

Experimenteller Teil

MS: Atlas CH₇. ¹H-NMR-Spektren: Varian A60, TMS als inn. Stand. IR-Spektren: Unicam Sp 200 G. UV-Spektren: Zeiss PM QII. Schmp.: Kofler Heitzschmikroskop, uncorr. Circular dichroismus (CD): Dichrograph Mark III (Jobin-Yvon).

Isolierung von **1**; Eigenschaften

60 g Methylchloridextrakt (hergestellt aus 2 kg zerkleinertem Wurzelholz von *Piper sanctum*) wurden an Kieselgel (5 cm × 100 cm) mit Chloroform fraktioniert chromatographiert. Nach DC-Prüfung (Kieselgelfertigplatten 254 F, Methanol/Chloroform [1 : 9]) wurden Fraktionen mit RF 0.63 zu F₁ und die Fraktionen mit RF 0.54 zu F₂ jeweils zusammengefaßt und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. F₁ ergab 9.5 g braunen, öligen Rückstand, F₂ 3.1 g braunes Öl.

Rechromatographie von 9,5 g der Fraktion F₁ an Kieselgel (4 cm × 60 cm) mit Cyclohexan-Ethylacetat (8 : 2) **1** kristallisierten 3.8 g der Substanz **1** in Form farbloser Rhomben, die bei 130–131° schmelzen. Zum Vergleich: synthetisiertes rel-(5*S*,6*S*-(±))-5-Hydroxy-6-methoxykawain¹⁾ schmilzt bei 130–131°. Mischschmp.: 130–131°. C₁₅H₁₆O₅ (276.3) Ber. C 65.2 H 5.84 Gef. C 65.2 H 5.91. CD (Methanol): nm (Δε) = 255 (+ 16.1), 292 (+ 0.28). [α]_D¹⁹ = +244° (c = 0,5; MeOH).

Die IR-, ¹H-NMR- und Massenspektren von isoliertem **1** sind deckungsgleich mit den Spektren der nach ¹⁾ synthetisch erhaltenen Vergleichssubstanz rac.-**1**.

Acetyl-**1**. 100 mg **1**, 1 ml Acetanhydrid und 5 ml Pyridin; 24 h bei Raumtemp.; übliche Aufarbeitung. Aus Ether-Petrolether farblose Kristalle vom Schmp. 184°. C₁₇H₁₈O₆ (318.3) Ber. C 64.1 H 5.70 Gef. C 64.2 H 5.63. CD (Methanol): nm (Δε) = 250 (+ 19.7). [α]_D²¹ = +324° (c = 0,5; MeOH).

IR-, ¹H-NMR- und Massenspektren von Acetyl-**1** sind deckungsgleich mit denen des früher von uns¹⁾ isolierten (5*S*,6*S*)-(+)-5-Acetoxy-6-methoxy-kawains (**2**).

Literatur

- 1 R. Hänsel, A. Pelter, J. Schulz und C. Hille, Chem. Ber. *109*, 1617 (1976).
- 2 R. Hänsel und A. Pelter, Phytochemistry *10*, 1627 (1971).
- 3 R. Hänsel, C. Beer und J. Schulz, Chem. Ber. *106*, 3119 (1973).
- 4 siehe auch die nachfolgende Mitt.: R. Hänsel und J. Schulz, Arch. Pharm. (Weinheim) *315*, 148 (1982).

[Ph 406]

Arch. Pharm. (Weinheim) *315*, 148–152 (1982)

Ein glykolisches Piperolid aus *Piper sanctum*¹⁾

Rudolf Hänsel* und Jutta Schulz

Institut für Pharmakognosie und Phytochemie der Freien Universität Berlin,
Königin-Luise-Str. 2–4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 9. März 1981

Aus dem Wurzelstock von *Piper sanctum* wurde ein weiteres Piperolid (d. i. ein 4-Methoxy-5-phenylpropyliden-butenolid) isoliert, das durch eine Glykolstruktur in der C₃-Seitenkette charakterisiert

ist. Dem neuen Naturstoff kommt die Struktur (-)-*threo*-1 zu, d.i. rel-(1*Z*,2*R*,3*R*)-(-)-5-(2,3-Dihydroxy-1-methoxy-3-phenylpropyliden)-4-methoxy-2(5*H*)-furanon. Die relative Konfiguration als *threo*-Glykol wurde ermittelt durch Partialsynthese der beiden möglichen, allerdings racemischen Diastereoisomere *rac-threo*-1 und *rac-erythro*-1. Die Frage der Absolutkonfiguration ist noch offen.

An Optically Active Piperolide from Piper Sanctum

The structure of (-)-*threo*-1 has been assigned to a new optically active piperolide that was isolated from the wooden parts of *piper sanctum* in yields of 0.02 percent. Its relative stereochemistry was elucidated by partial synthesis of both possible isomers, (\pm)-*erythro*-1 and (\pm)-*threo*-1. The new compound was shown to be *threo*-(1*Z*)-(-)-5-(2,3-dihydroxy-1-methoxy-3-phenylpropylidene)-4-methoxy-2(5*H*)-furanone. The absolute configuration is unknown.

Durch säulenchromatographische Auftrennung, wie in der vorhergehenden Mitt.²⁾ beschrieben, erhielten wir aus 2 kg Droge 800 mg einer optisch aktiven Substanz ($[\alpha]_D = -80^\circ$ in CHCl_3) der Formel $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6$. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind in weiten Bereichen deckungsgleich mit dem früher von uns in seiner Konstitution aufgeklärten³⁾ *Z*-Piperolid (**2**) der Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (siehe Tab. 1). Das fehlende Doppelbindungsäquivalent erklärt sich durch den Nachweis zweier zusätzlicher Hydroxygruppen, da die Substanz ein Diacetat (Schmp. 156–157°) bildet; dabei handelt es sich um zwei sekundäre OH-Gruppen ($^1\text{H-NMR}$: 5,30 d und 5,14 d [beide austauschbar]).

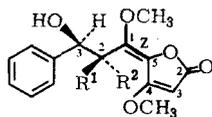
Der neue Inhaltsstoff läßt sich formal als das „Hydrat“ des in der gleichen Pflanze vorkommenden⁴⁾ *Z*-Epoxyds **3** (= Epoxypiperolid) der Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$ auffassen. Wenn dies richtig ist, so sollte sich die Konstitution dadurch beweisen lassen, daß durch säurekatalytische Ringöffnung ein mit dem neuen Naturstoff identisches Hydrolyseprodukt entsteht. Es zeigte sich, daß die Ringöffnung insofern nicht stereospezifisch verläuft, als zwei isomere Hauptprodukte mit sehr ähnlichen Eigenschaften (siehe Tab. 1) sich abtrennen ließen, bei denen es sich um das *threo-erythro*-Isomerenpaar handeln konnte. Mit dem einen der beiden aus **3** erhaltenen Diolen, und zwar mit dem dc rascher wandernden (Kieselgel; CHCl_3 Methanol [9 : 1]; $\text{RF} = 0,54$; zum Vergleich: langsamer wanderndes Diol: $\text{RF} 0,50$), zeigt der Naturstoff Übereinstimmung sämtlicher Konstanten (siehe Tab. 1), ausgenommen die CD-Werte. Somit ist die Konstitution gesichert, doch läßt sich aus diesem Experiment über die Konfiguration keine Aussage machen, da nicht bekannt ist, welches der beiden Diole der *erythro*- und welches der *threo*-Form zuzuordnen ist.

Um diese Zuordnung vornehmen zu können, wurde das *erythro*-1 aus dem *Z*-Piperolid **2** durch Oxidation mittels Osmiumtetroxid hergestellt. Es ist bekannt, daß mittels dieses Reagenses olefinische Doppelbindungen über den *cis*-Osmiumester in hohen Ausbeuten zum *erythro*-Glykol oxidiert werden⁵⁾. Das auf diesem Wege erhaltene *erythro*-1 zeigte Übereinstimmung in sämtlichen Daten mit dem langsamer wandernden, durch Hydrolyse aus **3** erhaltenen Diol. Da die Ausgangsverbindung **3** optisch aktiv ist, die Verbindung **2** hingegen achiral, überrascht es nicht, daß zwar *erythro*-1 aus **3** optisch aktiv ist, nicht aber *erythro*-1 aus **2**.

Zu den beiden diastereoisomeren Hydrolyse-Produkten des *Z*-Epoxy-piperolids (**3**) zurückkehrend: Da das langsamer wandernde Diol (RF = 0,50) das *erythro*-Diol darstellt, muß dem schneller wandernden (RF = 0,54) die *threo*-Konfiguration zugeordnet werden. Dieses Derivat aber entspricht in seinen Eigenschaften dem neuen Naturstoff.

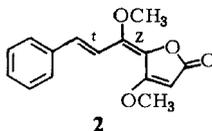
Es ergibt sich zusammenfassend für die neue isolierte Verbindung die Konstitution als (-)-*threo*-**1**. Es liegt nahe, sich die Frage vorzulegen, ob (-)-*threo*-**1** tatsächlich ein genuiner Pflanzenstoff ist, oder ob es sich um ein aus dem Epoxid **3** im Zuge der Aufarbeitung entstandenes Artefakt handelt. Für den genuinen Charakter von (-)-*threo*-**1** sprechen die folgenden Beobachtungen: 1. es läßt sich das Vorkommen von (-)-*threo*-**1** auch bei schonendster Extraktion nachweisen; und 2. es läßt sich in den Extrakten *erythro*-**1** nachweisen; 3. das aus der potentiellen Vorstufe **3** sich bildende Hydrolyseprodukt zeigt keine Linksdrehung.

Herrn Dr. B. Angermann der Firma Schering AG, Berlin, danken wir für die Ausführung von CD-Messungen und für die Elementaranalyse.

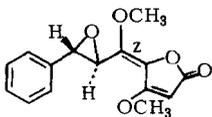


$R^1 = H; R^2 = OH$: *threo*-**1**

$R^1 = OH; R^2 = H$: *erythro*-**1**



2



3

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben vergl. ²⁾.

Isolierung von (-)-threo-1. Zur Gewinnung einer als F_2 bezeichneten Extraktfraktion vergl. ²⁾. 3,1 g der Fraktion F_2 (dunkel gefärbte, ölige Masse) wurde an Kieselgel (4 cm × 50 cm) mit Cyclohexan/Ethylacetat [7 : 3] rechromatographiert. Die dc-einheitlichen Fraktionen (Kieselgel; $CHCl_3$ /Methanol [9 : 1]; RF = 0.54, Nachweis durch Löschung) wurden vereinigt und i. V. vom Lösungsmittel befreit. Rückstandsgewicht 1,2 g eines farblosen Öles. Aus Ether/Petrolether [7 : 3] kristallisieren 800 mg farblose Nadeln vom Schmp. 150–154°. $C_{15}H_{16}O_6$ (292.3) Ber.: C 61.6 H 5.52 Gef.: C 61.6 H 5.56.

Tabelle 1

	Z-Piperolid 2	Epoxyepiperolid 3	Naturstoff (-)-1	(+)- <i>threo</i> -1 hergestellt aus 3	(±)- <i>erythro</i> -1 hergestellt aus 2
Bruttoformel	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	C ₁₅ H ₁₄ O ₅	C ₁₅ H ₁₆ O ₆	C ₁₅ H ₁₆ O ₆	C ₁₅ H ₁₆ O ₆
Mol.-Gew.	258.2	274.3	292.3	292.3	292.3
Schmp. ^a	110–112	101–102	150–154	152–154	131
¹ H-NMR [δ] (ppm) =					
OCH ₃ -1	3.96 s	3.86 s	3.92 s	3.92 s	3.80 s
OCH ₃ -4	4.01 s	4.04 s	4.01 s	4.01 s	3.89 s
H-3 (Ring)	5.64 s	5.18 s	5.49 s	5.49 s	5.26 s
H-2 (Kette)	—	4.17 d	4.53 dd	4.53 dd	4.62 d (nach
H-3 (Kette)	7.3–7.7 m	4.25 d	4.76 dd	4.76 dd	4.86 d D-Aus-
5 arom. H	—	7.3	7.3	7.3	7.3 tausch)
OH-2	—	—	5.30 d	5.30	—
OH-3	—	—	5.14 d	5.14 d	5.2–5.5 m
IR [cm ⁻¹]:					
C=O	1730–1780	1735–1760	1720–1745	1720–1745	1720–1745
OH	—	—	3380 br.	3380 br.	3380 br.
RF (siehe Exp. Teil)	0.70	0.70	0.54	0.54	0.50
CD (MeOH):	—	nicht	295 = -0,88	294 = +1,75	—
λ [nm] = Δε	—	gemessen	307 = -0,68	310 = +1,26	—

[α]_D²⁰: -80° (c = 0.4, Chloroform). CD (Methanol): nm (Δε) = 295 (-0,88) und 307 (-0,68). MS: m/e (rel. Intensität %) = 293 (M⁺ + 1, <1), 228 (2), 187 (10), 186 (83), 171 (15), 158 (20), 157 (100), 143 (20), 142 (20), 141 (25), 125 (16), 115 (10), 114 (10), 113 (10), 107 (20), 105 (10), 91 (10), 85 (10), 79 (40), 77 (38). ¹H-NMR (60 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm) = 3.92 s (3H, OCH₃), 4.01 s (3H, OCH₃), 5.49 s (1H, H-3 [ring]), 4.53 dd (1H, J₁ = 4 Hz, J₂ = 8.7 Hz), 4.76 dd (1H, J₁ = 6 Hz, J₂ = 8.7 Hz), 5.14 d (1 OH, J = 6 Hz), 5.30 d (1 OH, J = 4 Hz), 7.3 (5 arom. H). IR (KBr): 1720–1745 (C=O), 3380 cm⁻¹ (br. OH).

Diacetat des Naturstoffes

Diacetyl(-)-*threo*-1. Acetanhydrid-Pyridin bei Raumtemp. etwa 24 h, Aufarbeitung wie üblich. Schmp. 156–157° (Ether). C₁₉H₂₀O₈ (376.4) Ber.: C 60.6 H 5.36 Gef.: C 60.8 H 5.35. CD (Methanol): nm (Δε) = 295 (-0.54), 305 (-0.54). MS: m/e (rel. Intensität %) = 376 (M⁺, 4), 270 (40), 228 (100), 186 (83), 185 (42), 157 (75), 141 (10), 131 (8), 107 (30), 105 (15), 103 (11), 91 (11), 79 (13), 77 (20). ¹H-NMR (60 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm) = 185 s (3H, COCH₃), 1.99 s (3H, COCH₃), 3.91 s (3H, OCH₃), 3.95 s (3H, OCH₃), 5.61 s (1H, H-3 [Ring]), 5.87 d (1H, J = 8.2 Hz), 6.30 d (1H, J = 8.2 Hz), 7.3 (5 arom. H). IR (KBr): 1720–1770 cm⁻¹ (C=O).

Oxidation von Piperolid (2) zu (±)-*erythro*-1

100 mg 2 wurden in 25 ml Pyridin mit 100 mg Osmiumtetroxid 25 h bei 20° gerührt, 200 mg Natriumhydrogensulfid in 20 ml Pyridin/Wasser [1:1] zugefügt, weitere 5 min gerührt, mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Das DC (Kieselgel, Chloroform/MeOH [9:1]) zeigte neben Piperolid (RF 0.70) ausschließlich ein Reaktionsprodukt vom RF 0.50. Der Eindampfdruckstand wurde sc an Kieselgel mit Chloroform aufgetrennt. Neben 25 mg Piperolid (Schmp. 112°) wurden 45 mg farbloses Öl erhalten, das aus Ether/Petrolether [1:1] nach tagelangem Kühlstellen zu 40 mg farblosen Nadeln vom Schmp. 131° kristallisierte. C₁₅H₁₆O₆ (292.3) Ber.: C 61.6 H 5.52 Gef.: C 61.7 H 5.40. MS: m/e (rel. Intensität %) = 293 (M⁺ + 1, 1), 187 (9), 186 (78), 171 (10), 158 (15), 157 (100), 143 (16), 142 (10), 141 (20), 125 (10), 115 (8), 114 (8), 113 (8), 107 (15), 105 (9), 91 (10), 85 (10), 79 (35), 77 (40). ¹H-NMR (60 MHz, d₆-DMSO): δ(ppm) = 3.80 s (3H, OCH₃), 3.89 s (3H, OCH₃), 5.26 s (1H, H-3 [Ring]), 4.62 d (nach D-Austausch, 1H, J = 8.3 Hz),

4.86 d (nach D-Austausch, 1H, J = 8.3 Hz), 5.2–5.5 m (2 OH), 7.3 (5 arom. H). IR (KBr): 1720–1745 (C=O), 3380 cm^{-1} (br. OH).

Diacetat von (\pm)-erythro-1

Schmp. 121–122° (Ether/Petrolether). $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_8$ (376.4) Ber.: C 60.6 H 5.36 Gef.: C 60.8 H 5.40. MS: m/e (rel. Intensität %) = 376 (M^+ , 4), 270 (30), 228 (100), 186 (80), 185 (60), 157 (85), 141 (15), 131 (18), 107 (60), 105 (16), 103 (18), 79 (30), 77 (60). $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm) = 2.06 s (6H, $2 \times \text{COCH}_3$), 3.88 s (6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5.44 s (1H, H-3 [Ring]), 6.00 d (1H, J = 9 Hz), 6.29 d (1H, J = 9 Hz), 7.3 (5 arom. H). IR (KBr): 1730–1770 cm^{-1} (C=O).

Saure Hydrolyse von Z-Epoxy Piperolid (3) zu (+)-erythro-1 und (+)-threo-1

2 g **3** wurden in 20 ml Eisessig gelöst, mit 2 Tropfen konz. HCl versetzt und nach Verdünnen mit 20 ml Wasser 1 h im Wasserbad auf 40° erwärmt. Es wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Ether ausgeschüttelt. Das DC (Kieselgel, Chloroform/MeOH [9:1]) zeigte neben mehreren Hydrolyseprodukten zwei Substanzen vom RF = 0.50 (zum Vergleich: (\pm)-erythro-1 aus **2**: RF 0.50) und vom RF 0.54 (zum Vergleich: (-)-threo-1 [Naturstoff]: RF 0.54). Nach Ausschütteln mit Natriumcarbonatlösung wurde die Etherphase eingengt und der Rückstand an Kieselgel mit Chloroform/Cyclohexan [6:4] sc aufgetrennt. Nach üblicher Aufarbeitung der dc-geprüften Fraktionen wurden 110 mg threo-1 vom Schmp. 152–154° und 80 mg erythro-1 vom Schmp. 130–131° erhalten. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (292.3) Ber.: C 61.6 H 5.52 (+)-threo-1 Gef.: C 61.7 H 5.40 (+)-erythro-1 Gef.: C 61.7 H 5.44

CD (Methanol) nm ($\Delta\epsilon$): (+)-threo-1 = 294 (+ 1.75), 310 (+ 1.26) (+)-erythro-1 = 295 (+ 0.71), 309 (+ 0.61).

Literatur

- 1 Teile wurden vorgetragen anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Hamburg, Oktober 1979.
- 2 R. Hänsel und J. Schulz, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 147 (1982).
- 3 R. Hänsel und A. Pelter, Phytochemistry 10, 1627 (1971); R. Reinhardt und R. Hänsel, Z. Naturforsch. 32c, 290 (1977).
- 4 A. Pelter und R. Hänsel, Z. Naturforsch. 27b, 1186 (1972); R. Reinhardt und R. Hänsel, Z. Naturforsch. 32c, 290 (1977).
- 5 L.F. Fieser und M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, S. 759–764, John Wiley-Verlag, New York–London–Sidney 1976.

[Ph 407]