

Diastereomere Isochromane aus *erythro*- und *threo*-3-Hydroxy-2,3-diarylpropionsäure-methylester

Mariana Palamareva*, Marietta Haimova und Bogdan Kurtev

Chemische Fakultät der Universität Sofia „Kl. Ohridsky“,
Boul. „Anton Iwanow“ 1, 1126 Sofia, Bulgarien

Eingegangen am 15. Mai 1975

Das Verhalten der 3-Hydroxyester *erythro*- und *threo*-1a, b sowie *threo*-1c unter der Einwirkung von Paraformaldehyd und methanolischer Schwefelsäure bei Raumtemperatur wurde untersucht. 1a, b werden bei der stärksten angewandten Acidität stereospezifisch mit Ausbeuten von 51–77% zu den Isochromanen *trans*- und *cis*-8a, b cyclisiert. Bei *erythro*- und *threo*-1b hemmt eine Konzentrationsabnahme an Säure sowie an Paraformaldehyd die Cyclisierung, im Falle von *threo*-1b begleitet von konkurrierender *O*-Methylierung zu *threo*-4b. Letztere erfolgt auch – auf die für Ätherbildung übliche Weise – unter alleiniger Einwirkung von Methanol und Schwefelsäure. Bei weiter herabgesetzter Acidität des Reaktionsgemisches reagiert *threo*-1b nicht, dagegen wird *threo*-1c *O*-methyliert. Die relative Konfiguration aller und die bevorzugten Konformationen der meisten neusynthetisierten Verbindungen werden auf spektroskopischem oder chemischem Wege bestimmt.

Diastereomeric Isochromans from *erythro*- and *threo*-Methyl 3-Hydroxy-2,3-diarylpropionates

The reaction of the 3-hydroxyesters *erythro*- and *threo*-1a, b and *threo*-1c with paraformaldehyde and methanolic sulfuric acid at room temperature has been investigated. At the highest acidity used the cyclization of 1a, b proceeds stereospecifically to form the isochromans *trans*- and *cis*-8a, b in 51–77% yields. With *erythro*- and *threo*-1b reduction in the concentration of both the acid and paraformaldehyde inhibits the cyclization, which in the case of *threo*-1b is accompanied by a competing *O*-methylation to *threo*-4b. The ether formation also occurs by the action of methanol and sulfuric acid only. When the acidity of the reaction mixture is further diminished *threo*-1b does not react, whereas *threo*-1c is *O*-methylated. The relative configurations of all the newly synthesized compounds and the preferred conformations of most of them are assigned by spectral or chemical means.

Unlängst berichteten wir über die Umwandlung der Methylester von *erythro*- und *threo*-3-Hydroxy-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-3-phenylpropionsäure (*erythro*- und *threo*-1a) in *trans*- und *cis*-6,7-Methylenedioxy-3-phenylisochroman-4-carbonester (*trans*- und *cis*-8a)¹⁾. Die Cyclisierung erfolgte entweder mit einem Gemisch aus Paraformaldehyd und Ameisensäure durch Erwärmen oder mit Paraformaldehyd und Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur. Sie verlief mit geringer Ausbeute und war im ersten Fall von *trans-cis*-Epimerisierung begleitet. Eine Cyclisierung der Hydroxyester 1 nach der breit angewandten Methode zur Schließung eines Isochromanrings (unter der Einwirkung von Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff; s. die Literaturangaben

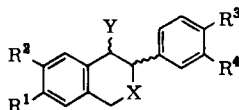
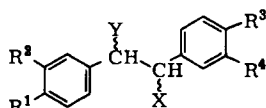
¹⁾ M. Palamareva und M. Haimova, Chem. Ber. 104, 1400 (1971).

in l. c.¹⁾ sowie²⁻⁵⁾ trat nicht ein: *erythro*-1a blieb unverändert, während *threo*-1a zu 62% den Chloresther *threo*-2a ergab. Eine ähnliche Substitution der Hydroxylgruppe durch Chlor stellte zur gleichen Zeit auch *Thibault*⁶⁾ beim Versuch, 1,2-Diphenyläthanol nach der erwähnten Methode zu cyclisieren, fest.

Hier legen wir nun die Ergebnisse unserer weiteren Untersuchungen über die Cyclisierungsneigung von Hydroxyestern des Typs 1 zu Isochromanen vom Typ 8 unter den Bedingungen der *Pictet-Spengler*-Reaktion vor.

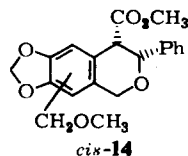
Synthesen

Die Hydroxysäure *erythro*-3b und die Hydroxyester *erythro*- und *threo*-1b und *threo*-1c wurden synthetisiert, wie in l. c.¹⁾ für analoge Verbindungen beschrieben.



	X	Y		X	Y
<i>erythro</i> - und <i>threo</i> -1a, b	OH	CO ₂ CH ₃	<i>trans</i> - und <i>cis</i> -8a, b	O	CO ₂ CH ₃
<i>threo</i> -1c	OH	CO ₂ CH ₃	<i>trans</i> - und <i>cis</i> -9d	NCH ₃	CO ₂ CH ₃
<i>threo</i> -2a	Cl	CO ₂ CH ₃	<i>trans</i> - und <i>cis</i> -10a, b	O	CH ₂ OH
<i>erythro</i> -3b	OH	CO ₂ H	<i>trans</i> - und <i>cis</i> -[D ₂]-10a	O	CD ₂ OH
<i>erythro</i> - und <i>threo</i> -4b	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	11	NH	CO ₂ CH ₃
<i>threo</i> -4c	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	<i>trans</i> -12a-c	NCH ₃	CH ₂ OH
<i>threo</i> -5c	OCH ₃	CH ₂ OH	<i>trans</i> -13a-c	NH	CH ₂ OH
<i>erythro</i> - und <i>threo</i> -6d	NHCH ₃	CO ₂ CH ₃			
<i>erythro</i> - und <i>threo</i> -7a	OH	CH ₂ OH			

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	-OCH ₂ O-		H	H
b	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H
c	CH ₃ O	CH ₃ O	-OCH ₂ O-	
d	-OCH ₂ O-		-OCH ₂ O-	



Aus *erythro*-1b, Paraformaldehyd und Trifluoressigsäure (Molverh. 1.6 : 10 : 67) wurden bei Raumtemp. in 1 h 48% *trans*-8b, aus *threo*-1b analog, jedoch erst nach 48 h 38% *cis*-8b erhalten.

Die Cyclisierung der Hydroxyester vom Typ 1 verlief günstiger bei Einwirkung von Paraformaldehyd und methanolischer Schwefelsäure bei Raumtemperatur. Tab. 1 läßt die Resultate dieser Reaktion unter Variation der Versuchsbedingungen erkennen.

²⁾ I. G. Farbenind. (Erf. H. Buschmann und R. Michel), Ger. 614,461 (June 8, 1935) [C. A. 29, P 5861⁹ (1935)].

³⁾ I. G. Farbenind. (Erf. H. Buschmann und R. Michel), Ger. 617,646 (Aug. 23, 1935) [C. A. 30, P 4929 (1936)].

⁴⁾ E. Schmitz, Chem. Ber. 91, 1133 (1958).

⁵⁾ C. Van der Stelt, P. Hofman und W. Nauta, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 84, 633 (1965).

⁶⁾ J. Thibault, Ann. Chim. (Paris) 6, 263 (1971).

Tab. 1. Umsetzung der Hydroxyester **1a**–**c** mit Paraformaldehyd und methanolischer Schwefelsäure bei Raumtemperatur

Ver- such Nr.	Ausgangs- produkt, 1 mmol	Paraform- aldehyd (mmol)	Konzentra- tion der konz. H ₂ SO ₄ in MeOH (%)	Vol. H ₂ SO ₄ / MeOH (ml)	Dauer (h)	Ausb. an Produkten ^{a)} (%)
1	<i>erythro-1a</i>	13	65	3	2	63 <i>trans-8a</i>
2	<i>threo-1a</i>	13	65	3	2	20 <i>cis-8a</i> und 30 <i>cis-14</i>
3	<i>erythro-1b</i>	13	65	3	2	77 <i>trans-8b</i>
4	<i>threo-1b</i>	13	65	3	2	54 <i>cis-8b</i>
5	<i>erythro-1a</i>	13	65	3	1	52 <i>trans-8a</i>
6	<i>threo-1a</i>	13	65	3	1	51 <i>cis-8a</i> und 19 <i>cis-14</i>
7	<i>erythro-1b</i>	7	55	6	2.5	48 <i>trans-8b</i>
8	<i>threo-1b</i>	7	55	6	2.5	10 <i>cis-8b</i> , 29 <i>threo-4b</i> und 24 <i>threo-1b</i>
9	<i>threo-1b</i>	—	55	6	2.5	55 <i>threo-4b</i> und 24 <i>threo-1b</i>
10	<i>erythro-1b</i>	—	55	6	2.5	87 <i>erythro-1b</i> ^{b)}
11	<i>threo-1b</i>	13	40	5.5	2	82 <i>threo-1b</i> ^{b)}
12	<i>threo-1c</i> ^{c)}	13	40	5.5	2	59 <i>threo-4c</i>
13	<i>threo-1c</i>	—	40	5.5	2	100 <i>threo-4c</i>

^{a)} In den Versuchen 1, 3, 4 und 11 wurde je ein Nebenprodukt isoliert, gekennzeichnet durch R_F-Werte und IR-Spektren.

^{b)} Rückbildung des Ausgangsproduktes.

^{c)} Der Hydroxyester *threo-1c* reagiert unter den Bedingungen der Verss. 1 und 7, wobei Produktgemische entstehen.

Aus den Angaben der Versuche 1–6 ist ersichtlich, daß die diastereomeren Hydroxyester **1a**¹⁾ und **1b** am besten — mit einer Ausbeute von 51–77% — unter Anwendung von 65proz. methanolischer Schwefelsäure cyclisiert werden. Die Reaktion verläuft stereospezifisch: aus den *erythro*-Hydroxyestern entstehen *trans*-Isochromane, aus den *threo*-Isomeren dagegen *cis*-Isochromane. Unter diesen Bedingungen erhält man nur aus *threo-1a* außer dem Isochroman *cis-8a* auch das Isochroman *cis-14*, wobei die Ausbeute an dem gewünschten Isochroman *cis-8a* bei kürzerer Reaktionszeit höher liegt. Die Entstehung des Isochromans *cis-14* kann auf den Eintritt einer CH₂OH-Gruppe in den aromatischen Ring zurückgeführt werden. (Über Verätherung der Hydroxylgruppe unter ähnlichen Bedingungen s. weiter unten.) Buschmann und Michel²⁾ beobachteten im analogen Fall Chlormethylierung im aromatischen Ring.

Die Reaktion läuft auch bei niedrigerer Acidität und unterschiedlichem Verhältnis der Ausgangsprodukte ab. *erythro-1b* wird zu *trans-8b* cyclisiert (Versuch 7), wenn auch mit niedrigerer Ausbeute als im Versuch 3. Die Cyclisierung von *threo-1b* zu *cis-8b* verläuft schwierig mit konkurrierender Bildung des Methoxyesters *threo-4b* (s. Versuch 8). In diesem Fall handelt es sich um eine direkte *O*-Methylierung unter der Einwirkung von methanolischer Schwefelsäure, der nur das *threo*-Isomere unterliegt, da in Abwesenheit von Paraformaldehyd (Versuche 9 und 10) der Umsetzungsgrad von *threo-1b* zu *threo-4b*

erhöht, *erythro*-**1b** dagegen unverändert zurückerhalten wird. Der Unterschied in der Reaktivität der diastereomeren Hydroxyester **1b** bei der *O*-Methylierung ist wahrscheinlich auf die unterschiedliche sterische Hinderung der Hydroxylgruppe in der bevorzugten Konformation der Verbindungen zurückzuführen (s. **A** und **B**, X = OH). Ein ähnlicher Unterschied wurde, wie erwähnt, auch bei den diastereomeren Hydroxyestern **1a** bei analoger Substitutionsreaktion beobachtet.

Bei der niedrigsten angewandten Acidität (Versuche 11, 12) wird der Hydroxyester *threo*-**1b** unverändert zurückerhalten. Unter denselben Bedingungen führt *threo*-**1c** zum Methoxyester *threo*-**4c**. Diese Umwandlung erfolgt quantitativ in Abwesenheit von Paraformaldehyd (Versuch 13). Der Methoxyester *threo*-**4c** ist ein nichtkristallisierendes Öl, das bei Reduktion mit LiAlH_4 quantitativ *threo*-**5c** ergibt. Das letztere sowie sein *O*-Benzoylderivat sind ebenfalls nichtkristallisierende Öle.

Die erhaltenen Daten beweisen, daß die Cyclisierung von **1** zu **8** in allen Fällen stereospezifisch verläuft, was auf die niedrige Reaktionstemperatur zurückzuführen ist. Die Cyclisierung der Hydroxyester **1** wird durch Erhöhung der Acidität des Reaktionsgemisches begünstigt, wobei die konkurrierende *O*-Methylierung unterdrückt wird.

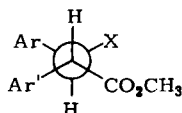
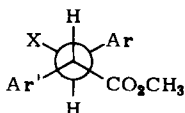
Die *Eschweiler-Clarke*-Reaktion mit den Methylaminoestern *erythro*- und *threo*-**6d** wird bei Anwendung eines großen Überschusses an Ameisensäure und geringen Überschusses an Formaldehyd von der *N*-Methylierung auf die Cyclisierung unter Bildung der Tetrahydroisochinoline *trans*- und *cis*-**9d** gelenkt⁷⁾.

Der Methoxyester *erythro*-**4b** wurde aus *erythro*-**3b** nach längerer Behandlung mit Diazomethan hergestellt.

Die Ester *erythro*- und *threo*-**1a** sowie *trans*- und *cis*-**8a, b** wurden in hoher Ausbeute mit LiAlH_4 oder mit LiAlD_4 reduziert. Dabei entstanden die diastereomeren Verbindungen **7a**, **10a, b** und $[\text{D}_2]$ -**10a**. *trans*-**10a** sowie dessen *O*-Benzoyl- und *O*-Acetylderivat sind nichtkristallisierende Öle.

Bestimmung der Konfiguration und der bevorzugten Konformation der untersuchten Verbindungen

Die relativen Konfigurationen der Ester **1b, c** und **4b, c** sowie deren bevorzugte Konformationen wurden mit Ausnahme von *erythro*-**4b** aufgrund ihrer NMR-Spektren ermittelt (s. Tab. 2). Analog zu l. c.⁸⁾ schrieben wir allen Estern mit einem Signal für CO_2CH_3 im Bereich δ 3.53–3.58 die *erythro*-Konfiguration, dagegen jenen mit CO_2CH_3 -Signal bei tieferem Feld (δ 3.75–3.80) *threo*-Konfiguration zu. Die hohen Werte für $J_{2,3}$ (8.5–10 Hz) sind ein Beweis dafür, daß die bevorzugten Konformationen vom Typ **A** für die *erythro*-Isomeren und vom Typ **B** für die *threo*-Isomeren sind.



A (*erythro*): X = OH **B** (*threo*): X = OH oder OCH_3

Ar = Ph oder 3,4-(CH_2O)- C_6H_3 ; Ar' = 3,4-(CH_2O)- C_6H_3 oder 3,4-(CH_3O) $_2\text{C}_6\text{H}_3$

⁷⁾ M. Palamareva, M. Haimova und B. Kurtev, Commun. Departm. Chem., Bull. Acad. Sci. **4**, 545 (1971); Izv. Otd. Khim. Nauki, Bulg. Akad. Nauk. **4**, 545 (1971) (Engl.) [C. A. **77**, 48 173 a (1972)].

⁸⁾ S. Spassov, Tetrahedron **25**, 3631 (1969).

Tab. 2. NMR-Parameter^{a)} der Ester 1 und 4 vom Typ ArCH(X)CH(CO₂CH₃)Ar'

Verbindung	2-H	3-H	J _{2,3}	X	CO ₂ CH ₃	Substituenten in Ar und Ar'	Ar	Ar'	andere Parameter
<i>erythro-1b</i>	3.85	5.27 q	8.5	2.82 d (OH)	3.53	3.85 d (2OCH ₃)	7.35 (Ph)	6.90 (3H)	J _{3,OH} = 2
<i>threo-1b</i>	3.85 d	5.22 q	9	3.25 d (OH)	3.80	3.80 m (2OCH ₃)	7.25 (Ph)	6.60 m (1H) 6.80 (2H)	J _{3,OH} = 4
<i>threo-1c</i>	3.75	5.07 d	10	3.05 d (OH)	3.75	3.75 (2OCH ₃) 5.86 (CH ₂ O ₂)	6.3–6.8 m (6H)	—	—
<i>erythro-4b</i> ^{b)}	—	—	—	3.45 (OCH ₃)	3.58	3.75 (2OCH ₃)	6.7 (8H)	—	—
<i>threo-4b</i>	3.84	4.73 d	10	3.30 (OCH ₃)	3.76	3.84 d (2OCH ₃)	7.1–7.6 m (Ph)	6.67 (1H) 6.77 (2H)	—
<i>threo-4c</i>	3.51 d	4.58 d	10	3.21 (OCH ₃)	3.75	3.75 (2OCH ₃) 5.86 (CH ₂ O ₂)	6.3–7.0 (6H)	—	—

^{a)} NMR-Spektren aufgenommen mit Spektrometer Jeol, Modell JNM-C-60S, 60 MHz, Tetramethylsilan als innerer Standard, δ-Werte, J in Hz.

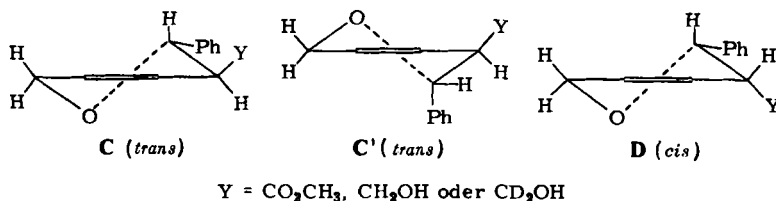
^{b)} Spektrum aufgenommen mit Apparat Tesla, Modell BS-487C, 80 MHz.

Die NMR-Spektren der Isochromane *trans*- und *cis*-**8b** sowie *cis*-**14** (s. Tab. 3) sind denen von *trans*- und *cis*-**8a**⁹⁾ analog. Ihre Spin-Spin-Konstanten $J_{3,4}$ stimmen mit denen der *trans*- und *cis*-3,4-Diphenylisochromane¹⁰⁾ überein. In den untersuchten Fällen sowie in l. c.¹⁾ schrieben wir den Verbindungen mit höherem $J_{3,4}$ -Wert *trans*-Konfiguration und eine Konformation vom Typ C (Y = CO₂CH₃) zu, dagegen den Isochromanen mit niedrigerem Wert für $J_{3,4}$ *cis*-Konfiguration und eine Konformation vom Typ D (Y = CO₂CH₃).

Zu bemerken ist, daß bei den Isochromanen **8** und bei den früher untersuchten diastereomeren Tetrahydroisochinolininen vom Typ **9**^{7, 11)} und **11**¹²⁾ das Signal für CO₂CH₃ des *trans*-Isomeren bei tieferem Feld als für die entsprechenden *cis*-Isomeren erscheint (s. Tab. 3). Dies könnte durch die größere sterische Hinderung der CO₂CH₃-Gruppe in den letzteren Verbindungen bedingt sein (vgl. l. c.⁸⁾).

Die relative Konfiguration der Hydroxysäure *erythro*-**3b** wurde durch Korrelation mit dem Hydroxyester *erythro*-**1b** bestimmt. Die relativen Konfigurationen von *threo*-**5c**, *erythro*- und *threo*-**7a** sowie *trans*- und *cis*-**10a, b** folgen den Verbindungen, aus denen sie hergestellt wurden.

Die bevorzugten Konformationen der cyclischen Alkohole **10** wurden mit Hilfe von NMR-Parametern von *trans*- und *cis*-[D₂]-**10a** sowie deren IR-Spektren untersucht. In 10⁻³ M CCl₄-Lösungen zeigen letztere für *trans*-**10a, b** Maxima bei 3640 cm⁻¹ (freie OH-Gruppe) und 3600 cm⁻¹ (OH...Ar, vgl. mit l. c.^{11, 12)}); für *cis*-**10a, b**: breite Bande im Bereich 3500–3590 cm⁻¹ mit Maximum bei ca. 3570 cm⁻¹ (OH...O), Bande bei 3610 cm⁻¹ (OH...Ar), Fehlen einer Bande für freie OH-Gruppe.



Aufgrund des Zwischenwertes für $J_{3,4}$ (6 Hz) bei *trans*-[D₂]-**10a** kann gefolgert werden, daß diese Verbindung sowie *trans*-**10a** als Gleichgewichtsgemisch aus den Konformeren C und C' (Y = CD₂OH oder CH₂OH) vorliegen. Die bevorzugten Konformationen für *cis*-**10a** und *cis*-[D₂]-**10a** mit niedrigerem $J_{3,4}$ -Wert sind vom Typ D (Y = CH₂OH oder CD₂OH), d. h. vom selben Typ wie die Ausgangsverbindung *trans*-**8a**. Die Verschiebung des Konformerengleichgewichtes in Richtung auf C' kann bei *trans*-**10a** auf die vorliegenden intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen, analog dem bei 4-Hydroxymethyltetrahydroisochinolininen *trans*-**12a–c**¹¹⁾ und *trans*-**13a–c**¹²⁾ wirksamen Effekt, zurückgeführt werden.

Herrn Dr. S. Spassov danken wir für die Auswertung der NMR-Spektren.

⁹⁾ Die NMR-Parameter für *trans*- und *cis*-**8a** werden zum Vergleich zum zweiten Mal veröffentlicht.

¹⁰⁾ J. Randall, R. Vaulx, M. Hobbs und C. Hauser, J. Org. Chem. **30**, 2035 (1965).

¹¹⁾ M. Haimova, M. Palamareva, B. Kurtev, S. Novkova und S. Spassov, Chem. Ber. **103**, 1347 (1970).

¹²⁾ M. Haimova, S. Spassov, S. Novkova, M. Palamareva und B. Kurtev, Chem. Ber. **104**, 2601 (1971).

Tab. 3. NMR-Parameter^{a)} der Isochromane 8, 14 und 10

Verbindung	1-H ₂	J _{gem}	3-H	4-H	J _{3,4}	Y	Substituenten im aromat. Ring des Isochromans	Ph	5-H, 8-H
<i>trans</i> -8a	4.87 q	15	4.97 d	4.00 d	10	3.65	5.95 (CH ₂ O ₂)	7.40	6.55 6.67
<i>cis</i> -8a	4.96 q	15	4.90 d	3.90 d	3.6	3.55	5.93 (CH ₂ O ₂)	7.36	6.56 6.66
<i>trans</i> -8b	4.98 tr	15	5.09 d	4.12 d	9	3.73	3.90 (2OCH ₃)	7.50	6.68 6.78
<i>cis</i> -8b	5.14 q	15	5.06 d	4.03 d	4	3.45	3.95 (2OCH ₃)	7.55 m	6.76 6.84
<i>cis</i> -14	5.12 q	15	4.94 d	3.94 d	4	3.40 d ^{b)}	6.00 (CH ₂ O ₂)	7.44	— 6.70
<i>trans</i> -10a	4.68 q	14	5.00 d	3.18 m	6	1.88 m (CH ₂ OH) 3.90 m (CH ₂ OH)	6.00 (CH ₂ O ₂)	7.45 m	6.55 6.95
<i>cis</i> -10a	4.97	—	4.97	2.96 m	—	1.85 m (CH ₂ OH) 3.63 m (CH ₂ OH)	5.97 (CH ₂ O ₂)	7.47 m	6.60 6.80
<i>trans</i> -[D ₂]-10a ^{c)}	4.90	14	5.18 d	3.24 d	6	2.22 (CD ₂ OH)	6.14 (CH ₂ O ₂)	7.56 m	6.66 7.04
<i>cis</i> -[D ₂]-10a ^{c)}	5.04	—	5.04	3.06 d	3	1.88 (CD ₂ OH)	6.02 (CH ₂ O ₂)	7.48 m	6.60 6.80

^{a)} Spektren aufgenommen mit Spektrometer Jeol, Modell JNM-C-60S, 60 MHz, Tetramethylsilan innerer Standard, δ -Werte, J in Hz.

^{b)} Gemeinsames Signal für CO₂CH₃ und CH₂OCH₃.

^{c)} Spektrum aufgenommen mit Apparat Jeol, Modell PS-100, 100 MHz.

Experimenteller Teil

Schmelzpunktbestimmungen: Kofler-Mikroskop (nicht korrigiert), die Misch-Schmelzpunkte wurden mit Kapillare im Apparat bestimmt. Dünnschichtchromatographie: Kieselgel DG und in den speziell bezeichneten Fällen Aluminiumoxid DG (Riedel-de Haën). Fließmittel I: Hexan/Aceton (4:1), II: Hexan/Äther (1:1), III: Hexan/Äther (1:2), IV: Benzol/Äther (1:1) und V: Hexan/Äther/Äthylacetat (5:5:1). Säulenchromatographie: Kieselgel S (Riedel-de Haën). Eluiert wurden Fraktionen zu je 50 ml. Eluens A: Hexan/Äthylacetat (93:7), B: Hexan/Äthylacetat (90:10), C: Hexan/Äther (70:30), D: Hexan/Äther (80:20), E: Hexan/Äther (85:15), F: Hexan/Äthylacetat (85:15), G: Hexan/Äther (90:10), H: Hexan/Äther (95:5). IR-Spektren: in CHCl₃ mit dem Zeiss UR-10.

Darstellung der Hydroxysäuren und Hydroxyester

erythro- und *threo*-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-3-phenylpropionsäure (*erythro*-**3b** und *threo*-**3b**¹³⁾): Homoveratrumsäure (1,96 g, 10 mmol) unterliegt bei niedriger Temperatur der Perkin-Reaktion¹⁴⁾ nach der für Homopiperonylsäure in l. c.¹⁾ beschriebenen Methode. Nach Ansäuern der alkalischen Auszüge mit Salzsäure wird *erythro*-**3b** durch Filtration isoliert. Ausb. 870 mg (29%), Schmp. 180–181 °C (aus Äthanol). – IR (Nujol): 1695 (CO₂H), 3250–3600 cm⁻¹ (OH).

C₁₇H₁₈O₅ (302.3) Ber. C 67.54 H 6.00 Gef. C 67.22 H 6.25

Das salzsaure Filtrat wird mit Benzol behandelt, das Benzol abdestilliert und der Rückstand mit Diazomethan methyliert. Das Produkt wird säulenchromatographisch an 35 g Kieselgel gereinigt. Eluens: A (1000 ml) und B (500 ml). Mit Eluens B werden 160 mg (5%) einer Verbindung mit R_F 0.36 und Schmp. 107–108 °C (aus Hexan/Äthylacetat) eluiert; Fließmittelsystem I, viermalige Entwicklung des Chromatogramms. Misch-Schmp. mit *threo*-**1b** (s. weiter unten) ohne Depression.

erythro-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-3-phenylpropionsäure-methylester (*erythro*-**1b**): Eine methanolische Lösung von 302 mg (1 mmol) *erythro*-**3b** versetzt man mit geringem Überschub an Diazomethan in Äther und entfernt die Lösungsmittel nach 5 min. Aus Hexan/Äthylacetat kommen 292 mg (93%) *erythro*-**1b** vom Schmp. 105–106 °C.

C₁₈H₂₀O₅ (316.3) Ber. C 68.34 H 6.37 Gef. C 68.35 H 6.48

threo-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-3-phenylpropionsäure-methylester (*threo*-**1b**): Die Hydrochloride von *erythro*- und *threo*-3-Amino-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-phenylpropionsäure-methylester¹⁵⁾ (1.05 g, 3 mmol) werden nach der in l. c.¹⁾ beschriebenen Methode diazotiert. Das Reaktionsgemisch wird auf 90 °C erhitzt, darauf noch 1 h gerührt. Man extrahiert mit warmem Benzol und reinigt das Rohprodukt säulenchromatographisch an 35 g Kieselgel. Eluens C (1000 ml). Aus den Fraktionen 11–20 fallen 466 mg (49%) *threo*-**1b** mit R_F 0.36 (Fließmittelsystem I, viermalige Entwicklung des Chromatogramms) an, Schmp. 107–108 °C (aus Hexan/Äthylacetat).

C₁₈H₂₀O₅ (316.3) Ber. C 68.34 H 6.37 Gef. C 68.28 H 6.52

threo-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionsäure-methylester (*threo*-**1e**): Aus 1.09 g (3 mmol) der Hydrochloride von *erythro*- und *threo*-3-Amino-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionsäure-methylester¹⁵⁾ wird nach der oben beschriebenen Methode ein Rohprodukt isoliert, das an 35 g Kieselgel chromatographiert wird.

¹³⁾ Die Verbindung wurde isoliert als entsprechender Methylester, d. h. *threo*-**1b**.

¹⁴⁾ B. Kurtev und Ch. Kratchanov, J. Chem. Soc. B **1969**, 649.

¹⁵⁾ M. Haimova, M. Palamareva, C. Novkova, B. Kurtev, C. Petrova und T. Arnaudov, Monatsh. Chem. **101**, 855 (1970).

Eluens C (1300 ml). Aus den Fraktionen 14–22 fallen 450 mg (42%) *threo-1c* vom Schmp. 125 bis 126°C (aus Äthanol) an. — IR: 1730 cm⁻¹ (CO₂CH₃), 3610 cm⁻¹ (OH).

C₁₉H₂₀O₇ (360.3) Ber. C 63.33 H 5.59 Gef. C 63.50 H 5.70

Umsetzung der Hydroxyester mit Paraformaldehyd und methanolischer Schwefelsäure

Tab. 1 enthält die Bedingungen für die Umsetzung der Hydroxyester mit Paraformaldehyd und methanolischer Schwefelsäure. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, mit Ammoniak alkaliert und mit Benzol extrahiert. Im Versuch 13 ist das Rohprodukt nicht gereinigt. Die Rohprodukte aus den Versuchen 7 und 10 werden aus Hexan/Äthylacetat umkristallisiert, in den anderen Fällen säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel gereinigt. Dünnschichtchromatographie mit Fließmittelsystem II für die Isochromane **8a**, **b**, für die übrigen Produkte Aluminiumoxid.

trans-6,7-Methylenedioxy-3-phenyl-4-isochromancarbonsäure-methylester (trans-8a): Ausgangsprodukt für Versuch 1: 300 mg *erythro-1a*¹⁾. Eluens B (700 ml). Fraktionen 3–5 enthalten 196 mg (63%) einer Verbindung mit R_F 0.67 und Schmp. 112–113°C (aus Petroläther). Misch-Schmp. mit *trans-8a*¹⁾ ohne Depression. Fraktionen 6–7 enthalten 52 mg einer ölartigen Verbindung mit R_F 0.67 (Fließmittelsystem III). — IR: 1738 cm⁻¹ (CO₂CH₃), keine OH-Bande.

Isochroman cis-8a und cis-5(oder 8)-Methoxymethyl-6,7-methylenedioxy-3-phenyl-4-isochromancarbonsäure-methylester (cis-14): Ausgangsprodukt für Versuch 2: 300 mg *threo-1a*¹⁾. Eluens B (700 ml). Fraktionen 3–4 enthalten 61 mg (20%) einer Verbindung mit R_F 0.60 und Schmp. 133–134°C (aus Petroläther). Misch-Schmp. mit *cis-8a*¹⁾ ohne Depression. Aus den Fraktionen 8–11 werden 109 mg (31%) *cis-14* mit R_F 0.57 (Fließmittelsystem III) und Schmp. 122–123°C (aus Hexan/Äthylacetat) isoliert. — IR: 1738 cm⁻¹ (CO₂CH₃), keine OH-Bande.

C₂₀H₂₀O₆ (356.4) Ber. C 67.40 H 5.66 Gef. C 67.12 H 5.55

trans-6,7-Dimethoxy-3-phenyl-4-isochromancarbonsäure-methylester(trans-8b): Ausgangsprodukt für Versuch 3: 316 mg *erythro-1b*. Eluens D (1000 ml). Aus den Fraktionen 1–4 werden 28 mg einer Verbindung mit R_F 0.70 (Fließmittelsystem III) und Schmp. 119–120°C (aus Hexan/Äthylacetat) isoliert. — IR: 1738 cm⁻¹ (CO₂CH₃), keine OH-Bande.

Die Fraktionen 5–10 enthalten 253 mg (77%) *trans-8b* mit R_F 0.34 und Schmp. 129–130°C (aus Hexan/Äthylacetat).

C₁₉H₂₀O₅ (328.3) Ber. C 69.50 H 6.14 Gef. C 69.70 H 6.40

cis-6,7-Dimethoxy-3-phenyl-4-isochromancarbonsäure-methylester (cis-8b): Ausgangsprodukt für Versuch 4: 316 mg *threo-1b*. Eluens D (1000 ml). Aus den Fraktionen 7–8 werden 28 mg eines halbfesten Produktes mit R_F 0.45 (Fließmittelsystem III) isoliert. — IR: 1738 cm⁻¹ (CO₂CH₃), keine OH-Bande.

Die Fraktionen 11–16 enthalten 179 mg (54%) *cis-8b* mit R_F 0.26 und Schmp. 131–132°C (aus Hexan/Äther).

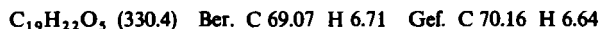
C₁₉H₂₀O₅ (328.3) Ber. C 69.50 H 6.14 Gef. C 69.58 H 6.22

Isochroman trans-8a: Ausgangsprodukt für Versuch 5: 300 mg *erythro-1a*¹⁾. Eluens B (700 ml). Aus den Fraktionen 3–4 werden 163 mg (52%) *trans-8a* mit R_F 0.67 und Schmp. 112–113°C (aus Petroläther) isoliert.

Isochromane cis-8a und cis-14: Ausgangsprodukt für Versuch 6: 300 mg *threo-1a*¹⁾. Eluens B (700 ml). Die Fraktionen 3–6 liefern 158 mg (51%) *cis-8a* mit R_F 0.60 und Schmp. 133–134°C (aus Petroläther). Die Fraktionen 7–10 enthalten 68 mg (19%) Produkt vom Schmp. 122–123°C (aus Hexan/Äthylacetat). Misch-Schmp. mit *cis-14* ohne Depression.

Isochroman trans-8b (Versuch 7): Aus 316 mg *erythro-1b* entstehen 158 mg (48 %) *trans-8b* mit R_F 0.34 und Schmp. 127–128 °C.

threo-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-methoxy-3-phenylpropionsäure-methylester (threo-4b) und *Isochroman cis-8b*: Ausgangsprodukt für Versuch 8: 316 mg *threo-1b*. Eluens E (1000 ml) und D (300 ml). Fraktionen 7–8 enthalten 95 mg (29 %) *threo-4b* mit R_F 0.35 (Fließmittel II); Schmp. 97–98 °C (aus Hexan/Äthylacetat). – IR: 1735 cm^{-1} (CO_2CH_3), keine OH-Bande.



Aus den Fraktionen 16–19 werden 35 mg (10 %) Produkt mit R_F 0.26 und Schmp. 131–132 °C (aus Hexan/Äther) isoliert. Misch-Schmp. mit *cis-8b* ohne Depression. Aus den Fraktionen 21–25 gewinnt man 76 mg (24 %) *1b* vom Schmp. 107–108 °C (aus Hexan/Äthylacetat) zurück, Misch-Schmp. mit dem Ausgangsprodukt *threo-1b* ohne Depression.

Methoxyester threo-4b: Ausgangsprodukt für Versuch 9: 316 mg *threo-1b*. Eluens F (1000 ml). Die Fraktionen 1–4 liefern 180 mg (55 %) Produkt vom Schmp. 97–98 °C (aus Hexan/Äthylacetat), Misch-Schmp. mit *threo-4b* ohne Depression. Die Fraktionen 5–7 enthalten 76 mg (24 %) Ausgangsprodukt vom Schmp. 107–108 °C (aus Hexan/Äthylacetat).

Durchführung der Reaktion mit dem Hydroxyester erythro-1b (Versuch 10): Aus 316 mg *erythro-1b* werden 276 mg (87 %) vom Schmp. 104–105 °C isoliert. Misch-Schmp. mit dem Ausgangsprodukt ohne Depression.

Durchführung der Reaktion mit threo-1b (Versuch 11): Ausgangsprodukt 316 mg *threo-1b*. Eluens F (900 ml). Die Fraktionen 4–6 liefern 45 mg öliges Produkt mit R_F 0.24 (Fließmittelsystem III). – IR: 1738 cm^{-1} (CO_2CH_3), keine OH-Bande.

Die Fraktionen 7–13 enthalten 260 mg (82 %) eines Produktes mit R_F 0.36 (Fließmittelsystem I, viermalige Entwicklung des Chromatogramms), Schmp. 107–108 °C (aus Hexan/Äthylacetat). Misch-Schmp. mit dem Ausgangsprodukt ohne Depression.

threo-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-methoxy-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionsäure-methylester (threo-4c) (Versuch 12): Ausgangsprodukt 360 mg *threo-1c*. Eluens D (700 ml). Die Fraktionen 6–10 enthalten 220 mg (59 %) *threo-4c* als öliges Produkt mit R_F 0.76 (Fließmittelsystem IV). – IR: 1735 cm^{-1} (CO_2CH_3), keine OH-Bande.

Bei der Reduktion von *threo-4c* mit LiAlH_4 entsteht *threo-5c* als öliges Produkt. – IR: 3400 bis 3580 cm^{-1} (OH), keine Bande für CO_2CH_3 .

Der Methoxyalkohol *threo-5c* wird mit Benzoylchlorid/Pyridin benzyliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Eluens G gereinigt. Isoliert wird ein öliges Produkt. – IR: 1720 cm^{-1} (OBz), keine OH-Bande.

Methoxyester threo-4c: Aus *threo-1c* entsteht im Versuch 13 in quantitativer Ausbeute ein Produkt mit R_F 0.76 (Fließmittelsystem IV). Das NMR-Spektrum stimmt mit dem von *threo-4c* überein.

Methoxyester erythro-4b: Einer methanolischen Lösung von 302 mg (1 mmol) *erythro-3b* setzt man in großem Überschuß Diazomethan in Äther zu und läßt eine Nacht bei Raumtemp. stehen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an 15 g Kieselgel gereinigt. Eluens D (500 ml). Die Fraktionen 3–6 liefern 260 mg (77 %) *erythro-4b* als öliges Produkt. – IR: 1740 cm^{-1} (CO_2CH_3), keine Banden für OH und CO_2H .

Darstellung der Alkohole

erythro-2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-1-phenyl-1,3-propandiol (erythro-7a): 150 mg (0.5 mmol) *erythro-1a*¹¹ werden in Benzol/Äther mit LiAlH_4 reduziert. Nach Umkristallisieren aus Hexan/

Äthylacetat entstehen 110 mg (81 %) *erythro-7a* vom Schmp. 132–133°C¹⁶⁾. — IR (10⁻³ M in CCl₄): Schwache Bande bei 3600–3578 cm⁻¹ (OH...OH), intensive Bande im Bereich 3578 bis 3670 cm⁻¹ mit Maximum bei 3625 cm⁻¹ (OH_{frei} und OH...Ar).

C₁₆H₁₆O₄ (272.3) Ber. C 70.57 H 5.92 Gef. C 70.78 H 6.05

threo-2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-1-phenyl-1,3-propandiol (threo-7a): Aus 150 mg (0.5 mmol) *threo-1a*¹⁾ entstehen bei der Reduktion mit LiAlH₄ nach Umkristallisieren aus Hexan/Äthylacetat 100 mg (74 %) *threo-7a* vom Schmp. 109–110°C. — IR (10⁻³ M in CCl₄): Intensive Bande im Bereich 3640–3585 cm⁻¹ mit Maximum bei 3575 cm⁻¹ (OH...OH), intensive Bande bei 3620 cm⁻¹ (OH_{frei}).

C₁₆H₁₆O₄ (272.3) Ber. C 70.57 H 5.92 Gef. C 70.45 H 6.14

trans-4-Hydroxymethyl-6,7-methylenedioxy-3-phenylisochroman (trans-10a): Die Reduktion von 156 mg (0.5 mmol) *trans-8a* mit LiAlH₄ führt zur Isolierung von 140 mg (quantitative Ausb.) *trans-10a* als nichtkristallisierendes Öl mit R_F 0.12 (Al₂O₃, Fließmittelsystem V). — IR: 3150–3550 und 3632 cm⁻¹ (OH).

trans-10a (210 mg) wird mit Acetanhydrid durch 2stdg. Erwärmen bei 70°C acetyliert. Das Rohprodukt wird an 15 g Kieselgel chromatographiert. Eluens G (600 ml). Isoliert werden 155 mg (70 %) ölige Substanz mit R_F 0.52 (Al₂O₃, Fließmittel V). — IR: 1740 cm⁻¹ (OAc), keine OH-Bande.

trans-10a (142 mg) wird mit Benzoylchlorid/Pyridin in Gegenwart von Benzol benzyliert. Das Rohprodukt wird an 20 g Kieselgel chromatographiert, Eluens H. Isoliert werden 157 mg (84 %) ölige Substanz mit R_F 0.64 (Al₂O₃, Fließmittelsystem V). — IR: 1720 cm⁻¹ (OBz), keine OH-Bande.

trans-4-Hydroxydideuteriomethyl-6,7-methylenedioxy-3-phenylisochroman (trans-[D₂]-10a): Bei der Reduktion von *trans-8a* mit LiAlD₄ entsteht *trans-[D₂]-10a* als nichtkristallisierende Substanz mit R_F 0.12 (Al₂O₃, Fließmittelsystem V).

cis-4-Hydroxymethyl-6,7-methylenedioxy-3-phenylisochroman (cis-10a): Aus 156 mg (0.5 mmol) *cis-8a* entstehen bei der Reduktion mit LiAlH₄ nach Umkristallisieren aus Hexan/Äthylacetat 100 mg (70 %) *cis-10a* mit Schmp. 102–103°C.

C₁₇H₁₆O₄ (284.3) Ber. C 71.82 H 5.67 Gef. C 72.11 H 5.95

cis-4-Hydroxydideuteriomethyl-6,7-methylenedioxy-3-phenylisochroman (cis-[D₂]-10a): Bei der Reduktion von *cis-8a* mit LiAlD₄ wird *cis-[D₂]-10a* mit Schmp. 102–103°C isoliert.

trans-4-Hydroxymethyl-6,7-dimethoxy-3-phenylisochroman (trans-10b): Aus 164 mg (0.5 mmol) *trans-8b* werden bei der Reduktion mit LiAlH₄ nach Umkristallisieren aus Hexan/Äthylacetat 120 mg (80 %) *trans-10b* mit Schmp. 147–148°C isoliert.

C₁₈H₂₀O₄ (300.3) Ber. C 71.98 H 6.71 Gef. C 72.23 H 7.00

cis-4-Hydroxymethyl-6,7-dimethoxy-3-phenylisochroman (cis-10b): Die Reduktion von 164 mg (0.5 mmol) *cis-8b* mit LiAlH₄ führt nach Umkristallisieren aus Hexan/Äthylacetat zu 125 mg (83 %) *cis-10b*, Schmp. 130–131°C.

C₁₈H₂₀O₄ (300.3) Ber. C 71.98 H 6.71 Gef. C 72.17 H 6.89

¹⁶⁾ Bei 121–122°C schmilzt die Verbindung und kristallisiert von neuem.