

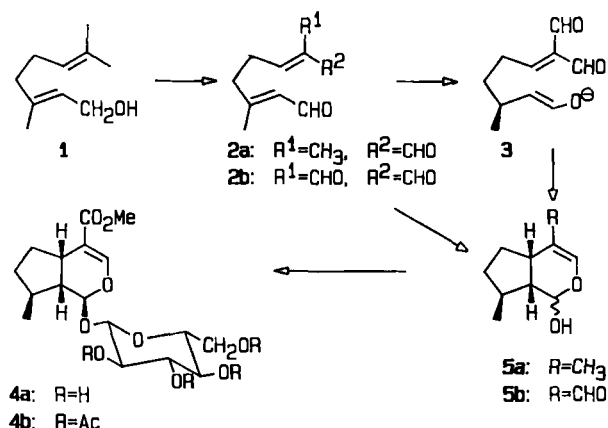
# Stereokontrollierter Aufbau von anellierten Cyclopentanen durch intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktion; Synthese von Desoxyloganin aus Citronellal\*\*

Von Lutz F. Tietze\*, Horst Denzer, Xenia Holdgrün und Manfred Neumann

Professor Ulrich Schöllkopf zum 60. Geburtstag gewidmet

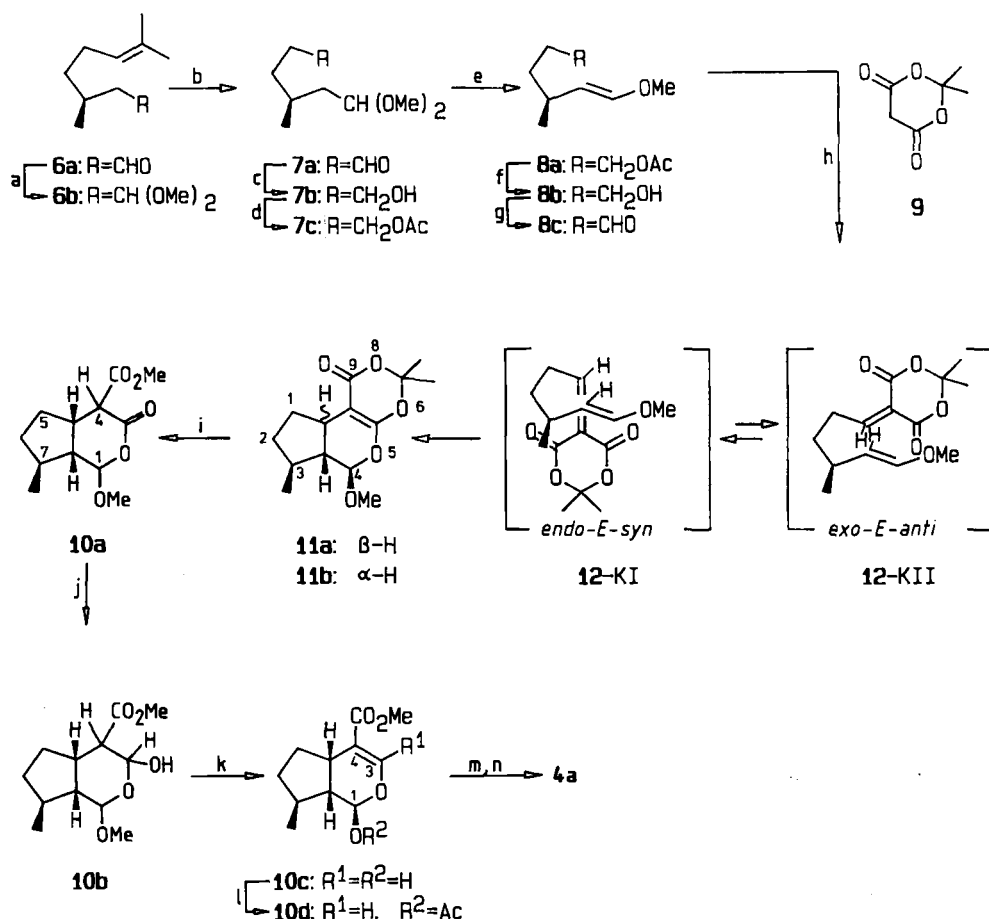
Desoxyloganin **4a** gehört zu der großen Naturstoffklasse der Iridoidglycoside<sup>[1]</sup>, die als Strukturmerkmal ein Cyclopenta[c]pyran-Gerüst aufweisen, das an C1  $\beta$ -glycosidisch mit Glucose verknüpft ist. **4a** wird im pflanzlichen Organismus aus dem Monoterpen Geraniol **1** aufgebaut und ist in der Biosynthese eine Vorstufe von Secologanin, das als biogenetische Schlüsselverbindung bei der Bildung einer Vielzahl von Alkaloiden große Bedeutung besitzt. Von Arigoni et al.<sup>[2]</sup> wurde postuliert, daß **4a** über die Tricarbonylverbindung **2b** entsteht. **2b** sollte zunächst stereoselektiv zu **3** hydriert werden, das dann zu **5b** reagiert. Kürzlich konnte jedoch von Inouye et al.<sup>[3]</sup> gezeigt werden, daß der von uns<sup>[4]</sup> als Biosynthesestufe nachgewiesene Dialdehyd **2a** direkt zu **5a** cyclisiert, das dann über **5b** in **4** umgewandelt wird.

Als Analogon zu **3** haben wir durch Kondensation des Aldehyds (*E*)-**8c** mit Meldrumsäure **9** in situ die Verbin-



dung **12** hergestellt, die in einer intramolekularen Hetero-Diels-Alder-Reaktion<sup>[5]</sup> mit 77% Ausbeute die Cyclopenta[c]pyran-Derivate **11a** und **11b** im Verhältnis 10:1 liefert (Schema 1). Zur Synthese von (*E*)-**8c** wurde (*S*)-Citronellal **6a** (*ee* = 86%) über das Dimethylacetal **6b** in den Aldehyd **7a** überführt, der ohne Isolierung zum Alkohol **7b** reduziert und anschließend zu **7c** acetyliert wurde. Säurekatalysierte Eliminierung ergab in guter Ausbeute ein 1:1-Ge-

Schema 1. a)  $CH(OMe)_2$ , K-10-Montmorillonit, 10 min, 20°C; 95% **6b** ( $K_{p0.5 Torr} = 70^\circ C$ ). b)  $O_3$  in  $CH_2Cl_2/MeOH$ ,  $-70^\circ C$ , 25 min (Ozongehalt: 58.3 mg/L, Gasgeschwindigkeit: 20 L/h). c)  $NaBH_4$ ,  $>20^\circ C$ , 20 min; 65% **7b** ( $K_{p0.2 Torr} = 82^\circ C$ ). d)  $(MeCO)_2O$ , Pyridin, 1 h, 20°C; 98% **7c** ( $K_{p0.25 Torr} = 87^\circ C$ ). e)  $KHSO_4$ , 1 h, 120°C, 6 Torr; 80% eines 1:1-Gemisches von (*E*)-**8a** und (*Z*)-**8a**, Trennung über Fischer-Spaltrohrkolonne ((*Z*)-**8a**:  $K_{p4 Torr} = 76^\circ C$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +0.52^\circ$  ( $c=5$ ,  $CHCl_3$ ); (*E*)-**8a**:  $K_{p4 Torr} = 83.4^\circ C$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +31.0^\circ$  ( $c=5$ ,  $CHCl_3$ )). f)  $K_2CO_3/MeOH$ , 20°C, 4 h. g)  $(COCl)_2$ , DMSO,  $CH_2Cl_2$ , 20 min,  $-70^\circ C$ ,  $Et_3N$ , 0°C; (*E*)-**8c** nicht isoliert, Rohausbeute 80–90%. h) Toluol, Ethylendiammoniumdiacetat,  $Na_2SO_4$ , 20°C, 2 h; 52% **11a** nach Chromatographie (bezogen auf (*E*)-**8a**,  $R_f = 0.5$  (Silicagel, Ether/Petrolether = 1/1)). i)  $MeOH$ , 1 h, 64°C; 7:3-Gemisch der C4-isomeren Lactone **10a** ( $R_f = 0.33$  (Silicagel, Ether/Petrolether = 1/1)). j) DIBALH, Ether, 2 h,  $-70^\circ C$ . k) *p*-Toluolsulfonsäure, 1 h, 20°C; 62% **10c** ( $[\alpha]_D^{20} = -21.2^\circ$  ( $c=0.8$ ,  $CHCl_3$ )). l)  $Ac_2O$ , Pyridin; 95% **10d**. m) 1-*O*-Trimethylsilyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid, Trimethylsilyltriflat,  $SO_2$  (l),  $-40^\circ C$ , 48 h; 44% **4b** und 43% Edukt **10c**. n)  $NaOMe/MeOH$ , 20°C, 2 h, 95% **4a**.



[\*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dr. H. Denzer, Dipl.-Chem. X. Holdgrün, Dr. M. Neumann  
 Institut für Organische Chemie der Universität  
 Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

[\*\*] Inter- und intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktionen, 20. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Herrn Professor Hiroyuki Inouye, Kyoto, Japan, danken wir herzlich für eine Vergleichsprobe von Desoxyloganin. – 19. Mitteilung: [7].

misch der Enolether (*E*)-**8a** und (*Z*)-**8a**, die sich destillativ trennen ließen. Für die weiteren Reaktionen wurde der *E*-Enolether eingesetzt, da das Produkt seiner Kondensation mit **9** (**12**, *E*-Dienophil-Einheit) eine höhere Selektivität in der Cycloaddition zu **11** ergab. (*Z*)-**8a** kann durch säurekatalysierte Isomerisierung ( $KHSO_4$ , 30 min, 180–200°C; 89%) wieder in ein 5:4-Gemisch von (*E*)-**8a** und (*Z*)-**8a** überführt werden. Aus (*E*)-**8a** erhielt man durch Solvolys-

und anschließende Swern-Oxidation<sup>[6]</sup> den Aldehyd **8c**, der jedoch wegen seiner geringen Stabilität nicht isoliert, sondern direkt mit Meldrumsäure **9** umgesetzt wurde.

Als Übergangszustand für die Cycloaddition müssen die *endo-E-syn*- (**12-KI**) und die *exo-E-anti*-Orientierung (**12-KII**) des Heterodien-Teils in dem intermediär gebildeten Knoevenagel-Produkt **12** diskutiert werden. Es kann auch eine *exo-Z-syn*-Anordnung in Betracht gezogen werden, die jedoch zu einem nicht nachgewiesenen Produkt führen würde. Außerdem konnte für andere Systeme gezeigt werden, daß diesem Übergangszustand geringere Bedeutung zukommt<sup>[7]</sup>. Die bevorzugte Bildung des *cis*-verknüpften Cyclopent[*c*]pyran-Derivats **11a** (Tabelle 1)<sup>[8]</sup> ist erstaunlich, da für vergleichbare Verbindungen mit zwei Methylgruppen am Dienophil-Teil das *trans*-Cycloaddukt als Hauptprodukt nachgewiesen wurde<sup>[9]</sup>. Bemerkenswert ist auch die hohe induzierte Diastereoselektivität (*i-de*<sup>[10]</sup> > 98%).

Tabelle 1. NMR-Daten von **10a** und **11a**. 200 MHz (<sup>1</sup>H), 50.3 MHz (<sup>13</sup>C), in CDCl<sub>3</sub>.

<b>10a</b> : <sup>1</sup> H-NMR: δ = 1.10 (d, J = 6.0 Hz, 3 H; 7-CH <sub>3</sub> ), 1.16–1.36 (m, 2 H; 5α-H, 6α-H), 1.73–1.90 (m, 2 H; 6β-H, 7-H), 1.93 (m, 1 H; 7α-H), 2.08 (m, 1 H; 5β-H), 3.18 (m, 1 H; 4α-H), 3.34 (d, J = 4.8 Hz, 0.7 H; 4-H), 3.36 (d, J = 7.5 Hz, 0.3 H; 4-H), 3.48 (s, 3 H; OCH <sub>3</sub> ), 3.80 (s, 3 H; CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 5.03 (d, J = 3.0 Hz, 1 H; 1-H)
<b>11a</b> : <sup>1</sup> H-NMR: δ = 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3 H; 3-CH <sub>3</sub> ), 1.1–1.3 (m, 1 H; 2β-H), 1.50–1.70 (m, 1 H; 1β-H), 1.71 (s, 6 H; 2 × 7-CH <sub>3</sub> ), 1.78–1.98 (m, 3 H; 3-H, 3α-H, 2α-H), 2.1–2.3 (m, 1 H; 1α-H), 3.02 (m, 1 H; 9b-H), 3.57 (s, 3 H; OCH <sub>3</sub> ), 4.97 (d, J = 3.6 Hz, 1 H; 4-H). – <sup>13</sup> C-NMR: δ = 20.31 (3-CH <sub>3</sub> ), 23.97 (7-CH <sub>3</sub> ), 26.04 (7-CH <sub>3</sub> ), 31.21, 32.84 (C1, C2), 32.30, 34.91 (C9b, C3), 49.87 (C3a), 57.30 (OCH <sub>3</sub> ), 83.00 (C7), 104.69 (C4), 105.44 (C9a), 161.42 (C5a), 168.82 (C9)

Zur Synthese des Desoxyloganinaglycons **10c** wurde **11a** zum Lactonester **10a** (liegt in der angegebenen Ketoform vor) solvolysiert (Tabelle 1). Anschließend Reduktion mit zwei Moläquivalenten Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) zum 1,3-Diol **10b** und nachfolgende saure Aufarbeitung ergab **10c**. Die ungewöhnliche Spaltung der Acetal-Einheit von **10a** ist darauf zurückzuführen, daß der Ring des bei der Reduktion intermediär entstehenden cyclischen Halbacetals (Lactols) zwischen O2 und C3 unter Bildung eines Aluminiumenolats und einer acyclischen Halbacetal-Einheit geöffnet wird. Bei der Hydrolyse des Komplexes entsteht ein Dialdehyd, der vermutlich als Monohydrat zu **10b** cyclisiert. Dieser Ablauf erklärt auch, warum für die Reduktion des Lactons **10a** zwei Moläquivalente DIBAH erforderlich sind. Die selektive Glycosidierung von **10c** zu **4b** gelang mit einer von uns entwickelten Methode<sup>[11]</sup>. Hierzu wurde **10c** zu **10d** acetyliert und anschließend mit peracetylierter β-D-Trimethylsilylglucose und Trimethylsilyltriflat umgesetzt. Man erhielt in 44% Ausbeute (bezogen auf den Umsatz: 83%) das peracetylierte β-Glycosid **4b**, das nach Solvolyse Desoxyloganin **4a** ergab<sup>[12]</sup>.

Eingegangen am 17. Juli,  
veränderte Fassung am 16. September 1987 [Z 2362]

- [5] L. F. Tietze in W. Bartmann, B. M. Trost (Hrsg.): *Selectivity - a Goal for Synthetic Efficiency*, Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 299; D. F. Taber: *Intramolecular Diels-Alder and Alder Ene Reactions*, Springer, New York 1984; E. Ciganek, *Org. React.* 32 (1984) 1.
- [6] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* 1981, 165.
- [7] L. F. Tietze, T. Brumby, M. Pretor, G. Remberg, *J. Org. Chem.*, im Druck.
- [8] **11b** kann durch Chromatographie nicht rein isoliert werden, da es sich sehr leicht in ein zu **11a** isomeres, ebenfalls *cis*-anelliertes Produkt umwandelt; dabei muß – möglicherweise unter Bildung eines Enoethers – die C4–O5-Bindung vorübergehend gespalten werden. Derartige Isomerisierungen unter Erhalt der Meldrumsäure-Einheit wurden auch bei Produkten der intermolekularen Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Alkylidenmeldrumsäure und Enolethern beobachtet (W. Holla, *Dissertation*, Universität Göttingen 1985); (3S,3aS,4S,9bR)-**11** (*cis*-anelliert): *R*<sub>f</sub> = 0.43 (Silicagel, Ether/Petrolether = 1/1). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3 H; 3-CH<sub>3</sub>), 1.20–1.40 (m, 1 H; 2-H), 1.50–1.65 (m, 2 H; 1-H, 3-H), 1.71 (s, 6 H; 2 × 7-CH<sub>3</sub>), 1.65–2.22 (m, 2 H; 1-H, 2-H), 2.22–2.42 (m, 1 H; 3α-H), 3.06 (m, 1 H; 9b-H), 3.54 (s, 3 H; OCH<sub>3</sub>), 5.05 (d, J = 4.0 Hz, 1 H; 4-H). Bei der Umsetzung von **8c** mit *N,N*-Dimethylbarbitursäure kann das zu **11b** analoge *trans*-anellierte Cycloaddukt rein erhalten werden: (3S,3aR,4R,9bR)-1,2,3,3a,4,6,7,8,9,9b-Decahydro-4-methoxy-3,6,8-trimethyl-7,9-dioxocyclopenta[4,5]pyrano[2,3-*d*]pyrimidin: *R*<sub>f</sub> = 0.5 (Silicagel, Diethylether). – Fp = 76°C (aus *n*-Pentan). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 3 H; 3-CH<sub>3</sub>), 1.34–1.54 (m, 3 H; 1α-H, 2-H, 3α-H), 1.76–2.00 (m, 2 H; 2-H, 3-H), 2.04–2.22 (m, 1 H; 1β-H), 2.42–2.68 (m, 1 H; 9b-H), 3.32 (s, 3 H; N-CH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3 H; N-CH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3 H; OCH<sub>3</sub>), 5.24 (d, J = 9.1 Hz, 1 H; 4-H). Für die *trans*-Verknüpfung spricht das 9b-H-Signal bei relativ hohem Feld und ein starker Nuclear-Overhauser-Effekt zwischen 4-H und 9b-H (*cis*-anelliertes Cycloaddukt: 3α-H: δ = 1.76–1.98; 9b-H: δ = 3.10).
- [9] Wir nehmen an, daß bei der Bildung von Cyclopentanen ähnlich wie bei der von Cyclohexanen die *exo-E-anti*-Anordnung eines ω-disubstituierten Dienophils aus sterischen und stereoelektronischen Gründen günstiger ist. Für ω-monosubstituierte, *E*-konfigurierte Dienophile ist jedoch die sterische Wechselwirkung bei einer *endo-E-syn*-Anordnung geringer. Hierfür spricht, daß entsprechende *Z*-konfigurierte Dienophile mehr *trans*-anelliertes Produkt ergeben und daß bei der Umsetzung von **8c** mit 3-(Trimethylsilyloxy)propensäuremethylester ein 1:1-Gemisch von *cis*- und *trans*-anellierten Cycloaddukten erhalten wurde; vgl. S. Takano, S. Satoh, K. Ogasawara, *Heterocycles* 23 (1985) 41.
- [10] Zu den Begriffen *i-de* und *ni-de* siehe L. F. Tietze, U. Beifuß, *Angew. Chem.* 97 (1985) 1067; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 1042.
- [11] L. F. Tietze, R. Fischer, *Angew. Chem.* 95 (1983) 902; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 888.
- [12] Die NMR-Spektren von synthetischem **4a** und einer authentischen Probe sind gleich. Bei der Glycosidierung von **10c** wurden ca. 7% eines weiteren, chromatographisch abtrennbaren β-Glycosids gebildet, das aus dem als Verunreinigung vorliegenden *ent*-**10c** entsteht. Dies ist in Einklang mit dem Gehalt an *ent*-**6a** im eingesetzten (*S*)-Citronellal **6a**, das aus käuflichem Citronellol (Fluka) erhalten wurde. Der *ee*-Wert von Citronellol wurde durch Oxidation zu Citronellsäure und gaschromatographische Bestimmung der mit (*S*)-1-Phenylethylamin daraus erhaltenen diastereomeren Amide ermittelt; E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* 1979, 399; K. Mori, S. Masuda, T. Suguro, *Tetrahedron* 37 (1981) 1329; T. Kikukawa, M. Amada, A. Tai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 57 (1984) 1954.

## Lumineszenzsonden: Quantitative photophysikalische Ergebnisse von Eu<sup>3+</sup>- und Tb<sup>3+</sup>-Cryptaten makrobicyclischer Polypyridinliganden\*\*

Von Béatrice Alpha, Vincenzo Balzani\*, Jean-Marie Lehn\*, Siglinda Perathoner und Nanda Sabbatini

In jüngster Zeit wird den Lumineszenzeigenschaften von Lanthanoidkomplexen aufgrund ihrer Bedeutung als ioni-

- [1] L. F. Tietze, *Angew. Chem.* 95 (1983) 840; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 828; H. Rimpler, *Planta Med.* 33 (1978) 313; O. Sticher, U. Junod-Busch, *Pharm. Acta Helv.* 50 (1975) 127; J. B. Bobbitt, K. P. Segebarth in W. I. Taylor, A. R. Battersby (Hrsg.): *Cyclopentanoid Terpene Derivatives*, Dekker, New York 1969.
- [2] S. Escher, P. Loew, D. Arigoni, *Chem. Commun.* 1970, 823.
- [3] H. Inouye, S. Uesato, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 50 (1986) 169; S. Uesato, S. Matsuda, H. Inouye, *Chem. Pharm. Bull.* 32 (1984) 1672; vgl. auch J. Balsevich, W. G. W. Kurz, *Planta Med.* 49 (1983) 79.
- [4] A. R. Battersby, M. Thompson, K.-H. Glüsenkamp, L. F. Tietze, *Chem. Ber.* 114 (1981) 3430.

[\*] Prof. Dr. V. Balzani, Dr. S. Perathoner, Dr. N. Sabbatini  
Dipartimento di Chimica „G. Ciamician“ dell'Università  
e Istituto FRAE-CNR  
I-20126 Bologna (Italien)

Prof. Dr. J.-M. Lehn, B. Alpha  
Institut Le Bel, Université Louis Pasteur  
4, rue Blaise Pascal, F-67000 Strasbourg (Frankreich)

[\*\*] Wir danken Herrn V. Cacciari und Herrn G. Gubellini für ihre Unterstützung. Diese Arbeit wurde von dem Consiglio Nazionale della Ricerca, Ministero della Pubblica Istruzione (Italien) und der ORIS-Industrie (Frankreich) gefördert.