

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	12-131460- -5	FECHA:	2014-07-24 14:19:36
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	11
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Asunto: Radicación: 12-131460- -5
 Trámite: 11
 Evento: 379
 Actuación: 519
 Oficio: 8944
 Folios: 11

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/025378				
Fecha de Presentación Internacional	25/02/2010				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado 12-131460-00000-0000	03/agosto/2012
Reivindicaciones:	Radicado 12-131460-00000-0000	03/agosto/2012
	Radicado 12-131460-00004-0000	24/octubre/2013

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por la solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 20 del capítulo reivindicatorio radicado bajo N° 12-131460-00004-0000.

Título de la solicitud: “SÍNTESIS DE MAGNOLOL Y SUS COMPUESTOS ANÁLOGOS”

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar un método para la producción de magnolol o sus compuestos análogos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento para la elaboración magnolol y derivados de este que comprende la reacción de 2,2'-bisfenol con bromuro a temperatura ambiente en un solvente orgánico para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, subsecuentemente protegiendo los dos grupos hidroxilo del 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con metoximetilcloruro (MOM-Cl) en un solvente orgánico en la presencia de una base orgánica para obtener éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, y reaccionando además el éter MOM de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con un bromuro de alilo sustituido o no sustituido en un solvente orgánico con magnesio y bromuro de etilo a efecto de acoplar y así obtener éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo, y convertir el éter MOM de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo con un agente adecuado para obtener magnolol o un derivado o análogo del mismo.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/05, A61P 31/04, C07C 37/055, 37/62, 39/21, 41/48, 41/52, 43/30 y 43/313.

3. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara ni concisa porque la utilización de las expresiones ellas "solvente orgánico", "base orgánica" y "agente desprotector adecuado" refiriéndose a los elementos constituyentes de un proceso no son limitativas y son imprecisas, lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Por lo que se hace indispensable que el solicitante indique los compuestos que cumplen con las condiciones de "solvente orgánico", "base orgánica" y "agente desprotector adecuado".

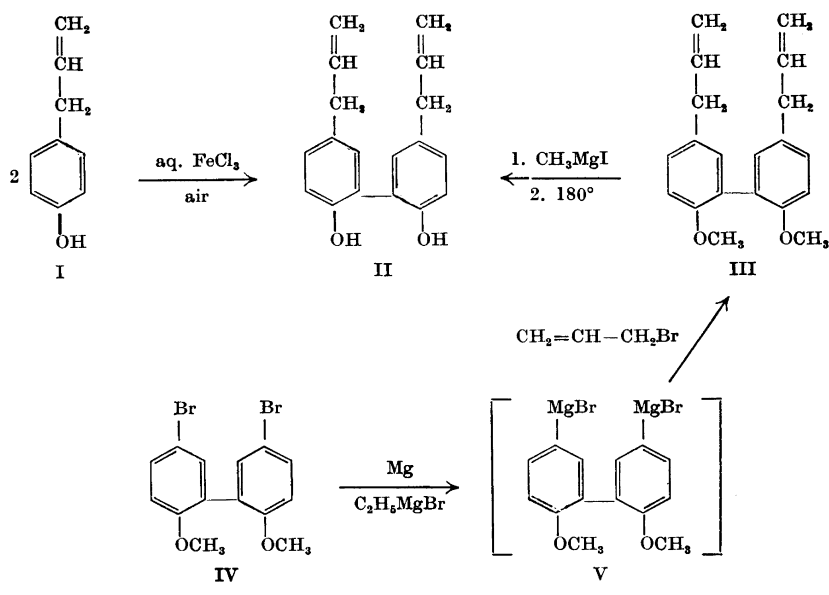
4. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación internacional: febrero 25 de 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	Acta Chem Scand, 1958 188-192	"Phenol dehydrogenations VIII. Synthesis of Magnolol"	1958
D2	CN101293816	Magnolol synthesizing method	29/octubre/2008

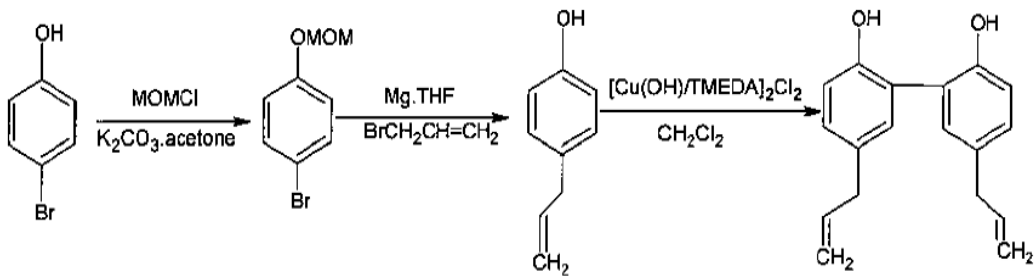
El documento D1^[1] divulga un procedimiento para la elaboración magnolol que comprenden las etapas de hacer reaccionar el éter metílico de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con bromuro de alilo en tetrahidrofurano (THF) en la presencia de bromuro de etil-magnesio para obtener éter metílico de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol y la desmetilación con yoduro de metilmagnesio para proporcionar magnolol.

1 http://actachemscand.dk/pdf/acta_vol_12_p0188-0192.pdf



(Pág. 2)

El documento D2^[2] divulga un procedimiento para la elaboración magnolol que comprenden las etapas descritas en el siguiente esquema:



(Pág. 1, resumen)

5. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

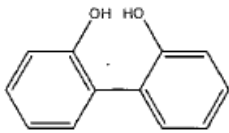
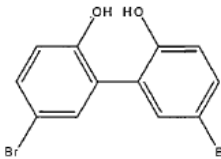
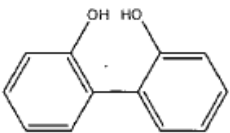
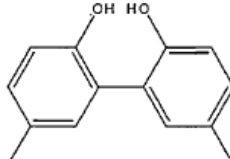
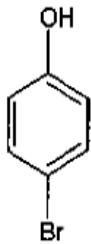
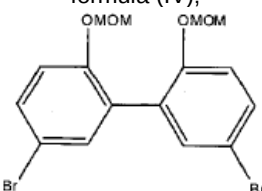
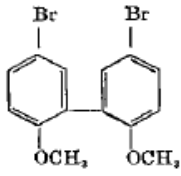
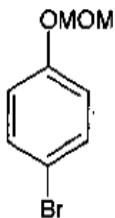
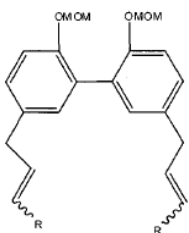
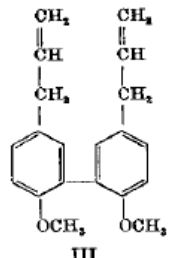
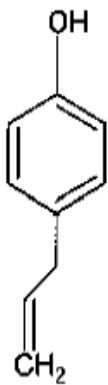
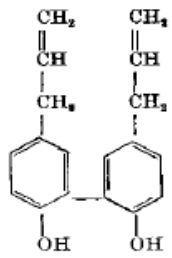
Nivel inventivo (Art18 D486)

Las reivindicación 1 consiste en: “Un método para producir un compuesto de fórmula (I)...” (Pág. 2 del radicado N° 12-131460-00004-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un método para producir un compuesto de fórmula (I) I en donde R representa H, alquilo, un fenilo sustituido o no sustituido; o una sal del mismo farmacéuticamente u oralmente aceptable, caracterizado porque comprende:	Un método para producir un compuesto de fórmula II II que comprende las etapas de:	Un método para producir magnolol que comprende las etapas de:

² <https://www.google.com/patents/CN101293816A>

Características esenciales	D1	D2
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II);  II con bromo en un solvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula (III);  III	El 2,2'-dihydroxidifenil  es fácilmente brominado al 2,2'-dihidroxi 5,5'-dibromo-difenil (Pág. 1, Párr. 2) 	
(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula III con MOM-Cl en un solvente orgánico en la presencia de una base orgánica para obtener un compuesto de fórmula (IV);  IV	y posteriormente fue metilado para obtener el compuesto de formula IV  IV $\xrightarrow[\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}]{\text{Mg}}$	 $\xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3, \text{acetone}]{\text{MOMCl}}$
(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con R-CH=CH-CH₂-Br, en donde R se define como anteriormente, en un solvente orgánico con magnesio y bromuro de etilo para obtener un compuesto de fórmula V;  V	$\xrightarrow{\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}}$  III	$\xrightarrow[\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2]{\text{Mg.THF}}$ 
(d) convertir el compuesto de fórmula V con un agente desprotector adecuado en un solvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula I; y	$\xrightarrow[2. 180^\circ]{1. \text{CH}_3\text{MgI}}$  II	

El documento D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida

en la reivindicación 1 porque divulgan un procedimiento para la elaboración magnolol que comprenden la etapa de hacer reaccionar el éter metílico de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con bromuro de alilo en tetrahidrofurano (THF) en la presencia de bromuro de etil-magnesio para obtener éter metílico de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol y una etapa de desprotección de los hidroxilos fenólicos con yoduro de metilmagnesio para proporcionar magnolol

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 consiste en las etapas b y d porque la solicitud define que en la etapa de adición del grupo protector de los hidroxilos fenólicos se incorpora un grupo dimetil éter (MOM) mientras en el procedimiento divulgado en el documento D1 es un grupo metoxilo, adicional a ello en la etapa (d) que corresponde a la etapa de desprotección de los hidroxilos fenólicos se efectúan en condiciones diferentes.

El efecto que logra al modificar las etapas de adición del grupo protector de hidroxilos fenólicos y de desprotección de los hidroxilos fenólicos es obtener un procedimiento alternativo para la elaboración de magnolol.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener un procedimiento alternativo para la elaboración de magnolol.

Sin embargo, la utilización de un grupo protector de hidroxilo como el dimetil éter en los compuesto fenólicos halogenados esta divulgada por el documento D3, el cual revela que el papel de esta etapa en el procedimiento es que el grupo hidroxilo del bromofenol sea protegido (Pág. 4, Párr. [0026])

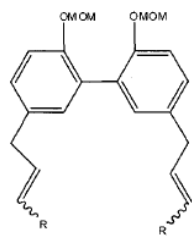
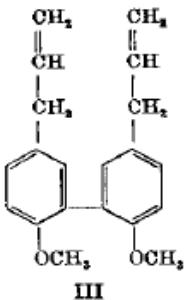
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada replazar las etapas de adición del grupo protector de hidroxilos fenólicos y de desprotección de los hidroxilos fenólicos divulgadas por documento D2 en el procedimiento divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

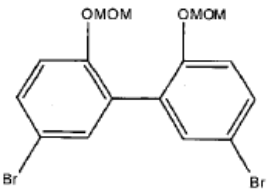
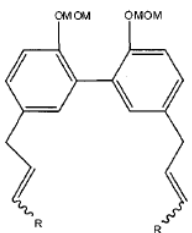
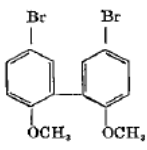
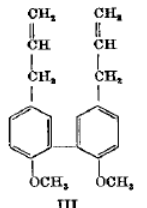
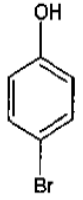
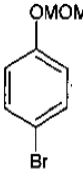
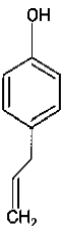
La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que la reivindicación independiente 10 y las reivindicaciones dependientes 2 a 9 y 11 a 11 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 13 consiste en: “Un método para producir el compuesto de fórmula V...” (Pág. 5 del radicado N° 12-131460-00004-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un método para producir el compuesto de fórmula V;  V	 III	No refiere

Características esenciales	D1	D2
caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV  IV con $R-CH=CH-CH_2-Br$, en donde R representa H, alquilo, un fenilo sustituido o no sustituido, en un solvente orgánico por una cantidad suficiente de tiempo para obtener un compuesto de fórmula V  V	y posteriormente fue metilado para obtener el compuesto de fórmula IV  IV $\xrightarrow[C_2H_5MgBr]{Mg}$ $CH_2=CH-CH_2Br$  III	 $\xrightarrow[K_2CO_3, acetone]{MOMCl}$  $\xrightarrow[BrCH_2CH=CH_2]{Mg, THF}$ 

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la materia reclamada definida en la reivindicación 13 porque divulga un procedimiento para la elaboración del intermediario 2,2'-dimetoxi-5,5'-di(prop-2-en-1-il)bifenilo que comprenden la etapa de hacer reaccionar el éter metílico de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con bromuro de alilo en tetrahidrofurano (THF) en la presencia de bromuro de etil-magnesio para obtener éter metílico de 2,2'-dimetoxi-5,5'-dialilbifenilo.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 13 y el procedimiento divulgado en el documento D1 consiste en que la solicitud define que como reactivo el compuesto 2,2'-bis(metoximetoxi)-5,5'-dibromo-bifenilo mientras que el documento D1 revela como reactivo el compuesto 2,2'-dimetoxi-5,5'-di(bromo)bifenilo

El efecto que logra al modificar el reactivo 2,2'-dimetoxi-5,5'-di(bromo)bifenilo por el 2,2'-bis(metoximetoxi)-5,5'-di(bromo)-bifenilo es obtener un procedimiento para la elaboración 2,2'-bis(metoximetoxi)-5,5'-di(prop-2-en-1-il)bifenilo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener un procedimiento para la elaboración de 2,2'-bis(metoximetoxi)-5,5'-di(prop-2-en-1-il)bifenilo.

Sin embargo, la reacción de inclusión de un grupo MOM como grupo protector de hidroxilo en los compuesto fenólicos halogenados esta divulgada por el documento D3, el cual revela que el papel de esta etapa en el procedimiento es que el grupo hidroxilo del bromofenol sea protegido (Pág. 4, Párr. [0026])

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada sustituir como reactivo el compuesto 2,2'-dimetoxi-5,5'-di(bromo)bifenilo por 2,2'-bis(metoximetoxi)-5,5'-dibromo-bifenilo de acuerdo con las enseñanzas del documento D2 para obtener un procedimiento para la elaboración 2,2'-bis(metoximetoxi)-5,5'-di(prop-2-en-1-il)bifenilo y llegar así al objeto de la reivindicación 13 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 13 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 14 a 20 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Acta Chem Scand, 1958 188 — 192	1 a 20	Nivel inventivo
D2	CN101293816	1 a 20	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-07-29

Elaboró: Lenin Roberto Guerrero
Revisó: Sandra Carolina Crespo

Phenol Dehydrogenations

VIII.* Synthesis of Magnolol

J. RONEBERG

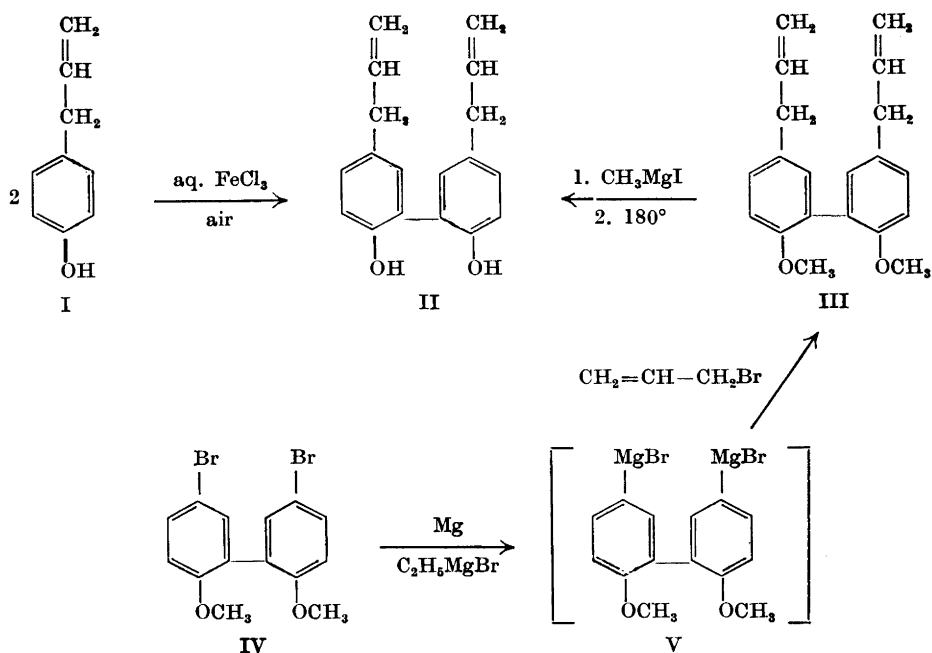
Institutionen för organisk kemi, Kungl. Tekniska Högskolan, Stockholm, Sweden

2,2'-Dimethoxy-5,5'-dibromo-diphenyl (IV) reacted with magnesium in the presence of ethylmagnesium bromide to give the corresponding Grignard compound. This, on treatment with allyl bromide, furnished 2,2'-dimethoxy-5,5'-diallyl-diphenyl (III) which on demethylation with methylmagnesium iodide afforded magnolol (II). Application of the Tschugajew reaction to 2,2'-dimethoxy-5,5'-bis-(ω -hydroxy-*n*-propyl)-diphenyl also furnished magnolol but in this case the product was difficult to obtain in a pure state. Thermal rearrangement of 2,2'-diallyloxy-diphenyl yielded 2,2'-dihydroxy-3,3'-diallyl-diphenyl as the sole identifiable product.

Magnolol, dehydrodichavicol, (II) is a constituent of the bark of some *Magnolia* species¹, and it is interesting to note that chavicol methylether occurs in other species of the same genus². Magnolol was recently³ prepared by dehydrogenation of chavicol (I) with ferric chloride and has now been synthesised by ordinary methods.

2,2'-Dihydroxy-diphenyl was easily brominated to 2,2'-dihydroxy-5,5'-dibromo-diphenyl⁴. This was methylated and the dimethylether (IV) converted into 2,2'-dimethoxy-5,5'-diallyl-diphenyl (magnolol dimethylether) (III) in good yield, using ethylmagnesium bromide as a catalyst according to a method by Short and Wang⁵. It was found necessary, however, to carry out the allylation in tetrahydro-furan solution; in diethylether no reaction took place. 2,2'-Dimethoxy-5,5'-dicarbomethoxy-diphenyl, prepared from magnolol dimethylether¹ was found to be identical with a sample prepared from 2,2'-dimethoxy-5,5'-bis-(ω -carbomethoxy-ethyl)-diphenyl (*cf.* experimental part). Demethylation of magnolol dimethylether with methylmagnesium iodide⁶ furnished crude magnolol which was purified *via* its bis-phenylurethan. When the pure urethan was heated in a vacuum it dissociated into phenylisocyanate and magnolol.

* Part VII: *Acta Chem. Scand.* 11 (1957) 1060.



Following an observation that β -(4-methoxy-phenyl)-propanol on dehydration by the Tschugajew method furnished chavicol methylether, although in poor yield, an attempt was made to synthesise magnolol in a similar way. β -(4-Hydroxy-phenyl)-propanoic acid was iodinated in ammonia to β -(4-hydroxy-3-iodo-phenyl)-propanoic acid which was converted into its methyl-ether-methylester. This was then coupled by the Ullman procedure to give 2,2'-dimethoxy-5,5'-bis(ω -carbomethoxy-ethyl)-diphenyl, which was reduced with lithium aluminum hydride to the corresponding diol. This product was converted into its bis-methylxanthate, which on heating furnished oily, crude 2,2'-dimethoxy-5,5'-diallyl-diphenyl. On demethylation with methylmagnesium iodide this material yielded a phenol which, however, failed to crystallise. The paper chromatographic behaviour of the product indicated that it consisted essentially of magnolol.

Finally, the di-allylether of 2,2'-dihydroxy-diphenyl was subjected to thermal rearrangement. The resulting phenolic product, on paper chromatographic examination, appeared to be rather inhomogeneous but it obviously contained no magnolol. Methylation of the crude rearrangement product followed by oxidation with permanganate furnished a fair yield of 2,2'-dimethoxy-3,3'-dicarboxy-diphenyl. The rearrangement obviously proceeds essentially in the normal way to give the bis-*ortho* allylated product.

EXPERIMENTAL

Melting points are uncorrected

2,2'-Dihydroxy-5,5'-dibromo-diphenyl: A solution of bromine (120 g) in chloroform (700 ml) was added dropwise with stirring at room temperature to a solution of 2,2'-dihydroxy-diphenyl (70 g) in chloroform (700 ml). After concentration to about 200 ml and cooling, a first crop of crystals (112 g) was obtained. A second crop (8 g) was recovered from the mother liquors. Yield 120 g (93 %). After one recrystallisation from ethanol-water the product melted at 186–189° (lit.⁷ m. p. 188–189°).

2,2'-Dimethoxy-5,5'-dibromo-diphenyl: Dimethylsulphate (25 g) was added in portions with stirring to a solution of 2,2'-dihydroxy-5,5'-dibromo-diphenyl (23 g) in 10 % sodium hydroxide (100 ml). A white crystalline product precipitated. Yield 22.1 g (89 %). The product was recrystallised from 95 % ethanol, m. p. 127–129° (lit.⁴ m. p. 129–130°).

2,2'-Dimethoxy-5,5'-diallyl-diphenyl (Magnolol dimethylether): Ethyl bromide (29.2 g) was added in portions to magnesium turnings (13.1 g) in tetrahydrofuran (250 ml) dried over sodium. The formation of the Grignard compound was initiated by adding a crystal of iodine and heating gently. When all the ethyl bromide (and half of the magnesium present) had reacted, the mixture was chilled in ice and a solution of 2,2'-dimethoxy-5,5'-dibromo-diphenyl (50 g) in dry tetrahydrofuran (250 ml) was added drop by drop with stirring. The reaction mixture was then stirred at room temperature for another 24 h. Allyl bromide (97 g) was now added with stirring. The reaction mixture was refluxed for 3 h, chilled, and then 2 N hydrochloric acid (300 ml) was added in portions. The tetrahydrofuran phase was separated and the water phase extracted with ether. The nonaqueous phases were combined, washed with water, dried and evaporated yielding a yellow oil (37 g). This was distilled in a nitrogen atmosphere, the main fraction (27.8 g) boiling at 165°/0.7 mm. Yield 70 % (lit.¹ b. p. 186°/5 mm).

2,2'-Dimethoxy-5,5'-dicarbomethoxy-diphenyl from magnolol dimethylether: On oxidation with potassium permanganate, magnolol dimethylether furnished 2,2'-dimethoxy-5,5'-dicarboxy-diphenyl, m. p. above 310°. Treatment with diazomethane afforded the dimethylester, m. p. 174–175° (lit.⁴ m. p. 173–174°). Mixed with 2,2'-dimethoxy-5,5'-dicarbomethoxy-diphenyl obtained from 2,2'-dimethoxy-5,5'-bis-(ω -carbomethoxy-ethyl)-diphenyl (*cf.* below) the product melted at 173–175°.

2,2-Dihydroxy-5,5'-diallyl-diphenyl (Magnolol): A solution of magnolol dimethylether (10 g) in absolute ether (50 ml) was added with stirring to a solution of methylmagnesium iodide made from magnesium turnings (1.6 g) and methyl iodide (9.7 g) in absolute ether (100 ml). The ether was then removed by distillation and the temperature of the reaction flask slowly raised to 180° and kept at this level for 1 h. During the heating, gas was evolved. Small portions of water were then cautiously added to the glassy residue, followed by 2 N hydrochloric acid (75 ml). The mixture was then extracted with ether and the ether solution shaken with 2 N sodium hydroxide. Starting material (3.4 g) was recovered from the ether phase. The alkaline solution was acidified and extracted with ether. The ether extract was washed with water, dried and evaporated yielding a red-brown syrup (5.0 g). This was dissolved in benzene (50 ml) and filtered through a thin layer of aluminum oxide. The solution was evaporated and the remaining syrup distilled in a nitrogen atmosphere, yielding a main fraction (2.2 g) which boiled at 178–180°/1.0 mm. This material did not readily crystallise when scratched but crystallised immediately on seeding with magnolol obtained by dehydrogenation of chavicol³. Allowing for recovered starting material the yield was 37 %.

Purification of magnolol: Magnolol was purified *via* its bisphenylurethan (m. p. 143–144°) as described in a previous paper³. On thermal decomposition the phenylurethan afforded magnolol which was resublimed twice, m. p. 100.5–101.5° (lit.¹ m. p. 103°).

β -(3-Iodo-4-hydroxy-phenyl)-propanoic acid: Potassium iodide (400 g) and iodine (127 g) were dissolved in water and diluted to 1 000 ml. This solution (230 ml) was added drop by drop with stirring to a solution of β -(4-hydroxy-phenyl)-propanoic acid (20 g) in conc. ammonia (2 400 ml). The ammonia was evaporated in a vacuum and the volume of the solution reduced to about 400 ml. This solution was acidified stepwise with 10 N hydrochloric acid. The strongly discoloured material (2 g) precipitated first was discarded. The main fraction (26.9 g) consisted of reddish crystals. Extraction of the mother

liquor with ether gave additional material (4 g). The combined products were digested with hot benzene (150 ml) and the solution was filtered. On cooling, crystals (25.2 g), m. p. 103–108°, were obtained and concentration of the mother liquor yielded a second crop (2.7 g). Yield 79 %. For analysis a sample was extracted four times with hot ligroin and the residue was recrystallised from the same solvent, m. p. 112–113° (with sintering at 104°). (Found: I 43.30; equiv. wt. 291 (titration). Calc. for $C_9H_9O_3I$: I 43.45; equiv. wt. 292).

Methyl- β -(3-iodo-4-methoxy-phenyl)-propanoate: β -(3-Iodo-4-hydroxy-phenyl)-propanoic acid (21 g) was treated overnight with an excess of diazomethane in ether. Excess reagent was then destroyed with acetic acid, the solution was evaporated and the residue recrystallised from methanol, m. p. 42–43°. (Found: I 39.29. Calc. for $C_{11}H_{13}O_3I$: I 39.64.)

2,2'-Dimethoxy-5,5'-bis-(ω -carbomethoxy-ethyl)-diphenyl: Methyl- β -(3-iodo-4-methoxy-phenyl)-propanoate (20 g) was heated with copper bronze (60 g). At 225° a sudden reaction took place and the temperature rose to 285°. After cooling, the mixture was exhaustively extracted with acetone. The acetone was evaporated and the remaining syrup distilled in a vacuum. The main fraction, boiling at 234°/1.0 mm, crystallised on standing. Yield: 7.0 g (58 %). Recrystallised from 95 % ethanol, the product melted at 66–67°. (Found: C 68.10; H 6.99. Calc. for $C_{22}H_{26}O_6$: C 68.37; H 6.78.)

Reduction, dehydration and demethylation: Reduction of 2,2'-dimethoxy-5,5'-bis-(ω -carbomethoxy-ethyl)-diphenyl with lithium aluminum hydride afforded a viscous oil boiling at 252°/3.7 mm. A sample was converted into the bis-methylxanthate by the Tschugajew procedure (cf. Ref.⁸). On pyrolysis at 250°, an oil (b. p. 165–175°/1 mm) was obtained which on treatment with methyl magnesium iodide (cf. magnolol above) furnished an alkali soluble syrup [2.4 g from 10 g 2,2'-dimethoxy-5,5'-bis-(ω -carbomethoxy-ethyl)-diphenyl]. Samples of this product were chromatographed in the same way as the rearrangement product of 2,2'-diallyloxy-diphenyl (cf. below) and a spot was obtained with the same R_F -value (0.76) and colour reaction with diazotised benzidine as a blank of 2,2'-dihydroxy-5,5'-diallyl-diphenyl (magnolol). The product obviously contained magnolol but refused to crystallise.

2,2'-Dimethoxy-5,5'-dicarbomethoxy-diphenyl: On alkaline hydrolysis, 2,2'-dimethoxy-5,5'-bis-(ω -carbomethoxy-ethyl)-diphenyl afforded the corresponding dicarboxylic acid, m. p. 221–222° which on oxidation with permanganate gave 2,2'-dimethoxy-5,5'-dicarboxy-diphenyl, m. p. above 310°. Dimethylester, m. p. 174–175° (lit.¹ 172°).

2,2'-Diallyloxy-diphenyl: 2,2'-Dihydroxy-diphenyl (13 g) in dry xylene (200 ml) was added to metallic potassium (5.5 g) suspended in the same solvent (100 ml) with vigorous stirring under reflux. A pale yellow salt was formed. The mixture was refluxed for 2 h and then potassium carbonate (5 g) was added. Allyl bromide (34 g) was added drop by drop and the reaction mixture was refluxed for a further 2 h. The filtered solution was extracted with 2 N sodium hydroxide, washed with water and evaporated. The residual oil was distilled in a vacuum, the main fraction (11.8 g) boiling at 142°/0.8 mm. Yield 64 %. (Found: C 80.46; H 6.91. Calc. for $C_{18}H_{18}O_2$: C 81.17; H 6.81).

Rearrangement of 2,2'-diallyloxy-diphenyl: 2,2'-Diallyloxydiphenyl (4 g) was heated at 250° for 10 min. The alkali soluble reaction product (3.8 g) was analysed by paper chromatography. A Whatman No. 1 filter paper was immersed in a solution of dimethylsulphoxide (10 %) in benzene and dried at room temperature for 15 min. A mixture of benzene (10 parts), ligroin (10 parts) and dimethylsulphoxide (0.5 parts) was used as the mobile phase. The chromatogram was run against a blank of magnolol prepared from 2,2'-dimethoxy-5,5'-diallyl-diphenyl (cf. above) and developed with diazotised benzidine⁹. The crude product gave the following spots: I (R_F 0.90, yellowish-brown, main spot), II (R_F 0.64, red-brown), III (R_F 0.43, red-brown), IV (R_F 0.15, red-brown). No trace of magnolol (R_F 0.76, yellowish-brown) was obtained.

On methylation with dimethyl sulphate and alkali the product yielded a neutral oil b. p. 155–156°/1.0 mm. This crude material was oxidised with potassium permanganate yielding an acid, m. p. 207–208° in agreement with the reported⁴ melting point for 2,2'-dimethoxy-3,3'-dicarboxy-diphenyl (208–209°). (2,2'-Dimethoxy-5,5'-dicarboxy-diphenyl melts¹ above 300°.)

REFERENCES

1. Sugi, Y. *J. Pharm. Soc. Japan* **50** (1930) 23.
2. Fujita, Y. *J. Jap. Bot.* **30** (1955) 188.
3. Erdtman, H. and Runeberg, J. *Acta Chem. Scand.* **11** (1957) 1060.
4. Gilman, H., Swiss, J. and Cheney, L. C. *J. Am. Chem. Soc.* **62** (1940) 1966.
5. Short, W. F. and Wang, H. *J. Chem. Soc.* **1950** 993.
6. Grignard, V. and Ritz, J. *Bull. soc. chim. France* (5) **3** (1936) 1181.
7. Diels, O. and Bibergeil, A. *Ber.* **35** (1902) 306.
8. Whitmore, F. C. and Simpson, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **55** (1933) 3809.
9. Koch, J. E. and Krieg, W. *Chem. Ztg.* **62** (1938) 140.

Received October 17, 1957.