katalytisch aktiven Übergangs-Komplexen war aufgefallen, dass ihre thermische Aktivierung deshalb Probleme bereiten kann, weil solche Verbindungen thermisch nicht sehr stabil sind. Die Idee lag nah, diese Katalysatoren durch Einstrahlung von Licht geeigneter Wellenlänge zu aktivieren. Wie sich zeigt, lassen sich solche aktive Spezies sogar in heterogenisierter Form als SLP-Katalysatoren verwenden (C. Jutka). Dieser Einstieg in die Photokatalyse wurde in der Folgezeit durch den Einsatz von Breitband-Halbleitern als Photokatalysatoren ausgeweitet. Geprüft wurde vor allem der Einsatz dieser bei Raumtemperatur arbeitenden Katalysatoren zur Reinigung von Abgasen (K. Schaper). Aufbauend auf Erfahrungen, die bei der katalytischen Stickstoffminderung im Abgas von Dieselmotoren unter Einsatz klassischer Katalysatoren gewonnen wurden (Th. Düsterdiek), führten die Ergebnisse der Untersuchungen mit Halbleitern zu der Aufgabenstellung, die Anwendung von  $\text{TiO}_2$  als Katalysator für die Reinigung von Abgasen aus Magermix-Motoren zu prüfen. Diese Arbeiten standen in der Folgezeit im Brennpunkt des Interesses und dauern an. In der Arbeitsgruppe „Reaktionstechnik und Katalyse“ wurden in der Zeit von 1984-1996 20 Dissertationen angefertigt.