

Hans Achenbach und Wolfgang Karl

Inhaltsstoffe des Rauschpfeffers, III¹⁾

Untersuchung der Säuren des Rauschpfeffers (*Piper methysticum* Forst.)

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 8. Dezember 1970)

Aus der Wurzel des Rauschpfeffers wurden 16 Säuren isoliert und ihre Struktur ermittelt. Neben einigen aromatischen Säuren, die bisher in höheren Pflanzen noch nicht nachgewiesen worden waren, konnte 4-Oxo-n-nonansäure erstmals in der Natur aufgefunden werden. Die leicht flüchtigen Säuren sind verantwortlich für den charakteristischen Geruch von Rauschpfefferextrakten.

Constituents of *Piper methysticum* Forst., III¹⁾

Investigation of the Acids from *Piper methysticum* Forst.

From kawa root 16 acids were isolated and their structures elucidated. As well as some aromatic acids not yet known from higher plants, 4-oxononanoic acid was found in nature for the first time. The volatile acids are responsible for the typical odour of kawa extracts.

Winzheimer weist in seinen Arbeiten auf die „wasserunlöslichen Säuren“ hin, die im Rauschpfeffer (= Kawa-Kawa) enthalten sind²⁾. Ohne einen Zusammenhang mit diesen Säuren zu erkennen, erwähnt der Autor den „angenehmen aromatischen“ Geruch von Rauschpfefferextrakten. Daß dieser Geruch recht komplexer Natur sein muß, lassen spätere Mitteilungen vermuten, in denen von „Pfefferölen“ berichtet wird, die in verschiedenen Fraktionen der Säulenchromatographie von Rauschpfefferextrakten auftreten und die Kristallisation der Kawa-Lactone stören³⁾.

Im Laufe unserer Arbeiten am Rauschpfeffer¹⁾ wurden wir auf den sauren Charakter der wesentlichen Geruchskomponenten aufmerksam. Diese Beobachtung veranlaßte uns zu einer systematischen Untersuchung der freien Säuren in der Kawa-Droge.

Isolierung und Trennung

Aus dem Äther- bzw. Methanolextrakt des Kawa-Rhizoms*) wurden die Säuren mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgetrennt und nach entsprechender Aufarbeitung mit Diazomethan verestert.

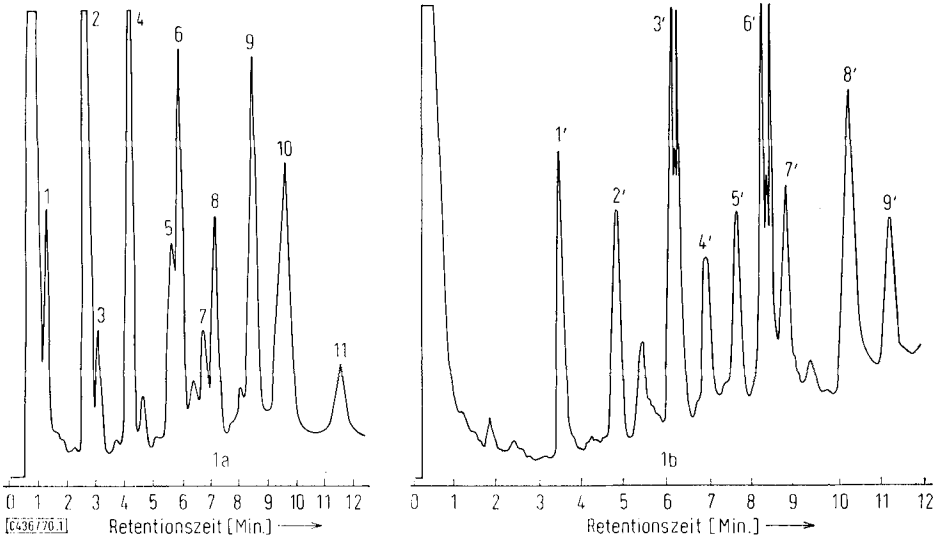
*) Rhiz. Kawa-Kawa, Erg. B. 6, Fa. Caesar u. Loretz, 4010 Hilden.

1) Als I. Mitteil. soll gelten: H. Achenbach und W. Karl, Chem. Ber. **103**, 2535 (1970); als II. Mitteil.: H. Achenbach und G. Wittmann, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 3259.

2) E. Winzheimer, Arch. Pharmaz. **246**, 338 (1908).

3) R. Hänsel und H.-U. Beiersdorff, Arzneimittel-Forsch. **9**, 581 (1959).

Das Estergemisch wurde gaschromatographisch aufgetrennt: Während wir an Di-äthylenglykoladipat⁴⁾ infolge der geringen thermischen Belastbarkeit nur mäßige Resultate erzielten, erwies sich Apiezon L als geeignete stationäre Phase (Abbild. 1a, b).



Abbild. 1. Gaschromatogramme der mit Diazomethan behandelten freien Säuren aus dem Ätherextrakt (1a) und aus dem Methanolextrakt (1b)

Strukturermittlung

Die reinen Komponenten des Estergemisches wurden massenspektrometrisch untersucht. In Tab. 1 sind die Ergebnisse und die für die Strukturzuordnung wesentlichen Informationen aus den Massenspektren (MS) zusammengefaßt.

Tab. 1. Charakteristische Ionen in den Massenspektren der GC-Fractionen; Ergebnisse der Strukturanalyse (die Hauptkomponenten sind kursiv gesetzt)

GC-Fraktion Nr.	Masse des Molekül-Ions	Massen der 3 intensivsten Ionen im Massenspektrum	Methylester von
1	130	<i>m/e</i> 74 (100%), 43 (53%), 87 (24%)	<i>n</i> -Capronsäure
1'	186	<i>m/e</i> 98 (100%), 130 (92%), 43 (84%)	4-Oxo- <i>n</i> -nonansäure
2	136	M - 31 (100%), M - 59 (51%), M ⁺ (39%)	<i>Benzoessäure</i>
5	166	M - 31 (100%), M ⁺ (46%), M - 59 (10%)	Anissäure
7	180	M - 31 (100%), M ⁺ (52%), M - 59 (19%)	3,4-Methylenedioxy-benzoessäure
4'	196	M ⁺ (100%), M - 31 (77%), M - 59 (8%)	3,4-Dimethoxy-benzoessäure
3	150	M - 59 (100%), M ⁺ (34%), <i>m/e</i> 65 (6%)	Phenyllessigsäure
2'	180	M - 59 (100%), M ⁺ (31%), <i>m/e</i> 78 (9%)	<i>p</i> -Methoxy-phenyllessigsäure
4	164	M - 60 (100%), M - 73 (58%), M ⁺ (41%)	<i>Hydrozimsäure</i>
8 = 3'	194	M - 73 (100%), M ⁺ (32%), M - 60 (16%)	<i>p</i> -Methoxy-hydrozimsäure
9 = 5'	208	M - 73 (100%), M ⁺ (46%), M - 60 (24%)	3,4-Methylenedioxy-hydrozimsäure
6'	224	M - 73 (100%), M ⁺ (47%), M - 60 (40%)	3,4-Dimethoxy-hydrozimsäure
6	162	M - 31 (100%), M ⁺ (65%), M - 59 (43%)	<i>Zimsäure</i>
10 = 7'	192	M - 31 (100%), M ⁺ (92%), M - 59 (26%)	<i>p</i> -Methoxy-zimsäure
11 = 8'	206	M ⁺ (100%), M - 31 (77%), <i>m/e</i> 145 (16%)	3,4-Methylenedioxy-zimsäure
9'	222	M ⁺ (100%), M - 31 (38%), <i>m/e</i> 207 (13%)	3,4-Dimethoxy-zimsäure

⁴⁾ K. O. Vollmer und H. Grisebach, Z. Naturforsch. **21b**, 435 (1966).

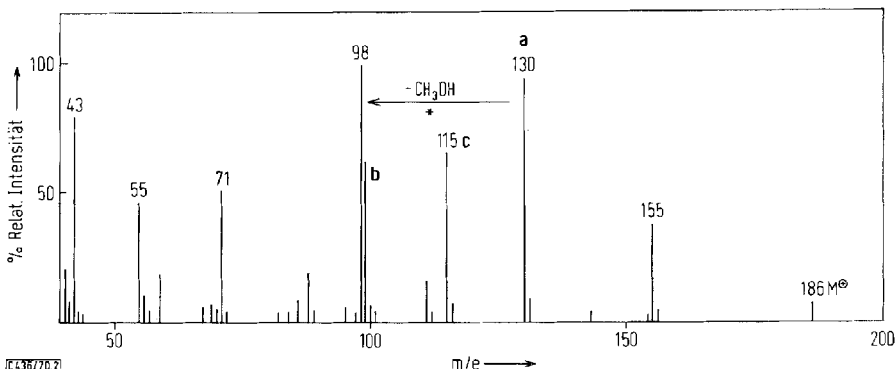
Das MS-Fragmentierungsverhalten gestattet eine Einteilung der methylierten Säuren in 5 Strukturgruppen.

Gruppe 1: Methylester aliphatischer Säuren

Die GC-Fractionen 1 und 1' zeichnen sich durch sehr schwache Molekül-Ionen aus; in den Spektren treten intensive Fragmente bei m/e 43 ($C_3H_7^+$) auf.

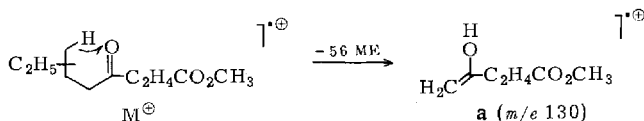
Molgewicht und Fragmentierung von GC-Fraktion 1 zeigen den Methylester einer C_6 -Fettsäure an. Auch in Details stimmt das Massenspektrum mit den für Capronsäure-methylester publizierten Daten überein⁵⁾.

Demgegenüber fordert das Massenspektrum der GC-Fraktion 1' (Abbild. 2) die Anwesenheit einer weiteren funktionellen Gruppe. Analytisch bedeutsam ist hier

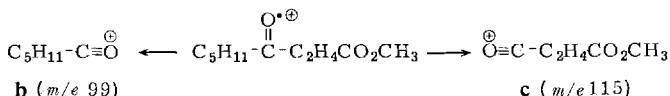


Abbild. 2. Massenspektrum der GC-Fraktion 1'

insbesondere das Fragment **a** bei m/e 130. Seine Bildung aus dem Molekül-Ion läßt sich durch McLafferty-Umlagerung an einem Keton formulieren, wobei unter Wasserstoffübertragung 56 ME (= C_4H_8) abgespalten werden.



In Übereinstimmung mit einem Ketofettsäure-methylester ist auch die Eliminierung von 32 ME (=Methanol) aus Fragment **a** (m/e 130 \rightarrow m/e 98 + 32 ME)⁶⁾. Dieser Fragmentierungsschritt kann mit einem metastabilen Signal belegt werden, das bei m/e 73,9 beobachtet wird. Die 4-Stellung der Ketofunktion findet ihre Bestätigung in den Fragmenten **b** und **c**, die durch α -Spaltung entstehen.



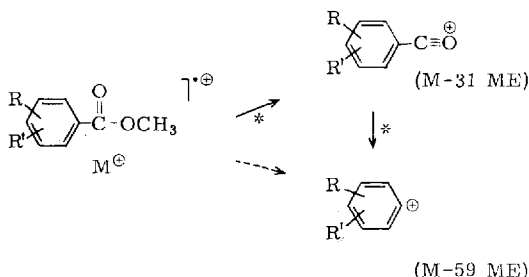
Der Vergleich (GC, MS) von Capronsäure-methylester und 4-Oxo-n-nonansäure-methylester mit den GC-Fractionen 1 und 1' bestätigte die Strukturen.

5) W. Sonneveld, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **84**, 45 (1965).

6) R. Ryhage und E. Stenhagen, Ark. Kemi **15**, 545 (1960).

Gruppe 2: Methylester von (substituierten) Benzoesäuren

Die Massenspektren der GC-Fractionen 2, 5, 7 und 4' zeichnen sich aus durch den sehr bevorzugten Verlust von 31 ME (= OCH₃) aus dem Molekül-Ion, das in mittlerer bis starker Intensität auftritt. Daneben ist auch die Abspaltung von 59 ME (= CO₂CH₃) begünstigt. Wie entsprechende metastabile Signale zeigen, können die (M - 59)-Ionen über eine sekundäre CO-Eliminierung aus den (M - 31)-Ionen entstehen. Dieses Fragmentierungsverhalten kennzeichnet (substituierte) Benzoesäuremethylester⁷⁻⁹.



Aus dem Molgewicht und den Massenzahlen der erwähnten Schlüsselbruchstücke läßt sich die Art der Kernsubstitution ermitteln. Da *ortho*-Effekte in den Spektren nicht beobachtet werden, müssen die Substituenten 3-, 4- und ggf. 5-ständig sein.

Es ergeben sich für die isolierten Ester dieser Gruppe folgende Strukturen, wobei die endgültige Festlegung der Positionen der Substituenten und der Konstitutionsbeweis durch Vergleich mit authentischem Material erfolgte:

GC-Fraktion 2: Benzoesäure-methylester

GC-Fraktion 5: Anissäure-methylester

GC-Fraktion 7: 3,4-Methylenedioxy-benzoesäure-methylester

GC-Fraktion 4': 3,4-Dimethoxy-benzoesäure-methylester

Gruppe 3: Methylester von (substituierten) Phenyllessigsäuren

Für die Massenspektren der GC-Fractionen 3 und 2' sind relativ schwache Molekül-Ionen typisch, die durch Abspaltung von 59 ME (= CO₂CH₃) in die Basispeaks übergehen. Die leichte Bildung dieser Fragmente und ihr Auftreten bei *m/e* 91 bzw. 121 lassen an Tropylium- bzw. Methoxy-tropylium-Struktur für die Basispeaks denken. Gestützt wird diese Überlegung durch das Fehlen weiterer signifikanter Fragmentierungsschritte in den Massenspektren.

Die naheliegenden Formeln des Phenyllessigsäure-methylesters (GC-Fraktion 3) und des *p*-Methoxy-phenyllessigsäure-methylesters (GC-Fraktion 2') stimmen mit den Literaturangaben überein¹⁰ und wurden durch Identitätsprüfung bestätigt.

⁷⁾ E. M. Emery, *Analytic. Chem.* **32**, 1495 (1960).

⁸⁾ F. W. McLafferty und R. S. Gohlke, *Analytic. Chem.* **31**, 2076 (1959).

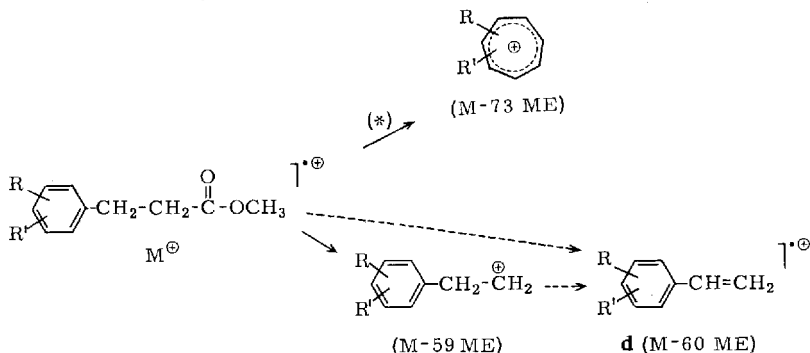
⁹⁾ J. A. McCloskey, R. A. J. M. Leemans und P. O. Prochaska, *Arch. Mass Spectral Data* **1**, 10 und 24 (1970).

¹⁰⁾ J. A. McCloskey, R. A. J. M. Leemans und P. O. Prochaska, *Arch. Mass Spectral Data* **1**, 44 (1970).

Gruppe 4: Methylester von (substituierten) Hydrozimtsäuren

In den Massenspektren der GC-Fractionen 4, 8, 9 und 6' sind die Molekül-Ionen von vergleichbar schwacher Intensität wie bei den Phenyllessigsäure-methylestern. Kennzeichnend für die Spektren dieser Gruppe ist der Verlust von 73 ME (= CH₂-CO₂CH₃) und 60 ME (= CO₂CH₃,H) aus den Molekül-Ionen.

Dieses Fragmentierungsverhalten läßt sich auf der Basis (kernsubstituierter) Hydrozimtsäure-methylester erklären^{11,12}.



Vom Standpunkt der Massenspektrometrie verdienen die Fragmente bei $M - 60$ ME besonderes Interesse: Die Struktur des Styrol-Kations **d**, die für diese Ionen diskutiert wird^{11,11a}), liegt vermutlich nur teilweise vor; denn im Massenspektrum von kernmarkiertem Hydrozimtsäure-methylester-d₅ erscheint neben dem Fragment $M - 60$ auch ein Ion bei $M - 61$ ME*).

Im übrigen sind die ($M - 60$)-Ionen in allen Spektren von schwächeren ($M - 59$)-Peaks begleitet. Inwieweit die Bildung der ($M - 60$)-Ionen durch sekundäre Abspaltung eines H-Radikals über die ($M - 59$)-Peaks erfolgt oder direkt aus den Molekül-Ionen unter H-Transfer und Eliminierung von Methylformiat, läßt sich anhand der Spektren nicht entscheiden, da keine entsprechenden metastabilen Signale beobachtet wurden.

Aus den Massenzahlen der charakteristischen Fragmente konnte die Art der Kernsubstitution in den einzelnen GC-Fractionen ermittelt werden. Die Positionen der Substituenten wurden auch hier durch Vergleich mit authentischen Estern festgelegt.

GC-Fraktion 4:	Hydrozimtsäure-methylester
GC-Fraktion 8 = 3':	<i>p</i> -Methoxy-hydrozimtsäure-methylester
GC-Fraktion 9 = 5':	3,4-Methylenedioxy-hydrozimtsäure-methylester
GC-Fraktion 6':	3,4-Dimethoxy-hydrozimtsäure-methylester

Gruppe 5: Methylester von (substituierten) Zimtsäuren

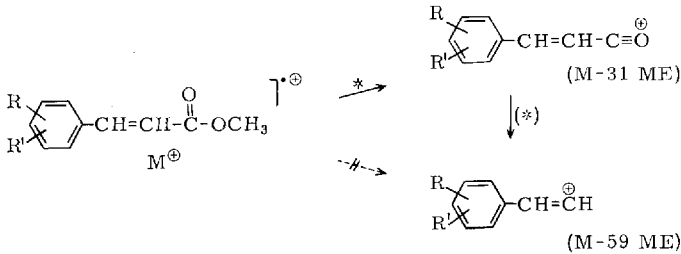
Die Ester dieser Gruppe zeichnen sich durch besonders starke Molekül-Ionen aus. Das Fragmentierungsverhalten erinnert an den MS-Zerfall von Benzoesäure-methyl-

*) Hierüber wird an anderer Stelle berichtet.

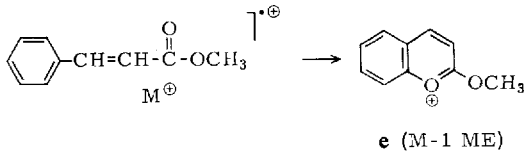
¹¹⁾ J. L. Occolowitz, Austral. J. Chem. **20**, 2387 (1967); — ^{11a)} J. A. Ballantine und R. F. Curtis, Organic Mass Spectrometry **3**, 1215 (1970).

¹²⁾ J. A. McCloskey, R. A. J. M. Leemans und P. O. Prochaska, Arch. Mass Spectral Data **1**, 96 (1970).

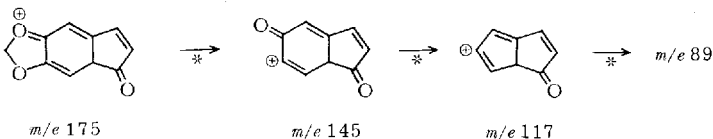
estern (Gruppe 2): Verlust von OCH_3 ist der bevorzugte Spaltungsprozeß; daneben erscheinen auch ausgeprägte Ionen bei $M - 59$ ME ($M - \text{CO}_2\text{CH}_3$). Die genannten Fragmente sind gegenüber den entsprechenden Ionen der Benzoesäure-methylester um 26 ME ($-\text{CH}=\text{CH}-$) nach höheren Massen verschoben. Diese Befunde sind in Übereinstimmung mit dem massenspektrometrischen Zerfall von (kernsubstituierten) Zimtsäure-methylestern^{7,13}. Dabei ist ein direkter Zerfall des Molekül-Ions zum Styryl-Fragment ($M - 59$) unwahrscheinlich¹⁴.



Zu diesem Bild paßt die Beobachtung, daß die Molekül-Ionen (mit Ausnahme der GC-Fraktion 9') von ($M - 1$)-Peaks begleitet sind. Nach den Untersuchungen von *Ronayne et al.*¹⁵ handelt es sich um die Eliminierung eines Wasserstoffs aus dem Benzolring, wobei das cyclisch-konjugierte Oxonium-Ion **e** entsteht.



Im Massenspektrum der GC-Fraktion 11 findet man für das Ion $M - 31$ einen sekundären Zerfallsweg, der über die Abspaltung von Formaldehyd (zu m/e 145) und anschließende doppelte CO -Eliminierung zu m/e 89 führt und durch metastabile Signale belegt werden kann. Diese Übergänge sind für Verbindungen mit 3,4-methylenedioxy-substituierten Cinnamoyl-Gruppen typisch und wurden von *Loder et al.*¹⁶ folgendermaßen formuliert:



Eine analoge Fragmentierungssequenz tritt auch im MS des 3,4-Methylenedioxy-benzoesäure-methylesters (GC-Fraktion 7) auf: m/e 149 \rightarrow m/e 121 \rightarrow m/e 91 \rightarrow m/e 63.

¹³ J. A. McCloskey, R. A. J. M. Leemans und P. O. Prochaska, Arch. Mass Spectral Data **1**, 80 und 86 (1970).

¹⁴ E. F. H. Brittain, J. P. Kelly und M. L. Mead, Organic Mass Spectrometry **2**, 325 (1969).

¹⁵ J. Ronayne, D. H. Williams und J. H. Bowie, J. Amer. chem. Soc. **88**, 4980 (1966).

¹⁶ J. W. Loder, A. Moorhouse und G. B. Russel, Austral. J. Chem. **22**, 1531 (1969).

Für die Ester dieser Gruppe ergeben sich damit aufgrund der Massenspektren folgende Strukturen, die durch Identitätsprüfung mit authentischem Material bestätigt werden konnten:

GC-Fraktion 6:	Zimtsäure-methylester
GC-Fraktion 10 = 7':	<i>p</i> -Methoxy-zimtsäure-methylester
GC-Fraktion 11 = 8':	3,4-Methylendioxy-zimtsäure-methylester
GC-Fraktion 9':	3,4-Dimethoxy-zimtsäure-methylester

Ergebnisse

Durch unsere Untersuchungen wurden die in Tab. 1 (rechte Spalte) aufgeführten Säuren im Rauschpfeffer nachgewiesen. Wie die gaschromatographische Identität mit den synthetisierten Vergleichssubstanzen zeigt, sind alle isolierten Zimtsäuren *trans*-konfiguriert.

Da wir die Veresterung der Säuren mit Diazomethan durchgeführt hatten, war zunächst nicht auszuschließen, daß im ursprünglichen Pflanzenextrakt (teilweise) Verbindungen mit phenolischen Hydroxylgruppen vorlagen, die im Zuge der Diazomethanbehandlung veräthert worden sind.

Zur Klärung dieser Frage wurde das Säuregemisch mit deuteriertem Diazomethan¹⁷⁾ umgesetzt und von den gaschromatographisch abgetrennten Komponenten erneut Massenspektren aufgenommen: Die beobachtete Aufspaltung und Verschiebung der Molekül-Ionen entsprach bei allen Estern dem Umsatz mit nur einem Mol Diazomethan; die Ionen $M - 31$ waren in allen Fällen deuteriumfrei. Eine Verätherung mit Diazomethan hatte also nicht stattgefunden.

Es sei darauf hingewiesen, daß sich diese Untersuchungen beschränken auf die Säuren aus dem Ätherextrakt bzw. aus säulenchromatographischen Fraktionen des Methanolextraktes. Insbesondere sind langkettige Fettsäuren nicht einbezogen, da sie unter den angewandten Bedingungen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus organischer Phase nicht abgetrennt werden.

Neben einer Schnittdroge aus der angegebenen Quelle, die kurz vor der Extraktion gepulvert wurde, haben wir die gleiche Aufarbeitung auch an einer Pulverdroge anderer Provenienz*) vorgenommen: Auch aus dieser isolierten wir die gleichen Säuren, allerdings in etwas anderen Mengenverhältnissen.

Diskussion der Ergebnisse

Das Vorkommen von Capronsäure neben den flüchtigen aromatischen Säuren erklärt den eigenartigen Geruch und Geschmack von Kawa-Extrakten, über den in der Literatur berichtet wird^{2,3)}. Auffallend an Tab. 1 ist der überwiegende Anteil aromatischer Säuren: nur 2 Vertretern aus der aliphatischen Reihe stehen 14 aromatische Säuren gegenüber.

Die dominierende Rolle der aromatischen Säuren wird noch deutlicher, wenn man die Mengenverhältnisse — aufgrund der Peakflächen in den Gaschromatogrammen — berücksichtigt: Weniger als 5% der extrahierten Säuren entfallen auf den aliphatischen Anteil.

*) Fa. H. Pressl, 4983 Kirchlegern.

¹⁷⁾ K. J. van der Merwe und P. S. Steyn, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 3923.

Capronsäure ist in höheren Pflanzen relativ weit verbreitet¹⁸⁾. Sie wird meistens als Ester mit einfachen Alkoholen oder Glycerin angetroffen.

Besondere Beachtung verdient das Vorkommen von 4-Oxo-n-nonansäure. Diese γ -Ketosäure wurde bisher in der Natur noch nicht nachgewiesen.

Unter den aus Rauschpfeffer isolierten aromatischen Säuren sind Benzoesäure und Zimtsäure als ubiquitäre Pflanzenstoffe anzusehen¹⁸⁻²¹⁾. Auch die substituierten Benzoesäuren — *p*-Methoxy-benzoesäure (Anissäure), 3,4-Methylendioxy-benzoesäure (Piperonylsäure) und 3,4-Dimethoxy-benzoesäure (Veratrumsäure) — wurden relativ häufig aus höheren Pflanzen isoliert¹⁸⁾. Das gleiche gilt für *p*-Methoxy-zimtsäure und 3,4-Dimethoxy-zimtsäure^{18, 22)}. Die genannten Verbindungen findet man hauptsächlich in Form der freien Säuren, gelegentlich auch als Ester.

3,4-Methylendioxy-zimtsäure wurde bisher nur in einer einzigen Pflanze — *Piper tuberculatum* — nachgewiesen²³⁾. Die Tatsache, daß das Vorkommen dieser Säure durch unsere Untersuchungen jetzt auch in einer anderen Piper-Art gesichert ist, eröffnet interessante chemotaxonomische Aspekte.

Phenyllessigsäure und Phenyllessigsäureester sind als Inhaltsstoffe ätherischer Öle bekannt^{18, 24-27)}. Die Literaturangaben über alkoxylierte Phenyllessigsäuren beschränken sich dabei auf die 3,4-dimethoxylierte Säure, deren Amid kürzlich aus *Catharanthus lanceus* isoliert wurde²⁸⁾.

Nur selten werden Hydrozimtsäuren in höheren Pflanzen angetroffen. Man fand die freie Säure in *Cistus ladaniferus*²⁹⁾. Außerdem wird über das Vorkommen von Hydrozimtsäure und *p*-Methoxy-hydrozimtsäure im alkalischen Hydrolysat von Aloe-Geruchsstoffen berichtet³⁰⁾.

3,4-Methylendioxy-hydrozimtsäure, 3,4-Dimethoxy-hydrozimtsäure und *p*-Methoxy-phenyllessigsäure wurden u. E. als Pflanzeninhaltsstoffe noch nicht beschrieben.

Die Isolierung der aromatischen Säuren verdient Interesse unter biogenetischen Gesichtspunkten: Für die Biosynthese der Kawa-Pyrone, die als Hauptinhaltsstoffe des Rauschpfeffers bekannt sind, wird die Bildung aus einer Phenylpropan-Vorstufe durch Kondensation mit zwei Acetat-Einheiten diskutiert^{31, 32)}. Wir sind der Ansicht, daß die isolierten Säuren via Zimtsäure aus der gleichen Phenylpropan-Vorstufe entstehen können. Eine Bildung durch oxydativen Abbau der Kawa-Pyrone erscheint

¹⁸⁾ W. Karrer, Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe, Birkhäuser-Verlag, Basel 1958.

¹⁹⁾ F. Zamojska, Bull. Acad. polon. Sci, Ser. Sci. chim. **17**, 281 (1969), C. A. **71**, 120486 (1969).

²⁰⁾ M. Pailer und E. Haschke-Hofmeister, Planta med. [Stuttgart] **17**, 139 (1969).

²¹⁾ P. Banquis und A. Mirimanoff, Pharmac. Acta Helvetiae **45**, 122 (1970).

²²⁾ E. P. Swan, Tappi **51**, 301 (1968), C. A. **69**, 88076 (1968).

²³⁾ N. W. Simmonds und R. Stevens, Nature [London] **178**, 752 (1956).

²⁴⁾ S. Tsutomu, N. Kūchi und H. Yoshio, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. **83**, 745 (1962), C. A. **58**, 8845 (1963).

²⁵⁾ R. O. Hellyer, E. V. Lassak und H. G. McKern, Austral. J. Chem. **19**, 1765 (1966).

²⁶⁾ R. Bernasconi und J. Gebistorf, Pharmac. Acta Helvetiae **43**, 677 (1968).

²⁷⁾ E. V. Lassak und I. A. Southwell, Phytochemistry **8**, 667 (1969).

²⁸⁾ A. B. Segelman, N. R. Farnsworth, H. H. S. Fong und D. J. Abraham, Lloydia **33**, 25 (1970).

²⁹⁾ J. D. Cocker, T. G. Halsall und A. Bowers, J. chem. Soc. [London] **1956**, 4259.

³⁰⁾ N. Itikawa und H. Yo, J. chem. Soc. Japan **60**, 1247 (1939), C. A. **36**, 6313 (1942).

³¹⁾ R. Hänsel, Dtsch. Apotheker-Ztg. **104**, 459 (1964).

³²⁾ A. J. Birch, in L. Zechmeister, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe [Wien] **14**, 186 (1957).

uns demgegenüber wenig wahrscheinlich, da 3,4-dimethoxylierte Pyrone im Gegensatz zu den entsprechend substituierten Säuren in der Pflanze in relativ nur sehr geringer Konzentration vorkommen³³⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die *Massenspektren* wurden aufgenommen mit einem CH₄-Massenspektrometer der Firma Varian-MAT. Ionenquelle: TO4; Ionisierungsenergie: 70 eV; Einlaßsystem: direkt (Ofeneinsatz) für schwerflüchtige Substanzen bzw. Gaseinlaß (MOL) für leichtflüchtige. Die Temperatur der Proben wurde so gewählt, daß der Dampfdruck zur Messung der Spektren gerade ausreichte (ca. 50 bis 100°).

Die elementare Zusammensetzung von Ionen wurde ermittelt durch ‚Peak-matching‘ mit einem hochauflösenden Massenspektrometer vom Typ SM1-B der Firma Varian-MAT bei einer Auflösung $M/\Delta M = 12000$.

Die ¹H-NMR-Spektren erhielten wir mit einem Varian-Kernresonanzspektrometer A-60A; Lösungsmittel: Deuteriochloroform; innerer Standard: Tetramethylsilan.

Für die *Gaschromatographie* stand ein Gaschromatograph der Baureihe 5750 (Firma Hewlett & Packard) zur Verfügung; Detektor: Wärmeleitfähigkeitsdetektor.

Aufarbeitung des Pflanzenmaterials

Ätherextrakt: 2,7 kg *Rhizoma Kawa-Kawa*, Erg. B. 6, wurden mit 9000 ccm Äther am Soxhlet extrahiert. Der Ätherauszug wurde auf 700 ccm eingengt, wobei sich 42 g kristallin abschieden, hauptsächlich aus Yangonin und Methysticin bestehend. Die ätherische Mutterlauge schüttelten wir mehrmals mit 5proz. *Natriumhydrogencarbonat*-Lösung aus. Die vereinigten wäßrigen Auszüge wurden mit $n/10$ HCl auf pH 3–4 eingestellt und anschließend die *organischen Säuren* in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Ausb. ca. 250 mg Säuren.

Methanolextrakt: Die Fraktionen A 45 bis A 71¹⁾ schüttelten wir mehrmals mit 5proz. *Natriumhydrogencarbonat*-Lösung aus. Nach Vereinigung wurden diese wäßrigen Auszüge wie oben aufgearbeitet. Ausb. ca. 200 mg Säuren.

Veresterung der Säuren

Mit Diazomethan: Der Ätherlösung der Säuren wurde äther. *Diazomethan*-Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung zugesetzt. Nach Stehenlassen über Nacht (+5°) wurde am Rotationsverdampfer bei +10° sehr vorsichtig auf ein kleines Volumen eingengt.

Mit deuteriertem Diazomethan: Herstellung der *Deuteriodiazomethan*-Lösung nach I. c. 17). Veresterung der Säuren wie oben.

Gaschromatographische Trennung der Estergemische: Wir benutzten 2-m-Säulen (Stahl, 1/4'') mit 15% Apiezon L auf Chromosorb W 80/100; Trägergas He; Durchflußgeschwindigkeit 45 ccm/Min.; Temperaturprogrammierung: 175–280° mit 15°/Min. Pro Einzelinjektion wurden aufgegeben 10 µl des *Estergemisches* in Äther (ca. 10proz. Lösung). Die GC-Fractionen wurden am Ausgang des Gerätes in geeigneten Kühlfallen mit flüssigem Stickstoff ausgefroren. 5–10 Injektionen reichten aus, um von allen Fraktionen Massenspektren aufzunehmen.

Synthese der Vergleichssubstanzen: Soweit kommerziell erhältlich, wurden die Säuren (Fa. Fluka) mit *Diazomethan*-Lösung zu den *Methylestern* umgesetzt.

³³⁾ R. Hänsel und L. Klaproth, Arch. Pharmaz. 299, 503 (1966).

3.4-Methylendioxy-zimtsäure-methylester: Durch Kondensation von 15.0 g *Piperonal* mit 12.5 g *Malonsäure* nach l. c.³⁴⁾. Aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 245°. Ausb. 10.3 g (54%).

Behandeln mit *Diazomethan*-Lösung ergab den *Ester*.

3.4-Methylendioxy-hydrozimtsäure-methylester: 96 mg *3.4-Methylendioxy-zimtsäure-methylester* wurden in 2 ccm Tetrahydrofuran und 15 ccm Methanol mit 20 mg *PtO₂/Kohle* hydriert (25°/760 Torr). *H₂*-Verbrauch: Gef. 10.7 ccm, ber. 11.1 ccm.

Aus Methanol/Wasser (1 : 1) kristallisierten farblose Nadeln vom Schmp. 80°. Ausb. 80 mg (83%), Umsetzung zum *Ester* erfolgte mit *Diazomethan*.

3.4-Methylendioxy-benzoessäure-methylester: 6.0 g *Piperonal* oxydierten wir mit *KMnO₄* nach l. c.³⁵⁾. Es wurde wie üblich aufgearbeitet; aus Äthanol (95%) farblose Nadeln vom Schmp. 227—229°. Ausb. 4.8 g (73%).

***p*-Methoxy-zimtsäure-methylester:** Analog *3.4-Methylendioxy-zimtsäure* erhält man aus 13.6 g *Anisaldehyd* mit 12.5 g *Malonsäure* ein Produkt, das aus Äthanol/Wasser in farblosen Nadeln kristallisiert; Schmp. 174°. Ausb. 9.0 g (51%).

Veresterung mit *Diazomethan*-Lösung.

***p*-Methoxy-hydrozimtsäure-methylester:** Analog *3.4-Methylendioxy-hydrozimtsäure* wurden 89 mg *p-Methoxy-zimtsäure* an *PtO₂/Kohle* in Methanol zu *p-Methoxy-hydrozimtsäure* hydriert. *H₂*-Verbrauch: Gef. 11.05 ccm, ber. 11.15 ccm.

Aus Methanol/Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 104°. Ausb. 73 mg (81%).

Veresterung mit *Diazomethan*-Lösung.

4-Oxo-*n*-nonansäure-methylester: 119 g *Bernsteinsäure-monomethylester* wurden mit *Thionylchlorid* nach l. c.³⁶⁾ zu *β-Methoxycarbonyl-propionylchlorid* umgesetzt; Sdp.₁₃ 85.5—87°. Ausb. 115 g (85%).

6.07 g *Mg*-Späne werden zunächst mit nur 5 ccm einer Lösung von 38 g *Pentylbromid* in 90 ccm absol. Äther versetzt. Man erwärmt bis zum Anspringen der Reaktion und tropft dann innerhalb von 2 Stdn. die restliche Lösung zu. Schließlich wird 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Zur eiskalten Lösung gibt man 24.5 g wasserfreies *Cadmiumchlorid*; anschließend wird 10 Min. bei Raumtemp. gerührt, dann 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man entfernt den Äther i. Vak. und nimmt den viskosen Rückstand in 90 ccm Benzol auf. Davon destilliert man zur Entfernung restlichen Äthers 25 ccm ab. Nach Zugabe weiterer 90 ccm Benzol wird kurz unter Rückfluß erhitzt und dann — ohne Heizung — die Lösung von 30.0 g *β-Methoxycarbonyl-propionylchlorid* in 40 ccm Benzol zugetropft. Nach Kochen unter Rückfluß (90 Min.) wird gekühlt und auf eine Mischung aus 150 g Eis mit 50 ccm 20proz. *Schwefelsäure* geschüttet. Man trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit je 25 ccm Benzol. Die organische Phase wird gemeinsam mit den Benzolextrakten neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand über eine Drehbandkolonne (100 cm wirksame Länge; ca. 40 theoret. Böden) rektifiziert; Sdp.₁₂ 127—127.5°, Ausb. 20.5 g (55%).

NMR: τ 6.37 (3H, s, O—CH₃), 7.1—7.7 (6H, m, —CH₂—CO—), 8.2—8.9 (6H, m), (3H, t, —CH₂—CH₃).

C₁₀H₁₈O₃ (186.25) Ber. C 64.49 H 9.74 Gef. C 64.49 H 9.46

³⁴⁾ Organikum S. 422, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1964.

³⁵⁾ R. L. Shriner und E. C. Kleiderer, in *A. H. Blatt*, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, S. 538, John Wiley and Sons, New York 1943.

³⁶⁾ J. Cason, in Organic Syntheses, Coll. Vol. III, S. 169, John Wiley and Sons, New York 1955. [436/70]