

Einige Beispiele zur Spaltung von Aryl-benzyläthern in Essigsäureanhydrid bei Gegenwart katalytischer Mengen H_2SO_4

Zur Konstitution des Olivils

Von

K. Kratzl und G. E. Miksche

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 21. Juni 1963)

Es wurden Versuche unternommen, vom 2,5-Di-guajacyl-3,4-di-hydroxymethyl-furan (VIII), das aus dem α,β -Di-benzyl-vanilloyl-bernsteinsäurediäthylester (IV) über das 2,5-Di-acetyl-guajacyl-3,4-dicarbäthoxy-furan (VI) erhalten worden war, durch Hydrierung des Furanringes zum (\pm)-Olivil oder zum *Haworths*chen Triol (III) zu gelangen. Dem (—)-Olivil soll nach *Vanzetti*¹ die Konstitutionsformel (I) zukommen. In Übereinstimmung mit *Freudenberg* und *Weinges*² wurde aber unter den Reduktionsprodukten kein (\pm)-Olivil aufgefunden, so daß die *Vanzettische* Formel (I) als unrichtig angesehen werden muß.

Im Zusammenhang mit der Darstellung des 2,5-Di-acetyl-guajacyl-3,4-dicarbäthoxy-furans (VI) wurde die Spaltung von Arylbenzyläthern mit Acetanhydrid/ H_2SO_4 an einigen Verbindungen mit Benzylguajacylgruppierung untersucht.

Im Jahre 1951 berichteten *Burton* und *Praill*³ über die Spaltung von Arylbenzyläthern mit Acetylchlorid oder Acetanhydrid in Gegenwart katalytischer Mengen Perchlor- oder Schwefelsäure. Sie fanden, daß bei dieser Reaktion Benzylacetat und das entsprechende acetylierte Phenol entstehen. *Freudenberg* et al.⁴ untersuchten später die Einwirkung von Essigsäure—Essigsäureanhydrid-Gemischen, die Spuren $HClO_4$ enthielten, auf 2-Phenylumarane und 2-Phenyltetrahydrofurane und konnten nach

¹ *B. L. Vanzetti*, Mem. Accad. Ital., Classe sci., fis., mat., nat. **8**, 411 (1937).

² *K. Freudenberg* und *K. Weinges*, Tetrahedron Letters **1962**, 1077.

³ *H. Burton* und *P. F. G. Praill*, J. Chem. Soc. [London] **1951**, 522.

⁴ *K. Freudenberg*, *H. Wilk*, *H. U. Leuck*, *L. Knof* und *T. H. Fung*, Ann. Chem. **630**, 1 (1960).

Ringöffnung mono- und diacetylierte Verbindungen isolieren. Schon früher waren ähnliche Reaktionen am Tetrahydrofuran, die zu Polymeren führen, beobachtet worden⁵.

Im Zusammenhang mit der Synthese des 2,5-Di-acetylguajacyl-3,4-dicarbäthoxy-furans (siehe unten) wurde der Ersatz der Benzylgruppe gegen den Acetylrest an einigen Verbindungen mit Benzylguajacyl-gruppierung untersucht. Der jeweilige Benzyläther wurde in Essigsäureanhydrid gelöst und nach Zugabe geringer Mengen Schwefelsäure, gelöst im gleichen Lösungsmittel, bei Zimmertemperatur verschieden lange Zeit aufbewahrt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde in Wasser gegossen, mit Bicarbonat neutralisiert und das Reaktionsprodukt gereinigt oder einer weiteren Umsetzung unterworfen.

Benzylvanillin⁶ ging in das Acetylvanillin-diacetat⁷ über, dagegen wurde bei gleich langer Reaktionszeit (zwei Monate) Benzylacetoguaiacon⁸ unverändert zurückgewonnen.

5-Bromguajacol-benzyläther⁹ wurde zum 5-Bromguajacol-acetat umgesetzt, das aber nicht als solches isoliert, sondern nach Verseifen zum 5-Bromguajacol als dessen p-Nitrobenzoat vom Schmp. 163—164° charakterisiert wurde.

Wie vor kurzem berichtet¹⁰, konnte aus dem 1-Benzylguajacyl-propandiol-(1,3) (oder dessen Diacetat) das Triacetat des 1-Guajacyl-propandiols-(1,3) erhalten werden.

Von Umsetzungsprodukten der Benzylferulasäure¹¹ konnte Acetylferulasäure¹² isoliert werden; weiters wurde eine bicarbonatunlösliche Fraktion erhalten, was auf eine teilweise Decarboxylierung hinweist. Auch von Benzylvanilloyl-essigester¹³ konnte kein einheitliches Reaktionsprodukt erhalten werden.

Wie aus diesen wenigen Beispielen hervorgeht, verläuft die Benzylätherspaltung mit Acetanhydrid und katalytischen Mengen Schwefelsäure nicht in allen Fällen glatt und kann von Nebenreaktionen begleitet sein. Sie kann aber, wie die folgende Darstellung des 2,5-Di-acetylguajacyl-3,4-dicarbäthoxy-furans zeigt, eine Bereicherung der synthetischen Methoden darstellen.

⁵ *H. Meerwein*, Dtsch. Reichspat. 741478 (1939); *Y. Hachihama* und *T. Shono*, Techn. Rep. Osaka univ. **9**, 229 (1959).

⁶ *Shozo Kobayashi*, Scient. Papers Inst. physical chem. Res. **6**, 149 (1927); Chem. Zbl. **1928**, I, 1027.

⁷ *E. Knoevenagel*, Ann. Chem. **402**, 121 (1914).

⁸ *E. Leopold*, Acta Chem. Scand. **4**, 1523 (1950).

⁹ *B. Riegel* und *H. Wittcoff*, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 1913 (1946).

¹⁰ *K. Kratzl* und *G. E. Miksche*, Mh. Chem. **94**, 530 (1963).

¹¹ *J. A. Pearl* und *D. L. Beyer*, J. org. Chem. **16**, 216 (1951).

¹² *F. Tiemann* und *N. Nagai*, Ber. dtsch. chem. Ges. **11**, 647 (1878).

¹³ *K. Kratzl* und *G. E. Miksche*, Mh. Chem. **94**, 435 (1963).

Zur Konstitution des Olivils

Bis vor kurzem wurde die in der Hauptsache durch Untersuchungen von *Vanzetti*¹ vor ungefähr dreißig Jahren aufgestellte Konstitutionsformel des Lignans (—)-Olivil (I) als gültig angesehen; jedoch zeigten neuerdings *Freudenberg* und *Weinges*², daß dem (—)-Olivil die Konstitutionsformel (II) mit einer primären und einer tertiären Hydroxylgruppe zukommt. Auch *Traverso*¹⁴ hatte bereits Zweifel an der *Vanzettischen* Strukturformel ausgesprochen.

Bei einem von uns zur gleichen Zeit unternommenen Versuch, die Verbindung I zu synthetisieren, konnte aber weder (\pm)-Olivil noch das durch dessen katalytische Hydrierung entstehende Triol III¹⁵ erhalten werden, was als weiterer Hinweis darauf anzusehen ist, daß dem (—)-Olivil die Formel I nicht zukommt.

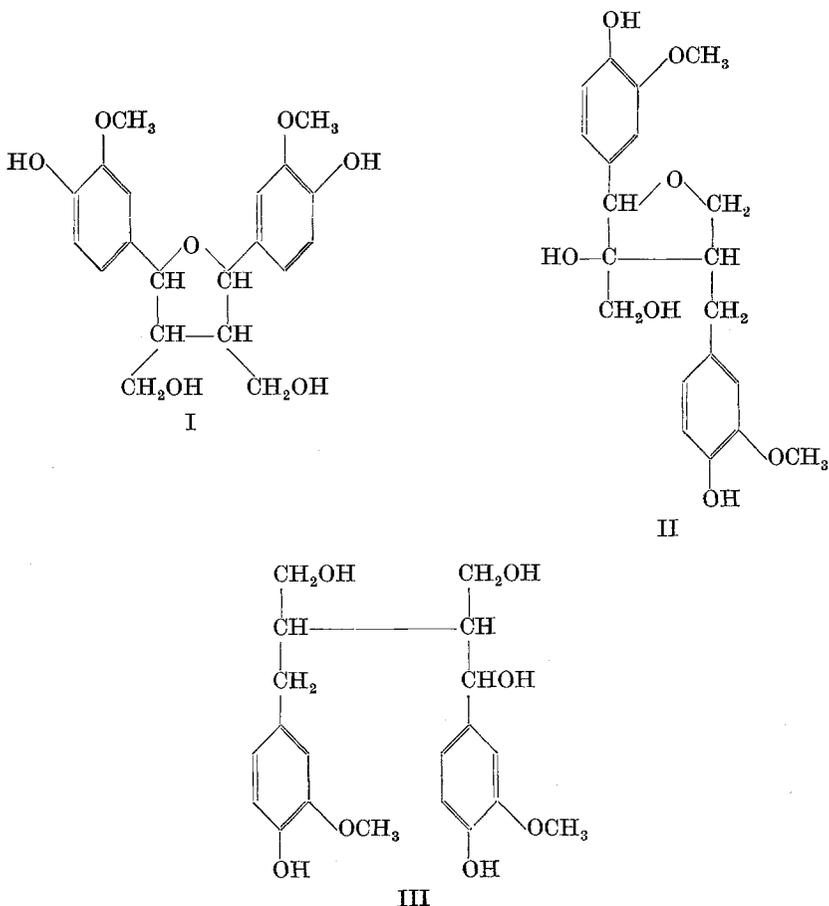
Das 2,5-Di-guajacyl-3,4-di-hydroxymethyl-furan (VIII) unterscheidet sich von der *Vanzettischen* Formel (I) für das Olivil nur durch den Ersatz des Tetrahydrofuranringes durch einen Furankern. Alle Versuche, nach katalytischer Hydrierung von VIII in verschiedenen Lösungsmitteln bei Verwendung von Pd/Aktivkohle, Pd/Bariumsulfat und Pt-Oxyd, (\pm)-Olivil bzw. das Triol (III) kristallin zu erhalten oder dünn-schicht-chromatographisch nachzuweisen, verliefen ergebnislos, so daß auch die Resultate dieser Reduktionsversuche gegen die Strukturformel (I) für das (—)-Olivil sprechen.

Da von einer französischen Arbeitsgruppe¹⁶ über Versuche zur Darstellung symmetrischer Lignane, die von α,β -disubstituierten Bernstein-säureestern ausgehen, berichtet worden war, wurden ähnliche Versuche am α,β -Di-benzylvanilloyl-bernsteinsäure-diäthylester (IV)¹³ angestellt. Die Einwirkung von Essigsäureanhydrid und katalytischen Mengen H₂SO₄ auf die letztgenannte Verbindung führt zu einem Ringschluß zum (nicht isolierten) Furan (V). Außerdem werden die Benzylgruppen gegen Acetylreste ausgetauscht, jedoch wesentlich langsamer als der Ringschluß erfolgt. Für diese Umsetzung zum 2,5-Di-acetylguaajacyl-3,4-dicarbäthoxy-furan (VI) konnte nur die niederschmelzende Form von IV¹³ Verwendung finden, da die höherschmelzende Form in Essigsäureanhydrid fast unlöslich ist. Allerdings können die Benzylgruppen der beiden Formen des Dibenzylvanilloyl-bernsteinsäureesters (IV) selektiv hydrogenolytisch abgespalten werden, da die kernkonjugierten Carbonylgruppen reduzierenden Einflüssen sehr schwer zugänglich sind.

¹⁴ *G. Traverso*, *Gazz. chim. ital.* **92**, 792 (1962).

¹⁵ *R. D. Haworth* und *D. Woodcock*, *J. Chem. Soc.* [London] **1939**, 1056.

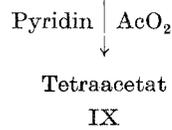
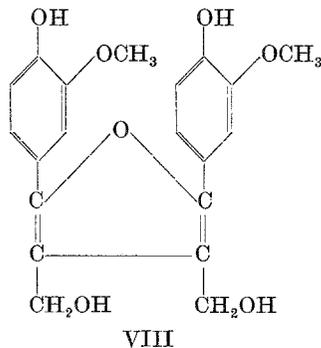
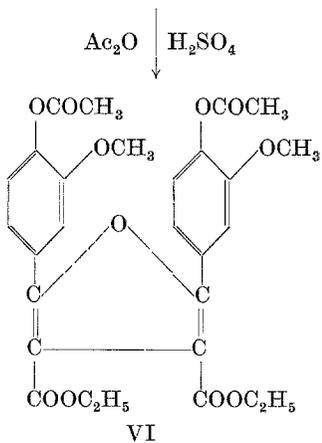
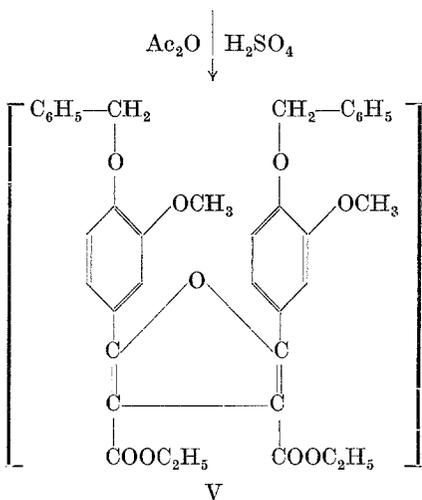
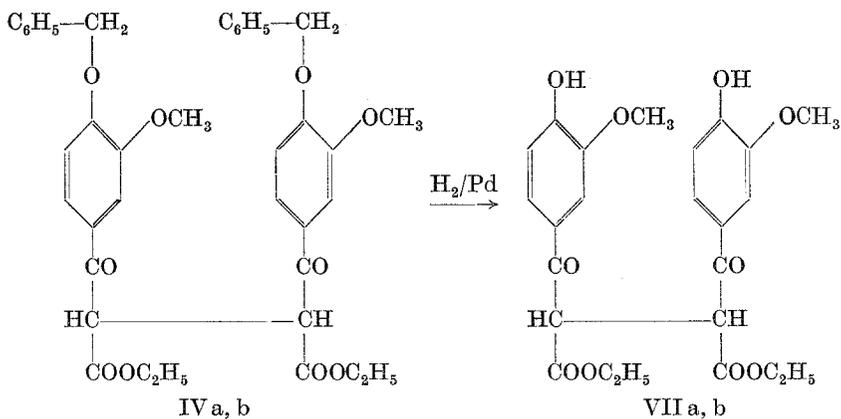
¹⁶ *S. Adjangba*, *D. Billet* und *Ch. Mentzer*, *Bull. soc. chim. France* **1962**, 133.



So wurde beispielsweise der niederschmelzende Ester von VII bei Zimmertemp. und pH 11 von einer 0,2proz. Lösung von NaBH_4 in absol. Äthanol praktisch nicht angegriffen; er widersteht auch der katalyt. Hydrierung mit 10proz. Pd/Aktivkohlekatalysator in den üblichen Lösungsmitteln bei Normaldruck und Temperaturen bis zu 80° .

Sowohl die höher- als auch die niederschmelzende Form des Divanilloyl-bernsteinsäurediäthylesters (VII) gibt in Essigsäureanhydrid— H_2SO_4 das Furan VI. Die Reaktion ist bereits nach 24 Stdn. beendet, während im Fall der benzylierten Verbindung IV das Ausbeutemaximum an VI erst nach 7 Tagen erreicht wird.

Die Reduktion von VI mit Lithiumalanat in siedendem Tetrahydrofuran (THF) führt nach schonender Aufarbeitung zum 2,5-Di-guajacyl-3,4-di-hydroxymethyl-furan (VIII), das in Form des Halbhydrates in hellgelben, federförmigen Kristallen oder in metallisch blauen, viereckigen Plättchen kristallisiert. Es gibt beim Trocknen über P_2O_5 bei 65° nur



sehr langsam Wasser ab und schmilzt, auch nach mehrmaliger Umkristallisation, zwischen 80 und 90° unscharf zu einer zähen Schmelze. Nach Trocknung bei Temperaturen über der Schmelzpunktstemperatur und Abkühlen erstarrt sie zu einem honigfarbenen Harz, das im Schmelzintervall des Halbhydrates erweicht. Die Verbindung VIII konnte nur in Gegenwart von Wasser kristallin erhalten werden. Mit Essigsäureanhydrid—Pyridin wurde das Tetraacetat IX dargestellt, das in farblosen Prismen aus Aceton—Hexan kristallisiert.

Experimenteller Teil

Benzylätherspaltung mit $\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$

Der Benzyläther wurde in 15 ml Essigsäureanhydrid gelöst und mit einer Lösung von 2 Tropfen konz. H_2SO_4 in 5 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Der Kolbeninhalt wurde nach Ablauf der Reaktionszeit in eine gesätt. wäßrige Lösung von NaHCO_3 gegossen, die mit Eis gekühlt wurde. Reinigung des abgeschiedenen Reaktionsproduktes wie nachfolgend beschrieben.

a) Benzylvanillin

Aus 2 g Benzylvanillin wurde nach einmaliger Umkristallisation aus Methanol 1,7 g Acetylvanillin-diacetat vom Schmp. 90,5—91,5° (Lit.⁷ 90°) erhalten. Reaktionszeit 60 Tage.

b) Benzyl-acetoguaiacon

Reaktionszeit 60 Tage. Aus dem Reaktionsgemisch wurde die Ausgangssubstanz vom Schmp. 85—86° zu über 90% zurückerhalten.

c) 5-Bromguaiajol-benzyläther

Reaktionsdauer 4 Tage. Das abgeschiedene farblose Öl wurde mit 2n-NaOH am Wasserbad verseift. Das freie 5-Bromguaiajol geht bei 138—141° fast rückstandsfrei im Kugelrohr über; es erstarrt im Eisschrank (Lit.¹⁷ Schmp. 45—46°).

p-Nitrobenzoat des 5-Bromguaiajols: blaßgelbe Nadeln aus Äthanol—Aceton, Schmp. 163—164°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}_5$ (352,15). Ber. C 47,75, H 2,86, N 3,98.

Gef. C 47,94, H 2,94, N 4,18.

d) Benzylferulasäure

Reaktionszeit 4 Tage. Acetylferulasäure, die sich zusammen mit unverändertem Ausgangsmaterial in der sauren Fraktion befand, wurde mit verd. NaOH verseift und die Ferulasäure auf Grund ihrer Löslichkeit in heißem Wasser von der Benzylferulasäure abgetrennt. Ausb. ca. 20% d. Th.

e) Benzylvanilloylessigester

Reaktionszeit 4—30 Tage. Das ölige Produkt besteht aus mindestens 3 Substanzen (Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel) und wurde nicht weiter untersucht.

f) 1-Benzylguaiajacyl-propandiol-(1,3); siehe ¹⁰.

¹⁷ Hoffmann-la Roche, Dtsch. Reichspat. 105052 (Chem. Zbl. 1899, II, 1079).

g) *rac.* α,β -Di-benzylvanilloyl-bernsteinsäurediäthylester (IVa)

Das nach der Zersetzung mit wäſſr. NaHCO₃-Lösung anfallende, teilweise kristallisierende Öl wird in CHCl₃ aufgenommen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Abdampfen des Lösungsmittels aus Aceton—Äthanol umkristallisiert. Farblose Prismen des 2,5-Di-acetylguajacyl-3,4-dicarbäthoxy-furans (VI) vom Schmp. 149—151°. Ausb. 39% bei einer Reaktionsdauer von drei Tagen; ein Ausbeutemaximum von 48% gereinigter Substanz wird bei einer Reaktionszeit von sieben Tagen erreicht.

C₂₈H₂₈O₁₁ (540,53). Ber. C 62,22, H 5,22, OCH₃ 22,97.
Gef. C 62,26, H 5,19, OCH₃ 23,17.

2,5-Di-guajacyl-3,4-di-hydroxymethyl-furan (VIII)

0,8 g (VI), gelöst in 30 ml THF, wurden zu einer Lösung von 0,6 g LiAlH₄ in 40 ml THF unter Stickstoff zufließen gelassen, wobei die Lösung am Rückfluß erhalten wurde. Es schied sich bald ein Komplex der reduzierten Substanz in flockiger Form ab. Nach 12stdg. Sieden unter Rückfluß erfolgte Zersetzung des überschüssigen Alanaats durch Zutropfen von 1,6 ml H₂O in 20 ml THF. Nach 2 Stdn. wurde CO₂ eingeleitet, von den anorganischen Salzen abfiltriert, die mit kaltem THF ausgelaugt wurden, und die Lösung unter N₂ bei Zimmertemp. eingeeengt. Das zurückbleibende farblose Öl wurde in Äthanol aufgenommen und die Lösung mit der 3fachen Menge H₂O versetzt. Dabei fiel VIII in Form des Halbhydrates in bläulich glänzenden, 4seitigen Blättchen oder hellgelben, federförmigen Kristallen an, die zwischen 80 und 90° schmelzen. Die zur CH-Bestimmung verwendete Substanz wurde im Vak. bei 65° 5 Stdn. getrocknet. Auch nach Trocknen der Schmelze des Hydrats bei 100° (8 Stdn., ebenfalls im Vak. über P₂O₅) konnte das Kristallwasser nicht vollkommen entfernt werden. Die Substanz ist chromatographisch einheitlich (Dünnschichtchromatogramm) auf Silikagel G „Merck“; Benzol:Eisessig:Wasser 4:2:1 (obere Phase), Folin-Denis-Reag., R_F 0,16). Ausb. 310 mg nach Aufarbeitung der Mutterlauge (55% d. Th.).

C₂₀H₂₀O₇ + ½ H₂O (381,39). Ber. C 62,99, H 5,55. Gef. C 63,01, H 5,58.

2,5-Di-acetylguajacyl-3,4-di-acetoxymethyl-furan (IX)

Aus VIII in Acetanhydrid—Pyridin. Farblose Prismen, die nach Umkristallisation aus Äther—Hexan und Aceton—Hexan bei 137—138,5° schmelzen. Ausb. 72% d. Th.

C₂₈H₂₈O₁₁ (540,53). Ber. C 62,22, H 5,22. Gef. C 62,18, H 5,31.

Hydrierungsversuche an VIII

Verwendete Katalysatoren: Pd/Aktivkohle (10%), Pd/Bariumsulfat (10%) und PtO₂ nach Adams. Lösungsmittel: Äthanol, Toluol, Eisessig und Dimethylformamid (DMF). Reduktionstemp. 20° und 80° bei Normaldruck. Im Falle einer H₂-Aufnahme wurde die Hydrierung nach Verbrauch der berechneten Menge abgebrochen und das Reduktionsgemisch dünnschichtchromatographisch untersucht (Kieselgel G „Merck“, Methylenchlorid, bzw. Benzol:Essigester = 1:1 bzw. Benzol:Eisessig:Wasser = 4:2:1 (obere Phase). Diazot. Sulfanilsäure und Denis—Folin-Reagens). Es konnte kein Olivil [Vergleichssubstanz: (—)-Olivil] nachgewiesen werden. Auch das Triol III konnte nicht nach Einengen der Lösungen in kristalliner Form erhalten werden.

*rac. α,β-Di-vanilloyl-bernsteinsäurediäthylester (VIIa)**

1,0 g der (niederschmelzenden) d,l-Form von IV wurde in 50 ml 96% Äthanol suspendiert und nach Zusatz von 0,3 g 10proz. Pd/Aktivkohle-katalysator hydriert. Der Ester kristallisiert langsam aus Äthanol und schmilzt nach nochmaliger Umkristallisation aus dem gleichen Lösungsmittel bei 195°. Ausb. 580 mg.

$C_{24}H_{26}O_{10}$ (476,48). Ber. C 60,50, H 5,92. Gef. C 60,69, H 5,86.

*α,β-Di-vanilloyl-bernsteinsäurediäthylester, meso-Form (VIIb)**

1,0 g der (höherschmelzenden) meso-Form von IV wird in 30 ml Toluol suspendiert und unter Zugabe von 0,3 g 10proz. Pd/Aktivkohle-katalysator hydriert. Dabei kristallisiert VIIb fast vollkommen aus, so daß die Niederschläge abfiltriert und mit Dimethylformamid ausgelaugt werden. Nach Einengen der Lösung in DMF wird aus Essigester unter Zusatz von etwas Hexan umkristallisiert. Farblose Kristalle aus Aceton—Alkohol vom Schmp. 199—200°; Ausb. ca. 80% d. Th.

$C_{24}H_{26}O_{10}$ (476,48). Ber. C 60,50, H 5,92. Gef. C 60,70, H 5,66.

VI aus VIIb

Es wurde wie bei der Benzylätherspaltung verfahren. Reaktionszeit 24 Stdn. VI wurde nach Umkristallisation aus Aceton—Alkohol in 85% Ausb. erhalten.

* Diese Substanzen wurden von einem von uns (G. E. M.) an Chalmers TH, Göteborg, dargestellt.