

Chem. Ber. 115, 1607–1616 (1982)

Chirale Lactole, III¹⁾

Eine enantioselektive Alkylierung der Mercaptoessigsäure

Christian R. Noe

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien,
Getreidemarkt 9, A-1060 Wien

Eingegangen am 1. September 1981

Die enantioselektive Alkylierung von Mercaptoessigsäure (**2**) über das Thioacetal **3** wird beschrieben. Bei der Methylierung wurden 54% Enantiomerenüberschuß (EE), bei der Ethylierung 60% EE zugunsten der (*R*)-Form beobachtet. Durch Veresterung der diastereomeren Säuren **7** und anschließende Säulenchromatographie gelang die Entfernung des bei der asymmetrischen Alkylierung in geringen Mengen gebildeten (*S*)-Diastereomeren. Durch Methanolyse von **7** und **8** wurden die optisch aktiven Säuren **9** bzw. das Methylacetal **6** erhalten, welches sich mit **2** wieder zum Thioacetal **3** umsetzen ließ. Überlegungen über den Mechanismus dieser asymmetrischen Alkylierung werden angestellt.

Chiral Lactols, III¹⁾

An Enantioselective Alkylation of Mercaptoacetic Acid

The enantioselective alkylation of mercaptoacetic acid (**2**) via the thioacetal **3** is described. The enantiomeric excess (e. e.) observed was 54% in the methylation and 60% in the ethylation reaction in favour of the (*R*)-form. The (*S*)-diastereomer was formed only in minor amounts during alkylation and could be removed by esterification of the diastereomeric acids **7** and subsequent column chromatography. Methanolysis of **7** and **8** yielded the optically active acids **9** and the methyl acetal **6**, respectively, which reacted with **2** to reform the thioacetal **3**. Considerations are made on the mechanism of this asymmetric alkylation.

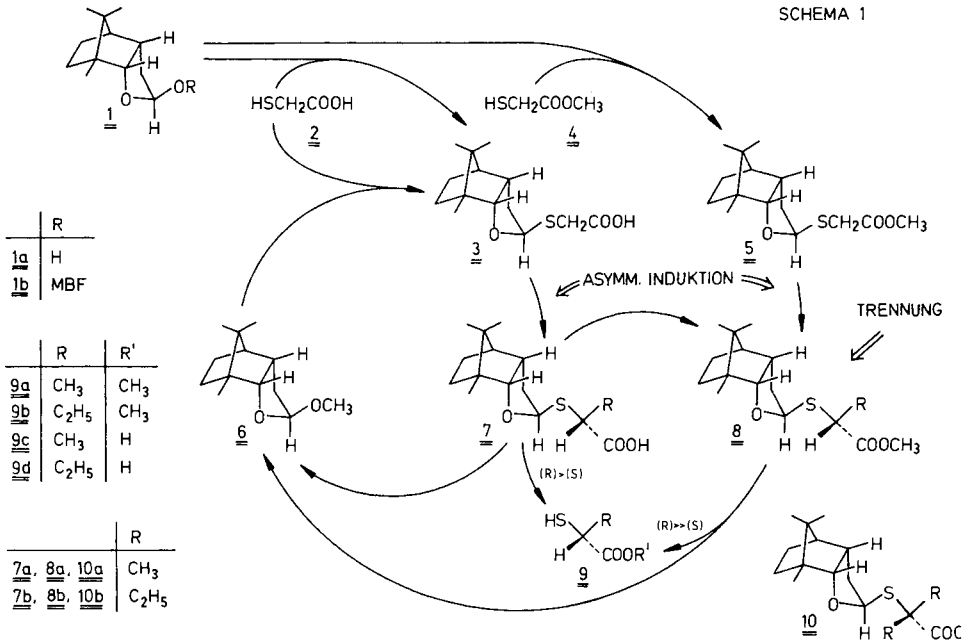
In den beiden vorangegangenen Mitteilungen wurde über die Synthese der chiralen, anomer selektiven acetalischen Schutzgruppe **1a**²⁾ und ihre Anwendung zur Racematspaltung¹⁾ berichtet. Eine Untersuchung von **1a** auf seine Eignung als Reagens zur asymmetrischen Synthese schien aus folgenden Gründen lohnend zu sein:

1) Es ist unwahrscheinlich, daß in der Natur so weitverbreitete chirale funktionelle Gruppen wie Acetale oder Aminale keine „asymmetrische Information“ in sich bergen sollten, so daß eine Untersuchung in Hinblick auf eine asymmetrische Induktion durch solche Gruppen erfolgsversprechend erschien. Diese Annahme wurde durch neuere Erkenntnisse über den *exo*-anomeren Effekt³⁾ und nicht zuletzt durch die bei der Acetalisierung von 1-Phenylalkanolen beobachtete Enantioselektivität¹⁾ bestärkt.

2) Die meisten Arbeiten auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese sind auf die Erzielung einer möglichst hohen asymmetrischen Induktion in speziellen Fällen ausgerichtet⁴⁾. Möglichkeiten zur Entfernung allenfalls entstandener geringer Mengen des unerwünschten Enantiomeren bei der Reaktionsaufarbeitung sind oft nicht gegeben. Als Konsequenz dieser Strategie ergibt sich häufig

eine geringe Anwendungsbreite von an sich sehr gut induzierenden asymmetrischen Reaktionen. Hier bestand die Hoffnung, daß der Einsatz einer als Schutzgruppe häufig verwendeten Verbindungsklasse – wie sie etwa im untersuchten Modell **1** vorliegt – zur asymmetrischen Induktion selbst in Fällen geringer Enantiomerenüberschüsse in einem breiten Bereich erfolgreich sein könnte: nämlich entweder primär als Schutzgruppe, welche Möglichkeiten zur Racematspaltung¹⁾ oder asymmetrischen Induktion bietet, oder primär als Reagens zur asymmetrischen Induktion mit einer Möglichkeit zur allenfalls notwendigen Racematspaltung.

Während vor Beginn der experimentellen Arbeiten Aminale am ehesten die gängigen Kriterien für eine erfolgreiche asymmetrische Induktion zu erfüllen schienen⁵⁾, ließ später die oben erwähnte Beobachtung¹⁾ der enantioselektiven Acetalisierung, welche auf eine beträchtliche sterische Information des *exo*-anomeren Effekts zurückzuführen sein dürfte, die Untersuchung von Acetalen bzw. Thioacetalen besonders lohnend erscheinen. Den Thioacetalen wurde wegen ihrer größeren Stabilität gegenüber Hydrolyse und der damit verbundenen bequemerer Handhabbarkeit der Vorzug gegeben. Als Reaktionsmodell wurde die α -Alkylierung von Carboxylverbindungen geprüft.



Das Lactol **1a** (bzw. **1b**²⁾) wurde mit Mercaptoessigsäure (**2**) selektiv zum Thioacetal **3** umgesetzt⁶⁾, dieses mit Lithiumdiisopropylamid deprotoniert und mit Iodmethan bzw. Iodethan zu **7a** bzw. **7b** alkyliert. Die Reaktionsgemische wurden kernresonanzspektrometrisch untersucht und ergaben sowohl für **7a** als auch für **7b** beträchtliche Enantiomerenüberschüsse (EE) zugunsten der (*R*)-Form (unter den im experimentellen Teil angegebenen Bedingungen: 54% EE für (*R*)-**7a** bzw. 60% EE für (*R*)-**7b**; Acetalisierungsversuche im NMR-Rohr mit *rac*-**9c** sowie optisch aktivem **9c** von bekanntem

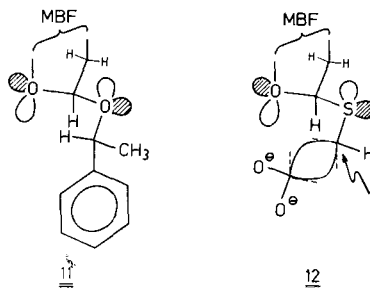
Enantiomergehalt wurden als Interpretationshilfe durchgeführt). Unter Bedingungen, wie sie für die Veresterung von Thiomilchsäure beschrieben werden⁷⁾ (säurekatalysiertes Erhitzen in überschüssigem Methanol), erfolgte unter gleichzeitiger Veresterung die Methanolyse von **7a** zum Methylacetal **6** und dem Methyl ester **9a**, welcher – um einen Vergleich mit einem bekannten Drehwert zu ermöglichen – zu **9c** verseift wurde.

Der für **9c** erhaltene Drehwert bestätigte das Ergebnis der kernresonanzspektroskopischen Abschätzung des Enantiomergehaltes vollauf. Das Methylacetal **6** ließ sich mit einem geringen Überschuß von **2** (1.5 molar) wieder zum Thioacetal **3** umsetzen, so daß eine weitgehend verlustfreie Rückgewinnung der Schutzgruppe gewährleistet war.

In der Folge wurde die Trennung der diastereomeren Thioacetale (*R*)-**7a**/*S*)-**7a** untersucht. Da das aus der Reaktion gewonnene **7a** nicht kristallisierte, wurde das Reaktionsgemisch der Alkylierung zu **8a** verestert, um in diesem Stadium eine säulenchromatographische Abtrennung des in geringen Mengen gebildeten (*S*)-Diastereomeren zu ermöglichen. Obwohl der Trenneffekt im Vergleich zu den diastereomeren Thioacetalen von 1-Phenylethanthiol¹⁾ schlechter war, konnte schon bei der ersten säulenchromatographischen Trennung – abgesehen von der Entfernung des bei der Reaktion in sehr geringen Mengen entstandenen dialkylierten Produktes **10a** und von Resten des Edukt-Esters **5**⁸⁾ – das (*R*)-Diastereomere (*R*)-**8a** stark angereichert und mit einer nochmaligen Auftrennung dieser Fraktion weitgehend reines (*R*)-**8a** in guter Ausbeute⁹⁾ isoliert werden. Die Auftrennung von **8b** erfolgte nach dem gleichen Schema⁹⁾. Das säulenchromatographisch gereinigte (*R*)-**8b** wurde unter Säurekatalyse⁷⁾ zu **6** und (*R*)-**9b** methanolysiert.

Damit waren also sowohl die asymmetrische Induktion als auch die chromatographische Trennung der gebildeten Diastereomeren für sich jeweils gut, aber nicht hervorragend gelungen. Die Kombination beider Effekte ermöglichte in Realisierung des dargestellten Konzeptes jedoch die Gewinnung der gewünschten chiralen Produkte in sehr guten chemischen und optischen Ausbeuten.

SCHEMA 2



In beiden bearbeiteten Fällen der asymmetrischen Induktion war eine bevorzugte Entstehung des (*R*)-Diastereomeren beobachtet worden. Wie schon oben erwähnt, war als wesentlicher Faktor bei der Interpretation der Enantioselectivität der Acetalisierung von 1-Phenylalkanolen die konformationelle Fixierung des Alkoxyrestes durch den *exo*-anomeren Effekt in Betracht gezogen worden¹⁾ (besonders günstige Konformation

des Acetals **11** – Strukturbestätigung durch Röntgenstrukturanalyse¹⁰). Entsprechend dazu läßt sich auch für das Endiolat-Anion **12** die Einstellung einer durch den *exo*-anomeren Effekt begünstigten Konformation erwarten. Darüber hinaus kann man in einer „Eschenmoserschen bent-bond-Betrachtung“¹¹) für **12** als nucleophilste Konformation jene annehmen (s. Schema 2), bei welcher die einsamen Elektronenpaare des Schwefels antiperiplanar zu den bent bonds liegen. Wie aus Modellbetrachtungen ersichtlich ist, kann bei Vorliegen dieser Konformation der Angriff des Alkylierungsmittels eindeutig leichter von der dem Ringsystem abgewandten Seite – und somit zum (*R*)-Diastereomeren – erfolgen. (Es sei darauf hingewiesen, daß dem „Campher-Teil“ der Schutzgruppe bei dieser Betrachtung keine wesentliche Rolle zukommt, die Annäherung zur Bildung des (*S*)-Diastereomeren wird alleine schon durch den Tetrahydrofuranring des Acetals erschwert.)

Freilich kommt als weitere mögliche Erklärung für die bevorzugte Bildung des (*R*)-Diastereomeren eine konformationelle Fixierung des Mercaptoessigsäure-Restes von **12** durch eine Brückenbildung eines Lithium-Kations zum Ringsauerstoff in Frage. Um diesen Effekt zu relativieren, wurde aus **1b** und Mercaptoessigsäure-methylester (**4**) der Ester **5** hergestellt und dieser in Tetrahydrofuran bzw. Tetrahydrofuran/Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) methyliert, wobei in ersterem Fall ein *Z*-diastereomeres Lithiumenolat zu erwarten war¹²), welches keine Lithiumbrücke zur Schutzgruppe hin eingehen sollte. Die Alkylierung in Tetrahydrofuran verlief zwar deutlich träger, beide Alkylierungen führten jedoch in vergleichbaren optischen und chemischen Ausbeuten bevorzugt zu den (*R*)-Diastereomeren. (Im Vergleich zur Säure **3** wurde allerdings mehr Dialkylierung beobachtet.)

Wenn man auch aufgrund dieser Resultate einen Beitrag einer konformationellen Stabilisierung durch eine Lithiumbrücke nicht mit Sicherheit ausschließen kann, wird mit diesem Ergebnis doch die Rolle des *exo*-anomeren Effektes als wesentlicher Faktor bei dieser asymmetrischen Alkylierung bekräftigt.

Diese Arbeit wurde durch Mittel aus der *Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien* gefördert. Dr. Engelbert Zass (ETH Zürich) danke ich für die sorgfältige Durchsicht des Manuskriptes.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: siehe Lit.^{1,2}).

S-MBF-Mercaptoessigsäure ((2*R*-(2 α ,3 α ,4 α ,7 α ,7 α))-[(2,3,3 α ,4,5,6,7,7 α -Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)thio]essigsäure) (**3**)

a) Aus **1b**: Eine Lösung von 5.0 g (13.4 mmol) **1b**¹) und 2.55 g (27.7 mmol) Mercaptoessigsäure (**2**) in 30 ml Dichlormethan wurde mit 6 Tropfen Chlorwasserstoff-gesättigtem Ether und einigen Körnern Molekularsieb 4 Å versetzt und 2 h bei Raumtemp. stengelassen. Es wurde mit Natriumsulfat versetzt, filtriert, eingedampft und überschüssige Mercaptoessigsäure im Feinvakuum bei 50 °C abdestilliert: Es wurden 7.06 g (98 %) farbloses Öl erhalten. Sdp. 120 °C/0.001 Torr (Luftbad). $[\alpha]_D^{20} = +270^\circ$ ($c = 1.6$ in THF). – IR (KBr): 2950 (CH), 1710 (C=O), 1045 cm^{-1} (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 5.80/5.78/5.72/5.70$ (dd; 1H, O–CH–S), 4.36 (d, $J =$

9.5 Hz; 1H, CH-O), 2.7–3.75 (m; 3a-H, CH₂-COO), 1.0–2.4 (m; 7H, Aliphaten-H), 0.97/0.90/0.84 (3s; 9H, 3 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): MBF: δ = 90.0 (d; C-7a), 88.6 (d; C-2), 52.6 (s; C-7), 48.7 (s; C-8), 47.4 (d; C-4), 41.1 (d; C-3a), 32.4* (t; C-3), 26.5 (t; C-6), 20.5 (q; CH₃), 20.2 (t; C-5), 18.6 (q; CH₃), 14.4 (q; 7-CH₃), Säurerest: 176.0 (s; CO₂H), 32.1* (t; C-α).

C₁₄H₂₂O₃S · 0.3 H₂O (275.8) Ber. C 60.97 H 8.26 Gef. C 60.91 H 8.19

b) *Aus 6*: Eine Lösung von 376 mg (1.79 mmol) **6** (Rohprodukt aus der Methanolyse von **7a**) und 214 mg (2.33 mmol) **2** in 5 ml Dichlormethan wurde mit 3 Tropfen Chlorwasserstoff-gesättigtem Ether versetzt. Nach 3 h wurde das Reaktionsgemisch zwischen Ether und 2 N KOH verteilt und die organische Phase mehrmals mit 2 N KOH extrahiert. Unter Eiskühlung wurde die alkalische Phase mit halbkonz. Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit verd. Salzsäure gewaschen, getrocknet, eingedampft und überschüssige Säure **2** im Feinvakuum bei 50°C abdestilliert. Ausb. 430 mg (90%) **3** (laut ¹H-NMR-Spektrum identisch mit nach a) hergestelltem Produkt).

S-MBF-Mercaptoessigsäure-methylester (*(2R-(2α,3α,4α,7α,7α))-[(2,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)thio]essigsäure-methylester*) (**5**): Eine Lösung von 3.6 g (18.4 mmol) **1a** und 2.14 g (20.2 mmol) Mercaptoessigsäure-methylester (**4**) in 25 ml Dichlormethan wurde mit 6 Tropfen Chlorwasserstoff-gesättigtem Ether und einigen Körnern Molekularsieb 4 Å versetzt. Nach 2 h wurde festes Natriumhydrogencarbonat und Natriumsulfat zugesetzt, filtriert, eingedampft und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographiert (vgl. Lit. ¹⁾) (Eluens: Petrolether/Ether 10:1). Es wurden 4.7 g (90%) **5** als farbloses Öl erhalten. Sdp. 105°C/0.001 Torr (Luftbad). [α]_D²⁰ = +297° (c = 2.0 in *n*-Hexan). – IR (KBr): 2945 (CH), 1740 (C=O), 1045 cm⁻¹ (C-O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.77/5.74/5.70/5.67 (dd; 1H, O-CH-S), 4.33 (d; J = 9.5 Hz; 1H, CH-O), 3.74 (s; 3H, CO₂CH₃), 2.7–3.1 (m; 1H, 3a-H), AB-Signal (δ_A = 3.20, δ_B = 3.36, J = 13.8 Hz; CH₂COO), 1.0–2.4 (m; 7H, Aliphaten-H), 0.97/0.90/0.84 (3s; 9H, 3 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): MBF: δ = 89.3 (d; C-7a), 88.2 (d; C-2), 52.3 (s; C-7), 48.3 (s; C-8), 47.1 (d; C-4), 40.8 (d; C-3a), 32.1* (t; C-3), 26.2 (t; C-6), 20.3 (q; CH₃), 20.0 (t; C-5), 18.4 (q; CH₃), 14.2 (q; 7-CH₃), Esterrest: 170.6 (s; CO), 51.6 (q; OCH₃), 31.5* (t; C-α).

C₁₅H₂₄O₃S (284.4) Ber. C 63.35 H 8.51 Gef. C 63.29 H 8.65

Bei der obigen säulenchromatographischen Reinigung von **5** wurden 0.1 g (2%) seines β(*endo*)-Diastereomeren isoliert.

S-MBF-Mercaptoessigsäure-methylester, β(endo)-Diastereomeres (*(2S-(2α,3αβ,4β,7β,7αβ))-[(2,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)thio]essigsäure-methylester*): Farbloses Öl, Sdp. 120°C/0.03 Torr (Luftbad). – IR (KBr): 2945 (CH), 1735 (C=O), 1040 cm⁻¹ (C-O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.33/5.26/5.23/5.16 (dd; 1H, O-CH-S), 4.14 (d; J = 9.5 Hz; 1H, CH-O), 3.74 (s; 3H, CO₂CH₃), AB-Signal (δ_A = 3.36, δ_B = 3.50, J = 15.7 Hz; CH₂COO), 2.57–3.16 (m; 1H, 3a-H), 1.08–2.35 (m; 7H, Aliphaten-H), 0.90 (s; 6H, 2 CH₃), 0.84 (s; 3H, CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): MBF: δ = 91.6 (d; C-7a), 86.7 (d; C-2), 52.8 (s; C-7), 49.0 (s; C-8), 48.0 (d; C-4), 42.3 (d; C-3a), 32.7* (t; C-3), 26.8 (t; C-6), 20.9 (q; CH₃), 20.4 (t; C-5), 18.6 (q; CH₃), 14.5 (q; 7-CH₃), Esterrest: 172.8 (s; CO), 52.0 (q; OCH₃), 31.2* (t; C-α).

C₁₅H₂₄O₃S (284.4) Ber. C 63.35 H 8.51 Gef. C 63.14 H 8.75

(R)-S-MBF-2-Mercaptopropansäure (*(2R-(2α(R)*),3αα,4α,7α,7αα))-2-[(2,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)thio]propansäure*) (**7a**)

a) *Durch Alkylierung von 3*: In eine Lösung von 2.45 ml (17.5 mmol) Diisopropylamin in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter N₂ bei –30°C 7.8 ml (12.5 mmol) einer 1.6 N Lō-

sung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan eingespritzt. Nach 45 min wurde auf -75°C abgekühlt und 1.12 g (4.16 mmol) **3** in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 45 min bei -75°C wurden 400 μl (6.24 mmol) Iodmethan zugetropft. Es wurde 1 h bei -75°C , dann 1 h bei -60°C gehalten und anschließend innerhalb von 2 h auf -10°C erwärmen gelassen. Es wurde Ether und verd. Natronlauge zugegeben. Die organische Phase wurde mit Natronlauge mehrmals extrahiert, die vereinigten alkalischen Phasen mit Petrolether gewaschen und unter Eiskühlung mit halbkonz. Salzsäure angesäuert. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, mit wenig verd. Salzsäure gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb. 1.05 g (89%) farbloses Öl, Sdp. $145^{\circ}\text{C}/0.001$ Torr (Luftbad). – IR (KBr): 2945 (CH), 1710 (C=O), 1045 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9.7$ (s; 1H, CO_2H), 5.90/5.86/5.83/5.79 (dd; 1H, O–CH–S), 4.4 (d; $J = 9.5$ Hz; 1H, 7a-H), 3.65 (q, $J = 7$ Hz; 1H, S–CH–CO), 2.7–3.1 (m; 1H, 3a-H), 1.1–2.4 (m; 10H, Aliphaten-H, darin: 1.43, d, $J = 7$ Hz; 3H, CH_3 –CH), 0.99/0.92/0.88 (3s; 9H, 3 CH_3). Folgende abweichende Lagen wurden dem (*S*)-Diastereomeren zugeordnet: 5.83/5.79/5.75/5.71 (dd; O–CH–S), 4.44 (d, $J = 9.5$ Hz; 7a-H), 3.60 (q, $J = 7$ Hz; S–CH–CO), 0.85 (s; CH_3 , statt 0.88 in (*R*)-**7a**). Aus dem Integral wurde ein Gehalt von 23% (*S*)-Diastereomerem ($\pm 54\%$ EE) errechnet. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): MBF: $\delta = 90.2$ (d; C-7a), 88.2 (d; C-2), 52.5 (s; C-7), 48.8 (s; C-8), 47.5 (d; C-4), 41.2 (d; C-3a), 32.5 (s; C-3), 26.6 (t; C-6), 28.5/18.7 (2s; 2 CH_3), 20.3 (t; C-5), 14.4 (s; 7- CH_3), Säurerest: 178.4 (s; CO), 39.8 (d; S–CH–CO), 17.0 (q; S–CH(CH_3)). Folgende abweichende Lagen wurden dem (*S*)-Diastereomeren zugeordnet: 90.4 (d; C-7a), 89.1 (d; C-2), 41.9 (d; S–CH–CO), 32.9 (t; C-3), 17.8 (q; S–CH(CH_3)).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ (295.2) Ber. C 61.03 H 8.60 Gef. C 60.97 H 8.55

b) *Durch Acetalisierung von 1b mit rac-9c bzw. optisch aktivem 9c (R/S = 2:3):* Aus 200 mg (0.497 mmol) **1b** nach der Vorschrift für **3**. Ausb. 130 mg (92%). Die Signallagen in den Spektren stimmten mit den obigen Werten überein. Durch Integration der Spektren wurden die Enantiomerenverhältnisse in den Edukten bestätigt.

(*R*)-*S*-MBF-2-Mercaptobutansäure ([2*R*-(2 α (*R**),3 α ,4 α ,7 α ,7 α)]-2-[(2,3,3 α ,4,5,6,7,7 α -Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)thio]butansäure) (**7b**): In eine Lösung von 2.23 ml (16.0 mmol) Diisopropylamin in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter N_2 bei -30°C 7.12 ml (11.4 mmol) einer 1.6 N Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan eingespritzt. Nach 30 min wurden 2 ml wasserfreies HMPA zugegeben. Es wurde auf -75°C abgekühlt und 1.03 g (3.8 mmol) **3** in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 45 min bei -75°C wurde 1 ml (12.5 mmol) Iodethan zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h bei -35°C und anschließend 4 h bei -15°C gehalten. Es wurde Ether und verd. Natronlauge zugegeben. Die organische Phase wurde mit Natronlauge mehrmals extrahiert, die vereinigten alkalischen Phasen mit Ether gewaschen und unter Eiskühlung mit halbkonz. Salzsäure angesäuert. Es wurde mit Petrolether/Ether (1:1) mehrmals extrahiert, die organische Phase mit verd. Salzsäure gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb. 1.11 g (97%) farbloses Öl, Sdp. $145^{\circ}\text{C}/0.03$ Torr (Luftbad). – IR (KBr): 3460 (OH), 2945 (CH), 1710 (C=O), 1045 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.78/5.75/5.71/5.68$ (dd; 1H, O–CH–S), 4.33 (d, $J = 9.5$ Hz; 1H, 3a-H), 3.39 (t; 1H, S–CH–CO), 2.7–3.2 (m; 1H, 3a-H), 1.1–2.4 (m; 9H, Aliphaten-H), 1.02 (t, $J = 7$ Hz; CH_2 – CH_3), 0.97/0.91/0.87 (3s; 9H, 3 CH_3). Folgende abweichende Lagen wurden dem (*S*)-Diastereomeren zugeordnet: 3.36 (t; S–CH–CO), 0.84 (s; CH_3 , statt 0.87 in (*R*)-**7b**). Die Integration ermöglichte eine Abschätzung des Gehalts an (*S*)-Diastereomerem mit 20% (= 60% EE). Eine Bestätigung dieses Wertes wurde durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse der SC-Fractionen von **8b** erhalten. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): MBF: $\delta = 90.2$ (d; C-7a), 88.3 (d; C-2), 52.5 (s; C-7), 48.9 (s; C-8), 47.4 (d; C-4), 41.3 (d; C-3a), 32.7 (t; C-3), 26.7 (t; C-6), 20.5/18.7 (2q; 2 CH_3), 20.3 (t; C-5), 14.4 (q; 7- CH_3), Säurerest: 177.8 (s; CO), 47.0 (d; S–CH–CO), 24.7 (t; CH_2 – CH_3), 11.5 (q;

$\text{CH}_2 - \text{CH}_3$). Folgende abweichende Lagen wurden dem (*S*)-Diastereomeren zugeordnet: 88.9 (d; C-2), 48.9 (d; S-CH-CO), 32.2 (t; C-3), 25.4 (t; $\text{CH}_2 - \text{CH}_3$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S} \cdot 0.8 \text{H}_2\text{O}$ (312.9) Ber. C 61.42 H 8.89 Gef. C 61.27 H 8.98

(*R*)-*S*-MBF-2-Mercaptopropansäure-methylester (([2*R*-(2 α (*R**), 3 $\alpha\alpha$, 4 α , 7 α , 7 $\alpha\alpha$)]-2-[(2,3,3 α , 4, 5, 6, 7, 7 α -Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)thio]propansäure-methylester) (*R*)-**8a**)

1) *Durch Veresterung von 7a*: Eine Lösung von 579 mg (2.0 mmol) **7a** (Rohprodukt aus Methylierung von **3**) in 20 ml Ether wurde portionsweise bis zur bleibenden Gelbfärbung und Aufhören der N_2 -Entwicklung mit etherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Anschließend wurde mit wäßriger Natriumcarbonat-Lösung und 0.5 N HCl gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (560 mg; 94%) wurde zur Abtrennung von **10a** und Edukt-Ester **5** säulenchromatographiert (50 g SiO_2 , Eluens: Petrolether/Ether 10:1). Dabei wurden zunächst 22 mg (4%) des dialkylierten **10a**, dann 2 Fraktionen des Diastereomergemisches **8a** (1. Fraktion: 50 mg (*R/S* = 32:68), 2. Fraktion: 454 mg (*R/S* = 82:18) und schließlich 25 mg (4%) Edukt-Ester **5** isoliert. Die zweite Produktfraktion von **8a** wurde zur Abtrennung des (*S*)-Diastereomeren nochmals chromatographiert (50 g Kieselgel; Eluens: Petrolether/Ether 30:1, dann 20:1). Folgende Fraktionen wurden erhalten: 70 mg **8a** (*R/S* = 40:60), 114 mg **8a** (*R/S* = 78:22) und 270 mg (*R*)-**8a**. Die Gesamtausbeute an **8a** (*R/S* = 77:23), bezogen auf die zur Alkylierung eingesetzte Säure **3**, betrug 79%, die Reinausbeute an (*R*)-**8a** nach obigen Trennungsschritten 42%.

(*R*)-**8a**: Farbloses Öl, Sdp. 110°C/0.01 Torr (Luftbad). $[\alpha]_D^{20} = +373^\circ$ ($c = 1.26$ in Hexan). – IR (KBr): 2960 (CH), 1740 (C=O), 1045 cm^{-1} (C-O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.83/5.80/5.75/5.72$ (dd; 1H, O-CH-S), 4.36 (d, $J = 9.5$ Hz; 1H, 7 α -H), 3.74 (s; 3H, OCH_3), 3.63 (q, $J = 7$ Hz; 1H, S-CH-CO), 2.7–3.2 (m; 1H, 3 α -H), 1.1–2.5 (m; 10H, Aliphaten-H, darin: 1.46, d, $J = 7$ Hz; 3H, CH- CH_3), 0.98/0.92/0.89 (3s; 9H, 3 CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): MBF: $\delta = 90.2$ (d; C-7 α), 88.5 (d; C-2), 52.6 (s; C-7), 49.0 (s; C-8), 47.9 (d; C-4), 41.4 (d; C-3 α), 32.9 (t; C-3), 26.9 (t; C-6), 20.5/18.7 (2q; 2 CH_3), 20.4 (t; C-5), 14.5 (q; 7- CH_3), Esterrest: 173.7 (s; CO), 51.9 (q; OCH_3), 40.2 (d; S-CH-CO), 17.7 (q; CH- CH_3).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$ (298.4) Ber. C 64.39 H 8.78 Gef. C 64.40 H 8.96

Aus den mit (*S*)-**8a** angereicherten Fraktionen konnten folgende unterschiedliche Lagen für (*S*)-**8a** festgelegt werden: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.75/5.72/5.68/5.65$ (dd; 1H, O-CH-S), 4.34 (d, $J = 9.5$ Hz; 1H, 3 α -H), 3.71 (s; 3H, OCH_3), 3.62 (q; $J = 7$ Hz; 1H, S-CH-CO), 1.49 (d, $J = 7$ Hz; 3H, CH- CH_3), 0.85 (s; 3H, CH_3 , statt 0.89 in (*R*)-**8a**). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 41.2$ (d; S-CH-CO), 33.4 (t; C-3), 18.0 (q; CH- CH_3).

2) *Durch Alkylierung von S-MBF-Mercaptoessigsäure-methylester (5)*. a) in Tetrahydrofuran: In eine Lösung von 1.53 ml (11.0 mmol) Diisopropylamin in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter N_2 bei -30°C 4.9 ml (7.8 mmol) einer 1.6 N Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan eingespritzt. Nach 30 min wurde auf -80°C abgekühlt und 1.01 mg (3.6 mmol) **5** in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 40 min bei -80°C wurden 0.36 ml (5.7 mmol) Iodmethan zugetropft. Die Temperatur wurde 1 h bei -70°C , 2 h bei -40°C und 1 h bei -20°C gehalten. Es wurde Ether und wäßrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben, die wäßrige Phase mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 0.1 N HCl und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb. 895 mg (84%) farbloses Öl. Aus den Spektren wurde folgende Zusammensetzung des Rohproduktes abgeschätzt: 5/(*R*)-**8a**/(*S*)-**8a**/**10a** = 1:6:2:1.

b) in Tetrahydrofuran/HMPT: In eine Lösung von 1.53 ml (11.0 mmol) Diisopropylamin in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter N_2 bei -50°C 4.9 ml (7.8 mmol) einer 1.6 N Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan eingespritzt. Nach 20 min wurden 3 ml HMPT zugegeben und nach weiteren 10 min auf -75°C abgekühlt und 1.01 g (3.6 mmol) **5** in 5 ml wasserfreiem Te-

trahydrofuran zugetropft. Nach 40 min bei -80°C wurden 0.36 ml (5.7 mmol) Iodmethan zuge-
tropft. Die Temperatur wurde 2 h bei -80°C gehalten, anschließend auf -40°C erwärmen gelas-
sen und nach 30 min Ether und wäßrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Die wäß-
rige Phase wurde ausgeethert, die vereinigten organischen Phasen mit 0.1 N HCl und Wasser ge-
waschen, getrocknet und eingedampft: Ausb. 1.0 g (92%) farbloses Öl. Aus den Spektren der bei
der anschließenden Säulenchromatographie erhaltenen Fraktionen wurde folgende Zusammen-
setzung des Rohproduktes ermittelt: (*R*)-**8a**/(*S*)-**8a/10a** = 3:1:1.

S-MBF-2-Mercapto-2-methylpropansäure-methylester ([2*R*-(2 α ,3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-2-Methyl-2-
[(2,3,3 α ,4,4,5,6,7,7 α -octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)thio]propansäure-
methylester) (**10a**): Farbloses Öl aus der säulenchromatographischen Auftrennung von **8a**, Sdp.
94°C/0.005 Torr (Luftbad). – IR (KBr): 2950 (CH), 1735 (C=O), 1045 cm^{-1} (C–O). –
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5.76/5.71/5.68/5.63 (dd; 1H, O–CH–S), 4.29 (d; J = 9.5 Hz; 1H,
CH–O), 3.67 (s; 3H, OCH₃), 2.7–3.1 (m; 1H, 3 α -H), 1.0–2.2 (m; 7H, Aliphaten-H),
1.57/1.54 (2s; 6H, (CH₃)₂C–CO), 0.95/0.89/0.85 (3s; 9H, 3 CH₃). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):
MBF: δ = 90.1 (d; C-7 α), 87.2 (d; C-2), 52.2 (s; C-7), 48.7* (s; C-8), 48.0 (d; C-4), 41.4 (d; C-3 α),
33.4 (t; C-3), 27.0 (t; C-6), 20.4 (t; C-5), 20.4/18.7 (2q; 2 CH₃), 14.5 (q; 7-CH₃), Esterrest: 174.9
(s; CO), 52.0 (q; OCH₃), 49.0* (s; S–C–CO), 26.7/26.1 (2q; 2 CH₃).

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{S}$ (312.5) Ber. C 65.35 H 9.03 Gef. C 65.61 H 9.31

(*R*)-*S*-MBF-2-Mercapto-butansäure-methylester ([2*R*-(2 α (*R**),3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-2-[(2,3,3 α ,4,5,
6,7,7 α -Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)thio]butansäure-methylester)
(*R*)-**8b**): Eine Lösung von 660 mg (2.2 mmol) **7b** in 15 ml Ether wurde portionsweise bis zur blei-
benden Gelbfärbung und Aufhören der N₂-Entwicklung mit etherischer Diazomethan-Lösung
versetzt. Anschließend wurde mit Natriumcarbonat-Lösung und 0.5 N HCl gewaschen, getrocknet
und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (620 mg, 90%) wurde durch SC aufgetrennt (50 g
SiO₂; Eluens: Petrolether/Ether 20:1). Dabei wurden zunächst 37 mg (6%) des dialkylierten **10b**,
dann 2 Fraktionen des Diastereomergemisches **8b** (1. Fraktion: 87 mg (*R/S* = 44:56),
2. Fraktion: 395 mg (*R/S* = 89:11)) und schließlich 67 mg (11%) Edukt-Ester **5** isoliert. Die
zweite Produktfraktion von **8b** wurde zur Abtrennung des (*S*)-Diastereomeren nochmals chroma-
tographiert (50 g SiO₂; Eluens: Petrolether/Ether 40:1, dann 20:1). Es wurden 75 mg einer mit
(*S*)-**8b** angereicherten Fraktion und 315 mg (*R*)-**8b** (Gehalt von (*S*)-**8b** \leq 3%) isoliert. Die Ge-
samtausbeute an **8b** (*R/S* = 80:20), bezogen auf die zur Alkylierung eingesetzte Säure **3**, betrug
76%, die Ausbeute an (*R*)-**8b** nach obigem Trennvorgang 46%.

(*R*)-**8b**: Farbloses Öl, Sdp. 115°C/0.03 Torr (Luftbad). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +356° (c = 2.9 in Hexan). –
IR (KBr): 2945 (CH), 1738 (C=O), 1045 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5.76/5.73/
5.68/5.65 (dd; 1H, O–CH–S), 4.33 (d; J = 9.5 Hz; 1H, 7 α -H), 3.73 (s; 3H, OCH₃), 3.40 (t,
 J = 7 Hz; 1H, S–CH–CO), 2.7–3.2 (m; 1H, 3 α -H), 1.1–2.35 (m; 9H, Aliphaten-H), 0.98 (s;
3H, CH₃), 0.98 (t; 3H, CH₂–CH₃), 0.98/0.92/0.87 (3s; 9H, 3 CH₃). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):
MBF: δ = 89.8 (d; C-7 α), 88.6 (d; C-2), 52.4 (s; C-7), 48.5 (s; C-8), 47.6 (d; C-4), 41.2 (d; C-3 α),
32.7 (d; C-3), 26.6 (t; C-6), 20.4/18.6 (2q; 2 CH₃), 20.2 (t; C-5), 14.3 (7-CH₃), Esterrest: 173.0 (s;
CO), 51.5 (q; OCH₃), 47.1 (d; C- α), 25.0 (t; CH₂), 11.4 (q; CH₃).

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{S}$ (312.5) Ber. C 65.35 H 9.03 Gef. C 65.45 H 9.33

Aus den mit (*S*)-**8b** angereicherten Fraktionen konnten folgende unterschiedliche Lagen für
(*S*)-**8b** festgelegt werden: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.70 (s; 3H, OCH₃), 0.84 (s; 3H, CH₃, statt
0.87 in (*R*)-**8b**). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): MBF: δ = 88.8 (d; C-2), 48.7 (d; S–CH–CO), 33.1 (t;
C-3), 25.5 (t; CH₂).

S-MBF-2-Ethyl-2-mercaptobutansäure-methylester (*[(2R)-(2 α ,3 $\alpha\alpha$,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)]-2-Ethyl-2-[(2,3,3 α ,4,5,6,7,7 α -octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)thio]butansäure-methylester*) (**10b**): Farbloses Öl aus der Säulenchromatographie von **8b**. Sdp. 115°C/0.03 Torr (Luftbad). – IR (KBr): 2950 (CH), 1730 (C=O), 1045 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5.69/5.64/5.61/5.56 (dd; 1H, O–CH–S), 4.3 (d, J = 9.5 Hz; 1H, CH–O), 3.69 (s; 3H, OCH_3), 2.67–3.08 (m; 1H, 3 α -H), 1.08–2.34 (m; 11H, Aliphaten-H), 0.95/0.89/0.84 (3s; 9H, 3 CH_3), 0.91/0.86 (2t; 6H, 2 CH_2 – CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): MBF: δ = 90.3 (d; C-7 α), 86.8 (d; C-2), 52.3 (s; C-7), 49.1 (s; C-8), 48.0 (d; C-4), 41.5 (d; C-3 α), 33.7 (t; C-3), 27.0 (t; C-6), 20.5 (t; C-5), 20.5 (q; CH_3), 18.9 (q; CH_3), 14.6 (q; 7- CH_3), Esterrest: 174.1 (s; CO), 57.6 (s; S–C–CO), 51.9 (q; OCH_3), 26.1 (t; CH_2 – CH_3), 8.4 (q; CH_2 – CH_3).

Methanolyse der Thioacetale, allgemeine Arbeitsvorschrift: 1.0 mmol **7** (oder **8**) wurde in 30 ml Dichlormethan und 25 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 0.1 ml konz. Schwefelsäure unter N_2 17 h unter Rückfluß gekocht. Es wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, das Lösungsmittel bei schwachem Vak. abdestilliert und der Rückstand i. Wasserstrahlvak. im Kugelrohr destilliert.

(R)-2-Mercaptopropansäure-methylester (9a): Aus 260 mg (0.92 mmol) **7a** (Rohprodukt aus Alkylierung *(R)-7a*/*(S)-7a* 77:23) wurden nach Destillation bei 90°C/30 Torr (Luftbad) 100 mg (91%) **9a** erhalten. (Im Rückstand verblieben 190 mg (99%) **6**.) Farbloses Öl. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.75 (s; 3H, OCH_3), 3.35–3.65 (m; 1H, HS–CH– CH_3), 2.2 (d, J = 9 Hz; 1H, SH), 1.52 (d, J = 8 Hz; 3H, CH_3).

(R)-2-Mercaptopropansäure (9c): Zur Drehwertbestimmung wurden 85 mg (0.7 mmol) **9a** unter N_2 2 h auf 50°C erwärmt. Es wurde ausgeethert, die wäßrige Phase angesäuert, mit Dichlormethan mehrmals extrahiert, getrocknet und eingedampft. Es wurden 53 mg (70%) **9c** als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +26.8° (c = 1.2 in CHCl_3) [Lit. ¹³] $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +48.5° (c = 2.0 in Ethanol); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +53.5° (c = 2.0 in Aceton)]. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 10.2 (s; 1H, OH), 3.35–3.75 (m; 1H, HS–CH– CH_3), 2.29 (d, J = 8.3 Hz; 1H, SH), 1.54 (d, J = 7.1 Hz; 3H, CH_3).

(R)-2-Mercaptobutansäure-methylester (9b): Aus 168 mg (0.56 mmol) *(R)-7b* wurden nach Destillation bei 100°C/15 Torr (Luftbad) 61 mg (81%) **9b** erhalten. Farbloses Öl. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.75 (s; 3H, OCH_3), 3.13–3.39 (m; 1H, HS–CH– CH_2), 1.65–2.17 (m; 3H, CH_2 – CH_3 , darin: 2.12, d, J = 9 Hz; SH), 1.00 (t, J = 7.3 Hz; 3H, CH_2 – CH_3).

(R)-2-Mercaptobutansäure (9d): Aus 22.6 mg (0.17 mmol) **9b** nach Vorschrift für **9c**. Ausb. 7.1 mg (35%) **9d** als farbloses Öl. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +29° (c = 0.14 in Ether) [für *(S)-9d*: Lit. ¹⁴] $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = –19.3° (c = 2.6 in Ether)]. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 10.35 (s; 1H, CO_2H), 3.15–3.41 (m; 1H, HS–CH– CH_2), 1.6–2.15 (m; 3H, CH_2 – CH_3 , darin: 2.08, d, J = 9.3 Hz; SH), 1.05 (t, J = 7.1 Hz; 3H, CH_2 – CH_3).

1) II. Mitteil.: *C. R. Noe*, Chem. Ber. **115**, 1591 (1982), vorstehend.

2) I. Mitteil.: *C. R. Noe*, Chem. Ber. **115**, 1576 (1982).

3) ^{3a} *R. U. Lemieux* und *S. Koto*, Tetrahedron **30**, 1933 (1974). – ^{3b} *R. U. Lemieux*, *S. Koto* und *D. Voisin*, Am. Chem. Soc., Symposium Ser. **87**, 17 (1979).

4) ^{4a} *J. W. ApSimon* und *R. P. Sequin*, Tetrahedron **35**, 2797 (1979). – ^{4b} *D. Valentine jr.* und *J. W. Scott*, Synthesis **1978**, 329.

5) Aminale können unter basischen Bedingungen zu Schiffischen Basen ringöffnen. Es ergeben sich dabei sehr ähnliche Bedingungen für eine asymmetrische Induktion wie in folgender Arbeit: *T. Oguri*, *N. Kawai*, *T. Shioiri* und *S. Yamada*, Chem. Pharm. Bull. **26**, 803 (1978).

6) Ein in geringen Mengen entstehendes zweites Diastereomeres, dem tentativ die Struktur eines β (*endo*)-Anomeren zugeordnet wurde (vgl. Lit. ^{1,2}), blieb unberücksichtigt.

- ⁷⁾ C. H. Fugster und K. Allner, *Helv. Chim. Acta* **45**, 1750 (1962).
- ⁸⁾ Bei dieser Trennung erfolgte auch die Entfernung von in Spuren vorhandenen β (endo)-Anomeren (vgl. Lit. ⁶⁾). Als stationäre Phase wurde – wie in Lit. ¹⁾ beschrieben – Triethylamin-impregniertes Kieselgel verwendet.
- ⁹⁾ Die im experimentellen Teil angegebenen Ausbeuten an enantiomer einheitlichem (R)-**8a** = 42% und (R)-**8b** = 47% (Gesamtausbeute an **8a** (R/S = 77:23) bzw. **8b** (R/S = 80:20) nach Alkylierung und Veresterung: 79% bzw. 76%) stellen keineswegs Optimalwerte dar, sondern ergeben sich aus den Mengen der nach der angegebenen Vorschrift erhaltenen Reifractionen. Durch ein effizienteres Trennsystem oder weitere Säulenchromatographie der Gemischfraktionen können diese Ausbeuten sicherlich beträchtlich verbessert werden.
- ¹⁰⁾ H. Völlenkne, in Vorbereitung.
- ¹¹⁾ Es wird hierbei in neuerer Zeit das „Paulingsche bent-bond-Modell“ (s. L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals*, 3. Aufl., S. 136, Cornell Univ. Press, Ithaca 1960) zur Deutung des sterischen Verlaufs von Reaktionen herangezogen (s. auch: J. D. Mersh und J. K. Sanders, *Tetrahedron Lett.*, im Druck).
- ¹²⁾ ^{12a)} R. E. Ireland und A. K. Willard, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3975. – ^{12b)} R. E. Ireland, R. H. Müller und A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 2868 (1976). – ^{12c)} C. R. Schmierer, G. Grotmeier, G. Helmchen und A. Selim, *Angew. Chem.* **93**, 209 (1981); *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **20**, 207 (1981).
- ¹³⁾ A. Bernton, Dissertation Uppsala 1932, S. 20; Beilstein E III, 3, S. 504.
- ¹⁴⁾ P. A. Levene, T. Mori und L. A. Mikeska, *J. Biol. Chem.* **75**, 343 (1927).

[320/81]