

Ein 5-Acetoxy-6-methoxykawain aus *Piper sanctum* und Synthese beider Diastereomeren

Rudolf Hänsel*, Andrew Pelter, Jutta Schulz und Carola Hille

Institut für Pharmakognosie und Phytochemie der Freien Universität Berlin,
D-1000 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2 – 4*, und
Department of Chemistry, University College of Swansea,
Singleton Park, Swansea SA2 8 PP, U. K.

Eingegangen am 10. September 1975

Aus der Wurzel von *Piper sanctum* wurde ein weiteres Kawainderivat mit der Konstitution und Konfiguration **1** isoliert. Die Ermittlung der relativen Konfiguration basiert auf dem chemischen Verhalten und den Spektren der beiden synthetisierten Epimeren **2c** und **3c**. In Verbindung mit den CD-Werten ergibt sich, daß **1** das rechtsdrehende (5S,6S)-(+)-Enantiomere des synthetisierten *rel*-(5S,6S)-(±)-5-Acetoxy-4,6-dimethoxy-6-*trans*-styryl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ons (**2c**) darstellt.

A 5-Acetoxy-6-methoxykawain from *Piper sanctum* and Synthesis of Both Diastereoisomers

The structural formula **1** has been assigned to a new kawain derivative isolated from the roots of *Piper sanctum*. The question of relative stereochemistry was solved by a study of the chemical reactions and spectra of the synthetic diastereoisomers **2c** and **3c**. The c. d. curve showed that **1** was the dextrorotatory (5S,6S)-(+)-enantiomer of the synthetic *rel*-(5S,6S)-(±)-5-acetoxy-4,6-dimethoxy-6-*trans*-styryl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (**2c**).

In Fortsetzung früherer Untersuchungen über die Inhaltsstoffe von *Piper sanctum*^{1,2)} isolierten wir aus dem Methylenchloridextrakt eine an Kieselgel vergleichsweise rasch wandernde Substanz in Ausbeuten von 0.15% (bezogen auf den Extrakt, d. i. 0.004%, bezogen auf die Droge [Wurzelteile]). Die stark rechtsdrehende Substanz der Zusammensetzung C₁₇H₁₈O₆ löst sich wie Kawain (**2e**) in konz. Schwefelsäure gelborange (Tüpfelreaktion); auch im UV-Spektrum zeigt sich Übereinstimmung (**1**: λ_{max} 245 nm, ε = 28740; **2e**: λ_{max} 245 nm, ε = 25700), wohingegen im IR-Spektrum (KBr) von **1** die Banden bei 1640 (vC=C) und 1720 cm⁻¹ knapp außerhalb des Erwartungsbereiches der bisher bekannten 4-Methoxy-5,6-dihydro-2-pyrone liegen³⁾. Eine Estercarbonyl-Absorption bei 1750 cm⁻¹ stammt in Übereinstimmung mit dem NMR (CDCl₃, 3-Protonensingulett bei τ = 8.09) von einer Acetylgruppe. Unter Alkalieinfluß entstehen aus **1** mehrere Reaktionsprodukte, darunter eines mit blauer Fluoreszenz, das im DC gleiches Verhalten zeigt

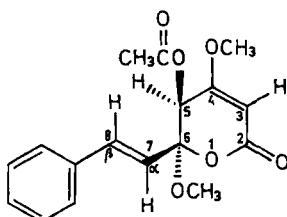
¹⁾ R. Hänsel, J. Schulz und A. Leuschke, Chem. Ber. **107**, 3337 (1974).

²⁾ ^{2a)} R. Hänsel und A. Pelter, Phytochemistry **10**, 1627 (1971). – ^{2b)} A. Pelter und R. Hänsel, Z. Naturforsch., Teil B **27**, 1186 (1972). – ^{2c)} R. Hänsel, C. Beer und J. Schulz, Chem. Ber. **106**, 3119 (1973).

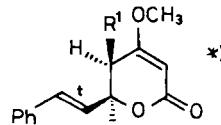
³⁾ R. Hänsel, H. Rimpler und L. Langhammer, Z. Analys. Chem. **218**, 346 (1966).

wie das zu Vergleichszwecken synthetisierte 5-Hydroxy-4-methoxy-6-*trans*-styryl-2-pyron (4b). Somit stellt 1 ein 5-Hydroxy-Kawainderivat dar.

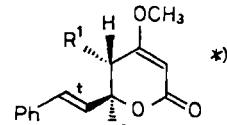
Im Unterschied zum Kawain (2e) erscheinen bei 1 im NMR die beiden *trans*-ständigen Styrylprotonen nicht als AB-Teil eines ABX-Systems, sondern als einfaches AB-System, weshalb das C-6 des Kawains einen Substituenten tragen muß, wofür nur das zweite Methoxyl in Frage kommt (3-Protonensingulett bei $\tau = 6.65$ zusätzlich zu 4-OCH_3 bei $\tau = 6.22$). Mit der Konstitution eines 5-Acetoxy-6-methoxykawains ist das Massenspektrum in Übereinstimmung: Insbesondere findet man die für *cis*- bzw. *trans*-Kawainole (2a bzw. 3a) typischen, vom RDA-Zerfall herrührenden Fragmente der Masse 114⁴⁾ auch in 1 als Basis-Peak auftretend, zusätzlich aber ein Fragment höherer Masse ($m/e = 156$) mit der einem $\text{H}_2\text{C}=\text{C=O}$ -Rest entsprechenden Differenz.



1



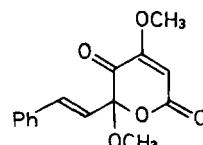
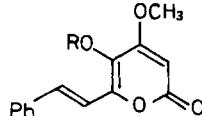
	R ¹	R ²
2 a	OH	H
b	OH	OCH ₃
c	OAc	OCH ₃
d	OAc	H
e	H	H



	R ¹	R ²
3 a	OH	H
b	OH	OCH ₃
c	OAc	OCH ₃
d	OAc	H

4a: R = COCH₃

b: R = H



5

Ein Molekül der angegebenen Konstitution hat zwei Chiralitätszentren, eines davon ein quartäres C-Atom, wodurch die Festlegung der relativen Konfiguration – beispielsweise aus den Kopplungskonstanten im NMR oder chemisch durch Perjodatoxidation nach Überführung ins Diol – erschwert ist. Wir haben daher die beiden möglichen Epimeren 2c und 3c synthetisiert. Ausgehend von dem partial-synthetisch zugänglichen¹⁾ (6SR)-4,6-Dimethoxy-6-*trans*-styryl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2,5-dion (5) wurden zunächst durch Natriumborhydridreduktion die beiden epimeren Alkohole 2b und 3b erhalten, die sich an Kieselgel trennen lassen. Das Acetat 2c zeigt im DC gleiches Laufverhalten wie der Naturstoff; ferner stimmen die NMR-Spektren überein. Obwohl die Schmelzpunkte des

^{4a)} ^{4b)} H. Achenbach und G. Wittmann, Tetrahedron Lett. **1970**, 3259. – ^{4b)} R. Hänsel und J. Schulz, Chem. Ber. **106**, 570 (1973).

* Nur relative Konfiguration wiedergegeben.

optisch aktiven Naturstoffes **1** und des Racemates **2c** nicht unbedeutend differieren (**1**: Schmp. 178–180°C; **2c**: Schmp. 153–155°C), sind nicht allein die IR-Überlagerungsspektren der beiden Substanzen in Lösung (CHCl₃), sondern auch die als KBr-Preßlinge deckungsgleich (s. Abb.).

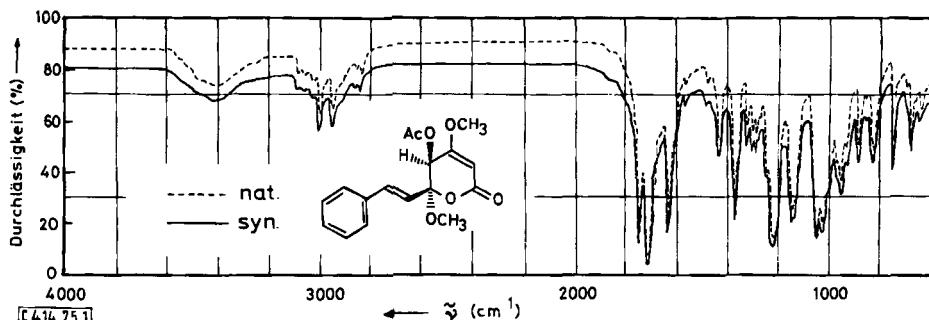
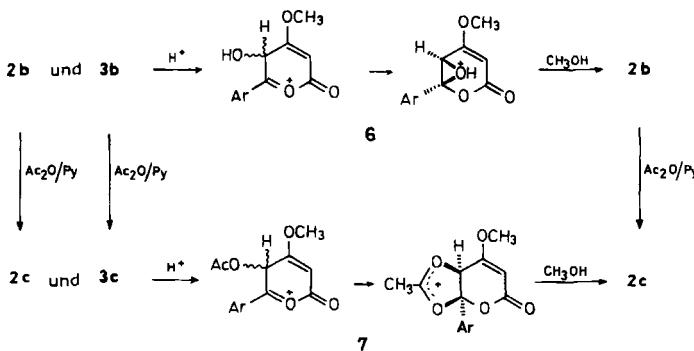


Abb.: IR-Spektrum (KBr) von natürlichem (+)-1 und synthetischem (+)-2c

1 stellt demnach eine der beiden enantiomeren Formen der synthetisierten Verbindung (\pm)-**2c** dar.

Das Kernproblem besteht nunmehr in der Zuordnung der beiden synthetischen Epimeren zu den Formeln **2c** und **3c**. Säurekatalysiert, unter milden Bedingungen (20 min bei 40°C, Dowex-Ionenaustauscher in Methanol) läßt sich **3c** praktisch quantitativ zu **2c** epimerisieren, das unter diesen Bedingungen stabil ist, also kein **3c** liefert. Ebenso verhalten sich die Alkohole (**3b** → **2b**; **2b** ≠ **3b**). In Analogie zu einer ähnlich verlaufenden Isomerisierung an einem quartären ketalischen C-Atom bei den Arboreolen⁵⁾ scheint es höchst wahrscheinlich, daß diese Epimerisierung am labilen Zentrum C-6 erfolgt. Diese offensichtlich kinetisch kontrollierte Epimerisierung erklärt sich am einfachsten durch Nachbargruppeneffekte⁶⁾: Zwischenprodukte von der Art der Oxonium-Carbonium-Ionen **6** bzw. **7** reagieren mit Methanol unter Bildung *trans*-dialaxialer Reaktionsprodukte⁶⁾ und führen im vorliegenden Falle zu *rel*-(*SS,6S*)-Epimeren, die durch *trans*-Ständigkeit der beiden O-Funktionen gekennzeichnet sind.



Nur relative Konfiguration wiedergegeben

⁵⁾ A. S. R. Anjaneyulu, K. Jagannathan Rao, V. Kameswara Rau, L. Ramachandra Row, C. Subrahmanyam, A. Pelter und R. S. Ward, Tetrahedron **31**, 1277 (1975).

⁶⁾ B. Capon, Q. Rev. Chem. Soc. **18**, 45 (1964).

Weitere Argumente lassen sich beziehen, die allerdings alle auf der Annahme beruhen, daß der sperrige Styrylrest am C-6 des α -Pyronringes äquatorial angeordnet ist. Zwar trifft das für Kawain und 5-Hydroxykawain zu⁷⁾, doch läßt sich eine Konformationsänderung infolge Acetylierung nicht ausschließen⁸⁾. Allerdings ist im vorliegenden Falle – und zwar infolge der zusätzlichen 6-Methoxyl-Substitution – die axiale Anordnung des Methoxyls und damit die äquatoriale des Styrylrestes aus einem anderen Grunde von vornherein sehr wahrscheinlich: An Hand von Dreidring-Modellen macht man sich klar, daß alle Merkmale zutreffen, die in der Zuckerreihe bei den Pyranosen den sog. Anomerie-Effekt⁹⁾ bedingen, d. h. die elektronegative 6-OCH₃-Gruppe nimmt im Hinblick auf das benachbarte Ring-O eine axiale Lage ein.

Sind die bisherigen Überlegungen richtig, dann muß im Falle von **2b** (und damit auch **2c**) das 5-H quasi-äquatorial, im Falle von **3b** (und damit auch von **3c**) quasi-axial am Pyronring angeordnet sein. Tatsächlich sprechen die für die allylische Kopplungskonstanten jeweils gefundenen Werte für diese Annahme: dabei dienen die Substanzen **2a** und **3a**, deren Konformation und relative Konfiguration bekannt sind, als Modell (Tab. I).

Tab. 1. Kopplungskonstanten und chemische Verschiebung (100 MHz, DMSO, Spinentkopplung) von *racem*-*cis*- und *trans*-Kawainol (**2a** und **3a**), deren Konformation und relative Konfiguration bekannt sind⁴⁾, und die entsprechenden Werte der Epimerenpaare **2b** und **3b** bzw. **2c** und **3c**. Letzte Spalte: R_F-Werte epimerer Kawain-5-ol-Derivate. DC-Bedingungen: Fertigplatten Merck, Typ T, Aluminiumoxid F 254, neutral; Cyclohexan/Äthylacetat (1 : 1, v/v); Kammer gesättigt; aufsteigend; iterierend (2 mal); Nachweis durch Fluoreszenzlösung vor der Analysenquarzlampe (UV 254 nm)

Substanz	3-H [τ]	5-H [τ]	$J_{3,5}$ [Hz]	Konformation 5-H	Zuordnung relative Konfiguration	$R_F \times 100$
2a	4.80	6.03 (m)	1.0	quasi-e	(5S,6S)	20
b	4.80	6.19 (dd)	1.0	quasi-e	(5S,6S)	32
c	4.71	4.46 (s)	1.0	quasi-e	(5S,6S)	83
3a	4.82	5.87 (m)	0.5	quasi-a	(5R,6S)	11
b	4.85	5.64 (s, br.)	0.5	quasi-a	(5R,6S)	20
c	4.63	4.22 (s)	0.5	quasi-a	(5R,6S)	74

Die 5-Hydroxy- bzw. 5-Acetoxygruppe würde im Falle von **2b** (bzw. **2c**) quasi-axial, im Falle **3b** (bzw. **3c**) quasi-äquatorial stehen. Aus der Literatur¹⁰⁾ ist bekannt, daß Epimere mit äquatorialem Hydroxyl oder Alkoxy stärker an Aluminiumoxid haften als die mit axialem Hydroxyl; das führt hinsichtlich der R_F-Werte zu folgender Vorhersage: **3a** < **2a**, **3b** < **2b** und **3c** < **2c**. Die Tab. I zeigt, daß dies durchweg der Fall ist.

Ein weiteres Argument liefert der Verlauf der Borhydrid-Reduktion; **5** → **2b** (25 %) + **3b** (75 %). Ganz deutlich zeigt sich bevorzugte Bildung des Epimeren mit äquatorialem 5-OH, erklärlich damit, daß das hydratisierte sperrige BH₄⁻-Ion von der weniger behinderten (dem axialen 6-OCH₃ entgegengerichteteten) Seite bevorzugt angreift. Das wiederum bedeutet Bevorzugung des Epimeren mit *cis*-Stellung der beiden O-Funktionen (**3b**).

⁷⁾ H. Achenbach und N. Theobald, Chem. Ber. **107**, 735 (1974).

⁸⁾ T. J. Danielson, E. M. Hawes und C. A. Bliss, Can. J. Chem. **51**, 760 (1973).

⁹⁾ E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal und G. A. Morrison, Conformational Analysis, Kapitel 6, Interscience Publ., New York 1965.

¹⁰⁾ E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 270, Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1966; I. T. Edwards und I. Puskas, Can. J. Chem. **40**, 711 (1962).

Aus dem bisherigen ergibt sich, daß der Verbindung **2c** und damit auch dem Naturstoff **1** die relative Konfiguration mit *trans*-ständiger Anordnung der beiden O-Funktionen kommt und eine Konformation mit quasi-axialer Anordnung eben dieser beiden O-Funktionen. Für **1** ergibt sich sodann die Absolutkonfiguration mit Hilfe des Circularidichroismus. Aus dem positiven CD der R-Bande (λ_{\max} 253 nm; $\Delta\epsilon = +12.28$) läßt sich unter Beachtung der für solche Systeme gefundenen Regel und des empirischen Vergleichs mit Kawain und der ihm verwandten α -Pyrone¹¹⁾ dem Naturstoff **1** die (6S)-Konfiguration zuordnen, woraus unter Berücksichtigung der Relativkonfiguration für das Chiralitätszentrum am C-5 die (5S)-Konfiguration folgt.

Die für **1** angegebene Konstitution und Konfiguration konnten nach Beendigung unserer Untersuchungen durch Röntgenstrukturanalyse endgültig bewiesen werden¹²⁾.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop; IR-Spektren: Unicam SP 200 G; UV-Spektren: Zeiss PMQ-II; NMR-Spektren: Varian S-60 und Varian HA-100, TMS als innerer Standard; MS-Spektren: CH 7 Varian MAT, Bremen, und A. E. I. M. S. 9 (70 eV), Heiztemperatur jeweils angegeben; Drehwerte: lichtelektrisches Polarimeter Perkin-Elmer 141, Ablesegenaugigkeit (digital) 0.001°; CH-Analysen: Mikroanalytisches Labor J. Beetz, 864 Kronach; Chromatographie: DC-Fertigplatten Kieselgel 60F254 „Merck“, Standardbedingungen (siehe hierzu *E. Stahl* in Dünnsschicht-Chromatographie, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1967, 2. Aufl., S. 85).

Isolierung von (5S,6S)-5-Acetoxy-4,6-dimethoxy-6-trans-styryl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1)

a) Durch Chromatographie an Kieselgel und Rechromatographie an Dickschichtplatten: Die aus zerkleinertem Wurzelholz mittels Methylenchlorid hergestellten Extraktrückstände (26 g aus 1 kg Droge) wurden an Kieselgel (400 g, Woelm, Korngröße 0.05 – 0.2 mm) chromatographiert (Benzol/Aceton, 9 : 1), wie bereits beschrieben^{2c)}. Die Eindampfrückstände der rasch wandernden Fraktion 2 (siehe^{2c)}, insbesondere Tab. I) (1.8 g) wurden auf 30 Dickschichtplatten (Kieselgel F Woelm DC; Schichtdicke 1 mm) mit Toluol/Aceton (9 : 1) entwickelt; der mittlere der unter der Analysenquarzlampe bei 256 nm (Emissionsmaximum) sichtbare Streifen wurde mit siedendem Toluol extrahiert, der filtrierte Extrakt i. Vak. eingeeengt und die Lösung des Rückstands in heißem Methanol über Kohle filtriert. Die bei –2°C auskristallisierende Substanz wird aus heißem Äthanol umkristallisiert. 19.5 mg farblose Nadeln (0.001% der luftgetrockneten Droge). Schmp. 176 – 178°C.

b) Durch Chromatographie an Aktivkohle¹³⁾: 7.5 g Extraktrückstand (hergestellt mittels Methylenchlorid wie in l. c.^{2c)} aus 300 g Droge) wurden in Benzol gelöst und auf eine Säule (2 cm Ø) mit 70 g Gemisch aus Aktivkohle (Brillonit N Spezial der Fa. Degussa) und Celite (1 : 1) gebracht. Eluiert wurde mit Benzol (etwa 1 ml/min). Gemäß DC-Prüfung (Standardbedingungen, Kieselgel, Cyclohexan/Äthylacetat [3 : 7], $R_F = 0.48$; Nachweis durch Fluoreszenzlösung im kurzweligen UV; mit Ehrlichs Reagens im Tageslicht gelb, im langwelligen UV blaue Fluoreszenz) enthalten die ersten 100 ml Eluat bereits die gesamte Substanz **1**. Weitere Aufarbeitung wie unter a). 10 mg farblose Kristalle vom Schmp. 178 – 180°C (0.004%, bezogen auf die lufttrockene Droge). Verfahren b) liefert demnach vierfach höhere Ausbeuten.

$[\alpha]_D^{20} = +380^\circ$ ($c = 0.10$; CHCl_3). – Circularidichroismus¹⁴⁾ (Äthanol): nm ($\Delta\epsilon$) = 215 (–3.07), 235 (+9.83), 251 (+12.28). – UV (Methanol): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 245 nm (4.46). – $^1\text{H-NMR}$

¹¹⁾ G. Snatzke und R. Hänsel, Tetrahedron Lett. **1968**, 1797.

¹²⁾ V. Zabel, G. Ruban, C. Hille und R. Hänsel, Acta Cristallogr., in Vorbereitung.

¹³⁾ R. Hänsel und L. Klaproth, Arch. Pharm. (Weinheim) **299**, 71 (1966).

¹⁴⁾ Herrn Prof. Dr. G. Snatzke, Ruhruniv. Bochum, danken wir für die Messung und für seine Hilfe beim Interpretieren.

(60 MHz, CDCl_3): $\tau = 8.09$ (s, 3 H, COCH_3), 6.65 (s, 3 H, 6-OCH₃), 6.22 (s, 3 H, 4-OCH₃), 4.65 (s, leicht verbreitert, 3-H), 4.51 (s, leicht verbreitert, 5-H), 4.10 (d, $J_{7,8} = 16$ Hz, 7-H), 2.91 (d, $J_{7,8} = 16$ Hz, 8-H), 2.63 (m Schwerpunkt, 5 aromat. H). — MS (56°C): $m/e = 318$ (M^+ , 3.6%), 274 (1.7), 258 (2.3), 245 (7.3), 232 (2.0), 215 (6.9), 201 (2.4), 200 (3.5), 185 (1.1), 173 (2.0), 171 (2.2), 163 (8.0), 157 (4.1), 156 (23.9), 131 (40.1), 115 (11.7), 114 (100), 103 (18.0), 91 (16.7), 86 (1.5), 85 (0.5), 83 (0.4), 77 (1.0).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (318.3) Ber. C 64.14 H 5.70 2OCH₃ 19.47

Gef. C 63.58 H 5.84 OCH₃ 20.21

Mol.-Masse Ber. 318.1103 Gef. 318.1103 ± 18

Verhalten gegenüber Laugen: Man erwärmte die Lösung von 1 mg **1** in 0.5 ml methanolischer KOH (5% KOH in Methanol/Wasser [8 : 2]) im Wasserbad 5 min auf 40°C. Nach Ansäuern mit HCl kann sofort — oder nach Ausschütteln mit Äthylacetat — auf die DC-Platte aufgetragen werden. DC: Standardbedingungen, Äthylacetat (rein) als Fließmittel, Nachweis durch die blaue Fluoreszenz vor der Analysenquarzlampe (366 nm Emissionsmaximum); $R_F = 0.27$; zum Vergleich **4b**: $R_F = 0.27$. (Im kurzweligen UV sind weitere Abbauprodukte sichtbar.)

*Reduktion von 6-Methoxykawainon (5): Trennung der diastereomeren Reduktionsprodukte **2b** und **3b**:* 600 mg *racem.* 6-Methoxykawainon¹⁾ und 200 mg Natriumborhydrid wurden unter laufender DC-Kontrolle bei Raumtemp. belassen (bis zum Verschwinden der Ausgangssubstanz etwa 2 h). DC (Standardbedingungen, Äthylacetat; **5**: $R_F = 0.39$; **2b**: $R_F = 0.25$; **3b**: $R_F = 0.18$). Man verdünnte mit 200 ml Äthylacetat, behandelte mit 0.1 N HCl, wusch mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral, trocknete über Natriumsulfat, verjagte i. Vak. das Lösungsmittel, löste den gelben, ölichen Rückstand (600 mg) in 3 ml Cyclohexan/Äthylacetat (1 : 1) und chromatographierte an Kieselgel (Säule 2 cm Ø, 30 cm Füllhöhe, 20 ml/3 min, 20-mL-Fraktionen) mit demselben Fließmittel. Gemäß DC vereinigte man die Eluate zu zwei Hauptfraktionen: Fraktion I (rascher wandernd) ergab nach Verjagen des Lösungsmittels 100 mg, Fraktion II 300 mg farblosen, festen Rückstand.

rel-(5S,6S)-(\pm)-5-Hydroxy-4,6-dimethoxy-6-trans-styryl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2b): Fraktion I kristallisierte aus Äther in farblosen Nadeln vom Schmp. 130–131°C. — IR (CHCl_3): 3558 (OH), 1705 (Pyron-C=O), 1632 (vC=C), 960 cm⁻¹ (trans-Styryl). — ¹H-NMR ([D₆]Aceton + D₂O, 60 MHz): $\tau = 6.70$ (s, 6-OCH₃), 6.15 (s, 4-OCH₃), 5.95 (s, leicht verbreitert, 5-H), 4.74 (s, leicht verbreit., 3-H), 3.80 (d, $J = 16$ Hz, 7-H), 2.98 (d, $J = 16$ Hz, 8-H), 2.75–2.30 (m, 5 aromat. H). — MS (120°C): $m/e = 277$ ($M^+ + 1$; 0.3%), 276 (M^+ , 0.3), 258 (0.2), 245 (0.5), 232 (0.3), 228 (0.2), 227 (0.2), 215 (1.3), 200 (1.3), 185 (0.4), 173 (0.5), 172 (0.4), 171 (0.4), 163 (20), 162 (1.5), 157 (1.5), 148 (2.5), 145 (1.0), 141 (1.2), 132 (5.0), 131 (65), 129 (2), 128 (4.0), 115 (10), 114 (100), 113 (2), 104 (4), 103 (28), 102 (5), 91 (5), 86 (65), 85 (4), 77 (20), 69 (7), 57 (20), 56 (65).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (276.2) Ber. C 65.21 H 5.84 Gef. C 65.24 H 6.02

*Acetat von **2b** = rel-(5S,6S)-(\pm)-5-Acetoxy-4,6-dimethoxy-6-trans-styryl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2c):* 100 mg **2b**, 1 ml Acetanhydrid und 5 ml Pyridin wurden nach 24 h bei Raumtemp. in der üblichen Weise aufgearbeitet. Aus Methanol farblose Substanz vom Schmp. 153–155°C.

IR (CHCl_3): 1750 (Ac-C=O), 1700 (Pyron-C=O)¹⁵⁾, 1630 (vC=C), 960 cm⁻¹ (trans-Styryl). — ¹H-NMR (CDCl_3 , 60 MHz): $\tau = 8.09$ (s, OAc), 6.65 (s, 6-OCH₃), 6.22 (s, 4-OCH₃), 4.65 (s, leicht verbreitert, 3-H), 4.51 (s, leicht verbreitert, 5-H), 4.10 (d, $J = 16$ Hz, 7-H), 2.91 (d, $J = 16$ Hz, 8-H), 2.8–2.5 (m, 5 aromat. H). — MS (150°C): 318 (M^+ , 1%), 274 (1), 245 (5), 232 (3), 230 (2), 228 (2), 215 (8), 201 (5), 200 (4), 185 (1), 180 (3), 173 (3), 171 (5), 165 (8), 163 (5), 157 (5), 156 (14), 141 (3), 131 (50), 128 (10), 115 (12), 114 (100), 103 (22), 91 (10), 86 (16), 85 (14), 83 (18), 77 (16).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (318.3) Ber. C 64.14 H 5.70

Gef. C 64.22 H 5.93 Mol.-Masse Ber. 318.1103 Gef. 318.1103 ± 5

¹⁵⁾ Als KBr-Preßling nach 1720 cm⁻¹ verschoben.

rel-(5R,6S)-(±)-5-Hydroxy-4,6-dimethoxy-6-trans-styryl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (3b): Fraktion II gibt aus Äther 70 mg farblose Kristalle vom Schmp. 138–139°C. – IR (CHCl₃): 3545 (OH), 1710 (Pyron-C=O), 1625 (vC=C), 970 cm⁻¹ (*trans*-Styryl). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton + D₂O, 60 MHz): τ = 6.62 (s, 6-OCH₃), 6.14 (s, 4-OCH₃), 5.48 (s, leicht verbreitert, 5-H), 4.75 (s, leicht verbreitert, 3-H), 3.64 (d, J = 16 Hz, 7-H), 2.96 (d, J = 16 Hz, 8-H), 2.8–2.3 (m, 5 aromat. H). – MS (90°C): m/e = 277 (M⁺ + 1, 0.3%), 276 (M⁺, 0.3), 258 (0.1), 245 (0.6), 232 (0.3), 228 (0.3), 227 (0.2), 215 (1.5), 200 (1.0), 185 (0.4), 173 (0.5), 172 (0.5), 171 (0.5), 163 (15), 162 (3), 157 (1), 148 (3), 145 (1), 141 (1), 132 (5), 131 (50), 115 (10), 114 (100), 104 (7), 103 (20), 91 (7), 86 (50), 77 (13), 68 (5), 57 (20).

C₁₅H₁₆O₅ (276.2) Ber. C 65.21 H 5.84 Gef. C 65.14 H 5.86

Acetat von 3b = rel-(5R,6S)-(±)-5-Acetoxy-4,6-dimethoxy-6-trans-styryl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (3c): 100 mg 3b, 1 ml Acetanhydrid und 5 ml Pyridin wurden nach 24 h bei Raumtemp. in der üblichen Weise aufgearbeitet. Aus Methanol 70 mg farblose Kristalle vom Schmp. 104–105°C.

IR (CHCl₃): 1750 (Ac—C=O), 1700 (Pyron-C=O), 1630 (vC=C), 960 cm⁻¹ (*trans*-Styryl). – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): τ = 7.82 (s, OAc), 6.60 (s, 6-OCH₃), 6.15 (s, 4-OCH₃), 4.78 (s, 3-H), 4.21 (s, 5-H), 4.00 (d, J = 16 Hz, 7-H), 3.04 (d, J = 16 Hz, 8-H), 2.8–2.5 (m, 5 aromat. H). – MS (150°C): m/e = 318 (M⁺, 0.5%), 274 (0.5), 258 (2.5), 252 (3.5), 245 (3), 232 (2), 230 (2), 228 (2), 215 (15), 200 (5), 185 (3), 173 (2), 171 (3), 165 (25), 163 (6), 157 (8), 156 (17), 141 (7), 131 (50), 128 (7), 115 (10), 114 (100), 103 (37), 91 (16), 86 (40), 85 (20), 83 (35), 77 (35).

C₁₇H₁₈O₆ (318.3) Ber. C 64.14 H 5.70

Gef. C 64.35 H 5.57 Mol.-Masse Ber. 318.1103 Gef. 318.1103 ± 16

Epimerisierung von 3b und 3c: 100 mg 3c wurden in 20 ml Methanol unter Zusatz von 100 mg Ionenaustauscher-Harz (Dowex, Type 50 WX 4, mesh 100–200) 20 min im Wasserbad auf etwa 40°C erwärmt. Nach DC-Prüfung war nach dieser Zeit 2c ohne Nebenprodukte entstanden. Das Harz wurde abfiltriert, das Filtrat mit Wasser bis zur Trübung versetzt und die bei 4°C auskristallisierte Substanz nach Trocknen (Trockenpistole) aus Äther/Petroläther umkristallisiert. 35 mg farblose Nadeln vom Schmp. 153–155°C, die im Misch-Schmp. mit 2c keine Depression zeigten. DC des Reaktionsansatzes (Standardbedingungen Kieselgel, Cyclohexan/Äthylacetat [1 : 1]; Nachweis durch Fluoreszenzlösung): 3c: R_F = 0.39; 2c: R_F = 0.47; Umlagerungsprodukt: R_F = 0.47.

Analog wurden 10 mg 3b eingesetzt. Abweichend wurde das Reaktionsprodukt nicht kristallisiert, sondern lediglich dc-geprüft (Bedingungen wie oben). 2b: R_F = 0.25; 3b: R_F = 0.18; Umlagerungsprodukt: R_F = 0.25.

Sowohl 2b (10 mg) als auch 2c (10 mg) blieben unter den gleichen Versuchsbedingungen unverändert.

Verhalten von 2c gegen Alkali: 120 mg 2c wurden mit 10 ml äthanol. KOH (5% KOH in Äthanol/Wasser [8 : 2]) versetzt. Nach 1 h bei Raumtemp. wurde die rotorange Lösung angesäuert und mit Äthylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wurden gewaschen, getrocknet und eingeengt. Aus Methanol/Äther 60 mg gelbe Kristalle vom Schmp. 210–213°C, aus reinem Methanol Schmp. 215–217°C. Misch-Schmp. ohne Depression mit 4b. DC (Standardbedingungen, Kieselgel 60 F 254 Fertigplatten, Äthylacetat, blaue Fluoreszenz vor der langwelligen UV-Lampe): 4b: R_F = 0.27. Alkaliumwandlungsprodukt aus 2c: R_F = 0.27.

Vergleichssubstanz: 5-Hydroxy-4-methoxy-6-trans-styryl-2-pyron (4b)

a) *cis*-5-Acetoxykawain = *rel-(5R,6S)-(±)-5-Acetoxy-4-methoxy-6-trans-styryl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2d)*: 500 mg *cis*-5-Hydroxykawain (2a)^{4b}, 5 ml Acetanhydrid und 10 ml Pyridin ließ man 24 h bei Raumtemp. stehen, goß auf Eis und kristallisierte aus Äther/Aceton: 400 mg farblose Kristalle vom Schmp. 135–136°C.

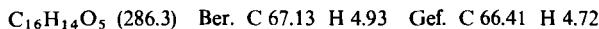
IR (KBr): 1735 (OAc), 1695 cm⁻¹ (Pyron-C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): τ = 7.95 (s, OAc), 6.20 (s, OCH₃), 4.97–4.78 (m, 6-H), 4.65 (d, 3-H), 4.40 (dd, 5-H), 4.02 (dd, 7-H), 3.13

(dd, 8-H), 2.8 – 2.6 (m, 5 aromat. H). – MS (35 °C): m/e = 288 (M^+ , 12 %), 246 (25), 228 (8), 200 (5), 185 (3), 164 (7), 142 (8), 141 (5), 133 (2), 131 (10), 129 (3), 128 (4), 115 (20), 114 (100), 105 (10), 104 (10), 103 (12), 91 (10), 86 (22), 85 (80), 83 (50), 77 (10), 69 (5).



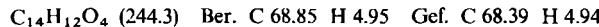
b) *5-Acetoxy-5,6-didehydrokawain (4a)*: 300 mg **2d** wurden in 50 ml Xylol mit 500 mg Chloranil 8 h unter Rückfluß gekocht, das Lösungsmittel wurde i. Vak. vertrieben und der Rückstand an einer Kieselgelsäule (Ø 2 cm, 60 g Kieselgel) mit Cyclohexan/Äthylacetat (1 : 1) chromatographiert. Nach DC-Prüfung (Kieselgelfertigplatten, Cyclohexan/Äthylacetat [1 : 1], 2 mal iterierend, R_F = 0.52) wurden die **4a** enthaltenden Fraktionen vereinigt. Der Eindampfrückstand, aus Aceton umkristallisiert, ergibt 125 mg feine gelbe Nadeln vom Schmp. 164 – 165 °C.

IR (KBr): 1760 (OAc), 1725 cm^{-1} (Pyron-C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): τ = 7.65 (s, OAc), 6.17 (s, OCH_3), 4.48 (s, 3-H), 3.35 (d, $J_{7,8}$ = 16 Hz, 7-H), 2.78 – 2.38 (m, 8-H, und 5 aromat. H). – MS (165 °C): m/e = 286 (M^+ , 11 %), 244 (100), 200 (15), 199 (13), 183 (11), 173 (10), 157 (7), 156 (8), 145 (7), 131 (66), 115 (12), 112 (11), 103 (58), 84 (18), 77 (34), 69 (34).



c) **4b**: 170 mg **4a** in 20 ml 5 proz. Kalilauge (5 % KOH in Äthanol/ H_2O 8 : 2) wurden 5 min bei 70 °C gehalten. Dann wurde mit verd. Salzsäure angesäuert, mit 150 ml Wasser verdünnt, in mehreren Anteilen mit Äthylacetat ausgeschüttelt, säurefrei gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der gelbe Rückstand gab aus Aceton 90 mg feine gelbe Nadeln vom Schmp. 215 – 217 °C.

IR (KBr): 1660 – 1690 (breit; C=O), 1625 (vC=C), 975 cm^{-1} (*trans*-Styryl). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 60 MHz): τ = 6.02 (s, OCH_3), 4.25 (s, 3-H), 2.9 – 2.2 (m, 7-, 8-H, 5 aromat. H, OH). – Anmerkung: Sowohl vC=O als auch im NMR die beiden Styrylprotonensignale liegen außerhalb des Erwartungsbereiches für 5,6-Didehydrokawainderivate. Um sicherzustellen, daß bei der Verseifung (**4a** → **4b**) keine tiefer greifende Veränderung vor sich geht, wurde erneut acetyliert (**4b** → **4a**): Gemäß Misch-Schmp. und DC-Prüfung wurde **4a** zurück erhalten. – MS (165 °C): m/e = 244 (M^+ , 100 %), 202 (16), 201 (12), 199 (16), 198 (13), 183 (14), 173 (19), 157 (12), 156 (12), 145 (10), 132 (17), 131 (92), 128 (17), 115 (19), 112 (16), 104 (21), 103 (75), 102 (19), 85 (20), 84 (46), 77 (58), 69 (83).



[414/75]