

9-Diphenylmethylen-10-[2,6-di(4-chlorstyryl)-pyranyliden-4-]9,10-dihydroanthracen (15)

0.6 g **14b** und 1.0 g Diphenylketen-Chinolinaddukt wurden in 40 ml Anisol 5 h unter Stickstoff am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther versetzt, der dann entstehende Niederschlag mit heißer Essigsäure extrahiert, in Benzol mit Kohle erhitzt und nach dem Filtrieren durch Ätherzusatz gefällt. Orangefarbene Kristalle, Schmp. 320°. Ausbeute 31 %.

C<sub>48</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>O (695.7) Ber.: C 82.87, H 4.64, Cl 10.19; Gef.: C 82.85, H 4.90, Cl 10.19; Gef. Mol.-Masse 695 (ms).

Anschrift: Prof. Dr. F. Eiden, 8 München 2, Sophienstraße 10

[Ph 512]

E. Sattler\*) und K.-W. Glombitza\*\*)

### Synthese einiger Polyhydroxyphenyläther<sup>1)</sup>

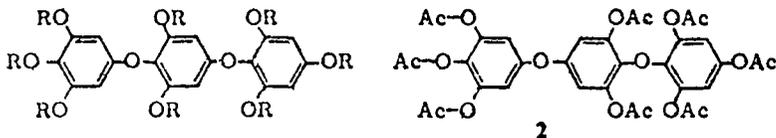
Aus dem Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Bonn  
(Eingegangen am 4. November 1974).

Zum Beweis der Struktur des aus Braunalgen isolierten Bifuhalols und Trifuhalols werden mehrere hochhydroxylierte Phenyläther nach einer Modifikation der Ullmann-Reaktion synthetisiert.

#### Synthesis of Some Polyhydroxyphenyl Ethers<sup>1)</sup>

To prove the structure of the recently isolated bifuhalol and trifuhalol (Phaeophyceae), some highly hydroxylated phenyl ethers are synthesized by a modified Ullmann-reaction.

Bei der Strukturaufklärung eines aus *Halidrys siliquosa* (Phaeophyceae) isolierten Peracetyloctahydroxydiphenyläthers<sup>2)</sup> ließ sich anhand spektroskopischer Daten allein nicht zwischen den beiden Alternativen **1a** und **2** unterscheiden. Aufgrund biogenetischer Überlegungen war der Vorschlag **1a** der Wahrscheinlichere.



R = Acetyl **1a**

R = H<sub>3</sub>C- **1b**

R = H **1c**

\* Aus der Dissertation von E. Sattler, Bonn 1974. D 5.

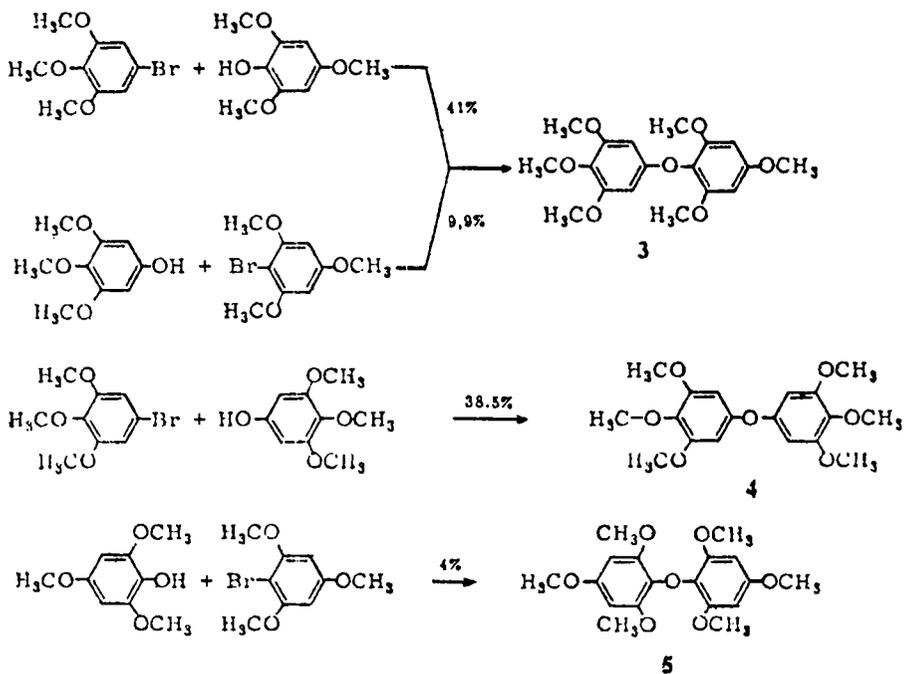
\*\* Herrn Prof. Dr. M. Steiner zur Vollendung seines 70. Lebensjahres gewidmet.

1 13. Mitt.: Antibiotica aus Algen; 12. Mitt. K.-W. Glombitza, H.-W. Rauwald und G. Eckhardt, Phytochem. im Druck.

2 K.-W. Glombitza und E. Sattler, Tetrahedron Letters (London) 1973, 4277.

Der endgültige Strukturbeweis konnte nur durch die Synthese erbracht werden.

Bei der Synthese von Phenoläthern nach *Ullmann*<sup>3)</sup>, bzw. nach der neueren Variante nach *Bacon* und *Stewart*<sup>4)</sup> muß jedoch damit gerechnet werden, daß Phenolacetate hydrolysiert werden und zu unerwünschten Nebenprodukten führen. Deshalb mußten die entsprechenden Methyläther eingesetzt und anschließend entmethyliert und acetyliert werden. Da die beiden äußeren Ringe von **1a** ungleichartig substituiert sind, konnten die beiden Ätherbrücken nur in zwei aufeinanderfolgenden Reaktionen und nicht in einem einzigen Schritt synthetisiert werden. Dazu war zu klären, ob es günstiger ist, ein in den beiden o-Stellungen nicht substituiertes Brombenzol mit einem entsprechend substituierten 1,6-Dimethoxyphenol umzusetzen oder umgekehrt. Es wurden deshalb zunächst drei isomere Hexamethoxydiphenyläther gewonnen:

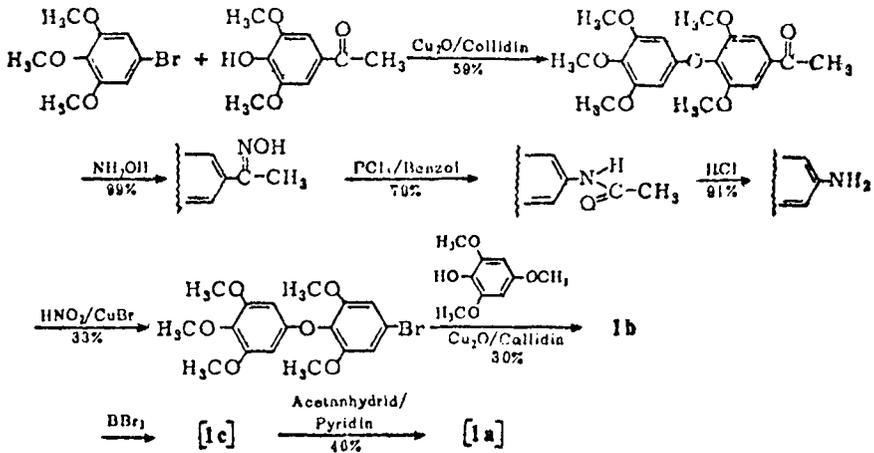


Die Ausbeute sinkt immer dann drastisch ab, wenn beide o-Stellungen zum Brom durch Methoxyl besetzt sind. Damit konnten Beobachtungen von *Mayer e.a.*<sup>5)</sup> in erweiterter Form bestätigt werden. Folgender auf diesen Erfahrungen aufbauender Syntheseweg zu **1a** konnte mit einer Gesamtausbeute von 1,9 % beschriftet werden:

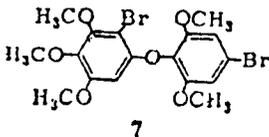
3 T. Ullmann und P. Sponagel, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 2211 (1905).

4 R.G.R. Bacon und O.J. Stewart, J. chem. Soc. (London), 1965, 4953.

5 W. Mayer, R. Fikentscher, J. Schmidt und O.Th. Schmidt, Chem. Ber. 93, 2761 (1960).



Bei der Synthese von **6** fiel in 8% Ausbeute ein Nebenprodukt an, für das aufgrund des MS- und NMR-Spektrums die Struktur **7** angenommen wird.



Versuche zur Entmethylierung von **1b** zu dem nicht isolierten **1c** mit Aluminiumchlorid oder Pyridinhydrochlorid lieferten nur braunschwarze Zersetzungsprodukte. Dagegen ließ sich **1b** ebenso wie **3** glatt mit  $\text{BBR}_3$  spalten. Aus **3** wurde nach Acetylierung so Bifuhalolacetat erhalten, das kürzlich von *Glombitza* und *Rösener*<sup>6)</sup> aus der Phaeophyceae *Bifurcaria* isoliert worden war. Durch Verseifung mit methanolischer HCl konnte freies Bifuhalol gewonnen werden.

Das synthetisierte **1a** ist mit dem aus der Alge *Halidrys siliquosa* isolierten Tri-fuhalolactacetat<sup>1)</sup> identisch.

## Beschreibung der Versuche

### 3,4,5,2',4',6' - Hexamethoxydiphenyläther (**3**)

A) 4,0 g (0,0217 mol) 3,4,5-Trimethoxyphenol (Antiarol)<sup>7)</sup> werden mit 10,0 g (0,0434 mol) 2-Brom-1,3,5-trimethoxybenzol<sup>8)</sup> und 6,2 g  $\text{Cu}_2\text{O}$  nach Trocknen über  $\text{P}_2\text{O}_5$  in 100 ml siedenden

6 K.-W. Glombitza und H.U. Rösener, *Phytochem.* **13**, 1245 (1974).

7 E. Chapman, A.G. Perkin und R. Robinson, *J. chem. Soc. (London)* **1927**, 3015; W. Baker, *J. chem. Soc. (London)* **1941**, 662; E. Späth, Z. Jerzmanowska-Sienkiewiczowa, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **70**, 698 (1937).

8 O. Hesse, *Liebigs Ann. Chem.* **276**, 329 (1893); W. Mayer und R. Fikentscher, *Chem. Ber.* **89**, 511 (1956).

dem Collidin 48 Std. unter  $N_2$  gerührt. Nach dem Erkalten wird die schwarzbraune Mischung mit 100 ml 25 proz. HCl angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die äther. Phase wird mit 20 proz. HCl, 20 proz. KOH und Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und an einer Säule mit Kieselgel 60 (Merck), 75 cm, 6 cm  $\phi$  gereinigt. Nicht umgesetztes 2-Brom-1,3,5-trimethoxybenzol wird mit  $CH_2Cl_2$  ausgewaschen und dann 3 mit  $CHCl_3/CH_3OH$  95 : 5 eluiert. Schmp. 124,5 : 125,5° ( $CH_3OH$ ). Ausbeute: 0,75 g = 9,9 % d. Th.. UV  $\lambda_{max}^{EtOH}$  ( $\epsilon$ ): 239 (Schulter); 274 (2650) nm; NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6,23 (je 2 H); 3,82 (3 H); 3,77 (9 H); 3,74 (6 H); ( $D_6$ -Aceton): 6,34, 6,07 (je 2 H); 3,82 (3 H); 3,75 (6 H); 3,68 (6 H); 3,55 (3 H).

$C_{18}H_{22}O_7$  (350,37); Ber.: C 61,70 H 6,33; Gef.: C 61,51 H 6,41.

B) Analog zu A) aus 8,0 g (0,0434 mol) 2,4,6-Trimethoxyphenol<sup>9)</sup> und 21,6 g (0,868 mol) 5-Brom-1,2,3-trimethoxybenzol<sup>10)</sup>. Ausbeute: 6,25 g = 41 % d. Th.

#### 3,4,5,3',4',5'-Hexamethoxydiphenyläther (4)

Analog zu A) aus 2,6 g (0,0141 mol) 3,4,5-Trimethoxyphenol und 7,5 g (0,0282 mol) 5-Brom-1,2,3-trimethoxybenzol. Schmp. 120–120,5° ( $CH_3OH$ ). Ausbeute: 1,9 g = 38,5 % d. Th.; UV  $\lambda_{max}^{EtOH}$  ( $\epsilon$ ): 242 (Schulter), 271 (Schulter 2300) nm; NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6,27 (4 H); 3,83 (6 H); 3,80 (12 H); ( $D_6$ -Aceton): 6,32 (4 H); 3,76 (12 H); 3,69 (6 H).

$C_{18}H_{22}O_7$  (350,37); Ber.: C 61,70 H 6,33; Gef.: C 61,54 H 6,26.

#### 2,4,6,2',4',6'-Hexamethoxydiphenyläther (5)

Analog zu A) aus 8 g (0,0434 mol) 2,4,6-Trimethoxyphenol, 21,6 g (0,0868 mol) 2-Brom-1,3,5-trimethoxybenzol. Schmp. 94–95,5° (Petroläther); Ausbeute: 0,6 g = 4 % d. Th.; UV  $\lambda_{max}^{EtOH}$  ( $\epsilon$ ): 241 (1400), 279 (4000); NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6,13 (4 H); 3,76 (6 H); 3,71 (12 H); ( $D_6$ -Aceton): 6,19 (4 H); 3,73 (6 H); 3,64 (12 H).

$C_{18}H_{22}O_7$  (350,37); Ber.: C 61,70 H 6,33; Gef.: C 61,44 H 6,24.

#### 3,4,5,2',4',6'-Hexaacetoxydiphenyläther (3a)

Zu 1,5 g (0,0043 mol) 5 in 100 ml trockenem  $CH_2Cl_2$  werden bei -80° 7,5 g (0,03 mol)  $BBr_3$ <sup>11)</sup> in 50 ml trockenem  $CH_2Cl_2$  getropft, während 3 Std. auf Raumtemp. gebracht und weitere 12 Std. gerührt. Man schüttelt 5 Min. mit 150 ml  $H_2O$ , trennt und entzieht der wäßrigen Phase das freie Phenol mit Äthylacetat, trocknet, dampft bei 20° i. Vak. das Äthylacetat ab, acetyliert in Acetanhydrid/Pyridin 1 + 1 24 Std., gießt auf Eis, wäscht den Niederschlag mit Wasser aus und kristallisiert einmal aus Essigsäure und einmal aus  $CH_3OH$ . Schmp. 184–189° ( $CH_3OH$ ); Ausbeute: 1,1 g = 49 % d. Th.; UV  $\lambda_{max}^{EtOH}$  ( $\epsilon$ ): 233 (Schulter), 272 (2850) nm; NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6,94 (2 H); 6,71 (2 H); 2,27 (3 H); 2,25 (3 H); 2,24 (6 H); 2,09 (6 H); ( $D_6$ -Aceton): 7,03 (2 H); 6,73 (2 H); 2,26 (3 H); 2,25 (3 H); 2,23 (6 H); 2,12 (6 H).

$C_{24}H_{22}O_{13}$  (518,43); Ber.: C 55,61 H 4,28 Acetyl 49,82; Gef.: C 55,54 H 4,38 Acetyl (alkal.) 50,08.

9 R. Hüe, A. Jubier, L. Andrieux und A. Resplandy, Bull. Soc. chim. France 1970, 3617.

10 F. Mauthner und H.T. Clarke, Org. Synth. Coll. Vol. I 537; C. Graebe und M. Suter, Liebigs Ann. Chem. 340, 222 (1905).

11 J.F.W. McOmic und M.L. Watts, Chem. and Ind. 1963, 1658; J.F.W. Mc Omic, M.L. Watts und D.E. West, Tetrahedron (London) 24, 2289 (1968).

*3,4,5,2',4',6'-Hexahydroxydiphenyläther*

0,30 g **3a** werden mit 10 ml CH<sub>3</sub>OH/HCl 9 + 1 1/2 Std. unter N<sub>2</sub> gekocht, bei -20° i. Vak. über KOH eingedampft und mit 1 Tropfen H<sub>2</sub>O zur Kristallisation verrieben. Schmp. oberhalb 140° (Zers.).

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub> · H<sub>2</sub>O (284,22); Ber.: C 50,71 H 4,26; Gef.: C 50,08 H 4,51

nach dem Trocknen bei 100° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub> (266,21); Ber.: C 54,14 H 3,79; Gef.: C 54,18 H 3,86.

Die wäßrige Lösung verfärbt sich rasch rot, mit FeCl<sub>3</sub> gibt sie eine schmutzig rote, schnell verblassende Färbung, mit KOH gelb bis grünlich.

*1,3-Dimethoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-5-acetylbenzol*

Aus 55,0g (0,28 mol) 4-Hydroxy-3,5-dimethoxyacetophenon (Acetosyringon)<sup>12)</sup> und 138 g (0,56 mol) 5-Brom-1,2,3-trimethoxybenzol nach A). Reinigung durch Umkristallisation aus Methanol. Schmp. 156,5–158°; Ausbeute: 60,2 g = 59 % d. Th.; UV λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> (ε): 275 (12500) nm; NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ: 7,30 (2 H); 6,11 (2 H); 3,87 (6 H); 3,78 (3 H); 3,75 (6 H); 2,64 (3 H).

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> (362,38); Ber.: C 62,97 H 6,12; Gef.: C 62,84 H 6,18.

Oxim, Schmp. 169–171°, UV λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> (ε). 266 (16000) nm; NMR in CDCl<sub>3</sub> δ: 6,96 (2 H); 6,14 (2 H); 3,84 (6 H); 3,79 (3 H); 3,75 (6 H); 2,27 (3 H).

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub> (377,39); Ber.: C 60,47 H 6,14 N 3,71; Gef.: C 60,48 H 6,16 N 3,70.

*5-Acetamino-2-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-1,3-dimethoxybenzol*

57,0 g (0,15 mol) Methyl-3,5-dimethoxy-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-phenylketoxim werden mit 34,5 g (0,16 mol) PCl<sub>5</sub> in 2500 ml trockenem Benzol 30 Min. unter Rückfluß gekocht, abgekühlt, mit 100 ml Wasser geschüttelt und mit verd. NaOH neutralisiert. Der Niederschlag und der beim Verdampfen des Benzols verbleibende Rückstand werden aus CH<sub>3</sub>OH mit Aktivkohle umkristallisiert. Schmp. 203–205°; Ausbeute 44,9 g = 79 % d. Th.; UV λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> (ε): 257 (21000) nm; NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ: 8,15 (1 H); 6,95 (2 H); 6,10 (2 H); 3,80 (3 H); 3,71 (6 H); 3,68 (6 H); 2,17 (3 H).

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub> (377,39); Ber.: C 60,47 H 6,14 N 3,71; Gef.: C 60,36 H 6,22 N 3,81.

*5-Amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-1,3-dimethoxybenzol*

43,0 g (0,114 mol) vorstehender Verbindung werden in 800 ml Äthanol/HCl 1 + 1 30 Min. gekocht, auf 3000 ml Eiswasser gegossen, bei -3° mit NH<sub>4</sub>OH alkalisiert und rasch vom ausgeschiedenen Amin abfiltriert. Schmp. 196–199° (CH<sub>3</sub>OH); Ausbeute 34,8 g = 91 % d. Th.; UV λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> (ε): 244 (16000) nm; NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ: 6,14 (2 H); 6,00 (2 H); 3,77 (3 H); 3,74 (6 H); 3,73 (6 H).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub> (335,36); Ber.: C 60,89 H 6,31 N 4,18; Gef.: C 60,99 H 6,37 N 4,27.

*5-Brom-2-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-1,3-dimethoxybenzol*

Zu 32,2 g (0,096 mol) 5-Amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-1,3-dimethoxybenzol in 700 ml 24 proz. HBr tropft man bei -10° während 1 Std. eine Lösung von 6,6 g NaNO<sub>2</sub> unter Rühren.

12 F. Mauthner, J. prakt. Chem. 121, 255 (1929); J.M. Pepper und H. Hibbert, J. Amer. chem. Soc. 70, 67 (1948).

Nach einer weiteren halben Std. gibt man eine auf 0° gekühlte Lösung von 17,2 g (0,12 mol) CuBr in 80 ml konz. HBr zu und erwärmt langsam auf 50°. Nach Abschwächen der N<sub>2</sub>-Entwicklung erwärmt man kurz auf 70°, kühlt ab, löst den Niederschlag in 1 l Äther, schüttelt mit 17proz. HCl, Wasser, 40proz. KOH, Wasser aus und reinigt den Rückstand der ätherischen Lösg. an einer Säule mit Kieselgel 60 (Merck), 75 cm, 6 cm  $\phi$  Schmp. 142–144°; Ausbeute 12,9 g = 33,6% d. Th.; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$ ): 242 (Schulter ca. 14500), 275 (Schulter 2850) nm; NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 6,81 (2 H); 6,10 (2 H); 3,78 (12 H); 3,75 (3 H).

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>Br (399,24); Ber.: C 51,14 H 4,80 Br 20,01; Gef.: C 51,10 H 4,86 Br 20,22.

#### 5-Brom-2-(2-brom-3,4,5-trimethoxyphenoxy)-1,3-dimethoxybenzol (7)

Der Rückstand der Mutterlaugen aus der Herstellung vorst. Verb. wird an einer Kieselgelsäule mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgetrennt. Das zuerst austretende 7 wird aus CH<sub>3</sub>OH umkristallisiert. Schmp. 105–106°; die Schmelze erstarrt bei langsamem Hochheizen wieder zu Bündeln spitzer dünner Nadeln und schmilzt erneut bei 113,5–115°; Ausbeute 4,0 g = 8% d. Th.; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$ ): 280 (3250) nm; NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 6,81 (2 H); 5,94 (1 H); 3,94 (3 H); 3,82 (3 H); 3,77 (6 H); 3,63 (3 H).

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Br<sub>2</sub> (479,16); Ber.: C 42,70 H 3,79 Br 33,42; Gef.: C 42,47 H 3,85 Br 33,58.

#### 1,3-Dimethoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-5-(2,4,6-trimethoxyphenoxy)-benzol (1b)

Analog A) aus 10,0 g (0,025 mol) 5-Brom-2-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-1,3-dimethoxybenzol und 9,2 g (0,05 mol) 2,4,6-Trimethoxyphenol. Schmp. 158,5–162° (CH<sub>3</sub>OH); Ausbeute 3,76 g = 30% d. Th.; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$ ): 240 (Schulter 25000), 272 (3800) nm; NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 6,25 (2 H); 6,22 (2 H); 6,14 (2 H); 3,84 (3 H); 3,80 (6 H); 3,77 (3 H); 3,75 (6 H); 3,70 (6 H); (D<sub>6</sub>-Aceton): 6,36 (2 H); 6,19 (2 H); 6,07 (2 H); 3,82 (3 H); 3,77 (6 H); 3,69 (6 H); 3,64 (6 H); 3,63 (3 H).

C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>10</sub> (502,52); Ber.: C 62,14 H 6,02; Gef.: C 62,00 H 5,99.

#### 1,3-Diacetoxy-2-(3,4,5-triacetoxyphenoxy)-5-(2,4,6-triacetoxyphenoxy)-benzol (1a)

Aus 1,5 g 1b in 100 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 7 g BBr<sub>3</sub> analog zur Darstellung von 3a. Das rohe Acetat wird aus einer Säule mit Kieselgel 60 (Merck) 100 cm, 6 cm  $\phi$  mit Chloroform/Methanol 99 + 1 eluiert. Es ist in den zuerst austretenden Fraktionen enthalten. Schmp. 117–123° (CH<sub>3</sub>OH); Ausbeute: 1 g = 46% d. Th.; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$ ): 233 (25500), 273 (4700) nm; NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 6,95 (2 H); 6,69 (4 H); 2,27 (3 H); 2,25 (3 H); 2,24 (6 H); 2,12 (6 H); 2,08 (6 H); (D<sub>6</sub>-Aceton): 7,05 (2 H); 6,77 (2 H); 6,71 (2 H); 2,26 (3 H); 2,25 (3 H); 2,23 (6 H); 2,11 (6 H); 2,06 (6 H).

C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>O<sub>18</sub> (726,60); Ber.: C 56,20 H 4,16 Acetyl 47,39; Gef.: C 55,74 H 4,39 Acetyl (alkal.) 47,96.

Wir danken Professor Dr. Zymalkowski, Bonn, für seine Beratung in methodischen Fragen, der DFG für die Gewährung einer Beihilfe, sowie Herrn Professor Dr. Tschesche und Herrn Dr. Eckhardt, Bonn, für die Anfertigung der IR-, NMR- und Massenspektren.