

Inhaltsstoffe des Rauschpfeffers, VI¹⁾

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 ¹H-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 ¹H-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., VI¹⁾

¹H N.M.R. Studies on Kawa-Lactones

The ¹H 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**.

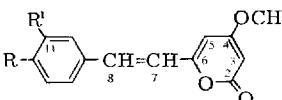
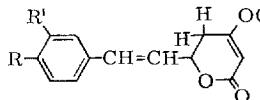
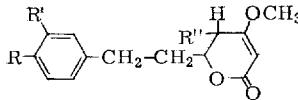
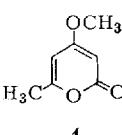
Kawa-Lactone zeichnen sich durch einen 4-Methoxy- α -pyron-Ring aus, der am C-6 eine Aryl-C₂-Seitenkette trägt. Im Hinblick auf den Grad der Sättigung lassen sich die bekannten Kawa-Lactone in die drei Struktur-Typen **1**–**3** einteilen.

Während ¹H-NMR-spektroskopisch die *trans*-Anordnung der C-7/C-8-Doppelbindung für Verbindungen vom Yangonin-Typ (**1**) und Kawain-Typ (**2**) geklärt ist¹¹⁾, liegt bisher eine Analyse der Signale des partiell gesättigten α -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 haben¹²⁾. 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^{13,10)}, und deren Resultate neuerdings auf eine gewisse Skepsis stoßen¹⁴⁾.

^{*)} Unsere Untersuchungen lassen die Signale des Benzolringes und seiner Substituenten außer Betracht.

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

Yangonin-Typ	Kawain-Typ	Dihydrokawain-Typ
		
1a: Demethoxyyangonin ²⁾ (R = R' = H)	2a: Kawain ⁵⁾ (R = R' = H)	3a: Dihydrokawain ⁵⁾ (R = R' = R'' = H)
b: Yangonin ³⁾ (R = OCH ₃ ; R' = H)	b: Methysticin ⁶⁾ (R, R' = OCH ₂ O)	b: Dihydromethysticin ⁷⁾ (R, R' = OCH ₂ O; R'' = H)
c: 11-Methoxyyangonin ⁴⁾ (R = R' = OCH ₃)		c: 5,6,7,8-Tetrahydro-yangonin ⁸⁾ (R = OCH ₃ ; R' = R'' = H)
		d: 11-Hydroxy-12-methoxy-dihydrokawain ⁹⁾ (R = OCH ₃ ; R' = OH; R'' = H)
	4	e: 11,12-Dimethoxydihydro-kawain ⁹⁾ (R = R' = OCH ₃ ; R'' = H)
		f: Dihydrokawainol ¹⁰⁾ (R = R' = H; R'' = OH)

Die ¹H-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 -Pyrons auftreten (Tab.1). Zum Vergleich wurden in diese Tabelle auch die NMR-Daten von 4-Methoxy-6-methyl- α -pyron (**4**) aufgenommen. Für die Signalzuordnung innerhalb der beiden AB-Systeme haben wir [8-²H]Demethoxyyangonin und 4-Methoxy-6-methyl-[3-²H]- α -pyron synthetisiert.

In den ¹H-NMR-Spektren von Kawain (**2a**) und Methysticin (**2b**) sind die Signale der CH₂-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.

- 2) 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).
- 3) E. Nölling und A. Kopp, Moniteur Scientifique **1874**, 920; J. Chmielewska, J. Cieslak, K. Gorczyńska, B. Kotnik und K. Pitakowska, Tetrahedron **4**, 36 (1958).
- 4) R. Hänsel und W. Klaproth, Arch. Pharm. (Weinheim) **299**, 503 (1966).
- 5) W. Borsche und W. Peitzsch, Ber. Deut. Chem. Ges. **63**, 2414 (1930).
- 6) Gobley, J. Pharm. Chim. **37**, 19 (1860); W. Borsche, C. H. Meyer und W. Peitzsch, Ber. Deut. Chem. Ges. **60**, 2113 (1927).
- 7) W. Borsche und W. Peitzsch, Ber. Deut. Chem. Ges. **62**, 360 (1929).
- 8) H. Achenbach, W. Karl und S. Smith, Chem. Ber. **104**, 2688 (1971).
- 9) H. Achenbach, W. Karl und W. Regel, Chem. Ber. **105**, 2182 (1972).
- 10) H. Achenbach und G. Wittmann, Tetrahedron Lett. **1970**, 3259.
- 11) P. Beak und H. Abelson, J. Org. Chem. **27**, 3715 (1962).
- 12) P. Engel und W. Nowacki, Verh. Schweiz. Naturforsch. Ges. **1971**, 153.
- 13) G. Snatzke und R. Hänsel, Tetrahedron Lett. **1968**, 1797.
- 14) 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 Laocoön III ermittelt¹⁵⁾.

Tab. 1. Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten für Verbindungen vom Yangonin-Typ (**1**) und von 4-Methoxy-6-methyl- α -pyron (**4**)

	Chemische Verschiebungen δ (ppm)					Kopplungskonst. (Hz)	
	3-H	5-H	7-H	8-H	4-OCH ₃	$J_{3,5}$	$J_{7,8}$
1a	5.53	5.99	6.60	7.56	3.81	2.0	16.2
1b	5.44	5.86	6.41	7.42	3.78	2.3	16.0
1c	5.44	5.89	6.43	7.41	3.79	2.3	16.0
4	5.40	5.77	CH ₃ —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**)

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

Bei den Verbindungen vom Dihydrokawain-Typ (**3**) sind die ¹H-NMR-Spektren im Bereich der Methylen-Protonen durch die CH₂-Gruppen am C-7 und C-8 zusätzlich kompliziert.

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

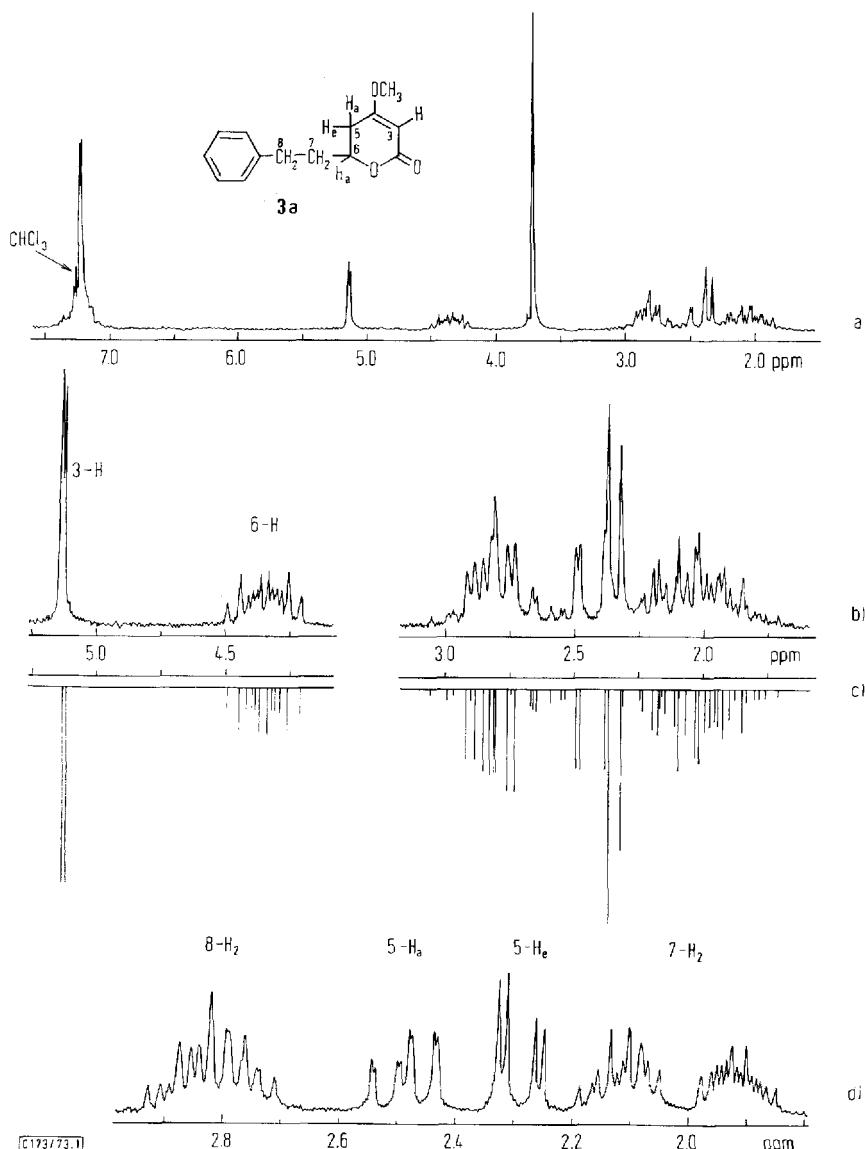
Während im Methylen-Bereich auch bei Dehnung allenfalls die Signale der beiden Protonen am C-5 einer direkten Analyse zugänglich sind (Abb. 1b), erscheinen bei 270 MHz die Signale aller Methylen-Protonen weitgehend getrennt (Abb. 1d)¹⁶⁾. Die spektroskopischen Daten für die beiden Protonen am C-5 lassen 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 ¹H-NMR-spektroskopischen Daten von **3a** und **b** sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

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

¹⁶⁾ H. Regel und W. Regel, Meßtechnik **82**, 328 (1972).

Abb. 1. ^1H -NMR-Spektren von Dihydrokawain (3a)

- a) Gesamt-Spektrum (100 MHz)
- b) Gedecktes Teil-Spektrum (100 MHz), gemessen
- c) Gedecktes 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^{8,9}). Nach Einführung einer Hydroxy-Funktion an C-5 erscheint in 3f das Signal des verbleibenden äquatorialen Protons bei δ 3.9 als Dublett ($J_{5,6} \sim 2$ Hz)¹⁰.

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

	3-H	5-H _a	Chemische Verschiebungen δ (ppm)							
			5-H _e	6-H	7-H	7-H'	8-H	8-H'	4-OCH ₃	
3a	5.14	2.48	2.29	4.34	1.91	2.11	2.77	2.87	3.68	
3b	5.13	2.47	2.29	4.34	1.85	2.05	2.68	2.78	3.72	
Kopplungskonstanten (Hz)										
3a	$J_{3,5a}$ 1.4	$J_{5a,5e}$ 17.0	$J_{5a,6}$ 12.1	$J_{5e,6}$ 3.8	$J_{6,7}$ 4.5	$J_{6,7'}$ 8.2	$J_{7,7'}$ 14.2	$J_{7,8}$ 7.0	$J_{7,8'}$ 9.6	$J_{7',8}$ 9.2
3b										$J_{7',8'}$ 5.5
										$J_{8,8'}$ 14.0
										14.5
3b	1.3	17.0	12.0	3.9	4.5	8.2	14.2	6.8	9.7	5.8

Diskussion

Die Spektren der Verbindungen vom Yangonin-Typ (Tab. 1) sind in Übereinstimmung mit den für Tri-*O*-methylhispidin (=1c) publizierten Daten¹⁷⁾.

Bemerkenswert ist, daß beim Übergang vom 4-Methoxy-6-methyl- α -pyron (4) zu den voll konjuguierten Verbindungen vom Typ 1 die Lage der Resonanzsignale des α -Pyron-Ringes nahezu unverändert bleibt. Demgegenüber bewirkt die Einführung der Methoxy-Gruppe in Position 4 des α -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^{18,19)}.

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- α -pyron²⁰⁾.

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 sein²¹⁾. Daß auch die Drehung um die Achse C-7/C-8 gehindert

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

¹⁸⁾ W. H. Pirkle und M. Dines, J. Heterocycl. Chem. 6, 1 (1969).

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

²⁰⁾ J. A. Elvidge und P. D. Ralph, J. Chem. Soc. B 1966, 243.

²¹⁾ 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°C aufgenommen. Die Genauigkeit der Meßwerte beträgt ± 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 Vorschriften²²⁾ durch fraktionierte Kristallisation und durch Säulenchromatographie die Kawa-Lactone **1a**, **b**, **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 Vorschrift²³⁾ synthetisiert.

{8-2H}Demethoxyyangonin: Aus 5 g Benzil wurde nach bekannter Vorschrift das Hydrogensulfit-Addukt von $[\alpha\text{-}2\text{H}]$ Benzaldehyd hergestellt²⁴⁾. 0.9 g Aldehyd (frisch bereitet aus dem Hydrogensulfit-Addukt) haben wir in 19 ml Methanol mit 1.1 g 4-Methoxy-6-methyl- α -pyron (4) in Gegenwart von 450 mg Mg kondensiert²⁵⁾. Nach Aufarbeitung wurde aus Methanol umkristallisiert; Rohausb. 600 mg (28%). Erneute Kristallisation aus Methanol führte zu einem reinen Präparat vom Schmp. 138°C (Lit.²) 138–139°C). Deuteriumgehalt und Spezifität der Markierung: >95% ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}^2\text{HO}_3$ (229.2) Ber. C 73.36 H 5.71 Gef. C 73.86 H 5.46

$^1\text{H-NMR}$: s, δ 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 aromat. Protonen).

4-Methoxy-6-methyl-[3-2H]- α -pyron: 5 g 4-Hydroxy-6-methyl- α -pyron (hergestellt nach²⁶⁾ wurden mit 12 ml $\text{CH}_3\text{O}^2\text{H}$ 5 min zum Sieden erhitzt und anschließend i. Vak. zur Trockne eingeengt. 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 nach²⁵⁾ methyliert. Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Petroläther (60–80°C) fielen Nadeln vom Schmp. 85–86°C (Lit.²⁵⁾ 87–88°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).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$ (35%)
 $\text{C}_7\text{H}_7^2\text{HO}_3$ (65%) } (140.7) Ber. C 59.76 H 6.19 Gef. C 60.09 H 5.96

$^1\text{H-NMR}$: d, δ 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).

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

²³⁾ R. Hänsel und L. Klaproth, Arch. Pharm. (Weinheim) **299**, 503 (1966).

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

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

²⁶⁾ J. Collie, J. Chem. Soc. **59**, 612 (1891).