

## Zur Synthese des 1-Guajacyl-propandiols-(1,3)

Von

K. Kratzl und G. E. Miksche

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 12. März 1963)

Einige Darstellungsweisen des 1-Guajacyl-propandiols-(1,3), ausgehend vom Benzylvanilloyl-essigester (VI), der durch verschiedene Hydrierungsschritte in obige Verbindung übergeführt wurde, werden beschrieben. Im Zusammenhang damit werden Resultate japanischer Autoren diskutiert.

Da Guajacylglycerin<sup>1</sup> und Guajacylglycerin- $\beta$ -guajacyläther<sup>2,3</sup> als Modells-substanzen in der Ligninchemie in neuerer Zeit häufig Verwendung fanden, weil sie viele für Lignin kennzeichnende Verhaltensweisen zeigen (Sulfonierung, Äthanolyse u. a.), versuchten *T. Ishihara* und *T. Kondo*<sup>4</sup>, das 1-Guajacyl-propandiol-(1,2) (I) und das 1-Guajacyl-propandiol-(1,3) (II) darzustellen, um die Reaktionsfähigkeit der sekundären und der primären Hydroxylgruppe in Abhängigkeit vom p-Hydroxybenzylalkoholrest, jedoch unabhängig voneinander, zu untersuchen. Über die Darstellung des 1-Guajacyl-propandiol-(2,3) war schon früher von *K. Freudenberg*<sup>5</sup> berichtet worden. Der gleiche Autor beschreibt auch einen Versuch zur Synthese von II<sup>6</sup>. Die von uns gemachten Hinweise beziehen sich in der Folge indessen ausschließlich auf die Arbeit von *T. Ishihara* und *T. Kondo*<sup>4</sup>.

Die Synthese des 1-Guajacyl-propandiols-(1,3) (II) der letztgenannten Autoren geht vom 3-Acetoxy-1-guajacyl-propanon-(1) aus, dessen Acetat

<sup>1</sup> *E. Adler* und *S. Yllner*, Acta chem. Scand. **7**, 570 (1953).

<sup>2</sup> *E. Adler* und *E. Erikson*, Acta chem. Scand. **9**, 341 (1955).

<sup>3</sup> *K. Kratzl*, *W. Kisser*, *J. Gratzl* und *H. Silbernagel*, Mh. Chem. **90**, 771 (1959).

<sup>4</sup> *T. Ishihara* und *T. Kondo*, Bull. Agric. Chem. Soc. Japan **21**, 250 (1957); s. auch *ibid.* **23**, 178 (1959).

<sup>5</sup> *K. Freudenberg* und *W. Heimberger*, Chem. Ber. **83**, 519 (1950).

<sup>6</sup> *K. Freudenberg* und *W. Fuchs*, Chem. Ber. **87**, 1824 (1954).

bei der Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  in siedendem Äther II als farbloses, trübes Öl liefert. Es wird weiterhin ein flüssiges Triacetat (III) und ein kristallisiertes Tri-p-nitrobenzoat (IV) vom Schmp.  $84\text{--}86^\circ$  (aus Äthanol) beschrieben. *Ishihara* und *Kondo* untersuchten die Reinheit ihres Reduktionsproduktes auf papierchromatographischem Wege. Sowohl für das 1,2-Diol (I), das zwei voneinander verschiedene asymmetrische Kohlenstoffatome besitzt und daher zwei Racemate erwarten läßt, als auch für das 1,3-Diol (II) wurden nach Besprühen mit diazotierter Sulfanilsäure am Chromatogramm je zwei verschieden stark angefärbte Flecke erhalten. Die Autoren schreiben dies je zwei existierenden D,L-Formen zu, die bei der Reduktion in verschiedener Menge gebildet werden sollen.

Im Falle des 1,2-Diols (I) ist die Existenz zweier Racemformen ohne Frage möglich; das 1,3-Diol (II) kann aber nur in einer D,L-Form vorkommen, da nur das benzyllische Kohlenstoffatom asymmetrisch substituiert ist. Aus diesem Grunde muß die schwächer angefärbte Zone eine Verunreinigung sein, deren Identität mit 1-Guajacyl-propanol-(3) (V) nachgewiesen werden konnte.

Als Ausgangssubstanz für sämtliche von uns angegebene Darstellungsweisen des 1-Guajacyl-propandiols-(1,3) (II) dient der Benzylvanilloylessigester (VI)<sup>7</sup>. Die Reduktion entsprechender  $\beta$ -Ketosäureester zu Veratryl- bzw. Syringylpropan-1,3-diol durch Lithiumalanat wurde erstmalig von *I. A. Pearl* und *J. Gratzl*<sup>8</sup> beschrieben.

Der erste Reaktionsweg führt über den 3-Benzylguajacyl-3-hydroxypropionsäureäthylester (VII), der in guter Ausbeute aus VI durch katalytische Hydrierung mit Kupferchromoxydkatalysator unter milden Bedingungen erhalten wird. Hier wird, im Gegensatz zur Verwendung von Edelmetallkatalysatoren, die Benzyläthergruppierung nicht angegriffen und die Ketogruppe selektiv hydriert. Das flüssige, im Hochvakuum destillierbare Acetat VIII wurde in Tetrahydrofuran (THF) zum kristallisierten 1-Benzylguajacyl-propandiol-(1,3) (IX) reduziert.

Bei der Reduktion des Benzylvanilloylessigesters (VI) mit  $\text{NaBH}_4$  wurde nach milder alkalischer Verseifung neben der 3-Benzylguajacyl-3-hydroxypropionsäure (X) vom Schmp.  $137\text{--}138^\circ$  auch das Diol IX in 13% Ausbeute isoliert. Bei Acetylierung mit Essigsäureanhydrid—Pyridin entsteht aus X unter Wasserabspaltung Benzylferulasäure (XI)<sup>9</sup>; sie kann auch durch Erwärmen von X mit konzentrierter KOH erhalten werden.

Auch bei der direkten Reduktion der Verbindung VI mit Lithiumalanat entsteht 1-Benzylguajacyl-propandiol-(1,3) (IX), jedoch in unbefriedigender Ausbeute. Die stufenweise Reduktion des Ketoesters (VI) zum 1,3-Diol ist hier vorzuziehen.

<sup>7</sup> *K. Kratzl* und *G. E. Miksche*, *Mh. Chem.* **94**, 437 (1963).

<sup>8</sup> *I. A. Pearl* und *J. Gratzl*, *J. Org. Chem.* **27**, 2111 (1962).

<sup>9</sup> *J. A. Pearl* und *D. L. Beyer*, *J. org. Chem.* **16**, 216 (1951).

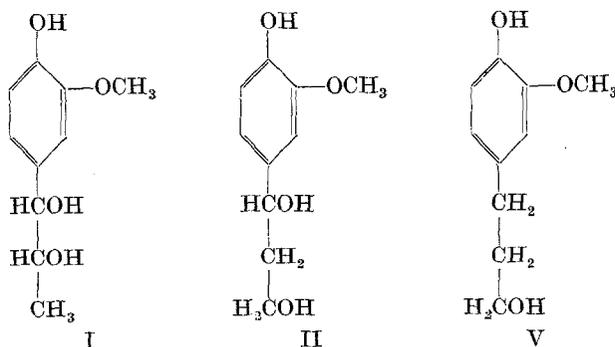
Bei der katalytischen Hydrierung von IX unter Zusatz von 5% Palladium-aktivkohle in Äthanol wird II als farbloses, viskoses Öl erhalten.

Ein zweiter Weg führt über den 3-Guajacyl-3-hydroxy-propionsäureäthylester (XII) zum Acetat XIII, das mit  $\text{LiAlH}_4$  in *THF* zum 1-Guajacyl-propandiol-(1,3) (II) reduziert werden konnte.

Eine weitere Möglichkeit der Darstellung von II besteht in der Lithiumalanat-reduktion des Triacetates III. III entsteht bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid und katalytischen Mengen  $\text{H}_2\text{SO}_4$  auf das benzylierte Diol IX oder besser auf dessen Diacetat XIV, da das Triacetat in ersterem Falle durch ein Phenolacetat\* verunreinigt ist, dessen Struktur aber nicht näher untersucht wurde.

Das auf eine der angegebenen Darstellungsweisen erhaltene 1-Guajacyl-propandiol-(1,3) (II) ist chromatographisch mit dem nach *Ishihara* und *Kondo* dargestellten Produkt identisch, doch variiert der Gehalt an phenolischer Verunreinigung, der bei dem aus der katalytischen Hydrierung von IX erhaltenen Öl am höchsten ist, während bei Verwendung von XIII als Ausgangsmaterial deren Vorhandensein gerade noch nachgewiesen werden kann.

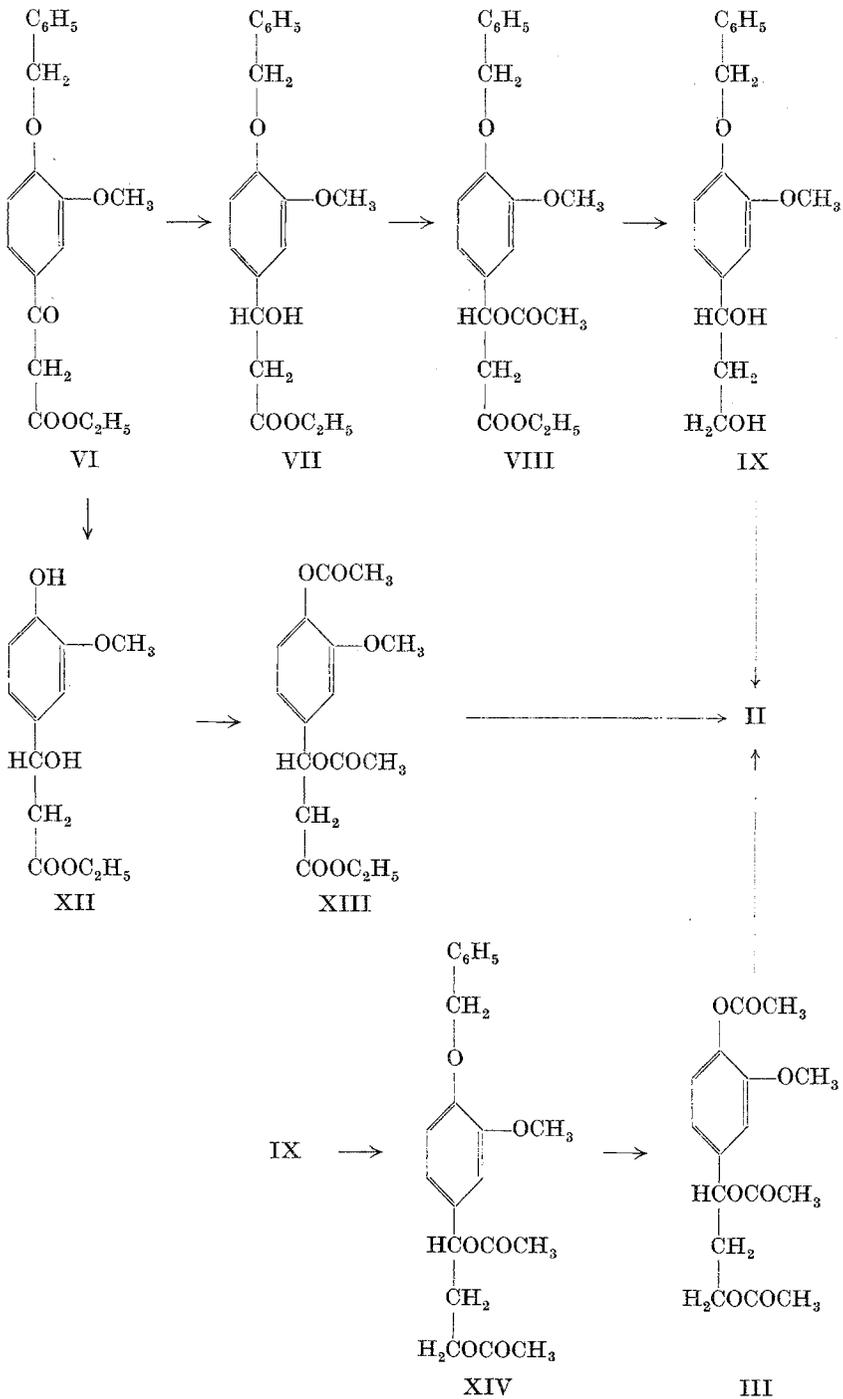
Da bei der katalytischen Hydrierung aromatischer Ketogruppen mit Edelmetallkatalysatoren die Benzylalkoholgruppen weiter bis zu den  $\text{CH}_2$ -Gruppen reduziert werden können<sup>10</sup>, wurde, da die Verunreinigung besonders stark bei dem durch katalytische Hydrierung dargestellten 1-Guajacyl-propandiol-(1,3) (II) auftritt, 3-Guajacyl-propanol-(1) (V)<sup>11</sup> durch Hydrierung von Coniferylalkohol synthetisiert und mit den verschiedenen Reduktionsprodukten auf chromatographischem Wege ver-



\* Da im Dünnschichtchromatogramm des aus dem verunreinigten Triacetat dargestellten 1,3-Diols II Coniferylalkohol aufgefunden wurde, dürfte es sich bei der Begleitsubstanz um das Diacetat dieser Verbindung handeln.

<sup>10</sup> E. Adler und J. Marton, *Acta chem. Scand.* **15**, 357 (1961).

<sup>11</sup> A. A. Chuksanova, L. L. Sergeeva und N. N. Shorygina, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk* **1959**, 2219.



glichen. Es zeigte sich, daß die Ergebnisse der Dünnschichtchromatographie (bzw. der Papierchromatographie nach Angaben der Autoren) unsere Erwartung bestätigen, und daß der Verunreinigung die Konstitution des Dihydroconiferylalkohols (V) zukommt.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Verunreinigung V auch bei dem durch Lithiumalanat-reduktion erhaltenen 1,3-Diol II, wenn auch schwächer, auftritt. Gewöhnlich werden Benzyl-alkohol- bzw. aromatische Ketogruppen nur bei Zusatz von  $\text{AlCl}_3$  zur Alanatlösung bis zur  $\text{CH}_2$ -Gruppe reduziert. Der Absolutgehalt an Verunreinigung ist jedoch in allen Fällen gering.

Ein Tri-*p*-nitrobenzoat (IV) vom Schmp.  $84-86^\circ$  konnte von uns nicht erhalten werden. Dagegen wurde nach Einwirkung von *p*-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin auf II eine Verbindung vom Schmp.  $165$  bis  $168^\circ$  in Form hellgelber Kristalle als einzige kristalline Substanz (neben *p*-Nitrobenzoesäure) aus dem Reaktionsgemisch in mäßiger Ausbeute isoliert. Die aus Alkohol umkristallisierte Substanz gibt bei der Elementaranalyse mit den für IV berechneten gut übereinstimmende Werte, auch das IR-Spektrum steht im Einklang mit dieser Struktur.

### Experimenteller Teil

#### *3-Benzylguajacyl-3-hydroxy-propionsäureäthylester (VII)*

35 g Benzylvanilloylessigester (VI)<sup>7</sup> werden in einem Stahlautoklaven in 200 ml absol. Alkohol unter Zusatz von 40 g Kupferchromoxyd-katalysator bei  $95-98^\circ/300$  Atm.  $\text{H}_2$  hydriert. Nach 2 Stdn. ist die Wasserstoffaufnahme beendet. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Öl kristallisiert im Eisschrank. Ausb. nach Umkristallisation aus Äther—Petroläther ca. 70% d. Th. Farblose Nadeln, Schmp.  $51-51,5^\circ$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (330,39). Ber. C 69,07, H 6,71. Gef. C 68,87, H 6,82.

Aus dem Rückstand der Mutterlauge kann durch Verseifen mit verd. methanol. KOH eine kleine Menge von X gewonnen werden.

#### *3-Acetoxy-3-benzylguajacyl-propionsäureäthylester (VIII)*

VII wird mit Essigsäureanhydrid—Pyridin acetyliert. Farbloses Öl, Sdp.  $180-185^\circ/0,001$  mm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$  (372,42). Ber. C 67,73, H 6,50. Gef. C 67,98, H 6,80.

#### *1-Benzylguajacyl-propandiol-(1,3) (IX)*

Zu einer Lösung von 0,75 g  $\text{LiAlH}_4$  in 40 ml *THF* wird in der Siedehitze eine Lösung von 1,75 g VIII in 20 ml *THF* unter  $\text{N}_2$  zugetropft. Die Lösung wird 5 Stdn. am Rückfluß erhalten, dann wird mit wäßr. *THF* zersetzt und  $\text{CO}_2$  eingeleitet. Der Niederschlag wird nach dem Abnutschen mehrere Male mit *THF* ausgekocht; nach Einengen der vereinigten Auszüge und der Mutterlauge hinterbleibt ein farbloses Öl, das aus Äther—Petroläther kristallisiert. Feine, weiße Nadeln vom Schmp.  $87-89^\circ$ , Ausb. 60% d. Th.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (288,35). Ber. C 70,81, H 6,99.

Gef. C 70,75, 70,83, H 7,00, 7,18.

Aus VI wird nach der gleichen Verfahrensweise IX in 20% Ausb. erhalten.

*3-Benzylguajacyl-3-hydroxy-propionsäure (X)*

7 g VI werden in 25 ml Äthanol warm gelöst. Unter magnet. Rührung wird eine Lösung von 0,7 g  $\text{NaBH}_4$  in 40 ml Äthanol bei 30—35° zufließen gelassen. Nach 5 Stdn. wird das überschüssige  $\text{NaBH}_4$  mit Aceton zersetzt und das Lösungsmittel bei 50° abdestilliert. Die zurückbleibenden gallertigen Boratkomplexe sind vollkommen wasserlöslich. Sie werden mit 50 ml 4proz. KOH aufgenommen und auf dem Wasserbad 3 Stdn. auf 60° erwärmt. Nach Filtration wird die zitronengelbe Lösung erschöpfend mit Äther ausgezogen.

Aus der wäßrigen Phase erhält man nach Ansäuern und Umkristallisation aus Äthanol 3,16 g X. Kurze Nadeln, die bei 137—138° schmelzen. Ausb. 49% d. Th.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5$  (302,33). Ber. C 67,54, H 6,00. Gef. C 67,66, H 6,02.

Beim Einengen des äther. Extraktes bleibt ein gelbes Öl zurück, das langsam zu einer kristallinen Masse erstarrt. Umkristallisation aus Äther—Petroläther gibt 0,8 g (13% d. Th.) an IX.

*Benzylferulasäure (XI)*

Eine Lösung von 6 g X in 10 ml Pyridin wird mit der gleichen Menge  $\text{Ac}_2\text{O}$  versetzt, worauf sich die Lösung langsam von selbst erwärmt, und über Nacht stehengelassen. Nach Zugabe von 30 ml Methanol kristallisieren im Eisschrank glänzende Blättchen, die nach Umkristallisation aus Aceton bei 191—193° (Lit.<sup>9</sup> 191°, aus Äthanol) schmelzen. Ausb. 58% d. Th. XI wurde auch (in 23% Ausb.) durch Behandeln von X mit 50proz. KOH bei 140° erhalten.

*3-Guajacyl-3-hydroxy-propionsäureäthylester (XII)*

2 g VI wird in Äthanol unter Zusatz von 20% Palladium-aktivkohle-katalysator hydriert. Nach 8 Stdn. ist die Wasserstoffaufnahme beendet. Durchsichtige Prismen aus Hexan, die bei 93,5—94,5° schmelzen. Ausb. 1,1 g, d. s. 75% d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$  (240,26). Ber. C 59,99, H 6,72. Gef. C 59,97, H 6,84.

XII wird auch in guter Ausbeute durch reduktive Abspaltung der Benzylgruppe von VII mit  $\text{H}_2/5\%$  Palladium-Aktivkohlekatalysator in Äthanol erhalten.

*3-Acetoxy-3-acetylguajacyl-propionsäureäthylester (XIII)*

1 g XII wird mit  $\text{Ac}_2\text{O}$ —Pyridin acetyliert (Wasserbad, 4 Stdn.). 1,1 g Diacetat XIII, aus Hexan oder Äther—Petroläther in kurzen Nadeln, Schmp. 77—79°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7$  (324,34). Ber. C 59,25, H 6,22.  
Gef. C 59,16, 59,28, H 6,23, 6,37.

*1-Benzylguajacyl-propandiol-1,3-diacetat (XIV)*

Aus IX und  $\text{Ac}_2\text{O}$ —Pyridin. Farbloses Öl vom Sdp. 180—185°/0,001 mm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$  (372,42). Ber. C 67,73, H 6,50. Gef. C 67,91, H 6,73.

*1-Guajacyl-propandiol-1,3-triacetat (III)*

0,5 g XIV werden in 20 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$ , das 2 Tropfen conc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  enthält, gelöst und 7 Tage aufbewahrt. Die tiefblaue Lösung wird in Eiswasser gegossen und mit  $\text{NaHCO}_3$  zersetzt. Das sich abscheidende hellbraune Öl wird

in Äther aufgenommen, getrocknet und nach Verdampfen des Lösungsmittels bei 165—170°/0,05 mm destilliert.

*1-Guajacyl-propandiol-(1,3) (II)*

a) aus IX: Die Hydrierung zu II erfolgt mit 5% Palladium-Aktivkohle-katalysator in absol. Äthanol. Das nach schonendem Vertreiben des Lösungsmittels zurückbleibende Öl wird bei Zimmertemp. im HV getrocknet. Ausb. 80—85%.

b) aus XIII: Zu 1,8 g  $\text{LiAlH}_4$ , gelöst in 30 ml *THF*, wird im Laufe einer Stde. eine Lösung von 2,6 g XIII unter  $\text{N}_2$  zutropfen gelassen. Die Reaktion wird, wie bei der Darstellung von IX beschrieben, durchgeführt; es sollen jedoch alle Operationen unter  $\text{N}_2$  vorgenommen werden. Farbloses Öl, Ausb. ca. 75% d. Th.

c) aus III: Es wird, wie unter b) angegeben, verfahren.

*1-Guajacylpropandiol-1,3-tri-p-nitrobenzoat (IV)*

0,31 g II werden in 5 ml Pyridin gelöst, dann 0,7 g p-Nitrobenzoylchlorid hinzugegeben und die Mischung 15 min auf 50° erwärmt. Der Kolben wird sodann über Nacht verschlossen aufbewahrt. Nach Aufnehmen in Äther und Ausschütteln mit verd. HCl, dann  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser und Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  hinterbleibt nach Abdunsten des Äthers ein gelbes Öl, das aus Äthanol zur Kristallisation gebracht wird. Schmp. 165—168°, Ausb. 0,14 g.

$\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{O}_{13}\text{N}_3$  (645,56). Ber. C 57,68, H 3,58, N 6,51,  $\text{OCH}_3$  4,81.  
Gef. C 58,08, 58,09, H 3,68, 3,75, N 6,54,  $\text{OCH}_3$  5,16.

*R<sub>F</sub>-Werte der Dünnschichtchromatographie*

Kieselgel G „Merck“, Benzol : Eisessig : Wasser = 4 : 4 : 1, obere Phase. Sprühreagens: diazot. Sulfanilsäure.

|                                |             |
|--------------------------------|-------------|
| 1-Guajacyl-propandiol-1,3 (II) | 0,16 orange |
| Dihydroconiferylalkohol (V)    | 0,52 braun  |
| Coniferylalkohol               | 0,48 rot    |

Als Derivate wurden weiters dargestellt:

*3-Benzylguajacyl-3-hydroxy-propionsäurehydrazid (XV)*

Aus äquimolaren Mengen (VII) und Hydrazinhydrat durch Erwärmen (10 min) auf dem Wasserbad. Nadeln vom Schmp. 178° (Äthanol).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$  (316,36). Ber. N 8,86. Gef. N 8,79.

*Benzalverbindung von XV*

Aus dem Säurehydrazid und Benzaldehyd in Äthanol. Nach kurzem Erwärmen kristallisiert die Benzalverbindung aus Schmp. 145—146° (Äthanol).

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$  (404,47). Ber.  $\text{OCH}_3$  7,68. Gef.  $\text{OCH}_3$  7,68, 7,88.

Der Österreichischen Gesellschaft für Holzforschung sei für die Unterstützung dieser Arbeit gedankt.

Ebenso danken die Autoren der Akademie der Wissenschaften Österreichs für Mittel aus der Seegenstiftung.