

Gerhard Schwenker und Renate Gerber

Notiz zur Darstellung von β -Hydroxy- α -phenyl-alkancarbonsäureestern

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe

(Eingegangen am 12. Januar 1967)

Phenylelessigsäureester (1) werden durch Paraformaldehyd in Dimethylsulfoxid (DMSO) unter basischer Katalyse zu den entsprechenden Tropasäureestern (3, R'' = H) hydroxymethyliert¹⁾. Gleichartige Reaktionen mit anderen aliphatischen Aldehyden unter denselben milden Bedingungen liefern β -Hydroxy- α -phenyl-alkancarbonsäureester (3). Hierbei entstehen mit den unverzweigten n-Alkanalen Gemische etwa gleicher Mengen *threo*- und *erythro*-Isomere, während α -verzweigte Aldehyde (Isobutyraldehyd, Pivalaldehyd) stereospezifisch zu einer der beiden diastereomeren Formen reagieren, wie man aus Gas- und Dünnschichtchromatogrammen entnehmen kann.

Diese Methode ist eine günstige Ergänzung der von *Ivanoff* und *Spasoff*²⁾ entdeckten, nach der β -Hydroxy- α -phenyl-alkancarbonsäuren durch Kondensation von Aldehyden und Ketonen mit dem Dianion der Phenylelessigsäure darstellbar sind, da sie gerade jene Ester in guten Ausbeuten zugänglich macht, die nach dem *Ivanoffschen* Verfahren nur schlecht erhältlich zu sein scheinen³⁾, während umgekehrt die nach *Ivanoff* aus Ketonen³⁾ und aromatischen Aldehyden⁴⁾ in guten Ausbeuten darstellbaren β -verzweigten und β -arylsubstituierten Verbindungen hier nicht erhalten werden konnten.

Die Umsetzungen verlaufen bei Raumtemp. sehr rasch mit 0,5 *n* Natriumalkoholat als Katalysator (der Alkohol sollte mit dem des Esters übereinstimmen). Die Ausbeuten liegen i. a. zwischen 40 und 60%. Der experimentelle Aufwand ist gering und nicht umgesetzter Ausgangsester kann zurückgewonnen werden. Als Nebenprodukte dieser reversiblen⁵⁾ Aldolisierung entstehen in geringer Menge α , β -ungesättigte Ester, außerdem in wechselndem Umfang höhermolekulare, nicht destillierbare Kondensationsprodukte. Die Äthylester sind als Beispiele im Versuchsteil beschrieben, über die homologen Methylester wird im Zusammenhang mit der Stereochemie dieser Umsetzung an anderer Stelle berichtet.

Durch Dehydratisieren von 3 mit POCl₃ in Pyridin wurden die entsprechenden α , β -ungesättigten Ester dargestellt, die in allen bisher untersuchten Fällen als *cis-trans*-Isomerengemische anfielen und sich durch Hydrieren (Pd/Kohle in Eisessig) in die zugehörigen α -Phenyl-alkancarbonsäureester (2) überführen ließen. Diese setzten sich unter den gleichen Bedingungen nochmals mit Paraformaldehyd zu α -Hydroxymethyl- α -phenyl-alkancarbonsäureestern (4) um, wobei die Ausbeute bei den niederen Gliedern gut war, mit größer werdendem Substituenten R allerdings stark abfiel.

Es ist bemerkenswert, daß es *Zaugg* und *DeNet*⁶⁾ nicht gelang, von der Hydratropasäure ausgehend mit Paraformaldehyd das Grundglied der homologen Reihe darzustellen, während

1) G. Schwenker, W. Prenntzell, U. Gassner und R. Gerber, Chem. Ber. 99, 2407 (1966).

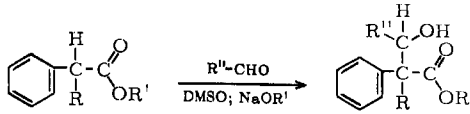
2) D. Ivanoff und A. Spasoff, Bull. Soc. chim. France [4] 49, 377 (1931).

3) A. W. Weston und R. W. DeNet, J. Amer. chem. Soc. 73, 4221 (1951).

4) z. B. H. E. Zimmerman und M. D. Traxler, J. Amer. chem. Soc. 79, 1920 (1957).

5) O. Hromatka, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 814 (1942); s. a. Ch. S. Rondstedt und M. E. Rowley, J. Amer. chem. Soc. 78, 3804 (1956).

6) H. E. Zaugg und R. W. DeNet, J. org. Chemistry 23, 498 (1958).



1: R = H

2: R = Alkyl

3: R = H, R'' = Alkyl

4: R = Alkyl, R'' = H

andere α -substituierte β -Hydroxy- α -phenyl-alkancarbonsäuren von *Blicke* und *Raffelson*⁷⁾ z. T. mit guten Ausbeuten dargestellt werden konnten. Die Ester jener Säure sind dagegen nach der hier beschriebenen Methode mit über 70-proz. Ausbeute erhältlich.

Versuche, die Ester 2 mit anderen Aldehyden umzusetzen, ergaben allerdings nur noch Spuren (gaschromatographisch) der erwarteten Produkte.

Für wertvolle Unterstützung durch Sachbeihilfen möchten wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemie* herzlich danken.

Beschreibung der Versuche

Hydroxyalkylierung von Phenylessigsäureestern 1 bzw. 2: Zu der Mischung von 0.1 Mol 1 bzw. 2 und 0.12 Mol Aldehyd in 100 ccm DMSO läßt man langsam unter Umschütteln 10–20 ccm 0.5 n Natriumäthylat fließen. Nach 15 Min. Stehenlassen wird mit Eisessig neutralisiert und das DMSO i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird mit 50 ccm Wasser durchgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt und die wäßr. dreimal mit je 20 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und nach Abziehen des Äthers i. Feinvak. fraktioniert.

Dargestellte α -Phenyl-carbonsäure-äthylester 3 und 4

-äthylester (R' durchweg C_2H_5)	C_0 ^{a)}	Ausb. %	Sdp./Torr	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H	ν_{OH} ν_{CO} (cm^{-1} , Film)
3-Hydroxy-2-phenylbuttersäure- (3, R'' = CH_3) Tosylat	50	54	100–101°/0.3 Schmp. 87° (Äthanol)	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$ (362.4)	Ber. 62.96 6.12 Gef. 62.90 6.16	3367 1721
3-Hydroxy-2-phenylvaleriansäure- (3, R'' = C_2H_5) ^{b)}	75	34	116–118°/0.16			3390 1721
3-Hydroxy-4-methyl-2-phenyl-valeriansäure- (3, R'' = $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)	100	45	115–116°/0.1 Schmp. 70° (Ligroin)	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (236.3)	Ber. 71.16 8.49 Gef. 71.36 8.47	3484 1718 (KBr)
2-Hydroxymethyl-2-phenyl-propionsäure- (4, R = CH_3) Tosylat	50	72	111–112°/0.2 Schmp. 68° (Äthanol)	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$ (362.4)	Ber. 62.96 6.12 Gef. 62.98 6.12	3401 1715
2-Hydroxymethyl-2-phenyl-buttersäure- (4, R = C_2H_5) Tosylat	100	56	102–103°/0.15 Schmp. 60–61° (Äthanol)	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}$ (376.5)	Ber. 63.81 6.43 Gef. 63.41 6.45	3425 1721
2-Hydroxymethyl-2-phenyl-valeriansäure- (4, R = $n\text{-C}_3\text{H}_7$) Tosylat	100	45	121–125°/0.4 Schmp. 58–59° (Äthanol)	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$ (390.5)	Ber. 64.59 6.71 Gef. 64.51 6.63	3436 1718
4-Methyl-2-hydroxymethyl-2-phenyl-valeriansäure- (4, R = $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$)	100	17	117°/0.07	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250.3)	Ber. 71.97 8.86 Gef. 71.59 9.03	3425 1715

a) C_0 = optimale Katalysatorkonzentration in mMol/Mol Ausgangsester.

b) Carbonsäure (nach Hydrolyse): Schmp. 142° (Lit.⁷⁾; 142°).

⁷⁾ F. F. *Blicke* und H. *Raffelson*, J. Amer. chem. Soc. 74, 1730 (1952).

[22/67]