

Zur Synthese des DL-Pinoresinols

Eine neue Darstellungsweise des 2,3-Di- α -hydroxyvanillyl-
butandiols-(1,4)

Von

K. Kratzl und G. E. Miksche

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 18. Februar 1963)

Es wird eine neue Synthese von 2,3-Dioxyvanillyl-butandiol-(1,4), der Vorstufe des daraus durch Wasserabspaltung entstehenden D,L-Pinoresinols, beschrieben. Der Umsatz von Benzylvanillinsäurechlorid mit Natriumacetessigester führt zum Benzylvanilloylacetessigester. Abspaltung der Acetylgruppe ergibt Benzylvanilloylessigester, der zum Dibenzylvanilloylbernsteinsäureester dimerisiert wird. Die beiden stereoisomeren Formen wurden getrennt und die niederschmelzende Form einer D,L-Form zugeordnet. Die durch Lithiumalanatreduktion erhältlichen Tetrole werden entbenzyliert. Die Wasserabspaltung führt zum D,L-Pinoresinol.

Das von *M. Bamberger*¹ erstmals aus den harzigen Ausscheidungen von *Pinus silvestris* isolierte und von *H. Erdtman*² aufgeklärte Lignan (+)-Pinoresinol (I) konnte in Form des DL-Pinoresinol-bis-dinitrophenyläthers (II) von *K. Freudenberg* und *H. Dietrich*³ synthetisiert werden. Von letzterer Verbindung führte ein schon bekannter Weg^{4, 5} zu (+)-Pinoresinol. Das DL-Pinoresinol ist als Zwischenprodukt der biochemischen Dehydrierung des Coniferylalkohols für die Ligninbiogenese von Bedeutung^{3, 4}.

Die absolute Konfiguration dieses Lignans wurde neuerdings von mehreren Autoren^{6, 7, 8} diskutiert. Sie erscheint als einigermaßen gesichert,

¹ *M. Bamberger*, Mh. Chem. **15**, 507 (1894).

² *H. Erdtman* und *J. Gripenberg*, Acta Chem. Scand. **1**, 71 (1947).

³ *K. Freudenberg* und *H. Dietrich*, Chem. Ber. **86**, 1157 (1953).

⁴ *K. Freudenberg* und *P. Rasenack*, Chem. Ber. **86**, 755 (1953).

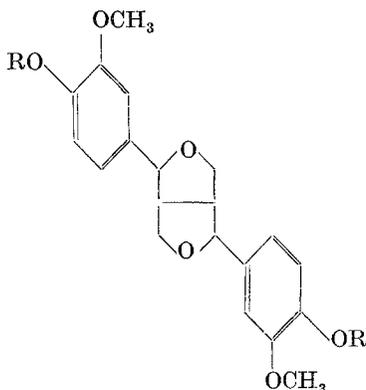
⁵ *H. Erdtman*, Svensk kem. tidskr. **46**, 229 (1934).

⁶ *K. Freudenberg* und *Gurbachan Singh Sidhu*, Chem. Ber. **94**, 851 (1961).
K. Freudenberg und *K. Weinges*, Tetrahedron [London] **15**, 115 (1961).

⁷ *E. W. Lund*, Acta Chem. Scand. **14**, 496 (1960).

⁸ *E. D. Becker* und *M. Beroza*, Tetrahedron Letters **1962**, /4/ 157.

obwohl es zu verschiedenen Auffassungen über die Konfigurationsbestimmung an den verwandten Lignanzen Sesamin und Asarinin gekommen ist^{8, 9}.



I: R = H
II: R = 2,4-Dinitrophenyl

Die neue Synthese des 2,3-Di- α -hydroxyvanillyl-butandiols-(1,4) (VIII), aus dem Pinoresinol durch doppelte Wasserabspaltung erhalten werden kann, geht von dem Benzylvanillinsäurechlorid¹⁰ (III) aus, das bei der Umsetzung mit Natrium-acetessigester in absolutem Äther den Benzylvanilloyl-acetessigester (IV) in ausgezeichnete Ausbeute liefert. Die Abspaltung der Acetylgruppe zum Benzylvanilloyl-essigester (V) kann nach der gebräuchlichen Methode in $\text{NH}_3\text{—NH}_4\text{Cl}$ -gepuffertes, schwach basischer Lösung vorgenommen werden, wobei (V) aber im Gemisch mit nicht umgesetzter Ausgangssubstanz erhalten wird und durch fraktionierte Kristallisation gereinigt werden muß.

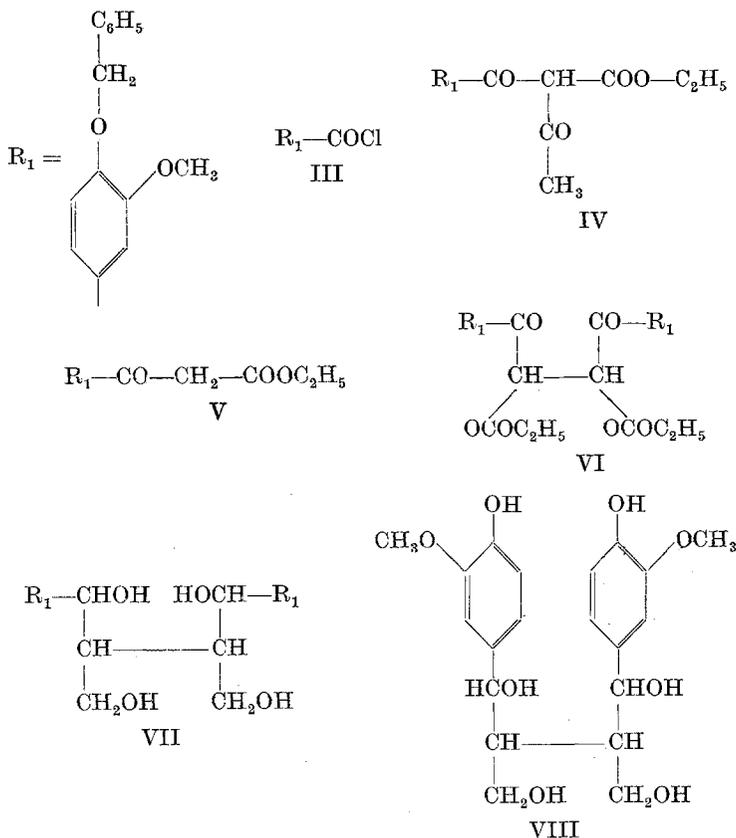
Eine neue Methode zur hydrolytischen Spaltung von (IV) wurde in der Behandlung des Diketoesters mit siedendem 90proz. Äthanol in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumacetat gefunden. Die Verbindung (IV) wird auch ohne Zusatz von Natriumacetat, jedoch langsamer gespalten; in absolutem Äthanol konnte ohne Salzzusatz unter sonst gleichen Bedingungen keine Umsetzung beobachtet werden. Der Benzylvanilloylessigester kristallisiert aus Äthanol in zwei Modifikationen vom Schmp. 58—60° (lange Nadeln) und 68—69° (kurze Nadeln).

Die Dimerisation des Ketoesters (V) zu einem aus gleichen Teilen bestehenden Gemisch der beiden stereoisomeren Formen (VI a) und (VI b) des α,β -Di-benzylvanilloyl-bernsteinsäurediäthylesters wurde durch Einwirkung von Jod auf das Natriumenolat von (V) in Äther erzielt. Die in diesem Lösungsmittel schwer löslichen Verbindungen (VI a) und (VI b) ließen sich durch fraktionierte Kristallisation aus Toluol, Toluol—Äther und Äthanol trennen. Auf Grund der Identität des Reduktions-

⁹ G. Govil, C. R. Kanekar und C. L. Khetrpal, Curr. Sci. [Bangalore] **30**, 253 (1961).

¹⁰ K. Kratzl und E. Kvasnicka, Mh. Chem. **83**, 18 (1952).

produktes von (VI a) mit dem von *K. Freudenberg* dargestellten 2,3-Di- α -hydroxyvanillyl-butandiol-(1,4) (VIII) konnte der niedriger schmelzenden Form die Konfiguration einer DL-Form, der höher schmelzenden Form (VI b) die einer meso-Form zugeschrieben werden.



Die durch Lithiumalanatreduktion von (VI a) bzw. (VI b) erhaltenen Tetrole (VII) wurden ohne weitere Reinigung zur Abspaltung der Benzylgruppe einer katalytischen Hydrierung unterworfen. Als Reaktionsprodukt von (VII) konnte (VIII) aus Aceton-Äther in kristallisierter Form erhalten werden, das mit dem von *K. Freudenberg*³ beschriebenen 2,3-Di- α -hydroxyvanillyl-butandiol-(1,4) identisch ist. Das Tetrol (VII) lieferte nur ölige Hydrierungsprodukte.

Die Wasserabspaltung durch Molekulardestillation nach *K. Freudenberg*³, die ein verunreinigtes DL-Pinoresinol liefert, wurde nachgearbeitet. Das harzige Destillat konnte mittels Dünnschichtchromatographie in vier Fraktionen zerlegt werden, während mit der papierchromatographischen Methode der Autoren nur zwei Fraktionen erhalten wurden.

Bei Behandlung von (VIII) mit 3proz. absol. äthanolischer HCl in der Hitze entsteht ebenfalls DL-Pinoresinol, wie chromatographisch nachgewiesen werden konnte*.

Experimenteller Teil**

*Benzylvanillinsäurechlorid*¹⁰ (III)

Durch Anwendung von SOCl_2 puriss. konnte auf eine Destillation des Säurechlorids verzichtet werden. Schmp. 64° , Ausb. quantitativ.

Benzylvanilloyl-acetessigester (IV)

Zu einer aus 106 g Acetessigester und 16,5 g Na in 750 ml Äther dargestellten Suspension von Natrium-Acetessigester, die sich in einem 2-Liter-Dreihalsrundkolben unter Stickstoff befindet, werden unter guter Durchmischung 75,2 g Benzylvanillinsäurechlorid (III) in 400 ml Äther zugetropft. Die Lösung wird 5 Stdn. am Rückfluß erhalten, über Nacht stehengelassen, der Niederschlag abgesaugt und mit Äther gewaschen. Zur Zerlegung werden die Natriumsalze in 1,5 l kaltem Wasser gelöst und mit 10proz. HCl zersetzt. Der Diketoester fällt in flockiger Form aus oder scheidet sich als bald erstarrendes Öl ab; er kann für die nächste Stufe ohne weitere Reinigung verwendet werden. Ausb. 90% d. Th.; Schmp. (aus absol. Alkohol): $103,5-104,5^\circ$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (370,41). Ber. 68,10 C, H 5,99. Gef. C 68,35, H 6,06.

Als Derivat wurde dargestellt:

3-(3'-Methoxy-4'-benzylloxyphenyl)-4-carbäthoxy-5-methyl-pyrazol

1 g (IV) wird mit 0,3 g Hydrazinhydrat und 20 ml absol. Äthanol 30 Min. am Wasserbad erwärmt. Glänzende Nadeln, Schmp. $54-55^\circ$ (Alkohol—Wasser).

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$ (366,43). Ber. C 68,84, H 6,05. Gef. C 69,31, H 6,04.

Benzylvanilloylessigester (V)

Eine Lösung von 96 g IV in 300 ml 90proz. Äthanol wird nach Zusatz von 1 g Natriumacetat 6 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Beim langsamen Abkühlen kristallisiert der Ketoester (V) in einer der beiden Modifikationen vom Schmp. $58-60^\circ$ bzw. $68-69^\circ$. Ausb. nach Aufarbeitung der Mutterlauge ca. 80 g, d. s. 95% d. Th.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (328,37). Ber. C 69,50, H 6,14. Gef. C 69,72, H 6,10.

Als Derivat wurde dargestellt:

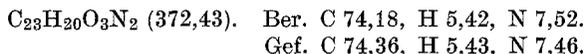
1-Phenyl-3-(3'-methoxy-4'-benzylloxyphenyl)-pyrazolon-(5)

5 g (V) und 1,62 g Phenylhydrazinhydrochlorid, die in 10 ml absol. Alkohol gelöst sind, werden mit 0,84 g KOH, gelöst in wenig wäßrigem Äthanol,

* Als Vergleichssubstanz wurde authentisches (+)-Pinoresinol verwendet, für dessen Bereitstellung wir Prof. H. Erdtman zu Dank verpflichtet sind.

** Nähere exp. Angaben siehe Dissertation G. E. Miksche, Univ. Wien, 1963.

versetzt. Nach kurzem Erhitzen am Wasserbad scheidet sich ein bald kristallisierendes Öl ab. Nach Umkristallisation aus Alkohol erhält man 2,2 g gelbe Nadeln, die bei 149° eine Umwandlung erfahren und bei 157—159° schmelzen.

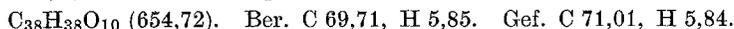


α,β-Di-benzylvanilloyl-bernsteinsäurediäthylester (VI)

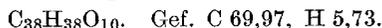
Zu einer Lösung von 16,4 g Benzylvanilloylessigester (V) in 250 ml absol. Äther wird eine frisch aus 1,23 g Na und 50 ml absol. Alkohol bereitete Alkohollösung gegeben. Daraufhin werden zum gut gerührten Kolbeninhalt 6,4 g Jod in 150 ml Äther getropft; im Laufe der Reaktion fällt das Dimerisationsprodukt zusammen mit NaJ flockig aus. Der helle Niederschlag wird abgesaugt und zur Umkristallisation zweckmäßig in einem Soxhletaufsatz mit Toluol extrahiert. Die höher schmelzende Form (VI b) kristallisiert nach Animpfen; Schmp. nach 2mal. Umkristallisation 190—193°. Die nieder schmelzende Form (VI a) kann durch fraktionierte Kristallisation aus Toluol—Äther oder Alkohol rein erhalten werden. Schmp. 108—110°, lange, spröde Nadeln. Die Ausb. beträgt in beiden Fällen 40—45% d. Th.

Die nieder schmelzende Form kann in 30% Ausbeute beim Behandeln mit siedendem Ac_2O —wäbr. NH_3 in die höher schmelzende Form übergeführt werden.

(VI a) (D,L-Form), Schmp. 108—110°.



(VI b) (meso-Form), Schmp. 190—193°.



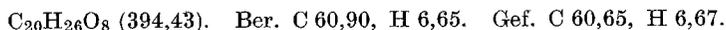
2,3-Di-α-hydroxybenzylvanillyl-butandiol-(1,4) (VII)

Die Reduktion von (VI a) (2 g) mit 1 g LiAlH_4 „Degussa“ in Tetrahydrofuran wurde in der üblichen Weise durchgeführt. Die Ausführung der Reduktion bei Zimmertemp. (48 Stdn.) bzw. in der Siedehitze (Reaktionsdauer 6—15 Stdn.) lieferte die gleichen Resultate. Ausb. an rohem (VII) (farbl. Schaum): 87% d. Th. Auf eine Reindarstellung und Charakterisierung der Verbindung wurde verzichtet und das rohe Tetrol für die nächste Stufe verwendet.

2,3-Di-α-hydroxyvanillyl-butandiol-(1,4) (VIII)

Die Abspaltung der Benzylgruppen durch katalyt. Hydrierung in 96proz. Alkohol bei Zusatz von 5% Palladiumaktivkohlekatalysator verläuft glatt unter Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge. VIII kristallisiert aus Aceton—Äther in farblosen Nadeln vom Schmp. 157—159°. Bei aus Wasser umkristallisierten Präparaten wurde in Übereinstimmung mit den Autoren³ kein reproduzierbarer Schmelzpunkt erhalten; zumeist wurde der Schmp. 192 bis 195° beobachtet. Ausb. ca. 8% d. Th.

Bei Reduktion in der Siedehitze entsteht dasselbe Endprodukt in noch etwas schlechterer Ausbeute.



Die Reduktion der höher schmelzenden Form (VI b) unter den gleichen Bedingungen ergab nach Abspaltung der Benzylgruppen ein farbloses, an der Luft bald sich bräunendes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

R_f-Werte bei der Dünnschichtchromatographie des harzigen Destillates aus der Molekulardestillation von (VIII)

Kieselgel G „Merck“, Benzol : Eisessig : Wasser = 4 : 2 : 1. Diazotierte Sulfanilsäure, Denis-Folin-Reagens.

R_f: 0,02; 0,15; 0,36 (Pinoresinol); 0,61.

Der Österreichischen Gesellschaft für Holzforschung sei für die Bereitstellung von Mitteln auch an dieser Stelle gedankt. Desgleichen danken die Autoren der Österr. Akademie der Wissenschaften für die Unterstützung der Arbeit durch Mittel aus der Seegenstiftung.