

# Über Nebenprodukte einer technischen Anetholoxidation

H.-P. SCHMAUDER<sup>1</sup>, D. GRÖGER<sup>1</sup>, D. LOHMANN<sup>2</sup>, H. GRÜNER<sup>2</sup>, H. FOKEN<sup>2</sup>  
und A. ZSCHUNKE<sup>3</sup>

Pharmazie **34**, H 1, 22-25 (1979)

Zwei bei einer technischen Anetholoxidation auftretende Nebenprodukte konnten isoliert und deren Strukturen als Hydrochinonmonomethylether bzw. 2,4-Dimethyl-3,5-bis(4'-methoxyphenyl)tetrahydrofuran identifiziert werden. Nach NMR-spektroskopischen Untersuchungen wird die thermodynamisch stabilste Form des Tetrahydrofuranderivates, bei der alle Substituenten in all-trans-Anordnung vorliegen, gebildet. Ein möglicher Reaktionsmechanismus wird diskutiert.

## On By-products of a Technical Anethole Oxidation

Two by-products of a technical anethole oxidation were isolated and identified as hydroquinone monomethyl ether and 2,4-dimethyl-3,5-bis(4'-methoxyphenyl)tetrahydrofuran, respectively. According to nuclear magnetic resonance spectroscopic studies, the thermodynamically most stable form of the tetrahydrofuran derivative is formed where all the substituents are on the same side.

## 1. Einleitung

Arzneistoffe mit sympathomimetischer Wirkung gehören verschiedenen Stoffklassen an. Neben bestimmten aliphatischen Aminen sowie Imidazolinderivaten sind besonders die Vertreter der Phenyläthylamingruppe zu nennen.

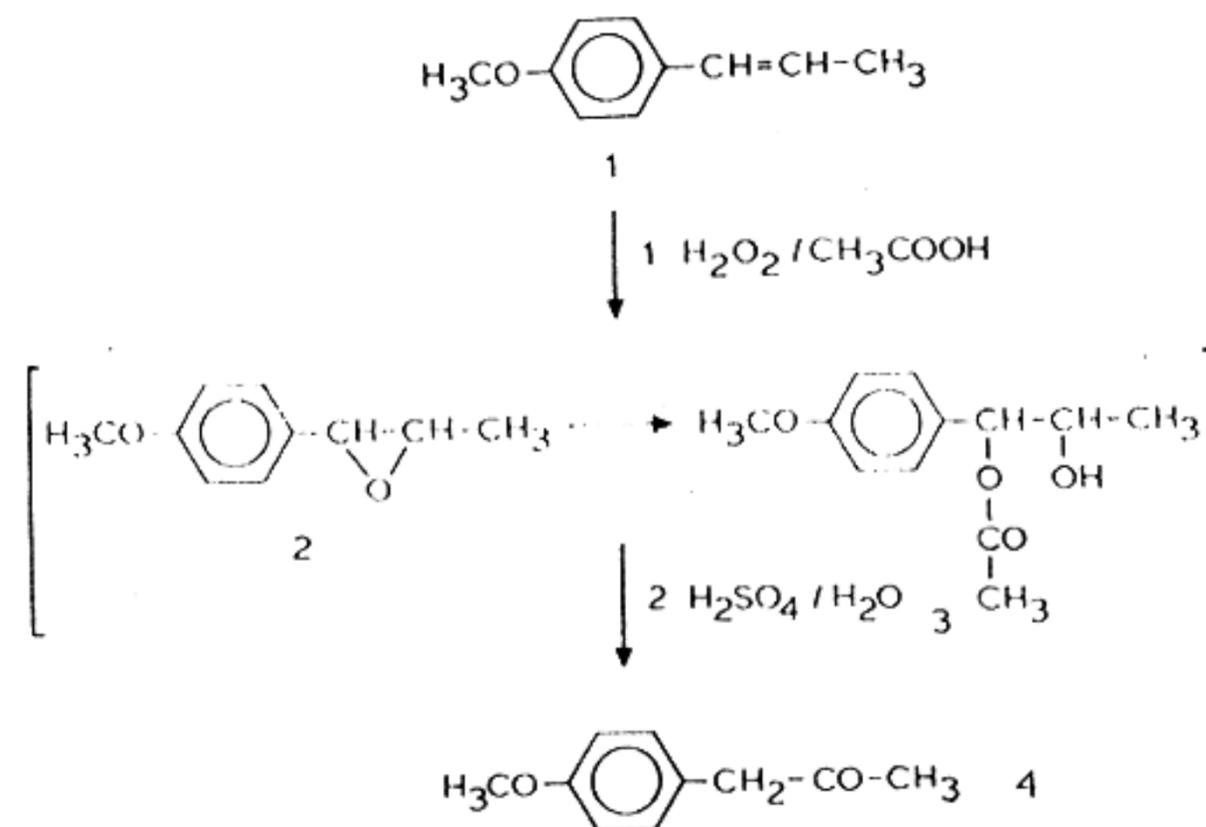
Vor 40 Jahren wurde Pholedrin (Veritol<sup>®</sup>) in den Arzneischatz eingeführt und hat bis heute seinen Platz in der Therapie

behauptet. Die essentielle und symptomatische Hypotonie, orthostatische Kreislaufstörungen sowie bestimmte Kollapsformen gelten als Hauptindikationen.

Bei der Synthese des Pholedrins [1-(4'-Hydroxyphenyl)-2-aminopropan] kommt dem p-Hydroxyphenylaceton [5] bzw. dem entsprechenden p-Methoxyderivat (4) eine Schlüsselstellung zu.

4 läßt sich durch Destillation von 1-(p-Methoxyphenyl)-1,2-propanoxid (2) bei 190—220 °C gewinnen [7, 11, 18]. Durch Kochen von 1-(p-Methoxyphenyl)propandiol-1,2 mit 20proz. Schwefelsäure 3 h am Rückfluß erhält man ebenfalls 4 [12]. *Daufresne* [4] setzte Halogenether, wie z. B. 1-(p-Methoxy-

## Schema 1 Reaktionsablauf einer technischen Anetholoxidation



phenyl)-2-methoxy-3-iodopropan mit alkoholischer Kalilauge in der Hitze um und überführte den entstehenden Enoether mit Schwefelsäure in p-Methoxyphenylaceton.

Ein weiteres Verfahren, welches auch technisch genutzt wird, geht vom Anethol (1) aus (Schema 1). Dabei verwendet man nach [8] Peressigsäure als Oxidationsmittel. Als Zwischenstufen werden unter den gewählten Bedingungen in der Technik sehr wahrscheinlich 2 und 3 durchlaufen.

Das Epoxid 2 konnte bei Anwendung spezifischer Oxidationsbedingungen (Perbenzoesäure, Umsetzung in einem Trockeneis-Methanol-Bad) und schonender Aufarbeitung erstmalig bei der Anetholoxidation durch [19] nachgewiesen werden.

## 2. Ergebnisse und Diskussion

Bei der Peressigsäureoxidation von Anethol (1) ließen sich einige Nebenprodukte isolieren, über deren Strukturaufklärung berichtet wird. Nebenprodukt 5 (Schema 2) wurde aus Hauptläufen der Destillation von p-Methoxyphenylaceton (4) gewonnen. Die IR- und UV-spektroskopischen Daten deuteten auf das Vorliegen einer aromatischen Verbindung mit einer Methoxy- und einer freien phenolischen Hydroxygruppe hin. Im IR vorliegende Banden in der Region  $700\text{--}850\text{ cm}^{-1}$  ließen eine p-Substitution vermuten. Nach hochauflösender MS besitzt 5 die Summenformel  $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$ . Charakteristisch sind die beiden auftretenden Cyclopentadienderivate 7 und 8 sowie das Fragment 6, welches eine chinoide Struktur besitzt und nach dem Moleküllion die höchste relative Intensität aufweist. Bei erhöhten Temperaturen (oberhalb  $160\text{ }^\circ\text{C}$ ) wurden verstärkt Polymere beobachtet; so wurde u. a. das Fragment 9 gebildet (Tab. 1, Schema 2) (vgl. [3, 16]).

Im 60-MHz-NMR-Spektrum wurden folgende Signale beobachtet: Eine  $\text{OCH}_3$ -Gruppe bei 3,65 ppm (Singulett); der Aromatenbereich bei 6,64 ppm (Singulett); ein Singulett des OH-Protons bei 6,24 ppm.

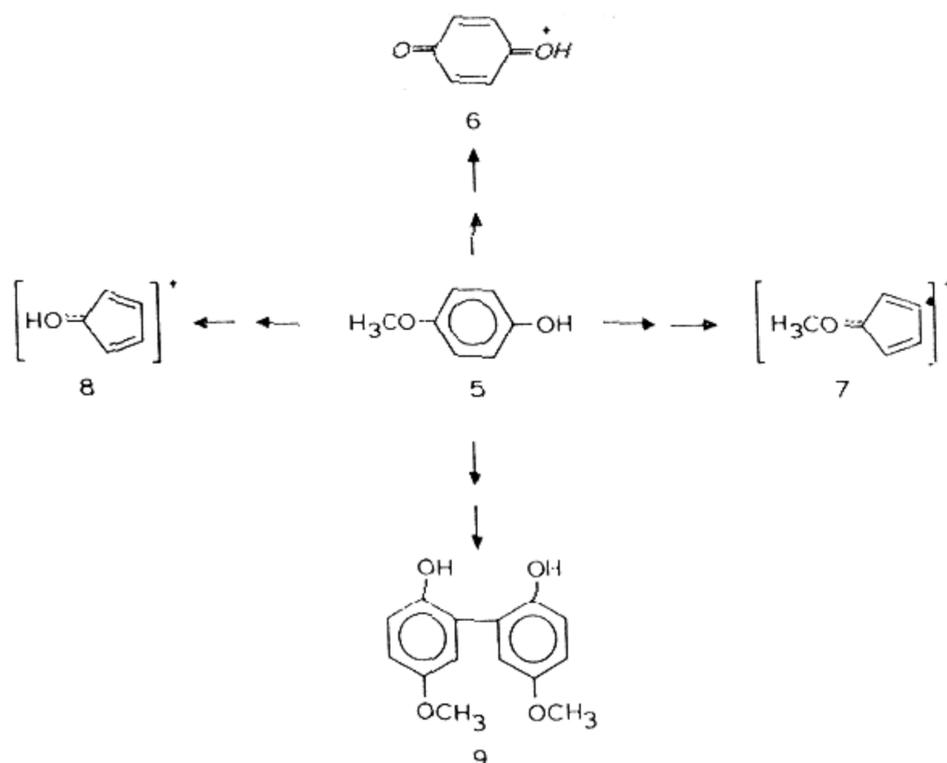
Aus den vorliegenden Daten konnte geschlossen werden, daß es sich bei 5 um den Hydrochinonmonomethylether handelt. Durch Synthese des Hydrochinonderivates nach [17] und Cochromatografie dieses Produkts mit 5 wurde die Annahme bestätigt.

Tabelle 1 Einige hochaufgelöste Ionen im Massenspektrum der Verbindung 5

m/e-gef.	ber.	Summenformel	Rel. Intensität [%]	Struktur
124,0520	,0524	$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$	100	5 (= M <sup>+</sup> )
109,0291	,0290	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2$	90	6
95,0497	,0497	$\text{C}_6\text{H}_7\text{O}$	5	7
81,0338	,0340	$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}$	40	8
65,0394	,0391	$\text{C}_5\text{H}_5$	10	
53,0391	,0391	$\text{C}_4\text{H}_5$	10	
246,0890	,0892	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4^*$	31	9
368,1243	,1260	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6^*$	20	
490,1534	,1628	$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_8^*$	10	

\* Diese Peaks traten erst nach dem Erwärmen der Substanz auf  $160\text{ }^\circ\text{C}$  auf, während die übrigen Ionen bei einer Temperatur von  $20\text{--}30\text{ }^\circ\text{C}$  nachweisbar waren

## Schema 2 Zerfallsschema von 5 bei der hochauflösenden MS

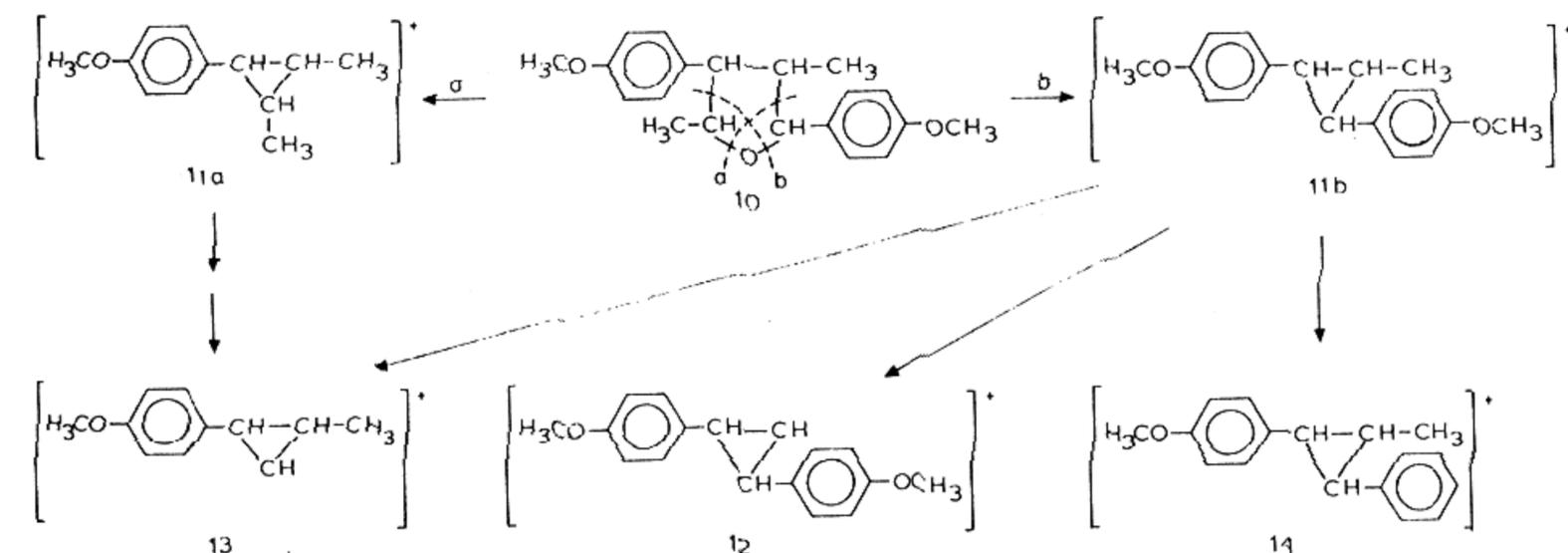


Das Nebenprodukt 10 wurde aus Nachlaufaktionen der Anetholoxidation gewonnen. Der Schmp. beträgt  $96\text{--}97\text{ }^\circ\text{C}$ . Das UV-Spektrum zeigt Banden bei 205, 228, 278 und 284 (Schulter) nm. Aus dem IR-Spektrum läßt sich die Anwesenheit von Aromaten und einer Ethergruppierung ( $1250\text{ cm}^{-1}$ ) erkennen. Das Vorliegen eines p-substituierten Aromaten konnte durch die Anordnung der Banden im Bereich zwischen  $700$  und  $850\text{ cm}^{-1}$  abgeleitet werden.

Nach hochauflösender MS besitzt 10 die Summenformel  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$ . Der Molpeak bei m/e 312 weist eine rel. Intensität von 15% auf. Auf Grund des ms Fragmentierungsverhaltens und mechanistischer Überlegungen vermuteten wir, daß es sich bei der Verbindung 10 um ein Tetrahydrofuran-derivat handeln könnte. Das Fragmentierungsverhalten von Furan-derivaten ist wiederholt diskutiert worden [1, 3, 9, 10]. Im Vergleich zur Spaltung einer C—C-Bindung ist die Spaltung einer C—O-Bindung bei Furanen energetisch begünstigt. Die Ringöffnung (Schema 3; 10) kann einmal bei „a“ oder „b“ erfolgen. In jedem Fall bildet sich ein Cyclopropanderivat. Offenbar ist die Spaltung „b“ bei unserer Verbindung bevorzugt, da das Schlüsselbruchstück (11b) die höchste rel. Intensität besitzt. Davon abgeleitet lassen sich die Strukturen der Ionen bei m/e 253, 237, 161 zwanglos erklären. Nach dem Spaltungsweg „a“ sollte ein Ion bei m/e 176 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O} = 11\text{a}$ ) auftreten, welches auch im Spektrum gefunden wurde (rel. Intensität: 5%).

Das Vorliegen der Struktur 10 konnte durch  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen (100 MHz) erhärtet werden. Die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten sind in Tab. 2 zusammengestellt. Die relativ großen Absolutwerte der vicinalen Kopplungskonstanten  $J\text{H}(1)/\text{H}(2)$ ,  $J\text{H}(2)/\text{H}(3)$  und  $J\text{H}(3)/\text{H}(4)$  deuten auf große Diederwinkel zwischen den betreffenden C—H-Bindungen. Die daraus resultierende Geometrie entspricht einem „envelop“-Konformer eines Tetrahydrofuran-derivates mit all-trans-Anordnung der Substituenten in

Schema 3 Prominente Peaks von 10, die bei der hochauflösenden MS auftreten



**Tabelle 2** <sup>1</sup>H-NMR-Daten — Chemische Verschiebungen  $\delta$  (ppm) und Kopplungskonstanten J [Hz]

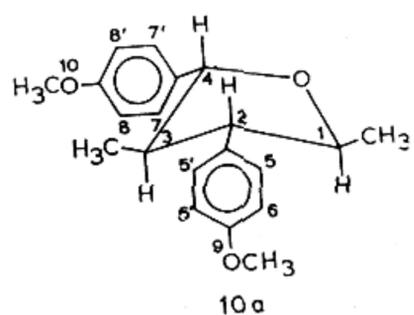
Protonen*	ppm	Kopplungskonstanten Protonen*	J [Hz]
CH <sub>3</sub> (1) (d)**	0,96	H (1)/H (2)	8,2
CH <sub>3</sub> (3) (d)	0,92	H (2)/H (3)	9,8
CH <sub>3</sub> (9) (s)	3,73	H (3)/H (4)	9,5
CH <sub>3</sub> (10) (s)	3,75	H (5)/H (6) = H (5')/H (6')	8,8
		H (7)/H (8) = H (7')/H (8')	8,7
H (1) (dq)***	4,40	CH <sub>3</sub> (1)/H (1)	6,4
H (2) (dd)	3,15	CH <sub>3</sub> (3)/H (3)	6,5
H (3) (tq)	2,28		
H (4) (dd)***	4,30		
H (5) = H (5') (pd)	6,82		
H (6) = H (6') (pd)	7,08		
H (7) = H (7') (pd)	6,89		
H (8) = H (8') (pd)	7,35		

\* Bezeichnung siehe Formel 10a

\*\* s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, td = dreifaches Dublett, dq = doppeltes Quartett, pd = Pseudodubletts

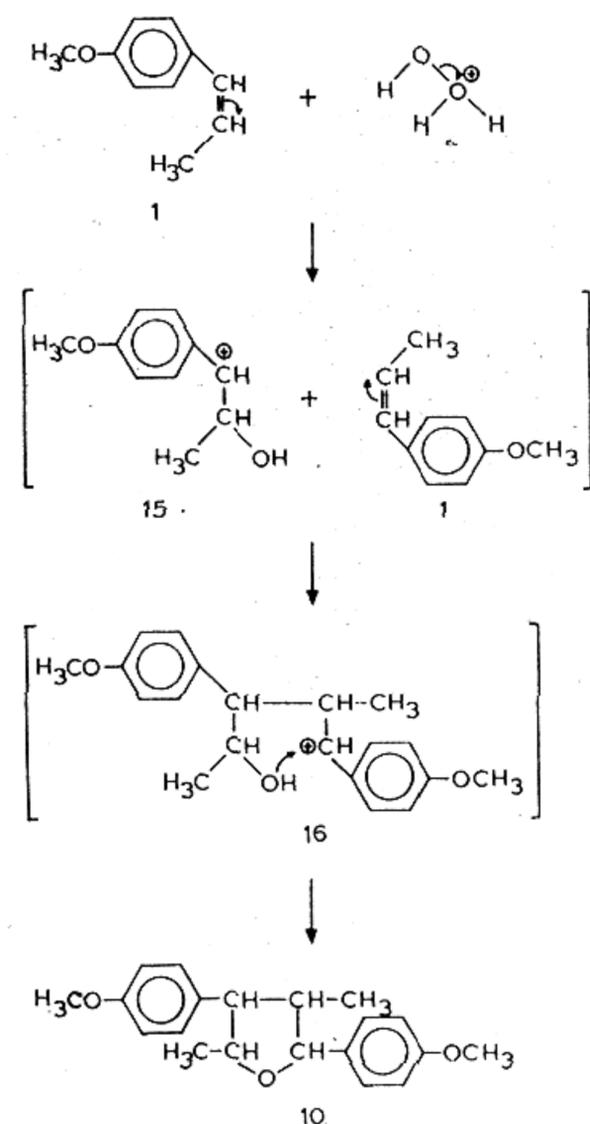
\*\*\* Die Signale überlagern sich

1,2,3,4-Stellung (Formel 10a). Bei den gefundenen Spektrenparametern handelt es sich um gewichtete Mittelwerte, d. h., daß das Konformere 10a eine hohe Beteiligung im Konformerengleichgewicht aufweist, andere Konformere jedoch nicht ausgeschlossen werden können.



Eine eingehendere Analyse des Konformerengleichgewichts analog der Arbeit von *Sarkanen* und *Wallis* [15] erschien uns wegen der unzureichenden Kenntnis der Konstanten A, B und C der Karplus-Gleichung ( $J = A \cdot \cos^2 \psi + B \cdot \cos \psi + C$ ) nicht angezeigt. Es ist jedoch gesichert, daß das Tetrahydrofuran-derivat in der genannten all-trans-Anordnung (10a) vorliegt. Offensichtlich entsteht bei der Reaktion das stabilste Diaste-

**Schema 4** Ein möglicher Reaktionsmechanismus der Bildung von 10 aus 1



reomer mit einer all-trans-Anordnung der Substituenten. Die Verbindung 10 könnte bei der Anetholoxidation gemäß dem in Schema 4 gezeigten Mechanismus gebildet werden. Unter den sauren Reaktionsbedingungen der Peressigsäureoxidation lagert sich an die Doppelbindung von 1 ein H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Molekül an, wobei sich das Kation 15 bildet. 15 reagiert mit einem Molekül 1 unter Bildung der hypothetischen Zwischenstufe 16, aus der unter Ringschluß das Tetrahydrofuran-derivat 10 entsteht. Als weiterer Reaktionsweg könnte die Bildung von 10 aus 1 Molekül 2 und 1 Molekül 1 während der Reaktion angesehen werden.

10 [2,4-Dimethyl-3,5-bis(4'-methoxyphenyl)tetrahydrofuran] ist bislang offenbar noch nicht beschrieben worden. Eine isomere Verbindung, das 2,5-Di-p-anisyl-2,5-dimethyltetrahydrofuran ist ausgehend von 2,5-Di-p-anisylhexandiol-2,5 von *Buchta* und *Schaeffer* [2] dargestellt worden. Zur gleichen Verbindung kam *Miguel* [13] ausgehend vom entsprechenden Butan-1,4-diol.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Geräte und Methoden

Die Schmp. wurden auf dem Mikroheiztischgerät nach *Boëtius* bestimmt und sind korrigiert. Zur Anfertigung der UV-Spektren wurde das Specord eingesetzt und für die IR-Spektren (Film bzw. KBr-Technik) das Gerät UR 10; die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten ZKR 60 (VEB Carl Zeiss, Jena) sowie HA-100 D/15 (Varian AG) registriert [Aufnahmebedingungen: Substanz 5 in CDCl<sub>3</sub> bei 22 °C und Hexamethyldisiloxan als innerer Standard bei 60 MHz; Substanz 10 in CDCl<sub>3</sub> bei 34 °C unter Verwendung von Hexamethyldisiloxan als innerer Standard, 100 MHz; die chemischen Verschiebungen sind bezogen auf  $\delta$  (TMS) = 0 ppm]. MS wurden mit dem doppeltfokussierenden Gerät MS 902 S (AEI, Manchester, England) aufgenommen. Die Probenzufuhr erfolgte über das Direktinlaßsystem. Elektronenbeschleunigungsspannung 70 eV. Die Elementarzusammensetzung wurde nach der „peak-matching“-Technik, Verstärkung 10 000, ermittelt. Für die GC wurde das Gerät GCHF 18.1 der Fa. Giede, Berlin, eingesetzt. Trennbedingungen: Säule: Kieselgel silanisiert 70–100 mesh 10% Siliconöl DC 550. Verdampfer: 330 °C; Säule 180 °C; Ausgang 225 °C; Detektor: WLD; Trägergas: 2,3 l/h H<sub>2</sub>.

Für die DC verwendete man Kieselgel G (Merck AG, Darmstadt, BRD).

#### 3.2. Synthese von p-Methoxyphenylacetone (4)

108 g (0,73 mol) Anethol (1) wurden in 30 ml Eisessig gelöst und mit 145 ml etwa 12proz. Peressigsäure (Zutropftemperatur 22–24 °C; Zutropfzeit 1 h) umgesetzt. Danach trennte man die Phasen und schüttelte die saure wäßrige Phase mit 75 ml CCl<sub>4</sub> aus. Nach Vereinigung der organischen Phasen wurde das Ganze in einen 750 ml Sulfierkolben mit Destillationsbrücke, Innenthermometer und Rührer überführt. Unter Rühren gab man nun 120 ml H<sub>2</sub>O und 21,6 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hinzu. Anschließend erhitze man auf etwa 100 °C, wobei CCl<sub>4</sub> und etwas H<sub>2</sub>O entfernt wurden. Nun ersetzte man die Destillationsbrücke durch einen Rückflußkühler und erhitze das Ganze 2 h bei 100 °C Innentemperatur unter Rühren. Danach wurde abgekühlt, die schwefelsaure wäßrige Phase abgetrennt und die organische Phase 2mal mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Das Waschwasser wurde mit CCl<sub>4</sub> mehrfach extrahiert und die CCl<sub>4</sub>-Extrakte mit der Hauptfraktion vereinigt. Das Ganze engte man i. Vak. ein und destillierte anschließend den Rückstand.

Fraktion 1: Sdp.<sub>0,2</sub> 56–75 °C (= 12,5 g Vorlauf; etwa 60% Anethol).

Fraktion 2: Sdp.<sub>0,2</sub> 75–125 °C (= 39,2 g Hauptlauf; etwa 80% 4).

Fraktion 3: (= 41,1 g; Rückstand).

Die Fraktionen 1 und 2 wurden mittels GC untersucht.

Fraktion 2: UV [CH<sub>3</sub>OH, nm ( $\epsilon$ ):  $\lambda_{\max}$  = 205 (1000); 228 (891); 276 (174)]. IR (Nujol, cm<sup>-1</sup>): 760, 790, 830, 1030, 1250, 1680. Die Fraktion 2 wird in der Technik ohne weitere Reinigung zum Pholedrin umgesetzt.

#### 3.3. Isolierung von 5

Beispiel: 5 ml der Fraktion 2 wurden an einer Kieselgelsäule [Säule 100 × 35 mm, Kieselgel (Merck; 0,05–0,2 mm)] getrennt. Die Elution erfolgte mit CHCl<sub>3</sub>. Die die Substanz 5 enthaltenden Fraktionen (DC-Kontrolle) wurden vereinigt und das Eluens abgetrieben. Die Fraktion 2 enthielt nach der gc Analyse etwa 5–10% 5.

Verbindung 5 ließ sich auch aus technischen Rohketonen durch Schütteln mit verd. NaOH entfernen. Nach Ansäuern konnte 5 mittels CCl<sub>4</sub> extrahiert werden. Die gc Bestimmung ergab, daß p-Methoxyphenol (5) mit etwa 10–15% im technischen Rohketon enthalten ist. Sdp.<sub>0,2</sub> 81 °C. UV [CH<sub>3</sub>OH, nm ( $\epsilon$ ):  $\lambda_{\max}$  = 205 (1679), 228 (2123), 294 (814)]. IR (Film, cm<sup>-1</sup>): 740, 805, 815, 1030, 1230, 1490, 1580, 3160. Die MS-Daten sind in Tab. 3 enthalten.

5 war ferner mit einem nach [17] erhaltenen Produkt identisch.

#### 3.4. Isolierung von 10

Der Rückstand (Fraktion 3; vgl. 3.2.) wurde erneut destilliert. Im Siedebereich (Sdp.<sub>0,1</sub> 130–185 °C) ging eine Fraktion über, die beim Stehen auskristallisierte. Die Kristalle wurden abgesaugt, 3mal aus C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH und nachfolgend aus Isopropanol/Aktivkohle umkristallisiert.

Substanz 10 ist zu etwa 5–10% im Rohketon enthalten. Schmp. 96–97 °C. UV [CH<sub>3</sub>OH, nm ( $\epsilon$ ):  $\lambda_{\max}$  = 205 (1753); 230 (2601), 278 (395)]. IR (KBr,

**Tabelle 3** Einige hochaufgelöste Ionen im Massenspektrum der Verbindung 10

m/e gef.	ber.	Summen- formel	Rel. Inten- sität [%]	Struktur*
312,1728	,1725	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	15	10 (= M <sup>+</sup> )
268,1462	,1463	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	100	11b
253,1213	,1228	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub>	44	12
237,1281	,1279	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> O	10	14
176,1202	,1201	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O	5	11a
161,0962	,0966	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> O	15	13
147,0810	,0810	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O	10	(CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>3</sub> H <sub>1</sub> ) <sup>+</sup>
145,0655	,0653	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> O	10	
135,0445	,0446	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	5	
121,0656	,0653	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> O	18	
115,0549	,0548	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub>	3	(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> )
91,0544	,0548	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	3	
77,0393	,0391	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	
45,0344	,0340	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	2	

\* Zur Fragmentierung vgl. auch [1, 3, 9, 10]

cm<sup>-1</sup>): 760, 805, 830, 840, 950, 1049, 1070, 1240, 1500, 1590, 2810. DC [Cyclohexan/CCl<sub>4</sub>/Essigsäureethylester (50:95:15)]: R<sub>F</sub> = 0,5.

## Literatur

- 1 Benz, W., Massenspektrometrie organischer Verbindungen, S. 187, Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig K.-G., Leipzig 1969
- 2 Buchta, E., und G. Schaeffer, Liebigs Ann. Chem. 597, 129 (1955)

- 3 Budzikiewicz, H., C. Djerassi und D. H. Williams, Mass spectrometry of organic compounds, S. 251, Holden-Day Inc., 1967
- 4 Daufresne, M., Bull. Soc. chim. France (4) 3, 327 (1908); zit. n. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band VII, Teil 2a, S. 998, 1973
- 5 Ehrhart, G., und H. Ruschig, Arzneimittel-Entwicklung, Wirkung, Darstellung, S. 145, 155, Verlag Chemie, Weinheim 1972
- 6 Elderfield, R. C., und F. J. Kreysa, J. Amer. chem. Soc. 70, 44 (1948)
- 7 Fourneau, E., und M. Tiffeneau, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 141, 662 (1905)
- 8 Fusco und Caggianelli, Farmaco [Pavia] 3, 133 (1948); zit. n. Beilsteins Handbuch der organischen Chemie. 4. Aufl., 3. Ergänzungswerk, Band 8, S. 398, 1969
- 9 Grigg, R., M. V. Sargent und D. H. Williams, Tetrahedron [London] 21, 3441 (1965)
- 10 Heyns, K., R. Stute und H. Scharmann, ibid. 22, 2223 (1966)
- 11 Hoering, P., Ber. dtsh. chem. Ges. 38, 3477 (1905)
- 12 Levy, J., und Dvoletzka-Gombinska, Bull. Soc. chim. France (4) 49, 1765 (1931); zit. n. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band VII, Teil 2a, S. 939, 1973
- 13 Miguel, J. F., Bull. Soc. chim. France 1962, 239
- 14 Pfeiffer, P., und H. Böttcher, J. prakt. Chem. (2) 148, 126 (1937)
- 15 Sarkanen, K. V., und A. F. A. Wallis, J. heterocyclic Chem. 10, 1025 (1973)
- 16 Spittler, G., Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, S. 150, Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig K.-G., Leipzig 1966
- 17 Tiemann, F., und W. H. M. Müller, Ber. dtsh. chem. Ges. 14, 1989 (1881)
- 18 Tiffeneau, M., Ann. Chimie (8) 10, 192 (1907)
- 19 Vocke, W., Diplomarbeit, TH Leuna-Merseburg 1976