

Darstellung von (+)-(*S*)-3-Hydroxybuttersäureethylester

Chemikalien

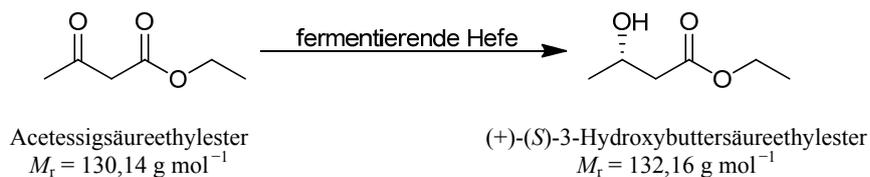
Tab. 1 Chemikalien. – Edukte und Hilfsstoffe.

25,0 g (0,192 mol) Acetessigsäureethylester	R: – S: – F: – [141-97-9]	$K_p = 178-183\text{ °C}$ $d_4^{20} = 1,029\text{ g mL}^{-1}$ $n_D^{20} = 1,419$ $M_r = 130,14\text{ g mol}^{-1}$
300,0 g Saccharose	R: – S: – F: 3 [57-50-1]	$M_r = 342,30\text{ g mol}^{-1}$
100,0 g Bäckerhefe	R: – S: – F: –	
Diethylether	R: 12, 19, 22, 66, 67 S: 9, 16, 29, 33 F: – [60-29-7]	$K_p = 34-36\text{ °C}$ $d_4^{20} = 0,714\text{ g mL}^{-1}$ $n_D^{20} = 1,353$ $M_r = 74,12\text{ g mol}^{-1}$

Tab. 2 Chemikalien. – Produkt.

(+)-(<i>S</i>)-3-Hydroxybuttersäureethylester	R: – S: 23, 24/25 F: 3 [56816-01-4]	$K_p = 180-182\text{ °C}$ $d_4^{20} = 1,012\text{ g mL}^{-1}$ $n_D^{20} = 1,421$ $M_r = 132,16\text{ g mol}^{-1}$
---	--	--

Reaktionsgleichung



Theorie und Reaktionsmechanismus

Bei der Umsetzung von Acetessigsäureethylester zu (*S*)-3-Hydroxybuttersäureethylester handelt es sich um eine stereoselektive Reduktion, welche durch natürlich vorkommende Enzyme, so genannte Dehydrogenasen, katalysiert werden kann (Abb. 1). Die Dehydrogenasen gehören zur Gruppe der Oxidoreduktasen und katalysieren den Transfer von Wasserstoff von einem Substrat auf ein anderes. Dazu benötigen sie Coenzyme, meistens Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) oder Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADP), die jeweils in der reduzierten Form als Wasserstoff-Donator und in der oxidierten Form als Wasserstoff-Akzeptor fungieren.



Abb. 1 Reduktion und Oxidation von Carbonyl-Verbindungen durch Coenzym-abhängige Dehydrogenasen.

Dehydrogenasen können zwischen diastereotopen und enantiotopen Seiten von Carbonyl-Gruppen unterschieden und deshalb zur kinetischen Racematspaltung von Ketonen und zur Darstellung chiraler nichtracemischer Alkohole aus prostereogenen Ketonen genutzt werden. Die Carbonyl-Gruppe eines Ketons mit zwei unterschiedlichen Substituenten kann durch den sich bildenden Enzym-Coenzym-Komplex von zwei verschiedenen Seiten angegriffen werden. Gemäß der Regel von PRELOG erfolgt der Angriff von der *Re*-Seite und es entsteht der *S*-Alkohol, wenn der Rest R_1 in Abbildung 2 kleiner ist als der Rest R_2 . Der Enzym-Coenzym-Komplex ist meist so orientiert, dass das *Re*-Wasserstoffatom des 1,4-Dihydropyridinrestes vom NADH oder NADPH übertragen wird.

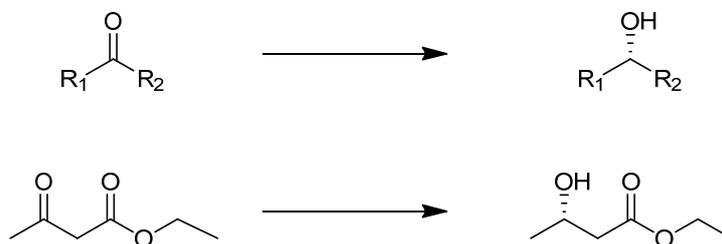


Abb. 2 PRELOG-Regel für die Reduktion von Ketonen mit Alkoholdehydrogenasen.

Anstelle isolierter Enzyme lassen sich auch ganze fermentierende oder ruhende Zellen zur Reduktion von Carbonyl-Verbindungen nutzen, z. B. Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*). Vorteile des Zelleinsatzes sind die geringen Kosten, der Verzicht auf eine gesonderte Cofaktor-Generierung und ein breites von den Zellen akzeptiertes Spektrum an Substanzen. Als nachteilig erweisen sich die in den Zellen vorhandenen weiteren Enzyme, die Nebenreaktionen katalysieren, die geringe Produktivität und die im Verhältnis zur Produktmenge große Biomasse der Organismen.

Versuchsdurchführung

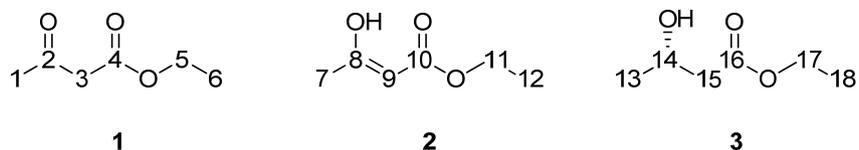
In einem 2 L-Dreihalskolben mit mechanischem Rührer, Blasenähler und Thermometer werden 100 g Bäckerhefe bei 35 °C in einer Lösung aus etwa 150 g Saccharose in 0,8 L Leitungswasser aufgeschlämmt. Die Mischung wird 1 h bei 30 °C gerührt. Anschließend gibt man 10,0 g Acetessigsäureethylester zu und lässt 1 d bei Raumtemperatur rühren. Danach setzt man eine 35 °C warme Lösung aus etwa 150 g Saccharose und 15,0 g Acetessigsäureethylester in 0,8 L Leitungswasser zu und lässt 3 d bei Raumtemperatur rühren. Es wird nach Zugabe von 40 g Celite® über einen BÜCHNER-Trichter abfiltriert und der Filtrückstand mit Wasser (etwa 400 mL) gewaschen. Das Filtrat wird mit Natriumchlorid gesättigt und mit Diethylether (4 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird bei etwa 2700 Pa über eine VIGREUX-Kolonnen fraktioniert.

Auswertung

Aufgrund des gleichen Siedebereichs von Edukt und Produkt sowie deren chemischen Ähnlichkeit ist eine destillative oder extraktive Produktisolierung nicht möglich. Der Produktanteil im destillativ gewonnenen Gemisch, bestehend aus Produkt **3**, Edukt **1** und dessen Tautomeren **2**, kann durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt werden. Dazu erfolgt ein Vergleich der Integrale der Methyl-Gruppen 1 und 13 (s. u.).

Tab. 3 Auswertung. – Produktausbeute und Produkteigenschaften.

theoretische Ausbeute:	25,4 g	(0,192 mol)
Literaturausbeute [1]:	16,2 g	(0,123 mol, 64 % der Theorie)
experimentelle Rohausbeute:	17,9 g	(0,135 mol, 70,5 % der Theorie, 110,5 % der Literatur)
Reinheit gemäß $^1\text{H-NMR}$:	62,5 %	(0,085 mol, 44,1 % der Theorie, 69,1 % der Literatur)
Literaturbrechungsindex [1], n_D^{20} :	1,421	
experimenteller Brechungsindex, n_D^{20} :	1,420	
Literatursiedepunkt [1], Kp_{760} :	180-182 °C	
experimenteller Siedepunkt, Kp_{20} :	80-83 °C	



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3 , TMS):

δ (in ppm) = 1,23 (d, $^3J=6,32$ Hz, 3H, H-13), 1,28 (tr, $^3J=7,15$ Hz, 3H, H-18), 1,29 (tr, $^3J=7,15$ Hz, 3H, H-6), 2,28 (s, 3H, H-1), 2,42 (dd, $^2J=16,21$ Hz, $^3J=8,52$ Hz, 1H, H-15a), 2,49 (dd, $^2J=16,48$ Hz, $^3J=3,85$ Hz, 1H, H-15b), 3,45 (s, 2H, H-3), 4,18 (q, $^3J=7,15$ Hz, 2H, H-5), 4,21 (q, $^3J=7,15$ Hz, 2H, H-17), 4,21 (q, $^3J=6,32$ Hz, 1H, H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ (in ppm) = 14,08 (C-6), 14,16 (C-18), 14,25 (C-12), 21,16 (C-7), 22,43 (C-13), 30,09 (C-1), 42,78 (C-15), 50,07 (C-3), 59,84 (C-11), 60,58 (C-17), 61,32 (C-5), 64,18 (C-14), 89,66 (C-9), 166,93 (C-4), 172,67 (C-16), 200,41 (C-2).

Literatur

- [1] T. Eicher, L. F. Tietze, *Reaktionen und Synthesen*, Wiley-VCH, Weinheim, **1991**, 402-403.
[2] F. Theil, *Enzyme in der organischen Synthese*, Spektrum Akad. Vlg, Heidelberg, **1997**, 133.