

L. Langhammer

Inhaltsstoffe von *Piper methysticum* Forster — eine thermomikroskopische Studie

Aus dem Institut für Pharmakognosie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 29. Mai 1970)

Für die wichtigsten Kawalaktone aus dem Rhizom von *Piper methysticum* wurden Schmelzdiagramme aufgenommen und der Diagrammtyp bestimmt.
Für Yangonin und Desmethoxyyangonin werden Kennzahlen zu ihrer mikroskopischen Charakterisierung und Identifizierung genannt.

Constituents of *Piper Methysticum* Forster — a Thermomicroscopical Study

For the most important Kawa lactones from the rhizome of *Piper methysticum* melting diagrams were made and the type of diagrams was determined.
For yangonine and desmethoxyyangonine data are mentioned for the microscopical characterization and identification of these compounds.

Das Rhizom von *Piper methysticum* Forster enthält eine Reihe nahe verwandter sog. Kawalactone. Dabei handelt es sich um substituierte sechsgliedrige Laktone, die sich einmal durch den Hydrierungsgrad des Laktonringes unterscheiden — es wurden in der Pflanze Enolide und Dienolide gefunden —, zum anderen kann der Lactonring verschieden substituierte Styryl- oder Phenyläthylreste tragen. Die nahe chemische Verwandtschaft dieser Verbindungen macht es verständlich, daß ihre Trennung und Reinigung äußerst schwierig ist.

Durch thermomikroskopische Untersuchungen¹⁾ der optisch aktiven Verbindungen wurde bekannt, daß die enantiomeren Kawalactone Mischkristalle bilden. Die (\pm)-Verbindungen treten als racemische Mischkristalle auf.

Während Kawain ein Schmelzdiagramm vom Typ II Roozeboom hat, wie er bei optisch aktiven Verbindungen schon früher gefunden wurde, zeigten die Diagramme von Methysticin und 7,8-Dihydromethysticin den Typ III Roozeboom. U. W. wurde ein solcher Kurvenverlauf bei optisch aktiven Verbindungen hier zum ersten Male beobachtet. Ein — durch Polymorphie bedingt — ganz ungewöhnliches Diagramm zeigt darüber hinaus das 7,8-Dihydrokawain¹⁾.

Diese Beobachtungen legten die Frage nahe, ob die Inhaltsstoffe der Pflanze, die verschiedenen Varianten des Grundtyps „Kawalacton“, nicht auch untereinander zur Mischkristallbildung neigen. Eine Mischkristallbildung wäre eine plausible Erklärung für die Schwierigkeiten bei der Trennung und Reinigung dieser Stoffe²⁾.

- 1 M. Kuhnert-Brandstätter und L. Langhammer, Arch. Pharmaz. 301, 351 (1968).
- 2 R. Hänsel, L. Langhammer und H. Rimpler, Arch. Pharmaz. 300, 157 (1967).

Die vorliegende Untersuchung sollte diese Frage beantworten. Sie hatte zu klären, welche Typen von Schmelzdiagrammen die genannten Verbindungen miteinander bilden.

Von folgenden Stoffpaaren wurden Zustandsdiagramme aufgenommen:

- Yangonin — 7,8-Dihydromethysticin
- Yangonin — Methysticin
- Methysticin — 7,8-Dihydromethysticin

Abb. 1

Schmelzdiagramm
Yangonin/
7,8-Dihydromethysticin

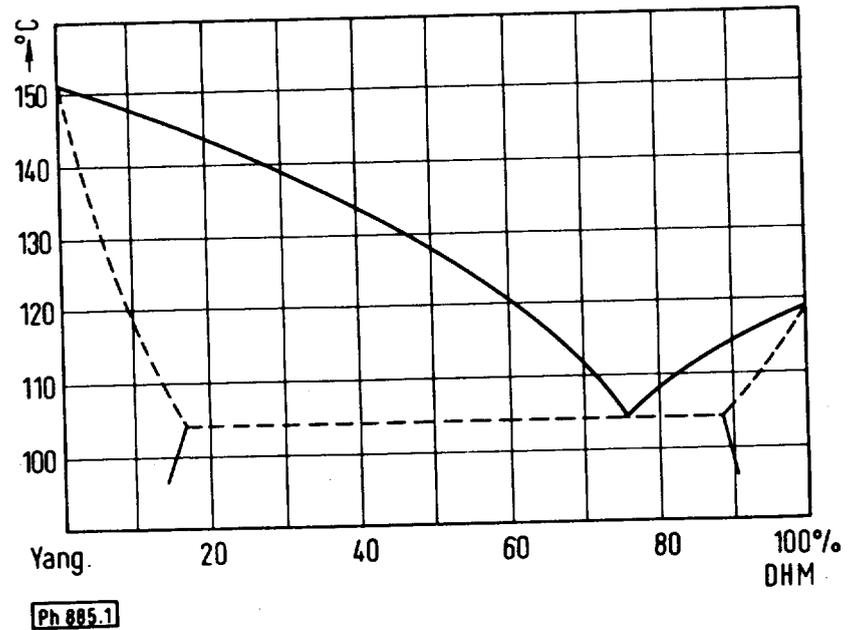
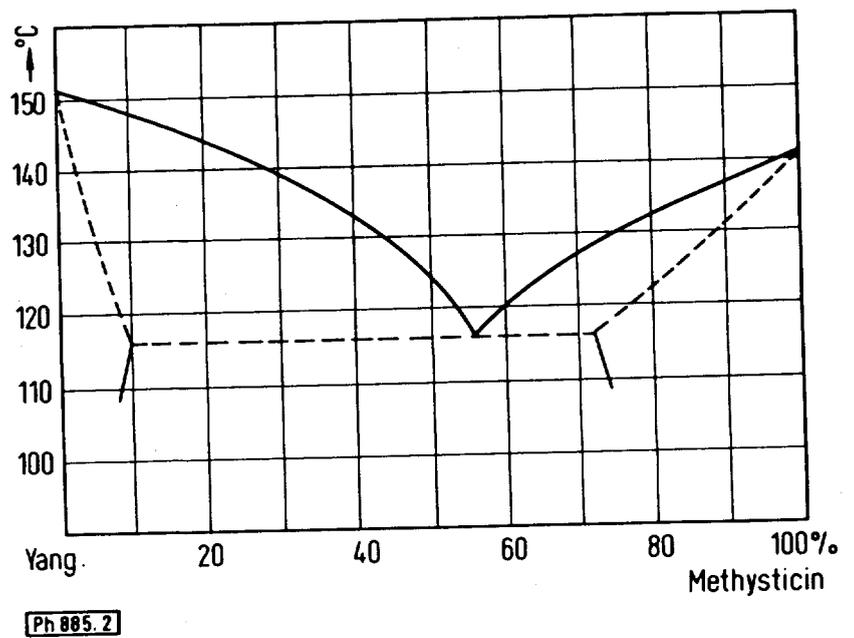


Abb. 2

Schmelzdiagramm
Yangonin/Methysticin



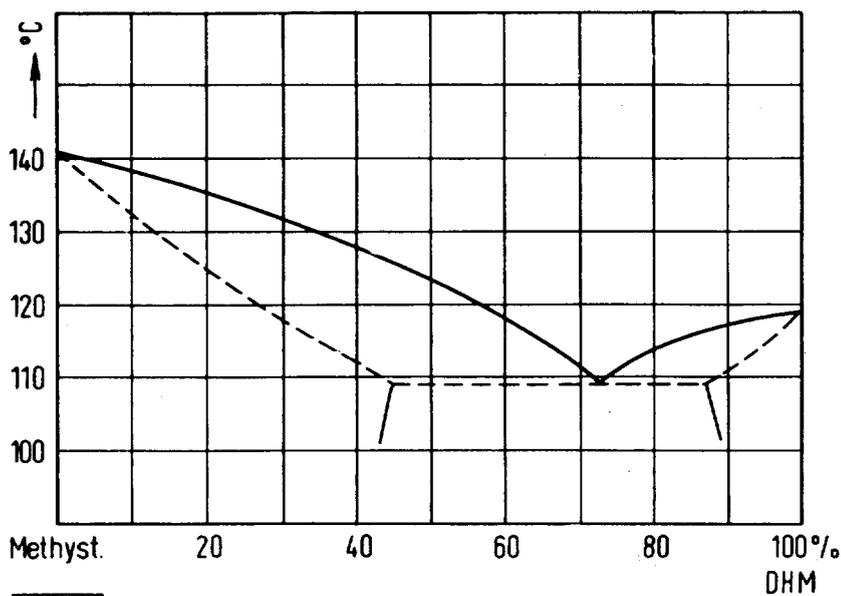


Abb. 3

Schmelzdiagramm
Methysticin –
7,8-Dihydromethysticin

Ph 885.3

Wie den Diagrammskizzen zu entnehmen ist (Abb. 1–3), zeigen alle drei Stoffpaare Mischkristallbildung nach Typ V Roozeboom³⁾. Es liegt also keine lückenlose Mischbarkeit vor. Es sind zwei Kristallarten zu beobachten, von denen jede nur einen bestimmten Prozentsatz der zweiten Komponente aufnehmen kann; in einem bestimmten Konzentrationsbereich ist die homogene Mischbarkeit nicht mehr möglich. Die beiden Mischkristallarten bilden miteinander ein Eutektikum.

Weitere Stoffpaare wurden mit Hilfe von Kontaktpräparaten untersucht, da für die Aufnahme von kompletten Zustandsdiagrammen nicht genügend Substanz zur Verfügung stand. Auch hier wurde die Bildung eines Eutektikums zwischen zwei verschiedenen Kristallarten beobachtet. Es ist anzunehmen, daß auch bei anderen Stoffpaaren beschränkte Mischbarkeit vorliegt. Tabelle 1 zeigt in einer Übersicht die gefundenen Werte:

3 L. Kofler und A. Kofler, „Thermomikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische“. Universitätsverlag Wagner, Innsbruck 1954. M. Kuhnert-Brandstätter, Thermomikromethoden zur Identifizierung von organischen Substanzen in „Gadamers Lehrbuch der chemischen Toxikologie und Anleitung zur Ausmittelung der Gifte“, herausgegeben von E. Graf und R. Preuß. Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen 1966.

Tabelle 1

Substanz	Schmelzende °C	Schmelzbeginn °C in der Kontaktzone	Schmelzende °C	Substanz
DHK	58	50	138,5	DMY
DHK	57,5	49	117,5	DHM
DHK	58	50	150,5 153,5	Y (II) Y (I)
DHK	58	54	111,5	K
K	111,5	80	118	DHM
K	111	89	137,5	DMY
K	111	91	140	M (I)
K	111	94	151,5	Y (II)
DHM	118	92	137	DMY
DHM	118	104	152 154	Y (II) Y (I)
DHM	118,5	109	141	M (I)
DMY	137	100	151,5	Y (II)
M (I)	141	104	139	DMY
M (I)	141	116	151,5	Y (II)

DHK = 7,8-Dihydrokawain, K = Kawain, DHM = 7,8-Dihydromethysticin, DMY = Desmethoxyyangonin, M = Methysticin, Y = Yangonin.

Die beiden optisch inaktiven Substanzen Yangonin und Desmethoxyyangonin wurden erstmalig einer thermomikroskopischen Prüfung unterzogen. Dabei zeigte sich, daß *Yangonin* in zwei polymorphen Formen vorkommt. Das Präparat besteht aus derben rhombischen Prismen der Modifikation I, deren Restkristalle in der Schmelze zu derben Rhomben wachsen. Wird die Schmelze plötzlich abgekühlt, so kristallisiert Modifikation II aus in Form von Sphärolithen aus winzigen Kristallnadeln. Bei Vorliegen eines Impfkernes von Modifikation I findet langsam fortschreitende Umwandlung von II zu I statt. Modifikation II schmilzt bei 150,5–151,5°, Modifikation I bei 153–154°. Die Substanz ist sublimierbar (ab etwa 140°), das Sublimat besteht aus feinen Fäden und Nadeln, die bei 153–154° schmelzen, also auch Modifikation I angehören.

Eutektische Temperatur mit Phenacetin: 114°
Eutektische Temperatur mit Benzanilid: 121°
Glaspulver 1,6353: Temperatur 176° (Rotlicht)
Glaspulver 1,6231: Temperatur 200° (Rotlicht)

Desmethoxyyangonin besteht dagegen aus feinen Nadeln und einzelnen Balken. Die Restkristalle in der Schmelze wachsen zu rhombischen Balken, die strahlig-stengelige Aggregate bilden. Wird die Schmelze plötzlich abgekühlt, so besteht der Kristallfilm aus Sphärolithen. Schmp. 137,5–139°.

Eutektische Temperatur mit Acetanilid: 89°
Eutektische Temperatur mit Phenacetin: 105°
Glaspulver 1,6353: Temperatur 142° (Rotlicht)
Glaspulver 1,6231: Temperatur 167° (Rotlicht)

Frau Prof. Dr. M. Kuhnert-Brandstätter danke ich für wichtige Hinweise und wertvolle Diskussionen.

Herrn Prof. Dr. R. Hänsel danke ich für die Zurverfügungstellung der Kawalaktone.

Anschrift: Prof. Dr. L. Langhammer, 1 Berlin 33, Schweinfurthstraße 82

[Ph 885]

U. Hörlein und W. Geiger

4-Hydroxycarbostryl-alkancarbonsäuren und Dihydrobenzazepinolon-carbonsäureester. III. Mitt.*)

Aus den wiss. Laboratorien der Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld
(Eingegangen am 20. Mai 1970)

Die Kondensation von N-Carbomethoxypropionyl-N-cyclohexyl-anthranilsäureestern ergab nach alkalischer Hydrolyse der Reaktionsgemische neben den auf Grund früherer Versuche erwarteten 1-Cyclohexyl-4-hydroxycarbostryl-3-essigsäuren (2-Cyclohexylaminobenzoyl)- β -propionsäuren. Die Vermutung, daß die letzteren ihre Entstehung einer mit der Carbostrylring-Bildung konkurrierenden 7-Ringsynthese verdanken, ließ sich experimentell beweisen, insbesondere durch die Isolierung von 1-Cyclohexyl-8-chlor-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin unter milderen Verseifungsbedingungen.

* Auszugsweise vorgetragen anlässlich der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Karlsruhe, Oktober 1969.