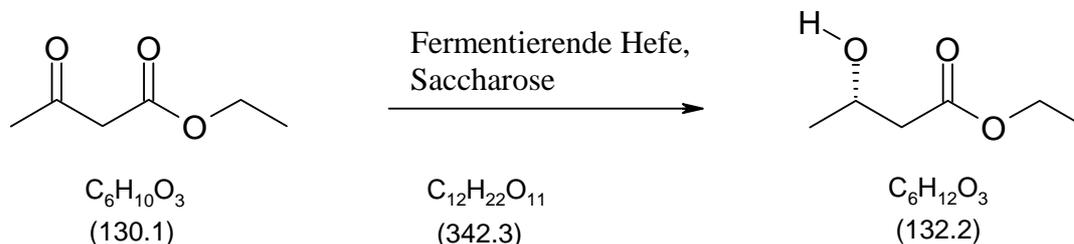


## 4022 Synthese von (S)-(+)-3-Hydroxybuttersäureethylester



### Klassifizierung

#### Reaktionstypen und Stoffklassen

Stereoselektive Reduktion

Keton, Alkohol, Enzym, Naturstoff

#### Arbeitsmethoden

Rühren mit KPG-Rührer, Rühren mit Magnetrührer, Zutropfen mit Tropftrichter, Extrahieren, Abrotieren, Abfiltrieren, Destillieren unter vermindertem Druck, Destillieren über eine Kolonne, Vakuumpumpe, Heizen mit Ölbad

Bei 10 mmol Ansatz:

Rühren nur mit Magnetrührer

### Versuchsvorschrift (Ansatzgröße 10 mmol)

#### Geräte

250 mL Dreihalskolben, Blasenähler, Innenthermometer, heizbarer Magnetrührer, Magnetrührstab, Tropftrichter mit Druckausgleich, Absaugflasche, Büchnertrichter ( $\varnothing = 5.5$  cm), Blaubandfilter, Perforator, Scheidetrichter, Rotationsverdampfer, 8 cm Vigreux-Kolonnen oder Füllkörperkolonne, Destillationsapparatur, Vakuumpumpe, Ölbad

#### Chemikalien

Bäckerhefe (Frischhefe, Deutsche Hefe Werke)	10 g
D(+)-Saccharose (Rohrzucker) (Schmp. 169-170 °C)	16.3 g (47.5 mmol)
Acetessigsäureethylester (Sdp. 180 °C)	1.30 g (1.26 mL, 10.0 mmol)
Diethylether (Sdp. 35 °C)	80 mL
Kieselgur (Celite 545)	5 g

#### Durchführung der Reaktion

Die Reaktionsapparatur besteht aus einem 250 mL Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Innenthermometer und Tropftrichter mit Druckausgleich, der mit einem mit Paraffinöl gefüllten Blasenähler versehen ist. Eine auf 30 °C erwärmte Lösung von 9.76 g (28.5 mmol) Saccharose in 52 mL frischem Leitungswasser wird in dem Kolben vorgelegt, und darin werden 10 g Hefe unter mäßigem Rühren suspendiert. Wenn die Fermentation der Hefe

einsetzt, erkennbar an der stetigen CO<sub>2</sub>-Entwicklung (etwa nach einer Stunde), werden 0.65 g (0.63 mL, 5.0 mmol) Acetessigsäureethylester zugetropft und das Reaktionsgemisch für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine auf 40 °C erwärmte Lösung von 6.50 g (19.0 mmol) Saccharose in 33 mL Leitungswasser zugesetzt und eine Stunde weitergerührt. Nach Zutropfen von 0.65 g (0.63 mL, 5.0 mmol) Acetessigsäureethylester wird die Suspension weitere 2 Tage bei Raumtemperatur leicht gerührt.

### Aufarbeitung

Nach Filtration über einen Büchnertrichter ( $\varnothing = 5.5$  cm, Blaubandfilter), auf dem ca. 5 g Celite gleichmäßig verteilt sind, wird das Filtrat in einem Perforator mit 80 mL Diethylether 24 Stunden lang extrahiert. Man trennt die wässrige Phase ab, von der organischen Phase wird das Lösungsmittel bei 40 °C abrotiert. Es bleibt ein flüssiger Rückstand als Rohprodukt.

Rohausbeute: 1.01 g

Das Rohprodukt wird im Vakuum über eine Mikro-Füllkörper-Kolonne fraktionierend destilliert.

Ausbeute: 0.800 g (6.05 mmol, 61%); Kopftemperatur 73-74 °C (18 hPa), Ölbadtemperatur 150 °C), farblose Flüssigkeit;  $n_D^{20} = 1.4150$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$  (EtOH,  $c = 1$ ),  $+38.5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1$ )

### Anmerkungen

Die Zugabe des Substrats soll erst nach Einsetzen der Fermentation der Hefe erfolgen. Dies ist durch die stetige CO<sub>2</sub>-Entwicklung im Blasenähler zu erkennen. Die zweite Substratzugabe kann auch einen Tag später als angegeben erfolgen. Die Fermentation kann bei niedrigen Raumtemperaturen länger dauern als angegeben. Auf vollständigen Umsatz ist zu achten, da dies die destillative Aufarbeitung erleichtert.

Die Ausbeute kann gesteigert werden, wenn die abfiltrierte Hefe nochmals in wenig Wasser suspendiert wird. Wenn sich die Hefe abgesetzt hat, kann die überstehende Suspension filtriert und das Filtrat mit den übrigen Filtraten vereinigt und extrahiert werden.

### Abfallbehandlung

#### Recycling

Der abrotierte Diethylether wird gesammelt und redestilliert.

#### Entsorgung

Abfall	Entsorgung
Filterrückstand	Feststoffabfall, quecksilberfrei
Destillationsrückstand	Lösungsmittel, halogenfrei

### Zeitbedarf

5 Stunden, davon 1 Stunde für das Abfiltrieren

Zusätzlich 3 Tage Rühren und 24 Stunden Extrahieren

### Unterbrechungsmöglichkeit

Vor dem Destillieren

## Schwierigkeitsgrad

Mittel

## Versuchsvorschrift (Ansatzgröße 100 mmol)

### Geräte

2 L Dreihalskolben, Blasenähler, Innenthermometer, KPG-Rührer, heizbarer Magnetprüher, Magnetprührstab, Tropftrichter mit Druckausgleich, Büchnertrichter ( $\varnothing = 9.5$  cm), Blaubandfilter, Absaugflasche, Perforator, Scheidetrichter, Rotationsverdampfer, 8 cm Vigreux-Kolonne oder Füllkörperkolonne, Destillationsapparatur, Vakuumpumpe, Ölbad

### Chemikalien

Bäckerhefe (Frischhefe, Deutsche Hefe Werke)	100 g
D-(+)-Saccharose (Rohrzucker) (Schmp. 169-170 °C)	163 g (475 mmol)
Acetessigsäureethylester (Sdp. 180 °C)	13.0 g (12.6 mL, 100 mmol)
Diethylether (Sdp. 35 °C)	400 mL
Kieselgur (Celite 545)	40 g

### Durchführung der Reaktion

Die Reaktionsapparatur besteht aus einem 2 L Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Innenthermometer und Tropftrichter mit Druckausgleich, der mit einem mit Paraffinöl gefüllten Blasenähler versehen ist. Eine auf 30 °C erwärmte Lösung von 97.6 g (285 mmol) Saccharose in 520 mL frischem Leitungswasser wird in dem Kolben vorgelegt und darin werden 100 g Hefe unter mäßigem Rühren suspendiert. Wenn die Fermentation der Hefe einsetzt, erkennbar an der stetigen CO<sub>2</sub>-Entwicklung (etwa nach einer Stunde), werden 6.50 g (6.30 mL, 50.0 mmol) Acetessigsäureethylester zugetropft und das Reaktionsgemisch für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine auf 40 °C erwärmte Lösung von 65.0 g (190 mmol) Saccharose in 325 mL Leitungswasser zugesetzt und eine Stunde weitergerührt. Nach Zutropfen von 6.50 g (6.30 mL, 50.0 mmol) Acetessigsäureethylester wird die Suspension weitere 2 Tage bei Raumtemperatur leicht gerührt.

### Aufarbeitung

Zur Aufarbeitung wird in zwei Chargen über einen Büchnertrichter ( $\varnothing = 9.5$  cm, Blaubandfilter), auf dem jeweils ca. 20 g Celite gleichmäßig verteilt sind, abfiltriert (es ist von Vorteil, die Hefesuspension vor der Filtration sedimentieren zu lassen). Das Filtrat wird in einem Perforator mit 400 mL Diethylether 24 Stunden lang extrahiert. Man trennt die wässrige Phase ab, von der organischen Phase wird das Lösungsmittel bei 40 °C abrotiert. Es bleibt ein flüssiger Rückstand als Rohprodukt. Rohausbeute: 10.2 g

Das Rohprodukt wird im Vakuum über eine Vigreux- oder Füllkörper-Kolonne fraktionierend destilliert.

Ausbeute: 8.26 g (62.5 mmol, 63%); Kopftemperatur: 73-74 °C (18 hPa), Ölbadtemperatur 150 °C), farblose Flüssigkeit;  $n_D^{20} = 1.4149$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$  (EtOH,  $c = 1$ ),  $+38.8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1$ )

**Anmerkungen**

Die Zugabe des Substrats soll erst nach Einsetzen der Fermentation der Hefe erfolgen. Dies ist durch die stetige CO<sub>2</sub>-Entwicklung (Blasenzähler) zu erkennen. Die zweite Substratzugabe kann auch einen Tag später als angegeben erfolgen. Die Fermentation kann bei niedrigen Raumtemperaturen länger dauern als angegeben. Auf vollständigen Umsatz ist zu achten, da dies die destillative Aufarbeitung erleichtert.

Die Ausbeute kann gesteigert werden, wenn die abfiltrierte Hefe nochmals in wenig Wasser suspendiert wird. Nach Sedimentation der Hefe kann die überstehende Suspension filtriert werden und das Filtrat mit den übrigen Filtraten vereinigt und extrahiert werden.

**Abfallbehandlung****Recycling**

Der abrotierte Diethylether wird gesammelt und redestilliert.

**Entsorgung**

Abfall	Entsorgung
Filtrerrückstand	Feststoffabfall, quecksilberfrei
Destillationsrückstand	Lösungsmittel, halogenfrei

**Zeitbedarf**

8 Stunden, davon 4 Stunden für das Abfiltrieren  
Zusätzlich 3 Tage Rühren und 24 Stunden Extrahieren

**Unterbrechungsmöglichkeit**

Vor dem Destillieren

**Schwierigkeitsgrad**

Mittel

**Analytik****Reaktionskontrolle mit DC**

DC-Bedingungen:

Trägermaterial: DC-Aluminiumfolie (Kieselgel 60)

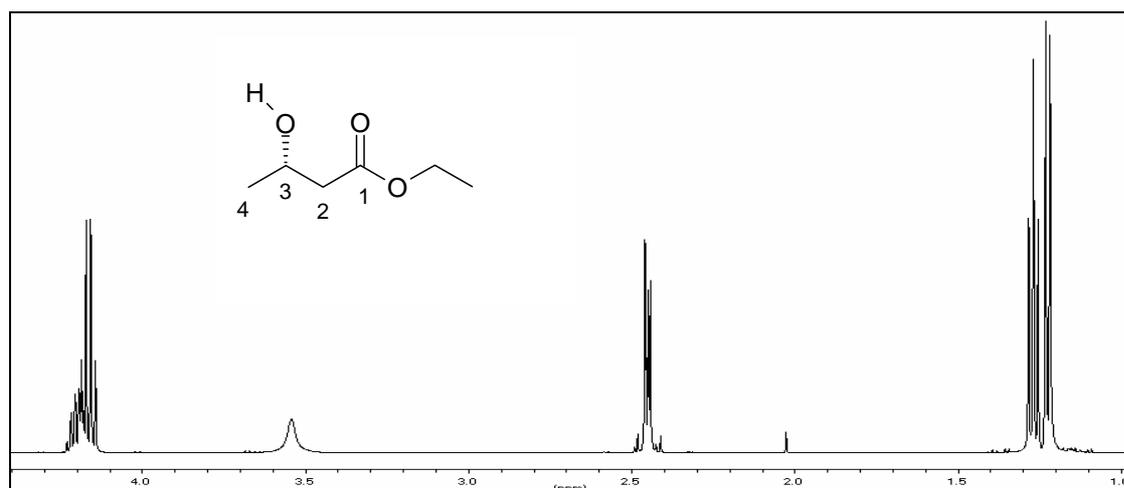
Laufmittel: *n*-Hexan : Diethylether = 2:1

Sichtbarmachung: Nachdem das Laufmittel verdunstet ist, wird das Chromatogramm in eine 2%ige Ninhydrinlösung getaucht und anschließend mit einem Heißluftföhn getrocknet. Die Substanzen erscheinen als rot-violette Flecken

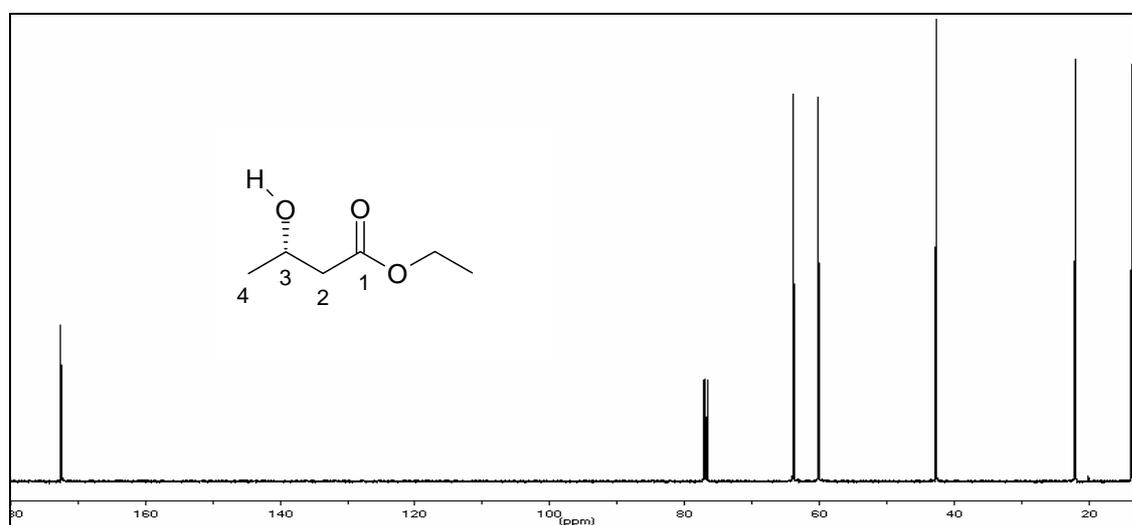
R<sub>f</sub> (Produkt) 0.14

R<sub>f</sub> (Acetessigsäureethylester) 0.52

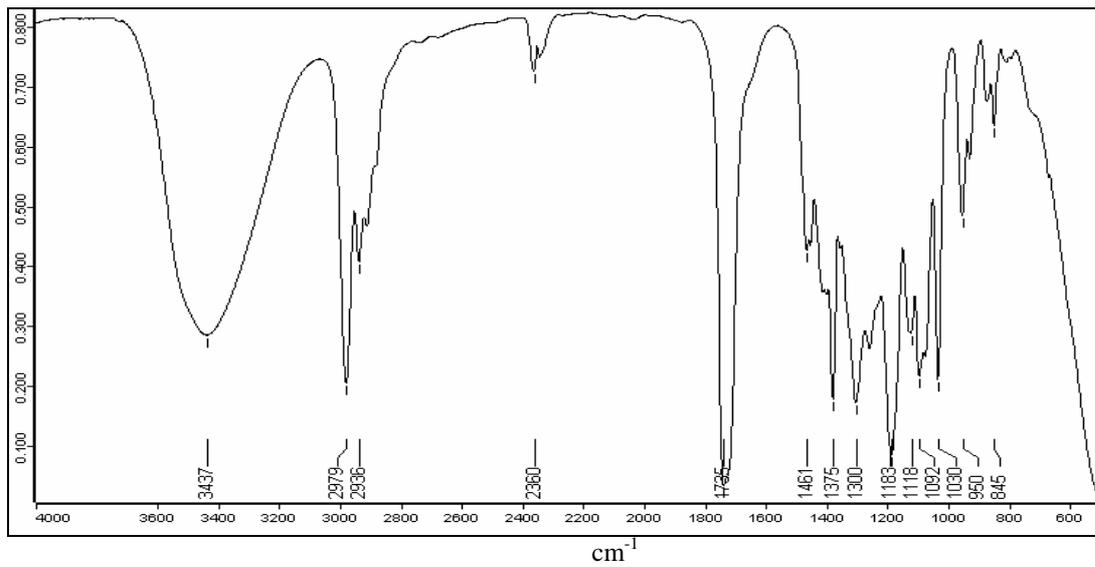


**<sup>1</sup>H NMR-Spektrum vom Reinprodukt (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

$\delta$ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
1.23	d	3	4-H
1.27	t	3	O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
2.46	m	2	2-H
3.55	s	1	OH
4.16	q	2	O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4.15 - 4.23	m	1	3-H

**<sup>13</sup>C NMR-Spektrum vom Reinprodukt (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

$\delta$ (ppm)	Zuordnung
13.8	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
22.3	C-4
42.8	C-2
60.3	O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
64.0	C-3
172.4	C-1
76.5-77.5	Lsgm.

**IR-Spektrum vom Reinprodukt (Film)**

Wellenzahl (cm <sup>-1</sup> )	Zuordnung
3437	O-H-Valenz
2979, 2936	C-H-Valenz, Alkan
1735	C=O-Valenz, Ester