

KLAUS WEINGES

## Über einige neue Lignane und stereochemische Zusammenhänge in der Lignangruppe

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität und dem Forschungsinstitut für die Chemie des Holzes und der Polysaccharide, Heidelberg \*)

(Eingegangen am 23. März 1961)

(+)-Dimethoxy-iso-lariciresinol (IV) kommt als Xylosid im Holz der Erle (*Alnus glutinosa*) vor<sup>1)</sup>. Seine Isolierung wird beschrieben. Die DL-Form läßt sich aus DL-Syringaresinol (I) herstellen. IR-Spektrum und  $R_F$ -Wert des natürlichen und synthetischen Produktes sind identisch. — (+)-Epi-pinoresinol (VI), das bisher als Naturprodukt nicht bekannt war, wird neben weiteren Lignanen aus dem Überwallungsharz der Fichte (*Picea excelsa*) isoliert<sup>2)</sup>. Die Hydrierung von VI und (+)-Pinoresinol (V) führt zum gleichen (—)-Seco-iso-lariciresinol (XV), womit bewiesen ist, daß die Konfiguration am C-Atom 8 und 8' bei VI und V gleich ist. — Einige Mono-epoxy-lignane<sup>3)</sup> und die entsprechenden Epimeren werden hergestellt. Ihre absolute Konfiguration wird abgeleitet. — Umagerung des DL-Syringaresinol-dimethyläthers führt zum DL-Epi-syringaresinol-dimethyläther. Durch Vergleich der magnetischen Kernresonanz-Spektren wird bewiesen, daß Sesamin, Pinoresinol und Syringaresinol einerseits und Epi-sesamin (Asarinin), Epi-pinoresinol und Epi-syringaresinol andererseits die gleiche Wasserstoff-Anordnung besitzen.

Die Biogenese einer großen Anzahl von aromatischen Naturprodukten verläuft über eine  $C_6C_3$ -Einheit. Für die Flavonoide ist bewiesen<sup>4)</sup>, daß sie aus einem  $C_6C_3$ -Molekül und 3 Moll. Essigsäure gebildet werden. K. FREUDENBERG und Mitarbb.<sup>5-7)</sup> konnten für einzelne Lignane zeigen, daß sie durch Dehydrierung zweier  $C_6C_3$ -Einheiten entstehen. Durch Reduktions- und Oxydations-Übergänge sowie durch Säureumlagerung lassen sich die verschiedenen Lignane ineinander überführen. Man erhält auf diese Weise stereochemische Beziehungen, die es erlauben, Rückschlüsse auf ihre biochemischen Zusammenhänge in der Natur zu ziehen. Die Formelübersicht (S. 2525) zeigt einige in dieser Arbeit vollzogene Übergänge der Guaja- und Piperolignan-Reihe<sup>3)</sup>. Außer Epi-lariciresinol (XIII) sind alle hier aufgeführten Produkte der

\*) Ich danke der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die Gewährung von Mitteln.

1) Vorläufige Mitteil.: K. FREUDENBERG und K. WEINGES, Tetrahedron Letters [London] 17, 19 [1959].

2) K. WEINGES, Tetrahedron Letters [London] 20, 1 [1960].

3) Cyclische Äther haben neuerdings international und im „Beilstein“ das Präfix „epoxy-“ (statt „oxido-“) erhalten. Über die Nomenklatur und Systematik der Lignane siehe: K. FREUDENBERG und K. WEINGES, Tetrahedron [London], im Druck [1961].

4) H. GRISEBACH und W. D. OLLIS, Experientia [Basel] XVII, 4 [1961], dort weitere Literatur.

5) K. FREUDENBERG und H. DIETRICH, Chem. Ber. 86, 4 [1953].

6) K. FREUDENBERG und D. RASENACK, Chem. Ber. 86, 755 [1953].

7) K. FREUDENBERG, J. M. HARKIN, M. REICHERT und T. FUKUZUMI, Chem. Ber. 91, 581 [1958].

Guaja-lignan-Reihe in der Natur aufgefunden worden. XIII wurde nicht kristallin erhalten -- nur sein Dimethyläther kristallisiert --, was vielleicht der Grund ist, daß es bisher nicht als Naturprodukt isoliert werden konnte.

Lignane, von denen heute ca. 50 natürliche Vertreter bekannt sind, wurden allgemein nach ihrer Herkunft mit einem Trivialnamen versehen. Weder diese noch ihre systematische Bezeichnung läßt die Zugehörigkeit zu den Lignanen erkennen. Aus diesem Grund haben K. FREUDENBERG und K. WEINGES<sup>3)</sup> eine neue Nomenklatur vorgeschlagen, von der im folgenden -- soweit es erforderlich ist -- neben den Trivialnamen Gebrauch gemacht wird.

#### NATÜRLICHES DIMETHOXY-ISO-LARICRESINOL (IV)

Durch Gegenstromverteilung des Essigesterextraktes von Erlenholz (*Alnus glutinosa*) erhält man eine Fraktion, aus der beim Eindampfen das Dimethoxy-iso-lariciresinol-xylosid auskristallisiert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser ist das Produkt rein und läßt sich durch Kochen mit 2-proz. Schwefelsäure in Dimethoxy-iso-lariciresinol und Xylose spalten. Die Xylose wurde papierchromatographisch nachgewiesen. Durch Spaltung des Xylosids mit Luizym wurde festgestellt, daß das Dimethoxy-iso-lariciresinol nicht erst bei der Säurekochung entsteht. Behandlung mit Diazomethan und anschließende Spaltung des Xylosids führt zum 3.4.5.3'.4'.5'-Hexamethoxy-9.9'-dihydroxy-cyclolignan (Dimethyläther von IV). Die Xylose sitzt demnach an einem der primären Carbinole.

Neuerdings wurde von M. YASUE und Y. KATO<sup>8)</sup> das Dimethoxy-iso-lariciresinol-xylosid aus dem Holz von *Lyonia ovalifolia* var. *elliptica* isoliert. Durch Vergleich der IR-Spektren, Schmelzpunkte und  $R_F$ -Werte haben wir die Identität mit unserem Produkt bewiesen.

#### SYNTHET. DIMETHOXY-ISO-LARICRESINOL

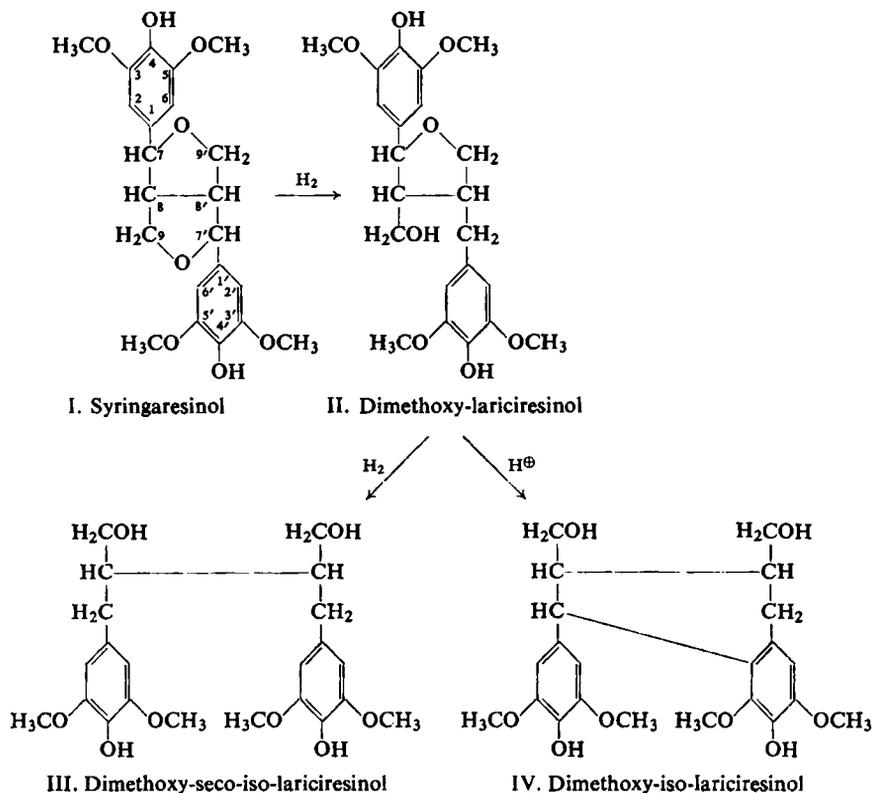
Durch Dehydrierung des Sinapinalkohols<sup>9)</sup> mit Kupfersulfat erhält man DL-Syringaresinol<sup>7)</sup> (3.5.3'.5'-Tetramethoxy-4.4'-dihydroxy-7.9'; 9.7'-bis-epoxy-lignan) (I). Die Unsicherheit des Schmelzpunktes<sup>5, 7)</sup> beruht auf einer geringen Beimengung von DL-Epi-syringaresinol. Hydriert man I mit Palladium als Katalysator in Essigester und unterbricht die Hydrierung nach Aufnahme von 1.2 Moll. Wasserstoff, so enthält die Essigesterlösung neben wenig Ausgangsmaterial I das Dimethoxy-lariciresinol (3.5.3'.5'-Tetramethoxy-4.9.4'-trihydroxy-7.9'-epoxy-lignan) (II), Dimethoxy-seco-iso-lariciresinol (3.5.3'.5'-Tetramethoxy-4.9.4'.9'-tetrahydroxy-lignan) (III) und eine sehr geringe Menge einer unbekanntenen Substanz, die sich im Dünnschichtchromatogramm stärker lipophil erweist als Syringaresinol. II lagert sich beim Kochen mit 2-proz. Essigsäure in Dimethoxy-iso-lariciresinol (3.5.3'.5'-Tetramethoxy-4.9.4'.9'-tetrahydroxy-cyclolignan) (IV) um. Sein IR-Spektrum<sup>10)</sup> ist mit dem des

<sup>8)</sup> J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **80**, 1013 [1960]; Chem. pharmac. Bull. **8**, 169 [1960].

<sup>9)</sup> K. FREUDENBERG und H. H. HÜBNER, Chem. Ber. **85**, 1181 [1952].

<sup>10)</sup> Erscheint in der Randlochkartei „Dokumentation der Molekül-Spektroskopie“ (Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr.).

natürlichen optisch aktiven Dimethoxy-iso-lariciresinols identisch. Die  $R_F$ -Werte in verschiedenen Lösungsmitteln stimmen ebenfalls überein.



#### NATÜRLICHES (+)-EPI-PINORESINOL (VI)

(+)-Epi-pinoresinol (VI) war bisher als Naturprodukt unbekannt. Das nach den bisherigen Arbeitsvorschriften<sup>11,12)</sup> aus dem Überwallungsharz der Fichte (*Picea excelsa*) isolierte (+)-Pinoresinol (V) zeigt im Papierchromatogramm (Xylol/Methyl-äthylketon/Formamid 25 : 25 : 1)<sup>13,14)</sup> die Beimengung von VI. Wird das rohe Pinoresinol nur einmal aus Äthanol umkristallisiert, so erhält man ein Gemisch von 70 bis 80% V und 20–30% VI. Das Gemisch läßt sich durch Gegenstromverteilung mit einem Phasensystem Äther/Wasser trennen. Die wichtigsten physikalischen Eigenschaften von V, VI und ihrer Derivate zeigt Tab. 1.

11) M. BAMBERGER und A. LANDSIEDL, Mh. Chem. 18, 581 [1897].

12) H. ERDTMAN, Svensk kem. Tidskr. 46, 226 [1934].

13) A. ZAFFARONI, R. B. BURTON und E. H. KAUTMANN, Science [New York] 111, 6 [1950]; R. B. BURTON, A. ZAFFARONI und E. H. KAUTMANN, J. biol. Chemistry 188, 763 [1951]; F. KAISER, Chem. Ber. 88, 556 [1955].

14) K. FREUDENBERG und A. SAKAKIBARA, Liebigs Ann. Chem. 623, 129 [1959].



Tab. 1. Physikalische Konstanten des (+)-Pinoresinols (V), (+)-Epi-pinoresinols (VI) und ihrer Derivate

	Schmp.	$[\alpha]_{589}^{25}$	$[\alpha]_{578}^{25}$ ( $c = 2$ , in Aceton)	$[\alpha]_{546}^{25}$
V	120–121°	+ 82.4°	+ 84.0°	+ 95.9°
Diacetat	164–165°	+ 49.9°	+ 51.8°	+ 59.0°
Dimethyläther	107–108°	+ 64.3°	+ 66.3°	+ 74.9°
VI	137–138°	+130.4°	+133.2°	+149.0°
Diacetat	145–146°	+ 95.4°	+ 103.0°	+117.1°
Dimethyläther	125–126°	+119.1°	+120.2°	+136.1°

nachgewiesen werden, daß das (+)-Iso-lariciresinol (X) nicht erst bei der Aufarbeitung entsteht, sondern schon im Überwallungsharz vorliegt. Durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion von  $\alpha$ -Conidendrin (IX) erhält man (+)-Iso-lariciresinol (X), das in allen Eigenschaften mit dem natürlichen übereinstimmt. XV wurde bisher von L. H. BRIGGS und Mitarbeitern<sup>15)</sup> aus dem Holz von *Podocarpus spicata* und von K. FREUDENBERG und K. WEINGES<sup>16)</sup> aus dem Holz von *Larix decidua* isoliert.

#### MONO-EPOXY-LIGNANE UND IHRE EPIMEREN

Die absolute Konfiguration des (+)-Pinoresinols (V) und (+)-Epi-pinoresinols (VI) sowie des (+)-Sesamins (VII) und (+)-Asarinins (VIII) ist von K. FREUDENBERG und G. S. SIDHU<sup>17)</sup> abgeleitet worden. Die Hydrogenolyse beider Benzyläther-Gruppierungen der Bis-epoxy-lignane V–VIII führt zum (–)-Seco-iso-lariciresinol (XV) bzw. (–)-Dihydro-cubebin (XVI). Demnach besitzen die Bis-epoxy-lignane V–VIII am C-Atom 8 und 8' die gleiche Konfiguration.

Unterbricht man die Hydrierung von V nach Aufnahme von 1.5 Moll. Wasserstoff, so erhält man neben wenig V und XV als Hauptprodukt (+)-Lariciresinol (XI). Die Mischung läßt sich durch Gegenstromverteilung, wie bei der Aufarbeitung des Fichtenharzes beschrieben, leicht trennen. Das erhaltene XI ist identisch mit dem natürlichen, aus dem Fichten- und Lärchenharz isolierten (+)-Lariciresinol. Die absolute Konfiguration von XI ist durch seine Herstellung aus V gegeben. Es gelingt nicht, wie bei den Bis-epoxy-lignanen<sup>17)</sup>, durch Kochen in alkoholischer Salzsäure ein Epimeres zu isolieren. XI lagert sich schon mit verdünnten Säuren quantitativ in X um.

(+)-Epi-lariciresinol (XIII) bzw. sein Dimethyläther konnte durch Hydrierung des (+)-Epi-pinoresinol-dimethyläthers erhalten werden. Es war nach der abgeleiteten Konfiguration für VI zu erwarten, daß bei der Aufhydrierung einer Benzyläther-Gruppierung sowohl XIII als auch XI entstehen würden. Doch konnten wir XI im Chromatogramm nicht nachweisen; das bedeutet, daß bei der katalytischen Hydrierung die Benzyläther mit axial angeordnetem Benzolkern viel langsamer aufgespalten werden als Benzyläther mit äquatorialem Benzolkern. Ob dies allgemein

<sup>15)</sup> L. H. BRIGGS, R. C. CAMBIE und J. L. HOARE, Tetrahedron Letters [London] 4, 14 [1959]; Tetrahedron [London] 7, 262 [1959].

<sup>16)</sup> Tetrahedron Letters [London] 17, 19 [1959].

<sup>17)</sup> Tetrahedron Letters [London] 20, 3 [1960]; Chem. Ber. 94, 851 [1961].

gültig ist, müssen weitere Versuche entscheiden. Der Drehwert des (+)-Epi-lariciresinol-dimethyläthers (Tab. 2) zeigt eine Rechtsverschiebung gegenüber (+)-Lariciresinol-dimethyläther, wie zu erwarten war. Dies ist ein weiterer Beweis für die Anwendbarkeit des Verschiebungssatzes des optischen Drehungsvermögens, wie er schon für die Ableitung der absoluten Konfiguration des Catechins und Epi-catechins<sup>18)</sup> sowie des Pinoresinols und Epi-pinoresinols<sup>17)</sup> angewandt wurde. (+)-Lariciresinol hat die Konfiguration der D-(−)-Mandelsäure, während (+)-Epi-lariciresinol die der L-(+)-Mandelsäure besitzt.

Aus den magnetischen Kernresonanz-Spektren (nachstehendes Kapitel) und aus der Ableitung der absoluten Konfiguration<sup>17)</sup> geht hervor, daß (+)-Sesamin (VII) dem (+)-Pinoresinol (V) und (+)-Asarinin (VIII) dem (+)-Epi-pinoresinol (VI) entspricht. Die Hydrierung von VII und VIII muß zu den entsprechenden Mono-epoxy-lignanen führen, was aus dem Vergleich der optischen Drehwerte (Tab. 2) zu ersehen ist.

Die IR-Spektren<sup>10)</sup> der Mono-epoxy-lignane bzw. ihrer Derivate zeigen erhebliche Unterschiede. Charakteristische Absorptionsbanden lassen sich nicht angeben, wie das bei den Bis-epoxy-lignanen<sup>17)</sup> der Fall ist.

Tab. 2. Physikalische Konstanten der Mono-epoxy-lignane und ihrer Derivate

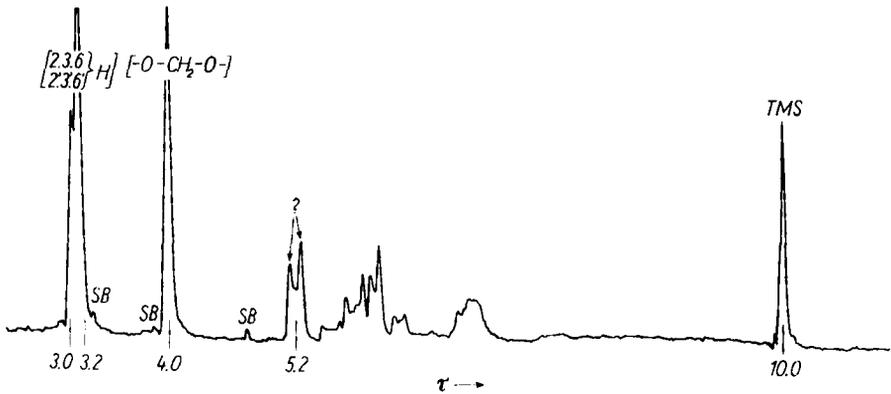
	Schmp.	$[\alpha]_{D}^{25}{}_{78}^{20}$	$[\alpha]_{D}^{25}{}_{46}^{20}$
(+)-Lariciresinol (XI)	165–167°	+17.3°	+19.8°
Dimethyläther von XI	79–80°	+21.1°	+24.6°
(+)-Epi-lariciresinol (XIII)	nicht kristallisiert		
Dimethyläther von XIII	97–98°	+86.3°	+98.7°
(+)-9-Hydroxy-3.4;3'.4'-bis-methylendioxy-7.9'-epoxy-7S.8R.8'R-lignan (XII)	97–98°	+6.7°	+7.2°
Acetat von XII	90°	+18.7°	+21.5°
(+)-9-Hydroxy-3.4;3'.4'-bis-methylendioxy-7.9'-epoxy-7R.8R.8'R-lignan (XIV)	nicht kristallisiert		
Acetat von XIV	69°	+60.0°	+68.1°

#### MAGNETISCHE KERNRESONANZ-SPEKTREN VON BIS-EPOXY-LIGNANEN

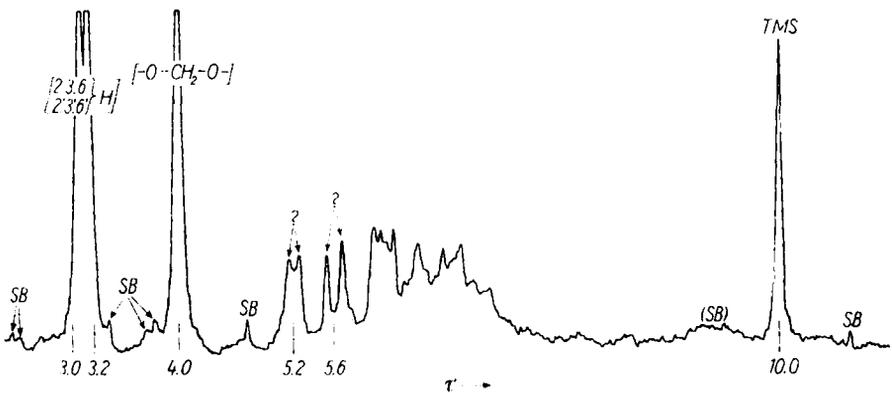
Bis-epoxy-lignane können in einer bis-äquatorialen, äquatorial-axialen und bis-axialen Form vorliegen; das bedeutet, daß die Wasserstoffatome an den C-Atomen 7.8 und 7'.8' *trans,trans* (in der bis-äquatorialen Form V und VII), *cis,trans* (in der äquatorial-axialen Form VI und VIII) oder *cis,cis* (in der bis-axialen Form) stehen können. Durch die verschiedene Anordnung der Wasserstoffatome erhält man charakteristische magnetische Kernresonanz-Spektren, aus deren Vergleich man Rückschlüsse auf die vorliegende Form ziehen kann. Eine eindeutige Zuordnung der Protonen zu den einzelnen Absorptionssignalen kann nicht gegeben werden, da bisher zu wenig Vergleichsspektren vorliegen.

<sup>18)</sup> K. FREUDENBERG, Sci. Proc. Roy. Dublin Soc. 27, 153 [1956]; siehe auch K. FREUDENBERG und K. WEINGES, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe [Wien] XVI, 1 [1958].

Abbild. 1 zeigt das magnetische Kernresonanz-Spektrum des (+)-Sesamins (VII), dessen bis-äquatoriale Form bewiesen ist; Abbild. 2 zeigt das des (+)-Asarinins (VIII), dessen äquatorial-axiale Form bewiesen ist. Die Absorptionsbanden bei 3.0–3.2 ppm



Abbild. 1. (+)-Sesamin (VII) in  $\text{CDCl}_3$  („interner Standard“ TMS = Tetramethylsilan = 10 ppm)



Abbild. 2. (+)-Asarinin (VIII) in  $\text{CDCl}_3$  („interner Standard“ TMS = Tetramethylsilan = 10 ppm)

in Abbild. 1 und 2 lassen sich den aromatischen Protonen (H in Stellung 2.3.6.2'.3'.6') zuordnen. Die Bande bei 4.0 ppm entspricht den Protonen der Methylendioxy-Gruppe ( $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ). Sesamin zeigt ein Dublett bei 5.2 ppm, während Asarinin ein weiteres bei 5.6 ppm besitzt. Tab. 3 zeigt die entsprechenden Banden des (+)-Pinoresinol-, (+)-Epi-pinoresinol-, DL-Syringaresinol- und DL-Epi-syringaresinol-dimethyläthers, die wie beim Sesamin bzw. Asarinin in ein Dublett aufgespalten sind.

Aus Tab. 3 geht die Zuordnung der bis-äquatorialen bzw. äquatorial-axialen Form eindeutig hervor. DL-Epi-syringaresinol-dimethyläther wurde durch Säureumlagerung aus dem DL-Syringaresinol-dimethyläther hergestellt.

Die bis-axiale Form ist bisher nur in einem Fall bekannt (Epi-asarinin)<sup>17,19</sup>. Sein magnetisches Kernresonanz-Spektrum unterscheidet sich von denen des Sesamins und Asarinins. Da aber keine Vergleichsmöglichkeit mit anderen Substanzen gleicher Wasserstoff-Anordnung gegeben ist, ist das Spektrum hier fortgelassen.

Tab. 3.  $\tau$ -Werte der charakteristischen Absorptionssignale der Bis-epoxy-lignane und ihrer Epimeren

(+)-Sesamin	5.2 ppm	—
(+)-Pinoresinol-dimethyläther	5.3 ppm	—
DL-Syringaresinol-dimethyläther	5.2 ppm	—
(+)-Epi-sesamin (Asarinin)	5.2 ppm	5.6 ppm
(+)-Epi-pinoresinol-dimethyläther	5.1 ppm	5.6 ppm
DL-Epi-syringaresinol-dimethyläther	5.2 ppm	5.6 ppm

Herrn Dr. W. BRÜGEL, Hauptlaboratorium der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK, danke ich für die Aufnahmen der magnetischen Kernresonanz-Spektren.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

#### Natürliches (+)-Dimethoxy-iso-lariciresinol (IV)

(+)-Dimethoxy-iso-lariciresinol-xylosid: In einer 10-l-Soxhlet-Apparatur werden dreimal je 2 kg Sägemehl der Erle (*Alnus glutinosa*) 2 Tage mit Essigester extrahiert. Der Essigester wird durch ein Faltenfilter filtriert und i. Vak. bei 40° unter Stickstoff auf etwa 200 ccm eingedampft. Die braune Essigester-Lösung wird als obere Phase in eine Gegenstromverteilungsapparat (200 Rohre zu 50 ccm) gegeben. Als untere Phase dient Wasser. Nach 200 Überführungen (Trennzeit 10 Min.) wird der Inhalt der Rohre 1–40 i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit heißem Wasser aufgenommen und filtriert. Nach wenigen Stunden, schneller nach Animpfen, kristallisieren schöne farblose Nadeln des (+)-Dimethoxy-iso-lariciresinol-xylosids aus, die abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und mehrmals aus Wasser umkristallisiert werden. Ausb., bezogen auf das Sägemehl, 0.01 %, Schmp. 122–124°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +38° ( $c = 2$ , in Aceton/Wasser 1:1).

Lufttrocken:  $C_{27}H_{36}O_{12} \cdot 2H_2O$  (588.5) Ber. C 55.15 H 6.86  $OCH_3$  21.10  
Gef. C 54.91 H 6.87  $OCH_3$  21.30

Bei 100° i. Hochvak. getrocknet:  $C_{27}H_{36}O_{12}$  (552.5) Ber. C 58.74 H 6.57  $OCH_3$  22.49  
Gef. C 58.75 H 6.63  $OCH_3$  22.50

Die wäßrigen Mutterlaugen enthalten noch zwei weitere Produkte, deren Strukturauflösungen noch nicht abgeschlossen sind.

(+)-Dimethoxy-iso-lariciresinol: Xylosid wird 2 Stdn. mit 2-proz. Schwefelsäure gekocht. Nach dem Erkalten wird so lange mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, bis die wäßr. Lösung nur noch eine schwache Farbe mit Diazobenzolsulfonsäure zeigt. Das Methylenchlorid wird mit Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wird aus wenig Wasser mit Tierkohle umkristallisiert: Schmp. 165–167°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +52° ( $c = 2$ , in Aceton).

$C_{22}H_{28}O_8$  (420.4) Ber. C 62.91 H 6.72  $OCH_3$  29.56 Gef. C 62.82 H 6.91  $OCH_3$  29.33

<sup>19</sup>) M. BEROZA, J. Amer. chem. Soc. 78, 5082 [1956].

(+)-*Tetraacetyl-dimethoxy-iso-lariciresinol*: 100 mg (+)-*Dimethoxy-iso-lariciresinol* werden mit 0.4 ccm absol. Pyridin und 0.5 ccm *Acetanhydrid* 5 Stdn. bei 50° gehalten. Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 157–159°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +17.5°<sup>20)</sup>.

$C_{30}H_{36}O_{12}$  (588.6) Ber. C 61.28 H 6.17 OCH<sub>3</sub> 21.11 COCH<sub>3</sub> 29.25  
Gef. C 61.15 H 5.92 OCH<sub>3</sub> 21.06 COCH<sub>3</sub> 29.21

(+)-*Dimethyl-dimethoxy-iso-lariciresinol*: 100 mg (+)-*Dimethoxy-iso-lariciresinol* liefern mit *Diazomethan* farblose Kristalle vom Schmp. 152° (aus Methanol).

$C_{24}H_{32}O_8$  (448.5) Ber. C 64.34 H 7.20 OCH<sub>3</sub> 41.56 Gef. C 64.21 H 7.44 OCH<sub>3</sub> 41.24

(+)-*Dimethyl-diacetyl-dimethoxy-iso-lariciresinol*: Vorstehendes Produkt wird mit absol. Pyridin/*Acetanhydrid* bei 50° acetyliert. Kristalle aus Methanol/Wasser, Schmp. 88–89°.

$C_{28}H_{36}O_{10}$  (532.4) Ber. OCH<sub>3</sub> 35.00 COCH<sub>3</sub> 16.16 Gef. OCH<sub>3</sub> 35.02 COCH<sub>3</sub> 16.79

(+)-*Anhydro-dimethyl-dimethoxy-iso-lariciresinol*: *Dimethyl-dimethoxy-iso-lariciresinol* wird mit der doppelten Gewichtsmenge Kaliumhydrogensulfat 1/2 Stde. auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser ausgelaugt und der Rückstand aus Methanol/Wasser umkristallisiert: Schmp. 136–137°.

$C_{24}H_{30}O_7$  (430.5) Ber. C 67.03 H 7.03 OCH<sub>3</sub> 43.30 Gef. C 67.14 H 7.29 OCH<sub>3</sub> 42.94

*Synthet. DL-Dimethoxy-iso-lariciresinol (IV)*

*DL-Syringaresinol*, das man aus Sinapinalkohol<sup>9)</sup> mit Kupfersulfat nach der Vorschrift von FREUDENBERG und Mitarbb.<sup>7)</sup> bereitet, enthält geringe Mengen von *DL-Epi-syringaresinol*.

*Hydrierung des DL-Syringaresinols*: 800 mg PdCl<sub>2</sub> werden in Methanol vorhydriert. Nach Stillstand der Wasserstoff-Aufnahme wird vom Methanol dekantiert und das erhaltene Pd noch einige Male mit frischem Methanol gewaschen. Zu dem so erhaltenen Katalysator werden 3.2 g *DL-Syringaresinol*, gelöst in 200 ccm Essigester, gegeben. Nach 1 1/2–2 Stdn. sind 1.5 Moll. Wasserstoff aufgenommen. Die Hydrierung wird abgebrochen. Die Lösung wird vom Pd abfiltriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand zeigt im Dünnschichtchromatogramm (Elutionsmittel: Eisessig/Chloroform (2 : 8); besprüht mit Formalin/konz. Schwefelsäure (1 : 9); 10 Min. 100°) vier Substanzen: nicht hydriertes *DL-Syringaresinol* (I), *DL-Dimethoxy-lariciresinol* (II), *DL-Dimethoxy-seco-iso-lariciresinol* (III) und eine weiter laufende Substanz. Die Mischung wird in wenig warmem Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 25 ccm Äther und ebensoviel Wasser versetzt, gut durchgeschüttelt und in das erste Rohr einer Gegenstromverteilungsapparatur gegeben (Phasensystem Äther/Wasser). Nach ca. 200 Überführungen ist das *DL-Syringaresinol* quantitativ von den anderen Substanzen getrennt, was durch Chromatographie geprüft wird. Man entnimmt den Inhalt der Rohre, die das *Syringaresinol* enthalten, und füllt sie mit neuem Phasensystem. Die Gegenstromverteilungsapparatur ist so eingestellt, daß die obere Phase des 200sten Rohres in das erste Rohr zurückfließt (Umlaufstellung). Nach weiteren 300 Überführungen ist II von III getrennt.

*DL-Dimethoxy-seco-iso-lariciresinol (III)*: Kristalle aus Methanol/Wasser, Schmp. 166–168°.

$C_{22}H_{30}O_8 \cdot H_2O$  (440.5) Ber. C 60.00 H 7.33 OCH<sub>3</sub> 28.21  
Gef. C 59.54 H 7.34 OCH<sub>3</sub> 28.26

*DL-Dimethoxy-lariciresinol (II)*: Kristalle aus Methanol, Schmp. 134–136°.

$C_{22}H_{28}O_8$  (420.4) Ber. C 62.91 H 6.72 OCH<sub>3</sub> 29.56 Gef. C 62.64 H 6.70 OCH<sub>3</sub> 29.61

*DL-Dimethoxy-iso-lariciresinol (IV)*: II wird 7 Stdn. mit 2-proz. Essigsäure erhitzt. Die Lösung wird etwas eingedampft. Über Nacht kristallisiert IV aus. Es wird abgesaugt und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Schmp. 115–118°.

<sup>20)</sup> c = 2, in Aceton.

*Tetraacetat*: Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 141–143°.

$C_{30}H_{36}O_{12}$  (588.6) Ber.  $OCH_3$  21.11  $COCH_3$  29.25 Gef.  $OCH_3$  21.26  $COCH_3$  29.13

*Natürliches (+)-Epi-pinoresinol (VI)*

Das rohe (+)-Pinoresinol-acetat, das man nach der Vorschrift von FREUDENBERG und SAKAKIBARA<sup>14)</sup> gewinnt, wird mit 2 *n* NaOH verseift und einmal aus Äthanol umkristallisiert. Das Papierchromatogramm (Gemisch II<sup>14)</sup>) zeigt zwei Flecken mit Diazobenzolsulfonsäure: (+)-Pinoresinol (V) und (+)-Epi-pinoresinol (VI). Zur Trennung des Gemisches werden 5 g in sehr wenig Äthanol gelöst und in ein Phasensystem Äther/Wasser (je 100 ccm obere und untere Phase) gebracht. Nach kräftigem Schütteln, wobei das Gemisch nicht wieder ausfallen darf, werden die Phasen getrennt und je 25 ccm obere und untere Phase in die ersten Rohre einer Gegenstromverteilungsapparatur (200 Rohre) gegeben. Die Apparatur wird auf „Umlauf“ eingestellt. Nach 2000 Überführungen (Trennzeit 1 Min.) ist das Gemisch getrennt. Durch Papierchromatographie werden die Rohre ermittelt, die V bzw. VI enthalten. Die reinen Substanzen werden aus Äthanol/Wasser umkristallisiert.

(+)-Pinoresinol (V): Schmp. 120–121°,  $[\alpha]_{580}^{25}$ : +82.4°,  $[\alpha]_{578}^{25}$ : +84.0°,  $[\alpha]_{546}^{25}$ : +95.9°<sup>20)</sup>.

(+)-Epi-pinoresinol (VI): Schmp. 137–138°,  $[\alpha]_{580}^{25}$ : +130.4°,  $[\alpha]_{578}^{25}$ : +133.2°,  $[\alpha]_{546}^{25}$ : +149.0°<sup>20)</sup>.

$C_{20}H_{22}O_6$  (358.4) Ber. C 67.09 H 6.19  $OCH_3$  17.34 Gef. C 67.06 H 6.43  $OCH_3$  17.40

*Diacetat*: Schmp. 145–146°,  $[\alpha]_{580}^{25}$ : +95.4°,  $[\alpha]_{578}^{25}$ : +103.0°,  $[\alpha]_{546}^{25}$ : +117.1°<sup>20)</sup>.

$C_{24}H_{26}O_8$  (432.4) Ber.  $OCH_3$  14.37  $COCH_3$  19.90 Gef.  $OCH_3$  14.41  $COCH_3$  20.00

*Dimethyläther*: Schmp. 125–126°,  $[\alpha]_{580}^{25}$ : +119.1°,  $[\alpha]_{578}^{25}$ : +120.2°,  $[\alpha]_{546}^{25}$ : +136.1°<sup>20)</sup>.

$C_{22}H_{26}O_6$  (386.4) Ber.  $OCH_3$  32.16 Gef.  $OCH_3$  32.42

*Natürliches (+)-Lariciresinol (XI), (+)-Iso-lariciresinol (X) und (-)-Seco-iso-lariciresinol (XV)*

Die alkohol. Mutterlauge des rohen Pinoresinol-acetats wird eingedampft. Der ölige Rückstand wird 5 Stdn. mit 2 *n* NaOH gekocht. Nach dem Abkühlen gibt man langsam konz. Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion zu und schüttelt die Lösung mit Methylchlorid aus. Die Methylchlorid-Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen des Methylchlorids wird der Rückstand in wenig Äther gelöst und als obere Phase in eine Gegenstromverteilungsapparatur (200 Rohre) gegeben. Als untere Phase dient Wasser. Nach 350 Überführungen (Umlaufstellung) werden die oberen Phasen jedes 5ten Rohres chromatographiert.

Hierbei erhält man 3 Fraktionen:

*Frakt. A*: Braune Farbe mit Diazobenzolsulfonsäure: (+)-Iso-lariciresinol. Nach dem Eindampfen der Fraktion i. Vak. wird der Rückstand aus viel Wasser umkristallisiert: Schmp. 115–117°,  $[\alpha]_{578}^{25}$ : +65.2°<sup>20)</sup>.

Schmp., IR-Spektrum, *R<sub>F</sub>*-Wert und spezif. Drehung sind mit dem (+)-Iso-lariciresinol aus  $\alpha$ -Conidendrin identisch.

*Frakt. B*: Rote Farbe mit Diazobenzolsulfonsäure: (-)-Seco-iso-lariciresinol. Farblose Kristalle aus viel Wasser, Schmp. 112–113°,  $[\alpha]_{578}^{25}$ : -35.3°,  $[\alpha]_{546}^{25}$ : -40.8°<sup>20)</sup>.

$C_{20}H_{26}O_6$  (362.4) Ber. C 66.35 H 7.24  $OCH_3$  17.15 Gef. C 66.29 H 7.28  $OCH_3$  17.10

*Frakt. C*: Rote Farbe mit Diazobenzolsulfonsäure: (+)-Lariciresinol. Farblose Kristalle aus Wasser, Schmp. 99–101°.  $[\alpha]_{578}^{25}$ : +17.3°,  $[\alpha]_{546}^{25}$ : +19.8°<sup>20)</sup>.

$C_{20}H_{24}O_6 \cdot 1H_2O$  (378.4) Ber. C 63.54 H 6.93  $OCH_3$  16.42  $H_2O$  4.7  
Gef. C 63.37 H 7.18  $OCH_3$  16.54  $H_2O$  4.5

Die Wasserbestimmung wurde bei 120—130° ausgeführt. Hierbei schmelzen die Kristalle und bilden sich langsam wieder. Die wasserfreie Substanz schmilzt bei 165—167°.

$C_{20}H_{24}O_6$  (360.4) Ber. C 66.72 H 6.72  $OCH_3$  17.24 Gef. C 66.63 H 6.78  $OCH_3$  17.15

*Ausb.:* 1 kg Harz der Fichte (*Picea excelsa*) enthält: 18—20 g reines (+)-Pinoresinol (V), 5—7 g reines (+)-Epi-pinoresinol (VI), 1,5—2 g (+)-Iso-lariciresinol (X), 2—3 g (+)-Lariciresinol (XI), 0,1—0,2 g (–)-Seco-iso-lariciresinol (XV).

(+)-*Iso-lariciresinol* (X) aus  $\alpha$ -*Conidendrin* (IX): Die Lösung von 1 g IX in 50 ccm Tetrahydrofuran läßt man langsam einer Suspension von 1 g  $LiAlH_4$  in 40 ccm absol. Tetrahydrofuran zutropfen. Nach 4 stdg. Rühren bei Raumtemperatur gießt man das Reaktionsgemisch in Wasser, das mit wenig Schwefelsäure versetzt ist. Die wäbr. Lösung wird mehrere Male mit Äther ausgeschüttelt, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand liefert, aus viel Wasser umkristallisiert, farblose Kristalle von X, Schmp. 116—117°,  $[\alpha]_{D}^{25}$ : +65.9°,  $[\alpha]_{D}^{25}$ : +76.8°<sup>20</sup>.

(–)-*Seco-iso-lariciresinol* (XV) aus (+)-*Pinoresinol* (V) und (+)-*Epi-pinoresinol* (VI): 500 mg  $PdCl_2$  werden in 20 ccm Methanol vorhydriert. Das Methanol wird vorsichtig abdekantiert und das Pd noch einige Male mit reinem Methanol gewaschen. Es ist darauf zu achten, daß das Methanol nicht sauer reagiert. Man gibt auf den so hergestellten Katalysator eine Lösung von 2 g V bzw. VI in 50 ccm Essigester und hydriert bei normaler Temperatur. Nach Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff (ber. 250, aufgen. 255 ccm) wird vom Katalysator abfiltriert und der Essigester i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Man erhält aus V und VI in fast quantitativer Ausbeute (–)-*Seco-iso-lariciresinol*. Die physikalischen Konstanten stimmen mit denen von natürlichem XV überein.

#### *Synthetische Mono-epoxy-lignane*

(+)-*Lariciresinol* (XI): Die Hydrierung von V wird, wie bei der Herstellung von XV beschrieben, ausgeführt. Man unterbricht lediglich nach Aufnahme von 1,5 Moll. Wasserstoff. Man erhält auf diese Weise ein Gemisch von unverändertem V, XV und XI. Die Mischung wird durch Gegenstromverteilung (s. Vorschrift bei den natürlichen Lignanen aus dem Fichtenharz) mit einem Phasensystem Äther/Wasser getrennt. Das erhaltene (+)-*Lariciresinol* stimmt in allen Eigenschaften mit dem natürlichen überein.

(+)-*Epi-lariciresinol-dimethyläther* (*Dimethyläther von XIII*): Nach der gleichen Vorschrift, wie für XI, aus VI. Das freie (+)-Epi-lariciresinol ist bisher nicht kristallin erhalten worden, obwohl es chromatographisch rein ist. Mit Diazomethan erhält man den Dimethyläther, der sehr leicht aus Methanol/Wasser kristallisiert.

Besser erhält man ihn bei der Hydrierung des VI-Dimethyläthers. Die Mischung der verschiedenen Methyläther wird auf einer Kieselgel/Celite-Säule mit Chloroform/Essigester (9:1) getrennt. Schmp. 97—98°,  $[\alpha]_{D}^{25}$ : +86.3°,  $[\alpha]_{D}^{25}$ : +98.7°<sup>20</sup>.

$C_{22}H_{28}O_6$  (388.4) Ber. C 68.10 H 7.27  $OCH_3$  31.99 Gef. C 67.88 H 7.48  $OCH_3$  31.71

(+)-*9-Hydroxy-3,4;3',4'-bis-methylenedioxy-7,9'-epoxy-7,8,8',8'-R-lignan* (XII) (*Hydrierungsprodukt des (+)-Sesamins*): Nach obiger Vorschrift aus (+)-Sesamin. Nach 20 Min. sind 1,5 Moll. Wasserstoff aufgenommen. Die Hydrierung wird abgebrochen und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung Chloroform/Essigester (9:1) gelöst und auf eine Kieselgel/Celite-Säule (5:1) gegeben. Man fängt mit einem Fraktionssammler alle 20 ccm ab. Die Trennung der Hydrierungsprodukte ist quantitativ, was durch Dünnschichtchromatographie überprüft wird. Zunächst erhält man unverändertes (+)-Sesamin, anschließend das dem (+)-Lariciresinol entsprechende Produkt XII und zum Schluß

(-)-Dihydro-cubebin (XVI). XII bildet aus Methanol/Wasser farblose Kristalle, Schmp. 97–98°,  $[\alpha]_{578}^{25}$ : +6.7°,  $[\alpha]_{546}^{25}$ : +7.2°<sup>20</sup>).

$C_{20}H_{20}O_6$  (356.4) Ber. C 67.47 H 5.66 Gef. C 67.34 H 5.82

Acetat: Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 90°,  $[\alpha]_{578}^{25}$ : +18.7°,  $[\alpha]_{546}^{25}$ : +21.5°<sup>20</sup>).

$C_{22}H_{22}O_7$  (398.4) Ber. C 66.39 H 5.57  $COCH_3$  10.80 Gef. C 66.49 H 5.68  $COCH_3$  10.69

(+)-9-Hydroxy-3,4;3',4'-bis-methylenedioxy-7,9'-epoxy-7R,8R,8'R-lignan (XIV) (Hydrierungsprodukt von (+)-Asarinin): Nach obiger Vorschrift. Das freie Produkt ist bisher nicht kristallin erhalten worden, obwohl es chromatographisch rein ist. Der  $R_F$ -Wert unterscheidet sich deutlich vom Hydrierungsprodukt des (+)-Sesamins.

Acetat: Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 69°,  $[\alpha]_{578}^{25}$ : +60.0°,  $[\alpha]_{546}^{25}$ : +68.1°<sup>20</sup>).

$C_{22}H_{22}O_7$  (398.4) Ber. C 66.39 H 5.57  $COCH_3$  10.80 Gef. C 66.57 H 5.73  $COCH_3$  11.17

DL-Syringaresinol- und DL-Epi-syringaresinol-dimethyläther: DL-Syringaresinol wird mit Diazomethan methyliert und 16 Stdn. mit 10-proz. äthanol. Salzsäure gekocht. Hierbei stellt sich ein Gleichgewicht zwischen DL-Syringaresinol- und DL-Epi-syringaresinol-dimethyläther ein. Die Lösung dampft man auf ein kleines Volumen ein und gibt Wasser zu der Mischung. Das Ganze wird mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformlösung auf wenige Kubikzentimeter eingedampft und auf eine Säule (Kieselgel/Celite 5 : 1) gegeben. Es wird mit einer Mischung Chloroform/Essigester (85 : 15) eluiert. Bei einer Säulenlänge von 2 m werden beide Äther vollständig getrennt. Mit einem Fraktionsammler werden alle 10 ccm abgefangen. Die einzelnen Reagenzgläser werden chromatographiert. (Silicagel nach STAHL. Elutionsmittel: Chloroform/Essigester 9 : 1).

DL-Syringaresinol-dimethyläther: Kristalle aus Methanol, Schmp. 106–108°,  $R_F$ -Wert = 0.23 (Dünnschichtchromatographie auf Silicagel, Chloroform/Essigester (9 : 1), mit Schwefelsäure/Formalin (9 : 1) 10 Min. bei 100° entwickelt).

$C_{24}H_{30}O_8$  (446.5) Ber. C 64.63 H 6.78  $OCH_3$  41.75 Gef. C 64.83 H 7.00  $OCH_3$  41.77

DL-Epi-syringaresinol-dimethyläther: Kristalle aus Methanol, Schmp. 104–106°,  $R_F$ -Wert = 0.30.

$C_{24}H_{30}O_8$  (446.5) Ber. C 64.63 H 6.78  $OCH_3$  41.75 Gef. C 64.60 H 6.73  $OCH_3$  41.72

Die IR-Spektren zeigen den gleichen Unterschied, den FREUDENBERG und SIDHU<sup>17</sup>) für den Pinoresinol- und Epi-pinoresinol-dimethyläther angegeben haben.