

- [23] H. HAUPTMANN, J. Amer. chem. Soc. *69*, 562 (1947).
[24] A. KATZ, Helv. *41*, 1399 (1958).
[25] R. MOZINGO, D. E. WOLF, S. A. HARRIS & K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. *65*, 1013 (1943).
[26] A. STOLL, J. RENZ & A. BRACK, Helv. *34*, 2301 (1951); *35*, 1934 (1952).
[27] M. V. ARDENNE, R. TÜMMLER, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, Helv. *47*, 1032 (1964).
[28] E. WEISS, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. *41*, 736 (1958).
[29] C. H. TRABERT, Arzneimittel-Forsch. *10*, 197 (1960); H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. *36*, 357 (1953).
[30] S. M. PARTRIDGE, Nature *164*, 443 (1949).
[31] G. R. DUNCAN, J. Chromatogr. *8*, 37 (1962).

287. Über die optische Reinheit und die Chiralität der enantiomeren α - $^2\text{H}_1$ -Benzylamine

von H. Gerlach

(7. X. 66)

Bei Verbindungen, die ihre Chiralität einer dissymmetrischen Substitution durch Deuterium verdanken, treten bei der Bestimmung der optischen Reinheit besondere Schwierigkeiten auf. Fast alle der in Frage kommenden Methoden¹⁾ verlangen eine Trennung der Enantiomeren mit Hilfe von diastereoisomeren Derivaten, Reaktionen oder Wechselwirkungen [2]. Sie sind darum zur Bestimmung der Zusammensetzung eines Enantiomerengemisches, wie es z. B. im α - $^2\text{H}_1$ -Benzylamin vorliegt, nicht geeignet. Kombiniert man hier nämlich die beiden Enantiomeren mit einer chiral einheitlichen Hilfsverbindung, so ergeben sich zwar auch zwei diastereoisomere Derivate; diese unterscheiden sich aber in ihren skalaren Eigenschaften derart geringfügig, dass eine physikalische Trennung praktisch unmöglich erscheint. Die NMR.-Spektroskopie dagegen erlaubt es in besonders günstigen Fällen, ein Gemisch solcher Diastereoisomere ohne vorhergehende Trennung zu analysieren.

Im Benzylamin selbst ergeben die α -Wasserstoffatome keine separierbaren NMR.-Signale, da sie sich in einer spiegelbildlich gleichen Lage befinden («enantiotope Protonen»²⁾). Wird das Benzylamin dagegen mit einem chiralen Reagens in ein geeignetes Derivat übergeführt, so befinden sich die beiden Protonen der Methylengruppe in verschiedener Umgebung («diastereotope Protonen»²⁾) und können getrennte NMR.-Signale ergeben³⁾. Bekanntlich absorbieren Deuteronen und Protonen bei gleicher Magnetfeldstärke in ganz verschiedenen Frequenzbereichen. Darum ist es möglich, durch Integration der Protonensignale zu bestimmen, in welchem Ausmass die beiden α -Wasserstoffatome der Benzylgruppe durch Deuterium ersetzt sind. Da die beiden

¹⁾ Eine direkte chemische Umformung in eine Verbindung mit bekannter optischer Reinheit kam nicht in Frage, da solche Verbindungen bis jetzt noch nicht existieren. Bei der enzymatischen Analyse z. B. mit einer Aminooxydase [1] müsste die absolute Stereospezifität des Enzyms zuerst nachgewiesen werden.

²⁾ Diese Bezeichnungsweise wird von Prof. K. MISLOW, Princeton University, vorgeschlagen [3].

³⁾ Für eine eingehende Diskussion dieses Phänomens, das allgemein bei diastereotopen Protonen auftritt, sei auf die Arbeiten von RABAN [4], GUTOWSKY [5], sowie ROBERTS und Mitarbeitern [6] hingewiesen.

diastereoisomeren Derivate sich in der Substitution von je einem dieser zwei Protonen durch Deuterium unterscheiden, entspricht das Verhältnis dieser zwei Protonensignale dem Mengenverhältnis der zwei Diastereoisomeren. Kennt man die optische Reinheit dieser beiden diastereoisomeren Derivate, so kann man daraus die optische Reinheit des α - $^2\text{H}_1$ -Benzylamins berechnen. Bestehen die Derivate z. B. je aus Molekülen gleicher Chiralität, d. h. sind sie optisch rein, so entspricht das Mengenverhältnis dieser Diastereoisomeren genau dem Mengenverhältnis der Enantiomeren im α - $^2\text{H}_1$ -Benzylamin. Zur Bestimmung der optischen Reinheit kann hier irgendeine Methode, z. B. die der Isotopenverdünnung, herangezogen werden. Da solche monodeuterierte Verbindungen sich in ihren physikalischen Eigenschaften praktisch kaum von der entsprechenden nichtdeuterierten Verbindung unterscheiden, genügt es, die optische Reinheit des nichtdeuterierten Derivates zu bestimmen. Vorteilhaft wird man das Gemisch der reinen Enantiomeren der diastereoisomeren Derivate des α - $^2\text{H}_1$ -Benzylamins herstellen. Dieses Gemisch muss dann im Smp., der Löslichkeit und dem optischen Drehungsvermögen, nicht aber z. B. im NMR.-Spektrum, mit dem reinen Enantiomeren des nichtdeuterierten Benzylamin-Derivates übereinstimmen.

Im 3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thion wurde ein Derivat des Benzylamins gefunden, das sich für die Bestimmung der optischen Reinheit des α -deuterierten Amins vorzüglich eignet. Das NMR.-Spektrum dieser Verbindung (vgl. Fig. 1) zeigt

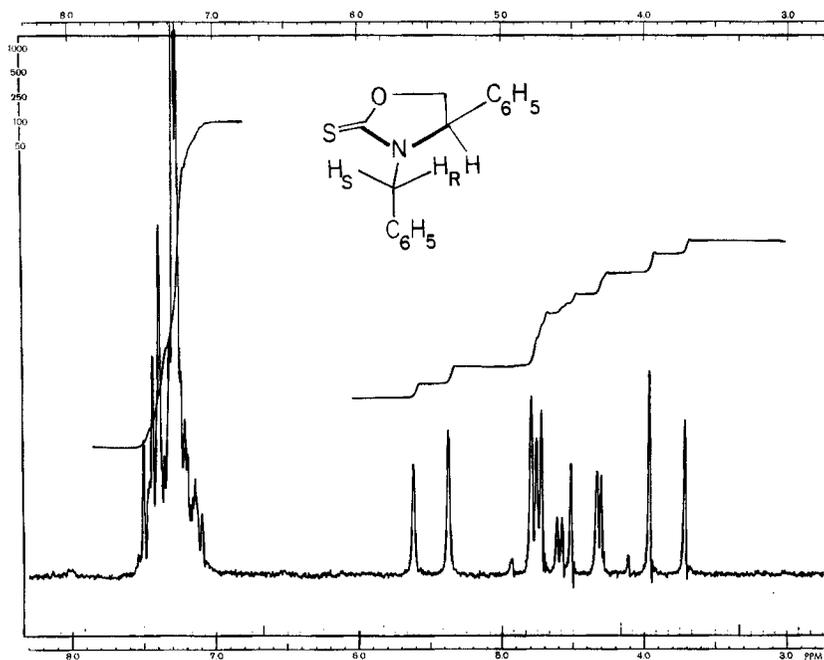
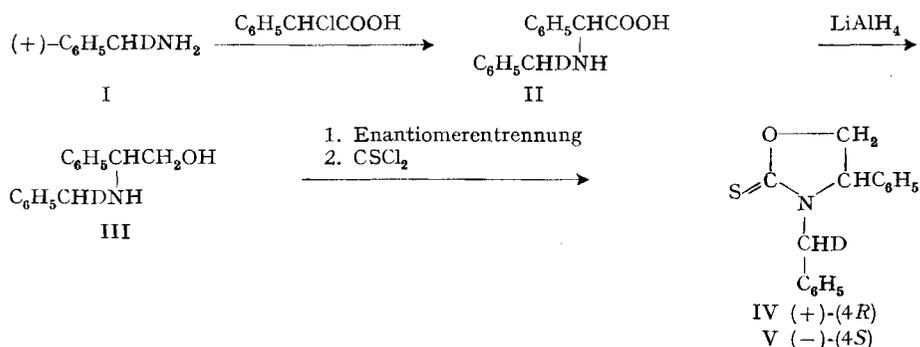


Fig. 1. 60 MHz NMR.-Spektrum von (+)-(4R)-3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thion in CDCl_3

für die zwei α -Protonen der Benzylgruppe getrennte und zu Dubletten aufgespaltene Signale ($\delta = 3,85$ und $5,52$ ppm, $J = 15$). Diese sind von den Signalen der übrigen Protonen in der Molekel (ABC-System der Ringprotonen $\delta = 4,1$ bis $4,9$ ppm sowie

aromatische Protonen $\delta = 7,0$ bis $7,5$ ppm) genügend weit entfernt, um getrennt integriert zu werden. Die Verbindung ist von Benzylamin ausgehend leicht zugänglich. Durch Reaktion mit α -Chlorphenylessigsäure erhält man α -Benzylamino-phenylessigsäure, die mit Lithiumaluminiumhydrid zum 2-Benzylamino-2-phenyläthanol reduziert wird. Die Cyclisierung zum 3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thion erfolgt dann mit Thiophosgen und Kaliumcarbonat in Benzollösung. Verwendet man in der ersten Stufe optisch aktive Chlorphenylessigsäure, so erhält man praktisch racemische Produkte; das racemische 2-Benzylamino-2-phenyläthanol lässt sich aber leicht durch fraktionierte Kristallisation seiner Salze mit Di-(*p*-toluyl)-weinsäure [7] in die Enantiomeren⁴⁾ trennen.



Ausgehend von $(-)\text{-}\alpha\text{-}^2\text{H}_1\text{-Benzylamin}$ (I)⁵⁾ mit $\alpha_D^{25} = +1,06^\circ$ ($l = 1$) wurden $(4R)$ - und $(4S)$ -3-($\alpha\text{-}^2\text{H}_1\text{-Benzyl}$)-4-phenyl-oxazolidin-2-thion (IV bzw. V), Smp. $123,5\text{--}124^\circ$ und $[\alpha]_{546} = \pm 170^\circ$ in Benzol, hergestellt. Diese physikalischen Daten unterscheiden sich, wie weiter unten gezeigt wird, nicht von denjenigen eines optisch reinen nicht-deuterierten 3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thions. Die NMR.-Spektren dieser Verbindungen (vgl. Fig. 2) weisen anstelle der Dublette bei $\delta = 3,85$ und $5,52$ ppm einfache Signale mit verschiedener Intensität auf. Wären die zwei Verbindungen aus Molekeln mit $\alpha\text{-}^2\text{H}_1\text{-Benzylamin}$ gruppen gleicher Chiralität zusammengesetzt, dann müsste in jedem Spektrum eines der beiden Signale vollständig verschwinden. Da dies nicht zutrifft, muss es sich in beiden Fällen um Gemische von zwei, in α -Stellung der $\alpha\text{-}^2\text{H}_1\text{-Benzyl}$ gruppe, epimeren Molekelarten handeln. Das Verhältnis der beiden Signale entspricht dem Verhältnis der beiden Enantiomeren im $\alpha\text{-}^2\text{H}_1\text{-Benzylamin}$, das als Ausgangsmaterial gedient hatte. Die relative Intensität der zwei Signale bei $\delta = 3,85$ und $5,52$ ppm wurde in der $4R$ - und $4S$ -Verbindung (IV und V) durch elektronische Integration bestimmt und innerhalb der Fehlergrenze als gleich gefunden⁶⁾ (vgl. exper. Teil). Unter Berücksichtigung des massenspektrometrisch ermittelten Anteils an nichtdeuterierten Molekeln (3,8%) liess sich aus den gefundenen Werten für das $\alpha\text{-}^2\text{H}_1\text{-Benzylamin}$, $\alpha_D^{25} = +1,06^\circ$ ($l = 1$), eine optische Reinheit von $62,5 \pm 2\%$ er-

⁴⁾ Ist man von optisch aktivem $\alpha\text{-}^2\text{H}_1\text{-Benzylamin}$ ausgegangen, so handelt es sich um eine Trennung in die Diastereoisomeren des 2-($\alpha\text{-}^2\text{H}_1\text{-Benzylamino}$)-2-phenyläthanol mit gleicher absoluter Konfiguration an C-2.

⁵⁾ Hergestellt nach der Methode von STREITWIESER & WOLFE [8] aus $\alpha\text{-}^2\text{H}_1\text{-Benzylalkohol}$, $\alpha_D^{25} = -0,95^\circ$ ($l = 1$).

⁶⁾ Zur Bestimmung der optischen Reinheit des $\alpha\text{-}^2\text{H}_1\text{-Benzylamins}$ hätte es genügt, das Intensitätsverhältnis der Signale nur im $4S$ - oder im $4R$ -Derivat zu ermitteln.

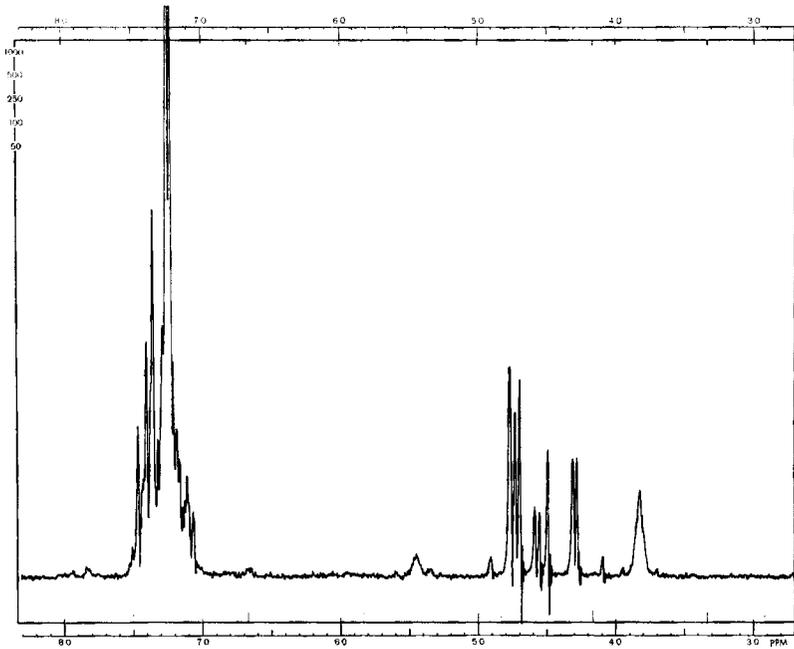


Fig. 2a. 60 MHz NMR.-Spektrum von (+)-(4R)-3-(α - 2H_1 -Benzyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-thion (IV) in $CDCl_3$

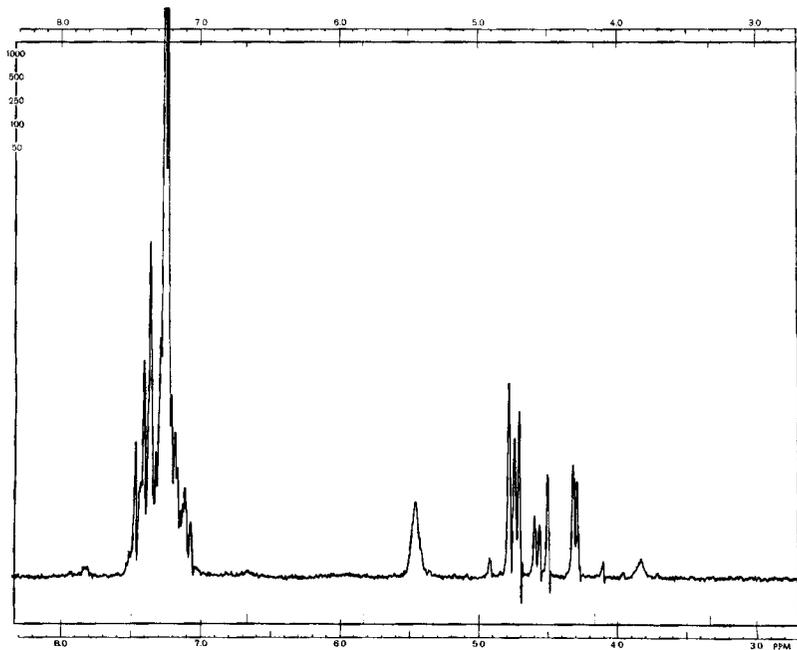


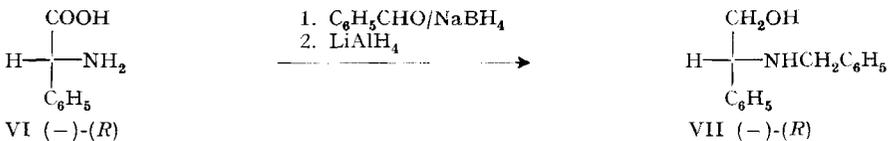
Fig. 2b. 60 MHz NMR.-Spektrum von (-)-(4S)-3-(α - 2H_1 -Benzyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-thion (V) in $CDCl_3$

rechnen. Optisch reines α - $^2\text{H}_1$ -Benzylamin besitzt dann ein $\alpha_{\text{D}}^{25} = \pm 1,77 \pm 0,06^\circ$ ($l = 1$).

Indirekt wird dadurch auch die optische Reinheit des zur Synthese von (+)- α - $^2\text{H}_1$ -Benzylamin verwendeten α - $^2\text{H}_1$ -Benzylalkohols (0,96 $^2\text{H}_1$), $\alpha_{\text{D}}^{25} = -0,95^\circ$ ($l = 1$), zu $62,5 \pm 2\%$ festgelegt. STREITWIESER & WOLFE [8] haben durch einen Kreisprozess gezeigt, dass diese Umwandlung mit vollständiger Inversion verläuft. In diesem Zusammenhang ist eine Arbeit von MOSHER und Mitarbeitern [9] von Interesse, die α - $^2\text{H}_1$ -Benzaldehyd mit gärender Bäckerhefe zu α - $^2\text{H}_1$ -Benzylalkohol (0,86 $^2\text{H}_1$), $\alpha_{\text{D}}^{25} = +1,43^\circ$ ($l = 1$), reduziert haben. Nach unseren Daten errechnet sich aus dieser Drehung eine optische Reinheit von 103%; damit wird die plausible Annahme von MOSHER gerechtfertigt, dass diese mikrobiologische Reduktion vollständig stereospezifisch verlaufe.

Ein weiteres Beispiel für die Anwendung der NMR.-Methode zur Bestimmung der optischen Reinheit von Verbindungen, die ihre Chiralität einer Substitution durch Deuterium verdanken, bietet die Arbeit von MISLOW & RABAN [10]. Diese Autoren führten α - $^2\text{H}_1$ -Neopentylalkohol und 1- $^2\text{H}_3$ -Propanol-(2) in die Ester der optisch aktiven α -Methoxy-phenylessigsäure über. Das sind zwei Derivate, deren diastereotop Protonen bei den nichtdeuterierten Verbindungen getrennte NMR.-Signale ergeben.

Um die Chiralität der enantiomeren 3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thione festzulegen, wurde, ausgehend von (–)-(R)- α -Aminophenylessigsäure (VI)⁷⁾, durch reduktive Alkylierung mit Benzaldehyd und anschliessende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, das in Alkohol linksdrehende (2R)-2-Benzylamino-2-phenyläthanol (VII)⁸⁾ hergestellt. Die Reaktion mit Thiophosgen ergab (4R)-3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thion, Smp. 123,5–124° mit $[\alpha]_{546} = +170,5^\circ$ in Benzol.



Die optische Reinheit dieser Verbindung liess sich durch die Isotopenverdünnungsmethode [14] überprüfen. Das dazu benötigte racemische (\pm)-3-(α - $^2\text{H}_1$ -Benzyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-thion synthetisierte man auf analoge Weise wie die optisch aktive Verbindung; nur verwendete man hier α - $^2\text{H}_1$ -Benzaldehyd [15] zur reduktiven Alkylierung der (\pm)- α -Aminophenylessigsäure. Das Verdünnungsexperiment (vgl. exper. Teil) ergibt für das optisch reine 3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thion ein $[\alpha]_{546} = \pm 170^\circ$ in Benzol. Dadurch steht mit Sicherheit fest, dass die kristalline Phase vom Smp. 123,5–124° aus Molekeln aufgebaut ist, die am C-4 die gleiche Chiralität besitzen; das gilt auch für die Diastereoisomere gemische der in α -Stellung der Benzylgruppe monodeuterierten 3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thione, die zur Bestimmung der optischen Reinheit des α - $^2\text{H}_1$ -Benzylamins dienen. Das Verdünnungsexperiment zeigt auch, dass man von partiell racemischen Präparaten durch Umkristallisieren aus Cyclohexan zu den reinen Enantiomeren gelangen kann.

7) Durch die Arbeiten von WATSON & YOUNGSON [11] sowie von LEITHE [12] konfigurativ mit Alanin verknüpft.

8) Schon von HUNT & MCHALE [7] durch Reduktion aus optisch aktiver α -Benzoyl-amino-phenylessigsäure [13] erhalten; die Konfiguration ist aber aus den Literaturangaben nicht eindeutig ableitbar.

Der grosse Unterschied in der chemischen Verschiebung der α -Protonen der Benzylgruppe in 3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thion ($\delta = 3,85$ und $5,52$ ppm) liess eine individuelle Zuordnung als aussichtsreich erscheinen. Das Signal bei tieferem Feld kann demjenigen Proton zugeordnet werden, das im Mittel näher bei einer stark entschirmenden Gruppe in der Molekel liegt. Im NMR.-Spektrum der analogen Sauerstoffverbindung 3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidon-(2) sind die entsprechenden Signale Dublette ($J = 15$) bei $\delta = 3,60$ und $4,78$ ppm. Beim Austausch des Schwefels der Thiocarbonylgruppe gegen Sauerstoff wird also das Signal bei tieferem Feld stärker verschoben ($\Delta\delta = 0,74$ ppm) als das Signal desjenigen Protons, das im Mittel von der stark entschirmenden Gruppe weiter entfernt ist ($\Delta\delta = 0,25$ ppm)⁹⁾. Dies lässt den Schluss zu, dass es sich bei der stark entschirmenden Gruppe um die Thiocarbonyl- bzw. die Carbonylgruppe handelt. Bei diesem Vergleich wird angenommen, dass für beide Verbindungen in Chloroformlösung eine ähnliche Verteilung der Konformeren existiert.

Nimmt man zusätzlich an, dass die Verteilung der Konformeren im 3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thion hauptsächlich durch die Abstossung zwischen den zwei Phenylgruppen bestimmt wird, so ergibt sich als wahrscheinlichste mittlere Konformation der Molekel diejenige (vgl. Fig. 1), bei der die Phenylgruppe des Benzylrestes und die Phenylgruppe in 4-Stellung auf verschiedenen Seiten der durch den Oxazolidin-Ring definierten Ebene stehen. Das Signal bei tieferem Feld ($\delta = 5,52$ ppm) kann dann eindeutig demjenigen der α -Protonen in der Benzylgruppe zugeordnet werden, das in der angegebenen Konformation näher bei der stark entschirmenden Thiocarbonylgruppe steht.

Damit ist eine Möglichkeit gegeben, auch im absoluten Sinne zwischen den α -Protonen der Benzylgruppe in den Enantiomeren der 3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thione und damit indirekt zwischen den sich in spiegelbildlich gleicher Umgebung befindlichen α -Protonen des Benzylamins zu unterscheiden. Untersucht man z. B. das Derivat mit 4*R*-Chiralität (vgl. Fig. 1), dann entspricht das Signal bei tieferem Feld demjenigen der geminalen Protonen, das als H_S spezifiziert wird [17], und das Signal bei höherem Feld entspricht H_R . Für das rechtsdrehende α -² H_1 -Benzylamin ist schon von STREITWIESER & WOLFE [8] durch eine mechanistische Korrelation die *S*-Chiralität abgeleitet worden. Im Einklang mit dieser Zuordnung verkleinert sich im NMR.-Spektrum des (4*R*)-3-(α -² H_1 -Benzyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-thions (IV) das bei $\delta = 5,52$ ppm liegende Signal des H_S und im Spektrum des (4*S*)-Derivates V das jetzt bei $\delta = 3,85$ ppm liegende Signal des H_S (vgl. Fig. 2). Wegen der nicht vollständigen optischen Reinheit des in die Derivate eingebauten α -² H_1 -Benzylamins verschwinden diese Signale nicht ganz. Da die enantiomeren 3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thione ihrerseits mit Alanin verknüpft sind, wird durch diese NMR.-Korrelation die *S*-Chiralität des rechtsdrehenden α -² H_1 -Benzylamins auf unabhängige Weise bestätigt.

Herrn PD Dr. W. v. PHILIPSBORN möchte ich für die Integration der NMR.-Spektren meinen Dank aussprechen. Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG danke ich für die Unterstützung.

⁹⁾ Diese Verschiebung beim Ersatz der Thiocarbonyl- durch die Carbonylgruppe ist schon von P. L. SOUTHWICK und Mitarbeitern [16] am Beispiel der *cis*- und *trans*-1-Benzyl-4-methyl-5-phenyl-imidazolidin-2-thione diskutiert worden.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Die optischen Drehungen wurden im 1-dm-Rohr mit dem lichtelektrischen ZEISS-Polarimeter 0,005° gemessen. Alle Smp. wurden in einer Glaskapillare im Ölbad bestimmt und sind nicht korrigiert; es wird der Temperaturbereich zwischen dem Auftaupunkt und dem Erreichen einer klaren Schmelze angegeben. Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Spektrometer Modell 21, die NMR.-Spektren mit einem VARIAN-A-60-Spektrometer und die Massenspektren mit einem HITACHI-PERKIN-ELMER-RMU-6A-Spektrometer aufgenommen.

(-)-(R)- α -Benzylamino-phenylelessigsäure. Zu einer Lösung von 25,5 g (0,066 Mol) des Salzes von (-)-(R)- α -Aminophenylelessigsäure (VI) mit (+)-Campher-10-sulfonsäure [18] in 66 ml 2N Kaliumhydroxid gab man unter Rühren 6,8 ml (0,066 Mol) Benzaldehyd. Nach 1 Std. fügte man portionenweise 760 mg (0,02 Mol) Natriumborhydrid zu und hielt die Temperatur zwischen 5 und 10°. Diese Behandlung wurde mit derselben Menge Benzaldehyd und Natriumborhydrid wiederholt. Nach 2 Std. Rühren extrahierte man das Reaktionsgemisch mit 2 \times 50 ml Äther und neutralisierte die wässrige Schicht mit 6N Salzsäure (pH 7). Die ausgefallene Aminosäure wurde aus 700 ml 50-proz. Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 7,0 g, Smp. 240° (Zers.), $[\alpha]_D = -141^\circ$ ($c = 1,5$, 6N Salzsäure).

(2R)-2-Benzylamino-2-phenyläthanol (VII). Eine Lösung von 5 g (130 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran versetzte man unter Eiskühlung portionenweise mit 6,0 g (25 mMol) der (-)-(R)- α -Benzylamino-phenylelessigsäure und kochte das Gemisch während 4 Std. Dann wurde mit Äther verdünnt, das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit 12 ml gesättigter Kaliumhydroxidlösung und 5 ml Wasser zersetzt, die Ätherschicht abdekantiert und der Hydroxidniederschlag mit wenig Äther gewaschen. Den Eindampfrückstand der Ätherlösung (5,2 g) kristallisierte man aus Cyclohexan aus. Smp. 88–89°, $[\alpha]_D = -78^\circ$ ($c = 3,28$, absol. Äthanol), $[\alpha]_D = -73^\circ$ ($c = 1,53$, Benzol), in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur [7].

(4R)-3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thion. Zu einer Lösung von 850 mg (3,75 mMol) (2R)-2-Benzylamino-2-phenyläthanol in 100 ml Benzol gab man 10 g Kaliumcarbonat und 1,5 ml Thio-phosgen und liess unter Rühren 15 Std. reagieren. Dann filtrierte man ab, dampfte ein und chromatographierte den Rückstand (1,2 g) an einer Säule von 150 g Kiesgel mit Benzol-Chloroform 1:1 als Elutionsmittel. Fraktionen von 100 ml wurden aufgefangen und mit dem gleichen Fließmittel durch Dünnschichtchromatographie analysiert (Joddampf zum Nachweis der Flecke). Die Fraktionen 7–10 enthielten 510 mg (+)-(4R)-3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thion. Umkristallisiert aus 15 ml Cyclohexan, Smp. 123,5–124°, $[\alpha]_D = +133^\circ$, $[\alpha]_{546} = +170,5^\circ$ ($c = 8$, 3, Benzol); NMR.-Spektrum (in $CDCl_3$) vgl. Fig. 1.

$C_{16}H_{15}ONS$	Ber. C 71,38	H 5,61	N 5,20	S 11,90%
	Gef. „ 71,00	„ 5,80	„ 5,17	„ 11,78%

(\pm)-3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-(2). Analog dargestellt wie die Schwefelverbindung durch Einwirkung von Phosgen und Kaliumcarbonat auf (\pm)-2-Benzylamino-2-phenyläthanol [19] in Benzol. Smp. 65–66° aus Cyclohexan. IR.-Absorptionsspektrum (in CCl_4): ν_{max} 1760 cm^{-1} (s). NMR.-Spektrum (in $CDCl_3$): $\delta = 3,60$ (d, $J = 15, 1$ H); 3,8–4,6 (Sh, 3 H); 4,78 (d, $J = 15, 1$ H); 7,0–7,5 (Sh, 10 H).

$C_{16}H_{15}O_2N$	Ber. C 75,87	H 5,97	N 5,53%	Gef. C 75,86	H 5,92	N 5,59%
--------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

(\pm)-3-(α - 2H_1 -Benzyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-thion. Die Darstellung erfolgte analog wie bei der entsprechenden optisch aktiven Verbindung. Zur reduktiven Benzylierung der (\pm)- α -Aminophenylelessigsäure verwendete man jedoch α - 2H -Benzaldehyd [15]. Smp. 92–94°; NMR.-Spektrum (in CCl_4): $\delta = 3,85$ (s, 0,85 H); 4,1–4,9 (Sh, 3 H); 5,50 (s, 0,2 H); 7,0–7,6 (Sh, 10 H). Im Massenspektrum sind 93,5% monodeuterierte und 6,5% nichtdeuterierte Molekeln nachzuweisen.

Ein nichtdeuteriertes Vergleichspräparat wies folgende Daten auf: Smp. 92–94°, NMR.-Spektrum und IR.-Absorptionsspektrum (in $CDCl_3$) identisch mit denjenigen des rechtsdrehenden Enantiomeren.

$C_{15}H_{15}ONS$	Ber. C 71,36	H 5,61	N 5,20	S 11,90%
	Gef. „ 71,12	„ 5,56	„ 5,10	„ 11,47%

Bestimmung der optischen Reinheit des (4R)-3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thions mit der Isotopenverdünnungsmethode. Zur Anwendung gelangte eine Modifikation¹⁰⁾ der Methode von GRAFF, RITTENBERG & FOSTER [14]. Nimmt man eine Menge B einer optisch aktiven Substanz mit der spez. Drehung $[\alpha_0]$ und versetzt sie mit der Menge T einer racemischen markierten Verbindung der spezifischen Aktivität Λ_0 , so erhält man ein Gemisch der spezifischen Aktivität $A_1 = A_0 T / (T + B)$ mit $[\alpha_1] = [\alpha_0] B / (T + B)$. Ein beliebiger Trennungsschritt, der das Mengenverhältnis der Enantiomeren ändert, führt zu einem Gemisch mit der spezifischen Aktivität A_2 und $[\alpha_2]$. Die spezifische Drehung $[\alpha_{max}]$ lässt sich dann durch folgende Formel berechnen, in der $Q = \Lambda_1 / A_2$ bedeutet:

$$[\alpha_{max}] = \sqrt{\frac{Q[\alpha_1][\alpha_2] - [\alpha_1]^2}{Q - 1}}$$

Ein Gemisch von 193,6 mg (\pm)-3-(α -²H₁-Benzyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-thion, 93,5% monodeuterierte Molekeln enthaltend, und 407,3 mg (+)-(4R)-3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thion, Smp. 123,5–124°, zeigte ein $[\alpha]_{546} = +115^\circ$ ($c = 11,9$, Benzol). Der Eindampfdruckstand der Benzollösung wurde fünfmal aus je 15 ml Cyclohexan umkristallisiert und ergab 296 mg vom Smp. 123,5–124° mit $[\alpha]_{546} + 170,5^\circ$ ($c = 9,60$, Benzol). Nach dem Massenspektrum enthielt das Präparat $17,9 \pm 0,15\%$ monodeuterierte Molekeln (Mittel aus 10 Messungen). Aus diesen Werten lässt sich $[\alpha_{max}]_{546} = 170^\circ \pm 2^\circ$ (Benzol) errechnen. Nimmt man an, dass beim Verdünnungsexperiment das optisch reine Enantiomere eingesetzt und wieder zurückgewonnen wurde, so muss man im letzten Kristallisat 17,9% monodeuterierte Molekeln erwarten. Diese Ergebnisse zeigen eindeutig, dass es sich beim (+)-(4R)-3-Benzyl-4-phenyl-oxazolidin-2-thion, Smp. 123,5–124°, $[\alpha]_{546} = +170^\circ$ ($c = 8,3$ Benzol), um eine chirale einheitliche Verbindung handelt.

(+)-(4R)- und (-)-(4S)-3-(α -²H₁-Benzyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-thion (IV und V). Eine Lösung von 6,0 g (55 mMol) (+)- α -²H₁-Benzylamin ($\alpha_D = +1,06^\circ$, $l = 1$), 4,8 ml (35 mMol) Triäthylamin und 6 g (35 mMol) Chlorphenylelessigsäure in 75 ml Dioxan erhitze man 7 Std. auf dem siedenden Wasserbad. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Chloroform und 2N Kaliumhydroxidlösung verteilt. Die wässrigen Schichten neutralisierte man durch Zugabe von 6N Salzsäure. Die bei pH 7 ausgefallene α -(α' -²H₁-Benzylamino)-phenylelessigsäure (II) wurde abfiltriert und aus 500 ml 50-proz. Äthanol umkristallisiert. 6,0 g glänzende Blättchen, Smp. 240° (Zers.). Die Reduktion zum 2-(α -²H₁-Benzylamino)-2-phenyläthanol (III) erfolgte wie bei der nichtdeuterierten Verbindung durch 6 Std. Kochen in einer Lösung von 6 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran.

Trennung der Enantiomeren: Zu einer Lösung von 4,5 g 2-(α -²H₁-Benzylamino)-2-phenyläthanol (III) in 50 ml Äthylacetat gab man 6,5 g (-)-Di-(*p*-toluyl)-weinsäure, kochte kurz auf und liess während 1 Std. auskristallisieren¹¹⁾. Das ausgeschiedene Salz wurde noch dreimal aus je 30 ml Äthylacetat umkristallisiert. 2,2 g Kristallisat, Smp. 174–176° (Zers.). Zur Zersetzung wurde zwischen Chloroform und 1N Kaliumhydroxidlösung verteilt, die Chloroformschicht getrocknet und eingedampft. Rückstand 1,0 g, Smp. 80–87°, $[\alpha]_D = -65^\circ$ (Benzol). Die Cyclisierung zum Oxazolidinthion erfolgte wie bei der nichtdeuterierten Verbindung und ergab nach dreimaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan 540 mg (+)-(4R)-3-(α -²H₁-Benzyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-thion (IV), Smp. 123,5–124°, $[\alpha]_D = +170,0^\circ$ ($c = 8,6$, Benzol). Nach dem Massenspektrum enthielt das Präparat 3,8% nichtdeuterierte und 96,2% monodeuterierte Molekeln. Die Aufnahme des NMR.-Spektrums erfolgte auf einem VARIAN-HR-100-Spektrometer. Zur Integration verwendete man ein Digitalvoltmeter, Modell HEWLETT-PACKARD 405 CR¹²⁾. Das Spektrum wurde je zwölfmal bei zunehmendem und abnehmendem Feld integriert. Man erhielt auf diese Weise einen Mittelwert von $1,92 \pm 0,01$ Volt für das Signal von H_R ($\delta = 3,85$ ppm) und von $0,550 \pm 0,006$ Volt für das Signal von H_S ($\delta = 5,52$ ppm).

Aus den Mutterlaugen der Enantiomerentrennung wurden 3,5 g des 2-(α -²H₁-Benzylamino)-2-phenyläthanol (III) zurückgewonnen und mit 5,2 g (+)-Di-(*p*-toluyl)-weinsäure in 35 ml Äthyl-

¹⁰⁾ H. GERLACH, unveröffentlicht.

¹¹⁾ Lässt man länger stehen, so fällt auch das schwerer lösliche aber langsamer kristallisierende Salz des rechtsdrehenden Amins im Überschuss aus.

¹²⁾ Die Messungen wurden von PD Dr. W. v. PHILIPSBORN, Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich, durchgeführt.

acetat heiss gelöst. Nach 1 Std. filtrierte man ab und kristallisierte das Salz dreimal aus Äthylacetat um. Ausbeute 1,6 g Kristallinat, Smp. 173–174° (Zers.). Durch Zersetzen mit Kaliumhydroxidlösung gewann man daraus 550 mg der rechtsdrehenden Base, Smp. 80–85°, $[\alpha]_D^{25} = +59^\circ$ (Benzol), die wie das 2*R*-Isomere in das Oxazolidinthion übergeführt wurde. Man erhielt nach dreimaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan 320 mg (-)-(4*S*)-3-(α - $^2\text{H}_1$ -Benzyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-thion (V), Smp. 123,5–124°, $[\alpha]_{546}^{25} = -170,3^\circ$ ($c = 9,2$, Benzol). Nach dem Massenspektrum enthielt die Verbindung 3,8% nichtdeuterierte und 96,2% monodeuterierte Molekeln. Die Integration der NMR.-Signale erfolgte wie bei der 4*R*-Verbindung und ergab $4,55 \pm 0,04$ Volt für das Signal von H_S ($\delta = 3,85$ ppm) und $16,60 \pm 0,09$ Volt für das Signal von H_R ($\delta = 5,82$ ppm).

Für die Aufnahme und Interpretation der Massenspektren danke ich Dr. J. SEIBL. Die NMR.-Spektren, IR.-Absorptionsspektren sowie pK^*_{MCS} -Werte wurden in unserer Abteilung für Instrumentalanalyse (Leitung Prof. W. SIMON) gemessen und die Mikroanalysen in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

SUMMARY

The optical purity and the absolute configuration of (-)- α - $^2\text{H}_1$ -benzylamine have been determined by NMR. analysis of a mixture of optically pure diastereoisomeric derivatives.

Organisch-chemisches Laboratorium
Eidg. Technische Hochschule Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. WHITE TABOR, H. TABOR & S. M. ROSENTHAL, *J. biol. Chemistry* 208, 645 (1954).
- [2] M. RABAN & K. MISLOW, *Tetrahedron Letters* 1965, 4249.
- [3] K. MISLOW, Privatmitteilung.
- [4] M. RABAN, *Tetrahedron Letters* 1966, 3105.
- [5] H. S. GUTOWSKY, *J. chem. Physics* 37, 2196 (1962).
- [6] G. M. WHITESIDES, D. HOLTZ & J. D. ROBERTS, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 2628 (1964).
- [7] J. H. HUNT & D. McHALE, *J. chem. Soc.* 1957, 2073.
- [8] A. STREITWIESER & J. R. WOLFE, *J. org. Chemistry* 28, 3263 (1963).
- [9] V. E. ALTHOUSE, D. M. FEIGL, W. A. SANDERSON & H. S. MOSHER, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 3595 (1966).
- [10] M. RABAN & K. MISLOW, *Tetrahedron Letters* 1966, 3961.
- [11] M. B. WATSON & G. W. YOUNGSON, *J. chem. Soc.* 1954, 2145.
- [12] W. LEITHE, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 64, 2827 (1931).
- [13] ST. MINOVICI, *Bulet. Soc. chim. România* 2, 8 (1920); vgl. *Chem. Zbl.* 1920 III, 587.
- [14] S. GRAFF, D. RITTENBERG & G. L. FOSTER, *J. biol. Chemistry* 133, 745 (1940).
- [15] A. STREITWIESER, J. R. WOLFE & W. D. SCHAEFFER, *Tetrahedron* 6, 338 (1959).
- [16] P. L. SOUTHWICK, J. A. FITZGERALD & G. E. MILLIMAN, *Tetrahedron Letters* 1965, 1247.
- [17] K. R. HANSON, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 2731 (1966).
- [18] A. W. INGERSOLL & R. ADAMS, *J. Amer. chem. Soc.* 44, 2930 (1922).
- [19] C. L. BROWNE & R. L. LUTZ, *J. org. Chemistry* 17, 1187 (1952).