

Hans Achenbach, Wolfgang Karl und Walter Regel

Inhaltsstoffe des Rauschpfeffers, V¹⁾

11-Hydroxy-12-methoxy-dihydrokawain und 11.12-Dimethoxy-dihydrokawain, zwei neue Kawa-Lactone aus Rauschpfeffer (*Piper methysticum* Forst.)

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 21. Januar 1972)

Die chromatographische Untersuchung des methanolischen Extraktes der Kawa-Wurzel führte zur Isolierung der neuen Kawa-Lactone 1 und 2.

Constituents of *Piper methysticum* Forst., V¹⁾

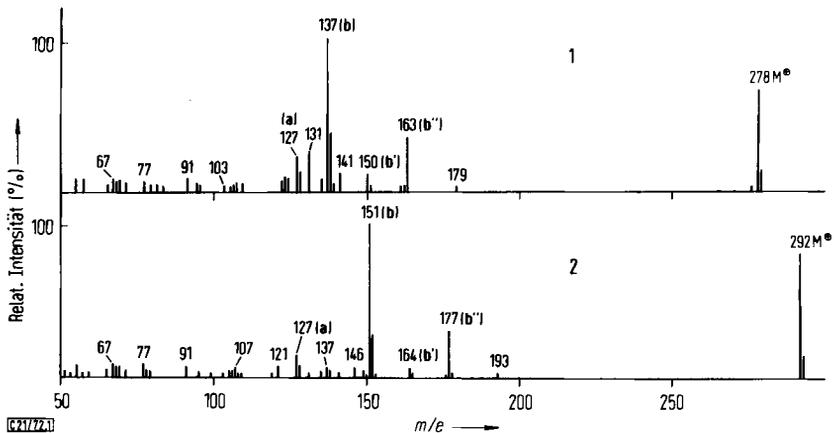
11-Hydroxy-12-methoxydihydrokawain und 11.12-Dimethoxydihydrokawain, two new Kawa-Lactones from *Piper methysticum* Forst.

Chromatographic separation of the methanolic extract from kawa-roots yielded two new lactones, which were shown to have the structures 1 and 2.

Im Zuge der chromatographischen Trennung des methanolischen Extraktes aus Kawa-Rhizom²⁾ isolierten wir die Substanzen 1 und 2:

1: C₁₅H₁₈O₅; Schmp. 165–167°; [α]_D²⁰ + 35°.

2: C₁₆H₂₀O₅; Schmp. 124–125°; [α]_D²⁰ + 32°.



1) IV. Mittel.: H. Achenbach, W. Karl und S. Smith, Chem. Ber. 104, 2688 (1971).

2) H. Achenbach und W. Karl, Chem. Ber. 103, 2535 (1970).

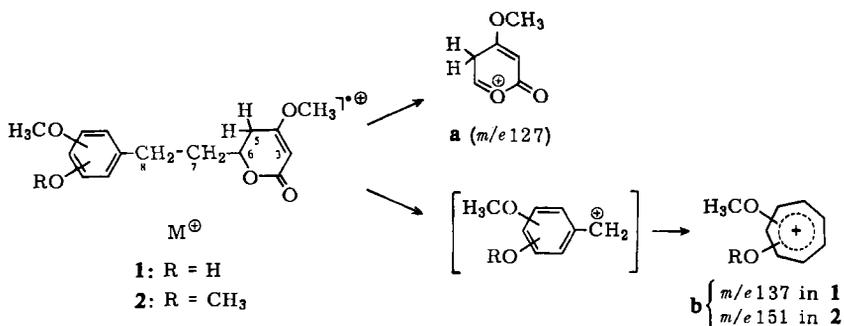
Die Massenspektren von **1** und **2** (Abbild.) zeigen ein Fragmentierungsverhalten, wie es für Kawa-Lactone vom Dihydrokawain-Typ charakteristisch ist³⁾.

Aus dem Auftreten des Schlüsselfragmentes **a** für den Lactonring bei *m/e* 127 kann abgeleitet werden, daß sowohl in **1** als auch in **2** der für die meisten Kawa-Lactone übliche 4-Methoxy-5.6-dihydro- α -pyron-Ring vorliegt. (Im Massenspektrum des Dihydrokawainols-(5) ist das entsprechende Fragment nach *m/e* 143 verschoben⁴⁾).

Demgegenüber erscheinen die Schlüsselfragmente **b**, **b'** und **b''**, die auf Grund der Aryl-äthyl-Gruppierung entstehen, 46 bzw. 60 Masseneinheiten höher als im Massenspektrum des Dihydrokawains, was auf Substitution des Benzolringes hindeutet.

Aufnahme der Massenspektren nach Deuterium-Austausch zeigt, daß nur **1** ein aktives Wasserstoffatom besitzt, das in den Fragmenten **b**, **b'** und **b''** noch vorhanden ist.

Damit kommt man zum Strukturvorschlag eines am Benzolring hydroxy-methoxy-substituierten Dihydrokawains für **1**, während sich für **2** eine Dimethoxy-Substitution ergibt.



Hiermit in Übereinstimmung sind die Protonenresonanz-Spektren: Man erkennt bei δ 2.75 die Signale der beiden Protonen am C-8 als Triplet ($J = 6.5$ Hz) mit überlagerter Feinstruktur. Die Protonen der beiden anderen Methylengruppen (C-5 und C-7) erscheinen als Multipletts zwischen δ 1.85 und 2.55. Ein breites Multiplett bei δ 4.30 ist dem Proton am C-6 zuzuordnen, während die Methoxygruppe des Pyronringes bei δ 3.70 und das olefinische Proton am C-3 mit nur schwacher allylischer Kopplung ($J < 1$ Hz) bei δ 5.13 erscheinen.

Ferner tritt bei δ 3.85 ein Singulett auf, dessen Integral in **1** drei Protonen (1 OCH₃) und in **2** sechs Protonen (2 OCH₃) anzeigt. Daneben erscheint nur im Spektrum von **1** ein verbreitertes Singulett (δ 5.60, 1 OH), das durch Deuterium-Austausch zum Verschwinden gebracht werden kann.

Im Bereich der aromatischen Protonen (δ 6.7–6.9) findet man in beiden Spektren ein Multiplett, dessen Integral drei Protonen entspricht. Die Kompliziertheit dieses Signals verhindert eine Interpretation der Kopplungsverhältnisse. Eine Aussage über die Anordnung der Substituenten am Benzolring ist daher aufgrund der Protonenresonanz-Spektren nicht möglich.

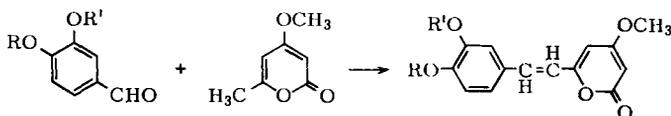
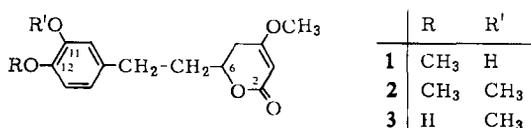
³⁾ M. Pailer, G. Schaden und R. Hänsel, Mh. Chem. **96**, 1842 (1965).

⁴⁾ H. Achenbach und G. Wittmann, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 3259.

Daß die Positionen der Substituenten am Benzolring in **1** und **2** gleich sein müssen, konnte durch Methylierung von **1** gezeigt werden: Nach Behandlung von **1** mit Diazomethan erhält man einen Methyläther, der in allen untersuchten Eigenschaften (MS, UV, GC) mit **2** identisch ist.

Um die Stellung der Substituenten abzuklären, wurden **1** und die isomere Verbindung **3** synthetisiert.

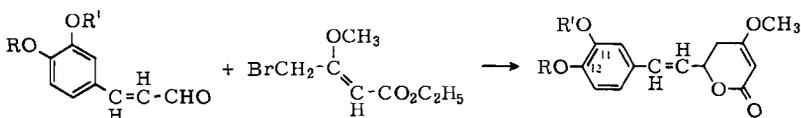
Wir versuchten zunächst die selektive Hydrierung⁵⁾ der bereits beschriebenen Verbindungen **6a** und **b**, die durch Kondensation von Methyltriacetsäure-lacton (**5**) mit *O*-Methoxymethyl-vanillin (**4a**) bzw. *O*-Methoxymethyl-isovanillin (**4b**) zugänglich sind^{6,7)}. Dabei fielen sowohl aus **6a** und **b** wie auch aus den freien Phenolen **6c** und **d** schwer trennbare Gemische von Substanzen verschiedenen Hydrierungsgrades an.



	R	R'
4a	CH ₃ OCH ₂	CH ₃
b	CH ₃	CH ₃ OCH ₂

5

	R	R'
6a	CH ₃ OCH ₂	CH ₃
b	CH ₃	CH ₃ OCH ₂
c	H	CH ₃
d	CH ₃	H



	R	R'
7a	CH ₃ OCH ₂	CH ₃
b	CH ₃	CH ₃ OCH ₂

8

	R	R'
9a	CH ₃ OCH ₂	CH ₃
b	CH ₃	CH ₃ OCH ₂

Glatt verlief demgegenüber die Synthese über die Verbindungen **9a** und **b**, die wir durch Reformatzky-Reaktion der Zimtaldehyde **7a** bzw. **b** mit 4-Brom-3-methoxycrotonsäure-äthylester (**8**) erhielten^{8,9)}.

⁵⁾ F. Werny und R. Hänsel, *Naturwissenschaften* **50**, 355 (1963).

⁶⁾ R. Hänsel, H. Sauer und H. Rimpler, *Arch. Pharmaz.* **299**, 507 (1966).

⁷⁾ J. D. Bu'Lock und H. G. Smith, *J. chem. Soc. [London]* **1960**, 502.

⁸⁾ D. Kostermans, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **70**, 79 (1951).

⁹⁾ M. W. Klohs, F. Keller und R. E. Williams, *J. org. Chemistry* **24**, 1829 (1959).

Bei saurer Hydrolyse zur Entfernung der Schutzgruppen aus **9a** bzw. **b** und anschließender katalytischer Hydrierung entstehen die Verbindungen **3** (Schmp. 90 bis 92°) und **1** (Schmp. 152–156°).

Daß keines der beiden Syntheseprodukte den Schmelzpunkt des Naturstoffes hat, überrascht nicht. Denn es ist bekannt, daß Kawa-Lactone in der Racematform Mischkristalle bilden¹⁰⁾.

Für die Strukturidentität des aus Rauschpfeffer isolierten neuen Kawa-Lactons mit **1** war der gaschromatographische Vergleich besonders wichtig, da die Syntheseprodukte **1** und **3** sehr ähnliche Massen- und Kernresonanzspektren haben, gaschromatographisch aber gut unterscheidbar sind¹¹⁾.

Die absolute Konfiguration von natürlichem **1** und **2** läßt sich aus den Circular-dichrogrammen ableiten¹¹⁾: Man beobachtet bei 247 nm für die R-Bande des konjugierten En-lactons einen positiven Cotton-Effekt [$\Delta\epsilon$: +13.13 (in **1**); +8.58 (in **2**)], während die K-Bande bei 217 nm einen negativen Wert zeigt [$\Delta\epsilon$: -3.72 (in **1**); -6.06 (in **2**)]^{*)}. Daraus ergibt sich unter der berechtigten Voraussetzung, daß die Phenyläthyl-Seitenkette am C-6 quasi-äquatorial angeordnet ist, für dieses Asymmetriezentrum in **1** und **2** die gleiche absolute Konfiguration (hier 6*S*), wie sie in den bereits bekannten Rauschpfeffer-Inhaltsstoffen vom Dihydrokawain-Typ festgestellt wurde^{4, 12)}.

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

Beschreibung der Versuche

Die Massenspektren wurden mit einem CH 4-Massenspektrometer der Firma Varian-MAT aufgenommen. Ionenquelle: TO 4; Ionisierungsenergie: 70 eV; Einlaßsystem: direkt (Ofeneinsatz). Die Temperatur der Proben wurde so gewählt, daß der Dampfdruck zur Messung der Spektren gerade ausreichte (ca. 100 bis 150°). Die elementare Zusammensetzung von Ionen wurde durch „Peak-matching“ mit einem hochauflösenden Massenspektrometer vom Typ SM 1-B der Firma Varian-MAT bei einer Auflösung $M/\Delta M = 12000$ ermittelt.

Die ¹H-NMR-Spektren erhielten wir mit einem Varian-Kernresonanzspektrometer HA-100 (für **1**) bzw. A-60 A (für **2**); Lösungsmittel: Deuteriochloroform; innerer Standard: Tetramethylsilan.

Die Registrierung der IR-Spektren erfolgte an KBr-Preßlingen mit einem Spektralphotometer IR 10 der Firma Beckman. UV-Spektren wurden in 96proz. Äthanol mit einem Spektralphotometer DMR 21 der Firma Carl Zeiss aufgenommen.

Zur Dünnschichtchromatographie verwendeten wir Platten, beschichtet mit Kieselgel H (Fa. Merck), Schichtdicke 0.25 mm. Die Platten wurden vor der Aktivierung mit Methanol gewaschen. Sichtbarmachung der Substanzen erfolgte mit Joddampf.

*) Unser Dank gilt Herrn Prof. Dr. G. Snatzke, Universität Bonn, für die freundliche Durchführung der CD-Messungen.

10) M. Kuhnert-Brandstätter und L. Langhammer, Arch. Pharmaz. **301**, 351 (1968).

11) G. Snatzke, Angew. Chem. **80**, 15 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. **7**, 14 (1968).

12) G. Snatzke und R. Hänsel, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 1797.

Für die Gaschromatographie stand ein Gaschromatograph der Baureihe 5750 (Fa. Hewlett & Packard) zur Verfügung; Detektor: WLD. Eingesetzt wurden 2-m-Säulen aus Glas (ca. 3.5 mm Innendurchmesser), gefüllt mit Silikongummi SE 30 2proz. auf Chromosorb W 60/80 AW/DMCS unter Verwendung minimaler Mengen silanisierter Glaswolle zur Fixierung der Säulenfüllung. Die Trennungen wurden wie in l. c.¹⁾ durchgeführt.

Schmelzpunkte wurden bestimmt mit einem Schmelzpunktmikroskop (Fa. Reichert); sie sind nicht korrigiert.

Aufarbeitung des Pflanzenmaterials: 2.25 kg *Rhizoma Kawa-Kawa*, Erg. B. 6, wurden pulverisiert und im Soxhlet mit Äther erschöpfend extrahiert. Die extrahierte Droge wurde anschließend wiederholt in 4 l Methanol suspendiert, und die vereinigten Methanolauszüge wurden aufgetrennt wie in l. c.²⁾.

Isolierung von 1: Die vereinigten Fraktionen B 90–B 102 hinterließen beim Einengen 250 mg Rückstand, der in wenig Chloroform aufgenommen und dünnschichtchromatographisch getrennt wurde. Zur Entwicklung diente Benzol/Essigsäure-äthylester/Methanol (60 : 35 : 2 v/v/v). Aus der Zone R_F 0.25–0.30 extrahierten wir ca. 40 mg Rohmaterial, das noch mit wenig **2** verunreinigt war. Reinigung erfolgte durch erneute Dünnschichtchromatographie mit Chloroform/Methanol (95 : 5 v/v). Die Zone R_F 0.5–0.6 wurde extrahiert, der Auszug eingeeengt und der Rückstand (ca. 20 mg) aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 165–167°, $[\alpha]_D^{20}$: +35° ($c = 0.2$ in CHCl_3).

MS: 278.1144 (M^+ : $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$).

IR: ν_{CO} 1685/cm.

UV: λ_{max} 229 und 279 nm; nach Zugabe von KOH: λ_{max} 293 nm.

Abgesehen von der optischen Aktivität und dem Schmp. war **1** in allen geprüften Eigenschaften (MS, IR, NMR, GC) mit dem synthetisierten Material (s. u.) identisch.

Isolierung von 2: Die vereinigten Fraktionen B 80–B 89 hinterließen beim Einengen 390 mg Rückstand, der auf Dünnschichtplatten mit Benzol/Essigsäure-äthylester/Methanol (60 : 35 : 2 v/v/v) getrennt wurde. Die Zone R_F 0.31–0.35 enthielt ca. 50 mg **2**, das aus Äther in farblosen Nadeln vom Schmp. 124–125° anfiel. $[\alpha]_D^{20}$: +32° ($c = 0.32$ in CHCl_3).

MS: 292.1318 (M^+ : $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$).

IR: ν_{CO} 1685/cm.

UV: λ_{max} 229 und 275 nm; nach Zugabe von KOH: keine Veränderung.

2 war in allen geprüften Eigenschaften (MS, DC, GC) mit dem Produkt identisch, das durch Umsetzung von **1** mit ätherischer Diazomethanlösung erhalten wurde.

3-Methoxy-4-methoxymethoxy-zimtaldehyd (7a) und 4-Methoxy-3-methoxymethoxy-zimtaldehyd (7b) wurden durch Aldol-Kondensation aus den entsprechenden Benzaldehyden nach l. c.¹³⁾ erhalten.

11-Methoxy-12-methoxymethoxy-kawain (9a): Zu 0.35 g (5.5 mMol) *Zn-Pulver* wurde eine Lösung von 1.1 g (5 mMol) **7a** und 1.3 g (6 mMol) *4-Brom-3-methoxy-crotonsäure-äthylester (8)* (hergestellt nach l. c.⁸⁾) in 15 ccm absol. Tetrahydrofuran gegeben und anschließend 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der abgekühlte rotbraune Reaktionsansatz wurde in 40 ccm einer gesätt. wäbr. Ammoniumchlorid-Lösung eingetragen und dann mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten, mit Wasser gewaschenen und getrockneten Chloroformextrakte engten wir i. Vak. ein. Da der ölige Rückstand (2.6 g) nicht zur Kristallisation

¹³⁾ H. Pauly und K. Wäscher, Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 603 (1923).

gebracht werden konnte, wurde an 50 g Kieselgel (<100 mesh, Fa. Mallinckrodt) chromatographiert. Durch Elution mit Chloroform erhielten wir 50 Fraktionen von jeweils 8 ccm. Die vereinigten Fraktionen 15 bis 23 wurden eingeengt. Aus dem Rückstand kristallisierten mit wenig Äther schwach gelbe Kristalle vom Schmp. 90–92.5°, Ausb. 580 mg (38%).

$C_{17}H_{20}O_6$ (320.3) Ber. C 63.74 H 6.29 Gef. C 63.60 H 6.10

MS: M^+ Gef. 320.1263 Ber. (für $C_{17}H_{20}O_6$) 320.1259.

12-Methoxy-11-methoxymethoxy-kawain (9b): Wie vorstehend wurden 1.1 g (5 mMol) **7b** mit 1.3 g (6 mMol) *4-Brom-3-methoxy-crotonsäure-äthylester (8)* umgesetzt. Das Produkt kristallisierte nach Chromatographie an Kieselgel aus Äther in Kristallen vom Schmp. 105–107°, Ausb. 450 mg (28%).

$C_{17}H_{20}O_6$ (320.3) Ber. C 63.74 H 6.29 Gef. C 62.93 H 6.53

MS: M^+ Gef. 320.1256 Ber. (für $C_{17}H_{20}O_6$) 320.1259.

12-Hydroxy-11-methoxy-kawain: 160 mg (0.5 mMol) **9a** wurden in 5 ccm Methanol unter Eiskühlung langsam mit 5 ccm konz. *Salzsäure* versetzt. Nach 10 Min. verdünnten wir die rotbraune Lösung mit Wasser und extrahierten mehrmals mit Chloroform. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden zunächst mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen, schließlich getrocknet und eingeengt. Der rotbraune Rückstand fiel nach zweimaliger Kristallisation aus Methanol/Äther unter Verwendung von Aktivkohle in farblosen Kristallen vom Schmp. 139–147° an. Ausb. 47 mg (33%).

MS: M^+ Gef. 276.0997 Ber. (für $C_{15}H_{16}O_5$) 276.0997.

11-Hydroxy-12-methoxy-kawain erhielten wir in gleicher Weise aus 160 mg (0.5 mMol) **9b** als schwach gelbe Kristalle mit Schmp. 150–153°, Ausb. 55 mg (40%).

MS: M^+ Gef. 276.0990 Ber. (für $C_{15}H_{16}O_5$) 276.0997.

12-Hydroxy-11-methoxy-7,8-dihydro-kawain (3): 47 mg *12-Hydroxy-11-methoxy-kawain* wurden in 2 ccm Methanol mit 10 mg *Palladium/Kohle (5%)* bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert (30 Min.). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde eingeengt und zweimal aus Äther/Methanol umkristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 90–92°, Ausb. 30 mg (64%).

$C_{15}H_{18}O_5$ (278.3) Ber. C 64.74 H 6.52 Gef. C 64.54 H 6.39

MS: M^+ Gef. 278.1153 Ber. (für $C_{15}H_{18}O_5$) 278.1154.

(±)-*11-Hydroxy-12-methoxy-7,8-dihydro-kawain (synthetisches 1)*: Wie vorstehend wurden 55 mg *11-Hydroxy-12-methoxy-kawain* hydriert. Aus Äther/Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 152–156°, Ausb. 33 mg (60%).

$C_{15}H_{18}O_5$ (278.3) Ber. C 64.74 H 6.52 Gef. C 64.27 H 6.26

MS: M^+ Gef. 278.1156 Ber. (für $C_{15}H_{18}O_5$) 278.1154.