

# SYNTHESE DER LUNULARSÄURE\*

SIEGFRIED HUNECK und KLAUS SCHREIBER

Institut für Biochemie der Pflanzen des Forschungszentrums für Molekularbiologie und Medizin der Akademie der Wissenschaften der DDR, DDR-401, Halle/Saale, Weinberg, DDR

(Eingegangen 14. Dezember 1976)

**Key Word Index**—Lunularic acid; plant growth regulator.

**Abstract**—A ten-step synthesis of lunularic acid, starting from phenyl  $\beta$ -chloropropionate is described. Detailed spectroscopic data are given for lunularic acid and derivatives for the first time.

Lunularsäure (3,4'-Dihydroxybibenzyl-2-carbonsäure) ist ein Wachstumsregulator, der bisher nur in Lebermoosen und Algen nachgewiesen wurde [1]. Die Synthese der Lunularsäure, die mit Dihydrohydrangeasäure identisch ist, wurde bereits 1930 von Asahina und Asano [2], ausgehend von 3-Methoxyphthalsäureanhydrid, beschrieben; jedoch ist die Ausbeute sehr schlecht. Eine zweite Synthese haben Arai *et al.* [3] veröffentlicht, wobei die entscheidende Zwischenstufe, 3-Methoxyhomophthalsäure, in einer Diels-Alder Reaktion aus 1-Methoxycyclohexa-1,3-dien und Allen-1,3-dicarbon säuredimethylester erhalten wird. Nachstehend wird über einen alternativen Weg zur 3-Methoxyhomophthalsäure und zur Lunularsäure berichtet.

$\beta$ -Chlorpropionsäurephenylester (1) wird mit  $\text{AlCl}_3$  in einer Fries'schen Verschiebung in 7-Hydroxyindan-1-on (2) [4] umgelagert, das mit  $\text{MeJ-K}_2\text{CO}_3$  7-Methoxyindan-1-on (3) gibt. Die Methoxyverbindung 3 wird auf bekanntem Wege [5] über 7-Methoxy-2-oximinindan-

1-on (4) in 7-Methoxyindan-1,2-dion (5) umgewandelt, das oxydativ mit  $\text{H}_2\text{O}_2$ -AcOH [6] zur 3-Methoxyhomophthalsäure (6) gespalten wird. 6 wird mit Anisol zum 8-Methoxy-3-*p*-methoxyphenylisocumarin (7) kondensiert, dieses zur 3,4'-Dimethoxybibenzyl-2-carbonsäure (8) hydriert und 8 zur Lunularsäure (9) entmethyliert [3]. 9 liefert mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  Lunularsäuremethylester (10) und mit  $\text{Ac}_2\text{O-H}_2\text{SO}_4$  Di-*O*-acetyllunularsäure (11), während 8 mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  Di-*O*-methyllunularsäuremethylester (12) gibt.

Die NMR-Daten der Verbindungen 8 bis 12 waren bisher nicht bekannt und sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Bis auf den Dimethyläthermethylester 12, der ein scharfes Singulett für die  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  Brücke gibt, zeigen die NMR-Spektren von 8, 9, 10 und 11 ein AA'BB'-System für die beiden miteinander koppelnden  $-\text{CH}_2-$  Gruppen.

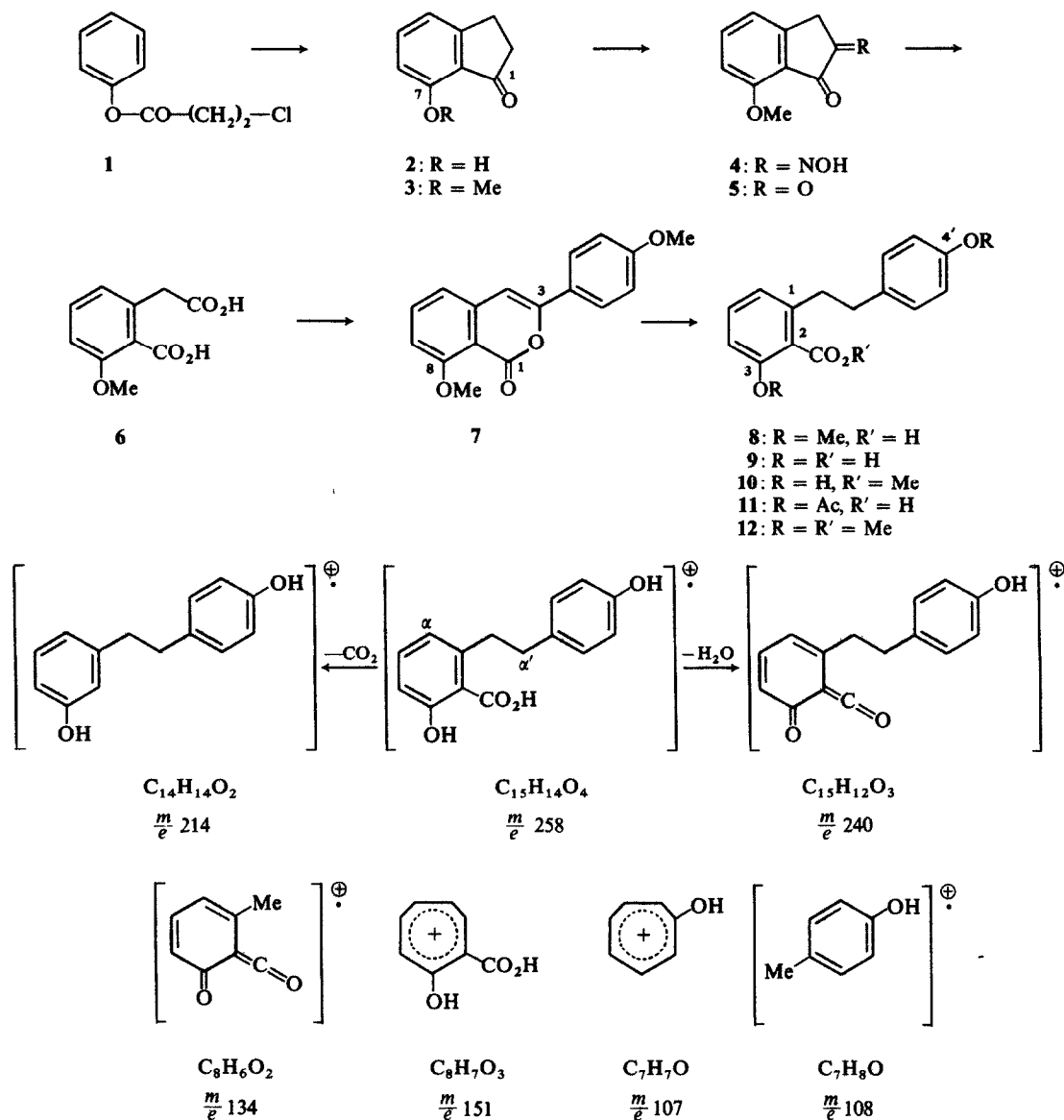
Das Massenspektrum der Lunularsäure ist durch

\* Mitt. 19 'Moosinhaltsstoffe'. Mitt. 18: Huneck, S. (1976) *Tetrahedron* 32, 109.

Tabelle 1. NMR-Daten von Di-*O*-methyllunularsäure (8), Lunularsäure (9), Lunularsäuremethylester (10), Di-*O*-acetyllunularsäure (11) und Di-*O*-methyllunularsäuremethylester (12)

Verbindung	Frequenz (MHz)	Lösungsmittel	3'-OAc 4'-OAc	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3-OMe 4'-OMe	$-\text{CO}_2\text{Me}$	arom. H	$-\text{OH}$ $-\text{CO}_2\text{H}$
8	60	$\text{CDCl}_3$	—	bs 3,05	s 3,86 s 3,98	—	m 6,75–7,55	11,35
8	100	$\text{CDCl}_3$	—	sym. m 3,01	s 3,82 s 3,95	—	m 6,80–7,50	—
9	60	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	—	sym. m 3,16	—	—	m 6,72–7,55	—
9	100	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	—	sym. m 3,00	—	—	m 6,65–7,35	—
10	60	$\text{CDCl}_3$	—	sym. m 3,02	—	s 4,03	m 6,64–7,50	bs 11,44
10	100	$\text{CDCl}_3$	—	sym. m 2,94	—	s 3,95	m 6,60–7,35	—
11	60	$\text{CDCl}_3$	s 2,33	bs 3,10	—	—	m 7,00–7,60	bs 9,82
12	60	$\text{CDCl}_3$	—	s 2,87	s 3,83 s 3,86	s 3,97	m 6,70–7,46	—
12	100	$\text{CDCl}_3$	—	s 2,78	s 3,75 s 3,80	s 3,94	m 6,74–7,35	—





Schema 1. Massenspektrometrische Fragmentierung der Lunularsäure bei Elektronenstoß.

Wasserabspaltung, Decarboxylierung und Fragmentierung zwischen den  $\alpha$  und  $\alpha'$ -C-Atomen gekennzeichnet: Schema 1. Die Massenspektren der Lunularsäurederivate sind analog zu interpretieren.

#### EXPERIMENTELLES

Alle IR-Spektren wurden in KBr, die UV-Spektren in MeOH und die NMR-Spektren mit einem Zeiss ZKR 60 bzw. einem Varian HA 100 mit TMS als internem Standard aufgenommen; die NMR-Daten sind in ppm der  $\delta$ -Skala. Die Massenspektren wurden mit dem Massenspektrographen von M. v. Ardenne aufgenommen; T ist die Verdampfer-temperatur und  $t_e$  die Expositionszeit.

**$\beta$ -Chloropropionsäurephenylester (1).** Aus 175 g  $\beta$ -Chlorpropionylchlorid (aus 169 g  $\beta$ -Chlorpropionsäure [7] und 120 ml  $SOCl_2$  in 3 hr unter Rückfluß und Destillation: 156 g Säurechlorid vom Kp.<sub>100</sub> 85°) und 130 g PhOH mit 10 ml

$POCl_3$  in 3 hr auf dem Wasserbad. Nach üblicher Aufarbeitung und Destillation 229 g 1 vom Kp.<sub>12</sub> 135°, in Übereinstimmung mit den Angaben von Mayer und Zütphen [4].

**7-Hydroxyindan-1-on (2).** Nach Mayer und Zütphen [4] aus 178 g 1 und 356 g  $AlCl_3$  in 1 hr bei 50–70°, 5 hr bei 95–100° und 1 hr bei 170–180°. Nach Wasserdampfdestillation und Kristallisation aus MeOH 49 g (34,3%) Nadeln vom Schmp. 108–110°; nach [4] Schmp. 111°. IR,  $\nu_{max}$  722, 788, 838, 900, 970, 994, 1060, 1160, 1180, 1200, 1244, 1294, 1330, 1410, 1440, 1470, 1600, 1670, 3000 und 3440  $cm^{-1}$ , NMR (60 MHz,  $CDCl_3$ ): 2,45–3,15 (4 H, m,  $-CH_2-CH_2-$ ), 6,58–7,47 (3 H, m, arom. —H), 9,03 (1 H, bs, —OH).

**7-Methoxyindan-1-on (3).** Aus 49 g 2 in 50 ml  $Me_2CO$  mit 50 ml MeJ und 50 g  $K_2CO_3$  in 6 hr unter Rückfluß. Nach Abfiltrieren des anorganischen Anteiles wird das Filtrat *in vacuo* eingedampft und der Rückstand in 300 ml  $CHCl_3$  über 100 g  $Al_2O_3$  (Aktivität II, neutral) chromatographiert, wobei ein farbloses Öl resultiert, das beim Abkühlen kristallisiert; nach

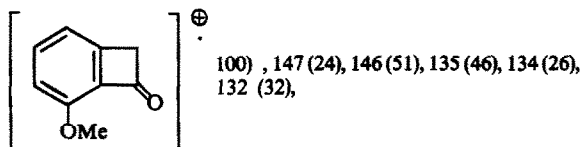


Kristallisation aus  $C_6H_6$ -Hexan 55,5 g (100%) glänzende Prismen vom Schmp. 97–99°. Gef. C, 74.09; H, 6.25. Ber. für  $C_{10}H_{10}O_2$  (162,2): C, 74.05; H, 6.22. IR,  $\nu_{\max}$  720, 780, 796, 840, 932, 990, 1022, 1062, 1080, 1178, 1194, 1230, 1272, 1292, 1340, 1400, 1438, 1478, 1580, 1680, 1688 und  $3440\text{ cm}^{-1}$ . NMR (60 MHz,  $CDCl_3$ ): 2,48–3,33 (4 H, m,  $-CH_2-CH_2-$ ), 3,96 (3 H, s,  $-OMe$ ), 6,74–7,73 (3 H, m, arom.  $-H$ ).

7-Methoxy-2-oximinindan-1-on (4). Zu einer Lösung von 53 g 3 und 36 g Iso-Amylnitrit in 400 ml  $C_6H_6$  werden bei 40° unter Rühren und Kühlung innerhalb von 10 min 20 ml conc HCl zutropft; nach weiteren 30 min bei 40° wird abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit  $C_6H_6$  gewaschen, bei 20° getrocknet und aus 200 ml MeOH umkristallisiert: 38,4 g (65,28%) 4 in gelblichen Prismen vom Schmp. 194–195° (Zers.). Heinzelmann et al. [8] geben einen Zersetzungspunkt von etwa 250° an. IR,  $\nu_{\max}$  690, 734, 780, 802, 908, 950, 1020, 1034, 1072, 1180, 1198, 1248, 1276, 1292, 1342, 1360, 1416, 1450, 1492, 1600, 1650, 1710, 3000 und  $3400\text{ cm}^{-1}$ .

7-Methoxyindan-1,2-dion (5). In eine Suspension von 38,4 g feinzerriebenen Oximinoketon 4 in 80 ml 30-proz. Formalin wird unter Rühren und Kühlen etwa 3–4 min lang HCl eingeleitet, wobei unter Erwärmen auf 50–60° das Oximinoketon mit gelber Farbe in Lösung geht und sich nach etwa 5 min das Diketon 5 kristallin ausscheidet. Nach 15 min bei 40° wird mit 40 ml  $H_2O$  verdünnt, der Ansatz abgekühlt, das Diketon abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen, bei 20° getrocknet und aus MeOH- $H_2O$  umkristallisiert: 31,4 g (87,9%) gelbe Nadeln vom Schmp. 152–153°. Gef. C, 68.14; H, 4.60. Ber. für  $C_{10}H_8O_3$  (176,2): C, 68.18; H, 4.58. IR,  $\nu_{\max}$  690, 764, 804, 880, 936, 952, 1058, 1130, 1190, 1210, 1268, 1288, 1330, 1376, 1436, 1458, 1480, 1580, 1698, 1740, 2950 und  $3080\text{ cm}^{-1}$ . NMR (60 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,47 (2 H, s,  $-CH_2-$ ), 3,93 (3 H, s,  $-OMe$ ), 6,70–7,80 (3 H, m, arom.  $-H$ ). MS ( $\oplus$ ,  $T_V$  90°,  $t_R$  10 sec):  $m/e$  192 ( $[M + O]^+$ , 10%), 176 ( $M^+$ , 70), 162 ( $[M - CH_2]^+$ , 42), 149 (72), 148 ( $[M - CO]^+$ , 100), 133 (43), 119 (43), 105 (88), 91 (64), 90 (91).

3-Methoxyhomophthalssäure (6). Zu einer Suspension von 31,4 g feinzerriebenen Diketon 5 in 200 ml Eisessig werden unter Rühren bei 40° innerhalb von 30 min 60 ml 15-proz.  $H_2O_2$  getropft, wobei das Diketon in Lösung geht; es wird noch 15 min bei 40° gerührt, der Ansatz in *vacuo* eingedampft, der Rückstand mit 500 ml EtOAc ausgekocht, der schwerlösliche Anteil (A) in der Hitze abgesaugt, das Filtrat mit Aktivkohle behandelt und auf etwa 100 ml eingeeengt: 20 g (52%) 6 in Nadeln vom Schmp. 164–165°. Matsui et al. [9] geben den Schmp. 165° und Guyot und Molho [10] den Schmp. 161–162° an. IR,  $\nu_{\max}$  714, 756, 780, 812, 828, 940, 1070, 1130, 1218, 1268, 1294, 1332, 1408, 1432, 1470, 1580, 1670, 1690, 2650 und  $3000\text{ cm}^{-1}$ . MS ( $\oplus$ ,  $T_V$  105°,  $t_R$  10 sec):  $m/e$  210 ( $M^+$ , 46%), 192 ( $[M - H_2O]^+$ , 64), 167 (32), 166 ( $[M - CO_2]^+$ , 88), 165 (48), 164 (86), 149 (72), 148



121 (36), 119 (48), 105 (65), 91 (50), 90 (85). Der in EtOAc schwer lösliche Anteil A schmilzt bei 235–237° und wurde bisher nicht weiter untersucht.

8-Methoxy-3-p-methoxyphenylisocumarin (7). Nach der Vorschrift von Arai et al. [3] aus 18,3 g 6 und 18,3 g Anisol in 210 ml 85-proz.  $H_3PO_4$  mit 320 g  $P_2O_5$ . Nach Chromatographie in  $CH_2Cl_2$  über 400 g Kieselgel und Kristallisation aus EtOH 8,62 g (35%) schwach gelbliche Prismen vom Schmp. 156–157°; nach erneuter Kristallisation aus EtOH Schmp. 161–162°. Nach [3] Schmp. 162–163,5°. IR,  $\nu_{\max}$  700, 818, 842, 900, 1000, 1030, 1058, 1092, 1110, 1172, 1218, 1250, 1272, 1294, 1328, 1472, 1510, 1560, 1590, 1630, 1708 und  $2950\text{ cm}^{-1}$ . UV,  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 218 (4,50), 240 (4,36), 260 (4,45), 278 (4,37), 306 (4,42), 317 (4,41) und 362 nm (4,43). NMR (60 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,88 (3 H, s,  $-OMe$ ), 4,03 (3 H, s,  $-OMe$ ), 6,73–7,93 (7 H, m, arom.  $-H$ ). MS ( $\oplus$ ,  $T_V$  115°,  $t_R$  1 sec):  $m/e$  282 ( $M^+$ , 100%), 254 ( $[M - CO]^+$ , 66), 239 (35), 211 (44), 195 (10), 135 (27).

3,4'-Dimethoxybibenzyl-2-carbonsäure (Di-O-methylunularsäure) (8). Nach Arai et al. [3] durch Hydrierung von 3 g 7 in 100 ml Eisessig mit 3 g 10-proz. Pd-C in 18 hr. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird der Ansatz in *vacuo* eingedampft, die ätherische Lösung des Rückstandes mit 10-proz.  $NaHCO_3$ -Lösung geschüttelt, die wässrige Phase abgetrennt, mit 10-proz.  $H_2SO_4$  angesäuert und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wird mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft, wobei ein Öl hinterbleibt, das beim Abkühlen kristallisiert. Nach Kristallisation aus  $C_6H_6$  1,9 g (53%) 8 in Prismen vom Schmp. 106–107°. Arai et al. [3] beschreiben 8 als viskoses Öl. Gef. C, 71.35; H, 6.34. Ber. für  $C_{17}H_{18}O_4$  (286,3): C, 71.31; H, 6.34. IR,  $\nu_{\max}$  722, 770, 812, 826, 860, 895, 920, 1036, 1082, 1104, 1130, 1174, 1240, 1270, 1388, 1432, 1470, 1512, 1580, 1650, 1706 und  $3000\text{ cm}^{-1}$ . UV,  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 209 (3,85), 225 (3,80) und 280 nm (3,05). MS ( $\oplus$ ,  $T_V$  85°,  $t_R$  10 sec):  $m/e$  286 ( $M^+$ , 35%), 240 (2), 177 (1), 165 (3), 148 (5), 135 (4), 122 (37), 121 (100), 107 (9), 91 (9). MS ( $\ominus$ ,  $T_V$  100°,  $t_R$  5 sec):  $m/e$  285 ( $[M - H]^+$ , 31%), 271 (50), 255 (8), 241 (16), 227 (40), 226 (25), 211 (19), 210 (22), 209 (19), 195 (8), 180 (8), 150 (13), 127 (100).

3,4-Dihydroxybibenzyl-2-carbonsäure (Lunularsäure) (9). Nach Arai et al. [3] durch Demethylierung von 1,6 g 8 in 20 ml  $CH_2Cl_2$  mit 2,5 ml  $BBr_3$  in 5 ml  $CH_2Cl_2$ . Nach zweimaliger Kristallisation aus  $Me_2CO-C_6H_6$  0,5 g (40%) Prismen vom Schmp. 201–202° (Zers.), im Mischschmp., IR- und UV-Spektrum identisch mit dem Naturprodukt aus *Marchantia alpestris* [11]. IR,  $\nu_{\max}$  712, 752, 784, 840, 918, 980, 1010, 1022, 1080, 1110, 1132, 1152, 1176, 1210, 1252, 1302, 1338, 1359, 1376, 1460, 1530, 1620, 1670, 3150 und  $3700\text{ cm}^{-1}$ . UV,  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 216 (4,19), S 226 (4,06), S 245 (3,58), 288 (3,34) und 310 nm (3,43). MS ( $\oplus$ ,  $T_V$  110°,  $t_R$  5 sec):  $m/e$  258 ( $M^+$ , 58%), 240 (15), 214 (70), 195 (10), 181 (8), 165 (13), 151 (13), 134 (33), 120 (12), 108 (75), 107 (100). MS ( $\ominus$ ,  $T_V$  115°,  $t_R$  5 sec):  $m/e$  257 ( $[M - H]^+$ , 100%), 239 (34), 211 (60), 164 (10), 150 (25), 133 (42).

3,4-Dihydroxybibenzyl-2-carbonsäuremethylester (Lunularsäuremethylester) (10). Aus 9 mit ätherischer  $CH_2N_2$ -Lösung bei 0° in 30 sec; aus  $C_6H_6$  Prismen vom Schmp. 90–91°. Gef. C, 70.50; H, 5.61. Ber. für  $C_{16}H_{16}O_4$  (272,3): C, 70.57; H, 5.92. IR,  $\nu_{\max}$  710, 786, 840, 958, 992, 1030, 1080, 1124, 1156, 1190, 1220, 1258, 1270, 1300, 1322, 1364, 1668, 1532, 1590, 1624, 1675, 3100, 3160 und  $3580\text{ cm}^{-1}$ . UV,  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 213 (4,27), S 226 (4,11), S 247 (3,52), 285 (3,47) und 315 nm (3,30). MS ( $\oplus$ ,  $T_V$  85°,  $t_R$  10 sec):  $m/e$  272 ( $M^+$ , 63%), 240 (34), 212 (4), 166 (22), 165 (20), 147 (9), 134 (50), 121 (7), 108 (52), 107 (100). MS ( $\ominus$ ,  $T_V$  105°,  $t_R$  10 sec):  $m/e$  271 ( $[M - H]^+$ , 12%), 257 (25), 240 (50), 239 (55), 211 (85), 133 (100).

3,4-Diacetoxibenzyl-2-carbonsäure (Di-O-acetylunularsäure) (11). Aus 9 mit  $Ac_2O-H_2SO_4$  in 24 hr bei 20°; nach üblicher Aufarbeitung Harz, das beim Anreiben mit  $C_6H_6$  kristallisiert. Aus  $C_6H_6$  Prismen vom Schmp. 83–84°. Gef. C, 66.61; H, 5.36. Ber. für  $C_{18}H_{18}O_6$  (342,3): C, 66.66; H, 5.30. IR,  $\nu_{\max}$  692, 722, 790, 830, 864, 898, 922, 1028, 1042, 1138, 1170, 1200, 1224, 1384, 1416, 1480, 1526, 1620, 1708, 1764, 1790, 3150 und  $3650\text{ cm}^{-1}$ . UV,  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 215 (4,31) und 270 nm (2,52). MS ( $\oplus$ ,  $T_V$  120°,  $t_R$  5 sec):  $m/e$  342 ( $M^+$ , 5%), 324 (6), 300 (33), 282 (48), 258 (29), 240 (54), 214 (6), 176 (24), 149 (14), 134 (60), 121 (18), 108 (40), 107 (100). MS ( $\ominus$ ,  $T_V$  120°,  $t_R$  5 sec): 341 ( $[M - H]^+$ , 20%), 299 (100), 283 (55), 282 (50), 257 (9), 239 (16), 213 (16), 195 (11), 164 (3), 127 (60).

3,4'-Dimethoxybibenzyl-2-carbonsäuremethylester (Di-O-methylunularsäuremethylester) (12). Aus 8 mit ätherischer  $CH_2N_2$ -Lösung bei 20° in 3 min; nach Chromatographie in  $C_6H_6$  über  $Al_2O_3$  (Aktivität II, neutral) Öl, das nach 8 Tagen kristallisiert: Prismen vom Schmp. 69–70°. Gef. C, 71.95; H, 6.75. Ber. für  $C_{18}H_{20}O_4$  (300,3): C, 71.98; H, 6.71. IR,  $\nu_{\max}$  736, 778, 812, 840, 938, 970, 1040, 1084, 1120, 1158, 1190, 1264, 1276, 1310, 1450, 1486, 1530, 1596, 1616, 1746 und  $3100\text{ cm}^{-1}$ . UV,  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) S 215 (4,20), 225 (4,25), 280 (3,69) und S 285 nm (3,64). MS ( $\oplus$ ,  $T_V$  80°,  $t_R$  2,5 sec):  $m/e$  300 ( $M^+$ , 68%), 269 (18), 268 ( $[M - MeOH]^+$ , 19), 179 (7), 161 (14), 122 (50), 121 (100).

Danksagung—Herrn Dr. H. Meyer von der Sektion Chemie der Martin-Luther-Universität Halle danken wir für die Aufnahme und Diskussion der 100 MHz-Spektren.



## LITERATUR

1. Pryce, R. J. (1972) *Phytochemistry* **11**, 1759.
2. Asahina, Y. und Asana, J. (1930) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63**, 2059.
3. Arai, Y., Kamikawa, T., Kubota, T., Masuda, Y. und Yamamoto, R. (1973) *Phytochemistry* **12**, 2279.
4. Mayer, F. und Zütphen, L. v. (1924) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **57**, 200.
5. Vgl. z.B. Ingold, C. K. und Piggott, H. A. (1923) *J. Chem. Soc.* **123**, 1469; sowie Chakravarti, S. N. und Swaminathan, M. (1934) *J. Indian Chem. Soc.* **11**, 101.
6. Slater, H. L., Weber, S. und Wendler, N. L. (1967) *Chimia* **21**, 468.
7. Barnes, R. A., Kraft, E. R. und Gordon, L. (1949) *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 3523.
8. Heinzelmann, R. V., Kolloff, H. G. und Hunter, J. H. (1948) *J. Amer. Chem. Soc.* **70**, 1386.
9. Matsui, M., Mori, K. und Arasaki, S. (1964) *Agr. Biol. Chem. Tokyo* **28**, 896.
10. Guyot, M. und Molho, D. (1973) *Tetrahedron Letters* 3433.
11. Huneck, S. und Pryce, J. (1971) *Z. Naturforsch.* **26b**, 738.