

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

II*. Der stereochemische Verlauf

JOSEF GIERER und ISA NORÉN

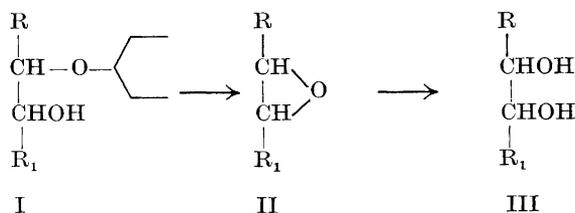
Die Holzchemische Abteilung des Schwedischen Holzforschungsinstituts, Stockholm, Schweden

The stereochemical aspects of the alkaline splitting of β -hydroxy-alkyl-aryl ethers (type I) were studied by investigating the configurations of the β -guaiacyl ethers IV and VI, as well as of the resulting glycols VIII and X, respectively. The configurations of VI, VIII and X could be determined using paper electrophoretic methods, the configuration of IV by converting the two steric forms of VI into the corresponding forms of IV *via* the tosyl esters and the iodine compounds.

The steric relationships between the β -guaiacyl ethers (IV and VI) and the resulting glycols (VIII and X) are in accordance with the view that the alkaline cleavage of the β -hydroxy-alkyl-aryl ether bonds mainly proceeds *via* an α,β -epoxide by a twofold inversion of the configuration.

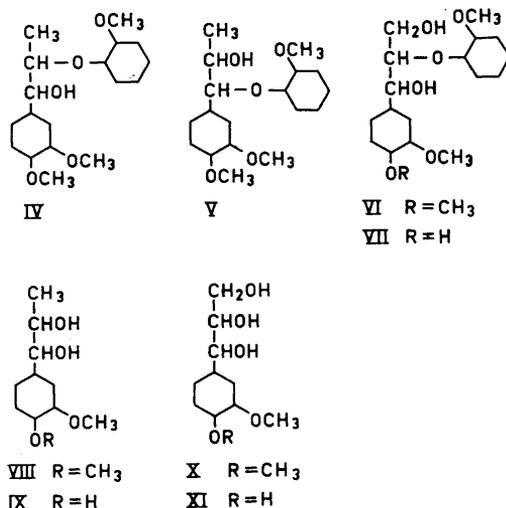
The steric configurations of the phenolic substances VII, IX and XI were determined as well and their steric relationships to VI, VIII and X, respectively, were established by converting VII into VI, IX into VIII and XI into X by methylation with diazomethane.

In vorangegangenen Untersuchungen^{1,2} wurde gezeigt, dass β -Hydroxy-alkyl-arylther (I) durch Alkali über die Zwischenstufe der entsprechenden Epoxyde (II) zu 1,2-Glykolen (III) gespalten werden:



Die vorliegende Arbeit behandelt den stereochemischen Verlauf dieser Reaktion bei Verbindungen vom Typus I, in denen sowohl R, als auch R₁ ungleich H ist, die demnach in zwei stereoisomeren Racemformen vorliegen können. Da so-

* Teil I, siehe Ref.¹



wohl Schliessung, als auch Öffnung des Epoxydringes im allgemeinen unter Inversion der Konfiguration erfolgt^{3,4}, ist zu erwarten, dass die alkalische Spaltung der β -Hydroxy-alkyl-aryläther über die Epoxyde entgegengesetzter Konfiguration zu den 1,2-Glykolen gleicher Konfiguration (wie die Ausgangssubstanzen) verläuft. Eine derartige zweifache Walden'sche Umkehrung wurde vor kurzem bei der unter schonenden Bedingungen durchgeführten Umwandlung von Ephedrinen über die 1-Phenyl-2-methyl-äthylenoxyde in die entsprechenden 1,2-Dihydroxy-phenylpropane durch Isolierung der Zwischen- und Endprodukte eindeutig nachgewiesen⁵.

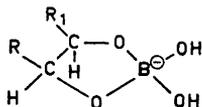
Die alkalische Spaltung von β -Hydroxy-alkyl-aryläthern (I) erfordert jedoch so drastische Reaktionsbedingungen, dass eine Isolierung der reaktionsfähigen Epoxydzwischenstufen (II) unmöglich ist. Der angenommene Verlauf kann jedoch auch ohne eine solche Isolierung durch Bestimmung der Konfigurationen der Ausgangs- (I) und der Endprodukte (III), sowie durch Untersuchung der sterischen Zusammenhänge überprüft werden. Im Folgenden wird dies am Beispiel der beiden Guajacyläther IV und VI und der daraus entstehenden Glykole VIII bzw. X zu zeigen versucht. Ausserdem werden die Konfigurationen der verschiedenen Formen der phenolischen Verbindungen VII, IX und XI bestimmt.

Bei der Ermittlung dieser bisher unbekanntenen Konfigurationen* kann mit Vorteil die Tatsache ausgenutzt werden, dass die genannten Verbindungen als 1,2-Diole (VIII und IX), als 1,3-Diole (VI und VII), bzw. als 1,2,3-Triole (X und XI) mit Borat Komplexe bilden, deren Stabilität stark von der räumlichen Anordnung der Substituenten abhängig ist. Im Hochspannungsfeld wandern die Boratkomplexe der beiden sterischen Formen dieser Di- und

* Die Konfigurationen der beiden Formen von VIII ("α- und β-Form", siehe unten), der bei 83–84° schmelzenden Form von XI, sowie der bei 109.5–110° schmelzenden Form von X wurden vor kurzem auch auf andere Weise⁶ festgelegt (siehe Ref.⁷, Fussnote auf Seite 360). Die Ergebnisse stimmen mit unseren auf papierelektrophoretischem Weg gewonnenen Resultaten überein.

Triole mit deutlich verschiedener Geschwindigkeit und können daher durch Papierelektrophorese bequem voneinander getrennt werden ⁸. Die Konfiguration der beiden Formen der Verbindung IV wurde indirekt durch Überführung der Erythro- und der Threoform von VI in die entsprechenden Formen von IV bestimmt (siehe S. 1981).

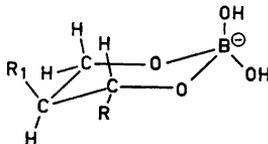
1,2-Diole (III) bilden mit Borat einen (ebenen) 5-Ring. Der Komplex der Erythroform enthält die beiden Substituenten R und R₁ auf der gleichen



Seite der Ringebene in unmittelbarer Nachbarschaft zueinander und ist daher weniger stabil als der Komplex der Threoform ⁹. Papierelektrophoretische Untersuchungen mit stereoisomeren 1,2-Diolen ^{10,8} ergaben in Übereinstimmung hiermit, dass die Erythroformen langsamer wandern als die entsprechenden Threoformen, sofern andere auf die Komplexbildung einwirkende Faktoren ausgeschlossen werden können. Die Substituenten R und R₁ beeinflussen zwar die Wanderungsgeschwindigkeit derartiger Boratkomplexe, kehren jedoch in keinem der bisher untersuchten Fälle diese Reihenfolge um (siehe Tabelle 2).

Noch deutlicher zeigt sich das unterschiedliche Verhalten der Komplexe der Erythro- und Threoformen von 1,2-Diolen im Hochspannungsfeld, wenn auf pH 6.5 neutralisierte, sulfonierte Phenylborsäure anstelle von Borat als Komplexbildner verwendet wird ¹¹. Unter diesen Bedingungen (siehe exp. Teil) wandern lediglich die Komplexe der Threoformen, während die der Erythroformen keine merkbare Mobilität zeigen. Die Zuordnung der verschiedenen Formen der 1,2-Diole VIII und IX und der 1,2,3-Triole X und XI zur Erythro- oder zur Threo-Konfiguration liess sich durch Anwendung dieser Variante der elektrophoretischen Methode bekräftigen (siehe die Tabellen 2 und 3).

1,3-Diole (z. B. VI und VII), hingegen, geben mit Borat einen 6-Ring und die sterischen Verhältnisse sind den bei Cyklohexanderivaten beobachteten analog. Der Komplex der Erythroform kann beide Substituenten (R und R₁)



in ungehinderter äquatorialer Position enthalten und stellt daher die energetisch begünstigte Form dar. In der Threoform, hingegen, muss einer der Substituenten achseal sein und damit ganz in der Nähe eines achsealen Wasserstoffatoms und einer Hydroxylgruppe zu liegen kommen. Bei den 1,3-Diolen (z. B. VI und VII) sind daher die Boratkomplexe der Erythroformen stabiler ⁹ und im Hochspannungsfeld beweglicher als die der Threoformen.

Bei den 1,2,3-Triolen X und XI ist Komplexbildung zwischen dem α - und β -, dem β - und γ - und schliesslich auch zwischen dem α - und γ -Kohlenstoffatom der Glycerinseitenkette möglich. Ein Vergleich der Mobilitäten der verschiedenen Formen der 1,2,3-Triole X und XI (siehe Tabelle 3) mit denen der verschiedenen Formen der beiden 1,2-Diole VIII und IX (siehe Tabelle 2) zeigt grosse Unterschiede bei den Erythroformen, während die Threoformen von VIII und X mit fast gleicher und die von IX und XI mit nicht allzu verschiedener Geschwindigkeit wandern. Die mehr als doppelt so grossen Wanderungsgeschwindigkeiten der Erythro-1,2,3-Triole X und XI im Vergleich zu den entsprechenden Erythro-1,2-Diolen VIII und IX sind vermutlich auf die Bildung stabiler 1,3- (= α, γ -) Komplexe der Triole mit Borat zurückzuführen, die, wie oben gezeigt, aus sterischen Gründen energetisch begünstigt sind.

Wendet man nun diese papierelektrophoretische Methode zur Bestimmung der Konfiguration der 1,2-Diole VIII und IX, der 1,2,3-Triole X und XI, sowie der 1,3-Diole VI und VII an, ergibt sich folgendes:

1. Konfiguration der Ausgangssubstanzen der alkalischen Spaltung (β -Hydroxy-alkyl-aryläther)

Von den drei untersuchten β -Hydroxy-alkyl-aryläthern IV—VI^{2,12} konnten die Konfigurationen der beiden Formen der Verbindung VI aufgrund ihrer 1,3-Diolnatur direkt papierelektrophoretisch bestimmt werden. Die kristallisierte Form (Schmp. 97,5—98,5°, Diacetat: Schmp. 59,5—60,5°, siehe experimenteller Teil) erwies sich als die Erythroform, die aus der Mutterlauge der kristallisierten Form von VI isolierte und über ihr kristallisiertes Diacetat (Schmp. 96—97°, siehe experimenteller Teil) gereinigte, ölige Form von VI als die Threoform (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. 1,3-Diole.

Substanz	R_m -Werte ^a in Borat pH 10,8	
Glycerin- β -guajacyläther	0,20	
α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin- β -guajacyläther (VI), Schmp. 97,5—98,5°	0,30	
α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin- β -guajacyläther (VI), Öl, über das Diacetat (Schmp. 96—97°) gereinigt	0,17	
α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin- β -guajacyläther (VI), aus dem α -(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-glycerin- β -guajacyläther (VII) durch Methylierung mit Diazomethan hergestellt; Gemisch beider stereoisomeren Formen	0,17	0,29
α -(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-glycerin- β -guajacyläther (VII); Gemisch beider stereoisomeren Formen	0,21	(Hauptmenge) 0,41 (Hauptmenge)

^a Siehe Fussnote S 1985.

Tabelle 2. 1,2-Diole.

Substanz	R_m -Werte in Borat pH 10,0		R_m -Werte in sulfonierter Phenylborsäure pH 6,5	
<i>erythro</i> -Butan-2,3-diol	0,14		0,0	
<i>threo</i> -Butan-2,3-diol	0,58		0,26	
Erythrit	0,83		0,12	
Threit	0,83		0,31	
Methyl-isoegenolglykol (VIII), "α-Form"	0,17		0,0	
Methyl-isoegenolglykol (VIII), "β-Form"	0,58		0,14	
Methyl-isoegenolglykol (VIII), hergestellt aus Veratroyl-acetyl durch Reduktion mit Natriumborhydrid, Gemisch beider stereoisomeren Formen	0,16 (4/5) ^a	0,58 (1/5)	0,0	0,14
Methyl-isoegenolglykol (VIII), hergestellt aus Methyl-isoegenolglykol-β-guajacyläther (IV, Schmp. 60–65°) durch Spaltung mit Alkali	0,15 (7/8)	0,58 (1/8)	0,0	0,13
Methyl-isoegenolglykol (VIII), hergestellt durch alkalische Spaltung von Methyl-isoegenolglykol-β-guajacyläther (IV), der aus α-(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin-β-guajacyläther (VI, Schmp. 97,5–98,5°) gewonnen worden war	0,16	0,58 (Spuren)	0,0	0,14
Methyl-isoegenolglykol (VIII), hergestellt aus Methyl-isoegenolglykol-β-guajacyläther (IV, Öl nach Entfernung des krist. Anteiles) durch Spaltung mit Alkali	0,16 (1/4)	0,57 (3/4)	0,0	0,13
Methyl-isoegenolglykol (VIII), hergestellt durch alkalische Spaltung von Methyl-isoegenolglykol-β-guajacyläther (IV), der aus öligem α-(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin-β-guajacyläther (VI) gewonnen worden war	0,58		0,14	
Methyl-isoegenolglykol (VIII), hergestellt aus Methyl-isoegenolglykol-α-guajacyläther (V, Schmp. 105–106°) durch Spaltung mit Alkali	0,16	0,58 (Spuren)	0,0	0,13
Methyl-isoegenolglykol (VIII), hergestellt aus Methyl-isoegenolglykol-α-guajacyläther (V, Öl nach Entfernung des krist. Anteiles) durch Spaltung mit Alkali	0,16 (2/3)	0,57 (1/3)	0,0	0,14
Glycerin-α-guajacyläther	0,33			

^a in Klammern abgeschätztes Mengenverhältnis.

α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin- α -methyläther aus α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin durch Methylierung mit methanolischer Salzsäure	0,34			
α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin- α -methyläther aus α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin- α -methyläther- β -guajacyläther durch Spaltung mit Alkali	0,33			
Isoeugenolglykol (IX), Gemisch beider stereoisomeren Formen	0,31 (1/2)	0,65 (1/2)	0,0	0,10

Die kristallisierte (= Erythro-) Form der Verbindung VI konnte durch selektive Veresterung der primären Hydroxylgruppe mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid — Pyridin, Austausch der Tosyloxygruppe gegen Jod und des Jods gegen Wasserstoff in die Erythroform der Verbindung IV übergeführt werden. Aus der öligen (= Threo-) Form der Verbindung VI wurde auf gleichem Weg die Threoform der Verbindung IV erhalten. Die beiden auf diese Weise hergestellten, sterisch reinen Formen der Verbindung IV wurden direkt der alkalischen Spaltung unterworfen (siehe unten).

Die Konfigurationen der beiden Formen der Verbindung V² konnten auf diese Weise nicht bestimmt werden. Das der Verbindung IV ähnliche Verhalten bei der alkalischen Spaltung (siehe unten) deutet darauf hin, dass die kristallisierte Form (Schmp. 105—106°²) die Erythro- und die ölige Form die Threokonfiguration besitzt.

Das bei der Synthese der phenolischen Verbindung VII^{13,14} anfallende Öl erwies sich als ein Gemisch aus beiden stereoisomeren Formen, in dem die Erythroform überwiegt. Durch Diazomethan-Methylierung wurde dieses Öl in ein Gemisch der beiden Formen von VI übergeführt, in dem, wie im Ausgangsgemisch, die Erythroform vorherrscht (siehe Tabelle 1).

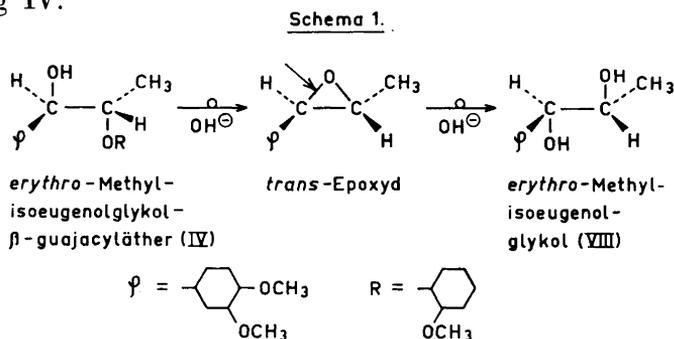
2. Konfiguration der Produkte der alkalischen Spaltung (Diöle und Triöle)

Unterwirft man die kristallisierte Form der Verbindung IV, die zwischen 60 und 65° unscharf schmilzt, den Bedingungen einer Alkalikochung (2-stündiges Erhitzen in 2 N Natronlauge auf 170°C), bildet sich durch Spaltung der β -Arylätherbindung neben Guajakol vorwiegend die Erythroform des Methyl-iseoeugenolglykols (VIII). Sie erwies sich sowohl aufgrund ihres Schmelzpunktes (124—126°, Mischprobe), als auch aufgrund ihrer Wanderungsgeschwindigkeit bei der Papierelektrophorese (siehe Tabelle 2) als ident mit der " α -Form" des Methyl-iseoeugenolglykols¹⁵, die, wie die " β -Form"¹⁵, auch durch Reduktion von Veratroyl-acetyl mit Natriumborhydrid leicht zugänglich war¹⁶. Die gleiche sterische Form des Methyl-iseoeugenolglykols (Erythroform) wurde isoliert und durch Schmelzpunkt (Mischprobe) identifiziert, wenn die aus der kristallisierten (= Erythro-) Form der Verbindung VI dargestellte Erythroform der Verbindung IV (siehe oben) alkalisch gespalten wurde. Die papierelektrophoretische Untersuchung des Rohproduktes (vor der Kristallisation) zeigte neben der Erythroform des Methyl-iseoeugenolgly-

kols nur Spuren der Threoform (siehe Tabelle 2). Die kristallisierte Form der Verbindung V (Schmp. 105–106°) gab bei der alkalischen Spaltung ebenfalls das *erythro*-Methyl-isoegenolglykol vom Schmelzpunkt 124–126°.

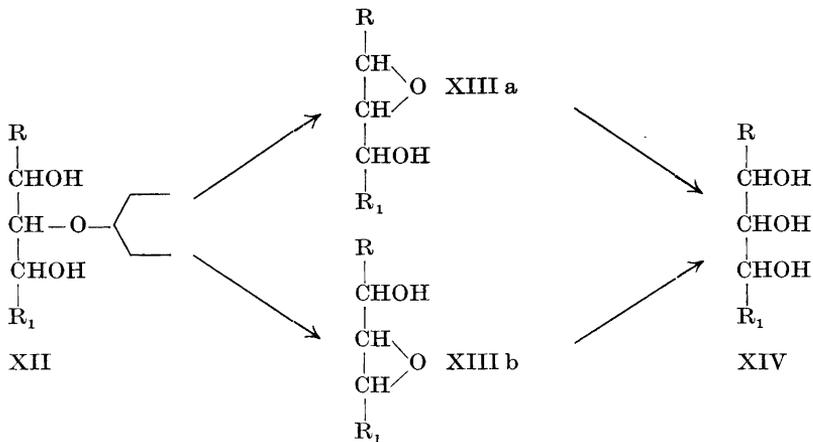
Behandelt man hingegen die nach der Entfernung der kristallisierenden Anteile der Verbindungen IV und V zurückbleibenden Öle unter den gleichen Bedingungen mit Alkali, werden Gemische aus der Erythro- und aus der Threoform des Methyl-isoegenolglykols (VIII) erhalten (siehe Tabelle 2). Die Threoform wurde ident mit der "β-Form"¹⁵ vom Schmelzpunkt 80–80,5° befunden, die auch bei der Reduktion von Veratroyl-acetyl mit Natriumborhydrid (neben der Erythroform, siehe oben) erhalten wurde. Geht man von der reinen Threoform der Verbindung IV aus, welche aus der Threoform der Verbindung VI auf oben angegebenem Weg zugänglich ist, kann aus dem Reaktionsgemisch elektrophoretisch reines *threo*-Methyl-isoegenolglykol isoliert werden.

Die bevorzugte (— wenn nicht ausschliessliche —) Bildung einer bestimmten sterischen Form des Methyl-isoegenolglykols (VIII) aus der sterisch entsprechenden Form seines β-Guajacyläthers (IV) steht demnach in Übereinstimmung mit der eingangs erwähnten Annahme, wonach die alkalische Spaltung von Arylätherbindungen mit einer benachbarten alkoholischen Hydroxylgruppe (Typus I) unter zweifacher Inversion der Konfiguration über die Zwischenstufe der entsprechenden Epoxyde verläuft. Schema 1 zeigt den stereochemischen Verlauf der alkalischen Spaltung für die Erythroform der Verbindung IV:

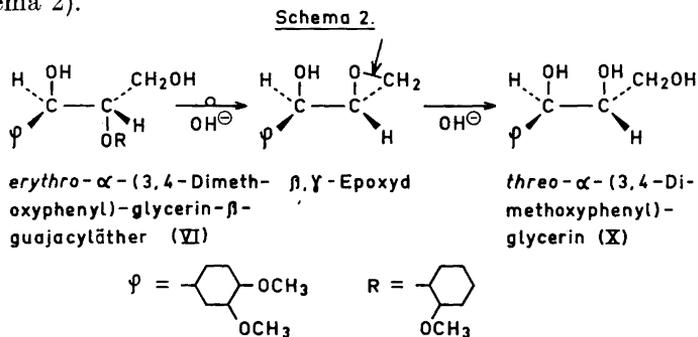


Das bei der Herstellung der phenolischen Verbindung IX¹⁶ erhaltene Öl erwies sich als ein Gemisch beider Stereoisomerer, in dem die Erythroform überwiegt. Durch Diazomethan-Methylierung wird dieses Öl in ein Gemisch der beiden Formen der Verbindung X übergeführt, in dem, wie im Ausgangsgemisch, die Erythroform dominiert (siehe Tab. 1).

Etwas weniger übersichtlich wird der stereochemische Verlauf der alkalischen Spaltung von Aryl-alkylätherbindungen, wenn an beide der Arylätherbindung benachbarte Kohlenstoffatome des Alkylrestes je eine Hydroxylgruppe gebunden ist (XII). Wenn R verschieden von R₁ ist, muss mit der Bildung zweier strukturisomerer Epoxyde (XIIIa und XIIIb) gerechnet werden, die, je nach der Konfiguration des Ausgangsmaterials, entweder die *cis*-, oder die *trans*-Konfiguration besitzen und im weiteren Verlauf der alkalischen Spaltung die verschiedenen sterischen Formen des Triols XIV liefern:



Im Falle der Substanz VI kommt zur Epoxydbildung zwischen dem α - und dem β -Kohlenstoffatom (siehe Schema 1, CH_3 ist durch CH_2OH zu ersetzen) auch noch die Möglichkeit der Epoxydbildung zwischen dem β - und dem γ -Kohlenstoffatom der Seitenkette. Da in Bezug auf die Konfigurationen an den beiden asymmetrischen Kohlenstoffatomen in α - und β -Stellung wohl die Schliessung des β,γ -Epoxydringes, nicht aber dessen alkalische Aufspaltung am terminalen Kohlenstoffatom ^{4,17} eine Inversion zur Folge hat, ist bei ausschliesslicher Annahme dieses Reaktionsverlaufes aus einer bestimmten sterischen Form der Verbindung VI ein α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin (X) zu erwarten, das die dem Ausgangsmaterial (VI) entgegengesetzte Konfiguration besitzt (siehe Schema 2).



Die intermediäre Bildung eines β,γ -Epoxyds ist bei der alkalischen Spaltung eines Derivates der Verbindung VI anzunehmen, in dem die Epoxydbildung zwischen dem α - und dem β -Kohlenstoffatom durch selektive Methylierung der Hydroxylgruppe in α -Stellung blockiert ist. Das hierbei gebildete Glykol zeigt bei der Papierelektrophorese die gleiche Mobilität wie der α -Methyläther des α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerins (siehe Tabelle 2). Der α,γ -Dimethyläther der Verbindung VI, bei dem beide Möglichkeiten der Epoxydbildung aufgehoben sind, ist hingegen, wie gezeigt werden konnte ², weitgehend alkalistabil.

Tabelle 3. 1,2,3-Triole.

Substanz	R_m -Werte in Borat pH 10,0		R_m -Werte in sulfonierter Phenylborsäure pH 6,5	
	Glycerin	0,60		0,0
α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin (X, Schmp. 91–92°), hergestellt aus α -(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-glycerin (XI, Schmp. 83–84°) durch Methylierung mit Diazomethan	0,48		0,0	
α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin (X, Schmp. 109,5–110°)	0,61		0,19	
α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin (X), hergestellt aus α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin- β -guajacyläther (VI, Schmp. 97,5–98,5°) durch Spaltung mit Alkali	0,48	0,60 (Spuren)	0,0	0,19
α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin (X), hergestellt aus α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin- β -guajacyläther (VI, Öl, über Diacetat gereinigt) durch Spaltung mit Alkali	0,48 (1/4)	0,61 (3/4)	0,0	0,18
α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin (X, Schmp. 110–111°), hergestellt aus α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin- β -guajacyläther (VI, Öl, über Diacetat gereinigt) durch Spaltung mit Alkali	0,61		0,18	
α -(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-glycerin (XI, Schmp. 83–84°)	0,71		0,0	
α -(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-glycerin (XI, aus der Mutterlauge der Kristalle vom Schmp. 83–84°)	0,71	0,83 (Hauptm.)	0,0	0,11

Die kristallisierte (= Erythro-) Form der Verbindung VI gibt bei der alkalischen Spaltung fast ausschliesslich die Erythroform des α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerins (X); nur Spuren der Threoform von X können papierelektrophoretisch im Reaktionsgemisch nachgewiesen werden. Durch Diazomethan-Methylierung der kristallisierten Form des α -(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-glycerins (XI, Schmp. 83–84°¹³) wurde kristallisiertes *erythro*- α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin vom Schmelzpunkt 91–92° erhalten.

Die ölige (= Threo-) Form der Verbindung VI liefert bei der Behandlung mit Alkali ein Gemisch, das zu ungefähr 3/4 aus der Threo- und 1/4 aus der Erythroform der Verbindung X besteht. Das *threo*- α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin konnte aus dem Reaktionsgemisch in kristallisierter Form isoliert und durch Schmelzpunktsbestimmung (109,5–110°, Mischprobe), sowie Papierelektrophorese (siehe Tabelle 2) mit der synthetisch dargestellten¹⁸, kristallisierten Verbindung X identifiziert werden².

Der Umstand, dass eine bestimmte sterische Form des β -Aryläthers VI bei der alkalischen Spaltung der β -Arylätherbindung vorwiegend die gleiche

sterische Form des zugrundeliegenden Glycerinderivates X ergibt, lässt darauf schliessen, dass die Reaktion auch in diesem Falle vorzugsweise über das α,β -Epoxyd (1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methylol-äthylenoxyd) unter zweifacher Walden'scher Umkehrung verläuft (siehe Schema 1, CH_2OH anstatt CH_3).

Die kristallisierte Form des α -(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-glycerins (XI, Schmp. $83-84^\circ$ ¹³) erwies sich bei der Papierelektrophorese als die Erythroform und gab, wie bereits erwähnt, bei der Methylierung mit Diazomethan die Erythroform des α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerins (X, Schmp. $91-92^\circ$). Aus den Mutterlaugen der kristallisierten Verbindung XI wurde ein Öl isoliert, das vorwiegend die Threoform der Verbindung XI enthielt.

Die R_M -Werte * der erwähnten 1,3- und 1,2-Diole, sowie der 1,2,3-Triole sind in den Tabellen 1—3 zusammengestellt.

EXPERIMENTELLER TEIL

S u b s t a n z e n

Bei der Darstellung der Substanzen IV—VI nach Ref.² bzw. Ref.¹² wurden zunächst farblose, bzw. schwach gelbliche Öle erhalten, die jedoch beim Umlösen aus Äthanol-Wasser (IV), bzw. beim Digerieren in Äther (V und VI) teilweise kristallisierten. Die kristallisierten Anteile wurden abgetrennt, sorgfältig gewaschen und aus Äthanol-Wasser (IV)², Äthanol (V)², bzw. aus Benzol (VI) umkristallisiert. Die kristallisierten Formen von IV und V wurden bereits näher beschrieben². Acetylierung mit Essigsäureanhydrid-Pyridin gab nicht kristallisierende Monoacetate. Kristallisierter α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin- β -guajacyläther (VI) schmolz bei $97,5-98,5^\circ$ (Gef. C 64,68; H 6,62; O 28,83; OCH_3 27,56. Ber. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (334,2): C 64,69; H 6,58; O 28,72; OCH_3 27,84). Acetylierung mit Essigsäureanhydrid-Pyridin lieferte ein kristallisiertes Diacetat mit einem Schmp. von $59,5-60,5^\circ$ (Gef. C 63,35; H 6,20; O 30,60; OCH_3 22,00; CH_3CO 20,26. Ber. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_8$ (418,3): C 63,18; H 6,22; O 30,60; OCH_3 22,05; CH_3CO 20,57).

Die in den Mutterlaugen und Waschflüssigkeiten der kristallisierten Verbindungen IV—VI enthaltenen Öle stellen Gemische der beiden stereoisomeren Formen von IV—VI dar. Das nach Entfernung der kristallisierten Form der Verbindung VI zurückbleibende Öl gab bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid-Pyridin ein kristallisiertes Diacetat, das, nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei $96-97^\circ$ schmolz. Die Mischung mit dem Diacetat aus der kristallisierten Form von VI (Schmp. $59,5-60,5^\circ$, siehe oben) schmolz unscharf zwischen 54 und 80° . Das kristallisierte Diacetat aus der öligen Form der Verbindung VI gab folgende Analysenwerte: Gef. C 63,16; H 6,24; O 30,48; OCH_3 22,17; CH_3CO 20,31. Ber. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_8$ (418,3): C 63,18; H 6,22; O 30,60; OCH_3 22,05; CH_3CO 20,57. Für die unten beschriebene alkalische Spaltung wurde der ölige α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin- β -guajacyläther (VI) über dieses kristallisierte Diacetat gereinigt. Er zeigte nach dieser Reinigung folgende Analysenwerte: Gef. C 64,70; H 6,80; O 28,95; OCH_3 27,45. Ber. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (334,2): C 64,69; H 6,58; O 28,72; OCH_3 27,84.

Bezüglich der Darstellung der Verbindungen VII—XI siehe Ref.¹³⁻¹⁶, sowie Ref.¹⁸. Die Verbindung VIII wurde ausserdem durch Reduktion von Veratroyl-acetyl mit Natriumborhydrid gewonnen¹⁶.

Überführung der Verbindung VI in die Verbindung IV

α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin- β -guajacyläther- γ -*p*-toluolsulfonsäureester. 2,0 g (= 6,0 Mmole) kristallisierter α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin- β -guajacyläther (VI, Schmp. $97,5-98,5^\circ$) wurden in 6 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, die Lösung mit einer

* $R_M = \frac{\text{tatsächliche Wanderungsstrecke der betreffenden Substanz}}{\text{tatsächliche Wanderungsstrecke von Mannit}}$

Eis-Kochsalzmischung gekühlt und mit 1,20 g (= 6,3 Mmolen) reinem *p*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Hierauf wurde eine Stunde unter Kühlung geschüttelt, wobei alles Toluolsulfonsäurechlorid in Lösung ging, und weitere 20 Stunden bei -4° aufbewahrt. Nach Abfiltrieren der abgeschiedenen Kristalle (Pyridiniumchlorid) wurde das Filtrat in vorgekühlte 0,5 N Schwefelsäure eingetragen, wobei der Ester als farbloses Öl ausfiel. Das Ganze wurde einigemal gründlich mit Chloroform ausgezogen und der Chloroformextrakt zuerst mit 0,5 %iger Natronlauge und hierauf mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Lösung und Abdampfen des Lösungsmittels blieb ein farbloses, blasenziehendes Öl zurück, das ohne Reinigung weiterverarbeitet wurde. Ausbeute: 2,82 g (= 96 % d. Th.).

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-hydroxy-2-guajakoxy-3-jod-propan. Die gesamte Ausbeute an Toluolsulfonsäureester (2,82 g, siehe oben) wurde in 30 ml abs. Aceton gelöst, 1,86 g (= 12,4 Mmole) Natriumjodid zugesetzt und unter Rückfluss erhitzt. Schon nach kurzer Zeit begann ein weißer Niederschlag auszufallen, der nach weiterer 2-tägiger Rückflusskochen abfiltriert und zweimal mit abs. Aceton gewaschen wurde. Ausbeute an *p*-Toluolsulfonsäurem Natrium: 0,66 g (= 82 % d. Th.). Das Filtrat wurde zusammen mit der Waschflüssigkeit zur Trockne eingedampft, das zurückbleibende, gelbe Öl in Chloroform gelöst und die Lösung einmal mit 0,1 N Natriumthiosulfatlösung (Farbumschlag von Orange nach Grünlichgelb), sowie einmal mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknung der Lösung und Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein schwach gelbliches Öl zurück, das direkt weiterverarbeitet wurde. Ausbeute: 1,67 g (= 92 % d. Th.).

Methyl-isoegenolglykol- β -guajacyläther (IV). 0,444 g (= 1 Mmol) der obigen Jodverbindung wurden in 70 ml 90%igem Methanol gelöst und der Lösung 1 ml 2 N Natronlauge zugesetzt. Die hydrierende Abspaltung des Jods wurde bei Normaldruck mit Pd auf Tierkohle als Katalysator durchgeführt¹⁸. Der Verbrauch an Wasserstoff, umgerechnet auf Normalbedingungen, betrug nach 70 Minuten 22,0 ml (= 98 % d. Th.). Nach Abfiltrieren des Katalysators und Nachwaschen mit Methanol wurde auf kleines Volumen eingengt, mit Wasser verdünnt und einige Male mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein gelbliches Öl zurück, das nach dem Ergebnis der Dünnschichtchromatographie (Trennschicht: Kieselgel, Elutionsmittel: Chloroform oder Äthylacetat, Entwicklung durch Joddämpfe) fast reine Verbindung IV darstellte. Ausbeute: 0,25 g (= 78 % d. Th.).

Die Rohausbeute wurde ohne Reinigung der alkalischen Spaltung (siehe unten) unterworfen. Im Spaltungsansatz konnten papierelektrophoretisch neben *erythro*-Methyl-isoegenolglykol nur Spuren der Threoform nachgewiesen werden. Die Erythroform (Schmp. $124-126^{\circ}$) liess sich, wie unten beschrieben, in einer Ausbeute von 55 % d. Th. isolieren (siehe Tabelle 2).

Auf analoge Weise wurde — ausgehend von der öligen, über das kristallisierte Diacetat (Schmp. $96-97^{\circ}$) gereinigten Form der Verbindung VI (siehe oben) — *via* den entsprechenden *p*-Toluolsulfonsäureester und die entsprechende Jodverbindung die andere stereische Form der Verbindung IV (Threoform) erhalten, die bei der alkalischen Spaltung elektrophoretisch reines *threo*-Methyl-isoegenolglykol lieferte (siehe Tabelle 2).

Diazomethan-Methylierung der Verbindungen VII, IX und XI

Die phenolischen Verbindungen VII, IX und XI wurden in einer Mischung von abs. Dioxan (5 Teile) und abs. Methanol (1 Teil) gelöst. In die mit Eis gekühlten Lösungen wurde ein Überschuss an Diazomethan eingeleitet. Nach 2-tägigem Stehen im Kühlraum bei -4° wurden die Lösungsmittel und überschüssiges Diazomethan im Vakuum entfernt und die Reinheit der resultierenden Methyläther VI, VIII bzw. X sowohl durch Methoxybestimmung, als auch durch Dünnschichtchromatographie (Trennschicht: Kieselgel, Elutionsmittel: Chloroform, Entwicklung durch Joddämpfe), überprüft. Die öligen, aus den beiden stereoisomeren Formen bestehenden Verbindungen VII und IX gaben ein Gemisch der beiden stereoisomeren Formen von VI (siehe Tabelle 1) bzw. VIII, die kristallisierte (= Erythro-) Form der Verbindung XI lieferte eine kristallisierte Form der Verbindung X (Schmp. $91-92^{\circ}$), die ebenfalls die Erythroform darstellt (siehe Tabelle 3).

Spaltungen der Substanzen IV–VI mit Alkali

Die Spaltungen der verschiedenen Formen der Verbindungen IV–VI mit Alkali und die Aufarbeitung der Reaktionsgemische wurden einheitlich durchgeführt. Sie seien am Beispiel der Spaltung der kristallisierten und der öligen Form der Verbindung VI näher beschrieben.

Spaltung von kristallisiertem und öligem α (3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin- β -guajacyl-äther (VI) mit Alkali. 4 g kristallisierte Verbindung VI (siehe oben) wurden in einem Autoklaven aus rostfreiem Stahl mit 120 ml 2 N Natronlauge versetzt und nach Verdrängen der Luft durch Stickstoff 2 Stunden unter Rotation auf 170° gehalten (Aufheizdauer: 1,5-Stunden). Nach vorsichtigem, schwachem Ansäuern des Reaktionsansatzes mit verd. Salzsäure wurde das abgespaltete Guajakol mit Äther ausgeschüttelt und hierauf den vereinigten Ätherextrakten durch Ausschütteln mit 2 N Natronlauge entzogen. Dieser alkalische Auszug wurde angesäuert, das Guajakol erneut mit Äther ausgeschüttelt und zur weiteren Reinigung mit Wasserdampf destilliert. Aus dem Destillat wurde das Guajakol durch Ausschütteln mit Äther und Verjagen des Äthers im Vakuum in chromatographisch (Dünnschichtschromatographie) reiner Form isoliert. Ausbeute: 1,085 g (= 74 % d. Th.).

Die schwach salzsaure, wässrige Lösung (nach Entzug des Guajakols) wurde neutralisiert, im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit Chloroform erschöpfend ausgezogen. Der Chloroformauszug wurde auf kleines Volumen eingeengt und einige Male gründlich mit Wasser ausgeschüttelt. Das in der wässrigen Phase enthaltene Reaktionsprodukt wurde durch Ausschütteln mit wenig Chloroform gereinigt und nach Einengen der Lösung im Vakuum als fast farbloses Öl erhalten. Ausbeute: 1,77 g (= 65 % d. Th.). Die papierelektrophoretische Untersuchung dieses Öles zeigte, dass es neben der Erythro- nur Spuren der Threoform des α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerins (X) enthielt (siehe Tabelle 3). Impfung mit kristallisiertem erythro- α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin, dargestellt durch Diazomethan-Methylierung aus kristallisiertem erythro- α -(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-glycerin (siehe oben), führte nicht zur Kristallisation des Öles.

4 g ölige, über das kristallisierte Diacetat (Schmp. 96–97°) gereinigte Verbindung VI ergaben, auf gleiche Weise behandelt und aufgearbeitet, 1,03 g (= 69,5 % d. Th.) chromatographisch reines Guajakol und 1,41 g (= 51,5 % d. Th.) farbloses Öl, das nach dem Ergebnis der Papierelektrophorese zu ungefähr 3/4 aus der Threo- und zu ungefähr 1/4 aus der Erythroform des α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerins (X) bestand (siehe Tabelle 3). Nach längerem Stehen kristallisierte das Produkt teilweise. Nach Digerieren in etwas Chloroform wurden die Kristalle abfiltriert, mit wenig Chloroform nachgewaschen und – verlustreich – aus wenig Chloroform einmal umkristallisiert. Sie hatten dann einen Schmp. von 109,5–110° und gaben keine Schmp.-Depression mit synthetisch hergestelltem ¹⁸ α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin (Schmp. 109–110°). Ausbeute an umkristallisiertem, elektrophoretisch reinem threo- α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-glycerin: 0,28 g.

Aus den kristallisierten Formen des α - und des β -Guajacyläthers des Methyl-isoegenolglykols (V bzw. IV) wurde unter Einhaltung der gleichen Arbeitsweise kristallisiertes Methyl-isoegenolglykol (VIII) vom Schmp. 124–126° in Ausbeuten von 71 % bzw. 65 % d. Th. erhalten. Die öligen Formen von IV und V, hingegen, gaben Öle in Ausbeuten von 44 % bzw. 65 % d. Th., die sich als Gemische der beiden stereoisomeren Formen des Methyl-isoegenolglykols erwiesen (siehe Tabelle 2).

Papierelektrophorese

Es wurde ein ähnlicher Apparat, wie von Kunkel und Tiselius²⁰ beschrieben, verwendet und die von Foster⁸ angegebene Arbeitsweise eingehalten. Die Substanzen wurden auf Whatman Nr. 1 Filtrierpapier (57 × 20 cm) 20 cm vom Kathodenrand des Papiers in Abständen von mindestens 2 cm (die äussersten 3 cm vom Papierrand) aufgetragen. Hydroxymethyl-furfurol diente zur Festlegung der Startlinie unter Berücksichtigung der Elektroendosse und Mannit als Bezugssubstanz zur Bestimmung der Wanderungsgeschwindigkeiten.

Bei den 1,2-Diolen und 1,2,3-Triolen wurde sowohl eine 0,1 M Lösung von Natriumborat vom pH 10⁸, als auch eine 0,05 M Lösung von sulfonierter Phenylborsäure, die mit

Natronlauge auf pH 6,5 eingestellt worden war¹¹, als Komplexbildner verwendet. Bei Verwendung von Natriumboratlösung betrug die angelegte Spannung 750 V, die Laufzeit 6 Stunden. Die Metallplatte wurde durch fließendes Leitungswasser gekühlt. Bei Anwendung von sulfonierter, auf pH 6,5 eingestellter Phenylborsäure als Komplexbildner wurde eine Spannung von 500 V, eine Laufzeit von ebenfalls 6 Stunden und eine Temperatur der Metallplatte von 40° (zirkulierendes, thermostatiertes Wasser) gewählt. In diesem Falle wurde die Papierelektrophorese nach 3 Stunden unterbrochen, Kathoden- und Anodenflüssigkeit gemischt und wieder auf die beiden Elektrolytgefäße aufgeteilt, um die pH-Veränderungen während der Trennung möglichst klein zu halten¹¹.

Die 1,3-Diole wurden unter Verwendung einer 0,1 M Natriumboratlösung vom pH 10,8 bei einer Laufzeit von 8 Stunden und einer angelegten Spannung von 750 V untersucht.

Das Entwickeln der an der Luft getrockneten Elektropherogramme erfolgte bei den 1,2-Diolen und bei den 1,2,3-Triolen durch Besprühen mit Perjodat-Benzidin²¹. Phenolische Verbindungen (IX und XI) gaben hierbei orangefarbene, die entsprechenden Methyläther (VIII bzw. X) hellgelbe Flecke auf blauem Untergrund. Die 1,3-Diole VI und VII wurden durch Besprühen mit Eisessig und hierauf mit einer 0,5 %igen Lösung von 2,4,7-Trinitro-fluorenol in Benzol²² als hellgelbe Flecke auf schwach rosa gefärbtem Untergrund sichtbar gemacht.

Die erhaltenen R_M -Werte waren bei strikter Einhaltung der gleichen Arbeitsweise sehr gut reproduzierbar.

Wir danken Herrn Professor B. Lindberg, Stockholm, für sein reges Interesse an dieser Arbeit. *Cellulosaindustrins Stiftelse för Teknisk och Skoglig Forskning samt Utbildning* sei für die Gewährung eines Forschungsbeitrages bestens gedankt.

LITERATUR

- Gierer, J. und Kunze, I. *Acta Chem. Scand.* **15** (1961) 803.
- Gierer, J. und Norén, I. *Acta Chem. Scand.* **16** (1962) 1713.
- Winstein, S. und Lucas, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **61** (1939) 1576, Lucas, H. J., Schlatter, M. J. und Jones, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **63** (1941) 22, Lucas, H. J. und Gould, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **63** (1941) 2541.
- Swern, D. *J. Am. Chem. Soc.* **70** (1948) 1235, Swern, D. *Org. Reactions* Bd. VII, S. 378.
- Fischer, F. *Chem. Ber.* **89** (1956) 2438; **90** (1957) 357; **94** (1961) 897; Fischer, F. und Rönsch, H. *Chem. Ber.* **94** (1961) 901.
- Adler, E. *Persönliche Mitteilung*.
- Adler, E. und Marton, J. *Acta Chem. Scand.* **15** (1961) 357.
- Foster, A. B. *Advances in Carbohydrate Chem.* **12** (1957) 81.
- Dale, J. *J. Chem. Soc.* **1961** 910.
- Frahn, J. L. und Mills, J. A. *Chem. & Ind. London* **1956** 578.
- Garegg, P. J. und Lindberg, B. *Acta Chem. Scand.* **15** (1961) 1913.
- Adler, E., Lindgren, B. O. und Saedén, U. *Svensk Papperstidn.* **55** (1952) 245.
- Adler, E. und Eriksoo, E. *Acta Chem. Scand.* **9** (1955) 341.
- Kratzl, K., Kisser, W., Gratzl, J. und Silbernagel, H. *Monatsh.* **90** (1959) 771.
- Kolokolow, M. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **29** (1897) 23; *Chem. Zentr.* **1897**, I, 915.
- Gierer, J. und Norén, I. *Unveröffentlicht*.
- Abderhalden, E. und Eichwald, E. *Ber.* **48** (1915) 1847, Sowden, J. C. und Fischer, H. O. L. *J. Am. Chem. Soc.* **64** (1942) 1291.
- Adler, E. und Björkqvist, K. *J. Acta Chem. Scand.* **5** (1951) 241.
- Rosenmund, K. W. und Zetzsche, F. *Ber.* **51** (1918) 578.
- Kunkel, H. G. und Tiselius, A. *J. Gen. Physiol.* **35** (1951) 89.
- Cifonelli, J. A. und Smith, F. *Anal. Chem.* **26** (1954) 1132.
- Gordon, H. T. und Hureau, M. J. *Anal. Chem.* **31** (1959) 302.

Eingegangen am 4. Mai 1962.