

Synthese von Bryophyten-Inhaltsstoffen 3. Neue Synthesen der Perrottetine E, F und G

Theophil Eicher,* Madeleine Walter

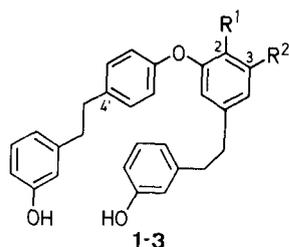
Fachbereich 11 Organische Chemie, Universität des Saarlandes, D-6600 Saarbrücken 11, Germany

Herrn Prof. Dr. Siegfried Hünig zum 70. Geburtstag gewidmet

Synthesis of Bryophyte Components 3. New Syntheses of Perrottetines E, F and G

Efficient and expeditious syntheses of the Perrottetines E, F and G (4',5-bis(*m*-hydroxyphenethyl)diphenyl ether derivatives) are developed, which give rise to these biologically active linear bis(bibenzyl) derivatives on a preparative scale.

Die Perrottetine E, F und G (**1–3**) gehören zu der – bislang nur in Moosen aufgefundenen – Naturstoffklasse der Bisbibenzyl-Derivate^{1–3}. Sie stellen 4',5-(*m*-hydroxyphenethyl)-substituierte Diphenylether mit unterschiedlichem Substitutionsmuster in 2,3-Position dar, zeigen Cytotoxicität und sind als potentielle Biogenese-Vorläufer der – ebenfalls biologisch hochaktiven – cyclischen Bisbibenzyle vom Marchantin-, Riccardin- und Plagiochin-Typ von Interesse³. Die bisher in der Literatur beschriebenen Synthesen der Perrottetine (E⁴, F⁵, G⁵) erweisen sich als präparativ unergiebig.



Perrottetin	Nr	R ¹	R ²
E	1	OH	H
F	2	OH	OH
G	3	OMe	OH

Wir berichten nachstehend über effiziente Synthesen⁶ der Perrottetine **1–3**, die deren Gewinnung im präparativen Maßstab erlauben und damit ein breites biologisches Screening⁷ ermöglichen.

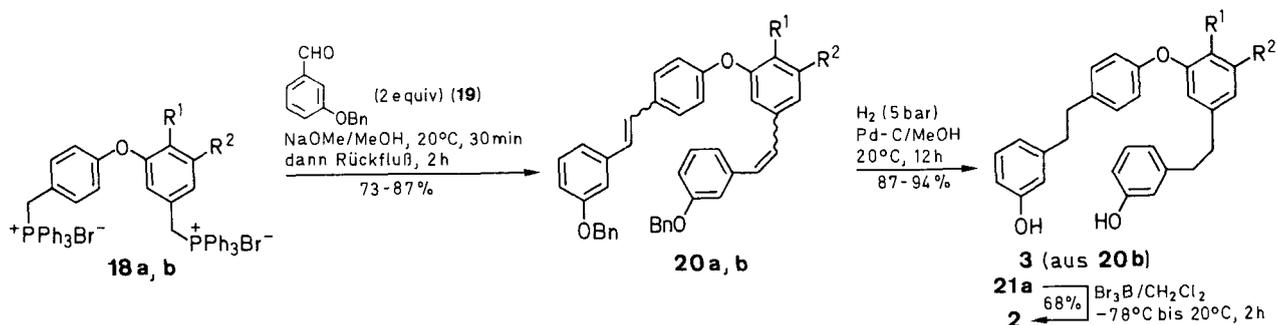
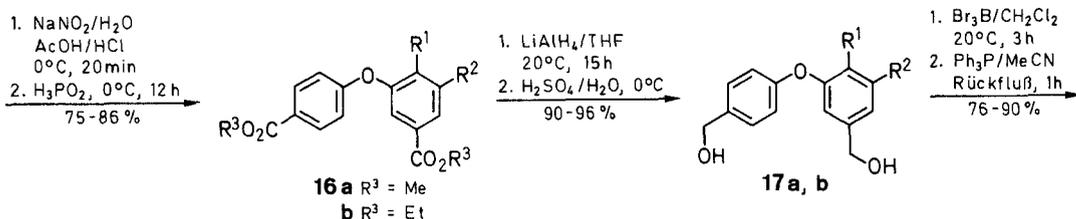
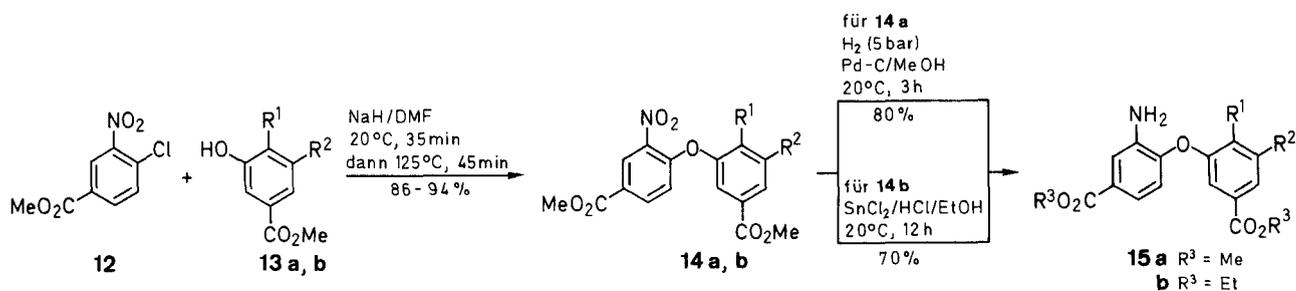
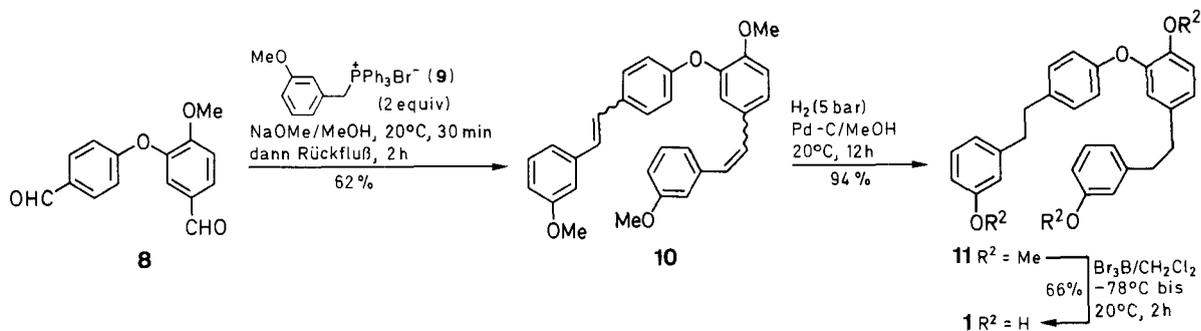
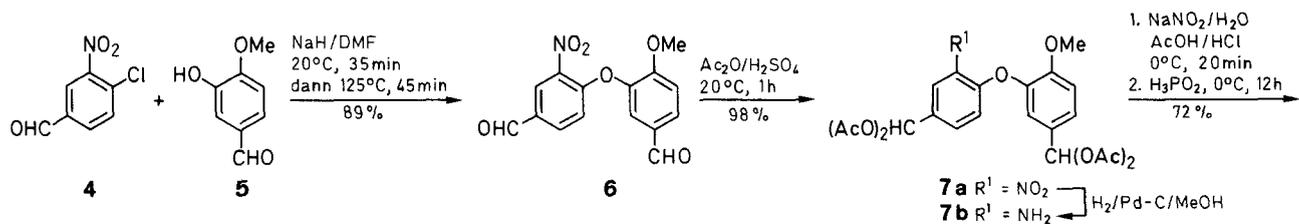
In der von uns verfolgten Synthese-Strategie werden zunächst Diphenylether-4',5-dialdehyde oder -bisbenzylphosphoniumsalze aufgebaut, die das Perrottetin – 2,3-Substitutionsmuster (in geschützter Form) aufweisen und die dann durch doppelte Wittig-Reaktion, gefolgt von Hydrierung und Deblockierung, das Phenethyl-System

der Perrottetine ergeben. Für die Synthese der Diphenylether-Bausteine erweisen sich S_NAr-Reaktionen von Phenolaten (generiert *in situ* mittels Natriumhydrid in *N,N*-Dimethylformamid⁸) mit 4-Aldehyd- oder 4-Carbonsäureester-substituierten 2-Nitro-1-chlorarenen der früher^{4,5} eingesetzten Ullmann-Methodik – trotz zusätzlich erforderlicher Reduktions-/Desaminierungs-Schritte – durchweg als präparativ überlegen.

Zur Synthese von Perrottetin E (**1**) verknüpft man 4-Chlor-3-nitrobenzaldehyd (**4**) nach S_NAr mit 3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (**5**) zum Nitrodialdehyd **6**, in dem nach Schutz der Formyl-Funktionen via Bisacetal **7** die NO₂-Gruppe durch katalytische Hydrierung und nachfolgende Diazotierung/Desaminierung in Hypophosphorigsäure gegen Wasserstoff ausgetauscht wird (**6** → **8**). Doppelte Carbonyl-Olefinierung des Dialdehyds **8** mit (3-Methoxybenzyl)triphenylphosphoniumbromid (**9**)/Natriummethylat/Methanol liefert das Bisstilbon **10** (als *E/Z*-Gemisch), das durch katalytische Hydrierung (zu **11**) und Demethylierung mittels Bortribromid in Perrottetin E (**1**) übergeführt wird.

Die Synthese von Perrottetin F (**2**) geht von dem Diphenylether-4',5-dicarbonsäuredimethylester **14a**⁹ aus, der aus 4-Chlor-3-nitrobenzoesäuremethylester (**12**) und 3-Hydroxy-4,5-dimethoxybenzoesäuremethylester (**13a**) via S_NAr erhalten wird. Reduktion von **14a** mittels Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle liefert das Amin **15a**, dessen reduktive Desaminierung (Natriumnitrit/phosphinic acid) den Dicarbonester **16a**. Dieser wird durch Lithiumaluminiumhydrid zum Biscarbinol **17a** reduziert und durch Phosphortribromid, gefolgt von Triphenylphosphan, zum Bisbenzylphosphoniumsalz **18a** abgewandelt. Doppelte Wittig-Reaktion von **18a** mit 3-Benzoyloxybenzaldehyd (**19**)/Natriummethylat/Methanol führt zum Bisstilben **20a** (als *E/Z*-Gemisch), das mit Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle unter Hydrierung der Doppelbindung und Debenzylierung das Dimethylperrottetin F (**21a**) und nach Deblockierung mittels Bortribromid Perrottetin F (**2**) liefert.

Die Synthese von Perrottetin G (**3**) gelingt ausgehend von dem aus **12** und 5-Benzoyloxy-3-hydroxy-4-methoxybenzoesäuremethylester (**13b**)¹⁰ gut zugänglichen Diphenyl-



13-21	R ¹	R ²
a	OMe	OMe
b	OMe	OBn

ether-4',5-dicarbonsäureester **14b** in einer zur Synthese des Perrottetins F analogen Reaktions-Sequenz. Die Reduktion **14b** \rightarrow **15b** wird mittels Zinn(II)chlorid in Ethanol/Salzsäure durchgeführt, um den Erhalt der Benzylgruppe zu gewährleisten; die dabei eintretende Um-

esterung (Me-Ester \rightarrow Et-Ester) ist für die weiteren Transformationen – reduktive Desaminierung von **15b** zu **16b**, Reduktion von **16b** mit Lithiumaluminiumhydrid, Überführung von **17b** ins Bisbenzylphosphoniumsalz **18b** durch Phosphortribromid und Triphenylphosphan – oh-

Tabelle. Hergestellte Verbindungen 1–3, 6–8, 10, 11, 14–18, 20, 21

Produkt	Summenformel ^a	IR (KBr) ^b ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃)/TMS ^c , δ , J (Hz)
1	C ₂₈ H ₂₆ O ₄ (426.5)	3385 (OH)	2.74 (s, 4H), 2.83–2.86 (m, 4H), 5.83, 6.40, 6.48 (brs, 1H), 6.57–6.66 (m, 6H), 6.71 (d, 1H, $J = 7.6$), 6.81–6.84 (m, 3H), 6.92 (d, 1H, $J = 8.1$), 7.04–7.10 (m, 4H)
2	C ₂₈ H ₂₆ O ₅ (440.4)	3360 (OH)	2.67–2.75, 2.83–2.88 (m, 4H), 6.19–6.73 (m, 10H), 6.99–7.17 (m, 4H), 9.10, 9.16, 9.18 (s, 1H) ^d
3	C ₂₉ H ₂₈ O ₅ (472.5)	3370 (OH)	2.71–2.74 (m, 4H), 2.84 (s, 4H), 5.60, 5.95 (s, 1H), 6.23 (d, 1H, $J = 2.0$), 6.58–6.83 (m, 9H), 7.05–7.12 (m, 4H)
6	C ₁₅ H ₁₁ NO ₆ (301.3)	1700 (C=O) 1535, 1300, (NO ₂)	3.88 (s, 3H), 6.92, 7.19 (d, 1H, $J = 8.5$), 7.72 (d, 1H, $J = 1.8$), 7.85 (dd, 1H, $J_1 = 10.5$), 7.98 (dd, 1H, $J_1 = 10.8$, $J_2 = 2.1$), 8.49 (d, 1H, $J = 1.8$), 9.90, 9.98 (s, 1H)
7	C ₂₃ H ₂₃ HO ₁₂ (505.3)	1770 (C=O) 1545, 1380 (NO ₂)	2.12, 2.14 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 6.80, 7.04 (d, 1H, $J = 8.5$), 7.31 (d, 1H, $J = 2.1$), 7.40, 7.52 (dd, 1H, $J_1 = 2.2$, $J_2 = 8.5$), 7.61, 7.64 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J = 2.2$)
8	C ₁₅ H ₁₂ O ₄ (256.3)	1700 (C=O)	7.00 (d, 2H, $J = 8.7$), 7.17 (d, 1H, $J = 8.4$), 7.70 (dd, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 1.8$), 7.84 (d, 2H, $J = 8.7$), 9.88, 9.92 (s, 1H)
10	C ₃₁ H ₂₈ O ₄ (465.2)	1600 (C=C) 1170, 1050 (C–O)	3.45–3.80 (m, 9H), 6.42–7.30 (m, 19H)
11	C ₃₁ H ₃₂ O ₄ (468.6)	1160, 1055 (C–O)	2.80, 2.86 (s, 4H), 3.71, 3.72, 3.77 (s, 3H), 6.65 (m, 11H), 7.05–7.16 (m, 4H)
14a	C ₁₈ H ₁₇ NO ₉ (391.3)	1725 (C=O) 1545, 1340 (NO ₂)	3.86, 3.90 (s, 3H), 3.94, 3.97, 3.97 (s, 3H), 7.48, 7.56 (d, 1H, $J = 2.0$), 8.10 (dd, 1H, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 2.1$), 8.62 (d, 1H, $J = 2.1$)
14b	C ₂₄ H ₂₁ NO ₉ (467.4)	1725 (C=O) 1530, 1340 (NO ₂)	3.85, 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.84 (d, 1H, $J = 8.7$), 7.35–7.45 (m, 5H), 7.49, 7.65 (d, 1H, $J = 2.0$), 8.09 (dd, 1H, $J_1 = 6.6$, $J_2 = 2.1$), 8.62 (d, 1H, $J = 2.0$)
15a	C ₁₈ H ₁₉ NO ₇ (361.3)	3430, 3335 (NH ₂) 1705 (C=O)	3.86 (s, 9H), 3.94 (s, 3H), 3.95–4.25 (brs, 2H), 7.33 (dd, 1H, $J_1 = 2.8$, $J_2 = 2.1$), 7.36 (d, 1H, $J = 2.1$), 7.46, 7.51 (d, 1H, $J = 1.9$)
15b	C ₂₆ H ₂₇ NO ₇ (465.4)	3470, 3365 (NH ₂) 1715 (C=O)	1.35 (t, 6H, $J = 7.1$), 3.85 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.32 (q, 4H, $J = 7.1$), 5.18 (s, 2H), 7.32–7.40 (m, 6H), 7.41, 7.45 (s, 1H), 7.51, 7.56 (d, 1H, $J = 2.0$)
16a	C ₁₈ H ₁₈ O ₇ (346.2)	1725 (C=O)	3.84, 3.88 (s, 3H), 3.89, 3.94 (s, 3H), 6.94 (d, 1H, $J = 1.9$), 6.96 (d, 1H, $J = 2.1$), 7.40, 7.49, 7.99 (d, 1H, $J = 1.9$), 8.00 (d, 1H, $J = 2.1$)
16b	C ₂₆ H ₂₆ O ₇ (450.4)	1720 (C=O)	1.36 (t, 6H, $J = 7.1$), 3.84 (s, 3H), 4.35 (q, 4H, $J = 7.1$), 5.19 (s, 2H), 6.93, 6.95 (d, 1H, $J = 1.4$), 7.26–7.47 (m, 6H), 7.59 (dd, 1H, $J_1 = 2.0$, $J_2 = 1.8$), 7.99, 8.02 (s, 1H), $J = 1.6$), 6.88, 7.29 (d, 2H, $J = 8.5$)
17a	C ₁₆ H ₁₈ O ₅ (290.3)	3360 (OH) 1170, 1055 (C–O)	3.64, 3.82 (s, 3H), 4.41, 4.45 (d, 2H, $J = 5.7$), 5.12, 5.17 (t, 1H, $J = 5.7$), 6.53, 6.82 (d, 1H, $J = 1.6$), 6.88, 7.29 (d, 2H, $J = 8.5$)
17b	C ₂₂ H ₂₂ O ₅ (366.4)	3340 (OH) 1170, 1080 (C–O)	3.67 (s, 3H), 4.41, 4.46 (d, 2H, $J = 5.7$), 5.13, 5.19 (t, 1H, $J = 5.7$), 5.15 (s, 2H), 6.57 (d, 1H, $J = 1.6$), 6.68, 6.90 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, $J = 1.6$), 7.28–7.42 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), $J = 1.2$) ^d
18a	C ₅₂ H ₄₆ Br ₂ O ₃ P ₂ (940.6)	1170, 1090 (C–O)	3.46, 3.82 (s, 3H), 5.10, 5.21 (d, 2H, $J = 15.1$), 7.66–7.89 (m, 36H) ^d
18b	C ₅₈ H ₅₀ Br ₂ O ₃ P ₂ (1016.7)	1175, 1090 (C–O)	3.72 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 5.25, 5.45 (d, 2H, $J = 18.0$), 7.20–7.90 (m, 41H)
20a	C ₄₄ H ₃₈ O ₅ (646.5)	1595 (C=C) 1165, 1025 (C–O)	3.60–3.85 (m, 6H), 4.78–5.16 (m, 4H), 6.43–7.48 (m, 28H)
20b	C ₅₀ H ₄₂ O ₅ (722.8)	1595 (C=C) 1165, 1070 (C–O)	3.72–3.80 (m, 3H), 4.71–5.23 (m, 6H), 6.30–7.51 (m, 39H)
21a	C ₃₀ H ₃₀ O ₅ (471.4)	3385 (OH) 1165, 1015 (C–O)	2.74, 2.79 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.23 (brs, 2H), 6.34, 6.46 (d, 1H, $J = 1.8$), 6.54–6.70 (m, 6H), 6.71, 7.01 (d, 1H), $J = 8.6$), 7.04–7.10 (m, 2H)

^a Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C \pm 0.3, H \pm 0.3. Die Massenspektren (aufgenommen mit den Geräten MAT 311 und MAT 90 der Fa. Finnigan MAT) der erhaltenen Produkte zeigen korrekte Molmassen, auf ihre vollständige Wiedergabe wird verzichtet.

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

^c ¹H-NMR-Spektren: Gerät AM 400 (Fa. Bruker).

^d Aufgenommen in DMSO-*d*₆.

ne Belang. Schließlich erfolgt Wittig-Reaktion von **18b** mit dem Aldehyd **19**/Natriummethylat/Methanol zum Bisstilben **20b**, danach Reaktion mit H₂/Pd–C unter Doppelbindungshydrierung und katalytischer Debenzylierung, die direkt zum Perrottetin G (**3**) führt.

Die Syntheseprodukte **1–3** stimmen in allen spektroskopischen Daten mit den Naturstoffen überein. Die Gesamtausbeuten betragen für Perrottetin E 32 % (bezogen auf **5** über 7 Stufen), für Perrottetin F 23 % (bezogen auf **13a** über 8 Stufen) und für Perrottetin G 30 % (bezogen auf **13b** über 7 Stufen).

Die Schmelzpunkte sind mit dem Schmelzpunktapparat der Fa. Gallenkamp bestimmt und nicht korrigiert. Reaktionsabläufe und Produktreinheit werden durch Dünnschichtchromatographie (DC) auf Kieselgelfolie (Kieselgel HF₂₅₄ nach Stahl, Fa. Merck) kontrolliert. Für die Säulenchromatographie wird Kieselgel MN 60 der Fa. Macherey & Nagel (Korngröße 0.063–0.20 mm) verwendet.

2'-Nitrodiphenylether **6**, **14a,b**; allgemeine Arbeitsvorschrift **1**:

Zur Suspension von NaH (0.24 g, 10.0 mmol) in wasserfreiem DMF (10 mL) tropft man unter Rühren innerhalb von 10 min die Lösung der Phenolkomponente (**5**, **13a,b**; 10.0 mmol) in wasserfreiem DMF (10 mL). Man rührt weitere 15 min und tropft dann die Lösung des Nitrochlorarens (**4**, **12**; 10.0 mmol) in wasserfreiem DMF (10 mL) bei +20°C innerhalb von 10 min zu. Die Reaktionslösung wird auf +125°C gebracht und 45 min bei dieser

Temperatur gerührt. Danach wird das Solvens im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in CH_2Cl_2 (50 mL) aufgenommen. Die Lösung wird sukzessive mit 2 N HCl (40 mL), 2 N NaOH (40 mL) und mit H_2O (2×40 mL) ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen (MgSO_4) wird das Solvens im Vakuum abgezogen und der Rückstand wie unten angegeben gereinigt.

Reduktive Desaminierung der 2'-Aminodiphenylether 7b, 15a,b; allgemeine Arbeitsvorschrift 2:

Zur Lösung des Aminodiphenylethers (10.0 mmol) in AcOH (15 mL) und 15 proz. HCl (7.5 mL) tropft man unter Rühren bei 0°C (Innentemperatur) die Lösung von NaNO_2 (0.87 g, 12.5 mmol) in H_2O (5 mL). Nach 20 min setzt man 30 proz. H_3PO_2 (20 mL) von 0°C zu und rührt 12 h bei 0°C. Danach extrahiert man mit Et_2O (2×100 mL), wäscht die vereinigten Etherextrakte mit H_2O (50 mL) und trocknet (MgSO_4). Nach Abdestillation des Solvens wird wie unten angegeben gereinigt.

Bisstilbene 10, 20a,b; allgemeine Arbeitsvorschrift 3:

Zur Lösung von NaOMe (1.62 g, 30.0 mmol) in wasserfreiem MeOH (50 mL) gibt man das Bisphosphoniumsalz **18a,b** (10.0 mmol) respektive das Monophosphoniumsalz **9** (20.0 mmol) und rührt 30 min bei +20°C. Zu der gelben Lösung fügt man unter Rühren den Aldehyd **19** (20.0 mmol) respektive Dialdehyd **8** (10.0 mmol) und erhitzt 2 h unter Rückfluß. Danach wird das Solvens abgezogen, der Rückstand mit H_2O (50 mL) versetzt und mit CH_2Cl_2 (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet (MgSO_4), das Solvens wird im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt wie unten angegeben gereinigt.

Hydrierung der Bisstilbene 10, 20a,b; allgemeine Arbeitsvorschrift 4:

Die Lösung des Bisstilbens (10.0 mmol) in MeOH (200 mL) wird mit Pd-C (5%, 0.5 g) versetzt und bei +20°C bei einem H_2 -Überdruck von 5 bar hydriert. Nach 12 h ist die H_2 -Aufnahme beendet; man filtriert vom Katalysator ab, destilliert das Solvens im Vakuum ab und reinigt wie unten angegeben.

4',5-Diformyl-2-methoxy-2'-nitrodiphenylether (6):

3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (**5**; 30.4 g, 0.20 mmol) und 4-Chlor-3-nitrobenzaldehyd (**4**; 46.4 g, 0.25 mol) werden nach Vorschrift 1 umgesetzt. Reinigung durch Umkristallisation aus *i*-PrOH; Ausbeute: 53.6 g (89%) **6**, gelbe Kristalle, mp 121–122°C.

4',5-Bis(diacetoxymethyl)-2-methoxy-2'-nitrodiphenylether (7a):

Die Diformylverbindung **6** (30.1 g, 0.10 mol) wird in Ac_2O (250 mL) gelöst und mit konz. H_2SO_4 (2.0 mL) versetzt, die Lösung wird 1 h bei +20°C gerührt. Dann wird auf Eis (800 g) gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Eiswasser (100 mL) gewaschen und aus EtOH umkristallisiert; Ausbeute: 49.5 g (98%) **7a**, gelbe Kristalle, mp 120–122°C.

4',5-Diformyl-2-methoxydiphenylether (8):

Die Lösung des Acylals **7a** (25.2 g, 50.0 mmol) in MeOH (300 mL) wird mit Pd-C (5%, 2.50 g) versetzt und bei +20°C bei einem H_2 -Überdruck von 5 bar hydriert. Nach 3 h ist die H_2 -Aufnahme beendet, man filtriert und destilliert das Solvens im Vakuum ab. Das so erhaltene Rohprodukt **7b** [23.5 g, DC-einheitliches Öl, thermisch labil; IR (KBr): $\nu = 3470, 3360 \text{ cm}^{-1}$ (NH_2)] wird ohne weitere Reinigung nach Vorschrift 2 umgesetzt, Reinigung durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens CH_2Cl_2); Ausbeute: 9.22 g (72%) **8**, farblose Kristalle, mp 126–127°C.

2-Methoxy-4',5-bis[2-(*m*-methoxyphenyl)ethenyl]diphenylether (10):

Der Dialdehyd **8** (8.95 g, 35.0 mmol) und (3-Methoxybenzyl)phosphoniumbromid¹¹ **9** (32.5 g, 70.0 mmol) werden nach Vorschrift 3 umgesetzt. Reinigung durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens EtOAc), Ausbeute: 10.3 g (72%) **10**, farbloses, DC-einheitliches Öl.

2-Methoxy-4',5-bis(*m*-methoxyphenethyl)diphenylether (11):

Das Bisstilben **10** (9.00 g, 19.4 mmol) wird in MeOH (400 mL) mit Pd-C (5%, 1.0 g) als Katalysator nach Vorschrift 4 hydriert und aufgearbeitet. Reinigung durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens CH_2Cl_2), Ausbeute: 8.52 g (94%) **11**, farbloses, DC-einheitliches Öl.

2-Hydroxy-4',5-bis(*m*-hydroxyphenethyl)diphenylether (1, Perrottefin E):

Die Lösung der Trimethoxyverbindung **11** (6.36 g, 13.6 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (280 mL) wird bei -78°C unter Rühren mit Br_3B (30.7 g, 0.12 mol) versetzt. Man läßt auf +20°C kommen und rührt 2 h bei dieser Temperatur. Man schüttelt mit verdünnter wäßriger NaHCO_3 -Lösung (2×200 mL), trocknet (Na_2SO_4), destilliert das Solvens im Vakuum ab und reinigt den Rückstand durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens EtOAc), Ausbeute: 3.84 g (66%) **1**, schwach gelbliches, DC-einheitliches Öl; die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in Lit.¹² überein.

2,3-Dimethoxy-2'-nitrodiphenylether-4',5-dicarbon säuredimethylester (14a):

3-Hydroxy-4,5-dimethoxybenzoesäuremethylester⁹ (**13a**; 21.2 g, 0.10 mol) und 4-Chlor-3-nitrobenzoesäuremethylester (**12**; 21.5 g, 0.10 mol) werden nach Vorschrift 1 umgesetzt. Reinigung durch Umkristallisation aus EtOH, Ausbeute: 30.9 g (86%) **14a**, gelbliche Kristalle, mp 136–137°C.

2'-Amino-2,3-dimethoxydiphenylether-4',5-dicarbon säuredimethylester (15a):

Die Lösung des Nitrodiphenylethers **14a** (29.3 g, 75.0 mmol) in MeOH (450 mL) wird mit Pd-C (5%, 3.75 g) versetzt und bei +20°C bei einem H_2 -Überdruck von 5 bar hydriert. Nach 3 h ist die H_2 -Aufnahme beendet. Man filtriert, destilliert das Solvens im Vakuum ab und kristallisiert den Rückstand aus MeOH um; Ausbeute: 21.7 g (80%) **15a**, farblose Kristalle, mp 149–150°C.

2,3-Dimethoxydiphenylether-4',5-dicarbon säuredimethylester (16a):

Der Aminodiester **15a** (21.7 g, 60.0 mmol) wird nach Vorschrift 2 reduktiv desaminiert, die Reinigung erfolgt durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens CH_2Cl_2); Ausbeute: 17.8 g (86%) **16a**, farbloses, DC-einheitliches Öl.

4',5-Bis(hydroxymethyl)-2,3-dimethoxydiphenylether (17a):

Zur Suspension von LiAlH_4 (3.80 g, 100 mmol) in wasserfreiem THF (200 mL) tropft man bei +20°C langsam unter Rühren die Lösung des Diesters **16a** (13.8 g, 40.0 mmol) in wasserfreiem THF (20 mL) und rührt 15 h bei dieser Temperatur. Danach wird unter intensivem Rühren Eiswasser (80 mL) und 20% H_2SO_4 von 0°C (120 mL) zugetropft. Die Solventien werden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird in CH_2Cl_2 aufgenommen. Die CH_2Cl_2 -Lösung wird mit H_2O (200 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach Abdestillation des Solvens wird der Rückstand durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens Et_2O) gereinigt; Ausbeute: 11.1 g (96%) **17a**, farbloses, DC-einheitliches Öl.

2,3-Dimethoxydiphenylether-4',5-bis(triphenylphosphoniomethyl)-dibromid (18a):

Die Lösung des Diols **17a** (10.0 g, 34.5 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (70 mL) wird mit Br_3P (8.28 g, 34.5 mmol) versetzt und 3 h bei +20°C gerührt. Danach schüttelt man mit 3% aq NaHCO_3 von 0°C (50 mL), trocknet die organische Phase (Na_2SO_4) und zieht das Solvens im Vakuum ab. Der Rückstand (14.4 g, Dibromid als Rohprodukt) wird in wasserfreiem MeCN (100 mL) gelöst, man setzt Ph_3P (22.5 g, 86.0 mmol) zu und erhitzt unter Rühren 1 h zum Rückfluß. Nach dem Erkalten wird das auskristallisierte Bisphosphoniumsalz abgesaugt und getrocknet (P_2O_5), Ausbeute: 24.5 g (76% über 2 Stufen) **18a**, farblose Kristalle, mp 230–232°C.

4',5-Bis(2-[*m*-benzyloxyphenyl)ethenyl]-2,3-dimethoxydiphenylether (20a):

Das Bisphosphoniumsalz **18a** (22.5 g, 24.0 mmol) und 3-Benzyloxybenzaldehyd (**19**; 10.2 g, 48.0 mmol) werden nach Vorschrift 3 umgesetzt. Reinigung durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens EtOAc), Ausbeute: 9.00 g (87%) **20a**, farbloses, DC-einheitliches Öl.

4',5-Bis(*m*-hydroxyphenethyl)-2,3-dimethoxydiphenylether (21a):

Das Bisstilben **20a** (9.00 g, 13.9 mmol) wird in MeOH (300 mL) mit Pd-C (5%, 0.75 g) als Katalysator nach Vorschrift 4 hydriert und aufgearbeitet, Reinigung durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens EtOAc); Ausbeute: 5.70 g (87%) **21a**, farbloses, DC-einheitliches Öl.

2,3-Dihydroxy-4',5-bis(m-hydroxyphenethyl)diphenylether (2, Perrottetin F):

Die Dimethoxyverbindung **21 a** (4.50 g, 9.60 mmol) wird in wasserfreiem CH_2Cl_2 (300 mL) mit Br_3B (15.4 g, 61.2 mmol) analog der Darstellung von **1** umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens EtOAc), Ausbeute: 2.94 g (68 %) **2**, farbloses, DC-einheitliches Öl; die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in Lit.¹² überein.

3-Benzoyloxy-2-methoxy-2'-nitrodiphenylether-4',5-dicarbon säuredimethylester (14b):

5-Benzoyloxy-3-hydroxy-4-methoxybenzoesäuremethylester¹⁰ (**13b**; 28.8 g, 0.10 mol) und 4-Chlor-3-nitrobenzoesäuremethylester (**12**; 21.6 g, 0.10 mol) werden nach Vorschrift 1 umgesetzt. Reinigung durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens CH_2Cl_2), Ausbeute: 43.9 g (94 %) **14b**, gelbes, DC-einheitliches Öl.

2'-Amino-3-benzoyloxy-2-methoxydiphenylether-4',5-dicarbon säurediethylester (15b):

Die Lösung des Nitrodiphenylethers **14b** (37.4 g, 80.0 mmol) in EtOH (400 mL) wird mit einer Lösung von SnCl_2 (60.0 g, 0.32 mol) in konz. HCl (160 mL) versetzt und 12 h bei +20°C gerührt. Danach gibt man unter Kühlung im Eisbad 4N NaOH (ca. 480 mL) bis zur neutralen Reaktion zu und extrahiert mit CH_2Cl_2 (3 × 150 mL), die vereinigten Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4). Das Solvens wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert, Ausbeute: 32.0 g (70 %) **15b**, farblose Kristalle, mp 95–96°C.

3-Benzoyloxy-2-methoxydiphenylether-4',5-dicarbon säurediethylester (16b):

Der Aminodiester **15b** (27.9 g, 60.0 mmol) wird nach Vorschrift 2 reaktiv desaminiert, die Reinigung erfolgt durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens CH_2Cl_2); Ausbeute: 20.3 g (75 %) **16b**, gelbliches, DC-einheitliches Öl.

3-Benzoyloxy-4',5-bis(hydroxymethyl)-2-methoxydiphenylether (17b):

Der Diester **16b** (18.0 g, 40.0 mmol) wird analog zur Darstellung von **17a** mit LiAlH_4 (3.80 g, 100 mmol) in THF (220 mL) reduziert. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus EtOH, Ausbeute: 13.2 g (90 %) **17b**, farblose Kristalle, mp 104–105°C.

3-Benzoyloxy-2-methoxydiphenylether-4',5-bis(triphenylphosphoniomethyl)-dibromid (18b):

Die Lösung des Diols **17b** (11.0 g, 30.0 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (90 mL) wird mit Br_3P (8.10 g, 30.0 mmol) versetzt und 3 h bei +20°C gerührt. Danach schüttelt man mit 3% aq NaHCO_3 von 0°C (50 mL), trocknet die organische Phase (Na_2SO_4) und zieht das Solvens im Vakuum ab. Der Rückstand (13.9 g, Dibromid als Rohprodukt) wird in wasserfreiem MeCN (150 mL) gelöst, man setzt Ph_3P (19.5 g, 75.0 mmol) zu und erhitzt unter Rühren 1 h zum Rückfluß. Nach dem Erkalten wird das auskristallisierte Bisphos-

phoniumsalz abgesaugt und getrocknet (P_2O_5), Ausbeute: 27.4 g (90 %) **18b**, farblose Kristalle, mp 280–282°C.

3-Benzoyloxy-4',5-bis[2-(m-benzoyloxyphenyl)ethenyl]-2-methoxydiphenylether (20b):

Das Bisphosphoniumsalz **18b** (25.4 g, 25.0 mmol) und 3-Benzoyloxybenzaldehyd (**19**; 10.6 g, 50.0 mmol) werden nach Vorschrift 3 umgesetzt. Reinigung durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens EtOAc), Ausbeute: 26.4 g (73 %) **20b**, farbloses, DC-einheitliches Öl.

3-Hydroxy-4',5-bis(m-hydroxyphenethyl)-2-methoxydiphenylether (3, Perrottetin G):

Das Bisstilben **20b** (14.4 g, 20.0 mmol) wird in MeOH (300 mL) mit Pd-C (5%, 0.75 g) als Katalysator nach Vorschrift 4 hydriert und aufgearbeitet, Reinigung nach Chromatographie (SiO_2 , Eluens Et_2O); Ausbeute: 8.60 g (94%), farbloses, DC-einheitliches Öl; die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in Lit.¹² überein.

Received: 10 December 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) Zinsmeister, H. D.; Becker, H.; Eicher, Th. *Angew. Chem.* **1991**, 134.
- (4) Toyota, M.; Tori, M.; Takikawa, K.; Shiobara, Y.; Kodama, M.; Asakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 6097.
- (5) Mezey-Vandor, G.; Nogradi, M.; Wiszt, A.; Kajtar-Peredy, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 401.
- (6) Zur Synthese von Moos-Inhaltsstoffen vgl. Lit.³ sowie Eicher, Th.; Tiefensee, K.; Pick, R. *Synthesis* **1988**, 525. Eicher, Th.; Tiefensee, K.; Dönig, R.; Pick, R. *Synthesis* **1991**, 98.
- (7) Wir danken der BASF Ludwigshafen (Landwirtschaftliche Versuchsstation Limburgerhof; Dir. Dr. D. Mangold) für die großzügige Unterstützung dieser Arbeiten.
- (8) Tietze, L.-F.; Eicher, Th. *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1981, p. 138.
- (9) Jurd, L. J. *Am. Chem. Soc.* **1959**, 4606.
- (10) Sethi, M. L.; Taneja, S. C.; Dhar, K. L.; Atal, C. A. *Indian J. Chem.* **1981**, 20b, 770. Sun, X.; Liang, X. *Huaxue Shiji* **1982**, 196; *C. A.* **1982**, 97, 197937.
- (11) Pinette, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1937**, 243, 32.
- (12) Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1982**, 21, 2481.