

Synthese und Konfiguration von Methylestern der diastereomeren (\pm)-3-Amino-2,3-diarylpropansäuren, der (\pm)-3-Amino-2,3-diarylpropanole und ihrer Derivate

Von

M. A. Haimova, M. D. Palamareva, C. I. Novkova, B. J. Kurtev,
C. A. Petrova und T. I. Arnaudov

Aus der Chemischen Fakultät der Universität Sofia

(Eingegangen am 8. September 1969)

Durch Umsetzung von „Hydramiden“* mit am aromatischen Ring m,p-dialkoxysubstituierten Arylessigsäureestern in Gegenwart von wasserfr. AlCl_3 entstehen Gemische aus Estern der (\pm)-*erythro*- und (\pm)-*threo*-3-Amino-2,3-diarylpropansäuren. Bei der Umsetzung von „Piperonalhydramid“ mit dem Methyl-ester der Homoveratrumsäure konnte lediglich das *erythro*-Diastereomere isoliert werden.

Die diastereomeren Ester wurden zu den jeweiligen (\pm)-*erythro*- und (\pm)-*threo*-3-Amino-2,3-diaryl-1-propanolen reduziert, die als N,O-Dibenzoylderivate charakterisiert wurden. Ihre relativen Konfigurationen und die der zugehörigen Ester wurden auf Grund der IR-Spektren der diastereomeren Aminopropanole bestimmt. Die NMR-Spektren eines Diastereomerenpaares von Aminopropanolen bestätigen die ihnen chemisch zugeordneten Konfigurationen und ermöglichen den Nachweis auch ihrer bevorzugten Konformationen.

Synthesis and Configuration of Methyl Esters of the Diastereomeric (\pm)-3-Amino-2,3-diarylpropanoic Acids, the (\pm)-3-Amino-2,3-diaryl-1-propanols and Their Derivatives

Reaction of “hydramides”* with m,p-dialkoxysubstituted arylacetates in the presence of anhydrous AlCl_3 generally leads to mixtures of the esters of the (\pm)-*erythro*- and (\pm)-*threo*-3-amino-2,3-diarylpropanoic acids. However, in the reaction of piperonal “hydramide” with methyl homoveratrate, only the corresponding *erythro*-diastereomer was obtained.

Reduction of the diastereomeric esters gives the corresponding (\pm)-*erythro*- and (\pm)-*threo*-3-amino-2,3-diaryl-1-propanols, which can be characterized as N,O-dibenzoyl derivatives. Relative configurations of both alcohols and esters were determined by means of their IR spectra. Configurations were confirmed for one pair of diastereomeric amino alcohols by means of NMR spectra and preferred conformations deduced.

* $\text{Ar}-\text{CH}=\text{N}-\text{CHAr}-\text{N}=\text{CHAr}$, vgl. *Beilstein*, Hb. Org. Chemie, IV. Aufl., 5/1, S. XXXVII—LII.

Die Umsetzung von Azomethinverbindungen mit Arylessigestern in Anwesenheit von wasserfr. Aluminiumchlorid läßt sich zur Darstellung von Estern unterschiedlich N-substituierter oder nichtsubstituierter (\pm)-3-Amino-2,3-diarylpropansäuren verwerten, wie kürzlich in unserem Labor gezeigt wurde¹. Die Reaktion verläuft nicht stereospezifisch und es entstehen die Ester der diastereomeren β -Aminosäuren^{2, 3, 4}, deren Konfigurationen auf chemischem Wege⁵ und auf Grund der Aussagen der Konformationsanalyse^{3, 6, 7} bewiesen wurden. Die β -Aminosäuren und ihre Abkömmlinge bildeten die Grundlage für stereospezifische Synthesen racemischer und optisch aktiver 5,6-Diphenyldihydrouracile⁸, Diazepinoniumsalze⁹ u. a.

Da die genannten β -Aminoester gleichzeitig Benzylamino- und β -Phenyläthylaminoderivate sind, könnten sie bei stereospezifischen Synthesen heterocyclischer Verbindungen der Isochinolingruppe sowie einiger Alkaloide und ihrer synthetischen Analoga eingesetzt werden. In der Absicht, künftighin diese Möglichkeit zu erschließen, wandten wir das bei uns entwickelte Verfahren auch auf die Synthese von β -Aminoestern mit Alkoxygruppen in den aromatischen Ringen an. Solche β -Aminoester und insbesondere die zugehörigen γ -Aminopropanole könnten pharmakologisch von Belang sein¹⁰.

In den von uns bisher untersuchten Fällen, d. h. wenn nur eines der Reaktionsprodukte im aromatischen Kern m, p-dialkoxysubstituiert ist, wird die Umsetzung unter den bewährten Bedingungen durchgeführt, wobei stets Diastereomerenpaare von Methylestern der (\pm)-3-Amino-2,3-diarylpropansäuren 1—8 (Tab. 1) entstehen. Für den glatten Reaktionsablauf ist die Reihenfolge des Einsatzes der Ausgangsstoffe von Bedeutung. Dies ist von Fall zu Fall experimentell festzustellen.

Sind beide Ausgangsstoffe in den aromatischen Kernen m, p-dialkoxysubstituiert, dann muß man die Reaktion bei höherer Tempera-

¹ B. Kurtev und N. Mollov, Acta Chim. Acad. Sci. Hungar. **18**, 430 (1959); Chem. Abstr. **53**, 21 805 h.

² B. J. Kurtev, N. M. Mollov, M. J. Ljapova und A. Orahovats, Mh. Chem. **94**, 904 (1963).

³ B. J. Kurtev, M. A. Haimova und M. D. Palamareva, in Druck.

⁴ N. Berova, J. Stefanovsky, B. Kurtev, M. Haimova und N. Mollov, C. r. Acad. Bulg. Sci. **17**, 41 (1964); Chem. Abstr. **61**, 10 609.

⁵ J. N. Stefanovsky und B. J. Kurtev, Mh. Chem. **95**, 603 (1964).

⁶ B. J. Kurtev, N. Mollov und A. S. Orahovats, Mh. Chem. **95**, 64 (1964).

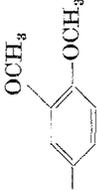
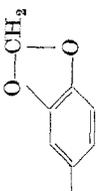
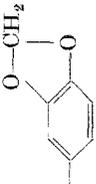
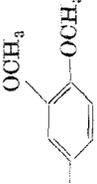
⁷ E. Varga, B. Kurtev und A. Orahovats, Communic. Dept. Chem. Bulg. Acad. Sci. **1**, 79 (1968).

⁸ B. Kurtev, M. Ljapova, N. Berova, J. Pojarlieff, A. Orahovats, P. Petrova und N. Mollov, Communic. Dept. Chem. Bulg. Acad. Sci. **1**, 51 (1968).

⁹ J. N. Stefanovsky und B. J. Kurtev, Mh. Chem. **98**, 2006 (1967).

¹⁰ D. Zheliazkov und D. Temnialov, Medico-biol. Res. **2**, 5 (1962); Institute of Higher Medicine, Varna, Bulgaria.

Tabelle 1

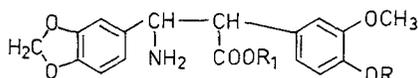
Formel-Nr.	Ar	Ar'	Konfiguration	Ausb., %	Schmp., °C	Diastereomere Ar'CH-CH(Ar') NH ₂ COOCH ₃			Berechnet %			
						C	H	N	C	H	N	
1	C ₆ H ₅		<i>erythro</i>	7	102--103	68,72	7,12	4,73	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄	68,55	6,71	4,44
2	C ₆ H ₅		<i>threo</i>	7	103--104	68,72	7,07	4,43				
3*			<i>erythro</i>	17								
4	C ₆ H ₅		<i>threo</i>	9	86,5--88	68,30	5,97	5,06	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄	68,21	5,73	3,90
5		C ₆ H ₅	<i>erythro</i>	10	118--119	68,35	5,99	4,71	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄	68,21	5,73	3,90
6			<i>threo</i>	8	92--93,5	68,63	6,04	4,38				
7		C ₆ H ₅	<i>erythro</i>	16	94,5--96	68,48	6,83	4,38	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄	68,55	6,71	4,44
8			<i>threo</i>	4	78,5--90	68,64	7,12	4,59				
9			<i>erythro</i>	19	124,5--125,5	63,44	6,03	3,98	C ₁₉ H ₂₁ NO ₆	63,50	5,89	3,90

* **3** wurde als N-Benzoylderivat (**10**) vom Schmp. 241,5--242,5° (aus Alkohol) analysiert. C₂₄H₂₁O₅N. Ber. C 71,45, H 5,25, N 3,47. Gef. C 71,52, H 5,45, N 3,62. IR-Spektrum (in Nujol): 1640 cm⁻¹ (Amidgruppe), 1730 cm⁻¹ (Estercarbonyl).

tur durchführen. In diesem Fall wird nur der vermutlich energetisch stabilere Methylester **9** aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt.

Die Ester **1**, **2**, **4**—**9** bilden farblose Kristalle; in ihren IR-Spektren erscheinen in den Bereichen 1730 — 1740 cm^{-1} und 3390 — 3400 cm^{-1} je eine für Estercarbonyl- bzw. N—H-charakteristische Bande.

Auf der Suche nach geeigneten Bedingungen zur Darstellung von **9** und seines *threo*-Diastereomeren benutzten wir eine indirekte Möglichkeit, indem wir das Piperonalhydramid mit dem Methyl- oder Äthylester der O-Benzoylhomovanillinsäure **11** (bzw. **12**) (Tab. 2) zur Umsetzung brachten. Es entstehen dann Estergemische der diastereomeren (\pm)-3-Amino-2,3-diarylpropansäuren (*erythro*- und *threo*-**13** und **14**) in Form von Hydrochloriden. Nach Trennung des Gemisches und Ersatz der Benzoyloxy- durch eine Methoxygruppe ergibt sich hier ein Weg zur Synthese der *erythro*- und *threo*-Diastereomeren **9** und **15**.



13: R = COC_6H_5 ; R₁ = CH_3

14: R = COC_6H_5 ; R₁ = C_2H_5

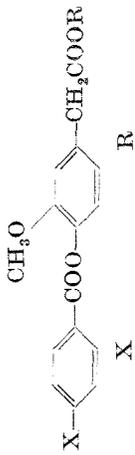
15: R = CH_3 ; R₁ = C_2H_5

Die Verbindungen **11**, **12** und **16** (Tab. 2) erhielten wir aus dem Methyl- bzw. Äthylester der Homovanillinsäure und Benzoyl- bzw. p-Nitrobenzoylchlorid. Auf die Untersuchung der Umsetzung von **16** (Tab. 2) mit dem Hydramid aus Piperonal sind wir wegen ihres zu komplizierten Ablaufs nicht näher eingegangen.

Die β -Aminosäureester **1** bis **9** wurden mit Lithiumaluminiumhydrid zu den jeweiligen 3-Amino-2,3-diaryl-1-propanolen **17** bis **25** (Tab. 3) reduziert. Die Reduktion erfolgte bei Raumtemperatur mit hohen Ausbeuten, doch sind die meisten Aminopropanole nichtkristallisierende viskose Öle, die wir durch ihre kristallinen 3-Benzamido-2,3-diaryl-1-benzoyloxypropane **26** bis **33** charakterisierten (Tab. 3). In den IR-Spektren (in 1proz. CHCl_3 -Lösung) der Verbindungen **26**—**33** treten Banden bei 1670 cm^{-1} (Amidgruppe) und 1720 cm^{-1} (Estercarbonyl) auf.

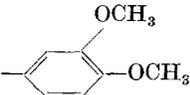
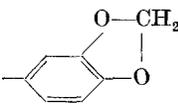
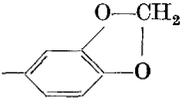
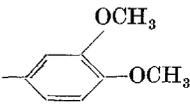
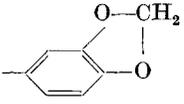
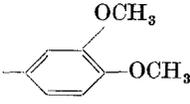
Zur Feststellung der Konfigurationen der Aminopropanole **17**—**25**, der mit ihnen verknüpften Aminoester **1**—**9** und der N,O-Dibenzoyl-derivate **26**—**33** wurden in Analogie zu der Abhandlung von Kurtev und Mitarb.⁶ die IR-Spektren der Aminopropanole **17**—**25** (in verd. CCl_4 -Lösung; $3 \cdot 10^{-3}\text{ Mol/l}$; $d = 50\text{ mm}$) herangezogen. Bei 3100 — 3700 cm^{-1} haben diese Spektren eine große Ähnlichkeit mit denen der (\pm)-*erythro*- und (\pm)-*threo*-3-Amino-2,3-diphenyl-1-propanole. Alle Spektren zeigen eine breite Bande im Bereich 3100 — 3500 cm^{-1} mit einem Maximum bei

Tabelle 2. Ester von O-Aroylhomovanillinsäuren

Formel Nr.		Ausb., %	Schmp., °C	Gefunden %	Stimmen- formel	Berechnet %	
11	H	64	77—78 ^a	67,86	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	67,99	5,37
12	H	66	67—68 ^a	68,66	C ₁₈ H ₁₈ O ₅	68,78	5,77
16	NO ₂	62	122—123 ^b	59,19	C ₁₇ H ₁₅ NO ₇	59,13	4,38

Umkristallisiert aus: ^a) Alkohol/Wasser, ^b) Alkohol

Tabelle 3. 3-Amino-2,3-diaryl-1-propanole und

Ar	Ar'	Konfiguration	Formel-Nr.	$Ar\overset{NH_2}{\underset{Ausb.,}{\underset{\%}{ }{CH}}}-\overset{CH_2OH}{\underset{Schmp.,}{\underset{^\circ C}{ }{CH}}Ar'$	
C_6H_5		<i>erythro</i>	17	90	
		<i>threo</i>	18	96	
C_6H_5		<i>erythro</i>	19	86	
		<i>threo</i>	20	89	
	C_6H_5	<i>erythro</i>	21	92	
		<i>threo</i>	22	92	
	C_6H_5	<i>erythro</i>	23	70	128,5—129,5
		<i>threo</i>	24	88	
		<i>erythro</i>	25	97	

23 (aus Benzol). $C_{17}H_{21}O_3N$ Ber. %: C 71,05, H 7,37 N 4,87.
Gef. %: C 70,93, H 7,48 N 5,06.

26—33 umkristallisiert aus Alkohol.

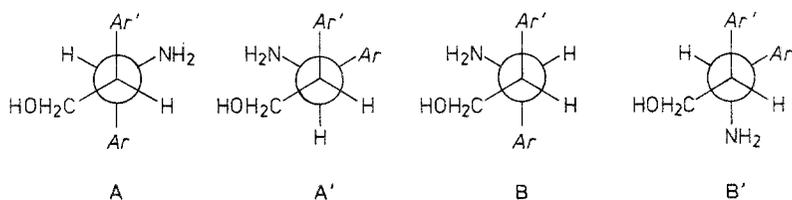
3330—3345 cm^{-1} für die „OH...NH₂-gebundene“ Hydroxylgruppe, eine gespaltene Bande für „nichtgebundene“ Hydroxylgruppe mit Maxima bei 3600 cm^{-1} (Umsetzung mit dem aromatischen Kern in β -Stellung¹¹) und 3640 cm^{-1} sowie ein Maximum der N—H-Schwingung im Bereich 3385—3392 cm^{-1} . Bei jedem Diastereomerenpaar ist das Verhältnis der Bandenbreite der gebundenen OH-Gruppe zu der der nichtgebundenen im Spektrum des einen Diastereomeren größer. Diesem wird analog zu der Annahme von Kurtev und Mitarb.⁶, daß die *erythro*-Isomeren in Lösung als ein Konformerengemisch vom Typ A und A' mit Vorwiegen von A, die *threo*-Isomeren hingegen als Konformere vom Typ B und B' bzw. als ein Gemisch aus beiden vorliegen müssen, die *threo*- und jenem die *erythro*-Konfiguration zugeordnet.

¹¹ G. Drejahl und H. Hörhold, Chem. Ber. **94**, 1641 (1961).

deren N,O-Dibenzoylderivate

Formel-Nr.	NHCOC ₆ H ₅ CH ₂ OCOC ₆ H ₅		Gefunden %			Summenformel	Berechnet %		
	ArCH Ausb., %	CHAr' Schmp., °C	C	H	N		C	H	N
26	47	196—197	75,06	6,06	2,70	C ₃₁ H ₂₉ NO ₅	75,13	5,90	2,83
27	59	200—201	75,44	5,62	2,86				
28	64	233,5—235	75,06	5,49	3,16	C ₃₀ H ₂₅ NO ₅	75,14	5,26	2,92
29	43	196—197	75,55	5,46	3,19				
30	58	198—199	74,96	5,64	2,81	C ₃₀ H ₂₅ NO ₅	75,14	5,26	2,92
31	46	161—162	75,13	5,48	2,79				
—	—	—	—	—	—	C ₃₁ H ₂₉ NO ₅	75,13	5,90	2,83
32	55	174—175	75,34	6,11	2,87				
33	21	188—189	70,98	5,47	2,73	C ₃₂ H ₂₉ NO ₇	71,23	5,42	2,60

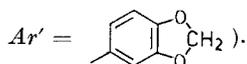
Die NMR-spektroskopische Analyse der diastereomeren 3-Amino-2,3-diphenyl-1-propanole bestätigt, daß die bevorzugte Konformation des *erythro*-Isomeren A, die des *threo*-Isomeren B' ($Ar=Ar'=Ph$)¹² ist.



Die NMR-Spektren der von uns untersuchten Aminopropanole **19** und **20** zeigen folgende Signale: ein gemeinsames Singulett für die OH/NH₂-Protonen (infolge eingetretenen Austausches) bei $\tau = 7,92$ bzw. $6,88$, für 8 aromatische Protonen im Bereich $\tau = 2,7-3,6$, für 2 Protonen der Methylendioxygruppe bei $\tau = 4,18$ bzw. $4,26$ und für

¹² G. Fodor, R. E. Reavill, J. Stejanovsky, B. Kurtev und H. Bernstein, *Tetrahedron* **22**, 235 (1966).

4 Protonen am $C_{(1)}$, $C_{(2)}$ und $C_{(3)}$ im Bereich $\tau = 5,5-7,5$. Die NMR-Spektren von **19** und **20** im letztgenannten Bereich sind vom *ABCX*-Typ und analog den Spektren der diastereomeren (\pm) -3-Amino-2,3-diphenyl-1-propanole. In beiden Fällen sind die Spektren der *erythro*-einfacher als die der *threo*-Isomeren. Aus diesem Grunde wurde die Kopplungskonstante zwischen den Methinprotonen nur für **19** bestimmt (7,5 Hz); diese Konstante beträgt beim (\pm) -*erythro*-3-Amino-2,3-diphenyl-1-propanol 8 Hz. Auf diese Weise bestätigen die NMR-Spektren von **19** und **20** deren IR-spektroskopisch nachgewiesenen Konfigurationen und ermöglichen die Bestimmung der bevorzugten Konformationen A bzw. B' ($Ar=Ph$,



Diese Ergebnisse zeigen, daß die Substituenten in m- und p-Stellung der aromatischen Ringe bei den von uns untersuchten Aminopropanolen das Konformationsgleichgewicht nicht nennenswert ändern. Die vergleichende Untersuchung der IR-Spektren kann zur Bestimmung der relativen Konfiguration der Diastereomerenpaare von Aminopropanolen sowie der mit ihnen verknüpften Verbindungen herangezogen werden.

Zusätzliche Angaben über den stereospezifischen Ringschluß der Ester **1**, **3** und **9** zu den jeweiligen (\pm) -*trans*-2-Methyl-3-aryl-4-carbomethoxy-6,7-dialkoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen sollen zur Bestätigung ihrer *erythro*-Konfiguration einer anderen, in Kürze zu veröffentlichenden Mitteilung vorbehalten sein.

Wir nehmen die Gelegenheit wahr, Herrn Dr. S. Spasov für die NMR-spektroskopischen Analysen unseren verbindlichen Dank auszusprechen.

Experimenteller Teil

Bei allen Versuchen erfolgte die Schmelzpunktbestimmung mit dem Koflerschen Apparat, die Aufnahme der IR-Spektren mit dem Apparat UR-10 und der NMR-Spektren mit Hilfe des Spektrometers JEOL, Modell YNM-C-60 S, in CDCl_3 (Innenstandard *TMS*). Bei der Säulenchromatographie wurde Silicagel 0,2—0,5 mm (Merck) im Verhältnis Substanz/Sorbent 1 : 100 eingesetzt. Die Elution erfolgte zuerst durch Petroläther, dann durch Äther—Petroläthergemische in verschiedenen Verhältnissen und zum Schluß durch Methanol. Verfolgt wurde die Trennung durch Dünnschichtchromatographie auf Silicagel/Gips 5 : 1 mit den Fließmittelsystemen: n-Hexan/Essigester/Methanol/Ammoniak 12 : 10 : 1,5 : 1 (Oberschicht, System A), Äther/n-Heptan 2 : 1 (System B) oder Gemischen aus diesen.

Zum Benzoylieren wurde in allen Fällen das Gemisch Benzoylchlorid/Pyridin eingesetzt.

Hydramid aus Piperonal, Schmp. 173—174°.

$C_{24}H_{18}O_6N_2$. Ber. C 66,97, H 4,22, N 6,57.
Gef. C 67,22, H 4,48, N 6,29.

IR-Spektrum (in Nujol): eine Bande bei 1620 cm^{-1} (CH=N, konjugiert).

Hydramid aus Veratrumaldehyd, Schmp. 155—156°.

$C_{27}H_{30}O_6N_2$. Ber. C 67,76, H 6,32. Gef. C 68,01, H 6,30.

IR-Spektrum (in Nujol): eine Bande bei 1610 cm^{-1} (CH=N, konjugiert).

Beide Hydramide fallen durch Sättigung alkohol. Lösungen des jeweiligen Aldehyds mit gasförmigem NH_3 in etwa 90proz. Ausb. an. Schmelzpunkte und physikalische Eigenschaften weichen von den bisherigen Angaben^{13, 14, 15} ab.

Darstellung von Methylestern der diastereomeren (\pm)-3-Amino-2,3-diarylpropansäuren

Das Hydramid, der Arylessigester und das wasserfr. $AlCl_3$ (Molverhältnis 1 : 2 : 2) werden in absol. Benzol 2 Stdn. auf 70—75° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird durch warme verd. HCl zersetzt. Aus dieser schlagen sich in manchen Fällen Hydrochloride der Aminoester nieder. Zur Entfernung der eingeschlossenen Aluminiumsalze werden sie in freie Basen umgewandelt und diese wiederum als Hydrochloride aus äther. oder Benzollösung gefällt. Sollten diese im Reaktionsgemisch gelöst sein, dann werden die Aminoester erst nach dessen Alkalisierung extrahiert.

Methylester der (\pm)-erythro- und (\pm)-threo-3-Amino-2-(3',4'-dimethoxyphenyl)-3-phenylpropansäuren (1 und 2)

Setzt man einer Lösung von 4,20 g Homoveratrumssäuremethylester und 2,98 g Hydrobenzamid in 8 ml Benzol portionsweise 2,80 g $AlCl_3$ zu, so fallen 3,00 g Hydrochloride H' und aus dem salzsauren Filtrat weitere 0,80 g (H'') an.

H' 3,00 g wird in ein ölartiges Basengemisch umgewandelt, dieses in 15 ml absol. Alkohol gelöst und mit 20proz. alkohol. Schwefelsäure bis zur Einstellung von pH 4,5—5,0 behandelt. Das abgeschiedene Sulfat (0,82 g, Schmp. 199—201°) geht in die Base **1** über (nach Umkrist. aus Hexan 0,42 g, Schmp. 102—103°).

H'' ergibt die Base **2** (nach Umkrist. aus Benzol/Hexan 0,41 g, Schmp. 103—104°). Der Mischschmp. aus **1** und **2** ergibt starke Depression.

Methylester der (\pm)-erythro- und (\pm)-threo-3-Amino-2-(3',4'-methylendioxyphenyl)-3-phenylpropansäuren (3 und 4)

Nach Zusatz von 7,00 g $AlCl_3$ zur Lösung von 7,40 g Hydrobenzamid in 30 ml Benzol werden noch 9,70 g Homopiperonylsäuremethylester, gelöst in Benzol, zusetropft. Das entstandene Hydrochloridgemisch (10,50 g) wird

¹³ C. Lorenz, Ber. dtsh. chem. Ges. **14**, 792 (1881).

¹⁴ E. W. Cottman, R. B. Moffett und S. M. Moffett, Proc. Indiana Acad. Sci. **47**, 124 (1938); nach Chem. Zbl. **1939**, I, 4039.

¹⁵ N. Marekoff, C. r. Acad. Bulg. Sci. **6**, 29 (1953); Chem. Abstr. **49**, 8304 c.

mit 750 ml absol. Alkohol zum Sieden erhitzt. Das alkoholunlösliche *Hydrochlorid* (2,86 g) schmilzt bei 235—236° und ergibt die ölige Base **3** (2,56 g) mit $R_f = 0,73$ (System A).

Die aus dem eingeeengten alkohol. Filtrat mit Äther gefällten Hydrochloride (6,47 g) werden in die Basen übergeführt und diese chromatographiert. Nach Elution mit Äther fallen 1,76 g eines Produktes mit $R_f = 0,66$ (System A) an, das nach zweimaliger Umkristallisation aus Hexan 1,46 g **4**, Schmp. 86,5—88°, liefert.

Methylester der (±)-erythro- und (±)-threo-3-Amino-2-phenyl-3-(3',4'-methylendioxyphenyl)-propansäuren (5 und 6)

Zu einer Lösung von 7,54 g Phenylessigsäuremethylester und 6,67 g AlCl_3 in 15 ml Benzol werden 10,75 g gepulv. Hydramid aus Piperonal portionsweise zugegeben. Das erhaltene Hydrochloridgemisch (9,46 g) wird mit 300 ml absol. Alkohol zum Sieden erhitzt, daraufhin werden aus der Suspension 100 ml Alkohol abdestilliert. Das durch Abfiltrieren isolierte Hydrochlorid (2,73 g) wird in die Base **5** (1,44 g) mit Schmp. 118—119° (aus Hexan/Benzol) und $R_f = 0,50$ (System B) umgewandelt.

Aus dem auf 100 ml eingeeengten alkohol. Filtrat erhielten wir 4,04 g Hydrochloride, die zu den Basen umgesetzt wurden, die säulenchromatographisch gereinigt werden. Bei der Elution mit Äther scheiden sich 1,20 g **6** ab, Schmp. 92—93,5° (aus Hexan/Benzol) und $R_f = 0,31$ (System B).

Methylester der (±)-erythro- und (±)-threo-3-Amino-2-phenyl-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)-propansäuren (7 und 8)

Zur Lösung von 6,00 g Phenylessigsäuremethylester und 5,34 g AlCl_3 in 12 ml Benzol werden 9,60 g Hydramid des Veratrumaldehyds portionsweise hinzugesetzt. Das Gemisch der Hydrochloride (9,15 g) wird in 400 ml absol. Alkohol gelöst, mit Aktivkohle zum Sieden erhitzt, filtriert und dann auf die Hälfte eingeeengt. Es scheidet sich ein Hydrochlorid ab (2,21 g; Schmp. 210—211°), das in die Base **7** (1,78 g; Schmp. 94,5—96°) umgewandelt wird.

Das alkohol. Filtrat wird auf ein kleines Volumen eingeeengt, abgekühlt und mit Äther versetzt. Das ausgefallene Gemisch von Hydrochloriden wird in die Basen übergeführt und chromatographiert. Nach der Elution der Kolonne mit Äther/Methanol (98 : 2) werden zusätzliche 0,33 g **7** mit $R_f = 0,65$ (System A) und Schmp. 94,5—96°, beim Eluieren im Verhältnis 97 : 3 und 96 : 4 dann 0,82 g der Base **8** mit $R_f = 0,59$ (System A) gewonnen. Nach Umkrist. aus Hexan fallen 0,50 g **8**, Schmp. 78,5—80°, an.

Methylester der (±)-erythro-3-Amino-2-(3',4'-dimethoxyphenyl)-3-(3'',4''-methylendioxyphenyl)-propansäure (9)

Die Lösung von 5,00 g Homoveratrumssäuremethylester und 3,50 g AlCl_3 in 5 ml Benzol, der man 5,40 g in 100 ml Benzol gelöstes Hydramid aus Piperonal zugesetzt hat, wird im Vak. auf 30 ml eingeeengt und dann 2 Stdn. auf 80—90 erhitzt. Der aus 6,80 g Hydrochloriden bestehende Niederschlag wird 4mal aus absol. Alkohol/absol. Äther gereinigt, das abgetrennte Produkt in eine Base (2,50 g) mit $R_f = 0,42$ (System A : B = 1 : 1) umgewandelt, die nach Umkrist. aus Benzol/Hexan 1,70 g **9** vom Schmp. 124,5—125,5° liefert. Bei einem analogen Versuch mit anschließender chromatographischer Trennung des Reaktionsgemisches (nach der Umwandlung in Basen) fallen

1,40 g (16% d. Th.) **9** sowie chromatographisch unterschiedliche Produkte unter quantit. Rückgewinnung des in der Kolonne eingesetzten Produktes an.

Ester der diastereomeren (\pm)-3-Amino-2-(3'-methoxy-4'-benzoyloxyphenyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-propansäuren

a) *Methylester (Diastereomerengemisch 13)*

Zur Lösung von 0,75 g **11** und 0,35 g AlCl_3 in 2 ml Benzol setzt man portionsweise 0,54 g zerriebenes Hydramid aus Piperonal hinzu. Das Hydrochloridgemisch wird aus absol. Alkohol/absol. Äther gereinigt. Ausb. an **13** (als Hydrochloride) 0,70 g (58% d. Th.), Schmp. 184—186° (Zers.).

$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{NCl}$. Ber. C 61,79, H 4,98, N 2,88.

Gef. C 61,34, H 5,27, N 2,88.

Durch Dünnschichtchromatographie (System A:B = 1:1) werden zwei Produkte mit den R_f -Werten 0,16 bzw. 0,27 nachgewiesen.

b) *Äthylester (Diastereomerengemisch 14)*

Aus 0,78 g **12** entsteht wie vorstehend ein Hydrochloridgemisch der diastereomeren Ester **14**. Ausb. nach der Reinigung 0,50 g (40% d. Th.), Schmp. 189—192° (Zers.).

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{NCl}$. Ber. C 62,44, H 5,25, N 2,80.

Gef. C 62,24, H 5,33, N 3,08.

Dünnschichtchromatographisch (System A:B = 1:1) wurden zwei Produkte mit den R_f -Werten 0,14 und 0,19 nachgewiesen.