



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119032180 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 26

(21) 申请号 202380033943.1

(22) 申请日 2023.04.14

(30) 优先权数据

FR2203535 2022.04.15 FR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.10.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/059802 2023.04.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/198897 FR 2023.10.19

(71) 申请人 法国特种经营公司

地址 法国里昂

(72) 发明人 L·加瑞尔 G·皮罗 C·大卫

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 邵红

(51) Int.Cl.

C12P 7/22 (2006.01)

C12P 7/24 (2006.01)

C12P 7/26 (2006.01)

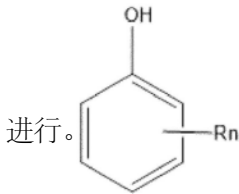
权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

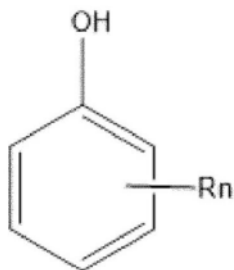
用于通过发酵制备具有式(I)的化合物的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种用于制备具有式(I)的化合物的方法,其中n在0与5之间,优选地在1与2之间;R可以相同或不同,其选自由以下组成的组:OH、OR₁、甲酰基、CO₂H、任选取代的包含1至6个碳原子的直链或支链烷基链、任选取代的包含1至6个碳原子的直链或支链烯基;R₁选自由以下组成的组:甲基、乙基、丙基和丁基,该方法包括步骤(a),其中在微生物存在的情况下通过生物转化将底物转化为具有式(I)的化合物,该方法的特征在于步骤(a)在非无菌,优选地非灭菌条件下



1. 一种用于制备具有式 (I) 的化合物的方法



式 (I)

其中 n 在0与5之间,优选地在1与2之间,

R 可以相同或不同,其选自由以下组成的组:OH、 OR_1 、甲酰基、 CO_2H 、任选取代的包含1至6个碳原子的直链或支链烷基链、任选取代的包含1至6个碳原子的直链或支链烯基链, R_1 选自由以下组成的组:甲基、乙基、丙基和丁基,

该方法包括步骤(a),其中在微生物存在的情况下通过生物转化将底物转化为具有式(I)的化合物,该方法的特征在于步骤(a)在非无菌条件下进行。

2. 一种用于制备具有式 (I) 的化合物的方法,其中步骤(a)在非灭菌条件下进行。

3. 如权利要求1和2中任一项所述的用于制备具有式 (I) 的化合物的方法,该方法的特征在于其中进行步骤(a)的反应器或发酵罐,以及任选地该反应器或发酵罐的各种进料管或出口管在其用于步骤(a)之前不是无菌的,优选地未被灭菌的。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的用于制备具有式 (I) 的化合物的方法,该方法的特征在于在步骤(a)期间使用的发酵底物和/或溶剂在其用于步骤(a)之前不是无菌的,优选地未被灭菌的。

5. 如前述权利要求中任一项所述的用于制备具有式 (I) 的化合物的方法,该方法的特征在于用于发酵的生物质的转移不在无菌条件下进行,优选地不在灭菌条件下进行。

6. 如前述权利要求中任一项所述的用于制备具有式 (I) 的化合物的方法,该方法的特征在于发酵底物的总浓度和具有式 (I) 的化合物的总浓度在0.1g/l与50g/l之间。

7. 如前述权利要求中任一项所述的用于制备具有式 (I) 的化合物的方法,该方法的特征在于在步骤(a)期间使用的一种或多种气体,优选地空气或氧气,在其用于步骤(a)之前不是无菌的,优选地未被灭菌的。

8. 如前述权利要求中任一项所述的用于制备具有式 (I) 的化合物的方法,该方法的特征在于将该发酵底物引入该反应器或发酵罐中,并且然后将该生物质引入该反应器中。

9. 如权利要求1至7中任一项所述的用于制备具有式 (I) 的化合物的方法,该方法的特征在于将该发酵底物引入含有该生物质的该反应器中。

10. 如前述权利要求中任一项所述的用于制备具有式 (I) 的化合物的方法,该方法进一步包括步骤(a0),其在步骤(a)之前培养微生物以便获得足够量的生物质。

11. 如前述权利要求中任一项所述的用于制备具有式 (I) 的化合物的方法,该方法进一步包括步骤(b),其纯化在步骤(a)结束时获得的该具有式 (I) 的化合物。

12. 如前述权利要求中任一项所述的用于制备具有式 (I) 的化合物的方法,其中该具有式 (I) 的化合物选自由香草醛和羟苯基丁酮组成的组。

用于通过发酵制备具有式(I)的化合物的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于制备具有式(I)的化合物的方法,该方法包括步骤(a),其中在微生物存在的情况下通过生物转化将底物转化为具有式(I)的化合物,该方法的特征在于步骤(a)在非无菌条件下,优选地在非灭菌条件下进行。

背景技术

[0002] 香草醛可以通过本领域技术人员已知的各种方法获得,并且值得注意地通过以下两种途径获得:

[0003] -基于生物技术方法的“天然”途径,尤其包括培养能够将发酵底物生物转化为香草醛的微生物。这样的其中发酵底物为阿魏酸的方法尤其从专利申请EP 0885968中已知。专利US 5017388描述了一种方法,其中发酵底物为丁香酚和/或异丁香酚。这些方法导致制备出被称为天然香草醛的香草醛。

[0004] -“合成”途径,其包括从愈创木酚开始并且不涉及微生物的常规化学反应。该方法导致制备出被称为合成香草醛的香草醛。

[0005] 最后,香草醛也可以经由“生物基”途径制备,其中香草醛衍生自木质素。特别地,可以提及文献US2745796、DE 1132113以及Azadbakht等人的International Journal of Biology and Biotechnology[国际生物与生物技术杂志],2004,第1卷,第4期,第535-537页的标题为“Preparation of lignin from wood dust as vanillin source and comparison of different extraction methods[由木粉制备木质素作为香草醛来源以及不同提取方法的比较]”的文章,或制备自天然来源的材料。可以特别提及文献W0 2019/020773。

[0006] 羟苯基丁酮还可以通过各种方法并且特别是通过如文献CN112391418中所述的生物转化方法获得。

[0007] 使得能够产生称为“天然”的香草醛或羟苯基丁酮的方法是在发酵罐中在灭菌条件下进行的。灭菌通常通过将蒸汽注入所用装置中持续通常超过20min的时间段来实现。试剂通常也是灭菌的,特别是通过穿过过滤膜进行。因此,这些方法实施起来繁琐且昂贵,并且需要可以灭菌的特定设备;这些方法的能源影响也非常高。

[0008] 本发明旨在提供一种用于制备具有式(I)的化合物的方法,该方法易于实施并且其生态和/或能源足迹得到改善。

发明内容

[0009] 本发明的第一主题涉及一种用于制备具有式(I)的化合物的方法,该方法包括步骤(a),其中在微生物存在的情况下通过生物转化将底物转化为具有式(I)的化合物,该方法的特征在于步骤(a)在非灭菌条件下进行。

具体实施方式

[0010] 在本发明的上下文中,并且除非另有说明,否则表述“在……与……之间”包括极限值。

[0011] 在本发明的上下文中,并且除非另有说明,否则微生物的生长是指其中所述微生物繁殖的过程。生长导致产生生物质。

[0012] 在本发明的上下文中,并且除非另有说明,否则术语“生物转化”是指其中微生物将底物转化为生物转化产物的生物技术过程。微生物可以是基因修饰的野生型菌株,其已经通过分子生物学获得或已经突变,特别是通过随机或定点诱变。

[0013] 在本发明的上下文中,并且除非另有说明,否则术语“在无菌条件下进行的方法”是指在不含任何微生物(microbe)和/或微生物(microorganism)的条件下进行的方法。

[0014] 在本发明的上下文中,并且除非另有说明,否则术语“在灭菌条件下进行的方法”是指在不含任何微生物(microbe)和/或微生物(microorganism)的条件下进行的方法,这些条件可能对能够将底物转化为具有式(I)的化合物的微生物有害,用于在本发明的方法的上下文中使用。对能够将底物转化为具有式(I)的化合物的微生物的有害影响可以通过所述底物转化为具有式(I)的化合物的转化程度来测量。

[0015] 在本发明的上下文中,并且除非另有说明,否则无菌或灭菌可以通过任何方法获得,特别是热、化学、机械或辐射方法,使得能够消除微生物(microbe)和/或微生物(microorganism)。可以对在根据本发明的方法中使用的流体、起始材料和/或装置进行无菌或灭菌。举例来说,可以特别提及以下方法:

[0016] -湿热灭菌或干热灭菌,通过将温度升高至足够的温度,随后将这一温度维持足够的时间段以消除微生物(microbe)和/或微生物(microorganism)来进行;举例来说,温度可以是121°C,随后将该温度维持在121°C持续足够的时间段以消除微生物,

[0017] -膜过滤或若干连续膜过滤,其最小截留直径去除任何微生物(microbe)和/或微生物(microorganism)。

[0018] 在本发明的上下文中,并且除非另有说明,否则术语“反应器”是指适用于进行化学反应的容器。在本发明的上下文中,反应器可以在已经被制成无菌的或灭菌的之后使用,或者在非无菌或灭菌的情况下使用。

[0019] 在本发明的上下文中,并且除非另有说明,否则术语“发酵”是指涉及微生物的任何生物反应,如细菌生长、生物转化、生物合成或生物催化。

[0020] 在本发明的上下文中,并且除非另有说明,否则术语“发酵罐”是指适用于进行发酵的反应器,例如生物反应器。在本发明的上下文中,发酵罐可以在已经被制成无菌的或灭菌的之后使用,或者在非无菌或灭菌的情况下使用。

[0021] 在本发明的上下文中,并且除非另有说明,否则通过生物转化方法获得的具有式(I)的化合物可以被称为天然具有式(I)的化合物。

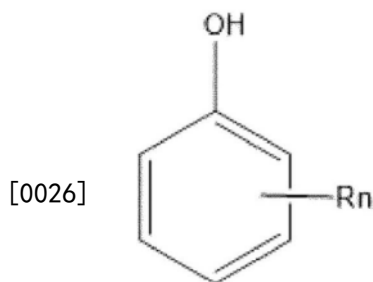
[0022] 在本发明的上下文中,并且除非另有说明,否则通过生物转化方法获得的羟苯基丁酮可以被称为天然羟苯基丁酮。

[0023] 在本发明的上下文中,并且除非另有说明,否则通过生物转化方法获得的香草醛可以被称为天然香草醛。

[0024] 本发明的第一方面涉及一种用于制备具有式(I)的化合物的方法,该方法包括步

骤(a),其中在微生物存在的情况下通过生物转化将底物转化为具有式(I)的化合物,该方法的特征在于步骤(a)在非灭菌条件下进行。

[0025] 在本发明的上下文中,具有式(I)的化合物具有以下式:



式(I)

[0027] 其中n在0与5之间,优选地在1与2之间,

[0028] R可以相同或不同,其选自由以下组成的组:OH、OR₁、甲酰基、CO₂H、任选取代的包含1至6个碳原子的直链或支链烷基链、任选取代的包含1至6个碳原子的直链或支链烯基链。

[0029] 根据特定的实施例,R₁选自由以下组成的组:甲基、乙基、丙基和丁基。

[0030] 根据特定的实施例,R选自由以下组成的组:甲酰基-CHO、OH、OMe、OEt、OPr、OBu、甲基、乙基、-(CH₂)₂-C(O)-CH₃、-CH=CH-C(O)-CH₃、-CH=CH-CO₂H、-CO₂H、-CH₂-OH。

[0031] 根据特定的实施例,具有式(I)的化合物选自香草醛和羟苯基丁酮。

[0032] 在本发明的上下文中,该微生物可以是能够通过适当底物的生物转化而形成具有式(I)的化合物的任何微生物。微生物,特别是细菌或真菌,可以是野生型微生物,该野生型微生物已经通过分子生物学进行基因修饰、或通过随机或定点诱变进行突变。

[0033] 优选地,微生物选自属于以下目的细菌:放线菌目(Actinomycetales)、柄杆菌目(Caulobacteriales)或假单胞菌目(Pseudomonadales),优选地属于以下科:链霉菌科(Streptomycetaceae)、假诺卡氏科(Pseudonocardiaceae)、微球菌科(Micrococcaceae)、柄杆菌科(Caulobacteraceae)或假单胞菌科(Pseudomonadaceae),非常优选地西唐氏链霉菌(*Streptomyces setonii*)、拟无枝酸菌属物种(*Amycolatopsis* sp.)、沙链霉菌(*Streptomyces psammoticus*)、嗜热黄拟无枝酸菌(*Amycolatopsis thermoflava*)、微球菌属物种(*Micrococcus* sp.)、西格尼斯柄细菌(*Caulobacter segnis*)、荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、或其突变体,甚至更优选地西唐氏链霉菌、拟无枝酸菌属物种、沙链霉菌。优选地,生物转化反应在以下可获得的菌株的存在下进行:编号ATCC39116、DSMZ 9991、DSMZ 9992、CCTCC 2015329、CCTCC 2011265、IMI 390106或Zy1 926的菌株或其突变体,优选地编号ATCC39116、DSMZ 9991、DSMZ 9992、CCTCC 2015329、IMI 390106或Zy1 926的菌株或其突变体以及非常优选地编号ATCC39116、DSMZ 9991、DSMZ 9992、CCTCC 2015329、IMI 390106或Zy1 926的菌株。根据另一个实施例,微生物可以选自基因修饰的微生物,这些微生物属于以下科:酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)、大肠杆菌(*E.coli*)、谷氨酸棒状杆菌(*Corynebacterium glutamicum*)。

[0034] 在本发明的上下文中使用的微生物还可以是如在WO 2014/102368、WO 2016/001203或EP 2721148中描述的菌株。

[0035] 根据另一个实施例,微生物选自属于以下属的真菌:曲霉属(*Aspergillus*)、密孔菌属(*Pycnoporus*)、青霉属(*Penicillium*),优选地属于以下科:琉球曲霉(*Aspergillus luchuensis*)、黑曲霉(*Aspergillus niger*)、朱红密孔菌(*Pycnoporus cinnabarinus*)、卡门柏青霉(*Penicillium camamberti*)。

[0036] 在本发明的上下文中,底物可以通过生物转化转化为具有式(I)的化合物。

[0037] 在本发明的上下文中,底物可以通过生物转化转化为羟苯基丁酮。底物通常选自由以下组成的组:对香豆酸和对羟基亚苄基丙酮。

[0038] 在本发明的上下文中,底物可以通过生物转化转化为香草醛。底物通常选自由以下组成的组:葡萄糖、阿魏酸、丁香酚、异丁香酚、香豆酸、咖啡酸、L-酪氨酸、香草酸和4-乙炔基愈创木酚,优选地选自葡萄糖、阿魏酸和丁香酚。

[0039] 在本发明的上下文中,该方法的步骤(a)是在非无菌,优选地非灭菌条件下进行的。在本发明的上下文中,表述“步骤(a)是在非无菌,优选地非灭菌条件下进行的”表示其中进行步骤(a)的反应器或发酵罐,以及任选地该反应器或发酵罐的各种进料管或出口管在其用于步骤(a)之前不是无菌的,优选地未被灭菌的。在本发明的上下文中,表述“步骤(a)是在非无菌,优选地非灭菌条件下进行的”表示用于步骤(a)的发酵底物和/或溶剂在其用于步骤(a)之前不是无菌的,优选地未被灭菌的。在本发明的上下文中,表述“步骤(a)是在非无菌,优选地非灭菌条件下进行的”表示用于发酵的生物质的转化不是无菌地进行的,优选地不是灭菌地进行的。在本发明的上下文中,表述“步骤(a)是在非无菌,优选地非灭菌条件下进行的”表示在步骤(a)期间使用的一种或多种气体,特别是空气或氧气在其用于步骤(a)之前不是无菌的,优选地未被灭菌的。

[0040] 特别有利的是,在生物转化步骤(a)期间使用的设备、试剂和空气或氧气不是无菌的,优选地不是灭菌的,特别是因其能够使用更简单的设备。生物转化方法的能源成本也得到改善。实际上,不是无菌(优选地灭菌)减少了蒸汽消耗并且减少了该过程的碳足迹。

[0041] 在本发明的上下文中,步骤(a)可以分批地或以补料分批模式进行。根据另一个实施例,步骤(a)可以连续进行。步骤(a)还可以在串联的完全搅拌的反应器级联中进行。

[0042] 根据特定的实施例,将发酵底物引入反应器或发酵罐中。然后将生物质引入该反应器中。

[0043] 根据另一个特定的实施例,将发酵底物引入含有生物质的反应器中。

[0044] 有利地,发酵底物的总浓度和具有式(I)的化合物的总浓度是在0.1g/l与50g/l之间。根据特定的实施例,发酵底物的总浓度和具有式(I)的化合物的总浓度在0.1g/l与25g/l之间、优选地在0.2g/l与20g/l之间。根据另一个特定的实施例,发酵底物的总浓度和具有式(I)的化合物的总浓度在10g/l与50g/l之间、优选地在12g/l与40g/l之间、非常优选地在15g/l与35g/l之间。

[0045] 在步骤(a)期间控制pH并且在7与9之间。该pH可以任选地通过添加碱或酸来调节。

[0046] 步骤(a)通常在25°C与50°C之间、优选地在28°C与45°C之间的温度下进行。步骤(a)通常在搅拌下进行。步骤(a)通常在空气或氧气下进行。在本发明的上下文中,控制和任选地调节在步骤(a)期间的pO₂。本领域技术人员将能够调节在步骤(a)期间的pO₂以满足微生物的需要,该微生物能够将底物转化为具有式(I)的化合物、优选地转化为香草醛或羟苯基丁酮、非常优选地转化为香草醛,用于在本发明的上下文中使用。举例来说,pO₂可以在

1%与99%之间、优选地10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%数量级。pO₂对应于生物转化培养基中的溶氧浓度,相对于在饱和时不含生物质情况下的溶氧浓度。pO₂可以特别地用Hamilton Oxyferm FDA VP 22502传感器进行测量。

[0047] 有利地,本发明的方法不仅由于其能源消耗的减少是更可持续的,同时使得有可能获得至少与需要无菌或灭菌的方法获得的产率等同的具有式(I)的化合物的产率。

[0048] 通常,生物转化步骤(a)之前是步骤(a0),在步骤(a0)期间培养微生物以获得足够量的生物质。然后可以在根据本发明的生物转化过程中使用该生物质。

[0049] 细菌的培养通常是在营养元素的存在下在水性培养基中进行的。通常,培养基包含碳源、有机或无机氮源、无机盐和生长因子。本领域技术人员将能够调节培养基的组成以满足微生物的需要,该微生物能够将底物转化为具有式(I)的化合物,用于在本发明的方法的上下文中使用。

[0050] 碳源的浓度通常在5与50g·l⁻¹之间、优选地在20与34g·l⁻¹之间。氮源(如酵母提取物)和生长因子通常以在2与20g·l⁻¹之间、优选在5与10g·l⁻¹之间的浓度添加。此外,镁离子(如硫酸镁)可以以在0.1与5g·l⁻¹之间、优选地在0.5与1g·l⁻¹之间的浓度添加。通常,培养的pH是在3与9之间、特别是在4与8之间,并且非常优选地在6与8之间。通常,培养的温度在10°C与55°C之间、特别优选地在30°C至50°C的范围内,并且非常优选地在35°C与45°C之间。

[0051] 培养期通常持续在15分钟与80小时之间、优选地在1小时与50小时之间,并且非常优选地在5小时与40小时之间。培养期的持续时间是可变的,并且可以根据能够将底物转化为具有式(I)的化合物的微生物进行调节,用于在本发明的上下文中使用。举例来说,培养期可以持续直到碳源(通常是葡萄糖)几乎完全消耗为止,优选地使得碳源的浓度小于或等于15g·l⁻¹、优选地小于或等于5g·l⁻¹、非常优选地小于或等于3g·l⁻¹。根据另一个实施例,培养期可以持续直到已经消耗了在步骤(a0)开始时引入的碳源的10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%。

[0052] 步骤(a0)通常是在无菌、优选地灭菌条件下在发酵罐中进行的。

[0053] 在本发明的上下文中,步骤(a)之后可以是纯化所获得的具有式(I)的化合物的步骤(b)。通常,纯化包括第一步骤,其中分离发酵汁与生物质。

[0054] 在步骤(a)结束时获得的具有式(I)的化合物的纯化可以特别地通过液/液萃取,通过蒸馏,通过结晶,通过在刮膜蒸发器、降膜蒸发器、在分区蒸发器中蒸发和/或通过汽提来进行。纳米过滤和超滤步骤也可以作为纯化步骤(b)的一部分进行。

[0055] 在步骤(a)结束时获得的香草醛的纯化可以特别地通过液/液萃取,通过蒸馏,通过结晶,通过在刮膜蒸发器、降膜蒸发器、在分区蒸发器中蒸发和/或通过汽提来进行。纳米过滤和超滤步骤也可以作为纯化步骤(b)的一部分进行。举例来说,纯化过程可以根据WO 2013/087795、WO 2014/114590、WO 2018/146210、WO 2021/019005中描述的方法进行。

[0056] 根据另一个实施例,可以通过香草醛分离装置从发酵罐中连续提取香草醛。举例来说,纯化过程可以根据WO 2017/025339中描述的方法进行。不特别限制关于香草醛分离装置的选择。优选地,香草醛分离装置是膜过滤装置。这种类型的装置使得有可能从发酵汁中回收含有微生物的滞留物和不含微生物的滤液。香草醛分离装置还可以从提取的发酵汁中选择性提取香草醛。

[0057] 本发明还涉及一种具有式(I)的化合物、优选地香草醛或羟苯基丁酮,该化合物可

以根据本发明的方法获得。最后,本发明涉及根据本发明获得的具有式(I)的化合物、优选地香草醛或羟苯基丁酮作为人和动物食品或药学领域中的调味剂、或作为化妆品工业、香水业和清洁剂中的香料的用途。

[0058] 实例

[0059] 实例1:培养

[0060] 在文件W0 2017/025339中所述的条件下培养西唐氏链霉菌ATCC 39116菌株。

[0061] 实例2和3:根据本发明的生物转化方法和对比方法

[0062] 使用根据实例1制备的含有生物质的生长培养基。

[0063] 通过添加30mol %氢氧化钠将生长培养基的pH调节至8.4并且在搅拌和通气下保持恒定。

[0064] 制备含有阿魏酸、30mol %氢氧化钠和水的溶液。然后将该溶液添加到含有生物质的发酵罐或反应器中。

[0065] 条件

[0066] 表1

[0067]		实例 2-对比- (根据 EP 0885968)	实例 3
	用于步骤 (a) 的装置的类型	发酵罐	反应器
	用于步骤 (a) 的装置的灭菌	是	否
	底物的灭菌	是	否
	空气的灭菌	是	否

[0068] 获得了以下生物转化结果:

[0069] 表2

[0070]		实例 2-对比- (根据 EP 0885968)	实例 3
	香草醛浓度 (g/l)	13.9	15.4
	底物转化率 (%)	99.0	99.6
	与实例 2 相比蒸汽消耗减少%	-	100%

[0071] 实例4和5:根据本发明的生物转化方法和对比方法

[0072] 使用根据实例1制备的含有生物质的生长培养基。

[0073] 将培养基的pH调节至8.4并且引入香豆酸溶液以获得在5与50g/l之间的最终浓度。将反应介质在37°C和170rpm下保持24小时。在生物转化24小时后,通过离心去除生物质,并滤出上清液并且通过HPLC进行分析。4-羟基苯甲醛是以与根据实例4和5的相同的比

例获得的。

[0074] 条件

[0075] 表3

[0076]		实例 4-对比	实例 5
	用于步骤 (a) 的装置的类型	发酵罐	反应器
[0077]	用于步骤 (a) 的装置的灭菌	是	否
	底物的灭菌	是	否
	空气的灭菌	是	否

[0078] 实例6和7:根据本发明的生物转化方法和对比方法

[0079] 使用根据实例1制备的含有生物质的生长培养基。

[0080] 将4-羟基亚苄基丙酮在如实例1所述的生长期后获得的培养基中混合。将混合物在30℃下在搅拌(200rpm)下孵育72小时。

[0081] 在生物转化72h后,通过离心去除生物质,并滤出上清液并且通过HPLC进行分析。羟苯基丁酮是以与根据实例6和7的相同的比例获得的。

[0082] 条件

[0083] 表4

[0084]		实例 6-对比	实例 7
	用于步骤 (a) 的装置的类型	发酵罐	反应器
	用于步骤 (a) 的装置的灭菌	是	否
	底物的灭菌	是	否
	空气的灭菌	是	否

[0085] 因此,就香草醛浓度或用于制备4-羟基苯甲醛和羟苯基丁酮的对比实例4和6而言,根据本发明的方法使得有可能获得至少与根据对比实例2的方法一样好的结果。

[0086] 表2的结果表明,根据本发明的方法是特别有利的,因为它使得有可能特别减少该方法的蒸汽消耗并且通过不需要对该方法中涉及的材料进行灭菌来简化处理。获得这些结果,同时保持生物转化步骤(a)的产率。