

# Ein einfacher Zugang zu (*R*)- $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren und (*R*)-1-Amino-2-alkoholen aus (*R*)-Cyanhydrinen<sup>1</sup>

Thomas Ziegler, Brigitte Hörsch, Franz Effenberger\*

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80, Federal Republic of Germany

## A Convenient Route to (*R*)- $\alpha$ -Hydroxy Carboxylic Acids and (*2R*)-1-Amino-2-alkanols from (*R*)-Cyanohydrins

(*R*)-Cyanohydrins, prepared in good to excellent yields with high optical purity by enzyme-catalyzed addition of hydrogen cyanide to aldehydes in organic solvents, are hydrolyzed with concentrated hydrochloric acid at ambient temperature, usually in very high yield, without any trace of racemization to give (*R*)- $\alpha$ -hydroxy carboxylic acids. Likewise, no racemization is observed by direct reduction of the (*R*)-cyanohydrins with lithium aluminum hydride to give (*2R*)-1-amino-2-alkanols.

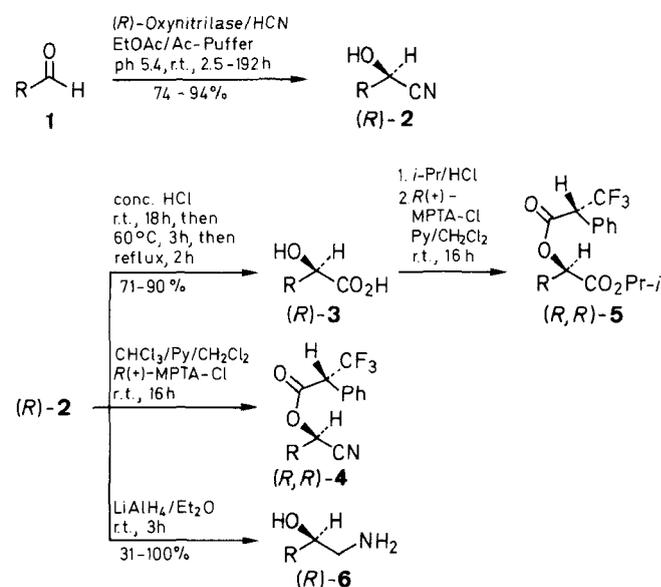
Cyanhydrine stellen für die Synthese vieler wichtiger Verbindungen wertvolle Ausgangsstoffe dar. Hohe chemische und optische Ausbeuten an (*R*)-Cyanhydrinen (*R*)-**2** können bei der mit (*R*)-Oxynitrilase (E.C.4.1.2.10) katalysierten Addition von Cyanwasserstoffsäure an Aldehyd **1** erreicht werden, wenn die Reaktion nicht in wäßrig/alkoholischen, sondern in organischen Lösungsmitteln durchgeführt wird<sup>2</sup>. Über diesen einfachen Zugang zu chiralen Cyanhydrinen und durch deren Reaktionen unter möglichst weitgehendem Erhalt des Chiralitäts-Zentrums sind andere erwünschte chirale Verbindungen synthetisierbar. In der vorliegenden Arbeit wird die Hydrolyse und die Hydrierung von (*R*)-Cyanhydrinen zu  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren (*R*)-**3** und 1-Amino-2-alkoholen (*R*)-**6** beschrieben.

Da sowohl die Cyanhydrinbildung als auch deren Rückspaltung in Aldehyd und Cyanwasserstoffsäure basenkatalysiert sind, haben wir die Hydrolyse der (*R*)-Cyanhydrine (*R*)-**2** zu  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren säurekatalysiert durchgeführt. Die saure Hydrolyse des aus Amygdalin gewonnenen Mandelsäurenitrils zu (*R*)-Mandelsäure wurde schon frühzeitig zur Ermittlung der optischen Reinheit des Cyanhydrins<sup>3</sup> sowie zur vorteilhaften Darstellung der (*R*)-Mandelsäure<sup>4</sup> genutzt. Die Bestimmung der optischen Reinheit von Cyanhydrinen durch deren Hydrolyse mit konz. Salzsäure zu  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren ist bekannt<sup>5,6</sup>, wobei in einigen Fällen eine teilweise Racemisierung angenommen wird. Sauerstoff-geschützte Cyanhydrine wurden sowohl im sauren<sup>7</sup> als auch im alkalischen<sup>8</sup> Medium unter weitgehendem Erhalt des Chiralitätszentrums zu den  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren hydrolysiert.

Zur Synthese der (*R*)- $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren (*R*)-**3** haben wir zunächst die Cyanhydrine (*R*)-**2** in Ethylacetat als Lösungsmittel hergestellt<sup>2</sup> (Tabelle 1) und ihre optische Ausbeute mit (*R*)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenyl-essigsäurechlorid [*R*(+)-MPTA-Chlorid] über die diastereomeren Ester **4**, die sich gaschromatographisch trennen lassen, bestimmt<sup>2,7,9</sup>.

Die erhaltenen Cyanhydrine (*R*)-**2** wurden ohne weitere Reinigung direkt mit konz. Salzsäure 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend noch 3 Stunden auf 60 °C erwärmt. Nach Entfernen der Salzsäure im Vakuum wurde der Rückstand mit Diethylether extrahiert und der Extrakt eingeeengt. Auf diese Weise wurden eine Vielzahl von (*R*)- $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren (*R*)-**3** in guter chemischer und optischer Ausbeute zugänglich.

Die optische Reinheit der Verbindungen (*R*)-**3** wurde aus den anfallenden Rohprodukten ermittelt, um eine Verfälschung durch eine eventuelle Anreicherung eines Enan-



Schema

Tabelle 1.  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren (*R*)-**3** aus Aldehyden **1** über Cyanhydrine (*R*)-**2**

R	Aldehyd	( <i>R</i> )- <b>2</b>	Ausbeute (%)	ee (%)	( <i>R</i> )- <b>3</b>	Ausbeute (%)	ee (%)
Ph	<b>1a</b>	<b>2a</b>	90	99	<b>3a</b>	82	99
3-(PhO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1b</b>	<b>2b</b>	88	98	<b>3b</b>	82	98
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1c</b>	<b>2c</b>	75	98.5	<b>3c</b>	71	99
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1d</b>	<b>2d</b>	94	97	<b>3d</b>	72	97
3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1e</b>	<b>2e</b>	89	89	<b>3e</b>	81	87
PhCH <sub>2</sub>	<b>1f</b>	<b>2f</b>	88	74	<b>3f</b>	90	74
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>1g</b>	<b>2g</b>	90	98.5	<b>3g</b>	88	97
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	75	96	<b>3h</b>	85	96
2-MeSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<b>1i</b>	<b>2i</b>	74	98	<b>3i</b>	87	98

tiomers beim Umkristallisieren zu vermeiden. Dazu wurden die Verbindungen (*R*)-**3** zunächst mit 2-Propanol/Salzsäure in die entsprechenden Carbonsäure-isopropylester übergeführt und diese direkt mit [*R*(+)-MTPA-Chlorid] zu den diastereomeren Estern **5** umgesetzt; nach gaschromatographischer Trennung konnten über die diastereomeren Ester (*R,R*)-**5** die optischen Ausbeuten (ee) der gebildeten Carbonsäuren (*R*)-**3** mit 74–99% bestimmt werden.

Die beschriebene Methode der racemisierungsfreien Hydrolyse von (*R*)-**2** zu (*R*)-**3** mittels konz. Salzsäure läßt sich nicht auf alle Cyanhydrine anwenden; z. B. entstehen, ausgehend von den aus 2-Furylaldehyd oder Crotonaldehyd erhaltenen Cyanhydrinen, undefinierbare Zersetzungsprodukte, was wahrscheinlich auf die Bildung der in diesen Fällen relativ gut stabilisierten Carbokationen bei der Einwirkung von konz. Salzsäure auf die Hydroxygruppe der Cyanhydrine und deren Folgereaktionen zurückgeführt werden kann.

1-Amino-2-alkohole zeichnen sich durch vielseitige biologische Aktivitäten aus. So besitzen zum Beispiel Phenylethanolamine (Adrenalin, Noradrenalin, u. a.) allgemeine Bedeutung<sup>10</sup>. Eine racemisierungsfreie Hydrierung der Cyanhydrine (*R*)-**2** sollte einen einfachen Zugang zu optisch aktiven  $\beta$ -Aminoalkoholen ermöglichen.

Bekannt ist die Hydrierung *O*-geschützter chiraler Cyanhydrine mit unterschiedlichen Hydrierungs-Reagenzien zu Aminoethern, welche ohne nachweisbare Racemisierung erfolgt<sup>7,11–14</sup> und die Hydrierung von freien, optisch aktiven Cyanhydrinen zu  $\beta$ -Aminoalkoholen,<sup>8,15</sup> ohne den Nachweis, daß dieser Schritt racemisierungsfrei verläuft.

Die vorstehend beschriebenen Cyanhydrine (*R*)-**2** lassen sich ohne weitere Reinigung durch direkte Hydrierung mit Lithium-aluminiumhydrid in Diethylether in guten Ausbeuten und praktisch ohne Racemisierung in die  $\beta$ -Aminoalkohole (*R*)-**6** überführen (Tabelle 2).

Im Falle der Furyl-substituierten Verbindungen **2k** und **6k** liegt aufgrund der höheren Priorität des (2-Furyl)-Substituenten die (*S*)-Konfiguration vor. Der Enantiomerenüberschuß (ee) der dargestellten Aminoalkohole **6**

**Tabelle 2.** 2-Aminoalkohole (*R*)-**6** aus Aldehyden **1** über Cyanhydrine (*R*)-**2**

R	( <i>R</i> )- <b>2</b>	de (%)	( <i>R</i> )- <b>6</b>	Ausbeute (%)	ee (%)
Ph	<b>2a</b>	99	<b>6a</b>	92	99
3-(PhO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2b</b>	98	<b>6b</b>	97	95
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2c</b>	98.5	<b>6c</b>	100	>98
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>2g</b>	91	<b>6g</b>	94	80
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<b>2h</b>	96	<b>6h</b>	99	89
2-MeSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<b>2i</b>	98	<b>6i</b>	31	98
2-Furyl	<b>2k<sup>a</sup></b>	98	<b>6k<sup>a</sup></b>	71	98 <sup>b</sup>
Pivalyl	<b>2l</b>	93	<b>6l</b>	70	>90
Benzo-1,3-dioxole-5-yl (Heliotropyl)	<b>2m</b>	98	<b>6m</b>	94	95

<sup>a</sup> (*S*)-**2k**, -**6k**.

<sup>b</sup> optische Ausbeute.

wurde gaschromatographisch nach deren Derivatisierung mit Trifluoressigsäureanhydrid an einer optisch aktiven stationären Phase bestimmt.

**(*R*)-Cyanhydrine (*R*)-**2**; allgemeine Arbeitsvorschrift:**

Avicel-Cellulose (1.5 g) wird in 0.02 M Natriumacetat-puffer pH 5.4 (10 mL) gequollen, abgesaugt und abgepreßt. Anschließend tropft man hochkonzentrierte (*R*)-Oxynitrilase-Lösung (100  $\mu$ L; 1000 U/mL) auf den Träger, gibt EtOAc (20 mL; mit 0.01 M Acetat-Puffer, pH 5.4 gesättigt), Aldehyd **1** (5 mmol) und wasserfreie HCN (300  $\mu$ l) zu und rührt die angegebene Zeit (Tabelle 3) bei r. t. Danach saugt man vom Träger ab, wäscht mit EtOAc, trocknet die vereinigten Filtrate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und engt am Rotationsverdampfer ein.

**Bestimmung des Diastereomerenüberschusses (de) der *R*(+)-MTPA-Ester (*R,R*)-**4**:** Eine kleine Menge des zurückbleibenden (*R*)-**2** (50 mg) wird in CHCl<sub>3</sub> (1 mL) gelöst. Hiervon werden 50  $\mu$ L mit einer 1 M Lösung von *R*(+)-MTPA-Chlorid (20  $\mu$ L) und einer 1 M Lösung von Pyridin in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20  $\mu$ L) 16 h bei r. t. stehen gelassen und dann über eine Kieselgelsäure (3  $\times$  0.5 cm) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) eluiert. Im Eluat wird der (de) der *R*(+)-MTPA-Ester (*R,R*)-**4** gaschromatographisch bestimmt (Glaskapillare 20 m, belegt mit SE 54, Temperaturprogramm 50–250°C, 5°/min).

**(*R*)- $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren (*R*)-**3**; allgemeine Arbeitsvorschrift:**

Das Rohprodukt (*R*)-**2** (2 mmol) wird mit konz. HCl (10 mL) 18 h bei r. t., 3 h bei 60°C und anschließend noch 2 h unter Rückfluß

**Tabelle 3.** Hergestellte Cyanhydrine (*R*)-**2**

Substrat	Reaktionszeit (h)	Produkt	$[\alpha]_D^{20}$ ( <i>c</i> in CHCl <sub>3</sub> )	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta^a$
<b>1a</b>	2.5	<b>2a</b>	+49 (5) <sup>b</sup>	7.46 (br s, 5H, H <sub>Ph</sub> ), 5.5 (s, 1H, CH), 3.4 (br s, 1H, OH)
<b>1b</b>	192	<b>2b</b>	+6 (5)	7.0–7.7 (m, 9H, H <sub>Ph</sub> ), 5.55 (s, 1H, CH), 3.7 (br s, 1H, OH)
<b>1c</b>	48	<b>2c</b>	+44.9 (3.1)	7.15–7.45 (mc, 4H, H <sub>Ph</sub> ), 5.5 (s, 1H, CH), 3.6 (br s, 1H, OH), 2.4 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>1d</b>	24	<b>2d</b>	+31.4 (0.6)	7.45 (br s, 4H, H <sub>Ph</sub> ), 5.55 (s, 1H, CH), 3.2 (br s, 1H, OH)
<b>1e</b>	24	<b>2e</b>	+26.7 (2.9)	6.8–7.6 (m, 5H, H <sub>Ph</sub> ), 5.0 (s, 1H, CH), 3.6 (br s, 1H, OH)
<b>1f</b>	20	<b>2f</b>	+6.8 (0.38)	7.4 (m, 5H, H <sub>Ph</sub> ), 4.6 (t, 1H, CH), 3.3 (br s, 1H, OH), 3.0 (d, 2H, CH <sub>2</sub> )
<b>1g</b>	7	<b>2g</b>	+5.5 (5)	4.75 (d, 1H, CH), 3.2 (br s, 1H, OH), 1.0–2.0 (m, 11H, H <sub>c-hexyl</sub> )
<b>1h</b>	4.5	<b>2h</b>	+13.1 (5)	4.6 (t, 1H, CH), 3.35 (br s, 1H, OH), 1.3–2.1 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.0 (t, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>1i</b>	16	<b>2i</b>	+38 (5)	4.78 (t, 1H, CH), 3.82 (br s, 1H, OH), 2.7 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.0–2.38 (s, t, 5H, CH <sub>3</sub> , SCH <sub>2</sub> )
<b>1k</b>	4	<b>2k<sup>c</sup></b>	+50.3 (5)	7.5 (m, 1H, H <sub>Furyl</sub> ), 6.5 (m, 2H, H <sub>Furyl</sub> ), 5.55 (s, 1H, CH), 4.1 (br s, 1H, OH)
<b>1l</b>	4.5	<b>2l</b>	+14 (5)	4.14 (s, 1H, CH), 3.25 (br s, 1H, OH), 1.10 (s, 9H, 3CH <sub>3</sub> )
<b>1m</b>	5.5	<b>2m</b>	+26.7 (1.734)	6.9–7.2 (m, 3H, H <sub>Ph</sub> ), 6.0 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.4 (s, 1H, CH), 3.6 (br s, 1H, OH)

<sup>a</sup> br s = breites Singulett, m = Multiplett, m<sub>c</sub> = zentriertes Multiplett, d = Duplett, t = Triplett.

<sup>b</sup>  $[\alpha]_{546}^{25} = 46.9$  (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)<sup>16</sup>.

<sup>c</sup> (*S*)-**2k**.

Tabelle 4. Hergestellte Hydroxycarbonsäuren (R)-3

Substrat	Produkt <sup>a</sup>	$[\alpha]$ [Lit. $[\alpha]$ ]	mp (°C) [Lit. mp (°C)]	IR (KBr) $\nu$ (cm <sup>-1</sup> ) s, C=O s, -C-O	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> /TMS) $\delta$
2a	3a	$[\alpha]_{578}^{20} - 154.5^\circ$ ( $c = 0.51$ , H <sub>2</sub> O), [[ $\alpha]_{578}^{20} - 164^\circ$ ( $c = 1.4$ , H <sub>2</sub> O)] <sup>18</sup>	134 [133-135] <sup>17</sup>	1720, 1240	7.4 (m, 5H, H <sub>Ph</sub> ), 6.5 (br s, 2H, OH, CO <sub>2</sub> H), 5.2 (s, 1H, CH)
2b	3b	$[\alpha]_{578}^{20} - 18.7^\circ$ ( $c = 0.59$ , AcOH)	129	1710, 1240	6.9-7.4 (m, 9H, H <sub>Ph</sub> ), 6.0 (br s, 2H, OH, CO <sub>2</sub> H), 5.0 (s, 1H, CH)
2c	3c	$[\alpha]_{578}^{20} - 135.3^\circ$ ( $c = 0.34$ , H <sub>2</sub> O), [[ $\alpha]_{578}^{20} - 148.3^\circ$ ] <sup>19, b</sup>	128 [131] <sup>19</sup>	1705	7.0-7.2 (m, 4H, H <sub>Ph</sub> ), 6.0 (br s, 2H, OH, CO <sub>2</sub> H), 5.1 (s, 1H, CH), 2.25 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>
2d	3d	$[\alpha]_{578}^{20} - 114.8^\circ$ ( $c = 0.71$ , H <sub>2</sub> O)	108 [Racemat: 120.5-121] <sup>20</sup>	1710	7.2-7.5 (m, 4H, H <sub>Ph</sub> ), 6.0 (br s, 2H, OH, CO <sub>2</sub> H), 5.2 (s, 1H, CH) <sup>c</sup>
2e	3e	$[\alpha]_{578}^{20} - 117.2^\circ$ ( $c = 0.64$ , H <sub>2</sub> O), [[ $\alpha]_{578}^{25} - 122.4^\circ$ ( $c = 1.7$ , H <sub>2</sub> O)] <sup>21</sup>	134 [133-134 (Toluol)] <sup>21</sup>	1720	7.0-8.0 (m, 4H, H <sub>Ph</sub> ), 6.2 (br s, 2H, OH, CO <sub>2</sub> H), 4.82 (s, 1H, CH) <sup>c</sup>
2f	3f	$[\alpha]_{546}^{20} + 16.4^\circ$ ( $c = 0.43$ , H <sub>2</sub> O), [[ $\alpha]_{546}^{18} + 26.4^\circ$ ( $c = 1$ , H <sub>2</sub> O)] <sup>23</sup>	123 [122] <sup>22</sup>	1730, 1240	7.2 (s, 5H, H <sub>Ph</sub> ), 6.6 (br s, 2H, OH, CO <sub>2</sub> H), 4.4 (m, 1H, CH), 3.0 (dd, 2H, CH <sub>2</sub> ) <sup>c</sup>
2g	3g	$[\alpha]_{578}^{20} - 20.4^\circ$ ( $c = 1$ , AcOH), [[ $\alpha]_{578}^{20} - 25.5^\circ$ ( $c = 1$ , AcOH)] <sup>24</sup>	135 [128-129] <sup>24</sup>	1720, 1250	6.0 (br s, 2H, OH, CO <sub>2</sub> H), 4.0 (d, 1H, CH), 1.0-2.0 (m, 11H, H <sub>c-hexyl</sub> )
2h	3h	Ba-Salz <sup>d</sup> : $[\alpha]_{578}^{25} + 15.7^\circ$ ( $c = 0.9$ , H <sub>2</sub> O), [[ $\alpha]_{578}^{25} + 6.4^\circ$ ( $c = 1$ , H <sub>2</sub> O)] <sup>24</sup>	Öl	1720 <sup>e</sup> , 1210 <sup>e</sup>	6.25 (br s, 2H, OH, CO <sub>2</sub> H), 4.35 (t, 1H, CH), 1.5-1.95 (m, 4H, 2CH <sub>2</sub> ), 1.0 (t, 3H, CH <sub>3</sub> )
2i	3i	Dicyclohexyl-ammoniumsalz: $[\alpha]_{578}^{20} + 26.3^\circ$ ( $c = 0.16$ , EtOH), [[ $\alpha]_{578}^{25} + 22.2^\circ$ ( $c = 1$ , EtOH)] <sup>26</sup>	Öl, Dicyclo-hexyl- ammoniumsalz: 132 [127-129] <sup>25</sup>	1730 <sup>e</sup> , 1210 <sup>e</sup>	6.3 (br s, 2H, OH, CO <sub>2</sub> H), 4.3 (t, 1H, CH), 2.45-2.8 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 2.1 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Alle nicht Literatur-bekanntes Verbindungen ergaben korrekte Mikroanalysen: C  $\pm$  0.25, H  $\pm$  0.10, N  $\pm$  0.30.

<sup>b</sup> Ohne Angabe des Lösungsmittels.

<sup>c</sup> In Aceton-*d*<sub>6</sub>.

<sup>d</sup> Nach Lit. <sup>24</sup>.

<sup>e</sup> Fl.kapillar.

Tabelle 5. Hergestellte 1-Amino-2-alkohole (R)-6

Substrat (mmol) in Et <sub>2</sub> O [mL]	LiAlH <sub>4</sub> (mmol) in Et <sub>2</sub> O [mL]	Produkt <sup>a</sup>	$[\alpha]_{578}^{20}$ [Lit. $[\alpha]$ ]	mp (°C) [Lit. mp (°C)]	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> /TMS) $\delta^b$
2a (5) [5]	(5) [10]	6a	$-47^\circ$ ( $c = 2$ , C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ) [( <i>S</i> )-6a: $[\alpha]_{578}^{23} + 49.4^\circ$ ( $c = 4.39$ , C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )] <sup>26</sup>	Öl 6a · HCl: 200-208 [6a · HCl: 210-215] <sup>27</sup>	7.32 (br s, 5H, H <sub>Ph</sub> ), 4.60 (br s, 1H, CHOH), 2.70 (br s, 4H, NH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> )
2b (2) [10]	(2.7) [10]	6b	$-11.4^\circ$ , ( $c = 0.6$ , Et <sub>2</sub> O)	Öl <sup>c</sup>	6.75-7.50 (m, 9H, H <sub>Ph</sub> ), 4.60 (br s, 1H, CHOH), 2.83 (m, 1H, OH), 2.22 (br s, 2H, CH <sub>2</sub> )
2c (1.4) [10]	(2.7) [10]	6c	$-49^\circ$ ( $c = 0.6$ , Et <sub>2</sub> O)	76-78 [77-79] <sup>15</sup>	7.30 (br s, 4H, H <sub>Ph</sub> ), 4.68 (br s, 1H, CHOH), 2.80-3.0 (m, 1H, OH), 2.38 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.35 (br s, 2H, CH <sub>2</sub> )
2g (1) [5]	(1) [5]	6g	$[\alpha]_{365} - 24.2^\circ$ ( $c = 2.6$ , Et <sub>2</sub> O)	Öl 6g · HCl: 204 <sup>d</sup>	0.5-2.35 (m, 11H, H <sub>c-hexyl</sub> ), 2.80 (br s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 2.35-3.62 (m, 4H, CHOH, CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , OH)
2h (2) [10]	(2.7) [10]	6h	$-6.6^\circ$ ( $c = 0.6$ , Et <sub>2</sub> O)	Öl 6h-N-Benz- amid <sup>e</sup> : 110-111 [112-113.5] <sup>28</sup>	3.25-3.95 (m, 2H, OH, CHOH), 2.40-2.90 (m, 2H, CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ), 2.40 (br s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 1.70-1.15 (m, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 0.75-1.15 (m, 3H, CH <sub>3</sub> )
2i (1) [5]	(1) [5]	6i	<sup>f</sup>	Öl <sup>f</sup>	1.55-1.94 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.15 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.30 (br s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 2.50-2.85 (m, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.55-3.85 (m, 1H, CHOH)
2k <sup>g</sup> (3) [15]	(4) [15]	6k <sup>g</sup>	$[\alpha]_{578}^{27} - 40^\circ$ ( $c = 2$ , MeCN), [[ $\alpha]_{578}^{27} - 43.3^\circ$ (MeCN)] <sup>29</sup>	79 [83.4-84] <sup>29</sup>	7.61 (m, 1H, H <sub>Furyl</sub> ), 6.52 (m, 2H, H <sub>Furyl</sub> ), 4.73 (m, 2H, OH, CH), 3.13 (m, 1H, CH <sub>2</sub> ), 2.40 (br s, 3H, CH <sub>2</sub> , NH <sub>2</sub> )

Tabelle 5. (Fortsetzung von Tabelle 5 auf S. 577)

Substrat (mmol) in Et <sub>2</sub> O [mL]	LiAlH <sub>4</sub> (mmol) in Et <sub>2</sub> O [mL]	Produkt <sup>a</sup> [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> [Lit. [α]]	mp (°C) [Lit. mp (°C)]	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> /TMS) δ <sup>b</sup>
<b>2l</b> (2) [10]	(2) [10]	<b>6l</b> -9.5° (c = 0.4, Et <sub>2</sub> O)	Öl <b>6l</b> · HCl: 285–290 (Zers.) [280] <sup>30</sup>	2.50–3.30 (m, 3H, OH, CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ), 2.28 (br s, 3H, CHOH, CH <sub>2</sub> ), 0.95 (s, 9H, 3CH <sub>3</sub> )
<b>2m</b> (2) [10]	(2.7) [15]	<b>6m</b> -38.7° (c = 2.0, CHCl <sub>3</sub> ), [[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> -48.0° (c = 2.0, CHCl <sub>3</sub> )] <sup>13</sup>	Öl <b>6m</b> · HCl: 186 [192] <sup>31</sup>	6.85 (m <sub>c</sub> , 3H, H <sub>Ph</sub> ), 4.58 (m <sub>c</sub> , 1H, CHOH), 2.75–2.95 (m, 3H, OH, CH <sub>2</sub> ), 2.10 (br s, 2H, NH <sub>2</sub> )

<sup>a</sup> Alle nicht Literatur-bekanntes Verbindungen ergaben korrekte Mikroanalysen: C ± 0.25, H ± 0.10, N ± 0.30.

<sup>b</sup> br s = breites Singulett, m = Multiplett, m<sub>c</sub> = zentriertes Multiplett.

<sup>c</sup> **6b** · HCl: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub> (265.74).

<sup>d</sup> **6g** · HCl: C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ClNO (179.69).

<sup>e</sup> Hergestellt nach Lit. <sup>4</sup>.

<sup>f</sup> **6i** ist ein instabiles, sehr schnell verwitterndes Öl, dessen Drehwert in Et<sub>2</sub>O sich ständig ändert; beim Versuch zur Darstellung eines Hydrochlorids erfolgte Braunfärbung.

<sup>g</sup> Konfiguration s. Tab. 2.

gerührt. Nach Entfernen der HCl i. Vak. wird der Rückstand in Et<sub>2</sub>O (50 mL) aufgenommen, die Lösung 30 min bei r. t. gerührt, abfiltriert, das Filtrat getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt.

**Bestimmung des Diastereomerenüberschusses (de) der R(+)-MTPA-Ester (R,R)-5:** Das Rohprodukt (R)-**3** (2–3 mg) wird mit HCl gesättigtem *i*-Pr (500 µL) 1 h auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird i. Vak. zur Trockene eingengt und der zurückbleibende Isopropylester in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 µL) aufgenommen. Von dieser Lösung werden 50 µL wie oben beschrieben mit R(+)-MTPA-Chlorid zum diastereomeren Ester derivatisiert und der (de) des Esters (R,R)-**5** gaschromatographisch bestimmt.

**(R)-β-Aminoalkohole (R)-6; allgemeine Arbeitsvorschrift:**

Man tropft die Lösung von (R)-**2** (Rohprodukt, s. vorstehend) in Et<sub>2</sub>O zu der Suspension von LiAlH<sub>4</sub> in Et<sub>2</sub>O und rührt 3 h bei r. t. Nach Zugabe von wenig H<sub>2</sub>O (zur Hydrolyse von überschüssigem LiAlH<sub>4</sub>) wird mit 10 proz. NaOH (10 mL) versetzt, 16 h mit Et<sub>2</sub>O perforiert, anschließend der Etherextrakt getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und am Rotationsverdampfer eingengt.

**Derivatisierung zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses (ee) der (R)-β-Aminoalkohole (R)-6:** Eine Lösung von (R)-**6** (Rohprodukt, ca. 2 µmol) in Et<sub>2</sub>O (ca. 0.1 mL) wird mit Trifluoressigsäureanhydrid (50 mL) versetzt und 30 min bei r. t. stehen gelassen. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile bei 15 Torr wird der Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ca. 1 mL) aufgenommen und der (ee) der (R)-β-N,O-Bis(trifluoracetyl)aminoalkohole an Chirasil-Val bestimmt. Bei der Verbindung (S)-**6k** gelang diese Derivatisierung infolge Zersetzung nicht, es wurde daher für (S)-**6k** die optische Ausbeute aus den Drehwerten ermittelt.

Wir danken dem BMFT für die Förderung dieser Arbeit.

Received: 9 February 1990

- Enzym-katalysierte Reaktionen, 6. Mitteilung. 5. Mitteilung: Effenberger, F.; Hörsch, B.; Förster, S.; Ziegler, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, im Druck.
- Effenberger, F.; Ziegler, T.; Förster, S. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 491; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 458.
- Krieble, V.K.; Wieland, W.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, *43*, 164.
- Smith, I.A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 427.
- Asada, S.; Kobayashi, Y.; Inoue, I. *Macromol. Chem.* **1985**, *186*, 1755.
- Ohta, H.; Kimura, Y.; Sugano, Y.; Sugai, T. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5469.
- Elliot, J.D.; Choi, V.M.F.; Johnson, W.S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2294.
- Wang, Y.-F.; Chen, S.-T.; Liu, K.-C.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1917.
- Dale, J.A.; Dull, D.L.; Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.
- Kleemann, A.; Engel, J. *Pharmazeutische Wirkstoffe*, 2. Aufl., 1982 und Ergänzungsband 1987, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Ohta, H.; Miyamae, Y.; Tsuchihashi, G.-I. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 3181.
- Ohta, H.; Miyamae, Y.; Tsuchihashi, G.-I. *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 215.
- Ohta, H.; Miyamae, Y.; Tsuchihashi, G.-I. *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 281.
- Matsuo, N.; Ohno, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5533.
- Becker, W. *Dissertation*, Universität Marburg, **1964**.  
Becker, W.; Freund, H.; Pfeil, E. *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 1139; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 1079.
- Weast, R.C. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 63. Aufl., CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1982–1983, C-367.
- Weast, R.C.; *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 63. Aufl., CRC Press Inc., Boca Raton, Florida 1982–1983, C-443.
- Schwab, G.-M.; Bamann, E.; Laeverenz, P. *Z. Physiol. Chem.* **1933**, *215*, 121.
- Veibel, S.; Hansen, H.W. *Enzymologia* **1940**, *9*, 180.
- Jenkins, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 2341.
- Fredga, A.; Andersson, E. *Ark. Kemi.* **1961**, *14B*, 2, 3.
- Schöpf, C.; Wüst, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *626*, 150.
- Biquard, D. *Acta Chim.* **1933**, *20*, 140.
- Biquard, D. *Acta Chim.* **1933**, *20*, 178.
- Lettré, H.; Barnbeck, H.; Staunau, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, *69*, 1579.
- Kleemann, A.; Lehmann, B.; Martens, J. *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 858; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 797.
- Schöpf, C.; Wüst, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *626*, 150.
- Piper, J.R.; Rose, L.M.; Johnston, T.P. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 803.
- Forst, G.; McLean, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1907.
- Verbit, L.; Pfeil, E.; Becker, W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2169.
- Maguet, M.; Guglielmetti, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, 539.
- Heacock, P.; Hutzinger, O.; Nerenberg, C. *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 133.