

Oxidation natürlicher Lactone, III¹⁾

Die Epoxidierung von Piperolid

Rudolf Hänsel*, Jutta Schulz und Anneliese Leuschke

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

Eingegangen am 20. Mai 1974

m-Chlorperbenzoesäure in siedendem Chloroform oxidiert das natürlich vorkommende Piperolid (= 4-Methoxy-5-(α -methoxycinnamyliden)-2(5*H*)-furanon, **1**) unter Ringerweiterung zu dem kawainähnlichen Pyron *racem.* 4,6-Dimethoxy-6-styryl-2,5-pyrandion (**4**). Als Nebenprodukt entsteht *racem.* 5-Cinnamoyl-5-hydroxy-4-methoxy-2(5*H*)-furanon (**5b**), ein Halbketalacton, das als in Wasser leicht lösliches Natriumsalz abgetrennt wird.

Oxidation of Naturally Occurring Lactones, III¹⁾

Epoxidation of Piperolid

4-Methoxy-5-(α -methoxycinnamyliden)-2(5*H*)-furanone (= piperolid, **1**) reacts with *m*-chloroperbenzoic acid in boiling chloroform to give 4,6-dimethoxy-6-styryl-2,5-pyrandione (**4**) in rather good yields. Extraction of the reaction mixture with water and sodium carbonate leads to the isolation of 5-cinnamoyl-5-hydroxy-4-methoxy-2(5*H*)-furanone (**5b**).

Wir haben versucht, das aus *Piper sanctum* isolierte²⁾ Piperolid (**1**) partialsynthetisch in das in der gleichen Pflanze vorkommende Epoxypiperolid (**2**) zu überführen. Mit *m*-Chlorperbenzoesäure in Chloroform wird jedoch nicht die Styryldoppelbindung sondern die semicyclische Doppelbindung am Furanonring angegriffen: Es bildet sich intermediär das 5,6-Epoxyderivat **3**, das unter Ringerweiterung zu 4,6-Dimethoxy-6-styryl-2,5-pyrandion (6-Methoxy-5-kawainon) (**4**) isomerisiert. Als zweites Reaktionsprodukt wurde 5-Cinnamoyl-5-hydroxy-4-methoxy-2(5*H*)-furanon (**5b**) identifiziert, das nach Behandeln des Ansatzes mit wässriger Natriumcarbonatlösung – offenbar hydrolytisch aus dem nicht gefaßten epoxidischen Zwischenprodukt **3** – entsteht.

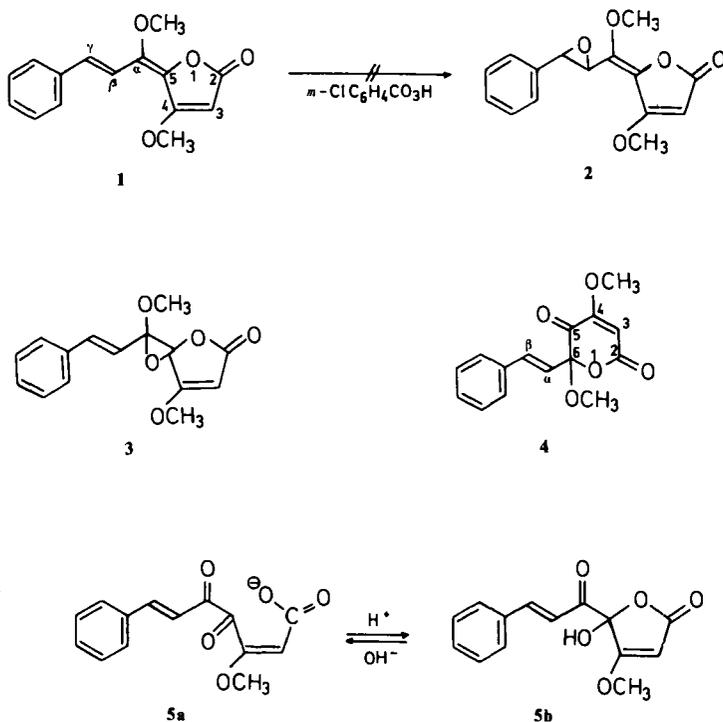
Die Konstitution von **4** und **5b** ergibt sich aus der Auswertung der UV-, IR-, NMR- und Massenspektren, wobei zum Vergleich Spektren chemisch eng verwandter Verbindungen herangezogen werden konnten. Nach Bruttoformel und Massenspektren enthalten **4** und **5b** beide ein zusätzliches Sauerstoffatom im Molekül, das jedoch nicht als Epoxid vorliegt, da die Reaktion nach *Ross*³⁾ negativ ausfällt. Das UV-Spektrum von **4** (λ_{\max} 248 nm [ϵ 18430]) erweist sich im Vergleich zur Ausgangsverbindung **1** (λ_{\max} 354 nm [ϵ 42600] und 256 nm [ϵ 9440]) stark hyper- und hypsochrom und dem des Kawains⁴⁾ vergleichbar (λ_{\max} 245 nm [ϵ 25700]). Während im NMR-Spektrum

¹⁾ I. und II. Mittel.: R. Hänsel und J. Schulz, Chem. Ber. 106, 570, 3119 (1973).

²⁾ R. Hänsel und A. Pelter, Phytochemistry 10, 1627 (1971); A. Pelter und R. Hänsel, Naturforsch. 27B, 1186 (1972).

³⁾ W. C. J. Ross, J. Chem. Soc. 1950, 2257.

⁴⁾ R. Hänsel, L. Langhammer und H. Rimpler, Arch. Pharm. Weinheim 300, 157 (1967).



von **1** die Signale der Styrylprotonen sich mit denen der aromatischen Protonen überlagern, bilden sie in **4** ein klares AB-System, vergleichbar den Verhältnissen beim Kawain, jedoch mit dem sehr charakteristischen Unterschied der fehlenden Aufspaltung des Protons $\alpha\text{-H}$ durch Kopplung mit 6-H. Unterschiedlich sodann, und zwar sowohl zum Kawain als auch zum Ausgangsprodukt **1**, erweist sich das 3-H um 0.78 bzw. 0.82 ppm nach tieferem Feld verschoben, was nach l. c.⁵⁾ gut dem Verschiebungsincrement für ein *trans*-Carbonyl entspricht (Lit.⁵⁾: 0.87 ppm).

4 und **5b** unterscheiden sich auffallend im IR-Spektrum: In Übereinstimmung mit der angegebenen Konstitution eines sechsgliedrigen Lactonringes findet sich bei **4** im Bereich der CO-Valenzschwingungen eine Bande bei 1725 cm^{-1} , während bei **5b** diese Bande als breites Signal zwischen $1725\text{--}1770\text{ cm}^{-1}$ zu liegen kommt, in auffälliger Übereinstimmung mit der Ausgangsverbindung **1** ($1730\text{--}1780\text{ cm}^{-1}$, breit). Damit enthält **5b** einen fünfgliedrigen Lactonring. Zieht man in Betracht, daß zusätzlich ein Cinnamoylrest (Massenspektren, NMR-Spektren) enthalten ist, daß ferner in Übereinstimmung mit den NMR-Daten die Bruttoformel um CH_2 vermindert ist, so ergibt sich die für **5b** angegebene Konstitution, **5b** löst sich in wässriger Kaliumcarbonatlösung, offenbar als offenkettige Carbonsäure **5a**; nach dem Ansäuern erhält man **5b** zurück.

⁵⁾ U. E. Matter, C. Dascual, E. Petsch, A. Dross, W. Simon und S. Sternhell, *Tetrahedron* **25**, 691 (1969).

Experimenteller Teil

racem. 4,6-Dimethoxy-6-styryl-2,5-pyridindion (6-Methoxy-5-kawainon, 4): Einer siedenden Lösung von 1.5 g (5.8 mmol) Piperolid **1** (isoliert aus *Piper sanctum*²⁾) in 50 ml wasserfreiem Chloroform werden 1.6 g (6.5 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (70proz.; mit 30% *m*-Chlorbenzoesäure stabilisiert) in 50 ml wasserfreiem Chloroform innerhalb von 10 min zugetropft. Das Gemisch wird noch weitere 5 min unter Rückfluß gekocht, rasch auf Raumtemp. gekühlt und mit einer kalt gesättigten Kaliumcarbonat-Lösung säurefrei gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphasen vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Der gelbe ölige Rückstand wird in 10 ml Methanol gelöst, filtriert und zur Kristallisation 24 h bei 0°C aufbewahrt. 900 mg (57%) farblose Rhomben vom Schmp. 82–83°C werden erhalten. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol erhöht den Schmp. auf 83–85°C.

MS, 70°C (relat. Intensität %): $m/e = 274$ (1, M⁺), 258 (0.3), 256 (0.3), 243 (2.5), 218 (5), 215 (15), 187 (6), 171 (5), 159 (10), 155 (3), 144 (7), 143 (4), 131 (60), 115 (6), 113 (5), 112 (60), 104 (6), 103 (30), 102 (8), 84 (70), 77 (20), 69 (100). — ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): $\tau = 6.55$ (s, 6-OCH₃), 6.15 (s, 4-OCH₃), 3.98 (s, 3-H), 3.70 (d, $J = 16$ Hz, α -H), 2.97 (d, $J = 16$ Hz, β -H), 2.40–2.75 (m, H_{aromat.}). — IR (KBr): 2840 (OCH₃), 1710 u. 1725 (Doppelbande, CO), 1628 (Δ^3 -Doppelbindung), 980 (CH=CH *trans*-Styryl). — UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 248 nm (4.27). — DC: Kieselgel-Fertigplatten 254 (Merck), 2 × iterierend, Fließmittel: Cyclohexan/Essigester (1:1), $R_F = 0.45$.

C₁₅H₁₄O₅ (274.2) Ber. C 65.69 H 5.15 Gef. C 65.26 H 5.42

racem. 5-Cinnamoyl-5-hydroxy-4-methoxy-2(5H)-furanon (5b): Zu einer siedenden Lösung von 1.0 g (3.9 mmol) Piperolid **1** in 50 ml Chloroform tropft man in 10 min 1.2 g (4.8 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure in 50 ml Chloroform und kocht anschließend 1 h unter Rückfluß. Die auf Raumtemp. gekühlte Chloroformlösung wird mit kalt gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt, bis beim Ansäuern der wässrigen Phase keine *m*-Chlorbenzoesäure mehr ausfällt. Anschließend wird die Chloroformphase mit kalt gesättigter Kaliumcarbonatlösung ausgeschüttelt, die wässrige Phase angesäuert und mit Essigester extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung (über Natriumsulfat trocknen) wird der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Ausb. 300 mg (30%) farblose Nadeln vom Schmp. 130–131°C.

MS, 150°C (relat. Intensität %): $m/e = 261$ (0.5, M⁺ + 1), 260 (0.5, M⁺), 243 (2), 173 (1), 131 (100), 103 (50), 91 (2), 83 (2), 77 (27), 69 (25). — ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): $\tau = 6.5$ (s, 4-OCH₃), 4.62 (s, 3-H), 4.23 (m, OH), 3.10 (d, $J = 16$ Hz, β -H), 2.04 (d, $J = 16$ Hz, γ -H), 2.30–2.75 (m, H_{aromat.}). — IR (KBr): 3325–3385 (OH, Chelat), 2840 (OCH₃), 1725 bis 1770 (breit, Lacton), 1685 (CO, Cinnamoyl), 1630 (Δ^3 -Doppelbindung), 970 (2H an *trans*-Doppelbindung). — UV (Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) = 276 nm (4.54). — DC: Kieselgel-Fertigplatten 254 (Merck), 2 × iterierend, Fließmittel: Cyclohexan/Essigester (1:1). $R_F = 0.30$.

C₁₄H₁₂O₅ (260.2) Ber. C 64.61 H 4.65 Gef. C 64.78 H 4.83

[195/74]