

Zur Synthese der beiden diastereomeren Formen des
Guajacylglycerin- β -(2-methoxyphenyl)-äthers
und des Guajacylglycerins

GERHARD E. MIKSCHÉ

Institutionen för organisk kemi, Chalmers Tekniska Högskola, Göteborg, Schweden

JOSEF GRATZL und MARIA FRIED-MATZKA

Organisch-chemisches Institut der Universität Wien, Wien, Österreich

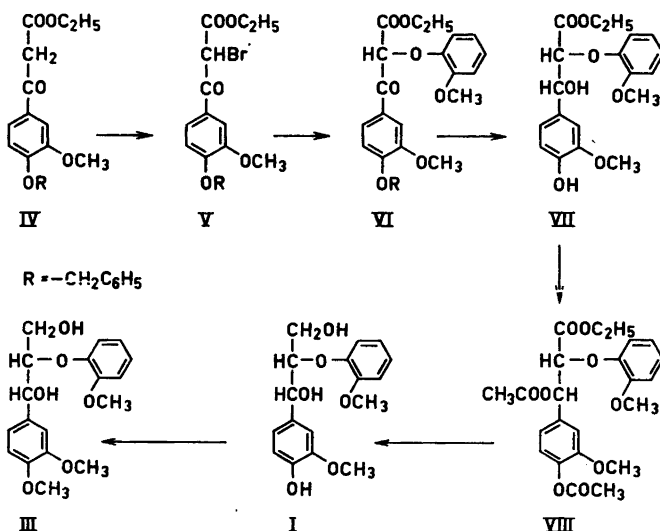
Herrn Professor *Erich Adler* zum 60. Geburtstag gewidmet.

Die Darstellung der beiden diastereomeren Formen des Guajacylglycerin- β -(2-methoxyphenyl)-äthers und ein neuer Weg zur *erythro*-Form des Guajacylglycerins werden beschrieben.

Neuere Untersuchungen¹ über die Struktur des Coniferenlignins haben gezeigt, dass ein erheblicher Anteil der Phenylpropaneinheiten am Aufbau von Guajacylglycerin- β -arylätherstrukturen beteiligt ist. Um das Verhalten solcher Strukturen beim Abbau des Lignins im sauren und alkalischen Milieu kennenzulernen, sind in den vergangenen Jahren zahlreiche Versuche mit entsprechenden Modellsubstanzen, insbesondere mit dem Guajacylglycerin- β -(2-methoxyphenyl)-äther (I),* durchgeführt worden (siehe z.B. Lit. 1a,b,e, 2-4).

Diese Verbindung wurde von Adler und Eriksoo⁵ sowie von Kratzl *et al.*⁶ als farbloses, zähes Öl erhalten, das mit Ac₂O-Pyridin zum grössten Teil ein kristallisiertes Triacetat und mit Diazomethan die kristallisierte Form⁷ des 3,4-Dimethoxyphenyl-glycerin- β -(2-methoxyphenyl)-äthers (III)⁸ lieferte. Gierer⁷ erkannte die letztgenannte Verbindung als die *erythro*-Form und zeigte ferner, dass das von den oben genannten Autoren erhaltene Produkt (I) ein

* Als „Guajacyl“-rest wird in der vorliegenden Arbeit, wie in der Ligninchemie gebräuchlich, der 3-Methoxy-4-hydroxyphenyl-rest bezeichnet. In früheren Arbeiten findet man für I meistens die Bezeichnung Guajacylglycerin- β -guaiacyläther.



Gemisch der *threo*- und *erythro*-Form ist, in welchem die letztere überwiegt. Im folgenden sei eine neue Synthese von I beschrieben, welche die Reindarstellung der beiden diastereomeren D,L-Paare* in kristallisierter Form erlaubt.

In Anlehnung an die Darstellung des 3,4-Dimethoxyphenyl-glycerin- β -(2-methoxyphenyl)-äthers (III) nach Pearl und Gratzl⁹ geht die Synthese vom Benzylvanilloylessigester¹⁰ (IV) aus, der sich durch Seitenkettenbromierung in den Bromester V überführen lässt. Durch Umsetzung von V mit Kaliumguajakolat in Dimethylformamid wurde die β -Arylätherbindung hergestellt. Der α -(2-Methoxy-phenoxy)-benzylvanilloylessigester (VI) wurde der Hydrierung mit Pd/Aktivkohle als Katalysator unterworfen; hierbei entstand in überwiegender Menge die *erythro*-Form VIIa** des 2-(2-Methoxy-phenoxy)-3-guajacyl-3-hydroxy-propionsäureäthylesters. Aus der Mutterlauge konnte in geringer Menge die *threo*-Form VIIb als Hydrat isoliert werden; beide Formen sind kristallin (zur sterischen Zuordnung siehe unten). Sie wurden in die ebenfalls kristallisierten diastereomeren Diacetate VIIIa und VIIIb übergeführt; aus diesen wurden schliesslich durch Reduktion mit LiAlH₄ in THF die beiden diastereomeren Formen von I gewonnen.

Das aus VIIIa erhaltene Produkt vom Schmp. 90–92° gab das bereits bekannte Triacetat vom Schmp. 106–108°^{5,6} sowie bei der Methylierung mit Diazomethan den kristallinen 3,4-Dimethoxyphenyl-glycerin- β -(2-methoxyphenyl)-äther (IIIa, Schmp. 98–99°), dem von Gierer⁷ die *erythro*-Konfiguration zugeteilt worden war. Es ist somit die *erythro*-Verbindung Ia. Die Reduktion von VIIIb führte zur *threo*-Form Ib vom Schmp. 119–120°;

* In der Folge wird die Bezeichnung D,L- weggelassen, da es sich durchwegs um Racemate handelt.

** Die Verbindungen der *erythro*-Reihe werden durchgehend mit a, die der *threo*-Reihe mit b bezeichnet.

sie gab ein Triacetat vom Schmp. 79–80° und wurde von Diazomethan in den öligen *threo*-3,4-Dimethoxyphenyl-glycerin- β -(2-methoxyphenyl)-äther IIIb (Diacetat, Schmp. 96°)⁷ übergeführt.

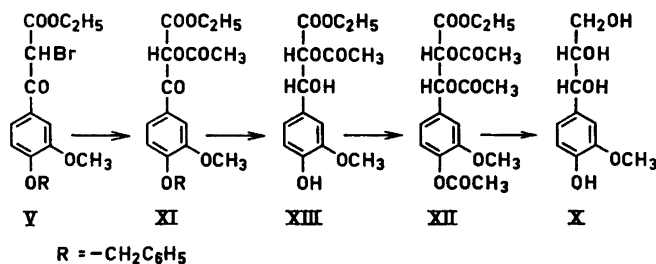
Mit der sterischen Zuordnung der beiden Formen von I ist auch die oben für die Diastereomeren der Vorstufen VII und VIII angegebene Zuordnung festgelegt. Sie wurde bestätigt durch Methylierung von VIIa und VIIb zu IXa und IXb (s. exp. Teil), Acetylierung (nur bei IXa) und LiAlH₄-Reduktion zu den bekannten⁷ diastereomeren 3,4-Dimethoxyphenyl-Verbindungen IIIa und IIIb. Da Säuren die reversible Epimerisierung der benzylalkoholischen Carbinolgruppe verursachen, muss bei der Aufarbeitung der LiAlH₄-Reduktionsgemische das Durchlaufen einer sauren Stufe vermieden werden.^{11b}

Wie an zwei im experimentellen Teil (S. 1041) angegebenen Beispielen gezeigt wird, lassen sich durch Variation des bei der Synthese von VI verwendeten Phenolates analoge Verbindungen mit verschiedenen Substituenten in der ätherartig gebundenen Arylgruppe darstellen.

Zur Darstellung des Guajacylglycerins (X)

Durch die Isolierung des *threo*-Guajacylglycerins* aus dem Kernholz von *Pinus resinosa*¹² sowie, auch in Form zweier isomerer Glucoside, aus den Nadeln von *Pinus silvestris*¹³ hat diese Verbindung erneutes Interesse gewonnen. Neuerdings wurde 3,5-Dimethoxy-4-hydroxyphenyl-glycerin⁹ unter den Produkten der milden Hydrolyse des Buchenholzes aufgefunden.¹⁴

Zur *erythro*-Form^{7,11} des Guajacylglycerins^{15,5} führt über den α -Brombenzylvanilloylester (V) ein mit der vorangehend beschriebenen Synthese analoger Weg. Bei dieser Synthese wurde der Bromsubstituent mit Kaliumacetat gegen die Acetoxygruppe ausgetauscht. Nach Hydrogenolyse des gebildeten Acetats XI und darauffolgender vollständiger Acetylierung wurde der *erythro*-2,3-Diacetoxy-3-acetylguajacyl-propionsäureäthylester (XIIa) erhalten, welcher wie der auf andere Weise von Adler und Yllner¹⁵ dargestellte Methyl ester mittels LiAlH₄ zum kristallisierten *erythro*-Guajacylglycerin (Xa) reduziert wurde. Durch Epimerisierung mit verdünnter Säure lässt sich die *erythro*-Form Xa teilweise in die *threo*-Form überführen.^{11b}



* Das bisher nur als Öl bekannte *threo*-Guajacylglycerin konnte im Göteborger Laboratorium (H. Halvarson) in Kristallen vom Schmp. 132.5–134° (Essigester) erhalten werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

α -Brom-benzylvanilloylessigester (V). Eine Lösung von 109 g Benzylvanilloylessigester (IV)¹⁰ in 500 ml trockenem CHCl_3 wird tropfenweise mit einer Lösung von 17,4 ml Brom in 100 ml CHCl_3 versetzt. Im Laufe der Bromierung werden ca. 75 g gefälltes CaCO_3 zugegeben. Nach Aufarbeitung und einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man V als kristallines, weisses Pulver in ca. 80 % Ausbeute. Zersetzungspunkt je nach Reinheit 75–90°. (Gef.: C 56,09; H 4,76. Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Br}$ (407,27): C 56,06; H 4,70).

α -(2-Methoxy-phenoxy)-benzylvanilloylessigester (VI). Zu 60 g Kaliumguajakolat in 250 ml DMF lässt man unter Umrühren 80,5 g V in 500 ml DMF im Laufe einer halben Stunde einlaufen. Nach einer weiteren halben Stunde wird das Lösungsmittel schonend vertrieben, das zurückbleibende braune Öl wird in Benzol aufgenommen und die Lösung dreimal mit 0,1 M NaOH und dann mit Wasser gewaschen. Der nach Abdestillieren des Benzols langsam kristallisierende Rückstand wird aus 500 ml Äthanol umgelöst. Schmp. 87–89°, manchmal auch 77–79°. Ausbeute an feinen weissen Nadeln 70 % der Theorie. (Gef.: C 69,33; H 5,92. Ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_7$ (450,40): C 69,39; H 5,82).

α -(2-Methoxy-4-propyl-phenoxy)-benzylvanilloylessigester. 6 g V und 5 g des Natriumsalzes von Dihydroeugenol werden, wie vorangehend beschrieben, in DMF umgesetzt. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man weisse Nadeln, die in zwei Modifikationen vom Schmp. 77–79° und 103–106° kristallisieren. (Gef.: C 70,73; H 6,26. Ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_7$ (429,56): C 70,72; H 6,54).

α -(2-Methoxy-4-formyl-phenoxy)-benzylvanilloylessigester. 5 g V und 4,2 g Natriumvanillat werden wie oben umgesetzt. Man erhält schwach gelbe Kristalle (4 g), die bei 118–120° schmelzen. (Gef.: C 67,77; H 5,52. Ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_8$ (478,50): C 67,77; H 5,47).

2-(2-Methoxy-phenoxy)-3-hydroxy-3-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-propionsäureäthylester (VII). Eine Suspension von 10 g VI in 150 ml abs. Äthanol wird nach Zusatz von 1 g Pd/Aktivkohle bei Normaldruck hydriert. Die filtrierte Lösung wird eingeeengt und mit Wasser versetzt; im Kühlschränk kristallisiert die Hauptmenge der erythro-Form VIIa aus. Durch weiteres Einengen kann die Ausbeute verbessert werden. Nach Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel erhält man ca. 75 % d. Th. an VIIa in Form weisser Nadeln vom Schmp. 137–139°. (Gef.: C 62,94; H 6,20. Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_7$ (362,39): C 62,97; H 6,12).

Die threo-Form VIIb wird durch weiteres Einengen der Mutterlauge und Verdünnen mit Wasser als kristallisiertes Hydrat erhalten, das langsam an der Luft, schneller im Exsiccator Wasser verliert und sich in ein farbloses Harz umwandelt. Ausbeute ca. 10 % d. Th. (Gef.: C 62,83; H 6,32. Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_7$ (362,39): C 62,97; H 6,12).

erythro-2-(2-Methoxy-phenoxy)-3-acetoxy-3-(3-methoxy-4-acetoxyphenyl)-propionsäureäthylester (VIIa). Die Lösung von VIIa in einem Gemisch aus gleichen Teilen Essigsäureanhydrid und Pyridin wird über Nacht stehen gelassen. Farblose Kristalle aus Alkohol, die bei 106° schmelzen. Sp. 185–190° bei 0,005 mm Hg. (Gef.: C 62,05; H 5,92. Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_9$ (446,46): C 61,88; H 5,87).

threo-2-(2-Methoxy-phenoxy)-3-acetoxy-3-(3-methoxy-4-acetoxyphenyl)-propionsäureäthylester (VIIb). Substanz VIIb wird wie voranstehend beschrieben acetyliert. Kurze, farblose Stäbchen aus Äthanol, Schmp. 98–100°. (Gef.: C 61,84; H 5,89. Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_9$ (446,46): C 61,88; H 5,87).

erythro-Guajacylglycerin- β -(2-methoxyphenyl)-äther (Ia). Die Lösung von 6 g VIIa, gelöst in 100 ml abs. THF, wird tropfenweise zu einer Lösung von 3 g LiAlH_4 in 200 ml THF bei 50° unter Umrühren gegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann 6 Stunden bei der gleichen Temperatur gerührt; nach Abkühlen auf 0° werden 7 ml Wasser in 50 ml THF zugepumpt. Dann wird Trockeneis in kleinen Portionen eingetragen, der Niederschlag abgesaugt und mit Äthylacetat gut gewaschen. Das Filtrat wird schonend zur Trockene gebracht, der Rückstand in Essigester aufgenommen und die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen der Lösung bleibt ein farbloses, sehr zähes Öl zurück, das im Laufe einer Woche durchkristallisiert. Ausbeute 3,8 g, Schmp. 82–86°; nach zweimaliger Umkristallisation aus Essigester erhält man kurze, farblose Nadeln, die bei 90–92° schmelzen. (Gef.: C 63,88; H 6,35; OCH_3 19,24. Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (320,35): C 63,74; H 6,29; OCH_3 19,37).

Die erythro-Form kann auch durch Reduktion von VI mit LiAlH_4 und darauffolgende katalytische Hydrogenolyse der Benzylgruppe dargestellt werden. Die Reduktion der Carbonylgruppe mit LiAlH_4 führt ebenso wie die katalytische Hydrierung in überwiegen-

dem Masse zum Diol der *erythro*-Reihe. Allerdings ist es bei dieser Darstellungsmethode notwendig, Ia über das Triacetat zu reinigen und dieses nochmals mit Lithiumaluminiumhydrid zu reduzieren.

threo-Guajacylglycerin-β-(2-methoxyphenyl)-äther (Ib). Die Verbindung VIIIb wird nach dem bei der Darstellung von Ia angegebenen Verfahren reduziert. Aus 2,6 g VIIIb werden 1,7 g Ib, d. s. 93 % der Theorie erhalten. Das farblose Öl ist nach wenigen Tagen vollkommen kristallisiert; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester-Hexan schmilzt die Substanz bei 119–120°. (Gef.: C 63,41; H 6,44; OCH₃ 19,25. Ber. für C₁₇H₂₀O₆ (320,35): C 63,74; H 6,29; OCH₃ 19,37).

Das Triacetat von Ib wird durch Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur in farblosen, linsenförmigen Kristalldrusen (Essigester-Hexan) vom Schmp. 79–80° erhalten. (Gef.: C 61,62; H 5,89; OCH₃ 14,26. Ber. für C₂₃H₂₆O₉ (446,46): C 61,88; H 5,87; OCH₃ 13,90).

erythro-2-(2-Methoxy-phenoxy)-3-hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäureäthylester (IXa). Die Lösung von 2,0 g VIIa in 30 ml Methanol-Dioxan 1:1 wird mit einem Überschuss von Diazomethan in Äther versetzt und über Nacht bei + 4° im Dunkeln aufbewahrt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in Äther aufgenommen und die Lösung mehrmals mit 2 % KOH ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Zusatz von Hexan kristallisiert die Verbindung in farblosen kleinen Nadeln vom Schmp. 101–102°. (Gef.: C 63,82; H 6,49; OCH₃ 32,85. Ber. für C₂₀H₂₄O₇ (376,41): C 63,82; H 6,43; OCH₃ 32,98).

Das Acetat von IXa (Pyridin-Essigsäureanhydrid) konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. (Gef.: C 62,77; H 6,37; OCH₃ 29,44. Ber. für C₂₂H₂₆O₈ (418,45): C 63,15; H 6,26; OCH₃ 29,67).

threo-2-(2-Methoxy-phenoxy)-3-hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäureäthylester (IXb). Die Methylierung von VIIb mit Diazomethan erfolgt wie im voranstehenden Versuch. Aus Essigester-Hexan weisse Kristalle in kugelförmigen Drusen vom Schmp. 99–101°. (Gef.: C 63,79; H 6,57. Ber. für C₂₀H₂₄O₇ (376,41): C 63,82; H 6,43).

erythro-3,4-Dimethoxyphenyl-glycerin-β-(2-methoxyphenyl)-äther (IIIa). a) Durch Methylierung von Ia mit Diazomethan: Es wird wie bei der Darstellung von IXa verfahren. Nach Aufarbeitung wird IIIa aus Äther umkristallisiert. Weisse Kristalle vom Schmp. 98–99° (Lit.⁷ 97,5–98,5°), Ausbeute 75 % der Theorie.

b) Durch Reduktion des Acetates von IXa: Das Reduktionsverfahren ist das gleiche wie bei der Darstellung von Ia. IIIa wird in ausgezeichneter Ausbeute erhalten.

threo-3,4-Dimethoxyphenyl-glycerin-β-(2-methoxyphenyl)-äther (IIIb). a) Methylierung von Ib mit Diazomethan: Das Reaktionsprodukt ist ein farbloses Öl, das in Übereinstimmung mit der Lit.⁷ nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Mit Ac₂O-Pyridin entstand das kristalline Diacetat vom Schmp. 96° (Lit.⁷ 96–97°).

b) Durch Reduktion von IXb: Bei der Reduktion mit LiAlH₄ in THF wurde aus IXb die ölige Form IIIb ebenfalls in guter Ausbeute gebildet.

α-Acetoxy-benzylvanilloylessigester (XI). Zur Lösung von 1 g V in 10 ml DMF werden 2 g trockenes Kaliumacetat gegeben und die Mischung wird eine Stunde bei 55° gerührt. Dann wird in Wasser gegossen, mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Phase mehrmals mit Wasser ausgezogen. Das nach Abdestillieren des Äthers verbleibende gelbbraun gefärbte Öl wird im Kugelrohr destilliert, Sp. 185–188°/0,01 mm Hg. Schwach gelbes, zähes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Ausbeute 0,61 g. (Gef.: C 65,19; H 5,69. Ber. für C₂₁H₂₂O₇ (386,41): C 65,28; H 5,74).

2-Acetoxy-3-hydroxy-3-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-propionsäureäthylester (XIII). 402 mg XI werden in 50 ml Äthanol unter Zusatz von 0,1 g Pd/Aktivkohle hydriert. Das nach Einengen der äthanolischen Lösung zurückbleibende farblose Öl (307 mg) ist ein Gemisch der *threo*- und *erythro*-Form. (Gef.: C 56,44; H 6,22. Ber. für C₁₄H₁₈O₇ (228,29): C 56,37; H 6,08).

erythro-2,3-Diacetoxy-3-(3-methoxy-4-acetoxyphenyl)-propionsäureäthylester (XIIa). Die Lösung von 250 mg XIII in einem Gemisch von 1 ml Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid wird nach 3-tägigem Stehen mit Methanol versetzt und im Vakuum zur Trockene gebracht. Der ölige Rückstand geht bei der Destillation im Kugelrohr bei 145–150°/0,007 mm Hg fast vollständig über. Aus Äther-Petroläther kristallisieren 225 mg XIIa in unregelmässigen Würfeln, die nach nochmaliger Umkristallisation bei 110,5–111,5° schmelzen. (Gef.: C 56,58; H 5,93. Ber. für C₁₈H₂₂O₉ (382,38): C 56,54; H 5,80).

Dem NMR-Spektrum des nach Einengen der Mutterlauge erhaltenen farblosen Öles kann entnommen werden (vergl. Lit.¹⁶), dass dieses zu ca. 40 % aus der *threo*-Form besteht, die aber daraus noch nicht in reiner Form isoliert werden konnte.

erythro-Guajacylglycerin (Xa). Der Ester XIIa wurde nach der Vorschrift von Adler und Gustafsson^{11b} mit LiAlH_4 zu Xa reduziert. Nach Umkristallisation aus mit Wasser gesättigtem Essigester Schmp. 83–84°, wie von den genannten Autoren angegeben.

Für freundliche Anteilnahme an dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. E. Adler, Göteborg, und Herrn Prof. Dr. K. Kratzl, Wien. Herrn Civiling. B. Johansson und Herrn Civiling. B. Carlsson sind wir für die Ausführung einiger Versuche zu Dank verpflichtet.

Die Elementaranalysen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. J. Zak am Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Ein Teil dieser Arbeit wurde durch finanzielle Unterstützung durch die West Virginia Pulp and Paper Company gefördert, wofür wir an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen möchten.

LITERATUR

1. a) Adler, E. *Actes du Symp. Intern. de Grenoble*, Impr. Réunies de Chambéry, Juli 1964, Seite 73 ff.
b) Adler, E. *Paper and Timber* **43** (1961) 634.
c) Freudenberg, K. *Actes du Symp. Intern. de Grenoble*, Impr. Réunies de Chambéry, Juli 1964, Seite 39 ff.
d) Freudenberg, K. *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* **20** (1962) 41.
e) Kratzl, K. und Risnyovsky, E. *Actes du Symp. Intern. de Grenoble*, Impr. Réunies de Chambéry, Juli 1964, Seite 151 ff.
f) Lundquist, K. *Acta Chem. Scand.* **16** (1962) 2203; **18** (1964) 1316.
g) Nimz, H. *Chem. Ber.* **98** (1965) 533.
2. Gierer, J. und Smedman, Å. *Acta Chem. Scand.* **19** (1965) 1103.
3. Adler, E., Falkehag, I., Marton, J. und Halvarson, H. *Acta Chem. Scand.* **18** (1964) 1313.
4. Enkvist, T., Ashorn, Th. und Hästbacka, K. *Paper and Timber* **44** (1962) 395.
5. Adler, E. und Eriksoo, E. *Acta Chem. Scand.* **9** (1955) 341.
6. Kratzl, K., Kisser, W., Gratzl, J. und Silbernagel, H. *Monatsh.* **90** (1959) 771.
7. Gierer, J. und Norén, I. *Acta Chem. Scand.* **16** (1962) 1976.
8. Adler, E., Lindgren, B. O. und Saedén, U. *Svensk Papperstid.* **55** (1952) 245.
9. Pearl, I. A. und Gratzl, J. *J. Org. Chem.* **27** (1962) 2111.
10. Kratzl, K. und Miksche, G. E. *Monatsh.* **94** (1963) 435.
11. a) Adler, E. und Marton, J. *Acta Chem. Scand.* **15** (1961) 357.
b) Adler, E. und Gustafsson, B. *Acta Chem. Scand.* **17** (1963) 27.
12. von Rudloff, E. *Chem. Ind. (London)* **1965** 180.
13. Theander, O. *Acta Chem. Scand.* **19** (1965) 1792.
14. Nimz, H. *Chem. Ber.* **98** (1965) 3153.
15. Adler, E. und Ylner, S. *Acta Chem. Scand.* **7** (1953) 570.
16. Barbieux, M. und Martin, R. H. *Tetrahedron Letters* No. 33, **1965** 2919.

Eingegangen am 20. Dezember 1965.