

Darstellung der *threo*- und *erythro*-Formen des D,L -Guajacyl-glycerins und des D,L -Veratrylglycerins

ERICH ADLER und BO GUSTAFSSON

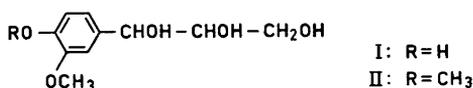
Institutionen för organisk kemi, Chalmers Tekniska Högskola, Göteborg, Schweden

Herrn Professor *Hans von Euler* zum 90. Geburtstag gewidmet

Die Darstellung des α -Guajacylglycerins (I)^{1,5} wurde dahingehend verbessert, dass anstelle des Gemisches der beiden Antipodenpaare ausschliesslich das Racemat vom Schmp. 83–84° entsteht; für dieses wurde die D,L -*erythro*-Konfiguration (I b) bewiesen. Die D,L -*threo*-Form (I a) wurde auf zwei verschiedenen Wegen gesondert dargestellt. Ausser dem früher beschriebenen α -Veratrylglycerin (II)⁴ vom Schmp. 109–110°, für welches durch sterisch eindeutige Synthesen die D,L -*threo*-Konfiguration (II a) sichergestellt wurde, liess sich nun auch das D,L -*erythro*-Veratrylglycerin (II b) gewinnen.

Katalytische Hydrierung von (3,4-Dimethoxyphenyl)-propionsäure gab die *cis*-Methylferulasäure.

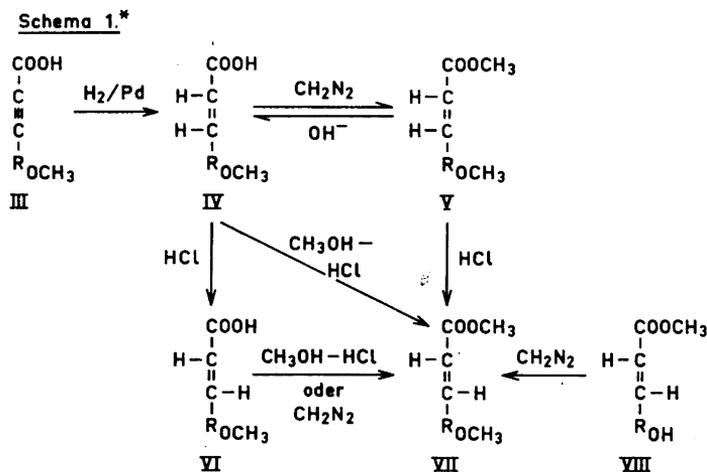
Guajacylglycerin [α -(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-glycerin I] und Veratrylglycerin (II) sind wegen ihres strukturellen Zusammenhangs mit dem Lignin und anderen das Phenylpropangerüst enthaltenden Naturprodukten von Interesse. Bei den vor mehreren Jahren beschriebenen Darstellungsverfahren für die Verbindungen I¹⁻³ und II⁴, die zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, wurden stereochemisch nicht näher definierte Produkte erhalten. Die Synthese des Veratrylglycerins⁴ hatte ein einheitliches Produkt vom Schmp. 109–110° (Triacetat¹, Schmp. 68–69°) geliefert, und die Synthese des Guajacylglycerins¹ hatte zunächst zu einem nicht kristallisierenden Gemisch der beiden Antipodenpaare geführt, welches zwei kristalline Tetraacetate (Schmp. 84–85° bzw. 113–114°) gab. Später⁵ konnte aus dem Guajacylglyceringemisch die eine Racemform (Schmp. 83–84°) kristallin abgetrennt werden; ihr entsprach das niedriger schmelzende Tetraacetat.



In der Absicht, die früheren Darstellungsmethoden durch stereochemisch eindeutige Synthesen zu ergänzen und möglichst beide *D,L*-Paare von I bzw. II rein zu erhalten, wurden die in der vorliegenden Mitteilung beschriebenen Versuche unternommen.

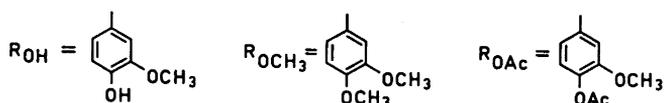
1. Derivate der *cis*- und *trans*-Ferulasäure (Schema 1)

Als Ausgangsmaterial für die früher beschriebenen Synthesen^{1,4} von I bzw. II dienten die Methylester der



Ferulasäure (VIII) bzw. Methylferulasäure (VII), die durch Kondensation von Vanillin bzw. Veratrumaldehyd mit Malonsäure⁶ und nachfolgende Veresterung mit methanolischer Salzsäure gewonnen wurden. Wenngleich es sehr wahrscheinlich war, dass in VII und VIII die *trans*-Formen vorlagen, war es im Hinblick auf die folgenden Versuche wünschenswert, eine Bestätigung hierfür zu erbringen. Dies geschah auf folgende Weise. An (3,4-Dimethoxyphenyl)propionsäure (III)⁷ wurde mittels des Lindlar-Katalysators⁸ 1 Mol. H_2 angelagert; das dabei erhaltene Produkt vom Schmp. 104° musste die bisher unbekannte *cis*-3,4-Dimethoxyzimtsäure (IV) sein (*cis*-Hydrierung). Sie ging beim Behandeln mit Diazomethan in den *cis*-Methylester (V, Schmp. $92-93^\circ$) über. Die freie *cis*-Säure (IV) und ihr Methylester (V) wurden beim Behandeln mit ätherischem Chlorwasserstoff in die bekannte Methylferulasäure⁶ (VI, Schmp. 186°) bzw. deren Methylester^{9,4} (VII, Schmp. $68-69^\circ$) umge-

* In diesen und den folgenden Formeln bedeuten:



wandelt. Den beiden letztgenannten Produkten muss deshalb die *trans*-Struktur zukommen. Erwartungsgemäss entstand der *trans*-Methylester (VII) auch direkt beim Verestern der *cis*-Säure (IV) mit methanolischer Salzsäure. Da der bekannte Ferulasäure-methylester¹⁰ (VIII, Schmp. 63–64°) mit Diazomethan ebenfalls den *trans*-Methylferulasäuremethylester (VII) lieferte, ist auch für ihn die *trans*-Struktur sichergestellt. Der Vergleich der UV-Absorptionskurven für die *cis*- bzw. *trans*-Methylferulasäure (IV bzw. VI) (Fig. 1) stützt die hier angegebene Zuordnung; wie bei den unsubstituierten Zimtsäuren¹¹ absorbiert die *cis*-Form schwächer und kurzwelliger als die *trans*-Form.

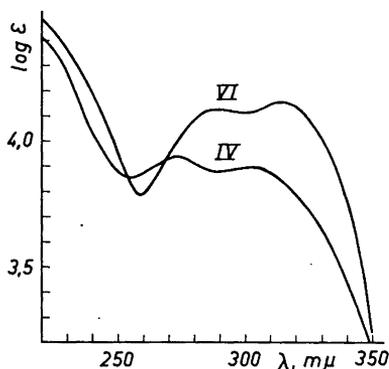


Fig. 1. Ultraviolettabsorption von Methylferulasäure, *trans*-Form (VI) und *cis*-Form (IV), in Äthanol.

2. D,L-*threo*- und D,L-*erythro*-Veratrylglycerin (Schema 2)

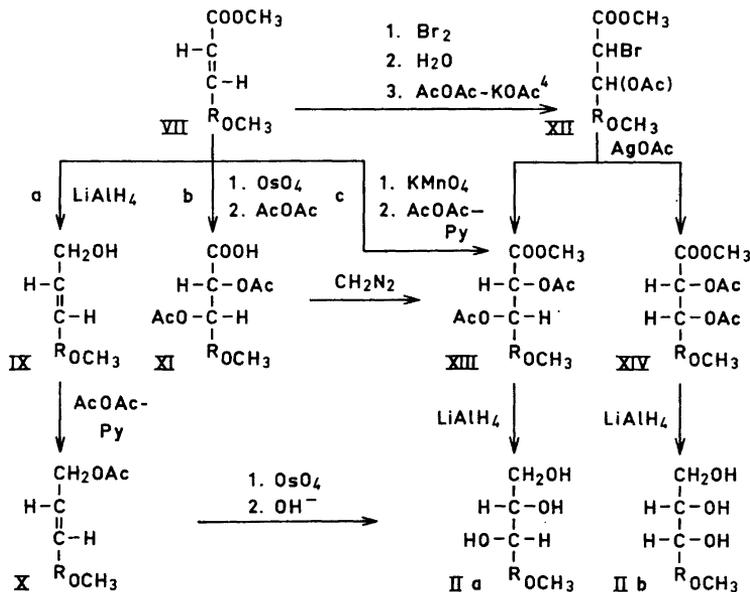
D,L-*threo*-Veratrylglycerin (II a). Ausgehend vom Methylferulasäure-methylester^{9,4} (VII), dessen *trans*-Struktur nun gesichert ist, konnte D,L-*threo*-Veratrylglycerin (II a) eindeutig auf drei verschiedenen Wegen (Schema 2, a, b, c) synthetisiert werden.

Synthese a. Methylferulasäure-methylester (VII) wurde mittels Lithiumalanat zum *trans*-Methylconiferylalkohol (IX)^{11 a}, Schmp. 79–80°, reduziert und letzterer in das Acetat (X), Sdp.¹² 190–195°, übergeführt. *cis*-Hydroxylierung¹² des *trans*-Acetats X mittels Osmiumtetroxyd gab in guter Ausbeute das früher⁴ beschriebene Veratrylglycerin vom Schmp. 109–110°. Diesem ist auf Grund der eben beschriebenen Synthese die *threo*-Konfiguration (II a) zuzuschreiben*.

Synthese b. *cis*-Hydroxylierung des *trans*-Methylferulasäureesters VII mittels OsO₄, Hydrolyse des Osmiats mit wässriger Natriumsulfidlösung^{12 b} und nachfolgende Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin lieferte in 60-proz.

* Diese sterische Zuordnung des Veratrylglycerins vom Schmp. 109–110°, sowie die des Guajacylglycerins vom Schmp. 83–84° und der stereoisomeren Methylisoeugenolglykole (s. unten) wurde bereits in einer früheren Mitteilung²⁰ kurz erwähnt. In einem Vortrag zum Symposium für Ligninchemie, Helsingfors, 4.–7. Juni 1961, teilte Herr Dr. J. Gierer, Stockholm, mit, dass er auf anderem Wege unabhängig die gleichen Ergebnisse erhalten hat.

Schema 2.*



Ausbeute die α,β -Diacetoxy-hydrozimtsäure XI, welcher die *threo*-Konfiguration zukommen musste. Sie gab mit Diazomethan den früher beschriebenen Ester XIII⁴ vom Schmp. 102–103°, der bei der LiAlH_4 -Reduktion⁴ *threo*-Veratrylglycerin (II a) lieferte.

Synthese c. Das Zwischenprodukt XIII wurde auch erhalten durch *cis*-Hydroxylierung des Methylferulasäureesters VII mittels KMnO_4 in Äthanol bei -50° und nachfolgende Acetylierung. Die Ausbeute an XIII betrug jedoch nur 10 %.

D,L-erythro-Veratrylglycerin (II b). Bei der ursprünglichen Synthese des Veratrylglycerins⁴, Schmp. 109–110°, für welches nun die *threo*-Konfiguration sichergestellt ist, hatte man den Methylferulasäure-methylester VII in das Dibromid übergeführt und in diesem das in Benzylposition stehende sehr reaktionsfähige Brom gegen die Acetoxygruppe ausgetauscht; es war das Acetoxy-brom-derivat XII, Schmp. 64–66°, erhalten worden. Der darauffolgende Austausch des zweiten Bromsubstituenten hatte seinerzeit nur das obengenannte Diacetoxyderivat XIII vom Schmp. 102–103°, in einer Ausbeute von 40 %, geliefert. Aus den Kristallisationsmutterlaugen von XIII liess sich nun das damit stereoisomere zweite Racemat (XIV), Schmp. 71–72°, in ebenfalls 40 %-iger Ausbeute, bezogen auf XII, gewinnen. Da dem ersten Racemat XIII nach dem oben gesagten die *threo*-Konfiguration zukommt, ist XIV die entsprechende *D,L-erythro*-Form. Die LiAlH_4 -Reduktion von XIV lieferte das gesuchte *D,L-erythro-Veratrylglycerin* (II b), Schmp. 92–93°.

* Die Fischer-Projektionsformeln XI, XIII, XIV, II a und II b, sowie entsprechende Formeln in den folgenden Formelübersichten sind als Symbole für die betreffenden *D,L*-Paare zu lesen.

3. *D,L-erythro-* und *D,L-threo-*Guajacylglycerin
(Schema 3)

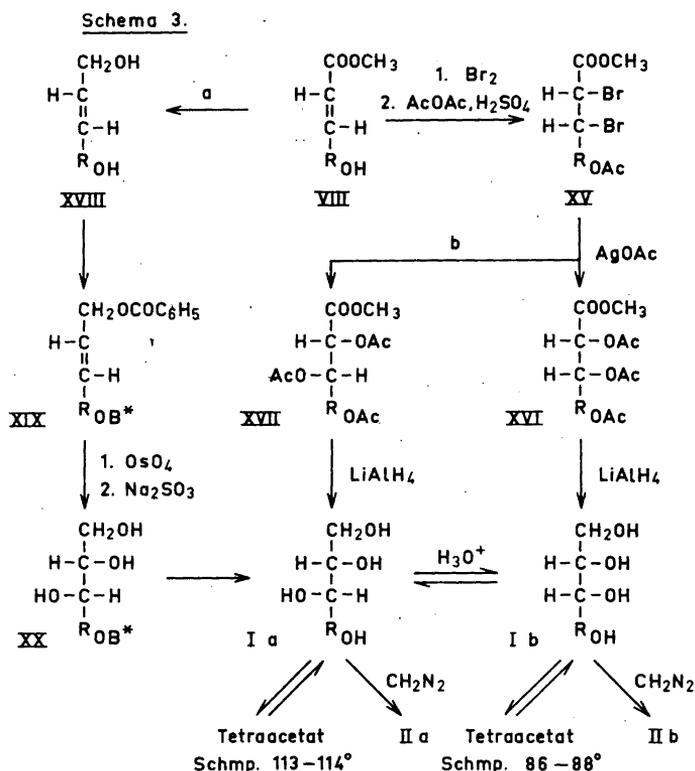
D,L-erythro-Guajacylglycerin (I b). Wie bereits erwähnt, ging der früher beschriebene Weg zur Darstellung des Guajacylglycerins¹ von *trans*-Ferulasäuremethylester (VIII) aus. Dessen Brom-additionsprodukt (XV, R_{OH} statt R_{OAc}) musste *erythro*-Konfiguration besitzen, jedoch konnte die nachfolgende Umsetzung seines Acetats (XV) mit Silberacetat teilweise sterische Umkehrung mit sich führen. Es war damals¹ das offensichtlich einheitliche Triacetat XVI vom Schmp. 109–110° (zur Konfiguration s. unten) erhalten worden. Das durch Reduktion von XVI mit Lithiumalanat entstehende Guajacylglycerin war ein zäher Syrup, von welchem etwa 50 % als Racemat (Schmp. 83–84°, Tetraacetat Schmp. 86–88°)⁵ kristallisierten. Der nicht kristallisierende Rest enthielt das zweite mögliche Antipodenpaar, denn er gab das höher schmelzende Tetraacetat^{1,5}, Schmp. 113–114°.

Es war zunächst etwas überraschend, dass bei der LiAlH₄-Reduktion des einheitlichen Triacetats XVI beide *D,L*-Formen des Guajacylglycerins entstanden. Die Ursache hierzu wurde nun erkannt in dem Umstand, dass das Reduktionsgemisch damals¹ über eine mineralsaure Stufe aufgearbeitet wurde (Auflösung der Lithium-Aluminiumalkoholatfällung in verdünnter Schwefelsäure und darauffolgende Entfernung der Kationen an einem H⁺-gesättigten Ionenaustauscher). Es zeigte sich nämlich, dass das einheitliche, kristallisierte *D,L*-Guajacylglycerin vom Schmp. 83–84° durch kurze Einwirkung kalter verdünnter Schwefelsäure in ein Gemisch beider *D,L*-Formen übergeht, aus welchem beide Tetraacetate erhalten werden konnten. Offenbar erfolgt in saurer Lösung durch Protonisierung der benzylalkoholischen Gruppe und Abspaltung von Wasser die Ausbildung des Benzylumions mit darauffolgender teilweiser Epimerisierung bei der Wiederanlagerung von Wasser.

Wurde nun das bei der LiAlH₄-Reduktion des Triacetats XVI anfallende Reaktionsgemisch ohne Durchlaufen einer sauren Stufe aufgearbeitet, so entstand ausschliesslich das kristalline *D,L*-Guajacylglycerin vom Schmp. 83–84°. Es wurde durch Diazomethan in *erythro-D,L*-Veratrylglycerin (II b) übergeführt und stellt daher das *erythro-D,L*-Guajacylglycerin (I b) dar.

D,L-threo-Guajacylglycerin (I a). Um auch das *threo-D,L*-Paar in reinem Zustand zu gewinnen, wurde es auf zwei verschiedenen, sterisch spezifischen Wegen gesondert dargestellt.

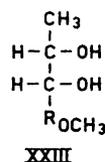
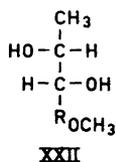
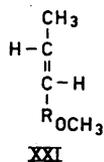
Synthese a. Coniferylalkohol (XVIII), gewonnen durch Reduktion von *trans*-Ferulasäuremethylester (VIII) mittels LiAlH₄¹³, wurde in das von Freudenberg und Achtzehn² beschriebene Benzyläther-benzoat (XIX) übergeführt, dem ebenfalls *trans*-Konfiguration zukommen muss. *cis*-Hydroxylierung von XIX mittels Osmiumtetroxyd — das Osmiat wurde mittels Natriumsulfit^{12b} zerlegt — führte zum *threo*-Guajacylglycerin-benzyläther (XX)^{2,3}, Schmp. 101°. Abspaltung des Benzylrestes mit Wasserstoff und Pd/BaSO₄ gab *threo*-Guajacylglycerin (I a) als zähen, nicht kristallisierenden Syrup. Seine Acetylierung lieferte ausschliesslich das Tetraacetat vom Schmp. 113–114°. Von Diazomethan wurde es erwartungsgemäss in das *threo*-Veratrylglycerin (II a) übergeführt.



Synthese b. Aus den Mutterlaugen von der Darstellung des Triacetats XVI, das bei der Umsetzung des Dibromids XV mit Silberacetat in 70-proz. Ausbeute erhalten wurde¹, konnte nun in einer Ausbeute von etwa 10 % das stereoisomere Racemat XVII isoliert werden. Dessen Reduktion mit LiAlH_4 gab erwartungsgemäss das *threo*-Guajacylglycerin I a (Tetraacetat, Schmp. 113–114°).

Die stereoisomeren Methylisoeugenolglykole

Kolokolow¹⁴ beschrieb die Hydroxylierung von Methylisoeugenol mittels Kaliumpermanganat bei 0° zu Methylisoeugenolglykol, das er in eine α -Form (Schmp. 123°) und eine β -Form (Schmp. 88°, Hauptprodukt) aufteilen konnte. Das Auftreten beider Antipodenpaare ist sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass gewöhnliches Methylisoeugenol eine Mischung der *cis*- und *trans*-Isomeren darstellt.



* R_{OB} = 3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl; R_{OH} und R_{OAc} s. Anmerkung zu Schema 1.

Als Vorarbeit zu den oben beschriebenen Synthesen der stereoisomeren Veratryl- und Guajacylglycerine untersuchten wir die stereospezifische Hydroxylierung des reinen *trans*-Methylisoeugenols (XXI)¹⁵. Dessen *cis*-Hydroxylierung mittels Osmiumtetroxyd (Spaltung des Osmiats mittels Natriumsulfit^{12b}) lieferte ausschliesslich und in guter Ausbeute das β -Methylisoeugenolglykol. Dieses ist somit die *D,L-threo*-Form (XXII), und die α -Form ist das Racemat der *erythro*-Form (XXIII). Das *threo*-Racemat wurde, wie erwartet, auch bei der Hydroxylierung des *trans*-Methylisoeugenols mit Permanganat bei -50° als einziges Reaktionsprodukt, wenngleich in geringerer Ausbeute, erhalten.

Nicht stereospezifisch verlief dagegen die Acetoxylierung des *trans*-Methylisoeugenols mittels Bleitetraacetat¹⁶, ein Reaktionstyp, über dessen sterischen Verlauf bisher nur wenig bekannt ist¹⁷. Reduktion des erhaltenen öligen Diacetats mit Lithiumalanat — unter Vermeidung von Säure bei der Aufarbeitung — gab ein Gemisch, aus dem sich α - und β -Form des Methylisoeugenolglykols isolieren liessen.

EXPERIMENTELLES

cis-Methylferulasäure (IV). (3,4-Dimethoxyphenyl)-propionsäure⁷ (III, 206 mg = 1 mMol) wurde in 10 ml Äthanol mit 100 mg Lindlar-Katalysator⁸ hydriert. Nach 50 Min. war 1 mMol Wasserstoff verbraucht. Die *cis*-Säure IV kristallisierte aus Äther, Schmp. 104° . Ausbeute 70%. (Gef.: C 63.45; H 5.81; OCH₃ 28.81. Ber. für C₁₁H₁₂O₄: C 63.45; H 5.83; OCH₃ 29.51). UV-Absorption, s. Fig. 1.

Einwirkung von Diazomethan auf IV in ätherischer Lösung lieferte den *cis*-Methylferulasäure-methylester (V). Prismen aus Äther, Schmp. $92-93^\circ$; Ausbeute 90%. (Gef.: C 65.00; H 6.47; OCH₃ 42.10. Ber. für C₁₂H₁₄O₄: C 64.85; H 6.35; OCH₃ 41.80).

Bei der Verseifung von V mit kalter äthanolischer Kalilauge wurde die Säure IV regeneriert.

Methylconiferylalkohol (IX)^{11a}. Die Lösung von 30 g *trans*-Methylferulasäure-methylester^{9,4} (VII) in 200 ml trockenem Dioxan liess man bei Zimmertemperatur während 1 Stde. zur Lösung von 5.7 g Lithiumalanat in 500 ml abs. Äther tropfen; die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe zuerst von feuchtem Äther und dann von Wasser zersetzt. Die Aluminiumhydroxydfällung wurde durch Zusatz von verd. Schwefelsäure gelöst und die Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Abdampfen der getrockneten Chloroformlösung gab ein Öl, das bei einer Badtemperatur von $110-120^\circ$ (5 mm Hg) destillierte. Das Destillat gab Nadeln aus Äther oder Benzol-Hexan, Schmp. $79-80^\circ$. Ausbeute 70%. (Gef.: C 68.02; H 6.82; OCH₃ 31.89. Ber. für C₁₁H₁₄O₃: C 68.02; H 7.27; OCH₃ 31.95).

Acetat (X), dargestellt mittels Acetanhydrid-Pyridin, Sdp.₁₂ $190-195^\circ$. (Gef.: OCH₃ 26.12. Ber. für C₁₃H₁₆O₄: OCH₃ 26.27).

D,L-threo-Veratrylglycerin (II a). Eine Lösung von 0.08 g Methylconiferylacetat (X) in 3 ml Äther-Pyridin (25:1) wurde mit 0.1 g Osmiumtetroxyd in 2 ml Äther versetzt (vgl. Loev und Dawson¹⁸). Nach 16 Std. wurde die braune Fällung des Osmiumesters abgesaugt, mit Äther gewaschen und nach Aufschlännen in 2 ml Äthanol und Zusatz einer Lösung von 0.65 g Natriumsulfit in 3 ml Wasser durch 1-stündiges Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad hydrolysiert^{12b}. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. zur Trockene gebracht und der Rückstand mit warmem Chloroform ausgezogen. Der Chloroformextrakt gab nach Einengen und Zusatz von Äther das *threo*-Veratrylglycerin (II a, Ausbeute 85%), nach Schmp. ($109-110^\circ$), Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit dem früher⁴ durch LiAlH₄-Reduktion des *threo*- α,β -Diacetoxy-methylhydroferulasäure-methylesters (XIII) erhaltenen Produkt.

D,L-threo- α,β -Diacetoxy-methylhydroferulasäure (XI). Gewöhnlicher (*trans*-)Methylferulasäure-methylester (VII)^{9,4}, Schmp. $68-69^\circ$, wurde, wie voranstehend für Methylconiferylalkohol beschrieben, mit OsO₄ behandelt. Die Hydrolyse des Osmiumesters mit Na₂SO₃ verseifte gleichzeitig die Methylestergruppe. Das im Abdampfdruckstand der Hydrolyselösung vorliegende Natriumsalz der Veratrylglycerinsäure wurde direkt mittels Acetanhydrid-Pyridin acetyliert. Die Säure XI wurde aus Äther in Prismen vom Schmp. $148-149^\circ$ in einer Ausbeute von 60% erhalten. (Gef.: C 55.32; H 5.50; OCH₃ 18.86. Ber. für C₁₅H₁₈O₈: C 55.21; H 5.56; OCH₃ 19.02).

Diazomethan in Äther führte die Säure XI in den Ester XIII⁴ (s. auch unten) über, dessen Reduktion mit LiAlH_4 das *threo*-Veratrylglycerin, (II a)⁴, Schmp. 109–110°, liefert.

threo- und *erythro*- α,β -Diacetoxy-methylhydroferulasäure-methylester (XIII und XIV). Die Lösung von 15 g α -Brom- β -acetoxy-methylhydroferulasäure-methylester (XII)⁴ in einem Gemisch von 65 ml Eisessig und 65 ml Acetanhydrid wurde mit 7 g Silberacetat 45 Min. bei kräftigem Rühren unter Rückfluss gekocht. Das gebildete Silberbromid wurde abgesaugt und mit Aceton gewaschen; die vereinigten Filtrate wurden zur Hydrolyse des Acetanhydrids mit Wasser versetzt und i. Vak. zur Trockene gebracht. Die Chloroformlösung des öligen Rückstands wurde mit Bicarbonatlösung gewaschen und wieder i. Vak. eingedampft. Die Ätherlösung des zurückbleibenden Öls gab durch vorsichtigen Zusatz von Hexan das *threo*-Diacetat (XIII) vom Schmp. 102–103° (nach Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser, 4:1). Die Ausbeute (41 %) war höher als die nach den früher⁴ angegebenen Verfahren erhaltene.

Ausserdem wurde nun aus der Äther-Hexan-Mutterlauge von XIII nach Einengen die *erythro*-Verbindung XIV kristallin erhalten (Ausbeute 40 %). Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äther Prismen vom Schmp. 71–73°. (Gef.: C 56.49; H 5.86; OCH_3 27.60. Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C 56.45; H 5.92; OCH_3 27.35).

threo- α,β -Diacetoxy-methylhydroferulasäure-methylester (XIII) wurde auch auf folgende Weise erhalten. 4.44 g Methylferulasäure-methylester (*trans*-Form, VII)^{9,4} wurde in Äthanol bei -50° in Anlehnung an die Angaben von Riiber¹⁹ für die entsprechende Hydroxylierung des Zimtsäureesters mit Kaliumpermanganat oxydiert. Die Aufarbeitung (vgl. auch die ähnliche Hydroxylierung von *trans*-Methylisoeugenol, S. 35) gab 1.5 g unverändertes Ausgangsmaterial, 0.9 g Veratrumsäure und 1.5 g eines Öls, aus dem nach Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin 0.45 g XIII⁴, Schmp. 102–103°, erhalten wurden. Ausbeute 10 %.

D,L-*erythro*-Veratrylglycerin (II b). Aus dem *erythro*-Diacetyl-veratrylglycerinsäure-ester XIV mit LiAlH_4 analog der Darstellung des *threo*-Veratrylglycerins (II a) aus dem entsprechenden *threo*-Ester XIII⁴. Aus Äthylacetat Tafeln vom Schmp. 92–93°. (Gef.: C 57.71; H 6.75; OCH_3 26.83. Ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$: C 57.89; H 7.07; OCH_3 27.19). UV-Absorption (96 % Äthanol): λ_{max} 278 $\mu\mu$ ($\log \epsilon = 3.52$). Die IR-Spektren von *threo*- und *erythro*-Veratrylglycerin sind deutlich verschieden.

D,L-*erythro*-Guajacylglycerin (I b). In Abänderung der früheren Vorschrift¹ wurde nun die LiAlH_4 -Reduktion des *erythro*-Diacetoxy-acetylhydroferulasäure-methylesters XVI so ausgeführt, dass während der Aufarbeitung keine saure Stufe durchlaufen wurde. Nach Beendigung der Reduktion (60 Min.) wurde das auf Zimmertemperatur abgekühlte Reaktionsgemisch zuerst mit feuchtem Äther, dann mit Wasser versetzt. Hierauf wurde wenig verd. Schwefelsäure zugegeben (das Reaktionsgemisch verblieb alkalisch!), wodurch die Aluminiumhydroxydfällung filtrierbar wurde. Sie wurde abgesaugt, die wässrige Phase wurde mit Essigsäure genau neutralisiert und i. Vak. zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde in trockenem Aceton aufgenommen, die Acetonlösung von ungelöstem Material durch Filtrieren befreit und wieder i. Vak. zur Trockene eingedampft. Der kristallisierende Rückstand gab nach Umkristallisieren aus mit Wasser gesättigtem Äthylacetat das *erythro*-Guajacylglycerin (I b)⁵, Schmp. 83–84°. Ausbeute 55 %.

Das mittels AcOAc-Pyridin gewonnene Tetraacetat vom Schmp. 86–88°^{1,5} gab bei der LiAlH_4 -Reduktion nach der voranstehenden Vorschrift wieder das *erythro*-Guajacylglycerin in hoher Ausbeute.

Eine Lösung von *erythro*-Guajacylglycerin in wenig absol. Methanol wurde mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde *erythro*-Veratrylglycerin (II b), Schmp. 92–93° (aus Äthylacetat), in 90-proz. Ausbeute gewonnen.

erythro-Guajacylglycerin (0.31 g) wurde in 10 ml 0.1 M H_2SO_4 gelöst. Nach 10 Min. wurde mit Bariumcarbonat neutralisiert, filtriert und i. Vak. zur Trockene gebracht. Der ölige Rückstand wurde in Aceton gelöst und die Lösung von anorganischem Material durch Filtrieren befreit. Nach Entfernen des Acetons hinterblieb ein Öl (0.27 mg), das mit feuchtem Äthylacetat 0.18 g kristallines *erythro*-Guajacylglycerin, Schmp. 83–84°, gab. Die Mutterlauge hinterliess beim Eindampfen ein Öl (0.065 g), welches nach Acetylieren mit AcOAc-Pyridin das Tetraacetat des *threo*-Guajacylglycerins, Schmp. 113–114° (0.05 g), lieferte.

threo-(*O*-Benzyl-guajacyl)-glycerin (XX). Zur Lösung von 0.515 g Benzylconiferylalkohol-benzoat (XIX)² in 12 ml Äther-Pyridin (25:1) wurden 0.35 g Osmiumtetroxyd, gelöst in 7 ml Äther, gegeben. Die entstandene Fällung wurde 1 Std. mit einer Lösung von 2.3 g Natriumsulfit in 10 ml Wasser unter Zusatz von 5 ml Äthanol gekocht. Das filtrierte Reaktionsgemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Die getrocknete Chloroformlösung hinterliess XX, Schmp. 101°. Dasselbe Racemat dürfte in dem von Freudenberg und Achtzehn² sowie von Stumpf und Rumpf³ auf anderen Wegen erhaltenen Benzyl-guajacylglycerin des gleichen Schmelzpunkts vorliegen.

D,L-threo-Guajacylglycerin (I a). 200 mg 5-proz. PdCl₂-BaSO₄-Katalysator²⁰ wurden in 10 ml Äthanol in Gegenwart von 22 mg Natriumacetat vorhydriert. Nach Zugabe von 184 mg Benzyläther XX wurde die für 1 Mol berechnete Menge Wasserstoff während 15 Min. aufgenommen. (Der folgende H₂-Verbrauch verlief viel langsamer.) Der Abdampf-rückstand der filtrierten Lösung wurde in trockenem Aceton aufgenommen. Die filtrierte Acetonlösung hinterliess, nach Entfernung des gebildeten Toluols i. Vak., das threo-Guajacylglycerin (I a) als fast farblosen, zähen Syrup, der auch mit feuchtem Äthylacetat, aus welchem die erythro-Form leicht kristallisiert, nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin gab das früher¹ beschriebene Tetraacetat vom Schmp. 113–114° in einer Ausbeute von 70 %, ber. auf den Benzyläther XX.

Einwirkung von Diazomethan auf threo-Guajacylglycerin in Äther-Methanol gab threo-Veratrylglycerin (II a), Schmp. 109–110°, in 70-proz. Ausbeute.

threo- α,β -Diacetoxy-acetylhydroferulasäure-methylester (XVII) wurde aus den Äthylacetat-Hexan-Mutterlaugen von der früher¹ beschriebenen Darstellung des erythro-Isomeren (XVI) vom Schmp. 109–110° durch sorgfältiges Fraktionieren in einer Ausbeute von 10 %, bezogen auf das Dibromid XV, erhalten. Prismen aus Äthylacetat-Hexan, Schmp. 81–82°. (Gef.: C 55.66; H 5.38; OCH₃ 16.42; COCH₃ 35.21. Ber. für C₁₇H₂₀O₈: C 55.44; H 5.47; OCH₃ 16.85; COCH₃ 35.06).

Die Reduktion von XVII mit Lithiumalanat, wie oben für XVI beschrieben, gab das nicht kristallisierende threo-Guajacylglycerin (I a) in 55-proz. Ausbeute. Dessen Tetraacetat, Schmp. 113–114°, wird von LiAlH₄ wieder zu I a reduziert.

D,L-threo-Methylisoeugenolglykol (XXII). (a) Die Lösung von 0.074 g *trans*-Methylisoeugenol (XXI)¹⁵ in 3 ml Äther-Pyridin (25:1) wurde mit 0.1 g Osmiumtetroxyd, gelöst in 2 ml Äther, versetzt. Nach Stehen über Nacht wurde die braune Fällung des Osmiumesters abgesaugt, mit Äther gewaschen, in 2 ml Äthanol aufgeschlämmt und durch 1-stündiges Erwärmen am siedenden Wasserbad mit einer Lösung von 0.65 g Natriumsulfit in 3 ml Wasser hydrolysiert. Die filtrierte Lösung wurde i. V. zur Trockene gebracht, der Rückstand mit trockenem Aceton ausgezogen, die Lösung filtriert und eingedampft. Der Rückstand gab nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Hexan farblose Kristalle vom Schmp. 90° (Ausbeute 75 %). Keine Schmelzpunktsdepression mit dem β -Methylisoeugenolglykol von Kolokolow¹⁴ (Schmp. 88°).

(b) Die auf -50° gekühlte Lösung von 1.93 g *trans*-Methylisoeugenol¹⁵ in 150 ml Äthanol wurde unter Turbinieren im Laufe von 3 Std. tropfenweise mit einer Lösung von 1.96 g Kaliumpermanganat in 100 ml Wasser versetzt. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. zur Trockene gebracht und das zurückbleibende Öl in Äther aufgenommen. Aus der Ätherlösung kristallisierte threo-Methylisoeugenolglykol, Schmp. 87–88°, in einer Ausbeute von 15 %.

erythro- und threo-Methylisoeugenolglykol. 3.3 g *trans*-Methylisoeugenol¹⁵ in 4 ml Eisessig wurden nach Criegee¹⁶ mit 6.6 g Bleitetraacetat acetoxyliert. Das erhaltene α,β -Diacetoxy-veratrylpropan wurde in 250 ml abs. Äther mit 2 g Lithiumalanat reduziert. Die Aufarbeitung⁴ ergab 2 g eines bei 80–100° schmelzenden Produkts, das durch fraktioniertes Kristallisieren aus Chloroform-Hexan in die beiden von Kolokolow¹⁴ als α - und β -Form bezeichneten Racemate vom Schmp. 123° (α -Form = erythro-Form) bzw. 88° (β -Form = threo-Form) aufgeteilt werden konnte.

Statens Naturvetenskapliga Forskningsråd sowie Aktiebolaget Hässle, Göteborg, sei für die Unterstützung dieser Arbeit bestens gedankt.

LITERATUR

1. Adler, E. und Yllner, S. *Acta Chem. Scand.* **7** (1953) 570.
2. Freudenberg, K. und Achtzehn, G. *Chem. Ber.* **88** (1955) 10.
3. Stumpf, W. und Rumpf, G. *Ann.* **599** (1956) 51.
4. Adler, E. und Björkqvist, K. J. *Acta Chem. Scand.* **5** (1951) 241.
5. Adler, E. und Eriksoo, E. *Acta Chem. Scand.* **9** (1955) 341.
6. Vorsatz, F. *J. prakt. Chem.* [2] **145** (1936) 265; Pearl, I. A. und Beyer, D. L. *J. Org. Chem.* **16** (1951) 216.
7. Perkin, W. H. und Schiess, E. *J. Chem. Soc.* **85** (1904) 159.
8. Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **35** (1952) 446.
9. Tiemann, F. und Will, W. *Ber.* **14** (1881) 959.
10. Posner, Th. *J. prakt. Chem.* [2] **82** (1910) 434.
11. Havinga, E. und Nivard, R. J. F. *Rec. Trav. Chim.* **67** (1948) 846; s. auch Klyne, W. *Progress in Stereochemistry*, Vol. I., London 1954, S. 129.
- 11 a. Freudenberg, K. und Schuhmacher, G. *Chem. Ber.* **87** (1954) 1882.
12. a) Criegee, R. *Ann.* **522** (1936) 75; Bader, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **70** (1948) 3938.
b) Gustone, F. D., in Raphael, R. A. *et al.* (Ed.) *Advances in Organic Chemistry*, Vol. I, New York 1960, S. 103.
13. Allen, C. F. H. und Byers, jr., J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 2683; Freudenberg, K. und Hübner, H. H. *Chem. Ber.* **85** (1952) 1181.
14. Kolokolow, M. J. *Russ. Phys. Chem. Ges.* **29** (1896) 23; *C.* **1897** I, 915.
15. Junge, C. *Riechstoffind.* **7** (1932) 112; **8** (1933) 62.
16. Criegee, R. *Ann.* **481** (1930) 302.
17. Criegee, R., Dimroth, P., Noll, K., Simon, R. und Weis, C. *Chem. Ber.* **90** (1957) 1070; Criegee, R. *Angew. Chem.* **70** (1958) 173.
18. Loev, B. und Dawson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **78** (1956) 1180.
19. Riiber, C. N. *Ber.* **48** (1915) 828.
20. Adler, E. und Marton, J. *Acta Chem. Scand.* **15** (1961) 357.

Eingegangen am 30. März 1962.