

Synthese von 5,6-Dihydroxy-tetrahydro-isobenzofuranonen

Angela Rachenzentner und Ernst Urban^{*)}

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währinger Straße 10, A-1090 Wien, Österreich

Eingegangen am 14. Januar 1991

Ausgehend von 5,6-Dihydroxyperhydro-isobenzofuranon (**1**) wurden die Acetale **2a** und **3a** hergestellt, lithiiert und mit Elektrophilen umgesetzt, wobei α -Methyl- (**2b** und **3b**), α -Phenylselenyl-lactone (**2c** und **3c**) und das α -Brom-lacton **2d** unter Retention der Konfiguration am α -Kohlenstoff erhalten wurden. Aus dem α -Bromlacton **2d** entsteht nach Eliminierung von HBr selektiv das trisubstituierte Olefin **4**, wohingegen aus den α -Phenylselenyl-lactonen **2c** und **3c** nach Oxidation mit NaIO_4 Mischungen von **4** + **5** bzw. **6** + **7** anfallen, die sich aber so trennen ließen. Durch acidolytische Spaltung gelangt man zu den 5,6-Dihydroxytetrahydro-isobenzofuranonen **8a** (aus **4** oder **6**) und **9a** (aus **5** oder **7**), die durch Acetylierung charakterisiert wurden.

Synthesis of 5,6-Dihydroxy-tetrahydro-isobenzofuranones

Starting with 5,6-dihydroxyperhydro-isobenzofuranone (**1**) acetals **2a** and **3a** were prepared which were lithiated and reacted with electrophiles to give α -methyl- (**2b** and **3b**), α -phenylselenyl-lactones (**2c** and **3c**), and α -bromolactone **2d** with retention of configuration at the α -carbon. Elimination of HBr from α -bromolactone **2d** selectively led to the trisubstituted olefine **4** whereas oxidation of α -phenylselenyl-lactones **2c** and **3c** gave mixtures of **4** + **5** or **6** + **7**, respectively, which were separated by column-chromatography. Acidolytic deprotection yielded 5,6-dihydroxytetrahydro-isobenzofuranones **8a** (from **4** or **6**) and **9a** (from **5** or **7**) which were characterized by acetylation.

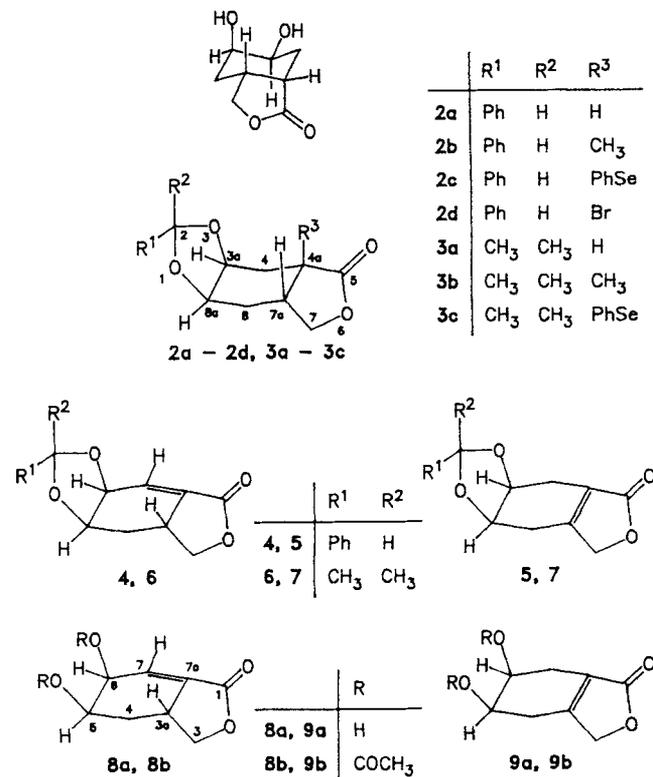
Bei den Sesquiterpenlactonen ist eine große Zahl von Naturstoffen mit interessanten biologischen Aktivitäten (antitumoral, antimikrobiell, antifungal) bekannt¹⁾. Das in allen Wirkstoffen vorhandene als pharmacophor erachtete Strukturelement ist eine reaktive Enongruppierung, die meist in Form eines α,β -ungesättigten Butyrolactonringes auftritt. Als Wirkmechanismus wird eine selektive *Michael*-Addition von exponierten Sulfhydrylgruppen biologisch essentieller Enzyme an die Enonstruktur postuliert¹⁾. Zwar wurden bislang keine allgemein gültigen Struktur-Wirkungsbeziehungen gefunden, doch gilt als sicher, daß neben der pharmacophoren Gruppe andere Parameter wie die Lipophilie oder die Stereochemie die biologische Aktivität der Lactone beeinflussen¹⁾.

Im Rahmen von Untersuchungen zur Konfiguration des antimikrobiellen Knoblauchinhaltsstoffes "Garlicin", der bereits 1952 von *Zwergal*²⁾ isoliert wurde, sollten die Tetrahydroisobenzofuranone **8a** und **9a** synthetisiert werden, die neben einem α,β -ungesättigten Butyrolactonring auch zwei hydrophile OH-Gruppen enthalten. Eine noch ausstehende biologische Prüfung von **8a** und **9a** wird zeigen, ob Verbindungen mit polaren Gruppen in räumlicher Nähe zur Enongruppe antimikrobiell wirken.

Als Edukt wählten wir das Dihydroxyisobenzofuranon **1**, dessen Herstellung und Konfigurationszuordnung beschrieben ist³⁾. Wir gingen davon aus, daß nach dem Schutz der Hydroxylgruppen durch Acetalisierung³⁾ die α -Position des Lactonringes (C-4a) metalliert und substituiert werden kann. Durch geeignete Substituenten am C-4a sollte eine selektive β -Eliminierung möglich sein, wie dies an zahlreichen anderen Lactonen beobachtet wurde⁴⁾. Nach der Entfernung der Schutzgruppe wären die isomeren Lactone **8a** und **9a** erreicht.

Da sowohl die Reaktion von **1** zum Benzaldehydacetal **2a** als auch die Umsetzung zum Acetonid **3a** in brauchbaren Ausbeuten verlaufen³⁾, wurden beide Produkte für weitere Umsetzungen genutzt. Metallierung und Substitution von **2a** und **3a** durch Iodmethan sind publiziert³⁾ und liefern die er-

warteten Produkte **2b** bzw. **3b** in guten Ausbeuten. Verwendet man Phenylselenylbromid als Elektrophil, so erhält man die gut kristallisierenden analysenreinen α -Phenylselenyl-lactone **2c** (60%) bzw. **3c** (57%). Mit Brom bildet sich das α -Bromlacton **2d** (43%). Die Reinigung von **2d** ist sehr verlustreich, da beim Erwärmen über 40°C nicht näher identifizierbare Zersetzungsprodukte entstehen. Die einheitlichen ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der kristallisierten Lactone **2c**, **2d** und **3c** belegen die Diastereomerenreinheit der Produkte.



^{*)} Herrn Prof. Dr. *Wilhelm Fleischhacker* mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Die spektroskopischen Daten der Lactone **2a** - **2d** bzw. **3a** - **3c** sind in Tab. 1 und 2 gegenübergestellt. Während die Unterschiede der ^{13}C -Resonanzlagen das individuelle Sub-

ausschließlich *trans*-Eliminierungen beschrieben werden, ist bei der oxidativen Entfernung des Phenylselenylrestes aufgrund eines cyclischen Übergangszustandes eine *cis*-Elimi-

Tab. 1: Vergleich der Kopplungskonstanten von **2a-2d** und **3a-3c** (-: = nicht vorhanden, ?: = aufgrund unzureichender Auflösung nicht bestimmbar)

H	2a	3a	2b	3b	2c	3c	2d
3a - 4eq	3.0	3.0	3.0	3.2	3.5	4.0	3.0
3a - 4ax	2.0	2.0	3.0	3.2	3.0	3.5	3.0
3a - 8a	7.0	8.0	8.0	7.2	8.5	7.0	?
4eq - 4ax	16.0	15.0	16.0	16.2	16.5	16.5	17.3
4eq - 4a	7.0	7.0	-	-	-	-	-
4ax - 4a	10.0	10.0	-	-	-	-	-
4a - 7a	?	11.0	-	-	-	-	-
7/1 - 7/2	9.0	9.0	9.0	8.8	9.5	9.5	9.0
7/1 - 7a	5.0	7.0	7.0	4.4	6.5	7.0	5.0
7/2 - 7a	3.0	3.0	0	0	1.0	0	0
7a - 8eq	6.0	5.0	4.0	6.6	4.5	4.0	4.5
7a - 8ax	12.0	12.0	12.0	12.6	12.0	12.0	13.5
8eq - 8ax	15.0	14.0	14.0	14.7	14.5	14.5	15.0
8eq - 8a	2.0	3.0	3.0	3.2	3.0	4.0	2.3
8ax - 8a	3.0	2.0	3.0	3.2	3.5	3.5	3.8

Tab. 2: Vergleich der ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten von **2a-2d**, **3a-3c** und **4-7** (weitere Signale siehe auch im experimentellen Teil)

^{13}C	2a	3a	2b	3b	2c	3c	2d	4	6	5	7
2	102.0	107.2	102.0	107.3	102.5	107.8	102.6	102.9	108.7	102.8	108.1
3a	72.8	71.4	73.7	71.9	73.0	71.3	72.9	73.9	72.0	73.3	72.0
4	29.1	29.3	30.7	31.1	31.1	31.2	33.9	130.3	131.2	27.3	27.4
4a	33.4	33.2	40.1	40.2	43.7	44.1	50.6	133.0	132.5	123.7	123.6
5	180.1	180.1	182.3	182.5	177.5	177.4	173.7	169.2	169.2	172.6	172.7
7	72.4	72.5	70.8	70.9	70.8	70.8	71.1	71.4	71.6	71.4	71.4
7a	28.0	27.8	36.0	35.9	37.3	37.6	40.1	30.8	31.0	158.3	158.3
8	24.3	24.6	30.4	30.7	30.2	31.2	30.4	31.3	31.1	23.4	23.5
8a	72.5	71.1	72.1	71.6	71.9	71.1	71.9	71.1	71.8	72.9	71.8

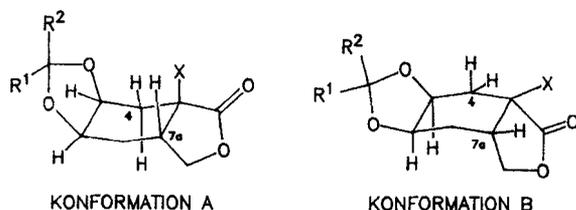
stitutionsmuster der Substanzen widerspiegeln, deuten die einheitlichen ^1H , ^1H -Kopplungskonstanten darauf hin, daß ein gleichkonfiguriertes Ringsystem zugrundeliegt. Die Substitution am C-4 ist demnach unter Retention der Konfiguration verlaufen.

Mit den Lactonen **2c**, **2d** und **3c** standen diastereomerenreine Edukte zur Verfügung, die durch Eliminierung von HX (X = Br oder OSePh) zu α,β -ungesättigten Lactonen umgesetzt werden konnten. Die Regioselektivität der Reaktion ist sowohl von den sterischen Gegebenheiten der Edukte als auch vom Mechanismus der Eliminierung abhängig. Während für die Abspaltung von HBr aus α -Bromlactonen

nierung zu erwarten⁵). Anhand der Diederwinkel zwischen Abgangsgruppe und abzuspaltendem Proton (Tab. 3) konnten Voraussagen über die Regioselektivität getroffen werden.

Tab. 3: Vergleich der an Molekülmodellen gemessenen Diederwinkel (Φ) zwischen Abgangsgruppe X und den vicinalen Wasserstoffen in **2c**, **2d** und **3c**

$\Phi(\text{X}, \text{H})$	H-4eq	H-4ax	H-7a
KONFORMATION A	-60°	-180°	0-15°
KONFORMATION B	-60°	-60°	0-15°



Aus dem α -Brom-lacton **2d** müßte durch *trans*-Eliminierung selektiv das Olefin **4** entstehen, da nur H-4_{ax} die erforderliche antiperiplanare Lage zur Abgangsgruppe aufweist. In der Tat wurde bei der Umsetzung von **2d** mit DBU nur das Lacton **4** detektiert. Allerdings verursacht die thermische Labilität des Eduktes geringe Ausbeuten (30 - 40%), so daß die Reaktion trotz hoher Selektivität präparativ nicht brauchbar ist.

Die *cis*-Eliminierung des Phenylselenylrestes aus **2c** und **3c** sollte hingegen eine Mischung der Olefine **4** + **5** bzw. **6** + **7** ergeben, da sowohl H-7_a als auch die Protonen am C-4 günstige Diederwinkel zur Abgangsgruppe aufweisen. Nach der Oxidation mit NaIO₄ wurde der Phenylselenoxidrest bereits bei Raumtemp. abgespalten. Sowohl das Benzaldehyd-acetal **2c** (4:5 = 1:1) als auch das Acetonid **3c** (6:7 = 1:2) liefern eine Mischung isomerer Olefine, die durch präp. SC getrennt wurden. Nach Kristallisation aus Methanol konnten die analysenreinen Lactone **4** (28%), **5** (26%), **6** (17%) und **7** (32%) in brauchbaren Ausbeuten isoliert werden.

Die Strukturen von **4** und **6** konnten anhand der ¹H-NMR-Spektren gesichert werden. Das informativste Signal liefert H-4, das als olefinisches H durch die β -Stellung zur Lacton-carbonylgruppe besonders tieffeldig (\approx 6.75 ppm) und isoliert zur Resonanz kommt. Die korrekte Zuordnung der anderen Protonen wurde durch Entkopplungsexperimente überprüft. Durch die symmetriefördernde Stellung der Doppelbindung in **5** und **7** kommen die Protonensignale wenig differenziert zur Resonanz. Für die Butenolidteilstruktur charakteristisch sind die Signale der beiden quartären olefinischen Kohlenstoffe C-4_a und C-7_a und der Carbonylgruppe C-5 im ¹³C-NMR-Spektrum (Tab. 2). Die Zuordnung erfolgte nach Vergleich mit bekannten Werten⁶⁾ für Cardenolide.

Die Acetale **4** - **7** wurden mit 2N HCl bei 40°C zu den isomeren Glycolen **8a** bzw. **9a** hydrolysiert. Da **8a** und **9a** sehr gut wasserlöslich sind, mußte in einem Flüssig-flüssig-Extraktor mit Ethylacetat extrahiert werden, um brauchbare Ausbeuten zu erhalten. Verwendet man statt HCl einen sauren Ionenaustauscher, vereinfacht sich die Aufarbeitung, weil **8a** und **9a** bereits durch Abdestillieren des Lösungsmittels isoliert werden können. Während **8a** nur als Öl anfällt, das aus keinem der üblichen Lösungsmittel kristallisiert, läßt sich **9a** durch Umkristallisieren aus Ethylacetat reinigen.

Die Glycole **8a** und **9a** wurden mit Acetanhydrid zu **8b** bzw. **9b** acyliert. Eine Aromatisierung von **8b** oder **9b** durch Elimination von Essigsäure zu Phthalid war unter den Acylierungsbedingungen nicht zu beobachten. Die Strukturzuordnung von **8a**, **8b**, **9a** und **9b** ist durch die ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten belegt. Für eine antimikrobielle Prüfung der Lactone **8a**, **8b**, **9a** und **9b** werden noch Interessenten gesucht!

Den Herren Dr. W. Robien und Dr. H. Kalchauer (Institut für Organische Chemie der Univ. Wien) verdanken wir die 250 MHz und 400 MHz ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren auf einem vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung bereitgestellten Gerät (Projekt-Nr. 4009 bzw. P6537C). Für die Massenspektren danken wir Herrn Dr. A. Nikiforov (Institut für Organische Chemie der Universität Wien). Die Elementaranalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak und Mag. J. Theiner (Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien) durchgeführt.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler Heitzschmikroskop.- IR-Spektren: Perkin Elmer X-298.- ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Bruker AC-80, WM-250 bzw. AM-400WB (TMS innerer Standard).- MS-Spektren: Varian MAT 111A.

(3*aRS*,4*aSR*,7*aRS*,8*aSR*)-4*a*-Methyl-2-phenyl-1,3-dioxolo-[4,5-*f*]perhydro-isobenzofuran-5-on (**2b**)

Aus **2a** siehe Lit.³⁾- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.5 (m, 2H, arom.), 7.4 (m, 3H, arom.), 5.7 (s, 1H, H-2), 4.48 (m, 1H, H-3a), 4.48 (dd, J = 9.0/7.0 Hz, 1H, H-7), 4.43 (dt, J = 8.0/3.0/3.0 Hz, 1H, H-8a), 3.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-7), 2.55 (ddd, J = 12.0/7.0/4.0 Hz, 1H, H-7a), 2.26 (dd, J = 16.0/3.0 Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.93 (ddd, J = 14.0/4.0/3.0 Hz, 1H, H-8_{eq}), 1.89 (dd, J = 16.0/3.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.57 (ddd, J = 14.0/12.0/3.0 Hz, 1H, H-8_{ax}), 1.45 (s, 3H, CH₃).

(3*aRS*,4*aSR*,7*aRS*,8*aSR*)-2-Phenyl-4*a*-phenylselenyl-1,3-dioxolo[4,5-*f*]perhydro-isobenzofuran-5-on (**2c**)

26 g (100 mmol) **2a**³⁾ werden unter Argon in 100 ml trockenem THF gelöst, bei -78°C 110 ml (110 mmol) 1 M LDA-Lösung zugesetzt und 1 h bei -78°C gerührt. Man gibt 23.6 g (100 mmol) Phenylselenylbromid in 150 ml THF zu und rührt nach dem Entfernen des Kühlbades 20 h bei 20°C. Nach Zusatz von 500 ml Ethylacetat wird mit 500 ml 10 proz. NH₄Cl-Lösung gewaschen, die org. Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Gelbe Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 117°C, Ausb. 24.85 g (60%).- C₂₁H₂₀O₄Se (415.4) Ber. C 60.7 H 4.86 Gef. C 60.5 H 4.82.- IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (Fünfringlacton).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.9-7.3 (m, 10 H, arom.), 5.76 (s, 1H, H-2), 4.53 (ddd, J = 8.5/3.5/3.0 Hz, 1H, H-3a), 4.43 (ddd, J = 8.5/3.5/3.0 Hz, 1H, H-8a), 4.21 (dd, J = 9.5/6.5 Hz, 1H, H-7), 3.85 (dd, J = 9.5/1.0 Hz, 1H, H-7), 2.93 (dddd, J = 12.0/6.5/4.5/1.0 Hz, 1H, H-7a), 2.66 (dd, J = 16.5/3.5 Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.09 (dd, J = 16.5/3.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.98 (ddd, J = 14.5/4.5/3.0 Hz, 1H, H-8_{eq}), 1.59 (ddd, J = 14.5/12.0/3.5 Hz, 1H, H-8_{ax}).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 137.9, 136.0, 129.9, 129.4, 129.0, 128.3, 126.7, 125.7 (Aromaten-C); s.a. Tab. 2.- MS (70 eV): m/z = 418, 416, 414, 413, 412, 410 (M⁺, ⁸²Se:⁸⁰Se:⁷⁸Se:⁷⁷Se:⁷⁶Se:⁷⁴Se = 10.2:56.4:26.3:11.6:9.8:0.8).

(3*aRS*,4*aSR*,7*aRS*,8*aSR*)-4*a*-Brom-2-phenyl-1,3-dioxolo[4,5-*f*]perhydro-isobenzofuran-5-on (**2d**)

2.6 g (10 mmol) **2a**³⁾ werden unter Argon in 40 ml trockenem THF gelöst, bei -78°C mit 22 ml (11 mmol) 0.5 M LDA-Lösung versetzt und 1 h bei -78°C gerührt. Man gibt 0.5 ml (10 mmol) Brom zu, rührt 5 min, nimmt das Gemisch in 150 ml CH₂Cl₂ auf und wäscht mit 150 ml 5 proz. NaHCO₃-Lösung. Die org. Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Gelbe Kristalle (Methanol), Schmp. 143-144°C, Ausb. 1.43 g (43%).- C₁₅H₁₅O₄Br (339.2) Ber. C 53.1 H 4.46 Br 23.6 Gef. C 53.8 H 4.55 Br 22.2.- IR (KBr): 1790, 1770 cm⁻¹ (Fünfringlacton).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.66-7.34 (m, 5H, arom.), 5.77 (s, 1H, H-2), 4.66 (dd, J = 9.0/5.0 Hz, 1H, H-7), 4.58 (m, 1H, H-3a), 4.48 (m, 1H, H-8a), 4.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-7), 3.14 (m, 1H, H-7a), 3.09 (dd, J = 17.3/3.0 Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.38 (dd, J = 17.3/3.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.94 (ddd, J = 15.0/4.5/2.3 Hz, 1H, H-8_{eq}), 1.42 (ddd, J = 15.0/13.5/3.8 Hz, 1H, H-8_{ax}).- ¹³C-NMR

(CDCl₃): δ (ppm) = 135.7, 129.6, 128.4, 126.5 (Aromaten-C); s.a. Tab. 2.- MS (70 eV): m/z = 340 (M⁺, ⁸¹Br), 339 ((M-1)⁺, ⁸¹Br), 338 (M⁺, ⁷⁹Br), 337 ((M-1)⁺, ⁷⁹Br), 259 (M-Br)⁺.

(3aRS,4aSR,7aRS,8aSR)-2,2-Dimethyl-4a-phenylselenenyl-1,3-dioxolo[4,5-f]perhydro-isobenzofuran-5-on(3c)

13.4 g (63 mmol) **3a**³ werden unter Argon in 100 ml trockenem THF gelöst, bei -78°C mit 140 ml (70 mmol) 0.5 M LDA-Lösung versetzt und 1 h bei -78°C gerührt. Man gibt 14.8 g (63 mmol) Phenylselenenylbromid in 100 ml THF zu und rührt nach dem Entfernen des Kühlbades 1 h bei 20°C. Nach Zusatz von 500 ml Ethylacetat wird mit 500 ml 10 proz. NH₄Cl-Lösung gewaschen, die org. Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. eingedampft. Gelbe Kristalle (Methanol), Schmp. 96-98°C, Ausb. 13.2 g (57%).- C₁₇H₂₀O₄Se (367.3) Ber. C 55.6 H 5.50 Gef. C 55.8 H 5.42.- IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (Fünfringlacton).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.8-7.2 (m, 5H, arom.), 4.48 (ddd, J = 7.0/4.0/3.5 Hz, 1H, H-3a), 4.33 (ddd, J = 7.0/4.0/3.5 Hz, 1H, H-8a), 4.14 (dd, J = 9.5/7.0 Hz, 1H, H-7), 3.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H-7), 2.89 (ddd, J = 12.0/7.0/4.0 Hz, 1H, H-7a), 2.53 (dd, J = 16.5/4.0 Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.00 (dd, J = 16.5/3.5 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.85 (dt, J = 14.5/4.0/4.0 Hz, 1H, H-8_{eq}), 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.48 (ddd, J = 14.5/12.0/3.5 Hz, 1H, H-8_{ax}), 1.34 (s, 3H, CH₃).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 137.8, 129.7, 128.9, 126.3 (Aromaten-C), 26.1, 23.7 (CH₃); s.a. Tab. 2.- MS (70 eV): m/z = 370, 368, 366, 365, 364, 362 (M⁺, ⁸²Se, ⁸⁰Se, ⁷⁸Se, ⁷⁷Se, ⁷⁶Se, ⁷⁴Se = 5.2:26.2:13.5:4.8:2.0:0.4).

(3aRS,7aSR,8aSR)-2-Phenyl-1,3-dioxolo[4,5-f]-3a,7a,8,8a-tetrahydro-isobenzofuran-5-on(4)

(3aRS,8aSR)-2-Phenyl-1,3-dioxolo[4,5-f]-3a,4,8,8a-tetrahydro-isobenzofuran-5-on(5)

10 g (24 mmol) **2c** in 100 ml THF werden mit 10.28 g (48 mmol) NaO₄ in 245 ml CH₃OH/H₂O (7:3) 2 h bei r.t. gerührt. Der entstehende Niederschlag wird abgenutscht und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 300 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, die org. Phase mit 2 x 150 ml 5 proz. NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. eingedampft. Braunes Öl, 4:5 = 1:1, Ausb. 6.1 g (98%). Trennung durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel 60, CH₂Cl₂ + Et₃N = 98 + 2; 4 vor 5 im Eluat.

4: Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 93°C, Ausb. 1.6 g (26%).- C₁₅H₁₄O₄ (258.3) Ber. C 69.8 H 5.46 Gef. C 69.8 H 5.45 Mol.-Masse 258 (ms).- IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (Fünfringlacton).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.54-7.38 (m, 5H, arom.), 6.83 (t, J = 3.8 Hz, 1H, H-4), 5.85 (s, 1H, H-2), 4.9 (ddd, J = 6.0/3.8/2.0 Hz, 1H, H-3a), 4.64 (t, J = 9.0 Hz, 1H, H-7), 4.54 (ddd, J = 6.0/3.8/3.0 Hz, 1H, H-8a), 3.91 (t, J = 9.0 Hz, 1H, H-7), 3.29 (m, 1H, H-7a), 2.62 (ddd, J = 14.0/4.8/3.0 Hz, 1H, H-8_{eq}), 1.61 (ddd, J = 14.0/11.3/3.0 Hz, 1H, H-8_{ax}).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 136.3, 129.4, 128.1, 126.5 (Aromaten-C); s.a. Tab. 2.- MS (70 eV): m/z = 258 (M⁺), 257 (M-1)⁺, 214 (M-CO₂)⁺, 181 (M-77)⁺.

5: Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 84-85°C, Ausb. 1.8 g (28%).- C₁₅H₁₄O₄ (258.3) Ber. C 69.8 H 5.46 Gef. C 69.9 H 5.51.- IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (Fünfringlacton).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.6-7.3 (m, 5H, arom.), 5.8 (s, 1H, H-2), 4.74 (m, 2H, H-7), 4.62 (m, 2H, H-3a, H-8a), 2.8-2.5 (m, 4H, H-4, H-8).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 129.3, 128.2, 126.3, 123.7 (Aromaten-C); s.a. Tab. 2.- MS (70 eV): m/z = 258 (M⁺), 257 (M-1)⁺, 214 (M-CO₂)⁺, 181 (M-77)⁺.

Dehydrobromierung von 2d zu 4

0.5 g (1.47 mmol) **2d** werden in 20 ml Toluol mit 0.9 ml (6.64 mmol) DBU 1 h unter Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml CHCl₃ aufgenommen, die org. Phase mit 20 ml 5 proz. NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. eingedampft. Farblose Kristalle (Methanol), Ausb. 114 mg (30%) **4**.

(3aRS,7aSR,8aSR)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolo[4,5-f]-3a,7a,8,8a-tetrahydro-isobenzofuran-5-on(6)

(8aRS,3aSR)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolo[4,5-f]-3a,4,8,8a-tetrahydro-isobenzofuran-5-on(7)

12.5 g (34 mmol) **3b** in 150 ml THF werden mit 14.54 g (68 mmol) NaIO₄ in 600 ml CH₃OH/H₂O (7:3) 2 h bei r.t. gerührt. Der Niederschlag wird abgenutscht und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 500 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, die org. Phase mit 2 x 250 ml NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. eingedampft. Gelbes Öl, 6:7 = 36:64, Ausb. 6.98 g (97%). Trennung durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel 60, CH₂Cl₂ + Ethylacetat = 9 + 1, 6 vor 7 im Eluat.

6: Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 132-134°C, Ausb. 1.2 g (17%).- C₁₁H₁₄O₄ (210.2) Ber. C 62.9 H 6.71 Gef. C 62.9 H 6.65.- IR (KBr): 1755 cm⁻¹ (Fünfringlacton).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.71 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H-4), 4.74 (ddd, J = 5.0/4.0/2.0 Hz, 1H, H-3a), 4.64 (t, J = 9.0 Hz, 1H, H-7), 4.52 (dt, J = 5.0/2.5/2.5 Hz, 1H, H-8a), 3.88 (t, J = 9.0 Hz, 1H, H-7), 3.26 (m, 1H, H-7a), 2.5 (ddd, J = 14.0/5.5/2.5 Hz, 1H, H-8_{eq}), 1.57 (ddd, J = 14.0/10.5/2.5 Hz, 1H, H-8_{ax}), 1.4 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 27.2, 25.5 (CH₃); s.a. Tab. 2.- MS (70 eV): m/z = 210 (M⁺), 195 (M-CH₃)⁺.

7: Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 99-101°C, Ausb. 2.3 g (32%).- C₁₁H₁₄O₄ (210.2) Ber. C 62.9 H 6.71 Gef. C 62.8 H 6.68.- IR (KBr): 1745 cm⁻¹ (Fünfringlacton).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4.75 (m, 2H, H-7), 4.53 (m, 2H, H-3a, H-8a), 2.7-2.4 (m, 4H, H-4, H-8), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 27.4, 24.9 (CH₃); s.a. Tab. 2.- MS (70 eV): m/z = 210 (M⁺), 195 (M-CH₃)⁺.

Acetalhydrolyse (allgemeine Arbeitsvorschriften)

Methode A: 50 mmol Acetal werden in 150 ml Acetonitril gelöst und mit 150 ml H₂O und 30 g saurem Ionenaustauscher (DOWEX 50WX8) 4 h auf 45°C erwärmt. Nach Abdestillieren des Acetonitrils i.Vak. verdünnt man mit 1 l H₂O, wäscht mit 2 x 100 ml Toluol und dampft die wäßrige Phase i.Vak. ein.

Methode B: 5 mmol Acetal werden in 10 ml Acetonitril gelöst und mit 50 ml 2N HCl 4 h auf 45°C erwärmt. Nach Abdestillieren des Acetonitrils i.Vak. wird mit 2N Na₂CO₃-Lösung neutralisiert, die wäßrige Phase mit 2 x 50 ml Toluol gewaschen, in einem Flüssig-Flüssig-Extraktor mit Ethylacetat extrahiert und das Extrakt i.Vak. eingedampft.

(3aRS,5RS,6SR)-5,6-Dihydroxy-3a,4,5,6-tetrahydro-isobenzofuranon(8a)

Edukt: 16.0 g **4**, Methode A, Ausb. 9.62 g (91%). Edukt: 1.37 g **4**, Methode B, Ausb. 406 mg (45%). Edukt: 1.55 g **6**, Methode B, Ausb. 665 mg (53%).- Farbloses Öl, Sdp_{0.02} = 250°C.- C₈H₁₀O₄ (170.2) Ber. C 56.5 H 5.92 Gef. C 56.4 H 6.11.- IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (Fünfringlacton).- ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 6.37 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H-7), 5.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H, OH), 4.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H, OH), 4.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-3), 4.20 (dq, J = 8.0/4.0/4.0/4.0 Hz, 1H, H-6), 3.94 (m, 1H, H-5), 3.82 (dd, J = 10.0/8.0 Hz, 1H, H-3), 3.20 (m, 1H, H-3a), 2.10 (dt, J = 12.0/5.0/5.0 Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.53 (t, J = 12.0 Hz, 1H, H-4_{ax}).- ¹³C-NMR (d₆-DMSO): δ = 169.4 (C-1), 135.3 (C-7), 130.9 (C-7a), 71.8 (C-3), 68.2 (C-6), 65.9 (C-5), 32.3 (C-4), 31.8 (C-3a).- MS (70 eV): m/z = 170 (M⁺), 152 (M-H₂O)⁺, 126 (M-CO₂)⁺.

(5RS,6SR)-5,6-Dihydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-isobenzofuranon(9a)

Edukt: 8.1 g **5**, Methode A, Ausb. 4.12 g (77%). Edukt: 1.2 g **5**, Methode B, Ausb. 498 mg (63%). Edukt: 2.0 g **7**, Methode B, Ausb. 1.04 g (64%).- Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 89°C.- C₈H₁₀O₄ (170.2) Ber. C 56.5 H 5.92 Gef. C 56.1 H 5.95.- Mol.-Masse 170 (ms).- IR (KBr): 1750, 1718 cm⁻¹ (Fünfringlacton).- ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 4.8 (m, 4H, OH-5, OH-6, H-3), 3.83 (m, 2H, H-5, H-6), 2.48, 2.22 (m, 4H, H-4, H-7).- ¹³C-

NMR (d_6 -DMSO): δ = 174.0 (C-1), 160.7 (C-3a), 122.2 (C-7a), 71.4 (C-3), 67.7 (C-6), 67.6 (C-5), 29.5 (C-7), 26.0 (C-4).- MS (70 eV): m/z = 170 (M^+), 152 ($M-H_2O$)⁺, 126 ($M-CO_2$)⁺.

(3aRS,5RS,6SR)-5,6-Diacetoxy-3a,4,5,6-tetrahydro-isobenzofuranon(8b)

1.23 g (7.2 mmol) **8a** und 100 mg 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) werden in 10 ml Acetanhydrid gelöst und 16 h bei r.t. gerührt. Man dampft die Lösung i.Vak. ein, nimmt den Rückstand in 50 ml CH_2Cl_2 auf, wäscht mit 2 x 50 ml 2N HCl und 2 x 50 ml 2N Na_2CO_3 -Lösung, trocknet die org. Phase mit Na_2SO_4 und dampft i.Vak. ein. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 148°C, Ausb. 1.37 g (74%).- $C_{12}H_{14}O_6$ (254.3) Ber. C 56.7 H 5.56 Gef. C 56.4 H 5.61.- IR (KBr): 1770 cm^{-1} (Fünfringlacton), 1740 cm^{-1} (Estercarbonyl).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 6.55 (t, J = 3.0 Hz, 1H, H-7), 5.64 (qu, J = 3.0 Hz, 1H, H-6), 5.55 (m, 1H, H-5), 4.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-3), 3.87 (dd, J = 10.0/8.0 Hz, 1H, H-3), 3.36 (m, 1H, H-3a), 2.37 (dt, J = 14.0/5.0/5.0 Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 1.74 (ddd, J = 14.0/10.0/1.5 Hz, 1H, H-4_{ax}).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 169.9, 169.8 (Estercarbonyl), 168.3 (C-1), 133.5 (C-7a), 129.7 (C-7), 71.4 (C-3), 68.5 (C-6), 65.8 (C-5), 32.4 (C-3a), 30.0 (C-4), 20.6, 20.4 (CH_3).- MS (70 eV): m/z = 254 (M^+), 194 ($M-60$)⁺, 152 ($M-102$)⁺.

(5RS,6SR)-5,6-Diacetoxy-4,5,6,7-tetrahydro-isobenzofuranon(9b)

500 mg (2.94 mmol) **9a** und 100 mg 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) werden in 10 ml Acetanhydrid 16 h bei r.t. gerührt. Man dampft i.Vak. ein, nimmt den Rückstand in 50 ml CH_2Cl_2 auf, wäscht mit 2 x 50 ml 2N HCl und 2 x 50 ml 2N Na_2CO_3 -Lösung, trocknet die org. Phase mit Na_2SO_4 und destilliert i.Vak. ab. Gelbes Öl, Ausb. 672 mg (90%).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 5.3 (m, 2H, H-5, H-6), 4.75 (m, 2H, H-3), 2.65 (m, 4H, H-4, H-7), 2.08 (s, 6H, CH_3).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 172.2 (C-1), 169.9 (Estercarbonyl), 157.2 (C-3a), 123.6 (C-7a), 71.1 (C-3), 67.9 (C-6), 67.7 (C-5), 27.0 (C-7), 23.5 (C-4), 20.7 (CH_3).

Literatur

- 1 G. Willuhn, Dtsch. Apoth. Ztg. 127, 2511 (1987).
- 2 A. Zwergal, Pharmazie 7, 245 (1952).
- 3 U. Mostler und E. Urban, Monath. Chem. 120, 349 (1989).
- 4 P. Grieco, Synthesis 1975, 67.
- 5 P. Sykes, Reaktionsmechanismen in der Organischen Chemie, 7. Aufl., S. 277-304, Verlag Chemie, Weinheim 1976.
- 6 E. Breitmaier und W. Voelter, Carbon-13 NMR Spectroscopy, 3. Aufl., S. 358-360, Verlag Chemie, Weinheim 1987. [Ph903]