

Iridoide, III¹⁾

Untersuchungen zur Synthese von Iridoiden

Lutz-F. Tietze

Institut für Organische Chemie der Universität Münster,
D-4400 Münster, Orléans-Ring 23

Eingegangen am 4. März 1974

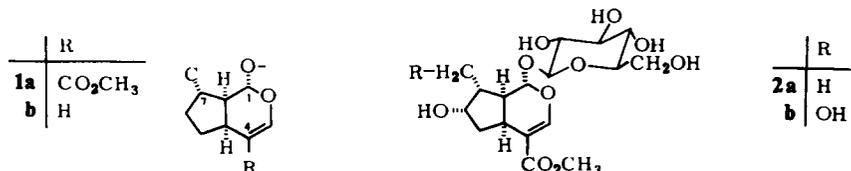
Thermisch induzierte 1,4-Addition von Äthylvinyläther (4) an 1-Cyclopenten-1-carbaldehyd (3) ergibt ein Gemisch der isomeren Cyclopenta[c]pyran-Derivate 5a und b, die durch sauer katalysierte Reaktion mit Methanol und anschließende Eliminierung in 8a und b übergeführt werden. Durch Umsetzung von 3 mit 3-Alkoxyacrylsäureestern 9 erhält man neben 13 das *Diels-Alder*-Addukt 10 und die daraus durch Folgereaktion entstehenden Cyclopenta[c]pyran-Derivate 11a und c sowie 12a und c.

Iridoids, III¹⁾

Investigations towards the Synthesis of Iridoids

Thermally induced 1,4-addition of ethyl vinyl ether (4) to 1-cyclopentene-1-carbaldehyde (3) yields a mixture of the isomeric cyclopenta[c]pyran derivatives 5a and b. Acid-catalysed transformation of these compounds with methanol followed by elimination of methanol gives 8a and b. Reaction of 3 with 3-alkoxyacrylic esters 9 leads to 13 and to the *Diels-Alder* adduct 10 which, in a consecutive reaction, affords the cyclopenta[c]pyran derivatives 11a and c as well as 12a and c.

Die Iridoide sind eine weit verbreitete Naturstoffklasse, die durch das Vorliegen eines teilweise hydrierten Cyclopenta[c]pyran-Gerüsts charakterisiert ist. Man unterscheidet hierbei die C₁₀-Verbindungen (1a), die an C-4 eine Methoxycarbonylgruppe tragen und zu denen Loganin (2a) gehört, sowie die C₉-Verbindungen 1b, bei denen diese Esterfunktion fehlt²⁾. Besondere Bedeutung erlangten die Iridoide durch den Nachweis, daß Loganin (2a) eine Schlüsselverbindung in der Biogenese zahlreicher Alkaloide und anderer Naturstoffe ist³⁾.



¹⁾ Als I. Mitteil. soll gelten: L.-F. Tietze, *Angew. Chem.* **85**, 763 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **12**, 757 (1973); II. Mitteil.: L.-F. Tietze, *J. Amer. Chem. Soc.* **96**, 946 (1974).

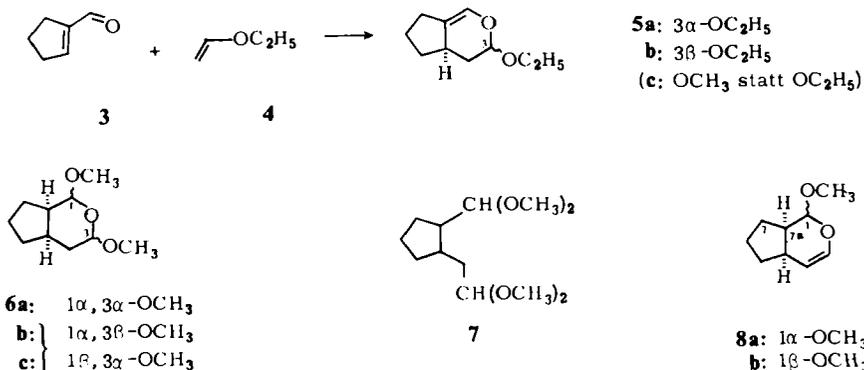
²⁾ Die C₉- und C₁₀-Iridoide sind die Hauptvertreter dieser Substanzklasse. Daneben konnten bisher zusätzlich ein C₈- und einige C₁₄-Iridoide isoliert werden: J. M. Bobbitt und K.-P. Segebarth in *Cyclopentanoid Terpene Derivatives* von W. J. Taylor und A. R. Battersby, Ed., S. 1, Marcel Dekker, New York, N. Y. 1969.

³⁾ A. R. Battersby, *Chem. Soc. Spec. Period. Rep.* **1**, 31 (1971), und dort zit. Lit.

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über die Synthese von Loganin (**2a**) und Hydroxyloganin (**2b**)⁴⁾ untersuchten wir die Möglichkeit, durch *Diels-Alder*-Reaktion von 1-Cyclopenten-1-carbaldehyd-Derivaten mit Vinyläthern einen einfachen und generellen synthetischen Zugang zu den C₉- und C₁₀-Iridoiden zu schaffen. Durch die Arbeiten von Longley und Emerson⁵⁾ ist bekannt, daß α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen mit Vinyläthern in einer 1,4-Addition zu 6-Alkoxy-5,6-dihydro-4H-pyranen reagieren. In ähnlicher Weise konnte 3-Äthoxyacrylsäure-äthylester zu den 6-Äthoxy-5,6-dihydro-4H-pyran-5-carbonsäure-äthylester umgesetzt werden⁶⁾. Korte⁷⁾ benutzte diese Methode zur Synthese des *d,l*-Isoiridomyrmecins und Franck⁸⁾ zur Darstellung des Valerianins.

Synthese des C₉-Iridoid-Ringsystems

Bei unseren Untersuchungen verwendeten wir den unsubstituierten 1-Cyclopenten-1-carbaldehyd (**3**)⁹⁾, um die Bildung mehrerer Stereoisomere zu vermeiden. 1,4-Addition von Äthylvinyläther (**4**) an **3** bei 185°C im Bombenrohr aus Duranglas ergab zu 95% ein 1:1-Gemisch von **5a** und **b**, das durch präparative Gaschromatographie aufgetrennt wurde. Um von **5a/b** zum C₉-Iridoid-System zu gelangen, mußte im weiteren eine Isomerisierung der Doppelbindung erfolgen. Hierzu bot sich eine Additions-Eliminierungs-Reaktionsfolge an. Umsetzung von **5a/b** in Äther mit Bortrifluorid/Äther und einer Spur Äthanol ergab jedoch nur eine Anomerisierung der Äthoxygruppe. Man erhielt unter Gleichgewichtsbedingungen mit 89% Ausbeute ein Gemisch von 85% **5a** und 15% **5b**. Deshalb wurde **5a/b** mit Methanol in Gegenwart von Bortrifluorid/Äther mit 91% Ausbeute zu einem Gemisch von **6a**, **b** und **c** im Verhältnis 66:21:13 umgesetzt. Durch präparative Gaschromatographie gelang es, **6a** rein zu isolieren. Verwendet man bei der Umsetzung einen großen Überschuß von Methanol und längere Reaktionszeiten, so wird zusätzlich unter Öffnung des Heterocyclus das Diacetal **7** gebildet.



4) L.-F. Tietze, Chem. Ber. **107**, 2499 (1974), nachstehend.

5) R. I. Longley jr. und W. S. Emerson, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 3079 (1950).

6) Monsanto Chemical Co. (Erf. R. I. Longley jr., W. S. Emerson und T. S. Shafer), US-Pat. 2.774.772 (1956) [C. A. **51**, 7430b (1957)].

7) F. Korte, K. H. Büchel und A. Zschocke, Chem. Ber. **94**, 1952 (1961).

8) B. Franck, U. Petersen und F. Hüper, Angew. Chem. **82**, 875 (1970); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **9**, 891 (1970).

9) J. B. Brown, H. B. Henbest und E. R. H. Jones, J. Chem. Soc. **1950**, 3634.

Eliminierung von Methanol aus **6a/b/c** bei 50°C und 20 Torr in Gegenwart einer Spur *p*-Toluolsulfonsäure ergab mit 81% Ausbeute die beiden Anomeren **8a** und **b** im Verhältnis 76:24. **8a**, das bis auf die fehlende C₁-Einheit an C-7 in Konstitution und Konfiguration den C₉-Iridoiden (**1b**) entspricht, ist durch präparative Gaschromatographie rein erhältlich. Die Isomeren **5c**, die bei der Reaktion ebenfalls entstehen könnten, wurden nicht gefunden. Dies ist wahrscheinlich auf die größere Winkeldeformation in **5c** zurückzuführen.

Diskussion der spektroskopischen Daten

Konstitution und Konfiguration der einzelnen Verbindungen sind spektroskopisch abgesichert. Die Massenspektren zeigen neben den Molekülpeaks die für die Tetrahydro- bzw. Dihydropyrane mit Acetalstruktur typische Abspaltung von Alkoxyresten und Kohlenmonoxid¹⁰ sowie bei **5a/b** Retro-Diels-Alder-Fragmente. In den ¹H-NMR-Spektren von **5a** und **b** findet man für das olefinische Proton ein doppeltes Dublett bei $\delta = 6.02$ bzw. 6.09 ppm¹¹) und für 3-H ein doppeltes Dublett bei 4.89 ($J_{3,4} = 2.5$ Hz, $J_{3,4'} = 2.0$ Hz) bzw. bei 4.78 ppm ($J_{3,4} = 9.5$ Hz, $J_{3,4'} = 2.0$ Hz). Aufgrund der Kopplungskonstanten muß entsprechend der Karplus-Gleichung¹²) die Äthoxygruppe in **5a** pseudo-axial und in **5b** pseudo-äquatorial angeordnet sein. Dies steht in Übereinstimmung mit dem anomeren Effekt¹³), wobei in **5b** die pseudo-axiale Anordnung der Äthoxygruppe aus sterischen Gründen nicht möglich ist. Hierdurch läßt sich auch die größere thermodynamische Stabilität von **5a** gegenüber **5b** erklären.

Das ¹H-NMR-Spektrum von **6a** zeigt für 1-H ein Dublett bei $\delta = 4.75$ ppm ($J_{1,7\alpha\alpha} = 2$ Hz) und für 3-H ein doppeltes Dublett bei 4.79 ppm ($J_{3,4} = 8.5$ Hz, $J_{3,4'} = 4.0$ Hz). Aus den Kopplungskonstanten ergibt sich für die Methoxygruppe an C-1 eine α -axiale und an C-3 eine α - oder β -äquatoriale Anordnung. Die α -äquatoriale Lage dürfte jedoch bevorzugt sein, da der heterocyclische Ring hierbei die energetisch günstigere Bootform einnehmen kann¹⁴). In den in geringeren Mengen gebildeten Isomeren **6b** und **c** sollte jeweils eine Methoxygruppe in α - und eine in β -Konfiguration vorliegen. Die Möglichkeit, daß beide Methoxygruppen β -konfiguriert sind, ist aus sterischen Gründen wenig wahrscheinlich¹⁵).

Im ¹H-NMR-Spektrum von **8a** findet man für das anomere Proton (1-H) ein Dublett bei $\delta = 4.59$ ppm ($J_{1,7\alpha\alpha} = 4.5$ Hz). Das Gemisch **8a/b** zeigt zusätzlich ein Dublett bei 4.98 ppm ($J = 2.0$ Hz), das dem Proton an C-1 in **8b** entspricht. Diese Daten stimmen mit denen ähnlicher Verbindungen vollständig überein¹⁶). Die Annahme, daß in **6a/b/c** und **8a/b** die Ringe *cis*-verknüpft sind, ist durch die Befunde von

¹⁰) T. W. Bentley, R. A. W. Johnstone und J. Grimshaw, J. Chem. Soc. C **1967**, 2234.

¹¹) M. Barfield und B. Chakrabarti, Chem. Rev. **69**, 757 (1969).

¹²) M. Karplus, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 2870 (1963).

¹³) E. L. Eliel und C. A. Giza, J. Org. Chem. **33**, 3754 (1968); J.-C. Martin, Bull. Soc. Chim. France **1970**, 277.

¹⁴) Ähnliche Befunde wurden bei den Iridolactonen erhalten: K. Sisido, K. Inomata, T. Kageyama und K. Utimoto, J. Org. Chem. **33**, 3149 (1968).

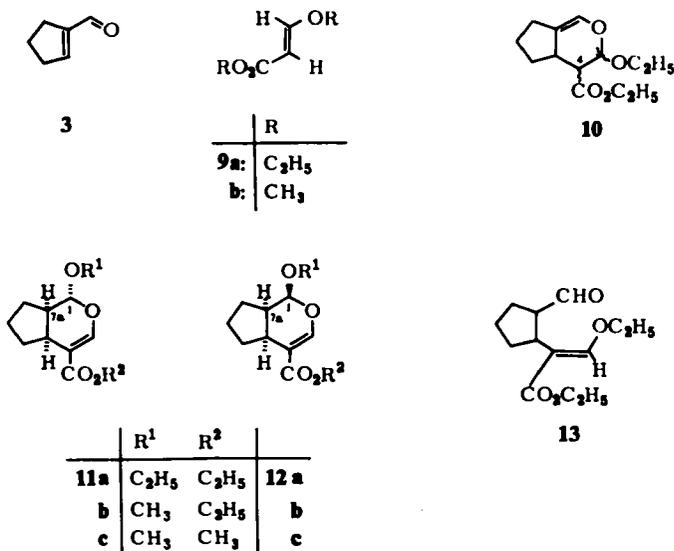
¹⁵) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey und R. W. Kierstead, Tetrahedron **2**, 1 (1958).

¹⁶) M. L. Scarpati und M. Guiso, Gazz. Chim. Ital. **99**, 807 (1969).

Halpern und Schmiel¹⁷⁾ sowie Büchi und Manning¹⁸⁾ gerechtfertigt, die zeigen konnten, daß bei ganz oder teilweise hydrierten Cyclopenta[c]pyran-Derivaten eine *cis*-Verknüpfung der Ringe stabiler ist.

Synthese des C₁₀-Iridoid-Ringsystems

Die thermische Umsetzung von Cyclopenten-1-carbaldehyd (**3**) mit 3-Äthoxyacrylsäure-äthylester (**9a**)¹⁹⁾ ergab trotz mannigfaltiger Variation der Reaktionsbedingungen nur in geringer Menge 1:1-Additionsprodukte. Hauptsächlich wurden polymere Verbindungen erhalten. Bei Gegenwart schwacher Basen oder schwacher Säuren verringerten sich die Ausbeuten an Additionsprodukten. Ein Einfluß der Glassorte des Bombenrohres war nicht festzustellen. Die besten Ausbeuten erhielt man bei Umsetzung von **3** mit einem 25proz. Überschuß an **9a** bei 220°C für 64 h in einem Bombenrohr aus Duranglas in Gegenwart von Hydrochinon. Durch Destillation und anschließende gaschromatographische Trennung konnten **10**, die Anomeren **11a/12a** und **13** mit 0,5, 1,9 bzw. 1,0% Ausbeute rein erhalten werden. **11a/12a** dürften aus dem primär gebildeten **10** durch Addition und Eliminierung von Äthanol entstanden sein. Die Struktur einer weiteren, ebenfalls rein isolierten Verbindung wurde nicht aufgeklärt, da es sich hierbei nach Massenspektrum nicht um ein Addukt von **3** an **9a** handeln kann.



Die schlechten Ausbeuten dieser *Diels-Alder*-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf²⁰⁾ sind wahrscheinlich auf die im Vergleich zu **4** verringerte Elektronendichte des

¹⁷⁾ O. Halpern und H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **41**, 1109 (1958).

¹⁸⁾ G. Büchi und R. E. Manning, *Tetrahedron* **18**, 1049 (1962).

¹⁹⁾ N. C. Deno, *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 2233 (1947).

²⁰⁾ J. Sauer, *Angew. Chem.* **79**, 76 (1967); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **6**, 16 (1967).

Dienophils zurückzuführen. Ähnliche Schwierigkeiten wurden bereits bei der Verwendung von 3-Aminoacrylsäureestern bei 1,3-Dipolaren Cycloadditionen beobachtet²¹⁾.

Umsetzung von **11a/12a** mit Methanol in Gegenwart von Bortrifluorid/Äther ergab zu 69% ein Gemisch der Anomeren **11b** und **12b**, das durch Umesterung mit Natriummethylat in Methanol zu 81% in **11c** und **12c** übergeführt werden konnte. **11c**, das in Konfiguration und Konstitution dem C₁₀-Iridoid-Gerüst entspricht, war auch direkt durch 1,4-Addition von **9b**²²⁾ an **3** mit anschließender Destillation und schichtchromatographischer Trennung zu 6% erhältlich. Der Versuch, das in guten Ausbeuten erhaltene **8a/b** mit Phosgen nach der Methode von *Hawkins* und *Bennet*²³⁾ zu **11c/12c** umzusetzen, führte nach Aufarbeitung mit Natriummethylat ausschließlich zu **6a/b/c**.

Diskussion der spektroskopischen Daten

Die Konstitution von **10**, **11a/b/c**, **12a/b/c** und **13** sowie die Konfiguration von **11a/b/c** und **12a/b/c** sind durch die Massen-, UV- und ¹H-NMR-Spektren eindeutig belegt. So findet man im ¹H-NMR-Spektrum von **10** das olefinische Proton bei $\delta = 6.20$ ppm, das acetalische Proton (3-H) als Dublett bei 5.35 ppm ($J_{3,4} = 2.5$ Hz) und für 4-H ein Signal bei 2.38 ppm, dessen Multiplizität jedoch infolge Überlappung nicht eindeutig bestimmt werden konnte. Die ¹H-NMR-Daten von **11a/b/c** und **12a/b/c** stehen in voller Übereinstimmung mit denen ähnlich aufgebauter Verbindungen²⁴⁾. 1-H gibt in **11a**, **b** und **c** jeweils ein Dublett bei $\delta = 4.60$, 4.45 bzw. 4.45 ppm ($J_{1,7a\alpha} = 6.0$ Hz) und in **12a**, **b** und **c** bei 5.02, 4.83 bzw. 4.83 ppm ($J_{1,7a\alpha} = 3$ Hz). Daraus folgt, daß die Alkoxygruppe in **11a/b/c** α - und in **12a/b/c** β -konfiguriert ist. Die *E*-Konfiguration von **13** ist durch das Signal des olefinischen Protons bei 7.48 ppm im ¹H-NMR-Spektrum begründet²²⁾.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, Bonn-Bad Godesberg, danke ich für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

IR: Perkin-Elmer, Modell 421, als Film. UV: Zeiss PMQ II. MS: Varian MAT SM 1. ¹H-NMR: Varian A 56/60 und HA 100 mit TMS als innerem Standard. Analytische Gaschromatographie (AGC): Perkin-Elmer F 7; Phenylsiliconöl auf Chromosorb G (42 S2656). Präparative Gaschromatographie (PGC): Perkin-Elmer F 21; Silikongummi SE 52 auf Chromosorb G, 2.5 proz. Belegung, 4.5 m, 400 ml N₂/min.

(\pm)-3 α -Äthoxy- und (\pm)-3 β -Äthoxy-3,4,4 $\alpha\alpha$,5,6,7-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran (**5a** und **b**): 9.60 g (100 mmol) 1-Cyclopenten-1-carbaldehyd (**3**), 9.00 g (125 mmol) Äthylvinyläther (**4**), 0.1 g calc. Natriumcarbonat und 0.1 g Hydrochinon wurden in einem Bombenrohr aus Duran-Glas (4 \times 10 cm) unter N₂-Atmosphäre 48 h auf 185°C erhitzt. Destillation des gelb

21) *R. Sustmann*, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717.

22) *E. Winterfeldt* und *H. Preuss*, *Chem. Ber.* **99**, 450 (1966).

23) *Imperial Chemical Industries Ltd.* (Erf. *P. A. Hawkins* und *N. Bennett*), US-Pat. 2436645 (1948) [*C. A.* **42**, 4614c (1948)].

24) *G. Büchi*, *J. A. Carlson*, *J. E. Powell jr.* und *L.-F. Tietze*, *J. Amer. Chem. Soc.* **92**, 2165 (1970); **95**, 540 (1973).

gefärbten Reaktionsproduktes ergab eine farblose Flüssigkeit: 16.5 g (95%), Sdp. 92°C/10 Torr, n_D^{20} 1.4748. AGC (150°C): Verhältnis der Retentionszeiten $t_{5a}:t_{5b} = 1:1.29$. Verhältnis der Isomeren: 50% **5a** und 50% **5b**.

MS (70 eV): $m/e = 168$ (80%, M^{\ominus}), 123 (65%, $M^{\ominus} - C_2H_5O$), 72 (100%, C_4H_8O).

$C_{10}H_{16}O_2$ (168.2) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 71.20 H 9.40

Die quantitative Trennung der Isomeren erfolgte durch PGC (150°C):

5a: IR: 2955 (CH), 1675 (C=C), 1205, 1120 cm^{-1} . — 1H -NMR (CCl_4): $\delta = 6.02$ ppm (dd, $J = 4$ Hz, $J = 2$ Hz, CH), 4.89 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 2$ Hz, CH), 4.0–3.2 (m, CH_2), 2.6–1.3 (m, 9 aliph. H), 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, CH_3).

5b: IR: 2955 (CH), 1670 (C=C), 1370, 1150 cm^{-1} . — 1H -NMR (CCl_4): $\delta = 6.09$ ppm (dd, $J = 4$ Hz, $J = 2$ Hz, CH), 4.78 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 2$ Hz, CH), 4.0–3.2 (m, CH_2), 2.6–1.3 (m, 9 aliph. H), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, CH_3).

Isomerisierung von 5a/b: Eine Lösung von 1.68 g (10 mmol) des 1:1-Gemisches in 25 ml^l wasserfreiem Äther wurde mit 0.2 ml Bortrifluorid/Äther und 20 μ l Äthanol 1.5 h bei 20°C gerührt. Man machte mit 5proz. Natronlauge alkalisch und destillierte: 1.49 g (89%), Sdp. 92°C/10 Torr. AGC (150°C): Verhältnis der Retentionszeiten $t_{5a}:t_{5b} = 1:1.29$. Verhältnis der Isomeren: 85% **5a** und 15% **5b**.

(\pm)-1,3-Dimethoxy-1,3,4,4,ax5,6,7,7ax-octahydrocyclopenta[c]pyran (**6a/b/c**): Zu 4.20 g (25 mmol) **5a/b** in 25 ml wasserfreiem Äther und 10 ml wasserfreiem Methanol gab man bei 0°C 0.2 ml Bortrifluorid/Äther in 5 ml Äther. Man rührte 1.5 h bei 20°C, machte mit 5proz. Natronlauge alkalisch und destillierte: 4.2 g (91%), farblose Flüssigkeit, Sdp. 110°C/10 Torr, n_D^{20} 1.4538. AGC (170°C): Verhältnis der Retentionszeiten $t_{6b}:t_{6a}:t_{6c} = 1:1.16:1.40$. Verhältnis der Isomeren: 21% **6b**, 66% **6a** und 13% **6c**.

IR: 2950, 2880, 1440, 1390 cm^{-1} . — MS (70 eV): $m/e = 186$ (15%, M^{\ominus}), 154 (15%, $M^{\oplus} - CH_3OH$), 122 (27%, $M^{\oplus} - 2 CH_3OH$), 94 (68%, 122 - CO), 58 (100%, C_3H_6O). — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 5.0$ –4.4 ppm (m, 2CH), 3.5 (4 s, 2 CH_3), 2.5–1.3 (m, 10 aliph. H).

$C_{10}H_{18}O_3$ (186.2) Ber. C 64.49 H 9.74 Gef. C 64.94 H 9.63

Das Isomere **6a** wurde durch PGC bei 170°C abgetrennt.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 4.79$ ppm (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 4$ Hz, CH), 4.75 (d, $J = 2$ Hz, CH), 3.51 (s, CH_3), 3.50 (s, CH_3), 2.5–1.3 (m, 10 aliph. H).

(\pm)-1-Methoxy-1,4ax,5,6,7,7ax-hexahydrocyclopenta[c]pyran (**8a/b**): 1.86 g (10 mmol) des Isomeren-Gemisches **6a/b/c** wurden mit 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure im Kugelrohr bei 10 Torr auf 50°C erhitzt. Nach 2 h gab man 0.1 g calc. Natriumcarbonat zu und destillierte: 1.24 g (81%), farblose Flüssigkeit, Sdp. 80°C (Ofentemp.)/10 Torr. AGC (150°C): Verhältnis der Retentionszeiten $t_{8a}:t_{8b} = 1:1.11$. Verhältnis der Isomeren: 76% **8a** und 24% **8b**.

IR: 2990 (CH), 1660 (C=C), 1455, 1375, 1135 cm^{-1} . — MS (70 eV): $m/e = 154$ (16%, M^{\ominus}), 122 (100%, $M^{\oplus} - CH_3OH$), 94 (38%, 122 - CO). — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 6.30$ ppm (m, CH), 4.98 (d, $J = 2$ Hz, ≈ 0.2 CH), 4.85–4.67 (m, CH), 4.59 (d, $J = 4.5$ Hz, ≈ 0.8 CH), 3.50 (s, ≈ 0.8 CH_3), 3.47 (s, ≈ 0.2 CH_3), 2.8–1.3 (m, 8 aliph. H).

$C_{19}H_{14}O_2$ (154.2) Ber. C 70.10 H 9.15 Gef. C 70.01 H 9.35

Das Isomere **8a** wurde durch PGC bei 150°C abgetrennt.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 6.29$ ppm (dd, $J = 7$ Hz, $J = 2$ Hz, CH), 4.85–4.67 (m, CH), 4.59 (d, $J = 4.5$ Hz, CH), 3.50 (s, CH_3), 2.8–1.3 (m, 8 aliph. H).

Umsetzung von 8a/b mit Phosgen: In eine Lösung von 1.68 g (10 mmol) **8a/b** in 20 ml wasserfreiem Äther wurde bei 0°C Phosgen eingeleitet. Nach Gewichtszunahme der Lösung

um 2 g ließ man 48 h bei 20°C stehen und gab anschließend bei -20°C 2 g Natriummethylat in 20 ml Methanol zu. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Äther extrahiert und i. Vak. destilliert: 1.54 g (84%) **6a/b/c**. Sdp. 110°C/10 Torr.

Thermische Umsetzung von 3 mit 9a: 9.60 g (100 mmol) **3**, 18.13 g (125 mmol) **9a** und 100 mg Hydrochinon wurden in einem Bombenrohr aus Duran-Glas (4 × 10 cm) unter N₂-Atmosphäre 64 h auf 220°C erhitzt. Das dunkle Reaktionsprodukt wurde im Kugelrohr bei 10⁻² Torr fraktioniert:

- I. Sdp. bis 50°C (Ofentemp.): 11.4 g Ausgangsverbindung und leicht flüchtige Produkte.
- II. Sdp. 50–150°C (Ofentemp.): 4.5 g Additionsprodukte.
- III. Rückstand: 8.2 g.

Umsetzung bei höheren bzw. tieferen Temperaturen, Abwesenheit von Hydrochinon sowie Zugabe von schwachen Säuren (Essigsäure, Borsäure) oder schwachen Basen (NaHCO₃, Na₂CO₃) verringerten die Ausbeuten an Fraktion II. Ein Einfluß der Glassorte des verwendeten Bombenrohrs auf die Reaktion wurde nicht festgestellt. AGC (200°C) der Fraktion II zeigte das Vorliegen von 4 Hauptkomponenten (A, B, C, D): Verhältnis der Retentionszeiten $t_A:t_B:t_C:t_D = 1:1.27:2.03:2.52$. Verhältnis der Konzentrationen = 8% A, 12%B, 50% C und 25% E. Die einzelnen Komponenten wurden durch PGC bei 200°C abgetrennt:

A: 78 mg (0.32%), Struktur unbekannt. MS (70 eV): $m/e = 156$ (21%).

B: 109 mg (0.45%) (\pm)-3-Äthoxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydrocyclopenta[c]pyran-4-carbonsäure-äthylester (**10**). IR: 2990 (CH), 1750 (C=O), 1690 cm⁻¹ (C=C). — MS (70 eV): $m/e = 240$ (28%, M⁺), 222 (10%, M⁺ - H₂O), 195 (48%, M⁺ - C₂H₅O), 194 (43%, M⁺ - C₂H₅OH), 122 (100%, M⁺ - 2C₂H₅O - CO). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 6.20$ ppm (dd, $J = 4$ Hz, $J = 2$ Hz, CH), 5.35 (d, $J = 2.5$ Hz, CH), 4.25 (q, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 4.6–3.4 (m, CH₂), 2.38 (m, CH), 3.0–1.5 (m, 7 aliph. H), 1.35 (t, $J = 7.5$ Hz, CH₃), 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, CH₃).

C₁₃H₂₀O₄ (240.3) Ber. C 64.98 H 8.39 Gef. C 65.15 H 8.35

C: 447 mg (1.85%) (\pm)-1-Äthoxy-1,4 α ,5,6,7,7 α -hexahydrocyclopenta[c]pyran-4-carbonsäure-äthylester (**11a/12a**). IR: 2990 (CH), 1710 (C=O), 1640 cm⁻¹ (C=C). — UV (Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) = 237 nm (4.01). — MS (70 eV): $m/e = 240$ (51%, M⁺), 212 (44%, M⁺ - H₂O), 194 (95%, M⁺ - C₂H₅OH), 148 (100%, M⁺ - 2C₂H₅OH). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.56$ ppm (d, $J = 1$ Hz, 0.9 CH), 7.47 (d, $J = 1$ Hz, 0.1 CH), 5.02 (d, $J = 3$ Hz, 0.1 CH), 4.60 (d, $J = 6$ Hz, 0.9 CH), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, CH₂), 4.1–3.4 (m, CH₂), 2.80 (m, CH), 2.5–1.3 (m, 7 aliph. H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, CH₃), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, CH₃).

C₁₃H₂₀O₄ (240.3) Ber. C 64.98 H 8.39 Gef. C 65.26 H 8.50

D: 203 mg (0.95%) (\pm)-3-Äthoxy-2-(2-formylcyclopentyl)acrylsäure-äthylester (**13**). IR: 2990 (CH), 1730 (C=O), 1710 (C=O), 1640 cm⁻¹. — MS (70 eV): $m/e = 240$ (63%, M⁺), 222 (54%, M⁺ - H₂O), 212 (19%, M⁺ - CO), 194 (100%, M⁺ - C₂H₅OH). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 9.67$ ppm (d, $J = 3$ Hz, CH), 7.48 (s, CH), 4.22 (q, $J = 7$ Hz, CH₂), 4.10 (q, $J = 7$ Hz, CH₂), 3.5–1.5 (m, 8 aliph. H), 1.42 (t, $J = 7$ Hz, CH₃), 1.38 (t, $J = 7$ Hz, CH₃).

C₁₃H₂₀O₄ (240.3) Ber. C 64.98 H 8.39 Gef. C 64.61 H 8.20

(\pm)-1-Methoxy-1,4 α ,5,6,7,7 α -hexahydrocyclopenta[c]pyran-4-carbonsäure-äthylester (**11b/12b**): 0.96 g (40 mmol) **11a/12a** wurden in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan und 10 ml wasserfreiem Methanol 48 h bei 20°C mit 2 ml Bortrifluorid/Äther gerührt. Man neutralisierte anschließend mit 1 N NaOH und destillierte i. Vak.: 0.620 g (69%), farbloses Öl, Sdp. 100°C (Ofentemp.)/10⁻² Torr.

IR: 2990 (CH), 1710 (C=O), 1640 cm^{-1} (C=C). – UV (Äthanol): λ_{max} (log ϵ) = 237 nm (4.02). – MS (70 eV): m/e = 226 (18%, M^{\oplus}), 208 (18%, $\text{M}^{\oplus} - \text{H}_2\text{O}$), 194 (31%, $\text{M}^{\oplus} - \text{CH}_3\text{OH}$), 180 (10%, $\text{M}^{\oplus} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), 148 (56%, $\text{M}^{\oplus} - \text{CH}_3\text{OH} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.45 ppm (d, J = 1 Hz, CH), 4.83 (d, J = 3 Hz, 0.15 CH), 4.45 (d, J = 6 Hz, 0.85 CH), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, CH_2), 3.50 (s, 0.85 CH_3), 3.43 (s, 0.15 CH_3), 2.76 (m, CH), 2.5–1.3 (m, 7 aliph. H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, CH_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (226.3) Ber. C 63.70 H 7.58 Gef. C 63.64 H 7.30

(\pm)-1-Methoxy-1,4 α ,5,6,7,7 α -hexahydrocyclopenta[c]pyran-4-carbonsäure-methylester (**11c**/**12c**): 452 mg (2.0 mmol) **11b**/**12b** wurden mit 2.0 g Natriummethylat in 25 ml wasserfreiem Methanol 48 h unter Rückfluß erhitzt. Man neutralisierte mit 1 N HCl und destillierte i. Vak.: 342 mg (81%), farbloses Öl, Sdp. 90°C (Ofentemp.)/ 10^{-2} Torr.

IR: 2990 (CH), 1710 (C=O), 1640 (C=C) cm^{-1} . – UV (Äthanol): λ_{max} (log ϵ) = 237 nm (4.01). – MS (70 eV): m/e = 212 (13%, M^{\oplus}), 194 (14%, $\text{M}^{\oplus} - \text{H}_2\text{O}$), 180 (34%, $\text{M}^{\oplus} - \text{CH}_3\text{OH}$), 148 (55%, 180 – CH_3OH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.49 ppm (d, J = 1 Hz, 0.85 CH), 7.44 (d, J = 1 Hz, 0.15 CH), 4.83 (d, J = 3 Hz, 0.15 CH), 4.45 (d, J = 6 Hz, 0.85 CH), 3.70 (s, CH_3), 3.50 (s, 0.85 CH_3), 3.43 (s, 0.15 CH_3), 2.76 (m, CH), 2.5–1.3 (m, 7 aliph. H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (212.2) Ber. C 62.25 H 7.58 Gef. C 62.01 H 7.50

Thermische Umsetzung von 3 und 9b: 4.80 g (50 mmol) **3**, 6.96 g (60 mmol) 3-Methoxyacrylsäure-methylester (**9b**) und 100 mg Hydrochinon wurden im Autoklaven 64 h auf 208°C erhitzt. Destillation des dunklen Reaktionsproduktes bei 140°C (Ofentemp.)/ 10^{-2} Torr im Kugelrohr und PSC an Kieselgel PF_{254} (E. Merck) im System Benzol/Essigester (1:1) und Benzol/Essigester (50:1) ergaben 0.64 g (6%) (\pm)-1 α -Methoxy-1,4 α ,5,6,7,7 α -hexahydrocyclopenta[c]pyran-4-carbonsäure-methylester (**11c**).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.49 ppm (d, J = 1 Hz, CH), 4.45 (d, J = 6 Hz, CH), 3.70 (s, CH_3), 3.50 (s, CH_3), 2.76 (m, CH), 2.5–1.3 (m, 7 aliph. H).

[80/74]