

Synthese von Bryophyten-Inhaltstoffen 1. Neue Synthesen der Lunularsäure und einiger ihrer Derivate

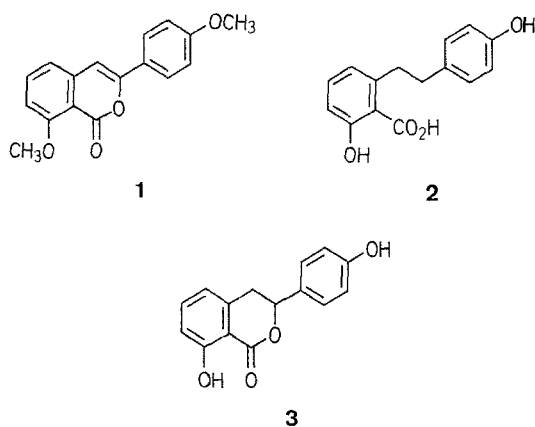
Theophil Eicher,* Kristin Tiefensee, Rigobert Pick

Fachbereich 13 Organische Chemie, Universität des Saarlandes, D-6600 Saarbrücken 11, Federal Republic of Germany

New Syntheses of Lunularic Acid and Some of Its Derivatives

Efficient and convenient procedures are reported for the synthesis of lunularic acid (**2**) and for some of its derivatives on a preparative scale starting from the methyl ether **5** or the acetate **12** of ethyl 6-methylsalicylate (**4**) and introducing the bibenzyl moiety by metalation / alkylation or by bromination / Wittig reaction / hydrogenation sequences.

Lunularsäure (**2**; 2-Hydroxy-6-[2-(4-hydroxyphenyl)]ethylbenzoesäure oder 3,4'-Dihydroxybibenzyl-2-carbonsäure) ist bei Lebermoosen weit verbreitet^{1,2} und besitzt eine Reihe von bemerkenswerten biologischen Aktivitäten^{3,4}. Die bisher in der Literatur^{5,6} beschriebenen Synthesen der Lunularsäure verlaufen über reduktive Ringöffnung und Demethylierung des 8-Methoxy-3-(*p*-methoxyphenyl)isocumarins (**1**), benötigen vielstufige Sequenzen (Lit.⁵ ausgehend von β -Chlorpropionsäure 10 Stufen mit 0.75% Gesamtausbeute an **2**; Lit.⁶ ausgehend von Allen-1,3-dicarbonsäureester und 1-Methoxycyclohexa-1,3-dien 5 Stufen mit 21% Gesamtausbeute an **2**) und sind präparativ unergiebig. Mehr Eignung zur präparativen Gewinnung von **2** verspricht die unlängst mitgeteilte⁷ reduktive Spaltung von Hydrangenol (**3**), das aus pflanzlichen Ressourcen relativ gut zugänglich ist.

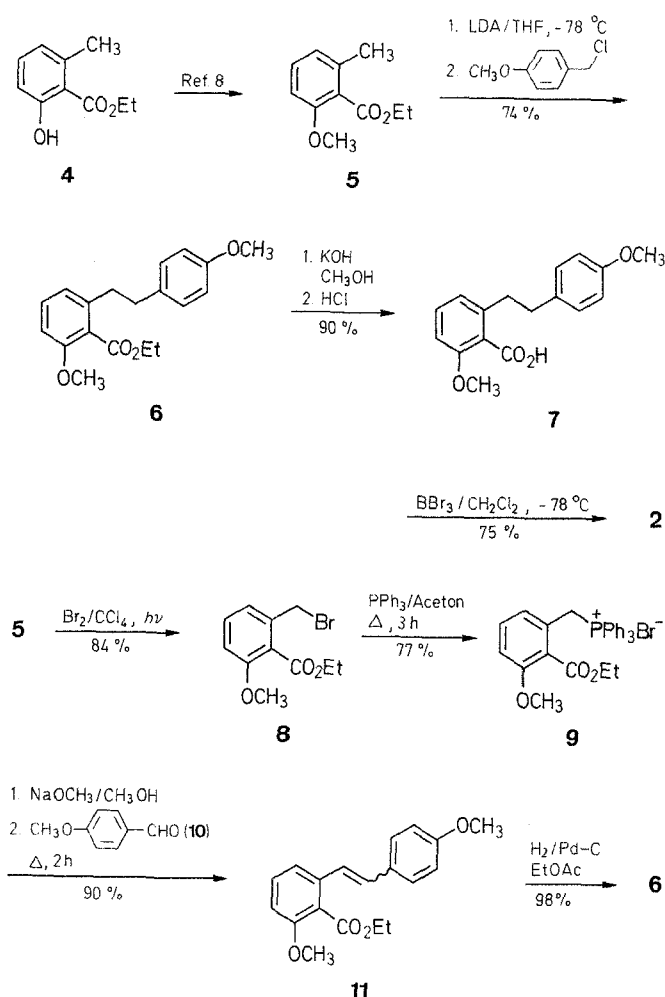


Wir berichten nachstehend über neue effiziente Synthesen der Lunularsäure (**2**), die deren Darstellung aus einfach zugänglichen Edukten, im präparativen Maßstab und in Sequenzen von 3–6 Stufen mit Gesamtausbeuten bis 75% ermöglichen.

Edukt unserer Synthesen ist der (zweistufig aus Acetessigester und Crotonaldehyd gut zugängliche) 6-Methylsalicylsäureethylester (**4**)⁸, in dem das *vic*-1,2,3-Substitutionsmuster von **2** vorgegeben ist und in dem – nach Schutz der OH-Funktion via Methylether **5**⁹ oder Acetat **12** – die 6-Methylgruppe nach verschiedenen Methoden funktionalisiert und zum Dibenzylnsystem abgewandelt werden kann.

Einfache Realisierung dieses Konzepts bietet die Metallierung des Methylethers **5**⁹ und nachfolgende Alkylierung durch *p*-Methoxybenzylchlorid zum OH-geschützten Lunularsäureethylester (**6**), die – nach Esterverseifung (zu **7**) und Demethylierung mittels Bortribromid – in einem 3-Stufen-Prozeß mit einer Gesamtausbeute von 50% zu **2** führt. Das Verfahren ist im 5 g-Maßstab bequem durchführbar, bei Anwendung größte-

rer Mengen sinkt die Ausbeute im metallorganischen Schritt (**5** → **6**). Dieses Problem wird vermieden, wenn man die Funktionalisierung von **5** durch Bromierung zu **8** und Umsetzung mit Triphenylphosphan zum Phosphoniumsalz **9** vornimmt. Wittig-Reaktion mit *p*-Anisaldehyd (**10**) und Natriummethanolat in Methanol ergibt das 2-Alkoxycarbonylstilben **11** (als Gemisch der *E/Z*-Stereoisomeren)¹⁰, dessen Hydrierung gleichfalls den *O*-methylierten Lunularsäureester (**6**) liefert. Nach diesem Verfahren kann **2** im 10 g-Maßstab (und darüber) in einer 6-Stufen-Sequenz mit 38% Gesamtausbeute erhalten werden.



Weitere präparative Verbesserung (und Einsparung einer Stufe) bringt der Einsatz des Acetats **12** unter Abwandlung zum Phosphoniumsalz **14** (via Bromid **13**) und Wittig-Reaktion mit *p*-Benzyloxybenzaldehyd (**15**) in Gegenwart von Natriummethanolat in Methanol. Dabei entsteht in nahezu quantitativer Ausbeute unter zusätzlicher Umesterung und Deacetylierung das an der 4'-OH-Gruppe benzylgeschützte 2-Alkoxycarbonylstilben **16** (als *E/Z*-Isomeren-Gemisch)^{10,11}; dieses liefert nach Hydrierung der Doppelbindung mittels Wasserstoff über Palladium-Kohle unter gleichzeitiger Debenzylierung Lunularsäuremethylester (**17**) – der aus **2** durch Veresterung mit Orthoamei-

sensäuretrimethylester erhalten wird – sowie nach Verseifung mit Kaliumhydroxid / Methanol Lunularsäure (**2**). Diese Modifikation erlaubt die Darstellung von **2** im 50–100 g-Maßstab und verläuft in einer 5-Stufen-Sequenz mit 75 % Gesamtausbeute.

Der im Prinzip einfachste Weg, zum Lunularsäure-System via **20** durch *ortho*-gesteuerte Lithiierung¹² der tertiären Salicylamide **18a, b** und Alkylierung mit den β -Arylethylhalogeniden **19** zu gelangen, erweist sich trotz eingehender Variation der Reaktionsbedingungen als nicht verifizierbar.

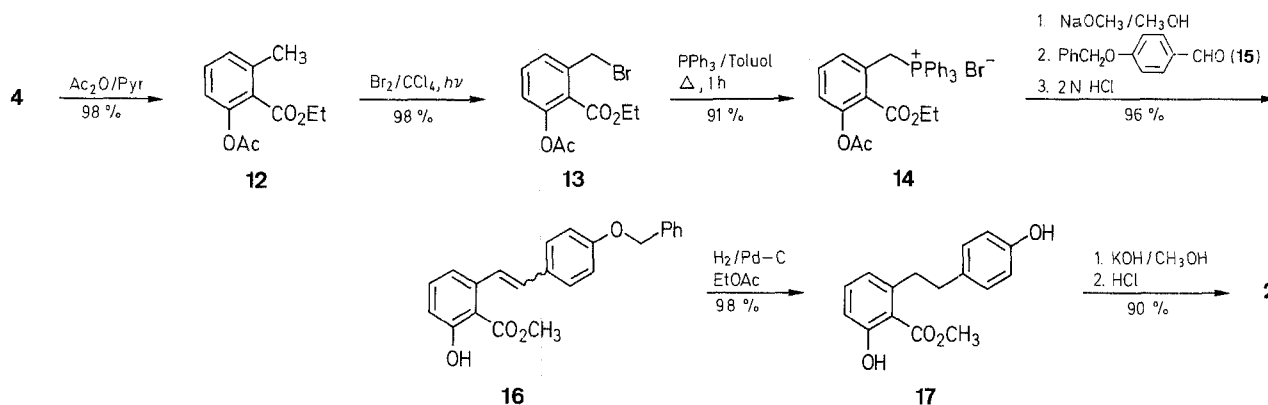


Tabelle. Charakterisierung der Verbindungen **2**, **6–9**, **11–14**, **16**, **17**, **21–27**

Pro- dukt	Summen- formel ^a	IR (KBr) ^b ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^c δ , J (Hz)	Pro- dukt	Summen- formel ^a	IR (KBr) ^b ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^c δ , J (Hz)
2 ^d	C ₁₅ H ₁₄ O ₄ (258.1)	3460 (OH) 1660 (C=O)	2.75–2.8 (m, 2H); 3.1–3.15 (m, 2H); 6.65–7.25 (m, 7H)	21	C ₂₅ H ₂₄ O ₄ (388.2)	1665 (C=O) 1065 (C–O)	1.15–1.45 (m, 3H); 3.82, 3.88 (2s, zus. 2H); 4.35–4.45 (m, 2H); 4.95, 5.07 (2s, zus. 3H); 6.8–7.4 (m, 14H)
6	C ₁₉ H ₂₂ O ₄ (314.1)	1735 (C=O) 1080 (C–O)	1.37 (t, 3H, J = 7); 2.83 (s, 4H); 3.77, 3.82 (2s, je 3H); 4.48 (q, 2H, J = 7); 6.7–7.2 (m, 7H)	22	C ₁₈ H ₂₀ O ₄ (300.1)	3395 (OH) 1705 (C=O) 1075 (C–O)	1.36 (t, 3H, J = 7); 2.81 (s, 4H); 3.80 (s, 3H); 4.40 (q, 2H, J = 7); 5.55 (br s, 1H); 6.6–7.25 (m, 7H)
7 ^s	C ₁₇ H ₁₈ O ₄ (286.1)	1725 (C=O) 1085 (C–O)	2.95–3.0 (m, 4H); 3.75, 3.89 (2s, je 3H); 6.7–7.4 (m, 7H); 10.6 (br s, 1H)	23	C ₂₅ H ₂₂ O ₅ (402.2)	1775 (C=O) 1725 (C=O)	2.26 (s, 3H); 3.8, 3.9 (2s, zus. 3H); 4.28, 5.06 (2s, zus. 2H); 6.55–7.5 (m, 14H)
8	C ₁₁ H ₁₃ BrO ₃ (272.9)	1735 (C=O) 1075 (C–O)	1.35–1.45 (m, 3H); 3.6, 3.8 (s, je 3H); 4.4–4.45 (m, 2H); 4.49 (s, 2H); 6.75–7.35 (m, 3H) ^e	24	C ₁₈ H ₁₈ O ₅ (314.1)	3460 (OH) 1740 (C=O) 1725 (C=O)	2.25 (s, 3H); 2.7–3.0 (m, 4H); 3.86 (s, 3H); 6.65–7.35 (m, 7H); 9.19 (s, 1H) ^f
9	C ₂₉ H ₂₈ BrO ₃ P (535.1)	1725 (C=O) 1080 (C–O)	1.06 (t, 3H, J = 7); 3.96 (s, 3H); 4.0 (q, 2H, J = 7); 4.93, 5.10 (2br s, je 1H); 7.05–7.85 (m, 18H) ^f	25	C ₁₇ H ₁₇ ClO ₃ (305.1)	1795 (C=O) 1085 (C–O)	2.87 (s, 4H); 3.76, 3.86 (2s, je 3H); 6.75–7.4 (m, 7H)
11	C ₁₉ H ₂₀ O ₄ (312.1)	1725 (C=O) 1080 (C–O)	1.2–1.45 (m, 3H); 3.75–3.85 (m, 6H); 4.3–4.45 (m, 2H); 6.5–7.45 (m, 9H)	26a	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ (285.1)	3380 (NH) 1650 (C=O) 1080 (C–O)	2.91 (s, 4H); 3.76, 3.82 (2s, je 3H); 5.58, 6.08 (2br s, je 1H); 6.75–7.35 (m, 7H)
12	C ₁₂ H ₁₄ O ₄ (222.2)	1780 (C=O) 1730 (C=O)	1.34 (t, 3H, J = 7); 2.23 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 4.34 (q, 2H, J = 7); 7.0–7.45 (m, 3H)	26b	C ₂₁ H ₂₇ NO ₃ (341.2)	1635 (C=O) 1080 (C–O)	0.9–1.1 (t, 3H, J = 7); 1.15–1.35 (t, 3H, J = 7); 2.8–2.85 (m, 4H); 2.95–3.55 (m, 4H); 3.77, 3.79 (2s, je 3H); 6.8–7.3 (m, 7H)
13	C ₁₂ H ₁₃ BrO ₄ (300.9)	1775 (C=O) 1730 (C=O)	1.39 (t, 3H, J = 7); 2.26 (s, 3H); 4.4 (q, 2H, J = 7); 4.65 (s, 2H); 7.05–7.4 (m, 3H)	26c	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄ (355.1)	1735 (C=O) 1070 (C–O)	2.84 (br s, 4H); 3.1–3.6 (m, 8H); 3.78, 3.81 (2s, je 3H); 6.75–7.25 (m, 7H)
14	C ₃₀ H ₂₈ BrO ₄ P (563.1)	1770 (C=O) 1710 (C=O)	1.05–1.2 (m, 3H); 2.23 (s, 3H); 3.85–4.1 (m, 2H); 5.25, 5.42 (2br s, je 1H); 7.15–7.7 (m, 18H) ^f	27a	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃ (243.1)	3415/3310 (OH/NH ₂) 1650 (C=O)	2.74 (s, 4H); 6.6–7.35 (m, 9H); 9.02, 9.41 (2s, je 1H) ^f
16	C ₂₃ H ₂₀ O ₄ (360.2)	3060 (OH) 1670 (C=O) 1025 (C–O)	3.90, 3.96 (2s, zus. 3H); 4.98, 5.08 (2s, zus. 2H); 6.7–7.45 (m, 14H); 11.13, 11.28 (2s, zus. 1H)	27b	C ₁₉ H ₂₃ NO ₃ (313.1)	3350 (OH) 1585 (C=O)	0.99, 1.15 (2t, je 3H, J = 4); 2.55–2.8 (m, 4H); 3.05–3.7 (m, 4H); 6.65–7.1 (m, 7H); 8.9 (br s, 1H); 9.46 (s, 1H) ^f
17 ^s	C ₁₆ H ₁₆ O ₄ (272.1)	3380 (OH) 1660 (C=O)	2.6–3.2 (m, 4H); 3.95 (s, 3H); 6.65–7.35 (m, 7H); 8.37, 11.01 (2s, je 1H) ^f	27c	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄ (327.1)	3350 (OH) 1585 (C=O)	2.6–2.75 (m, 4H); 3.1–3.75 (m, 8H); 6.65–7.1 (m, 7H); 9.06, 9.57 (2s, je 1H) ^f

^a Die Mikroanalysen der erhaltenen Produkte stimmen mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C $\pm$ 0.3, H $\pm$ 0.3, N $\pm$ 0.3. Die Massenspektren (aufgenommen mit dem Gerät MAT 311, Fa. Varian Associates) der erhaltenen Produkte zeigen korrekte Molmassen, auf ihre vollständige Wiedergabe wird verzichtet.

^b IR-Spektren: Gerät Acculab 8 (Fa. Beckman).

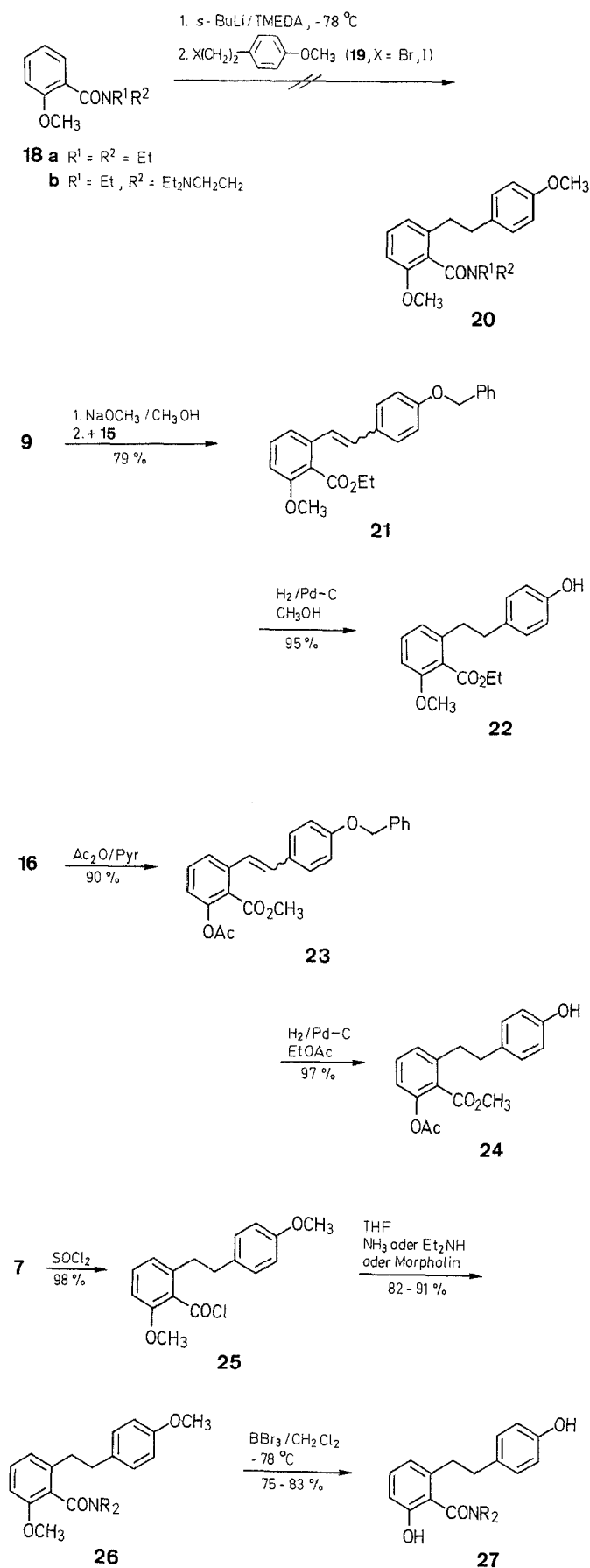
^c ¹H-NMR-Spektren: Gerät WH 90 (Fa. Bruker).

^d Die spektroskopischen Daten von **2** stimmen mit den Angaben in Lit. ^{5,6} überein.

^e Die Gehaltsbestimmung erfolgt über das (vom Edukt **5** differente) CH₂Br-Signal bei δ = 4.49.

^f Gemessen in CDCl₃/DMSO-*d*₆.

^g Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in Lit. ⁵ überein.



26, 27	NR ₂	26, 27	NR ₂
a	NH ₂	c	
b	NEt ₂		

Schließlich werden – unter Verwendung von Zwischenstufen der voranstehenden Synthesen – eine Reihe von Derivaten der Lunularsäure dargestellt. Wittig-Reaktion von **9** mit **15** als Aldehyd-Komponente liefert das 2-Alkoxy-carbonylstilben **21** und daraus durch katalytische Hydrierung den halbseitig *O*-methylgeschützten Lunularsäureethylester **22**. Acetylierung von **16** (zu **23**) und nachfolgende katalytische Hydrierung führt zum halbseitig *O*-acetylierten Lunularsäuremethylester **24**. Amide der Lunularsäure **27 a–c** – die direkt aus **2** nicht zugänglich sind – erhält man über das Chlorid **25** der *O*-methylgeschützten Säure **7**, seine Umsetzung mit Ammoniak und Aminen (z. B. Diethylamin, Morpholin) zu den Amiden **26 a–c** und deren Demethylierung mittels Bortribromid.

Die Schmelzpunkte sind mit dem Gerät nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt und nicht korrigiert. Reaktionsabläufe und Produktreinheit werden durch Dünnschichtchromatographie (DC) auf Kieselgelfolie (Kieselgel HF₂₅₄ nach Stahl, Fa. Merck) kontrolliert. Für die Säulenchromatographie wird Kieselgel 60 (Fa. Macherey und Nagel, Korngröße 0.063–0.20 mm) verwendet.

(2-Ethoxycarbonyl-3-methoxybenzyl)triphenylphosphoniumbromid (**9**):

Zur Lösung von 2-Methoxy-6-methylbenzoesäureethylester⁸ (**5**; 30.0 g, 0.15 mol) in CCl₄ (200 mL) tropft man langsam unter Rühren und Bestrahlen mit einer Tageslicht-Lampe eine Lösung von Brom (48.0 g $\pm$ 15.4 mL, 0.30 mol) in CCl₄ (200 mL). Nach ca. 1 h ist die Reaktion beendet, das Solvens wird i. Vak. abgezogen. Man erhält ein farbloses, nicht kristallisierbares Öl (40 g), das nach ¹H-NMR (siehe Tabelle) aus einem 84:16-Gemisch von Bromid **8** und **5** besteht. Man löst das Rohprodukt ($\approx$ 126 mmol **8**) in wasserfreiem Aceton (250 mL), fügt Ph₃P (39.3 g, 150 mmol) zu und erhitzt 3 h unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird das auskristallisierte Phosphoniumsalz abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet; Ausbeute: 51.9 g (77%); Fp 220–221°C (Zers.).

3,4'-Dimethoxystilben-2-carbonsäureethylester (**11**):

Zur Lösung von NaOMe [bereitet durch Auflösen von Na (1.93 g, 83.9 mmol) in wasserfreiem MeOH (150 mL) unter N₂-Atmosphäre] fügt man das Phosphoniumsalz **9** (42.3 g, 79.0 mmol) und rührt 30 min bei 20°C. Zu der roten Ylid-Lösung fügt man *p*-Methoxybenzaldehyd (**10**; 10.9 g, 80.0 mmol) und erhitzt 2 h unter Rückfluß. Danach wird das Solvens i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit Wasser (ca. 150 mL) versetzt und mit Ether mehrfach extrahiert. Die vereinigten Ether-Extrakte werden getrocknet (MgSO₄), und das Solvens wird i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird durch Chromatographie [SiO₂ (500 g), Eluens: CHCl₃] gereinigt und das eluierte Produkt aus Petrolether (35–60°C)/EtOAc 10:1 umkristallisiert; Ausbeute: 22.2 g (90%); farblose Kristalle, Fp 67–69°C (*E/Z*-Isomeren-Gemisch¹³).

3,4'-Dimethoxybibenzyl-2-carbonsäureethylester (**6**):

(a) *Durch katalytische Hydrierung von 11*: Eine Lösung von **11** (22.0 g, 70.4 mmol) in EtOAc (150 mL) wird mit Pd auf Aktivkohle (5%, 2.50 g) versetzt und bei 20°C bei einem H₂-Überdruck von ca. 4 bar hydriert. Nach 3 h ist die H₂-Aufnahme beendet, man filtriert vom Katalysator ab und zieht das Solvens i. Vak. ab. Der Rückstand wird durch Chromatographie gereinigt (SiO₂, Eluens: Ether); aus dem Eluat erhält man das (DC-einheitliche) Produkt als farbloses Öl, das beim Anreiben mit Petrolether (35–60°C) kristallisiert; Ausbeute: 21.6 g (98%); Fp 42–43°C.

(b) *Durch Alkylierung von 5 mit 4-Methoxybenzylchlorid*: Zur Lösung von Diisopropylamin (4.06 g, 40.1 mmol) in wasserfreiem THF (200 mL) gibt man *n*-BuLi (33.0 mmol, 19.4 mL einer 1.7 molaren Lösung in *n*-Hexan) und rührt 15 min bei 20°C. Man kühlt auf -78°C und tropft 2-Methoxy-6-methylbenzoesäureethylester⁸ (**5**; 6.00 g, 30.9 mmol), gelöst in wasserfreiem THF (100 mL), unter Rühren langsam zu. Nach 30 min gibt man zu der roten Lösung unter intensivem Rühren 4-Methoxybenzylchlorid¹⁴ (5.60 g, 35.8 mmol) und beläßt anschließend 1 h bei -78°C und 12 h bei 20°C. Danach versetzt man unter Rühren mit 10 proz. H₂SO₄ (200 mL), extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit Ether und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit verdünnter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet über Na₂SO₄ und zieht das Solvens i. Vak. ab; das erhaltene Rohprodukt (farbloses Öl) wird durch Säulenchromatographie (SiO₂, Eluens: CH₂Cl₂) gereinigt; Ausbeute: 7.18 g (74%); Fp 42–43°C.

3,4'-Dimethoxybibenzyl-2-carbonsäure (7):

Eine Lösung von **6** (21.5 g, 68.4 mmol) und KOH (29.2 g, 0.52 mol) in MeOH (250 mL) wird 12 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Solvens i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser (ca. 200 mL) aufgenommen, mit 2 N HCl angesäuert und mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Man trocknet (MgSO_4) und zieht das Solvens i. Vak. ab. Der Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit Petrolether (35–60 °C) und wird aus Diisopropylether umkristallisiert; Ausbeute: 17.6 g (90 %); Fp 104–105 °C (Lit.⁵ Fp 106–107 °C).

Lunularsäure (2):

(a) *Durch Demethylierung von 7:* Zur Lösung von **7** (17.5 g, 61.2 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (900 mL) wird bei –75 °C (Innentemperatur) die Lösung von BBr_3 (47.6 g, 190 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (900 mL) unter Rühren zugegeben. Danach beläßt man 3 h bei –78 °C und 12 h bei 20 °C. Man gießt das Reaktionsgemisch auf Eiswasser (400 mL), trennt die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase mit Ether (3 × 100 mL), trocknet die kombinierten organischen Phasen (Na_2SO_4) und zieht die Solventien i. Vak. ab. Der (ölige) Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit Petrolether (35–60 °C) und wird aus Toluol umkristallisiert; Ausbeute: 11.8 g (75 %); farblose Kristalle; Fp 201–202 °C (Zers.) (Lit.⁵ Fp 201–202 °C, Lit.⁶ Fp 197–198 °C).

(b) *Durch Verseifung von 17:* Die Lösung von **17** (75.0 g, 276 mmol) in methanolischer Kalilauge [bereitet durch Auflösen von KOH (89.4 g, 1.59 mol) in MeOH (1000 mL)] wird 12 h unter Rückfluß erhitzt. Danach zieht man das Solvens i. Vak. ab, versetzt mit Wasser (500 mL), säuert mit 2 N HCl an und extrahiert mit CH_2Cl_2 (3 × 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), das Solvens wird i. Vak. abdestilliert. Die als farbloses Öl zurückbleibende Lunularsäure kristallisiert beim Anreiben mit Petrolether (35–60 °C) und wird aus Toluol umkristallisiert; Ausbeute: 64.1 g (90 %); Fp 201–202 °C (Zers.).

2-Acetyloxy-6-methylbenzoesäureethylester (12):

Die Lösung von 6-Methylsalicylsäureethylester⁸ (**4**; 75.0 g, 416 mmol) in Ac_2O (250 mL) und Pyridin (4.5 mL) wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man unter Rühren in Eiswasser (700 mL), extrahiert mehrfach mit CHCl_3 (jeweils 100 mL), wäscht die vereinigten Extrakte mit wäßriger NaHCO_3 -Lösung und trocknet (MgSO_4). Das Solvens wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand im Ölpumpen-Vakuum destilliert; Ausbeute: 90.5 g (98 %); Kp 108–109 °C/0.013 mbar; das Produkt erstarrt nach einigem Stehen kristallin und kann aus EtOH umkristallisiert werden, Fp 41–42 °C.

(3-Acetyloxy-2-ethoxycarbonylbenzyl)triphenylphosphoniumbromid (14):

Zur Lösung von **12** (90.0 g, 405 mmol) in CCl_4 (500 mL) wird unter gutem Rühren und Bestrahlen mit einer Tageslicht-Lampe die Lösung von Brom (129 g, 413 mL, 0.81 mol) in CCl_4 (500 mL) innerhalb 40 min zugegeben. Nach Entfernen des Solvens i. Vak. erhält man ein farbloses, nicht kristallisierbares Öl (120 g), das nach ¹H-NMR (siehe Tabelle) aus einem 95:5-Gemisch von Bromid **13** und **12** besteht. Das Rohprodukt (118 g, 0.38 mol **13**) wird in wasserfreiem Toluol (750 mL) gelöst, Ph_3P (119 g, 454 mmol) zugesetzt und die Lösung 1 h unter Rückfluß erhitzt; dabei kristallisiert das Phosphoniumsalz aus. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit Toluol gewaschen und 1 h bei 70 °C i. Vak. getrocknet; Ausbeute: 194 g (91 %); Fp 203–205 °C (Zers.).

4'-Benzyloxy-3-hydroxystilben-2-carbonsäuremethylester (16):

In die Lösung von NaOMe [bereitet durch Auflösen von Na (23.2 g, 1.01 mol) in wasserfreiem MeOH (800 mL) unter N_2 -Atmosphäre] trägt man **14** (190 g, 337 mmol) unter Rühren ein und beläßt 30 min bei 20 °C. Dann setzt man *p*-Benzyloxybenzaldehyd¹⁵ (**15**; 64.2 g, 303 mmol) zu und erhitzt 6 h unter Rückfluß. Danach wird das Solvens i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit Wasser (ca. 500 mL) versetzt, mit 2 N HCl angesäuert und mit CHCl_3 mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), das Solvens wird i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand (gelbliches Öl) wird durch Chromatographie [SiO_2 (1000 g), Eluens: CHCl_3] gereinigt. Aus dem Eluat erhält man **16** nach Abziehen des Solvens i. Vak.; Ausbeute: 105 g (96 %); Fp 90–95 °C (Zers.) (*E/Z*-Isomeren-Gemisch¹⁶).

Lunularsäuremethylester (17):

(a) *Durch katalytische Hydrierung von 16:* Eine Lösung von **16** (104 g, 0.29 mol) in EtOAc (500 mL) wird mit Pd auf Aktivkohle (5 %, 10.0 g) versetzt und bei 20 °C mit einem H_2 -Überdruck von ca. 4 bar hydriert. Nach 2 h ist die H_2 -Aufnahme beendet, man filtriert vom Katalysator

ab und entfernt das Solvens i. Vak. Das zurückbleibende farblose Öl kristallisiert beim Anreiben mit Petrolether (35–60 °C); Ausbeute: 77.3 g (98 %); Fp 107–108 °C (Benzol).

(b) *Durch Veresterung der Lunularsäure (2)*¹⁷: Eine Lösung von **2** (4.86 g, 18.8 mmol) und Orthoameisensäure-trimethylester (50 mL) wird 6 h unter Abdestillieren von ca. 20 mL Orthoester/EtOH-Gemisch erhitzt. Danach zieht man das Solvens i. Vak. ab und reinigt den Rückstand durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens: Ether). Das (zunächst ölig anfallende) Produkt kristallisiert aus Toluol (–30 °C); Ausbeute: 2.60 g (51 %); Fp 107–108 °C (Benzol).

4'-Benzyloxy-3-methoxystilben-2-carbonsäureethylester (21):

Eine Lösung von NaOMe [bereitet aus Na (6.90 g, 300 mmol) und wasserfreiem MeOH (300 mL) unter N_2 -Atmosphäre], **9** (53.3 g, 100 mmol) und **15** (21.2 g, 100 mmol) wird 6 h unter Rückfluß erhitzt und analog zur Darstellung von **16** aufgearbeitet; Ausbeute: 30.6 g (79 %); Fp 95–98 °C (*E/Z*-Isomeren-Gemisch, vgl. Tabelle).

4'-Hydroxy-3-methoxybibenzyl-2-carbonsäureethylester 22:

Eine Lösung von **21** (18.8 g, 50.0 mmol) in MeOH (150 mL) wird mit Pd auf Aktivkohle (5 %, 2.0 g) analog zur Darstellung von **17** 2 h hydriert und aufgearbeitet, die Reinigung erfolgt durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens: EtOAc). Das aus dem Eluat erhaltene gelbliche Öl kristallisiert nach einigem Stehen und kann aus Petrolether (35–60 °C)/Ether 1:1 umkristallisiert werden; Ausbeute: 18.5 g (95 %); Fp 82–83 °C.

3-Acetyloxy-4'-benzyloxystilben-2-carbonsäuremethylester (23):

Eine Lösung von **16** (12.0 g, 33.3 mmol) in Ac_2O (51 mL) und Pyridin (1.0 mL) wird 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man unter Rühren in Eiswasser (500 mL), extrahiert mehrfach mit CHCl_3 , wäscht die vereinigten organischen Phasen mit wäßriger NaHCO_3 -Lösung und trocknet (MgSO_4). Das Solvens wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens: CHCl_3) gereinigt. Aus dem Eluat erhält man **23**; Ausbeute: 12.1 g (90 %); farblose Kristalle; Fp 110–118 °C (*E/Z*-Isomeren-Gemisch, vgl. Tabelle).

3-Acetyloxy-4'-hydroxybibenzyl-2-carbonsäuremethylester (24):

Eine Lösung von **23** (12.0 g, 30.0 mmol) in EtOAc (150 mL) wird mit Pd auf Aktivkohle (5 %, 2.0 g) versetzt und bei 20 °C mit einem H_2 -Überdruck von ca. 4 bar hydriert. Nach 2 h ist die H_2 -Aufnahme beendet, man filtriert vom Katalysator ab, zieht das Solvens i. Vak. ab und reinigt den Rückstand durch Chromatographie (SiO_2 , Eluens: Ether). Aus dem Eluat erhält man das Produkt als farbloses Öl, das beim Anreiben mit Petrolether (35–60 °C) kristallisiert; Ausbeute: 11.7 g (97 %); Fp 80–82 °C.

3,4'-Dimethoxybibenzyl-2-carbonsäurechlorid (25):

Eine Lösung von **7** (5.00 g, 18.5 mmol) wird in SOCl_2 (80 mL) 30 min unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das überschüssige SOCl_2 i. Vak. abdestilliert, der Rückstand (gelbes Öl) durch Anreiben mit Petrolether (35–60 °C) zur Kristallisation gebracht und aus Petrolether (35–60 °C) umkristallisiert; Ausbeute: 5.53 g (98 %); farblose Nadeln; Fp 66–67 °C.

3,4'-Dimethoxybibenzyl-2-carbonsäureamid (26a):

Zu einer Lösung von **25** (5.00 g, 16.5 mmol) in wasserfreiem THF (100 mL) wird unter Rühren ein langsamer Strom von wasserfreiem Ammoniak während 30 min eingeleitet. Danach wird das Solvens i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Wasser (100 mL) versetzt. Man extrahiert mehrfach mit CH_2Cl_2 , trocknet die vereinigten organischen Phasen (MgSO_4) und zieht das Solvens i. Vak. ab. Der Rückstand wird mit Ether (100 mL) ausgekocht, abgesaugt und getrocknet; Ausbeute 3.83 g (82 %), farblose Kristalle; Fp 122–123 °C.

3,4'-Dimethoxybibenzyl-2-carbonsäurediethylamid (26b):

Eine Lösung von **25** (5.00 g, 16.5 mmol) und wasserfreiem Et_2NH (15.6 g, 214 mmol) in wasserfreiem THF (100 mL) wird 6 h unter Rückfluß erhitzt. Danach werden das Solvens und der Amin-Überschuß i. Vak. abgezogen, der Rückstand wird mit Wasser (100 mL) versetzt und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und das Solvens wird i. Vak. abgezogen. Das zurückbleibende gelbe Öl wird durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Eluens: Ether) gereinigt; man erhält **26b** als DC-einheitliches gelbes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann; Ausbeute: 4.45 g (83 %).

3,4'-Dimethoxybibenzyl-2-carbonsäuremorpholid (26c):

Eine Lösung von **25** (5.00 g, 16.5 mmol) und wasserfreies Morpholin (18.7 g, 214 mmol) in wasserfreiem THF (100 mL) wird 6 h unter

Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie voranstehend (Darstellung von **26b**) auf und erhält **26c** als DC-einheitliches gelbliches Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann; Ausbeute: 5.33 g (91 %).

Lunularsäureamid (27a):

Zur Lösung von **26a** (1.00 g, 3.50 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (50 mL) tropft man unter Rühren bei -78°C die Lösung von BBr_3 (2.56 g, 10.5 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (10 mL), man beläßt 3 h bei -75°C und 12 h bei 20°C . Danach gießt man auf Wasser (100 mL), extrahiert die wäßrige Phase mehrfach mit Ether, trocknet die vereinigten organischen Phasen (MgSO_4) und zieht das Solvens i. Vak. ab; Ausbeute: 0.72 g (80 %); Fp $208-209^\circ\text{C}$ (Zers.) (Toluol).

Lunularsäurediethylamid (27b):

Zu der auf -75°C gekühlten Lösung von **26b** (2.00 g, 6.14 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (100 mL) tropft man eine 1 M Lösung von BBr_3 in wasserfreiem CH_2Cl_2 (18.0 mL, 18.0 mmol). Man rührt 3 h bei -75°C und anschließend 12 h bei 20°C . Danach wird die Reaktionslösung auf Wasser gegossen, wobei sich das Produkt als farbloser Niederschlag zwischen den Phasen abscheidet; es wird abgesaugt und getrocknet; Ausbeute: 1.48 g (83 %); Fp $196-197^\circ\text{C}$.

Lunularsäuremorpholid (27c):

Die auf -75°C gekühlte Lösung von **26c** (2.00 g, 5.63 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (100 mL) wird mit einer 1 M Lösung von BBr_3 in wasserfreiem CH_2Cl_2 (16.8 mL, 16.8 mmol) wie voranstehend umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute: 1.38 g (75 %); farblose Kristalle; Fp $237-240^\circ\text{C}$ (Zers.).

Received: 8 February 1988

- (1) Becker, H., Wurzel, G. *Pharm. Unserer Zeit* **1987**, 16, 152.
- (2) Zinsmeister, H.D., Mues, R. *GIT Fachz. Lab.* **1987**, 31, 499.
- (3) Huneck, S. in: *Chemistry and Biochemistry of Bryophytes*. New Manual of Bryology, Vol. 1, Schuster, R.M. (ed.), Hattori Bot. Lab., Nichinan, Miyazaki, 1983, S. 1.
- (4) Asakawa, Y. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1982**, 42, 1.
- (5) Huneck, S., Schreiber, K. *Phytochemistry* **1977**, 16, 1013.

- (6) Arai, Y., Kamikawa, T., Kubota, T., Masuda, J., Yamamoto, R. *Phytochemistry* **1973**, 12, 2279.
- (7) Hashimoto, T., Tori, M., Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1988**, 27, 109.
- (8) Hauser, F.M., Pogany, S.A. *Synthesis* **1980**, 814; die dort zur Reinigung vorgesehene Wasserdampf-Destillation wurde (ohne Ausbeuteverminderung) durch eine Destillation unter vermindertem Druck ersetzt; Kp $58-59^\circ\text{C}/0.4$ mbar, Fp $42-43^\circ\text{C}$.
- (9) Vgl. dazu Carpenter, T.A., Evans, G.E., Leeper, F.J., Staunton, J., Wilkinson, M.R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 1043.
- (10) Die Stilben-*o*-carbonester **11**, **16** können durch Verseifung zu den entsprechenden Carbonsäuren und säureinduzierte Cyclisierung in Derivate des Hydrangenols (**3**) übergeführt werden, darüber wird a.a.O. berichtet.
- (11) Mit NaOEt in EtOH entsteht der entsprechende Ethylester, Fp $84-85^\circ\text{C}$ zu 87 % (Tiefensee, K., unveröffentlichte Versuche).
- (12) Comins, D.L., Brown, J.D. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3566.
- (13) Beak, P., Snieckus, V. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 306.
- (14) Das Vorliegen eines *E/Z*-Gemisches wird belegt durch DC (zwei Komponenten mit sehr ähnlichen R_f -Werten von 0.90 und 0.95 (SiO_2 , CHCl_3)). $^1\text{H-NMR}$ (Signalverdopplungen der OCH_3 - und OCH_2CH_3 -Protonen) und dadurch, daß nach der Hydrierung (siehe nachfolgender Versuch) ein einziges Produkt **6** resultiert: zur Stereochemie der Wittig-Reaktion siehe: Bestmann, H.J. *Pure Appl. Chem* **1980**, 52, 771.
- (15) Einsatz des entsprechenden Bromids (Feng, S.-T., Chio, K.-Y. *Hua Hsüeh Hsüeh Pao* **1959**, 25, 277; *C. A.* **1960**, 54, 17306) liefert **6** ebenfalls zu 74 %.
- (16) Dargestellt nach Wörner, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 139 in der Modifikation von Tietze, L.-F., Eicher, T. *Reaktionen und Synthesen im Organisch-Chemischen Praktikum*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1981, S. 361; Ausb. 85 %, Fp $72-73^\circ\text{C}$ (EtOH).
- (17) Das Vorliegen eines *E/Z*-Gemisches wird belegt durch DC (zwei Komponenten mit sehr ähnlichen R_f -Werten von 0.90 und 0.95 (SiO_2 , CHCl_3)). $^1\text{H-NMR}$ (Signalverdopplungen der OH -, OCH_2Ph - und COCH_3 -Protonen) und dadurch, daß nach der Hydrierung (siehe nachfolgender Versuch) ein einziges Produkt **17** resultiert.
- (18) In Analogie zu Eicher, T., Roth, H.J. *Synthese, Gewinnung und Charakterisierung von Arzneistoffen*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986, S. 106.