

## Synthese von *racem.* 5,6-*cis*- und -*trans*-Kawain-5-ol

Rudolf Hänsel\* und Jutta Schulz

Fachbereich Pharmazie (WE Pharmakognosie) der Freien Universität Berlin, D-1000 Berlin 33 (Dahlem), Königin-Luise-Straße 2-4

Eingegangen am 12. Oktober 1972

Oxidation von *racem.* Kawain (**2**) mit Selendioxid ergibt 20% eines Gemisches von *racem.* 5,6-*cis*- (**3**) und -*trans*-Kawain-5-ol (**4**), das an Aluminiumoxid getrennt wird. Das 7,8-Dihydro-derivat **1** der *cis*-Verbindung zeigt bis auf den Schmelzpunkt und die optische Aktivität Übereinstimmung aller Eigenschaften mit dem aus dem Rauschpfeffer (*Piper methysticum*) isolierten (+)-Dihydrokawain-5-ol. Die NMR- und Massenspektren der 5,6-diastereomeren Kawainole werden diskutiert.

### Synthesis of Two Diastereomeric Kawain-5-ols and Their Dihydro Derivatives

Allylic oxidation ( $\text{SeO}_2$ ) of racemic kavain (**2**) yields about 20% of a mixture of two diastereomeric kavain-5-ols (**3** and **4**), which are separated on alumina columns. All physical data of the 7,8-dihydro-5,6-*cis*-compound **1**, except optical activity and melting points are identical with those of a natural product isolated from kava roots by *Achenbach* and *Wittmann*<sup>1)</sup>. n.m.r. and mass spectra are discussed.

Das kürzlich von *Achenbach* und *Wittmann*<sup>1)</sup> aus dem Rauschpfeffer (Rhizom von *Piper methysticum*) isolierte Dihydrokawain-5-ol (**1**) kommt nach unseren Beobachtungen im Rhizom der Pflanze in sehr geringen Mengen vor. Möglicherweise sind Alkohole dieses Typs unbeständig und werden auf der Stufe der Kawain-5-ole **3** zu Dehydrokawain (= Desmethoxy-yangonin) **5** dehydratisiert, das in beachtlichen Konzentrationen vorliegt. Die hypothetische Muttersubstanz **3** von **1** und **5** wurde bisher nicht synthetisiert, ebensowenig wie Dihydrokawain-5-ol (**1**) selbst.

Wegen seiner leichten Zugänglichkeit wählten wir als Ausgangsmaterial *racem.* Kawain (**2**), das in Allylstellung zur  $\Delta^3$ -Doppelbindung zu oxidieren ist, wofür sich als Reagenzien  $\text{Hg}^{II}$ -Acetat<sup>2)</sup>,  $\text{Pb}$ -Acetat<sup>3)</sup> oder  $\text{SeO}_2$ <sup>4)</sup> anbieten. Oxidation von **2** führte in allen Fällen zu komplizierten Gemischen, die säulenchromatographisch getrennt werden müssen. Optimierung der Versuchsbedingungen — Selendioxid in Dioxan, 15 min Rückflußkochen — ergab Ausbeuten (Gemisch von **3** + **4**) von durchschnittlich 20%. Verkürzung der Reaktionszeit liefert höhere Anteile an nicht umgesetztem Kawain zurück, Verschärfung der Reaktionsbedingungen liefert höhere Anteile an Nebenprodukten, vor allem an Desmethoxy-yangonin **5**. Die beiden diastereomeren

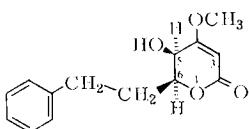
<sup>1)</sup> H. Achenbach und G. Wittmann, Tetrahedron Letters [London] 1970, 3259.

<sup>2)</sup> W. Treibs und H. Bast, Liebigs Ann. Chem. **561**, 165 (1949); W. Treibs, G. Lucius, H. Kögl und H. Breslauer, ebenda **581**, 59 (1953).

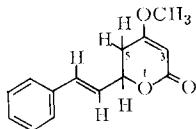
<sup>3)</sup> G. H. Whitham, J. chem. Soc. [London] **1961**, 2232.

<sup>4)</sup> N. Rabjohn, in Organic Reactions, Bd. 5, S. 331, Wiley, New York 1949.

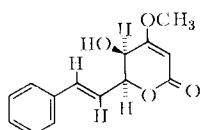
Kawain-5-ole **3** und **4** fallen nach Vortrennung des Reaktionsansatzes zunächst als Gemisch in Form eines gelben Öles an. Sie lassen sich an basischem Aluminiumoxid mit Essigester trennen, wobei das 5,6-*cis*-Derivat **3** rascher die Säule durchwandert als *trans*-Kawain-5-ol **4**.



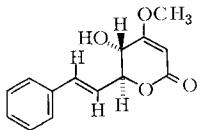
**1** *cis*-Dihydrokawain-5-ol



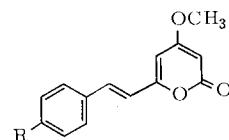
**2** Kawain



**3** *cis*-Kawain-5-ol



**4** *trans*-Kawain-5-ol



**5** R = H: Desmethoxy-yangonin  
**6** R = OCH<sub>3</sub>: Yangonin

Die Konstitution der Verbindungen **3** und **4** ergibt sich, unter Berücksichtigung ihrer Darstellung, aus den IR- und Massenspektren, die Zuordnung zur Konfiguration *racem.* 5,6-*cis* bzw. *racem.* 5,6-*trans* aus den NMR-Spektren. **3** und **4** lassen sich leicht (Pd-Kohle, H<sub>2</sub>) in die korrespondierenden 7,8-Dihydroderivate überführen. Das Dihydroderivat von **3** (= *racem.* *cis*-Dihydrokawain-5-ol, **1**) stimmt in allen physikalischen Eigenschaften, ausgenommen sind die optische Drehung und der Schmelzpunkt, mit denen des natürlichen (+)-*cis*-Dihydrokawain-5-ols (**1**) überein (s. Tab. 1).

Tab. 1. Vergleich des natürlichen (+)-Dihydrokawain-5-ols<sup>1)</sup> mit synthetischem *racem.* **1**

	Naturstoff nach l. c. <sup>1)</sup>	synthetisches <b>1</b>
Schmp.	92°	77–78°
$\lambda_{\text{max}}$ (Äthanol) nm (ε)	231 (12 800); 260.5 (700)	231 (12 300); —
$[\alpha]_D$ (in CHCl <sub>3</sub> )	+ 73°	0°
IR (cm <sup>-1</sup> )	1630; 1695	(KBr) 1627; 1678–1698 (aufgespalten)
NMR *) (τ-Werte)	m 2.81 (5); s 4.92 (1); sept. 5.84 (1); d 6.10 (1); s 6.31 (3); s (br.) 6.45 (1); m 7.20 (2); m 7.4–8.3 (2).	m 2.80 (5); s (br.) 4.86 (1); m 5.75 (1); d 6.08 (1); s 6.30 (3); s (br.) 6.45 (1); m 7.20 (2); m 7.4–8.3 (2).
<i>m/e</i> (%) (signifikante Peaks)	248 (41); 230 (5); 143 (19); 117 (27.5); 114 (100); 104 (29); 91 (44); 86 (31); 56 (43).	248 (13); 230 (6); 143 (28); 117 (28); 114 (100); 104 (24); 91 (56); 86 (26); 56 (57).

\*) Berechnet wie Spektrum 1. Ordnung oder bei *m* Angabe des Schwerpunktes.

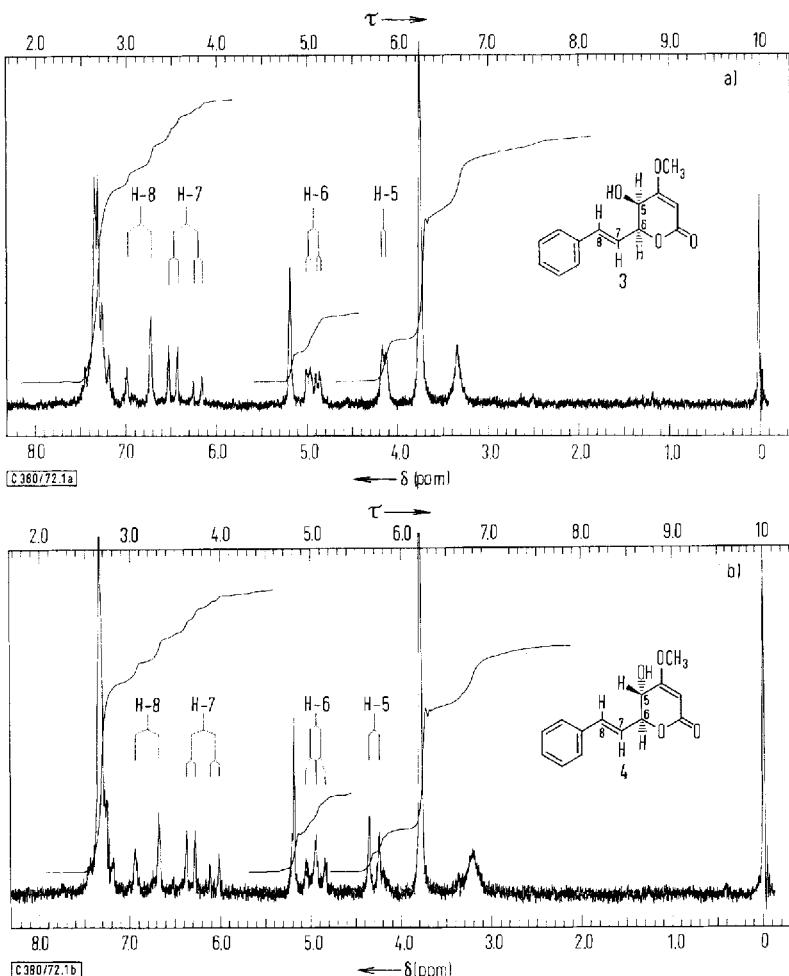


Abb. 1. NMR-Spektren  
 (a) des *racem.* *cis*-Kawain-5-ols (3)  
 (b) des *racem.* *trans*-Kawain-5-ols (4)

Wie man der Abb. 1 entnimmt, erscheinen sowohl beim *cis*-Kawain-5-ol **3** als auch beim *trans*-Kawain-5-ol **4** die beiden Protonen 8-H und 7-H ( $\tau$  2.93 – 3.88) als typischer AB-Teil eines „vereinfachten“ ABX-Systems mit kleiner Kopplungskonstante  $J_{AX}$  (entspricht  $J_{6,8} = 0.4$  Hz), mittlerer  $J_{BX}$  (entspricht  $J_{6,7} = 6$  Hz) und größerer  $J_{AB}$  (entspricht  $J_{7,8} = 16$  Hz). Der X-Teil eines solchen Systems (6-H: **3**  $\tau$  5.08; **4**  $\tau$  5.6) müßte als ein „Dublett“, theoretisch bestehend aus vier, paarweise eng beisammen liegenden Linien, erscheinen<sup>5)</sup>. In der weiteren Aufspaltung dieses Doublets, bedingt durch weitere Kopplung an das benachbarte 5-H, liegen die charakteristischen Unter-

<sup>5)</sup> F. A. Bovey, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Principles and Applications in Organic Chemistry, New York 1969, Anhang: Spektren Nr. 32 und 40.

schiede zwischen **3** und **4**. Sieht man von überlagerter Feinstruktur ab, so ist bei **3** das „X-Dublett“ zu einem Doppeldublett ( $J_{5,6} = 3$  Hz) aufgespalten; bei **4** hingegen überlagern sich wegen der größeren Kopplungskonstante ( $J_{5,6} = 7$  Hz) die beiden Dubletts zu einem Triplet. Unter der Annahme, daß der sperrige Styrylrest quasi-äquatorial am  $\alpha$ -Pyronring angeordnet ist, folgt aus den angegebenen Kopplungskonstanten  $J_{5,6}$  für **3** die quasi-äquatoriale Stellung des 5-H und für **4** dessen quasi-axiale, und daraus wiederum die relative Konfiguration bezüglich C-5 und C-6, ganz in Analogie zu den Verhältnissen bei früher untersuchten monocyclischen Dihydro- $\alpha$ -pyronen<sup>6)</sup>.

Hydrieren der  $\Delta^7$ -Styryldoppelbindung ist erwartungsgemäß mit einer Verschiebung des 6-H-Signals nach höherem Feld begleitet (s. Tab. 2): Es erscheint als Multiplett zwischen  $\tau$  5.6 und 6.0 und ist außer an 5-H ( $J_{5,6} = 3$  Hz) gekoppelt an die bei höherem Feld liegende Hälfte (2 H-m bei  $\tau$  7.45–8.20) eines AA'BB'-Systems (weiteres 2 H-m bei  $\tau$  7.0–7.45)\*). Während bei **1** die 5-H- und 6-H-Signale beide noch getrennt sind, bilden sie bei dem mit **3** diastereomeren *trans*-Derivat (= Dihydro-**4**) eine nicht aufgelöste Gruppe, ganz offensichtlich wegen der stärkeren *trans*-Kopplung  $J_{5,6}$  bei kleiner werdendem Abstand  $\Delta\tau_{5,6}$  (man vergleiche diesbezüglich auch **3** und **4** in Tab. 2).

Tab. 2. Chemische Verschiebung der Protonen 5-H und 6-H des 5,6-Dihydro- $\alpha$ -pyronringes (in  $\text{CDCl}_3$ ; 60 MHz)

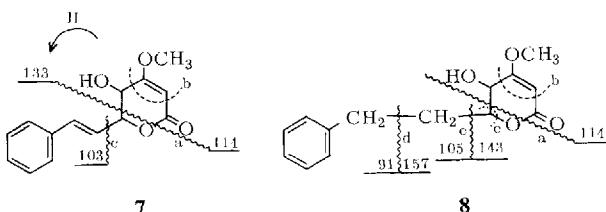
	$\tau$ (ppm)	
	6-H	5-H
Kawain ( <b>2</b> )	4.8–5.2	7.3–7.7
7,8-Dihydrokawain	5.4–5.9	7.4–7.8
<i>cis</i> -Kawain-5-ol ( <b>3</b> )	5.08	5.88
7,8-Dihydro- <i>cis</i> -kawain-5-ol ( <b>1</b> )	5.60–5.97	6.02–6.18
<i>trans</i> -Kawain-5-ol ( <b>4</b> )	5.06	5.70
7,8-Dihydro- <i>trans</i> -kawain-5-ol		5.7–5.9

Die Massenspektren aller vier Kawain-5-ole, **1**, **3**, **4**, Dihydro-**4**, zeichnen sich dadurch aus, daß in allen Fällen der Basis-Peak bei  $m/e$  114 erscheint, ein Fragment, das seine Entstehung einer Retro-Diels-Alder-Spaltung (Spaltung a der Formelbilder **7** und **8**) des Dihydro-pyronringes verdankt. Durch CO-Abspaltung entsteht aus dem Hauptpeak das ebenfalls allen vier Verbindungen gemeinsame Fragment der Massenzahl 86. Der Intensität nach am zweitstärksten ist allerdings ein Bruchstück der MZ 56, das ebenfalls aus dem Pyronring stammen muß, da es in vergleichbarer Intensität bei sämtlichen vier Substanzen auftaucht (formale Spaltung gemäß b). Das der Differenz Molekülpeak minus Basispeak entsprechende Bruchstück (= Zimtaldehyd bzw. Dihydrozimtaldehyd) fehlt bei den Dihydroderivaten **1** und Dihydro-**4**. Den Zimtaldehyd, jeweils plus ein H ( $m/e$  133), findet man, in freilich unterschiedlicher Intensi-

\*<sup>1)</sup> In der unter<sup>1)</sup> zitierten Arbeit ist das Spektrum des (natürlichen) *cis*-Dihydrokawain-5-ols (**3**) abgebildet.

<sup>6)</sup> A. D. Argoudelis und J. F. Zieserl, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 1969; R. H. Evans, G. A. Ellestad und M. P. Kunstmann, ebenda **1969**, 1791; W. Rosenbrook und R. E. Carney, ebenda **1970**, 1867.

tät, bei den beiden diastereomeren Kawain-5-olen (bei **3** mit 53%; bei **4** mit 16%). Da sich sonst **3** und **4** in der Fragmentierung nur geringfügig quantitativ unterscheiden, dürfte es sich vielleicht um das 5-H handeln, das auf das C<sub>6</sub>C<sub>3</sub>-Fragment übertragen wird. Ein dem Zimtaldehydteil entsprechendes Ion tritt sodann auch als Ion mit *m/e* 131 (also jeweils Zimtaldehyd *minus* ein H) auf, was bereits vom Kawain (**2**) her bekannt ist<sup>7)</sup>.



Die beiden diastereomeren Dihydroderivate, **1** und Dihydro-**4**, zeigen stärkere Unterschiede. Einmal sind beim Dihydro-**4** die Bruchstücke *m/e* 157 (Spaltung d) und *m/e* 139 (d. i. *m/e* 157 minus H<sub>2</sub>O) wesentlich intensiver. Was aber vor allem auffällt, ist das Ion *m/e* 117 bei **1**, das dem 5,6-*trans*-Derivat fehlt (<1%), in der *cis*-Verbindung aber erhebliche Intensität (28%) aufweist. Dieses „stereospezifische“ Bruchstück entspricht dem Molekülion minus 131 (Spaltung e der Formel **8**), eine Fragmentierung, die formal die Spaltung von zwei Bindungen an einem C und Übertragung eines Wasserstoffs erfordert. Sie wurde zuerst von Pailer et al.<sup>7)</sup> beim Dihydrokawain (= 7,8-Dihydro-**2**) beobachtet. Ein plausibler Mechanismus fehlt bisher.

## Experimenteller Teil

### Allgemeine Angaben

Die UV-Spektren wurden in Äthanol (Uvasol Merck) mit dem Zeiss-Spektralphotometer PMQ II, die IR-Spektren als KBr-Preßlinge mit dem Leitz-Unicam SP 200 G, die NMR-Spektren in CDCl<sub>3</sub> (TMS als innerer Standard) mit dem Varian A 60 und die Massenspektren mit dem CH VII der Firma Varian MAT, Bremen, aufgenommen. Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heiztischmikroskop bestimmt.

*cis*- und *trans*-Kawain-5-ol (**3** und **4**): In eine siedende Lösung von 10 g *racem.* Kawain \*) in 100 ml Dioxan werden unter Rühren innerhalb von 30 min portionsweise 5 g SeO<sub>2</sub> (adsorbiert an 25 g Celite) gegeben, danach wird 15 min unter Rückfluß gekocht und noch heiß filtriert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur filtriert man 3.2 g nicht umgesetztes Kawain ab. Den dunkelbraunen, ölichen Eindampfrückstand (7.0 g) löst man in 10 ml Essigester und fügt 10 ml Cyclohexan zu; das Gemisch wird zur Vortrennung auf einer Kieselgelsäule (5 cm Ø, 600 g Kieselgel Merck, Tropfgeschwindigkeit etwa 4 ml/min) mit Cyclohexan/Essigester (1:1) chromatographiert. Es werden 20-ml-Fraktionen gesammelt und nach DC-Prüfung (Kieselgelplatten HF<sub>254</sub>, Laufmittel Benzol/Aceton 80:20; Nachweis durch Fluoreszenzlösung) zu drei Fraktionen vereinigt: I = 1.4 g dunkelbraunes Öl, *R*<sub>F</sub> 0.6–0.9; II = 1.6 g braunes Kristallgemisch, Kawain + Sbst. *R*<sub>F</sub> 0.45; III = 2.3 g gelbes Öl, *R*<sub>F</sub> 0.1. Fraktion III wird in

\*) Wir danken der Firma *A. Klinge GmbH, Arzneimittelfabrik München*, für die Überlassung von synthetischem Kawain.

7) M. Pailer, G. Schaden und R. Hänsel, *Mh. Chem.* **96**, 1842 (1965).

20 ml Methanol gelöst und 24 h bei 0° stehengelassen. Es kristallisieren 2.0 g (19%) *cis*- und *trans*-Kawain-5-ol in farblosen Nadeln aus.

$C_{14}H_{14}O_4$  (246.1) Ber. C 68.30 H 5.70 Gef. C 68.40 H 5.72

*Trennung von racem. cis- und trans-Kawain-5-ol (3 und 4):* 1.2 g der Fraktion III (siehe oben), gemäß DC (siehe unten) ein Gemisch aus 3 und 4 chromatographiert man (Säule 1 cm Ø) an Aluminiumoxid (35 g, basisch, Woelm) mit 1500 ml Essigester (Tropfgeschwindigkeit 2 ml/min). Nach 200 ml Vorlauf (DC leer) vereinigt man 8 Fraktionen à 10 ml (= Fraktion III a) enthaltend 3 ( $R_F$  0.52), gefolgt von 5 Fraktionen, enthaltend Gemisch von 3 und 4 (= Fraktion III b), und 14 Fraktionen mit 4 ( $R_F$  0.40) (= Fraktion III c). Den Eindampfrückstand von III a kristallisiert man aus Äther/Petroläther: 0.4 g farblose Kristalle vom Schmp. 144° (Ausb. 33% 3). — IR (KBr): OH 3410 (br.); Dihydro- $\alpha$ -pyron 1678—1698 (aufgespalten), 1627; HC=CH (*trans*-Styryl) 970  $cm^{-1}$ . — NMR (siehe Hauptteil). — MS (rel. Intensität > 1%): 246 (4.2), 228 (1.5), 134 (5.0), 133 (53), 131 (8), 115 (18), 114 (100), 105 (8), 104 (7), 103 (8), 98 (1.5), 86 (53), 77 (13), 69 (11), 56 (85).

$C_{14}H_{14}O_4$  (246.1) Ber. C 68.30 H 5.70 Gef. C 68.35 H 5.86

Fraktion III b (Rückstandsgewicht 0.11 g) hält man zurück und vereinigt mit neuen Ansätzen III. Den Abdampfrückstand von III c kristallisiert man aus Äther/Petroläther (in 15 ml Äther lösen, mit wenig Petroläther versetzen, 4 h bei 18°): 0.32 g farblose Kristalle vom Schmp. 126° (Ausb. 27% 4). — IR (KBr): OH 3410 (br.), Dihydro- $\alpha$ -pyron 1700, 1634, HC=CH (*trans*-Styryl) 970  $cm^{-1}$ . — NMR (siehe Hauptteil). — MS (rel. Intensität > 1%): 246 (5), 228 (1.3), 157 (1), 133 (16), 131 (5.4), 115 (10.5), 114 (100), 105 (6), 104 (5), 103 (6), 91 (6.6), 86 (40), 77 (7.4), 69 (6.2), 56 (55).

$C_{14}H_{14}O_4$  (246.1) Ber. C 68.30 H 5.70 Gef. C 68.37 H 5.75

*Racem. cis-Dihydrokawain-5-ol (1):* 0.1 g *cis*-Kawain-5-ol (3) werden in 50 ml Essigester mit 0.1 g Pd/C (10 proz., vorhydriert) hydriert (Raumtemperatur, etwa 30 min). Nach üblicher Aufarbeitung nimmt den ölichen Rückstand in 10 ml Äther auf und erhält bei 0° nach 24 h 0.06 g (59%) farblose Kristalle vom Schmp. 77—78°. — IR (KBr): OH 3410 (br.), Dihydro- $\alpha$ -pyron 1670—1700 (aufgespalten), 1627  $cm^{-1}$ . — NMR (siehe Tab. 1). — MS (rel. Intensität > 1%): 248 (13), 230 (5.5), 157 (3.7), 143 (27.5), 139 (9.1), 134 (3.7), 127 (8.8), 117 (28.0), 115 (10.0), 114 (100), 113 (5.6), 105 (11.2), 104 (23.7), 92 (13.7), 91 (54.7), 86 (26.2), 77 (7.5), 69 (11.8), 57 (18.7), 56 (56.8), 55 (13.1), 43 (10.6), 39 (7.5).

*Racem. trans-Dihydrokawain-5-ol (Dihydro-4):* 0.1 g *racem.* *trans*-Kawain-5-ol (4) wurde wie vorstehend hydriert. Nach Umkristallisieren aus Äther 0.04 g (39%) farblose Kristalle vom Schmp. 77—78°. — IR (KBr): OH 3410 (br.), Dihydro- $\alpha$ -pyron 1675—1698 (aufgespalten), 1628  $cm^{-1}$ . — NMR: OH s 6.90 (1); OCH<sub>3</sub> s 6.25 (3); 3-H s (br.) 4.88 (1); 5-H und 6-H m 6.7—5.9 (2); 7-H m 7.6—8.2 (2); 8-H m 6.95—7.35 (2); Haromat. m 2.75—2.90 (5). — MS (rel. Intensität > 1%): 248 (11), 230 (2), 157 (47), 139 (39), 114 (100), 105 (11), 104 (13), 91 (73), 86 (66), 77 (47), 69 (1), 57 (27), 56 (94), 55 (24), 43 (27), 41 (10), 39 (10).

*Dünnschichtchromatographie:* DC-Fertigplatten Merck, Typ E Aluminiumoxid F 254. Fließmittel: Essigester. Kammer gesättigt, iterierend (2 ×). Nachweis durch Fluoreszenzlösung vor der Analysenquarzlampe (UV 254 nm).  $R_F$ -Werte (× 100): Kawain 75, *cis*-Kawain-5-ol 52, *trans*-Kawain-5-ol 40, *cis*-Dihydrokawain-5-ol 45, *trans*-Dihydrokawain-5-ol 45.