

Enzym-katalysierte Reaktionen, 8¹⁾

Stereoselektive Darstellung von 2-Aminoalkoholen aus (*R*)- und (*S*)-Cyanhydrinen

Franz Effenberger*, Beate Gutterer²⁾ und Thomas ZieglerInstitut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,
Pfaffenwaldring 55, W-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 25. Oktober 1990

Key Words: 2-Amino alcohols / Cyanohydrins

Enzyme-Catalyzed Reactions, 8¹⁾. – Stereoselective Synthesis of 2-Amino Alcohols from (*R*)- and (*S*)-Cyanohydrins

erythro-2-Amino alcohols (1*R*,2*S*)- and (1*S*,2*R*)-**4** may be synthesized stereoselectively by addition of Grignard compounds to cyanohydrins (*R*)-, (*S*)-**1** and their *O*-trimethylsilyl deriva-

tives **3**, respectively, followed by hydrogenation. The *threo*-2-amino alcohols (1*S*,2*S*)- and (1*R*,2*R*)-**4** are easily accessible by inversion at C-1 of the (1*R*,2*S*) and (1*S*,2*R*) compounds.

Krepeski et al. haben 1986 die Darstellung von 2-Aminoalkoholen durch Umsetzung *O*-geschützter, racemischer, aromatischer Cyanhydrine mit Grignard-Reagenzien und anschließender Hydrierung der dabei erhaltenen Imino-Verbindungen mit NaBH₄ beschrieben³⁾. In jüngster Zeit wurde diese Methode auch ausgehend von (*R*)-Cyanhydrinen durchgeführt^{4,5)}. Panunzia et al.⁶⁾ stellten darüber hinaus 2-Aminoalkohole dar durch Hydrierung *O*-geschützter (*R*)-Cyanhydrine mit Diisobutylaluminiumhydrid zu den entsprechenden Imino-Verbindungen und eine sich daran anschließende Addition lithiumorganischer Verbindungen.

Nachdem wir mit der Enzym-katalysierten Addition von Cyanwasserstoffsäure an Aldehyde und über die enantioselective Spaltung bzw. Bildung von Cyanhydrin-Estern mittels Lipasen einen einfachen Zugang zu (*R*)- und (*S*)-Cyanhydrinen gefunden hatten^{1,7)}, haben wir uns – unabhängig von den angeführten Arbeiten^{4–6)} – ebenfalls mit der Überführung optisch aktiver Cyanhydrine in 2-Aminoalkohole beschäftigt.

Über die direkte racemisierungsfreie Hydrierung von (*R*)-Cyanhydrinen mit LiAlH₄ zu (*R*)-Aminoalkoholen haben wir kürzlich berichtet⁸⁾; im Gegensatz zu Lit.^{4a)} konnten wir zeigen, daß dabei eine *O*-Silylierung der Cyanhydrine nicht notwendig ist⁸⁾.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die strukturellen Einflüsse auf die Diastereomerenbildung bei der Hydrierung mittels NaBH₄ der aus *O*-Trimethylsilyl-geschützten (*R*)-Cyanhydrinen mit Grignard-Verbindungen in situ erhaltenen Imino-Verbindungen **A** zu (1*R*,2*S*)-2-Aminoalkoholen. In den zitierten Publikationen^{4,5)} werden lediglich Beispiele für (*R*)-Arylcyanhydrine beschrieben, wobei in der Regel keine optisch reinen (*R*)-Cyanhydrine eingesetzt wurden und darüber hinaus die erhaltenen Rohprodukte erst durch Umkristallisation gereinigt wurden, so daß korrekte Aussagen über die Diastereoselektivität der Hydrierung der Imino-Verbindungen **A** nicht möglich sind.

Am Beispiel des (*S*)-2-Hydroxy-2-phenylethannitrils [(*S*)-**1a**] soll weiterhin aufgezeigt werden, daß die mit den (*R*)-Cyanhydrinen erhaltenen Ergebnisse bei der Addition von Grignard-Verbindungen und der anschließenden Hydrierung in gleicher Weise auch auf (*S*)-Cyanhydrine übertragbar sind und dabei vergleichbare Diastereoselektivitäten bei der Darstellung von (1*S*,2*R*)-2-Aminoalkoholen erhalten werden.

Darstellung von (1*R*,2*S*)-, (1*S*,2*R*)-, (1*S*,2*S*)- und (1*R*,2*R*)-2-Aminoalkoholen

Ausgehend von den in hohen optischen Ausbeuten einfach zugänglichen (*R*)-Cyanhydrinen (*R*)-**1**⁷⁾, haben wir – in Analogie zu den in Lit.³⁾ angeführten Bedingungen – die Darstellung der (1*R*,2*S*)-Aminoalkohole (1*R*,2*S*)-**4** nach Schema 1 durchgeführt. In besonderem Maße interessierte dabei einmal die Erhaltung der Konfiguration in den Ausgangsverbindungen (*R*)-**1** und zum zweiten der sterische Einfluß der Substituenten R bzw. R¹ auf die Stereoselektivität der Hydrierung zu den Aminoalkoholen (1*R*,2*S*)-**4**.

Die Umsetzung der Cyanhydrine (*R*)-**1** mit Trimethylsilylchlorid (**2**) und Pyridin in Diethylether ergab in guten Ausbeuten und ohne eine nachweisbare Racemisierung die Cyanhydrin-trimethylsilylether (*R*)-**3**. Die Erhaltung der optischen Aktivität bei der Silylierung konnte indirekt über die Hydrolyse der *O*-Trimethylsilyl-Verbindungen **3** zu den entsprechenden Ausgangs-Cyanhydrinen **1** bewiesen werden. Die Cyanhydrin-trimethylsilylether **3** lassen sich auf chiralen GC-Phasen nicht trennen. Die Cyanhydrin-trimethylsilylether (*R*)-**3** wurden nach Krepeski et al.³⁾ zuerst mit Grignard-Reagenzien und anschließend mit NaBH₄/Methanol bei tiefer Temperatur zu den 2-Aminoalkoholen (1*R*,2*S*)-**4** umgesetzt (Schema 1, Tab. 1).

Die Bestimmung der Diastereomerenüberschüsse kann aufgrund der unterschiedlichen chemischen Verschiebung der *erythro*- und *threo*-Verbindungen ¹H-NMR-spektro-

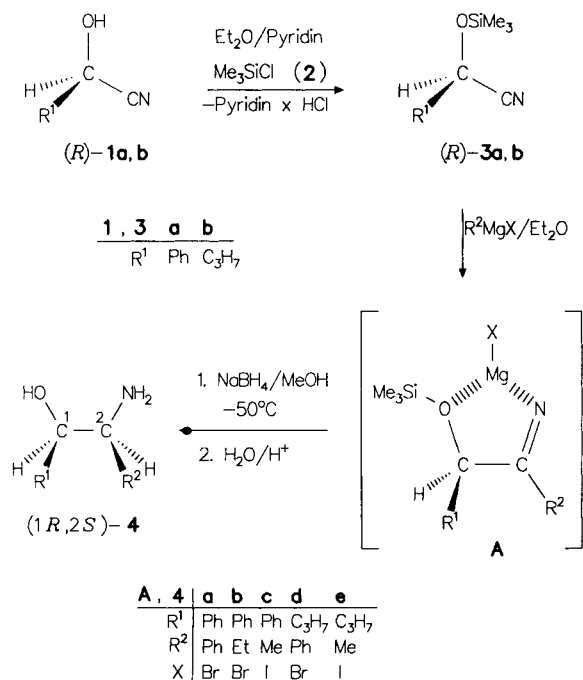
skopisch erfolgen. Bei sehr geringen *threo*-Anteilen liefert die Kapillargaschromatographie (PS 086) der mit Pivaloylchlorid erhaltenen zweifach acylierten Derivate der Aminoalkohole **4** jedoch genauere Daten. Bei Verwendung chiraler Amid-Phasen [XE-60-L-Val-(*S*)- α -PEA] können sowohl die Diastereomeren als auch die beiden Enantiomerenpaare getrennt und quantitativ bestimmt werden.

Zum eindeutigen Strukturbeweis wurden alle vier Stereoisomere des 1,2-Diphenyl-2-aminoethanols (**4a**) synthetisiert⁹⁾. Über die Derivatisierung der einzelnen Isomere und Koinjektion mit dem bei der Reaktion entstandenen Isomerengemisch konnte die absolute Konfiguration für jedes Isomer bestimmt werden. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, daß auch die Derivatisierung (Pivaloylierung) vollständig racemisierungsfrei verläuft. Die so ermittelten Diastereomeren- und Enantiomerenüberschüsse sind in Tab. 1 angegeben. Wie die Werte zeigen, findet bei der Umkristallisation der Aminoalkohole **4** eine starke Anreicherung des (*1R,2S*)-Enantiomers statt, so daß – um korrekte Aussagen über die Diastereoselektivität bei der Hydrierung machen zu können – die Isomerenuntersuchungen an den Rohprodukten vorgenommen werden müssen. Die über Kristallisation gereinigten Verbindungen **4** sind mit Ausnahme des flüssigen 2-Amino-3-hexanols (**4e**) praktisch isomerenrein.

Analog zu den Reaktionen der (*R*)-Cyanhydrine (Schema 1) lassen sich auch (*S*)-Cyanhydrine (*S*)-**1**⁷⁾ bzw. deren *O*-Trimethylsilyl-Derivate (*S*)-**3** mit hoher Stereoselektivität über die Addition von Grignard-Verbindungen und anschließende Hydrierung mit NaBH₄ in 2-Aminoalkohole **4** mit (*1S,2R*)-Konfiguration überführen.

Ein Vergleich der Diastereoselektivitäten bei der Hydrierung der Grignard-Addukte aus den Cyanhydrin-Derivaten

Schema 1



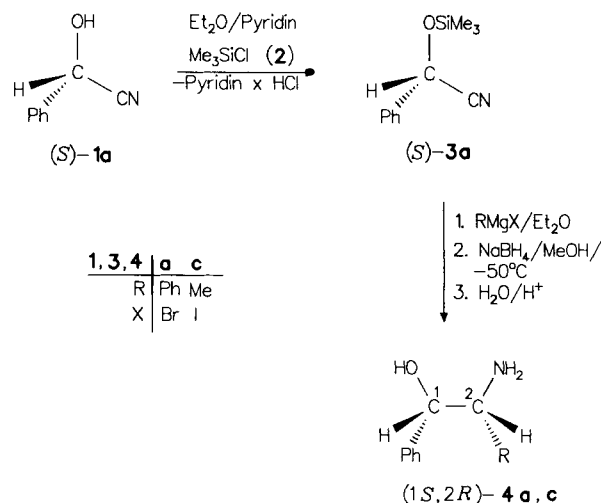
(*S*)-**3** zeigt erwartungsgemäß ein zu den Verbindungen mit (*R*)-Konfiguration analoges Verhalten (Tab. 1).

Tab. 1. 2-Aminoalkohole (*1R,2S*)- und (*1S,2R*)-**4** aus Cyanhydrinen (*R*)- bzw. (*S*)-**1** über deren (Trimethylsilyloxy)alkannitrile (*R*)- bzw. (*S*)-**3**, Umsetzung mit Grignard-Verbindungen und anschließende Hydrierung

(<i>R</i>)- 1 [%ee]	(<i>R</i>)- 3 Ausb. (%)	(<i>1R,2S</i>)- 4 Ausb. (%) ^{a)}	R	R ¹	Roh- produkt ^{b)} (%de) [%ee]	Rein- produkt ^{b)} (%de) [%ee]
1a [>99]	3a (70)	4a (83) 4b (53)	Ph	Ph	(99) [99]	(100) [100]
		4c (50)	Ph	Et	(94) [97]	(>99) [>99]
		4d (93) 4e (44)	C ₃ H ₇	Ph	(92) [99]	(>99) [99]
			C ₃ H ₇	Me	(93) [92]	(>99) [>99]
					(63) [93]	(63) ^{c)}
(<i>S</i>)- 1 [%ee]	(<i>S</i>)- 3 Ausb. (%)	(<i>1S,2R</i>)- 4 Ausb. (%)	R ¹		Roh- produkt ^{b)} (%de) [%ee]	Rein- produkt ^{b)} (%de) [%ee]
1a [>99]	3a (78)	4a (95) 4c (66)	Ph	Ph	(99) [99]	(100) [100]
			Me	Me	(90) [99]	(>99) [>99]

^{a)} Außer (*1R,2S*)-**4a** und **-4e** jeweils Hydrochlorid. – ^{b)} (de) und [ee] mittels Kap.-GC der Pivaloyl-Derivate bestimmt. – ^{c)} Keine Trennung der Grundlinien mittels Kap.-GC.

Schema 2



In der Literatur sind Beispiele für die Konfigurationsumkehr des Chiralitätszentrums an C-1 in 2-Aminoalkoholen beschrieben^{9,10)}. Mittels dieser in guten Ausbeuten verlaufenden Konfigurationsumkehr gelang es uns nun, auf einfache Weise aus den *erythro*-Verbindungen (*1R,2S*)- bzw. (*1S,2R*)-**4a** über deren *N*-Formyl-Verbindungen (*1R,2S*)- bzw. (*1S,2R*)-**5a** durch Umsetzung mit Thionylchlorid und anschließender saurer Hydrolyse die entsprechenden *threo*-Verbindungen (*1S,2S*)- bzw. (*1R,2R*)-**4a** darzustellen. Die intermediär entstehenden 1,3-Oxazoline **6** wurden nicht isoliert (Schema 3).

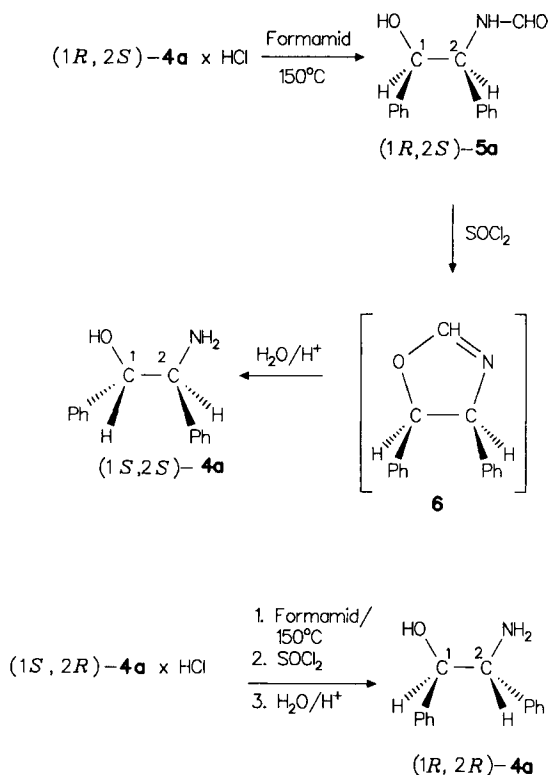
Diskussion der Ergebnisse

Aus den stereochemischen Untersuchungen der dargestellten 2-Aminoalkohole **4** ergeben sich folgende Befunde:

a) Das Chiralitätszentrum der eingesetzten Cyanhydrine (*R*)- bzw. (*S*)-**1** bleibt über alle Reaktionsschritte (Trime-

thylsilylierung, Addition von Grignard-Verbindungen und Hydrierung) praktisch unverändert erhalten.

Schema 3



b) Die mit hoher Diastereoselektivität verlaufende Bildung der *erythro*-Verbindungen (1*R*,2*S*)- bzw. (1*S*,2*R*)-**4** folgt bei der Hydrierung des Chelatkomplexes **A** der Cram'schen Regel^{3,11}, wie der Vergleich der Diastereomerenverhältnisse der Produkte **4** (Tab. 1) zeigt. Der Cram'schen Regel entsprechend hängt die Selektivität des Hydrierungsschrittes von der Größe der Substituenten R und R' ab: Bei den Phenyl-substituierten Derivaten **4a–c** (R = Ph) konnten wir selbst im Falle von **4c** (R' = Me) mit der wenig raumerfüllenden Methyl-Gruppe noch einen sehr hohen *erythro*-Anteil (96%) erhalten. Jackson et al.⁵ erreichten unter vergleichbaren Bedingungen (NaBH₄, –76 °C) ein *erythro*/*threo*-Verhältnis von nur 69:31 (de = 38%). Brusse et al.⁴ haben nur die Diastereomerenverhältnisse der umkristallisierten Produkte bestimmt, was keine Rückschlüsse auf die Stereoselektivität des Hydrierungsschrittes zuläßt, da – wie wir zeigen konnten – schon nach einmaligem Umkristallisieren reine *erythro*-Produkte anfallen (siehe Tab. 1).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß ausgehend von den chiralen Cyanhydrinen (*R*)- bzw. (*S*)-**1** bzw. deren Trimethylsilyl-Derivaten **3** über die Addition von Grignard-Verbindungen und anschließende Hydrierung direkt die *erythro*-2-Aminoalkohole **4** mit (1*R*,2*S*)- und (1*S*,2*R*)-Konfiguration und über die Konfigurationsumkehr an C-1 auch die *threo*-2-Aminoalkohole mit (1*S*,2*S*)- und (1*R*,2*R*)-Konfiguration auf einfache Weise zugänglich sind.

Da eine Vielzahl pharmakologisch wichtiger 2-Aminoalkohole des Typs **4** auch heute noch als Stereoisomere-

mische eingesetzt werden, kommt der stereoselektiven Darstellung dieser Verbindungen große Bedeutung zu.

Wir danken dem Bundesministerium für Forschung und Technologie für die großzügige Förderung dieser Arbeit und Herrn R. Aichholz für die Durchführung der GC-Messungen.

Experimenteller Teil

¹H-NMR: Bruker WP 80 und CXP 300, TMS als interner Standard. – MS: a) Varian MAT 711. b) Finnigan 4023 mit Incos Datensystem 2300, Phase OV 1701, 20 m; Ionisation: chemisch (Methan). – Drehwerte: Perkin-Elmer-Polarimeter 241. – Gaschromatographie: a) Carlo Erba Fractovap 4160 mit FID, Spectra-Physics Minigrator; Trägergas: 0.7 bar Helium; Glaskapillaren, 20 m, Phase PS 086; Temperaturprogramm: 50–250 °C, 5 °C/min. b) Carlo Erba HRGC 5300 Mega Series mit FID, Carlo Erba Mega Series Integrator; Trägergas: 0.7 bar Wasserstoff; Glaskapillaren, 25–30 m, chirale Amid-Phase [XE-60-L-Val-(*S*)-α-PEA]¹²; Temperaturprogramm: 100–220 °C, 3 °C/min.

2-(Trimethylsilyloxy)alkannitrile (*R*)- und (*S*)-**3**. – Allgemeines: Man gibt zu einer Lösung von (*R*)- bzw. (*S*)-**1**⁷ in Diethylether bei –10 °C die äquimolare Menge Pyridin, tropft innerhalb 1 h die äquimolare Menge **2** zu, rührt 4 h bei Raumtemp., saugt den Niederschlag ab, entfernt bei 16 Torr das Lösungsmittel und destilliert den farblosen Rückstand i. Vak.

2-Phenyl-2-(trimethylsilyloxy)ethannitril [(*R*)-**3a**]: Aus 2.99 g (22.5 mmol) (*R*)-**1a** (ee >99%), 1.78 g Pyridin und 2.44 g **2** in 25 ml Diethylether; Ausb. 3.21 g, Sdp. 72–74 °C/10^{–3} Torr, [α]_D²⁰ = +24.6 (c = 1.2, CH₂Cl₂). – ¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ = 0.23 [s, 9H, Si(CH₃)₃], 5.53 (s, 1H, CH), 7.46 (m, 5H, Ph).

C₁₁H₁₅NOSi (205.3) Ber. C 64.35 H 7.36 N 6.82
Gef. C 64.34 H 7.33 N 6.91

2-(Trimethylsilyloxy)pentannitril [(*R*)-**3b**]: Aus 2.67 g (27.0 mmol) (*R*)-**1b** (ee = 95%), 2.13 g Pyridin und 2.93 g **2** in 30 ml Diethylether; Ausb. 2.89 g, Sdp. 85 °C/10 Torr, [α]_D²⁰ = +56.8 (c = 1.2, CH₂Cl₂). – ¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ = 0.21 [s, 9H, Si(CH₃)₃], 0.75–1.10 (m, 3H, CH₃), 1.25–1.97 (m, 4H, [CH₂]₂), 4.42 (t, J = 6 Hz, 1H, CH).

C₈H₁₇NOSi (171.3) Ber. C 56.09 H 10.00 N 8.18
Gef. C 56.12 H 9.85 N 8.20

2-Phenyl-2-(trimethylsilyloxy)ethannitril [(*S*)-**3a**]: Aus 4.66 g (35.0 mmol) (*S*)-**1a** (ee 99%), 3.08 g Pyridin und 4.24 g **2** in 35 ml Diethylether 5.58 g, Sdp. und ¹H-NMR analog (*R*)-**3a**, [α]_D²⁰ = –25.24 (c = 1.1, CH₂Cl₂).

Hydrolyse von (*S*)-**3a**: Eine Lösung von 5 µl (*S*)-**3a** in 2 ml Diethylether wird mit 2 ml 10proz. HCl 3 h bei Raumtemp. gerührt. Die Diethylether-Phase wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer eingengt und aus dem Rückstand der ee des Cyanhydrins (*S*)-**1a** nach Lit.¹¹ zu 99.1% (*S*) bestimmt.

2-Aminoalkohole (1*R*,2*S*)-**4** bzw. (1*S*,2*R*)-**4**. – Allgemeines: Zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 240 mg (10 mmol) Magnesium und 10 mmol Alkyl- bzw. Arylhalogenid in 30 ml Diethylether, tropft man bei 0 °C (*R*)- bzw. (*S*)-**3**, rührt dann 12 h bei Raumtemp. und gibt anschließend 10 ml Tetrahydrofuran zu. Nach Abkühlen auf –50 °C gibt man 0.38 g (10 mmol) Natriumborhydrid zu, tropft dann 7 ml Methanol zu und rührt 4 h bei –50 °C. Die gelbliche Suspension wird mit 10 ml 10proz. HCl und 5 ml Wasser 30 min hydrolysiert und die organische Phase mehrfach mit 10proz. HCl extrahiert. Die wäßrigen Extrakte werden mit Diethylether gewaschen, dann mit NaOH alkalisch gemacht (pH = 10)

Tab. 2. 2-Aminoalkohole 4

(R)- (5 mmol) g	RMgX RX g	(1R,2S)-4 Ausb. g	Schmp. °C (Lit.)	(1R,2S)-4 · HCl Schmp. °C (Lit.)	
3a 1.03	PhBr 1.57	4a 0.88	4a 144–146 (143) ^{9a)}	215–216.5 (213–216.5) ^{9a)}	
3a 1.03	EtBr 1.09	4b · HCl 0.53	4b 81–83	131–134	
3a 1.03	MeI 1.42	4c · HCl 0.47	4c ^{a)} (50) ¹³⁾	168–169 (170–172) ¹⁴⁾	
3b 0.86	PhBr 1.57	4d · HCl 1.0	4d 76–78	204–205	
3b 0.86	MeI 1.42	4e 0.24	4e 0 ^{1b)}	^{c)}	
(S)- (5 mmol) g	RMgX RX g	(1S,2R)-4 Ausb. g	Schmp. °C (Lit.)	(1S,2R)-4 · HCl Schmp. °C (Lit.)	
3a 1.03	PhBr 1.57	4a · HCl 1.19	4a 146–147 (143) ^{9a)}	215–216.5 (210–212) ^{9a)}	
3a 1.03	MeI 1.42	4c · HCl 0.62	4c ^{a)} (52) ¹³⁾	171–173 (171–172) ¹³⁾	
Drehwerte [α] _D ²⁵					
(1R,2S)-	Reinprodukt [Lit.] (in EtOH) ^{d)}	(1R,2S)-4 · HCl [Lit.] (in H ₂ O)			
4a	-6.43 (c=0.6) [-10.1 (c=0.6)] ^{9a)}	-60.0 (c=1.0) [-69.5 (c=0.7)] ^{9a)}			
4b	-18.78 (c=0.6)	-28.4 (c=0.2)			
4c	^{a)} [-14.6 (p=3.4)] ¹³⁾	-26.58 (c=0.8) [-33.7 (c=2.0)] ¹⁴⁾			
4d	+28.96 (c=0.5)	+13.1 (c=1.0)			
4e	+22.5 (c=0.6) ^{b)}	^{c)}			
(1S,2R)-	Reinprodukt [Lit.] (in EtOH) ^{d)}	(1S,2R)-4 · HCl [Lit.] (in H ₂ O)			
4a	+7.79 (c=0.6) [+10.2 (c=0.6)] ^{9a)}	+64.9 (c=0.7) [+69.6 (c=0.7)] ^{9a)}			
4c	^{a)} [+14.8 (p=4.0)] ¹³⁾	+34.9 (c=0.7) [+33.4 (p=6.0)] ¹³⁾			
Elementaranalysen					
	Summen- formel (Molmasse)	C	H	Cl	N
4a · HCl	C ₁₄ H ₁₈ ClNO (249.7)	67.32 67.08	6.46 6.43	14.20 14.06	5.61 5.57
4b · HCl	C ₁₀ H ₁₆ ClNO (201.7)	59.55 59.64	8.00 8.12	17.48 17.39	6.94 6.86
4c · HCl	C ₉ H ₁₄ ClNO (187.7)	57.60 57.41	7.52 7.53	18.83 18.64	7.46 7.46
4d · HCl	C ₁₁ H ₁₆ ClNO (215.7)	61.25 60.79	8.41 8.38	16.43 16.38	6.49 6.41
4e ^{c)}	C ₈ H ₁₅ NO (Ber. 117.1908 Gef. 117.1153) ^{e)}				

^{a)} Konnte nur als Hydrochlorid kristallin isoliert werden. — ^{b)} Nach Kugelrohrdestillation, Heiztemp. 100–200 °C/20 Torr (Lit. ¹⁵⁾ Sdp. 86–88 °C/14 Torr). — ^{c)} Darstellung des Hydrochlorids gelang nicht. — ^{d)} p: g/100 g Lösung (%). — ^{e)} MS (Hochauflösung); MS (20 eV); m/z (%) = 118 (2) [M⁺], 100 (2) [M⁺ - H₂O], 74 (7) [M⁺ - CH(NH₂)CH₃], 44 (100) [CH(NH₂)CH₃⁺].

Tab. 3. Charakteristische ¹H-NMR-spektroskopische Daten (300 MHz) der 2-Aminoalkohole **4** (in [D₆]DMSO) und deren Hydrochloride **4** · HCl (in [D₆]DMSO); δ-Werte, J in Hz

	CHNH ₂ [J] 1H	CHOH [J] 1H	sonstige [J]
4a ^{a)}	3.85 [7] d, H _{threo} 3.95 [5.95] d, H _{erythro}	4.47 [7] d, H _{threo} 4.6 [5.95] d, H _{erythro}	
4b	2.58–2.64 m	4.2 [6.72] d, H _{threo} 4.34 [5.34] d, H _{erythro}	
4c ^{b)}	2.87 [J _{ab} =6.36] ^{c)} [J _{bc} =5.31] ^{c)} dq	4.1 [6.89] d, H _{threo} 4.32 [4.98] d, H _{erythro}	0.85 [6.49] d, 3H, CH ₃
4d	3.76 [4.97] d	3.53 m	
4e	2.7–22.75 m, H _{threo} 2.94–2.97 m, H _{erythro}	3.17–3.19 m, H _{threo} 3.44–3.49 m, H _{erythro}	1.1 [6.45], d, 3 H, CH ₃ - <i>threo</i> 1.01 [6.54], d, 3 H, CH ₃ - <i>erythro</i>
4a · HCl	4.4 [3.5] d	5.3 s	
4b · HCl ^{c)}	3.16–3.21 m	5.05–5.07 m	0.79 [7.55] t, 3H, CH ₃
4c · HCl ^{c)}	3.35–3.37 m	5.0–5.03 m	0.95 [6.74] d, 3H, CH ₃
4d · HCl	4.18 [3.2] d	3.92–3.95 m	0.81 [7.1] t, 3H, CH ₃

^{a-c)} Übereinstimmend mit: ^{a)} Lit. ¹⁶⁾, ^{b)} Lit. ¹⁷⁾ (in CDCl₃), ^{c)} Lit. ¹⁸⁾. — ^{d)} H_a = CH₃, H_b = CH₂NH₂, H_c = CHO.

und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach Trocknen mit Natriumsulfat i. Vak. konzentriert, der Rückstand wird in wenig Ethylacetat gelöst und durch Einkondensieren von Petrolether auskristallisiert.

Zur Darstellung der Hydrochloride **4** · HCl wird über eine Lösung von **4** in Ethanol unter Rühren und Kühlen auf 0 °C ca. 2 min Chlorwasserstoff geleitet, das Lösungsmittel bei 16 Torr entfernt und der Rückstand aus Diethylether/Ethanol umkristallisiert (Tab. 2).

Derivatisierung der 2-Aminoalkohole 4 für Kapillar-GC-Untersuchungen: Allgemeines: Eine Lösung von 2 mg **4** in 200 µl Pyridin wird mit 50 µl Pivaloylchlorid versetzt, nach 4–6stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird durch Kieselgel filtriert (Kieselgelsäule 0.5 × 6 cm mit CH₂Cl₂ als Eluens) und das Eluat direkt für die Untersuchungen verwendet.

2-(Formylamino)-1,2-diphenylethanole (1R,2S)- und (1S,2R)-5a. — Allgemeines: Formylierung analog Lit. ^{9a)} aus jeweils 300 mg (1.2 mmol) (1R,2S)- bzw. (1S,2R)-**4a** (ee und de > 99.5%) und 1 ml (25.1 mmol) Formamid.

(1R,2S)-**5a**: Roh-Ausb. 258 mg (89%), Schmp. 201 °C [Lit. ^{9c)} 200–202 °C], [α]_D²⁰ = -41.2 (c = 1.0, THF) {Lit. ^{9c)} [α]_D¹⁹ = -31.4 (c = 1.97, THF)}.

(1S,2R)-**5a**: Roh-Ausb. 255 mg (88%), Schmp. 201 °C, [α]_D²⁰ = +40.4 (c = 1.0, THF).

2-Amino-1,2-diphenylethanole (1S,2S)- und (1R,2R)-4a analog Lit. ^{9a)}. — (1S,2S)-**4a**: Aus 232 mg (0.963 mmol) (1R,2S)-**5a** (Rohprodukt) und 0.5 ml (6.9 mmol) Thionylchlorid; Ausb. 167 mg (81%), Schmp. 117–118 °C [Lit. ^{9b)} 116.5–117 °C], [α]_D²⁰ = -120.5

($c = 0.8$, EtOH) {Lit.^{9a,b} $[\alpha]_D^{25} = -123.7$ ($c = 1.2$, EtOH)}. GC-Reinheit des Rohproduktes (1*S*,2*S*/1*R*,2*S*)-**4a**: de 98.4%, ee 100%. (1*R*,2*R*)-**4a**: Aus 227 mg (0.94 mmol) (1*S*,2*R*)-**5a** (Rohprodukt) und 0.5 ml (6.9 mmol) Thionylchlorid; Ausb. 182 mg (90%), Schmp. 115–116 °C [Lit.^{9b} 116.5–117 °C], $[\alpha]_D^{20} = +121.3$ ($c = 0.7$, EtOH) {Lit.^{9a,b} $[\alpha]_D^{24} = +124$ ($c = 1.2$, EtOH)}. GC-Reinheit des Rohproduktes (1*R*,2*R*/1*S*,2*R*)-**4a**: de 98.5%, ee 100%.

CAS-Registry-Nummern

(*R*)-**1a**: 10020-96-9 / (*S*)-**1a**: 28549-12-4 / (*R*)-**1b**: 10021-63-3 / (*R*)-**3a**: 120443-82-5 / (*S*)-**3a**: 131350-12-4 / (*R*)-**3b**: 131298-17-4 / (1*R*,2*S*)-**4a**: 23190-16-1 / (1*R*,2*S*)-**4a** · HCl: 14149-03-2 / (1*S*,2*R*)-**4a**: 23364-44-5 / (1*S*,2*R*)-**4a** · HCl: 131298-18-5 / (1*R*,2*S*)-**4b**: 131298-19-6 / (1*R*,2*S*)-**4b** · HCl: 128161-98-8 / (1*R*,2*S*)-**4c**: 492-41-1 / (1*R*,2*S*)-**4c** · HCl: 3198-15-0 / (1*S*,2*R*)-**4c**: 37577-28-9 / (1*S*,2*R*)-**4c** · HCl: 40626-29-7 / (1*R*,2*S*)-**4d**: 131350-13-5 / (1*R*,2*S*)-**4d** · HCl: 131350-14-6 / (1*R*,2*S*)-**4e**: 131298-20-9 / (1*R*,2*S*)-**5a**: 39664-88-5 / (1*S*,2*R*)-**5a**: 131350-15-7 / PhBr: 108-86-1 / EtBr: 74-96-4 / MeI: 74-88-4

¹⁾ 7. Mitteilung: F. Effenberger, B. Gutierrez, T. Ziegler, E. Eckhardt, R. Aichholz, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 47.

²⁾ B. Gutierrez, *Diplomarbeit*, Univ. Stuttgart 1988.

³⁾ L. R. Krepski, K. M. Jensen, S. M. Heilmann, J. R. Rasmussen, *Synthesis* **1986**, 301.

⁴⁾ ^{4a)} J. Brussee, A. van der Gen, Eur. Pat. Appl. EP 322,973, 5. Juli 1984, NL Appl. 87/3, 131, 24. Dez. 1987 [*Chem. Abstr.* **112** (1990) 35440b]. — ^{4b)} J. Brussee, F. Dofferhoff, C. G. Kruse, A. van der Gen, *Tetrahedron* **46** (1990) 1653.

⁵⁾ W. R. Jackson, H. A. Jacobs, B. R. Matthews, G. S. Jayatilake, K. G. Watson, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1447.

⁶⁾ G. Cainelli, E. Mezzina, M. Panunzio, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 3481.

⁷⁾ ^{7a)} F. Effenberger, T. Ziegler, S. Förster, *Angew. Chem.* **99** (1987) 491; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 458. — ^{7b)} F. Effenberger, B. Hörsch, S. Förster, T. Ziegler, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1249.

⁸⁾ T. Ziegler, B. Hörsch, F. Effenberger, *Synthesis* **1990**, 575.

⁹⁾ ^{9a)} J. Weijlard, K. Pfister, E. F. Swanezy, C. A. Robinson, M. Tishler, *J. Am. Chem. Soc.* **73** (1951) 1216. — ^{9b)} G. G. Lyle, W. Lacroix, *J. Org. Chem.* **28** (1963) 900. — ^{9c)} G. Berti, F. Bottari, B. Macchia, *Farmaco Ed. Sci.* **15** (1960) 377 [*Chem. Abstr.* **54** (1960) 24540f].

¹⁰⁾ ^{10a)} S. Kano, T. Yokomatsu, H. Iwasawa, S. Shibuya, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 6331. — ^{10b)} S. Kano, Y. Yuasa, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Heterocycles* **27** (1988) 1241.

¹¹⁾ ^{11a)} D. J. Cram, K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 2748. — ^{11b)} A. Ganesan, C. H. Heathcock, *Chemtracts: Org. Chem.* **1** (1988) 317 [*Chem. Abstr.* **112** (1990) 54911x].

¹²⁾ ^{12a)} R. Aichholz, P. Fischer, *HRC & CC, J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* **12** (1989) 213. — ^{12b)} W. A. König in *The Practice of Enantiomer Separation by Capillary Gas Chromatography*, S. 13–15, Hüthig, Heidelberg 1987.

¹³⁾ N. Nagai, S. Kanao, *Liebigs Ann. Chem.* **470** (1929) 168.

¹⁴⁾ S. Kanao, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63** (1930) 95.

¹⁵⁾ R. A. LaForge, C. R. Whitehead, R. B. Keller, C. E. Hummel, *J. Org. Chem.* **17** (1952) 457.

¹⁶⁾ J. N. Stefanovsky, S. L. Spassov, B. J. Kurtev, M. Balla, L. Ötvös, *Chem. Ber.* **102** (1969) 717.

¹⁷⁾ M. Baudet, M. Gelbcke, *Anal. Lett.* **12** (1979) 325.

¹⁸⁾ F. K. Oppong-Boachie, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **94** (1985) 293.

[207/90]