

Synthese des Isoeugenolglykol- β -(2-methoxyphenyl)-äthers

ERICH ADLER, SUNE DELIN und GERHARD E. MIKSCHÉ

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

Die Darstellung der beiden diastereomeren Formen des Isoeugenolglykol- β -(2-methoxyphenyl)-äthers wird beschrieben.

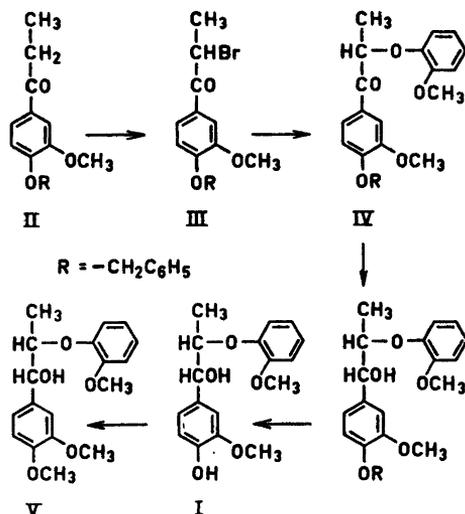
Obwohl der *erythro*-D,L-Isoeugenolglykol- β -(2-methoxyphenyl)-äther * (Ia) schon mehrfach als Modellsubstanz in ligninchemischen Untersuchungen verwendet worden ist,¹ wurde eine Synthese dieser Verbindung bisher nicht beschrieben. Dies soll hiermit nachgeholt werden. Auch die *threo*-Form (Ib) der Verbindung konnte nun in kristalliner Form gewonnen werden.

Eine früher ausgearbeitete Darstellungsmethode, die vom Benzoat des Propioguajakons ausging (siehe exp. Teil, S. 1037) wurde durch die Verwendung des Benzylätherrestes als Schutzgruppe modifiziert. Der Benzyläther des Propioguajakons (II) wurde am mittleren Kohlenstoffatom der Seitenkette bromiert. Das Bromid III liess sich mit Kaliumguajakolat in Dimethylformamid² zum 1-(3-Methoxy-4-benzyloxyphenyl)-2-(2-methoxyphenoxy)-1-propanon (IV) umsetzen. Reduktion mit NaBH₄ und hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe führte in der Hauptsache zur *erythro*-Form des Isoeugenolglykol- β -guajacyläthers (Ia) vom Schmp. 99–100°.

Die *threo*-Form Ib ist in kleiner Menge in der Mutterlauge von Ia enthalten, lässt sich aber daraus durch fraktionierte Kristallisation nur schwer abtrennen. Sie wurde einfacher aus der *erythro*-Form Ia durch Isomerisierung mit 0,2 M HCl in wässrigem Dioxan bei 50° (teilweise Epimerisierung der Carbinolgruppe über das Benzylumion) und fraktionierte Kristallisation in reinem Zustand erhalten. Der Verlauf der Isomerisierung konnte mit Hilfe der magnetischen Kernresonanz verfolgt werden, da die Dubletts der Protonen der C-Methylgruppen der *threo*- bzw. der *erythro*-Form schwach gegeneinander verschoben sind (1 Hz bei 60 MHz).

Die stereochemische Zuordnung der Verbindungen Ia und Ib erfolgte durch Überführung in die Diastereomeren Va und Vb der 3,4-Dimethoxyphenylreihe,

* Die Bezeichnung D,L- wird im folgenden weggelassen, da es sich bei allen beschriebenen Verbindungen um Racemformen handelt.



deren Konfiguration von Gierer und Norén³ ermittelt wurde. Bei der Methylierung mit Diazomethan lieferte Ia die als Hydrat kristallisierende *erythro*-Form Va des 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(2-methoxyphenoxy)-1-propanols,^{3,4} Ib die ölige *threo*-Form Vb.^{3,4}

EXPERIMENTELLER TEIL

1-(3-Methoxy-4-benzyloxyphenyl)-2-brom-1-propanon (III). In die gut turbinierte Lösung von 35 g Propiogujakon-benzyläther⁵ in 200 ml trockenem CHCl₃ lässt man eine Lösung von 6,6 ml Brom in 100 ml CHCl₃ rasch einlaufen, sobald die Bromierung nach Zusatz der ersten Tropfen in Gang gekommen ist. Aus Essigester-Hexan kristallisieren 31 g fast farblose Kristalle, die nach nochmaligem Umkristallisieren bei 86–87° schmelzen. (Gef.: C 58,34; H 4,91. Ber. für C₁₇H₁₇O₃Br (349,25): C 58,47; H 4,91).

1-(3-Methoxy-4-benzyloxyphenyl)-2-(2-methoxyphenoxy)-1-propanon (IV). Die gut gerührte Lösung von 18 g III in 90 ml DMF wird mit 8,8 g Kaliumgujajakolat versetzt und 1 St. auf 50° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und das abgeschiedene Öl in CHCl₃ aufgenommen. Aus Essigester erhält man nach Zusatz von Hexan 14 g IV in feinen weissen Kristallen vom Schmp. 104,5–105°. (Gef.: C 73,10; H 6,15; OCH₃ 15,90. Ber. für C₂₄H₂₅O₅ (392,45): C 73,45; H 6,16; OCH₃ 15,81).

erythro-Isoeugenolglykol-β-(2-methoxyphenyl)-äther (Ia). Die Suspension von 3,2 g IV in 35 ml abs. Äthanol wird mit 320 mg NaBH₄ versetzt und zwei Stunden stehen gelassen; dann wird Aceton zugegeben und schonend aufgearbeitet. Das farblose Öl wird in 50 ml abs. Äthanol gelöst und bei Normaldruck mit Pd/Aktivkohle als Katalysator hydriert. Die Wasserstoffaufnahme bleibt nach Erreichen des berechneten Wertes stehen. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende ölige Rückstand kristallisiert aus Benzol. Man erhält 2,0 g weisse Kristalle vom Schmp. 96–100°, nach Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel 99–100°. (Gef.: C 66,97; H 6,58; OCH₃ 20,43. Ber. für C₁₇H₂₀O₅ (304,35): C 67,09; H 6,62; OCH₃ 20,39).

threo-Isoeugenolglykol-β-(2-methoxyphenyl)-äther (Ib). Die Lösung von 2,0 g Ia in 25 ml 0,2 M HCl in Dioxan-Wasser 9:1 wird in einer Ampulle unter Stickstoff 24 Stdn. auf 50° erwärmt. Der Ampulleninhalt wird mit festem NaHCO₃ neutralisiert und mit Essigester versetzt. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. V. vertrieben. Durch fraktionierte Kristallisation des öligen Rückstandes aus Essigester-Hexan kann die schwerer lösliche *threo*-Form Ib abgetrennt werden. Lange Nadeln vom Schmp.

114–115°, Ausbeute 520 mg. Ein Gemisch mit *erythro*-Form Ia zeigt Schmelzpunktsdepression. (Gef.: C 67,02; H 6,57; OCH₃ 20,40. Ber. für C₁₇H₂₀O₅ (304,35): C 67,09; H 6,62; OCH₃ 20,39).

Methylierung von Ia und Ib mit Diazomethan. Die *erythro*-Verbindung (Ia, 200 mg) wird in 25 ml Methanol gelöst und ein grosser Überschuss von Diazomethan in Äther zugegeben. Die einen Tag bei +4° aufbewahrte Lösung wird zur Trockene gebracht; der Rückstand kristallisiert aus feuchtem Äther nach Zusatz von Hexan. Schmp. für Va 63–65° in Übereinstimmung mit der Literatur.^{3,4}

Zur Methylierung der *threo*-Verbindung (Ib) wurde wie voranstehend verfahren. Das farblose Öl (Vb) konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Es ist chromatographisch einheitlich und von Va auf diese Weise in den üblichen Systemen nicht zu unterscheiden. (Gef.: OCH₃ 29,44; 29,59. Ber. für C₁₅H₂₀O₅ (318,38): OCH₃ 29,24).

In Zusammenhang mit einer früher ausgearbeiteten Synthese von Ia wurden folgende Verbindungen neu dargestellt:

1-(3-Methoxy-4-benzoyloxyphenyl)-2-brom-1-propanon (VI). Es wird wie bei der Darstellung von III verfahren. Aus 52 g 1-(3-Methoxy-4-benzoyloxyphenyl)-1-propanon⁶ erhält man 64 g des Bromids in nadelförmigen Kristallen vom Schmp. 134,5–135° (Chloroform-Äthanol). (Gef.: OCH₃ 8,50; Br 22,22. Ber. für C₁₇H₁₅O₄Br (363,21): OCH₃ 8,54; Br 22,00).

1-(3-Methoxy-4-benzoyloxyphenyl)-2-(2-methoxy-phenoxy)-1-propanon. Ein Gemisch von 5 g des vorangehend beschriebenen Bromids mit 3,5 g Guajakol, 4 g Kaliumkarbonat und 1 g Kaliumjodid in 50 ml Aceton wird eine Stunde am Rückfluss erhitzt. Das nach Abtrennung der anorganischen Bestandteile erhaltene Öl kristallisierte nicht und wurde direkt mit 20 % äthanolischem KOH bei Zimmertemperatur zum *1-(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-2-(2-methoxy-phenoxy)-1-propanon* verseift. Weisse Kristalle vom Schmp. 132–133° (Essigester-Petroläther), Ausbeute 64 % d. Th. (Gef.: C 67,41; H 6,37; OCH₃ 20,57. Ber. für C₁₇H₁₈O₅ (302,31): C 67,54; H 6,00; OCH₃ 20,53).

Ia aus 1-(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-2-(2-methoxy-phenoxy)-1-propanon. 20 g des Propanons werden mit 1,5 g NaBH₄ und 5 g NaOH in 300 ml Methanol reduziert. Nach zwei Tagen ist die Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin negativ. Nach Neutralisieren mit CO₂ wird mit CHCl₃ extrahiert; das hochviskose Öl kristallisiert aus Methanol. Ia wird in guter Ausbeute erhalten und schmilzt nach Umkristallisation aus Chloroform-Hexan bei der gleichen Temperatur wie das aus IV erhaltene Präparat.

Die Verbindung Ia kann auch durch katalytische Hydrierung des *1-(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-2-(2-methoxy-phenoxy)-1-propanons* mit Pd/Aktivkohle in Äthanol dargestellt werden.

1-(3-Methoxy-4-benzoyloxyphenyl)-2-(2-methoxy-4-methyl-phenoxy)-1-propanon. Wie bei der Darstellung des *1-(3-Methoxy-4-benzoyloxyphenyl)-2-(2-methoxy-phenoxy)-1-propanons* beschrieben, werden 5,0 g VI mit 4 g Kreosol umgesetzt. Nach Verseifung mit 20 % äthanolischem KOH erhält man 3,0 g farblose Kristalle (Benzol-Hexan) vom Schmp. 139–140°, nach nochmaligem Umkristallisieren (Äthanol-CHCl₃) Schmp. 140–141°. (Gef.: C 68,11; H 6,58; OCH₃ 19,97. Ber. für C₁₈H₂₀O₅ (316,36): C 68,33; H 6,38; OCH₃ 19,62).

LITERATUR

1. Adler, E. und Stenemur, B. *Chem. Ber.* **89** (1956) 291; Adler, E. und Marton, J. *Acta Chem. Scand.* **13** (1959) 75; Gierer, J., Alfredsson, B. und Söderberg, S. *Svensk Pappers-tid.* **63** (1960) 201; Gierer, J., Lenz, B. und Wallin, N.-H. *Acta Chem. Scand.* **18** (1964) 1469.
2. Pearl, I. A. und Gratzl, J. *J. Org. Chem.* **27** (1962) 2111.
3. Gierer, J. und Norén, I. *Acta Chem. Scand.* **16** (1962) 1713, 1976.
4. Adler, E., Becker, H.-D., Ishihara, T. und Stamvik, A. *Holzforschung* **20** (1966) 3.
5. Pond, F. J. und Beers, F. T. *J. Am. Chem. Soc.* **19** (1897) 825.
6. Kratzl, K. *Ber.* **76 B** (1943) 895.

Eingegangen am 20. Dezember 1965.