

Ali M. Chirazi*, Thomas Kappe und Erich Ziegler

Synthesen von Heterocyclen, 184

Zur Synthese von Kawalactonderivaten

Institut für Organische Chemie der Universität Graz
(Eingegangen am 27. Juni 1975)

Die Umsetzung der Ketone 1, 8 und 10 mit den reaktiven Malonestern 2 liefern die 4-Hydroxy-2-pyrone 3a, 3b, 9a, 9b, 11a, 11b mit den charakteristischen Strukturelementen der Kawalactone. Durch katalytische Hydrierung bzw. Methylierung werden die Derivate 4–7 erhalten. Die Einwirkung von Malonylchlorid oder Kohlenstoffdioxid auf 10 gibt das Pyronopyron 13.

Syntheses of Heterocycles, 184

The Synthesis of Kawalactone Derivatives

The reaction of the ketones 1, 8 and 10 with reactive trichlorophenyl malonates 2 yields the 4-hydroxy-2-pyrones 3a, 3b, 9a, 9b, 11a, 11b with the characteristic structural design of "kawalactones". Compounds 4 – 7 are obtained by catalytic hydrogenation or methylation. The action of malonyl chloride or carbon suboxide on 10 gives the pyrono-pyrone 13.

Den Südseeinsulanern war schon vor Jahrhunderten die berausende Wirkung eines Getränkes, das sie aus den Wurzeln einer Pfefferart (*piper methysticum*) bereiteten, bekannt. Ab 1910 begann die Aufklärung der wirksamen Inhaltsstoffe, die den Sammelnamen "Kawalactone" tragen. Diese sind einfach gebaute, stickstoff-freie Verbindungen, in denen ein 4-Methoxy-2-Pyronring über eine gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoff-Brücke mit einem Phenylkern verbunden ist, welcher unsubstituiert ist oder in p-Stellung eine Methoxygruppe trägt. Darüber hinaus sind noch Derivate des Methylendioxybenzols bekannt.

Dem Hydrierungsgrad nach können die Kawalactone in drei Gruppen eingeteilt werden: (a) in die 6-Styryl-2-pyrone, (b) die 6-Styryl-5,6-dihydro-2-pyrone** und (c) in die 6-Phenäthyl-5,6-dihydro-2-pyrone. Meyer¹⁾ testete im Tierexperiment die wichtigsten Kawalactone auf verschiedene anästhetische Wirkungen. Im Humanversuch wurde das Präparat zuerst von Schliak²⁾

* Derzeitige Adresse: Chemistry Department, Jondi-Shapur University, Ahwaz, Iran.

** z.B. Kawain = 4-Methoxy-6-styryl-5,6-dihydro-2-pyron (Kavaform®, Durant®).

1 H.J. Meyer, Arch. Int. Pharmakodyn. Ther. 138, 505 (1962); 148, 97 (1964); 150, 118 (1964); 154, 449 (1965); Arzneimittel-Forschung 15, 1344 (1965).

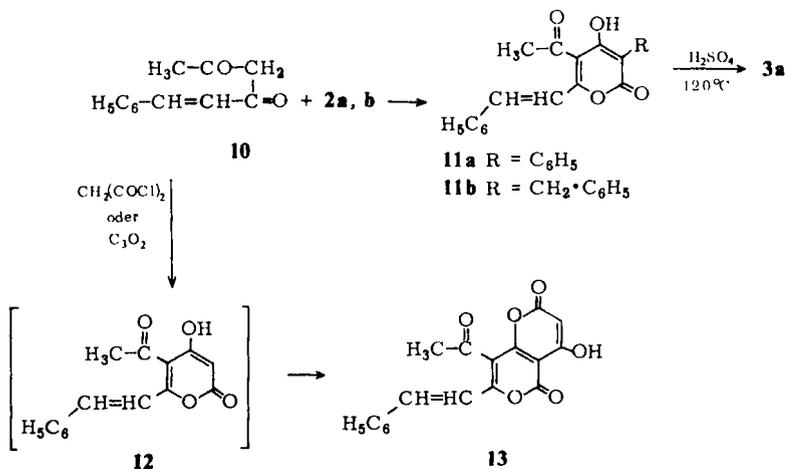
2 H. Schliak, Hippokratès 38, 26 (1967).

erprobt. Pfeiffer³⁾ untersuchte den relaxierenden Effekt der Kawaine, der besonders eindrucksvoll beim experimentellen Strychninkrampf zum Ausdruck kommt. In dieser Hinsicht nimmt die Wirksamkeit der Kawalactone von (a) nach (c) zu und ähnelt der des Phenylhydantoins und des Kokains bzw. Procains, haftet aber erheblich länger im Körper.

Die Reaktion von Ketonen mit Malonsäurederivaten, wie reaktiven Malonestern⁴⁾, Malonylchloriden⁵⁾ und Kohlensuboxid^{6,7)}, liefert in einfacher Weise 4-Hydroxy-2-pyrone. Es war daher von Interesse, die Zugänglichkeit von Kawalactonderivaten aus entsprechenden Ketonen nach diesem Syntheseprinzip zu untersuchen. Für Modellreaktionen wählten wir zunächst die reaktiven Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester⁸⁾, und zwar den entsprechenden Phenylmalonester **2a**, da dieser erfahrungsgemäß die höchsten Ausbeuten bei Ringschlußreaktionen liefert und ferner den Benzylmalonester **2b**, weil die hieraus resultierenden 3-Benzyl-4-hydroxy-2-pyrone mit Hilfe von AlCl_3 zum Grundkörper entbenzylierbar sein sollten. Diese Entbenzylierung wurde bereits bei der Synthese der Naturstoffe Anibin⁹⁾ und Helipyron¹⁰⁾ mit Erfolg angewendet.

Die Umsetzung von Benzalaceton (**1**) mit den aktiven Malonestern (AME) **2** bei ca. 200° liefert direkt das Kawalactonsystem **3**. Während das Phenylderivat **3a** in ca. 50 % Ausbeute gewonnen werden konnte, lag die Ausbeute beim Benzylderivat nur bei 10 % d. Th. Der Grund für dieses enttäuschende Ergebnis liegt in der Tatsache, daß **3a** – insbesondere aber **3b** aufgrund der günstigeren sterischen Verhältnisse – mit **2** weiterreagieren können, worüber an anderer Stelle berichtet wird¹¹⁾. Ein größerer molarer Überschuß von **1** bei der Reaktion mit **2** ändert nichts an diesem Ergebnis. Die weiteren Modellreaktionen, wie die Methylierung und Hydrierungen wurden daher mit dem Phenylderivat **3a** durchgeführt. So liefert dessen Methylierung mit Dimethylsulfat und anschließende katalytische Hydrierung an Pd in Eisessig über **4** quantitativ das 4-Methoxy-6-phenäthyl-2-pyron (**7**), welches in umgekehrter Reihenfolge und ebenfalls quantitativer Ausbeute auch über **5** zugänglich ist. Die katalytische Hydrierung von **3a** in Äthanol gibt jedoch unter Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff das 5,6-Dihydro-kawainderivat **6**.

- 3 C. Pfeiffer, Arch. Gen. Psychiatry 10, 446 (1964).
- 4 E. Ziegler und H. Junek, Monatsh. Chem. 89, 323 (1958), E. Ziegler, H. Junek und E. Nölken, Monatsh. Chem. 89, 678 (1958).
- 5 E. Ziegler und F. Hradetzky, Monatsh. Chem. 97, 700 (1966).
- 6 F. Hradetzky und E. Ziegler, Monatsh. Chem. 97, 389 (1966), E. Ziegler, M. Eder, F. Hradetzky und E. Prewedourakis, Monatsh. Chem. 98, 2432 (1967).
- 7 Th. Kappe und E. Ziegler, Angew. Chem. 86, 529 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 491 (1974), Zusammenfassung.
- 8 Th. Kappe, Monatsh. Chem. 98, 874 (1967).
- 9 E. Ziegler und E. Nölken, Monatsh. Chem. 89, 391 (1958).
- 10 Th. Kappe und H. Schmidt, Tetrahedron Lett. 1970, 5105.
- 11 Th. Kappe, A. Brandner und A.M. Chirazi, in Vorbereitung.



Als weiteres Ausgangsketon wurde das Cinnamoylacetone (**10**) gewählt, da diese Verbindung eine reaktivere Methylengruppe enthält und ferner eine Weiterreaktion der gebildeten 4-Hydroxy-2-pyrone **11** mit **2** über die 5-Stellung unmöglich ist. Die Ausbeuten an **11a** und **11b** betragen jedoch nur 40 bzw. 30 % d. Th. Die Entacetylierung von **11a** zu **3a** mit 90proz. H_2SO_4 erfolgt in 60 % Ausbeute.

Aus 1,3-Diketonen lassen sich mitunter durch Einwirkung von Malonylchlorid (oder C_3O_2) monocyclische, in 3-Stellung unsubstituierte, 4-Hydroxy-2-pyrone gewinnen^{5,6}). Die Reaktion von **10** mit diesen Reagenzien liefert jedoch – wie für viele analoge Systeme bekannt⁷) – nur das bicyclische Pyronopyron **13**.

Diese Ergebnisse zeigen, daß 6-Styryl-Kawalactonderivate, z. B. **3** und **4**, im Prinzip nach dem "Trichlorphenylmalonat-Verfahren" aus den Ketonen **1** und **10** zugänglich sind. Wie bereits von Hänsel¹²) gezeigt, liefert die katalytische Hydrierung dieser Verbindungen unter rascher Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff die entsprechenden 6-Phenäthylverbindungen, z. B. **5** und **7**, welche auch aus dem Keton **8** über die Phenäthylverbindungen **9** erhalten werden. Weitere Hydrierung führt zu den interessanten 5,6-Dihydrolactonen^{12,13}), z. B. **6**, während die Synthese von 5,6-Dihydro-6-styryl-lactonen ("Kawain-Typ") nach diesem Syntheseprinzip nicht möglich erscheint.

¹² R. Hänsel, *Planta Med.* **11**, 317 (1963), und dort zit. Lit..

¹³ H. Aschenbach, W. Karl und W. Regel, *Chem. Ber.* **105**, 2182 (1972), **106**, 2648 (1973).

Beschreibung der Versuche

Die Reinheit der isolierten Produkte wurde mit Hilfe der DC an "Merck" DC-Alufolie, Kieselgel HF₂₅₄ überprüft. Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

IR-Spektren in KBr; sofern nicht anders vermerkt ¹H-NMR-Spektren an einem 60 MHz-Gerät, δ -Werte in ppm.

4-Hydroxy-3-phenyl-6-styryl-2-pyron (3a)

1,8 g (0,0123 Mol) Benzalaceton (1) und 5,4 g (0,01 Mol) Phenyl-AME (2a) werden fein verrieben und 15 Min. auf 195–200° erhitzt. Aus der erkalteten Reaktionsschmelze entfernt man das Trichlorphenol mit Petroläther-Benzol. Aus Nitrobenzol hellgelbe Schuppen vom Schmp. 307–308°. Ausb. 1,5 g (51 %).

IR: 3600–3200 (OH); 1640 sh (C=O); 1600/cm s (Aromat, C=C).

NMR in DMSO (100 MHz): 6,42 s (H an C-5); 7,0 d, J = 17 Hz (ein H von trans-styryl); 7,2–7,8 m (10 arom. H und ein H von trans-styryl). C₁₉H₁₄O₃ (290,32) Ber.: C 78,60 H 4,86; Gef.: C 78,07 H 4,74.

3-Benzyl-4-hydroxy-6-styryl-2-pyron (3b)

1,8 g (0,0123 Mol) Benzalaceton (1) und 5,5 g (0,01 Mol) Benzyl-AME (2b) erhitzt man 30 Min. auf 200°. Nach dem Erkalten wird mit Benzol angerieben. Aus Xylol schwach gelbe Prismen, Schmp. 257°. Ausb. 285 mg (10 %).

IR: 3600–3200 (OH); 1625 m (C=O); 1604/cm s (Aromat, C=C).

NMR in DMSO: 3,70 s (CH₂); 6,36 s (H an C-5); 7,1–7,83 m (10 arom. H, zwei H von trans-styryl). C₂₀H₁₆O₃ (304,33) Ber.: C 78,93 H 5,30; Gef.: C 79,28 H 5,35.

4-Methoxy-3-phenyl-6-styryl-2-pyron (4)

0,5 g 3a werden in 30 ml 2N NaOH gelöst und unter Rühren mit Dimethylsulfat im Überschuß methyliert. Nach Beendigung der Reaktion wird der gelbe Niederschlag abgesaugt, mit verd. NaOH und dann mit Wasser gewaschen. Ausb. 0,5 g (ca. 100 %). Aus wenig Methanol gelbe Prismen vom Schmp. 153–154°.

NMR in DMSO: 3,78 s (O-CH₃); 6,72 s (H an C-5); 7,0–7,54 m (10 arom. H, zwei H von trans-styryl). C₂₀H₁₆O₃ (304,33) Ber.: C 78,94 H 5,29; Gef.: C 78,89 H 5,09.

4-Hydroxy-3-phenyl-6-phenyläthyl-2-pyron (5)

0,5 g 3a werden in 50 ml Eisessig in Gegenwart von 5 % Pd/Aktivkohle bei 40° bis zur Aufnahme von einem Mol H₂ (etwa 3 Std.) geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit kaltem Wasser bis zur Kristallisation angerieben. Aus Xylol farblose Plättchen vom Schmp. 234–236°. Ausb. 0,5 g (100 %).

IR: 1655 s (C=O); 1610 s (Aromat, C=C); 1560/cm m.

NMR in DMSO: 2,7–2,9 m (2CH₂); 5,95 s (H an C-5); 7,05 s (5 arom. H), 7,15 s (5 arom. H). C₁₉H₁₆O₃ (292,32) Ber.: C 78,05 H 5,52; Gef.: C 77,88 H 5,85.

5,6-Dihydro-4-hydroxy-3-phenyl-6-phenyläthyl-2-pyron (6)

0,6 g 3a werden in 50 ml Äthanol wie voranstehend beschrieben bis zur Aufnahme von 2 Mol H₂ an Pd hydriert und aufgearbeitet. Ausb. 0,6 g (100 %). Aus Xylol farblose Nadeln vom Schmp. 178–179°.

IR: 1650 s (C=O); 1590 s (Aromat).

NMR in DMSO: 1,8–2,9 m (4 aliph. H); 4,2 m (-CH-O); 7,1 s (10 arom. H). $C_{19}H_{18}O_3$ (294,33) Ber.: C 77,52 H 6,16; Gef.: C 77,11 H 6,18.

4-Methoxy-3-phenyl-6-phenyläthyl-2-pyron (7)

a) Aus 4 durch Hydrierung: 0,5 g 4 werden in 50 ml Eisessig wie für 5 beschrieben bis zur Aufnahme von einem Mol H_2 an Pd hydriert und aufgearbeitet. Ausb. 0,5 g (100 %). Aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. 158–159°.

b) Aus 5 durch Methylierung: 0,5 g 5 werden in 25 ml NaOH wie für 4 beschrieben mit Dimethylsulfat methyliert und aufgearbeitet. Ausb. 0,5 g (100 %). Aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. 158–159°.

IR: 1690, 1680 s (C=O); 1640 s (C=C); 1600 s (Aromat); 1550/cm m.

NMR in DMSO: 2,75–2,90 m (2 CH_2); 3,68 s (O- CH_3); 6,44 s (H an C-5); 7,05 s (5 arom. H), 7,1 s (5 arom. H). $C_{20}H_{18}O_3$ (306,34) Ber.: C 78,41 H 5,92; Gef.: C 78,43 H 5,89.

4-Hydroxy-3-phenyl-6-phenyläthyl-2-pyron (9a)

750 mg (5,2 mMol) 4-Phenylbutin-2-on (8) und 2,7 g (5 mMol) Phenyl-AME (2a) werden 40 Min. auf 200° erhitzt und dann das Rohprodukt mit Petroläther-Benzol angerieben. Ausb. 0,5 g (35 %). Aus Xylol gelbe Prismen vom Schmp. 247–248°.

IR: 3100–2840 m (OH, C-H breit); 2210 m (C≡C); 1625 sh, 1620 s, 1595 m, 1560/cm s (C=O, Aromat, C=C).

NMR in DMSO: 6,5 s (H an C-5); 7,0–7,55 m (10 arom. H). $C_{19}H_{12}O_3$ (288,28) Ber.: C 79,16 H 4,20; Gef.: C 79,27 H 4,32.

An 5 % Pd/Aktivkohle in Eisessig findet quantitative Hydrierung zu 5 statt.

3-Benzyl-4-hydroxy-6-phenyläthyl-2-pyron (9b)

750 mg (5,2 mMol) 4-Phenylbutin-2-on (8) und 2,8 g (5 mMol) Benzyl-AME (2b) werden 50 Min. auf 210° erhitzt. Es wird wie voranstehend beschrieben aufgearbeitet. Ausb. 0,5 g (33 %). Aus Methanol weißgelbe Plättchen vom Schmp. 234–235°.

IR: 3100–2880 m (OH, C-H breit); 2210 m (C≡C); 1665 sh, 1645 sh, 1625 s, 1600 w, 1595 m, 1565/cm s (C=O, Aromat, C=C). $C_{20}H_{14}O_3$ (302,31) Ber.: C 79,45 H 4,66; Gef.: C 79,37 H 4,89.

Durch Erhitzen mit Acetanhydrid in Gegenwart von etwas Na-acetat entsteht das 4-Acetoxy-Derivat vom Schmp. 127–128°. Farblose Plättchen aus Methanol.

IR: 2200 w (C≡C); 1775 m 1730 s (C=O Ester, Lacton); 1630 m, 1600 w, 1560/cm m (Aromat, C=C).

NMR in DMSO: 2,24 s (CH_3); 3,64 s (CH_2); 6,8 s (H an C-5); 7,0–7,38 m (10 arom. H).

$C_{22}H_{16}O_4$ (344,35) Ber.: C 76,73 H 4,68; Gef.: C 77,03 H 4,90.

5-Acetyl-4-hydroxy-3-phenyl-6-styryl-2-pyron (11a)

Ein Gemisch von 1,9 g (0,01 Mol) Cinnamoylacetone (10) und 5,4 g (0,01 Mol) 2a wird 20 Min. auf 210° erhitzt und die kristalline Schmelze mit Petroläther-Benzol angerieben. Aus Toluol orangefarbene Nadeln vom Schmp. 174–176°. Ausb. 1,3 g (40 %).

IR: 1725 s (C=O); 1655 sh, 1645 s 1565/cm w (Aromat, C=C).

NMR in DMSO: 2,52 s (CH_3); 6,80 d, J = 16 Hz (ein H von trans-styryl); 7,0–7,68 m (10 arom. H und ein H von trans-styryl); 10,1 s (OH breit). $C_{21}H_{16}O_4$ (332,34) Ber.: C 75,99 H 4,85; Gef.: C 76,37 H 4,86.

Man erhitzt 0,2 g 11a in 2 ml 90 % H_2SO_4 5 Min. auf 120°. Nach Behandeln mit Eiswasser scheidet sich ein Öl ab, welches nach einiger Zeit kristallisiert. Ausb. 0,1 g (60 %) 3a.

5-Acetyl-3-benzyl-4-hydroxy-6-styryl-2-pyron (11b)

1,9 g (0,01 Mol) **10** und 5,5 g (0,01 Mol) **2b** werden wie voranstehend beschrieben 30 Min. auf 260° erhitzt und aufgearbeitet. Bräunliche Prismen aus Eisessig, Schmp. 230°. Ausb. 1,06 g (30 %).

IR: 1720 s (C=O); 1588/cm s (Aromat, C=C),

NMR in CDCl_3 : 2,70 s (CH_3); 3,94 s (CH_2); 6,95 d, $J = 16$ Hz und 7,71 d, $J = 16$ Hz (zwei H trans-styryl); 7,23 s (5 arom. H), 7,42 d (5 arom. H). $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (346,35) Ber.: C 76,28 H 5,24; Gef.: C 76,10 H 5,82.

8-Acetyl-4-hydroxy-2,5H-pyrano[4,3-b]pyran-2,5-dion (13)

a) Aus Cinnamoylacetone und Malonylchlorid: Zu 2 g (0,0105 Mol) Cinnamoylacetone (**10**) in 25 ml absol. Benzol werden 1,4 g (0,0112 Mol) Malonylchlorid tropfenweise zugegeben. Dann erhitzt man 30 Min. unter Rückfluß (HCl-Entwicklung). Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Methanol angerieben. Ausb. 1,7 g (50 %). Aus Xylol orangegelbe Nadeln vom Schmp. 217–218°.

b) Aus Cinnamoylacetone und C_3O_2 : Man läßt eine Lösung von 2 g (0,0105 Mol) Cinnamoylacetone (**10**) in 30 ml absol. Äther mit 2 g (0,03 Mol) C_3O_2 in Gegenwart katalytischer Menge konz. H_2SO_4 15 Std. bei Raumtemp. reagieren. Es scheidet sich ein orangegelber Niederschlag ab, der aus Xylol umkristallisiert wird. Orangegelbe Nadeln vom Schmp. 217–218°. Ausb. 2 g (60 %).

IR: 1760 s, 1715 sh, 1695 s (C=O, Keton, Lacton); 1635 w, 1535/cm m (Aromat, C=C).

NMR in DMSO: 2,58 s (CH_3); 5,38 s (Olefin, H), 6,85 d, $J = 16$ Hz (ein H von trans-styryl); 7,1–7,63 m (5 arom. H und ein H von trans-styryl). $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_6$ (324,27) Ber.: C 66,66 H 3,73; Gef.: C 66,71 H 3,75.

Anschrift: Prof. Dr. E. Ziegler, A–8010 Graz (Österreich), Heinrichstraße 28.

[Ph 614]

Bernhard-Heinrich Engel und Otmar Wassermann

Über die Bedeutung der β -Hydroxy-Gruppe im Atropinmolekül für Wirksamkeit und Wirkungsdauer, 1.

Synthese von homologen Reihen neuartiger Atropinanaloge

Institut für Pharmakologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel.
(Eingegangen am 1. Juli 1975).

Die chemischen Eigenschaften der OH-Gruppe im Atropinmolekül sind für Affinität und Wirkungsdauer dieses Alkaloids von entscheidender Bedeutung. Elimination der OH-Gruppe bzw. Vereinfachung der Tropasäure bis zur Benzoesäure führen zur Wirkungsabnahme der entsprechenden Tropanderivate. Um die kritische Rolle der OH-Gruppe weiter zu charakterisieren, wurden höhere Homologe des Atropins, deren Benzyläther, chlorierte, ungesättigte und Nitril-Deriva-