

KARL FREUDENBERG und KLAUS-CHRISTIAN RENNER \*)

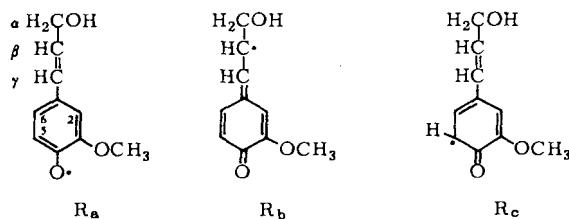
## Über Biphenyle und Diarylätther unter den Vorstufen des Lignins

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität und dem Forschungsinstitut für die Chemie des Holzes und der Polysaccharide, Heidelberg

(Eingegangen am 18. Dezember 1964)

Bei der Entstehung des Lignins bildet sich bereits auf der Stufe der Dilignole ein Biphenylderivat in Gestalt des Dehydro-bis-coniferylalkohols I. Die Hauptmenge der Biphenylverbindungen entsteht jedoch unter den höheren Oligolignolen. Der Diarylätther III kann auf der Stufe der Dilignole nicht nachgewiesen werden, dennoch ist seine Gegenwart nicht ausgeschlossen. Die Hauptmenge der Diarylätther bildet sich ebenfalls erst unter den höheren Bauelementen des Lignins.

Die 3 begünstigten mesomeren Radikale  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_c$ <sup>1)</sup> des dehydrierten Coniferylalkohols sollten 6 dimere Kombinationen zulassen. 3 sind seit langem bekannt,  $R_aR_b$  im Guajacyl-glycerin- $\beta$ -coniferyläther,  $R_bR_b$  im Pinoresinol und  $R_bR_c$  im Dehydro-diconiferylalkohol<sup>1)</sup>. Von den 3 übrigen ist eine,  $R_aR_a$ , nicht zu erwarten, denn sie wäre ein Diarylperoxyd. Die beiden letzten Kombinationen bilden den Gegenstand dieser Abhandlung.



Das eine vorauszusehende Dilignol, entstanden aus  $R_c$  und  $R_c$ , ist das 6,6'-Dehydroxy-5,5'-dimethoxy-3,3'-bis-[3-hydroxy-propenyl]-biphenyl (I), abgekürzt Dehydro-bis-coniferylalkohol genannt. Diese Verbindung lässt sich, wie im folgenden gezeigt wird, unter den Dilignolen aus Coniferylalkohol nachweisen.

Das andere Dilignol ist der 6-Hydroxy-5,2'-dimethoxy-3,4'-bis-[3-hydroxy-propenyl]-diphenyläther (III), entstanden aus  $R_a$  und  $R_c$ , abgekürzt Dehydro-di-coniferyläther genannt. Diese Kombination haben wir unter den Dilignolen nicht

\*) Der DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR HOLZFORSCHUNG danken wir für die Bereitstellung von Mitteln und Fräulein S. SCHWAB für die Hilfe bei der Herstellung von Präparaten.

<sup>1)</sup> Da die Indices  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  für die Kohlenstoffatome der Seitenkette vergeben sind (IUPAC 1957 Rule A 13. 3; Handbook for Chem. Soc. Authors, Special Publication No. 14, Chem. Soc. London 1960), müssen für die Bezeichnung der Radikale lateinische Buchstaben eingeführt werden (K. FREUDENBERG, Science 1965, im Druck). Die Formeln der genannten Dilignole sind abgebildet in K. FREUDENBERG, Chem. Ber. 92, LXXXIX [1959].

gefunden, aber ihre Gegenwart ist nicht ausgeschlossen. Dagegen haben sich Diphenyläther-Gruppen unter den Polylignolen aus Coniferylalkohol und im Coniferenlignin feststellen lassen.

#### A. BIPHENYL-DERIVATE

Versuche mit dem Dehydrierungsprodukt (DHP) aus 5-Deutero-coniferylalkohol<sup>2)</sup> haben ergeben, daß im DHP aus Coniferylalkohol 45% aller Einheiten in der 5-Stellung reagiert haben. Man darf annehmen, daß für den *p*-Cumaryl-Anteil des Coniferenlignins ungefähr das gleiche gilt. Wenn 10–15% der Einheiten dem Typus des Dehydro-diconiferylalkohols<sup>1)</sup> angehören, so ist die Hälfte, also 5 bis 8%, mit der 5-Stellung an einer Bindung beteiligt. Wenn zusammen noch einmal soviel Bindungen in 5-Stellung hinzukommen, die C<sub>7</sub>-C<sub>5</sub>-Gruppierungen<sup>3)</sup> und Diphenyläthern angehören, so bleiben für 5-5'-Biphenyle gegen 30% (nach Abzug der Syringyleinheiten). J. C. PEW<sup>4)</sup> hat mit Hilfe optischer Methoden ermittelt, daß 25% oder mehr Einheiten an Biphenylbindungen beteiligt sind; aus dem Konstitutionsschema des Lignins<sup>3)</sup> lassen sich mehr als 20% voraussagen. Die beim Abbau gefundenen geringen Mengen von Dehydro-diveratrumssäure und von Dehydro-divanillin sind als qualitative Hinweise auf diese Biphenylbindungen zu bewerten.

Hier erhebt sich die Frage, ob Biphenylderivate bei der Dehydrierung schon auf der untersten Stufe, den Dilignolen, auftreten oder erst durch Reaktion von Oligolignolen untereinander. Der letztere Fall ist beim Dehydro-dipinoresinol<sup>5)</sup> beobachtet worden, das ein reguläres Zwischenprodukt des Lignins ist.

Um den Dehydro-bis-coniferylalkohol I unter den bei der Dehydrierung des Coniferylalkohols auftretenden Oligolignolen feststellen zu können, wurde seine Synthese versucht. Aus Dehydro-divanillin wurde das Diacetat des Dehydro-diferulasäure-diäthylesters aufgebaut und mit Lithiumalanat reduziert. Die Reaktion führt zu einem Gemisch zersetzlicher Produkte, das nicht getrennt werden kann. Die Hauptsubstanz ist nach chromatographischem Verhalten und Farbreaktionen der gesuchte Dehydro-bis-coniferylalkohol I. Im Chromatogramm eines frischen enzymatischen Dehydrierungsansatzes aus Coniferylalkohol findet man, wenn weniger als ein Äquivalent Wasserstoff weggenommen ist, schwache Flecke, die auf dieselbe Substanz hinweisen. Erschwerend ist, daß sie zum Teil von Guajacylglycerin-β-coniferyläther<sup>1)</sup> überdeckt werden.

Hydriert man jedoch in beiden Fällen sogleich nach der Aufbereitung, so findet sich in den Gemischen der kristallisiert isolierbare Tetrahydro-dehydro-bis-coniferylalkohol II. Zu Vergleichszwecken wird er am besten aus dem genannten Dehydro-diferulasäureester durch Hydrierung der Doppelbindungen und nachfolgende Reduktion der Estergruppen hergestellt. In den Chromatogrammen ist er leicht an seiner charakteristischen Fluoreszenz im Ultravioletten zu erkennen. II geht stabile Bindungen mit Lösungsmitteln ein. H. RICHTZENHAIN<sup>6)</sup> hatte das Hydrat schon früher in den

<sup>2)</sup> K. FREUDENBERG, V. JOVANOVIĆ und F. TOPFMEIER, Chem. Ber. 94, 3227 [1961].

<sup>3)</sup> Einheiten 2–3 (5. Bauprinzip) in K. FREUDENBERG, Holzforschung 18, 2 [1964].

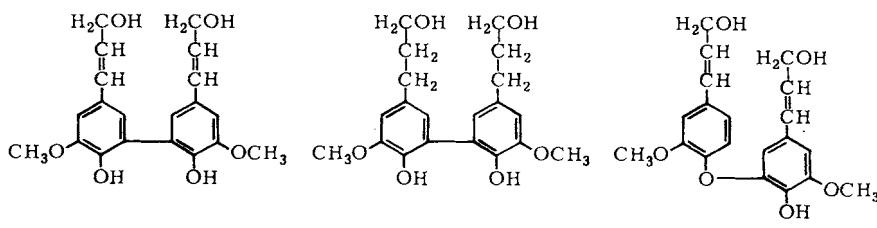
<sup>4)</sup> Nature [London] 193, 250 [1962]; J. org. Chemistry 28, 1048 [1963]; Vortrag, Grenoble I. 7. 1964.

<sup>5)</sup> K. FREUDENBERG und A. SAKAKIBARA, Liebigs Ann. Chem. 623, 129 [1959].

<sup>6)</sup> H. RICHTZENHAIN, Chem. Ber. 82, 447 [1949].

Händen. II bildet sich mit 34-proz. Ausbeute neben anderen Produkten bei der enzymatischen Dehydrierung des Dihydro-coniferylalkohols, z. B. mit Peroxydase und Hydroperoxyd. Am 4-Propyl-guajacol haben RICHTZENHAIN<sup>6)</sup> und PEW<sup>4)</sup> Entsprechendes beobachtet.

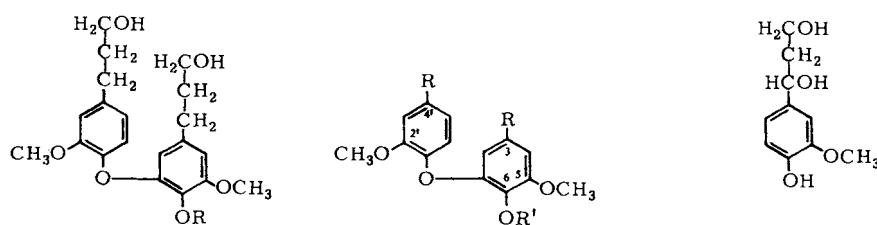
Früher wurde festgestellt, daß dem Coniferylalkohol von der Darstellung her in wechselnden Mengen wenig Dihydro-coniferylalkohol beigemischt ist. Er ist durch Kristallisation schwer zu entfernen<sup>7)</sup> und könnte bei der oben beschriebenen Untersuchung zu Trugschlüssen führen. Deshalb wurde Coniferylalkohol verwendet, der durch Gegenstromverteilung mit Sicherheit von seinem Hydrierungsprodukt befreit war. Das Ergebnis war dasselbe. Da II auch entsteht, wenn Dihydro-coniferylalkohol in Lösung mit Luft und Palladium in Berührung bleibt, wurde durch besondere Versuche ermittelt, daß auch hierdurch kein Fehlschluß zustande kam.



I

II

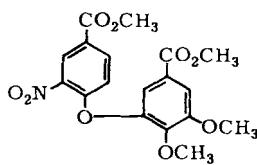
III



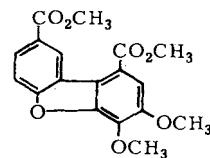
IV: R = H

V: R = CH<sub>3</sub>VI: R = CO<sub>2</sub>H, R' = HVII: R = CO<sub>2</sub>H, R' = CH<sub>3</sub>VIII: R = CO<sub>2</sub>H, R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>IX: R = CHO, R' = COCH<sub>3</sub>X: R = CHO, R' = CH<sub>3</sub>XI: R = CH=CH-CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R' = COCH<sub>3</sub>XII: R = CH=CH-CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R' = CH<sub>3</sub>

XIII



XIV



XV

<sup>7)</sup> K. FREUDENBERG und H. GEIGER, Chem. Ber. 96, 1265 [1963].

Zur Kontrolle wurde, unter Berücksichtigung aller Vorsichtsmaßnahmen, in einer Lösung von Coniferylalkohol, Peroxydase und Wasserstoffperoxyd (0.7 Äquiv.) das Enzym nach 3 Stunden durch Natriumcyanid zerstört. Die Hälfte der Lösung wurde sofort, die andere Hälfte nach 10 Tagen hydriert. Im ersten Fall ließ sich II deutlich nachweisen, im zweiten Fall überhaupt nicht, weil der labile Dehydro-bis-coniferylalkohol I inzwischen zerstört war.

Der Dehydro-bis-coniferylalkohol I ist also ein bei der Dehydrierung des Coniferylalkohols in geringen Mengen auftretendes Dilignol und somit auch ein reguläres Zwischenprodukt der Bildung des Lignins. Es tritt im Anfang auf und verschwindet rasch bei der weiteren Dehydrierung durch Einbau in größere Aggregate.

Die Mehrzahl der Biphenylbindungen im Lignin entsteht jedoch nicht auf dieser untersten Stufe, sondern bei der fortgesetzten Dehydrierung der Oligolignole, und zwar vorwiegend solcher, die gesättigte Seitenketten besitzen.

#### B. DIARYLÄTHER

Um den Dehydro-diconiferyläther III unter den Dehydrierungsprodukten aufzusuchen, wurde wegen seiner vorauszusehenden Empfindlichkeit zunächst der Methyläther V seines Hydrierungsproduktes synthetisch hergestellt und unter den Dehydrierungsprodukten des Coniferylalkohols nach ihrer Hydrierung und Methylierung gesucht. Als Ausgangsmaterial diente die Säure VII, die von H. KONDO, M. SATOMI und T. IKEDA<sup>8)</sup> dargestellt und inzwischen von K. FREUDENBERG, C.-L. CHEN und G. CARDINALE<sup>9)</sup> unter den „Abbausäuren“ des Coniferenlignins und des Dehydrierungsproduktes (DHP) aus Coniferylalkohol festgestellt war. Durch eine Variation der Synthese konnte die Säure VII besser zugänglich gemacht werden. Ihr Aldehyd X wurde mit Malonsäure-monoäthylester zum Ester XII umgesetzt, der hydriert und zum Dialkohol V reduziert wurde. Dieser ist ein Öl, das unter den Hydrierungs- und Methylierungsprodukten der Dilignole bisher nicht festgestellt werden konnte.

Zur Herstellung des entsprechenden Hydroxy-dimethoxy-diphenyläthers IV wurde die Säure VII an der *p*-ständigen Methoxylgruppe zu VI entmethyliert, der aus VI gewonnene acetylierte Dialdehyd IX mit Malonsäure-halbester kondensiert, der Diester XI hydriert und bei gleichzeitiger Entacetylierung zum Dialkohol IV reduziert. Dieser wird als Nitroazobenzolcarbonsäureester charakterisiert. Man kann auch mit Malonsäure kondensieren, hydrieren, in das Säurechlorid verwandeln und dieses zu IV reduzieren.

Wie erwähnt, tritt bei der enzymatischen Dehydrierung des Dihydro-coniferylalkohols das Biphenyl-derivat II auf. In geringerer Menge bildet sich gleichzeitig der Äther IV und das 1-[4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-propandiol-(1.3) (XIII). Entsprechende Vorgänge hat J. C. PEW<sup>4)</sup> am Dihydroeugenol beobachtet.

Die Gegenwart der Säure VII unter den „Abbausäuren“ zeigt an, daß im Lignin und DHP Diphenyläther vorkommen. Der Diphenyläther III ist ein substituierter Coniferylalkohol. Es ist anzunehmen, daß er, sollte er sich überhaupt bilden, bei der Dehydrierung des Coniferylalkohols wie dieser schnell weiter umgesetzt wird. Dies kann ein Grund für die Unauffindbarkeit von III unter den Dilignolen sein. Ein

<sup>8)</sup> Ann. Rept. ITSUU Lab. 2, 13 [1951], C. A 47, 7519 [1953].

<sup>9)</sup> Chem. Ber. 95, 2814 [1962].

anderer Grund ist ohne Zweifel, daß die Diarylätther vorzugsweise auf höherer Stufe von solchen Oligolignolen gebildet werden, die eine Guajacylgruppe mit einer gesättigten Seitenkette besitzen. Das Verhalten des Dihydro-coniferylalkohols legt diese Erklärung nahe.

Die Frage bleibt offen, ob die Diarylätther IV und V unter den Umwandlungsprodukten der Oligolignole vorkommen, die bei der Dehydrierung des Coniferylalkohols entstehen. Der Grund für diese Unsicherheit besteht in der Häufung von gleichzeitig entstehenden Substanzen, die in der Chromatographie und Gegenstromverteilung die Abtrennung der bestenfalls nur in sehr geringer Menge auftretenden Substanzen IV und V verhindern.

Die in das Coniferenlignin und DHP eingebauten Diarylätther bilden sich demnach offenbar nicht oder spärlich auf der Stufe der Dilignole, sondern ausschließlich oder überwiegend bei höheren Aggregaten.

Der Versuch, die Hydroxy-dimethoxy-diphenyläther-dicarbonsäure VI oder den zugehörigen Dialdehyd durch Synthese nach ULLMANN herzustellen, führte nicht zu brauchbaren Ausbeuten. Deshalb wurde auf die Trimethoxy-diphenyläther-dicarbonsäure VII zurückgegriffen und zunächst versucht, die Ausbeute zu verbessern. Aus 4-Brom-3-nitro-benzoësäure-methylester und dem Kaliumsalz des 3,4-Dimethyläther-gallussäure-methylesters wurde der Nitro-diphenyläther XIV erhalten und in die Aminoverbindung verwandelt. Der Versuch, über die Diazoniumverbindung eine Hydroxylgruppe einzuführen, ergab jedoch 1,2-Dimethoxy-dibenzo-furan-dicarbonsäure-(4,6)-dimethylester (XV). Als aber das Kaliumsalz des 3,4-Dimethyläther-gallussäure-methylesters mit 4-Brom-3-methoxy-benzoësäure-methylester umgesetzt wurde, stieg die Ausbeute an VII auf 34 %. Damit konnte über den Dialdehyd X der Dialkohol V hergestellt werden. Aus VII wurde die gesuchte Hydroxy-dimethoxy-carbonsäure VI durch Entmethylierung mit Aluminiumbromid gewonnen. Daß die partiell entmethylierte Säure die angegebene Konstitution besitzt, ergab sich bei der Äthylierung zur Dimethoxy-monothoxy-diphenyläther-dicarbonsäure VIII, die sich auch durch Synthese aus dem Kaliumsalz des Vanillinsäure-methylesters und dem 3-Brom-5-methoxy-4-thoxy-benzoësäure-methylester gewinnen ließ.

Unter den früher an Lignin und den Hydrofuranen angewendeten Bedingungen<sup>10)</sup> werden der hydrierte Diphenyläther V und die Dicarbonsäure VII von Acetanhydrid und Perchlorsäure nicht aufgespalten. Bei der Herstellung der Abbasäuren<sup>9)</sup> wird Lignin 90 Minuten mit 80-proz. Natriumhydroxyd auf 170–180° erhitzt, methyliert und oxydiert. Dabei wird in geringen Mengen aus dem Lignin die Trimethoxy-diphenyläther-dicarbonsäure VII gewonnen. Als diese derselben Alkalibehandlung unterworfen wurde, trat eine Veränderung ein, hauptsächlich durch teilweise Entmethylierung. Aber die Diphenylätherbindung übersteht diese Behandlung zum größeren Teil, denn das Reaktionsprodukt liefert mit Diazomethan 70 % VII als Dimethylester zurück. Unter den Spaltprodukten finden sich in geringer Menge Trimethyläthergallussäure-methylester und Veratrumsäure-methylester. Hierdurch wird die frühere Vermutung bestätigt, daß ein Teil der gefundenen Trimethyläther-gallussäure, die unter den Spalsäuren auftritt, aus Diphenylätherverbindungen stammt. Auch unter den Abbasäuren des Dehydrierungsproduktes aus Coniferylalkohol allein wurde eine Spur von Trimethyläther-gallussäure isoliert, die diesen Ursprung haben dürfte.

Die analytischen Kennzeichen der wichtigsten Substanzen sind in der Tab. vereinigt.

<sup>10)</sup> K. FREUDENBERG, H. WILK, H.-U. LEUCK, L. KNOF und T. H. FUNG, Liebigs Ann. Chem. 630, 1 [1960].

## Analytische Daten der wichtigsten Verbindungen dieser Arbeit

	Verbindung	$R_F$			Kupplungs-farbe
		Gemisch „I“	Gemisch „II“	währ. Benzol	
I	Dehydro-bis-coniferylalkohol	0.09	0.04		braunrot
II	Tetrahydro-dehydro-bis-coniferyl-alkohol	0.12	0.04		fleisch-farben
	Dimethyläther von II	0.41	0.34		—
IV	6-Hydroxy-5.2'-dimethoxy-3.4'-bis-[3-hydroxy-propyl]-diphenyläther	0.26	0.07		rot
V	5.6.2'-Trimethoxy-3.4'-bis-[3-hydroxy-propyl]-diphenyläther	0.42	0.32		—
	Dihydro-coniferylalkohol	0.45	0.22		rot
XIII	1-Guajacetyl-propandiol-(1.3)	0.15	0.03	0.79 *)	gelb

\*) Aufsteigendes Chromatogramm.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Zur Chromatographie diente Papier von Schleicher & Schüll Nr. 2043 bmgL, als Elutionsmittel wurden verwendet: Gemisch „I“<sup>11)</sup>: Xyloform/Dimethylformamid (9:2 Vol.). Das Papier wurde 20 Min. in Dimethylformamid/Aceton (1:4) getränkt und an der Luft getrocknet. Gemisch „II“: Xyloform/Methyläthylketon/Formamid (25:25:1 Vol.). Das Papier wurde 20 Min. in Essigester/Formamid (8:2 Vol.) getränkt und an der Luft getrocknet. Gemisch „III“: Cyclohexan/Dimethylformamid (40:1 Vol.). Das Papier wurde wie bei Gemisch „I“ behandelt. Gemisch „IV“: Organische Phase von n-Butanol/Morpholin/Wasser (5:1:4 Vol.) mit Zusatz von 1 ccm Butanol auf 100 ccm.

Phenole wurden mit Diazobenzoisulfonsäure in 2-proz. Natriumcarbonatlösung, andere Verbindungen nach Besprühen mit einer verdünnten Lösung von Rhodamin B in Methanol im Ultraviolettsichtbar gemacht. Zur Säulenchromatographie diente Kieselgel, Cellulosepulver Whatman B Quality Standard Grade oder neutrales Aluminiumoxyd (Woelm, Aktivitätsstufe I nach H. BROCKMANN und H. SCHODDER<sup>12)</sup>). Hydrierungen wurden mit Palladium/Bariumsulfat ausgeführt<sup>13)</sup>. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert, sie wurden mit dem Monoskop<sup>14)</sup> bestimmt.

## A. Biphenyl-Derivate

*Dehydro-bis-coniferylalkohol I und sein Hydrierungsprodukt II: Diacetyl-dehydro-divanillin*<sup>2)</sup> wurde in *Diacetyl-dehydro-diferulasäure*<sup>6)</sup> übergeführt. Die Reaktion war bei 60° nach 18 Stdn. beendet. Die Säure wurde in der 4fachen Menge Benzol mit einem Überschuß von *Thionylchlorid* versetzt und durch 1stdg. Kochen gelöst. Der Verdampfungsrückstand wurde mit Benzol übergossen, erneut i. Vak. eingedampft, mit Benzol verrieben und abgesaugt. Die Lösung von 2.5 g des *Säurechlorids* in Tetrahydrofuran wurde zu einer auf -20° gekühlten Suspension von 1.5 g *Lithiummalanat* in 100 ccm Tetrahydrofuran tropfenweise während 3 Stdn. so zugegeben, daß die Innentemperatur -15° nicht überschritt. Danach wurde noch 30 Min. gerührt und der Überschuß an Lithiummalanat bei -15° durch 5 ccm Essigsäure-

11) K. FREUDENBERG und B. LEHMANN, Chem. Ber. 93, 1354 [1960].

12) Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 73 [1941].

13) K. FREUDENBERG und H. DIETRICH, Chem. Ber. 86, 4 [1952].

14) Firma Hans Bock, Frankfurt/Main.

äthylester zerstört. Nach Zugabe von wasserhaltigem Tetrahydrofuran wurde Kohlendioxyd eingeleitet, der Niederschlag entfernt und die Lösung i. Vak. eingedampft. Mit Tierkohle in Methanol wurde ein farbloses, amorphes Produkt erhalten, das im Chromatogramm mit Gemisch „I“ und „II“ mehrere Substanzen anzeigte. Darunter befand sich in geringen Mengen der braunrot kuppelnde *Dehydro-bis-coniferylalkohol I*. Er konnte nicht isoliert werden. Bei 0° wurde dasselbe Ergebnis erhalten.  $R_F$ -Werte siehe Tab.

Als ein frisch bereiterter Ansatz hydriert wurde, zeigte sich im Chromatogramm neben 5 Beimengungen in geringen Mengen der im kurzweligen Ultraviolet hell fluoreszierende *Tetrahydro-dehydro-bis-coniferylalkohol II*. Er wurde auf einer Cellulosesäule mit Xylo/Dimethylformamid (9 : 2 Vol.) abgetrennt und aus feuchtem Aceton als Monohydrat in farblosen Kristallen vom Schmp. 150.5–151° erhalten (Mischprobe mit dem folgenden Präparat).

Der *Diacetyl-dehydro-diferulasäure-diäthylester* wurde aus *Diacetyl-dehydro-divanillin* mit *Malonsäure-monoäthylester* in Pyridin mit wenig Anilin und Piperidin hergestellt. Die Mischung blieb 5 Tage bei 20° stehen. Kristalle aus Äthanol, Schmp. 190°.



Mit  $\text{LiAlH}_4$  gab der Ester dasselbe Produkt wie das oben erwähnte Säurechlorid.

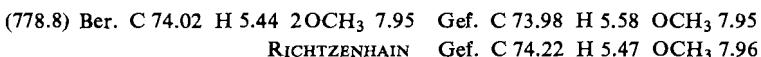
Es ist besser, die ungesättigte Säure oder ihren Ester vor der Reduktion der Carboxylgruppen zu hydrieren: *Diacetyl-tetrahydro-dehydro-diferulasäure*<sup>6)</sup> wurde wie oben als Chlorid mit Lithiumalanat zum *Tetrahydro-dehydro-bis-coniferylalkohol II* reduziert. II bildet ein außerordentlich beständiges Monohydrat, das bei 150.5–151° schmilzt.



Dieses Monohydrat hat RICHTZENHAIN<sup>6)</sup> in der Hand gehabt, aber nicht als solches erkannt. Es muß einige Zeit i. Vak. bei 145–150° getrocknet werden, um das Wasser abzugeben.



Das *Tetrabenzoat*, das RICHTZENHAIN gleichfalls hergestellt hat, schmilzt, aus wäsr. Äthanol kristallisiert, bei 123.5–124°. Die Analyse stimmt ebenso auf  $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{O}_{10}$  (778.8) wie auf die von RICHTZENHAIN angenommene Formel  $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{O}_{10}$  (776.8).



Das *Tetraacetat* kristallisiert nicht. Der *Dimethyläther* läßt sich mit *Diazomethan* oder nach RICHTZENHAIN mit *Dimethylsulfat* und Alkali herstellen. Er ist ein farbloser Sirup, der nach RICHTZENHAIN bei 220–230°/0.01 Torr destillierbar ist. Die von RICHTZENHAIN mitgeteilte Analyse stimmt besser auf das von uns berechnete, um 2 Wasserstoffatome vermehrte Produkt.  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6$  (390.5) Ber. C 67.67 H 7.74 4OCH<sub>3</sub> 31.79 Gef. C 67.96 H 8.00 OCH<sub>3</sub> 31.52

*Dehydrierung des Coniferylalkohols:* Zur Erzielung geeigneter Chromatogramme mußte schnell und deshalb mit kleinen Ansätzen gearbeitet werden. Die Lösung von 0.36 g *Coniferylalkohol* in 6 ccm Dioxan und 18 ccm Wasser wurde mit 0.5 mg *Peroxydase* versetzt. Unter Rühren wurde die Lösung von 24 mg (0.7 Äquivv.) *Wasserstoffperoxyd* in 30 ccm Wasser im Verlauf von 2 Std. zugetropft. Zwischendurch wurden zweimal je 0.5 mg Peroxydase eingebracht und nach weiteren 30 Min. 2 Tropfen einer 0.1-proz. Natriumcyanidlösung zugegeben. Die Mischung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 3 ccm Aceton gelöst und papierchromatographisch untersucht. Der *Dehydro-bis-coniferylalkohol I* ist zu erkennen. Ein gleicher Ansatz wurde sofort hydriert und ergab nun deutlich das im UV-Licht hell fluoreszierende Produkt II. Nach der Methylierung eines hydrierten Ansatzes wurde der *Tetrahydro-dehydro-bis-coniferylalkohol-dimethyläther* (Dimethyläther von II) festgestellt.

**Dehydrierung des Dihydro-coniferylalkohols:** Die Lösung von 4.0 g *Dihydro-coniferylalkohol* in 80 ccm Dioxan und 250 ccm Wasser wird mit 5 mg *Peroxydase* und tropfenweise unter Rühren mit 260 ccm 0.1-proz. *Wasserstoffperoxyd* versetzt. Danach wird noch 1 Stde. gerührt und i. Vak. unter Stickstoff eingedampft. Mehrere solcher Portionen werden vereinigt und im Gegenstrom in Wasser/Dimethylformamid/Äther (4:1:5 Vol.) fraktioniert. Das Hauptprodukt (34%) ist die *Biphenylverbindung II*, die aus wäßr. Aceton umkristallisiert wird. Daneben finden sich der *Diphenyläther IV* und das *Guajacylpropandiol XIII*.

100 mg *Dihydro-coniferylalkohol* wurden in 3 ccm Aceton mit 10 mg Pd/BaSO<sub>4</sub> (10% Pd) 24 Stdn. stehengelassen. Im Chromatogramm zeigten sich geringe Mengen des *Biphenyl-derivates*.

#### *I-Guajacyl-propandiol-(1,3) (XIII)*

a) *XIII* wurde von K. FREUDENBERG und W. FUCHS<sup>15)</sup> aus einem von K. A. WEST und H. HIBBERT<sup>16)</sup> gewonnenen Keton hergestellt und als eine nicht kristallisierende, fast farblose, zähe Masse beschrieben. Das Diol kristallisiert bei langem Stehenlassen teilweise und schmilzt sehr unscharf gegen 105°. *R<sub>F</sub>* siehe Tab. S. 1884. Auf andere Weise wurde das Diol von K. KRATZL und G. E. MIKSCHE<sup>17)</sup> hergestellt und als *Tris-p-nitrobenzoat* vom Schmp. 165–168° charakterisiert. Wir finden 163–164°.

b) Das bei der Dehydrierung des Dihydro-coniferylalkohols entstehende Guajacylpropan-diol verdankt seine Entstehung vermutlich einem Chinonmethid, aus dem es sich durch Anlagerung von Wasser bildet. Es bewegt sich in der Gegenstromverteilung langsamer als die Biphenylverbindung II und der Diphenyläther IV und färbt sich mit Diazobenzolsulfonsäure gelb. Das Diol bleibt beim Eindampfen sirupös zurück. Es wird mit der vierfachen Menge *p-Nitro-benzoylchlorid* in Pyridin 20 Stdn. bei 20° aufbewahrt. Zur Zerstörung des Säure-anhydriids wird eine kleine Menge Wasser zugegeben und nach weiteren 2 Stdn. in Eiswasser gegossen. Die Lösung des Niederschlags in Chloroform wird nacheinander mit wäßr. Natriumhydrogensulfat und Natriumhydrogencarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Schließlich wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (5:1 Vol.) chromatographiert. Kristalle aus Äthanol<sup>17)</sup>. Schmp. und Misch-Schmp. mit dem im folgenden beschriebenen Material 163–164°.

c) *Synthese des I-Guajacyl-propandiols-(1,3):* Zu 1.14 g *Lithiummalanat* in Tetrahydrofuran lässt man bei 0° im Laufe von 2 Stdn. 3.9 g *1-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-propanol-(1)-on-(3)*<sup>16)</sup> in Tetrahydrofuran tropfen. Nach 7 Stdn. wird Eiswasser und feste Kohlensäure zugegeben, der Niederschlag abgesaugt und mit Tetrahydrofuran ausgewaschen. Die Lösungen werden vereinigt und mit Natriumsulfat getrocknet. Sie hinterlassen ein farbloses Öl, das auf Cellulosepulver mit Gemisch „I“ chromatographiert wird. Ausb. an reinem, öligem *Diol* 3.5 g. *R<sub>F</sub>* auf Papier mit Gemisch „I“ = 0.15. Das *Tris-p-nitrobenzoat* schmilzt bei 164° (Mischprobe). Bei der Dehydrierung mit Peroxydase bildet sich das Ausgangsmaterial nicht zurück. Dagegen entstehen höhermolekulare, zum Teil unlösliche Produkte, die Carbonylreaktion zeigen.

#### *B. Diaryläther*

**5,6-Dimethoxy-diphenyläther-dicarbonsäure-(3,4') (VII, H statt 2'-OCH<sub>3</sub><sup>18)</sup>):** *R<sub>F</sub>* der Säure im Gemisch „IV“ 0.32, *R<sub>F</sub>* des *Dimethylesters* im Gemisch „III“ 0.58.

<sup>15)</sup> Chem. Ber. 87, 1834 [1954].

<sup>16)</sup> J. Amer. chem. Soc. 65, 1171 [1943].

<sup>17)</sup> Mh. Chem. 94, 530 [1963].

<sup>18)</sup> F. FALTIS und A. TROLLER, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 345 [1928].

**5.6.2'-Trimethoxy-diphenyläther-dicarbonsäure-(3.4') (VII):** Das bisherige Verfahren<sup>8,19)</sup> liefert die Säure in einer Ausb. von 27%. Nach folgender Darstellung werden 34% erhalten. Die Lösung von 3.5 g **3.4-Dimethyläther-gallussäure-methylester** in Methanol wird mit **Kaliummethylest-Lösung** aus 0.63 g Kalium versetzt und i. Vak. eingedampft. Zu dem getrockneten und gepulverten Rückstand werden 3.68 g **4-Brom-3-methoxy-benzoësäure-methylester**, 0.9 g Naturkupfer C und 200 mg Kupfer(II)-acetat gegeben. Die gut gemischte und getrocknete Masse wird im Ölbad 4 Stdn. auf 180–200° erhitzt. Der Ätherextrakt der teeren Masse wird mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das verbleibende Öl wird bei 0.4 Torr fraktioniert. Zunächst destillieren zwischen 85 und 180° Trimethylgallussäure-methylester, 4-Brom-3-methoxy-benzoësäure-methylester und 3-Methoxy-benzoësäure-methylester. Bei 204–205° gehen 2.15 g einer harzigen erstarrenden Masse über, die sich bis auf einen kleinen Rest, der abfiltriert wird, in Methanol löst und daraus 1.93 g des **Dimethylesters von VII** ergibt. Schmp. 113–114°. Die mit Methanol/**Kalilauge** gewonnene **Säure VII** wird aus Eisessig/Wasser umkristallisiert. Schmp. 249–251°. **R<sub>F</sub>** im Gemisch „IV“ 0.26.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub> (348.3) Ber. C 58.62 H 4.63 3OCH<sub>3</sub> 26.73 Gef. C 58.40 H 4.92 OCH<sub>3</sub> 26.98

**5.2'-Dimethoxy-6-äthoxy-diphenyläther-dicarbonsäure-(3.4')-dimethylester (Dimethylester von VIII):** Zur Lösung von 2 g Kalium in 100 ccm Methanol werden 9.3 g **Vanillinsäure-methylester** in 80 ccm Methanol gegeben. Die Lösung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand getrocknet. Er wird mit 3.25 g Naturkupfer C, 300 mg Kupfer(II)-acetat und 15 g **5-Brom-3-methoxy-4-äthoxy-benzoësäure-methylester**<sup>20)</sup> gut durchmischt. Die erneut getrocknete Masse wird 4 Stdn. auf 180–200° erhitzt und der Teer mit Äther extrahiert. Die Lösung wird mit Natronlauge und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das beim Abdampfen hinterbleibende Öl wird bei 0.8 Torr fraktioniert. Bei 230–240° destilliert die Hauptmenge. Sie wird in Methanol aufgenommen und die Lösung filtriert. Der auskristallisierende **Methylester von VIII** wird erneut aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 102–103°, Ausb. 25%.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub> (390.4) Ber. C 61.53 H 5.68 5OCH<sub>3</sub> 39.75 Gef. C 61.81 H 5.81 OCH<sub>3</sub> 39.57  
Hierbei ist das Äthoxyl als Methoxyl berechnet.

**5.2'-Dimethoxy-6-äthoxy-diphenyläther-dicarbonsäure-(3.4') (VIII)** wird durch Verseifen des **Esters** mit alkohol. **Kalilauge** gewonnen. Farblose Kristalle aus 50-proz. Essigsäure. Schmp. 228–231°. **R<sub>F</sub>** im Gemisch „IV“ 0.29.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub> (362.3) Ber. C 59.67 H 5.01 3OCH<sub>3</sub> 25.70 Gef. C 59.42 H 5.06 OCH<sub>3</sub> 25.36

**5.6.2'-Trimethoxy-diphenyläther-dialdehyd-(3.4') (X)**<sup>21)</sup>: Die **Säure VII** wurde mit Benzol und **Thionylchlorid** gekocht und löste sich nach 2 Stdn. Nach einer weiteren Stde. Kochen wurde i. Vak. eingedampft, zuletzt nach Zugabe von frischem Benzol. Der Rückstand wurde in XyloL bei 110° in Gegenwart von Pd/BaSO<sub>4</sub> (5% Pd) mit **Wasserstoff** behandelt. Nach 9 Stdn. waren 80% der ber. Menge HCl freigesetzt. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit warmem Ligroin extrahiert. Derbe, farblose Kristalle aus Methanol. Schmp. 100–101°. KONDO und Mitarbb.<sup>21)</sup> geben 100–102° an. Ausb. 71%.

**5.6.2'-Trimethoxy-diphenyläther-di-[β-propionsäure]-(3.4')-diäthylester (Hydrierungsprodukt von XII):** 0.80 g **Dialdehyd X**, 1.0 g **Malonsäure-monoäthylester**, 4 ccm Pyridin und 3 Tropfen

19) W. M. WHALEY, L. STARKER und M. MEADOW, J. org. Chemistry **18**, 833 [1953].

20) H. KING, J. chem. Soc. [London] **1939**, 1166.

21) H. KONDO, H. KATAOKA und Y. BAKA, Ann. Rept. ITSUU Lab. **5**, 59 [1954], C. A. **49**, 14781 [1955].

Piperidin bleiben 10 Tage bei 20° stehen. Danach wird in Salzsäure gegossen, der Niederschlag abgesaugt und seine Ätherlösung mit verd. Salzsäure, verd. Natronlauge sowie Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther hinterläßt ein Öl, aus dem in wenig Äthanol der 5.6.2'-*Trimethoxy-diphenyläther-di-[β-acrylsäure]-(3.4')-diäthylester* (XII) in fester Form gewonnen wird. Schmp. 70–75°. Ausb. 1.08 g. XII wird in Essigester mit Pd/BaSO<sub>4</sub> (10% Pd) hydriert. Das Filtrat hinterläßt beim Eindampfen den *hydrierten Ester* als farbloses Öl. Durch Verseifung entsteht die 5.6.2'-*Trimethoxy-diphenyläther-di-[β-propionsäure]-(3.4')*<sup>22)</sup>, Schmp. 125–127° (Lit.<sup>22)</sup>: 127–127.5°). Kristalle aus 30-proz. Essigsäure. *R<sub>F</sub>* im Gemisch „IV“ 0.41.

5.6.2'-*Trimethoxy-3.4'-bis-(3-hydroxy-propyl)-diphenyläther* (V): Die gekühlte Lösung von 1.4 g des *Hydrierungsproduktes von XII* in 60 ccm Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit der Aufschämmung von 0.5 g *Lithiummalanat* in 50 ccm Tetrahydrofuran derart versetzt, daß die Temperatur stets zwischen –13 und –15° bleibt. Nach Beendigung der Zugabe wird weiter gerührt, bis die Reaktionsmischung Raumtemperatur erreicht. Nach Zugabe von 6 ccm Essigester, 10 ccm Wasser und festem Kohlendioxyd wird das Filtrat i. Vak. eingedampft. Das hinterbleibende farblose Öl kristallisiert nicht. Ausb. 0.8 g. Es wird bei 0.6 Torr destilliert, Sdp. 250°.

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> (376.4) Ber. C 67.01 H 7.50 3OCH<sub>3</sub> 24.74 Gef. C 66.28 H 7.45 OCH<sub>3</sub> 24.74

*R<sub>F</sub>* im Gemisch „I“ 0.42, im Gemisch „II“ 0.32.

*Versuche zur partiellen Entmethylierung des Dialdehyds X:* Kochen des *Trimethyläthers X* mit der 2½fachen Menge *Aluminiumbromid* in Benzol (9 Stdn.) führte zu einem aus Methylenchlorid/Petroläther kristallisierenden *Monomethyläther* vom Schmp. 171–173°.

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> (288.2) Ber. 1OCH<sub>3</sub> 10.76 Gef. OCH<sub>3</sub> 10.66

*R<sub>F</sub>* im Gemisch „I“ 0.43, im Gemisch „II“ 0.21.

Daneben entstand eine aus Essigester kristallisierende, in gelben Kristallen sich abscheidende Substanz vom Schmp. 211–212°, die methoxylfrei war. Es handelt sich offenbar um den 5.6.2'-*Trihydroxy-diphenyläther-dialdehyd-(3.4')*. *R<sub>F</sub>* im Gemisch „I“ 0.29, im Gemisch „II“ 0.09.

Die Variation der Bedingungen führte stets zu Gemischen, die neben Ausgangsmaterial zu weit gehende Entmethylierungsprodukte enthielten. Als der *Trimethoxyaldehyd X* in 90-proz. *Schwefelsäure* 36 Stdn. auf 40° erwärmt wurde, ließen sich neben Ausgangsmaterial 14% des gesuchten 6-*Hydroxy-5.2'-dimethoxy-diphenyläther-dialdehyds-(3.4')* (X, R' = H) gewinnen. Gelbe Kristalle aus Essigester. Schmp. 138–139°. *R<sub>F</sub>* im Gemisch „I“ 0.57.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> (302.3) Ber. C 63.57 H 4.67 2OCH<sub>3</sub> 20.55 Gef. C 63.49 H 5.12 OCH<sub>3</sub> 20.50

6-*Hydroxy-5.2'-dimethoxy-diphenyläther-dicarbonsäure-(3.4')* (VI): 12 g *Dimethylester von VII* werden in 250 ccm Benzol gelöst und unter Röhren und Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise mit der Lösung von 25.6 g *Aluminiumbromid* in 340 ccm Benzol versetzt. Danach wird 9 Stdn. gekocht. Nach Erkalten werden 30 ccm 10n HCl und 200 ccm Eiswasser zugegeben. Die abgetrennte wäßr. Schicht wird ausgeäthert und der Auszug zur Benzolschicht gegeben, die mit 5-proz. wäßr. Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt wird. Dabei geht fast nur zu weit entmethylierte Substanz in die wäßr. Schicht. Die organische Phase wird mit 5-proz. wäßr. Natronlauge wiederholt ausgeschüttelt. Hierdurch wird eine Estergruppe verseift. In der wäßr. Schicht befindet sich der 6-*Hydroxy-5.2'-dimethoxy-diphenyläther-dicarbonsäure-(3.4')-monomethylester*. Beim Ansäuern fällt ein Öl aus, dessen äther. Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und verdampft wird. Aus dem ölichen Rückstand

<sup>22)</sup> H. KATAOKA, Ann. Rept. ITSUU Lab. 8, 1 [1957], C. A. 51, 16501 [1957].

kristallisiert mit Methanol/Wasser der Monoester in farblosen Kristallen vom Schmp. 192 bis 194° aus.

$C_{17}H_{16}O_8$  (348.3) Ber. C 58.62 H 4.63 3OCH<sub>3</sub> 26.73

Gef. C 58.65 H 4.74 OCH<sub>3</sub> 26.21

Mol.-Gew. 344 (osmometr. in Aceton)

Durch 6 stdg. Kochen mit 3-proz. methanol. *Kalilauge* wird der Monoester nur in sehr geringen Mengen zur *Dicarbonsäure* verseift. Die Verseifung zur *Säure VI* gelingt durch 5 stdg. Kochen mit 5n HCl. Farblose Kristalle aus Eisessig/Wasser, Schmp. 271–272°.  $R_F$  im Gemisch „IV“ 0.06. Ausb. 9.2 g.

$C_{16}H_{14}O_8$  (334.3) Ber. C 57.48 H 4.23 2OCH<sub>3</sub> 18.57 Gef. C 57.18 H 4.49 OCH<sub>3</sub> 19.13

Unterläßt man bei der Bereitung des Monoesters die Behandlung mit alkalischen Mitteln, so wird aus dem nach Behandlung mit kalter Salzsäure gewonnenen Öl durch Verreiben mit Petroläther der *Dimethylester* erhalten. Schmp. 52–54°.

$C_{18}H_{18}O_8$  (362.3) Ber. C 59.67 H 5.01 Gef. C 59.33 H 5.38

Dieser Ester gab bei der Behandlung mit *Diäthylsulfat* und Kaliumhydroxyd nach anschließender Verseifung die oben beschriebene *5.2'-Dimethoxy-6-äthoxy-diphenyläther-dicarbonsäure-(3.4')* (VIII). Sie kann auch aus dem Halbester durch Äthylierung und Verseifung gewonnen werden.

*5.2'-Dimethoxy-6-acetoxy-diphenyläther-dicarbonsäure-(3.4')* (*Acetat von VI*) wird in Pyridin/*Acetanhydrid* (1:1) hergestellt. Farblose Kristalle aus Aceton/Wasser, Schmp. 216 bis 219°.

$C_{18}H_{16}O_9$  (376.3) Ber. 2OCH<sub>3</sub> 16.51 1COCH<sub>3</sub> 11.43 Gef. OCH<sub>3</sub> 16.54 COCH<sub>3</sub> 11.29

*5.2'-Dimerhoxy-6-acetoxy-diphenyläther-dialdehyd-(3.4')* (IX): 6.0 g *Acetat von VI* werden durch 1½ stdg. Kochen in 50 ccm *Thionylchlorid* in Lösung gebracht. Das Thionylchlorid wird i. Vak. abgedampft, zuletzt nach Zugabe von Benzol. Die Lösung des zurückbleibenden Öls in 100 ccm Xylool wird nach Zugabe von 1 g Palladium/Bariumsulfat (5% Pd) und 5 Tropfen Dimethylanilin 5 Stdn. unter Zuleiten von *Wasserstoff* (Vibromischer) gekocht. Beim Verdampfen des Filtrats i. Vak. hinterbleibt ein Öl, aus dem nach Zugabe von Methanol IX kristallisiert. Schmp. 115–117°.

$C_{18}H_{16}O_7$  (344.3) Ber. C 62.79 H 4.69 2OCH<sub>3</sub> 18.04 1COCH<sub>3</sub> 12.50

Gef. C 62.75 H 4.79 OCH<sub>3</sub> 18.29 COCH<sub>3</sub> 13.05

Das Acetyl wurde in Methanol mit *Natriummethylat* abgespalten und der *6-Hydroxy-5.2'-dimethoxy-diphenyläther-dialdehyd-(3.4')* (Dialdehyd von VI) aus Essigester mit Petroläther zur Kristallisation gebracht. Schmp. 138–139° [Mischprobe mit dem obigen (S. 1888) Präparat]. Ausb. 64%, bez. auf die acetylierte Säure.

*6-Hydroxy-5.2'-dimethoxy-diphenyläther-di-[β-acrylsäure]-(3.4')*: Die Lösung von 1.4 g des *Aldehyds* und 2.0 g *Malonsäure* in 15 ccm Pyridin mit 3 Tropfen Piperidin wurde 24 Tage bei 20° aufbewahrt. Nach dem Eingießen in Salzsäure und Eis fiel ein alsbald fest werdendes Harz aus. Aus Ameisensäure kristallisierte die XI entspr. *acetylfreie Säure* in gelben Kristallen. Schmp. 239–240°, Ausb. 64%.

$C_{20}H_{18}O_8$  (386.3) Ber. C 62.16 H 4.70 2OCH<sub>3</sub> 16.07 Gef. C 61.96 H 5.03 OCH<sub>3</sub> 16.12

Die Säure wurde mit Pyridin/*Acetanhydrid* acetyliert und das Produkt (XI, R = CH=CH-CO<sub>2</sub>H) aus verd. Essigsäure umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 149–152°.

$C_{22}H_{20}O_9$  (428.4) Ber. 2OCH<sub>3</sub> 14.49 1COCH<sub>3</sub> 10.04 Gef. OCH<sub>3</sub> 14.34 COCH<sub>3</sub> 10.12

*6-Hydroxy-5.2'-dimethoxy-3.4'-bis-[3-hydroxy-propyl]-diphenyläther (IV):* 1.0 g der *acetylierten Säure XI* ( $R = \text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$ ) wurde in Essigester nach Zugabe von 200 mg  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4$  (10% Pd) hydriert. Das eingedampfte Filtrat hinterließ ein Öl, das mit 30 ccm *Thionylchlorid* 30 Min. gekocht wurde. Das *Thionylchlorid* wurde i. Vak. abdestilliert, zuletzt nach Zugabe von Benzol, und dieses gleichfalls i. Vak. entfernt. Der Lösung dieses *Säurechlorids* in 50 ccm Tetrahydrofuran wurde im Verlauf von 2 Stdn. die Suspension von 0.5 g *Lithiummalanat* in 30 ccm Tetrahydrofuran tropfenweise bei  $-15^\circ$  zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 30 Min. gerührt, dann auf Raumtemperatur erwärmt und nach Zugabe von 5 ccm Essigester und 20 ccm währ. Tetrahydrofuran das Lithium-aluminiumsalz mit *Kohlendioxyd* zerlegt. Das Filtrat hinterließ nach dem Einengen ein Öl, das auf einer Dickschichtplatte mit Kieselgel und Chloroform/Essigester (8:2 Vol.) fraktioniert wurde. Die Kupplungsfarbe ist rot,  $R_f$  im Gemisch „I“ 0.26, im Gemisch „II“ 0.07.

Der Diphenyläther IV hat in den Gemischen „I“ und „II“ die gleichen  $R_f$ -Werte und fast die gleiche Kupplungsfarbe wie der hydrierte Dehydro-diconiferylalkohol.

*Tris-[4'-nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester] von IV:* a) Die Lösung von 140 mg IV in 20 ccm Pyridin wurde mit 400 mg *4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-chlorid*<sup>23)</sup> versetzt. Dabei fiel ein roter Niederschlag aus; die Mischung wurde unter häufigem Schütteln 48 Stdn. bei  $50^\circ$  aufbewahrt. Nach dem Abkühlen wurde zur Zerstörung des Anhydrids 1 ccm Wasser zugegeben und das Gemisch nach einer Stde. in 500 ccm Eiswasser gegossen, der rote Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit Chloroform extrahiert, wobei der größte Teil der freien Nitroazobenzolcarbonsäure zurückblieb. Die Lösung wurde auf 20 ccm eingeengt und über eine kurze Aluminiumoxyd-Säule (Woelm neutral, Akt.-Stufe III) filtriert. Das Chloroform-Eluat wurde eingeengt und nochmals chromatographiert (60 cm  $\times$  3 cm-Säule, Kieselgel Merck 0.05–0.2 mm; zur Aufschlämmung und als Laufmittel diente Chloroform/Methyläthylketon 100:1 Vol.). Die Hauptfraktion wurde nochmals mit Benzol/Cyclohexan (2:1 Vol.) über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Feine, gelbrote Nadeln aus Dioxan/Petroläther, Schmp. 191–192°.

$\text{C}_{59}\text{H}_{47}\text{N}_9\text{O}_{15}$  (1122.0) Ber. C 63.15 H 4.22 N 11.23 2OCH<sub>3</sub> 5.53  
Gef. C 62.87 H 4.46 N 10.91 OCH<sub>3</sub> 5.70

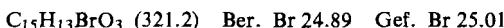
b) Aus *Dihydro-coniferylalkohol* nach *enzymatischer Dehydrierung* (S. 1881 und 1886): Die Fraktionen einer Gegenstromverteilung der Mutterlaugen von II, die den Äther IV enthielten, wurden erst bei 15, dann bei 1 Torr eingedampft. Der Rückstand wurde mit Xylo/Dimethylformamid (9:2 Vol.) auf einer Cellulosesäule fraktioniert. Zur Entfernung einer geringen Menge Begleitsubstanz wurde eingedampft und auf einer Dickschichtplatte mit Kieselgel (2 mm, Kieselgel HF 254 von E. Merck) durch 5 maliges Eluieren mit Cyclohexan/Essigester (1:2 Vol.) gereinigt. Die Hauptfraktion wurde mit Methanol vom Kieselgel abgelöst und ergab nach Verdampfen des Methanols einen farblosen Sirup, der nicht kristallisierte und in den *p-Nitroazobenzolester* übergeführt wurde. Nach einmaliger Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  war das Produkt rein. Schmp. und Misch-Schmp. mit dem oben beschriebenen Material 191–192°.

*5-Brom-vanillin-benzyläther:* Die Lösung von 11.5 g *5-Brom-4-hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd*<sup>24)</sup> in 100 ccm Methanol wird mit 2.1 g Natriumhydroxyd und 6.4 g *Benzylchlorid* 18 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in Wasser gegossen, das ausgefallene Öl in Äther aufgenommen und mit verd.

<sup>23)</sup> E. HECKER, Chem. Ber. **88**, 1666 [1955].

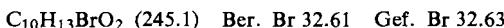
<sup>24)</sup> R. L. SHRINER und P. McCUTCCHAN, J. Amer. chem. Soc. **51**, 2194 [1929].

Natronlauge und Wasser gewaschen. Der Aldehyd wird über die Natriumhydrogensulfit-Verbindung gereinigt und aus wenig Methanol in farblosen Kristallen vom Schmp. 45.5–46° erhalten.



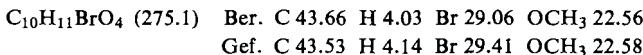
Versuche, diese Bromverbindung sowie die analoge Jodverbindung (Schmp. 58–59°) mit Vanillinnatrium in Gegenwart von Kupferpulver zum Diaryläther umzusetzen, mißlangen.

*5-Brom-4-hydroxy-3-methoxy-1-propyl-benzol (5-Brom-dihydroeugenol): Dihydroeugenol* wird in Tetrachlorkohlenstoff bromiert und das Produkt wiederholt aus Petroläther umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 82.5–83.5°.

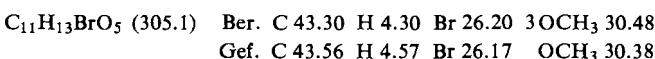


Zur Benzylie rung wurden 2.5 g in 50 ccm Aceton mit 1.4 g Kaliumcarbonat, 1.7 g Kaliumjodid und 1.2 ccm *Benzylchlorid* 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Kristalle aus Methanol/Wasser, Schmp. 68.5–69.5°.

*5-Brom-methoxymethyl-vanillin:* Zur Lösung von 2 g *Kalium* in 35 ccm *Methanol* werden 11.8 g fein gepulvertes *5-Brom-vanillin*, aufgeschlämmt in 50 ccm *Methanol*, gegeben. Die Mischung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand getrocknet, in 30 ccm *Toluol* aufgeschlämmt und mit 4 g frisch dest. *Chlormethyläther*<sup>25)</sup> versetzt. Die Mischung wird 6 Stdn. geschüttelt, filtriert und der Rückstand mit Äther gewaschen. Die Flüssigkeiten werden mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen und über *Natriumsulfat* getrocknet. Beim Abdampfen hinterbleibt ein gelbes Öl, das aus Petroläther kristallisiert. Schmp. 40–41°. Ausb. 2.4 g, aber 9.0 g *Bromvanillin* werden zurückgewonnen. Zur Analyse wird aus wenig *Methanol* umkristallisiert.



*5-Brom-methoxymethyl-vanillinsäure-methylester:* Die Lösung von 4.0 g *5-Brom-methoxymethyl-vanillin* in 30 ccm Aceton wird mit 1.1 g Kaliumcarbonat und unter Rühren portionenweise mit 3 g *Kaliumpermanganat* versetzt. Nach 3 Stdn. wird eingedampft, der Rückstand mit verd. Natronlauge aufgenommen und vom Braunstein filtriert. Dieser wird mit Natronlauge nachgewaschen. Beim Ansäuern fällt die *Säure* aus, die Waschflüssigkeiten werden ausgeäthert. Mit *Diazomethan* entsteht der Ester, aus *Methanol* Schmp. 32–33°, Ausb. 3.2 g.



Es gelang nicht, diese Bromverbindung in Gegenwart von Kupfer mit Vanillinsäure-methylester zu dem gesuchten Diaryläther zu verknüpfen.

*4-Brom-3-nitro-benzoësäure* wurde mit *Diazomethan* in den *Methylester* verwandelt. Kristalle aus *Methanol*, Schmp. 102–103.5°.

*2'-Nitro-5,6-dimethoxy-diphenyläther-dicarbonsäure-(3,4')-dimethylester (XIV):* Zur Lösung von 4 g *Kalium* in 15 ccm *Methanol* werden 2.1 g *3,4-Dimethyläther-gallussäure-methylester*<sup>26)</sup> in 15 ccm *Methanol* gegeben. Der beim Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird gepulvert, mit 100 mg Naturkupfer C, 100 mg Kupfer(II)-acetat sowie 2.6 g *4-Brom-3-nitro-benzoësäure-methylester* vermischt und erneut getrocknet. Die Mischung wird 4 Stdn. auf 180–200° erhitzt und danach mit Äther extrahiert, die Lösung mit verd. Natronlauge

<sup>25)</sup> F. E. CLARK, S. F. FOX und E. MACK, J. Amer. chem. Soc. **39**, 713 [1917].

<sup>26)</sup> E. SPÄTH und H. RÖDER, Mh. Chem. **43**, 93 [1922].

sowie Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Aus Methanol blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 134—135°. Ausb. 80%.

$C_{18}H_{17}NO_9$  (391.3) Ber. C 55.25 H 4.38 N 3.58 4OCH<sub>3</sub> 31.73  
Gef. C 55.44 H 4.19 N 3.85 OCH<sub>3</sub> 32.06

**2'-Amino-5,6-dimethoxy-diphenyläther-dicarbonsäure-(3,4')-dimethylester:** Die Lösung von 1.0 g XIV in 40 ccm Methanol wurde mit 0.3 g Hydrazinhydrat versetzt und schwach erwärmt. Nach Zugabe von Raney-Nickel wurde 1 Stde. zum Sieden erhitzt und zwischendurch 3 mal je 0.1 g Raney-Nickel zugesetzt. Schließlich wurde das abgedampfte Methanol ergänzt und heiß filtriert. Beim Erkalten kristallisierte der Aminoäther aus. Schmp. 143.5—144.5°. Ausb. 92%.

$C_{18}H_{19}NO_7$  (361.3) Ber. C 59.82 H 5.31 N 3.88 4OCH<sub>3</sub> 34.36  
Gef. C 59.51 H 5.06 N 3.69 OCH<sub>3</sub> 34.16

**1,2-Dimethoxy-dibenzofuran-dicarbonsäure-(4,6)-dimethylester (XV):** 1.2 g des *Aminosäure-dimethylesters* werden mit 30 ccm 3-proz. methanol. *Kalilauge* 3 Stdn. gekocht. Der Verdampfungsrückstand wird mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und nach weiterer Zugabe von Schwefelsäure diazotiert. Diese Lösung läßt man in eine zum Sieden erhitzte Lösung von 2.5 g Kupfer(II)-sulfat in 20 ccm 50-proz. Schwefelsäure eintropfen. Danach wird 15 Min. gekocht, nach dem Erkalten abgesaugt und aus Eisessig/Wasser umkristallisiert. Braune Kristalle, Ausb. 1.27 g. Die Masse wird mit *Diazomethan* in Äther behandelt und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 146—147°, Ausb. 1.0 g. Der Ester wird zur weiteren Reinigung bei 150°/0.4 Torr sublimiert. Im Gemisch „III“  $R_F$  0.43.

$C_{18}H_{16}O_7$  (344.3) Ber. C 62.79 H 4.68 4OCH<sub>3</sub> 36.05 Gef. C 62.46 H 5.07 OCH<sub>3</sub> 35.81  
Mol.-Gew. 344 (massenspektrometr.)

Die zugehörige *Dicarbonsäure* kristallisiert aus Eisessig/Wasser und schmilzt bei 310°.  $R_F$  im Gemisch „IV“ 0.32.

$C_{16}H_{12}O_7$  (316.3) Ber. C 60.76 H 3.82 2OCH<sub>3</sub> 19.62 Gef. C 60.12 H 3.91 OCH<sub>3</sub> 19.52

[577/64]