

## Zur Umsetzung von Formaldehyd mit Hydroxystyrolen in alkalischem Medium

Von

**H. Griengl\*, M. Appenroth, K. Dax und H. Schwarz**

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie  
und dem Institut für Holzchemie der Technischen Hochschule in Graz

(Eingegangen am 4. September 1968)

Die bei der Umsetzung von Formaldehyd mit Isoeugenol, Coniferylalkohol und Vinylguajacol in alkalischem Medium durch gleichzeitig verlaufende *Prins*- und *Lederer—Manasse*-Reaktionen gebildeten Verbindungen wurden isoliert und ihre Struktur durch Spektren, Abbaureaktionen und Synthese gesichert.

### *Reaction of Formaldehyde with Hydroxystyrenes in Alkaline Medium*

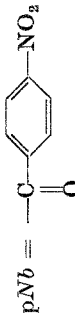
The compounds formed in alkaline media by simultaneous *Prins* and *Lederer—Manasse* reactions of formaldehyde with isoeugenol, coniferyl alcohol, and vinylguaiacol, resp., were isolated. Their structures were determined by spectroscopic methods, degradation reactions, and independent syntheses.

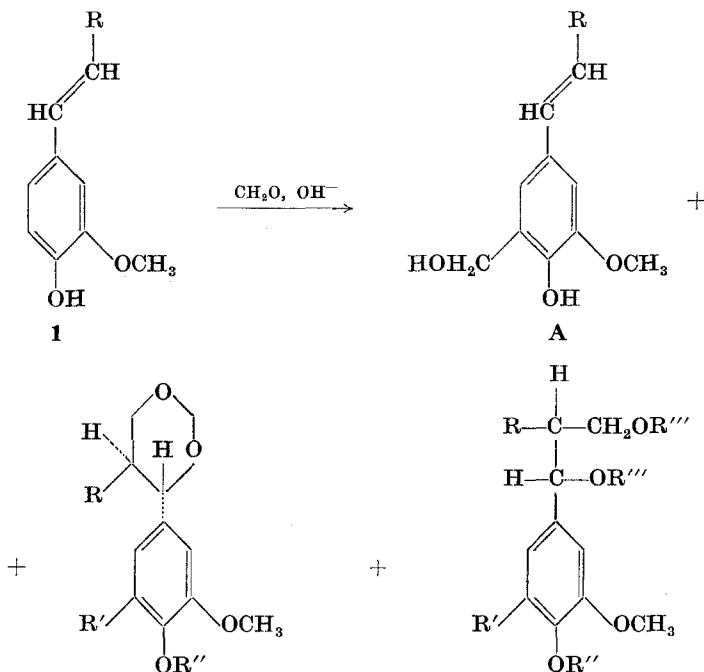
In alkalischem Medium ist die olefinische Doppelbindung von p-Hydroxystyrolen gegenüber elektrophilem Angriff aktiviert<sup>1</sup>. Formaldehyd wird dabei unter Ausbildung von *m*-Dioxanen und 1,3-Diolen addiert. Wir untersuchten diese Reaktion vorerst an Isoeugenol (**1a**), Coniferylalkohol (**1b**) und Vinylguajacol (**1c**), die eine freie Kernposition *ortho* zur phenolischen Hydroxylgruppe enthalten. Formaldehyd kann daher in alkalischem Medium auch an dieser Stelle in das Molekül eintreten, wobei die Bildung von insgesamt 5 Reaktionsprodukten (**2—6**) möglich ist, über deren Isolierung und Identifizierung im folgenden berichtet wird.

\* Gegenwärtige Anschrift: Department of Chemistry, Harvard University, Cambridge (Mass.) 02138, USA.

<sup>1</sup> H. Griengl, K. Dax und H. Schwarz, Tetrahedron Letters 1968, 2309.

Verbindungstyp			A			B			C				
Nr.	R	R'	R''	R	R'	R''	R	R'	R''	R	R'	R''	R'''
1a	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	5a	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
1b	CH <sub>2</sub> OH	H	H	CH <sub>2</sub> OH	H	H	6a	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	H
1c	H	H	H	H	H	H	7a	CH <sub>3</sub>	H	H	DNP	H	H
2a	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	H	7b	CH <sub>3</sub>	H	H	Ac	Ac	Ac
9	COOH	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	H	8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> O pNb	pNb	pNb	pNb	pNb
10	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	DNP							
12a	CH <sub>3</sub>	COOH	H	CH <sub>3</sub>	H	Ac							
12b	CH <sub>3</sub>	COOH	Ac	CH <sub>2</sub> OH	H	DNP							
12c	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	Ac	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> O pNb	pNb							
				H	CH <sub>2</sub> O pNb	pNb							





Das Vinylguajacol wurde durch Decarboxylierung von Ferulasäure (**9**) in Anlehnung an das Verfahren von *Sovish*<sup>2</sup> erhalten, Coniferylalkohol aus Ferulasäureäthylester (**10**) nach *Freudenberg*<sup>3</sup>, das Handelsprodukt Isoeugenol bestand nach destillativer Reinigung zu etwa 65% aus dem *trans*-Isomeren.

Die Umsetzungen mit Formaldehyd erfolgten unter den üblichen Bedingungen einer *Lederer—Manasse*-Reaktion<sup>4</sup>.

Gewöhnlich werden stets mehrere der möglichen Produkte gebildet, wobei sich der Reaktionsverlauf bis zu einem gewissen Ausmaß durch die Wahl der Bedingungen steuern läßt (s. exper. Teil). **1a**, **1b** und **1c** verhalten sich analog. Die entsprechenden Verbindungen **2—6** zeigen auf dem Dünnschichtchromatogramm die gleiche Reihenfolge und annähernd die gleiche Kupplungsfarbe mit diazotierter Sulfanilsäure (Fließmittel: Essigester).

In dieser Reihenfolge treten sie bei der säulenchromatographischen Isolierung aus der Trennsäule aus.

Diphenylmethanbildung (durch Weiterreaktion der Phenolalkohole **5** oder **6**) tritt bei den angewandten Reaktionsbedingungen nicht auf,

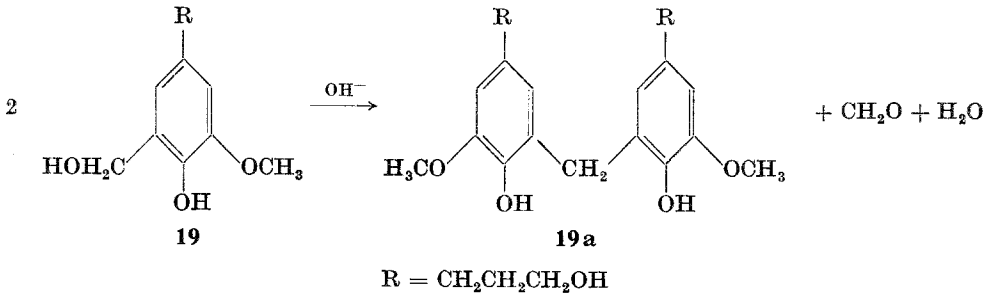
<sup>2</sup> R. C. *Sovish*, J. Org. Chem. **24**, 1345 (1959).

<sup>3</sup> K. *Freudenberg* und H. H. *Hübner*, Chem. Ber. **85**, 1181 (1952).

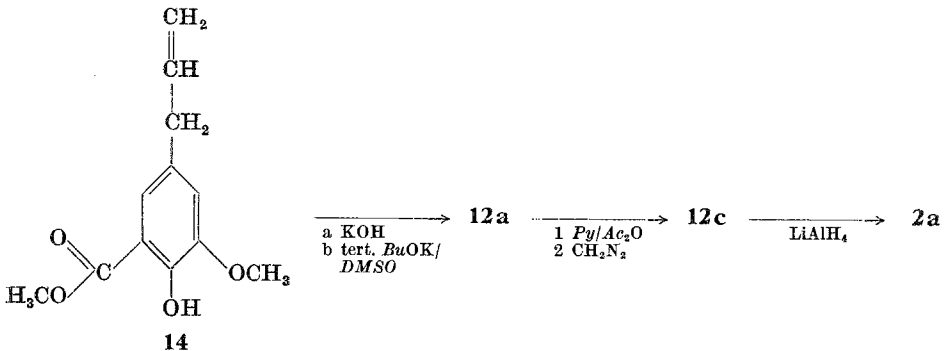
<sup>4</sup> R. W. *Martin*, Chem. of Phenolic Resins, S. 20, Wiley, New York 1956.

	Verbindung	Kupplungsfarbe
	<b>1a, 1b, 1c</b>	violett
	<b>3</b>	rot
	<b>2</b>	violett
	<b>4</b>	rot
	<b>5</b>	orange
	<b>6</b>	orange

lediglich bei der Darstellung der zu Vergleichszwecken hergestellten Verbindung **19** mußte das Diphenylmethanderivat **19a** an einer Sephadexsäule abgetrennt werden.



Zur Strukturzuordnung von **2a** stellten wir dieses auf anderem Weg aus **14**<sup>5</sup> über **12a**, **12b** und **12c** dar.



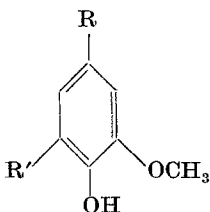
Die Allyl—Propenyl-Umlagerung ist in vorzüglicher Ausbeute entweder durch Alkalischmelze<sup>5</sup> oder mittels *K-tert.* Butylat in Dimethylsulfoxid<sup>6</sup> möglich.

<sup>5</sup> K. Freudenberg und F. Klink, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 1369 (1940).

<sup>6</sup> A. Schriesheim, C. A. Rowe und L. Naslund, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 2111 (1963).

Die Struktur der Phenyl-*m*-dioxane ergibt sich aus ihren Spektren. Im Infrarot sind die C—O—C-Schwingungen des heterocyclischen Ringes<sup>7, 8</sup> im Bereich zwischen 900 und 1200 cm<sup>-1</sup> infolge zahlreicher weiterer Banden in diesem Bereich schwierig zu identifizieren, deutlich erkennbar ist hingegen die schwache Bande der C—H-Valenzschwingung der O—CH<sub>2</sub>—O-Gruppe<sup>8</sup> zwischen 2750 und 2790 cm<sup>-1</sup>. Die NMR-Spektren<sup>1, 9</sup> zeigen ebenfalls Übereinstimmung mit der angenommenen Struktur, wobei die Protonen an C-4 und C-5 des Dioxanringes diaxial stehen.

Die benzylacetalische Bindung im *m*-Dioxanring läßt sich leicht hydrogenolytisch spalten, wobei 3-Phenylpropanole entstehen, die zu Phenylpropanen weiterhydriert werden können. So sind aus **3c** die Verbindungen **15** bzw. **16**, aus **4c** die Verbindungen **17** und **18** erhältlich. **17** und **18** sind auf diesem Weg auch aus **19** (aus **15** durch *Lederer—Manasse*-Reaktion) oder **20**<sup>10</sup> zugänglich.



- 15:** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R' = H  
**16:** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R' = H  
**17:** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R' = CH<sub>3</sub>  
**18:** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>3</sub>  
**19:** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R' = CH<sub>2</sub>OH  
**20:** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>2</sub>OH

Die Öffnung des Dioxanringes durch Umacetalisierung verläuft infolge Weiterreaktion der primär entstehenden Benzylalkohole uneinheitlich. **4a** setzt sich bei mehrstündigem Stehenlassen in 0,15*n*-methanol. HCl fast vollständig um und gibt, vermutlich durch Weiterreaktion des Diols **6a**, zwei Reaktionsprodukte; **11a** gibt bei Kochen mit CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> neben anderen Produkten das entsprechende Diol **7a**.

Aus dem Reaktionsgemisch nach der Addition von Formaldehyd an Isoeugenol wurden die Diole **5a** und **6a** mittels Gegenstromverteilung abgetrennt. Papierchromatogramme von **5a** an mit Borax imprägniertem Papier (Fließmittel Methanol/Isopropyläther/Wasser 1 : 1 : 1 [org. Phase]<sup>11</sup>) zeigen entsprechend dem möglichen Diastereomerenpaar zwei Flecken. Zur Charakterisierung führten wir **5a** in den Dinitrophenyläther **7a** und

<sup>7</sup> F. Aftalion, D. Lumbroso, M. Hellin und F. Coussement, Bull. Soc. Chim. France **1965**, 1958.

<sup>8</sup> K. D. Ledwoch, Z. analyt. Chem. **197**, 323 (1963).

<sup>9</sup> J. Delmau, Thèse, Université de Lyon, 1965; weitere Lit. bei E. L. Eliel und M. C. Knoeber, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 3444 (1968).

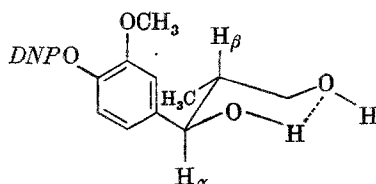
<sup>10</sup> J. Marton, T. Marton, I. Falkehay und E. Adler, Adv. in Chem. Ser. **59**, 125 (1966).

<sup>11</sup> T. Ishihara und T. Kondo, Bull. Agric. Chem. Soc. Japan **21**, 250 (1957).

das Triacetat **7b** über. Im NMR-Spektrum von **7a** nimmt die Kupplungskonstante von  $H_\alpha H_\beta$  ab mit zunehmender Fähigkeit des Lösungsmittels, die innermolekulare H-Brücke aufzubrechen:

$CDCl_3$	20° C	8,3 Hz
$CD_3OD$	5° C	7,5 Hz
$(CD_3)_2CO$	5° C	7,0 Hz

**7a** besitzt daher *threo*-Konfiguration und liegt bevorzugt in der H-Brücken-stabilisierten Konformation mit einer weitgehend antiplanaren Stellung von  $H_\alpha$  und  $H_\beta$  vor.



Aus der Mutterlauge von **7a** gewonnene Substanz zeigt neben dem *threo*-Methyldublett bei  $\delta = 0,77$  ppm [in  $(CD_3)_2CO$ ] ein solches bei  $\delta = 0,87$  ppm, offensichtlich vom *erythro*-Isomeren. Im NMR-Spektrum von **7b** beträgt  $J_{H_\alpha H_\beta}$  8,3 Hz ( $CDCl_3$ ), was bei Berücksichtigung der Größe der Substituenten an  $C_\alpha$  und  $C_\beta$  wieder auf die *threo*-Konfiguration hinweist. Auf Isolierung der *erythro*-Isomeren wurde verzichtet.

Das Tetrakis-p-nitrobenzoat **8** zeigt neben einer breiten, nicht aufgelösten Bande der Alkylbenzoat-Gruppierungen bei  $1726\text{ cm}^{-1}$  die Schulter der Arylbenzoat-Struktur bei  $1748\text{ cm}^{-1}$ . Der Schmelzpunkt ist unscharf, eine Trennung des Diastereomerenpaars durch Umkristallisation wurde nicht versucht.

Damit ist den bei den vorliegenden Hydroxystyrolen durch Anlagerung von Formaldehyd in alkalischem Medium entstehenden Verbindungen eine Struktur zugeordnet. Es ist bemerkenswert, daß die Diole **5** und **6** Diastereomeregemische mit starker Bevorzugung der *threo*-Konfiguration darstellen, während die hier isolierten *m*-Dioxane sterisch einheitlich die Protonen an C-4 und C-5 des heterocyclischen Ringes *trans*-ständig tragen<sup>1</sup>. Die Stereochemie der vorliegenden Reaktion ist Gegenstand weiterer Untersuchungen<sup>12</sup>.

Herrn Prof. Dr. H. Weidmann danken wir für sein Interesse und die Förderung der vorliegenden Arbeit.

<sup>12</sup> H. Griengl, unveröffentlicht.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden mittels eines Apparats nach *Tottoli* (Fa. Büchi) bestimmt, die Infrarotspektren am Spektrometer 221 von Perkin-Elmer, die Kernresonanzspektren am Spektrometer A-60 von Varian aufgenommen (TMS als innerer Standard,  $\delta$  in ppm). Die Dünnschichtchromatogramme wurden in der Standardtechnik mittels Kieselgel G Merck mit Platten durchgeführt, die 1 Stde. bei 110° aktiviert worden waren; für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel Merck 0,05–0,2 mm vor der Verwendung 24 Stdn. bei 120° aktiviert und anschließend mit 10% Wasser versetzt. Alle angegebenen  $R_F$ -Werte sind als Richtwerte anzusehen. Der als Schutzgas verwendete Stickstoff wurde mittels *BTS*-Katalysator<sup>13</sup> gereinigt. Das Isoeugenol wurde zur Reinigung im Vak. destilliert und das Isomerenverhältnis gaschromatographisch bestimmt (Cyclohexan—Bernsteinsäuredimethylester auf Chromosorb W, 150°). Zur Ausführung der Gaschromatogramme diente das Gerät Aerograph 200 der Fa. Wilkens.

#### 1. Vinylguajakol (1c)

In einem kleinen Zweihalskolben mit Vakuum-Destillieraufsatz und Tropftrichter legt man 0,5 g Cu-Pulver und etwas Glaswolle vor; im Tropftrichter befindet sich eine Lösung von 10 g Ferulasäure in 35 ml Chinolin, in der 0,5 g Cu-Pulver suspendiert sind. Je etwa 20 mg Hydrochinon in dieser Lösung und in der Vorlage dienen als Polymerisationsinhibitor. Man evakuiert, stellt durch Zudosierung von N<sub>2</sub> einen Druck von 120 Torr ein und läßt in den Destillierkolben 10 ml Lösung einlaufen. In dem Maße, wie bei 220 bis 240° Badtemp. das gebildete Vinylguajakol abdestilliert (Sdp.<sub>120</sub> 172°), tropft man frische Reagenslösung ein. Das gelbliche Destillat wird in Äther aufgenommen und das Chinolin durch Schütteln mit eiskalter 3*n*-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, die mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gesättigt ist, entfernt. Abdampfen des Äthers gibt 6,0 g Rohprodukt. Nach Destillieren (Sdp.<sub>0,1</sub> 67°) werden 5,1 g (80%) eines farblosen Öls erhalten, das im Kühlschrank kristallisiert; Schmp. 24°.

#### 2. 4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,3-dioxan (3c) und 4-(4-Hydroxy-3-methoxy-5-hydroxymethylphenyl)-1,3-dioxan (4c)

Eine Lösung von 6 g **1c** in 20 ml Dioxan wird mit 20 ml 2*n*-KOH und 13 ml 35proz. Formaldehydlösung versetzt und unter N<sub>2</sub> 18 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Man neutralisiert anschließend mit 10proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und schüttelt mit Essigester aus. Nach Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 5,4 g eines zähen Öls (**3c** + **4c**); 4 g davon werden auf eine Kieselgelsäule (100 × 1,5 cm, Fließmittel halb mit Wasser gesätt. CHCl<sub>3</sub>) gegeben. Man nimmt Fraktionen zu je 5 ml; die Fraktionen 19–25 geben nach Eindampfen 0,3 g **3c**, feine weiße Kristalle, Schmp. 82° (aus Petroläther [*PÄ*]).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 62,85, H 6,71. Gef. C 62,96, H 6,98.

In gleicher Weise geben die Fraktionen 185–318 1,5 g **4c** als schwach gelbliches Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 59,99, H 6,71. Gef. C 59,78, H 7,02.

<sup>13</sup> M. Schütze, Angew. Chem. **70**, 697 (1958).

*p*-Nitrobenzoat **13b**

Weißer Nadeln, Schmp. 174,5° (aus Äthanol). IR (KBr): O—CH<sub>2</sub>—O 2780 cm<sup>-1</sup>, Arylbenzoat 1749 cm<sup>-1</sup>, Alkylbenzoat 1730 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>. Ber. C 57,99, H 4,12, N 5,20.  
Gef. C 57,85, H 4,20, N 5,31.

3. 5-Methyl-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,3-dioxan (**3a**) und 5-Methyl-4-(4-hydroxy-3-methoxy-5-hydroxymethylphenyl)-1,3-dioxan (**4a**)

Eine Lösung von 10 g Isoeugenol in 30 ml 2*n*-KOH und 50 ml Dioxan wird mit 12 ml 35proz. Formaldehydlösung versetzt und unter N<sub>2</sub> bei Raumtemp. 3 Tage stehengelassen. Nach Neutralisation mit 3*n*-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> schüttelt man mit Benzol aus und erhält nach Abdampfen des Lösungsmittels 11,3 g eines zähen gelblichen Rohprodukts. Zur Trennung gibt man 6 g davon auf eine Kieselsäule (50 × 2,5 cm, Fließmittel halb mit Wasser gesätt. CHCl<sub>3</sub>) und nimmt Fraktionen zu je 10 ml.

Die Fraktionen 184—235 geben nach Eindampfen 1,32 g **3a**, ein schwach gelbliches Öl, das nicht kristallisierte.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 64,31, H 7,19. Gef. C 64,04, H 7,25.

Acetat **11b**, gelbliches Öl

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 63,15, H 6,81. Gef. C 63,01, H 6,93.

NMR (CCl<sub>4</sub>, ppm): *m*-Dioxanring: H-2 *eq.* 5,13, H-2 *ax.* 4,72, H-4 4,01 (*J*<sub>4,5</sub> 9,5 Hz), CH<sub>3</sub> an C-5 0,55; Acetylgruppe 2,23.

Dinitrophenyläther **11a**

Nach Zahn und Würz<sup>14</sup>, hellgelbe feine Kriställchen, Schmp. 132—133° (aus Äthanol/Wasser). IR (KBr): O—CH<sub>2</sub>—O 2781 cm<sup>-1</sup>. NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): *m*-Dioxanring: H-2 *eq.* 5,27, H-2 *ax.* 4,89, H-4 4,22 (*J*<sub>4,5</sub> 10,0 Hz), CH<sub>3</sub> an C-5 0,66.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Ber. C 55,39, H 4,65, N 7,18.  
Gef. C 55,37, H 4,69, N 7,27.

In gleicher Weise geben die Fraktionen 247—260 90 mg Hydroxymethylisoeugenol (**2a**), identisch mit dem synthet. gewonnenen Produkt (*R<sub>p</sub>*, Schmp., IR-Spektrum).

Aus den Fraktionen 319—367 werden 2,46 g **4a** erhalten, farblose Kristallquader, Schmp. 112° (aus Essigester/Cyclohexan). IR (KBr): O—CH<sub>2</sub>—O 2786 cm<sup>-1</sup> (breit). NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): *m*-Dioxanring: H-2 *eq.* 5,19, H-2 *ax.* 4,81, H-4 4,06 (*J*<sub>4,5</sub> 9,6 Hz), CH<sub>3</sub> an C-5 0,57.

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 61,40, H 7,14. Gef. C 61,79, H 7,22.

*p*-Nitrobenzoat **13a**

Schwach gelbliche Kristallnadeln, Schmp. 178—180° (aus *n*-Butanol). IR (KBr): Banden bei 2776 cm<sup>-1</sup> und 2761 cm<sup>-1</sup>, Arylbenzoat 1747 cm<sup>-1</sup>, Alkylbenzoat 1727 cm<sup>-1</sup>. NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): *m*-Dioxanring: H-2 *eq.* 5,24, H-2 *ax.* 4,86, H-4 4,21 (*J*<sub>4,5</sub> 10,1 Hz), CH<sub>3</sub> an C-5 0,69.

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>. Ber. C 58,69, H 4,39, N 5,08.  
Gef. C 58,84, H 4,28, N 5,30.

<sup>14</sup> H. Zahn und A. Würz, Z. analyt. Chem. **134**, 183 (1951).



4. *5-Hydroxymethyl-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,3-dioxan (3b)* und *5-Hydroxymethyl-4-(4-hydroxy-3-methoxy-5-hydroxymethylphenyl)-1,3-dioxan (4b)*

5,4 g Coniferylalkohol werden in 300 ml 0,1*n*-NaOH gelöst und mit 6 ml 35proz. Formaldehydlösung versetzt. Man hält 3 Stdn. unter N<sub>2</sub> auf 60° und neutralisiert nach dem Erkalten mit Trockeneis. Nach Ausschütteln mit *n*-Butanol und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man ein gelbliches zähes Öl, das auf einer Kieselsäule (20 × 3 cm, Fließmittel Essigester) aufgetrennt wird; Fraktionen zu 5 ml.

Die Fraktionen 27—54 geben 2,0 g **3b**, feine weiße Nadeln, Schmp. 133° (aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petroläther, Sdp. 30—40°).

IR (KBr): O—CH<sub>2</sub>—O 2776 cm<sup>-1</sup>. NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, ppm]: *m*-Dioxanring: H-2 *eq.* 5,09, H-2 *ax.* 4,79, H-4 4,43 (*J*<sub>4,5</sub> 10,0 Hz).

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 59,98, H 6,71. Gef. C 60,00, H 6,77.

*Dinitrophenyläther 11c*

150 mg **3b** werden in 1,5 ml Aceton gelöst, mit 120 mg NaHCO<sub>3</sub> in 2 ml Wasser und mit 200 mg 2,4-Dinitrofluorbenzol in 1 ml Aceton versetzt und über Nacht gerührt. Das sich abscheidende gelbe Öl verfestigt sich bei Durchkneten nach Zugabe von 20 ml Wasser. Umkristallisation aus Methanol/Wasser ergibt 177 mg (72%) gelbliche Kriställchen, Schmp. 151—152°.

IR (KBr): O—CH<sub>2</sub>—O 2780 cm<sup>-1</sup> (breit). NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): *m*-Dioxanring: H-2 *eq.* 5,22, H-2 *ax.* 4,87, H-4 4,62 (*J*<sub>4,5</sub> 10,2 Hz).

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>. Ber. C 53,21, H 4,47, N 6,90.  
Gef. C 53,28, H 4,62, N 6,92.

Aus den Fraktionen 150—273 werden 2,5 g **4b** erhalten, feine weiße Nadeln, Schmp. 145—146° (aus Essigester/Cyclohexan). IR (KBr): Banden bei 2774 cm<sup>-1</sup> und 2752 cm<sup>-1</sup>. NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, ppm]: *m*-Dioxanring: H-2 *eq.* 5,08, H-2 *ax.* 4,80, H-4 4,42 (*J*<sub>4,5</sub> 10,0 Hz).

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 57,77, H 6,72. Gef. C 57,83, H 6,74.

5. *2-Methyl-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,3-propandiol (5a)* und *2-Methyl-1-(4-hydroxy-3-methoxy-5-hydroxymethylphenyl)-1,3-propandiol (6a)*

10 g Isoeugenol werden unter kräftigem Rühren mit 1,5 l 0,05*n*-KOH behandelt, wobei der ungelöst bleibende Teil fein emulgiert wird. Nach Zusatz von 5,5 ml 35proz. Formaldehydlösung hält man 30 Stdn. auf 60°. Nach dem Abkühlen und Absetzenlassen dekantiert man vom nichtumgesetzten Isoeugenol ab, neutralisiert mit 10proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft nach Zugabe von etwas NaHCO<sub>3</sub> vorsichtig bis zur Trockene ein. Aus dem Rückstand werden mit absol. Aceton die organischen Anteile herausgelöst. Nach Abdampfen des Acetons erhält man 10,4 g eines zähen Öls, das auf eine 200stufige Verteilungsapparatur nach *F. A. v. Metzsch*<sup>15</sup> aufgegeben wird. Nach 200 Überführungen im Phasensystem Wasser/CHCl<sub>3</sub> schaltet man auf Umlauf und stellt nach insgesamt 350 Überführungen ab.

Die Gläser 65—110 ergeben nach Eindampfen 2,6 g **5a** als schwach bräunliche amorphe Masse. Zur papierchromatographischen Untersuchung wird das Papier Schleicher & Schüll 2043b mgl 5 Min. mit gesätt. wäBr.

<sup>15</sup> *F. A. v. Metzsch*, Chemie-Ing.-Techn. **25**, 66 (1953).

Boraxlösung imprägniert, anschließend kurz zwischen Filterpapier abgepreßt und an der Luft getrocknet. Man läßt aufsteigend im System Methanol/Diisopropyläther/Wasser 1 : 1 : 1 (organische Phase) laufen und erhält nach Sichtbarmachung mit diazot. Sulfanilsäure 2 Substanzspots,  $R_F$  0,42 und 0,55.

Die Gläser 131—155 ergeben nach Eindampfen 0,45 g **6a**, das sofort weiter umgesetzt wurde.

*Acetat von threo-5a (7b)*

Aus dem Diastereomerengemisch mit Pyridin/ $Ac_2O$ . Farblose Kristallquader, Schmp.  $75^\circ$  (aus  $PA$ ). IR (KBr): C=O bei 1755, 1747 und  $1732\text{ cm}^{-1}$ . NMR ( $CDCl_3$ , ppm): Seitenkette: H-1 5,67 ( $J_{1,2}$  8,3 Hz),  $CH_2$  4,11,  $CH_3$  an C-2 0,85; 2 Alkylacetatgruppen 2,05, 1 Arylacetatgruppe 2,28.

$C_{17}H_{22}O_7$ . Ber. C 60,35, H 6,55. Gef. C 60,47, H 6,51.

*Dinitrophenyläther von threo-5a (7a)*

Nach<sup>14</sup>. Schwach gelbliche Kriställchen, Schmp.  $123\text{--}125^\circ$  (aus Äthanol/Wasser).

$C_{17}H_{18}N_2O_8$ . Ber. C 53,97, H 4,80, N 7,40.  
Gef. C 54,20, H 5,01, N 7,54.

*p-Nitrobenzoat (8) von 6a*

Hellgelbe sehr feine Kristalle (aus n-Butanol), Schmp. unscharf zwischen  $100$  und  $110^\circ$  (Diastereomerengemisch).

$C_{40}H_{30}O_{17}N_4$ . Ber. C 57,28, H 3,60, N 6,68.  
Gef. C 57,59, H 3,81, N 6,32.

6. *5-Hydroxymethyl-guajacylpropanol (19)*

Eine Lösung von 7 g Guajacylpropanol (**15**)<sup>16</sup> in 420 ml 0,1*n*-NaOH wird mit 16 ml 35proz. Formaldehydlösung versetzt und 2 Stdn. auf  $60^\circ$  gehalten. Nach Erkalten und Neutralisation mit Trockeneis schüttelt man mit Essigester aus und gewinnt nach Verdampfen des Lösungsmittels ein zähes farbloses Öl, das an einer Säule ( $1300 \times 2,2\text{ cm}$ ) mit Sephadex G 25 fine im Fließmittel Aceton/Wasser 4 : 1 zu Fraktionen à 5 ml aufgetrennt wurde. Die Fraktionen 31—45 gaben 4,4 g (57%) **19**, lange Kristallnadeln, Schmp.  $67\text{--}68^\circ$  (aus  $CH_2Cl_2/PA$ ).

$C_{11}H_{16}O_4$ . Ber. C 62,25, H 7,60. Gef. C 62,30, H 7,58.

Die Fraktionen 27—29 gaben 120 mg des Diphenylmethanproduktes **19a**, farblose Kristallnadeln, Schmp.  $112\text{--}113^\circ$  (aus Äthanol/Wasser).

$C_{21}H_{28}O_6$ . Ber. C 67,01, H 7,49. Gef. C 67,10, H 7,58.

7. *5-Methylguajacylpropan (18)*

Durch 48stdg. Hydrieren von 250 mg 5-Hydroxymethylguajacylpropan (**20**)<sup>10</sup> in 30 ml Methanol mit 200 mg 10proz. Pd/Kohle-Katalysator oder durch mehrtäg. Hydrieren von 420 mg **19** in 20 ml Methanol mit Pd-Mohr (aus 500 mg  $PdCl_2$ ) bei etwa 4 atü  $H_2$ . Ausb. jeweils quant., gelbliches Öl.

$C_{11}H_{16}O_2$ . Ber. C 73,31, H 8,95. Gef. C 73,21, H 8,99.

*Dinitrophenyläther von 18*

Nach<sup>14</sup>, blaßgelbe Schuppen, Schmp. 143° (aus Äthanol/Wasser).

$C_{17}H_{18}O_6N_2$ . Ber. C 58,90, H 5,24, N 8,08.

Gef. C 59,05, H 5,28, N 8,29.

8. *Hydrierung von 3c und 4c*

100 mg **3c** werden in 5 ml Methanol bei 4 atü  $H_2$  mit Pd-Mohr (aus 100 mg  $PdCl_2$ ) 90 Min. hydriert. Man erhält 80 mg (89%) Guajacylpropanol (**15**) (Mischschmp. mit nach<sup>16</sup> synthet. Präparat).

Mehrtäg. Hydrieren von **4c** unter sonst gleichen Bedingungen gibt hauptsächlich 5-Methylguajacylpropanol (**17**) [ $DC: R_F$  in Benzol/Methanol (9:1) 0,37] neben wenig **18** ( $R_F$  0,83, Sichtbarmachung: Joddämpfe).

9. *Umacetalisierung von 4a und 11a*

Man läßt **4a** in 0,15*n*-methanol. HCl bei Raumtemp. stehen. Nach 10 Stdn. ist fast alles **4a** umgesetzt [ $DC: R_F$  in Benzol/Methanol (9:1) 0,22]. Es haben sich 2 Produkte gebildet, eines mit  $R_F$  0,08, mit diazot. Sulfanilsäure rot kuppelnd, ein zweites mit  $R_F$  0,28, mit diazot. Sulfanilsäure blaßviolett. Die Reaktion wurde nicht weiter untersucht.

Zur Ringöffnung von **11a** werden 100 mg in 15 ml Methanol gelöst und mit 2 ml konz.  $H_2SO_4$  in 10 ml Methanol versetzt. Mittels einer kleinen Kolonne wird die Hälfte des Methanols langsam abdestilliert. Eine gaschromatographische Untersuchung des Destillats (Carbowax 1500 auf Chromosorb W, 50°) zeigt die Anwesenheit von Methylal. Das  $DC$  der neutralisierten Reaktionslösung in Essigester zeigt neben unumgesetztem **11a** ( $R_F$  0,68) das Diol **7a** ( $R_F$  0,38) sowie 2 weitere Verbindungen ( $R_F$  0,52 bzw. 0,56), die durch Weiterreaktion von **7a** entstehen (Sichtbarmachung mit Rhodamin B/UV.)

10. *2-Hydroxy-3-methoxy-5-trans-propenylbenzoesäure (12a)*

a) Bei der Darstellung durch Alkalischmelze von **14** verzichteten wir darauf, wie beschrieben<sup>5</sup>, das Rohprodukt in Äther aufzunehmen und daraus **12a** mit  $NaHCO_3$ -Lösung zu extrahieren, sondern trennten *trans*-**12a** vom *cis*-Isomeren durch wiederholtes Umkristallisieren aus verd. Äthanol.

b) Zur Durchführung der Umlagerung von **14** in **12a** mittels *K-tert.* Butylat/*DMSO* werden 4,8 g **14** mit 11,2 g *K-tert.* Butylat in 100 ml sorgfältig gereinigtem Dimethylsulfoxid 5 Stdn. unter  $N_2$  bei 100° gehalten. Nach dem Erkalten gießt man in 200 ml Wasser und säuert mit HCl (1:1) an. Weiterreinigung wie bei a). Das Verfahren b) bietet gegenüber a) keine Vorteile. Ausb. in beiden Fällen fast quant. *cis/trans*-Isomerengemisch.

11. *2-Acetoxy-3-methoxy-5-trans-propenylbenzoesäure (12b)*

Aus **12a** mit Pyridin/ $Ac_2O$ , Ausb. 80%, weiße schuppige Kristalle, Schmp. 135° (aus Äthanol/Wasser).

$C_{13}H_{14}O_5$ . Ber. C 62,40, H 5,63. Gef. C 62,30, H 5,73.

<sup>16</sup> H. Hemetsberger, Dissertation, Techn. Hochschule Graz, 1963.

12. *2-Acetoxy-3-methoxy-5-trans-propenylbenzoesäuremethylester (12c)*

Aus **12b** mit Diazomethan in äther. Lösung, Ausb. 84%, Schmp. 94° (aus Äther/Hexan).

$C_{14}H_{16}O_5$ . Ber. C 63,63, H 6,10. Gef. C 63,70, H 6,21.

13. *5-Hydroxymethyl-trans-isoeugenol (2a)*

In einem Kolben mit Gaseinleitungsrohr, Tropftrichter mit Druckausgleich und  $CaCl_2$ -Rohr suspendiert man unter Durchleiten von  $N_2$  380 mg gepulv.  $LiAlH_4$  in 40 ml frisch über  $LiAlH_4$  destill. Äther und kühlt auf  $-20^\circ$ . Hierauf tropft man eine Lösung von 820 mg **12c** in 45 ml Äther zu und läßt unter Rühren die Temp. auf  $-5^\circ$  ansteigen. Zur Zersetzung des Hydridüberschusses und des gebildeten Komplexes setzt man tropfenweise 50 ml mit Wasser gesätt. Äther und hierauf 50 ml eiskaltes entgastes Wasser zu. Man neutralisiert durch Einwerfen kleiner Stückchen Trockeneis und extrahiert mit Äther. Zur Entfernung von  $Al(OH)_3$ -Resten filtriert man die schwach gelbliche äther. Lösung durch eine G 3-Fritte mit Kieselgurpolster. Abdampfen des Äthers gibt 530 mg eines schwach gelblichen Rückstands, der bei Behandeln mit  $CH_2Cl_2$ /Hexan kristallisiert. Ausb. 445 mg (71%) schwach gelbliche Kristallnadeln, Schmp. 85—86° (aus  $CH_2Cl_2$ /Hexan).

$C_{11}H_{14}O_3$ . Ber. C 68,02, H 7,26. Gef. C 68,09, H 7,31.