

Inhaltsstoffe des Rauschpfeffers, VI<sup>1)</sup>

## Kernresonanzspektroskopische Untersuchungen an Kawa-Lactonen

Hans Achenbach\* und Walter Regel

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.,  
D-7800 Freiburg, Albertstr. 21

Eingegangen am 7. Mai 1973

Die Analyse der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der bekannten Kawa-Lactone ermöglicht eine eindeutige Zuordnung aller Signale. Für partiell gesättigte Kawa-Lactone vom Typ **2** und **3** wird die bisher nur angenommene äquatoriale Stellung des Substituenten am C-6 bestätigt. Wie die <sup>1</sup>H-NMR-Daten zeigen, ist bei Verbindungen vom Dihydrokawain-Typ (**3**) die freie Drehbarkeit der Aryläthyl-Seitenkette am C-6 eingeschränkt.

### Constituents of *Piper methysticum* Forst., VI<sup>1)</sup>

#### <sup>1</sup>H N.M.R. Studies on Kawa-Lactones

The <sup>1</sup>H n.m.r. spectra of kawa-lactones were analysed on the basis of their known structures. The equatorial position of the large substituent at C-6 — so far assumed from steric considerations — is corroborated for all partially saturated kawa-lactones **2** and **3**. Furthermore it is concluded from the n.m.r. data that free rotation of the aryl-ethyl-side chain at C-6 is hindered in compounds **3**.

Kawa-Lactone zeichnen sich durch einen 4-Methoxy- $\alpha$ -pyron-Ring aus, der am C-6 eine Aryl-C<sub>2</sub>-Seitenkette trägt. Im Hinblick auf den Grad der Sättigung lassen sich die bekannten Kawa-Lactone in die drei Struktur-Typen **1**—**3** einteilen.

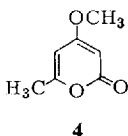
Während <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch die *trans*-Anordnung der C-7/C-8-Doppelbindung für Verbindungen vom Yangonin-Typ (**1**) und Kawain-Typ (**2**) geklärt ist<sup>11)</sup>, liegt bisher eine Analyse der Signale des partiell gesättigten  $\alpha$ -Pyron-Ringes in **2** und von Verbindungen des Dihydrokawain-Typs (**3**) noch nicht vor.

Wir haben diese Untersuchungen\*) insbesondere auch in der Absicht durchgeführt, die bisher nur aus sterischen Gründen vermutete äquatoriale Stellung des raumfüllenden Substituenten am C-6 experimentell zu überprüfen, zumal kürzlich durchgeführte kristallographische Studien diese Frage nicht eindeutig beantwortet haben<sup>12)</sup>. Denn auf der Voraussetzung einer äquatorialen Anordnung dieses Substituenten basieren Arbeiten, mit denen die absolute Konfiguration am C-6 durch CD-Messungen am En-Lacton-Chromophor abgeleitet wurde<sup>13,10)</sup>, und deren Resultate neuerdings auf eine gewisse Skepsis stoßen<sup>14)</sup>.

\*) Unsere Untersuchungen lassen die Signale des Benzolringes und seiner Substituenten außer Betracht.

<sup>1)</sup> V. Mitteil.: H. Achenbach, W. Karl und W. Regel, Chem. Ber. **105**, 2182 (1972).

Yangonin-Typ	Kawain-Typ	Dihydrokawain-Typ
<b>1a:</b> Demethoxyyangonin <sup>2)</sup> (R = R' = H) <b>b:</b> Yangonin <sup>3)</sup> (R = OCH <sub>3</sub> ; R' = H) <b>c:</b> 11-Methoxyyangonin <sup>4)</sup> (R = R' = OCH <sub>3</sub> )	<b>2a:</b> Kawain <sup>5)</sup> (R = R' = H) <b>b:</b> Methysticin <sup>6)</sup> (R, R' = OCH <sub>2</sub> O)	<b>3a:</b> Dihydrokawain <sup>5)</sup> (R = R' = R'' = H) <b>b:</b> Dihydromethysticin <sup>7)</sup> (R, R' = OCH <sub>2</sub> O; R'' = H) <b>c:</b> 5,6,7,8-Tetrahydroyangonin <sup>8)</sup> (R = OCH <sub>3</sub> ; R' = R'' = H) <b>d:</b> 11-Hydroxy-12-methoxy-dihydrokawain <sup>9)</sup> (R = OCH <sub>3</sub> ; R' = OH; R'' = H) <b>e:</b> 11,12-Dimethoxydihydrokawain <sup>9)</sup> (R = R' = OCH <sub>3</sub> ; R'' = H) <b>f:</b> Dihydrokawainol <sup>10)</sup> (R = R' = H; R'' = OH)



Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Verbindungen vom Yangonin-Typ (**1**) zeichnen sich durch 2 AB-Systeme aus, die neben den Signalen des (substituierten) Benzolringes und dem Singulett der Methoxy-Gruppe des α-Pyrone auftreten (Tab.1). Zum Vergleich wurden in diese Tabelle auch die NMR-Daten von 4-Methoxy-6-methyl-α-pyrone (**4**) aufgenommen. Für die Signalzuordnung innerhalb der beiden AB-Systeme haben wir [8-2H]Demethoxyyangonin und 4-Methoxy-6-methyl-[3-2H]-α-pyrone synthetisiert.

In den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von Kawain (**2a**) und Methysticin (**2b**) sind die Signale der CH<sub>2</sub>-Gruppe am C-5 als AB-Teil eines ABX-Systems zu erwarten, dessen A-Teil durch allylische Kopplung mit dem Proton am C-3 weiter aufgespalten ist.

Dieses Aufspaltungsmuster kann im 60-MHz-Spektrum nicht verifiziert werden. Auch bei 100 MHz ist die Analyse — insbesondere bei geringer Substanzkonzentration — schwierig, da die Intensitäten der äußeren Signale des AB-Teiles nur sehr gering sind.

- <sup>2)</sup> M. W. Klohs, F. Keller, R. E. Williams, M. I. Toekes und G. E. Cronheim, J. Med. Pharm. Chem. **1**, 95 (1959); M. W. Klohs, F. Keller und R. E. Williams, J. Org. Chem. **24**, 1829 (1959).
- <sup>3)</sup> E. Nölting und A. Kopp, Moniteur Scientifique **1874**, 920; J. Chmielewska, J. Cieslak, K. Gorzcyńska, B. Kotnik und K. Pitakowska, Tetrahedron **4**, 36 (1958).
- <sup>4)</sup> R. Hänsel und W. Klaproth, Arch. Pharm. (Weinheim) **299**, 503 (1966).
- <sup>5)</sup> W. Borsche und W. Peitzsch, Ber. Deut. Chem. Ges. **63**, 2414 (1930).
- <sup>6)</sup> Goble, J. Pharm. Chim. **37**, 19 (1860); W. Borsche, C. H. Meyer und W. Peitzsch, Ber. Deut. Chem. Ges. **60**, 2113 (1927).
- <sup>7)</sup> W. Borsche und W. Peitzsch, Ber. Deut. Chem. Ges. **62**, 360 (1929).
- <sup>8)</sup> H. Achenbach, W. Karl und S. Smith, Chem. Ber. **104**, 2688 (1971).
- <sup>9)</sup> H. Achenbach, W. Karl und W. Regel, Chem. Ber. **105**, 2182 (1972).
- <sup>10)</sup> H. Achenbach und G. Wittmann, Tetrahedron Lett. **1970**, 3259.
- <sup>11)</sup> P. Beak und H. Abelson, J. Org. Chem. **27**, 3715 (1962).
- <sup>12)</sup> P. Engel und W. Nowacki, Verh. Schweiz. Naturforsch. Ges. **1971**, 153.
- <sup>13)</sup> G. Slatzke und R. Hänsel, Tetrahedron Lett. **1968**, 1797.
- <sup>14)</sup> A. F. Beecham, Tetrahedron **28**, 5543 (1972).

Die Resultate aus den 100-MHz-Spektren von Kawain (**2a**) und Methysticin (**2b**) sind in Tab. 2 zusammengefaßt. Diese Daten wurden mit dem Rechenprogramm Laocoon III ermittelt<sup>15)</sup>.

Tab. 1. Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten für Verbindungen vom Yanguonin-Typ (**1**) und von 4-Methoxy-6-methyl- $\alpha$ -pyron (**4**)

	Chemische Verschiebungen $\delta$ (ppm)					Kopplungskonst. (Hz)	
	3-H	5-H	7-H	8-H	4-OCH <sub>3</sub>	$J_{3,5}$	$J_{7,8}$
<b>1a</b>	5.53	5.99	6.60	7.56	3.81	2.0	16.2
<b>1b</b>	5.44	5.86	6.41	7.42	3.78	2.3	16.0
<b>1c</b>	5.44	5.89	6.43	7.41	3.79	2.3	16.0
<b>4</b>	5.40	5.77	CH <sub>3</sub> -C(6) 2.20	—	3.79	2.2	$J_{5,7} = 0.85$ $J_{3,7} = 0.45$

Tab. 2. Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten für Kawain (**2a**) und Methysticin (**2b**)

	Chemische Verschiebungen $\delta$ (ppm)						
	3-H	5-H <sub>a</sub>	5-H <sub>e</sub>	6-H	7-H	8-H	4-OCH <sub>3</sub>
<b>2a</b>	5.18	2.64	2.53	5.04	6.25	6.72	3.73
<b>2b</b>	5.18	2.63	2.52	5.01	6.08	6.62	3.77
	Kopplungskonstanten (Hz)						
	$J_{3,5a}$	$J_{5a,5e}$	$J_{5a,6}$	$J_{5e,6}$	$J_{6,7}$	$J_{6,8}$	$J_{7,8}$
<b>2a</b>	1.0	17.2	11.0	4.2	6.3	1.1	16.0
<b>2b</b>	1.1	17.2	10.9	4.3	6.3	1.1	15.9

Bei den Verbindungen vom Dihydrokawain-Typ (**3**) sind die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren im Bereich der Methylen-Protonen durch die CH<sub>2</sub>-Gruppen am C-7 und C-8 zusätzlich kompliziert.

Abb. 1a zeigt das Gesamt-Spektrum von natürlichem Dihydrokawain (**3a**), aufgenommen bei 100 MHz.

Während im Methylen-Bereich auch bei Dehnung allenfalls die Signale der beiden Protonen am C-5 einer direkten Analyse zugänglich sind (Abb. 1b), erscheinen bei 270 MHz die Signale aller Methylen-Protonen weitgehend getrennt (Abb. 1d)<sup>16)</sup>. Die spektroskopischen Daten für die beiden Protonen am C-5 lassen sich dem 270-MHz-Spektrum unmittelbar und eindeutig entnehmen; die Daten für die Methylen-Protonen am C-7 und C-8 können aber auch bei dieser hohen Feldstärke nur durch eine Computeranalyse gewonnen werden.

Mit den kombinierten Informationen aus dem 100- und 270-MHz-Spektrum wurde der definitive Parametersatz erhalten. Das damit berechnete 100-MHz-Spektrum des interessierenden Bereichs zeigt Abb. 1c.

Die <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Daten von **3a** und **b** sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

<sup>15)</sup> S. Castellano und A. A. Bothner-By, J. Chem. Phys. **41**, 3863 (1964).

<sup>16)</sup> H. Regel und W. Regel, Meßtechnik **82**, 328 (1972).

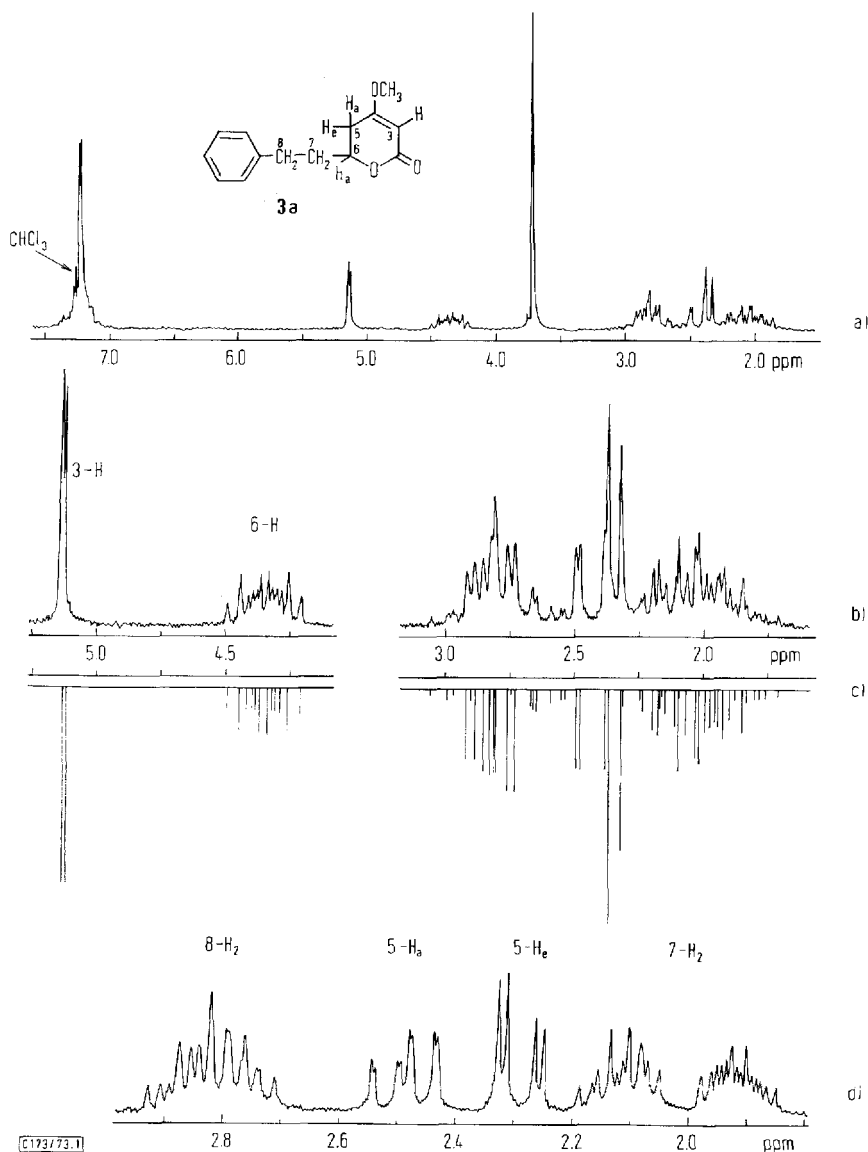


Abb. 1.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von Dihydrokawain (**3a**)

- a) Gesamt-Spektrum (100 MHz)
- b) Gedehtes Teil-Spektrum (100 MHz), gemessen
- c) Gedehtes Teil-Spektrum (100 MHz), berechnet
- d) Bereich der Methylen-Protonen (270 MHz)

Hiermit in Übereinstimmung sind die Resonanzsignale der 60-MHz-Spektren von **3c**–**e**<sup>8,9)</sup>. Nach Einführung einer Hydroxy-Funktion an C-5 erscheint in **3f** das Signal des verbleibenden äquatorialen Protons bei  $\delta$  3.9 als Dublett ( $J_{5,6} \sim 2 \text{ Hz}$ )<sup>10)</sup>.

Tab. 3. Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten für Dihydrokawain (**3a**) und Dihydromethysticin (**3b**)

	Chemische Verschiebungen $\delta$ (ppm)											
	3-H	5-H <sub>a</sub>	5-H <sub>e</sub>	6-H	7-H	7-H'	8-H	8-H'	4-OCH <sub>3</sub>			
<b>3a</b>	5.14	2.48	2.29	4.34	1.91	2.11	2.77	2.87	3.68			
<b>3b</b>	5.13	2.47	2.29	4.34	1.85	2.05	2.68	2.78	3.72			
	Kopplungskonstanten (Hz)											
	<i>J</i> <sub>3,5a</sub>	<i>J</i> <sub>5a,5e</sub>	<i>J</i> <sub>5a,6</sub>	<i>J</i> <sub>5e,6</sub>	<i>J</i> <sub>6,7</sub>	<i>J</i> <sub>6,7'</sub>	<i>J</i> <sub>7,7'</sub>	<i>J</i> <sub>7,8</sub>	<i>J</i> <sub>7,8'</sub>	<i>J</i> <sub>7',8</sub>	<i>J</i> <sub>7',8'</sub>	<i>J</i> <sub>8,8'</sub>
<b>3a</b>	1.4	17.0	12.1	3.8	4.5	8.2	14.2	7.0	9.6	9.2	5.5	14.0
<b>3b</b>	1.3	17.0	12.0	3.9	4.5	8.2	14.2	6.8	9.7	9.1	5.8	14.5

## Diskussion

Die Spektren der Verbindungen vom Yangonin-Typ (Tab. 1) sind in Übereinstimmung mit den für Tri-*O*-methylhispidin (= **1c**) publizierten Daten<sup>17)</sup>.

Bemerkenswert ist, daß beim Übergang vom 4-Methoxy-6-methyl- $\alpha$ -pyron (**4**) zu den voll konjugierten Verbindungen vom Typ **1** die Lage der Resonanzsignale des  $\alpha$ -Pyron-Ringes nahezu unverändert bleibt. Demgegenüber bewirkt die Einführung der Methoxy-Gruppe in Position 4 des  $\alpha$ -Pyron-Ringes eine deutliche Verschiebung der Signale von 3-H und 5-H nach tieferem Feld im Vergleich mit entsprechenden Verbindungen, die am C-4 nicht substituiert sind<sup>18,19)</sup>.

In den Spektren aller Verbindungen vom Typ **2** und **3** beobachtet man zwischen dem Proton am C-6 und den Methylen-Protonen am C-5 Kopplungskonstanten von 11–12 bzw. 3.5–4.5 Hz. Der Wert von 11 Hz ist nur verständlich, wenn eine axial-axial-Kopplung mit dem Proton am C-6 vorliegt, was die äquatoriale Anordnung des Substituenten am C-6 eindeutig festlegt.

Diese Werte sind in Übereinstimmung mit spektroskopischen Konfigurationsuntersuchungen am 6-Methyl-5,6-dihydro- $\alpha$ -pyron<sup>20)</sup>.

Bestätigt werden unsere Überlegungen noch durch die allylische Kopplung mit dem olefinischen Wasserstoff am C-3, die nur beim axialen Proton am C-5 auftritt.

Durch Messungen bei erhöhter Temperatur (bis 120°C) war eine Änderung der allylischen Aufspaltung zwischen 3-H und den Methylen-Protonen am C-5 nicht zu beobachten, was für ein relativ starres Ring-System spricht.

In Verbindungen vom Dihydrokawain-Typ (**3**) sind die Protonen am C-7 und auch am C-8 wegen ihrer Nachbarschaft zum chiralen C-6 magnetisch nicht äquivalent, wobei für die beiden Protonen am C-7 ein größerer Unterschied in der chemischen Verschiebung zu erwarten ist als für die Protonen am C-8. Dieser Zusammenhang kann für die Zuordnung genutzt werden.

Wie die Analyse zeigt, existieren zwischen 6-H und den beiden Protonen am C-7 verschiedene Kopplungskonstanten (s. Tab. 3). Die Drehung um die Achse C-6/C-7 muß daher gehindert sein<sup>21)</sup>. Daß auch die Drehung um die Achse C-7/C-8 gehindert

<sup>17)</sup> K. D. Bartle, R. L. Edwards, D. W. Jones und I. Mir, J. Chem. Soc. C **1967**, 413.

<sup>18)</sup> W. H. Pirkle und M. Dines, J. Heterocycl. Chem. **6**, 1 (1969).

<sup>19)</sup> A. M. Bittencourt, O. R. Gottlieb, W. B. Mors, M. Taveira Magalhães, S. Mageswaran, W. D. Ollis und I. O. Sutherland, Tetrahedron **27**, 1043.

<sup>20)</sup> J. A. Elvidge und P. D. Ralph, J. Chem. Soc. B **1966**, 243.

<sup>21)</sup> H. Kessler, Angew. Chem. **82**, 237 (1970); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **9**, 219 (1970).

ist, ergibt sich aus der Beobachtung von insgesamt 4 verschiedenen Kopplungskonstanten zwischen den Protonen der Methylen-Gruppen am C-7 und C-8, die den jeweils geminalen Aufspaltungen überlagert sind.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

Soweit nicht anders vermerkt, wurden die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren mit einem HA-100 (MHz)-Gerät der Firma Varian bei  $27^\circ\text{C}$  aufgenommen. Die Genauigkeit der Meßwerte beträgt  $\pm 0.2$  Hz. Das Spektrum bei hoher Feldstärke wurde mit einem HX-270 (MHz)-Gerät der Firma Bruker-Physik gemessen. Lösungsmittel: Deuteriochloroform; innerer Standard: Tetramethylsilan. Die rechnerische Auswertung erfolgte mit einem Univac-1106-Computer des Rechenzentrums der Universität Freiburg i. Br.

**Herkunft der Kawa-Lactone:** Aus dem Ätherextrakt von *Rhizoma Kawa-Kawa*, Erg. B. 6 (bezogen von Fa. Caesar und Loretz, 4010 Hilden) wurden in Anlehnung an bekannte Vorschriften<sup>22)</sup> durch fraktionierte Kristallisation und durch Säulenchromatographie die Kawa-Lactone **1a**, **2a**, **b** und **3a** isoliert. Reinigung erfolgte durch mehrfaches Umkristallisieren.

**3b** erhielten wir durch katalytische Hydrierung von **2b** an Pd (5% auf Kohle) bei Normaldruck und Raumtemp. in Eisessig.

**1c** wurde nach bekannter Vorschrift<sup>23)</sup> synthetisiert.

**[8-2H] Demethoxyangonin:** Aus 5 g Benzil wurde nach bekannter Vorschrift das Hydrogensulfid-Addukt von [ $\alpha$ -2H]Benzaldehyd hergestellt<sup>24)</sup>. 0.9 g Aldehyd (frisch bereitet aus dem Hydrogensulfid-Addukt) haben wir in 19 ml Methanol mit 1.1 g 4-Methoxy-6-methyl- $\alpha$ -pyron (**4**) in Gegenwart von 450 mg Mg kondensiert<sup>25)</sup>. Nach Aufarbeitung wurde aus Methanol umkristallisiert: Rohausb. 600 mg (28%). Erneute Kristallisation aus Methanol führte zu einem reinen Präparat vom Schmp.  $138^\circ\text{C}$  (Lit.<sup>2)</sup>  $138-139^\circ\text{C}$ ). Deuteriumgehalt und Spezifität der Markierung:  $>95\%$  ( $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3$  (229.2) Ber. C 73.36 H 5.71 Gef. C 73.86 H 5.46

$^1\text{H}$ -NMR: s,  $\delta$  3.81 ppm (3 H); d, 5.53 (1 H,  $J = 2.0$  Hz); d, 5.99 (1 H,  $J = 2.0$  Hz); s (verbreitert), 6.6 (1 H); 7.27–7.55 (5 arom. Protonen).

**4-Methoxy-6-methyl-[3-2H]- $\alpha$ -pyron:** 5 g 4-Hydroxy-6-methyl- $\alpha$ -pyron (hergestellt nach<sup>26)</sup>) wurden mit 12 ml  $\text{CH}_3\text{O}^2\text{H}$  5 min zum Sieden erhitzt und anschließend i. Vak. zur Trockne eingengt. Diese Prozedur wiederholten wir viermal. Der Rückstand wurde dann in 80 ml Äthylmethylketon mit 5 g Dimethylsulfat (frisch dest.) in Gegenwart von 15 g Kaliumcarbonat nach<sup>25)</sup> methyliert. Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Petroläther ( $60-80^\circ\text{C}$ ) fielen Nadeln vom Schmp.  $85-86^\circ\text{C}$  (Lit.<sup>25)</sup>  $87-88^\circ\text{C}$ ) an; Ausb. 3.9 g (70%). Deuteriumgehalt und Spezifität der Markierung: ca. 65% Deuterium-Einbau spezifisch an C-3 ( $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch).

$\left. \begin{array}{l} \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3 \text{ (35\%)} \\ \text{C}_7\text{H}_7\text{O}_3 \text{ (65\%)} \end{array} \right\} (140.7) \text{ Ber. C 59.76 H 6.19 Gef. C 60.09 H 5.96}$

$^1\text{H}$ -NMR: d,  $\delta$  2.2 ( $J = 0.85$  Hz, Integral: 3); s, 3.79 (Integral: 3); d, 5.4 ( $J = 2.0$  Hz, Integral: 0.35); m, 5.77 (Integral: 1).

<sup>22)</sup> R. Hänsel und H. U. Beiersdorff, *Arzneim.-Forsch.* **9**, 581 (1959).

<sup>23)</sup> R. Hänsel und L. Klapproth, *Arch. Pharm.* (Weinheim) **299**, 503 (1966).

<sup>24)</sup> K. B. Wiberg, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 5371 (1954).

<sup>25)</sup> J. D. Bu'Lock und H. G. Smith, *J. Chem. Soc.* **1960**, 502.

<sup>26)</sup> J. Collie, *J. Chem. Soc.* **59**, 612 (1891).