

## Ein neues Kawapyron aus *Piper sanctum*

Rudolf Hänsel\*, Carola Beer und Jutta Schulz

Institut für Pharmakognosie und Phytochemie der Freien Universität Berlin,  
D-1000 Berlin 33 (Dahlem), Königin-Luise-Str. 2–4

Eingegangen am 30. Mai 1973

Aus dem Wurzelholz von *Piper sanctum* wurde erstmalig ein Lacton vom Typus des Yanganins mit einer zweiten Methoxygruppe im Pyronteil des Moleküls isoliert. Die Konstitution **5b** [4,5-Dimethoxy-6-(3,4-methylenedioxytyryl)-2-pyron] wurde auf spektroskopischem Wege ermittelt und durch Synthese sowohl des Naturstoffes **5b** selbst als auch seines Tetrahydroderivates [5,6-*cis*-Dihydro-4,5-dimethoxy-6-(3,4-methylenedioxyphenäthyl)-2-pyron (*cis*-4)] bestätigt.

### Structure and Synthesis of 5-Methoxy-5,6-dehydromethysticin, a Minor Component of *Piper sanctum*

The woody roots of the Mexican shrub *Piper sanctum* contain small amounts of a novel Kawa-type lactone with an extra oxygen function in the acetogenine part of the molecule. Its structure was established mainly by a study of the spectral data of the isolated substance itself as well as of those of its tetrahydroderivative *cis*-4. 4,5-Dimethoxy-6-(3,4-methylenedioxytyryl)-2-pyrone (**5b**) was synthesized by hydroxylation [SeO<sub>2</sub>] of methysticin in position C-5, methylation [CH<sub>3</sub>J/AgO], and dehydrogenation [chloranil] and shown to be identical with the natural product.

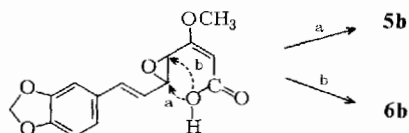
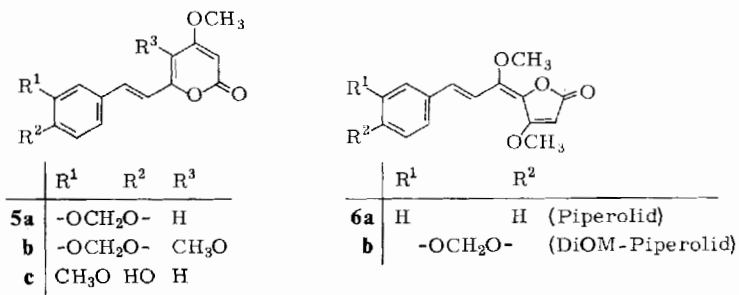
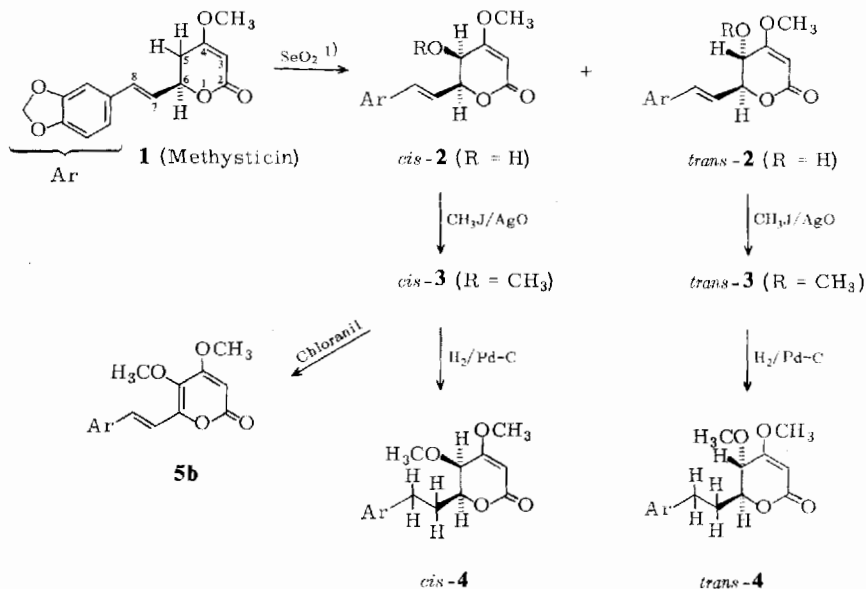
Wurzel und Sproßteile des in Mexico heimischen Strauches *Piper sanctum* (*Piperaceae*) enthalten Lactone, die als fünfgliedrige Analoge<sup>2,3</sup> der bekannten  $\alpha$ -Pyrone vom Kawain-Yanganin-Typ aufgefaßt werden können, mit ebenfalls kawapyron-ähnlichen pharmakologischen Wirkungen, wobei allerdings im Wirkungsprofil der Butenolide die antikonvulsive Komponente dominiert<sup>4</sup>. Begleitstoffe geringer Konzentration ( $\leq 10^{-3}\%$ ) sind natürlich vom Blickpunkt der Wirkstoff-Frage her gesehen ohne Bedeutung, von einigem Interesse hingegen für die Chemotaxonomie und die Stoffwechselphysiologie. Im folgenden wird über ein neues Pyron berichtet, das zwar in nur geringer Konzentration – und ausschließlich in der Wurzel – vorkommt, jedoch vom biogenetischen Standpunkt aus insofern ausgefallen ist, als im Acetogeninteil des Moleküls eine „Extra-Sauerstoff-Funktion“ als Methoxyl vorkommt.

<sup>1</sup>) R. Hänsel und J. Schulz, Chem. Ber. **106**, 570 (1973).

<sup>2</sup>) R. Hänsel und A. Pelter, Phytochemistry **10**, 1627 (1971).

<sup>3</sup>) A. Pelter und R. Hänsel, Z. Naturforsch. **27B**, 1186 (1972).

<sup>4</sup>) Sch. Khezerlu, Neuropharmakologische Untersuchung eines Cinnamyliden-butenolids aus *Piper sanctum*, Dissertation Univ. Freiburg 1972 (Leitung: R. Kretzschmar).



7

Die fragliche Substanz **5b**, gelbe Nadeln (aus Aceton) vom Schmp. 255–261°C, ist, verglichen mit den früher von uns isolierten Hauptlactonen **6a** und **b**, stärker hydrophil, fällt demnach bei der säulenchromatographischen Auftrennung (Kieselgel, Benzol/Aceton 9 : 1) in den langsamer wandernden Fraktionen an. Die Bruttoformel  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+$ ;  $m/e = 302$ ) zeigt sechs Sauerstoffatome an, die sich leicht einer

Methylenedioxygruppe [NMR in DMSO: 2 H (s)  $\tau$  4.06; IR (KBr): 920, 2780  $\text{cm}^{-1}$ ], zwei Methoxygruppen [NMR: 3 H (s)  $\tau$  6.35 und 3 H (s) 6.15] und einem  $\alpha$ -Pyronring (IR: 1700 und 1810  $\text{cm}^{-1}$ , siehe<sup>5)</sup>) zuordnen lassen. Das UV-Spektrum ist, abgesehen von einer um 9 nm bathochromen Verschiebung der langwelligen Bande, deckungsgleich mit dem Spektrum des früher synthetisierten 5,6-Dehydromethysticins<sup>6)</sup> (**5a**). Damit konnte es sich bei der neuen Substanz um ein 5,6-Dehydromethysticin mit einer zusätzlichen Methoxygruppe im Molekül handeln. Die Stellung der  $\text{OCH}_3$ -Gruppe ergibt sich aus dem Vergleich der NMR-Spektren von **5a** und **b**: Das bei **5a** vorhandene Dublett bei  $\tau = 4.42$  (gekoppelt mit  $J \sim 3$  Hz an ein d bei  $\tau = 3.75$ ) ist bei **5b** ersetzt durch ein Singulett bei  $\tau = 4.35$ , wobei nach<sup>7)</sup> das Signal bei tieferem Feld dem C-5-Proton, das bei höherem Feld dem C-3-Proton des Pyronringes zuzuordnen ist.

In Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen an 4-Methoxy-6-styryl-2-pyronen<sup>8)</sup> gelingt es, **5b** katalytisch (Pd-Kohle,  $\text{H}_2$ ) in ein Tetrahydroderivat zu überführen, wobei das erste Mol  $\text{H}_2$  rasch, das zweite langsamer aufgenommen wird<sup>\*</sup>). Theoretisch erwartet man die Bildung zweier bezüglich der Anordnung der Substituenten an C-5 und C-6 des Dihydropyronringes isomerer Tetrahydroprodukte. In Analogie zu der kürzlich publizierten Methode zur Hydroxylierung von 4-Methoxy-5,6-dihydropyronen mittels  $\text{SeO}_2$ <sup>1)</sup> wurden zu Vergleichszwecken die beiden Isomeren *cis*-**4** und *trans*-**4** synthetisiert. Durch Vergleich<sup>\*\*)</sup> (NMR-, IR-Spektren; DC) der synthetischen Substanzen mit dem natürlichen Tetrahydroprodukt zeigt es sich, daß weit aus bevorzugt das *cis*-Derivat entsteht, wenn auch geringe Mengen der *trans*-Verbindung (DC-geprüft) in den Mutterlaugen nachgewiesen werden können.

Die Strukturidentität des natürlichen *cis*-**4** mit dem synthetisierten 5,6-*cis*-Dihydro-4,5-dimethoxy-6-(3,4-methylenedioxyphenäthyl)-2-pyron ist für die Konstitution von **5b** beweisend. Wir haben darüber hinaus den Naturstoff **5b** selbst synthetisiert, und zwar aus *cis*-**3** durch Dehydrierung mittels Chloranil. Das aus *Piper sanctum* isolierte neue Kawa-Lacton zeigte in sämtlichen Eigenschaften (Schmp., Misch-Schmp., UV, NMR-, Massen-Spektren, DC-Cochromatographie) Übereinstimmung mit dem synthetischen 4,5-Dimethoxy-6-(3,4-methylenedioxy-styryl)-2-pyron (= 5-Methoxy-5,6-dehydromethysticin). Die Abb. zeigt die IR-Überlagerungsspektren von natürlichem und synthetischem **5b**.

<sup>\*</sup>) Achenbach und Mitarbb.<sup>9)</sup> bemerken, unsere Methode<sup>8)</sup> führe zu schwer trennbaren Gemischen von Substanzen unterschiedlichen Hydrierungsgrades. Demgegenüber erhalten wir stets quantitativ (DC-geprüft) das einheitliche, kristallisierbare Tetrahydroprodukt, wobei freilich Verluste bei der Aufarbeitung von Mikromengen unvermeidlich sind.

<sup>\*\*)</sup> Die Schmelzpunkte zeigen erwartungsgemäß geringe Differenzen (s. exp. Teil), da zur Darstellung der synthetischen Vergleichssubstanzen *cis*-**4** und *trans*-**4** von natürlichem Methysticin mit asymmetrischem C-6 ausgegangen wird.

<sup>5)</sup> I. Chmielewska, J. Cieslak, K. Gorcaynska, B. Kontnik und K. Pitakowska, *Tetrahedron* **4**, 36 (1958); D. Herbst, W. B. Mors, O. R. Gottlieb und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 2427 (1959); R. Hänsel und H. Rimpler, *Z. Anal. Chem.* **207**, 270 (1965).

<sup>6)</sup> R. Hänsel, L. Langhammer und H. Rimpler, *Arch. Pharmaz.* (Weinheim) **300**, 157 (1967).

<sup>7)</sup> P. Beak und H. Abelson, *J. Org. Chem.* **27**, 3715 (1962).

<sup>8)</sup> F. Werny und R. Hänsel, *Naturwissenschaften* **50**, 355 (1963).

<sup>9)</sup> H. Achenbach, W. Karl und W. Regel, *Chem. Ber.* **105**, 2182 (1972).

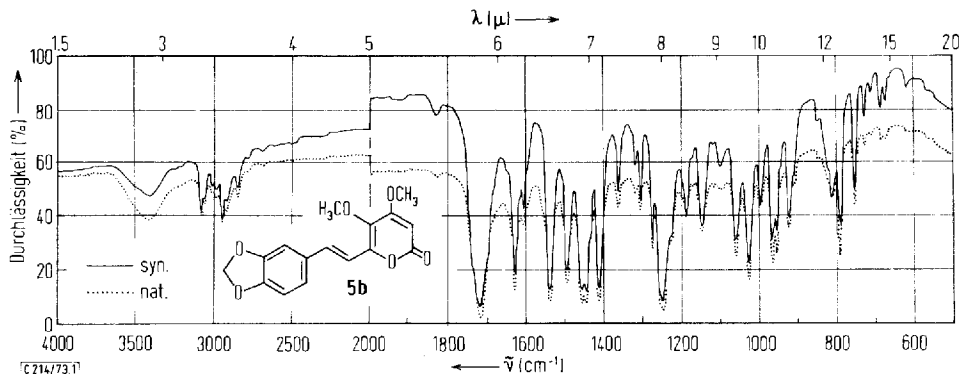


Abb. IR-Spektrum (KBr) von natürlichem und synthetischem 5-Methoxy-5,6-dehydromethysticin (**5b**)

Chloranil wurde bisher zur Dehydrierung von 5,6-Dihydro-2-pyron-Derivaten zu 2-Pyronen unseres Wissens nicht herangezogen. Es scheint auch nicht allgemein anwendbar, nach unseren Erfahrungen zumindest dann nicht, wenn der Styrylrest durch einen Phenäthylrest ersetzt wird<sup>10)</sup>.

Vergleicht man den Bau des neuen Pyrons **5b** mit dem des mengenmäßig in der Pflanze vorherrschenden Butenolids **6b**, so drängt sich die Spekulation einer unmittelbaren gemeinsamen Biogenese-Vorstufe, beispielsweise zu formulieren als Epoxid **7**, auf, wobei alternierende Öffnung des Epoxids nach Dehydrierung zu den beiden Lactontypen, dem Typ der Piperolide<sup>2)</sup> und dem der Kawa-Lactone, führt. Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, daß aus der gleichen Pflanze vor kurzem<sup>3)</sup> ein Epoxidpiperolid (7,8-Epoxy-**6a**) isoliert werden konnte.

Das vorliegende Manuskript wurde unter teilweiser Verwendung experimenteller Ergebnisse der in Vorbereitung befindlichen Dissertation C. Beer, Berlin 1974, erstellt.

## Experimenteller Teil

### Allgemeine Angaben

Hinsichtlich der Herkunft und Identitätsprüfung der Droge verweisen wir auf frühere Mitteilungen<sup>2,3)</sup>.

Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop; IR-Spektren: Leitz-Unicam-Spektralphotometer SP 200 G, KBr-Preßlingen (etwa 1.2 mg/150 mg); UV-Spektren: PMQ 2 der Fa. C. Zeiss mit „Uvasolen“ (Merck) als Lösungsmittel (4 mg/l); NMR-Spektren: Varian-Gerät Modell-S-60 und Varian-HA-100,  $\text{CDCl}_3$  oder DMSO als Lösungsmittel, TMS als innerer Standard, Angaben der chemischen Verschiebung (Schwerpunkte) als  $\tau$ -Werte. MS-Spektren: CH 7 Varian MAT, Bremen, bei 70 eV und variablen Temperaturen, die jeweils angegeben werden. Das hochauflösende MS wurde von dem Laboratorium A. Pelter Ph. D., University College of Swansea, aufgenommen. Die C,H-Analysen wurden im analytischen Laboratorium der Fa. Schering AG, Berlin, ausgeführt.

<sup>10)</sup> R. Hänsel und J. Schulz, bisher unveröffentlicht.

*Isolierung von 5-Methoxy-5,6-dehydromethysticin (natürliches 5b):* Das zerkleinerte Wurzelholz von *Piper sanctum* (Miq.) Schlecht wurde mit Methylenchlorid erschöpfend extrahiert. Nach Vertreiben des Lösungsmittels verblieben aus 1 kg Droge 26 g Rohextrakt, die mit etwa 50 ml Methanol aufgenommen wurden. Zum Auskristallisieren von **6a** und **b** wurde 10 Tage in den Kühlschrank gestellt. Das Kristallgemisch, etwa 30% des Rohextraktes, wurde durch Filtrieren abgetrennt, das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und mit Celite im Verhältnis 1:1 verrieben. 24 g dieser Verreibung wurden auf eine Säule ( $\varnothing$  4.5 cm) gebracht, die mit 400 g Kieselgel (Woelm, Korngröße 0.05–0.2 mm), aufgeschlemmt in Benzol/Aceton (9:1), beschickt war. Es wurde mit Benzol/Aceton (9:1) bei einer Tropfgeschwindigkeit von 100 Tropfen/min eluiert. Fraktionen wurden in Reagenzgläsern zu 12.5 ml Eluat gesammelt, DC-geprüft und entsprechend vereinigt (Tab. 1).

Tab. 1. Auftrennung des Eluats nach DC-Prüfung

Fraktion (F)	Eluat (ml)	Eindampf-Rückstand (g)	DC-Prüfung (siehe Text) $hR_F = R_F \times 100$
1	150	1.6	$hR_F$ 76, $hR_F$ 69; Fraktion nicht weiter untersucht
2	125	0.6	$hR_F$ 69, $hR_F$ 63, $hR_F$ 60; Fraktion nicht weiter untersucht
3	240	4.9	<b>6a</b> , <b>6b</b> , Epoxyypiperolid <sup>3)</sup> , Sitosterin
4	38	0.1	<b>6b</b> , 7,8-Dihydro- <b>5a</b> <sup>11)</sup>
5	125	1.1	<b>6b</b> , <b>5b</b> , 7,8-Dihydro- <b>5a</b> <sup>11)</sup>
6	175	0.5	<b>5b</b> , 7,8-Dihydro- <b>5a</b> <sup>11)</sup> , $hR_F$ 39 (Substanz nicht weiter untersucht)
7	300	0.4	$hR_F$ 39; Fraktion nicht weiter untersucht
8	250	0.7	$hR_F$ 37; Fraktion nicht weiter untersucht
9	312	0.4	<b>5c</b>
10	195	0.3	$hR_F$ 31; Fraktion nicht weiter untersucht

Die aus mehreren Ansätzen gesammelten Fraktionen  $F_5$  und  $F_6$  wurden vereinigt, vom Lösungsmittel befreit und mit Celite 1:1 verrieben (=  $F_{5,6}$ ). Zur Feintrennung wurden 6 g  $F_{5,6}$  auf eine Säule ( $\varnothing$  2.3 cm) gebracht, die mit 100 g Kieselgel, aufgeschlemmt in Benzol/Aceton (9:1), beschickt war und mit Benzol/Aceton (9:1) eluiert wurde. Die **5b** enthaltenden Fraktionen wurden i. Vak. eingeengt und mit 3–5 ml heißem Äthanol aufgenommen. Die bei  $-2^\circ\text{C}$  auskristallisierende Substanz wurde mehrmals aus heißem Aceton umkristallisiert. Pro Ansatz 9 mg gelbe feine Nadeln, Schmp.  $255-261^\circ\text{C}$  (Zers.; Aufheizgeschwindigkeit  $4^\circ\text{C}$  pro min; Präparat bei  $245^\circ\text{C}$  aufgelegt).

*Eigenschaften von natürlichem 5b:* Die leicht sublimierbare Substanz ist sehr schwer löslich in hydrophilen und lipophilen Lösungsmitteln, löslich in heißem DMSO und in heißem Pyridin. Bei Tüpfelung mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (konz.) färbt sich die Substanz gelbbraun.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6$  Mol.-Masse Ber. 302.0790 Gef. 302.0793

IR (KBr): s. Abb. — NMR (DMSO, 60 MHz):  $\tau = 6.35$  (s, 5-OCH<sub>3</sub>), 6.15 (s, 4-OCH<sub>3</sub>), 4.35 (s, 3-H), 4.06 (s, OCH<sub>2</sub>O), 3.15 (d,  $J_{7,8} = 16$  Hz, 7-H), 2.6 (d,  $J_{7,8} = 16$  Hz, 8-H), 2.8–3.1 (m,  $H_{\text{aromat.}}$ ). — UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 225 (20550), 255 (13250), 370 (21200).

<sup>11)</sup> L. Langhammer, R. Hänsel und A. Gómez-Pompa, Dtsch. Apotheker-Ztg. **112**, 592 (1972).

— MS, 165°C (relat. Intensitäten > 10%):  $m/e = 303$  (18), 302 (100, M<sup>+</sup>), 287 (16), 259 (27), 231 (18), 228 (27), 215 (18), 175 (88), 147 (23), 145 (45), 117 (41), 99 (23), 91 (55), 89 (86), 69 (73), 63 (29).

#### Hydrierung von natürlichem **5b**

52 mg **5b** und 45 mg vorhydrierter Pd/C-Katalysator (10proz.) werden mit 10 ml Essigester in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 3 h ist die Wasserstoffaufnahme (9.2 ml H<sub>2</sub>, 20°C, 751 Torr) beendet (5 ml H<sub>2</sub> werden innerhalb von 40 min aufgenommen, 4.2 ml H<sub>2</sub> in weiteren 2 1/2 h). Nach Abfiltrieren des Katalysators und Vertreiben des Lösungsmittels verbleiben 50 mg eines gelblichen Öls, das in 5 ml Äther aufgenommen und 24 h bei -10°C aufbewahrt wird. 16.1 mg farblose Nadeln vom Schmp. 128°C. Von den Kristallen wurden Spektren angefertigt, die Mutterlauge wurde DC-geprüft (Cochromatographie mit *cis-4* und *trans-4*, s. Tab. 2).

MS, 100°C (relat. Intensitäten > 10%):  $m/e = 306$  (20, M<sup>+</sup>), 171 (12), 166 (12), 165 (52), 161 (18), 149 (24), 148 (72), 147 (20), 139 (22), 136 (36), 135 (100), 131 (18), 128 (24), 127 (10), 122 (12), 119 (14), 115 (12), 113 (64), 105 (14), 104 (12), 103 (10), 91 (28), 89 (24), 85 (34), 84 (12), 79 (14), 78 (12), 77 (42), 71 (40), 69 (16), 65 (18), 63 (12), 59 (14), 57 (10), 55 (12), 51 (24). — NMR (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz):  $\tau = 7.6-8.3$  (m, 7-H), 7.1-7.45 (m, 8-H), 6.55 (s, 5-OCH<sub>3</sub>), 6.5 (m,  $J_{5,6} = 3$  Hz, 5-H), 6.2 (s, 4-OCH<sub>3</sub>), 5.8 (m, 6-H), 4.76 (d, 3-H,  $J_{3,5} = \sim 1$  Hz), 4.05 (s, OCH<sub>2</sub>O), 3.28 (s, H<sub>aromat.</sub>). — IR (KBr): 2790 (OCH<sub>2</sub>O arom.), 1710 (Lacton,  $\alpha,\beta$ -ungesättigt), 1630 cm<sup>-1</sup> ( $\Delta_3$ ).

*Dünnschichtchromatographie*: Standardbedingungen nach Stahl; DC-Fertigplatten Kieselgel F 254 „Merck“; Fließmittel: Benzol/Aceton (8 : 2); Kammer gesättigt; iterierend (2 ×). Auftragsmenge: 2 µg. Auswertung: Betrachten im Tageslicht (TL) und vor der Analysenquarzlampe sowie Nachweis (TL) nach Besprühen mit Anisaldehyd-Reagenz (s. Tab. 2).

Tab. 2.  $hR_F$ -Werte und Nachweis von natürlichem und synthetischem **5b** und Derivaten

Substanz	$R_F \times 100$ ( $hR_F$ )	TL <sup>a)</sup>	254	UV 350	Reagenz <sup>b)</sup> TL <sup>a)</sup>
<b>1</b>	46	—	dunkel	—	violett
<i>cis-4</i> (natürlich)	49	—	dunkel	—	—
<i>cis-4</i> (synthetisch)	49	—	dunkel	—	—
<i>trans-4</i> (natürlich) <sup>c)</sup>	52	—	dunkel	—	—
<i>trans-4</i> (synthetisch)	52	—	dunkel	—	—
7,8-Dihydro- <b>5a</b> <sup>11)</sup>	49	—	dunkel	—	—
<b>5b</b> (natürlich)	40	gelb	—	gelbgrüne Fluoreszenz	—
<b>5b</b> (synthetisch)	40	gelb	—	gelbgrüne Fluoreszenz	—
<b>5c</b>	31	gelb	—	gelbe Fluoreszenz	blaßgrün
<b>6a</b>	57	gelb	dunkel	dunkel	—
<b>6b</b>	58	gelb	gelb	gelb	—

<sup>a)</sup> TL = Betrachten im Tageslicht.

<sup>b)</sup> Anisaldehyd (5 Teile) + Orthophosphorsäure (5 Teile) + Äthanol (90 Teile); 10 min erhitzen bei 120°C.

<sup>c)</sup> Nicht kristallisiert; nachgewiesen in der Mutterlauge nach Auskristallisieren von natürlichem *cis-4* (siehe oben).

5,6-*cis*- und 5,6-*trans*-5-Hydroxymethysticin (*cis-2* und *trans-2*): 8 g **1** (isoliert aus *Piper methysticum*) werden mit 2 g Selendioxyd in 50 ml Dimethylformamid 10 min unter magnet. Rühren unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird filtriert, das Filtrat

in 500 ml Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Der Extrakt wird mit ca. 20 g Natriumsulfat und 3 g Kohle über Nacht stehengelassen, filtriert und im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand (8 g) wird in 10 ml Essigester gelöst, auf eine Kieselgelsäule ( $\varnothing$  5 cm, 400 g Kieselgel), die mit 40 g neutralem Aluminiumoxid überschichtet ist, gegeben und mit Cyclohexan/Essigester (1:1) fraktioniert eluiert. Die Fraktionen, die *cis-2* und *trans-2* ( $R_F$ -Werte s. unten) enthalten, ergeben beim Einengen 1.1 g braunes Öl, das an basischem Aluminiumoxid (Säule  $\varnothing$  2 cm, 200 g Aluminiumoxid bas. „Merck“; Fließmittel:  $\sim$ 200 ml Essigester) weiter fraktioniert wird. Es werden Fraktionen zu 20 ml gesammelt und nach DC-Prüfung (Aluminiumoxid bas. Fertigplatten, Einzelheiten siehe<sup>1)</sup>) zu drei Fraktionen ( $\pm$  F<sub>I</sub>, F<sub>II</sub>, F<sub>III</sub>) vereinigt, die vom Lösungsmittel befreit werden. F<sub>I</sub> = 420 mg gelblich kristalliner Rückstand ( $hR_F = 11$ ; DC<sup>1)</sup>); F<sub>II</sub> = 80 mg Gemisch DC-bestehend aus Substanzen von  $hR_F = 11$  und  $hR_F = 4$ ; DC<sup>1)</sup>); F<sub>III</sub> = 530 mg gelblich kristalliner Rückstand ( $hR_F = 4$ ; DC<sup>1)</sup>).

*cis-2*: F<sub>I</sub> wird in wenig Methanol heiß gelöst, mit 10 ml Äther versetzt, heiß filtriert und 24 h bei Raumtemp. stehengelassen. 290 mg *cis-2* kristallisieren als farblose Nadeln vom Schmp. 175–176°C.

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> (290.3) Ber. C 62.06 H 4.86 Gef. C 62.15 H 5.17

MS, 150°C (relat. Intensität > 10%):  $m/e = 290$  (41, M<sup>+</sup>), 178 (11), 177 (100), 148 (19), 147 (33), 135 (56), 131 (14), 114 (58), 103 (11), 91 (11), 89 (12), 79 (11), 69 (10). — NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\tau = 6.9$  (s, OH), 6.2 (s, OCH<sub>3</sub>), 5.85 (d,  $J_{5,6} = 3$  Hz, 5-H), 4.8 (s, 3-H), 4.08 (s, OCH<sub>2</sub>O), 4.06 (dd,  $J_{5,6} = 3$  Hz,  $J_{6,7} = 7$  Hz, 6-H), 3.65 (dd,  $J_{6,7} = 7$  Hz,  $J_{7,8} = 16$  Hz, 7-H), 3.2 (m, H<sub>aromat.</sub>), 3.18 (d,  $J_{7,8} = 16$  Hz, 8-H). — IR (KBr): 3300 (OH, br.), 1665–1685 (Dihydro- $\alpha$ -pyron, aufgespalten), 1625 ( $\Delta_3$ ), 970 (CH=CH *trans*-Styryl), 940 cm<sup>-1</sup> (OCH<sub>2</sub>O, aromat.).

*trans-2*: F<sub>III</sub> wird wie F<sub>I</sub> behandelt. *trans-2* kristallisiert aus Äther in farblosen Nadeln, Schmp. 137–138°C, Ausb. 350 mg.

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> (290.3) Ber. C 62.06 H 4.86 Gef. C 61.82 H 4.92

MS, 150°C (relat. Intensität > 10%):  $m/e = 290$  (22, M<sup>+</sup>), 272 (39), 229 (10), 201 (10), 178 (11), 177 (100), 176 (15), 175 (12), 161 (12), 159 (15), 149 (11), 148 (18), 147 (48), 135 (42), 131 (39), 115 (16), 114 (73), 103 (24), 102 (21), 91 (13), 89 (24), 77 (21), 69 (13). — NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\tau = 6.9$  (s, OH), 6.2 (s, OCH<sub>3</sub>), 5.72 (d,  $J_{5,6} = 7$  Hz, 5-H), 5.13 (m,  $J_{5,6} = 7$  Hz,  $J_{6,7} = 7$  Hz, 6-H), 4.84 (s, 3-H), 4.08 (s, OCH<sub>2</sub>O), 3.98 (dd,  $J_{6,7} = 7$  Hz,  $J_{7,8} = 16$  Hz, 7-H), 3.32 (d,  $J_{7,8} = 16$  Hz, 8-H), 3.19 (m, H<sub>aromat.</sub>). — IR (KBr): 3300 (OH, br.), 1675–1700 (Dihydro- $\alpha$ -pyron, aufgespalten), 1630 ( $\Delta_3$ ), 970 (CH=CH *trans*-Styryl), 935 cm<sup>-1</sup> (OCH<sub>2</sub>O, aromat.).

5,6-*cis*-5-Methoxymethysticin (*cis-3*): 100 mg *cis-2* werden in 10 ml Äthylmethylketon mit 0.5 g Silberoxid und 2 ml Methyljodid unter Rühren 1 h unter Rückfluß gekocht. Es wird heiß filtriert und das Filtrat zur Trockne eingengt; der Rückstand wird aus Methanol/Äther kristallisiert. Ausb. 80 mg *cis-3*, Schmp. 165–166°C (farblose Nadeln).

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> (304.3) Ber. C 63.15 H 5.30 Gef. C 63.27 H 5.41

MS, 180°C (relat. Intensität > 10%):  $m/e = 304$  (11, M<sup>+</sup>), 260 (14), 147 (14), 143 (32), 135 (23), 131 (14), 129 (20), 128 (100), 115 (23), 113 (77), 104 (13), 103 (34), 102 (17), 91 (14), 89 (12), 85 (20), 84 (96), 78 (13), 77 (29), 69 (13). — NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 6.52 (s, 5-OCH<sub>3</sub>), 6.29 (d,  $J_{5,6} = 3$  Hz, 5-H), 6.2 (s, 4-OCH<sub>3</sub>), 5.12 (dd,  $J_{5,6} = 3$  Hz,  $J_{6,7} = 7$  Hz, 6-H), 4.76 (s, 3-H), 4.06 (s, OCH<sub>2</sub>O), 3.81 (dd,  $J_{6,7} = 7$  Hz,  $J_{7,8} = 16$  Hz, 7-H), 3.32 (d,  $J_{7,8} = 16$  Hz, 8-H), 3.13 (m, H<sub>aromat.</sub>). — IR (KBr): 1705 (Dihydro- $\alpha$ -pyron), 1630 ( $\Delta_3$ ), 970 (CH=CH *trans*-Styryl), 935 cm<sup>-1</sup> (OCH<sub>2</sub>O, aromat.).

*5,6-trans-5-Methoxymethysticin (trans-3)*: Analog *cis-3* werden aus 100 mg *trans-2* 70 mg *trans-3* in farblosen Nadeln vom Schmp. 116–117°C erhalten.

$C_{16}H_{16}O_6$  (304.3) Ber. C 63.15 H 5.30 Gef. C 63.54 H 5.48

MS, 180°C (relat. Intensität > 10%):  $m/e = 304$  (8,  $M^+$ ), 143 (19), 135 (12), 129 (10), 128 (100), 115 (14), 113 (69), 103 (14), 85 (20), 84 (32), 77 (11). — NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\tau = 6.5$  (s, 5-OCH<sub>3</sub>), 6.22 (s, 4-OCH<sub>3</sub>), 6.2 (m,  $J_{5,6} = 7$  Hz, 5-H), 4.91 (m,  $J_{5,6} = 7$  Hz,  $J_{6,7} = 7$  Hz, 6-H), 4.8 (s, 3-H), 4.08 (dd,  $J_{6,7} = 7$  Hz,  $J_{7,8} = 16$  Hz, 7-H), 4.08 (s, OCH<sub>2</sub>O), 3.38 (d,  $J_{7,8} = 16$  Hz, 8-H), 3.2 (m,  $H_{aromat.}$ ). — IR (KBr): 1675–1705 (Dihydro-2-pyron, aufgespalten), 1635 ( $\Delta_3$ ), 990 (CH=CH *trans*-Styryl), 940  $cm^{-1}$  (OCH<sub>2</sub>O, arom.).

*5,6-cis-5-Methoxy-7,8-dihydromethysticin (cis-4)*: 100 mg *cis-3* werden in 5 ml Essigester und 5 ml Äthanol mit 0.1 g vorhydriertem Pd/C-Katalysator (10proz.) hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme (1 mol, 10 min) wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in Äther gelöst und 24 h bei 0°C aufbewahrt. 75 mg *cis-4* werden in farblosen Kristallen vom Schmp. 121–122°C erhalten.

$C_{16}H_{18}O_6$  (306.3) Ber. C 62.74 H 5.92 Gef. C 63.24 H 5.92

MS, 165°C (relat. Intensität > 10%):  $m/e = 306$  (31,  $M^+$ ), 165 (21), 161 (11), 149 (11), 148 (50), 147 (19), 139 (15), 136 (23), 135 (100), 131 (13), 128 (21), 115 (11), 113 (46), 103 (19), 91 (23), 89 (11), 85 (25), 84 (35), 79 (11), 78 (12), 77 (40), 71 (11), 69 (13), 65 (13), 63 (12), 51 (23). — NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\tau = 7.4$ –8.3 (m, 7-H), 7.1–7.4 (m, 8-H), 6.58 (s, 5-OCH<sub>3</sub>), 6.46–6.5 (m,  $J_{5,6} = 3$  Hz, 5-H), 6.24 (s, 4-OCH<sub>3</sub>), 5.7–5.9 (m, 6-H), 4.8 (s, 3-H), 4.11 (s, OCH<sub>2</sub>O), 3.22–3.36 (m,  $H_{aromat.}$ ). — IR (KBr): 2790 (OCH<sub>2</sub>O, arom.), 1710 (Lacton  $\alpha,\beta$ -ungesättigt), 1630  $cm^{-1}$  ( $\Delta_3$ ).

*5,6-trans-5-Methoxy-7,8-dihydromethysticin (trans-4)*: Analog dem *cis-4* wurden 100 mg *trans-3* zu 60 mg *trans-4* vom Schmp. 53–55°C (farblose Kristalle aus Äther) hydriert.

$C_{16}H_{18}O_6$  (306.3) Ber. C 62.74 H 5.92 Gef. C 62.97 H 6.19

MS, 60°C (relat. Intensität > 10%):  $m/e = 306$  (28,  $M^+$ ), 171 (10), 165 (10), 161 (11), 148 (34), 139 (49), 136 (42), 135 (100), 128 (15), 113 (40), 91 (10), 85 (17), 77 (21). — NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\tau = 7.9$ –8.2 (m, 7-H), 7.1–7.4 (m, 8-H), 6.54 (s, 5-OCH<sub>3</sub>), 6.34 (d,  $J_{5,6} = 7$  Hz, 5-H), 6.24 (s, 4-OCH<sub>3</sub>), 5.55–5.78 (m, 6-H), 4.84 (s, 3-H), 4.12 (s, OCH<sub>2</sub>O), 3.22–3.46 (m,  $H_{aromat.}$ ). — IR (KBr): 2780 (OCH<sub>2</sub>O, arom.), 1705 (Lacton  $\alpha,\beta$ -ungesättigt), 1635  $cm^{-1}$  ( $\Delta_3$ ).

*5-Methoxy-5,6-dehydromethysticin (5b)*: 100 mg *cis-3* werden in 20 ml Xylol mit 200 mg Chloranil 8 h unter Rückfluß gekocht, das Lösungsmittel wird i. Vak. vertrieben und der Rückstand an einer Kieselgelsäule ( $\varnothing$  2 cm, 75 g Kieselgel) mit Cyclohexan/Essigester (1:1) fraktioniert eluiert. Nach DC-Prüfung werden die Fraktionen vereinigt, die **5b** ( $R_F$  s. Tab. 2) enthalten. Der Eindampfrückstand, aus Methanol umkristallisiert, ergibt 75 mg **5b** vom Schmp. 255–258°C (Zers.), feine gelbe Nadeln. Im Misch-Schmp. mit natürlichem **5b** 256–260.5°C (Aufheizgeschwindigkeit 4°C pro min; Präparat bei 245°C aufgelegt).

$C_{16}H_{14}O_6$  (302.3) Ber. C 63.57 H 4.67 Gef. C 64.19 H 5.05

MS, 165°C (relat. Intensität > 10%):  $m/e = 303$  (23,  $M + 1$ ), 302 (100,  $M^+$ ), 287 (18), 259 (30), 231 (16), 228 (31), 215 (23), 175 (73), 147 (20), 145 (59), 117 (41), 99 (14), 91 (13), 89 (76), 69 (47), 63 (26). — NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\tau = 6.2$  (s, 5-OCH<sub>3</sub>), 6.1 (s, 4-OCH<sub>3</sub>), 4.5 (s, 3-H), 4.04 (s, OCH<sub>2</sub>O), 3.21 (d,  $J_{7,8} = 16$  Hz, 7-H), 3.0 (m,  $H_{aromat.}$ ), 2.68 (d,  $J_{7,8} = 16$  Hz, 8-H). — IR (KBr) siehe Abb.