

Synthese von ^{14}C -kernmarkierten Vanillinen und Bikreosolen (Spezifisch ^{14}C -kernmarkierte Phenolderivate, 2. Mitt.¹)

Von

K. Kratzl* und **F. W. Vierhapper**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Wien

(Eingegangen am 19. Oktober 1970)

Specifically ring- ^{14}C -labelled phenol derivatives (II)¹. Synthesis of [^{14}C]vanillin and [^{14}C]biceosol

For oxidative ring-fragmentation-studies of biceosol, vanillin and biceosol were synthesized, starting from differently specifically ring-labelled guaiacols. Introduction of the CHO-group into the aromatic ring with methyldichlormethylsulfide was investigated.

Zur Untersuchung der oxydativen Ringspaltung von Bikreosol wurde, ausgehend von spezifisch ring- ^{14}C -markierten Guajacolen, Vanillin und daraus Bikreosol (2,2'-Dihydroxy-3,3'-dimethoxy-5,5'-dimethylbiphenyl-1,1') synthetisiert. Die Einführung der Aldehydgruppe in den aromatischen Ring mittels Methyldichlormethylsulfid wurde näher untersucht.

Untersuchungen der oxydativen Spaltung des aromatischen Ringes von Ligninmodellsubstanzen wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen durchgeführt, unter anderem von *Kratzl*, *Gratzl* und *Claus*² mit molekularem Sauerstoff in alkalisch-wässriger Lösung. Da die Fragmentierung eines der untersuchten Modelle, des Bikreosols (2,2'-Dihydroxy-3,3'-dimethoxy-5,5'-dimethyl-biphenyl), auf Grund der Ergebnisse der zitierten Arbeit nicht schlüssig geklärt werden konnte, sollte versucht werden, mit Hilfe spezifischer Markierung der aromatischen Ringe der Verbindung weitere Informationen zu erhalten.

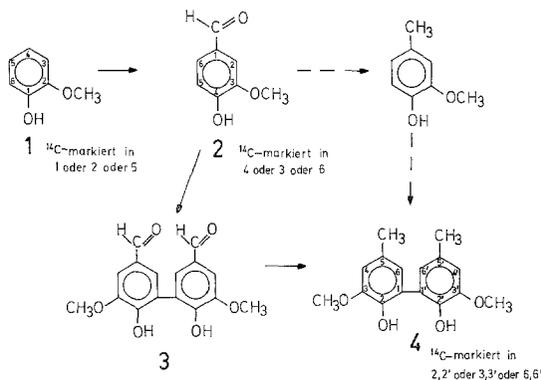
Zu diesem Zweck wurde Bikreosol (4) synthetisiert, ausgehend von Guajacolen (1), die in verschiedenen Ringpositionen spezifisch markiert waren (über deren Synthese siehe¹). Von den zwei im Formelschema

* Herrn Prof. Dr. *O. Hromatka* zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹ 1. Mitt.: *K. Kratzl* und *F. W. Vierhapper*, *Mh. Chem.* **102**, 224 (1971).

² *K. Kratzl*, *J. Gratzl* und *P. Claus*, *Adv. in Chem. Series* **59**, 157 (1966) (*Amer. Chem. Soc.*).

angedeuteten Wegen wurde der über das Dehydrodivanillin (3) führende gewählt, da bei gleichem Arbeitsaufwand wesentlich höhere Ausbeuten erzielt wurden.



Vanillin (2)

Von den zahlreichen, in der Literatur angegebenen Synthesen von Phenolaldehyden³ wurde eine von *Gross* und *Matthey*⁴ beschriebene Methode gewählt, bei der die Formylgruppe mit Methylchloromethylsulfid und *Friedel—Crafts*-Katalysatoren eingeführt wird, und die bei einfacher Arbeitsweise eine Ausbeute von 91% d. Th. versprach. Auch *Haider*⁵ verwendete diese Methode zur Synthese von uniform ^{14}C -kernmarkiertem Vanillin, erreichte aber eine Ausbeute von nur 60% d. Th. Eigene Untersuchungen zeigten, daß die *Gross—Matthey*sche Aldehydsynthese keineswegs so eindeutig verläuft wie von den Autoren angegeben. Die Aldehydgruppe tritt nicht nur para, sondern auch meta (para zur $-\text{OCH}_3$ -Gruppe) und ortho zur OH -Gruppe in den Benzolring ein. Entgegen den Angaben der Autoren tritt auch beträchtliche Ausbeuteverminderung durch Dimethylmercaptalbildung (5) auf. Außerdem wird eine Reihe von Nebenprodukten (Di- und Triphenylmethane) gebildet (6, 7).

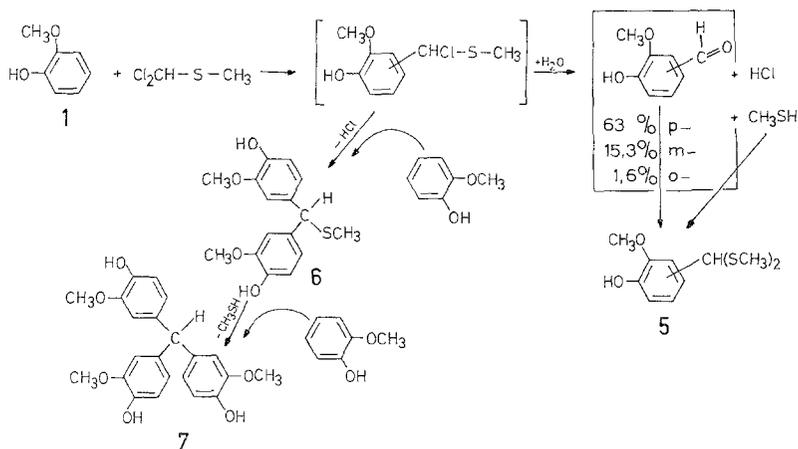
Während die Thioacetalbildung durch Modifikation der Reaktionsbedingungen vermieden werden konnte, und die Ausbeutenverminderung durch Di- und Triphenylmethanbildung nur unbedeutend war, konnte (bei einer Gesamtausbeute von 80% d. Th. an Formylierungsprodukten) die Vanillinausbeute nicht über 63% d. Th. gesteigert werden. Das vierte mögliche Isomere, der 2-Methoxy-3-hydroxy-benzal-

³ *Houben—Weyl*, Methoden organ. Chem., Bd. 7, 1. Teil (Aldehyde).

⁴ *H. Gross* und *G. Matthey*, Chem. Ber. 97, 2606 (1964).

⁵ *K. Haider*, J. Labelled Comp. 2, 174 (1966).

dehyd⁶, der zu Vergleichszwecken dargestellt wurde, konnte in der Reaktionslösung nicht nachgewiesen werden.



Zur weiteren Untersuchung der *Gross—Mattheyschen* Aldehydsynthese wurden auch zwei andere Phenole (Phenol und Pyrogallol-1,3-dimethyläther) umgesetzt und die gleichen Nebenreaktionen beobachtet.

Bikreosol (4)

Zur Darstellung des Bikreosols boten sich zwei Wege an: Reduktion des Vanillins nach *Clemmensen*⁷ oder *Wolff—Kishner*⁸ zum Kreosol und oxydative Dimerisierung⁹, oder oxydative Dimerisierung des Vanillins¹⁰ und Reduktion des Dehydrodivanillins (3) zum Bikreosol.

Während bei der Reduktion des Vanillins nach *Clemmensen* keine guten Ergebnisse erzielt werden, erhält man mit Hydrazinhydrat als Reduktionsmittel sehr gute Ausbeuten. Die Dimerisierung des Kreosols verläuft aber, abgesehen vom geringen Umsatz, nicht eindeutig.

Dimerisierung des Vanillins durch Oxydation mit Natriumpersulfat¹⁰ führt zu einer fast quantitativen Ausbeute an Dehydrodivanillin (3),

⁶ A. Funke und R. Gombert, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **249**, 2084 (1959).

⁷ R. Schwarz und H. Herling, Org. Synth., Coll. Vol. 4, S. 203.

⁸ Huang-Minlon, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 2487 (1946); s. auch Organikum, 9. Aufl., S. 489, und L. und M. Fieser, Reagents for Org. Synth., 435 (1967).

⁹ G. G. Haynes, A. H. Turner und W. A. Waters, J. Chem. Soc. [London] **1956**, 2823.

¹⁰ K. Elbs und H. Lerch, J. prakt. Chem. [2] **93**, 2 (1916).

das durch *Wolff—Kishner*-Reduktion (in der nach *Huang-Minlon*⁸ modifizierten Weise) in Bikreosol umgewandelt werden kann. Dieser Weg wurde zur Darstellung der kernmarkierten Bikreosole eingeschlagen.

Herrn Dr. *P. Claus* danken wir für viele wertvolle Anregungen und Diskussionen. Für die finanzielle Unterstützung aus Mitteln des Fonds zur Förderung wissenschaftlicher Forschung sei bestens gedankt.

Experimenteller Teil

Die Ausbeuten bei den beschriebenen Synthesen wurden — ebenso wie Schmelzpunkte, Brechungsindices, Spektren etc. — im Vorversuch mit nicht markierten Verbindungen bestimmt.

Schmelzpunkte wurden mit einem *Kofler*-Heiztisch bestimmt und sind unkorrigiert.

CH-Analysen wurden teils von Herrn Dr. *J. Zak* am Physik.-Chem. Institut, teils von Herrn *H. Bieler* am Organ.-Chem. Institut ausgeführt.

Kernresonanzspektren wurden von Herrn Dr. *W. Silhan* und Frä. *H. Martinek* mit einem Varian A 60 Kernresonanzspektrometer aufgenommen.

Die Bestimmung der Aktivität der markierten Verbindungen wird in einer späteren Mitteilung beschrieben.

Synthese von [3- oder 4- oder 6-¹⁴C]Vanillin (2)

496 mg (4 mMol) [2- oder 1- oder 5-¹⁴C] Guajacol¹ wurden zusammen mit 1,2 g (9 mMol) Methylchloromethylsulfid¹¹ in 40 ml wasserfr. CH₂Cl₂ gelöst und in einem Eisbad gekühlt. Unter starkem Rühren wurden 1,05 ml (2,34 g; 9 mMol) SnCl₄ zugetropft; die Lösung verfärbte sich dabei dunkel. Nach beendeter Zugabe wurde noch 5 Min. gerührt und dann unter heftigem Durchmischen in eine auf 5° gekühlte, salzsaure Lösung von überschüss. (30 mMol) HgCl₂ eingetropft. Nach 10 Min. wurden die Phasen getrennt; das ausgefallene CH₃SHgCl wurde abzentrifugiert und durch mehrmaliges Suspendieren in CH₂Cl₂ und Abzentrifugieren ausgewaschen. Die wäßr. Phase wurde mehrfach mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylchloridphasen wurden auf etwa 50 ml eingengt und mittels Vibromischers mehrere Male längere Zeit mit gesätt. NaHSO₃-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten Bisulfitextrakte wurden mit konz. H₂SO₄ angesäuert, das SO₂ durch einen Stickstoffstrom aus der Lösung entfernt, die SO₂-freie Lösung 48 Stdn. mit Äther extrahiert, die Ätherlösung eingengt und auf präparative Dünnschichtplatten (Kieselgel PF 254 + 366; Merck; Schichtdicke 0,5 mm) aufgetragen. Entwickelt wurde in einem Gemisch von Benzol: Eisessig: Wasser = 4 : 2 : 1, organische Phase; Kammersättigung. *R_f*-Werte: 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd 0,6; Vanillin 0,5; Isovanillin (3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd) 0,35. Die einzelnen Fraktionen wurden abgeschabt, in Soxhlet-Extraktoren mit Äther eluiert, und die Rückstände nach Abdestillieren des Lösungsmittels über KOH bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeuten: Vanillin: 383 mg (63% d. Th.), Isovanillin: 93 mg (15,3% d. Th.), o-Vanillin: 10 mg (1,6% d. Th.), zusammen 80% d. Th.

¹¹ *F. Boberg, G. Winter und J. Moos, Ann. Chem. 616, 1 (1958).*

Aus der NaHSO₃-extrahierten Methylenchloridlösung wurden folgende Nebenprodukte isoliert (präp. DC, System wie oben):

Vanillindimethylmercaptopal (5), Schmp. 85,5°.

Isovanillindimethylmercaptopal (5), Schmp. 55°.

Die beiden Thioacetale wurden in beträchtlichen Mengen isoliert, wenn, wie in der Originalvorschrift⁴ angegeben, die Hydrolyse der Reaktion nur mit verd. HCl durchgeführt wurde; HgCl₂-Zusatz verhinderte ihre Bildung fast vollständig. Zu Vergleichszwecken wurden sie analog einer (etwas modifizierten) Vorschrift von *Pauly* und *v. Buttlar*¹² dargestellt.

3,3'-Dimethoxy-4,4'-dihydroxybenzhydryl-methylsulfid (6)

Weiß Kristalle (aus CHCl₃), Schmp. 132—135°.

C₁₆H₁₈O₄S. Ber. C 62,72, H 5,92, S 10,46.
Gef. C 62,81, H 5,67, S 10,08.

NMR in CDCl₃ (TMS): —SCH₃: 1,98 ppm (3), —OCH₃: 3,83 ppm (6), —CH: 4,96 ppm (1), —OH: 5,68 ppm (2), arom. CH: 6,88—6,98 ppm (6).

Tri-(3-methoxy-4-hydroxy-phenyl)-methan (7)

Kristallisiert aus CHCl₃ mit 1 Mol Lösungsmittel. Die Substanz ist in der Literatur bereits beschrieben¹³.

Umsetzung von *Phenol* analog der oben angegebenen Vorschrift ergab, wie auch von *Gross* und *Matthey* angegeben, ein Gemisch von o- und p-Hydroxybenzaldehyd; das m-Isomere wurde nicht gefunden. Auch hier trat unter den ursprünglichen Reaktionsbedingungen Ausbildung der Aldehydthioacetale auf (p-Hydroxybenzaldehyddimethylmercaptopal, Schmp. 72 bis 73° und Salicylaldehyddimethylmercaptopal, Schmp. 17°), die aus der aldehydfreien Reaktionslösung durch präp. DC isoliert wurden; ihre Bildung konnte durch HgCl₂-Zusatz unterdrückt werden. Außerdem wurde isoliert:

1,1-Di-(4-hydroxyphenyl)-dimethylsulfid, Schmp. 56—57°.

NMR in CD₃COCD₃ (TMS): SCH₃: 1,87 ppm (3), —CH: 4,90 ppm (1), arom. CH: 6,66—7,80 ppm (8).

Umsetzung von *Pyrogallol-1,3-dimethyläther* (2,6-Dimethoxyphenol), wie oben, ergab eine Mischung von hauptsächlich

2,4-Dimethoxy-3-hydroxybenzaldehyd, Schmp. 105°.

C₉H₁₀O₄. Ber. C 59,20, H 5,53. Gef. C 58,70, H 5,62.

NMR in CDCl₃ (TMS): OCH₃: 3,93 ppm (3), 4,02 ppm (3), —OH: 6,16 ppm (1), CHO: 10,40 ppm (1), arom. CH: 6,72—7,54 ppm (2).

2,4-Dinitrophenylhydrazon, Schmp. 228°,

und

Syringaldehyd (3,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzaldehyd), Schmp. 111—112°, in einem Verhältnis von etwa 7 : 3.

¹² *H. Pauly* und *R. v. Buttlar*, Ann. Chem. **383**, 272 (1911).

¹³ *I. Ya. Posstowsski* und *A. M. Eidlin*, J. obšč. Chim. **16**, 2043, 2046 (1946); siehe *Beilstein*, Handbuch der org. Chem., Bd. IV, 3. Erg. Wk., S. 6974.

Unter den Bedingungen von *Gross* und *Matthey* wurde aus der aldehydfreien Lösung isoliert:

2,4-Dimethoxy-3-hydroxybenzaldehyddimethylmercaptal, Schmp. 43—44°.

Syringaldehyd-dimethylmercaptal, Schmp. 56—57°; die Bildung der Mercaptale wurde durch HgCl₂-Zusatz zur Hydrolyselösung verhindert.

Tri-(2,4-dimethoxy-3-hydroxy-phenyl)-methan. Kristallisiert aus Äther als Ätherat, Schmp. unter Zersetzung bei 165°, nach Wiederauskrystallisieren (ätherfrei): 179°.

C₂₅H₂₈O₉. Ber. C 63,50, H 5,97. Gef. C 63,01, H 5,88.

NMR (CDCl₃, *TMS*): OCH₃: 3,78 ppm (9), 3,67 ppm (9), —OH: 5,55 ppm (3), CH: 6,32 ppm (1), arom. CH: 6,23—6,60 ppm (6).

Di-(2,4-dimethoxy-3-hydroxy-phenyl)-(3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-methan, Schmp. 76°.

C₂₅H₂₈O₉. Ber. C 63,50, H 5,97. Gef. C 63,06, H 6,22.

NMR (CDCl₃, *TMS*): OCH₃: 3,59 ppm (6), 3,70 ppm (6), 3,78 ppm (6), —OH: 5,70 ppm (3), CH: 6,32 ppm (1), arom. CH: 6,22—6,60 ppm (6).

Als Vergleichssubstanz wurde 2-Methoxy-3-hydroxy-benzaldehyd durch Hydroxylierung von 2-Methoxybenzaldehyd mit *Fentons* Reagens dargestellt. Mittels präp. *DC* (System wie oben) wurden aus insgesamt 7% d. Th. an phenol. Reaktionsprodukten 2-Methoxy-3-hydroxybenzaldehyd (Schmp. 113—114°; Lit.⁶: 113—115°) und 2-Methoxy-5-hydroxybenzaldehyd (Schmp. 113°; subl. 140°/12 mm; *NMR* [CDCl₃, *TMS*]: OCH₃: 3,85 ppm (3), OH, arom. CH: 6,76—7,37 ppm (4), CHO: 10,36 ppm (1); *2,4-Dinitrophenylhydrazon*: Schmp. 273—274°) in ca. gleicher Ausb. isoliert.

Synthese von [2,2'- oder 3,3'- oder 6,6'-¹⁴C]Bikreosol (4)

[¹⁴C]*Dehydrodivanillin* (3): 760 mg (5 mMol) [¹⁴C]Vanillin wurden in 40 ml Wasser gelöst, und die Lösung im sied. Wasserbad unter heftigem Rühren zuerst mit etwa 50 mg FeSO₄ und dann im Verlauf von 20 Min. tropfenweise mit einer konz. wäßr. Lösung von 1,5 g Na₂S₂O₈ versetzt, wobei sich sofort ein ockerfarbener Niederschlag abzuscheiden begann. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 Stde. gerührt, erkalten gelassen und mit 4 ml konz. HCl versetzt. Nach 12 Stdn. wurde abgesaugt und mit Wasser mehrfach gewaschen. Das über P₂O₅ getrocknete Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt. Ausb. 718 mg (95% d. Th.), Schmp. 298—302°. Lit.¹⁰ 305°.

[¹⁴C]*Bikreosol*: Das trockene Dehydrodivanillin wurde unter Rühren mit 2,5 ml Hydrazinhydrat (98%) 30 Min. auf 120° erwärmt. Danach wurden 10 ml Triäthanolamin und 5 g pulv. KOH zugegeben, und die Mischung unter Durchleiten von O₂-freiem Stickstoff 5 Stdn. auf 130—145° erwärmt (wesentlich höhere Temperaturen führen zu Nebenproduktbildung durch partielle Methylätherspaltung; bei Rückflußtemp. von 190° wurde sowohl 2,2',3-Trihydroxy-3'-methoxy-5,5'-dimethyl-biphenyl als auch das [völlig entmethylerte] Bi-homobrenzcatechin isoliert). Dann wurde erkalten gelassen, mit der 8fachen Menge Wasser aufgenommen und unter Kühlen mit konz. HCl angesäuert. Die wäßr. Phase wurde mehrfach mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, das Lösungsmittel abdestilliert, und das Bikreosol über eine kurze Säule (7 cm, Durchmesser 4 cm; Kieselgel; CHCl₃) gereinigt. Ausb. 490 mg (75% d. Th.), Schmp. 132—134° (Lit.).