

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 46–48 (1979)

Zur Totalsynthese des 5-Acetoxy-6-methoxykawains

Rudolf Hänsel* und Jutta Schulz

Institut für Pharmakognosie und Phytochemie der Freien Universität Berlin,
Königin-Luise-Straße 2–4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 8. Februar 1978

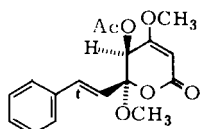
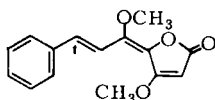
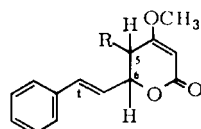
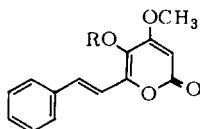
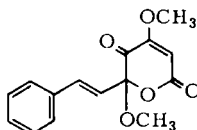
5-Hydroxy-4-methoxy-6-trans-styryl-2*H*-pyran-2-on (6) läßt sich mittels Perjodsäure in Methanol zu racem. 4,6-Dimethoxy-6-trans-styryl-2,5-pyrandion (7) in Ausbeuten von 35 % oxidieren. 7 ist nach ¹⁾ das Schlüsselprodukt zur totalsynthetischen Darstellung des aus *Piper sanctum* isolierten (5*S*, 6*S*)-(+) -5-Acetoxy-4,6-dimethoxy-6-trans-styryl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ons (1).

Total Synthesis of 5-Acetoxy-6-methoxykawain

The oxidation of 5-hydroxy-4-methoxy-6-*trans*-styryl-2*H*-pyran-2-one (6) by periodic acid in methanol gives rise to racem.-4,6-dimethoxy-6-*trans*-styryl-2,5-pyrandione (7). The yield is 35 %. Compound 7 is the key intermediate ¹⁾ for the total synthesis of (5*S*, 6*S*)-(+) -5-acetoxy-4,6-dimethoxy-6-*trans*-styryl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (1).

Die in Mexiko beheimatete Arzneipflanze *Piper sanctum* enthält neben arylsubstituierten Butenoliden des Typus 2 auch ein dem Kawain (3) nahestehendes Laktone 1 mit zwei zusätzlichen Sauerstoff-Funktionen und einem weiteren Chiralitätszentrum im Laktonteil des Moleküls¹⁾. Der Naturstoff besitzt (5*S*, 6*S*)-Konfiguration. Die Synthese des racem. 1 und auch des damit epimeren rel-(5*R*, 6*S*)-(±) 1 läßt sich von dem Pyrandion 7 ausgehend durchführen, was in einer früheren Mitteilung¹⁾ bereits beschrieben wurde. Allerdings ist die Schlüsselsubstanz 7 bisher nur partialsynthetisch zugänglich, und zwar durch Oxidation eines in der gleichen Droge (Wurzel von *Piper sanctum*) vorkommenden Butenolids 2 mittels *m*-Chlorperbenzoesäure²⁾. Wir fanden nunmehr, daß 7 auch vom racem.-Kawainol (4) aus zugänglich ist, das seinerseits aus racem.-Kawain (3) erhalten wird³⁾. Da für racem.-Kawain (3) Totalsynthesen beschrieben sind⁴⁾, ist auch 7 und damit 1 durch Totalsynthese erhältlich.

Bei der Allyloxidation des racem. Kawains (3) mittels Selendioxid erhält man Gemische zweier diastereomerer Kawainole d.s. racem. 5,6-*cis*-4 und 5,6-*trans*-4³⁾; Chloranil dehydriert nur eines der beiden diastereomeren Acetate, und zwar das *cis*-4-Acetat zum Pyranderivat 5^{1,5)}, weshalb es nötig ist, die beiden Substanzen zu trennen. Wie wir fanden, gelingt die Dehydrierung beider Diastereomerer *cis*-4 und *trans*-4 zu

**1****2****3:** R = H(KAWAIN)**4:** R = OH**5:** R = Ac**6:** R = H**7**

5 mit gleicher Leichtigkeit, wenn Dimethylsulfoxid in Acetanhydrid⁶⁾ verwendet wird: Eine vorherige Trennung von *cis*-**4** und *trans*-**4** erübrigt sich in diesem Falle.

Das Zwischenprodukt **5** läßt sich ohne Schwierigkeit zu **6** entacetylieren, zu einer Verbindung mit einer den 4-Hydroxyflavonen (Flavonolen) vergleichbaren, maskierten Endiolgruppierung. Nun lassen sich nach *Smith et al.*⁷⁾ Flavonole mittels Perjodsäure in Methanol zu den korrespondierenden 2-Methoxy-3-keto-derivaten oxidieren, eine Reaktion, die der Oxidation **6** → **7** vergleichbar ist. Der Versuch ergab, daß **7** in Ausbeuten von 35 % erhalten wird, und zwar direkt: abweichend vom Fall der Flavonoloxidation⁷⁾ erwies es sich als nicht notwendig, ein hemiketalisches Zwischenprodukt zu isolieren und durch Sublimation zu dehydratisieren.

Experimenteller Teil

Alle im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erhaltenen Substanzen sind bereits früher von uns beschrieben und charakterisiert worden^{1,2,3)}, so daß an dieser Stelle auf eine erneute Wiedergabe von Analysen und spektralen Daten verzichtet wird.

5-Acetoxy-4-methoxy-6-*trans*-styryl-2H-pyran-2-on (**5**)

2 g eines kristallisierten Gemisches von *cis*- und *trans*-Kawain-5-ol³⁾ werden in 5 ml DMSO und 5 ml Acetanhydrid 5 Min. zum Sieden erhitzt, auf Raumtemp. abgekühlt und in 100 ml Wasser eingegossen. Nach Hydrolyse (1 Std.) wird der Niederschlag aus Methanol umkristallisiert. 1,7 g hellgelbe Nadeln vom Schmp. 165–166° (Kofler-Heiztischmikroskop). Im Mischschmelzpunkt mit der früher von uns erhaltenen authentischen Substanz (5-Acetoxy-dehydrokawain)¹⁾ keine Depression. Die IR-Spektren sind deckungsgleich. DC: Kieselgel-Fertigplatten 60F₂₅₄ (Merck), Fließmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (1 : 2), RF = 0,33 (Cochromatographie: authentisches **5** RF = 0,33).

5-Hydroxy-4-methoxy-6-trans-styryl-2H-pyran-2-on (6)

170 mg 5 in 20 ml 5proz. Kalilauge (5 % KOH in Ethanol/H₂O 8 : 2) werden 5 Min. bei 70° gehalten. Dann wird mit verd. Salzsäure angesäuert, mit Ethylacetat extrahiert, der Extrakt säurefrei gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der gelbe Eindampfrückstand gibt aus Aceton etwa 100 mg feine gelbe Nadeln, die bei 215–217° schmelzen. Im Mischschmp. mit der authentischen Substanz¹⁾ keine Depression. Die IR-Überlagerungsspektren sind deckungsgleich.

Racem. 4,6-Dimethoxy-6-trans-styryl-2,5-pyrandion (7)

200 mg 6 werden in 30 ml wasserfreiem Methanol gelöst und bei Raumtemp. mit 50 mg H₅JO₆ versetzt. Nach 20 Min. wird das Reaktionsgemisch in 150 ml Wasser gegeben und mit Ether erschöpfend extrahiert. Die Etherphase wird mit 10 ml 0,5proz. Na₂SO₃-Lösung entfärbt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockene eingeengt. Der Rückstand gibt aus Methanol/Ether 70 mg farblose Kristalle, die bei 83–85° schmelzen. Im Mischschmp. mit authentischem 7²⁾: 83–85° (keine Depression). Die IR-Überlagerungsspektren beider Substanzen sind deckungsgleich. In drei chromatographischen Systemen I, II, III gleiche Laufhöhen: RFI = 0,40, RFII = 0,43, RFIII = 0,62; Chromatographiebedingungen wie oben. System I: Cyclohexan/Ethylacetat (1 : 1), II: Chloroform/Ethylacetat (1 : 1), III: Chloroform/Methanol (9 : 1).

Literatur

- 1 R. Hänsel, A. Pelter, J. Schulz und C. Hille, Chem. Ber. 109, 1617 (1976).
- 2 R. Hänsel, J. Schulz und A. Leuschke, Chem. Ber. 107, 3337 (1974).
- 3 R. Hänsel und J. Schulz, Chem. Ber. 106, 570 (1973).
- 4 D. Kostermans, Nature 166, 788 (1950); Rec. Trav. Chim. Pays-Bas. 70, 79 (1951); E.M.F. Fowler und H.B. Henbest, J. Chem. Soc. 1950, 3642.
- 5 R. Hänsel, C. Beer und J. Schulz, Chem. Ber. 106, 3119 (1973).
- 6 M. Fieser und L. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Vol. 2, S. 163. Wiley-Interscience. New York–London–Sidney–Toronto 1969.
- 7 M.A. Smith, R.A. Webb und L.J. Cline, J. Org. Chem. 30, 995 (1965).

[Ph 960]