

121. Herstellung enantiomerenreiner Derivate von 3-Amino- und 3-Mercaptobuttersäure durch S_N2 -Ringöffnung des β -Lactons und eines 1,3-Dioxanons aus der 3-Hydroxybuttersäure

von Axel Griesbeck¹⁾ und Dieter Seebach*

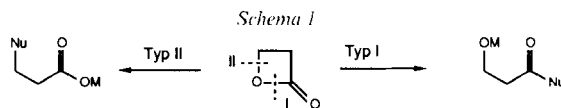
Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum,
Universitätstr. 16, CH-8092 Zürich

(6. V. 87)

Preparation of Enantiomerically Pure Derivatives of 3-Amino- and 3-Mercaptobutanoic Acid by S_N2 Ring Opening of the β -Lactone and a 1,3-Dioxanone Derived from 3-Hydroxybutanoic Acid

From (*S*)-4-methyloxetan-2-one (**1**), the β -butyrolactone readily available from the biopolymer (*R*)-polyhydroxybutyrate (PHB) and various C,N,O and S nucleophiles, the following compounds are prepared: (*S*)-2-hydroxy-4-octanone (**3**), (*R*)-3-aminobutanoic acid (**7**) and its *N*-benzyl derivative **5**, (*R*)-3-azidobutanoic acid (**6**), (*R*)-3-mercaptobutanoic acid (**10**), (*R*)-3-(phenylthio)butanoic acid (**8**) and its sulfoxide **9**. The (*6R*)-2,6-dimethyl-2-ethoxy-1,3-dioxan-4-one (**4**) from (*R*)-3-hydroxybutanoic acid undergoes S_N2 ring opening with benzylamine to give the *N*-benzyl derivative (*ent*-**5**) of (*S*)-3-aminobutanoic acid in 30–40% yield.

Einleitung. – Die Umsetzung des β -Lacton-Grundkörpers (β -Propiolacton) mit verschiedenen Nucleophilen wurde intensiv untersucht und auch in zwei Übersichtsartikeln zusammengefasst [1] [2]. Seit β -Propiolacton kommerziell zugänglich wurde [3], waren es besonders *Gresham* und Mitarbeiter, die sich um das Verständnis dieser Reaktionen und ihre synthetische Nutzbarmachung bemühten [4]. Prinzipiell kann ein β -Lacton mit einem Reagenz Nu-M auf zwei verschiedene Arten geöffnet werden: in der Reaktion vom Typ I wird die [C(=O)–O]-Bindung, in der vom Typ II die (Alkyl–O)-Bindung gebrochen (*Schema 1*).

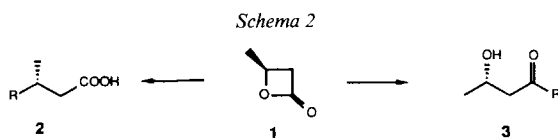


Die Reaktion vom Typ II ist eine Öffnung des gespannten Ringes unter nucleophiler Substitution am β -Zentrum, deren besondere Nützlichkeit darauf beruht, dass sich kein Nebenprodukt von einer Abgangsgruppe bildet – das Carboxylat der entstehenden Carbonsäure selbst ist die Abgangsgruppe. Auf diese Weise sind z. B. β -Amino oder β -Mercapto-carbonsäuren zugänglich [5] [6]. Die Reaktivität der β -Carbonyl-Position für den nucleophilen Angriff wird naturgemäss durch Substituenten an diesem Zentrum erschwert: während z. B. β -Propiolacton mit Aminen β -Aminocarbonsäuren in guten Aus-

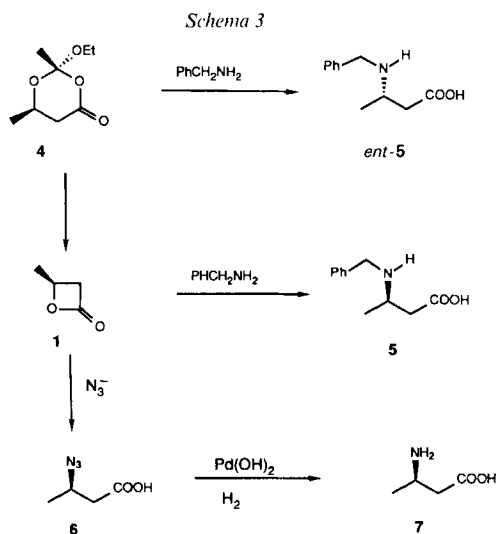
¹⁾ Postdoktoranden-Stipendiat der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* 1986/1987. Neue Adresse: Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg, Am Hubland, D-8700 Würzburg.

beuten liefert (Typ II), führt die entsprechende Reaktion beim β,β -Dimethyl- β -propiolacton ausschliesslich zu den β -Hydroxycarbonsäureamiden (Typ I) [5]. Das nun in enantiomerenreiner Form leicht zugängliche [7] β -Butyrolacton (**1**) nimmt eine Zwischenstellung ein und lässt sich unter geeigneten Bedingungen entweder nach Typ I oder nach Typ II umsetzen. Im folgenden werden einige Beispiele für Reaktionen dieses Lactons mit C-, N-, O- und S-Nucleophilen beschrieben.

A) C-Nucleophile. – Die Umsetzung von (*R*)- und (*S*)- β -Butyrolacton mit C-Nucleophilen wurde ausführlich von *Fujisawa* und Mitarbeitern untersucht [8] [9], die fanden, dass Alkyl-*Grignard*-Verbindungen in Gegenwart katalytischer Mengen von Cu(I)-Salzen das Lacton normalerweise unter S_N2 -Reaktion und Bildung von β -Methylcarbonsäuren öffnen (s. **2** aus dem (*S*)-Lacton, *Schema 2*). Im Gegensatz dazu addiert sich Vinylmagnesiumbromid unter den gleichen Bedingungen ausschliesslich an die Carbonylgruppe (**3**, R = CH=CH₂) [9]; ein β -Hydroxyketon entsteht, wie wir fanden, auch bei der Reaktion mit Butyllithium (**3**, R = C₄H₉).



B) N-Nucleophile. – Es sollte nun versucht werden, ausgehend vom β -Lacton **1** einen möglichst einfachen und effizienten Zugang zu enantiomerenreinen 3-Aminobuttersäure-Derivaten²⁾ zu eröffnen. Als N-Nucleophile wurden Benzylamin und Azid eingesetzt. Die Ergebnisse sind in *Schema 3* zusammengefasst.



²⁾ Herstellung und Konfigurationsbeweis von optisch aktiver 3-Aminobuttersäure, s. [10] [11]. Für alternative, von uns benutzte Methoden zur Herstellung enantiomerenreiner Derivate dieser Aminosäuren, s. [12].

Erste Versuche ergaben zunächst ein verwirrendes Bild: neben dem durch Angriff an der Carbonyl-Gruppe (Typ I) gebildeten *N*-Benzyl-3-hydroxybutanamid bildete sich die gewünschte *N*-Benzyl-aminosäure **5** in nicht vollständiger Enantiomerenreinheit. Wir stellten dann fest, dass das umgesetzte Lacton **1** noch 2-Ethoxy-2,6-dimethyldioxan-4-on **4** enthielt, den Vorläufer bei der Herstellung von **1**, und dass dieser sich – zu unserer Überraschung – ebenfalls mit Benzylamin zur 3-Aminobuttersäure umsetzte. Die Optimierung mit den reinen Heterocyclen **1** und **4** ergab schliesslich folgendes Bild: Das β -Lacton **1** lieferte mit Benzylamin in verdünnter MeCN-Lösung zu ca. 20%, mit Lithium-benzylamin in Et₂O zu ca. 35%, jeweils sauber unter Inversion die (*R*)-konfigurierte Aminosäure **5**, welche sich problemlos durch alkalisch-wässrige Extraktion vom Hauptprodukt dem (*S*)-*N*-Benzyl-3-hydroxybutanamid, abtrennen liess.

Das Dioxanon **4** ergab mit Benzylamin in 30–40% Ausbeute die (*S*)-Aminosäure *ent*-**5**, also ebenfalls in einer S_N2-Reaktion, unter Inversion der Konfiguration; die Bedingungen müssen dabei so gewählt werden, dass der Sechsring im Reaktionsgemisch nicht schon teilweise zum β -Lacton zerfällt, welches ja die enantiomere Aminosäure ergibt. Durch sorgfältige Einhaltung der Reaktionsbedingungen sind also beide Enantiomeren **5** und *ent*-**5** aus (*R*)-3-Hydroxybuttersäure zugänglich. Andere von uns getestete Amine, z. B. auch Aminosäureester³⁾, reagierten praktisch ausschliesslich an der Carbonyl-Gruppe des Lactons **1** unter Bildung von Carboxamiden in guten bis sehr guten Ausbeuten⁴⁾.

Während die Ringöffnung mit Benzylamin nur in mässigen Ausbeuten verlief, war die Azid-Route viel ergiebiger. Die Reaktion von NaN₃ mit **1** in wässriger Lösung führte in über 80% Ausbeute zur (*R*)-3-Azidobuttersäure (**6**), welche sich bequem destillativ reinigen liess und auch bei höheren Temperaturen nicht zum Zerfall neigt. Die Reduktion zur (*R*)-3-Aminobuttersäure (**7**)⁵⁾ mit H₂ und Pd(OH)₂/C in AcOH verlief leicht (85%) bei RT. innerhalb von 24 h.

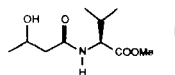
C) O-Nucleophile. – Wie bereits beschrieben [7], kann das Lacton **1** durch alkalische Hydrolyse selektiv in die (*S*)-3-Hydroxybuttersäure umgewandelt werden (Typ-I-Reaktion), während die Hydrolyse in pH-7-Puffer selektiv unter Inversion zum (*R*)-Enantiomeren führt (Typ-II-Reaktionen)⁶⁾ [13]. In der α -Carbonyl-Position alkylierte β -Butyrolactone reagierten, wie in der vorstehenden Arbeit gezeigt, mit Base ebenfalls unter Angriff an der Carbonyl-Gruppe zu den 3-Hydroxycarbonsäuren; in neutralem, wässrigem Medium fand die Hydrolyse aber dann nur sehr langsam statt und führte zu einem Diastereoisomergemisch. Offensichtlich behindert der zusätzliche Substituent den nucleophilen Angriff von H₂O unter S_N2-Reaktion.

³⁾ So führte die Reaktion zwischen (*S*)-Valin-methylester und überschüssigem (bis 20-fach) (\pm)- β -Butyrolacton ((\pm)-**1**) in 76% Ausbeute zum Amid **1**. Eine kinetische Racemat-Spaltung konnte dabei nicht festgestellt werden, d. h. die beiden Diastereoisomeren bildeten sich im Verhältnis 1:1.

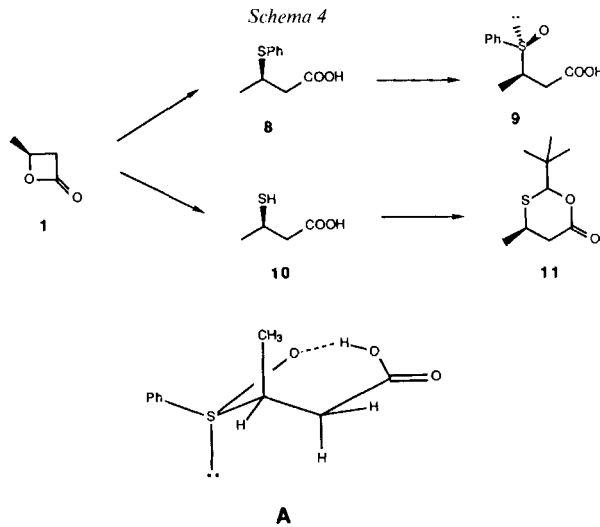
⁴⁾ Umsetzungen des Dioxanons **4** mit anderen, hochreaktiven Nucleophilen (z. B. Thiophenolat) unter S_N2-Reaktion sind ebenfalls möglich.

⁵⁾ Über diastereoselektive Alkylierungen und andere Reaktionen in 2-Stellung der 3-Aminobuttersäure berichten wir getrennt [12].

⁶⁾ Umsetzung des β -Lactons **1** mit alkalischem H₂O₂ ergab zwei Peroxide, die Persäure und die 3-Hydroperoxy-säure, welche nicht getrennt werden konnten. Mit (*tert*-Butyl)hydroperoxid entstand der (*tert*-Butyl)perester.



D) S-Nucleophile. – Alkyl- oder Arylmercaptane öffnen β -Propiolacton nur langsam [6], während ihre Natrium-Salze wesentlich reaktiver sind. Dies beobachteten wir auch bei den Umsetzungen mit (*S*)- β -Butyrolacton (**1**). Während Thiophenol nur nach langem Erhitzen unter Rückfluss in CHCl_3 reagierte, war die Umsetzung mit Natrium-thiophenolat zu **8** in wässrigem Medium innerhalb weniger als 1 h beendet (*Schema 4*). Die Hydrolyse von **1** zur (*S*)-3-Hydroxybuttersäure war unter diesen Bedingungen viel langsamer. Die Reaktion konnte problemlos mit der nach der Thermolyse des Dioxanons **4** anfallenden Mischung aus β -Lacton **1** und (*R*)-3-Acetoxybuttersäure-ethylester [7] durchgeführt werden, welcher sich bei der Aufarbeitung quantitativ abtrennen und in die (*R*)-3-Hydroxybuttersäure zurückführen liess⁷⁾.



Die (Phenylthio)buttersäure **8** muss sich unter Inversion am stereogenen Zentrum von **1** gebildet haben und damit die angegebene Chiralität *R* besitzen. Die Säure **8** wurde mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ zur Phenylsulfinyl-Verbindung **9** oxidiert. Dabei fiel ein 97:3 Diastereoisomerenmisch an; das Hauptisomere wurde durch zwei Umkristallisationen auf über 99% angereichert. Einen Hinweis auf die (relative) Konfiguration von **9** erhielten wir aus Differenz-‘nuclear’-*Overhauser*-Effekt(NOE)-Messungen im ^1H -NMR-Spektrum von **9**. Von den beiden diastereotopen, stark anisochronen H-Atomen an C(2) ($\Delta\delta = 0,25$ ppm) zeigt nur eines einen NOE bei Einstrahlung mit der Frequenz der CH_3 -Protonen. Die aromatischen H-Atome erfahren einen deutlichen NOE bei Einstrahlung mit der Frequenz von H–C(3), aber nicht von CH_3 . Diese Effekte sind vereinbar mit der Anordnung **A** (*Schema 4*), in der eine H-Brücke zwischen der COOH-Gruppe und dem Sulfoxid-O-

⁷⁾ Andere Thiolate setzten sich mit **1** analog um. So erhielten wir das (*tert*-Butyl)thio-Analoge von **8** (*tert*-Bu statt Ph) in 62% Ausbeute; Sdp. 142–150°/0,2 Torr; $[\alpha]_D = -31,3^\circ$ ($c = 2,2, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Atom vorliegt (die Ph-Gruppe steht equatorial, die Me-Gruppe axial; beide Gruppen axial wäre weniger günstig; beide Gruppen equatorial nicht mit den NOE vereinbar⁸⁾).

Es gelang auch, durch Reaktion des β -Lactons **1** mit Natriumsulfid in H_2O , die (*R*)-3-Mercaptobuttersäure (**10**) herzustellen (*Schema 4*). Hier musste die Reaktion allerdings in hochkonzentrierten Lösungen durchgeführt werden, da bei grösserer Verdünnung als Konkurrenzreaktion die Hydrolyse zur (*S*)-3-Hydroxybuttersäure dominierte. Beide Verbindungen waren leicht destillativ voneinander trennbar. Die Mercaptobuttersäure **10** wurde analog der Hydroxysäure [15] durch Reaktion mit Pivalaldehyd zum 1,3-Thioxanon **11** cyclisiert, allerdings verlief diese Reaktion unter Bildung eines (1:1)-Diastereoisomerengemisches, das noch nicht aufgetrennt werden konnte.

Die Öffnung von enantiomerenreinen β -Lactonen (auch das (*S*)-4-Ethylloxetan-2-on ist zugänglich; siehe [7]) mit Thiolaten und die nachfolgende Oxidation zu diastereoisomeren- und enantiomerenreinen Sulfoxiden erschliesst ein neues Potential zur Synthese chiraler nichtracemischer Sulfoxide, die meist über Racematspaltung hergestellt werden mussten [16]. Die Rolle dieser Substanzklasse für die organische Synthese ist in hervorragenden Übersichtsartikeln ausgeführt [17].

Wir danken denselben Personen, Institutionen und Firmen, die in der vorstehenden Arbeit [7] genannt sind.

Experimenteller Teil

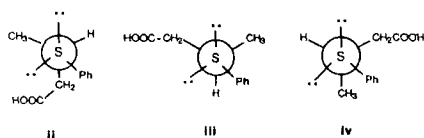
Allgemeines. S. [7].

1. *Umsetzung mit einem C-Nucleophil.* (*S*)-2-Hydroxyoctan-4-on (**3**, $R=C_4H_9$). Zu einer Lsg. von 860 mg (10 mmol) (*S*)- β -Butyrolacton (**1**) in 40 ml THF bei -78° wurden innert 10 min 5 ml (8 mmol) 1,6M BuLi in Hexan getropft. Dann wurde auf -40° aufgewärmt und auf 30 ml halbverd. NH_4Cl -Lsg. gegossen. Nach Extraktion mit 2×50 ml Et_2O , Trocknen und Eindampfen destillierten bei $120-128^\circ/0,15$ Torr 890 mg (62%) farbloses Öl. $[\alpha]_D = +53,2^\circ$ ($c = 2,0$, $CHCl_3$). 1H -NMR: 0,90 (*t*, $J = 6,2$); 1,3–1,7 (*m*, 9H); 2,45 (*dd*, $J = 6,2, 6,8$, $CH_2(3)$); 3,13 (*s*, br. OH); 4,17 (*ddq*, $J = 7,5, 6,8, 6,2$, H-C(2)).

2. *Umsetzung mit N-Nucleophilen.* 2.1. *Umsetzung von 1 und 4 mit Benzylamin.* 2.1.1. (*R*)-3-(Benzylamino)buttersäure (**5**) und (*S*)-N-Benzyl-3-hydroxybutanamid. Zu einer intensiv gerührten Lsg. von 2,0 g (19 mmol) Benzylamin in 150 ml MeCN wurden innert 4 h 1,29 g (15 mmol) **1** in 50 ml MeCN getropft und dann noch 12 h bei RT. gerührt. Von der ausgefallenen Aminosäure wurde abfiltriert, das Lsgm. eingeeengt und das dabei kristallisierende Säureamid aus CH_2Cl_2 umkristallisiert: 620 mg (22%) **5**, 1,12 g (39%) Hydroxyamid. **5**: Schmp. $184-186^\circ$. $[\alpha]_D = +22,5^\circ$ ($c = 1,20$, H_2O). Hydroxyamid: Schmp. $95-96^\circ$. $[\alpha]_D = +21,5^\circ$ ($c = 2,87$, CH_2Cl_2).

2.1.2. (*S*)-3-(Benzylamino)buttersäure (*ent*-**5**). Eine Lsg. von 1,5 g (8,6 mmol) **4** in 60 ml MeCN wurde bei 0° innert 2 h zu einer Lsg. von 1,5 g (14 mmol) Benzylamin in 100 ml MeCN getropft und dann 24 h bei RT. gerührt. Diese Mischung wurde auf ca. 20% eingeeengt, dabei fielen 510 mg (31%) *ent*-**5** an, die aus MeOH umkristallisiert wurden. Schmp. $179-181^\circ$. $[\alpha]_D = -19,50^\circ$ ($c = 1,1$ H_2O ; 87% ee).

⁸⁾ Die Oxidation von **8** kann über die drei Konformeren **ii–iv** ablaufen. Aufgrund rein sterischer Argumente und in Analogie zu den mit Phenethylthioethern erhaltenen Resultaten [14] sollte **ii** von der *Si*-Seite angegriffen werden und das in *Schema 4* gezeigte Diastereoisomere **9** liefern (vgl. A). Im vorliegenden Falle können natürlich H-Brückenbindungen einen entscheidenden Einfluss auf den Reaktionsverlauf ausüben.



2.1.3. *Umsetzung von 1 mit Lithium-benzylamid.* Zu einer Lsg. von 1,29 g (12 mmol) **1** in 60 ml THF wurden bei 0° innert 10 min 7,33 ml (11 mmol) 1.5M BuLi in Hexan getropft. Dann wurde bei RT. 1 h gerührt und mit 80 ml Et₂O versetzt. Zu dieser Lsg. wurde dann innert 10 min bei -60° eine Lsg. von 860 mg (10 mmol) **1** in 10 ml Et₂O getropft. Diese Lsg. wurde noch 1 h bei -60° gerührt und dann innert 2 h auf RT. aufgewärmt. Nach Versetzen mit 50 ml H₂O wurde mit 2 × 30 ml Et₂O extrahiert. Die H₂O-Phase wurde mit konz. HCl auf pH 1 gebracht und eingedampft (70°/10 Torr). Der ausgefallene Feststoff wurde in 20 ml MeOH gelöst und mit 1,85 g (10 mmol) Bu₃N versetzt. Die Fällung wurde durch Zugabe von 10 ml CH₂Cl₂ vervollständigt. Nach Abnutschen und Trocknen resultierten 590 mg (31%) **5**.

2.2. (*R*)-3-Aminobuttersäure (**7**). 2.2.1. (*R*)-3-Azidobuttersäure (**6**). Zu einer Lsg. von 3,12 g (48 mmol) NaN₃ in 20 ml MeOH und 8 ml H₂O wurde innert 20 min eine Lsg. von 3,44 g (40 mmol) **1** in 5 ml MeOH getropft. Diese Lsg. wurde 1 h bei 0° und 2 h bei RT. gerührt, auf 0° abgekühlt und mit konz. HCl angesäuert. Nach Extraktion mit 3 × 30 ml Et₂O, Trocknen und Einengen wurde der Rückstand destilliert: 3,20 g (62%) **6** bei 105–110°/0,1 Torr. $[\alpha]_D = -57,5^\circ$ ($c = 2,28$, CH₂Cl₂). IR: 3050, 2990, 2110, 1711, 1425, 1250, 1049, 935. ¹H-NMR: 1,37 (*d*, $J = 6,8$); 2,53 (*d*, $J = 7,5$); 3,97 (*dq*, $J = 7,5, 6,8$, H-C(3)); 11,3 (*s*, COOH, variabel). Anal. ber. für C₄H₇N₃O₂ (129): C 37,21, H 5,46, N 32,54; gef.: C 37,38, H 5,64, N 31,60.

2.2.2. (*R*)-3-Aminobuttersäure (**7**). Eine Lsg. von 1,29 g (10 mmol) **6** in 40 ml AcOH wurde mit 90 mg Pd(OH)₂/C versetzt und bei RT. und Normaldruck 24 h hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Lsgm. bei 60–70°/10 Torr abgezogen, der Rückstand in 20 ml MeOH gelöst und mit 5 ml Bu₃N versetzt. Die Fällung wurde durch Zugabe von 20 ml CH₂Cl₂ vervollständigt. Abnutschen und Trocknen des Festkörpers ergaben 880 mg (85%) farblose Kristalle. Schmp. 218–219°. $[\alpha]_D = -39,5^\circ$ ($c = 0,56$, H₂O; $[\eta] = -34,8^\circ$ ($c = 1$, H₂O; 90% ee).

3. *Umsetzung mit S-Nucleophilen.* 3.1. (*R*)-3-(Phenylthio)buttersäure (**8**). Zu einer Lsg. von 48,4 g (0,47 mol) (*R*)-3-Hydroxybuttersäure in 300 ml Benzol wurden bei 0° innert 15 min 81,0 g (0,50 mol) Triethyl-orthoacetat getropft. Diese Lsg. wurde 3 h auf 100° unter kontinuierlichem Abdestillieren des Benzol/EtOH-Azeotrops (ca. 1,5 h) und dann von Benzol erhitzt. Nach Abziehen des restlichen Benzols bei 20°/10 Torr verblieben 49,6 g farbloses Öl, das laut ¹H-NMR ein (1:1)-Gemisch von **1** und (*R*)-3-Acetoxybuttersäure-ethylester war. Der Gehalt an **1** betrug demnach 17,5 g (43%). Ohne weitere Trennung wurde die Mischung innert 1 h zu einer Lsg. von 10 g (0,25 mol) NaOH und 27,5 g (0,25 mol) Thiophenol in 200 ml H₂O bei 0° getropft. Nach 1,5 h Rühren bei RT. wurde mit 25 ml konz. HCl angesäuert und 3 × mit je 150 ml Et₂O extrahiert. Nach Trocknen und Einengen wurde der Rückstand destilliert: 33,1 g (36% bzgl. eingesetzter Hydroxybuttersäure, 82% bzgl. **1**) farbloses Öl. Sdp. 160–165°/0,3 Torr. $[\alpha]_D = -24,3^\circ$ ($c = 2,81$, CH₂Cl₂). IR: 3200 (br.), 2972, 1710, 1581, 1478, 1438, 1410, 1300, 1178, 1020. ¹H-NMR: 1,37 (*d*, $J = 7,2$, CH₃); 2,43 (*dd*, $J = 16,2, 8,7$, H-C(2)); 2,72 (*dd*, $J = 16,2, 6,0$, H-C(2)); 3,59 (*ddq*, $J = 8,7, 7,2, 6,0$, H-C(3)); 7,30 (*m*, 5H, Ph); 11,1 (*s*, COOH). Anal. ber. für C₁₀H₁₂O₂S (196): C 61,20, H 6,16; gef.: C 60,88, H 6,32.

3.2. (*3R*)-3-(Phenylsulfinyl)buttersäure (**9**). Zu einer Lsg. von 20 g (102 mmol) **8** in 120 ml Aceton wurden bei 0° innert 30 min 11,56 g (102 mmol) 30% H₂O₂-Lsg. getropft, 1 h bei 0° und 30 h bei RT. gerührt. Dann wurde das Lsgm. bei 20°/12 Torr abgezogen. Der zurückbleibende Feststoff wurde mit 60 ml Et₂O versetzt und abfiltriert. Die Mutterlauge wurde erneut eingedampft, mit 30 ml Pentan und 80 ml Et₂O versetzt und der ausfallende Feststoff abfiltriert. Die gesammelten festen Fraktionen wurden aus 70 ml Et₂O/CHCl₃ 6:1 umkristallisiert. Nach 2mal Umkristallisieren war **9** diastereoisomerenrein: 13,8 g (64%) farblose Nadeln. Schmp. 130–131°. $[\alpha]_D = +119,5^\circ$ ($c = 2,46$, MeOH). IR: 3416, 2988, 2906, 2525, 2500, 1870, 1720, 1441, 1340, 1300, 1250, 1170, 982. ¹H-NMR: 1,33 (*d*, $J = 7,0$); 2,50 (*dd*, $J = 16,6, 8,1$, H-C(2)); 2,75 (*dd*, $J = 16,6, 5,0$, H-C(2)); 3,22 (*ddq*, $J = 8,1, 7,0, 5,0$, H-C(3)); 7,59 (*m*, 5H, Ph); 9,26 (*s*, COOH). ¹³C-NMR: 14,01, 33,69, 55,61, 125,21, 129,32, 131,75, 140,36, 174,32. Anal. ber. für C₁₀H₁₂O₃S (212): C 56,58, H 5,70, S 15,11; gef.: C 56,80, H 5,70, S 15,89.

3.3. (*R*)-3-Mercaptobuttersäure (**10**). Zu einer Lsg. von 1,48 g (20 mmol) NaHS·H₂O in 20 ml H₂O wurden bei 0° 1,66 g (19,3 mmol) **1** getropft und 1 h bei 0° und 24 h bei RT. gerührt. Dann wurde mit 10N HCl auf pH 2 gebracht und 3 × mit je 40 ml Et₂O extrahiert. Nach Trocknen und Abziehen des Lsgm. destillierten bei 120–125°/0,15 Torr: 1,1 g (47%) **10**. Als Vorlauf gingen 420 mg (*S*)-3-Hydroxybuttersäure über. **10**: $[\alpha]_D = +101,5^\circ$ ($c = 0,62$, CH₂Cl₂). IR: 3200, 2970, 2910, 1710, 1410, 1300, 1228, 1176, 1028. ¹H-NMR: 1,40 (*d*, $J = 6,7$); 1,85 (*d*, $J = 6,8$); 2,67 (*d*, $J = 7,4$, H-C(2)); 3,36 (*m*, H-C(3)); 9,77 (*s*, COOH, variabel). ¹³C-NMR: 22,80, 29,68, 43,70, 171,43. Anal. ber. für C₄H₈O₂S (120): C 39,98, H 6,71, S 26,63; gef.: C 39,83, H 6,91, S 26,34.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Y. Etienne, N. Fischer, in *Heterocyclic Compounds*, Ed. A. Weissberger, Interscience Publ., New York, 1964, Vol. 19, S. 729.
- [2] H. E. Zaugg, *Org. React.* **1954**, Vol. VIII, 305.
- [3] H. Küng, U.S. Pat. 2,256,459 (CA: **1945** 39, 88).
- [4] T. L. Gresham, J. E. Jansen, F. W. Shaver, W. L. Beears, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 486, und dort zit. Lit.
- [5] T. L. Gresham, J. E. Jansen, F. W. Shaver, R. A. Bankert, F. T. Fiedorek, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3168.
- [6] T. L. Gresham, J. E. Jansen, F. W. Shaver, R. A. Bankert, W. L. Beears, M. G. Prendergast, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 661.
- [7] A. Griesbeck, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1320.
- [8] T. Sato, K. Naruse, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3587; T. Fujisawa, T. Sato, T. Kawara, K. Ohashi, *ibid.* **1981**, 22, 4823; T. Sato, T. Kawara, A. Nishizawa, T. Fujisawa, *ibid.* **1980**, 21, 3377.
- [9] T. Sato, T. Itoh, C. Hattori, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1983**, 1391.
- [10] E. Fischer, H. Scheibler, *Liebigs Ann. Chem.* **1911**, 383, 346; K. Balenovic, D. Cerar, Z. Fuks, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3316.
- [11] S. Jolidon, T. Meul, Eur. Pat. Nr. 0144980 A2 (CA: **1987**, 105, 43325p).
- [12] D. Seebach, H. Estermann, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3103.
- [13] A. R. Olson, P. V. Youle, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2468; A. R. Olson, J. L. Hyde, *ibid.* **1941**, 63, 2459; A. R. Olson, R. J. Miller, *ibid.* **1938**, 60, 2687.
- [14] K. Nishihata, M. Nishio, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1041.
- [15] D. Seebach, R. Imwinkelried, G. Stucky, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 448.
- [16] C. Mioskowski, G. Solladié, *Tetrahedron* **1980**, 36, 227.
- [17] G. Solladié, *Synthesis* **1981**, 185; G. H. Posner, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 72; T. Koizumi, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **1986**, 44, 576.