

34. Synthese und Reaktionsverhalten 2'-substituierter Isoflavone

von Manfred Süsse¹⁾, Siegfried John¹⁾ und Manfred Hesse*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Klaus Schreiber zum 65. Geburtstag gewidmet

(14. I. 92)

Synthesis and Behaviour of Isoflavones Substituted in 2'-Position

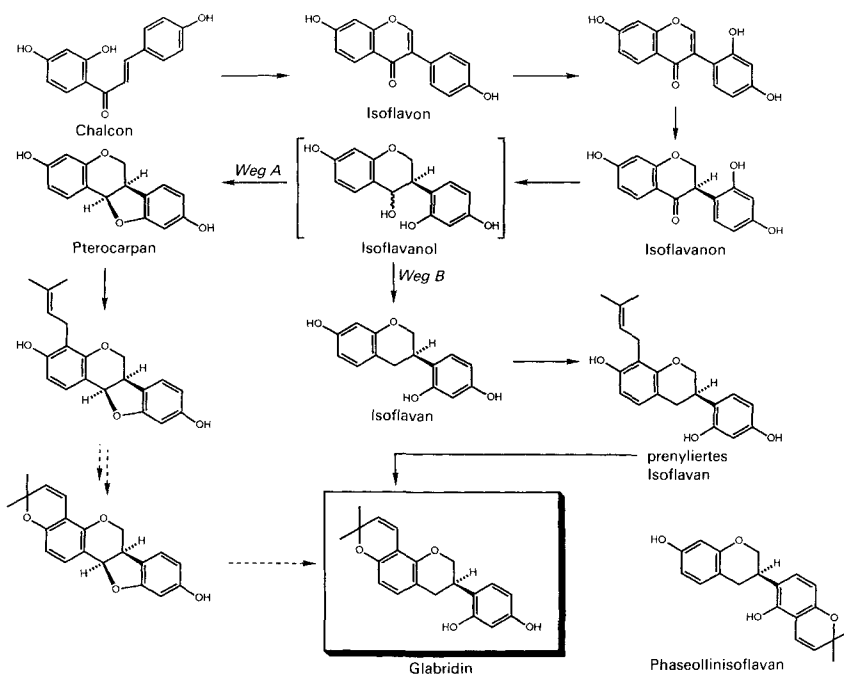
The protected chalcones **6–8** prepared from acetophenone and benzaldehydes rearranged to the dimethoxypropanone derivatives **9–11** in the presence of trimethyl orthoformate by $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$. These compounds could be cyclized to the isoflavones **12–14** in high yields (*Scheme 2*). The conversion of these isoflavones to the corresponding isoflavanes (model compounds of the phytoalexin glabridin; see *Scheme 1*) was the main goal of this work. Hydrogenation of **13** and **14** gave the isoflavanes **15** and **16**, respectively, and their deprotection the racemic natural product 4'-*O*-demethylvestitol (**17**). Reduction of **13** and **14** yielded different compounds depending on the reducing agent (*Scheme 3*). The saturated alcohols **20–23** could be obtained with NaBH_4 or LiBH_4 . They were transferred into the racemic 9-*O*-demethylmedicarpin (**24**) and hagin D (**25**) under acidic conditions. The ketones **26–28** (*Scheme 4*) were obtained in high yields by reduction of **12–14** with DIBALH. Deprotection of **26** yielded the racemic 2,3-dihydrodaidzein (**29**). Compounds **13** and **27** as well as **20** and **22** showed different behaviour under reduction conditions with Li in liquid ammonia. An efficient method for the introduction of the MeOCH_2O and the $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ protecting groups into hydroxylated benzaldehydes and acetophenones (*Scheme 5*) is described. The appropriate experimental conditions depend on the regioselectivity and on the number of the protected groups. The protected aldehydes, especially those with a protected *ortho* OH group, show an extraordinary ionization behaviour in chemical-ionization mass spectrometry (isobutane; *Scheme 6*).

Einleitung. – Bei biochemischen Untersuchungen an der Ganzpflanze und an Zellkulturen von *Ornithopus sativus* BROT. wurde kürzlich das Phytoalexin Glabridin [1] gefunden. Wir haben die Absicht, die Biosynthese dieser Verbindung abzuklären. Eine Kurzfassung des wahrscheinlichen Biosyntheseweges findet sich im *Schema 1*. Nachdem bereits die ersten enzymatischen Schritte bis zur Chalconsynthese nachgewiesen wurden [1], war es notwendig, für die Abklärung des weiteren Verlaufes der Biosynthese (2'-Hydroxylase, Reduktase, Prenylase, Cyclase) insbesondere über *Weg A* oder *B* einige postulierte Vorläufer herzustellen und diese als Substrate für geplante Enzymversuche einzusetzen.

Die chemische Synthese von hydroxylierten Isoflavanen aus entsprechenden Isoflavonen erfolgte bisher unter Verwendung der Benzyl-Schutzgruppe [2], die hydrogenolytisch abspaltbar ist. Im Falle der Verbindungen vom Typ Phaseollinisoflavan oder Glabridin, die noch eine zusätzliche hydrierbare Doppelbindung aufweisen, versagt die Benzyl-Schutzgruppen-Technik. Es musste demzufolge eine andere geeignete Reaktionssequenz angewendet werden. Ferner sollten diese Synthesen auch zur Isotopenmarkierung vermeintlicher Vorläufer geeignet sein.

¹⁾ Gegenwärtige Adresse: Institut für Biochemie der Pflanzen, Weinberg 3, D-4050 Halle/Saale.

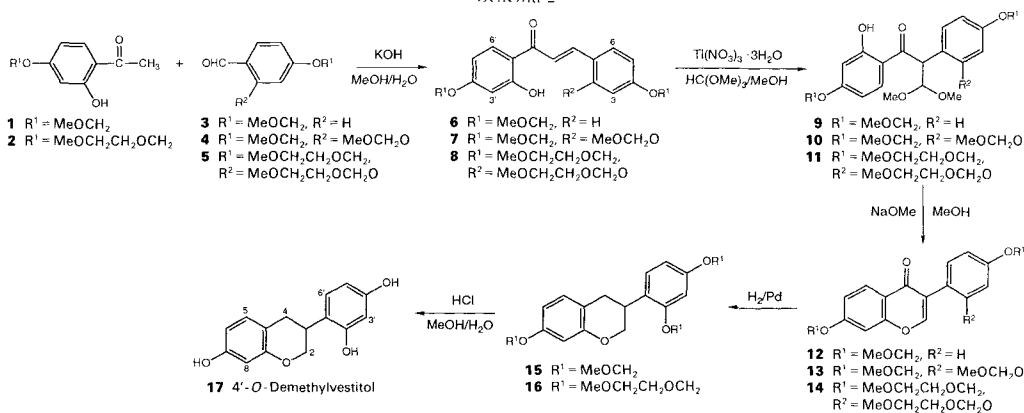
Schema 1. Möglicher Biogenesweg von Glabridin



Die Methoxymethyl(MeOCH_2)- und die (2-Methoxyethoxy)methyl($\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$)-Schutzgruppe erschienen uns für diese Zwecke am geeignetsten [3].

Ergebnisse und Diskussion. – Geschützte Acetophenone und Benzaldehyde lassen sich unter verschiedenen basischen Bedingungen [3] zu Chalconen²⁾ kondensieren. Die im *Exper. Teil* aufgeführten Reaktionsbedingungen für die Synthese der Chalcone **6–8** aus den Acetophenonen **1** und **2** und den Benzaldehyden **3–5** ergaben Ausbeuten von 71–86% (Schema 2).

Schema 2



²⁾ Systematische Nomenklatur aller Verbindungen im *Exper. Teil*.

Chalcone lassen sich in Gegenwart von Thallium(III)nitrat oxidativ in β -Ketoaldehyde umwandeln [5], in Gegenwart von MeOH entstehen die korrespondierenden β -Keto-dimethylacetale, wobei diese oft direkt in die entsprechenden Isoflavone mit wechselnden Ausbeuten übergehen [4] [6] [7]. Die Reaktion der Chalcone **6–8** mit $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ in MeOH oder in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ zu **9–11** lief nur unvollständig ab (*Schema 2*). Ausserdem zersetzten sich **9–11** in der Reaktionsmischung schon bei 20° nach 2–3 h; wahrscheinlich wird durch $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ die Solvolyse der Schutzgruppen gefördert. In einem Gemisch aus Orthoameisensäure-trimethylester und abs. MeOH hingegen verlief die Umlagerung mit $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ wesentlich schneller und selektiver. Dies ist vermutlich auf die Entfernung letzter Feuchtigkeitsspuren (z. B. Kristallwasser) durch den Orthoester und dessen wesentlich besseres Lösungsvermögen zurückzuführen. Das Lösungsmittel $\text{HC}(\text{OMe})_3$ wurde auch erfolgreich bei Chalconen eingesetzt, die einen Chromen-Ring enthalten und bisher nicht zugänglich waren; darüber wird später berichtet. Die β -Keto-dimethylacetale **9–11** cyclisierten sich in Lösung bei 20° nach NaOMe-Zugabe relativ rasch zu den Isoflavonen **12–14**. Bei schonendem und schnellem Aufarbeiten liess sich **10** isolieren und mittels MS charakterisieren. Die säureempfindlichen Cyclisierungsprodukte **12–14** (Schutzgruppen) wurden aus der basischen Reaktionslösung durch Extraktion gewonnen. Die Ausbeuten von 67–88% bzgl. **6–8**, d. h. für die Umlagerung und Cyclisierung, sind ungewöhnlich hoch.

Zur Synthese biogenetisch angenommener Vorläufer (s. oben) boten sich verschiedene Reduktionsmethoden im zentralen Ring der α,β -ungesättigten Ketone **12–14** an. Die katalytische Hydrierung (*Schema 2*) von **13** und **14** in Gegenwart von Pd in neutraler Lösung (Aceton) ergab **15** bzw. **16**.

In schwach saurem Milieu ist der Pd-Katalysator aktiver [8]. Je nach Vorbehandlung können an dessen Oberfläche noch Säurespuren haften. Bei den vorliegenden Umsetzungen in Aceton muss dies der Fall gewesen sein, denn das Hydrierungsprodukt **15** reagierte teilweise zu unlöslichen hochmolekularen Produkten weiter, was die Abtrennung von extrahierbarem **15** von der Katalysator-Oberfläche erheblich erschwerte. Auf Säurespuren im Katalysator wies auch die bessere Ausbeute von **16** (92%) als von **15** (63%); grössere Säurestabilität der $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ - als der MeOCH_2 -Schutzgruppe hin. In basischem Milieu (z. B. in Gegenwart von K_2CO_3) fiel hingegen die Aktivität des Katalysators stark ab, und es erfolgte nur die Hydrierung der C,C-Doppelbindung unter Bildung von Verbindungen des Typs **27** (s. unten). Bei der katalytischen Hydrierung von **13** bzw. **14** wurden die Verbindungen **20–23** (s. unten) nicht gebildet.

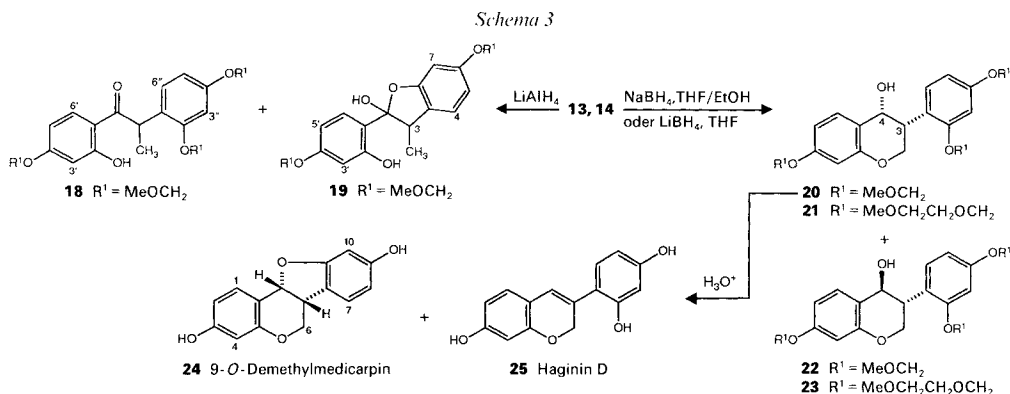
Die Abspaltung der Schutzgruppen des Isoflavans **15** mittels HCl in MeOH/ H_2O ergab 2',4',7-Trihydroxyisoflavan (= 4'-O-Demethylvestitol **17**) in 83% Ausbeute. Erhitzte man **15** in 50–70% AcOH/ H_2O , so erfolgte Zersetzung unter Bildung eines nicht-schmelzenden, unlöslichen Produktes. Das 4'-O-Demethylvestitol (**17**) ist ein Naturprodukt (vgl. auch Übersicht [9]) und wurde in racemischer Form aus den Pflanzen *Anthyllis vulneraria* und fünf *Tetragonolobus*-Species [10], *Erythrina sandwicensis* [11], *Lablab niger* [12], *Lotus hispidus* [13], *Lotus angustissimus* [14] und mit (3*R*)-Konfiguration aus *Phaseolus vulgaris* [15] isoliert.

Carbonyl-Gruppen in benzylicher Stellung lassen sich unter verschiedenen Bedingungen direkt zur CH_2 -Gruppe reduzieren [16]. Wurden **13** oder **14** jedoch derartigen Bedingungen (LiAlH_4 , THF, Siedehitze) ausgesetzt, so resultierte jeweils ein Gemisch der reduzierten und ring-geöffneten Verbindungen **18** und **19** sowie ein Gemisch weiterer Verbindungen, in dem Wasserabspaltungsprodukte aus **19** dominant waren (*Schema 3*). Das Hemiacetal **19** entsteht durch intramolekulare Cyclisierung aus **18**, nach Entfernen der

Schutzgruppe an *O*-C(2). Die Öffnung des Pyran-Ringes in **13** oder **14** lässt sich durch eine *retro*-Michael-Reaktion unter Bildung eines α,β -ungesättigten Ketons und eines Phenolates erklären. Bei der Reduktion mit LiAlH_4 tritt 1,4-Addition von H_2 ein, und nicht die Reduktion des vinylogenen Carboxylates.

Verbindung **18** wurde auch als einziges Produkt beobachtet, wenn entweder das Isoflavon **13** oder dessen Dihydro-Derivat, das Isoflavanon **27** (s. unten), mit Li in flüssigem NH_3 behandelt wurde (Schema 4). Demgegenüber gelang die reduktive Entfernung der OH-Gruppe an C(4) der epimeren Isoflavanolen **20** und **22** unter Bildung von **15** in nur 8 bzw. 42% Ausbeute.

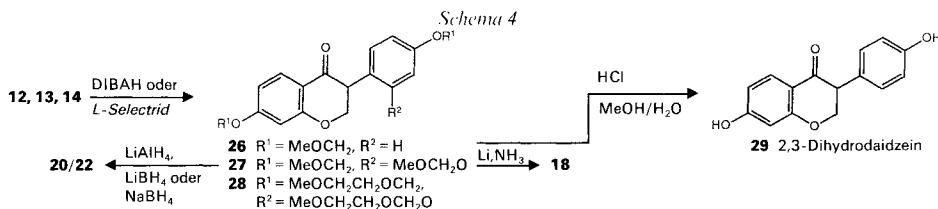
Die Umsetzung von **13** und **14** mit NaBH_4 oder LiBH_4 erfolgte hingegen unter vollständiger Reduktion der Enon-Funktion zu den gesättigten diastereoisomeren Alkoholen **20/22** (2:1 (NaBH_4), 4:3 (LiBH_4)) bzw. **21/23** (Schema 3). Unter der Annahme



einer cyclohexenähnlichen Konformation des zentralen Ringes lässt sich für die Substituenten an C(3) und C(4) aus den Kopplungskonstanten des ^1H -NMR-Spektrums für **20** und **21** *cis*-Konfiguration und für **22** und **23** *trans*-Konfiguration herleiten.

Die Abspaltung der Schutzgruppen in **20–23** (Schema 3) ergab je nach Ausgangsmaterial und Reaktionsbedingungen unterschiedliche Mengen am racemischen Pterocarpan [8] [17–19] 9-*O*-Demethylmedicarpin (**24**) und an Haginin D (**25**). Das 9-*O*-Demethylmedicarpin (**24**) wurde in Pflanzen in racemischer Form aus *Erythrina sandwicensis* [11], *Erythrina cristagalli* [20], *Mellotus alba* [18], *Pachyrrhizus erosus* [21], *Phaseolus vulgaris* (gestresst mit CuCl_2) [19] und das (6a*R*,11a*R*)-Enantiomere aus *Phaseolus vulgaris* [15] isoliert. Die Daten von Haginin D (**25**) stimmten mit den publizierten [22] überein. Bei der Abspaltung der Schutzgruppen von **20–23** mit starken Säuren, z. B. HCl , wurde auch H_2O -Abspaltung zur Δ^3 -Doppelbindung ($\rightarrow$ **25**) gefördert. Mit schwächeren Säuren bildete sich zwar bevorzugt **24**, jedoch war die Abspaltung der Schutzgruppen unvollständig.

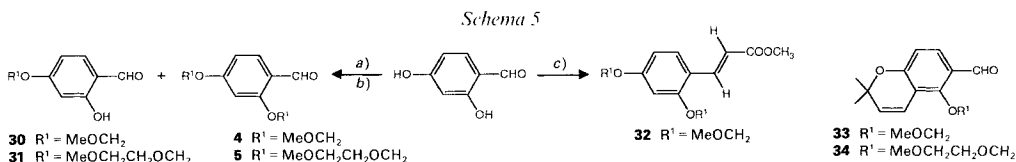
Die Enone **12–14** liessen sich selektiv mit *L*-Selectrid oder mit DIBAH (Ausbeuten 81–93%) zu den gesättigten Ketonen **26–28** reduzieren (Schema 4). Wurde bei der Reduktion von **13** mit DIBAH mit MeOH gequenchet [23], so entstand neben **27** in geringer Menge (4%) ($\pm$)-3-[2,4-Bis(methoxymethoxy)phenyl]-4-methoxy-7-(methoxymethoxy)-4*H*-1-benzopyran. Die Abspaltung der Schutzgruppen von **26** lieferte das



racemische native [24] 2,3-Dihydrodaidzein (**29**). Verbindung **27** ergab bei der Reduktion mit Metall-hydriden (Schema 4), auch mit LiAlH_4 in der Siedehitze, ausschliesslich die gesättigten Alkohole **20** und **22** (jeweils unterschiedliche Mengenverhältnisse).

Ausser durch katalytische Hydrierung der Isoflavone **13**, **14** und der Reduktion der Isoflavanole **20–23** mit Li in flüssigem NH_3 liessen sich die Isoflavan-Derivate **15** und **16** durch keine andere reduktive Methode aus den Verbindungen **13**, **14**, **20–23**, **27** und **28** gewinnen. Auch gelang es nicht, die 4-ständige OH-Gruppe in den Isoflavanolen **20–23** mit anderen Reagentien zu reduzieren. Unter milden Bedingungen trat z. B. mit ToSCl oder $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ keine Reaktion zu den entsprechenden Derivaten ein, und bei erhöhter Temperatur erfolgte H_2O -Abspaltung oder Zersetzung. Durch Reduktion mit Li in flüss. NH_3 (vgl. [25]) entstand aus **13** und **27** ausschliesslich das Ringöffnungsprodukt **18**.

Die Einführung der MeOCH_2 - bzw. $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -Schutzgruppen von **1–5** (Schema 2) und **30–34** (Schema 5) gelang bezüglich Ausbeute, Einheitlichkeit und Reproduzierbarkeit unter den in der Literatur angegebenen Bedingungen nur unbefriedigend. (Chloromethyl)methylether (MeOCH_2Cl) wird seiner hohen Kanzerogenität wegen nicht mehr kommerziell angeboten. Allerdings zeigten Untersuchungen [26], dass der als Begleitsubstanz häufig vorhandene Bis(chloromethyl)ether wesentlich toxischer als MeOCH_2Cl selbst ist. Amato *et al.* [26] beschrieben die Herstellung von MeOCH_2Cl aus Acetylchlorid, Formaldehyd-dimethylacetal und einer katalytischen Menge MeOH . Das so erhaltene Reagens ist eine ca. 6M Lösung von MeOCH_2Cl in AcOMe , das frei von Bis(chloromethyl)ether ist und nur Spuren an MeOH und Acetylchlorid enthält. Diese Lösung von MeOCH_2Cl kann direkt für die Einführung der MeOCH_2 -Schutzgruppe verwendet werden. Auf diese Weise liessen sich unter differenzierten Bedingungen MeOCH_2 - und $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -Schutzgruppen bequem, regioselektiv und in hohen Ausbeuten einführen (Schema 2 und 5, Tab.). Zum Schutz nur einer OH-Gruppe genügte



a) MeOCH_2Cl oder $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$ und $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Aceton}$ (Methode A). b) MeOCH_2Cl oder $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$ und NaH/DMF (Methode B). c) MeOCH_2Cl in $\text{AcOMe}/\text{NaH}/\text{DMF}$, 60–70°.

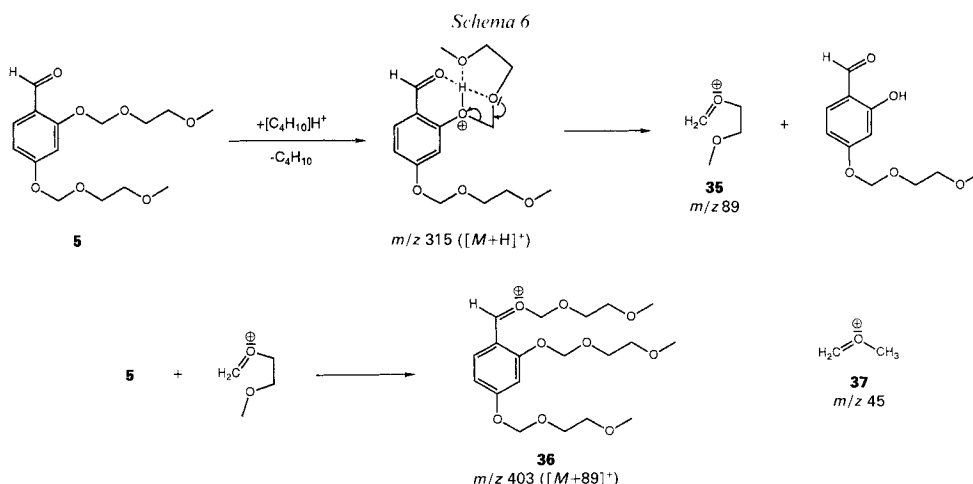
Tabelle. Herstellung der geschützten Acetophenone **1** und **2** und der Benzaldehyde **3–5**, **30**, **31**, **33** und **34**

	1	2	3	4	5	30	31	33	34
Ausbeute in [%]	70–75 (A)	65–70 (A)	79 (A)	20–30 (A)	30 (A)	60–65 (A)	61 (A)	86 (A)	92 (A)
(Methode)		80–85 (B)		85–90 (B)	72 (B)	76 (B)		93 (B)	

oft schon eine schwächere Base, z. B. K_2CO_3 . *Ortho*- und *para*-dihydroxy-substituiertes Acetophenon oder Benzaldehyd wurde unter diesen Bedingungen regioselektiv in *para*-Stellung geschützt ($\rightarrow$ **1**, **2**, **30**, **31**). Nur in Gegenwart einer wesentlich stärkeren Base reagierten jeweils beide OH-Gruppen. So gelangte man durch Verwendung von NaH und einem Überschuss an $MeOCH_2Cl$ oder $MeOCH_2CH_2OCH_2Cl$ ausschliesslich zu **4** bzw. **5**. Wurden bei der Herstellung von **4** mehr als 2,2 equiv. verwendet, so fand bei erhöhter Temperatur zwischen **4** und dem im Reagens vorhandenen AcOMe eine *Knoevenagel*-Kondensation statt, unter ausschliesslicher Bildung des noch nicht beschriebenen (*E*)-2,4-Bis(methoxymethoxy)zimtsäure-methylesters (**32**; 85%).

Verbindung **1** wurde bereits früher durch Reaktion von 2,4-Dihydroxyacetophenon meist mit $MeOCH_2Cl$ in Gegenwart von K_2CO_3 [27] oder einem Amin [28] in unterschiedlichen Ausbeuten erhalten. Auch ^{14}C -markiertes **1** ($^{14}CH_3CO$ -Gruppe) wurde beschrieben [29]. Auf ähnliche Weise wurden die Verbindungen **33** [7], **2** und **4** [30] (ohne Ausbeute-Angaben) oder **30** aus dem Formaldehyd-dimethylacetal in Gegenwart eines sauren Ionenaustauschers [31] erhalten. Jeweils nur erwähnt bzw. eingesetzt wurden **30** in [32] und **2** in [33].

Ein aussergewöhnliches Verhalten zeigten die Benzaldehyde **4**, **5**, **33** und **34** in den CI-Massenspektren (Isobutan). Mit Ausnahme von Verbindung **5** wird in allen Fällen wie erwartet das $[M + H]^+$ -Signal registriert. Der massenmässig höchste Pik im CI-Spektrum von **5** findet sich bei m/z 403 ($[M + 89]^+$). Erstaunlich ist, dass durch chemische Ionisation mit Isobutan bei den Verbindungen **4** und **33** als Pik der höchsten Masse $[M + 45]^+$ und bei **34** wie bei **5** auch $[M + 89]^+$ auftreten. Gemeinsames Strukturmerkmal von **4**, **5**, **33** und **34** ist die 2-Alkoxybenzaldehyd-Einheit, wobei 2- $MeOCH_2O$ -Substitution zum $[M + 45]^+$ -Pik und 2- $MeOCH_2CH_2OCH_2O$ -Substitution zum $[M + 89]^+$ -Pik führt. Eine Erklärung für dieses Verhalten ist in *Schema 6* am Beispiel von **5** gegeben. Das



zunächst entstehende $[M + H]^+$ -Ion reagiert unter Abspaltung der *ortho*-ständigen Schutzgruppe. Interessant ist, dass diese Gasphasenreaktion gleich verläuft wie die säurekatalysierte Hydrolyse, unterschiedlich sind hingegen die Folgereaktionen. Bei der Hydrolyse wird das Kation **35** H_2O anlagern, während es beim Übergang in die Gasphase

von einem nukleophilen O-Atom (z. B. dem Aldehyd-O-Atom) angegriffen wird und zum $[M + 89]^+$ -Signal **36** Anlass gibt. Aufgrund der Struktur von **35** (aus **5**) mit einer gegenüber **37** (aus **4**) zusätzlichen O/C⁺-Wechselwirkung ist die Bildung von **35** gegenüber derjenigen von **37** erleichtert, was die Intensität des $[M + 89]^+$ -Ions (30% bei **5**) gegenüber dem $[M + 45]^+$ -Ion (6% bei **4**) deutlich erhöht. Diese Erklärungen werden durch CI-Spektren (aufgenommen bei 40–105°) von **4/5**-Gemischen (1:1) unterstützt: Ausser den Piks der beiden Reinkomponenten treten neu m/z 315 ($[M(\mathbf{4}) + 89]^+$) und m/z 359 ($[M(\mathbf{5}) + 45]^+$) auf, wobei bei höherer Temperatur beide noch stärker werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Reduktionen von in 2'-Stellung alkoxylierten Isoflavonen je nach Reagens anders verlaufen und sehr verschiedene Reaktionsprodukte liefern. Es lassen sich damit Isoflavanone, Isoflavanole und Isoflavane mit sonst schwer zugänglichem Substitutionsmuster aus Isoflavonen gewinnen, was dem Wunsch der Synthese der biogenetischen Vorläufer entspricht.

Für die Aufnahmen der Massenspektren danken wir Herrn N. Bild und Frau Dr. A. Lorenzi-Riatsch, für die ¹³C-NMR-Spektren den Herren M. Vöhler und O. Zerbe und für die IR-Spektren Herrn H. Frohofer sehr herzlich. Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Falls nicht anders angegeben, gelten: Et₂O- und AcOEt-Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Lsgm. für die Chromatographie wurden destilliert. DC: Alufolien Kieselgel 60 F 254 (Merck; Schichtdicke 0,2 mm); Laufmittel A = Hexan/AcOEt 1:1, B = Hexan/AcOEt/MeOH 10:10:1, C = CHCl₃/MeOH 97:3, D = CHCl₃/MeOH 9:1; Detektion unter UV (254 und 354 nm) und mit Sprühreagens (Ce(SO₄)₂ und H₃[P(Mo₃O₁₀)₄] in konz. H₂SO₄; anschliessend erwärmen). Säulenchromatographie (SC) an Kieselgel 60 (Merck 0,040–0,063 mm). Schmp.: Mettler FP-5/FP-52. IR-Spektren: Perkin-Elmer 781; in CHCl₃; Angaben in cm⁻¹. ¹H-NMR-Spektren: Bruker AC-300 bei 300 MHz in CDCl₃; J in Hz, δ in ppm. ¹³C-NMR-Spektren: Varian XL-200 bei 50,4 MHz, Multiplizitäten aus DEPT-Experimenten. MS: Finnigan MAT 90, in m/z EI = Elektronenstoss-Ionisation, CI = Chemische Ionisation, Reaktant-Gas = Isobutan.

1. **Chalcone 6–8.** Zu einer Lsg. von 10 mmol Aldehyd **3**, **4** oder **5** und 11 mmol Acetophenon **1** oder **2** in 30–40 ml MeOH wurden 10 ml 50% KOH-Lsg. gegeben und unter Rückfluss 6–12 h gerührt. Es wurde mit 50 ml H₂O verdünnt und 5mal mit Et₂O extrahiert. Die Extrakte wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an 150 g Kieselgel chromatographiert; 2,44 g (71%) **6**, 3,47 g (86%) **7** bzw. 4,56 g (85%) **8**.

1-[2-Hydroxy-4-(methoxymethoxy)phenyl]-3-[4-(methoxymethoxy)phenyl]prop-2-en-1-on (**6**). R_f 0,53 (A), 0,78 (C). SC (100 g Kieselgel 60, Hexan/AcOEt 5:1 → 4:1). Schmp. 68–71°. IR: 1635, 1605, 1580, 1570, 1510, 1280, 1235, 1175, 1165, 1140, 1080, 1000. IR (KBr): 1645, 1600, 1580 (sh), 1565, 1510, 1235, 1170, 1160, 1145, 1080, 1000. ¹H-NMR: 13,37 (s, mit D₂O austauschbar, 1 OH); 7,87 (d, J = 15,4, CH=CHCO); 7,85 (d, J = 8,9, H-C(6')); 7,61 (d, J = 8,7, H-C(2''), H-C(6'')); 7,48 (d, J = 15,4, CH=CHCO); 7,09 (d, J = 8,7, H-C(3''), H-C(5'')); 6,65 (d, J = 2,5, H-C(3'')); 6,59 (dd, J = 8,9, 2,5, H-C(5'')); 5,23 (s, 2 OCH₂O); 3,50, 3,49 (2s, 2 MeO). ¹³C-NMR: 191,90 (s, C=O); 166,06 (s, C(4'')); 163,42 (s, C(4'')); 159,31 (s, C(2'')); 144,19 (d, CH=CHCO); 131,14 (d, C(6'')); 130,17 (d, C(2''), C(6'')); 128,40 (s, C(1'')); 118,15 (d, CH=CHCO); 116,46 (d, C(3''), C(5'')); 114,91 (s, C(1'')); 108,03 (d, C(5'')); 103,86 (d, C(3'')); 94,10, 93,93 (2t, 2 OCH₂O); 56,27, 56,08 (2q, 2 MeO). EI-MS: 345 (33), 344 (86, M⁺), 343 (32), 314 (8), 313 (9), 299 (19), 269 (7), 238 (18), 207 (32), 198 (16), 181 (30), 164 (33), 163 (30), 161 (40), 152 (8), 151 (100), 147 (84), 134 (53), 121 (37).

3-[2,4-Bis(methoxymethoxy)phenyl]-1-[2-hydroxy-4-(methoxymethoxy)phenyl]prop-2-en-1-on (**7**). R_f 0,43 (A). SC (Hexan/AcOEt 5:1 → 2:1). IR: 1630, 1600, 1575, 1500, 1355, 1255, 1150, 1075, 995 (br.). ¹H-NMR (200 MHz): 13,40 (s, mit D₂O austauschbar, 1 OH); 8,20 (d, J = 15,6, CH=CHCO); 7,84 (d, J = 8,8, H-C(6'')); 7,60 (d, J = 8,6, H-C(6'')); 7,58 (d, J = 15,6, CH=CHCO); 6,86 (d, J = 2,3, H-C(3'')); 6,76 (dd, J = 8,7, 2,3, H-C(5'')); 6,63 (d, J = 2,3, H-C(3'')); 6,59 (dd, J = 8,8, 2,3, H-C(5'')); 5,29, 5,23, 5,21 (3s, 3 OCH₂O); 3,53, 3,50, 3,49 (3s, 3 MeO). EI-MS: 405 (11), 404 (39, M⁺), 360 (9), 359 (33), 344 (9), 343 (40), 342 (100), 326 (8), 297 (9), 225 (10), 207 (11), 198 (8), 181 (73), 167 (14), 166 (17), 151 (28).

3-{2,4-Bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]phenyl}-1-[2-hydroxy-4-[(2-methoxyethoxy)methoxy]phenyl]prop-2-en-1-on (**8**). R_f 0,25 (*B*). SC (Hexan/AcOEt/MeOH 35:10:1→20:10:1). IR: 1630, 1610, 1575, 1505, 1360, 1255, 1180, 1160, 1100, 1080, 1000 (br.). $^1\text{H-NMR}$: 13,46 (*s*, mit D_2O austauschbar, 1 OH); 8,19 (*d*, $J = 15,6$, $\text{CH}=\text{CHCO}$); 7,84 (*d*, $J = 9,0$, $\text{H}-\text{C}(6'')$); 7,61 (*d*, $J = 8,7$, $\text{H}-\text{C}(6'')$); 7,58 (*d*, $J = 15,6$, $\text{CH}=\text{CHCO}$); 6,90 (*d*, $J = 2,3$, $\text{H}-\text{C}(3'')$); 6,79 (*dd*, $J = 8,7$, 2,3, $\text{H}-\text{C}(5'')$); 6,65 (*d*, $J = 2,4$, $\text{H}-\text{C}(3'')$); 6,60 (*dd*, $J = 8,9$, 2,4, $\text{H}-\text{C}(5'')$); 5,38, 5,33, 5,31 (3*s*, 3 OCH_2O); 3,89–3,80 (*m*, 3 $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,60–3,55 (*m*, 3 $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,39 (*s*, 3 MeO). CI-MS: 538 (10), 537 (29, $[M + 1]^+$), 461 (11), 315 (30), 302 (24), 239 (17), 228 (11), 227 (77), 225 (32), 195 (18), 165 (19), 153 (14), 151 (20), 90 (22), 89 (100), 77 (17).

2. Isoflavone **12–14**. Zu einer Lsg. von 5 mmol **6**, **7** oder **8** in 50 ml MeOH und 50 ml HC(OMe)_3 wurden bei 5–10° unter Rühren 2,44 g (5,5 mmol) $\text{Ti(NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ gegeben. Nach 2 h Rühren bei 20° wurde im Eisbad abgekühlt und filtriert. Zum gekühlten Filtrat wurden 20 ml 2*M* NaOMe/MeOH getropft, 20 bis 30 min bei 15–20° gerührt und dann noch 5 min unter Rückfluss gekocht. Danach wurde sofort auf 0° abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde mit 100 ml H_2O verdünnt, mit Et_2O 5mal und mit AcOEt 1mal extrahiert, der vereinigte Extrakt mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand an 75 g Kieselgel chromatographiert: 1,27 g (74%) **12**, 1,35 g (67%) **13** bzw. 2,35 g (88%) **14**.

Bei der Umwandlung von **7** in **13** konnte das Umlagerungsprodukt ($\pm$)-2-[2,4-Bis(methoxymethoxy)-phenyl]-1-[2-hydroxy-4-(methoxymethoxy)phenyl]-3,3-dimethoxypropan-1-on (**10**) isoliert werden. R_f 0,38 (*A*). EI-MS: 466 (3, M^+), 435 (6), 434 (18), 254 (10), 225 (6), 209 (18), 181 (41), 151 (30), 137 (13), 77 (6), 76 (21), 75 (98), 47 (35), 46 (11), 45 (100), 43 (15).

7-(Methoxymethoxy)-3-[4-(methoxymethoxy)phenyl]-4*H*-1-benzopyran-4-on (**12**). R_f 0,45 (*A*). SC (150 g Kieselgel, Hexan/AcOEt 3,5:1→2,5:1). Schmp. 115–116°. IR: 1640, 1625, 1610, 1570, 1510, 1445, 1375, 1245, 1195, 1180, 1155, 1105, 1080, 1050, 1000 (br.). IR (KBr): 1630, 1605, 1575, 1565, 1515, 1500, 1450, 1370, 1315, 1305, 1280, 1240, 1210, 1195, 1180, 1150, 1105, 1075, 1050, 1000 (br.). $^1\text{H-NMR}$: 8,23 (*d*, $J = 9,5$, $\text{H}-\text{C}(5)$); 7,94 (*s*, $\text{H}-\text{C}(2)$); 7,50 (*d*, $J = 8,8$, $\text{H}-\text{C}(2)$), $\text{H}-\text{C}(6')$); 7,14–7,07 (*m*, $\text{H}-\text{C}(3')$, $\text{H}-\text{C}(5')$, $\text{H}-\text{C}(6)$, $\text{H}-\text{C}(8)$); 5,29, 5,22 (2*s*, 2 OCH_2O); 3,52, 3,50 (2*s*, 2 MeO). $^{13}\text{C-NMR}$: 175,70 (*s*, C(4)); 161,36 (*s*, C(7)); 157,59, 157,17 (2*s*, C(8a), C(4'')); 152,22 (*d*, C(2)); 130,07 (*d*, C(2'), C(6'')); 127,77 (*d*, C(5)); 125,37, 124,74 (2*s*, C(1'), C(3)); 119,14 (*s*, C(4a)); 116,20 (*d*, C(3'), C(5'')); 115,39 (*d*, C(6)); 103,02 (*d*, C(8)); 94,34 (*t*, 2 OCH_2O); 56,32, 55,91 (2*q*, 2 MeO). CI-MS: 343 (100, $[M + 1]^+$), 313 (10).

3-[2,4-Bis(methoxymethoxy)phenyl]-7-(methoxymethoxy)-4*H*-1-benzopyran-4-on (**13**). R_f 0,32 (*A*). SC (Hexan/AcOEt 3:1→2:1). IR: 1645, 1610, 1565, 1500, 1445, 1250, 1150, 1070, 1000 (br.). $^1\text{H-NMR}$: 8,21 (*d*, $J = 8,2$, $\text{H}-\text{C}(5)$); 7,90 (*s*, $\text{H}-\text{C}(2)$); 7,23 (*d*, $J = 8,4$, $\text{H}-\text{C}(6')$); 7,09 (*d*, $J = 2,3$, $\text{H}-\text{C}(8)$); 7,07 (*dd*, $J = 8,2$, 2,3, $\text{H}-\text{C}(6)$); 6,93 (*d*, $J = 2,3$, $\text{H}-\text{C}(3')$); 6,78 (*dd*, $J = 8,4$, 2,3, $\text{H}-\text{C}(5')$); 5,29, 5,20, 5,13 (3*s*, 3 OCH_2O); 3,52, 3,51, 3,43 (3*s*, 3 MeO). $^{13}\text{C-NMR}$: 175,48 (*s*, C(4)); 161,20, 158,47, 157,62, 156,23 (4*s*, C(2'), C(4'), C(7), C(8a)); 153,63 (*d*, C(2)); 132,04 (*d*, C(6'')); 127,72 (*d*, C(5)); 122,36 (*s*, C(3)); 119,14 (*s*, C(4a)); 115,39 (*s*, C(1'')); 115,19 (*d*, C(6)); 108,91 (*d*, C(5'')); 104,17 (*d*, C(3'')); 103,07 (*d*, C(8)); 95,01, 94,40, 94,27 (3*t*, 3 OCH_2O); 56,28, 56,09, 56,00 (3*q*, 3 MeO). EI-MS: 402 (100, M^+), 387 (25), 371 (13), 357 (26), 341 (19), 325 (10), 297 (13), 222 (29).

3-{2,4-Bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]phenyl}-7-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-4*H*-1-benzopyran-4-on (**14**). R_f 0,16 (*B*), 0,40 (*C*). SC (Hexan/AcOEt/MeOH 30:10:1→10:10:1). IR: 1645, 1615, 1570, 1505, 1445, 1370, 1250, 1195, 1180, 1160, 1100, 1080, 1005 (br.). $^1\text{H-NMR}$: 8,19 (*d*, $J = 8,8$, $\text{H}-\text{C}(5)$); 7,88 (*s*, $\text{H}-\text{C}(2)$); 7,22 (*d*, $J = 8,4$, $\text{H}-\text{C}(6')$); 7,12 (*d*, $J = 2,2$, $\text{H}-\text{C}(8)$); 7,08 (*dd*, $J = 8,8$, 2,3, $\text{H}-\text{C}(6)$); 6,95 (*d*, $J = 2,3$, $\text{H}-\text{C}(3')$); 6,80 (*dd*, $J = 8,4$, 2,4, $\text{H}-\text{C}(5')$); 5,38, 5,29, 5,21 (3*s*, 3 OCH_2O); 3,87–3,82 (*m*, 2 $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,78–3,74 (*m*, $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,60–3,51 (*m*, 3 $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,40, 3,39, 3,35 (3*s*, 3 MeO). $^{13}\text{C-NMR}$: 175,49 (*s*, C(4)); 161,24, 158,52, 157,64, 156,19, (4*s*, C(2'), C(4'), C(7), C(8a)); 153,67 (*d*, C(2)); 132,04 (*d*, C(6'')); 127,73 (*d*, C(5)); 122,40 (*s*, C(3)); 119,18 (*s*, C(4a)); 115,41 (*s*, C(1'')); 115,24 (*d*, C(6)); 108,96 (*d*, C(5'')); 104,27 (*d*, C(3'')); 103,12 (*d*, C(8)); 93,96, 93,46, 93,33 (3*t*, 3 OCH_2O); 71,55, 71,51, 71,45 (3*t*, 3 $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 68,10, 67,74, 67,65, (3*t*, 3 $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 59,00 (*q*, 2 MeO); 58,90 (*q*, MeO). CI-MS: 535 (54, $[M + 1]^+$), 461 (16), 460 (29), 459 (100), 447 (8), 371 (8), 154 (9), 89 (23), 77 (16).

3. Isoflavone **15** und **16**. 3.1. Katalytische Hydrierung von **13** und **14**. Zu einer Lsg. von 402 mg (1 mmol) **13** bzw. 534 mg (1 mmol) **14** in 125 ml abs. Aceton wurden unter N_2 1,10 g 10% Pd/C (*Fluka*) gegeben. Es wurde mehrmals mit N_2 und H_2 gespült und bei Normaldruck unter starkem Rühren hydriert. Nach ca. 60 min war die Hydrierung beendet. Es wurde mit N_2 gespült, filtriert, eingedampft und der Rückstand an 50 g Kieselgel chromatographiert: 246 mg (63%) **15** (aus **13**) bzw. 480 mg (92%) **16** und 16 mg (3%) **28** (aus **14**).

3.2. Reduktion der Isoflavonole **20** und **22**. Unter Feuchtigkeitsausschluss wurden unter Ar zu 5 ml abs. THF und ca. 10 ml fl. NH_3 21 mg Li gegeben und 50 min bei –60 bis –65° gerührt. Es wurden 203 mg (0,5 mmol) **20** (bzw. **22**) in 3 ml abs. THF so schnell zugegeben (ca. 10 min), dass immer die tiefblaue Färbung bestehen blieb. Nach 15 min Rühren wurde NH_4Cl bis zur Entfärbung zugegeben und das Kältebad entfernt. Nach Abdampfen des NH_3

wurde der Rückstand in wenig H₂O gelöst und mit AcOEt mehrmals extrahiert. Die Extrakte wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an 20 g Kieselgel chromatographiert: 16 mg (8%) **15** und 108 mg (53%) **20** (aus **20**) bzw. 82 mg (42%) **15** (aus **22**).

(±)-3-[2,4-Bis(methoxymethoxy)phenyl]-3,4-dihydro-7-(methoxymethoxy)-2H-1-benzopyran (**15**). *R_f* 0,52 (*A*). SC (Hexan/AcOEt 4:1 → 3:1). IR: 1615 (br.), 1585, 1505, 1440, 1260, 1155, 1125, 1110, 1075, 1010 (br.), 925. ¹H-NMR: 7,05 (*d*, *J* = 8,5, H-C(6'')); 7,02 (*d*, *J* = 9,0, H-C(5)); 6,86 (*d*, *J* = 2,4, H-C(3'')); 6,71 (*dd*, *J* = 8,5, 2,4, H-C(5'')); 6,63–6,59 (*m*, H-C(6), H-C(8)); 5,22, 5,17, 5,16 (3*s*, 3 OCH₂O); 4,34 (*ddd*, *J* = 10,2, 3,3, 1,7, 1 H, H_a-C(2)); 4,03 (*dd*, *J* = 10,2, 10,2, 1 H, H_b-C(2)); 3,63 (*dddd*, *J* = 10,8, 10,2, 5,2, 3,4, H-C(3)); 3,50 (*s*, 3 MeO); 3,02 (*dd*, *J* = 15,8, 10,8, 1 H, H_a-C(4)); 2,90 (*ddd*, *J* = 15,8, 5,2, 1,7, 1 H, H_b-C(4)). ¹³C-NMR: 157,06, 156,54, 155,78, 155,00 (4*s*, C(2'), C(4'), C(7), C(8a)); 130,12, 127,60 (2*d*, C(5), C(6'')); 123,42 (*s*, C(1'')); 115,88 (*s*, C(4a)); 108,84 (*d*, C(5'), C(6)); 104,31, 103,45 (2*d*, C(8), C(3'')); 94,50 (*t*, 3 OCH₂O); 70,08 (*t*, C(2)); 56,18, 56,00, 55,86 (3*q*, 3 MeO); 31,66 (*d*, C(3)); 30,52 (*t*, C(4)). CI-MS: 391 (100, [*M* + 1]⁺), 360 (5), 359 (26), 347 (8), 315 (6).

(±)-3-[2,4-Bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]phenyl]-3,4-dihydro-7-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-2H-1-benzopyran (**16**). *R_f* 0,37 (*B*). SC (Hexan/AcOEt/MeOH 40:10:1 → 30:10:1). IR: 1615, 1585, 1505, 1455, 1255, 1170, 1155, 1100, 1075, 1010 (br.). ¹H-NMR: 7,03 (*d*, *J* = 8,5, H-C(6'')); 6,99 (*d*, *J* = 8,2, H-C(5)); 6,88 (*d*, *J* = 2,4, H-C(3'')); 6,72 (*dd*, *J* = 8,5, 2,4, H-C(5'')); 6,62 (*dd*, *J* = 8,6, 2,4, H-C(6)); 6,59 (*d*, *J* = 2,4, H-C(8)); 5,29, 5,25, 5,24 (3*s*, 3 OCH₂O); 4,31 (*ddd*, *J* = 10,4, 3,3, 1,9, 1 H, H_a-C(2)); 3,99 (*dd*, *J* = 10,2, 10,2, 1 H, H_b-C(2)); 3,84–3,80 (*m*, 3 MeOCH₂CH₂O); 3,62–3,55 (*m*, 7 H, H-C(3), 3 MeOCH₂CH₂O); 3,40, 3,39, 3,38 (3*s*, 3 MeO); 2,99 (*dd*, *J* = 15,6, 10,8, 1 H, H_a-C(4)); 2,87 (*dd*, *J* = 15,8, 4,0, 1 H, H_b-C(4)). ¹³C-NMR: 157,01, 156,50, 155,68, 154,89 (4*s*, C(2'), C(4'), C(7), C(8a)); 130,01 (*d*, C(5)); 127,47 (*d*, C(6'')); 123,37 (*s*, C(1'')); 115,76 (*s*, C(4a)); 108,91, 108,72 (2*d*, C(5'), C(6)); 104,20, 103,62 (2*d*, C(8), C(3'')); 93,50 (*t*, 3 OCH₂O); 71,48 (*t*, 3 MeOCH₂CH₂O); 69,98 (*t*, C(2)); 67,80, 67,53, 67,47 (3*t*, 3 MeOCH₂CH₂O); 58,88 (*q*, 3 MeO); 31,52 (*d*, C(3)); 30,44 (*t*, C(4)). CI-MS: 523 (0, [*M* + 1]⁺), 448 (26), 447 (100), 373 (9), 371 (20), 339 (12).

4. (±)-3,4-Dihydro-3-(2,4-dihydroxyphenyl)-2H-1-benzopyran-7-ol (= 4'-O-Demethylvestitol; **17**). Zu einer Lsg. von 220 mg (0,56 mmol) **15** in 15 ml MeOH und 5 ml H₂O wurden unter Rühren 3 ml konz. HCl-Lsg. getropft. Es wurde 10 min unter Rückfluss gekocht, eingedampft, in MeOH aufgenommen und erneut eingedampft. Der Rückstand wurde an 20 g Kieselgel chromatographiert (CHCl₃/MeOH 97:3): 120 mg (83%) **17**. *R_f* 0,25 (*D*). Schmp. 234–235°. IR (KBr): 3400, 3280, 1615, 1600, 1510, 1450, 1375, 1340, 1275, 1260, 1210, 1165, 1150, 1100, 1015, 965. ¹H-NMR ((D₆)Aceton): 8,25, 7,97, 7,93 (3*s*, mit D₂O austauschbar, 3 OH); 6,85 (*d*, *J* = 8,3, H-C(6'')); 6,82 (*d*, *J* = 8,2, H-C(5)); 6,38 (*d*, *J* = 2,4, H-C(3'')); 6,32 (*dd*, *J* = 8,2, 2,4, H-C(6)); 6,26 (*dd*, *J* = 8,3, 2,4, H-C(5'')); 6,22 (*d*, *J* = 2,4, H-C(8)); 4,16 (*ddd*, *J* = 10,3, 3,5, 2,0, 1 H, H_a-C(2)); 3,88 (*dd*, *J* = 10,2, 10,2, 1 H, H_b-C(2)); 3,35 (*dddd*, *J* = 10,8, 10,2, 5,5, 2,0, H-C(3)); 2,85 (*dd*, *J* = 15,6, 10,8, 1 H, H_a-C(4)); 2,71 (*ddd*, *J* = 15,6, 5,5, 2,0, 1 H, H_b-C(4)). CI-MS (NH₃; Messung positiver Ionen): 260 (15), 259 (100, [*M* + 1]⁺), 258 (4), 257 (5). CI-MS (NH₃; Messung negativer Ionen): 258 (17), 257 (100, [*M* – 1][–]), 256 (20), 255 (6), 254 (16), 213 (5), 204 (6), 148 (19), 122 (11).

5. Reduktive Öffnung des Pyran-Ringes von Isoflavonon. 5.1. **18** und **19** aus **13**. Zu einer Mischung von 20 ml abs. THF und 150 mg LiAlH₄ wurden unter Ar bei 60° unter Rühren 201 mg (0,5 mmol) **13** in 5 ml abs. THF getropft. Nach 5 h Rückfluss wurde im Eisbad abgekühlt. Nach Zutropfen von 1 ml H₂O und bei 10–15° 20 ml 10% NH₄Cl-Lsg. wurde mit AcOEt erschöpfend extrahiert, der vereinigte Extrakt mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand an 20 g Kieselgel chromatographiert (Hexan/AcOEt 3,5:1 → 2:1): 12 mg (6%) **18** und 67 mg (37%) **19**.

5.2. **18** aus **13** bzw. dem Isoflavanon **27**. Zu 10 ml abs. THF und ca. 10 ml fl. NH₃ wurden 30 mg Li und 201 mg (0,5 mmol) **13** (bzw. 25 mg Li, 3 mg Co-Pulver und 202 mg (0,5 mmol) **27**) entsprechend *Exper.* 3.2 umgesetzt und aufgearbeitet. Chromatographie (25 g Kieselgel, Hexan/AcOEt 4:1 → 3:1) ergab 185 mg (91%) **18** (aus **13**) bzw. 140 mg (69%) **18** (aus **27**).

(±)-2-[2,4-Bis(methoxymethoxy)phenyl]-1-[2-hydroxy-4-(methoxymethoxy)phenyl]propan-1-on (**18**). *R_f* 0,43 (*A*). IR: 1630, 1610, 1580, 1505, 1370, 1360, 1270, 1250, 1240 (sh), 1155, 1080, 1005 (br.). ¹H-NMR: 12,78 (*s*, mit D₂O austauschbar, 1 OH); 7,79 (*d*, *J* = 9,0, H-C(6'')); 7,10 (*d*, *J* = 8,5, H-C(6'')); 6,80 (*d*, *J* = 2,4, H-C(3'')); 6,66 (*dd*, *J* = 8,5, 2,4, H-C(5'')); 6,56 (*d*, *J* = 2,4, H-C(3'')); 6,43 (*dd*, *J* = 9,0, 2,4, H-C(5'')); 5,23, 5,17, 5,13 (3*s*, 3 OCH₂O); 4,99 (*q*, *J* = 6,9, H-C(2)); 3,48, 3,47, 3,45 (3*s*, 3 MeO); 1,45 (*d*, *J* = 6,9, 3 H-C(3)). ¹³C-NMR: 205,67 (*s*, C=O); 165,05 (*s*, C(4'')); 162,78 (*s*, C(2'')); 157,01 (*s*, C(4'')); 153,75 (*s*, C(2'')); 131,65 (*d*, C(6'')); 128,10 (*d*, C(6'')); 123,67 (*s*, C(1'')); 113,29 (*s*, C(1'')); 108,90, 107,51 (2*d*, C(5'), C(5'')); 103,41, 102,99 (2*d*, C(3'), C(3'')); 94,23, 94,13, 93,52 (3*t*, 3 OCH₂O); 55,89, 55,82, 55,65 (3*q*, 3 MeO); 38,98 (*d*, C(2)); 17,30 (*q*, C(3)). CI-MS: 407 (100, [*M* + 1]⁺), 375 (6), 167 (4).

(±)-2,3-Dihydro-2-[2-hydroxy-4-(methoxymethoxy)phenyl]-6-(methoxymethoxy)-3-methyl-1-benzofuran-2-ol (**19**). *R_f* 0,38 (*A*). IR: 3300 (br.), 1620 (br.), 1505, 1500, 1440, 1425, 1360, 1280, 1245, 1150, 1140, 1075, 1000 (br.).

¹H-NMR: 12,55 (s, mit D₂O austauschbar, OH–C(2')); 7,88 (d, *J* = 9,0, H–C(6')); 7,04 (d, *J* = 8,2, H–C(4)); 6,60–6,51 (m, H–C(3'), H–C(5'), H–C(5), H–C(7)); 5,19, 5,11 (2s, 2 OCH₂O); 4,85 (q, *J* = 7,0, H–C(3)); 3,46, 3,45 (2s, 2 MeO); 1,54 (s, mit D₂O austauschbar, OH–C(2)); 1,53 (d, *J* = 7,0, Me–C(3)). ¹³C-NMR: 165,90, 163,88 (2s, C(4'), C(7a)); 157,52 (s, C(6)); 154,63 (s, C(2')); 132,22, 130,02 (2d, C(4), C(6')); 120,20 (s, C(1')); 113,23 (s, C(3a)); 108,82, 108,46 (2d, C(5), C(5')); 105,08, 103,93 (2d, C(3'), C(7)); 94,30 (t, OCH₂O); 94,02 (s, C(2)); 93,90 (t, OCH₂O); 56,37, 55,98 (2q, 2 MeO); 41,81 (d, C(3)); 17,15 (q, Me–C(3)). CI-MS: 363 (100, [*M* + 1]⁺), 361 (9), 345 (22), 225 (11), 209 (7), 193 (7), 181 (18), 167 (8), 74 (5).

6. *Isoflavanole 20–23. Methode A*: Zu einer Lsg. von 402 mg (1 mmol) **13** bzw. 534 mg (1 mmol) **14** in 40 ml abs. THF und 50 ml abs. EtOH wurden portionsweise 600 mg NaBH₄ gegeben und 12–15 h gerührt (DC-Kontrolle). Dann wurde auf 1/3 des Volumens eingengt, abgekühlt, unter Rühren tropfenweise mit 10% NH₄Cl-Lsg. versetzt und mit Et₂O und AcOEt extrahiert. Der vereinigte Extrakt wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand an 75 g Kieselgel chromatographiert: 231 mg (57%) **20** und 122 mg (30%) **22** (aus **13**) bzw. 490 mg (91%) **21/23** (aus **14**).

Methode B: Zu einer Lsg. von 1,005 g (2,5 mmol) **13** in 150 ml abs. THF wurden portionsweise 550 mg LiBH₄ gegeben und 6 h bei 20° gerührt. Dann wurde auf ca. 40–50 ml eingengt und wie unter *Methode A* beschrieben aufgearbeitet: 473 mg (47%) **20** und 354 mg (35%) **22**.

(±)-cis-3-[2,4-Bis(methoxymethoxy)phenyl]-3,4-dihydro-7-(methoxymethoxy)-2H-1-benzopyran-4-ol (**20**). *R_f* 0,37 (A), 0,55 (B). SC (Hexan/AcOEt 6:1→3:1). IR: 3570, 1615, 1585, 1500, 1465, 1440, 1430, 1400, 1300, 1260, 1150 (br.), 1105, 1070, 1005 (br.). ¹H-NMR (200 MHz): 7,22 (d, *J* = 8,2, H–C(5)); 7,06 (d, *J* = 8,4, H–C(6')); 6,86 (d, *J* = 2,4, H–C(3')); 6,72 (dd, *J* = 8,4, 2,4, H–C(5')); 6,65 (dd, *J* = 8,2, 2,5, H–C(6)); 6,61 (d, *J* = 2, 3, H–C(8)); 5,21 (d, *J* = 6,7, 1H, MeOCH₂O–C(2')); 5,17 (s, 1 OCH₂O); 5,16 (s, 1 OCH₂O); 5,16 (d, *J* = 6,7, 1H, MeOCH₂O–C(2')); 4,79 (br. s, *w*_{1/2} = 7,1, H–C(4)); 4,58 (dd, *J* = 12,2, 10,3, 1H, H_a–C(2)); 4,23 (ddd, *J* = 10,2, 3,5, 1,5, 1H, H_b–C(2)); 3,72 (ddd, *J* = 12,2, 3,2, 3,2, H–C(3)); 3,48, 3,47, 3,46 (3s, 3 MeO); 1,69 (d, *J* = 3,0, mit D₂O austauschbar, 1 OH). ¹³C-NMR: 158,38, 157,40, 155,83, 155,29 (4s, C(2'), C(4'), C(7), C(8a)); 131,50 (d, C(5)); 128,68 (d, C(6')); 119,83 (s, C(1')); 117,93 (s, C(4a)); 109,26, 108,68, (2d, C(5'), C(6)); 104,12, 103,43 (2d, C(3'), C(8)); 94,45 (t, 2 OCH₂O); 94,31 (t, OCH₂O); 65,30 (d, C(4)); 64,13 (t, C(2)); 56,23, 56,04, 55,93 (3q, 3 MeO); 37,11 (d, C(3)). CI-MS: 391 (5), 390 (23), 389 (100), 359 (7), 357 (12), 345 (24). EI-MS: 406 (12, *M*⁺), 344 (4), 225 (24), 224 (100), 192 (10), 180 (11), 179 (32), 162 (15), 161 (9), 149 (13), 148 (14).

(±)-3-[2,4-Bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]phenyl]-3,4-dihydro-7-[2-methoxyethoxy)-2H-1-benzopyran-4-ol (Diastereoisomeren-Gemisch **21/23**). *R_f* 0,18 (B). SC (Hexan/AcOEt/MeOH 20:10:1→15:10:1). IR: 1610, 1580, 1500, 1465, 1450, 1435, 1400, 1365, 1250 (br.), 1175, 1150, 1100, 1075, 1005 (br.). ¹H-NMR (**21**): 7,20 (d, *J* = 8,4, H–C(5)); 7,05 (d, *J* = 8,5, H–C(6')); 6,89 (d, *J* = 2,4, H–C(3')); 6,73 (dd, *J* = 8,5, 2,4, H–C(5')); 6,66 (dd, *J* = 8,5, 2,5, H–C(6)); 6,60 (d, *J* = 2,4, H–C(8)); 5,28 (d, *J* = 6,8, 1H, OCH₂O–C(2')); 5,24 (s, 2 OCH₂O); 5,23 (d, *J* = 6,8, 1H, OCH₂O–C(2')); 4,77 (br. s, *w*_{1/2} = 7,2, H–C(4)); 4,56 (dd, *J* = 12,1, 10,3, H_a–C(2)); 4,21 (ddd, *J* = 10,2, 3,4, 1,2, H_b–C(2)); 3,83–3,76 (m, 3 MeOCH₂CH₂O); 3,69 (ddd, *J* = 12,1, 3,1, 3,1, H–C(3)); 3,58–3,52 (m, 3 MeOCH₂CH₂O); 3,38 (s, 2 MeO); 3,35 (s, MeO); 1,88 (d, *J* = 3,3, mit D₂O austauschbar, 1 OH). ¹³C-NMR (**21**): 158,27, 157,30, 155,73, 155,17 (4s, C(2'), C(4'), C(7), C(8a)); 131,42 (d, C(5)); 128,60 (d, C(6')); 119,88 (s, C(1')); 117,92 (s, C(4a)); 109,07, 108,70 (2d, C(5'), C(6)); 103,99, 103,55 (2d, C(3'), C(8)); 93,42 (t, 3 OCH₂O); 71,45 (t, 3 MeOCH₂CH₂O); 67,53 (t, 3 MeOCH₂CH₂O); 65,13 (d, C(4)); 64,04 (t, C(2)); 58,89 (q, 3 MeO); 37,06 (d, C(3)). EI-MS: 538 (3, *M*⁺), 520 (2), 432 (10), 313 (19), 312 (100), 161 (5), 160 (7), 148 (7), 147 (6), 135 (5), 90 (22), 89 (93), 60 (78), 59 (97), 45 (14).

(±)-trans-3-[2,4-Bis(methoxymethoxy)phenyl]-3,4-dihydro-7-(methoxymethoxy)-2H-1-benzopyran-4-ol (**22**). *R_f* 0,31 (A). SC (Hexan/AcOEt 6:1→3:1). IR: 3590, 1615, 1585, 1500, 1465, 1440, 1430, 1400, 1315, 1260 (br.), 1150, 1120, 1075, 1010 (br.). ¹H-NMR (200 MHz): 7,36 (d, *J* = 8,5, H–C(5)); 7,02 (d, *J* = 8,5, H–C(6')); 6,83 (d, *J* = 2,4, H–C(3')); 6,66 (dd, *J* = 8,5, 2,3, H–C(5')); 6,64 (dd, *J* = 8,5, 2,3, H–C(6)); 6,55 (d, *J* = 2,4, H–C(8)); 5,20, 5,15, 5,13 (3s, 3 OCH₂O); 4,92 (dd, *J* = 7,2, 5,1, H–C(4)); 4,34 (dd, *J* = 11,1, 4,1, 1H, H_a–C(2)); 4,28 (dd, *J* = 11,1, 7,2, 1H, H_b–C(2)); 3,55 (ddd, *J* = 7,2, 7,2, 4,1, H–C(3)); 3,48, 3,47, 3,46 (3s, 3 MeO); 2,04 (d, *J* = 5,0, mit D₂O austauschbar, 1 OH). ¹³C-NMR: 157,88, 157,25, 156,02, 155,13 (4s, C(2'), C(4'), C(7), C(8a)); 129,43 (d, C(5)); 128,23 (d, C(6')); 120,86 (s, C(1')); 118,63 (s, C(4a)); 109,37, 108,94 (2d, C(5'), C(6)); 103,77, 103,47 (2d, C(3'), C(8)); 94,51, 94,36, 94,27 (3t, 3 OCH₂O); 67,93 (d, C(4)); 67,20 (t, C(2)); 56,18, 55,93, 55,87 (3q, 3 MeO); 39,99 (d, C(3)). CI-MS: 407 (2, [*M* + 1]⁺), 391 (5), 390 (23), 389 (100), 357 (12), 345 (21), 211 (6), 181 (32), 167 (15), 99 (6), 89 (6). EI-MS: 406 (11, *M*⁺), 388 (5), 344 (6), 225 (82), 224 (82), 179 (29), 165 (24), 153 (26), 151 (33), 149 (100), 141 (25), 139 (38), 137 (42), 127 (36), 126 (32), 125 (80), 124 (40), 123 (62).

7. *Isoflavanole 20 und 22 aus 27. Methode A*: Zu einer Mischung von 120 mg LiAlH₄ in 30 ml abs. THF wurden unter Rühren unter Ar 75 mg (0,185 mmol) **27** in 5 ml abs. THF getropft. Nach 4 h Erhitzen unter Rückfluss wurde wie in *Exper. 5.1* beschrieben aufgearbeitet und an 25 g Kieselgel chromatographiert: 26 mg (35%) **20** und 32 mg (43%) **22**.

Methode B: Wie in *Exper. 6 (Methode A)* beschrieben wurden 404 mg (1 mmol) **27** mit NaBH_4 umgesetzt und aufgearbeitet: 260 mg (64%) **20** und 110 mg (27%) **22**.

Methode C: Wie in *Exper. 6 (Methode B)* beschrieben wurden 202 mg (0,5 mmol) **27** mit LiBH_4 umgesetzt: 81 mg (40%) **20** und 65 mg (33%) **22**.

8. Hydrolyse von 20. Methode A: Bei 75° wurden 203 mg (0,5 mmol) **20** und 20 ml 50% $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ 2 h gerührt und 10 min unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen wurde in AcOEt aufgenommen, die Lsg. mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert (15 g Kieselgel): $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 97:3→95:5): 40 mg (31%) **24** und 21 mg (16%) **25**.

Methode B: Ein Gemisch von 610 mg (1,5 mmol) **20**, 45 ml AcOEt , 30 ml H_2O , 8 ml AcOH und 5 Tropfen konz. HCl -Lsg. wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit AcOEt extrahiert, die vereinigte org. Phase mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert (50 g Kieselgel, Hexan/ AcOEt 3:1→1:1): 108 mg (28%) **24** und 88 mg (23%) *Haginin D* (**25**), dessen Spektren mit publizierten Daten übereinstimmen [22].

($\pm$)-6a,11a-Dihydro-6H-benzofuro[3,2-c][1]benzopyran-3,9-diol (= 9-O-Demethylmedicarpin; **24**). R_f 0,20 (*A*), 0,48 (*B*), 0,42 (*D*). IR: 3350 (br.), 3280 (sh), 1620, 1605, 1510, 1455, 1380, 1255, 1210, 1160, 1135, 1120, 1085, 1030, 945. $^1\text{H-NMR}$ (D_6 Aceton): 8,41, 8,18 (2s, mit D_2O austauschbar, 2OH); 7,19 (*d*, $J = 8,4$, H-C(1)); 7,04 (*d*, $J = 8,0$, H-C(7)); 6,42 (*dd*, $J = 8,4$, 2,4, H-C(2)); 6,24 (*dd*, $J = 7,8$, 2,1, H-C(8)); 6,22 (*d*, $J = 2,4$, H-C(4)); 6,15 (*d*, $J = 2,1$, H-C(10)); 5,33 (*d*, $J = 5,9$, H-C(11a)); 4,16–4,07 (*m*, 1H, H_a -C(6)); 3,43–3,40 (*m*, 2H, H_b -C(6), H-C(6a)). CI-MS: 257 (55, $[\text{M} + 1]^+$), 256 (12), 255 (7), 139 (7), 89 (100), 73 (26), 61 (5), 59 (36).

9. Isoflavanone 26–28. Methode A: Zu einer Lsg. von 1,5 mmol **12**, **13** oder **14** in 40 ml abs. THF Toluol 1:1 bei –55 bis –60° wurden unter Ar unter Rühren 5 ml 20% DIBAL -Lsg. in Toluol getropft. Nach 2,5 h (Erwärmung auf –45°) wurden 10 ml ges. Kalium-natrium-tartrat-Lsg. zugetropft. Nach Entfernung des Bades wurde bei 5–10° 1 h gerührt, die wässr. Phase mit AcOEt 2mal extrahiert, die vereinigte org. Phase mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand an 100 g Kieselgel chromatographiert: 480 mg (93%) **26** bzw. 527 mg (87%) **27** bzw. 650 mg (81%) **28**.

Methode B: Wurde ein Ansatz von 603 mg **13** nach *Methode A* reduziert, aber mit MeOH statt Kalium-natrium-tartrat aufgearbeitet, so resultierten 455 mg (75%) **27** und 25 mg (4%) ($\pm$)-3-[2,4-Bis(methoxymethoxy)phenyl]-4H-1-benzopyran.

Methode C: Zu einer Lsg. von 201 mg (0,5 mmol) **13** in 10 ml abs. THF wurden unter Ar bei –55° 1 ml 1M Lithium-tri(*sec*-butyl)borhydrid (*L-Selectrid*) getropft. Nach 1 h Rühren bei –50 bis –58° wurden 2 ml MeOH zugetropft und langsam auf 20° erwärmt. Danach wurde eingedampft und der Rückstand an 50 g Kieselgel chromatographiert: 81 mg (40%) **27** und 92 mg (46%) Edukt **13**.

($\pm$)-2,3-Dihydro-7-(methoxymethoxy)-3-[4-(methoxymethoxy)phenyl]-4H-1-benzopyran-4-on (**26**). R_f 0,44 (*A*). IR: 1680, 1610, 1575, 1510, 1490, 1465, 1440, 1380, 1285, 1240, 1180, 1155, 1130, 1115, 1080, 1000 (br.). IR (KBr): 1690, 1610, 1575, 1510, 1490, 1465, 1445, 1430, 1380, 1345, 1310, 1280, 1240 (br.), 1205, 1155, 1110, 1080, 1010 (br.). $^1\text{H-NMR}$: 7,91 (*d*, $J = 8,8$, H-C(5)); 7,21 (*d*, $J = 8,7$, H-C(2'), H-C(6')); 7,03 (*d*, $J = 8,7$, H-C(3'), H-C(5')); 6,71 (*dd*, $J = 8,8$, 2,4, H-C(6)); 6,63 (*d*, $J = 2,3$, H-C(8)); 5,22, 5,16 (2s, 2 OCH_2O); 4,64 (*dd*, $J = 11,5$, 5,9, 1H, H_a -C(2)); 4,61 (*dd*, $J = 11,5$, 7,8, 1H, H_b -C(2)); 3,89 (*dd*, $J = 7,8$, 5,9, H-C(3)); 3,50, 3,47 (2s, 2 MeO). $^{13}\text{C-NMR}$: 190,97 (s, C(4)); 163,45, 163,18 (2s, C(7), C(8a)); 156,70 (s, C(4')); 129,56 (*d*, C(2'), C(6')); 129,43 (*d*, C(5)); 128,54 (s, C(1')); 116,56 (*d*, C(3'), C(5')); 115,63 (s, C(4a)); 111,08 (*d*, C(6)); 103,29 (*d*, C(8)); 94,35, 94,06 (2t, 2 OCH_2O); 71,81 (t, C(2)); 56,31, 55,88 (2q, 2 MeO); 51,17 (*d*, C(3)). CI-MS: 345 (100, $[\text{M} + 1]^+$), 315 (3), 240 (3).

($\pm$)-3-[2,4-Bis(methoxymethoxy)phenyl]-2,3-dihydro-7-(methoxymethoxy)-4H-1-benzopyran-4-on (**27**). R_f 0,45 (*A*). IR: 1680, 1610, 1505, 1465, 1440, 1380, 1245 (br.), 1155, 1115, 1080, 1010 (br.). $^1\text{H-NMR}$: 7,93 (*d*, $J = 8,8$, H-C(5)); 7,03 (*d*, $J = 8,4$, H-C(6')); 6,85 (*d*, $J = 2,3$, H-C(8)); 6,72 (*dd*, $J = 8,8$, 2,4, H-C(6)); 6,69 (*dd*, $J = 8,4$, 2,4, H-C(5')); 6,64 (*d*, $J = 2,3$, H-C(3')); 5,23, 5,16, 5,13 (3s, 3 OCH_2O); 4,63 (*dd*, $J = 11,9$, 11,8, 1H, H_a -C(2)); 4,51 (*dd*, $J = 11,0$, 5,5, 1H, H_b -C(2)); 4,27 (*dd*, $J = 11,8$, 5,5, H-C(3)); 3,50, 3,48, 3,44 (3s, 3 MeO). $^{13}\text{C-NMR}$: 191,20 (s, C(4)); 163,42, 163,13 (2s, C(7), C(8a)); 157,89 (s, C(4')); 155,96 (s, C(2')); 130,75 (*d*, C(6')); 129,25 (*d*, C(5)); 117,49 (s, C(1')); 116,22 (s, C(4a)); 110,78, 108,98 (2*d*, C(6), C(5')); 103,63, 103,34 (2*d*, C(3'), C(8)); 94,53, 94,40, 94,01 (3t, 3 OCH_2O); 71,07 (t, C(2)); 56,27, 56,15, 55,95 (3q, 3 MeO); 47,74 (*d*, C(3)). CI-MS (70°): 405 (64, $[\text{M} + 1]^+$), 147 (9), 117 (8), 89 (100). CI-MS (130°): 449 (57), 447 (9), 406 (61), 405 (100), 404 (27), 403 (56), 387 (15), 374 (19), 373 (83), 372 (10), 343 (16), 342 (52), 225 (11).

($\pm$)-3-[2,4-Bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]phenyl]-2,3-dihydro-7-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-4H-1-benzopyran-4-on (**28**). R_f 0,28 (*B*). IR: 1680, 1610, 1590 (sh), 1505, 1440, 1380, 1285, 1240, 1180, 1160, 1100 (br.), 1080, 1010 (br.). $^1\text{H-NMR}$: 7,92 (*d*, $J = 8,8$, H-C(5)); 7,02 (*d*, $J = 8,4$, H-C(6')); 6,88 (*d*, $J = 2,3$, H-C(8)); 6,73 (*dd*, $J = 8,8$, 2,2, H-C(6)); 6,71 (*dd*, $J = 8,4$, 2,2, H-C(5')); 6,65 (*d*, $J = 2,3$, H-C(3')); 5,32, 5,25, 5,22 (3s, 3 OCH_2O); 4,61 (*dd*, $J = 11,8$, 11,0, 1H, H_a -C(2)); 4,50 (*dd*, $J = 11,0$, 5,5, 1H, H_b -C(2)); 4,24 (*dd*, $J = 11,8$, 5,5,

H–C(3)); 3,85–3,74 (*m*, 3 MeOCH₂CH₂O); 3,59–3,52 (*m*, 3 MeOCH₂CH₂O); 3,40, 3,39, 3,37 (3*s*, 3 MeO). CI-MS: 537 (16, [*M* + 1]⁺), 463 (7), 462 (27), 461 (100), 429 (6), 377 (10), 359 (6).

(±)-3-[2,4-Bis(methoxymethoxy)phenyl]-4-methoxy-7-(methoxymethoxy)-4H-1-benzopyran. *R*_f 0,68 (*A*). IR: 1615, 1580, 1515, 1465, 1445, 1400, 1310, 1270, 1250, 1160, 1150, 1130, 1120, 1080 (br.), 1030, 1005 (br.). ¹H-NMR: 7,29 (*d*, *J* = 8,5, H–C(5)); 7,11 (*d*, *J* = 8,3, H–C(6′)); 6,86 (*d*, *J* = 2,4, H–C(3′)); 6,84 (*s*, H–C(2)); 6,77 (*d*, *J* = 2,3, H–C(8)); 6,75 (*dd*, *J* = 8,5, 2,3, H–C(6)); 6,69 (*dd*, *J* = 8,3, 2,4, H–C(5′)); 5,94 (*s*, H–C(4)); 5,20, 5,19, 5,18 (3*s*, 3 OCH₂O); 3,50, 3,49, 3,48, 3,47 (4*s*, 4 MeO). CI-MS: 419 (3, [*M* + 1]⁺), 389 (7), 388 (23), 387 (100), 343 (7).

10. (±)-2,3-Dihydro-7-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-on (= 2,3-Dihydrodaidzein; **29**). Zu einer Lsg. von 220 mg (0,64 mmol) **26** in 15 ml MeOH und 5 ml H₂O wurden unter Rühren 3 ml konz. HCl-Lsg. getropft. Nach 10 min Kochen unter Rückfluss wurde eingedampft, mit MeOH aufgenommen und erneut eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (40 g Kieselgel, CHCl₃/MeOH 98:2→96:4): 120 mg (73%) **29**. *R*_f 0,41 (*D*). Schmp. 245–248°. IR (KBr): 3260 (br.), 3200 (sh), 1660, 1625, 1610, 1600, 1520, 1475, 1455, 1375, 1310, 1275, 1240 (br.), 1160, 1125, 1025. ¹H-NMR ((D₆)Aceton): 9,21, 8,12 (2*s*, mit D₂O austauschbar, 2 OH); 7,62 (*d*, *J* = 8,6, H–C(5)); 6,99 (*d*, *J* = 8,5, H–C(2′), H–C(6′)); 6,65 (*d*, *J* = 8,5, H–C(3′), H–C(5′)); 6,44 (*dd*, *J* = 8,7, 2,2, H–C(6)); 6,27 (*d*, *J* = 2,2, H–C(8)); 4,48 (*d*, *J* = 6,5, 2H–C(2)); 3,72 (*t*, *J* = 6,5, H–C(3)). CI-MS: 257 (100, [*M* + 1]⁺), 137 (3).

11. Geschützte Acetophenone **1** und **2** und Benzaldehyde **3–5**, **30**, **31**, **33** und **34**. Methode A: Zu einer Lsg. von 10 mmol der entsprechenden Hydroxy-Verbindung in 70 ml abs. Aceton wurden 1,38 g (10 mmol) abs. K₂CO₃³⁾ gegeben und bei 20° 15 min gerührt. Bei 5–10° wurden 10 mmol MeOCH₂Cl (6*M* Lsg. in AcOMe, hergestellt nach [26]) oder MeOCH₂CH₂OCH₂Cl zugetropft und 20 h bei 20° gerührt. (Für **3**, **33** und **34**: 20 mmol K₂CO₃, 20 mmol MeOCH₂Cl bzw. MeOCH₂CH₂OCH₂Cl, 5 h bei 20° und 2 h bei 50–60°; für **4** und **5**: 40 mmol K₂CO₃, 40 mmol MeOCH₂Cl bzw. MeOCH₂CH₂OCH₂Cl, 5 h bei 20° und 3 h Rückfluss.) Nach Einengen auf 1/3 des Volumens wurde mit H₂O versetzt und 3mal mit Et₂O extrahiert. Die Extrakte wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde destilliert (erst gegen Ende der Destillation ging noch vorhandenes Edukt mit über, das vollständig durch nachfolgende Chromatographie abgetrennt werden konnte) und/oder an 50 g Kieselgel chromatographiert.

Methode B: Zu einer Lsg. von 10 mmol Hydroxy-Verbindung wurden in 25–30 ml abs. DMF unter Eiskühlung portionsweise 264 mg (11 mmol) NaH gegeben. Bei 20° wurde noch 15–30 min gerührt. Bei 0–5° wurden 10 mmol MeOCH₂Cl bzw. MeOCH₂CH₂OCH₂Cl zugegeben und danach mit K₂CO₃ versetzt, bis eine Probe in H₂O einen pH-Wert von mindestens 9 zeigte. Nach 5 h Rühren bei 20° wurde in H₂O gegossen. (Für **4** und **5**: 22 mmol NaH, 40 mmol MeOCH₂Cl bzw. MeOCH₂CH₂OCH₂Cl, 2 h 50–55°; für **33**: 20 mmol MeOCH₂Cl, 5 h bei 20°.) Es wurde mit Et₂O oder AcOEt extrahiert, getrocknet, eingedampft und der Rückstand an 50 g Kieselgel chromatographiert.

2-Hydroxy-4-(methoxymethoxy)acetophenon (**1**). *R*_f 0,52 (*A*). SC (Hexan/AcOEt 4:1). Sdp. 110°/0,15 Torr. IR: 1630 (br.), 1580, 1500, 1425, 1370, 1330, 1260–1250, 1155, 1140, 1085, 1065, 1000 (br.). ¹H-NMR: 12,61 (*s*, mit D₂O austauschbar, 1 OH); 7,64 (*d*, *J* = 8,8, H–C(6)); 6,59 (*d*, *J* = 2,4, H–C(3)); 6,54 (*dd*, *J* = 8,8, 2,4, H–C(5)); 5,20 (*s*, OCH₂O); 3,47 (*s*, MeO); 2,56 (*s*, MeCO). ¹³C-NMR: 202,55 (*s*, C=O); 164,58, 163,36 (2*s*, C(4), C(2)); 132,19 (*d*, C(6)); 114,49 (*s*, C(1)); 107,94 (*d*, C(5)); 103,45 (*d*, C(3)); 93,77 (*t*, OCH₂O); 56,10 (*q*, MeO); 25,97 (*q*, MeCO). CI-MS: 197 (100, [*M* + 1]⁺), 196 (7), 89 (8).

2-Hydroxy-4-[(2-methoxyethoxy)methoxy]acetophenon (**2**). *R*_f 0,57 (*B*), 0,58 (*C*). SC (CHCl₃/MeOH 97:3). IR: 1630 (br.), 1580, 1505, 1430, 1370, 1330, 1255 (br.). IR (Film): 1640–1630, 1580, 1505, 1425, 1370, 1330, 1260–1250. ¹H-NMR: 12,62 (*s*, mit D₂O austauschbar, 1 OH); 7,65 (*d*, *J* = 8,8, H–C(6)); 6,60 (*d*, *J* = 8,8, H–C(3)); 6,56 (*dd*, *J* = 8,8, 2,4, H–C(5)); 5,30 (*s*, OCH₂O); 3,84–3,79 (*m*, MeOCH₂CH₂OCH₂); 3,38 (*s*, MeO); 2,56 (*s*, MeCO). ¹³C-NMR: 202,42 (*s*, C=O); 164,47, 163,27 (2*s*, C(4), C(2)); 132,11 (*d*, C(6)); 114,42 (*s*, C(1)); 107,81 (*d*, C(5)); 103,43 (*d*, C(3)); 92,71 (*t*, OCH₂O); 71,19 (*t*, MeOCH₂CH₂O); 67,86 (*t*, MeOCH₂CH₂O); 58,61 (*q*, MeO); 25,85 (*q*, MeCO). EI-MS: 240 (24, *M*⁺), 165 (22), 164 (13), 137 (41), 135 (17), 123 (11), 90 (17), 89 (100), 65 (18), 60 (26), 59 (98), 45 (62).

4-(Methoxymethoxy)benzaldehyd (**3**). *R*_f 0,62 (*A*). SC (Hexan/AcOEt 4:1). IR: 1695, 1690 (sh), 1600, 1580, 1510, 1240, 1200, 1160 (sh), 1150, 1110, 1080, 990. ¹H-NMR: 9,91 (*s*, CHO); 7,85 (*dd*, *J* = 8,7, 2,0, H–C(3), H–C(5)); 7,16 (*dd*, *J* = 8,8, 2,0, H–C(2), H–C(6)); 5,26 (*s*, OCH₂O); 3,50 (*s*, MeO). EI-MS: 166 (33, *M*⁺), 152 (8), 135 (16), 121 (9), 105 (13), 85 (11), 57 (12), 45 (100). CI-MS: 167 (100, [*M* + 1]⁺), 166 (8).

2,4-Bis(methoxymethoxy)benzaldehyd (**4**). *R*_f 0,45 (*A*). SC (CHCl₃/MeOH 97:3→95:5). Schmp. 47–49°. Sdp. 110°/0,02 Torr (Kugelrohr). IR: 1675, 1600, 1580, 1490, 1450, 1385, 1310, 1255, 1150, 1115, 1075, 1000 (br.).

³⁾ Es erwies sich als günstig, H₂O-freies K₂CO₃ besonders zu trocknen und fein zu pulverisieren.

H-NMR: 10,35 (s, CHO); 7,81 (d, $J = 8,6$, H-C(6)); 6,84 (d, $J = 2,2$, H-C(3)); 6,75 (dd, $J = 8,6$, 2,2, H-C(5)); 5,29, 5,22 (2s, 2 OCH₂O); 3,53, 3,49 (2s, 2 MeO). ¹³C-NMR: 188,04 (d, CHO); 163,37 (s, C(4)); 161,14 (s, C(2)); 129,97 (d, C(6)); 120,11 (s, C(1)); 109,32 (d, C(5)); 102,51 (d, C(3)); 94,56, 94,03 (2t, 2 OCH₂O); 56,35, 56,21 (2q, 2 MeO). CI-MS: 271 (6, $[M + \text{MeOCH}_2]^+$), 227 (100, $[M + 1]^+$), 226 (11), 195 (20), 183 (12), 167 (21). EI-MS: 226 (11, M^+), 181 (5), 166 (4), 107 (3), 105 (5), 92 (4), 75 (10), 63 (9), 45 (100).

2,4-Bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]benzaldehyd (5). R_f 0,26 (A), 0,28 (B), 0,56 (C), 0,66 (D), 0,33 (CHCl₃/AcOEt 2:1). SC (100 g Kieselgel, Hexan/AcOEt/MeOH 40:10:1→20:10:1). IR: 1680, 1600, 1580, 1495, 1450, 1395, 1255, 1105, 1075, 1000 (br.). ¹H-NMR: 10,33 (s, CHO); 7,79 (d, $J = 8,8$, H-C(6)); 6,86 (d, $J = 2,2$, H-C(3)); 6,76 (dd, $J = 8,7$, 2,2, H-C(5)); 5,36, 5,30 (2s, 2 OCH₂O); 3,87–3,79 (m, 2 MeOCH₂CH₂); 3,58–3,53 (m, 2 MeOCH₂CH₂); 3,37, 3,36 (2s, 2 MeO). ¹³C-NMR: 187,70 (d, CHO); 163,15 (s, C(4)); 160,90 (s, C(2)); 129,67 (d, C(6)); 119,90 (s, C(1)); 109,21 (d, C(5)); 102,51 (d, C(3)); 93,41, 92,81 (2t, 2 OCH₂O); 71,39, 71,14 (2t, 2 MeOCH₂CH₂O); 67,94, 67,73 (2t, 2 MeOCH₂CH₂O); 58,53 (q, 2 MeO). EI-MS: 105 (13), 89 (100), 73 (11), 59 (99), 58 (50), 45 (42), 43 (52). CI-MS: 404 (6), 403 (30, $[M + \text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2]^+$), 357 (6), 327 (13), 299 (14), 240 (13), 239 (100), 207 (5), 165 (8), 89 (77). CI-MS (NH₃): 332 (3, $[M + \text{NH}_4]^+$), 315 (5, $[M + \text{H}]^+$), 257 (11), 256 (100), 212 (3), 182 (10).

2-Hydroxy-4-(methoxymethoxy)benzaldehyd (30). R_f 0,51 (A). SC (Hexan/AcOEt 5:1→4:1). Schmp. 51–52°. Sdp. ca. 110°/0,01 Torr. IR (KBr): 1660, 1620 (br.), 1580, 1500, 1445, 1350, 1320, 1295, 1220, 1200, 1150, 1115, 1075, 990 (br.). ¹H-NMR: 11,38 (s, mit D₂O austauschbar, 1 OH); 9,75 (s, CHO); 7,46 (d, $J = 8,6$, H-C(6)); 6,66 (dd, $J = 8,6$, 2,3, H-C(5)); 6,61 (d, $J = 2,3$, H-C(3)); 5,23 (s, OCH₂O); 3,49 (s, MeO). CI-MS: 184 (9), 183 (100, $[M + 1]^+$), 182 (10), 167 (5). EI-MS: 182 (9, M^+), 151 (3), 109 (3), 81 (10), 69 (6), 66 (4), 65 (23), 63 (14), 62 (7), 55 (10), 53 (23), 51 (13), 46 (17), 45 (100).

2-Hydroxy-4-[(2-methoxyethoxy)methoxy]benzaldehyd (31). R_f 0,48 (A), 0,86 (C). SC (150 g Kieselgel, Hexan/AcOEt/MeOH 40:10:1→20:10:1). Schmp. 39–40°. IR: 1655, 1630, 1580, 1500, 1450, 1360, 1350, 1290, 1235, 1185, 1160, 1120, 1100, 1080, 1000 (br.). ¹H-NMR: 11,37 (s, mit D₂O austauschbar, 1 OH); 9,75 (s, CHO); 7,45 (d, $J = 8,6$, H-C(6)); 6,68 (dd, $J = 8,6$, 2,2, H-C(5)); 6,62 (d, $J = 2,2$, H-C(3)); 5,32 (s, OCH₂O); 3,84–3,81 (m, MeOCH₂CH₂); 3,57–3,54 (m, MeOCH₂CH₂); 3,38 (s, MeO). ¹³C-NMR: 194,43 (d, CHO); 164,15, 163,91 (2s, C(2), C(4)); 135,22 (d, C(6)); 115,79 (s, C(1)); 108,86 (d, C(5)); 103,29 (d, C(3)); 92,94 (t, OCH₂O); 71,33 (t, MeOCH₂CH₂O); 68,10 (t, MeOCH₂CH₂O); 58,83 (q, MeO). CI-MS: 227 (9, $[M + 1]^+$), 151 (11), 89 (100).

5-(Methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbaldehyd (33). R_f 0,62 (A). SC (100 g Kieselgel, Hexan/AcOEt 4:1). IR: 1675 (br.), 1635, 1595, 1570, 1470, 1460, 1370, 1280, 1260, 1160, 1115, 1045. IR (Film): 1690 (sh), 1680, 1635, 1595, 1575, 1465 (sh), 1370, 1280, 1255, 1240, 1210 (br.), 1160, 1115, 1045. ¹H-NMR: 10,15 (s, CHO); 7,66 (d, $J = 8,6$, H-C(7)); 6,67 (d, $J = 8,6$, H-C(8)); 6,60 (d, $J = 10,2$, H-C(4)); 5,69 (d, $J = 10,0$, H-C(3)); 5,10 (s, OCH₂O); 3,59 (s, MeO); 1,47 (s, 2 Me). ¹³C-NMR: 188,50 (d, CHO); 159,51, 156,92 (2s, C(5), C(8a)); 130,41, 129,82 (2d, C(4), C(7)); 122,95 (s, C(6)); 116,14 (d, C(8)); 114,46 (s, C(4a)); 113,34 (d, C(3)); 101,33 (t, OCH₂O); 77,23 (s, C(2)); 57,81 (q, MeO); 27,94 (q, 2 Me). CI-MS: 293 (27, $[M + \text{MeOCH}_2]^+$), 250 (15), 249 (100, $[M + 1]^+$), 248 (9), 233 (6), 221 (9), 217 (20), 189 (13).

5-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbaldehyd (34). R_f 0,35 (A). SC (150 g Kieselgel, Hexan/AcOEt 4:1→3:1). IR: 1690 (sh), 1675, 1635, 1595, 1570, 1460, 1370, 1280, 1255, 1240, 1160 (br.), 1115, 1045, 955 (br.). ¹H-NMR: 10,12 (s, CHO); 7,62 (d, $J = 8,6$, H-C(7)); 6,65 (d, $J = 8,7$, H-C(8)); 6,58 (d, $J = 10,0$, H-C(4)); 5,66 (d, $J = 10,0$, H-C(3)); 5,17 (s, OCH₂O); 3,90–3,85 (m, MeOCH₂CH₂O); 3,57–3,51 (m, MeOCH₂CH₂O); 3,35 (s, MeO); 1,43 (s, 2 Me). ¹³C-NMR: 188,70 (d, CHO); 159,63, 156,87 (2s, C(5), C(8a)); 130,47, 129,93 (2d, C(4), C(7)); 123,04 (s, C(6)); 116,30 (d, C(8)); 114,51 (s, C(4a)); 113,48 (d, C(3)); 100,26 (t, OCH₂O); 77,30 (s, C(2)); 71,52 (t, MeOCH₂CH₂O); 69,69 (t, MeOCH₂CH₂O); 58,97 (q, MeO); 28,02 (q, 2 Me). CI-MS: 381 (11, $[M + \text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2]^+$), 335 (4), 293 (9, $[M + 1]^+$), 277 (4), 218 (14), 217 (100), 89 (66).

12. (E)-3-[(2,4-Bis(methoxymethoxy)phenyl]propensäure-methylester (32). Analog *Exper. 11, Methode B*, wurden 1,38 g (10 mmol) 2,4-Dihydroxybenzaldehyd, 960 mg (40 mmol) NaH und 30 mmol MeOCH₂Cl umgesetzt und dann 3–5 h bei 60–70° gerührt und aufgearbeitet. Chromatographie (80 g Kieselgel, Hexan/AcOEt 5:1→4:1) ergab 2,40 g (85%) 32. Farbloses Öl. R_f 0,52 (A). IR: 1705, 1625, 1600, 1570, 1500, 1430, 1395, 1325, 1260, 1150 (br.), 1075, 1000 (br.). ¹H-NMR: 7,96 (d, $J = 16,1$, CH=CHCO); 7,45 (d, $J = 8,6$, H-C(6)); 6,83 (d, $J = 2,3$, H-C(3)); 6,70 (dd, $J = 8,6$, 2,3, H-C(5)); 6,33 (d, $J = 16,1$, CH=CHCO); 5,24, 5,18 (2s, 2 OCH₂O); 3,79 (s, COOMe); 3,49, 3,47 (2s, 2 MeO). ¹³C-NMR: 167,46 (s, COO); 159,71 (s, C(2)); 156,83 (s, C(4)); 139,19 (d, CH=CHCOO); 129,11 (d, CH=CHCOO); 117,54 (s, C(1)); 115,74 (d, C(6)); 108,92 (d, C(5)); 102,84 (d, C(3)); 94,16, 93,81 (2t, 2 OCH₂O); 55,75, 55,58 (2q, 2 MeO); 50,86 (q, COOCH₃). CI-MS: 283 (100, $[M + 1]^+$), 282 (11), 253 (10), 252 (7), 251 (46), 227 (13), 221 (6), 207 (15), 183 (14).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Seifert, S. Härtling, A. Porzel, S. John, Publikation in Vorbereitung.
- [2] J. B. Harborne, T. J. Mabry, H. Mabry, 'The Flavonoids', Chapman and Hall, London, 1975; J. B. Harborne, T. J. Mabry, 'The Flavonoids. Advances in Research', Chapman and Hall, London, 1982; J. B. Harborne, 'The Flavonoids. Advances in Research since 1980', Chapman and Hall, London, 1988.
- [3] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2. Aufl., John Wiley & Sons, New York, 1991; E. J. Corey, J.-L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 809.
- [4] S. Antus, L. Farkas, Z. Kardos-Balogh, M. Nógrádi, *Chem. Ber.* **1975**, 108, 3883.
- [5] A. McKillop, *Pure Appl. Chem.* **1975**, 43, 463.
- [6] L. Farkas, Á. Gottsegen, M. Nógrádi, S. Antus, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 305.
- [7] S. E. N. Mohamed, Ph. Thomas, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 431.
- [8] F. R. Visser, G. A. Lane, *Aust. J. Chem.* **1987**, 40, 1705.
- [9] M. Iinuma, M. Mizuno, *Phytochemistry* **1989**, 28, 681.
- [10] J. L. Ingham, *Phytochemistry* **1977**, 16, 1279.
- [11] J. L. Ingham, *Z. Naturforsch., C* **1980**, 35, 384.
- [12] J. L. Ingham, *Z. Naturforsch., C* **1977**, 32, 1018.
- [13] J. L. Ingham, P. M. Dewick, *Phytochemistry* **1979**, 18, 1711.
- [14] J. L. Ingham, P. M. Dewick, *Phytochemistry* **1980**, 19, 2799.
- [15] M. D. Woodward, *Phytochemistry* **1980**, 19, 921.
- [16] A. Hajós, in 'Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie', 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1981, Bd. 4/1d, S. 285–305.
- [17] M. Uchiyama, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* **1967**, 31, 1490 (*CA*: **1968**, 69, 18 974e); K. Mori, H. Kisida, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 721; *ibid.* **1989**, 35; P. M. Dewick, *Phytochemistry* **1977**, 16, 93.
- [18] J. L. Ingham, *Phytochemistry* **1976**, 15, 1489.
- [19] P. M. Dewick, M. J. Steele, *Phytochemistry* **1982**, 21, 1599.
- [20] J. L. Ingham, K. R. Markham, *Phytochemistry* **1980**, 19, 1203.
- [21] J. L. Ingham, *Z. Naturforsch., C* **1979**, 34, 683.
- [22] T. Miyase, A. Ueno, T. Noro, S. Fukushima, *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1980**, 28, 1172; Á. Major, M. Nógrádi, B. Vermes, M. Kajtár-Peredy, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 555.
- [23] S. Antus, Á. Gottsegen, M. Nógrádi, *Synthesis* **1981**, 574.
- [24] A. C. Jain, N. K. Nayyar, *Indian J. Chem., Sect. B* **1987**, 26, 136.
- [25] S. S. Hall, S. D. Lipsky, F. J. McEnroe, A. P. Bartels, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2588; S. S. Hall, F. J. McEnroe, *ibid.* **1975**, 40, 271; G. H. Small, A. Engmann Minnella, S. S. Hall, *ibid.* **1975**, 40, 3151.
- [26] J. S. Amato, S. Karady, M. Sletzing, L. M. Weinstock, *Synthesis* **1979**, 970.
- [27] J. K. Makrandi, S. K. Grover, *Indian J. Chem., Sect. B* **1977**, 15, 752; A. Bellini, P. Venturella, *Ann. Chim. (Rome)* **1958**, 48, 111; A. Nishinaga, K. Maruyama, H. Ando, R. Sato, T. Mashino, A. Inada, T. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3171; T. Watanabe, S. Takeda, K. Hosaka, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01 242 540, 1989 (*CA*: **1990**, 113, 23369t); S. Sato, T. Yanagisawa, M. Chin, K. Hosaka, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01 125 320, 1989 (*CA*: **1990**, 112, 48807b).
- [28] Y. Komazawa, S. Takeda, K. Hosaka, H. Mitsunashi, T. Watanabe, PCT Int. Appl. WO 88 04 288, 1988 (*CA*: **1989**, 110, 23539m).
- [29] S.-i. Ayabe, T. Furuya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2725.
- [30] R. L. Edwards, I. Mir, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 411.
- [31] A. J. Liepa, *Aust. J. Chem.* **1984**, 37, 2545.
- [32] C.-g. Shin, Y. Nakajima, T. Haga, Y. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 3917.
- [33] G. Appendino, S. Tagliapietra, G. Cravotto, G. M. Nano, *Gazz. Chim. Ital.* **1989**, 119, 385.