

Synthese von Bryophyten-Inhaltsstoffen 2. Synthesen von prenylierten Bibenzyl-Derivaten

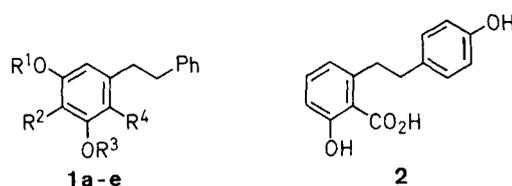
Theophil Eicher,* Kristin Tiefensee, Ralph Dönig, Rigobert Pick

Fachbereich 11 Organische Chemie, Universität des Saarlandes, D-6600 Saarbrücken 11, Germany

Synthesis of Bryophyte Components 2. Syntheses of Prenylated Bibenzyl Derivatives

Efficient and expeditious syntheses of the biologically active prenylated bibenzyl derivatives **1 a–d** are developed giving rise to their access on a preparative scale.

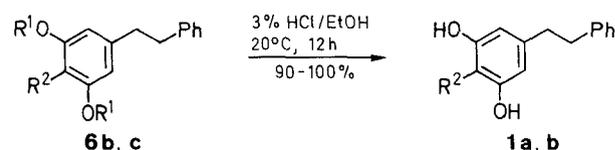
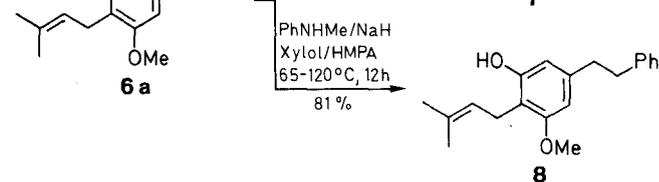
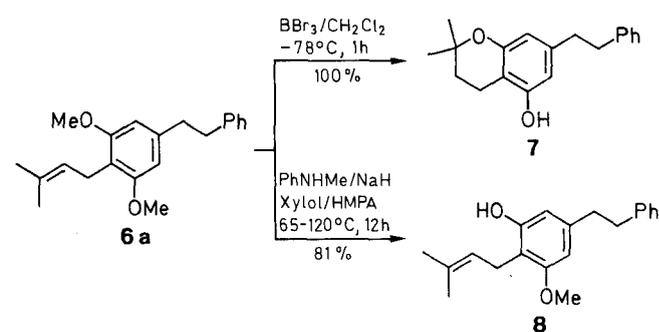
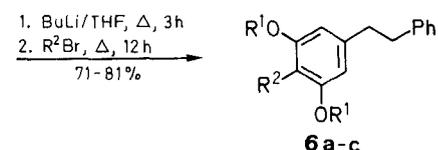
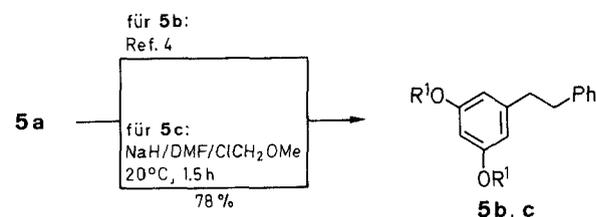
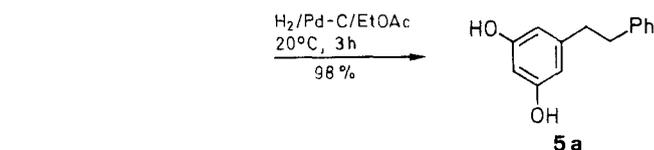
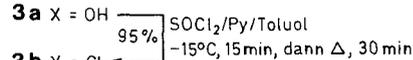
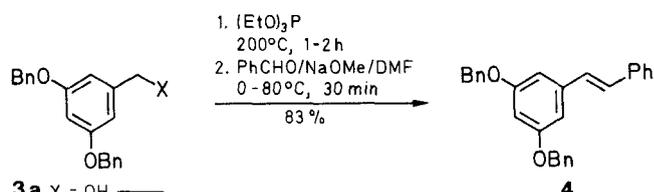
Prenylierte Bibenzyl-Derivate **1 a–d**, die sich vom Strukturtyp der Lunularsäure (**2**; 2-Hydroxy-6-[2-(4-hydroxyphenyl)]ethylbenzoesäure) ableiten, sind insbesondere aus Radula-Arten isoliert worden^{1–6} und zeichnen sich durch hohe antibakterielle Aktivitäten⁴ aus. Synthesen der Naturstoffe **1 a–d** sind bislang in der Literatur nicht beschrieben⁷.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1				
a	H		H	H
b	H		H	H
c	H		H	CO ₂ H
d	H		H	CO ₂ H
e	Me		Me	CO ₂ Me

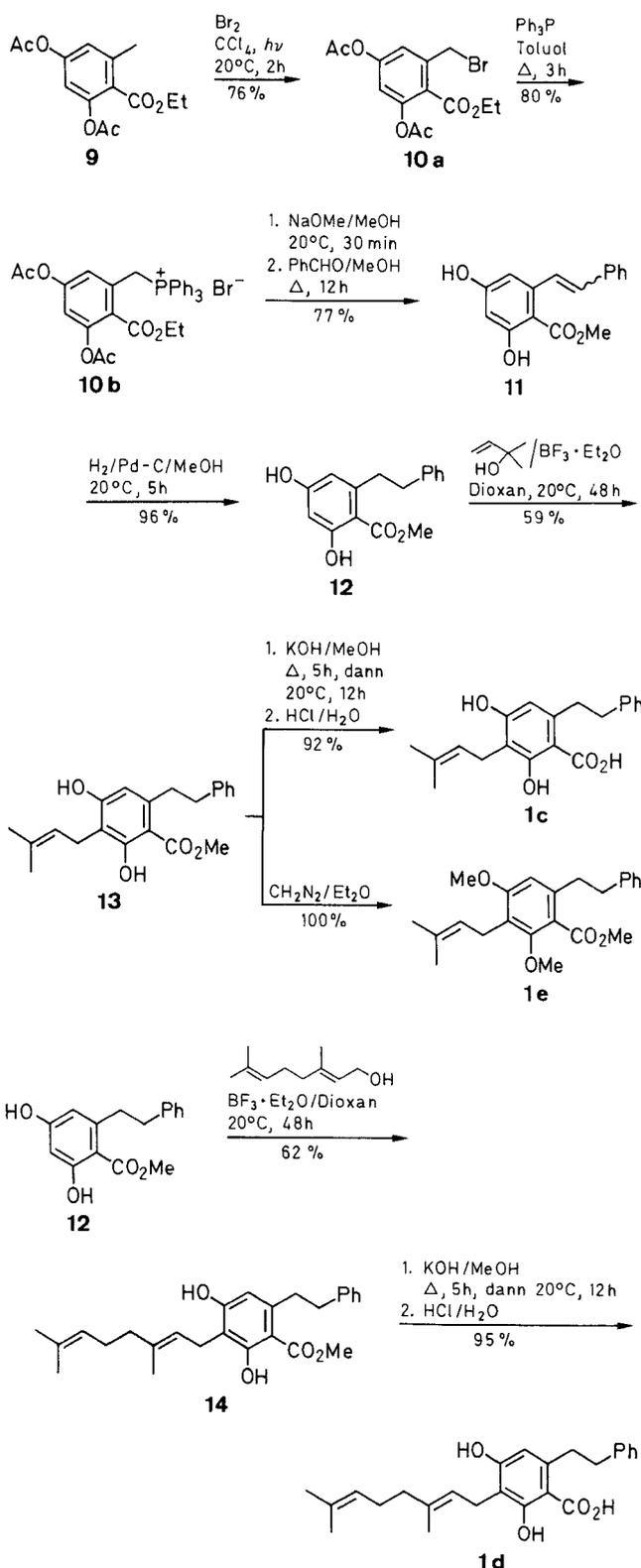
Wir berichten nachstehend über effiziente Synthesen⁸ der Prenylbibenzyle **1 a–e**, die deren Gewinnung in präparativem Maßstab und damit ein breites biologisches Screening⁹ ermöglichen.

Zur Synthese von **1 a** und **1 b** geht man von dem nach einer verbesserten Methodik aus 3,5-Bis(benzyloxy)benzylalkohol (**3 a**) bequem (**3 a** → **3 b** → **4** → **5 a**) zugänglichen 5-(2-Phenylethyl)resorcin (**5 a**⁴; 1,3-Dihydroxy-5-(2-phenylethyl)benzol) aus. In **5 a** werden die phenolischen OH-Gruppen als Methyl- oder Methoxymethyl-Ether (**5 b, c**) geschützt, dann kann die C-2-Seitenkette durch Kernlithiierung mit Butyllithium und nachfolgende Alkylierung mit 3,3-Dimethylallyl- bzw. Geranylbromid (1-Brom-3-methyl-2-buten bzw. *trans*-3,7-Dimethyl-2,6-octadienylbromid) in guten Ausbeuten und regioselektiv eingeführt werden. Die Deblockierung der Methoxymethyl-Ether **6 b, c** mittels 3% Chlorwasserstoffsäure in Ethanol liefert quantitativ die Produkte **1 a, b**. Wie schon früher⁴ beobachtet, führen Deblockierungsversuche am prenylierten Methylether **6 a** mittels Bortribromid zusätzlich zu Dihydropyran-Ringschluß und zur Bildung von **7**, mittels Natriumhydrid/*N*-Methylanilin in Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) wird aus **6 a** lediglich eine Methylgruppe abgespalten und **8** gebildet.



	5	R ¹	6	R ¹	R ²
a	H		a	Me	
b	Me		b	CH ₂ OMe	
c	CH ₂ OMe		c	CH ₂ OMe	

Die Synthese von **1c** und **1d** geht von 2,4-Diacetoxy-6-methylbenzoesäureethylester (**9**) aus, dessen 6-Methyl-Gruppe mit Hilfe einer bei der Synthese von **2** bewährten¹⁰ Sequenz-Bromierung zu **10a**, Ylidbildung und Wittig-Reaktion von **10b** mit Benzaldehyd/Natriummethylat/Methanol inklusive Deacetylierung und Umesterung, katalytische Hydrierung des erhaltenen *E/Z*-isomeren Stilbens **11** – zur Bibenzyl-Einheit in **12** abgewandelt wird. Einführung der 3,3-Dimethylallyl-



respektive Geranyl-Seitenkette erfolgt selektiv in der 2-Position von **12** durch Friedel-Crafts-Alkylierung mittels 2-Methyl-3-buten-2-ol respektive Geraniol (*trans*-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-ol) unter Bortrifluorid-Katalyse und führt zu den prenylierten Estern **13** respektive **14**; aus diesen erhält man durch Verseifung mit Kaliumhydroxid in Methanol die Carbonsäuren **1c** bzw. **1d**.

Die Syntheseprodukte **1a–d** stimmen in allen spektroskopischen Daten mit den Naturstoffen überein, ihre Gesamtausbeuten betragen 50 bzw. 45% (bezogen auf **3** über jeweils 4 Stufen) für **1a**, **1b** und 30% (bezogen auf **9** über 5 respektive 6 Stufen) für **1c**, **1d**.

Die Schmelzpunkte sind mit dem Gerät nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt und nicht korrigiert. Reaktionsabläufe und Produktreinheit werden durch Dünnschichtchromatographie (DC) auf Kieselgelfolie (Kieselgel HF_{254} nach Stahl, Fa. Merck) kontrolliert. Für die Säulenchromatographie wird Kieselgel der Fa. ICN Biomedicals (Korngröße 0.063–0.20 mm) verwendet.

3,5-Bis(benzyloxy)benzylchlorid (**3b**):

Die Lösung von 3,5-Bis(benzyloxy)benzylalkohol¹¹ (**3a**; 32.0 g, 0.10 mol) in wasserfreiem Toluol (600 mL) wird auf -15°C gekühlt und mit wasserfreiem Pyridin (8.70 g, 0.11 mol) versetzt. Danach tropft man unter Rühren innerhalb von 15 min die Lösung von SOCl_2 (11.9 g, 0.11 mol) in wasserfreiem Toluol (20 mL) zu, läßt die erhaltene Suspension auf $+20^\circ\text{C}$ kommen und erhitzt sie 30 min unter Rückfluß (SO_2 -Entwicklung). Nach dem Erkalten wird abgesaugt, aus dem Filtrat das Solvens i. Vak. abgezogen, der ölige Rückstand in CHCl_3 (200 mL) aufgenommen, über eine kurze Kieselgel-Säule (ca. 100 g) filtiert und mit CHCl_3 (ca. 100 mL) nachgewaschen. Nach Abziehen des CHCl_3 i. Vak. wird aus Petroläther ($35\text{--}60^\circ\text{C}$) umkristallisiert; Ausbeute: 32.2 (95%) **3b**; farblose Nadeln, mp $72\text{--}73^\circ\text{C}$.

3,5-Bis(benzyloxy)stilben (**4**):

Das Gemisch aus **3b** (25.4 g, 75.2 mmol) und $(\text{EtO})_3\text{P}$ (12.5 g, 75.0 mmol) wird unter Rühren auf $+200^\circ\text{C}$ (Außentemperatur) erhitzt, bis die Entwicklung von Ethylchlorid beendet ist (ca. 1–2 h). Nach Abkühlen nimmt man den Rückstand in wasserfreiem DMF (150 mL) auf, kühlt auf 0°C , gibt unter Rühren erst NaOMe (8.10 g, 0.15 mol), dann Benzaldehyd (frisch destilliert, 7.95 g, 75.0 mmol) zu und erhitzt anschließend 30 min auf $+80^\circ\text{C}$. Nach Abkühlen auf 20°C versetzt man unter Rühren mit H_2O (600 mL), saugt das ausgefallene Produkt ab und kristallisiert aus EtOH um; Ausbeute: 24.3 g (83%); farblose Nadeln, mp $110\text{--}111^\circ\text{C}$.

5-Phenethylresorcin (**5a**):

Die Lösung des Stilbens **4** (24.0 g, 61.2 mmol) in EtOAc (400 mL) wird mit Pd-C (5%, 2.00 g) versetzt und bei $+20^\circ\text{C}$ bei einem H_2 -Überdruck von ca. 5 bar hydriert. Nach 3 h ist die H_2 -Aufnahme beendet. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Solvens i. Vak., nimmt in Et_2O (ca. 100 mL) auf und filtriert über eine kurze SiO_2 -Säule (ca. 100 g). Man wäscht mit Et_2O nach und destilliert das Solvens i. Vak. ab; Ausbeute: 12.8 g (98%) **5a**, farbloses, DC-einheitliches Öl, die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in Lit.⁴ überein.

1,3-Bis(methoxymethoxy)-5-phenethylbenzol (**5c**):

Die Lösung des Resorcins **5a** (10.0 g, 46.7 mmol) in wasserfreiem DMF (20 mL) wird bei $+20^\circ\text{C}$ innerhalb von 30 min zu einer intensiv gerührten Suspension von NaH (60%, 4.00 g, 100 mmol) in wasserfreiem DMF (100 mL) zugegeben. Nach Beendigung der H_2 -Entwicklung wird Chlormethylmethylether (10.4 mL \pm 12.0 g, 150 mmol) auf einmal zugesetzt. Man rührt 1 h bei $+20^\circ\text{C}$, zerstört das überschüssige NaH durch Zugabe von MeOH (ca. 10 mL) und versetzt mit H_2O (200 mL). Man extrahiert dreimal mit CH_2Cl_2 (je 50 mL) und schüttelt die vereinigten CH_2Cl_2 -Phasen mit aq. KOH (5%, 2×50 mL) und H_2O (je 50 mL). Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4), das Solvens i. Vak. abgezogen

und der Rückstand durch Chromatographie über Al_2O_3 (neutral, CH_2Cl_2 als Eluens) gereinigt. Aus dem Eluat erhält man nach Abziehen des Solvens i. Vak. das Produkt **5c** als gelbliches, DC-einheitliches Öl, Ausbeute: 11.0 g (78 %).

1,3-Dimethoxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-5-phenethylbenzol (6a):

Die Lösung von 1,3-Dimethoxy-5-(2-phenylethyl)benzol⁴ (**5b**; 3.00 g, 12.4 mmol) in wasserfreiem THF (20 mL) wird unter N_2 -Atmosphäre und Feuchtigkeitsausschluß mit BuLi (1.6 M Lösung in Hexan, 8.50 mL \pm 13.6 mmol) versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Danach setzt man 1-Brom-3-methyl-2-buten¹² (1.85 g, 12.4 mmol) zu und erhitzt weitere 12 h unter Rückfluß. Nach dem Erkalten hydrolysiert man durch Zugabe von Eiswasser (50 mL), extrahiert mit Et_2O (4×30 mL) und trocknet die vereinigten organischen Phasen (MgSO_4). Das nach Abziehen des Solvens i. Vak. erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie über SiO_2 (Eluens Petrolether (35–60°C)/ CH_2Cl_2 , 7:5) gereinigt. Aus dem Eluat erhält man nach Abziehen der Solventien i. Vak. **6a** als DC-einheitliches, farbloses Öl; Ausbeute: 3.00 g (78 %).

1,3-Bis(methoxymethoxy)-2-(3-methyl-2-butenyl)-5-phenethylbenzol (6b):

Die Verbindung **5c** (3.00 g, 9.93 mmol) wird wie voranstehend in wasserfreiem THF (20 mL) mittels BuLi (1.6 M Lösung in Hexan, 6.94 mL \pm 10.1 mmol) metalliert und durch 1-Brom-3-methyl-2-buten (1.48 g, 3.93 mmol) alkyliert. Nach Aufarbeitung wie voranstehend und Reinigung durch Chromatographie an neutralem Al_2O_3 (Eluens wie bei **6a**) erhält man **6b** als DC-einheitliches, farbloses Öl. Ausbeute: 2.97 g (81 %).

1,3-Bis(methoxymethoxy)-2-geranyl-5-phenethylbenzol (6c):

Verbindung **5c** (2.00 g, 6.62 mmol) wird (wie voranstehend für **6a**, **6b**) in wasserfreiem THF (20 mL) mittels BuLi (1.6 M Lösung in Hexan, 4.50 mL \pm 7.20 mmol) metalliert und durch Geranylbromid¹³ (1.44 g, 6.62 mmol) alkyliert. Nach Aufarbeitung wie voranstehend wird das Rohprodukt durch Chromatographie an neutralem Al_2O_3 (Eluens CH_2Cl_2) gereinigt; Ausbeute: 2.00 g (71 %) **6c**, DC-einheitliches, farbloses Öl.

Tabelle. Hergestellte Verbindungen 1, 3–14

Produkt	Summenformel ^a	IR (KBr) ^b ν (cm^{-1})	¹ H-NMR (CDCl_3/TMS) ^c , δ , J (Hz)
1a	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (282.4)	3430 (OH), 1625 (C=C), 1165 (C–O), 1055 (C–O)	1.73, 1.79 (s, 3H), 2.80 (s, 4H), 3.40 (br s, 2H), 5.28 (m, 1H), 6.25, 7.23 (m, 7H)
1b	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (350.5)	3440 (OH), 1635 (C=C), 1170 (C–O), 1050 (C–O)	1.58–2.05 (m, 13H), 2.83 (br s, 4H), 3.42 (br s, 2H), 5.37 (m, 2H), 6.24, 7.20 (m, 7H)
1c	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (326.4)	3410 (OH), 1730 (C=O), 1660 (C=C)	1.69, 1.77 (s, 3H), 2.86–3.20 (m, 4H), 3.38 (d, 2H, $J = 6.8$), 5.11 (t, 1H, $J = 5.8$), 6.25 (s, 1H), 7.15–7.29 (m, 5H), 11.32, 11.79 (s, 1H)
1d	$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (394.5)	3345 (OH), 1700 (C=O), 1650 (C=C)	1.51 (s, 3H), 1.61, 1.70 (s, 6H), 1.89–2.05 (m, 4H), 3.30 (d, 2H, $J = 6.6$), 4.99–5.10 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.08–7.20 (m, 5H), 11.89 (s, 2H)
1e	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (368.5)	1735 (C=O), 1660 (C=C)	1.68, 1.74 (s, 3H), 2.81–3.20 (m, 4H), 3.30 (d, 2H, $J = 6.8$), 3.79, 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.19 (t, 1H, $J = 4.4$), 6.51 (s, 1H), 7.03–7.28 (m, 5H)
3b	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClO}_2$ (338.8)	1165 (C–O), 1050 (C–O), 710 (C–Cl)	4.46 (s, 2H), 4.99 (s, 4H), 6.55 (d, 1H, $J = 2.2$), 6.62 (d, 2H, $J = 2.2$), 7.27–7.42 (m, 10H)
4	$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (392.5)	1600 (C=C), 1165 (C–O), 1060 (C–O)	5.03 (s, 4H), 6.54 (d, 1H, $J = 3.0$), 6.76 (d, 2H, $J = 2.2$), 7.02 (d, 2H, $J = 7.8$), 7.28–7.49 (m, 15H)
5c	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (302.4)	1155 (C–O), 1090 (C–O), 1040 (C–O)	2.87 (s, 4H), 3.45 (s, 6H), 5.11 (s, 4H), 6.54–7.26 (m, 8H)
6a	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (310.4)	1180 (C–O), 1125 (C–O)	1.64, 1.75 (br s, 3H), 2.89 (s, 4H), 3.15 (d, 2H, $J = 5.3$), 3.77 (s, 6H), 5.18 (m, 1H), 6.35, 7.26 (m, 7H)
6b	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (370.5)	1615 (C=C), 1160 (C–O), 1055 (C–O)	1.65, 1.77 (br s, 3H), 2.68 (s, 4H), 3.45 (br s, 8H), 5.13 (s, 5H), 6.59, 7.20 (m, 7H)
6c	$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_4$ (438.6)	1610 (C=C), 1160 (C–O), 1050 (C–O)	1.54–1.97 (m, 13H), 2.86 (s, 4H), 3.33, 3.45 (br s, 8H), 5.13 (s, 6H), 6.59, 7.28 (m, 7H)
7	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (282.4)	3360 (OH), 1170 (C–O)	1.32 (s, 6H), 1.79, 2.62 (t, 2H, $J = 7.0$), 2.82 (br s, 4H), 6.25, 7.24 (m, 7H)
8	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (296.4)	3340 (OH), 1180 (C–O)	1.72, 1.79 (s, 3H), 2.84 (s, 4H), 3.42 (d, 2H, $J = 5.3$), 3.72 (s, 3H), 5.40 (m, 1H), 6.25, 7.22 (m, 7H)
9	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (280.3)	1775 (C=O), 1735 (C=O), 1055 (C–O)	1.36 (t, 3H, $J = 7.2$), 2.25, 2.27 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.35 (q, 2H, $J = 7.2$), 6.61 (d, 1H, $J = 2.1$), 6.68 (d, 1H, $J = 1.5$)
10a	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrO}_6$ (359.2)	1780 (C=O), 1725 (C=O), 1020 (C–O)	1.40 (t, 3H, $J = 7.0$), 2.28 (s, 6H), 4.40 (q, 2H, $J = 7.0$), 4.64 (s, 2H), 7.05 (m, 2H)
10b	$\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{BrO}_6\text{P}$ (630.9)	1780 (C=O), 1710 (C=O), 1035 (C–O)	1.15 (t, 3H, $J = 7.0$), 2.19, 2.35 (s, 3H), 3.95 (q, 2H, $J = 7.0$), 5.60, 5.77 (s, 1H), 7.04–7.94 (m, 17H)
11	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (270.3)	3350 (OH), 1705 (C=O), 1650 (C=C)	3.85, 3.91 (s, 3H; Verhältnis 1:6, E/Z-Gemisch), 6.32 (d, 1H, $J = 2.4$), 6.57 (d, 1H, $J = 2.2$), 7.24–7.63 (m, 7H), 9.99, 11.22 (s, 1H)
12	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (272.3)	3370 (OH), 1700 (C=O)	2.98 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 6.15 (br s, 1H), 6.23, 6.32 (d, 1H, $J = 2.5$), 7.16–7.31 (m, 5H), 11.85 (br s, 1H)
13	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (340.4)	3325 (OH), 1725 (C=O), 1650 (C=C)	1.70, 1.77 (s, 3H), 2.79–3.25 (m, 4H), 3.37 (d, 2H, $J = 6.4$), 3.95 (s, 3H), 5.06 (t, 1H, $J = 4.6$), 6.63 (s, 1H), 7.18–7.35 (m, 5H), 11.44, 11.77 (s, 1H)
14	$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (408.5)	3440 (OH), 1720 (C=O)	1.29, 1.61, 1.68 (s, 3H), 1.97, 2.09 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 3.29 (d, 2H, $J = 6.6$), 3.94 (s, 3H), 5.04–5.14 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.53 (br s, 1H), 11.70 (s, 1H)

^a Die Mikroanalysen der erhaltenen Produkte stimmen mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C \pm 0.3, H \pm 0.3. Die Massenspektren (aufgenommen mit dem Gerät MAT 311, Fa. Varian Associates) der erhaltenen Produkte zeigen korrekte Molmassen, auf ihre vollständige Wiedergabe wird verzichtet.

^b IR-Spektren: Gerät Acculab 8 (Fa. Beckman).

^c ¹H-NMR-Spektren: Geräte WH 90 und AM 400 (Fa. Bruker).

5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-phenethylchroman (7):

Zu der auf -78°C gekühlten Lösung von **6a** (0.50 g, 1.60 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (30 mL) wird die Lösung von BBr_3 (2.00 g, 8.00 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (10 mL) unter Rühren langsam zugetropft. Nach 1 h wird die dunkle Lösung auf $+20^{\circ}\text{C}$ gebracht und durch Zugabe von H_2O (20 mL) hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Et_2O (je 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4). Nach Abziehen der Solventien i. Vak. erhält man **7** als DC-einheitliches, farbloses Öl; Ausbeute: 0.45 g (100%); die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in Lit.⁴ überein.

3-Methoxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-5-phenethylphenol (8)¹⁴:

Zu der auf $+65^{\circ}\text{C}$ erwärmten Suspension von NaH (60%, 0.20 g, 5.00 mmol) in wasserfreiem Xylol (20 mL) und wasserfreiem HMPA (1 mL) wird wasserfreies *N*-Methylanilin (0.53 g, 5.00 mmol) zugegeben und 15 min gerührt. Man tropft **6a** (1.50 g, 4.80 mmol) zu, erhöht die Temperatur auf $+120^{\circ}\text{C}$ und rührt weitere 12 h. Nach dem Erkalten wird auf H_2O (50 mL) gegossen und durch Zugabe von 3% HCl angesäuert, die wäßrige Phase wird mit Et_2O (2×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 3% aq KOH (3×30 mL) extrahiert, die vereinigten alkalischen Extrakte werden durch Zugabe von 2N HCl angesäuert. Man extrahiert mit Et_2O , trocknet über MgSO_4 , zieht das Solvens i. Vak. ab und erhält **8** als farbloses, DC-einheitliches Öl; Ausbeute: 1.14 g (81%).

2-(3-Methyl-2-butenyl)-5-phenethylresorcin (1a):

Verbindung **6b** (1.50 g, 4.05 mmol) wird in 3% ethanolischer HCl (50 mL) gelöst und 12 h bei $+20^{\circ}\text{C}$ gerührt. Man versetzt mit H_2O (100 mL) und extrahiert mit CH_2Cl_2 (3×50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O neutral gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach Abziehen des Solvens i. Vak. hinterbleibt **1a** als (praktisch DC-einheitliches) Öl, das aus Cyclohexan kristallisiert; Ausbeute: 1.05 g (90%), farblose Nadeln, mp $79-80^{\circ}\text{C}$ (Lit.⁶ mp $80-81^{\circ}\text{C}$); die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in Lit.^{5,6} überein.

2-Geranyl-5-phenethylresorcin (1b):

Verbindung **6c** (1.50 g, 3.40 mmol) wird (wie voranstehend bei **1a**) mit 3% ethanolischer HCl (100 mL) umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält **1b** als DC-einheitliches, farbloses Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann; Ausbeute: 1.18 g (100%); seine spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in Lit.¹⁵ überein.

2,4-Diacetoxy-6-methylbenzoesäureethylester (9):

Die Lösung von Orsellinsäureethylester¹⁶ (20.0 g, 0.10 mol) in Ac_2O (150 mL) und wasserfreiem Pyridin (5 mL) wird 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man unter intensivem Rühren in Eiswasser (400 mL) und extrahiert mit CH_2Cl_2 (4×100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigtem aq NaHCO_3 gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach Abziehen des Solvens i. Vak. verbleibt ein gelbliches Öl, das nach 12 h Belassen bei 0°C vollständig durchkristallisiert; es wird aus Toluol umkristallisiert, Ausbeute: 26.3 g (94%) **9**, farblose Kristalle, mp $42-44^{\circ}\text{C}$.

3,5-Diacetoxy-2-ethoxycarbonylbenzylbromid (10a):

Die siedende Lösung der Verbindung **9** (24.0 g, 85.6 mmol) in wasserfreiem CCl_4 (400 mL) wird unter N_2 -Atmosphäre mit einer 300 Watt-Tageslichtlampe bestrahlt. Dazu tropft man unter intensivem Rühren innerhalb von 1 h eine Lösung von Br_2 (13.2 g \approx 4.24 mL, 82.6 mmol) in CCl_4 (100 mL). Nach beendeter Brom-Zugabe wird die gelbliche Lösung 1 h bei $+20^{\circ}\text{C}$ gerührt, zweimal mit Eiswasser (je 200 mL) und einmal mit gesättigtem aq NaHCO_3 (200 mL) gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (MgSO_4) und das Solvens i. Vak. abgezogen. Das zurückbleibende Öl kristallisiert aus wenig MeOH; Ausbeute: 22.4 g (76%) **10a**; farblose Kristalle, mp $64-65^{\circ}\text{C}$.

(3,5-Diacetoxy-2-ethoxycarbonylbenzyl)triphenylphosphoniumbromid (10b):

Die Lösung des Benzylbromids **10a** (20.0 g, 55.6 mmol) und Ph_3P (17.5 g, 66.8 mmol) in wasserfreiem Toluol (160 mL) wird 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das sich zunächst ölig abscheidende Phosphoniumsalz kristallisiert beim Erkalten auf $+20^{\circ}\text{C}$, es wird abgesaugt und mit Petrolether ($35-60^{\circ}\text{C}$) gewaschen; Ausbeute: 27.6 g (80%), mp $165-167^{\circ}\text{C}$.

3,5-Dihydroxystilben-2-carbonsäuremethylester (11):

Zur Lösung von NaOMe (bereitet durch Auflösen von Na (1.75 g, 76.0 mmol) in wasserfreiem MeOH (200 mL) unter N_2 -Atmosphäre) fügt man das Phosphoniumsalz **10b** (25.0 g, 41.0 mmol) und rührt 30 min bei $+20^{\circ}\text{C}$. Zu der gelben Ylid-Lösung tropft man unter Rühren die Lösung von Benzaldehyd (frisch destilliert, 4.35 g, 41.0 mmol) in MeOH (10 mL) und erhitzt 12 h unter Rückfluß. Danach wird das Solvens i. Vak. abdestilliert, der gelbbraune Rückstand in H_2O (250 mL) aufgenommen und mit 2N HCl (150 mL) angesäuert. Man extrahiert mit CHCl_3 (4×200 mL), trocknet die vereinigten organischen Phasen (MgSO_4), zieht das Solvens i. Vak. ab und reinigt durch Chromatographie an SiO_2 (Eluens CH_2Cl_2). Das eluierte Produkt wird aus Toluol umkristallisiert; Ausbeute: 7.52 g (77%) **11**, farblose Nadeln, mp $157-158^{\circ}\text{C}$ (*E/Z*-Gemisch, siehe Tab.).

2,4-Dihydroxy-6-phenethylbenzoesäuremethylester (12):

Eine Lösung des Stilbenesters **11** (6.00 g, 22.2 mmol) in MeOH (240 mL) wird mit Pd-C (5%, 1.60 g) versetzt und bei $+20^{\circ}\text{C}$ bei einem H_2 -Überdruck von 5 bar hydriert. Nach 5 h ist die H_2 -Aufnahme beendet, man entfernt den Katalysator durch Schnellfiltration über SiO_2 und zieht aus dem Filtrat das Solvens i. Vak. ab. Der Rückstand wird aus Petrolether ($35-60^{\circ}\text{C}$)/Toluol (1:1) umkristallisiert; Ausbeute: 5.70 g (96%) **12**, farblose Kristalle, mp $96-97^{\circ}\text{C}$.

2,4-Dihydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-6-phenethylbenzoesäuremethylester (13):

Zur Lösung des Esters **12** (4.50 g, 16.5 mmol) in wasserfreiem Dioxan (200 mL) gibt man 2-Methyl-3-buten-2-ol (1.50 \pm 1.80 mL, 17.4 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.50 mL), danach rührt man 48 h bei $+20^{\circ}\text{C}$. Die schwach gelbe Lösung wird mit Et_2O (500 mL) verdünnt und mit H_2O (2×300 mL) gewaschen, die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und die Solventien werden i. Vak. abgezogen. Das zurückbleibende gelbe Öl wird in Et_2O aufgenommen und durch zweimalige Chromatographie (SiO_2 , Eluens Et_2O ; neutrales Al_2O_3 , Eluens CH_2Cl_2) gereinigt. Das eluierte Produkt wird aus Cyclohexan umkristallisiert; Ausbeute: 3.30 g (59%) **13**, gelbliche Kristalle, mp $74-75^{\circ}\text{C}$.

2,4-Dihydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-6-phenethylbenzoesäure (1c):

Die Lösung von Ester **13** (2.50 g, 7.30 mmol) und KOH (4.50 g, 80.2 mmol) in MeOH (200 mL) wird 5 h unter Rückfluß erhitzt, dabei scheidet sich ein farbloser Niederschlag (K-Salz von **1c**) ab. Die Suspension wird noch 12 h bei $+20^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann das Solvens i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird unter gelindem Erwärmen in H_2O (500 mL) gelöst. Man stellt durch Zugabe von konz. HCl auf pH 1 und extrahiert mit Et_2O (3×200 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), das Solvens wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Ausbeute: 2.20 g (92%) **1c**, farblose Kristalle, mp $144-145^{\circ}\text{C}$; die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in Lit.⁵ überein.

Zur Charakterisierung von **1c** gemäß Lit.⁵ wird der Ester **13** mittels Diazomethan in Et_2O ¹⁷ zu 2,4-Dimethoxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-6-(2-phenylethyl)benzoesäuremethylester (**1e**) methyliert; Ausbeute quantitativ, mp $170-171^{\circ}\text{C}$ (Et_2O). Die spektroskopischen Daten von **1e** stimmen mit den Angaben in Lit.⁵ überein.

2,4-Dihydroxy-3-geranyl-6-phenethylbenzoesäuremethylester (14):

Der Ester **12** (1.20 g, 4.40 mmol) wird (wie voranstehend bei **13**) mit Geraniol (0.68 g, 4.40 mmol) in wasserfreiem Dioxan (60 mL) in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.20 mL) umgesetzt. Das Rohprodukt

wird durch Chromatographie an SiO_2 (Eluens CH_2Cl_2) gereinigt; Ausbeute: 1.12 g (62%) **14**, DC-einheitliches gelbes Öl.

2,4-Dihydroxy-3-geranyl-6-phenethylbenzoesäure (1d):

Der Ester **14** (1.00 g, 2.45 mmol) wird (wie voranstehend bei **1c**) mit KOH (1.40 g, 2.50 mmol) in MeOH (75 mL) verseift. Analoge Aufarbeitung ergibt 0.90 g (95%) **1d** als DC-einheitliches gelbes Öl; die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in Lit.⁴ überein.

Received: 14 August 1990

- (1) Zinsmeister, H.D.; Mues, R. *GIT Fachz. Lab.* **1987**, 31, 499.
- (2) Becker, H.; Wurzel, G. *Pharm. Unserer Zeit* **1987**, 16, 152.
- (3) Asakawa, Y. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1982**, 42, 1.
- (4) Mitscher, L.A.; Park, Y.H.; Al-Shamma, A.; Hudson, P.B.; Haas, T. *Phytochemistry* **1981**, 20, 781.
- (5) Asakawa, Y.; Kusube, E.; Takemoto, T.; Suire, C. *Phytochemistry* **1978**, 17, 2115.
- (6) Zur Isolierung von **1a** aus Höheren Pflanzen siehe Mitscher, L.A.; Raghav Rao, G.S.; Khanna, I.; Veysoglu, T.; Drake, S. *Phytochemistry* **1983**, 22, 573.
- (7) Über einen Versuch zur Synthese von **1a** wird in Lit.⁴ berichtet.
- (8) Eine Zusammenfassung der bisherigen Synthesen von Moos-Inhaltsstoffen findet sich in Zinsmeister, H.D.; Becker, H.; Eicher, Th. *Angew. Chem.* **1991**, im Druck.
- (9) Wir danken der BASF Ludwigshafen (Landwirtschaftliche Versuchsstation Limburgerhof, Dir. Dr. H. Mangold) für die großzügige Unterstützung dieser Arbeiten.
- (10) Eicher, Th.; Tiefensee, K.; Pick, R. *Synthesis*, **1988**, 525.
- (11) Reimann, E. *Chem. Ber.* **1969**, 102, 2881.
- (12) Tietze, L-F.; Eicher, Th. *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1981, p. 42.
- (13) Roedig, A.; Kiepert, K. *Chem. Ber.* **1955**, 88, 733.
- (14) Loubinoux, B.; Coudert, G.; Guillaumet, G. *Synthesis*, **1980**, 638.
- (15) Asakawa, Y.; Toyota, M.; Takemoto, T. *Phytochemistry*, **1978**, 17, 2005.
- (16) Sonn, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1928**, 61, 926.
- (17) In Anlehnung an Gattermann/Wieland, *Die Praxis des organischen Chemikers*, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York, 1982, p. 632.