

Fritz Micheel und Zwi-Hermann Schleifstein

## Synthese von Isochroman-Derivaten aus DL-Glycerinaldehyd und Benzol in flüssigem Fluorwasserstoff

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster

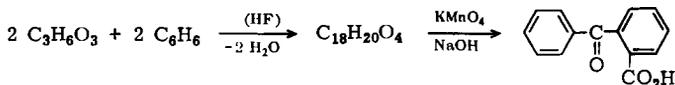
(Eingegangen am 6. Oktober 1971)

Die Reaktion von DL-Glycerinaldehyd mit überschüssigem Benzol in flüssigem Fluorwasserstoff führt zum 3-Hydroxymethyl-1-[1.2-dihydroxy-äthyl]-4-phenyl-isochroman (**1**) als Hauptprodukt. Seine Struktur wird durch die Spektren, chemische Reaktionen und Synthese ermittelt. Der Abbau von **1** mit Natriumperjodat führt zum 11-Hydroxy-4-phenyl-1.3-[methanoxymethano]-isochroman (**2a**). Beide Stoffe liegen in Form je eines einzigen Racemates vor.

### Synthesis of Isochromane Derivatives from DL-Glyceraldehyde and Benzene in Liquid Hydrogen Fluoride

The reaction of DL-glyceraldehyde with an excess of benzene in liquid hydrogen fluoride results in the formation of 1-(1.2-dihydroxyethyl)-3-(hydroxymethyl)-4-phenylisochromane (**1**) as the main product. Its structure is elucidated by means of spectroscopic measurements, chemical reactions and synthesis. Degradation of **1** by sodium periodate yields 11-hydroxy-1.3-(methanoxymethano)-4-phenylisochromane (**2a**). Both substances are obtained as a single racemate.

Die Einwirkung von flüssigem Fluorwasserstoff auf D-Glucose in überschüssigem Toluol bzw. Anisol führt über eine Reihe von Zwischenprodukten zu Kohlenwasserstoffen (mit Anisol CH<sub>3</sub>O-haltig), in die die ersten 3 C-Atome der D-Glucose eingebaut sind<sup>1,2)</sup>. Dies legt nahe, auch den DL-Glycerinaldehyd mit Benzol unter den gleichen Bedingungen umzusetzen. Die Reaktion führt jedoch zu einem leicht isolierbaren Hauptprodukt **1** mit der Summenformel C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> (nach Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung), bei dessen Oxydation o-Benzoyl-benzoesäure entsteht:



Die weitere Untersuchung bewies, daß in **1** ein Isochroman-Derivat vorliegt: Das IR-Spektrum zeigt u. a. starke Absorptionsbanden bei 3320/cm (OH-Schwingungen, durch Wasserstoffbrückenbindungen nach niedriger Wellenzahl verschoben) sowie 761, 753 und 704/cm (aromat. C—H). Die OH-Protonen von **1** werden in D<sub>2</sub>O ausge-

<sup>1)</sup> F. Micheel und H. Sobitzkat, Tetrahedron Letters [London] 1970, 1605.

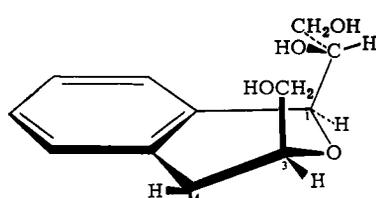
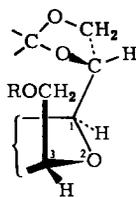
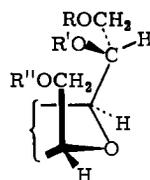
<sup>2)</sup> F. Micheel und J. Staněk jr., Tetrahedron Letters [London] 1970, 1609.

tauscht (**1a**), IR (KBr): 2420/cm (OD). Durch Umsetzungen mit Aceton, Acetanhydrid und Tritylchlorid werden das *O*-Isopropyliden-Derivat **1b**, das *O*-Isopropyliden-3-acetoxymethyl-Derivat **1c**, das Tri-*O*-acetyl-Derivat **1d**, der Trityläther **1e** und der Ditryläther **1f** erhalten. Ein Vergleich der Massenspektren von **1** und seinen Derivaten gibt Auskunft über die Strukturformel des Hauptproduktes (Tab. 1).

Tab. 1. Massenspektren von **1** und seinen Derivaten

Substanz	<i>m/e</i> -Werte und relative Intensitäten (%)	metastabile Peaks
<b>1</b>	300 (1), 282 (2), 239 (100), 221 (41), 209 (39)	204.3 182.7
<b>1a</b>	303 (2), 283 (3), 240 (100), 221 (40), 210 (36)	203.5 183.7
<b>1b</b>	340 (6), 239 (100), 221 (25), 209 (22), 101 (66)	204.3 182.7
<b>1g</b>	301 (1), 283 (1), 240 (100), 222 (62), 210 (63)	205.3 183.7

Die Verschiebung des Molekülionpeaks von **1a** gegenüber **1** nach *m/e* 303 spricht für das Vorhandensein von drei Hydroxylgruppen. Das NMR-Spektrum von **1d** bestätigt diese Annahme. Das Ion mit der Massenzahl 239 enthält noch eine OH-Gruppe. **1b** zerfällt zum Teil in derselben Weise wie die 1.2;5.6-Di-*O*-isopropyliden-D-glucosuranose<sup>3)</sup>; es zeigt intensive Peaks bei *m/e* 340–101 = 239 und *m/e* = 101, was auf ein vicinales Diol in **1** schließen läßt. Auf Grund dieser Befunde wurde die Struktur von **1** zu 3-Hydroxymethyl-1-[1.2-dihydroxy-äthyl]-4-phenyl-isochroman ermittelt<sup>4)</sup>.

**1****1a**: OD statt OH**1g**: 3-D statt 3-H**1b**: R = H**c**: R = Ac

	R	R'	R''
<b>1d</b>	Ac	Ac	Ac
<b>e</b>	C(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	H	H
<b>f</b>	C(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	H	C(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>

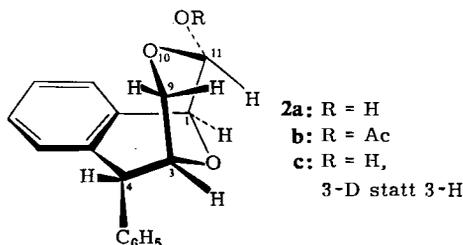
Setzt man **1** mit überschüssigem Tritylchlorid bei höherer Temperatur um, so können aus dem Reaktionsgemisch **1e**, das mit K<sub>3</sub>[Cu(JO<sub>6</sub>)<sub>2</sub>]<sup>5)</sup> nicht reagiert, und **1f** isoliert werden. Es sind also zwei primäre OH-Gruppen in **1** vorhanden. Bei der Glykolspaltung mit Natriumperjodat entsteht in guter Ausbeute das verbrückte Isochroman **2a**, das zu **2b** acetyliert werden kann.

Die Halbacetalbildung ist nur dann möglich, wenn die Substituenten in 1- und 3-Stellung in **1** *cis*-diaxial zueinander stehen. Das gaschromatographische Verhalten von **2b**, die gute Kristallisierbarkeit von **2a** und **b** sowie die NMR-Daten sprechen dafür,

<sup>3)</sup> D. C. DeJough und K. Biemann, J. Amer. chem. Soc. **86**, 67 (1964).

<sup>4)</sup> F. Micheel und Z.-H. Schleichstein, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 1613.

<sup>5)</sup> T. G. Bonner, Chem. and Ind. **1960**, 345.

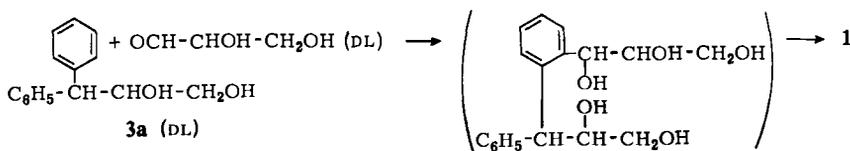


daß trotz der Anwesenheit von 4 asymmetrischen C-Atomen in **2** nur *ein* Enantiomerenpaar vorliegt, dessen Konformation aus den NMR-Spektren abzuleiten ist (Tab. 2).

Tab. 2. NMR-Daten (aliphatische Protonen) von **2a–c**  
( $\tau$ -Werte, Multiplizitäten und Kopplungskonstanten (Hz) in Klammern)

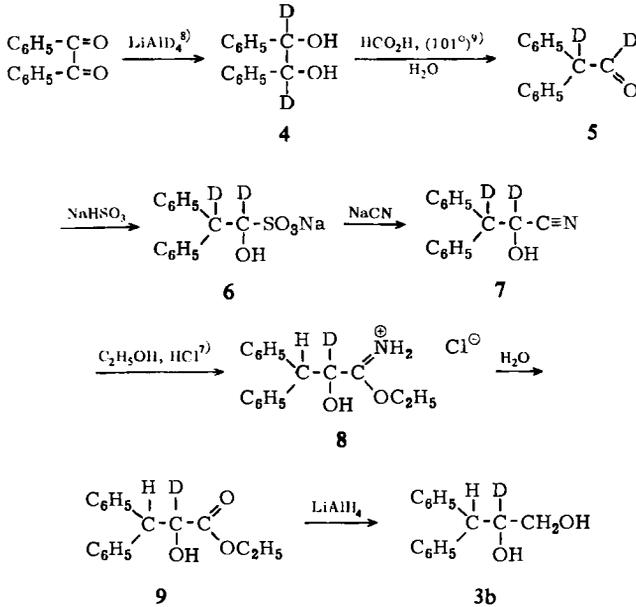
	1-H	3-H	4-H	9-H	9-H'	11-H	
<b>2a</b>	5.31	6.11	5.91	6.37	5.53	5.31	3.34
in DMSO-d <sub>6</sub>	(s)	(d, 3.5)	(s)	(d, 12)	(dd, 12; 3.5)	(d, 5.3)	(d, 5.3, OH)
<b>2a</b> + D <sub>2</sub> O	5.31	6.11	5.91	6.37	5.53	5.31	
in DMSO-d <sub>6</sub>	(s)	(d, 3.5)	(s)	(d, 12)	(dd, 12; 3.5)	(s)	
<b>2b</b>	5.17	5.91	6.01	6.23	5.51	4.24	7.78
in CDCl <sub>3</sub>	(s)	(d, 3.5)	(s)	(d, 12)	(dd, 12; 3.5)	(s)	(s, 3 H, Acetyl)
<b>2c</b> + D <sub>2</sub> O	5.31	—	5.91	6.37	5.53	5.31	
	(s)		(s)	(d, 12)	(d, 12)	(s)	

Sämtliche NMR-Spektren von **2** zeigen 3 Singulets, die den Protonen in 1-, 4- und 11-Stellung zuzuordnen sind. Bedingt durch die Halbsessel-Konformation im alicyclischen Teil des Isochroman-Systems und den zweiten Ringschluß durch die Halb-acetal-Bildung stehen die Bindungen zu 1- und 11-H angenähert im rechten Winkel zueinander (keine Kopplung). 3-H ist nur mit 9-H' gekoppelt ( $J = 3.5$  Hz), es koppelt weder mit 9-H noch mit 4-H. Das Modell zeigt, daß auch diese C–H-Bindungen angenähert senkrecht zueinander stehen. Eine Berechnung dieser Winkel ist wegen der Anwesenheit von Sauerstoff im Molekül<sup>6)</sup> und wegen der Ringspannung nicht durchführbar. 9-H und 9-H' zeigen eine geminale Kopplung von 12 Hz. Acetylierung von **2a** verursacht eine Verschiebung des 11-H-Signals nach  $\tau$  4.24. Ersetzt man das Proton in 3-Stellung durch Deuterium (**2c**, s. u.), so verschwindet das Signal bei  $\tau$  6.11, und an Stelle des doppelten Dubletts bei  $\tau$  5.53 tritt ein einfaches Dublett auf. Andere sterische Anordnung der Protonen bzw. ein Diastereomeren-Gemisch hätte zusätzliche Aufspaltungen der NMR-Signale zur Folge. **1** kann auch durch Kondensation von DL-3.3-Diphenyl-propandiol-(1.2) (**3a**) mit DL-Glycerinaldehyd in Fluorwasserstoff gewonnen werden:



<sup>6)</sup> T. D. Iuch, Ann. Rev. NMR-Spectroscopy **2**, 36 (1969).

**3a** wird durch Reduktion von DL-Diphenylmilchsäure-äthylester<sup>7)</sup> mit Lithiumaluminiumhydrid dargestellt. Diese Reaktion eröffnet eine Möglichkeit, Deuterium am C-3 von **1** bzw. **2a** einzubauen (**1g** und **2c**). Das dazu benötigte 3,3-Diphenyl-2-deuterio-propandiol-(1.2) (**3b**) wird nach folgendem Schema dargestellt:



Bemerkenswert ist, daß das am Diphenylmethyl-Kohlenstoff gebundene Deuterium bei der Behandlung mit Chlorwasserstoff durch ein Proton ersetzt wird. Eine Gegenüberstellung der Massen- und NMR-Spektren entsprechender deuterierter und nicht deuterierter Verbindungen sichert deren Interpretation<sup>10)</sup>.

Wir danken dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und dem Fonds der Chemie für die Unterstützung unserer Arbeiten.

## Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

**3-Hydroxymethyl-1-[1,2-dihydroxy-äthyl]-4-phenyl-isochroman (1):** In einem Polyäthylengefäß wird eine Suspension von 4.5 g (0.05 Mol) DL-Glycerinaldehyd in 15.6 g (0.2 Mol) Benzol mit ca. 30 ccm wasserfreiem Fluorwasserstoff versetzt und 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Nach Abblasen des Fluorwasserstoffs und des überschüssigen Benzols mit trockenem Stickstoff wird der dunkelviolette Sirup in 50 ccm Wasser und 20 ccm Äther aufgenommen und unter starkem Rühren mit Ammoniak-Wasser neutralisiert. Nach 2stdg. Rühren schlägt die Farbe des rohen Kristallisats in hellbraun um. Das Produkt wird abfiltriert, in 40 ccm warmem

<sup>7)</sup> A. Weise, Liebigs Ann. Chem. **248**, 43 (1888).

<sup>8)</sup> K. B. Wiberg, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5371 (1954).

<sup>9)</sup> D. G. Markees und A. Burger, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2034 (1949).

<sup>10)</sup> Für ausführliche Diskussion der Spektren s. Dissertation Z.-H. Schleifstein, Universität Münster 1970.

Dioxan gelöst, die Lösung mit Aktivkohle geklärt und auf etwa 10 ccm eingengt. Durch Zusatz von Äther fällt zunächst ein Sirup aus, der nach kurzem Stehenlassen im Kühlschrank (4°) auskristallisiert (5.4 g, 36%). Die Substanz enthält geringe Mengen 3.3-Diphenyl-propan-diol-(1.2), nachweisbar im Dünnschichtchromatogramm und nach Acetylierung im Gaschromatogramm. Durch Umkristallisieren aus wenig Äthanol erhält man ein analysenreines Produkt. Schmp. 173–174°.

$C_{18}H_{20}O_4$  (300.3) Ber. C 71.98 H 6.71 Gef. C 71.97 H 6.84

*Oxydation von 1 mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung:* 0.3 g (1 mMol) **1** werden mit einer Lösung von 1.0 g Kaliumpermanganat und 1.0 g Natriumhydroxid in 50 ccm Wasser oxydiert. Nach 24 Stdn. Stehenlassen wird unverbrauchtes Kaliumpermanganat mit Methanol reduziert, filtriert und der Niederschlag mit verd. Natronlauge gewaschen. Der beim Ansäuern des Filtrates mit verd. Schwefelsäure ausfallende Niederschlag wird ausgeäthert, die Äther-Lösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus warmem Benzol mit Petroläther kristallin erhalten. 43 mg *o*-Benzoyl-benzoesäure (19%), Schmp. 127°.

Eine kleine Probe davon wird mit 1 ccm konz. Schwefelsäure 15 Min. auf 100° erhitzt. Es wird Anthrachinon erhalten, das wie üblich gereinigt wird, Schmp. 284° (IR-Vergleich mit authent. Anthrachinon).

*Ersatz der Hydroxyl-Protonen in 1 durch Deuterium (→ 1a):* 150 mg (0.5 mMol) **1** werden in 3 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst und mit 5 ccm Deuteriumoxid (Deuterierungsgrad 99.75%) versetzt. Nach wenigen Min. fällt das deuterierte Produkt kristallin aus. Die Kristalle werden abfiltriert und nochmals analog deuteriert, abfiltriert und i. Vak. über  $P_4O_{10}$  getrocknet. Eine schnelle Kontrolle des Deuterierungsgrades bietet die IR-Spektroskopie. Ausb. quantitativ. Die Substanz muß unter Ausschluß von Feuchtigkeit aufbewahrt werden, da sonst ein Austausch des Deuteriums gegen Wasserstoff stattfindet.

*3-Hydroxymethyl-4-phenyl-1-[2.2-dimethyl-1.3-dioxolanyl-(4)]-isochroman (1b):* Zu einer Suspension von 300 mg (1 mMol) **1** in 25 ccm Aceton werden 10 Tropfen konz. Schwefelsäure gegeben. Es entsteht sofort eine klare Lösung, die sich allmählich verfärbt. Nach 30 Min. wird mit 48proz. Natronlauge unter Eiskühlung neutralisiert, mit Aktivkohle geklärt, filtriert, der Rückstand mit Aceton nachgewaschen und das Lösungsmittel auf ca. 5 ccm eingengt. Auf Zusatz von Wasser fällt nach kurzer Zeit die Isopropylidenverbindung in langen Nadeln aus. Nach Trocknen über  $P_4O_{10}$  i. Vak. 235 mg (69%), Schmp. 41°.

$C_{21}H_{24}O_4$  (340.4) Ber. C 74.09 H 7.11 Gef. C 74.06 H 7.12

*3-Acetoxyethyl-4-phenyl-1-[2.2-dimethyl-1.3-dioxolanyl-(4)]-isochroman (1c):* 340 mg (1 mMol) **1b** werden wie üblich acetyliert. Das Rohprodukt wird aus wenig Methanol umkristallisiert: 234 mg (61%), Schmp. 88°.

$C_{23}H_{26}O_5$  (382.4) Ber. C 72.23 H 6.85 Gef. C 72.24 H 6.97

*3-Acetoxyethyl-1-[1.2-diacetoxy-äthyl]-4-phenyl-isochroman (1d):* 300 mg (1 mMol) **1** werden in 20 ccm wasserfreiem Pyridin/Acetanhydrid (1:1) acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung aus Methanol 270 mg (63%), Schmp. 70°.

$C_{24}H_{26}O_7$  (426.4) Ber. C 67.59 H 6.15  $3COCH_3$  33.10  
Gef. C 67.73 H 6.23  $COCH_3$  31.66

Die Acetylbestimmung am mit  $^3H$ -Acetanhydrid gewonnenen Acetylierungsprodukt ergab 32.93%  $COCH_3$ . Dazu wurde **1** nach dem oben beschriebenen Verfahren mit tritiummarkiertem Acetanhydrid acetyliert und die Radioaktivität mit einem Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen.

*3-Hydroxymethyl-1-[1-hydroxy-2-trityloxy-äthyl]-4-phenyl-isochroman (1e)*: 300 mg (1 mMol) **1** werden in 15 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst und mit 735 mg (3 mMol) *Tritylchlorid* versetzt. Nach 3stdg. Erhitzen auf dem Dampfbad wird das Pyridin abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Lösung mit Chloroform extrahiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel) aufgetrennt. Laufmittel Chloroform/Cyclohexan (1 : 1). Die dritte Fraktion der Trennung wird nach Abdampfen des Laufmittels aus Benzol umkristallisiert: 82 mg **1e** (15%), Schmp. 168°.

$C_{37}H_{34}O_4$  (542.6) Ber. C 81.89 H 6.32

Gef. C 81.42 H 6.29

Mol.-Gew. 535 (dampfdruckosmometr. in Chloroform)

*3-Trityloxymethyl-1-[1-hydroxy-2-trityloxy-äthyl]-4-phenyl-isochroman (1f)*: Die zweite Fraktion aus der obigen Trennung wird nach Eindampfen in Cyclohexan/Petroläther gelöst. Innerhalb 24 Stdn. fällt das Produkt kristallin aus. 104 mg (13%), Schmp. 198°.

$C_{56}H_{48}O_4$  (784.6) Ber. C 85.72 H 6.13

Gef. C 86.27 H 5.92

Mol.-Gew. 750 (dampfdruckosmometr. in Chloroform)

Wegen der hohen Molekulargewichte liegen die Analyseergebnisse leicht außerhalb der Fehlergrenzen.

#### *Oxydation von 1 mit Natriumperjodat*

*11-Hydroxy-4-phenyl-1.3-[methanoxy-methano]-isochroman (2a)*: Eine Lösung von 428 mg (2 mMol) *Natriumperjodat* in 100 ccm siedendem Wasser wird mit einer Lösung von 300 mg (1 mMol) **1** in heißem Äthanol versetzt. Beim Abkühlen fällt das Oxydationsprodukt aus. Es wird nach Abfiltrieren über  $P_4O_{10}$  getrocknet und aus Chloroform umkristallisiert. 208 mg (78%), Schmp. 146°.

$C_{17}H_{16}O_3$  (268.3) Ber. C 76.10 H 6.01 Gef. C 76.11 H 5.85

Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung und ist mit Anilinphthalat nachweisbar (gelbbraune Farbe).

*11-Acetoxy-4-phenyl-1.3-[methanoxy-methano]-isochroman (2b)*: 268 mg (1 mMol) **2a** werden mit *Acetanhydrid*/Pyridin wie üblich acetyliert. Aus Methanol 197 mg (64%), Schmp. 165°.

$C_{19}H_{18}O_4$  (310.3) Ber. C 73.53 H 5.85 Gef. C 73.10 H 5.70

Die Substanz gibt mit Anilinphthalat keine Reaktion.

#### *Strukturbeweisende Synthese von 1*

*DL-3.3-Diphenyl-propandiol-(1.2) (3a)*: Zu einer Suspension von 0.76 g (0.02 Mol) *Lithium-aluminiumhydrid* in 50 ccm absol. Äther wird innerhalb von 90 Min. unter starkem Rühren und Feuchtigkeitsausschluß eine Lösung von 5.40 g (0.02 Mol) *DL-3.3-Diphenyl-milchsäure-äthylester*<sup>7)</sup> in 50 ccm absol. Äther getropft. Die bei der Reaktion entstandenen *Alkoholate* werden durch vorsichtige Zugabe von nacheinander 0.76 ccm *Wasser*, 0.76 ccm 15proz. *Natronlauge* und 2.28 ccm *Wasser* hydrolysiert<sup>11)</sup>. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit Aktivkohle geklärt, filtriert, die Lösung i. Vak. eingeengt und das Rohprodukt durch Zugabe von Petroläther gefällt und aus 1 l *Wasser* umkristallisiert: 2.70 g (59%), Schmp. 91°.

$C_{15}H_{16}O_2$  (228.3) Ber. C 78.92 H 7.06 Gef. C 78.95 H 7.22

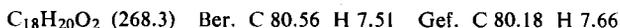
<sup>11)</sup> V. M. Mičović und M. Lj. Mihailović, J. org. Chemistry **18**, 1190 (1953).

Eine Probe des Diols in Äthanol wird zu einer Lösung von *Natriumperjodat* in siedendem Wasser gegeben. Es fällt *Diphenylacetaldehyd* aus, der nach Extraktion mit Äther eine positive Fehlingsche Probe zeigt und mit *2,4-Dinitro-phenylhydrazin* das *Hydrazon* bildet: Schmp. 147° (Lit.<sup>12</sup>): 147—148°).

*Kondensation von 3a mit DL-Glycerinaldehyd*: 2.28 g (10 mMol) des *Diols* werden mit 0.9 g (10 mMol) *DL-Glycerinaldehyd* vermischt und mit 20 ccm wasserfreiem *Fluorwasserstoff* versetzt. Nach 30 Min. wird das Reaktionsgemisch, wie oben beschrieben, aufgearbeitet (520 mg, 17%). Schmp. und IR-Spektrum entsprechen den Literaturangaben<sup>12</sup>).

Für die Aufnahme der NMR-Spektren und der Gaschromatogramme sind die folgenden Derivate des DL-3,3-Diphenyl-propandiol-(1,2) besser geeignet als das unsubstituierte Diol.

*DL-1,2-Isopropylidendioxy-3,3-diphenyl-propan* (*DL-2,2-Dimethyl-4-benzhydryl-1,3-dioxolan*): 114 mg (0.5 mMol) **3a** werden in 20 ccm *Aceton* gelöst und mit 5 Tropfen konz. *Schwefelsäure* versetzt. Nach 30 Min. wird mit 48proz. *Natronlauge* neutralisiert, mit Aktivkohle geklärt, abfiltriert und das Reaktionsprodukt durch Zugabe von Wasser gefällt. Nach Trocknen i. Vak. über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> 93 mg (69%), Schmp. 59°.



*DL-1,2-Diacetoxy-3,3-diphenyl-propan*: 45 mg **3a** werden wie üblich acetyliert. Aus dem erhaltenen Sirup wird das Wasser durch azeotrope Destillation mit Benzol entfernt (40 mg, 65%);  $n_D^{20}$  1.5378.



*meso-1,2-Diphenyl-1,2-dideuterio-äthandiol-(1,2)* (**4**): Zu einer Suspension von 2.0 g (0.048 Mol) *Lithiumaluminiumdeuterid* in 75 ccm absol. Äther wird eine Lösung von 10.5 g (0.05 Mol) *Benzil* in 75 ccm absol. Äther unter starkem Rühren und Feuchtigkeitsausschluß innerhalb von 120 Min. getropft. Aufgearbeitet wird wie beim nicht deuterierten Produkt<sup>13</sup>). Das Rohprodukt wird in wenig Methanol gelöst und durch Zugabe von Wasser gefällt (9.1 g, 84%)<sup>8</sup>), Schmp. 135°<sup>13</sup>).

*1,2-Dideuterio-diphenylacetaldehyd* (**5**): 8.7 g (0.04 Mol) **4** werden 1 Stde. in 50 ccm *Ameisensäure* im Sieden gehalten. Danach wird die Ameisensäure i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit Wasser und 5proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und der Äther abgedampft. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

*Hydrogensulfit-Additionsverbindung 6 (Na-Salz) des Aldehyds 5*: Das rohe **5** wird mit 40 ccm konz. *Natriumhydrogensulfit*-Lösung 2 Stdn. geschüttelt. Zugabe von 40 ccm Äthanol vervollständigt die Ausfällung. Die Kristalle werden abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und in die nächste Stufe eingesetzt.

*DL-2-Hydroxy-3,3-diphenyl-2,3-dideuterio-propionsäurenitril* (**7**): Das Na-Salz **6** wird in 20 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit einer Lösung von 3.5 g *Natriumcyanid* in 10 ccm Wasser versetzt. Es scheidet sich ein Öl ab, das mit Äther extrahiert wird. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, dann auf ca. 15 ccm eingeengt und nach Zugabe von 3 ccm absol. Äthanol in die nächste Stufe eingesetzt.

*DL-2-Hydroxy-3,3-diphenyl-2-deuterio-propionimidsäure-äthylester-hydrochlorid* (**8**): Die Äthanol-Lösung des *Nitrils 7* wird unter Eiskühlung mit *Chlorwasserstoff* gesättigt. Nach kurzer Zeit fällt der *Imidsäureester* kristallin aus. Nach Filtrieren und Waschen mit Äther wird die Substanz hydrolysiert.

<sup>12</sup>) D. J. Reif und H. O. House, Org. Syntheses, Coll. Vol. IV, 375 (1963).

<sup>13</sup>) F. Eisenlohr und L. Hill, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 943 (1937).

*DL*-2-Hydroxy-3,3-diphenyl-2-deuterio-propionsäure-äthylester (**9**): Der Imidsäureester **8** wird mit 200 ccm Wasser kräftig geschüttelt und der unlösliche Rückstand sofort abfiltriert. Der Ester kristallisiert nach einigen Stdn. aus. Nach Trocknen i. Vak. über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> Schmp. 66°, Gesamtausb. der Umsetzungsreihe **4**–**9** 5.60 g (49%).

*DL*-3,3-Diphenyl-2-deuterio-propandiol-(1,2) (**3b**) wird wie das nicht deuterierte Produkt **3a** gewonnen, ebenso das 3-Hydroxymethyl-1-[1,2-dihydroxy-äthyl]-4-phenyl-3-deuterio-isochroman (**1g**) (Kondensation von *DL*-Glycerinaldehyd mit *DL*-3,3-Diphenyl-2-deuterio-propandiol-(1,2)).

Ebenso werden das 3-Hydroxymethyl-4-phenyl-1-[2,2-dimethyl-1,3-dioxolanyl-(4)]-3-deuterio-isochroman (**1b**, 3-D statt 3-H), das 11-Hydroxy-4-phenyl-1,3-[methanoxy-methano]-3-deuterio-isochroman (**2c**) und das *DL*-1,2-Isopropylidendioxy-3,3-diphenyl-2-deuterio-propan analog den nicht deuterierten Verbindungen gewonnen.

[386/71]