

L. Csopor

## Die Säurereaktion der Kawa-Laktone vom Typ der 6-Styryl-4-methoxy- $\alpha$ -pyrone

Aus dem Forschungslaboratorium der Firma Müller/Göppingen,  
chemisch-pharmazeutische Fabrik, Göppingen

(Eingegangen am 20. März 1970)

Es wird gezeigt, daß Kawain sich in saurer Lösung ohne vorherige alkalische Behandlung in Cinnamalaceton umsetzt. Ähnlich verhält sich Methysticin, bei Yangonin findet die Reaktion erwartungsgemäß nicht statt. Am Beispiel des Kawains konnte gezeigt werden, daß Anisaldehyd mit dem Cinnamalaceton auch in stark saurer Lösung nach einer *Claisen-Schmidt*-Kondensation reagiert. Die beiden Säurereaktionen erklären die für Kawain und Methysticin gefundene kolorimetrische Bestimmungsmethode.

### The Reaction of Kawa-Lactones with Acids

It is shown that kawain gives in acidic solution without previous treatment with alkali cinnamalacetone. Methysticin reacts in a similar way, as expected the reaction does not take place with yangonin. With kawain for example could be shown that anisaldehyde also reacts with cinnamalacetone in strongly acid solution in manner of a *Claisen-Schmidt*-condensation. Both reactions explain the colorimetric methods found for the determination of kawain and methysticin.

*Hänsel* und *Rimpler* beschrieben eine Methode, wonach die Kawa-Laktone bei der DC mit einem Anisaldehyd-Sprühreagens sichtbar gemacht werden können<sup>1</sup>). Dieser qualitative Nachweis wurde von *Csopor* zu einer quantitativen Bestimmungsmethode für Kawain und Methysticin ausgearbeitet<sup>2</sup>). Wir versuchten nun den Mechanismus der Reaktion aufzuklären.

Kawain und Methysticin verhalten sich bei Behandlung mit Alkali und anschließend mit Säure nicht so, wie man es von Laktonen erwartet. Der Reaktionsverlauf nach *Hänsel*<sup>3</sup>) ist in der Abb. 1 am Beispiel des Kawains dargestellt. Als Endprodukt entsteht danach aus Kawain Cinnamalaceton.

<sup>1</sup>) *R. Hänsel* und *H. Rimpler*, *Z. analyt. Chem.* 207, 270 (1965).

<sup>2</sup>) *L. Csopor*, *Arch. Pharmaz.* 303, 193 (1970).

<sup>3</sup>) *R. Hänsel*, *Dtsch. Apotheker-Ztg.* 104, 495 (1964).

## Alkali-Säureabbau des Kawains

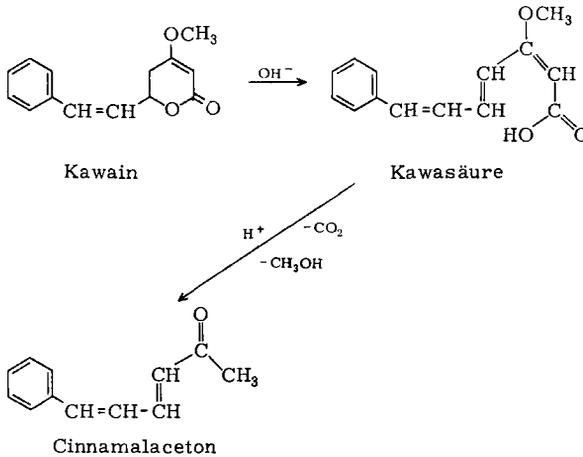


Abb. 1. Alkali- und Säureabbau des Kawains

Borsche und Peitzsch erhielten — ohne vorherige Alkalibehandlung — das Methysticon-2,4-dinitrophenylhydrazon, indem sie das Methysticin in saurer Lösung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin kochten<sup>4)</sup>. Auf Grund dieser Beobachtung kamen wir auf die Vermutung, daß bei direkter Säurebehandlung auch Kawain unter Bildung des Cinnamalacetons reagieren sollte. Von Yangonin konnte eine ähnliche Reaktion wegen der zweiten Doppelbindung im Laktonring nicht erwartet werden. Hierfür spricht auch unsere Beobachtung, daß Yangonin mit dem Anisaldehyd-Reagens in stark saurer Lösung keine Farbreaktion zeigt<sup>2)</sup>.

Für den Beweis unserer Annahme haben wir die drei Kawa-Laktone in 0,5 n HCl (Äthanol-Wasser 1 : 1) erhitzt und die Reaktionen spektralphotometrisch verfolgt.

Wir stellten dabei eine wesentliche Veränderung der Kawain- und Methysticinspektren fest (Abb. 2 und 3).

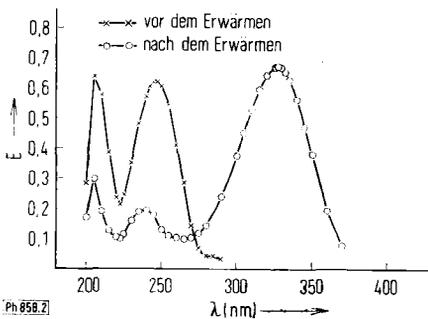
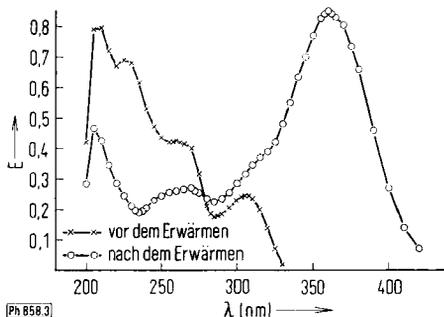


Abb. 2  
UV-Spektrum des Kawains vor und nach der Säurebehandlung

<sup>4)</sup> W. Borsche und W. Peitzsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 360 (1929).

Abb. 3

UV-Spektrum des Methysticins vor und nach der Säurebehandlung



Die Spektren stehen im Einklang mit der Theorie, denn wenn bei der Reaktion Cinnamalaceton (bzw. sein Methylendioxy-Derivat) gebildet wird, entsteht ein Konjugationssystem mit 5 Doppelbindungen (einschl. aromatischem Ring), wozu noch eine Carbonylgruppe in Konjugation steht. Der  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang eines solchen Systems läßt eine starke Verschiebung der Absorptionsmaxima nach höheren Wellenlängen erwarten.

Bei Yangonin konnten wir keine ähnlichen Beobachtungen machen. Die Extinktion der Lösung nahm zwar nach 1 Std. Kochzeit um 25 % ab, ohne daß sich das Absorptionsmaximum verschoben hätte.

Weitere Hinweise für die Säurespaltung des Kawains (und damit auch des Methysticins) brachte der Vergleich des synthetischen Cinnamalacetons<sup>5)</sup> mit dem Säureprodukt des Kawains. Auch das Säureprodukt des Kawains wurde isoliert. Das UV-Spektrum beider Substanzen war völlig identisch. Die erhaltenen Werte sind in der Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

UV-Spektrum des Cinnamalacetons und des Säureproduktes von Kawain (in abs. Äthanol)

|                           | $\lambda_{\max}$ nm | log $\epsilon$ | $\lambda_{\min}$ nm |
|---------------------------|---------------------|----------------|---------------------|
| Cinnamalaceton            | 202 (202)           | 4,11 (4,14)    | 218 (218)           |
| (Säureprodukt aus Kawain) | 234 (235)           | 3,91 (3,87)    | 254 (254)           |
|                           | 321 (321)           | 4,53 (4,54)    |                     |

Es ist bekannt, daß Ketone, die die Gruppe  $-\text{CO}-\text{CH}_3$  enthalten, mit aromatischen Aldehyden in alkalischem Milieu zu  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketonen kondensieren (Claisen-Schmidt-Kondensation). Nachdem im Cinnamalaceton diese Atomgruppierung vorhanden ist, versuchten wir damit diese Reaktion durchzuführen, was ohne Schwierigkeiten gelang. Eine ähnliche gelbe Substanz erhielten wir auch bei der Reaktion des Anisaldehyds mit dem Kawain.

<sup>5)</sup> Diehl und Einhorn, Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 2321 (1885).

$\alpha,\beta$ -Ungesättigte Ketone zeigen mit Schwefelsäure eine starke Halochromie. Wir lösten unsere Substanzen in einem Schwefelsäure-Eisessig-Gemisch, das dem Reagens aus der Kawainbestimmung mit Anisaldehyd entsprach<sup>2)</sup>, und nahmen die Spektren auf. Beide Messungen ergaben das in Abb. 4 wiedergegebene Spektrum mit identischen  $\log-\epsilon$ -Werten (3,75 bzw. 3,76).

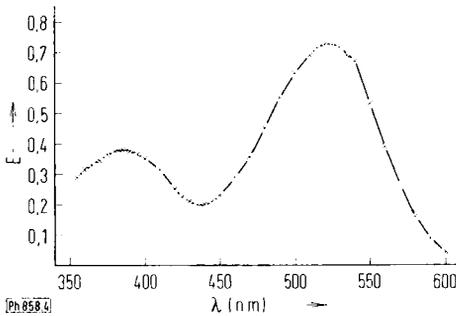
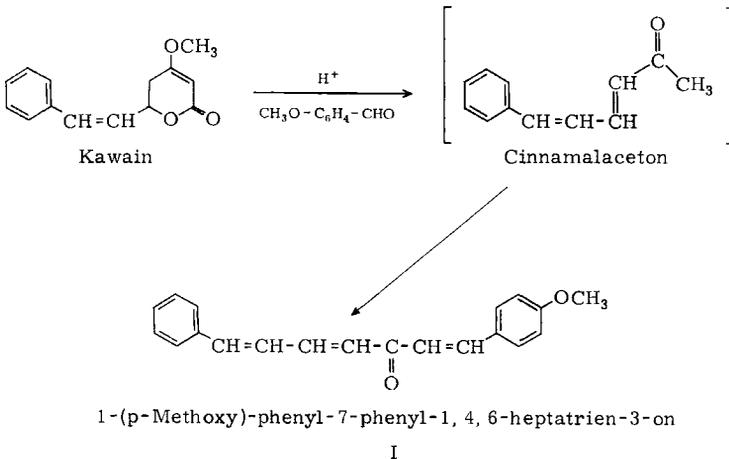


Abb. 4  
Substanz I in Schwefelsäure-Eisessig

Auch ein Reaktionsansatz von Kawain mit dem Anisaldehyd-Reagens nach <sup>2)</sup> liefert nach einstdg. Erhitzungsdauer dasselbe Spektrum. Damit kann für die Reaktion der Kawain-Bestimmung der folgende Mechanismus angenommen werden.

Umsetzung des Kawains mit Anisaldehyd in stark saurer Lösung



Methysticin verhält sich in saurer Lösung dem Kawain ähnlich. Auch mit dem Anisaldehyd-Reagens liefert es nach <sup>2)</sup> ein violett gefärbtes Produkt. Daher kann auch für diese Substanz der gleiche Mechanismus angenommen werden.

### Beschreibung der Versuche

Die spektralphotometrischen Arbeiten wurden mit einem Spektralphotometer UV-VIS 139 Hitachi-Perkin-Elmer durchgeführt.

#### Die Säurespaltung der Laktone

Reaktionsansätze: 5,0  $\mu\text{g/ml}$  bei Kawain und Yangonin, 7,5  $\mu\text{g/ml}$  bei Methysticin in Äthanol - n HCl 1 : 1.

Die Ansätze wurden jeweils 1 Std. am Rückfluß gekocht, anschließend unter fließendem Wasser auf Raumtemp. abgekühlt und die Spektren gegen entspr. hergestellte Blindwerte aufgenommen.

#### Herstellung des Cinnamalacetons

Durch Kondensation von Zimtaldehyd und Aceton (5)

Ein Gemisch von 40 ml Aceton, 1800 ml Wasser, 20 ml Zimtaldehyd und 20 ml 10% NaOH wurden 1 Std. geschüttelt und dann 2 Tage stehengelassen. Der gelbe Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser, dann mit 20proz. Äthanol neutral gewaschen und 2mal aus Äther umkristallisiert. Die Substanz wurde jeweils sofort verwendet.

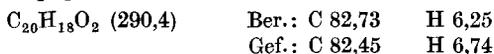
#### Aus Kawain

700 mg, D,L-Kawain wurden unter Erwärmen in 40 ml Äthanol gelöst, mit 40 ml 16proz. HCl versetzt und weitere 10 Min. auf dem Wasserbad belassen. Die gelbe Lösung wurde mit 20 ml Wasser vermischt und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Der Niederschlag wurde abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen und 2mal aus Äther umkristallisiert.

#### Herstellung von 1-(p-Methoxy)-phenyl-7-phenyl-1,4,6-heptatrien-3-on (I)

1. 404,7 mg Cinnamalaceton wurden in 20 ml Äthanol unter Erwärmen gelöst, mit 20 ml Wasser, 1 ml 6 n NaOH und 0,26 ml Anisaldehyd versetzt und 30 Min. geschüttelt. Der Ansatz wurde über Nacht stehengelassen. Der gelbe Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser neutral und mit eiskaltem Methanol geruchlos gewaschen. Ausbeute: 620 mg (91% d. Th.).

2. 460,6 mg D,L-Kawain wurden unter Erwärmen in 20 ml Äthanol gelöst, mit 10 ml 6 n HCl versetzt und 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wurde der Ansatz mit 11 ml 6 n NaOH und 0,26 ml Anisaldehyd versetzt und 30 Min. geschüttelt. Nach 18 Std. wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und eiskaltem Methanol gewaschen und bei Raumtemp. getrocknet. Ausbeute: 376 mg (67% d. Th.).



#### Spektrum der Kondensationsprodukte

Reagens: 2 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in 50 ml Eisessig. Analysenlösung: 20  $\mu\text{g}$  (I)/ml Essigester p.a.

1,0 ml der Analysenlösung wurde mit 5,0 ml Reagens versetzt und das Spektrum gegen 1,0 ml Essigester p. a. + 5,0 ml Reagens aufgenommen.