

# CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

102. Jahrg. Nr. 9

S. 2881—3242

*Eberhard Reimann*

## Natürliche Stilbene. Synthese von Polyhydroxystilbenäthern durch Wittig-Reaktion

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 11. März 1969)

■  
Bisher schwer zugängliche Äther verschiedener natürlich vorkommender Polyhydroxystilbene werden mit 60–95% Ausbeute durch Wittig-Reaktion erhalten.

■  
Pflanzeninhaltsstoffe mit Stilbenstruktur sind seit langem bekannt und in ihrer Konstitution geklärt<sup>1)</sup>. Die überwiegende Mehrzahl der natürlichen Stilbene besitzt Sauerstoff-Funktionen in Position 3 und 5 des einen aromatischen Ringes, während der andere Ring entweder unsubstituiert ist oder bis zu drei Hydroxylgruppen in verschiedenen Stellungen enthalten kann. Die einfachen, niedrigsubstituierten Verbindungen sind über die Stilbencarbonsäuren durch Decarboxylierung dargestellt worden<sup>1)</sup>. Die entsprechende Synthese von Derivaten mit mehr als insgesamt drei freien Hydroxylgruppen, z. B. 3.4.3'.5'-Tetrahydroxy-stilben (Piceatannol), ergab nur sehr geringe Ausbeuten<sup>2)</sup>, während 2.4.3'.5'-Tetrahydroxy-stilben (Oxyresveratrol) synthetisch bisher überhaupt noch nicht und einige seiner Vorstufen mit nur unbefriedigendem Ergebnis erhalten werden konnten. Uns interessierte im besonderen ein besserer Zugang zu Vorstufen des Oxyresveratrols, aus denen das in der thailändischen Volksmedizin als Anthelmintikum verwendete Hydroxystilben gewinnbar sein sollte.

Der Tetramethyläther des Oxyresveratrols wurde von *Barnes* und *Gerber*<sup>3)</sup> nach folgendem Verfahren synthetisiert: Umsetzung von 3.5-Dimethoxy-phenylacetonitril mit Resorcin und

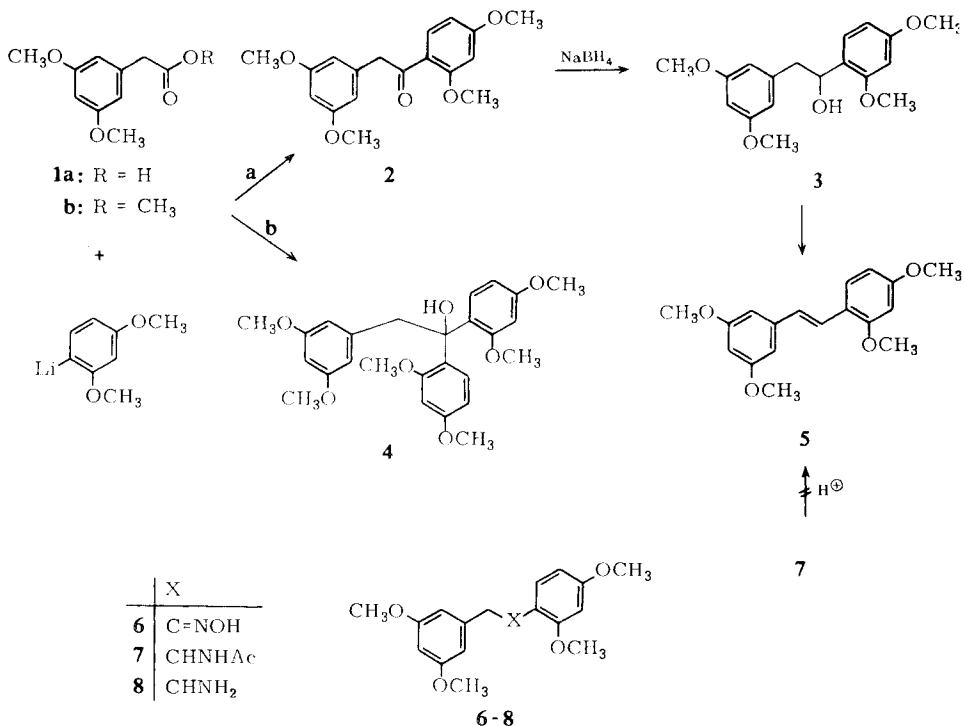
<sup>1)</sup> *G. Billek*, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Bd. 22, S. 115–152, Springer-Verlag, Wien-New York 1964.

<sup>2)</sup> *J. Cunningham*, *E. Haslam* und *R. D. Haworth*, J. chem. Soc. [London] **1963**, 2875.

<sup>3)</sup> *R. A. Barnes* und *N. N. Gerber*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3259 (1955).

anschließende Verätherung lieferte das Keton **2** als Schlüsselverbindung der Synthese mit 9% Gesamtausbeute. Nach Reduktion zum sekundären Alkohol (**3**) gelang die Dehydratisierung zu Oxyresveratrol-tetramethyläther (**11a**) in gleichfalls nur sehr geringem Maße (12% = 11 mg.)

Um die Ausbeute an **5** zu erhöhen, setzten wir 3,5-Dimethoxy-phenylessigsäure (**1a**) mit 2,4-Dimethoxy-phenyllithium<sup>4)</sup> um und erhielten in einem Schritt 37% Keton **2**. Bei Einsatz des entsprechenden Esters **1b** bildet sich dagegen das Carbinol **4**.



Reduktion von **2** mit Natriumborhydrid liefert zu 93% den sekundären Alkohol **3**, dessen Dehydratisierung zu **5** nach Barnes<sup>3)</sup> nur schwer reproduzierbar ist. Andere säurekatalysierte Wasserabspaltungen, die für einfache kernsubstituierte Phenylcarbinole vom Typ **3** beschrieben worden sind<sup>5)</sup>, führten am Beispiel **3** zu keinem Ergebnis. Ebenso blieb die Anwendung der kürzlich von Novelli et al.<sup>6)</sup> beschriebenen Methode zur Darstellung von substituierten *trans*-Stilbenen durch saure Desaminierung der entsprechenden Acylamine erfolglos. Das Acetaminoäthan **7** erhielten wir glatt durch katalytische Hydrierung des Oxims **6** mit Raney-Nickel in Acetanhydrid.

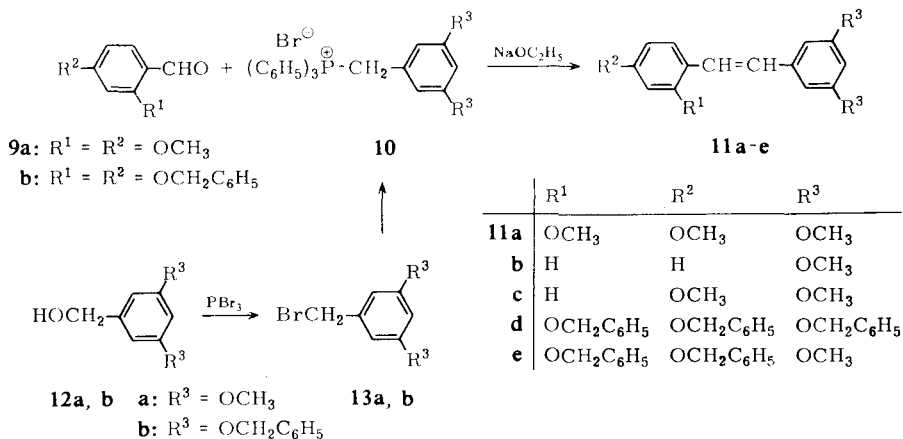
4) G. Wittig und U. Pockels, Ber. dtsh. chem. Ges. **72**, 89 (1939).

5) J. S. Buck und S. S. Jenkins, J. Amer. chem. Soc. **51**, 2163 (1929).

6) A. Novelli, J. D. Bonafede und M. C. G. de Barrio, Tetrahedron Letters [London] **5**, 613 (1968).

**7** ist ebenfalls gewinnbar durch Hydrierung von **6** mit Palladium/Kohle in HCl-haltigem Methanol unter Bildung von **8**·HCl, dessen freie Base mit Acetanhydrid zu **7** acyliert wird.

Nach Behandlung des Amids **7** mit Salzsäure war lediglich gelbe, spröde Substanz entstanden, die keine definierten analytischen Daten gab und im UV-Licht stark gelbgrün fluoreszierte. Als geeignete Methode zur Darstellung der gewünschten Verbindungen erwies sich die Wittig-Reaktion, die es in einfacher Weise gestattet, Stilbene vom Typ **11** in Ausbeuten von 60–95% zu gewinnen.



Die Verbindungen **11a** (Oxyresveratrol-tetramethyläther), **11b** (Pinosylvin-dimethyläther) und **11c** (Resveratrol-trimethyläther) fallen als *cis/trans*-Isomerengemische in ölicher Form an, aus denen der feste (*trans*)-Anteil nur sehr langsam (**11a**) oder wie in den Beispielen **11b** und **c** überhaupt nicht auskristallisiert. Unterwirft man z. B. das ölige Isomerengemisch **11b** der sauren Ätherspaltung<sup>7)</sup>, so erhält man *trans*-3,5-Dihydroxystilben (Pinosylvin, **11**: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OH) in 50proz. Ausbeute. Die Verbindungen **11d** und **11e** fallen direkt aus dem Reaktionsgemisch als kristalline Produkte aus, die durch Chromatographie und Kristallisation gereinigt werden. Das Mengenverhältnis von *cis*- und *trans*-Isomeren sowie deren konfigurative Zuordnung wurde noch nicht untersucht. In Analogie zu anderen bekannten Stilbenen entsprechen die kristallinen Anteile der Verbindungen **11** mit großer Wahrscheinlichkeit den *trans*-Formen. Die IR-Spektren der kristallinen Produkte **11a**, **11d** und **11e** zeigen die für 1,2-disubstituierte *trans*-Olefine charakteristischen Absorptionen bei 965/cm, während in den Spektren von **11b** und **11c** zusätzlich die auf *cis*-Olefine zurückzuführende Absorption bei 693/cm auftritt.

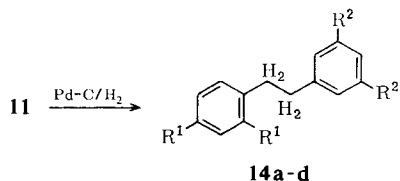
Abschließend versuchten wir, Oxyresveratrol (**11**, R<sup>1</sup>–R<sup>3</sup> = OH) aus **11a** und **11d** darzustellen. Die von Barnes und Gerber<sup>3)</sup> gemachten Beobachtungen, daß eine Ätherspaltung mit sauren Reagentien (Pyridin·HCl, BBr<sub>3</sub>, HBr/Eisessig) nicht zum Ziel führt, ließen sich bestätigen. Dünnschichtchromatogramme der Umsetzungsgemische

<sup>7)</sup> B. Lindberg, Acta chem. scand. **3**, 912 (1949).

zeigten im UV-Licht eine über die gesamte Laufstrecke verteilte Serie stark fluoreszierender Produkte und anhand aufgetragener authentischer Substanz keinerlei Anhaltspunkte für die gesuchte Verbindung. Es wurde deshalb versucht, **11d** hydrogenolytisch zu spalten. Das 1. Moläquivalent Wasserstoff wurde innerhalb von 4–5 Minuten absorbiert, woraufhin sich die weitere H<sub>2</sub>-Aufnahme schlagartig verlangsamte und erst nach etwa 7.5 Stdn., als weitere 4 Moläquivv. aufgenommen waren, zum Stillstand kam. Das Hydrierungsprodukt (**14a**) enthielt zwar phenolische Hydroxylgruppen, doch war die olefinische Bindung gleichzeitig abgesättigt worden, wie aus dem Singulett bei  $\tau = 7.21$  ppm (1.2-Diphenyl-äthan-Struktur) des NMR-Spektrums zu entnehmen war.

Auch die Stilbene **11a** und **11e** sind mit der gleichen Geschwindigkeit zum 1.2-Diphenyl-äthan-Derivat hydrierbar. Folglich wird die Doppelbindung in **11d** leichter abgesättigt als die Benzyläthergruppen, obwohl Awe et al.<sup>8)</sup> bei der Hydrierung des 4.5.4'.5'-Tetramethoxy-2.2'-divinyl-stilbens eine viel schnellere Sättigung der Vinylseitenketten (30 Min.) als bei der Diphenyläthen-Doppelbindung (26 Stdn.) beobachteten.

In der Tabelle sind — neben **14a** — die Hydrierungsprodukte, die nach Aufnahme von 1 Moläquiv. H<sub>2</sub> erhalten wurden, zusammengestellt. Ihre Struktur wird durch die NMR-Spektren bewiesen, die in **14c** und **14d** gleichzeitig die nach der Hydrierung unversehrt gebliebenen Benzyläthergruppen erkennen lassen ( $\tau = 4.93$  ppm, Methylenprotonen der —OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Gruppe).



Hydrierungen der Stilbene **11** zu den entsprechenden Diphenyläthan-Derivaten **14**

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Schmp. Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H
<b>14a</b> (aus <b>11d</b> )	OH	OH	164—165 <sup>a)</sup> 93%	s. Versuchsbeschreibung	
<b>14b</b> (aus <b>11a</b> )	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	57—58 <sup>b)</sup> quant.	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> (302.4)	Ber. 71.49 7.34 Gef. 71.08 7.16
<b>14c</b> (aus <b>11d</b> )	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	103—104 <sup>c)</sup> quant.	C <sub>42</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub> (606.8)	Ber. 83.14 6.31 Gef. 83.84 6.42
<b>14d</b> (aus <b>11e</b> )	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	113—114 <sup>e)</sup> 85%	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> (454.6)	Ber. 79.26 6.65 Gef. 78.98 6.47

a) Aus Wasser. b) Aus n-Hexan. c) Aus n-Hexan/Benzol.

Die selektive Hydrogenolyse des Tetrabenzylloxystilbens **11d** unter Erhalt der Olefinstruktur scheint nach diesen Untersuchungen schwer durchführbar zu sein. Denn auch in saurer Lösung (Eisessig, HCl), in der Hydrogenolysen gefördert werden, reagiert die C=C-Bindung wesentlich schneller als die Benzyläthergruppen.

8) W. Awe, J. Thum und H. Wichmann, Arch. Pharmaz. **293**, 915 (1960).

Herrn Prof. Dr. F. Zymalkowski danke ich für sein stets förderndes Interesse an dieser Arbeit, der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemie* für wertvolle Sachbeihilfe, sowie Herrn Prof. Ch. Sambhandharaksa (Bangkok) für die Überlassung von authentischem Oxyresveratrol.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die NMR-Spektren in  $\text{CDCl}_3$  bzw.  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$  wurden mit einem Gerät Varian A-60 A gegen Tetramethylsilan als inneren Standard, die IR-Spektren in KBr bzw. als Film mit einem Beckman IR 5 A aufgenommen.

1-[2.4-Dimethoxy-phenyl]-2-[3.5-dimethoxy-phenyl]-äthanon-(1) (**2**): 210 ccm 0.95 *m* äther. Phenyllithium-Lösung (0.2 Mol) werden unter Rühren und  $\text{N}_2$  bei Raumtemp. portionsweise mit 43.4 g (0.2 Mol) 4-Brom-resorcin-dimethyläther versetzt, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmt. Diese Lösung gibt man nach 5stdg. Stehenlassen unter Rühren zu einer auf  $-50^\circ$  gekühlten Lösung von 20 g (0.1 Mol) 3.5-Dimethoxy-phenylelessigsäure (**1a**) in 500 ccm absol. Äther, läßt das Gemisch innerhalb 1 Stde. auf  $5^\circ$  kommen und hydrolysiert durch tropfenweise Zugabe von Wasser. Nach Abtrennen der organischen Schicht wird die wäßr. Phase noch zweimal mit Äther extrahiert, die Extrakte werden mit Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Es hinterbleibt ein flüssiger Rückstand, der an der Ölpumpe eingengt wird, bis bei  $60-70/2$  Torr nichts mehr übergeht. Das Destillat besteht aus Brombenzol und Resorcin-dimethyläther. Der verbleibende ölige Rückstand ist nach 24stdg. Stehenlassen im Kühlschrank durchkristallisiert. Aus wasserhaltigem Äthanol 11.5 g (36.5%, bez. auf eingesetzte Dimethoxyphenylelessigsäure) vom Schmp.  $106-107^\circ$  (Lit.<sup>3</sup>):  $102-104^\circ$ .

3.5-Dimethoxy-phenylelessigsäure-methylester (**1b**): Die Veresterung der Säure (**1a**) wird in methanol. Lösung in üblicher Weise mit äther. Diazomethan-Lösung vorgenommen. Ausb. quantitativ, Sdp.<sub>0.6</sub>  $125-126^\circ$ , farblose Flüssigkeit mit  $n_D^{20}$  1.5211.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$  (210.2) Ber. C 62.85 H 6.71 Gef. C 62.26 H 6.59

1.1-Bis-[2.4-dimethoxy-phenyl]-2-[3.5-dimethoxy-phenyl]-äthanol-(1) (**4**): Die Darstellung erfolgt analog **2**: Man läßt unter Rühren und Stickstoff zur äther. 2.4-Dimethoxy-phenyllithium-Lösung (0.02 Mol) bei  $-50^\circ$  eine Lösung von 4.0 g **1b** (0.02 Mol) in 10 ccm absol. Äther rasch zufließen, wobei ein farbloser Niederschlag ausfällt. Unter Weiterühren läßt man die Temperatur auf  $5^\circ$  ansteigen und hydrolysiert mit überschüss. 10proz. Ammoniumchlorid-Lösung. Nach Abtrennen der Ätherphase wird der farblose Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4.0 g (44%), Schmp.  $156-157^\circ$ . — Die Ausbeute steigt auf über 90%, wenn Lithiumverbindung und Methylester im Molverhältnis 2:1 eingesetzt werden.

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_7$  (454.5) Ber. C 68.71 H 6.65 Gef. C 68.74 H 6.32

1-[2.4-Dimethoxy-phenyl]-2-[3.5-dimethoxy-phenyl]-äthanol-(1) (**3**): 3.16 g (0.01 Mol) Keton **2** werden in 100 ccm Methanol suspendiert und unter Rühren mit einer Lösung von 0.15 g Natriumborant in 15 ccm 50proz. Methanol versetzt, 30 Min. gerührt und nochmals 0.1 g  $\text{NaBH}_4$  in Methanol/Wasser hinzugegeben. Nach 3stdg. Stehenlassen verdünnt man die klare Lösung vorsichtig mit etwa dem gleichen Vol. Wasser, woraufhin spontan Kristallisation einsetzt. Ausb. 2.95 g (93%), Schmp.  $86-87^\circ$  (Lit.<sup>3</sup>):  $80-82^\circ$ .

1-[2.4-Dimethoxy-phenyl]-2-[3.5-dimethoxy-phenyl]-äthanon-(1)-oxim (**6**): 7.9 g (0.025 Mol) Keton **2** ergeben nach 2stdg. Rückflußkochen mit 4 g Hydroxylamin-hydrochlorid p. a. und 6.4 g Natriumacetat  $\cdot 3\text{H}_2\text{O}$  in 100 ccm 80proz. Methanol 7.9 g (95%) farblose, quaderartige Kristalle vom Schmp.  $125-126^\circ$ , Sintern ab  $115^\circ$  (aus Äthanol/Wasser).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  (331.4) Ber. C 65.24 H 6.39 N 4.23 Gef. C 65.62 H 6.15 N 4.60

*Katalytische Hydrierungen des Oxims 6*

a) *1-Amino-1-[2.4-dimethoxy-phenyl]-2-[3.5-dimethoxy-phenyl]-äthan-hydrochlorid (8)*: 0.33 g (1 mMol) **6** werden in einem Gemisch von 25 ccm Methanol p. a. und 5 ccm 1 *n* HCl in Gegenwart von *Palladium/Kohle* (5proz.) bei Raumtemp. und Atmosphärendruck mit *Wasserstoff* geschüttelt. Nach 5 Stdn. sind 2 Moläquivv. H<sub>2</sub> absorbiert. Man erhält nach Abzentrifugieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. 0.33 g (94%) farblosen kristallinen Rückstand, der nach Umkristallisation aus Äthanol bei 217–219° schmilzt (lange Nadeln, Sintern und Zers.-Beginn ab 205°).

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>Cl (353.9) Ber. C 61.09 H 6.55 N 3.94 Gef. C 61.50 H 6.63 N 4.08

b) *1-Acetamino-1-[2.4-dimethoxy-phenyl]-2-[3.5-dimethoxy-phenyl]-äthan (7)*: 3.35 g (0.01 Mol) **6** werden wie unter a) in 100 ccm *Acetanhydrid* mit 10 g *Raney-Nickel* hydriert (Dauer der H<sub>2</sub>-Aufnahme 4–5 Stdn.) und aufgearbeitet. Ausb. 2.3 g (64%) sehr feine lange Nadeln aus Äthanol, Schmp. 164–165°.

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> (359.4) Ber. C 66.90 H 6.95 N 3.90 Gef. C 67.44 H 6.57 N 4.27

*Darstellung von 7 aus 8*: 0.71 g (2 mMol) **8** werden mit 15 ccm *n NaOH* und 20 ccm Äther bis zur klaren Lösung geschüttelt. Nach Abtrennen der organischen Schicht extrahiert man die wäßr. Phase noch zweimal mit Äther, trocknet die Extrakte mit Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Der farblose, ölige Rückstand wird mit 10 ccm *Acetanhydrid* versetzt, woraufhin sofort Kristallisation einsetzt. Nach 2stdg. Stehenlassen zieht man das überschüss. *Acetanhydrid* i. Vak. ab. Ausb. 0.65 g (90%), Schmp. 164–165° (aus Äthanol); der Misch-Schmelzpunkt mit **7 aus 6** gibt keine Depression.

*Triphenyl-[3.5-dimethoxy-benzyl]-phosphoniumbromid (10a)*

a) *3.5-Dimethoxy-benzylbromid (13a)*: Zu 59.0 g (0.35 Mol) *3.5-Dimethoxy-benzylalkohol*<sup>9)</sup> in 400 ccm trockenem Benzol tropft man unter Rühren und Eiskühlung innerhalb von 40 Min. eine Lösung von 34.9 g (0.117 Mol + 10%) *Phosphortribromid* (frisch dest.) in 150 ccm Benzol, läßt anschließend 15 Min. weiterrühren, entfernt dann das Eisbad und läßt 2.5 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Das Reaktionsgemisch wird auf 500 ccm Eis/Wasser gegossen, die organ. Schicht abgetrennt und die wäßr. Phase noch zweimal mit Benzol extrahiert. Die Benzolextrakte wäscht man nacheinander mit Wasser, gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und wieder mit Wasser (je 200 ccm), trocknet mit Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Es bleiben 74.6 g (92%) farblose krist. Substanz zurück, die zur Weiterverarbeitung genügend rein ist. Schmp. 72–73° (aus Petroläther 40–60°).

b) **10a**: 39.5 g (0.17 Mol) **13a** und 44.5 g (0.17 Mol) *Triphenylphosphin* werden in 400 ccm trockenem Benzol 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man saugt ab und wäscht den farblosen krist. Rückstand mehrmals mit Benzol. Ausb. 80.0 g (95%) vom Schmp. 266–268°.

*2.4.3'.5'-Tetramethoxy-stilben (cis/trans) (11a)*: In eine Lösung von 1.4 g (0.06 g-Atom) *Natrium* in 160 ccm absol. Äthanol werden unter Rühren portionsweise 31.0 g (0.06 Mol) *Wittig-Reagenz 10a* (zuletzt unter schwachem Erwärmen) eingetragen und die entstandene gelbe Lösung 1 Stde. gerührt. Dazu läßt man rasch 10.3 g (0.06 Mol) *2.4-Dimethoxy-benzaldehyd (9a)* in 70 ccm absol. Äthanol tropfen, wobei Entfärbung und leichte Erwärmung des Reaktionsgemisches eintreten. Nach 15stdg. Rühren bei Raumtemp. und anschließendem 1.5stdg. Erwärmen auf 50–60° wird der Alkohol abgezogen. Den Rückstand behandelt man mit 100 ccm Äther/Petroläther (40–60°) (1 : 1), saugt ab und wäscht mit weiteren 100 ccm des Lösungsmittelgemisches aus (Filterrückstand 18 g). Nach Einengen des Filtrats i. Vak.

<sup>9)</sup> W. G. Brown, *Org. Reactions*, Vol. VI, S. 491, Verlag John Wiley and Sons, New York 1951.

erhält man 22.8 g orangegelbes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (150 g Kieselgel 0.05–0.2 mm, Säulendurchmesser 3.5 cm). Man eluiert mit 500–600 ccm trockenem Benzol und erhält nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. 13.5 g (75%) des Stilben-Isomeren-gemisches als farbloses dickes Öl, das nach 14 Tagen zu einer halbfesten Masse kristallisiert ist. Nach Absaugen bleiben 7.2 g (40%) feste, kristalline Substanz zurück. Aus Äthanol/Wasser Schmp. 86–87° (Lit.<sup>3)</sup>: 83–84°. — IR: 1640/cm (konj. C=C-Bindung), 968/cm (1.2-disubst. *trans*-Olefin).

Analog werden dargestellt: **11 b** (*Pinosylvin-dimethyläther*<sup>10)</sup> und **11 c** (*Resveratrol-trimethyläther*<sup>11)</sup>), die als Öle in 95proz. Ausb. anfallen.

**3.5-Bis-benzyloxy-benzylalkohol (12 b)**: Zur Suspension von 3.5 g (0.075 Mol) *Lithium-aluminiumhydrid* in 300 ccm absol. Äther läßt man unter Rühren die Lösung von 52.0 g (0.15 Mol) *3.5-Bis-benzyloxy-benzoesäure-methylester*<sup>12)</sup> in 300 ccm trockenem Äther so laufen, daß das Gemisch schwach siedet (Dauer 25 Min.). Dann hält man noch 1 Stde. im Sieden, zersetzt tropfenweise mit *Wasser*, löst den Niederschlag in 5proz. Schwefelsäure (600 ccm), extrahiert die wäßr. Phase noch zweimal mit Äther, trocknet mit Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel ab. Aus 95proz. Methanol (etwa 100 ccm) Ausb. 45.5 g (95%) farblose, sehr lange, dicke Nadeln vom Schmp. 85–86°.

$C_{21}H_{20}O_3$  (320.4) Ber. C 78.72 H 6.29 Gef. C 78.77 H 6.26

*Triphenyl-[3.5-bis-benzyloxy-benzyl]-phosphoniumbromid (10 b)*

a) **3.5-Bis-benzyloxy-benzylbromid (13 b)**: Man setzt 42.0 g (0.13 Mol) **12 b** und 13.0 g (0.043 Mol + 10%) *Phosphortribromid* in 350 ccm trockenem Benzol analog wie bei **13 a** um. Nach Hydrolyse in Eis/Wasser (500 ccm) entsteht eine schwer trennbare Emulsion. Das Benzol wird infolgedessen i. Vak. abgezogen und die zurückbleibende wäßr. Phase mit Äther und Chloroform extrahiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen der Lösungsmittel erhält man 37.6 g (75%) fast farblose, stark augenreizende, kristalline Substanz; aus *n*-Hexan Schmp. 92–93°.

b) **10 b**: 28.7 g (0.075 Mol) **13 b** und 19.7 g (0.075 Mol) *Triphenylphosphin* in 300 ccm trockenem Benzol ergeben nach 8stdg. Rückflußkochen 44.0 g (91%) farblose, kristalline Blättchen, die bei 221–223° schmelzen.

**2.4-Bis-benzyloxy-benzaldehyd (9 b)**: 17.5 g (0.127 Mol) *2.4-Dihydroxy-benzaldehyd*, 35 ccm (0.292 Mol) *Benzylbromid* und 42.0 g (0.3 Mol) frisch geglühtes *Kaliumcarbonat* werden in 50 ccm *n*-Butanol unter Rühren 6 Stdn. auf Rückflußtemp. gehalten. Nach dem Abkühlen wird der Kolbeninhalt in 250 ccm Wasser eingetragen und die erhaltene Suspension 4 mal mit Essigester (insgesamt 500 ccm) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden je zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung (insgesamt 300 ccm) und 5proz. Natronlauge (200 ccm) gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man einen dunkelbraunen, flüssigen Rückstand, der bei Ankratzen durchkristallisiert (15 Stdn.). Man saugt ab, wäscht mit Petroläther (40–60°) aus und erhält 32.4 g braunes, kristallines Pulver, das aus Methanol unter Kohlezusatz umkristallisiert wird. Ausb. 27.0 g (67%) bräunlich-gelbe Substanz vom Schmp. 91–92°.

Farblosen Aldehyd gewinnt man durch Chromatographie einer benzol. Lösung an Kieselgel (0.5 g Subst., 10 g Kieselgel 0.05–0.2 mm, Säulendurchmesser 1.5 cm), Abdampfen des Eluats i. Vak. und Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol.

$C_{21}H_{18}O_3$  (318.4) Ber. C 79.21 H 5.70 Gef. C 79.01 H 5.63

<sup>10)</sup> G. Aulin-Erdtman und H. Erdtman, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 50 (1941).

<sup>11)</sup> M. Takaoka, Proc. Imp. Acad. [Tokyo] **16**, 408 (1940); C. A. **35**, 1399 (1941).

<sup>12)</sup> T. Kametani und S. Kano, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **82**, 1059 (1962); C. A. **58**, 4538f (1963).

*2.4.3'.5'-Tetrabenzyloxy-stilben (cis/trans) (11d)*: Zur Lösung von 1.45 g (0.063 g-Atom) Natrium in 300 ccm absol. Äthanol gibt man unter Rühren und Erwärmen auf 60–65° portionsweise 40.7 g (0.063 Mol) **10b** (Dauer 30–40 Min.) und läßt zur orangefarbenen Lösung langsam 20 g (0.063 Mol) **9b** in 200–250 ccm warmem absol. Äthanol fließen. Nach etwa einem Drittel der Zugabe trübt sich das Reaktionsgemisch plötzlich, nach vollständiger Zugabe hat sich ein klumpiger Niederschlag abgeschieden. Man rührt 15 Std., saugt ab und erhält 25.5 g braune, klebrige Substanz, die in trockenem Benzol (75–85 ccm) an Kieselgel chromatographiert wird (150 g Kieselgel 0.05–0.2 mm, Säulendurchmesser 3.5 cm). Nach Elution mit 250–300 ccm Benzol und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 23.4 g (62%) des Stilben-Isomergemisches in Form von klebriger, farbloser kristalliner Substanz. Aus n-Hexan/Benzol oder Eisessig Schmp. 147–149° (Drusen).

$C_{42}H_{36}O_4$  (604.7) Ber. C 83.43 H 6.00 Gef. C 83.60 H 6.04

Analog erhält man *3.5-Dimethoxy-2'.4'-bis-benzyloxy-stilben (11e)*, Ausb. 60%, Schmp. 115–116° (aus n-Hexan/Benzol).

$C_{30}H_{28}O_4$  (452.6) Ber. C 79.61 H 6.24 Gef. C 79.68 H 6.11

*1-[2.4-Dihydroxy-phenyl]-2-[3.5-dihydroxy-phenyl]-äthan (14a)*: 0.91 g (1.5 mMol) **11d** werden in Gegenwart von 0.7 g Palladium/Kohle (5proz.) in 35 ccm Essigester (über „Aluminiumoxid neutral“ filtriert) bei Raumtemp. und Atmosphärendruck mit Wasserstoff geschüttelt. Nach etwa 7.5 Stdn. sind 5 Moläquiv.  $H_2$  (180 ccm) aufgenommen. Nach Abzentrifugieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 0.32 g (93%) farblose, kristalline Substanz vom Schmp. 164–165° (aus Wasser), Anschmelzen bei etwa 85°. Da die Verbindung wechselnde Mengen Kristallwasser enthält, konnte keine exakte Elementaranalyse erhalten werden. Die NMR-Spektren von **14a** und der durch Hydrierung von authentischem Oxyresveratrol erhaltenen Verbindung stimmen jedoch überein.

Analog werden *1-[2.4-Dimethoxy-phenyl]-2-[3.5-dimethoxy-phenyl]-äthan (14b)*, *1-[2.4-Bis-benzyloxy-phenyl]-2-[3.5-bis-benzyloxy-phenyl]-äthan (14c)* und *1-[3.5-Dimethoxy-phenyl]-2-[2.4-bis-benzyloxy-phenyl]-äthan (14d)* dargestellt (s. Tab.). Wasserstoff-Aufnahme 1 Moläquiv., Hydrierzeit etwa 10 Min.

[87/68]