

MOOSINHALTSSTOFFE—XVIII<sup>1</sup>

## SYNTHESE VON PELLEPIPHYLLIN UND LUNULARIN

S. HUNECK\*

Institut für Biochemie der Pflanzen des Forschungszentrums für Molekularbiologie und Medizin der Akademie der Wissenschaften der DDR, DDR-401 Halle/Saale, Weinberg

(Received in Germany 6 April 1975; Received in the UK for publication 11 August 1975)

**Abstract**—2-Hydroxy-3,4'-dimethoxybibenzyl (=pellepiphyllin) and 3,4'-dihydroxybibenzyl (=lunularin) have been synthesized by Wittig type reactions. Condensation of 2,3-dimethoxybenzaldehyde with 4-methoxybenzylphosphonate to 2,3,4-trimethoxystilbene, catalytic reduction to 2,3,4'-trimethoxybibenzyl, demethylation to 2,3,4'-trihydroxybibenzyl and partial methylation yields pellepiphyllin. Lunularin was synthesized by reaction of 3-methoxybenzaldehyde with 4-methoxybenzylphosphonate to 3,4'-dimethoxystilbene, catalytic hydrogenation to 3,4'-dimethoxybibenzyl and demethylation with boron tribromide.

Vor einigen Jahren berichteten Benešová und Herout<sup>2,3</sup> über die Isolierung von 2-Hydroxy-3,4'-dimethoxybibenzyl (=Pellepiphyllin) aus dem Lebermoos *Pellia neesiana* (Gott.) Limpr. Nachstehend wird die Synthese dieses Dihydroxystilbens beschrieben. *o*-Vanillin (1) wird zum 2,3-Dimethoxybenzaldehyd (2) methyliert<sup>4</sup> und dieser mit 4-Methoxybenzyl-diäthylphosphonat (3) zum (E)-2,3,4'-Trimethoxystilben (4) in einer modifizierten Wittig-Reaktion umgesetzt. Das Stilben 4 entsteht ebenfalls bei der Reaktion von 2,3-Dimethoxybenzyl-diäthylphosphonat (5) mit 4-Methoxybenzaldehyd (6) und bei der Decarboxylierung von 2,3,4'-Trimethoxystilben- $\alpha'$ -carbonsäure (7), die durch Kondensation von 2,3-Dimethoxybenzaldehyd mit 4-Methoxyphenyllessigsäureäthylester und nachfolgende Verseifung zugänglich ist. Da bei der Phosphonat-Methode (E)-Stilbene entstehen, dürfte auch das hier synthetisierte Stilben 4 in der E-Form vorliegen. Aus dem NMR-Spektrum von 4 konnten keine diesbezügliche Informationen gewonnen werden, da die vinylicischen Protonen von den aromatischen Protonen verdeckt werden. Bei der katalytischen Hydrierung von 4 mit Platin als Katalysator werden neben der  $\alpha,\alpha'$ -Doppelbindung auch die aromatischen Ringe angegriffen. Dagegen bleibt die Hydrierung mit einem Platin-Eisen-Kontakt<sup>5</sup> nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff auf der Stufe des 2,3,4'-Trimethoxybibenzyls (8) stehen, das sich mit Bortribromid zum 2,3,4'-Trihydroxybibenzyl (9) entmethylieren lässt. Partielle Methylierung von 9 mit Dimethylsulfat unter Ausschluss von Sauerstoff oder mit Diazomethan gibt 2-Hydroxy-3,4'-dimethoxybibenzyl (10), identisch mit natürlichem Pellepiphyllin. Die Methylierung mit Diazomethan verläuft sehr langsam, da die beiden Phenolgruppen an den C-Atomen 2 und 3 nur sehr schwach sauer sind; selbst nach 5 Tagen lässt sich im Methylierungsansatz noch unumgesetztes Ausgangsmaterial nachweisen und bei der Aufarbeitung wird neben 10 2,3-Dihydroxy-4'-methoxybibenzyl (11) erhalten.

2,3,4'-Trihydroxybibenzyl wurde kürzlich in dem Lebermoos *Pellia endiviifolia* (Dicks.) Dum. nachgewiesen<sup>1</sup> und ist in alkalischer Lösung ausserordentlich sauerstoffempfindlich: beim Schütteln an der Luft färbt sich die Lösung innerhalb von Sekunden grünschwarz; beim Ansäuern fällt ein rotbraunes Harz aus. Für diese hohe Empfindlichkeit ist eine freie 4'-Hydroxygruppe wesentlich, da 2,3-Dihydroxy-4'-methoxybibenzyl im Alkalischen gegenüber Sauerstoff stabil ist.

Lunularin (=3,4'-Dihydroxybibenzyl), ein Metabolit der

Lunularsäure, kommt in den Lebermoosen *Lunularia cruciata* (L.) Dum.<sup>6</sup> und *Marchantia polymorpha* L.<sup>7</sup> vor und ist auf folgenden Wegen zugänglich: (a) Reaktion von 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid mit 3-Methoxybenzaldehydcyanhydrin und anschließende Reduktion sowie Entmethylierung des entstandenen 3,4'-Dimethoxybenzyls,<sup>8</sup> (b) Decarboxylierung von Lunularsäure<sup>6</sup> und (c) durch Kondensation von 3-Methoxybenzoesäureäthylester mit 4-Methoxybenzylcyanid zu 2-*p*-Methoxyphenyl-2-*m*-methoxybenzoylacetonitril, Hydrolyse unter gleichzeitiger Decarboxylierung zu 4-Methoxybenzyl-3-methoxyphenylketon und anschließende Hydrierung sowie Entmethylierung.<sup>7</sup>

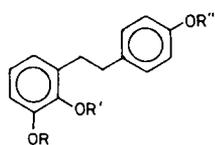
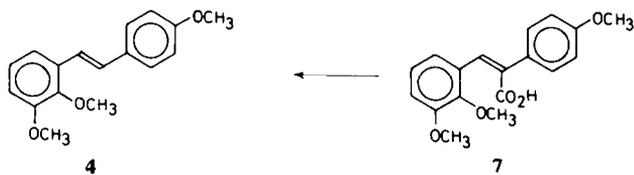
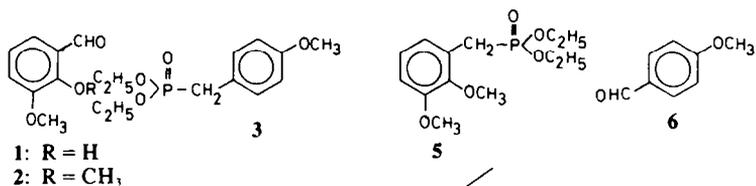
Hier wird eine weitere Synthese von Lunularin beschrieben: 3-Methoxybenzaldehyd (12) gibt bei der Kondensation mit 4-Methoxybenzyl-diäthylphosphonat (3) (E)-3,4'-Dimethoxystilben (13), das mit einem Platin-Eisen-Katalysator zu 3,4'-Dimethoxybibenzyl (14) hydriert wird; Demethylierung von 14 mit Bortribromid liefert Lunularin (15), das mit Acetanhydrid-Schwefelsäure glatt die Diacetylverbindung 16 gibt.

Verschiedene andere Versuche zur Synthese von 10 blieben erfolglos: (a) bei der Grignardierung von 4-Methoxybenzylbromid wird 4,4'-Dimethoxybibenzyl erhalten, (b) Umsetzung von *o*-Vanillin mit 4-Methoxyphenyllessigsäure liefert 8-Methoxy-3-(4'-methoxyphenyl)-cumarin (17), (c) 3,4'-Dimethoxybibenzyl lässt sich unter den Bedingungen einer Vilsmeier-Reaktion nicht formylieren, (d) bei der Reaktion von 3-Methoxy-2-*o*-äthoxycarbonylbenzaldehyd mit 4-Methoxybenzyl-diäthylphosphonat in Gegenwart von Natrium methylat wird *o*-Vanillin zurückerhalten, (e) ebenso verläuft die Umsetzung von 3-Methoxy-2-*o*-äthoxycarbonylbenzaldehyd mit 4-Methoxybenzyltriphenylphosphoniumbromid in Gegenwart von Butyllithium unter Abspaltung der Äthoxycarbonylgruppe, (f) *o*-Vanillin lässt sich nicht mit Benzylchlorid zum entsprechenden Benzyläther umsetzen.

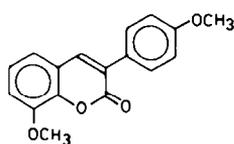
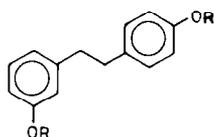
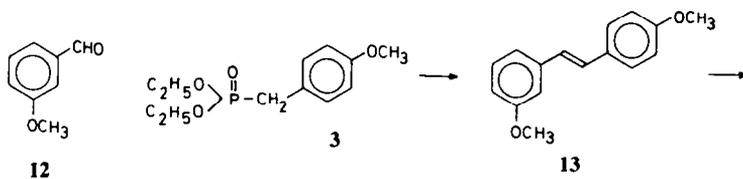
## EXPERIMENTELLES

Die IR-Spektren wurden mit einem Pye-Unicam SP 200, die UV-Spektren mit einem Hilger-Watts Ultrascan und die NMR-Spektren mit einem Zeiss ZKR 60 bei 60 MHz mit TMS als internem Standard aufgenommen.

(E)-2,3,4'-Trimethoxystilben (4). 15 g *o*-Vanillin (1) werden in 100 ml 2*n* NaOH mit 20 ml Dimethylsulfat methyliert und der resultierende 2,3-Dimethoxybenzaldehyd (2) aus Petroläther



- 8: R = R' = R'' = CH<sub>2</sub>**  
**9: R = R' = R'' = H**  
**10: R = R'' = CH<sub>3</sub>, R' = H**  
**11: R = R' = H, R'' = CH<sub>3</sub>**



- 14: R = CH<sub>3</sub>**  
**15: R = H**  
**16: R = CO—CH<sub>3</sub>**

17

umkristallisiert: 10.5 g Ausbeute. 10.0 g 4-Methoxybenzylalkohol werden in 20 ml abs. Benzol bei 0° mit HBr gesättigt, das ausgeschiedene H<sub>2</sub>O abgetrennt, die benzolische Lösung *i. Vak.* eingedampft und der Rückstand zweimal mit je 20 ml abs. Benzol abgedampft. Das verbleibende 4-Methoxybenzylbromid<sup>9</sup> wird mit 15 g Triäthylphosphit 10 Min. lang auf 150–160° erhitzt und das entstehende Äthylbromid abdestilliert; anschließend wird überschüssiges Triäthylphosphit *i. Vak.* abgezogen: 19 g öliges 4-Methoxybenzyläthylphosphonat (3). Zu einer Lösung von 4 g Natriummethylat und 19 g 3 in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird innerhalb 5 Min. eine Lösung von 10.5 g 2 in 20 ml Dimethylformamid getropft, wobei sich der Ansatz auf etwa 40–50° erwärmt. Nach Aufbewahren über Nacht wird noch 1 h auf dem Wasserbad erhitzt und nach dem Abkühlen mit H<sub>2</sub>O verdünnt, wobei sich ein Öl abscheidet, das beim Schütteln kristallisiert. Das feste Produkt wird abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen, bei Raumtemp. getrocknet und zweimal aus MeOH umkristallisiert: 10.0 g 4 in Nadeln vom Schmp. 73–74°. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (270.3) Ber. C, 75.55; H, 6.71; Gef. C, 75.02; H, 6.08. UV,  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  ( $\epsilon$ ): 220 (2000), S 238 (1520), S 250 (1000), 307 (3000) und 320 nm (2300); IR,  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 720, 750, 775, 788, 798, 830, 862, 948, 970, 990, 1010, 1034, 1076, 1110, 1172, 1250, 1270, 1430, 1474, 1512, 1570, 1598, 2850 und 2960 cm<sup>-1</sup>; NMR (CDCl<sub>3</sub>), diese und alle weiteren Werte in ppm der  $\delta$ -Skala): s 3.85, s 3.90 (6H) (3 × -OCH<sub>3</sub>), m 6.70–7.70 (9H) (2 × vinyl. H, 7 × arom. H); MS ( $\oplus$ ): *m/e* 270 (M<sup>+</sup>), 255 [(M - CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 240 [(M - 2CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 227, 212, 196, 184, 169, 149, 134, 121.

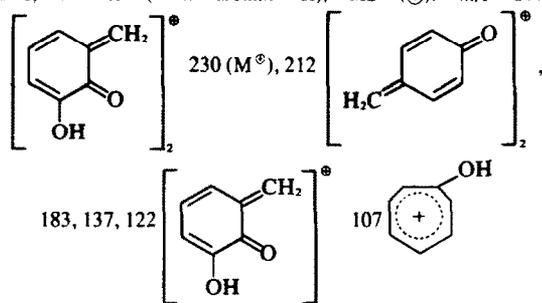
<sup>9</sup>2.3 g 2 werden in 50 ml 96-proz. Äthanol unter Erwärmen gelöst und mit 0.6 g Adams Katalysator unter Normalbedingungen hydriert. Nach 5 h ist die erforderliche Menge H<sub>2</sub> aufgenommen; der Katalysator wird abgesaugt, die Lösung *i. Vak.* eingedampft und der Rückstand aus Äther-Petroläther umkristallisiert: 20 g 2,3-Dimethoxybenzylalkohol<sup>10</sup> in farblosen Nadeln vom Schmp. 50°. Eine Lösung von 18 g 2,3-Dimethoxybenzylalkohol in 20 ml abs. Benzol wird bei 0° mit HBr gesättigt, das ausgeschiedene H<sub>2</sub>O abgetrennt, die benzolische Lösung *i. Vak.* eingedampft und der Rückstand zweimal mit je 20 ml Benzol abgedampft. Das verbleibende 2,3-Dimethoxybenzylbromid wird mit 15 ml Triäthylphosphit 10 Min. lang auf 150–160° erhitzt, das entstehende Äthylbromid abdestilliert und anschließend überschüssiges Triäthylphosphit *i. Vak.* abgezogen: 27 g öliges 2,3-Dimethoxybenzyläthylphosphonat (5). Zu einer Lösung von 27 g 5 und 5 g Natriummethylat in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird eine Lösung von 4 g 4-Methoxybenzaldehyd (6) in 10 ml Dimethylformamid getropft. Nach 1 h bei Raumtemp. wird noch 1 h auf dem Wasserbad erhitzt, nach dem Abkühlen mit H<sub>2</sub>O verdünnt, ausgeäthert, die ätherische Lösung mit H<sub>2</sub>O gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und der Rückstand bei 0.1 Torr destilliert, wobei nach einem Vorlauf bei 200° 5 g zähes Öl übergehen. Das Destillat wird beim Anreiben fest und wird aus MeOH umkristallisiert: 4 g 4 in Nadeln vom Schmp. 73–74°.

<sup>10</sup>Zu einer Lösung von 2 g Kalium in 60 ml abs. *tert.*-Butanol werden 5 g 2,3-Dimethoxybenzaldehyd und 5.5 g 4-Methoxyphenyllessigsäureäthylester gegeben und der Ansatz 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Verdünnen mit H<sub>2</sub>O wird mit 10-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert, ausgeäthert und die ätherische Lösung mit 2-proz. NaOH in einen sauren und einen neutralen Anteil getrennt. Der saure Anteil ist ein Öl, aus dem sich nach mehreren Wochen Kristalle abscheiden, die abgesaugt, mit Benzol gewaschen und aus MeOH umkristallisiert werden: 0.8 g 2,3,4'-Trimethoxystilben- $\alpha'$ -carbonsäure (7) in Prismen vom Schmp. 170–171°. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> (314.3) Ber. C, 68.79; H, 5.77; Gef. C, 68.82; H, 5.81. IR,  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 690, 710, 744, 760, 770, 780, 804, 844, 890, 920, 950, 974, 1006, 1040, 1074, 1114, 1170, 1224, 1270, 1425, 1462, 1478, 1514, 1570, 1605, 1670, 2640, 2850, 2980 und 3450 cm<sup>-1</sup>. NMR (CDCl<sub>3</sub>): s 3.77, s 3.81, s 3.88 (3 × -OCH<sub>3</sub>), m 6.20–6.75 (3 × arom. H), d 6.82, J = 5.5 Hz (2x arom. H), d 7.13, J = 8.5 Hz (2x arom. H), s 8.20 (vinyl. H), bs 11.90 (-CO<sub>2</sub>H, verschwindet beim Schütteln mit D<sub>2</sub>O). Der ölige Neutralanteil kristallisiert nach mehrwöchigem Aufbewahren teilweise; der feste Anteil wird abgesaugt und aus MeOH-H<sub>2</sub>O umkristallisiert: 1 g 2,3,4'-Trimethoxystilben- $\alpha'$ -carbonsäureäthylester in rhombischen Prismen vom Schmp. 76–78°, der mit methanolischer KOH zur Säure 7 verseift wird. Bei der Umsetzung von 7 mit Diazomethan wird

2,3,4'-Trimethoxystilben- $\alpha'$ -carbonsäuremethylester erhalten: aus MeOH-H<sub>2</sub>O Prismen vom Schmp. 92–93°. NMR (CDCl<sub>3</sub>): s 3.72, s 3.73, s 3.75 (3 × -OCH<sub>3</sub>), s 3.84 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), m 6.13–6.70 (3 × arom. H), d 6.80, J = 8 Hz (2 × arom. H), d 7.10, J = 8 Hz (2 × arom. H), s 8.07 (vinyl. H). 1 g 7 werden mit 1 g Kupferpulver 5 Min. auf 300° erhitzt, wobei lebhaftes CO<sub>2</sub>-Entwickeln stattfindet. Nach dem Erkalten wird in Äther aufgenommen, vom Cu-Pulver abfiltriert, mit 10-proz. NaOH und H<sub>2</sub>O gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft: 0.8 g rotbraunes Öl, das im Kugelrohr *i. Vak.* destilliert wird: gelbes zähes Öl, das laut IR-Spektrum in der Hauptsache aus 4 besteht.

2,3,4'-Trimethoxybibenzyl (8). In 40 ml 96-proz. Äthanol werden 0.5 g PtO<sub>2</sub> mit einer Lösung von 0.5 g FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O in 1 ml H<sub>2</sub>O vorhydriert. Nach 30 Min. wird die überstehende Lösung abgegossen und der Katalysator dreimal mit je 10 ml 96-proz. Äthanol gewaschen; nach Zugabe einer Suspension von 10.4 g feingepulvertem 4 in 80 ml 96-proz. Äthanol wird unter magnetischem Rühren unter Normalbedingungen hydriert. Nach etwa 45 Min. ist die erforderliche Menge H<sub>2</sub> aufgenommen; der Katalysator wird abgesaugt, das Filtrat *i. Vak.* eingedampft und das verbleibende Öl in 50 ml Hexan über 100 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. II, neutral) chromatographiert. 1000 ml Hexan eluieren 9.8 g 8 als farbloses Öl mit dem Brechungsindex  $n_D^{22} = 1.5634$  und dem  $n_D$ -Wert 0.45 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Akt. II, neutral, Hexan: Äther = 8; 2, thermische Zersetzung). C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (272.3) Ber. C, 74.99; H, 7.40; Gef. C, 74.66; H, 7.29. UV,  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  ( $\epsilon$ ): 212 (2270), 225 (2500), 284 (700) und 310 nm (710). IR,  $\nu_{\text{max}}$ : 708, 768, 800, 838, 890, 1020, 1044, 1086, 1178, 1226, 1250, 1270, 1300, 1350, 1484, 1518, 1582, 1610, 2880 und 2980 cm<sup>-1</sup>. NMR (CDCl<sub>3</sub>): s 2.84 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), s 3.72, s 3.76, s 3.79 (3 × -OCH<sub>3</sub>), m 6.50–7.15 (7 × arom. H).

2,3,4'-Trihydroxybibenzyl (9). 9.3 g 8 werden in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 10° mit einer auf 0° abgekühlten Lösung von 10 ml BBr<sub>3</sub> in 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Der Ansatz wird im Eisbad bis zum Erreichen der Raumtemp. belassen, über Nacht bei Raumtemp. aufbewahrt und *i. Vak.* vom BBr<sub>3</sub> und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> befreit. Der Rückstand wird unter äusserer Eiskühlung mit Eis zersetzt, das ausgeschiedene feste Produkt abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O säurefrei gewaschen und dreimal aus etwa 200 ml H<sub>2</sub>O unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert: 4.75 g 9 in zentimeterlangen glänzenden Nadeln vom Schmp. 137–138°. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (230.2) Ber. C, 73.02; H, 6.13; Gef. C, 73.54; H, 5.90. UV,  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  ( $\epsilon$ ): 215 (1570), 226 (2000) und 280 nm (420). IR,  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 732, 770, 802, 830, 842, 890, 970, 1022, 1074, 1164, 1164, 1180, 1220, 1242, 1280, 1332, 1380, 1450, 1480, 1518, 1592, 1616, 2960, 3060 und 3400 cm<sup>-1</sup>. NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): s 2.85 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), m 6.48–6.80 (3 × arom. H), d 6.70, d 7.05 (4 × arom. H), MS ( $\oplus$ ): *m/e* 244



9 gibt mit FeCl<sub>3</sub> in Äthanol eine dunkelviolette Färbung.

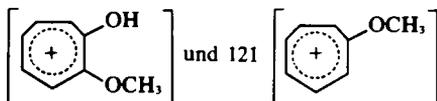
2,3,4'-Triacetoxibenzyl. Aus 0.2 g 9 und 2 ml Gemisch aus 5 ml Ac<sub>2</sub>O und 1 Tropfen konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 12 h bei 20°. Nach üblicher Aufarbeitung Öl, das spontan kristallisiert; aus Äther millimetergrosse Würfel vom Schmp. 74–75°. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> (356.3) Ber. C, 76.39; H, 5.65; Gef. C, 67.30; H, 5.31. IR,  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 690, 718, 780, 816, 838, 864, 892, 920, 960, 980, 1030, 1076, 1100, 1170, 1190, 1220, 1256, 1286, 1370, 1440, 1470, 1508, 1588, 1606, 1750 und 2950 cm<sup>-1</sup>.

2-Hydroxy-3,4'-dimethoxybibenzyl (10). "Durch eine Lösung von 0.52 g NaOH in 10 ml H<sub>2</sub>O wird 5 Min. lang H<sub>2</sub> geleitet, dann werden 1 g 9 und in Abständen von 5 Min. dreimal je 0.4 ml Dimethylsulfat zugefügt und der Ansatz 30 Min. bei 20° gerührt. Nach dem Ansäuern mit 10-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird ausgeäthert, die ätherische Phase mit H<sub>2</sub>O gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet

und eingedampft. Der Rückstand wird über 30 g Kieselgel mit 5% H<sub>2</sub>O chromatographiert:

Fraktion	Eluens	Eluat
1	300 ml Hexan	—
2	250 ml Hexan: Benzol = 8:2	Spur Öl
3	500 ml Hexan::Benzol = 3:2	Öl, das in der Kälte kristallisiert
4	500 ml Hexan: Benzol = 3:2	Öl

Der feste Anteil der Fraktion 3 wird auf einem Tonteller abgepresst, mit Petroläther gewaschen und aus Hexan umkristallisiert: 0.142 g **10** in glänzenden Nadeln vom Schmp. 72–73°. Benešová und Herout<sup>2</sup> geben den Schmp. 70–72° an. R<sub>F</sub> = 0.64 (Kieselgel PF 254 + 366, Hexan: Äther = 3:7, UV bzw. diazotiertes Benzinid). C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (258.3) Ber. C, 74.41; H, 7.02; Gef. C, 74.44; H, 6.97. UV, λ<sub>max</sub><sup>MeOH</sup> (ε): 210 (842), 226 (1000) und 278 nm (184); auf Zusatz von NaOH keine Verschiebung der Banden; IR, ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>: 704, 720, 734, 762, 790, 806, 830, 928, 938, 990, 1038, 1080, 1140, 1178, 1220, 1248, 1278, 1298, 1370, 1440, 1460, 1480, 1512, 1580, 1604, 2850, 2940, 3050 und 3450 cm<sup>-1</sup>; NMR (CDCl<sub>3</sub>): s 2.87 (–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–), s 3.75, s 3.83 (2 x –OCH<sub>3</sub>), s 5.74 (–OH), s 6.68 (3 x arom. H), d 6.76, J = 8.5 Hz (2 x arom. H) und d 7.10, J = 8.5 Hz (2 x arom. H). MS (⊕): m/e 258 (M<sup>+</sup>), 137



**10** gibt mit FeCl<sub>3</sub> in Äthanol eine blaugrüne Färbung, die auf Zusatz von H<sub>2</sub>O in gelbbraun umschlägt.

<sup>b</sup>1.0 g **9** in 20 ml Äther werden mit überschüssigem CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 1 Woche bei Raumtemp. aufbewahrt, der Ansatz *i. Vak.* eingedampft und der ölige Rückstand über 30 g Kieselgel mit 5% H<sub>2</sub>O chromatographiert: nach 500 ml Hexan eluieren 500 ml Hexan: Äther = 45:5 ein Öl, das beim Impfen mit Pellepiphyllin teilweise kristallisiert. Der feste Anteil wird auf einem Tonteller abgesaugt und aus 3 ml Hexan umkristallisiert: 64 mg **10** in Nadeln vom Schmp. 71–72°. Die weitere Elution der Säule mit 500 ml Hexan: Äther = 4:1 liefert ein Öl, das mit wenig Hexan beim Aufbewahren im Eisschrank teilweise kristallisiert. Der feste Anteil wird auf einem Tonteller abgepresst, mit Petroläther gewaschen und aus Hexan umkristallisiert: 0.11 g 2,3-Dihydroxy-4'-methoxybenzyl (**11**) in Nadeln vom Schmp. 70–72° und dem R<sub>F</sub>-Wert 0.44 (Kieselgel PF 254 + 366, Hexan: Äther = 3:7, UV bzw. diazotiertes Benzinid); gibt mit FeCl<sub>3</sub> in Äthanol eine grüne Färbung, die auf Zusatz von H<sub>2</sub>O in gelbbraun umschlägt. Mischschmelzpunkt mit 2-Hydroxy-3,4'-dimethoxybenzyl: 48–58°. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (244.3) Ber. C, 74.30; H, 6.60; Gef. C, 74.41; H, 6.42; UV, λ<sub>max</sub><sup>MeOH</sup> (ε): 227 (12500) und 280 nm (3000); λ<sub>max</sub><sup>MeOH·NaOH</sup> (ε): 228 (11000), S 245 (6000), 282 (3000) und S 300 nm (1200); IR, ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>: 710, 735, 772, 804, 838, 880, 928, 1000, 1022, 1078, 1144, 1170, 1224, 1278, 1300, 1350, 1370, 1444, 1478, 1514, 1590, 1608, 2850, 2950, 3050 und 3450 cm<sup>-1</sup>. NMR (CDCl<sub>3</sub>): s 2.87 (–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–), s 3.79 (–OCH<sub>3</sub>), s 5.52 (–OH), s 5.78 (–OH), m 6.65–6.90 (3 x arom. –H), d 6.60, J = 8.5 Hz, d 6.95, J = 8.5 Hz (je 2 x arom. –H); beim Schütteln mit D<sub>2</sub>O verschwinden die Signale bei 5.52 und 5.78.

(E)-3,4'-Dimethoxystilben (**13**). Aus 23 g 4-Methoxybenzylbromid und 24 g Triäthylphosphit resultieren nach 10 Min. Erhitzen auf 165° und Abziehen des überschüssigen Triäthylphosphits *i. Vak.* 31 g öliges 4-Methoxybenzylidiäthylphosphonat (**3**). Zu eine Lösung von 31 g **3** und 6 g Natrium-methylat in 50 ml Dimethylformamid wird unter Rühren und Kühlung eine Lösung von 16 g 3-Methoxybenzaldehyd (**12**) in 20 ml Dimethylformamid innerhalb 5 Min. gegeben und anschließend der Ansatz noch 1 h auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 200 ml H<sub>2</sub>O verdünnt, wobei ein Öl ausfällt, das beim Schütteln fest wird; es wird abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen, auf einem Tonteller getrocknet und zweimal aus MeOH–CHCl<sub>3</sub> umkristallisiert: 10.2 g **13** in bläulich fluoreszieren-

den Blättchen vom Schmp. 107–108°. Solmssen<sup>11</sup> gibt den Schmp. 109–111° an. R<sub>F</sub> = 0.55 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Akt. II, neutral, Hexan: Äther = 8:2, thermische Zersetzung). IR, ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>: 692, 724, 744, 792, 830, 858, 938, 978, 1040, 1082, 1110, 1174, 1250, 1282, 1320, 1430, 1460, 1510, 1588 und 3000 cm<sup>-1</sup>; NMR (CDCl<sub>3</sub>): s 3.74, s 3.77 (2 x –OCH<sub>3</sub>), m 6.50–7.50 (8 x arom. –H, 2 x vinyl. –H).

3,4'-Dimethoxybenzyl (**14**). 0.5 g PtO<sub>2</sub> nach Adams werden in 40 ml 96-proz. Äthanol mit 0.5 g FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O in 1 ml H<sub>2</sub>O vorhydriert, der Katalysator zweimal mit 96-proz. Äthanol gewaschen, mit einer Suspension von 10 g feingepulvertem **13** in 80 ml 96-proz. Äthanol versetzt und der Ansatz unter Normalbedingungen hydriert. Nach der Aufnahme der nötigen Menge H<sub>2</sub> etz in etwa 2 h, wobei das Stilben allmählich in Lösung geht, wird die Hydrierung abgebrochen, der Katalysator abgesaugt, das Filtrat *i. Vak.* eingedampft und das verbleibende Öl in 30 ml Hexan über 100 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. II, neutral chromatographiert: 1000 ml Hexan eluieren 8.94 g Öl vom n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.5660, das beim Aufbewahren über Nacht fest wird; nach Kristallisation aus Petroläther 8 g **14** in millimetergrossen glänzenden Plättchen vom Schmp. 33–34.5° und dem R<sub>F</sub>-Wert 0.45 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Akt. II, neutral, Hexan: Äther = 8:2, thermische Zersetzung). C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (242.3) Ber. C, 79.32; H, 7.48; Gef. C, 79.53; H, 7.52; IR, ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>: 704, 728, 780, 804, 848, 860, 938, 950, 1046, 1110, 1180, 1260, 1304, 1320, 1470, 1500, 1520, 1600 und 3000 cm<sup>-1</sup>. NMR (CDCl<sub>3</sub>): s 2.84 (–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–), s 3.73 (2 x –OCH<sub>3</sub>), m 6.50–7.20 (8 x arom. –H).

3,4'-Dihydroxybenzyl (**15**). 4.6 g **14** werden in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und bei –15° langsam mit einer ebenfalls auf –15° abgekühlten Lösung von 5 ml BBr<sub>3</sub> in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Nach 1 h wird das Eisbad entfernt, der Ansatz 24 h bei 20° aufbewahrt, *i. Vak.* eingedampft und der Rückstand mit Eis zersetzt. Das ausgeschiedene Produkt wird abgestaut, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und zweimal aus etwa 800 ml H<sub>2</sub>O umkristallisiert: 1.39 g **15** in Nadeln vom Schmp. 106–107°. Asahina<sup>6</sup> und Asano<sup>7</sup> sowie Hopkins und Perold<sup>7</sup> geben den Schmp. 108° an. IR, ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>: 702, 800, 842, 878, 962, 1162, 1172, 1236, 1366, 1460, 1520, 1596, 2980 und 3400 cm<sup>-1</sup>.

3,4'-Diacetoxybenzyl (**16**). Aus 0.20 g **15** und 2.5 ml Ac<sub>2</sub>O mit 1 Tropfen konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 4 h bei 20°. Nach üblicher Aufarbeitung und Kristallisation aus MeOH glänzende Prismen vom Schmp. 67–68°. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (298.3) Ber. C, 72.48; H, 6.08; Gef. C, 72.40; H, 6.11. IR, ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>: 664, 700, 762, 800, 830, 864, 884, 900, 926, 960, 1026, 1044, 1146, 1214, 1242, 1378, 1448, 1490, 1512, 1584, 1608, 1750, 2980 und 3050 cm<sup>-1</sup>.

Versuch zur Umsetzung der Grignard-Verbindung aus 4-Methoxybenzylbromid mit *o*-Vanillin. Aus 4.9 g Mg in 50 ml Äther und 40.8 g 4-Methoxybenzylbromid wird die Grignardverbindung hergestellt (läuft träge an) und nach beendeter Reaktion eine Lösung von 30 g *o*-Vanillin in 100 ml abs. Äther zugetropft. Nach üblicher Aufarbeitung 2.7 g Prismen vom Schmp. 124°, identisch mit 4,4'-Dimethoxybenzyl. Im Beilstein<sup>12</sup> wird der Schmp. 126–126.5° bzw. 130° angegeben.

Umsetzung von *o*-Vanillin mit 4-Methoxyphenyllessigsäure. 3.0 g *o*-Vanillin werden mit 3.03 g 4-Methoxyphenyllessigsäure in 1 ml Piperidin 2 h auf dem Wasserbad erhitzt, der Ansatz nach dem Abkühlen ausgeäthert, die ätherische Lösung mit 10-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und H<sub>2</sub>O gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und auf etwa 10 ml eingengt, wobei sich 0.2 g 8-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-cumarin (**17**) in flachen Nadeln vom Schmp. 145–146° ausscheiden. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (282.3) Ber. C, 72.40; H, 4.99; Gef. C, 72.51; H, 4.92; UV, λ<sub>max</sub><sup>MeOH</sup> (ε): 215 (26300), 248 (15000) und 330 nm (20000); NMR (CDCl<sub>3</sub>): s 3.78, s 3.90 (2 x –OCH<sub>3</sub>), s 6.92 (4-H), m 7.00–7.70 (7 x arom. –H).

3-Methoxy-2-*o*-äthoxycarbonylbenzaldehyd. 10 g *o*-Vanillin

und 7.1 g Chloroameisensäureäthylester werden in 100 ml Aceton gelöst und im Eisbad innerhalb von 10 Min. 60 ml 1 n NaOH unter Schütteln zugefügt. Dann werden erneut 7.1 g Chloroameisensäureäthylester und 60 ml 1 n NaOH zugegeben und bei 20° noch 10 Min. lang geschüttelt. Das ausgeschiedene Öl wird ausgeäthert, die ätherische Lösung mit H<sub>2</sub>O gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und *i. Vak.* bei 50° eingedampft; das verbleibende Öl wird beim Aufbewahren über Nacht im Eisschrank fest und liefert nach Kristallisation aus MeOH mit wenig H<sub>2</sub>O 8 g 3-Methoxy-2-o-äthoxycarbonyl-benzaldehyd in Prismen vom Schmp. 43–45°. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (238.2) Ber C, 60.50; H, 9.38; Gef. C, 60.72; H, 9.32; NMR (CDCl<sub>3</sub>): t 1.31 (—CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>), s 3.80 (—OCH<sub>3</sub>), q 4.28 (—O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>), m 7.10–7.45 (3 × arom. H), s 10.06 (—CHO).

*Danksagung*—Herrn Prof. Dr. V. Herout, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften, Prag, danke ich für den Vergleich des synthetischem mit natürlichem Pellepiphyllin und für die Bereitstellung einer Probe authentischen Materials.

## LITERATUR

- <sup>1</sup>Teil XVII: S. Huneck und K. Schreiber, *J. Hattori Bot. Lab.* 1975, im Druck.  
<sup>2</sup>B. Benešová und V. Herout, *Colln Czech. Chem. Commun.* **35**, 1926 (1970).  
<sup>3</sup>V. Benešová und V. Herout, *Ibid.* **37**, 1764 (1972).  
<sup>4</sup>E. Rupp und K. Linck, *Arch. Pharm.* **253**, 33 (1915).  
<sup>5</sup>C. Weygand und A. Werner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **71**, 2469 (1938).  
<sup>6</sup>R. J. Pryce, *Phytochemistry* **11**, 1355 (1972).  
<sup>7</sup>B. J. Hopkins und G. W. Perold, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 32 (1974).  
<sup>8</sup>Y. Asahina und J. Asano, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63**, 429 (1930).  
<sup>9</sup>E. Späth, *Mh. Chem.* **34**, 1965 (1930).  
<sup>10</sup>A. Kaufmann und H. Müller, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **51**, 123 (1918).  
<sup>11</sup>U. V. Solmssen, *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 2370 (1943).  
<sup>12</sup>*Beilsteins Handb. Org. Chem. E III* **6**, 5427 (1967).