

95. Karl Freudenberg und Wolfgang Eisenhut: Synthese des Guajacylglycerin- β -coniferyläthers und weitere Versuche im Zusammenhang mit dem Lignin

[Aus dem Chemischen Institut der Universität und dem Forschungsinstitut für die Chemie des Holzes und der Polysaccharide Heidelberg]

(Eingegangen am 11. Februar 1955)

Über die Synthese des voranstehend geschilderten neuen Zwischenproduktes der Ligninbildung, des Guajacylglycerin- β -coniferyläthers (I)*), wird berichtet sowie über andere Versuche, die damit im Zusammenhang stehen.

In der vorhergehenden Arbeit¹⁾ wird die Isolierung eines neuen Zwischenproduktes der biochemischen Ligninsynthese beschrieben. Es handelt sich um den Guajacylglycerin- β -coniferyläther. Obwohl die Formulierung I die wahrscheinlichere war, konnte doch zunächst nicht festgestellt werden, ob die mittelständige Carbinolgruppe oder die endständige veräthert ist. Wir haben deshalb die Synthese der Verbindung I ausgeführt und ihre Identität mit dem neuen Zwischenprodukt der Ligninbildung festgestellt.

In einer früheren Arbeit²⁾ war es gelungen, den Vanillin-methoxymethyläther mit dem [2-Methoxy-4-methyl-phenoxy]-essigsäure-methylester zur Verbindung II zu kondensieren. Nachdem sich ein schonender Weg für die Abspaltung der Methoxymethylgruppe gefunden hatte, ergab die Reduktion der Estergruppe den Guajacylglycerin- β -kreosoläther (III). Während die Synthese von III im Gange war, erschien eine Abhandlung von E. Adler, B. O. Lindgren und H. Saedén³⁾, in der die Synthese des Veratrylglycerin- β -[2-methoxy-phenyl]-äthers (IV) beschrieben wurde. Die schwedischen Autoren gingen vom Dimethoxy-phenacyläther des Guajacols (V) aus und führten in diesen Formaldehyd ein, ähnlich wie L. M. Long und H. D. Troutman⁴⁾ bei der Synthese des Chloromycetins vorgegangen sind. Das entstandene Keton VI wurde zum Veratrylglycerin- β -[2-methoxy-phenyl]-äther (IV) reduziert.

Wir wählten für die Synthese von I das letztere Verfahren, mußten aber die Oxygruppe des Guajacylrestes reversibel abdecken.

Für Vorversuche wurden zunächst Veratrylverbindungen verwendet. Bromacetoveratron wird mit Ferulasäure-äthylester zum Dimethoxy-phenacyläther VII kombiniert. Die Substanz kristallisiert in zwei ineinander überführbaren Formen. Sie läßt sich leicht zu β -Oxy- α -[2-methoxy-4-(β -carbäthoxy-vinyl)-phenoxy]-propioveratron (VIII) formylieren, das sehr hartnäckig Kristallbenzol festhält und aus anderen Lösungsmitteln umkristallisiert werden muß. Mit Lithiumaluminiumhydrid wird der gesuchte α -[3,4-Di-

*) Zur Nomenklatur vergl. die Fußnote *) l. c.¹⁾

¹⁾ K. Freudenberg u. H. Schlüter, Chem. Ber. 88, 617 [1955], voranstehende Arbeit. ²⁾ K. Freudenberg u. H. G. Müller, Liebigs Ann. Chem. 584, 40 [1953].

³⁾ Svensk Papperstidn. 55, 245 [1952].

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 71, 2473 [1949].

methoxy-phenyl]-glycerin- β -[2-methoxy-4-(γ -oxy-propenyl)-phenyl]-äther (IX) in brauchbaren Ausbeuten gewonnen, nachdem er von niedrigmolekularen Produkten befreit ist, die durch teilweise Spaltung der Ätherbindung entstehen. Obwohl sie nicht kristallisiert, erweist sich die Substanz IX als einheitlich. Es gelang auch nicht, kristallisierte Derivate zu gewinnen. Das UV-Spektrum steht mit der angegebenen Konstitution in Einklang. Der chromatographische Nachweis dieser Substanz gelingt durch Besprühen des getrockneten Filtrierpapiers mit einer Lösung von Antimonpentachlorid in Kohlenstofftetrachlorid.

Zur gesuchten Substanz I führte folgende Synthese: Aus ω -Brom-acetovanillon-benzyläther und Vanillin wird ω -[2-Methoxy-4-formyl-phenoxy]-acetovanillon-benzyläther (X) hergestellt⁵). Die Formylierung dieser Substanz zum β -Oxy- α -[2-methoxy-4-formyl-phenoxy]-propiovanillon-benzyläther (XI) gelingt mit mäßiger Ausbeute. Auch dieses Produkt hält Benzol mit großer Hartnäckigkeit fest. Durch vorsichtige Hydrierung wird die Benzylgruppe ohne Schädigung der Aldehydgruppe abgespalten⁶). Das entstandene β -Oxy- α -[2-methoxy-4-formyl-phenoxy]-propiovanillon (XII) ist eine kristalline Substanz, die mit Malonsäure-monoäthylester zur entsprechenden Ferulasäure-Verbindung XIII kondensiert wird. Auch dieses β -Oxy- α -[2-methoxy-4-(β -carbäthoxy-vinyl)-phenoxy]-propiovanillon (XIII) ist eine kristalline Substanz, die aber nur bei tiefer Temperatur umkristallisiert werden kann, weil sie schon in heißem Benzol Formaldehyd abzuspalten beginnt.

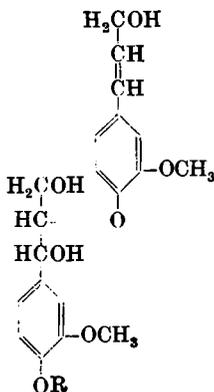
Um zu der Verbindung XIII zu gelangen, wurde auch versucht, das aus ω -Brom-acetovanillon-benzyläther und Ferulasäure-äthylester erhältliche Produkt XIV (ω -[2-Methoxy-4-(β -carbäthoxy-vinyl)-phenoxy]-acetovanillon-benzyläther) zu formylieren. Die Formylierung mißlang jedoch bei dieser Substanz und ihrem Dihydroderivat.

Bei der Reduktion von XIII mit Lithiumaluminiumhydrid, die unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt werden muß, entsteht als Hauptprodukt der gesuchte Guajacylglycerin- β -coniferyläther (I). Als Nebenprodukt werden das Dihydroderivat sowie andere Produkte wahrgenommen, die durch Spaltung der Ätherbindung gebildet werden. Wegen der Empfindlichkeit der Substanz I ist es zweckmäßig, sie sofort einer Gegenstromverteilung zu unterwerfen, in der sie sich genau so verhält wie die auf biosynthetischem Wege gewonnene Verbindung der voranstehenden Abhandlung. Das synthetische Produkt kristallisiert ebensowenig wie das biosynthetische. Aber in der Verteilungskurve und dem R_F -Wert, den Farbreaktionen, der Äthanolyse und anderen Reaktionen erweisen sich die beiden Produkte als identisch. Auch die IR- und UV-Spektren stimmen überein.

⁵) Wegen des entstehenden Benzyljodids fallen die Methoxylbestimmungen bei solchen Verbindungen zu hoch aus. Richtige Ergebnisse werden erhalten, wenn die Waschlage mit Eis gekühlt wird.

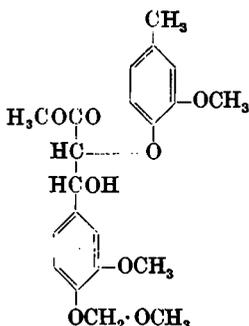
⁶) Vom Vanillin-benzyläther kann man, wie M. Reichert gefunden hat, durch Variation der Menge des Katalysators und der Konzentration des Palladiums auf Bariumsulfat sowie durch Einhaltung verschiedener Reaktionszeiten nach Belieben zum Vanillylalkohol oder zum Keosol gelangen (vergl. K. Freudenberg u. M. Reichert, *Chem. Ber.* 87, 1838 [1954]).

Durch Hydrierung der synthetisch gewonnenen Verbindung I wird ein Produkt gewonnen, das mit dem bei der Entstehung von I gewonnenen Nebenprodukt identisch ist. Die hydrierte Substanz erweist sich in der Gegenstromverteilung und in dem R_F -Wert, den Farbreaktionen, den IR- und UV-Spektren identisch mit dem Dihydroderivat der biosynthetisch gewonnenen Substanz I. Mit Dinitrofluorbenzol wird der in der voranstehenden Arbeit beschriebene Dinitrophenyläther des hydrierten Produktes kristallin gewonnen. Schmp. 150° (Mischprobe).

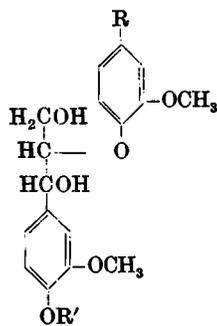


I: R = H; Guajacylglycerin- β -coniferyläther

IX: R = CH₃

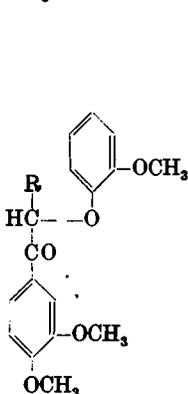


II



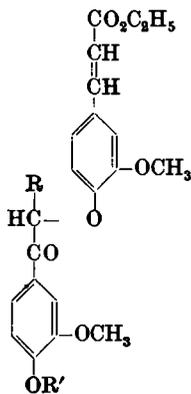
III: R = CH₃, R' = H

IV: R = H, R' = CH₃



V: R = H

VI: R = CH₂OH

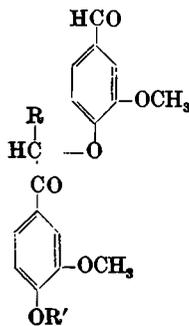


VII: R = H, R' = CH₃

VIII: R = CH₂OH, R' = CH₃

XIII: R = CH₂OH, R' = H

XIV: R = H, R' = CH₂·C₆H₅



X: R = H, R' = CH₂·C₆H₅

XI: R = CH₂OH, R' = CH₂·C₆H₅

XII: R = CH₂OH, R' = H

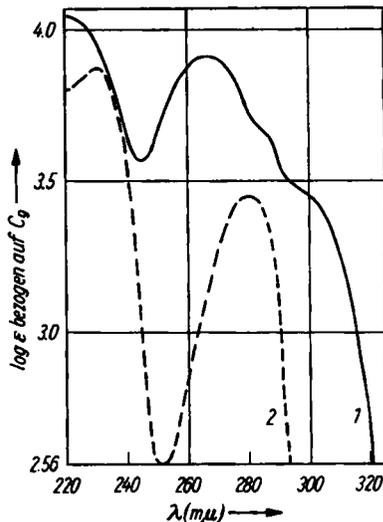
Optisches Verhalten

Für die Aufnahmen der Spektren werden die reinsten Fraktionen unmittelbar aus der Gegenstromverteilung verwendet. Verbindung I (Abbild. 1, Kurve 1) zeigt bei 268μ das Maximum des Coniferylalkoholtyps. Der Extinktionswert

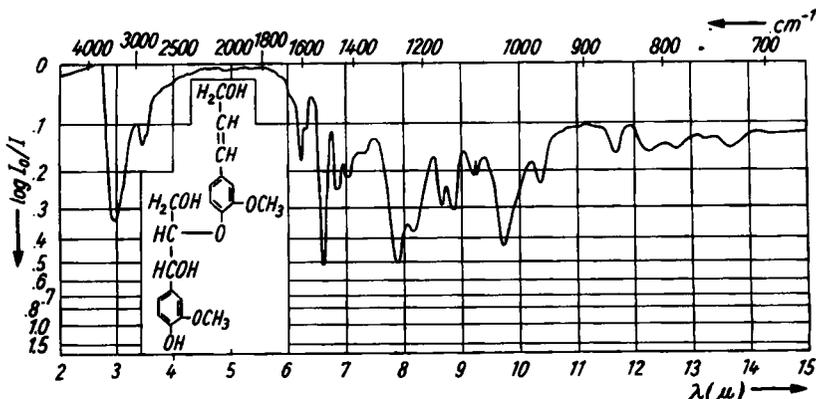
(bez. auf die C_9 -Einheit = halbes Molekulargewicht) von $\log \epsilon - 3.91$ entspricht dem theoretisch zu erwartenden. Bei $285 \text{ m}\mu$ gibt sich das Maximum der gesättigten Guajacylpropaneinheit zu erkennen. Die im Molekül enthaltene zum Benzolkern konjugierte Doppelbindung macht sich bei $300 \text{ m}\mu$ bemerkbar. Die hydrierte Verbindung (Kurve 2) schließt sich in ihrem Charakter an schon bekannte Spektren der gesättigten C_9 -Einheit an. Das Maximum liegt bei $280 \text{ m}\mu$. Bei $233 \text{ m}\mu$ erkennt man die Bande der Äthylenbindungen des Kerns, während bei $252 \text{ m}\mu$ das dieser Verbindungs-kategorie eigene ausgeprägte Minimum auftritt. Das Infrarotspektrum der Verbindung I (Abbild. 2) zeigt bei 3.0μ die OH-Banden, bei 3.42 die aliphatische CH- und zwischen 3.50 und 3.54 die aromatische CH-Schwingung. Die Doppelbindung der Conferylalkohol-Komponente macht sich bei 6.05μ bemerkbar. Die Bande bei 10.35μ erlaubt die Entscheidung, daß an der zu einem Phenylkern konjugierten Doppelbindung die Wasserstoffatome in *trans*-Stellung liegen. Die Spektren der biochemisch und der synthetisch hergestellten Substanzen sind identisch.

Um die Spektren auf die C_9 -Einheit zu beziehen, wurde auf das halbe Molekulargewicht bezogen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für zugeteilte Mittel, Hrn. W. Otting für die Aufnahmen der Infrarot-Spektren.



Abbild. 1. UV-Spektrum von Guajacylglycerin- β -conferyläther (I) (Kurve 1) und seinem Hydrierungsderivat (Kurve 2), bezogen auf die C_9 -Einheit



Abbild. 2. IR-Spektrum von Guajacylglycerin- β -conferyläther (I)

Beschreibung der Versuche

ω -[2-Methoxy-4-(β -carbäthoxy-vinyl)-phenoxy]-acetoveratron (VII): Zur Lösung von 20 g ω -Brom-acetoveratron^{7,8)} und 34 g Ferulasäure-äthylester in 120 ccm über Kaliumcarbonat getrocknetem Aceton werden 20 g wasserfreies Kaliumcarbonat gegeben. Die Mischung wird unter kräftigem Rühren 40 Min. zum Sieden erhitzt. Unter starkem Aufschäumen setzt die Reaktion ein. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Überschuß an Ferulasäureester wird durch mehrmaliges Ausschütteln mit 2nNaOH entfernt. Die gewaschene und getrocknete Chloroformlösung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Aus einem Überschuß von Methanol erhält man kleine Drusen vom Schmp. 113.5°. Aus einer gerade zur Lösung notwendigen Methanolmenge werden lange Nadeln vom Schmp. 123–124° erhalten. Beide Formen können ineinander übergeführt werden. Ausb. 83%, bez. auf Bromacetoveratron.

$C_{22}H_{24}O_7$ (400.4) Ber. C 65.98 H 6.04 Alkoxy-O 15.98
Gef. C 65.88 H 6.28 Alkoxy-O 15.99

β -Oxy- α -[2-methoxy-4-(β -carbäthoxy-vinyl)-phenoxy]-propioveratron (VIII): 10 g der feingepulverten Substanz VII werden in 100 ccm 95-proz. Alkohol aufgeschlämmt und unter starkem Rühren bei 35° mit 0.375 g Kaliumcarbonat und 3.75 ccm 40-proz. wäßr. Formaldehydlösung versetzt. Nach 25 Min. tritt Lösung ein, nach weiteren 40 Min. wird mit sehr wenig verd. Salzsäure neutralisiert und i. Vak. zur Sirupkonsistenz eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in Chloroform wird mit Wasser geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. abgedampft. Der Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit Benzol. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wenig Benzol werden farblose Drusen erhalten. Zur Entfernung des anhaftenden Benzols muß zweimal aus Aceton-Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 123–124°.

$C_{23}H_{26}O_8$ (430.4) Ber. C 64.17 H 6.09 Alkoxy-O 14.86
Gef. C 64.34 H 6.13 Alkoxy-O 14.88

Acetat: Farblose Nadeln aus Aceton/Wasser. Schmp. 58.5°.

$C_{25}H_{28}O_9$ (472.5) Ber. C 63.55 H 5.97 Gef. C 63.65 H 6.18

α -[3,4-Dimethoxy-phenyl]-glycerin- β -[2-methoxy-4-(γ -oxy-propenyl)-phenyl]-äther (IX): Der bei der Reduktion von VIII verwendete Stickstoff wird mit alkalischer Pyrrgalllösung, alkalischer Dithionitlösung und konz. Schwefelsäure gewaschen und schließlich über Diphosphorpentoxyd geleitet. Das verwendete Tetrahydrofuran bleibt eine Woche über Kaliumhydroxyd stehen (für 1 l 300 g). Nach Abtrennung des Bodensatzes wird destilliert, mit 300 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt und nach 12 Stdn. abdestilliert. Die Lösung von 2 g VIII in 100 ccm Tetrahydrofuran wird zu einer stark turbinierten Mischung von 200 ccm Tetrahydrofuran und 0.705 g Lithiumaluminiumhydrid, die auf -20° gekühlt ist, während 1/2 Stde. zugetropft. Nach 5 Stdn. werden bei -10° einige ccm Essigester zugegeben. Anschließend wird eine Mischung von 45 ccm Tetrahydrofuran und 5 ccm Wasser, das 0.3 g Natriumdithionit enthält, hinzugefügt und mit Kohlensäureschnee versetzt. Der abfiltrierte Niederschlag wird mit Tetrahydrofuran nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. bei 30° abdestilliert, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit 2nNaOH und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der blasige feste Rückstand wird mit wenig Methanol übergossen, die Lösung filtriert und die Mutterlauge erneut eingedampft. Dieses Umlösen aus Methanol wird noch ein- oder zweimal wiederholt, um schwerlösliche Anteile möglichst zu entfernen. Die Substanz wird bei Zimmertemperatur i. Vak. über Calciumchlorid getrocknet. Kristallisationsversuche blieben ergebnislos; Ausb. 1.2 g (66% d. Th.).

$C_{21}H_{26}O_7$ (390.4) Ber. C 64.64 H 6.71 OCH₃ 23.85 Gef. C 64.05 H 6.93 OCH₃ 24.25

⁷⁾ J. B. Koepli u. W. H. Perkin jun., J. chem. Soc. [London] 1928, 2989.

⁸⁾ H. Erdtman u. B. Leopold, Acta chem. scand. 3, 1358 [1949].

ω -[2-Methoxy-4-formyl-phenoxy]-acetovanillon-benzyläther (X): Die Lösung von 10 g ω -Brom-acetovanillon-benzyläther^{9,10} und 9.1 g Vanillin in 100 cc trockenem Aceton wird unter starkem Rühren mit 8 g wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 40 Min. zum Sieden erhitzt. Die filtrierte Lösung wird mit Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgezogen, die Chloroformlösung mit 2*n* NaOH und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Die alsbald kristallisierende Masse wird mehrmals aus Methanol unter Verwendung von Tierkohle umkristallisiert. Dünne, farblose Plättchen, Schmp. 129°; Ausb. 9.1 g (77% d. Th., bez. auf Bromacetovanillon-benzyläther).

$C_{24}H_{22}O_6$ (406.4) Ber. C 70.92 H 5.46 OCH_3 15.27 Gef. C 70.85 H 5.51 OCH_3 15.35

β -Oxy- α -[2-methoxy-4-formyl-phenoxy]-propiovanillon-benzyläther (XI): Die Aufschlammung von 10 g fein gepulvertem X in 150 ccm 95-proz. Alkohol wird unter starkem Rühren bei 38° mit 4.11 ccm 40-proz. wäßriger Formaldehydlösung und 0.38 g Kaliumcarbonat versetzt. Nach 1½ Stdn. tritt Lösung ein, nach einer weiteren ½ Stde. wird mit wenig verd. Salzsäure neutralisiert und i. Vak. eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in Chloroform wird mit Kaliumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der sirupöse Rückstand wird in Benzol gelöst und jeweils mit frischer Tierkohle aufgekocht. Die beim Erkalten sich abscheidenden Kristalle werden noch zweimal aus Benzol umkristallisiert. Zur Entfernung des Benzols wird 24 Stdn. bei 80° über Paraffinschnitzeln i. Vak. erhitzt. Schmp. 118.5°; Ausb. 4.6 g (39% d. Th.).

$C_{25}H_{24}O_7$ (436.4) Ber. C 68.80 H 5.64 OCH_3 14.22 Gef. C 68.91 H 5.76 OCH_3 14.31

β -Oxy- α -[2-methoxy-4-formyl-phenoxy]-propiovanillon (XII): 0.25 g Palladium, auf 5 g Bariumsulfat niedergeschlagen, werden unter 100 ccm absol. Methanol mit Wasserstoff gesättigt. Hierzu werden 5 g der fein zerriebenen und mit Methanol angeteigten Verbindung XI gegeben. Während der Abspaltung der Benzylgruppe löst sich die Substanz auf. Hiernach wird der Wasserstoffverbrauch sehr langsam. Nach Aufnahme der berechneten Menge (ungefähr 1 Stde.) wird die filtrierte Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit Methanol aufgenommen und mit Tierkohle behandelt. Das Filtrat wird mit Wasser bis zum Beginn der Ausscheidung versetzt. Diese Umkristallisation wird noch zweimal wiederholt. Prismen vom Schmp. 96°; Ausb. 3.5 g (85% d. Th.).

Befriedigende Analysenwerte wurden nicht erhalten, offenbar weil die Substanz mit großer Fähigkeit Lösungsmittel festhält und bereits bei schwach erhöhter Temperatur Formaldehyd abgibt.

β -Oxy- α -[2-methoxy-4-(β -carbäthoxy-vinyl)-phenoxy]-propiovanillon (XIII): Die Lösung von 5 g XII in 5 ccm Pyridin und einigen Tropfen Anilin und Piperidin wird mit 2.85 g Malonsäure-monoäthylester versetzt. Die Mischung wird 20 Stdn. bei 55° aufbewahrt, mit Chloroform versetzt, mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der zurückbleibende gelbe Sirup kristallisiert beim Anreiben mit Benzol, aus dem mehrfach umkristallisiert wird, gegebenenfalls unter Anwendung von Tierkohle. Drusen, Schmp. 120.5°. In Lösung auf 65° erwärmt, beginnt die Substanz Formaldehyd abzuspalten.

$C_{22}H_{24}O_8$ (416.4) Ber. C 63.45 H 5.81 Alkoxy-O 11.52
Gef. C 63.27 H 5.93 Alkoxy-O 11.33

α -[4-Oxy-3-methoxy-phenyl]-glycerin- β -[2-methoxy-4-(γ -oxy-propenyl)-phenyl]-äther oder Guaiajacylglycerin- β -coniferyläther (I): Stickstoff und Tetrahydrofuran müssen wie bei Substanz IX vorbehandelt werden. Die auf -15° gekühlte Lösung von 5.5 g XIII in 250 ccm Tetrahydrofuran wird langsam unter starkem Turbinieren zu einer auf -17° abgekühlten Mischung von 2.45 g Lithiumaluminiumhydrid und 450 ccm Tetrahydrofuran so langsam zugegeben, daß die Mischung sich nicht über -15° erwärmt. Das Zutropfen dauert etwa 45 Minuten. Danach wird noch 6 Stdn. bei

⁹⁾ T. Reichstein, Helv. chim. Acta 10, 392 [1927].

¹⁰⁾ B. Leopold, Acta chem. scand. 4, 1523 [1950].

der gleichen Temperatur weitergerührt. Überschüssiges LiAlH_4 wird durch Essigester bei -15° zerstört. Danach wird eine Lösung von 35 ccm Tetrahydrofuran, 15 ccm Wasser und 0.3 g Natriumdithionit zugegeben und bei -15 bis -5° mit fester Kohlensäure versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit Tetrahydrofuran gewaschen. Letzteres wird i. Vak. unter Luftausschluß verdampft. Der Rückstand wurde nicht zur Kristallisation gebracht. Das Chromatogramm (in Wasser, aufsteigend) läßt das Hauptprodukt mit R_F 0.63 erkennen, daneben in geringerer Menge eine Substanz mit 0.74 und eine dritte spurenweise vorkommende mit 0.84. Die Fraktionen werden durch Gegenstromverteilung mit demselben Phasengemisch getrennt, wie dies für die gleiche Substanz in der voranstehenden Arbeit beschrieben ist. Der das Hauptprodukt enthaltende Röhreninhalt wird unter Luftausschluß i. Vak. eingedampft. Wenn Methylenchlorid und Methanol entfernt sind, wird die zurückbleibende wäßr. Lösung mit Kochsalz gesättigt und mit Methylenchlorid wiederholt ausgeschüttelt. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Dabei bleibt eine schaumige, farblose Masse zurück. Ausb. 3 g (60% d. Th.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_7$ (376.4) Ber. C 63.82 H 6.43 OCH₃ 16.46 Gef. C 63.55 H 7.11 OCH₃ 16.25

Der Guajacylglycerin-coniferyläther ist polymerisationsfreudig und sauerstoffempfindlich. Zu seiner Charakterisierung wurden das UV- und IR-Spektrum aufgenommen. Das erstere zeigt, daß die gewünschte Verbindung entstanden ist, die Carbonyl- und Esterbanden sind verschwunden. Das IR-Spektrum bestätigt diese Aussagen. Die Spektren, der R_F -Wert und die Verteilungskonstante der synthetischen Substanz sind mit der biochemisch gewonnenen (voranstehende Arbeit) identisch.

α -[4-Oxy-3-methoxy-phenyl]-glycerin- β -[2-methoxy-4-(γ -oxy-propyl)-phenyl]-äther (Dihydroverbindung von I): 0.04 g Palladium auf 0.8 g Bariumsulfat werden unter 50 ccm absol. Methanol mit Wasserstoff gesättigt. Nach Zugabe von 2 g der Substanz I wird die erwartete Wasserstoffmenge innerhalb von 20 Min. aufgenommen. Das Filtrat wird i. Vak. eingeeengt, der Rückstand wie bei der vorher beschriebenen Substanz der Gegenstromverteilung unterworfen. Ausb. 1.9 g (90% d. Th.).

Dinitrophenyläther: 1.5 g der hydrierten Substanz I und ebensoviel 2.4-Dinitrofluorbenzol werden in 70 ccm Aceton gelöst. Hierzu wird unter starkem Rühren die Lösung von 0.69 g Natriumhydrogencarbonat in 33 ccm Wasser getropft. Nach 4 Stdn. kann in der Mischung keine mit Diazobenzolsulfosäure reagierende Komponente mehr nachgewiesen werden. Nach Vertreiben des Acetons i. Vak. wird die getrübe wäßr. Lösung mit Methylenchlorid mehrmals ausgeschüttelt. Die Lösung in Methylenchlorid wird wiederholt mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird der Gegenstromverteilung unterworfen. Als Phasensystem dient Methylenchlorid, Wasser und Methanol in der früher gegebenen Zusammensetzung. Die Lösung des Hauptproduktes wird gesammelt und i. Vak. eingeengt. Dabei fällt ein kristalliner Niederschlag aus, der nach Aufarbeitung der Mutterlaugen ein- bis zweimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert wird. Lange Nadeln; Schmp. 149–150° (Mischprobe mit dem über die Biosynthese gewonnenen Material).

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{11}\text{N}_2$ (544.5) Ber. C 57.35 H 5.18 N 5.15 OCH₃ 11.40
Gef. C 57.31 H 5.01 N 5.15 OCH₃ 11.51

ω -[2-Methoxy-4-(β -carbäthoxy-vinyl)-phenoxy]-acetovanillon-benzyläther (XIV): Die Lösung von 10 g ω -Brom-acetovanillon-benzyläther und 13.3 g Ferulasäure-äthylester in 120 ccm trockenem Aceton wird mit 8 g Kaliumcarbonat unter starkem Rühren 40 Min. zum Sieden erhitzt. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Überschuß an Ferulasäureester wird durch Ausschütteln mit 2*n*NaOH entfernt. Die gewaschene Chloroformlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der erstarrende Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert, zuletzt mit Tierkohle. Ausb. 11.5 g (81% d. Th., bez. auf Bromacetovanillon-benzyläther); Schmp. 124.5°.

$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_7$ (476.5) Ber. C 70.57 H 5.92 Alkoxy-O 10.09
Gef. C 70.55 H 6.04 Alkoxy-O 10.16

Dihydroferulasäure-äthylester: Durch Hydrierung von Ferulasäure-äthylester¹⁾. Öl; Sdp._{0.01} 137°.

C₁₃H₁₆O₄ (224.3) Ber. C 64.27 H 7.19 Alkoxy-O 14.27
Gef. C 64.27 H 7.37 Alkoxy-O 14.19

ω-[2-Methoxy-4-(β-carbäthoxy-äthyl)-phenoxy]-acetovanillon-benzyläther (Dihydroderivat von XIV): Eine Lösung von 10 g ω-Brom-acetovanillon-benzyläther und 13 g Dihydroferulasäure-äthylester in 120 ccm trockenem Aceton wird unter starkem Rühren mit 8 g wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 40 Min. lang gekocht. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformlösung mit Natronlauge und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Verdunsten i. Vak. wird der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert, zuletzt mit Tierkohle. Farblose Prismen, Schmp. 64°. Ausb. 10.7 g (75% d. Th., bez. auf Bromacetovanillon-benzyläther).

C₂₈H₃₀O₇ (478.5) Ber. C 70.28 H 6.32 Alkoxy-O 10.03
Gef. C 70.06 H 6.41 Alkoxy-O 10.12

96. Theodor Wieland, Gerhard Ohnacker und R. Karl Rothhaupt: Die Konstitution des Böttingerschen Brenztraubensäure-anils

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 11. Februar 1955)

Bei der Oxydation von Brenztraubensäure mit Wasserstoffperoxyd in Gegenwart von Anilin entsteht Acetanilid, während das „Anil“ der Ketosäure andere Produkte liefert. Die in diesem Zusammenhang ausgeführten Versuche zur Ermittlung seiner Konstitution haben ergeben, daß es die Struktur einer dimeren Lacton-carbonsäure (IV) hat. Die Umsetzungsprodukte von IV mit Diazomethan in Äther und Methanol sowie mit Thioessigsäure lassen sich zwanglos von dieser Struktur ableiten.

Versetzt man Brenztraubensäure oder eines ihrer Salze in wäßriger Lösung mit Hydroperoxyd, so tritt unter deutlicher Erwärmung starke Kohlendioxyd-Entwicklung unter Oxydation zu Essigsäure ein (Hollemansche Reaktion). Wie wir vor 5 Jahren beobachteten, fällt dann, wenn dieselbe Reaktion in Gegenwart von Anilinsalzen ausgeführt wird, ein krist. Niederschlag aus, der als Acetanilid identifiziert wurde. Dieselbe Acetylierung gelang auch am *p*-Aminosulfonyl-acetamid (Albucid), die analoge Benzoylierung mit Phenylglyoxylsäure + H₂O₂ am Anilin. Diese Befunde erregten damals, vor der Aufklärung der Natur der „aktivierten“ Essigsäure durch F. Lynen, unser Interesse, da man hiermit in vitro die Acetylierung eines aromatischen Amins mit Brenztraubensäure + Oxydationsmittel durchführen konnte, die in vivo über die Stufe der aktivierten Essigsäure (*S*-Acetyl-Coenzym A) verläuft. Unter anderem stellten wir uns den Mechanismus der Reaktion so vor, daß Anilin mit Brenztraubensäure zuerst zur Schiffischen Base I zusammentrat und diese durch das Oxydationsmittel zu Acetanilid + CO₂ oxydiert würde.

Dann sollte aber vorgebildetes I leicht zu denselben Produkten oxydierbar sein. An dem von C. Böttinger¹⁾ beschriebenen, durch einfache Reaktion

¹⁾ K. Freudenberg u. H. H. Hübner, Chem. Ber. 85, 1181 [1952].

²⁾ Liebigs Ann. Chem. 188, 366 [1877].