

Iridoide, V¹⁾

Biogeneseähnliche Synthese von Secologanin- und Swerosid-aglyconmethyläther

Günther Kinast und Lutz-F. Tietze*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 15. März 1976

Umsetzung des „trans“-*p*-Toluolsulfonates **9b** mit Natrium-methylsulfinylmethid in Dimethylsulfoxid führte neben Kondensationsprodukten zum δ,ϵ -ungesättigten Aldehyd **12a**. Die baseninduzierte Reaktion des „cis“-*p*-Toluolsulfonates **10b** ergab dagegen durch intramolekulare Substitution ausschließlich das Oxetan **13**. In analoger Weise reagierte das Hydroxyloganin-Derivat **16c** zum Oxetan **18**, während das 6-Epihydroxyloganin-Derivat **15c** mit 67% Ausbeute zum Secologanin-aglyconmethyläther (**1b**) gespalten werden konnte. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen wurde hierbei als zweites Produkt das Secologaninsäure-Derivat **20a** gebildet, das sich mit Natriumborhydrid zur Hydroxycarbonsäure **24** reduzieren und durch anschließende Destillation in den Swerosid-aglyconmethyläther (**2b**) überführen ließ. Die Reduktion von **1b** führte direkt zu **2b**.

Iridoids, V¹⁾

Biogenetic Type Synthesis of Secologanin- and Sweroside Aglycone *O*-Methyl Ether

Reaction of the „trans“-*p*-toluenesulfonate **9b** with sodium methylsulfinylmethide in dimethyl sulfoxide gave the δ,ϵ -unsaturated aldehyde **12a** besides polymeric products. On the other hand treatment of the „cis“-*p*-toluenesulfonate **10b** with base yielded by intramolecular nucleophilic substitution only an oxetane **13**. According to this the hydroxyloganin derivative **16c** led to the oxetane **18**, whereas the 6-epihydroxyloganin derivative **15c** could be cleaved to secologanin-aglycone *O*-methyl ether **1b**. Depending on the reaction-conditions the secologanic acid compound **20a** was formed as a byproduct. **20a** could be reduced to the hydroxy acid **24**, which was converted to sweroside aglycone *O*-methyl ether (**2b**) by distillation. Reduction of **1b** led directly to **2b**.

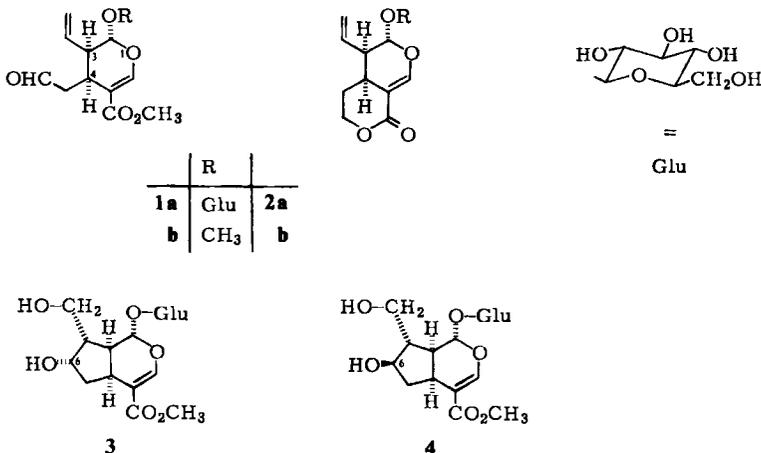
Secologanin (**1a**) gehört zur Substanzklasse der Secoiridoide und konnte 1969 erstmalig von Battersby²⁾ durch radioaktive Verdünnungsanalyse in *Catharanthus roseus* G. Don (*Vinca rosea* L.) nachgewiesen werden. In verkappter Form findet man es in den Glycosiden Foliamenthin, Menthiafolin und Dihydrofoliamenthin³⁾.

¹⁾ IV. Mitteil.: L.-F. Tietze, Chem. Ber. 107, 2499 (1974).

²⁾ A. R. Battersby, A. R. Burnett und P. G. Parsons, J. Chem. Soc. C 1969, 1187.

³⁾ P. Loew, Ch. v. Szczepanski, C. J. Coscia und D. Arigoni, Chem. Commun. 1968, 1276; A. R. Battersby, A. R. Burnett, G. D. Knowles und P. G. Parsons, ebenda 1968, 1277.

Secologanin (**1a**) ist ein reaktives, polyfunktionelles Molekül. Charakteristisch sind die δ,ϵ -ungesättigte Aldehydfunktion und zwei weitere blockierte Aldehydgruppen, die durch enzymatische Abspaltung des Glucoseresestes in Freiheit gesetzt werden können⁴⁾. *In vitro*²⁾ und *in vivo*-Reduktion der freien Aldehydfunktion führen zum Swerosid (**2a**). Es wurde gezeigt, daß in der Pflanze eine leichte wechselseitige Umwandlung von **1a** in **2a** erfolgen kann⁵⁾. Besondere Bedeutung erlangte Secologanin (**1a**) durch den Nachweis, daß es eine Schlüsselstellung in der Biogenese der Indolalkaloide vom Typ Corynanthe, Aspidosperma und Iboga⁶⁾, der Cinchona-⁷⁾, Pyrrolochinolin-⁸⁾, Ipecacuanha-⁹⁾ und einfacher Monoterpenalkaloide sowie zahlreicher Monoterpenglycoside einnimmt.



In dieser Arbeit berichten wir nun über die Synthese von Secologanin- (**1b**) und Swerosid-aglyconmethyläther (**2b**)¹⁰⁾. Es ist dies die erste Synthese von Secoiridoide¹¹⁾.

Secologanin (**1a**) enthält drei Chiralitätszentren. Ein besonderes synthetisches Problem stellte hierbei die *cis*-Anordnung der Substituenten an C-3 und C-4 dar. Es schien deshalb sinnvoll, in Anlehnung an die Biogenese²⁾ von einem Cyclopenta[*c*]pyran-System (z. B. **3**) auszugehen, in dem die *cis*-Anordnung der Alkyl-Substituenten am Dihydropyran-Ring festgelegt ist¹²⁾.

Die Bildung des δ,ϵ -ungesättigten Aldehydsystems sollte dann durch Fragmentierung in Form einer „group pair transforms“¹³⁾ in einem Schritt am Ende der Synthese er-

⁴⁾ G. Kinast und L.-F. Tietze, Chem. Ber. **109**, 3640 (1976), nachstehend.

⁵⁾ H. Inouye, S. Ueda und Y. Takeda, Tetrahedron Lett. **1968**, 3453.

⁶⁾ A. I. Scott und A. A. Qureshi, Tetrahedron **30**, 2993 (1974), und dort zit. Lit.

⁷⁾ A. R. Battersby und R. J. Parry, Chem. Commun. **1971**, 30, 31; A. R. Battersby und E. S. Hall, ebenda **1970**, 194.

⁸⁾ C. R. Hutchinson, A. H. Heckendorf, P. E. Daddona, E. Hagaman und E. Wenkert, J. Amer. Chem. Soc. **96**, 5609 (1974).

⁹⁾ A. R. Battersby und R. J. Parry, Chem. Commun. **1971**, 901; A. R. Battersby und B. Gregory, ebenda **1968**, 134.

¹⁰⁾ Eine Kurzfassung eines Teiles dieser Arbeit ist bereits erschienen: L.-F. Tietze, J. Amer. Chem. Soc. **96**, 946 (1974).

¹¹⁾ Kürzlich gelang Furuichi et al. die Synthese eines unnatürlichen *trans*-Swerosid-aglyconmethyläthers. K. Furuichi, K. Abe und T. Miwa, Tetrahedron Lett. **1974**, 3685.

¹²⁾ G. Büchi und R. E. Manning, Tetrahedron **18**, 1049 (1962).

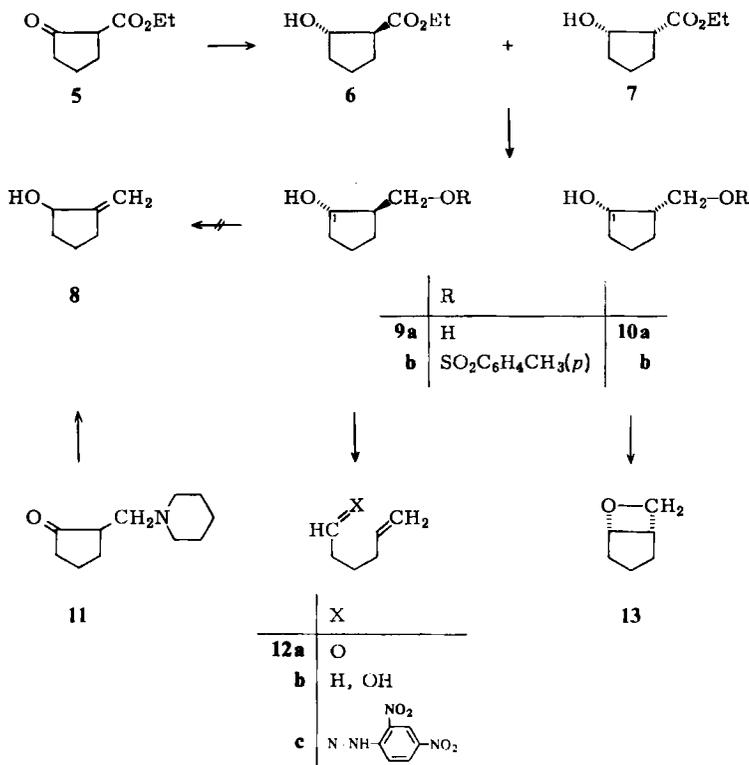
¹³⁾ E. J. Corey, Q. Rev., Chem. Soc. **25**, 455 (1971).

folgen. Besonders aussichtsreich erschien hierbei die Spaltung einer 1,3-Diol-Gruppierung, wie sie im Hydroxyloganin (3)¹⁾ bzw. 6-Epihydroxyloganin (4) vorliegt. So liefert die baseninduzierte Fragmentierung von Mono-*p*-toluolsulfonaten entsprechender Diole mit guten Ausbeuten ungesättigte Ketone¹⁴⁾. Ungesättigte Aldehyde konnten jedoch auf diese Weise bisher nicht dargestellt werden^{15,16)}. Die Versuche ergaben hierbei ausschließlich polymere Produkte, die wahrscheinlich durch Kondensation der primär gebildeten Aldehyde entstehen.

Da die Synthesestrategie für **1b** und **2b** an die Fragmentierung als Schlüsseltransformation gebunden war, wurde diese Reaktion zuerst an den Modellverbindungen **10b** und **9b**, die die wesentlichen Strukturmerkmale des Hydroxyloganins (3) bzw. 6-Epihydroxyloganins (4) aufweisen, untersucht.

Synthese und Fragmentierung der Modellverbindungen **9b** und **10b**

Zur Synthese von **9b** und **10b** wurde der Oxocyclopentancarbonsäureester **5** mit Natriumborhydrid in Äthanol zu einem Gemisch von **6** und **7** und anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid zu den isomeren Hydroxymethylcyclopentanol **9a** und **10a**



¹⁴⁾ E. J. Corey, R. B. Mitra und H. Ueda, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 485 (1964); P. S. Wharton und G. A. Hiegel, *J. Org. Chem.* **30**, 3254 (1965).

¹⁵⁾ O. Kovács, J. Szilágyi und G. Schneider, *Magy. Kem. Foly.* **71**, 93 (1965) [*C. A.* **63**, 4231d (1965)].

¹⁶⁾ H. B. Henbest und B. B. Millward, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3575.

mit 50% Ausbeute reduziert. Die zweistufige Reaktionsfolge wurde gewählt, da die direkte Reduktion von **5** mit Lithiumaluminiumhydrid nur zu 25% die gewünschten Diole liefert¹⁷⁾. Die Reindarstellung der Diole **9a** und **10a** gelang in einfacher Weise durch fraktionierte Destillation über eine Drehbandkolonne. Eine destillative Trennung der isomeren Hydroxycarbonsäureester **6/7** ist weniger günstig, da hierbei leicht Polyesterbildung auftritt.

Reaktion von **9a** bzw. **10a** mit *p*-Toluolsulfochlorid bei -25°C in Pyridin lieferte mit 86% bzw. 74% Ausbeute die Monoester **9b** bzw. **10b**.

Zur Konfigurationsbestimmung von **9a** und **10a** wurde mit den Reduktionsprodukten der bekannten Hydroxycarbonsäureester **6** und **7** verglichen¹⁵⁾. Die Konstitution und Konfiguration von **9b** und **10b** ergab sich aus der eindeutigen Bildungsweise und den spektroskopischen Daten, insbesondere den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. So zeigen die Multipletts der Methylenprotonen in **9b** und **10b** bei $\delta = 4.00$ und 4.35 ppm eine charakteristische Tieffeldverschiebung gegenüber den Signalen bei $\delta = 3.55$ und 3.70 ppm in **9a** und **10a**. Die Signale für die Protonen an C-1 in **9a** und **9b** sowie **10a** und **10b** erscheinen dagegen bei ähnlichen Frequenzen. Daraus ergibt sich, daß nur die primären Hydroxygruppen (**9b** und **10b**) verestert sind.

Zur gezielten Fragmentierung mußten Reaktionsbedingungen gefunden werden, unter denen die üblichen Nebenreaktionen wie Substitution, Eliminierung und Umlagerungen¹⁸⁾ sowie Kondensation des primär gebildeten Aldehyds nicht stattfinden. Die Optimierung sowie der Nachweis und die Ausbeutebestimmung erfolgte mit Hilfe der Gaschromatographie unter Verwendung standardisierter Vergleichslösungen. Das hierzu benötigte 5-Hexenal (**12a**)¹⁹⁾, das erwartete Fragmentierungsprodukt, stellten wir mit 55% Ausbeute durch Oxidation von 5-Hexen-1-ol (**12b**)²⁰⁾ mit Collins-Reagenz²¹⁾ her. Zur Synthese des möglichen Eliminierungsproduktes **8** wurde das Mannich-Salz **11** pyrolysiert und das Reaktionsprodukt mit Natriumborhydrid unter Erhalt der olefinischen Doppelbindung reduziert^{22, 23)}.

Von entscheidender Bedeutung bei den Fragmentierungsversuchen war die Wahl der Base. So führte die Reaktion des „*trans*“-*p*-Toluolsulfonates **9b** mit Kalium-*tert*-butylat in *tert*-Butylalkohol trotz breiter Variation der Reaktionsbedingungen ausschließlich zu polymeren Verbindungen. Bei Verwendung von Natrium-methylsulfonilmethid als Base, einer Reaktionszeit von 10 s und großer Verdünnung erhielten wir zu 8.5% den gewünschten δ,ϵ -ungesättigten Aldehyd **12a**. Das Eliminierungsprodukt **8** wurde nicht gefunden.

Zum Konstitutionsbeweis des Fragmentierungsproduktes wurde in das 2,4-Dinitrophenylhydrazon **12c** übergeführt und mit dem entsprechenden Derivat einer authentischen Probe von **12a** verglichen.

¹⁷⁾ A. S. Dreiding und J. A. Hartmann, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 939 (1953).

¹⁸⁾ C. A. Grob und P. W. Schiess, Angew. Chem. **79**, 1 (1967); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **6**, 1 (1967); C. A. Grob, Angew. Chem. **81**, 543 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 535 (1969).

¹⁹⁾ M. S. Kharasch, J. Kuderna und W. Nudenberg, J. Org. Chem. **18**, 1225 (1953). Vgl. auch W. C. Agosta, D. K. Herron und W. W. Lowrance, Tetrahedron Lett. **1969**, 4521.

²⁰⁾ R. Bloch, P. Le Perchec, F. Rouessac und J. M. Conia, Tetrahedron **24**, 5971 (1968).

²¹⁾ J. C. Collins und W. W. Hess, Org. Synth. **52**, 5 (1972).

²²⁾ C. Mannich und P. Schaller, Arch. Pharm. **276**, 575 (1938).

²³⁾ M. Mühlstädt, L. Zach und H. Becwar-Reinhard, J. Prakt. Chem. **29**, 158 (1965).

Einen ganz anderen Verlauf nahm die Reaktion des „*cis*“-*p*-Toluolsulfonats **10b**. Hierbei erhielt man ausschließlich durch intramolekulare Substitution das Oxetan **13**^{15,16}. Alle Versuche, die Substitution durch die Bildung von sperrigen Alkoholat-Komplexen²⁴) zu verhindern, führten nicht zum Erfolg. So ergab **10b** mit Lithiumaluminiumhydrid und mit Lithium-tris(*tert*-butoxy)aluminiumhydrid wiederum nur das Oxetan **13**.

Die Konstitution und die Konfiguration von **13** ist durch die eindeutige Bildungsweise und die spektroskopischen Daten gesichert. Das Massenspektrum zeigt einen intensiven Molekülpeak bei $m/e = 98$, und im ¹H-NMR-Spektrum findet man Signale bei den für Oxetane typischen Resonanzfrequenzen²⁵).

Aus den Modellversuchen geht eindeutig hervor, daß die Fragmentierung einer „*trans*“-1,3-Diol-Anordnung, wie sie im 6-Epihydroxyloganin (**4**) vorliegt, zu einem δ,ϵ -unge-sättigten Aldehyd möglich ist. Die „*cis*“-1,3-Diol-Gruppe in Hydroxyloganin (**3**) sollte dagegen bevorzugt eine intramolekulare Substitution ergeben. Für die Synthese der Secologanin- (**1b**) und Swerosid-aglyconmethyläther (**2b**) benötigten wir daher das *p*-Toluolsulfonat **15c** mit *trans*-angeordneten Substituenten an C-6 und C-7. Zu Vergleichszwecken stellten wir auch das *p*-Toluolsulfonat **16c** mit *cis*-angeordneten Substituenten an C-6 und C-7 her.

Synthese der Mono-*p*-toluolsulfonate **15c** und **16c**

Zur Synthese der Mono-*p*-toluolsulfonate **15c** und **16c** wurde die racemische Acetoxycarbonsäure **14**, deren Darstellung wir bereits beschrieben haben¹⁾, mit Diboran in Tetrahydrofuran mit 92% Ausbeute zum Alkohol **15a** reduziert. Da die Acetoxycarbonsäure **14** leicht mit Hilfe von (+)- und (-)- α -Methylbenzylamin in die Antipoden gespalten werden kann¹⁾, ist es prinzipiell möglich, die nachfolgenden Syntheseschritte mit optisch aktiven Verbindungen durchzuführen. Im vorliegenden Fall wurde darauf verzichtet.

Umsetzung von **15a** mit *p*-Toluolsulfochlorid in Pyridin bei 20°C zu **15b** und anschließende Umesterung mit Bariumhydroxid in wasserfreiem Methanol ergaben mit 88% Ausbeute das *p*-Toluolsulfonat **15c**. Eine Abspaltung der Sulfonsäuregruppe wurde unter diesen Bedingungen nicht beobachtet.

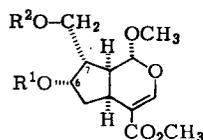
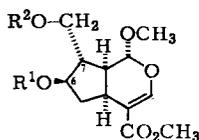
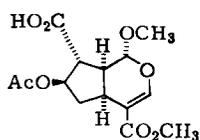
Zur Synthese des *p*-Toluolsulfonates **16c** überführten wir **15a** über das Diol **15d** in das Dimesylat **15e**. Reaktion mit Tetraäthylammoniumacetat in Aceton ergab unter Epimerisierung an C-6 zu 80% das Diacetat **16a**, das mit Bariumhydroxid in wasserfreiem Methanol das Diol **16b** lieferte. Die selektive Tosylierung der primären Hydroxygruppe gelang unter strikt wasserfreien Bedingungen mit *p*-Toluolsulfochlorid in Pyridin bei 8°C²⁶⁾. Die Ausbeute betrug über 90%.

Die Konstitution und Konfiguration von **15c** und **16c** folgt aus der eindeutigen Bildungsweise und den spektroskopischen Daten. Die IR-Spektren zeigen Hydroxy-Absorptionen bei 3400 bzw. 3450 cm^{-1} . In den Elektronenstoß-Massenspektren findet man erwartungsgemäß kein bzw. nur ein sehr schwaches Molekülion.

²⁴⁾ H. C. Brown und R. F. McFarlin, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 5372 (1958).

²⁵⁾ J. S. Bradshaw, J. Org. Chem. **31**, 237 (1966).

²⁶⁾ W. S. Johnson, J. C. Collins, Jr., R. Pappo, M. B. Rubin, P. J. Kropp, W. F. Johns, J. E. Pike und W. Bartmann, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 1409 (1963).



| | R ¹ | R ² | | R ¹ | R ² | |
|----|----------------|---------------------------------|--|----------------|----------------|---|
| 14 | 15a | Ac | H | 16a | Ac | |
| | b | Ac | SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i>) | | b | H |
| | c | H | SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i>) | | c | H |
| | d | H | H | | | |
| | e | SO ₂ CH ₃ | SO ₂ CH ₃ | | | |

Neben dem üblichen Basispeak ($m/e = 84$, C₂H₄O₂) treten in beiden Verbindungen die Fragmente $m/e = 240$, die durch Abspaltung von *p*-Toluolsulfonsäure entstehen, sowie deren Molekülonen ($m/e = 172$) auf. Der Nachweis, daß in **15c** und **16c** nur die primären Hydroxygruppen tosyliert sind, ließ sich mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektren führen. So zeigen die Methylenprotonen in **15c** und **16c** mit Multipletts bei $\delta = 4.17$ bzw. 4.20 ppm eine charakteristische Verschiebung der Resonanzabsorptionen nach tiefem Feld gegenüber **15d** und **16b** mit Signalen bei $\delta = 3.82^{21)}$ bzw. 3.85 ppm. Die Signale für 6-H in **15c**, **15d**, **16b** und **16c** findet man dagegen bei ähnlichen Frequenzen. Das Auftreten von Multipletts für die Methylenprotonen in **15c** und **16c** läßt sich durch die Nachbarschaft des chiralen Zentrums C-7 erklären. Die H-Atome werden hierdurch diastereotop²⁷⁾.

Fragmentierungsversuche von **15c** und **16c**

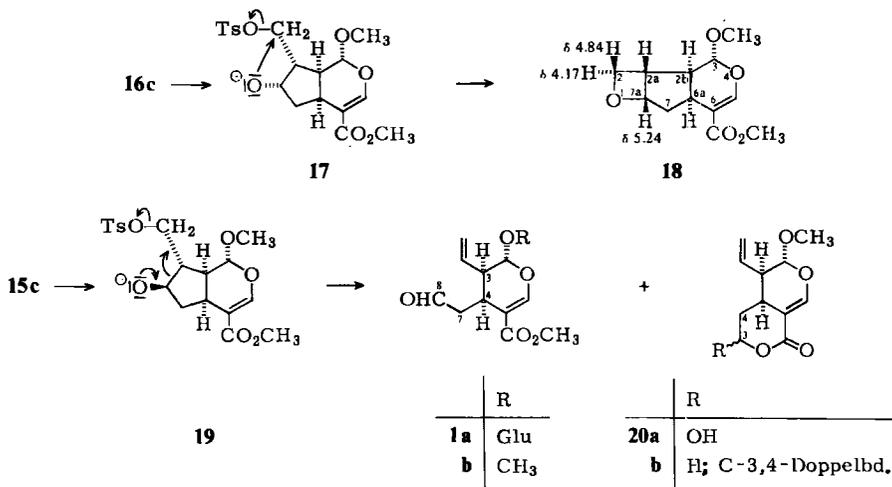
Die Umsetzung des *p*-Toluolsulfonates **16c** (*cis*-angeordnete Substituenten an C-6 und C-7) mit Kalium-*tert*-butylat in *tert*-Butylalkohol und Natrium-methylsulfinylmethid in Dimethylsulfoxid ergab mit 94% Ausbeute durch Bildung des Anions **17** und nachfolgende intramolekulare Substitution – wie erwartet – ausschließlich ein Oxetan **18**. In keinem Fall konnten Fragmentierungs-, Eliminierungs- oder durch intermolekulare Substitution gebildete Produkte nachgewiesen werden. Ein Einfluß der Basenkonzentration im Reaktionsmedium auf die Bildung des Oxetans **18** wurde nicht festgestellt.

Die Konstitution **18** ist spektroskopisch gesichert. So weist das Elektronenstoß-Massenspektrum neben einem intensiven Molekülon ($m/e = 240$) und dem üblichen Basispeak ($m/e = 84$, C₄H₄O₂) nur ein Fragment bei $m/e = 209$ auf, das durch Abspaltung von CH₃O gebildet wird. Die hohe Intensität des Molekülonen und die geringe Neigung zur Fragmentierung von **18** stehen in guter Übereinstimmung mit der Stabilität von Oxetanen²⁸⁾. Besonders aufschlußreich für die Struktur von **18** war das ¹H-NMR-Spektrum. Die Zuordnung der Signale erfolgte hierbei durch Doppelresonanz-Experi-

²⁷⁾ P. M. Nair und J. D. Roberts, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 4565 (1957); M. Raban und K. Mislav, Modern Methods of the Determination of Optical Purity in Topics in Stereochemistry, Bd. 2, von N. L. Allinger und E. L. Eliel, Ed., Interscience Publ., New York, N. Y. 1969.

²⁸⁾ G. Jones und J. C. Staires, Tetrahedron Lett. **1974**, 2099, und dort zit. Lit.

mente und Korrelation der vicinalen H,H-Kopplung mit den Torsionswinkeln zwischen den betreffenden CH-Bindungen. Für die Protonen am Oxetan-Ring findet man eine starke Verschiebung der Resonanzabsorptionen nach tiefem Feld. So zeigt 7a-H ein entartetes Doppeldublett bei $\delta = 5.24$ ($J_{7a,2a} = 5$ Hz, $J_{7a,7\beta} = 5$ Hz), 2 β -H ein Doppeldublett bei 4.84 ($J_{2\beta,2a} = 6$ Hz, $J_{2\beta,2a} = 7$ Hz) und 2 α -H ein Doppeldublett bei 4.17 ppm ($J_{2\alpha,2\beta} = 6$ Hz, $J_{2\alpha,2a} = 4$ Hz). Die vicinale Kopplung von $J_{2\beta,2a} = 7$ Hz und $J_{2\alpha,2a} = 4$ Hz stehen in guter Übereinstimmung mit den aus *Dreiding*-Modellen entnommenen Torsionswinkeln von 10 bzw. 100° der entsprechenden CH-Bindungen.



Die Umsetzung des *p*-Toluolsulfonates **15c** (*trans*-angeordnete Substituenten an C-6 und C-7) mit Kalium-*tert*-butylat in *tert*-Butylalkohol und Dimethylsulfoxid sowie mit Natriumhydrid und *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran ergaben trotz mannigfaltiger Variation der Reaktionsbedingungen ausschließlich Kondensationsprodukte. Dagegen führte die Reaktion von **15c** mit einem 4fachen Überschuß an Natrium-methylsulfinylmethid in Dimethylsulfoxid bei 20°C und einer Reaktionszeit von 10 s über das Anion **19** mit 67% Ausbeute zu dem gewünschten Secologanin-aglyconmethyläther **1b**. Die Umsetzung war unter diesen Bedingungen nicht vollständig, so daß 20% der Ausgangsverbindung **15c** zurückgewonnen werden konnten. Führt man die Reaktion mit einem 2.5fachen Überschuß an Base und einer Reaktionszeit von 120 s aus, so erhält man zusätzlich zu **1b** das Lactol des Secologaninsäure-aglyconmethyläthers (**20a**). Die Ausbeuten betragen hierbei für **1b** 40% und für **20a** 47%. Bei noch längeren Reaktionszeiten nehmen die Ausbeuten an **1b** und **20a** stark ab.

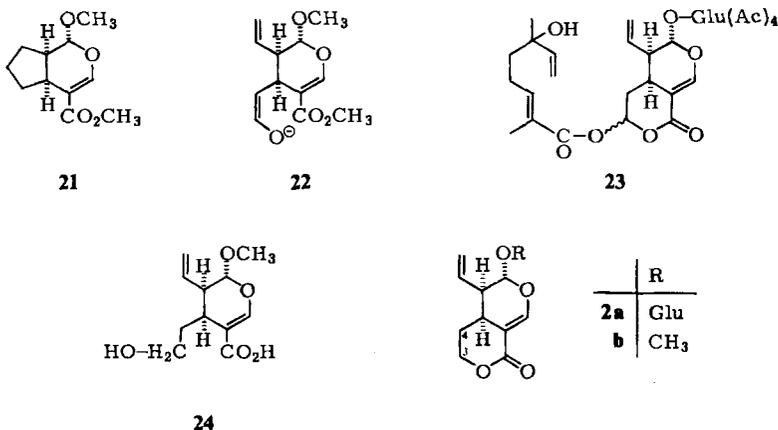
Der Mechanismus für die Bildung des Secologaninsäure-Derivates **20a** ist noch nicht geklärt. Es ist jedoch anzunehmen, daß bei Umsetzung von **15c** mit Natrium-methylsulfinylmethid die Fragmentierung zu **1b** der Primärschritt ist, da die Modellverbindung **21**²⁹⁾ bei 20°C mit der Base nicht reagiert. Die Esterspaltung von **1b** ließe sich auf zwei Arten formulieren:

²⁹⁾ L.-F. Tietze und U. Niemeyer, unveröffentl.

A) Nucleophiler Angriff des Dimethylsulfoxid-Anions auf die Methylgruppe der Esterfunktion. Eine Parallele hierzu wäre die Spaltung eines Carbonsäure-methylesters mit Lithiumjodid in Pyridin³⁰⁾.

B) Bildung des Enolates **22** mit nachfolgender Addition an die Methoxycarbonylgruppe zu **20b** und Anlagerung von Wasser bei der Aufarbeitung.

Hierbei erscheint uns die Formulierung B wahrscheinlicher. Allerdings waren die Versuche, die Reaktion ¹H-NMR-spektroskopisch zu verfolgen und insbesondere den Enolester **20b** nachzuweisen, wenig aussagekräftig.



24

Die Konstitution und Konfiguration von **1b** und **20a** ergibt sich aus den spektroskopischen Daten. So zeigt das IR-Spektrum für **1b** gegenüber **15c** eine zusätzliche Carbonylbande bei 1740 cm^{-1} und für **20a** eine Hydroxy-Absorption bei 3350 cm^{-1} und eine Carbonylbande bei 1695 cm^{-1} . In den Massenspektren treten erwartungsgemäß nur schwache Molekülionen ($m/e = 240$ bzw. 226) auf. Besonders charakteristisch für **1b** sind die Fragmente $m/e = 208$ und 165 , die durch Abspaltung von Methanol bzw. Methanol und CH_2CHO gebildet werden, sowie für **20a** die Fragmente $m/e = 194$ und 176 , die durch Verlust von Methanol bzw. Methanol und Wasser entstehen. Im ¹H-NMR-Spektrum von **1b** findet man ein Triplett bei $\delta = 9.78$ ($J_{7,8} = 2\text{ Hz}$) für das Aldehyd-proton und ein Multipllett bei $5.8\text{--}5.1\text{ ppm}$ für die Vinylprotonen. Dies steht in guter Übereinstimmung mit dem ¹H-NMR-Spektrum des Secologanins (**1a**) (8-H : $\delta = 9.69\text{ ppm}$)⁴⁾, das wir zum Vergleich aus *Menthaifolin-tetraacetat* (**23**) durch Hydrolyse mit Natronlauge und anschließende Methylierung mit Diazomethan synthetisierten. Das hierzu benötigte **23** wurde durch Extraktion aus *Menyanthes trifoliata*, anschließende Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin und säulenchromatographische Trennung gewonnen³¹⁾.

Im ¹H-NMR-Spektrum des Lactols **20a** findet man die Signale für die Vinylprotonen und 6-H als Multipllett im Bereich von $\delta = 5.9\text{--}5.1\text{ ppm}$ und ein Singulett bei $\delta = 6.35\text{ ppm}$ für eine Hydroxygruppe.

³⁰⁾ E. Taschner und B. Liberek, Roczn. Chem. **30**, 323 (1956) [C. A. **51**, 1039e (1957)].

³¹⁾ L.-F. Tietze, unveröffentl.

Einen zusätzlichen Beweis für die Struktur von **20a** ergab die Reduktion mit Natriumborhydrid in Methanol. Man erhielt hierbei die Hydroxycarbonsäure **24**, die bei Destillation unter Wasserabspaltung den Swerosid-aglyconmethyläther (**2b**) lieferte. Die Ausbeute betrug 73%. **2b** konnte auch direkt durch Reduktion von Secologanin-aglyconmethyläther (**1b**) mit Natriumborhydrid zu 92% erhalten werden.

Das Massenspektrum von **2b** zeigt ein intensives Molekülion ($m/e = 210$). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum finden sich für die Vinylprotonen sowie 3-H₂ und 4-H₂ ähnliche Multipletts ($\delta = 5.8 - 5.1, 4.6 - 4.1$ und 1.70 ppm) wie im Swerosid (**2a**) ($\delta = 5.6 - 5.1, 4.6 - 4.2$ und 1.70 ppm). Das für den Vergleich benötigte Swerosid (**2a**) wurde durch Reduktion von **1a** mit Natriumborhydrid in Methanol erhalten²⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ -Spektren (mit TMS als innerem Standard): Varian T 60, A 56/60 und HA 100. Massenspektren: Varian MAT SM 1. IR-Spektren: Perkin-Elmer Spektrometer 421. UV-Spektren: Zeiss PMQ II und Beckman DK 2. Zur Analyse wurden die Substanzen, wenn nicht anders angegeben, bei 25°C i. Hochvak. getrocknet.

Analytische Gaschromatographie (AGC): Perkin-Elmer F 20 mit I. Silicongummi SE 52 auf Chromosorb G AW-DMCS, 2.5 proz. Belegung, 2 m und II. Carbowax 20 M auf Chromosorb G AW-DMCS, 0.5 proz. Belegung, 1.0 m als Säulen.

Analytische (0.2 mm) und präp. Schichtchromatographie (2.0 mm): Kieselgel P_F 254 (E. Merck). Laufmittelsystem: Benzol/Essigester (1:1).

trans- und *cis*-2-Hydroxy-1-cyclopentancarbonsäure-äthylester (**6** und **7**): 98.0 g (620 mmol) 2-Oxo-1-cyclopentancarbonsäure-äthylester (**5**) wurden mit 16.0 g (420 mmol) Natriumborhydrid bei 0°C reduziert. In Abweichung von der Literatur³²⁾ führte man die Umsetzung in Äthanol (300 ml) anstatt Methanol durch, da anderenfalls Umesterung erfolgte. Ausb. 74.5 g (75%). AGC (Säule 2, 100°C): Verhältnis der Retentionszeiten $t_7 : t_6 = 1 : 2.55$. Verhältnis der Isomeren: 63% **6** und 37% **7**. Zur Auftrennung der Isomeren wurde über eine Drehbandkolonne (75 cm, 2800 U/min, Rücklauf 1:35) bei 0.5 Torr destilliert.

6: 16.4 g (17%) (Reinheit 98%), Sdp. 83°C/0.5 Torr, $n_D^{25} = 1.4535$ (Lit.¹⁵⁾ $n_D^{25} = 1.4530$.

7: 3.92 g (3%) (Reinheit 99%), Sdp. 61°C/0.5 Torr, $n_D^{25} = 1.4554$ (Lit.¹⁵⁾ $n_D^{25} = 1.4553$.

trans- und *cis*-2-Hydroxymethyl-1-cyclopentanol (**9a** und **10a**): Zu 27.0 g (705 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 400 ml wasserfreiem Äther tropfte man bei 0°C 74.5 g (642 mmol) des Isomerengemisches **6/7** in 75 ml wasserfreiem Äther zu. Es wurde 15 h bei 20°C gerührt und anschließend 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf 0°C gab man vorsichtig 33 ml Wasser zu, erhitze 30 min unter Rückfluß und filtrierte vom ausgefallenen Aluminiumhydroxid ab, das man 14 Tage mit Chloroform extrahierte. Filtrat und Chloroformextrakt wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert: 38.9 g (64%), Sdp. 55–65°C/0.1 Torr. AGC (Säule II, 120°C): Verhältnis der Retentionszeiten $t_{10a} : t_{9a} = 1 : 1.44$. Verhältnis der Isomeren: 58% **9a** und 42% **10a**. Zur Auftrennung der Isomeren wurde über eine Drehbandkolonne (75 cm, 2800 U/min, Rücklauf 1:33) bei 0.06 Torr destilliert.

9a: 15.2 g (25%) (Reinheit 99%), Sdp. 79°C/0.06 Torr, $n_D^{25} = 1.4845$ (Lit.¹⁵⁾ $n_D^{25} = 1.4850$. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): $\delta = 4.25$ ppm (s, OH, austauschbar mit D₂O), 4.20 (s, OH, austauschbar mit D₂O), 4.0 (m, CH), 3.55 (m, CH₂), 1.7 (m, 7 aliph. H).

³²⁾ J. Pascual und J. Vinas, Bull. Soc. Chim. France 1960, 1430.

10a: 10.7 g (18%) (Reinheit 99%), Sdp. 71°C/0.06 Torr, Schmp. 32°C (Lit.¹⁵) Schmp. 31–33°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.35 ppm (m, CH), 4.1 (s, OH, austauschbar mit D₂O), 3.9 (s, OH, austauschbar mit D₂O), 3.70 (d, *J* = 6 Hz, CH₂), 1.7 (m, 7 aliph. H).

trans-2-Hydroxycyclopentylmethyl-*p*-toluolsulfonat (**9b**): Zu 8.17 g (70.5 mmol) **9a** in 120 ml wasserfreiem Pyridin gab man 13.5 g (70.5 mmol) *p*-Toluolsulfochlorid und ließ 24 h bei –25°C stehen. Anschließend wurden 1 ml Wasser zugegeben, das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Nach Waschen mit 2 N HCl und konz. KHCO₃-Lösung, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen erhielt man ein farbloses Öl: 16.4 g (86%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.80 ppm (d, *J* = 8.5 Hz, 2 CH), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 CH), 4.0 (m, CH₂ + CH), 2.65 (s, OH, austauschbar mit D₂O), 2.45 (s, CH₃), 1.75 (m, 7 aliph. H).

C₁₃H₁₈SO₄ (270.4) Ber. C 57.75 H 6.71 Gef. C 57.67 H 6.68

cis-2-Hydroxycyclopentylmethyl-*p*-toluolsulfonat (**10b**): In Analogie zur Herstellung von **9b** wurden 1.05 g (9.05 mmol) **10a** mit 1.90 g (10.0 mmol) *p*-Toluolsulfochlorid in 12 ml wasserfreiem Pyridin bei –25°C umgesetzt. Man erhielt farblose Kristalle, die aus Äther/Petroläther umkristallisiert wurden: 1.82 g (74.3%), Schmp. 54°C (Lit.¹⁵) Schmp. 53–54°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.80 ppm (d, *J* = 8.5 Hz, 2 CH), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 CH), 4.35 (m, CH₂ + CH), 2.45 (s, CH₃), 1.9 (s, OH, austauschbar mit D₂O), 1.8 (m, 7 aliph. H).

C₁₃H₁₈SO₄ (270.4) Ber. C 57.75 H 6.71 Gef. C 57.92 H 6.69

5-Hexenal (12a): Zu einer Lösung von 16.7 g (65.0 mmol) Chrom(VI)-oxid-Pyridin-Komplex²¹⁾ in 60 ml wasserfreiem Dichlormethan gab man bei 20°C 500 mg (5.00 mmol) des Alkohols **12b**²⁰⁾ in 2 ml wasserfreiem Dichlormethan. Nach 1 h wurde filtriert, mit 2 N HCl und 1 N KHCO₃ gewaschen und nach Abdampfen des Lösungsmittels im Kugelrohr destilliert. Sdp. 70°C (Ofentemp.)/85 Torr, Ausb. 265 mg (55%), *n*_D²⁰ = 1.4258 (Lit.¹⁹⁾ *n*_D²⁵ = 1.4109).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.75 ppm (t, *J* = 1.5 Hz, CH), 5.78 (tdd, *J* = 6 Hz, *J* = 18 Hz, *J* = 10 Hz, CH), 5.00 (dd, *J* = 18 Hz, *J* = 2 Hz, CH), 4.96 (dd, *J* = 10 Hz, *J* = 2 Hz, CH), 2.42 (td, *J* = 6 Hz, *J* = 1.5 Hz, CH₂), 2.42 (td, *J* = 7 Hz, *J* = 1.5 Hz, CH₂), 2.10 (td, *J* = 7 Hz, *J* = 6 Hz, CH₂), 1.75 (p, *J* = 7 Hz, CH₂).

C₆H₁₀O (98.2) Ber. C 73.43 H 10.27 Gef. C 73.31 H 10.26

2,4-Dinitrophenylhydrazon von 12a: Schmp. 102°C (Lit.¹⁹) Schmp. 104°C).

2-Methylen-1-cyclopentanol (8): 23.3 g (272 mmol) Cyclopentanon, 16.6 g (136 mmol) Piperidinhydrochlorid und 11.2 g (136 mmol) einer 37proz. Formaldehyd-Lösung wurden in der üblichen Weise umgesetzt und das erhaltene Produkt **11**²²⁾ 3 h bei 20 Torr auf 200°C mit absteigendem Kühler erhitzt²³⁾. Das Destillat (9.20 g) setzte man ohne weitere Aufarbeitung mit 2.83 g (74.4 mmol) Natriumborhydrid in 50 ml Äthanol bei –70°C und anschließend für 2 h bei 0°C um. Nach Aufarbeitung wurde i. Vak. destilliert. Sdp. 100°C/90 Torr, Ausb. 5.20 g (63%) (Reinheit 95%). – *n*_D²⁵ = 1.4704 (Lit.¹⁷) *n*_D²⁵ = 1.4750).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.15 ppm (m, CH), 5.00 (m, CH), 4.40 (m, CH), 2.35 (m, CH₂), 2.20 (s, OH, austauschbar mit D₂O), 1.75 (m, 4 aliph. H).

Fragmentierungsversuche von **9b** und **10b**

1. Analytisch

67 mg (0.25 mmol) **9b** bzw. **10b** in einem Lösungsmittel (Tab. 1) wurden unter starkem Rühren bei 20°C mit einer Base (Tab. 1) umgesetzt und die Reaktion nach bestimmten Zeitintervallen (Tab. 1) durch Zugabe von 0.33 M NaH₂PO₄ abgebrochen. Es wurde mit Äther/Pentan (1 : 2)

extrahiert und die Lösung mit Mesitylen als innerem Standard gaschromatographisch untersucht. Säule I (80°C): Verhältnis der Retentionszeiten $t_{12a} : t_B : t_{13} : t_{\text{Mesitylen}} = 1 : 1.26 : 1.31 : 2.49$.

2. Präparativ

Umsetzung von 9b: Zu 1.00 g (3.70 mmol) **9b** in 140 ml Dimethylsulfoxid gab man bei 20°C 15 mmol Natrium-methylsulfinylmethid in 11 ml Dimethylsulfoxid. Nach 10 s wurde die Reaktion durch Zugabe von 50 ml 0.33 M NaHPO₃ abgebrochen und die wäßrige Phase mit Äther extrahiert. Ausb. 8.2% 5-Hexen-1-al (**12a**) (durch GC bestimmt). Die ätherische Phase ergab mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin ein Hydrazon **12c**, das mit dem entsprechenden Derivat von authentischen 5-Hexen-1-al (**12a**) identisch war.

Umsetzung von 10b: 760 mg (2.81 mmol) **10b** in 8 ml Dimethylsulfoxid wurden mit 9.00 mmol Natrium-methylsulfinylmethid für 2 min bei 20°C umgesetzt. Nach Zugabe von 30 ml 0.33 M NaH₂PO₄ extrahierte man mit Äther/Petroläther (2:1), engte die organ. Phase über eine Kolonne ein und destillierte den Rückstand im Kugelrohr. Ausb. 233 mg (85%) *cis*-6-Oxabicyclo[3.2.0]-heptan (**13**)¹³, Sdp. 120°C (Ofentemp.)/760 Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.30 ppm (d, d, $J_1 = J_2 = 5$ Hz, CH), 4.75 (d, d, $J_1 = J_2 = 6$ Hz, CH), 4.05 (d, d, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, CH), 3.15 (m, CH), 1.8 (m, 6 aliph. H). – MS (70 eV): $m/e = 98$ (31%, M⁺), 80 (100%, M⁺ – H₂O).

Tab. 1. Baseninduzierte Umsetzung der *p*-Toluolsulfonate **9b** und **10b**

| Edukt/Base | Base | Lösungsmittel (ml) | Zeit (s) | 8 | Ausb. % 12a | 13 |
|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|------------|----------------|-----|
| 9b: 1/2 | CH ₃ SOCH ₂ Na | DMSO (10) | 10–60 | 0 | <1 | 0 |
| | 1/4 | CH ₃ SOCH ₂ Na | DMSO (10) | >30 | 0 | <1 |
| | 1/4 | CH ₃ SOCH ₂ Na | DMSO (10) | 10 | 0 | 8.5 |
| | 1/2, 1/4, 1/6 | (CH ₃) ₃ COK | <i>tert</i> -BuOH (10) | 10–120 | 0 | 0 |
| 10b: 1/2 | LiAlH ₄ | Äther (1) | 1 h (32°C) | 0 | 0 | 100 |
| | 1/2 | LiAlH(O- <i>t</i> Bu) ₃ | Diglyme (1) | 480 (80°C) | 0 | 100 |
| | 1/3 | CH ₃ SOCH ₂ Na | DMSO (7) | 120 | 0 | 100 |

(±)-6β-Acetoxy-1α-methoxy-7α-(*p*-toluylsulfonyloxymethyl)-1,4aa,5,6,7,7aα-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carbonsäure-methylester (**15b**): Zu 440 mg (1.40 mmol) der (±)-Acetoxycarbonsäure **14** in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden in Analogie zur Herstellung des (–)-Antipoden von **15a**¹¹ 2.2 ml einer 1 N Diboran/Tetrahydrofuran-Lösung bei 0°C gegeben. Nach Aufarbeitung erhielt man 390 mg des Alkohols **15a** (Schmp. 132–133°C aus Äther/Petroläther). Anschließend rührte man **15a** in 10 ml wasserfreiem Pyridin mit 285 mg (1.50 mmol) *p*-Toluolsulfochlorid 20 h bei 20°C, gab die Reaktionslösung in Eiswasser, extrahierte mit Äther und dampfte i. Vak. ein. Umkristallisation aus Äther/Hexan lieferte farblose Nadeln. Schmp. 90–91°C, Ausb. 545 mg (92%).

IR (KBr): 1740 (Acetat), 1710 (C=O, Ester), 1640 (C=C), 1440, 1360 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 237 (Schulter), 228 nm (4.29). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.76 ppm (d, $J = 8$ Hz, 2CH), 7.37 (s, CH), 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 2CH), 4.77 (m, 2CH), 4.33 (d, $J = 4$ Hz, CH₂), 3.70 (s, CH₃), 3.48 (s, CH₃), 2.47 (s, CH₃), 1.93 (s, CH₃), 3.4–1.0 (m, 5 aliph. H). – MS (70 eV): $m/e = 454$ (0.2%, M⁺), 422 (1%, M⁺ – CH₃OH), 362 (31%, 422 – CH₃CO₂H), 250 (4%, 422 – C₇H₈SO₃), 190 (100%, 250 – CH₃CO₂H).

C₂₁H₂₆SO₉ (454.4) Ber. C 55.50 H 5.73 Gef. C 55.50 H 5.65

(±)-6β-Hydroxy-1α-methoxy-7α-(*p*-tolylsulfonyloxymethyl)-1,4αα,5,6,7,7αα-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carbonsäure-methylester (**15c**): 454 mg (1.00 mmol) **15b** in 50 ml wasserfreiem Methanol wurden mit 510 mg (3.00 mmol) wasserfreiem Bariumhydroxid 2 h bei 0°C gerührt. Man gab 0.5 ml Essigsäure zu, dampfte i. Vak. ein und extrahierte mit Äther. Eindampfen der äther. Lösung ergab ein farbloses Öl. Ausb. 400 mg (96%).

IR: 3400 (OH), 1705 (C=O, Ester), 1640 (C=C), 1360, 1175 cm⁻¹. — UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 237 (Schulter), 228 nm (4.29). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.78 ppm (d, *J* = 8 Hz, 2CH), 7.42 (s, CH), 7.35 (d, *J* = 8 Hz, 2CH), 4.62 (d, *J* = 6 Hz, CH), 4.17 (m, CH, CH₂ + OH), 3.70 (s, CH₃), 3.48 (s, CH₃), 2.47 (s, CH₃), 3.5–1.0 (m, 5 aliph. H). — MS (70 eV): *m/e* = 412 (0.2%, M⁺), 380 (3%, M⁺ – CH₃OH), 362 (1%, 380 – H₂O), 240 (1%, M⁺ – C₇H₈SO₃), 172 (9%, C₇H₈SO₃), 84 (100%, C₄H₄O₂).

C₁₉H₂₄SO₈ (412.4) Ber. C 55.33 H 5.87 Gef. C 55.36 H 5.93

(±)-6α-Hydroxy-7α-hydroxymethyl-1α-methoxy-1,4αα,5,6,7,7αα-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carbonsäure-methylester (**16b**): 600 mg (2.00 mmol) des (±)-Alkohols **15a** wurden in Analogie zur Darstellung des (–)-Antipoden von **16a**¹¹ mit 680 mg (4.00 mmol) wasserfreiem Bariumhydroxid in 80 ml wasserfreiem Methanol 2 h bei 0°C gerührt und der so erhaltene Alkohol **15d** mit 502 mg (4.40 mmol) Methansulfochlorid bei 0°C zu **15e** umgesetzt. Kochen mit 8.00 g Tetraäthylammoniumacetat in Aceton lieferte 403 mg (59%) des Diacetats **16a**. Zu 338 mg (1.00 mmol) **16a** in 50 ml wasserfreiem Methanol gab man 510 mg (3.00 mmol) wasserfreies Bariumhydroxid und rührte 2 h bei 0°C. Es wurden 0.5 ml Essigsäure zugefügt, i. Vak. eingedampft und mit Äther extrahiert. Nach Abziehen des Äthers erhielt man ein farbloses Öl. Ausb. 245 mg (95%).

IR: 3400 (OH), 1705 (C=O, Ester), 1640 cm⁻¹ (C=C). — UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 237 nm (4.04). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.48 ppm (d, *J* = 1 Hz, CH), 4.47 (d, *J* = 6 Hz, CH), 4.40 (m, CH), 3.85 (m, CH₂), 3.70 (s, CH₃), 3.50 (s, CH₃), 3.45 (s, 2OH, austauschbar mit D₂O), 3.4–1.0 (m, 5 aliph. H). — MS (70 eV): *m/e* = 258 (4%, M⁺), 240 (6%, M⁺ – H₂O), 226 (19%, M⁺ – CH₃OH), 208 (32%, 226 – H₂O), 84 (100%, C₄H₄O₂).

C₁₂H₁₈O₆ (258.3) Ber. C 55.80 H 7.03 Gef. C 55.81 H 7.15

(±)-6α-Hydroxy-1α-methoxy-7α-(*p*-tolylsulfonyloxymethyl)-1,4αα,5,6,7,7αα-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carbonsäure-methylester (**16c**): Zu 258 mg (1.00 mmol) **16b** in 10 ml wasserfreiem Pyridin gab man 228 mg (1.20 mmol) *p*-Toluolsulfochlorid und rührte 20 h bei 8°C. Anschließend wurde in Wasser/Eis gegeben und mit Äther extrahiert. Abdampfen des Äthers lieferte ein farbloses Öl. Ausb. 417 mg (92%).

IR: 3450 (OH), 1705 (C=O, Ester), 1640 (C=C), 1355, 1175 cm⁻¹. — UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 237 (Schulter), 227 nm (4.29). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.80 ppm (d, *J* = 8 Hz, 2CH), 7.42 (s, CH), 7.35 (d, *J* = 8 Hz, 2CH), 4.37 (d, *J* = 6 Hz, CH), 4.20 (m, CH, CH₂), 3.82 (s, OH, austauschbar mit D₂O), 3.70 (s, CH₃), 3.48 (s, CH₃), 2.47 (s, CH₃), 3.4–1.0 (m, 5 aliph. H). — MS (70 eV): *m/e* = 394 (0.2%, M⁺ – H₂O), 380 (0.8%, M⁺ – CH₃OH), 240 (5%, M⁺ – C₇H₈SO₃), 208 (13%, 240 – CH₃OH), 172 (82%, C₇H₈SO₃), 84 (100%, C₄H₄O₂).

C₁₉H₂₄SO₈ (412.4) Ber. C 55.33 H 5.87 Gef. C 55.50 H 5.81

3α-Methoxy-2αβ,2βα,3,6αα,7,7αβ-hexahydro-2H-oxeto[2',3':4,5]cyclopenta[1,2-*c*]pyran-6-carbonsäure-methylester (**18**): Zu 48 mg (0.12 mmol) des *p*-Toluolsulfonats **16c** in 5 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gab man bei 20°C unter intensivem Rühren 0.15 ml einer 1.67 M Natrium-methylsulfinylmethid/Dimethylsulfoxid-Lösung. Nach 2 min wurde in 50 ml eiskalte konz. Natriumhydrogenphosphat-Lösung geschüttelt und mit Äther/Petroläther (1:1) extrahiert. Man nahm in Äther auf, chromatographierte über eine kurze Säule (2 × 10 cm) mit Kieselgel (0.06–0.2 mm, E. Merck) und Äther als Eluens und destillierte nach Abdampfen des Lösungsmittels im Kugelrohr. Ausb. 27 mg (94%) farbloses Öl, Sdp. 100°C (Ofentemp.)/10⁻³ Torr.

Zu 48 mg (0.12 mmol) **16c** in wasserfreiem *tert*-Butylalkohol gab man 33 mg (0.30 mmol) Kalium-*tert*-butylat. Nach 10 min wurde die Reaktion abgebrochen und wie oben aufgearbeitet. Ausb. 27 mg (94%).

IR: 1705 (C=O, Ester), 1640 (C=C), 1450, 1300 cm^{-1} . – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 237.5 nm (4.02). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.55 ppm (s, CH), 5.24 (dd, J = 5 Hz, J = 5 Hz, CH), 4.84 (dd, J = 7 Hz, J = 6 Hz, CH), 4.17 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, CH), 4.16 (d, J = 9 Hz, CH), 3.72 (s, CH_3), 3.52 (s, CH_3), 3.30 (m, CH), 2.55 (m, CH), 2.14 (m, CH), 1.25 (m, CH). – MS (70 eV): m/e = 240 (13%, M^\oplus), 209 (3%, $\text{M}^\oplus - \text{CH}_3\text{O}$), 84, (100%, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (240.3) Ber. C 59.99 H 6.71 Gef. C 60.09 H 6.89

Baseninduzierte Umsetzung des p-Toluolsulfonates 15c: 1. Zu 48 mg (0.12 mmol) **15c** in wasserfreiem *tert*-Butylalkohol, Dimethylsulfoxid bzw. Tetrahydrofuran gab man Kalium-*tert*-butylat, Natriumhydrid bzw. *n*-Butyllithium, brach die Reaktion nach bestimmten Umsetzungszeiten (0.1–60 min) mit konz. Natriumdihydrogenphosphat-Lösung ab und extrahierte mit Äther/Petroläther (1:1). Monomere Fragmentierungs-, Substitutions- oder Eliminierungsprodukte werden nicht nachgewiesen werden.

2. Zu 105 mg (0.25 mmol) **15c** in 12 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gab man 0.4 ml einer 1.67 M Natrium-methylsulfinylmethid/Dimethylsulfoxid-Lösung. Nach 2 min wurde in 50 ml eiskalte konz. Natriumdihydrogenphosphat-Lösung geschüttet und mit Äther/Petroläther (1:1) extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels trennte man durch PSC an Kieselgel (Benzol/Essigester = 1:1).

Fraktion A: R_F = 0.39: 4 β -(Formylmethyl)-2 α -methoxy-3 β -vinyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carbonsäure-methylester (Secologanin-aglyconmethyläther) (**1b**). Ausb. 25 mg (40%), Sdp. 100°C (Ofentemp.)/ 10^{-3} Torr.

IR: 1740 (Schulter, CHO), 1710 (C=O, Ester), 1640 (C=C), 1300, 1195, 1095 cm^{-1} . – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 235 nm (4.05). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.78 ppm (t, J = 2 Hz, CH), 7.52 (d, J = 2 Hz, CH), 5.8–5.1 (m, 3 CH), 4.83 (d, J = 4.5 Hz, CH), 3.70 (s, CH_3), 3.50 (s, CH_3), 3.4–2.2 (m, 4 aliph. H). – MS (70 eV): m/e = 240 (2%, M^\oplus), 208 (24%, $\text{M}^\oplus - \text{CH}_3\text{OH}$), 180 (35%, 208 – CO od. C_2H_4), 176 (46%, 208 – CH_3OH), 165 (36%, 208 – CH_2CHO), 84 (100%, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (240.3) Ber. C 59.99 H 6.71 Gef. C 59.95 H 6.95

Fraktion B: R_F = 0.17: 3-Hydroxy-6 α -methoxy-5 β -vinyl-4,4 α ,5,6-tetrahydro-1H,3H-pyrano[3,4-*c*]pyran-1-on (Lactol des Secologaninsäure-aglyconmethyläthers) (**20a**). Ausb. 28 mg (47%), Sdp. 130°C (Ofentemp.)/ 10^{-3} Torr. Schmp. 116–117°C (Äther/Hexan).

IR (KBr): 3350 (OH), 1695 (C=O), 1625 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 237 nm (4.01). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.67 ppm (d, J = 2 Hz, CH), 6.35 (s, OH, austauschbar mit D_2O), 5.9–5.1 (m, 4 CH), 4.92 (d, J = 3 Hz, CH), 3.50 (s, CH_3), 3.35 (m, CH), 2.60 (m, CH), 1.95 (m, CH_2). – MS (70 eV): m/e = 226 (1%, M^\oplus), 208 (2%, $\text{M}^\oplus - \text{H}_2\text{O}$), 194 (9%, $\text{M}^\oplus - \text{CH}_3\text{OH}$), 176 (18%, 194 – H_2O).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (226.2) Ber. C 58.40 H 6.24 Gef. C 58.57 H 6.16

3. Zu 95 mg (0.23 mmol) **15c** in 5 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gab man bei 20°C 0.8 ml einer 1.46 M Natrium-methylsulfinylmethid/Dimethylsulfoxid-Lösung und arbeitet nach 10 s auf, wie bereits beschrieben. PSC an Kieselgel (Benzol/Essigester = 1:1). Ausb. 36 mg (67%) Secologanin-aglyconmethyläther (**1b**). 19 mg (20%) der nicht umgesetzten Ausgangsverbindung **15c** konnten zurückgewonnen werden.

Umsetzung von 21 mit Natrium-methylsulfinylmethid: 112 mg (0.50 mmol) **21** in 5 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid wurden mit 3 ml einer 1.46 M Natrium-methylsulfinylmethid/Dimethylsulfoxid-Lösung 20 h bei 20°C gerührt. Nach Aufarbeitung erhielt man unverändertes **21** zurück.

6 α -Methoxy-5 β -vinyl-4,4 $\alpha\alpha$,5,6-tetrahydro-1H,3H-pyrano[3,4-c]pyran-1-on (Swerosid-aglycon-methyläther) (**2b**): 45 mg (0.20 mmol) des Lactols **20a** in 10 ml Methanol rührte man 24 h bei 20°C mit 152 mg (4.00 mmol) Natriumborhydrid. Nach Eindampfen der Lösung i. Vak. wurde in 10 ml konz. Natriumchlorid-Lösung aufgenommen, mit 1 N HCl auf pH 2.5 angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Abziehen des Lösungsmittels ergab die Hydroxycarbonsäure **24**.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.67 ppm (s, CH), 6.53 (s, 2OH, austauschbar mit D₂O), 6.0–5.1 (m, 3CH), 4.98 (d, J = 8 Hz, CH), 3.68 (m, CH₂), 3.53 (s, CH₃), 3.1–1.3 (m, 4 aliph. H).

Durch Destillation der Hydroxycarbonsäure **24** im Kugelrohr erhielt man **2b**. Ausb. 33 mg (79%), farbloses Öl, Sdp. 115°C (Ofentemp.)/5 · 10⁻³ Torr.

60 mg (0.25 mmol) **1b** in 5 ml Methanol rührte man 24 h bei 20°C mit 190 mg (5.00 mmol) Natriumborhydrid. Nach Aufarbeitung (s. o.) erhielt man 48 mg (92%) **2b** als farbloses Öl.

IR: 2910 (CH), 1710 (C=O), 1630 (C=C), 1265, 1180 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 244.5 nm (3.93). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.67 ppm (d, J = 2 Hz, CH), 5.8–5.1 (m, 3CH), 4.91 (d, J = 2 Hz, CH), 4.6–4.1 (m, CH₂), 3.50 (s, CH₃), 3.1–2.85 (m, CH), 2.7–2.5 (m, CH), 1.70 (m, CH₂). – MS (70 eV): m/e = 210 (15%, M⁺), 181 (25%, M⁺ – CO – H), 84 (100%, C₄H₄O₂).

C₁₁H₁₄O₄ (210.2) Ber. C 62.87 H 6.71 Gef. C 63.07 H 7.01

[100/76]