

Mariana Palamareva und Marietta Haimova

Diastereomere (\pm)-3-Hydroxy-3-phenyl-2-[3.4-methylenedioxy-phenyl]-propionsäure-methylester und deren Überführung in *trans*- und *cis*-6.7-Methylenedioxy-3-phenyl-4-methoxycarbonyl-isochromane

Aus der Chemischen Fakultät der Universität Sofia

(Eingegangen am 9. Oktober 1970)

Die diastereomeren Hydroxyester **2** werden nach *Perkin* und nach *Ivanov* synthetisiert. Bei der Diazotierung der Aminoester *erythro*- und *threo*-**3** wird neben *erythro*-**2** vorwiegend *threo*-**2** isoliert. Der Ringschluß der Hydroxyester *erythro*- und *threo*-**2** zu den Isochroman-Derivaten *trans*- und *cis*-**5** verläuft je nach der Methode mit nachweisbarer oder ohne nachweisbare Konfigurationsänderung. Die Konfigurationen und bevorzugten Konformationen der untersuchten Verbindungen werden den NMR-Spektren entnommen.

Methyl Esters of the Diastereomeric (\pm)-3-Hydroxy-2-(3.4-methylenedioxyphenyl)-3-phenylpropionic Acids and their Cyclization to *trans*- and *cis*-4-Methoxycarbonyl-6.7-methylenedioxy-3-phenylisochromans

Perkin as well as *Ivanov* reactions are applied during the synthesis of the diastereomeric hydroxy esters **2**. The latter with *threo*-**2** predominant are obtained also when the amino esters *erythro*- and *threo*-**3** are diazotized. Ring closure of the hydroxy esters *erythro*- and *threo*-**2** to the corresponding isochroman derivatives *trans*- and *cis*-**5** occurs, with or without configurational change, depending on the method used. The configurations and preferred conformations of the compounds studied are assigned on the basis of their n. m. r. spectra.

Kürzlich berichteten wir über den Ringschluß diastereomerer Verbindungen des Typs $\text{Ar}-\text{CH}(\text{X})-\text{CH}(\text{Y})-\text{Ar}'$ ($\text{X} = \text{NH}_2$, $\text{Y} = \text{CO}_2\text{CH}_3$ und CH_2OH , Ar und $\text{Ar}' = \text{Phenyl}$ bzw. *m*- oder *p*-alkoxylierte Phenylgruppen) nach *Eschweiler-Clarke* zu den jeweiligen *trans*- und *cis*-6.7-Dialkoxy-2-methyl-3-aryl-4-methoxycarbonyl- (und hydroxymethyl)-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolinen¹⁾. In der vorliegenden Arbeit untersuchen wir die diastereomeren Hydroxysäuren und deren Methylester des gleichen Typs ($\text{X} = \text{OH}$, $\text{Y} = \text{CO}_2\text{H}$ bzw. CO_2CH_3 , $\text{Ar} = \text{Ph}$, $\text{Ar}' = 3.4\text{-Methylenedioxy-phenyl}$) und ihre Cyclisierung zu *trans*- und *cis*-6.7-Methylenedioxy-3-phenyl-4-methoxycarbonyl-isochromanen. Isochroman-Derivate definierter Konfigurationen könnten pharmakologisch interessant sein, da zahlreiche Schimmelpilz-Metabolite ein Isochromangerüst besitzen^{2,3)} und biologische Aktivität aufweisen.

1) M. Haimova, M. Palamareva, B. Kurtev, S. Novkova und S. Spassov, Chem. Ber. **103**, 1347 (1970).

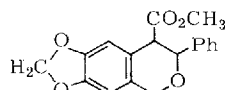
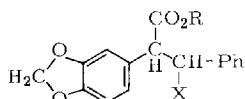
2) W. B. Whalley, Progr. org. Chem. **4**, 72 (1958).

3) S. E. Drewes und D. G. Roux, J. chem. Soc. [London] C **1966**, 1644.

Diastereomere 3-Hydroxy-2,3-diphenyl-propionsäuren wurden nach der *Ivanov*-^{4,5)} und der *Perkin*-Reaktion⁶⁾ synthetisiert. Die *threo*-Säure ist auch aus Benzaldehyd und Phenyllessigsäure-methylester in Gegenwart von Natriumamid erhältlich⁷⁾. Weiter können die Hydroxysäuren auch aus den jeweiligen 3-Amino-2,3-diphenyl-propionsäuren erhalten werden⁸⁾. Die *Ivanov*-^{9,10)} und die *Perkin*-¹¹⁾ Synthese anderer 3-Hydroxy-2,3-diaryl-propionsäuren wurden bereits untersucht.

Wir setzten Homopiperonylsäure, Benzaldehyd, Acetanhydrid und Triäthylamin unter den Bedingungen der Synthese der diastereomeren 3-Acetoxy-2,3-diphenyl-propionsäuren bei niedriger Temperatur um⁶⁾. Während der Aufarbeitung mit verdünnter Natronlauge hydrolysierten die Acetoxysäuren⁶⁾. Man erhielt 35% *erythro*-1 und 0.7% *threo*-1.

Bei der Umsetzung des *Ivanov*-Reagenzes aus Homopiperonylsäure und Isopropylmagnesiumchlorid mit Benzaldehyd konnten nur 6% *threo*-1 und ein Gemisch aus *threo*- und *erythro*-1 (13%) abgetrennt werden.



trans- und *cis*-5

	X	R
<i>erythro</i> - und <i>threo</i> -1	OH	H
<i>erythro</i> - und <i>threo</i> -2	OH	CH ₃
<i>erythro</i> - und <i>threo</i> -3	NH ₂	CH ₃
<i>threo</i> -4	Cl	CH ₃

Die Methylierung der diastereomeren Hydroxysäuren **1** mit Diazomethan erbrachte hohe Ausbeuten der jeweiligen Hydroxyester **2**. Diese wurden auch bei der Substitution der Aminogruppe in den diastereomeren Aminoestern **3**¹²⁾ durch eine Hydroxygruppe (Bedingungen wie in l. c.¹³⁾) erhalten. Unabhängig von der Konfiguration des Ausgangsaminoesters erhielten wir durch chromatographische Trennung hauptsächlich *threo*-2 (32–41%) neben *erythro*-2 (1.9–6.6%). Wegen der leichten Durchführbarkeit ist dieses Verfahren zur Zeit am besten zur Darstellung von *threo*-2 geeignet.

- 4) D. Ivanov und N. Nikoloff, Bull. Soc. chim. France **51**, 1325 (1932).
- 5) H. E. Zimmermann und M. D. Traxler, J. Amer. chem. Soc. **79**, 1920 (1957).
- 6) B. J. Kurtev und Chr. G. Kratchanov, J. chem. Soc. [London] B **13**, 649 (1969).
- 7) B. Kurtev und Chr. Kratchanov, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 8) B. Kurtev und Chr. Kratchanov, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 9) A. Orachovats, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 10) B. Blagoev, M. Mladenova und A. Papisov, Communications of the Department of Chemistry, Bulg. Acad. Sci., im Druck.
- 11) B. Kurtev und Chr. Kratchanov, J. chem. Soc. [London], im Druck.
- 12) M. Haimova, M. Palamareva, S. Novkova, B. Kurtev, Z. Petrova und T. Arnaudov, Mh. Chem. **101**, 855 (1970).
- 13) A. Brodhag und C. R. Hauser, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3024 (1955).

Isochroman und seine Derivate wurden aus β -Aryl-alkylalkoholen, Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff erhalten¹⁴⁻¹⁶. Im Hinblick auf Ergebnisse anderer Autoren^{17,18} setzten wir zur Ringbildung lediglich die diastereomeren Hydroxyester **2** und nicht die Säuren selbst ein, um eine gleichzeitige Cyclisierung in unerwünschter Richtung zu verhindern. Aus der Umsetzung mit Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff bei Raumtemperatur¹⁶ wurde *erythro-2* nahezu quantitativ zurückgewonnen, während *threo-2* 62% *threo-4* ergab. Überraschenderweise blieb also im Gegensatz zu vielen ähnlichen Fällen¹⁴⁻¹⁶ sowohl die Ringbildung als auch die Hydroxymethylierung der Hydroxylgruppe aus.

threo-2 veränderte sich beim Kochen mit Formalin/Ameisensäure nicht, wohingegen *threo-3* zu einem Gemisch aus den jeweiligen *cis*- und *trans*-Tetrahydroisochinolin cyclisiert wurde¹). Dagegen gab *erythro-2* mit Paraformaldehyd (Steigerung der Formaldehydkonzentration) und Ameisensäure beim Erhitzen *trans-5* (22%) und geringe Mengen eines bei 180–183° schmelzenden Stoffes (Produkt A). Außerdem wurde im Rohprodukt dünnschichtchromatographisch das stereoisomere Isochroman *cis-5* nachgewiesen. Aus *threo-2* isolierten wir analog 4.5% *trans-5*, 18% *cis-5*, etwas *threo-2* und das Produkt A, dessen Zusammensetzung wir nicht untersuchten.

Die Neigung zur Isomerisierung scheint beim *erythro*-Hydroxyester **2** stärker ausgeprägt zu sein als beim *threo*-Hydroxyester. Ein ähnliches Verhalten wurde auch beim Ringschluß der diastereomeren Aminosäureester **3** zu Tetrahydroisochinolin beobachtet¹). Diese Tatsache findet auch in dem untersuchten Fall leicht eine Erklärung in der Annahme einer cyclischen Übergangsstufe von *threo-2*, in der die beiden raumbeanspruchenden Substituenten (Ph und CO₂CH₃) die ungünstige äquatorial-pseudoaxiale Lage einnehmen müssen (s. I. c.¹).

Ohne nachweisbare Stereomutation verlief der Ringschluß von *erythro*- und *threo-2* zu *trans*- bzw. *cis-5* bei Raumtemperatur mit Paraformaldehyd und Trifluoressigsäure — Bedingungen, unter denen in I. c.¹⁷) cyclische δ -Lactone entstehen. *Erythro-2* lieferte 35% *trans-5* neben etwas Produkt A, *threo-2* hingegen 12% *cis-5*.

Bestimmung der Konfiguration und der bevorzugten Konformation der untersuchten Verbindungen

Die relativen Konfigurationen und bevorzugten Konformationen von *erythro*- und *threo-2* sowie von *threo-4* ermittelten wir aus den NMR-Spektren. Wir nehmen an, daß entsprechend der Regel in I. c.¹⁹) das Signal für die Methylprotonen der Estergruppe in *erythro-2* bei höherer Feldstärke liegt als in *threo-2* und *threo-4*. Die hohen Werte von $J_{2,3}$ weisen auf antiperiplanare Stellung der Methinprotonen hin. Infolgedessen muß *erythro-2* bevorzugt die Konformation **A** und *threo-2* (X = OH) sowie *threo-4* (X = Cl) bevorzugt Konformation **B** zugeordnet werden (s. I. c.¹⁹):

¹⁴) J. Colonge und P. Boisse, Bull. Soc. chim. France **1956**, 1337.

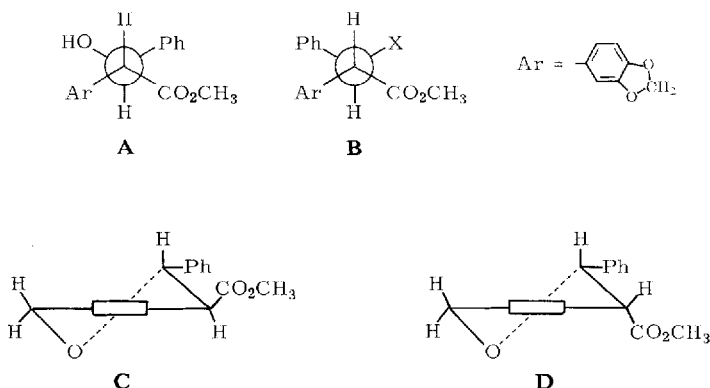
¹⁵) P. Maitte, Ann. Chimie **9**, 470 (1954).

¹⁶) A. Rieche und E. Schmitz, Chem. Ber. **89**, 1254 (1956).

¹⁷) B. Belleau, Canad. J. Chem. **35**, 673 (1957).

¹⁸) F. Korte, J. Fable und A. Zschocke, Tetrahedron [London] **6**, 201 (1959).

¹⁹) S. L. Spassov, Tetrahedron [London] **25**, 3631 (1969).



Bei *erythro*- und *threo*-**2** ist die Spin-Spin-Aufspaltung des OH-Signals durch das geminale Proton an C-3 deutlich ausgeprägt (Tab. 1). Zwischen den Hydroxylgruppen findet also nur ein ziemlich langsamer Protonaustausch statt. Die diastereomeren 3-Hydroxy-2,3-diphenyl-propionester¹⁹⁾ zeigen in DCCl_3 keine OH-Aufspaltung.

Tab. 1. NMR-Parameter^{a)} der Ester **2** und **4** $\text{Ph}-\text{CH}(\text{X})-\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)-\text{Ar}$ (X = OH bzw. Cl)

Verbindung	2-H	3-H	$J_{2,3}$	CH_3	OCH_2O	Ph	Ar	OH	$J_{3,\text{OH}}$
<i>erythro</i> - 2	3.80	5.26	8	3.55	5.98	7.36	6.88	2.6	3
<i>threo</i> - 2	3.76	5.04	9	3.69	5.84	7.18	6.58	3.2	3.7
<i>threo</i> - 4	4.18	5.41	11	3.80	5.88	7.24	6.65	—	—

Tab. 2. NMR-Parameter^{a)} der Isochromane **5**

Verbindung	3-H	4-H	J_{vic}	1-H ₂	J_{gem}	OCH_2O	CH_3	Ph	5-H, 8-H
<i>trans</i> - 5	4.03	4.90	10	5.01 d	15	5.93	3.60	7.38	6.55, 6.68
<i>cis</i> - 5	3.90	4.11	3.6	4.82 d 5.18 d	15	5.92	3.36	7.36	6.57, 6.67

^{a)} Aufnahme der NMR-Spektren (ca. 10proz. Lösungen) mit dem Spektrometer JEOL, Modell JNM-C-60S, 60 MHz, Tetramethylsilan innerer Standard, δ -Werte, J in Hz.

Die relativen Konfigurationen der diastereomeren Hydroxysäuren **1** ergeben sich aus der Korrelation mit ihren Estern *erythro*- und *threo*-**2**.

Die NMR-Spektren der *trans*- und *cis*-Isochromane **5** (Tab. 2) ähneln denjenigen der *trans*- und *cis*-6,7-Methylenedioxy-2-methyl-3-phenyl-4-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline¹⁾. Dem Isomeren **5** mit hohem J_{vic} -Wert sind die *trans*-Konfiguration und eine Konformation mit äquatorial-pseudoäquatorial gelagerten Substituenten am C-3 und C-4 vom Typ C, dem Isomeren **5** mit niedrigem J_{vic} -Wert die *cis*-Konfiguration und eine Konformation mit äquatorial-pseudoaxialer Lage dieser Gruppen vom Typ D zuzuordnen.

Nach der Karplus-Beziehung entspricht dem Wert $J_{\text{vic}} = 3.6$ Hz (*cis*-**5**) ein Diederwinkel zwischen den C—H-Bindungen in den Stellungen 3 und 4 von etwa 60° , der demjenigen der reinen Sessel-Form naheliegt. Bei dem obengenannten *cis*-

Tetrahydroisochinolin hingegen ist eine Abweichung vorhanden ($J_{vic} = 6$ Hz, Dieder-Winkel $30\text{---}40^\circ$). Die Werte von J_{gem} sind für die isomeren Isochromane **5** in Einklang mit den Angaben für sauerstoffhaltige Cyclohexensysteme²⁰, und sie sind eine Bestätigung der Halbsesselkonformation des Heterocyclus.

Unsere Untersuchungen über die Ringbildung diastereomerer 3-Hydroxy-2.3-diaryl-propionsäuren und deren Derivate werden fortgesetzt.

Herrn Prof. *B. Kurtev* sprechen wir für seine großzügige Förderung unseren verbindlichen Dank aus. Herrn Dr. *S. Spassov* danken wir für die Auswertung der NMR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Wenn nicht anders angegeben, erfolgten die Schmelzpunktbestimmungen mit dem Kofler-Mikroskop. Die vereinigten Benzol- und Ätherextrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und anschließend i. Vak. eingedampft. Zur Schicht- und Dünnschichtchromatographie wurde Silicagel DG (Riedel de Haen), bei den Hydroxysäuren hingegen Silicagel/Gips (5:1) eingesetzt. Fließmittelsysteme: Petroläther/Äther/Aceton/Äthanol/Methanol/Essigsäure (80:12:5:2:2:1) (System I); Benzol/Methanol/Essigsäure (80:80:1) (System II); Benzin/Äthylacetat/Methanol/Ammoniak (12:10:1.5:1) (Oberschicht, System III); Äther/Benzin (1:1) (System IV) und Benzin/Äther/Aceton/Äthanol/Ammoniak (80:12:5:2:1) (System V). Für die Säulenchromatographie wurde Silicagel S (Riedel de Haën) verwendet. Eluiert wurden Fraktionen zu je 50 ccm. Die IR-Spektren wurden in CHCl_3 mit dem Zeiß UR-10 aufgenommen.

Darstellung der Hydroxysäuren und Hydroxyester

erythro- und *threo-*3-Hydroxy-3-phenyl-2-[3.4-methylenedioxy-phenyl]-propionsäuren (*erythro-* und *threo-***1**)

a) *Nach der Perkin-Reaktion*: Ein Gemisch aus 1.80 g *Homopiperonylsäure*, 1.9 ccm *Acetanhydrid*, 2.0 ccm *Benzaldehyd* und 2.8 ccm *Triäthylamin* läßt man 2 Stdn. bei -24° stehen. Dann wird mit 4.7 ccm *Salzsäure* versetzt, nach 1 Stde. bei Raumtemp. mit 15 ccm Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Äther-Auszüge werden mit Wasser und mit 2proz. Natronlauge gewaschen. Nach 2 Stdn. bei Raumtemp. werden die Alkaliauszüge mit 20proz. Salzsäure angesäuert und mit Benzol behandelt: 2.43 g Rohprodukt, von dem 0.82 g säulenchromatographisch an 90 g Silicagel getrennt werden. Mit Äther/Benzin (30:70) in den Fraktionen 9–12 werden 0.20 g *Homopiperonylsäure* von R_F 0.68 (Syst. I) eluiert; aus Wasser 0.14 g (33%), Schmp. $125.5\text{---}126.5^\circ$, Misch-Schmp.²¹ ohne Depression. In den Fraktionen 15–20 erscheinen 0.38 g *erythro-1* von R_F 0.65 (Syst. II), aus Wasser/Essigsäure Schmp. $151.5\text{---}152.5^\circ$ (Ausb. 0.33 g, 35%).

IR: 1715, 1750 und 3515 (CO_2H), 3600/cm (OH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (286.8) Ber. C 67.12 H 4.93 Gef. C 67.47 H 5.08

95% der auf die Kolonne gebrachten Substanzen wurden eluiert.

Bei der Aufarbeitung des ganzen Rohprodukts fallen 330 mg eines Gemisches aus *erythro-1* mit R_F 0.65 und einem Produkt mit R_F 0.58 (Syst. II) an. Man chromatographiert abermals unter denselben Bedingungen und erhält mit Äther/Benzin (20:80) 80 mg mit R_F 0.58; aus Wasser/Essigsäure 20 mg (0.7%) vom Schmp. $152.5\text{---}153.5^\circ$, Misch-Schmp.²¹ mit *threo-1* (s. unten) ohne Depression.

²⁰ R. Cahill, R. C. Cookson und T. A. Cralby, *Tetrahedron* [London] **25**, 4681 (1969).

²¹ Bestimmung im Kapillarröhrchen.

b) Nach der Ivanov-Reaktion: Isopropylmagnesiumchlorid, gewonnen aus 0.60 g Magnesium und 3.8 ccm Isopropylchlorid in Äther, wurde unter Rühren tropfenweise mit 1.80 g Homopiperonylsäure in 10 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Dem Gemisch werden nach 5stdg. Kochen unter Rühren 1.06 g einer äther. Benzaldehyd-Lösung hinzugetropft. Nach weiterem 5stdg. Kochen unter Rühren und Rückfluß wird das Reaktionsgemisch durch 10 ccm Salzsäure (1:1) zersetzt und wie unter a) weiter behandelt. Der ölige Rückstand (1.58 g) kristallisiert in 10 ccm Benzol unter Eiskühlung nach einer Woche. Ausb. 0.38 g, aus Wasser/Essigsäure 0.18 g (6%) *threo*-1, Schmp. 150–153°. Das analysenreine Produkt schmilzt bei 152.5–153.5°.

IR: 1715, 1745 und 3515 (CO₂H), 3615/cm (OH).

C₁₆H₁₄O₅ (286.8) Ber. C 67.12 H 4.93 Gef. C 67.03 H 4.92

Aus den Mutterlaugen wird ein Gemisch (0.36 g, 13%) aus *erythro*-1 mit R_F 0.65 und *threo*-1 mit R_F 0.58 isoliert.

erythro- und *threo*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-[3.4-methylenedioxy-phenyl]-propionsäure-methylester (*erythro*- und *threo*-2)

1. Durch Methylieren von *erythro*- und *threo*-1 mit Diazomethan

a) 0.23 g *erythro*-1 liefern 0.22 g Rohprodukt, aus Petroläther 0.15 g (62%) *erythro*-2, Schmp. 82–83.5°.

IR: 1740 (CO₂CH₃), 3620/cm (OH).

C₁₇H₁₆O₅ (300.3) Ber. C 67.99 H 5.37 Gef. C 67.84 H 5.42

b) Aus 20 mg *threo*-1 entstehen 20 mg (95%) Ester, Schmp. 81.5–83°. Der Misch-Schmp.²¹⁾ mit *threo*-2, erhalten aus den diastereomeren Aminoestern 3 (s. unten) zeigt keine Depression.

2. Durch Austausch der Amino- gegen die Hydroxylgruppe

a) In *erythro*-3-Amino-3-phenyl-2-[3.4-methylenedioxy-phenyl]-propionsäure-methylester (*erythro*-3)¹²⁾: Man suspendiert 1.02 g *erythro*-3-Hydrochlorid in 80 ccm Wasser, tropft unter Rühren 0.21 g Natriumtrinitrit in 2.3 ccm Wasser hinzu und erhitzt 1 Stde. auf 60–80°. Das erhaltene unlösliche Öl wird abgetrennt und in Benzol gelöst. Das übrige Reaktionsgemisch wird unter Rühren noch 5 Stdn. erhitzt. Nach Extraktion mit Benzol werden die Auszüge mit der Benzollösung vereinigt und mit 5proz. Salzsäure, 10proz. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Das aus der Benzolphase erhaltene Produkt (0.80 g) wird säulenchromatographisch an 60 g Silicagel getrennt. Man eluiert die Fraktionen 1–8 mit Äther/Benzin (20:80), 9, 10 mit Äther/Benzin (30:70), 11–15 mit Äther/Benzin (50:50) und zum Schluß mit Methanol. Dünnschichtchromatographie (DC) mit System III/IV (1:5). 87% der auf die Kolonne gebrachten Substanz werden eluiert. Das aus den Fraktionen 9, 10 isolierte Produkt (90 mg) mit R_F 0.47 gibt aus Petroläther 60 mg (6.6%) vom Schmp. 81 bis 83.5°. Der Misch-Schmp.²¹⁾ mit *erythro*-2 zeigt keine Depression. Die Fraktionen 13–15 ergeben 0.53 g mit R_F 0.38, aus Petroläther 0.37 g (41%) *threo*-2, Schmp. 81–83°. Das analytisch reine Produkt schmilzt bei 82–83°.

IR: 1725 (CO₂CH₃), 3250–3530 und 3615/cm (OH).

C₁₇H₁₆O₅ (300.3) Ber. C 67.99 H 5.37 Gef. C 68.29 H 5.65

b) In *threo*-3-Amino-3-phenyl-2-[3.4-methylenedioxy-phenyl]-propionsäure-methylester (*threo*-3)¹²⁾: Gewinnung analog a) aus *threo*-3-Hydrochlorid (1.02 g); 0.86 g Rohprodukt, das auf dieselbe Weise chromatographiert wird. 94% der auf die Kolonne gebrachten Substanz werden eluiert. Die Fraktion 10 liefert 24 mg mit R_F 0.47. Aus Petroläther 17 mg (1.9%) vom Schmp.

81—83.5°, Misch-Schmp.²¹⁾ mit *erythro-2* ohne Depression. Die Fraktionen 12—13 geben 0.42 g, R_F 0.38, aus Petroläther 0.29 g (32%), Schmp. 80—81.5°, Misch-Schmp.²¹⁾ mit *threo-2* ohne Depression.

Ringschluß der Hydroxyester erythro- und threo-2 zu trans- und cis-6.7-Methylenedioxy-3-phenyl-4-methoxycarbonyl-isochroman (trans- und cis-5)

1. Umsetzung mit Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff

a) Aus 0.38 g *threo-2* und 48 mg *Paraformaldehyd* in 8 ccm Methanol entstehen nach 2 stdg. Sättigung mit *Chlorwasserstoff* 0.38 g Rohprodukt, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther 0.26 g (62%) *threo-3-Chlor-3-phenyl-2-[3.4-methylenedioxy-phenyl]-propionsäure-methylester (threo-4)* vom Schmp. 108.5—109° ergibt. Das analysenreine Produkt schmilzt bei 111—112°.

IR: 1740/cm (CO_2CH_3), keine Bande für OH.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ (318.8) Ber. C 64.35 H 4.57 Gef. C 64.44 H 4.65

b) Bei der analogen Umsetzung von *erythro-2* werden 88% Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

2. Umsetzung mit Paraformaldehyd und Ameisensäure

a) Man kocht ein Gemisch aus 0.35 g *erythro-2*, 0.35 g *Paraformaldehyd* und 12 ccm *Ameisensäure* 5 Std. unter Rückfluß, kühlt dann ab, alkalisiert mit *Ammoniak* und extrahiert mit Benzol. Ausb. an Rohprodukt 0.32 g, das durch Säulenchromatographie an 50 g Adsorbens aufgetrennt wird. Die Fraktionen 1—8 werden mit Äther/Benzin (20:100), 9—16 mit Äther/Benzin (20:80), der Rest wird mit Methanol eluiert. 94% der auf die Kolonne gebrachten Substanz werden eluiert. DC mit System III/IV (5:1). Die Fraktionen 4, 5 geben 130 mg kristallines Produkt mit R_F 0.59. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther fallen 84 mg (22%) *trans-5* vom Schmp. 112—113° an.

IR: 1735/cm (CO_2CH_3), keine Bande für OH.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (318.7) Ber. C 69.22 H 5.16 Gef. C 69.48 H 5.12

Das aus den Fraktionen 6, 7 isolierte Produkt (18 mg) ist ein Gemisch aus zwei Substanzen mit R_F 0.59 (*trans-5*) bzw. 0.51 (*cis-5*; s. unten). Die Fraktionen 8—10 enthalten 26 mg, R_F 0.49, aus Benzol Schmp. 180—183° (*Produkt A*).

IR: 1735/cm, keine Bande für OH.

b) Analog liefern 0.60 g *threo-2* 0.56 g Rohprodukt, das an 80 g Adsorbens chromatographiert wird: Fraktionen 1—9 mit Äther/Benzin (20:100), 10—27 mit Äther/Benzin (20:80), 28—35 mit Äther/Benzin (30:70) und zum Schluß mit Methanol. 80% der auf die Kolonne gebrachten Substanz werden eluiert. Die Fraktionen 6, 7 geben 63 mg, R_F 0.59, aus Petroläther 29 mg (4.5%) *trans-5* vom Schmp. und Misch-Schmp.²¹⁾ 112—113°. Die Fraktionen 8—12 geben 130 mg *cis-5* mit R_F 0.51, aus Petroläther 110 mg (18%) vom Schmp. 133.5—135°.

IR: 1740/cm, keine Bande für OH.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (318.7) Ber. C 69.22 H 5.16 Gef. C 69.59 H 5.35

Die Substanz in den Fraktionen 13—18 (46 mg) hat R_F 0.49. Nach Umkristallisation aus Benzol liegen Schmp. und Misch-Schmp. mit *Produkt A* bei 180—183°. Die Fraktionen 19—28 enthalten 54 mg *threo-2* (chromatographischer Vergleich).

3. Umsetzung mit Paraformaldehyd und Trifluoressigsäure

a) Man läßt 2 Tage bei Raumtemp. ein Gemisch aus 50 mg *erythro-2*, 50 mg *Paraformaldehyd* und 0.5 ccm *Trifluoressigsäure* stehen, daraufhin wird analog 2. a) aufgearbeitet. Das Rohprodukt (50 mg) wird durch Schichtchromatographie (System V, zweifach entwickelt) aufgetrennt. DC mit System III/IV (5 : 1). Die Elution der oberen Zone ergibt 20 mg (35%), R_F 0.59, Schmp. 112–113° (aus Petroläther), Misch-Schmp. mit *trans-5* ohne Depression. Mittlere Zone: 9 mg, R_F 0.49 (*Produkt A*). Untere Zone: chromatographisch nicht homogen.

b) In Analogie zu 3. a) werden aus 120 mg *threo-2* 130 mg Rohprodukt erhalten und auf dieselbe Weise durch Schichtchromatographie getrennt. Obere Zone: 15 mg (12%), R_F 0.51, Schmp. 133–134° (aus Petroläther), Misch-Schmp. mit *cis-5* ohne Depression. Untere Zone: chromatographisch nicht homogen.

[350/70]
