

Zur Spaltung von β -Hydroxy-alkyl-aryläthern durch Alkali

JOSEF GIERER und ISA KUNZE

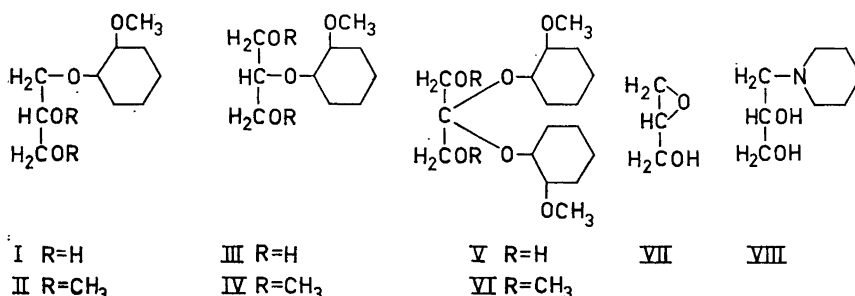
Die Holzchemische Abteilung des Schwedischen Holzforschungsinstituts, Stockholm, Schweden

Am Beispiel der beiden Glycerin-monoguaajacyläther (I und III) wird gezeigt, dass die alkalische Spaltung von β -Hydroxyalkyl-aryläthern über die Zwischenstufe der entsprechenden Epoxyde verläuft.

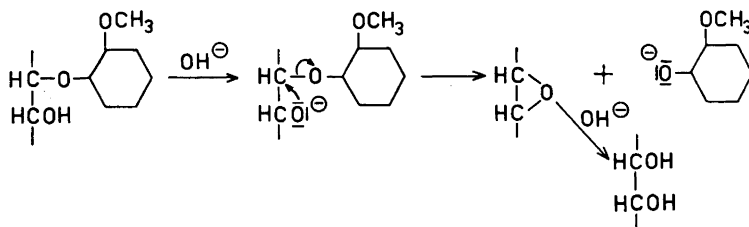
Die Spaltung von Alkyl-aryläthern durch Alkali erfordert im allgemeinen radikale Reaktionsbedingungen¹. So wird Anisol von 20 %iger alkoholischer Kalilauge durch 7-stündiges Erhitzen auf 200° nur zu 7 % gespalten². Alkyläther mehrwertiger Phenole, wie z.B. Veratrol und Pyrogallol-trimethyläther, zeigen zwar ein grösseres Reaktionsvermögen, doch sind auch für ihre Spaltung (zu Guajakol³, bzw. zu Pyrogallol-1,3-dimethyläther⁴) sehr hohe Alkalikonzentrationen erforderlich.

Eine seit langem bekannte Ausnahme der Stabilität der Alkyl-aryläther gegenüber Alkali bilden Verbindungen, bei denen die Ätherbindung durch elektronegative Substituenten am aromatischen Rest aufgelockert wird⁵. Die Spaltbarkeit von Alkyl-aryläthern durch Alkali kann aber auch durch Substitution im Alkylrest erleichtert werden. Im Zusammenhang mit einem Studium der strukturellen Voraussetzungen des alkalischen Abbaues von Lignin⁶ wurde nämlich eine weitere Kategorie verhältnismässig leicht spaltbarer Verbindungen in den β -Hydroxy-alkyl-aryläthern gefunden, deren alkalische Hydrolyse die vorliegende Arbeit am Beispiel zweier einfacher Vertreter (*o*-Methoxy-phenyl-glycerinäther I und III) näher behandelt.

Es zeigte sich, dass die beiden Guaajacyl-glycerinäther I und III durch 2-stündiges Erhitzen in 2 N Natronlauge auf 170°C weitgehend gespalten werden (siehe Tabelle 1). Da unsubstituierte Alkyläther des Guajakols, wie z. B. das oben erwähnte Veratrol, unter diesen Bedingungen praktisch stabil sind (Spal-



tungsgrad 3 %), darf die Alkalilabilität der Verbindungen I und III auf ihre Hydroxylgruppen zurückgeführt werden. Diese sind der Arylätherbindung benachbart und daher befähigt, die Aroxygruppe durch nukleophile Substitution unter Ausbildung intermediärer Epoxygruppen zu verdrängen:



Für die Gültigkeit dieser Annahme spricht die Tatsache, dass die Spaltbarkeit der Verbindungen I und III durch Methylierung ihrer Hydroxylgruppen fast vollkommen aufgehoben wird (siehe die Verbindungen II und IV in Tab. 1).

Eine weitere Stütze für die Annahme, dass die Spaltung der Verbindungen I und III über das Epoxyd VII (Glycid) als (gemeinsame) Zwischenstufe verläuft, konnte dadurch erbracht werden, dass die Reaktion mit einer Mischung aus Piperidin (9 Teile) und 2 N Natronlauge (1 Teil) als spaltendes Agens durchgeführt wurde. Aus dem Reaktionsansatz liess sich sowohl im Falle des α -Guajacyl-glycerinäthers (I), als auch im Falle des β -Guajacyl-glycerinäthers (III) die α -Piperidinoverbindung VIII (1-Piperidino-propandiol-2,3) gewinnen

Tabelle 1. Spaltung der Substanzen I–VI.

Substanz (500 mg)	Spaltendes Agens (15 ccm)	Reaktions- dauer bei 170°C (Aufheiz- periode 2 St.)	Zurückge- wonnenes Ausgangs- material (mg)	Isoliertes Guajakol (Rohausb. in mg)	% Spaltung ber. aus Guajakol- ausbeute
I III V	2 N NaOH » »	2 Stdn. » »		272 265 356	86.9 84.5 92.0
II IV VI	2 N alko- hol. NaOH » »	2 Stdn. » »	295 334 350	23 24 31	8.3 8.7 8.7
			Isolierte Piperidin- Verbindung		
I III	Piperidin- 2 N NaOH (9:1) »	17 Stdn. »	180 (45 % d. Th.) 155 (39 % d. Th.)	149 132	47.6 42.1

und durch Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt identifizieren. Die Ausbeute (in % d. Th.) entsprach ungefähr der Menge des nach der Spaltung isolierten Guajakols (siehe Tabelle 1). Die Piperidinverbindung VIII wurde auch bei gleicher Behandlung des angenommenen Zwischenproduktes VII (Glycid) in guter Ausbeute erhalten, und es konnte durch Papierchromatographie gezeigt werden, dass sich bei der Reaktion kein Glycerin gebildet hatte. Behandelt man hingegen Glycerin unter den gleichen Bedingungen mit der Mischung aus Piperidin und 2 N Natronlauge, lässt sich im Reaktionsansatz papierchromatographisch keine Piperidinverbindung VIII nachweisen.

Der Verlauf der durch Alkali bewirkten Spaltung von β -Hydroxy-alkyl-aryläthern ist demnach dem der alkalischen Spaltung von Arylacetalbindungen in Phenyl β -D-glykosiden analog. Bei dieser werden aufgrund der Abhängigkeit von der anomeren Konfiguration⁷ und vom Vorhandensein einer freien Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom^{2,8,9} ebenfalls Epoxyde als Zwischenstufen angenommen⁷⁻¹¹. Die alkalische Spaltung von Alkylglykosiden wird nach dem Ergebnis einer neueren Untersuchung¹² durch β -ständige Hydroxylgruppen im Aglykon erleichtert. Auch dieser Sachverhalt lässt sich am besten mit der Annahme erklären, dass sich bei der Reaktion intermediär Epoxyde bilden¹².

Um die Analogie im Verhalten von β -Hydroxy-alkyl-aryläthern und von entsprechenden Arylacetalen zu bekräftigen, wurde die alkalische Spaltung auch mit dem Diguajacylketal des 1,3-Dihydroxypropanons-2 (V) durchgeführt. Wie bei den Guajacyläthern I und III wurde bei dem Ketal V unter den oben angegebenen Bedingungen eine fast vollständige Spaltung erzielt, während der entsprechende 1,3-Dimethyläther (VI), wie die Verbindungen II und IV, unverändert zurückgewonnen werden konnte (siehe Versuchsteil).

EXPERIMENTELLES

Darstellung der *o*-Methoxy-phenoxy-propandiole (I, III, V)

1- (*o*-Methoxy-phenoxy)-propandiol-2,3 (I) aus Glycerin-*a*-monochlorhydrin und Natriumguajakolat (vgl. Ref.¹³). Schmp. 79°. Ausb. 72 % d. Th. (C₁₀H₁₄O₄ (198.1); Ber. C 60.62; H 7.06; Gef. C 60.64; H 7.21).

2- (*o*-Methoxy-phenoxy)-propandiol-1,3 (III) wurde durch Lithium-aluminiumhydrid-Reduktion von *o*-Methoxy-phenoxy-malonsäure-diäthylester (siehe unten) und Zersetzung des Aluminates durch Alkali (vgl. Ref.¹⁴) hergestellt. Aus 52 g *o*-Methoxy-phenoxy-malonsäure-diäthylester wurden 15.2 g (41.6 % d. Th.) 2- (*o*-Methoxy-phenoxy)-propandiol-1,3 erhalten. Das Produkt wurde im Vakuum (0.4 Torr) destilliert und ging zwischen 144 und 148° als farbloses Öl über, das bei Kühlung erstarrte. Umkristallisieren aus Benzol ergab Prismen vom Schmp. 61–62°. (C₁₀H₁₄O₄ (198.1); Ber. C 60.62; H 7.06; O 32.36; Gef. C 60.53; H 7.24; O 32.40).

o-Methoxy-phenoxy-malonsäure-diäthylester aus Monochlor-malonsäurediäthylester (Sdp.₁₆ 117–119°) und Natriumguajakolat in absolutem Äthanol durch Erhitzen unter Rückfluss bis zur neutralen Reaktion^{15,16}. Sdp._{0.4} 144–146°.

2,2-Bis- (*o*-methoxy-phenoxy)-propandiol-1,3 (V) wurde durch Lithium-aluminiumhydrid-Reduktion von Bis- (*o*-methoxy-phenoxy)-malonsäure-diäthylester (siehe unten) und Zersetzung des Aluminates durch Alkali (vgl. Ref.¹⁴) hergestellt. 15 g des Esters ergaben 5.5 g (46 % d. Th.) krist. 2,2-Bis- (*o*-methoxy-phenoxy)-propandiol-1,3 (V), das aus Chloroform – Hexan umkristallisiert wurde. Schmp. 126.5°. (C₁₇H₂₀O₆ (320.2); Ber. C 63.76; H 6.25; OCH₃ 19.37; Gef. C 63.65; H 6.14; OCH₃ 19.36).

Diacetat von V durch Acetylierung von V mit Acetanhydrid-Pyridin und Umkristallisieren aus Äthylacetat — Hexan. Nadeln vom Schmp. 118–119°. ($C_{21}H_{24}O_8$ (404.2): Ber. C 62.39; H 5.94. Gef. C 62.40; H 6.09).

Bis-(o-methoxy-phenoxy)-malonsäure-diäthylester aus Monobrom-malonsäure-diäthylester (Sdp.₁₆ 121–126°) und Natriumguajakolat in absol. Äthanol neben der Mono-*o*-methoxy-phenoxy — Verbindung durch "Disproportionierung"¹⁶. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisierte das Produkt aus dem öligen Rückstand aus. Es wurde abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 71–72°.

Darstellung der *o*-Methoxy-phenoxy-dimethoxypropane (II, IV, VI)

Die *o*-Methoxy-phenoxy-dimethoxypropane II, IV und VI wurden durch 3-malige Methylierung mit Methyljodid-Silberoxyd in Dimethylformamid¹⁷ aus den entsprechenden *o*-Methoxy-phenoxy-propandiolen I, III bzw. V gewonnen.

1-(o-Methoxy-phenoxy)-2,3-dimethoxypropan (II): Aus 2.0 g I wurden 1.1 g II als farbloses Öl vom Sdp._{0.3} 106–108° erhalten. Ausb. 48 % d. Th. ($C_{12}H_{18}O_4$ (226.1): Ber. C 63.74; H 7.96; O 28.30. Gef. C 63.71; H 7.90; O 28.59).

2-(o-Methoxy-phenoxy)-1,3-dimethoxypropan (IV): 2 g III ergaben 1.5 g (= 66 % d. Th.) IV als farbloses Öl vom Sdp._{0.8} 108–110°. ($C_{12}H_{18}O_4$ (226.1): Ber. C 63.74; H 7.96; O 28.30. Gef. C 63.68; H 8.04; O 28.46).

2,2-Bis-(o-methoxy-phenoxy)-1,3-dimethoxypropan (VI): 2.0 g V lieferten 1.8 g (= 83 % d. Th.) VI. Blättchen aus Äthanol-Wasser. Schmp. 81–82° ($C_{16}H_{24}O_8$ (348.2): Ber. C 65.53; H 6.89; O 27.57; OCH₃ 35.62. Gef. C 65.21; H 6.88; I 27.89; OCH₃ 35.34).

Darstellung des 1-Piperidino-propandiols-2,3 (VIII) durch Umsetzung äquimolarer Mengen von Glycid (VII) und Piperidin bei Zimmertemperatur. Das Reaktionsprodukt kristallisierte beim Anreiben mit Petroläther. Umkristallisieren aus Benzol. Schmp. 79.5–80.5°. Die gleiche Verbindung wurde auch durch Behandlung von Glycid mit der Mischung aus Piperidin und 2 N Natronlauge unter den unten angegebenen Bedingungen erhalten.

Spaltung der Substanzen I–VI mit Natronlauge

Je 500 mg Substanz wurden in 15 cem 2 N wässriger — bzw. bei den methylierten Substanzen II, IV und VI in 15 cem 2 N wässrig — alkoholischer (1:3) — Natronlauge gelöst und in einen Autoklaven aus rostfreiem Stahl übergeführt. Der Autoklav wurde hierauf mit lose aufgeschraubter Verschlusskappe in einen Vakuumexsikkator gestellt und dieser dreimal evakuiert und dazwischen mit Stickstoff gefüllt. Nach der letzten Stickstoff-Füllung wurde der Exsikkator rasch geöffnet, die Verschlusskappe festgeschraubt und der Autoklav in einem Polyglykolbad unter Rotation 2 Stdn. lang auf 170° gehalten (Aufheizungszeit 2 Stdn.). Nach Erkalten wurde die Lösung wenn erforderlich (bei Substanzen II, IV und VI), durch Einengen und Aufnehmen in Wasser von Äthanol befreit, hierauf schwach angesäuert und mit Äther dreimal ausgeschüttelt. Den vereinigten Ätherextrakten wurde das Guajakol mit 2 %iger Natronlauge entzogen und die wässrige Lösung nach Ansäuern erneut ausgeäthert. Die Menge des nach Trocknung der Ätherlösung und Abdestillieren des Äthers zurückbleibenden Roh-Guajakols ergab den in Tab. 1 angegebenen Spaltungsgrad in % d. Th. Diese Arbeitsweise liefert natürlich nur angenäherte Werte, da einerseits der Rückstand Verunreinigungen enthalten kann und da andererseits geringe Verluste beim wiederholten Ausschütteln unvermeidlich sind. In der wässrigen Lösung (nach Ansäuern und Ausschütteln mit Äther) wurde im Falle der Substanzen I und III Glycerin zunächst papierchromatographisch (siehe unten) nachgewiesen und hierauf als Tribenzoat isoliert. Schmp. 76°, keine Schmp.-Depression mit aus Glycerin hergestelltem Tribenzoat.

Die Ätherextrakte der angesäuerten Spaltungsansätze enthielten im Falle der Substanzen II und IV nach Entfernung der geringen Guajakolmengen (siehe Tab. 1) die unveränderten Ausgangsmaterialien, die isoliert und ohne weitere Reinigung durch Analyse identifiziert wurden.

II rückgewonnen, $C_{12}H_{18}O_4$ (226.1): Ber. C 63.74; H 7.96; O 28.30. Gef. C 63.48; H 8.00; O 28.73.

IV rückgewonnen $C_{12}H_{18}O_4$ (226.1): Ber. C 63.74; H 7.96; O 28.30. Gef. C 63.43; H 8.00; O 28.76.

Die Substanz VI kristallisierte nach der Kochung beim Verdünnen der äthanolischen Lösung mit Wasser direkt aus und wurde durch Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser gereinigt. Schmp. 80–81°. Der Misch-Schmp. mit dem Ausgangsmaterial ergab keine Depression.

Spaltung der Substanzen I und III mit Piperidin— 2 N Natronlauge

Je 500 mg der Substanzen I und III wurden in 15 ccm einer Mischung aus 9 Tln. Piperidin und 1 Tl. 2 N Natronlauge gelöst und die Lösung, wie bei den Spaltungen mit Natronlauge beschrieben, behandelt. Die Reaktionszeit wurde auf 17 Stdn. verlängert. Nach Abkühlung wurde das Piperidin abdestilliert und die letzten Reste durch wiederholtes Aufnehmen in Äthanol und Abdestillieren im Vakuum entfernt. Die rotviolette Lösung des Rückstandes wurde mit verd. Salzsäure schwach angesäuert, mit Äther ausgeschüttelt und durch Zusatz von Aktivkohle fast vollkommen entfärbt. Die vereinigten Ätherextrakte lieferten, wie oben beschrieben, das Roh-Guajakol. Nach dreimaligem Einengen der sauren wässrigen Lösung und Aufnehmen des Rückstandes in Wasser wurde mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht und hierauf erneut zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit Benzol erschöpfend extrahiert und die Benzollösung nach Trocknung und Filtration auf kleines Volumen gebracht. Bei Impfung mit aus Glycid (VII) und Piperidin hergestellter Vergleichssubstanz (siehe oben) kristallisierte sowohl im Falle der Substanz I, als auch im Falle der Substanz III die Piperidinverbindung VIII in schönen rhombischen Blättchen aus. Die Rohausbeuten sind in Tab. 1 angegeben. Schmp. nach einmaligem Umkristallisieren aus wenig Benzol 79–80°. Misch-Schmp. mit oben erwähnter Vergleichssubstanz ergab in beiden Fällen (I und III) keine Depression (78.5–80°).

Papierchromatographie: Es wurde Whatman No. 1 Filtrierpapier und als Lösungsmittelgemisch Butanol: Äthanol: Wasser (4:1:5) verwendet. Die Entwicklung der Chromatogramme erfolgte durch Silbernitrat (in Aceton) und Natriumhydroxyd (in Äthanol)¹⁸. R_F -Wert des Glycerins: 0.36, R_F -Wert der Piperidinverbindung (VIII): 0.28.

LITERATUR

1. Übersichtsreferate über Ätherspaltungen siehe Lüttringhaus, A. und Sääf, G. *Angew. Chem.* **51** (1938) 915; Burwell, jr., R. L. *Chem. Revs.* **54** (1954) 615.
2. Hughes, G. K. und Thompson, E. O. P. *J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales* **83** (1950) 269.
3. Merck, Dtsch. Reichs-Pat. 78.910., *Chem. Zentr.* **1895**, I, 719.
4. Basler Chemische Fabrik, Dtsch. Reichs-Pat. 162.658., *Chem. Zentr.* **1905**, II, 1061.
5. Klemenc, A. *Monatsh.* **33** (1912) 375; Oliverio, A. *Chem. Zentr.* **1939**, II, 3977; Kolhatkar, G. B. und Bapat, V. V. *J. Univ. Bombay* **7** (1938) Tl. 3, 157.; *Chem. Abstr.* **33** (1939) 5268; *Chem. Zentr.* **1940**, II, 2000; Ogata, Y. und Okano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 3211.
6. Gierer, J. und Kunze, I. *Unveröffentlicht*.
7. Montgomery, E. M., Richtmyer, N. K. und Hudson, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **65** (1943) 3.
8. McCloskey, C. M. und Coleman, G. H. *J. Org. Chem.* **10** (1945) 184.
9. Bardolph, M. P. und Coleman, G. H. *J. Org. Chem.* **15** (1950) 169.
10. Dyfverman, A. und Lindberg, B. *Acta Chem. Scand.* **4** (1950) 878.
11. Umfassendes Übersichtsreferat über Alkali-labile Glykoside siehe Ballou, C. E. *Advances in Carbohydrate Chem.* **9** (1954) 59.
12. Janson, J. und Lindberg, B. *Acta Chem. Scand.* **13** (1959) 138.
13. Wheeler, T. S. und Willson, F. G. *Org. Syntheses* **6** (1926) 48.
14. Chaikin, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **70** (1948) 3522.
15. Bischoff, C. A. *Ber.* **33** (1900) 1396.
16. Niederl, J. B. und Roth, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **62** (1940) 1154.
17. Kuhn, R., Trischmarn, H. und Löw, I. *Angew. Chem.* **67** (1955) 32.
18. Trevelyan, W. E., Procter, D. P. und Harrison, J. S. *Nature* **166** (1950) 444.

Eingegangen am 14. Dezember 1960.