

## 120. Einfache Umwandlung von (–)-(R)-3-Hydroxybuttersäure in das (+)-(S)-Enantiomere und dessen Lacton (–)-(S)-4-Methyloxetan-2-on

von Axel Griesbeck<sup>1)</sup> und Dieter Seebach\*

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum,  
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(6. V. 87)

---

### Simple Conversion of (R)-3-Hydroxybutanoic Acid to the (S)-Enantiomer and its Lactone (–)-(S)-4-Methyloxetan-2-one

Condensation of (R)-3-hydroxybutanoic acid (**1**) with ethyl orthoacetate gives a 2-ethoxy-substituted 1,3-dioxanone **2** which is thermally labile: at ca. 100°, two competing processes commence, one leading to ethyl (R)-3-acetoxybutanoate (**3**), the other one – with complete inversion of configuration – to the (S)-4-methyloxetan-2-one (**4**) and ethyl acetate. These can be readily separated by fractional distillation. Thus, enantiomerically pure (S)-3-hydroxybutanoic acid (*ent*-**1**) and *l*-2-alkyl-3-hydroxybutanoic-acid derivatives (such as **6** and **8**) become available from the biopolymer PHB, the precursor to the acid **1**.

---

**A) Einleitung und Problemstellung.** – Über den Einsatz von (R)-3-Hydroxybuttersäure (**1**) zur Herstellung einer Vielzahl chiraler nichtracemischer Synthesebausteine wurde kürzlich berichtet [1]. Durch Abbau des Biopolymeren Poly-(R)-3-hydroxybuttersäureester (PHB)<sup>2)</sup> [2] durch säurekatalysierte Alkoholyse [3] und Verseifung des entstandenen monomeren Esters kann die (R)-3-Hydroxybuttersäure in grossem Maßstab gewonnen werden.

Das Lacton dieser Säure **1**,  $\beta$ -Butyrolacton, wäre ein willkommenes Ausgangsmaterial für die EPC-Synthese [4]<sup>3)</sup>; es ist jedoch unter den klassischen Cyclisierungsbedingungen [6] nicht aus **1** zugänglich<sup>4)</sup>. Bis jetzt waren die beiden enantiomeren Lactone ausschliesslich durch substituierende Cyclisierung aus (R)- und (S)-3-Brombuttersäure zugänglich [9], welche ihrerseits durch Racematspaltung hergestellt wurden [10]. Maximal erreichbare Enantiomerenüberschüsse waren dabei ca. 95%. Ein effizienter Zugang zu enantiomerenreinem  $\beta$ -Butyrolacton aus (R)-3-Hydroxybuttersäure wird in den folgenden Abschnitten beschrieben.

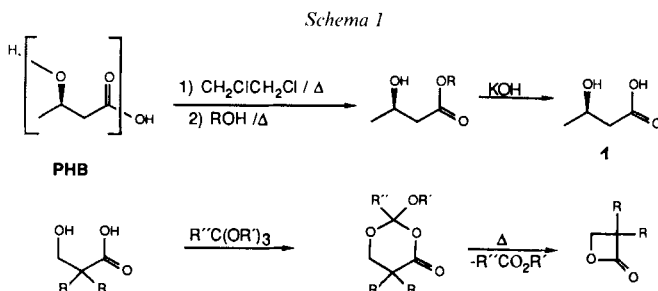
**B) (R)-3-Hydroxybuttersäure (**1**).** – Das Biopolymer PHB wird fermentativ im Jahrestonnenmaßstab produziert<sup>2)</sup> [1] [2]. Die in letzter Zeit erhältlichen Proben zeichnen

<sup>1)</sup> Postdoktoranden-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft 1986/1987. Neue Adresse: Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg, Am Hubland, D-8700 Würzburg.

<sup>2)</sup> PHB ist erhältlich von *Marlborough Biopolymers Ltd. MBL*, Elta House, Yarm Road, Stockton-on-Tees, Cleveland TS 18 3R X, England (c/o Dr. J. Adsetts).

<sup>3)</sup> Übersichtsartikel, s. [5].

<sup>4)</sup> Cyclische Oligomere (Pentolid, Hexolid, Heptolid) können direkt aus der Säure unter *Yamaguchi's* Lactonisierungsbedingungen [7] erhalten werden [8].

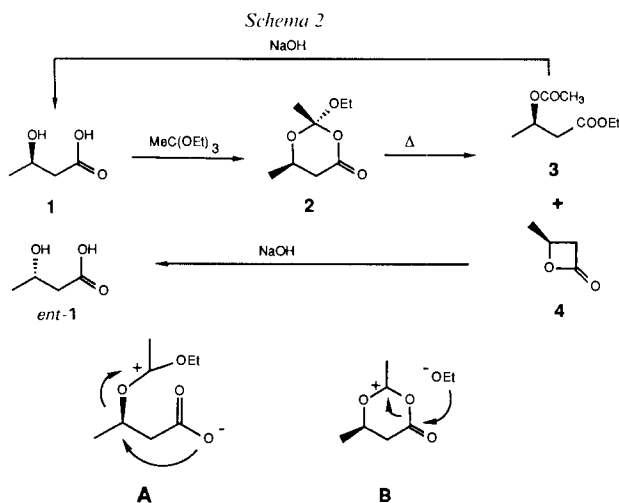


sich durch eine wesentlich höhere Dichte aus und können nicht mehr nach der publizierten Depolymerisationsmethode [3] abgebaut werden. Als wesentliches Problem wurde die zu geringe Löslichkeit in dem Lösungsmittelgemisch 1,2-Dichlorethan/EtOH (oder MeOH) erkannt. Abhilfe schafft eine relativ triviale Änderung der Reaktionsführung: das Polymer wird zuerst in kochendem 1,2-Dichlorethan gelöst und dann mit der entsprechenden Menge EtOH (oder MeOH) unter Zusatz einer katalytischen Menge konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt und bis zur vollständigen Depolymerisation unter Rückfluss erhitzt. Die anschliessende alkalische Verseifung des Esters führt zur freien Säure **1** (s. *Schema 1* und *Exper. Teil*).

**C) (–)-(S)-β-Butyrolacton (4).** – Die Herstellung von  $\alpha,\alpha$ -unsubstituierten  $\beta$ -Lactonen aus den entsprechenden  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren ist nach der Methode von *Adam et al.* ( $\text{PhSO}_2\text{Cl}/\text{Pyridin}$ ) [6] nicht möglich. Eine alternative Methode wurde von *Blume* publiziert [11]. Hierbei werden nach *Schema 1* aus  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren und Trialkylortho-carboxylaten 1,3-Dioxanone hergestellt, die bei Thermolyse eine Ringverengung zu den entsprechenden  $\beta$ -Lactonen eingehen. Diese Reaktion wurde allerdings nur für  $\alpha,\alpha$ -disubstituierte  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren beschrieben, die *auch* nach der in [6] beschriebenen Methode cyclisierbar sind. Die Ringverengung nach *Blume* wird durch Säurezusatz nicht beschleunigt, darüber hinaus ist über ihren Mechanismus nichts bekannt. Die erfolgreiche Anwendung auf ein von einer enantiomerenreinen Säure abgeleitetes Dioxanon sollte Aufschlüsse über den stereochemischen Verlauf dieser Reaktion liefern.

Die Umsetzung von (*R*)-3-Hydroxybuttersäure (**1**) mit Triethyl-orthoacetat in Benzol führt quantitativ zum Dioxanon **2** (*Schema 2*). Wird die Reaktion nach dem vollständigen Abdestillieren des Benzol/EtOH-Azeotrops abgebrochen, kann der analysenreine Heterocyclus **2** als eine (4:1)-Mischung der beiden Diastereoisomeren isoliert werden. (Laut Differenz-‘nuclear’-*Overhauser*-Effekt-Messungen (NOE) im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum stehen im Hauptisomeren die  $\text{CH}_3$ -Gruppen an C(2) und C(6) *cis* zueinander, d. h. die EtO-Gruppe an C(2) ist pseudoaxial angeordnet.) Die Isolierung des Dioxanons **2** gelingt allerdings nur bei Ansätzen unter 20 mmol. Bei grösseren Ansätzen (längeres Erhitzen; s. *Exper. Teil*), tritt bereits die Ringverengung zum  $\beta$ -Lacton **4** auf. In einer Konkurrenzreaktion bildet sich neben **4** der (*R*)-3-Acetoxybuttersäure-ethylester (**3**), welcher durch alkalische Verseifung wieder in (*R*)-3-Hydroxybuttersäure zurückgeführt werden kann. Die Ausbeute an  $\beta$ -Lacton beträgt 33–40% (60–70% bzgl. nicht zurückgewonnener Hydroxysäure).

Der stereochemische Verlauf der Ringverengung ist einheitlich; es wird ausschliesslich das (–)-(S)-Enantiomere **4** gebildet, was durch Vergleich seines  $[\alpha]_D$  mit den Anga-



ben in [9] [10] festgestellt wurde. Dies bedeutet, dass die Ringverengung zum  $\beta$ -Lacton unter Inversion am stereogenen Zentrum C(6) des Heterocyclus **2** abläuft, was mit einem zwitterionischen Zwischenprodukt **A** vereinbar ist. Über die Bildungsweise des Acetoxyesters **3** unter Retention der Konfiguration an jenem Zentrum kann man nur spekulieren: **3** könnte die Folge einer Heterolyse der exocyclischen (C–O)-Bindung am Acetal-Zentrum sein, s. **B**<sup>5)</sup>.

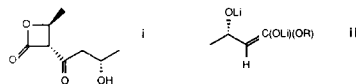
Das so enantiomerenrein zugängliche  $\beta$ -Lacton **4** kann durch alkalische Verseifung ohne nachweisbaren Verlust der optischen Reinheit in die (*S*)-3-Hydroxybuttersäure (*ent*-**1**) überführt werden. Dieser Zugang zu *ent*-**1** ist der Hefe-Reduktion von Acetessigester [13] überlegen, die lediglich zu Enantiomerenüberschüssen von maximal 95% führt.

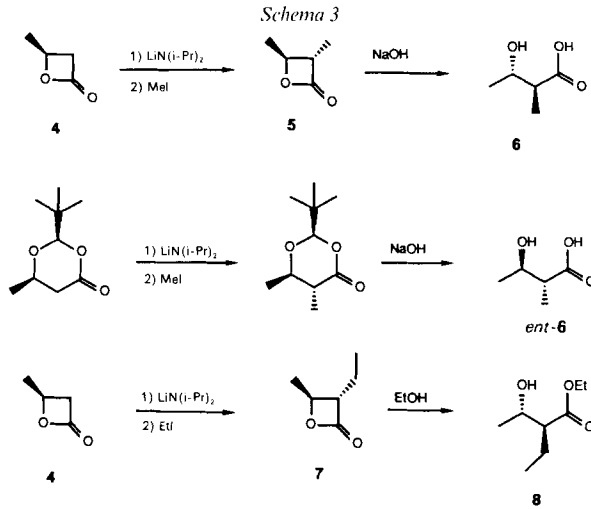
**D) Alkylierungen des  $\beta$ -Lacton-enolates aus **4**.** – Die von *Mulzer et al.* entwickelte Methode zur hochdiastereoselektiven Alkylierung von  $\beta$ -Lacton-enolaten [14] [15] wurde nun auch auf Lacton **4** angewendet. Um die Acylierung des hochreaktiven  $\beta$ -Lactonenolates von **4** durch noch nicht deprotoniertes Lacton<sup>6)</sup> zurückzudrängen, wurde der Deprotonierungsschritt mit LiN(*i*-Pr)<sub>2</sub> bei hoher Verdünnung und sehr tiefen Temperaturen (–100°) durchgeführt. Dennoch konnten die Alkylierungsprodukte **5** und **7** nur in mässigen Ausbeuten (30–40%) mit Diastereoselektivitäten von 8:1 bis 9:1 isoliert werden (*Schema 3*).

Zur Korrelation der methylierten Verbindung **5** wurde durch Verseifen die freie  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure **6** hergestellt und mit dem aus (2*R*, 6*R*)-2-(*tert*-Butyl)-6-methyl-

<sup>5)</sup> Neuester Übersichtsartikel über Orthoester und Dialkoxy-carbenium-Ionen, s. [12].

<sup>6)</sup> Wie schon an einem anderen Beispiel [14] gezeigt wurde, bildet sich dabei ein Dimeres, in unserem Fall **i**, als (8:1)-Epimerengemisch (je nach Reaktionsbedingungen über 85%; <sup>1</sup>H-NMR des Hauptisomeren (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): 1,22 (*d*, *J* = 6,5); 1,30 (*d*, *J* = 7,0); 2,43 (*d*, *J* = 6,2, CH<sub>2</sub>); 2,60 (*s*, OH); 4,17 (*m*, 3H)). Natürlich können Alkylierungen zu den  $\alpha$ -verzweigten (2*S*, 3*S*)-konfigurierten Verbindungen wie **6** und **8** auch über die doppelt lithiierten Derivate **ii** durchgeführt werden, s. Lit. in [1].





1,3-dioxan-4-on durch Methylierung und Hydrolyse erhaltenen *ent*-**6** [16] verglichen (*Schema 3*). Das Produkt **7** der Ethylierung wurde mit EtOH in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumalkoholat zum (2*S*,3*S*)-konfigurierten Ethylester **8** geöffnet und mit dem bekannten (2*R*,3*R*)-Enantiomeren [17] verglichen.

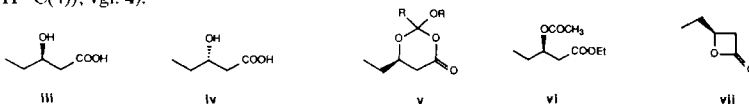
Die hier vorgestellte Methode stellt also einen effizienten Weg zur Synthese von enantiomerenreinem (*S*)- $\beta$ -Butyrolacton (**4**), (*S*)-3-Hydroxybuttersäure (*ent*-**1**) und  $\alpha$ -alkylierten (2*S*,3*S*)-3-Hydroxybuttersäure-Derivaten dar<sup>7)</sup>. Die Umsetzungen des Dioxanons **2** und des Lactons **4** mit verschiedenen Nucleophilen werden in der folgenden Arbeit beschrieben [19].

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Gewährung eines Stipendiums an A. G., der *Sandoz AG* (Basel) für finanzielle Unterstützung und der *Marlborough Biopolymers Ltd.* (Stockton-on-Tees) für grosszügige Bereitstellung von PHB und PHV sowie für Hinweise über modifizierte Depolymerisationsbedingungen. Herrn K. Job vom Kilolabor und der analytischen Abteilung unseres Institutes sind wir für die gute Zusammenarbeit zu Dank verpflichtet.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines. Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV).* Lsgm.: *Fluka (puriss.)* oder über geeignetem Trocknungsmittel destillierte Lsgm. DC: Fertigplatten Kieselgel 60 *F<sub>254</sub>* (*Merck*); Sichtbarmachen durch UV-Licht oder durch Besprühen mit einer Lsg. aus 25 g Phosphormolybdänsäure, 10 g Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · 4 H<sub>2</sub>O, 60 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und 940 ml H<sub>2</sub>O und anschliessendem Erhitzen. Der Gehalt an Überschussdiastereoisomeren, % ds, wurde durch NMR-Ana-

<sup>7)</sup> Damit sind die Enantiomeren aller Produkte, die wir und andere bisher aus der (*R*)-Säure **1** hergestellt haben [1] [4], ebenfalls zugänglich. Die hier beschriebenen Reaktionen sollten auch mit der aus PHB/PHV zugänglichen (*R*)-3-Hydroxyvaleriansäure (**iii**) möglich sein, wodurch die (*S*)-3-Hydroxyvaleriansäure (**iv**) zugänglich würde (kann nicht durch Hefe-Reduktion gewonnen werden [1]). In einem Vorversuch erhielten wir aus **iii** über Dioxanon **v** ein (3:2)-Gemisch des Diesters **vi** und des  $\beta$ -Lactons **vii** (charakteristische <sup>1</sup>H-NMR-Signale der Ring-Protonen von **vii**: 3,07 (*dd*, *J* = 16,5, 4,5 H-C(3)); 3,52 (*dd*, *J* = 16,5, 6,0 H-C(3)); 4,43 (*m*, H-C(4)); vgl. **4**).



lyse der Rohprodukte bestimmt. Destillationen: Kugelrohrföhen GKR-50 (Büchi, Angabe der Temp. des Luftbades). Spezifische Drehung: *Perkin-Elmer-241*-Polarimeter. IR: *Perkin-Elmer-297*-Spektrophotometer; Angaben in  $\text{cm}^{-1}$ ; sämtliche Spektren sind, wenn nicht anders angegeben, in  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen.  $^1\text{H-NMR}$  und  $^{13}\text{C-NMR}$ : *Varian-EM-390*- und *-CFT-20*- sowie *Bruker-300-MHz*-Spektrometer; chemische Verschiebungen in ppm bzgl. TMS (= 0 ppm), Kopplungskonstanten  $J$  in Hz. Alle Metallierungsreaktionen wurden mit sorgfältig getrockneten Apparaturen unter Ar durchgeführt. Tetrahydrofuran (THF) wurde unmittelbar vor Gebrauch unter Ar von Kalium-benzophenon destilliert.

1. *Depolymerisation von Poly-(R)-3-Hydroxybuttersäureester*. 1.1. *60-mmol-Ansatz*. PHB (5 g, 60 mmol) wurde in 30 ml 1,2-Dichlorethan 2 h unter Rückfluss erhitzt, bis eine annähernd klare Lsg. entstanden war. Nach Abkühlen auf  $40^\circ$  wurde innert 10 min eine Mischung aus 30 ml MeOH (bzw. 35 ml EtOH) und 1 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zugegeben und die Mischung 48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT. wurde mit 10 ml halbkonz. NaCl-Lsg. versetzt und  $3 \times$  mit je 40 ml  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Die org. Phasen wurden mit 10 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und dann mit 10 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Der nach Abziehen des Lsgm. (bei  $0^\circ/12$  Torr) verbleibende Rückstand ergab durch Kurzwegdestillation 5,6 g (79 %) (*R*)-3-Hydroxybuttersäure-ethylester (bzw. 6,4 g (81 %) (*R*)-3-Hydroxybuttersäure-ethylester). Für anal. Daten s. [3].

1.2. *3,8-mol-Ansatz*. PHB (400 g, 3,8 mol) wurde in 4 l 1,2-Dichlorethan unter starkem Rühren 3–4 h lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf  $40^\circ$  wurde innert 1 h eine Mischung aus 1,6 l MeOH und 80 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  so zugetropft, dass die Innentemp. zwischen  $40$  und  $50^\circ$  lag. Diese leicht trübe Mischung wurde 96 h unter kräftigem Rühren unter Rückfluss erhitzt. Nach dieser Zeit war die Mischung klar und wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet: 563 g (83 %) (*R*)-3-Hydroxybuttersäure-methylester.

1.3. *Verseifung zur (R)-3-Hydroxybuttersäure (1)*. Bei  $0^\circ$  wurde 1 N KOH (2000 ml, 2,0 mol) zu 118 g (1 mol) (*R*)-3-Hydroxybuttersäure-methylester getropft. Die Mischung wurde dann 20 Tage bei  $4^\circ$  stehengelassen. Dann wurde mit 2 l 1 N HCl bei  $0^\circ$  versetzt und mit 3 l  $\text{Et}_2\text{O}$  in einem *Kutscher-Stuedel*-Apparat extrahiert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde destilliert: 95 g (91 %). Sdp.  $90\text{--}92^\circ/0,08$  Torr. Für anal. Daten s. [3].

2. *Herstellung von (S)- $\beta$ -Butyrolacton (= 4-Methyl-2-oxetanon; 4)*. 2.1. (*2S,6R*)-2-Ethoxy-2,6-dimethyl-1,3-dioxan-4-on (2). Zu einer Lsg. von 2 g (19 mmol) **1** in 30 ml Benzol wurden innert 10 min 3,6 g (22 mmol) Triethyl-orthoacetat getropft und auf  $80^\circ$  erhitzt. Innert 20 min destillierten ca. 6 ml Benzol/EtOH-Azeotrop ab (Kopftemp. konstant auf  $68^\circ$ ). Nach Absinken der Kopftemp. wurde die Lsg. auf  $0^\circ$  abgekühlt, der grösste Teil des Lsgm. bei  $0^\circ/12$  Torr abgezogen und der Rückstand bei  $50\text{--}55^\circ/0,001$  Torr destilliert: 1,1 g (33 %) farbloses Öl. Teilweise zersetzte sich das Produkt unter den Destillationsbedingungen; das  $\beta$ -Lacton **4** wurde in einer nachgeschalteten Kühlfalle ausgefroren. **2**:  $[\alpha]_D = -42^\circ$  ( $c = 4,2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR: 3010, 2980, 1749, 1341, 1250, 982.  $^1\text{H-NMR}$ : 1,22 (*t*,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 1,29 (*d*,  $J = 6,3$ ,  $\text{CH}_3\text{-C}(6)$ ); 1,67 (*s*,  $\text{CH}_3\text{-C}(2)$ ); 2,32 (*dd*,  $J = 17,4$ , 10,4,  $\text{H-C}(5)$ ); 2,65 (*dd*,  $J = 17,4$ , 4,3,  $\text{H-C}(5)$ ); 3,68 (*q*,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,53 (*qdd*,  $J = 10,4$ , 6,3, 4,3,  $\text{H-C}(6)$ ). NOE-Experiment: Einstrahlung auf  $\text{H-C}(6)$ , NOE auf  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ; Einstrahlung auf  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , NOE auf  $\text{H-C}(6)$ .  $^{13}\text{C-NMR}$ : 14,91, 20,74, 22,88, 36,59, 59,88, 63,08, 116,18, 166,79. Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$  (174): C 55,16, H 8,10; gef.: C 55,01, H 8,38.

2.2. (*R*)-3-Acetoxybuttersäure-ethylester (**3**) und (*S*)-4-Methyloxetan-2-on (**4**). Zu einer Lsg. von 30 g (289 mmol) **1** in 250 ml Benzol wurden innert 10 min bei  $0^\circ$  48,6 g (300 mmol) Triethyl-orthoacetat getropft. Diese Mischung wurde 2 h auf  $100^\circ$  erhitzt und zuerst das Benzol/EtOH-Azeotrop, dann reines Benzol abdestilliert. Nach Abziehen des restlichen Lsgm. bei  $20^\circ/12$  Torr verblieben 31 g farbloses Öl, welches an einer 30 cm-Füllkörperkolonne (*Raschig*-Ringe) mit verspiegeltem Vakuum-Mantel destilliert wurde. Als Hauptfraktion wurden 8,2 g (33 %) **4** bei  $42\text{--}44^\circ/12$  Torr isoliert. Bei einer Kopftemp. von  $66\text{--}71^\circ/12$  Torr gingen 21 g (42 %) **3** über.

**4**:  $[\alpha]_D = -30,2^\circ$  ( $c = 3,98$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); [20]:  $[\alpha]_D = -27,8 \pm 1,3^\circ$  (pur); [21]:  $[\alpha]_D = +30,3^\circ$  ( $c = 4,3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) für das (*R*)-Enantiomere).  $^1\text{H-NMR}$ : 1,52 (*d*,  $J = 6,3$ ,  $\text{CH}_3$ ); 3,03 (*dd*,  $J = 16,5$ , 3,6,  $\text{H-C}(3)$ ); 3,89 (*dd*,  $J = 16,5$ , 6,0,  $\text{H-C}(3)$ ); 4,67 (*ddq*,  $J = 6,3$ , 6,0, 3,6,  $\text{H-C}(4)$ ).

**3**:  $[\alpha]_D = +2,4^\circ$  ( $c = 1,83$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR: 2982, 2940, 1740, 1371, 1302, 1241, 1190.  $^1\text{H-NMR}$ : 1,24 (*t*,  $J = 7,5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 1,29 (*d*,  $J = 6,2$ ,  $\text{CH}_3\text{-C}(3)$ ); 2,01 (*s*,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ); 2,37 (*AB*,  $\text{CH}_2(2)$ ); 4,12 (*q*,  $J = 7,5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 5,22 (*m*,  $\text{H-C}(3)$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/(\text{D}_6)\text{Benzol}$  1:1): 14,17, 19,84, 20,93, 40,92, 60,49, 67,38, 169,96, 170,06. Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$  (158): C 55,16, H 8,10; gef.: C 54,68, H 8,13.

2.3. *Rückgewinnung von 1 aus 3*. Die bei der Destillation gewonnenen Fraktionen von **3** (teilweise mit **4** verunreinigt) wurden in  $\text{H}_2\text{O}$  (pH-7-Puffer; 1 g auf 10 ml) gelöst und 2 Tage bei RT. stehengelassen (Hydrolyse von **4** erfolgt unter diesen Bedingungen unter Inversion der Konfiguration [21]). Darauf wurde unter pH-Kontrolle mit 10% NaOH-Lsg. versetzt, bis ein pH von 12 erreicht war. Diese Lsg. wurde noch 1 Tag bei  $4^\circ$  gerührt, dann mit konz. HCl angesäuert und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  kontinuierlich extrahiert. Ausbeute an **1**, 85%.  $[\alpha]_D = -24,4^\circ$  ( $c = 4,2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ); [3]:  $[\alpha]_D = -24,7^\circ$  ( $c = 5$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

2.4. (*S*)-3-Hydroxybuttersäure(*ent*-1) aus **4**. Zu 20 ml 10*N* NaOH/H<sub>2</sub>O wurde 1 g (12 mmol) **4** bei 0° getropft und 20 min bei 0° gerührt. Dann wurde mit konz. HCl angesäuert und mit 100 ml Et<sub>2</sub>O kontinuierlich extrahiert. Nach Destillation (90–92°/0,08 Torr), 880 mg (71%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +24,4° (*c* = 4,2, H<sub>2</sub>O).

3. 3-Alkylierte 4-Methyloxetan-2-one. AAV. Zu einer auf –20° gekühlten Lsg. von 0,77 ml (5,25 mmol) HN(i-Pr)<sub>2</sub> in 200 ml THF wurden 3,5 ml 1,55*M* BuLi (5,20 mmol) in Hexan getropft, auf 0° aufgewärmt, 30 min gerührt und dann auf –100° abgekühlt. Innert 1 h wurden mit Hilfe einer motor-getriebenen Spritze 430 mg (5 mmol) **4** in 30 ml THF zugetropft, dann wurde noch 30 min bei –80° gerührt und mit 2 Äquiv. Elektrophil versetzt. Innert 1 h wurde auf –40° aufgewärmt und dann auf 200 ml konz. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gegossen. Es wurde 4mal mit je 100 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert und nach Trocknen und Abdampfen des Lsgm. destilliert.

(3*S*,4*S*)-3,4-Dimethyloxetan-2-on (**5**): 155 mg (31%) farbloses Öl. Sdp. 55–60°/12 Torr; ds = 90%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –61,4° (*c* = 0,21, CHCl<sub>3</sub>). IR: 2990, 1810, 1410, 1389, 1288, 1125, 1020. <sup>1</sup>H-NMR: 1,36 (*d*, *J* = 7,5, CH<sub>3</sub>–C(3)); 1,53 (*d*, *J* = 6,1, CH<sub>3</sub>–C(4)); 3,20 (*dq*, *J* = 7,5, 3,7, H–C(3)); 4,32 (*dq*, *J* = 6,1, 3,7, H–C(4)). Anal. ber. für C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (100): C 59,98, H 8,05; gef.: C 59,54, H 8,36.

(3*S*,4*S*)-3-Ethyl-4-methyloxetan-2-on (**7**): 210 mg (37%) farbloses Öl. Sdp. 62–65°/12 Torr; ds = 85%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –21,2° (*c* = 1,21, CHCl<sub>3</sub>). IR: 2981, 1818, 1660, 1388, 1285, 1127, 1010. <sup>1</sup>H-NMR: 1,02 (*dd*, *J* = 6,3, 6,5, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>–C(3)); 1,47 (*d*, *J* = 6,0, CH<sub>3</sub>–C(4)); 1,74 (*m*, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>–C(3)); 3,13 (*ddd*, *J* = 7,2, 6,9, 3,9, H–C(3)); 4,33 (*dq*, *J* = 6,0, 3,9, H–C(4)). Anal. ber. für C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (114): C 63,14, H 8,83; gef.: C 62,19, H 8,99.

4. Korrelation der 3-alkylierten 4-Methyloxetan-2-one **5** und **7**. 4.1. Durch Behandeln mit 10*N* NaOH und nachfolgender saurer Aufarbeitung wurde **5** zur (2*S*,3*S*)-2-Methyl-3-hydroxybuttersäure **6** hydrolysiert. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +19,7° (*c* = 1,30, CH<sub>3</sub>OH; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –19,9° (*c* = 1,27, CH<sub>3</sub>OH) für das (2*R*,3*R*)-Enantiomere, hergestellt durch Verseifung des Dioxanons aus [16]).

4.2. Analog wurde **7** durch Umsetzung mit EtOH in Gegenwart katalytischer Mengen NaOEt zum (2*S*,3*S*)-2-Ethyl-3-hydroxybuttersäure-ethylester geöffnet. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +5,6° (*c* = 1,25, CHCl<sub>3</sub>; [14]: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –5,7° (*c* = 2,0, CHCl<sub>3</sub>) für das (2*R*,3*R*)-Enantiomere.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Seebach, S. Roggo, J. Zimmermann, Workshop Conference Hoechst, 'Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations', Eds. W. Bartmann und K. B. Sharpless, Schloss Reisensburg, 8.–11. Oktober 1986. Verlag Chemie, Weinheim, 1987.
- [2] E. A. Dawes, P. J. Senior, *Adv. Microbiol. Physiol.* **1973**, *10*, 202.
- [3] D. Seebach, M. Züger, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 495; D. Seebach, M. Züger, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2747.
- [4] D. Seebach, R. Imwinkelried, Th. Weber, in 'Modern Synthetic Methods 1986', Ed. R. Scheffold, Springer Verlag, Berlin, S. 125–259.
- [5] Y. Etienne, N. Fischer, in 'Heterocyclic Compounds', Ed. A. Weissberger, Interscience Publ., New York, 1964, Vol. 19, S. 729–884; H. E. Zaugg, *Org. React.* **1954**, Vol. VIII, S. 305–364.
- [6] W. Adam, J. Baeza, J.-C. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2000.
- [7] J. Inanaga, K. Hirata, H. Seaki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Soc. Chim. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
- [8] U. Brändli, geplante Dissertation; P. Schnurrenberger, unveröffentlichte Ergebnisse, ETH Zürich, 1984.
- [9] T. Sato, T. Kawara, A. Nishizawa, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3377.
- [10] R. R. Shelton, D. E. Agostini, J. B. Lando, *J. Polym. Sci.* **1971**, A-1, 9, 2789; A. R. Olson, R. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2687.
- [11] R. C. Blume, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1047.
- [12] U. Pindur, J. Müller, C. Flo, H. Witzel, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 75.
- [13] J. Ehrler, F. Giovannini, B. Lamatsch, D. Seebach, *Chimia* **1986**, *40*, 172 und dort zit. Lit.
- [14] J. Mulzer, T. Kerkmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *40*, 3620.
- [15] J. Mulzer, A. Chucholowski, O. Lammer, I. Ibrill, G. Huttner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 869.
- [16] D. Seebach, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1147.
- [17] M. A. Sutter, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 939.
- [18] J. Zimmermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1104.
- [19] A. Griesbeck, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1326.
- [20] A. Leborgne, M. Moreau, N. Spassky, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1027.
- [21] T. Sato, T. Itoh, C. Hattori, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1983**, 1391.
- [22] A. R. Olson, P. V. Youle, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2468.