

## Tetrahydrofurane und Lactone, I

Synthese und Reaktionen chiraler 2,5-überbrückter Tetrahydrofurane – ein neuer Weg zu optisch aktiven  $\gamma$ -Lactonen und  $\gamma$ -BislactonenWerner Tochtermann<sup>a\*</sup>, Gunter-Rudolf Schröder<sup>a</sup>, Günther Snatzke<sup>b</sup>, Eva-Maria Peters<sup>c</sup>, Karl Peters<sup>c</sup> und Hans Georg von Schnering<sup>c</sup>Institut für Organische Chemie der Universität Kiel<sup>a</sup>  
Olshausenstraße 40, D-2300 Kiel 1Lehrstuhl für Strukturchemie der Universität Bochum<sup>b</sup>,  
Universitätsstraße 150, D-4630 Bochum 1Max-Planck-Institut für Festkörperforschung<sup>c</sup>,  
Heisenbergstraße 1, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 15. März 1988

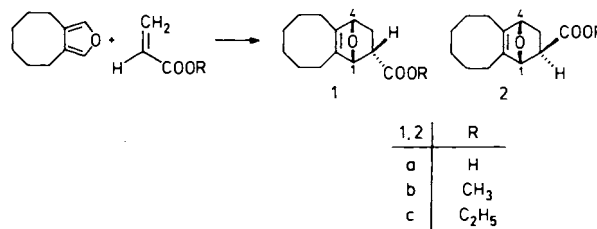
Diels-Alder-Reaktion von 3,4-Hexamethylenfuran mit Acrylsäure führt mit hoher *endo*-Selektivität zur Carbonsäure **1a**, die über ihre  $\alpha$ -Phenylethylammonium-Salze in die Enantiomere getrennt wurde. Sowohl der Vergleich der CD-Spektren von (–)-**1a** und (–)-**3** als auch die Röntgenstrukturanalyse des Camphansäureesters **4b** legen die 1*R*,2*S*,4*S*-Konfiguration von (–)-**1a** fest. Ozonolyse des Esters (–)-**1b** liefert das 2,5-überbrückte, *all-cis*- und *RSS*-konfigurierte Tetrahydrofuran (–)-**5**, das sich in 22proz. Ausb. mit Natriummetaperiodat/Kaliumpermanganat zum  $\gamma$ -Lacton (2*R*,3*S*)-(–)-**6** oxidieren läßt. Die Hydridreduktion von (–)-**6** unter verschiedenen Bedingungen ergibt die optisch aktiven  $\gamma$ -Bislactone (–)-**8** und (–)-**9** bzw. das Bislactol **10**. (–)-**8** besitzt die gleiche absolute Konfiguration an allen Chiralitätszentren wie das natürlich vorkommende Bislacton (–)-Canadensolid.

Zahlreiche Naturstoffe enthalten substituierte Tetrahydrofuran- und  $\gamma$ -Lacton-Ringe als Partialstrukturen, wobei auch häufig anellierte Systeme, z. B. in den  $\gamma$ -Bislactonen, auftreten. Wegen der vielfältigen interessanten Eigenschaften dieser Substanzen sind in den letzten Jahren zahlreiche stereoselektive und stereospezifische Konzepte zur Erschließung der obigen Verbindungsklassen entwickelt worden<sup>1–3</sup>. Wir berichten hier vor allem über die Synthese des chiralen, 2,5-überbrückten, *all-cis*-substituierten Tetrahydrofurans **5** in enantiomerenreiner Form sowie über dessen Abwandlung zu den optisch aktiven Lactonen bzw. Bislactonen **6**, **8** und **9**<sup>4</sup>. Im Rahmen unserer Studien über [*n*]Paracyclophane<sup>5</sup> haben wir mehrere 3,4-anellierte Furane als Ausgangsverbindungen hergestellt und deren Diels-Alder-Reaktionen mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester und Cyclooctin präparativ genutzt. Die vorliegende Arbeit ergab sich aus der Beobachtung, daß das aus Cyclooctanon leicht zugängliche 3,4-Hexamethylenfuran<sup>3b</sup> mit Acrylsäure (4 d ohne Lösungsmittel bei Raumtemp.) in 75proz. Reinausb. die vorzüglich kristallisierende *endo*-Carbonsäure **1a** lieferte, die sich durch einfaches Umkristallisieren von dem nur zu 7% anfallenden *exo*-Isomeren **2a** abtrennen ließ. Dieser Befund ist nicht trivial, da nach Literaturangaben Furan selbst

Tetrahydrofurans and Lactones, I – Synthesis and Reactions of Chiral 2,5-Bridged Tetrahydrofurans – A New Approach to Optically Active  $\gamma$ -Lactones and  $\gamma$ -Bislactones

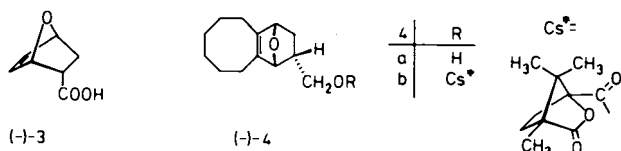
Diels-Alder reaction of 3,4-hexamethylenefuran with acrylic acid gives the carboxylic acid **1a** with high *endo* selectivity. **1a** was separated into the enantiomers via the  $\alpha$ -phenylethylammonium salts. Comparison of the CD spectra of (–)-**1a** and (–)-**3** and the X-ray structural analysis of the camphanoyl derivative (–)-**4b** lead to the 1*R*,2*S*,4*S* configuration of (–)-**1a** as well. The 2,5-bridged tetrahydrofuran (–)-**5** with *all-cis* and *RSS* configuration is obtained by ozonolysis of the ester (–)-**1b**. (–)-**5** can be oxidized to the  $\gamma$ -lactone (2*R*,3*S*)-(–)-**6** with sodium metaperiodate/potassium permanganate in 22% yield. Hydride reduction of (–)-**6** under various conditions leads to the  $\gamma$ -bislactones (–)-**8** and (–)-**9** or to the bislactol (–)-**10**. (–)-**8** has the same absolute configuration as the naturally occurring (–)-canadensolid.

mit Acrylsäurederivaten unter verschiedenen Bedingungen oft entweder mäßige Gesamtausbeuten oder ungünstige *endo*:*exo*-Isomerenverhältnisse ergibt<sup>6</sup>. Ähnliches fanden wir hier bei der durch Kupfer(II)-acetat katalysierten Bildung der Methyl- und Ethylester **1b/2b** bzw. **1c/2c**. Dort mußten die in geringeren Gesamtausbeuten anfallenden Öle chromatographisch getrennt werden (Einzelheiten im experimentellen Teil). Der für die nachfolgenden Reaktionen benötigte *endo*-Methylester **1b** wird vorteilhafter aus **1a** und Diazomethan hergestellt.



Die *endo*/*exo*-Isomeren **1** und **2** lassen sich leicht anhand ihrer <sup>1</sup>H-NMR-Spektren unterscheiden: In der *endo*-Reihe liefern sowohl 1-H als auch 4-H Dubletts; in der *exo*-Reihe

ist erwartungsgemäß die Kopplung zwischen 1-H und 2-H sehr klein, so daß dort das 1-H-Signal als Singulett und das von 4-H als Dublett auftritt. Im Hinblick auf das Synthesepotential der *endo*-Oxanorbornene **1** war eine Enantiomerenentrennung wünschenswert. Während die asymmetrische Induktion bei Diels-Alder-Reaktionen des Cyclopentadiens mit chiralen Acrylaten vorzügliche Ergebnisse liefert<sup>7)</sup>, liegen für Furan nur wenige analoge Studien vor<sup>8)</sup>. Da bei der 1986 publizierten asymmetrischen Synthese eines Derivates von **3**<sup>8b)</sup> zunächst das chirale Dienophil verlustreich in Diastereomere getrennt werden mußte, lag es nahe, **1a** analog zu **3**<sup>9)</sup> der klassischen Racematspaltung mit (1*S*)-(–)- $\alpha$ -Phenylethylamin zu unterwerfen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren der diastereomeren Ammoniumsalze aus Ethanol/Ether bis zur Drehwert- und Schmp.-Konstanz gewann man (–)-**1a** durch Rückspaltung des Salzes. Das aus der Mutterlauge der (–)-Phenylethylammonium-Salze erhaltene **1a** wurde dann mit (1*R*)-(+)-Phenylethylamin umgesetzt und so analog (+)-**1a** gewonnen. Die enantiomeren Carbonsäuren (–)- und (+)-**1a** wiesen gleiche Absolutbeiträge bei den spezifischen Drehungen und für  $\Delta\epsilon$  im CD-Spektrum auf (Einzelheiten im experimentellen Teil). Die für das Folgeprodukt (–)-**5** <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch abgeleitete Enantiomerenreinheit von  $\geq 95\%$  dürfte auch auf (–)- und (+)-**1a** zutreffen. Die Festlegung der 1*R*,2*S*,4*S*- bzw. 1*S*,2*R*,4*R*-Konfigurationen für (–)-**1a** bzw. (+)-**1a** war auf zwei unabhängigen Wegen möglich.



Sowohl (–)-**1a** als auch (–)-**3**, dessen absolute Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse eines Derivates von Ogawa und Mitarb.<sup>9a)</sup> bestimmt worden war, besitzen bei ca. 220 nm einen positiven CD; unterhalb von etwa 210 nm wird er negativ. Das Spektrum von (+)-**1a** zeigt einen zu (–)-**1a** spiegelbildlichen Verlauf. (–)-**1a** kommt damit die analoge Konfiguration wie (–)-**3** zu. Unser Befund, daß die Einführung von Alkylgruppen in die 5- und 6-Positionen von **3** bzw. die dortige Angliederung eines gesättigten Ringes keinen signifikanten Einfluß auf den CD hat, dürfte auch für künftige Zuordnungen nützlich sein, da derartige chirale Oxanorbornene wertvolle Synthesebausteine sind<sup>9b)</sup>. Zum gleichen Ergebnis führte die Röntgenstrukturanalyse des linksdrehenden Camphansäureesters (–)-**4b** (Abb. 1), der durch fraktionierende Kristallisation des aus ( $\pm$ )-**4a** und (1*S*)-(–)-Camphanoylchlorid (Cs\*Cl)<sup>10)</sup> hergestellten Diastereomeren-Gemisches erhalten worden war. (–)-**4b** geht zweifelsfrei aus (–)-**1a** hervor, da durch LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von (+)-**1a** und nachfolgende Veresterung das Diastereomer (+)-**4b** anfiel. Die sehr kleinen Kristallnadeln von (+)-**4b** waren allerdings für eine Röntgenstrukturanalyse nicht geeignet (Einzelheiten im experimentellen Teil). Laut Abb. 1 (willkürliche Bezifferung!) besitzt (–)-**4b** die 1*S*,10*R*,11*R*-Konfiguration, was in der für **1** verwendeten Benzocyclooc-

ten-Bezifferung 1*R* ( $\cong$  10*R*), 2*R* ( $\cong$  11*R*), 4*S* ( $\cong$  1*S*) bedeutet. Hieraus folgt für (–)-**1a** ebenfalls die 1*R*,2*S*,4*S*-Konfiguration, da sich nach den CIP-Regeln<sup>11)</sup> formal die Konfiguration an C-2 ( $\cong$  C-11 in Abb. 1) beim Ersatz von CH<sub>2</sub>OCs\* durch COOH von *R* nach *S* ändert. Die leicht zugängliche *endo*-Säure **1a** bzw. ihr Methylester **1b** boten sich nun zur Synthese der Titelverbindungen an, zumal wir in bislang unveröffentlichten Arbeiten<sup>12)</sup> bereits die oxidative Abwandlung des aus Furan und Cyclooctin nach selektiver Monohydrierung erhältlichen Oxanorbornens (**1**, H statt COOR)<sup>5d)</sup> zu einem Tetrahydrofuran (**5**, H statt COOR) und zu einem  $\gamma$ -Lacton (**6**, H statt COOR an C-3) ausgearbeitet hatten.

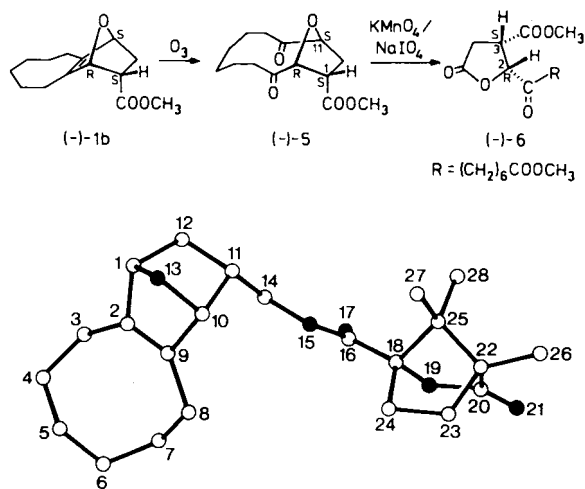


Abb. 1. Darstellung eines Moleküls des Camphansäureesters (–)-**4b**. Die Bezifferung ist willkürlich.

Die Anwendung dieser Reaktionsfolge auf **1b** war von Interesse, da trotz der vielen Wege zu substituierten Tetrahydrofuranen und  $\gamma$ -Lactonen unverändert Bedarf an stereospezifischen Synthesen<sup>1–3)</sup> für enantiomerenreine chirale Vertreter besteht. Die Ozonolyse von ( $\pm$ )-**1b** und (–)-**1b** lieferte in 90- bzw. 80proz. Ausb. ( $\pm$ )- bzw. (–)-**5**. Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit von (–)-**5** war <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch durch Analyse des Signals von 2-H in ( $\pm$ )-**5** und (–)-**5** in Gegenwart von Eu(tfc)<sub>3</sub> möglich (siehe dazu Tab. 1); sie liegt im Rahmen der Meßgenauigkeit bei mindestens 95%. Die für (–)-**5** angegebene 1*S*,2*R*,11*S*-Konfiguration und damit auch die *all-cis*-Anordnung der Substituenten am Tetrahydrofuranring wurde einmal daraus abgeleitet, daß bei der Ozonolyse von **1b** die drei Chiralitätszentren nicht beeinflußt werden sollten. Sie wird außerdem durch die Röntgenstrukturanalyse eines Reduktionsproduktes in der homologen Reihe mit einer zusätzlichen Methylengruppe gesichert, worüber wir gesondert berichten werden<sup>13)</sup>. Einen bemerkenswerten Verlauf nahm die Weiteroxidation von **5** mit Natriummetaperiodat/Kaliumpermanganat und Kaliumcarbonat im zweiphasigen Lösungsmittelsystem Benzol/Wasser mit Dioxan als Lösungsvermittler nach Lemieux und v. Rudloff<sup>14)</sup>. Grundsätzlich mußte man hier neben der durchgreifenden Oxidation bis

zur Korksäure mit der einfachen Spaltung entweder der (C-2)–(C=O)- oder der (C-11)–(C=O)-Bindung rechnen, was zu zwei regioisomeren  $\gamma$ -Lactonen führen sollte.

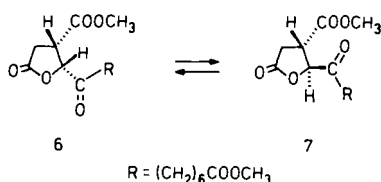
Das aus der Wasserphase gewonnene Oxidationsprodukt erwies sich nach Diazomethanmethylierung lediglich als ein Gemisch, bestehend aus etwas Korksäure-dimethylester und dem 2,3-disubstituierten  $\gamma$ -Lacton **6**, das in 22proz. Reinausb. gewonnen wurde. Die organische Phase enthielt ca. 50% unverändertes Diketon **5**; ein zu **6** isomeres Lacton mit der Methoxycarbonyl-Gruppe an C-4 wurde nicht gefunden.

Trotz der auf den ersten Blick mäßigen Ausb. von 22% ist dieser Schritt präparativ wertvoll, da sich **6** durch einfaches Umkristallisieren vom entstandenen Korksäureester abtrennen läßt und unverändertes **5** erneut oxidiert werden kann. Im experimentellen Teil ist eine Vorschrift zur Gewinnung von 5–6 g ( $\pm$ )-**6** durch gemeinsame Aufarbeitung von Parallelansätzen angegeben.

Die Gründe für diese (scheinbare) regioselektive oxidative Spaltung der der Methoxycarbonyl-Gruppe von **5** ferner stehenden (C-11)–(C=O)-Bindung<sup>15)</sup> sind noch nicht geklärt. Eine Möglichkeit bestünde darin, daß das zu **6** isomere Lacton mit einer leicht enolisierbaren Malonester-Partialstruktur unter den Reaktionsbedingungen zur nachgewiesenen Korksäure weiteroxidiert wird. Allerdings scheinen auch andere Faktoren (sterische Hinderung oder Komplexbildung mit dem Oxidationsmittel?) eine Rolle zu spielen, da eine ähnliche Regioselektivität auch beim Vorliegen ganz anderer Substituenten an C-1 von **5** beobachtet wird<sup>4,16)</sup>.

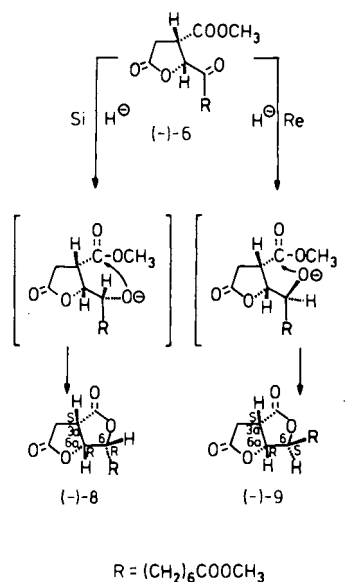
Diese  $\gamma$ -Lactonsynthese ließ sich auch auf ( $\pm$ )-**6** übertragen, das ebenfalls in 22proz. Reinausb. und innerhalb der NMR-Genauigkeit enantiomerenrein anfiel. Tab. 3 enthält die entsprechenden <sup>1</sup>H-NMR-Versuche mit Eu(hfc)<sub>3</sub>. Die für das kristalline Lacton ( $\pm$ )-**6** angegebene 2*R*,3*S*-Konfiguration und die unveränderte *cis*-Stellung der Substituenten am Fünfring folgt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **6** und den Folgeprodukten **8**–**10** sowie aus dem Vergleich mit dem nachstehend beschriebenen *trans*-Isomeren **7**. Hinsichtlich der Stereochemie von **6** war zunächst Vorsicht geboten, da Larchevêque und Lalande<sup>20)</sup> 1985 von einer schnellen Racemisierung oxosubstituierter  $\gamma$ -Lactone berichtet hatten, die von den gleichen Autoren 1987 allerdings auf andere Ursachen zurückgeführt werden konnte.

Daher wurden Äquilibrierungsversuche mit ( $\pm$ )-**6** unternommen, das sich allerdings als relativ stabil erwies. Erst nach 70std. Erhitzen in Dichlormethan in Gegenwart einer äquimolaren Menge Morpholin hatte sich ein 1:5-Gleichgewicht zugunsten des *trans*-Lactons **7** eingestellt (Einzelheiten siehe Tab. 2), das aus diesem Gemisch durch Chromatographie rein gewonnen werden konnte. Die aus den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren ermittelten Kopplungskonstanten  $J_{2,3} = 8$  Hz für **6** und 5.5 Hz für **7** sind mit der angegebenen Stereochemie vereinbar.



Die *cis*-Stellung der Substituenten an C-2 und C-3 von **6** lud nun auch zur Überführung in  $\gamma$ -Bislactone ein, die sich durch Hydridreduktion der Ketogruppe und anschließende Methanolat-Eliminierung bilden sollten. Aufgrund der vielfältigen biologischen Eigenschaften von  $\gamma$ -Bislactonen und deren Methylenderivaten beansprucht diese Verbindungsklasse besonderes Interesse<sup>3)</sup>. So wurde z. B. ( $\pm$ )-Canadensolid [( $\pm$ )-**8**, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> statt (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>COOCH<sub>3</sub> an C-6, CH<sub>2</sub> statt H<sub>2</sub> an C-3] von Anderson und Fraser-Reid ausgehend von D-Glucose hergestellt<sup>3b)</sup>; eine formale Totalsynthese von ( $\pm$ )-Avenaciolid, das ein zu Canadensolid isomeres Bislactongerüst besitzt, beginnt mit der Diels-Alder-Reaktion von Furan und Acrylsäure<sup>3c)</sup>.

Zur selektiven Reduktion der Ketogruppe von **6** wurde zunächst Lithium-tri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid (LTBA) verwendet. Nach 2stdg. Umsetzung in Tetrahydrofuran bei Raumtemp. und anschließendem 15 min. Erhitzen unter Rückfluß konnten nach Hydrolyse durch Kristallisation und Chromatographie der Mutterlauge in der racemischen Reihe insgesamt 50% ( $\pm$ )-**9** und 32% ( $\pm$ )-**8** als farblose Kristalle isoliert werden. Bei der Überführung von ( $\pm$ )-**6** in ( $\pm$ )-**8** und ( $\pm$ )-**9** ließ sich das ölige **8/9**-Gemisch chromatographisch in 38% kristallines ( $\pm$ )-**8** und 34% gleichfalls kristallines ( $\pm$ )-**9** trennen.



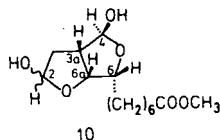
Die Strukturermittlung war durch Vergleich mit den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren eines verwandten  $\gamma$ -Bislactons [( $\pm$ )-**8**, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> statt (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>COOCH<sub>3</sub> an C-6] von Fraser-Reid<sup>3b)</sup> möglich.

Für **8** ist die dd-Aufspaltung des 6a-H-Signals im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei  $\delta = 5.07$  mit  $J_{3a,6a} = 6$  Hz und  $J_{6,6a} = 4$  Hz charakteristisch. Bei **9** wird die zuletzt genannte Kopplung mit  $J_{6,6a} = 0.5$  Hz sehr klein (Torsionswinkel nahe 90°) und kann nur noch dem 300-MHz-Spektrum entnommen werden. Im 90-MHz-Spektrum von **9** erscheint 6a-H als „Dublett“ bei  $\delta = 4.85$ , was eine einfache Unterscheidung von **8** und **9** erlaubt.

Aus der voranstehenden Zuordnung und dem obigen Vergleich mit Lit.<sup>3b)</sup> folgt, daß ( $\pm$ )-**8** an allen Chiralitätszentren die gleiche absolute Konfiguration (3*aS*,6*R*,6*aR*) wie das na-

türliche Canadensolid besitzt. In (–)-**9** liegt die SRS-Konfiguration vor. Eine Vorhersage über den bevorzugten Verlauf der Reduktion von **6**, z. B. anhand des Cram-Modells<sup>20</sup>, ist wegen der Unkenntnis der Vorzugskonformation von **6** und der zusätzlich vorhandenen benachbarten Sauerstofffunktionen nicht möglich. Ein Si-Seitenangriff des Hydrids auf die Ketogruppe führt zu **8**, der *Re*-Angriff zu **9**. Die Bedeutung sterischer Faktoren für diese Reduktion geht aus der Umsetzung von **6** mit dem sperrigen Diisobutyl-2,6-di-*tert*-butylphenoxyaluminium<sup>17)</sup> hervor.

Nach Umsetzung in der Kälte und Stehenlassen über Nacht gewann man als einziges definiertes Produkt (neben 2,6-Di-*tert*-butylphenol) das Bislactol **10** in 43proz. Ausb., dessen zu **8** analoge Stereochemie an C-3a,6 und 6a aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum hervorgeht. Bei Verkürzung der Reaktionszeit auf 2 h bei –70°C isolierte man nach Chromatographie **6**, **8** (24%) und **10**, allerdings auch hierbei kein Diastereomer **9**.



Ordnet man der Ketogruppe in **6** eine *anti*-Lage zum Lactonring zu, so würde der Eintritt des Hydrids von der weniger gehinderten Seite die bevorzugte Bildung von **8** bzw. **10** erklären.

Trotz der geringeren Diastereoselektivität der LTBA-Reduktion von **6** ist dieser Weg derzeit präparativ einfacher, da sich **8** und **9** leicht trennen lassen, während mit dem Phenoxyaluminium-Reagenz die Abtrennung größerer Mengen Di-*tert*-butylphenol bei der Aufarbeitung mühsamer ist. Die Verwendung stärker chelatisierender Reduktionsmittel steht noch aus und könnte Verbesserungen bringen.

Die vorgestellte oxidative Abwandlung des chiralen, enantiomerenrein vorliegenden 2,5-überbrückten Tetrahydrofurans **5** zeigt bereits den Wert dieses Verbindungstyps auf, der wegen der Variationsmöglichkeiten der Ansabrücke<sup>5,12,13)</sup> in großer Breite leicht zugänglich sein dürfte. In den hier beschriebenen  $\gamma$ -Lactonen und  $\gamma$ -Bislactonen **6–9** liegen Partialstrukturen vor, die in der Natur in Pilzen und Flechten vorkommen<sup>2,3,18)</sup>.

Über die diastereoselektive Reduktion eines Homologen von **5**<sup>13)</sup> zu einem überbrückten Tetrahydrofuran mit fünf Chiralitätszentren werden wir gesondert berichten.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für finanzielle Unterstützung. Herrn Dr. Chr. Wolff schulden wir Dank für die Interpretation zahlreicher NMR-Spektren. Herrn Prof. Dr. S. Ogasawa, Yokohama, möchten wir für die Überlassung einer Probe von (–)-**3** zur Aufnahme des CD-Spektrums herzlich danken.

## Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 283 B. — UV-Spektren: Zeiss DMR 10. — <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian EM 390, Bruker AM 300, TMS als interner Standard. Wenn nicht anders angegeben, handelt es

sich um 90-MHz-Spektren. — <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Bruker AM 300 (75.469 MHz), TMS als interner Standard. Die zuerst genannte Aussage zur Multiplizität von Signalen bezieht sich nur auf die <sup>1</sup>J<sub>C-H</sub>-Kopplung. — Massenspektren: Finnigan MAT 8230. Angegeben sind nur der Molekül- und der Basis-Peak; weitere Einzelheiten siehe Lit.<sup>4)</sup>. — Säulenchromatographische Trennungen oder Filtrationen: Kieselgel 60 (Korngröße 0.063–0.2 mm) oder Aluminiumoxid 90 (Korngröße 0.063–0.2 mm, Akt.-Stufe II–III, nach Brockmann) der Fa. Merck, Darmstadt, daneben neutrales und basisches Aluminiumoxid (Akt.-Stufe I) der Fa. Woelm, Eschwege. Die Desaktivierung erfolgte gegebenenfalls nach Herstellervorschrift. — Schmelzpunkte (Büchi nach Dr. Tottoli): unkorrigiert. — Drehwerte: Perkin-Elmer-Polarimeter 241. — Alle Versuche mit metallorganischen Verbindungen und mit Hydriden wurden in trockenen Lösungsmitteln und unter Stickstoff durchgeführt. Für andere Ansätze wurden Ether, Essigester und Dichlormethan durch Filtration über basisches Aluminiumoxid (Akt.-Stufe I) gereinigt. — CD-Spektren: Dichrograph Mark III von ISA-Jobin-Yvon, angeschlossen an einen Rechner zur Datenaufnahme und Kurvenglättung.

1) 4,5,6,7,8,9-Hexahydrocycloocta[*c*]furan<sup>4,5b)</sup>: 13.2 g (0.32 mol) Natriumhydrid in Form einer 60proz. Mineralöldispersion<sup>19)</sup> werden in einem 1-l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer zweimal mit je 25 ml trockenem Pentan gewaschen. Nach Entfernung der Pentanreste im kräftigen Stickstoffstrom werden 100 ml trockenes Dimethylsulfoxid zugefügt, und der Ansatz wird 40 min bei 40°C gerührt. Danach verdünnt man mit 100 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) und kühlt auf –3 bis –1°C ab. Während der folgenden Schritte soll die Temperatur in diesem Intervall gehalten werden. Man läßt 51 g (0.25 mol) Trimethylsulfoniumiodid<sup>19)</sup> in 150 ml trockenem Dimethylsulfoxid zutropfen, fügt nach einer Stunde 45.2 g (0.2 mol) 2-[(*n*-Butylthio)methylen-1-cyclooctanon<sup>5b)</sup> hinzu und entfernt dann die Kühlung. Nach 30 min erwärmt man im Wasserbad auf 25°C und läßt 3–4 h bei dieser Temperatur rühren. Danach wird das Reaktionsgemisch vorsichtig auf 500 g Eis gegossen und fünfmal mit je 150 ml Petrolether (Sdp. 30–60°C) extrahiert. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. nimmt man das zurückbleibende Öl in 400 ml THF auf, versetzt mit 100 ml 2 N Salzsäure und läßt 4 h bei Raumtemp. kräftig rühren. Anschließend wird die wäßrige Phase abgetrennt und zweimal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit festem Kaliumcarbonat behandelt und getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand unter Kühlung der Vorlage destilliert, Ausb. 18.3 g (60%) vom Sdp. 30–40°C/10<sup>–2</sup> Torr als farblose Flüssigkeit.

2) Synthese von Oxanorbornenen. — a) (1*R*\*,2*S*\*,4*S*\*)-(±)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-1,4-epoxybenzocycloocten-2-carbonsäure [(±)-**1a**] und (1*R*\*,2*R*\*,4*S*\*)-(±)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-1,4-epoxybenzocycloocten-2-carbonsäure [(±)-**2a**]: 10 g (0.067 mol) des unter 1) beschriebenen Furans werden mit 4.6 ml (4.8 g, 68 mmol) Acrylsäure und ca. 100 mg Hydrochinon versetzt und in einem verschlossenen Kolben unter Lichtabschluß vier Tage stehengelassen. Das Reaktionsgemisch kristallisiert völlig durch. Man löst in Ether, versetzt mit Pentan und läßt bei 4°C kristallisieren. Die Mutterlauge wird eingengt und erneut zur Kristallisation gebracht. Dieser Vorgang wird insgesamt dreimal durchgeführt. Ausb. 11.2 g (75%) *endo*-Addukt (±)-**1a** als farblose tafelförmige Kristalle vom Schmp. 97°C. — Die Isolierung des *exo*-Adduktes (±)-**2a** kann durch fraktionierende Kristallisation aus der etherischen Mutterlauge erfolgen. Zunächst fällt weiteres (±)-**1a** an. Erfolgt das Kristallwachstum hinreichend langsam (Zeitraum ca. drei Wochen), so scheidet sich nach dem *endo*- das *exo*-

Produkt ( $\pm$ )-**2a** ab, welches an der Kristallform (große farblose, meist senkrecht stehende Säulen) erkannt werden kann. Durch mechanisches Aussortieren und anschließendes Umkristallisieren erhält man ca. 1 g (7%) ( $\pm$ )-**2a** vom Schmp. 80–81°C.

( $\pm$ )-**1a**: IR (KBr):  $\nu = 3200\text{--}2800$  (breit, OH, darin C–H), 1728 (COOH),  $1655\text{ cm}^{-1}$  (C=C). – UV (Acetonitril):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg $\epsilon$ ) = 208 nm (3.59). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.35\text{--}1.87$  (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), darin bei 1.63 (dd,  $J = 12\text{ Hz}$ ,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, *endo*-3-H), 1.98 (ddd,  $J = 12\text{ Hz}$ ,  $J = 9\text{ Hz}$ ,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, *exo*-3-H), 2.12–2.55 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.16 (m<sub>c</sub>, „quint“,  $J = 9\text{ Hz}$ ,  $J = 5\text{ Hz}$ ,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 4.69 (d,  $J = 5\text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 4.89 (d,  $J = 5\text{ Hz}$ , 1H, 1-H), 10.4 (breites s, austauschbar, 1H, COOH). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.68$  (t,  $\text{CH}_2$ ), 25.11 (t,  $\text{CH}_2$ ), 25.45 (t,  $\text{CH}_2$ ), 25.47 (t,  $\text{CH}_2$ ), 25.94 (t,  $\text{CH}_2$ ), 26.08 (t,  $\text{CH}_2$ ), 28.39 (t, C-3), 44.36 (d, C-2), 83.98 (d, OCH), 84.60 (d, OCH), 137.1 (s, C=C), 143.3 (s, C=C), 177.4 (s, COOH). – MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 222 (9) [ $\text{M}^+$ ], 150 (100) [ $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}^+$ ].

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$  (222.3) Ber. C 70.25 H 8.15 Gef. C 70.26 H 8.16

( $\pm$ )-**2a**: IR (KBr):  $\nu = 3500\text{--}2400$  (breit, OH, darin C–H), 1735  $\text{cm}^{-1}$  (COOH). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.15\text{--}1.90$  (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), darin bei 1.61 (dd,  $J = 12\text{ Hz}$ ,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H, *endo*-3-H), 2.00–2.70 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), darin bei 2.16 (m<sub>c</sub>, „dt“,  $J = 12\text{ Hz}$ ,  $J = 5\text{ Hz}$ ,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, *exo*-3-H) und 2.50 (dd,  $J = 9\text{ Hz}$ ,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 4.73 (d,  $J = 5\text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 4.86 (s, 1H, 1-H), 10.7 (breites s, 1H, COOH). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.59$  (t,  $\text{CH}_2$ ), 24.85 (t,  $\text{CH}_2$ ), 25.80 (t,  $\text{CH}_2$ ), 25.88 (t,  $\text{CH}_2$ ), 25.93 (t,  $\text{CH}_2$ ), 26.03 (t,  $\text{CH}_2$ ), 30.80 (t, C-3), 44.01 (d, C-2), 83.21 (d, OCH), 86.23 (d, OCH), 139.4 (s, C=C), 142.3 (s, C=C), 179.6 (s, COOH). – MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 222 (8) [ $\text{M}^+$ ], 150 (100) [ $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}^+$ ].

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$  (222.3) Ber. C 70.25 H 8.16 Gef. C 70.25 H 8.06

b) ( $1R^*,2S^*,4S^*$ )-( $\pm$ )-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-1,4-epoxybenzocycloocten-2-carbonsäure-methylester [( $\pm$ )-**1b**] und ( $1R^*,2R^*,4S^*$ )-( $\pm$ )-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-1,4-epoxybenzocycloocten-2-carbonsäure-methylester [( $\pm$ )-**2b**]: 7.0 g (46 mmol) des unter 1) beschriebenen Furans werden mit 16.6 ml (15.8 g, 184 mmol) Acrylsäure-methylester, 1 g Kupfer(II)-acetat (Hydrat) sowie 100 mg Hydrochinon versetzt und 14 d bei Raumtemp. im Dunkeln gerührt. Anschließend wird überschüssiges Acrylat im Rotationsverdampfer entfernt und das zurückbleibende Öl mit Ether durch Kieselgel filtriert. Nach Entfernen des Solvens wird in drei Portionen mit Ether/Cyclohexan (1:1) an Aluminiumoxid (Akt.-Stufe II–III, Säule 800  $\times$  30 mm) chromatographiert. Die erste Fraktion besteht aus insgesamt 1.26 g (18%) nicht umgesetztem Furan. Aus der zweiten Fraktion ( $R_f = 0.54$ ) werden insgesamt 6.21 g (53%) *endo*-Addukt ( $\pm$ )-**1b**, aus der dritten Fraktion 0.78 g (7%) *exo*-Addukt ( $\pm$ )-**2b** als schwach gelbliche Öle gewonnen. Verdopplung der Reaktionsdauer bewirkt lediglich eine Steigerung der Gesamtausbeute von 60% auf 64% bei gleichbleibendem Isomerenverhältnis.

( $\pm$ )-**1b**: IR (Film):  $\nu = 1740\text{ cm}^{-1}$  (Ester-C=O). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.3\text{--}1.8$  (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), darin bei 1.66 (dd,  $J = 12\text{ Hz}$ ,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, *endo*-3-H), 1.95 (m<sub>c</sub>, 1H, *exo*-3-H), 2.0–2.5 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.11 (m<sub>c</sub>, „quint“,  $J = 5\text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.66 (d,  $J = 5\text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 4.83 (d,  $J = 5\text{ Hz}$ , 1H, 1-H). – MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 236 (8) [ $\text{M}^+$ ], 151 (12), 150 (100) [ $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}^+$ ].

( $\pm$ )-**2b**: IR (Film):  $\nu = 1731$  (Ester-C=O),  $1650\text{ cm}^{-1}$  (schwach, C=C). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.16\text{--}1.90$  (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), darin 1.60 (dd,  $J = 12\text{ Hz}$ ,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H, *endo*-3-H), 2.03–2.65 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), darin bei 2.16 (m,  $J = 12\text{ Hz}$ ,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, *exo*-3-H) und

2.48 (dd,  $J = 9\text{ Hz}$ ,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.71 (d,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 4.83 (s, 1H, 1-H).

c) ( $1R^*,2S^*,4S^*$ )-( $\pm$ )-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-1,4-epoxybenzocycloocten-2-carbonsäure-ethylester [( $\pm$ )-**1c**] und ( $1R^*,2R^*,4S^*$ )-( $\pm$ )-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-1,4-epoxybenzocycloocten-2-carbonsäure-ethylester [( $\pm$ )-**2c**]: Unter Zusatz von 200 mg Hydrochinon und 1 g Kupfer(II)-acetat (Hydrat) werden 15.0 g (0.1 mol) des unter 1) beschriebenen Furans mit 20 ml (18.4 g, 0.18 mol) Acrylsäure-ethylester 14 d beim Raumtemp. gerührt. Der Hauptteil des überschüssigen Acrylats wird anschließend i. Vak. entfernt und der Rückstand in 50 ml Ether aufgenommen. Zur Entfernung des Kupferacetats filtriert man mit Ether durch Kieselgel. Die Lösung wird eingengt und in drei Portionen an Aluminiumoxid (Akt.-Stufe II–III, Säule 700  $\times$  18 mm) mit Toluol/Dichlormethan (1:1) chromatographiert (DC-Kontrolle auf Aluminiumoxidplatten mit konz. Schwefelsäure). Der Vorlauf enthält unumgesetztes Furan. Insgesamt isoliert man 6.09 g (25%) des *endo*-Adduktes ( $\pm$ )-**1c** ( $R_f = 0.52$ ) und 1.57 g (6%) des *exo*-Isomeren ( $\pm$ )-**2c** ( $R_f = 0.32$ ) als leicht gelbliche Öle.

( $\pm$ )-**1c**: IR (Film):  $\nu = 1733\text{ cm}^{-1}$  (Ester-C=O). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.23$  (t,  $J = 6\text{ Hz}$ , 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40–1.85 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), darin bei 1.63 (dd,  $J = 12\text{ Hz}$ ,  $J = 5\text{ Hz}$ , 1H, *endo*-3-H), 1.95 (m<sub>c</sub>, 1H, *exo*-3-H), 2.07–2.50 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.10 (m<sub>c</sub>, „quint“, 1H, 2-H), 4.07 (q,  $J = 6\text{ Hz}$ , 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.64 (d,  $J = 5\text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 4.82 (d,  $J = 5\text{ Hz}$ , 1H, 1-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.28$  (q, CH<sub>3</sub>), 24.75 (t,  $\text{CH}_2$ ), 25.44 (t,  $\text{CH}_2$ ), 25.68 (t,  $\text{CH}_2$ ), 25.70 (t,  $\text{CH}_2$ ), 25.98 (t,  $\text{CH}_2$ ), 26.07 (t,  $\text{CH}_2$ ), 28.68 (t, C-3), 44.62 (d, C-2), 60.38 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 84.03 (d, OCH), 84.75 (d, OCH), 137.5 (s, C=C), 143.1 (s, C=C), 171.9 (s, COOR). – MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 250 (7) [ $\text{M}^+$ ], 150 (100) [ $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}^+$ ].

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$  (250.3) Ber. C 71.97 H 8.86 Gef. C 72.00 H 8.89

( $\pm$ )-**2c**: IR (Film):  $\nu = 1735$  (Ester-C=O),  $1655\text{ cm}^{-1}$  (C=C). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.20\text{--}1.95$  (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), darin bei 1.27 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H, CH<sub>3</sub>) und 1.60 (dd,  $J = 11\text{ Hz}$ ,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H, *endo*-3-H), 2.00–2.70 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), darin bei 2.17 (m<sub>c</sub>,  $J = 12\text{ Hz}$ ,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, *exo*-3-H) und 2.46 (dd,  $J = 9\text{ Hz}$ ,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 4.17 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.70 (d,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 4.83 (s, 1H, 1-H).

2) Herstellung und absolute Konfiguration der optisch aktiven Carbonsäuren (–)-**1a** und (+)-**1a**. – a) ( $1R,1'S,2S,4S$ )-(–)-(*1*-Phenylethylammonium)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydro-1,4-epoxybenzocycloocten-2-carboxylat und ( $1S,1'R,2R,4R$ )-(+)-(*1*-Phenylethylammonium)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydro-1,4-epoxybenzocycloocten-2-carboxylat: 12.5 g (56.7 mmol) racemisches ( $\pm$ )-**1a** werden unter leichter Erwärmung in 45 ml trockenem Ethanol gelöst und mit 5 ml Ether sowie mit 7.20 ml (6.85 g, 56.6 mmol) (*S*)-(–)-Phenylethylamin<sup>20</sup> versetzt. Nach ca. 12 h kristallisieren 7.86 g eines mit linksdrehendem Ammoniumsalz angereicherten Diastereomerenmisches ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20$ ,  $c = 0.7$  in Ethanol) als voluminöser Festkörper. Die Kristallnadeln werden abfiltriert und aus so viel Ethanol umkristallisiert, daß sich das Salz bei maximal 60°C gerade löst. Man versetzt mit wenig Ether und läßt zunächst bei Raumtemp., später im Kühlschrank kristallisieren. Insgesamt wird zwei- bis viermal umkristallisiert (Kontrolle der Drehwerte). Man erhält so 1.58 g Phenylethylammoniumsalz von (–)-**1a** (8%, bez. auf das Racemat) vom Schmp. 132°C. Durch weiteres Umkristallisieren erhöht sich der Drehwert nicht;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -105$  (jeweils  $c = 1.01$  in Ethanol). Die Mutterlaugen werden gesammelt und wie unter b) beschrieben zur Säure zurückgespalten. Dieses an (+)-**1a** angereicherte Produkt kann mit (*1R*)-(+)-Phenylethylamin<sup>20</sup> zum entsprechenden Salz umgesetzt werden, welches analog durch fraktionierende Kristalli-

sation diastereomerenrein als farblose feine Nadeln vom Schmp. 130°C erhalten werden kann;  $[\alpha]_D^{20} = +49$ ,  $[\alpha]_{378}^{20} = +52$ ,  $[\alpha]_{346}^{20} = +59$ ,  $[\alpha]_{436}^{20} = +105$  (jeweils  $c = 0.73$  in Ethanol).

(-)-**1a**-Salz: IR (KBr):  $\nu = 2560-3000$  (breit, NH darin CH),  $1640\text{ cm}^{-1}$  (C=C). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.30-1.80$  (m, 8H, CH<sub>2</sub>) und (3H, CH<sub>3</sub>), darin bei 1.57 (dd,  $J = 12\text{ Hz}$ ,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, *endo*-3-H), 1.81-2.03 (m, 1H, *exo*-3-H), 2.09-2.40 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.03 (m<sub>c</sub>, „quint“, 1H, 2-H), 4.15 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H, NCH), 4.62 (d,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 4.27 (d,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, 1-H), 5.44 (breites s, austauschbar, 3H, CNH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7.31 (verbreitertes s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). - <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.32$  (q, CH<sub>3</sub>), 25.36 (t, CH<sub>2</sub>), 26.83 (t, CH<sub>2</sub>), 26.90 (t, CH<sub>2</sub>), 26.99 (t, CH<sub>2</sub>), 27.04 (2t, CH<sub>2</sub>), 30.32 (t, C-3), 48.06 (d, C-2), 52.05 (d, CNH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 85.35 (d, C-4), 86.13 (d, C-1), 127.4 (2d, arom. C-2', C-6'), 129.6 (d, arom. C-4'), 123.0 (2d, arom. C-3', C-5') 139.5 (s, C=C), 140.7 (s, arom. C-1'), 142.7 (s, C=C), 178.8 (s, COO<sup>-</sup>).

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub> (343.5) Ber. C 73.44 H 8.51 Gef. C 73.36 H 8.54

b) (1*R*,2*S*,4*S*)-(-)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-1,4-epoxybenzocycloocten-1-carbonsäure [(-)-**1a**]: 3.3 g (9.6 mmol) des Ammoniumsalzes von (-)-**1a** werden in 50 ml einer 1 M NaHCO<sub>3</sub>-Lösung durch 30 min. Rühren gelöst. Anschließend extrahiert man zweimal mit Ether und trocknet mit Natriumsulfat. Durch Entfernen des Lösungsmittels kann ein großer Teil des eingesetzten Phenylethylamins zurückgewonnen werden. Die wäßrige Phase wird mit 2 N Schwefelsäure angesäuert und fünfmal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und dann vom Lösungsmittel befreit. Dabei kristallisieren 2.09 g (98%) (-)-**1a**. Schmp. 104°C (aus Ether/Pentan);  $[\alpha]_D^{20} = -48$ ,  $[\alpha]_{378}^{20} = -50$ ,  $[\alpha]_{346}^{20} = -57$ ,  $[\alpha]_{436}^{20} = -101$  (jeweils  $c = 0.92$  in Ethanol). - CD (Acetonitril):  $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 220 (+ 1.6)$ ;  $< 210$  (negativ). - (-)-**3a**: CD (Acetonitril):  $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 224 (+ 0.7)$ ;  $< 206$  (negativ).

c) (1*S*,2*R*,4*R*)-(+)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-1,4-epoxybenzocycloocten-2-carbonsäure [(+)-**1a**]: Analog erhält man aus 640 mg (1.87 mmol) des rechtsdrehenden Ammoniumsalzes 393 mg (95%) (+)-**1a** vom Schmp. 104°C;  $[\alpha]_D^{20} = +48$ ,  $[\alpha]_{378}^{20} = +50$ ,  $[\alpha]_{346}^{20} = +57$ ,  $[\alpha]_{436}^{20} = +101$  (jeweils  $c = 0.91$  in Ethanol). - CD (Acetonitril):  $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 220 (-1.6)$ ;  $< 210$  (positiv).

Eine alternative Methode ergibt sich durch Lösen von 1 g (2.9 mmol) des betreffenden Salzes in 30 ml 2 N Schwefelsäure. Man überschiebt zur Lösung der anfallenden Säure mit 30 ml Ether. Anschließend extrahiert man die wäßrige Phase dreimal mit Ether und behandelt die vereinigten organischen Phasen wie oben.

d) (1*R*,2*S*,4*S*)-(-)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-1,4-epoxybenzocycloocten-2-carbonsäure-methylester [(-)-**1b**]: 2.0 g (9.0 mmol) (-)-**1a** werden in 40 ml Ether suspendiert und bei Raumtemp. tropfenweise mit einer 0.3 M Diazomethanlösung versetzt. Nach Zugabe von 30 ml (9.0 mmol) behält die Lösung eine Gelbfärbung bei. Man läßt weitere 10 ml (3.0 mmol) zutropfen und zersetzt nach 30 min. Rühren das überschüssige Diazomethan durch Zugabe von 2 g Kieselgel. Nach Filtration und Einengen i. Vak. erhält man 2.1 g (99%) (-)-**1b** als farbloses Öl, dessen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum mit demjenigen von (+)-**1b** übereinstimmt;  $[\alpha]_D^{20} = -34$ ,  $[\alpha]_{378}^{20} = -36$ ,  $[\alpha]_{346}^{20} = -41$ ,  $[\alpha]_{436}^{20} = -74$  (jeweils  $c = 1.03$  in Ethanol).

e) (1*R*\*,2*R*\*,4*S*\*)-(±)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-1,4-epoxybenzocycloocten-2-yl)methanol [(±)-**4a**]: 400 mg (10.5 mmol) LiAlH<sub>4</sub> werden in trockenem THF suspendiert. Danach werden 3.00 g (13.50 mmol) (±)-**1a** in 25 ml trockenem THF zugetropft. Nach 6stdg. Erhitzen unter Rückfluß läßt man abkühlen und hydrolysiert durch Zugabe von 10 g kristallwasserhaltigem Natriumsulfat<sup>21</sup>. Man filtriert und wäscht den Rückstand mit war-

mem Ether. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Man filtriert mit Ether durch Kieselgel und erhält nach Entfernen des Lösungsmittels 2.00 g (71%) (±)-**4a** als leicht gelbliches Öl, welches ohne weitere Reinigungsvorgänge weiterverarbeitet wird. - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.73$  (dd,  $J = 12\text{ Hz}$ ,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, *endo*-3-H), 1.36-1.86 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), ca. 1.9 (m, 1H, *exo*-3-H), 1.94 (s, 1H, austauschbar, OH), 2.16-2.66 (m, 4H, CH<sub>2</sub> und 1H, 2-H), 3.24 („t“,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.60 (dd,  $J = 10\text{ Hz}$ ,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.57 (d,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 4.68 (d,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H, 1-H).

f) (1*R*,1'*S*,2*R*,4*S*)-(-)-Camphansäure-[(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydro-1,4-epoxybenzocycloocten-2-yl)methyl]ester [(-)-**4b**]: 2.00 g (9.6 mmol) racemisches Carbinol (±)-**4a** in 30 ml trockenem Pyridin werden mit 2.1 g (9.7 mmol) (1*S*)-(-)-Camphansäurechlorid<sup>22</sup> versetzt. Nach 48 h wird in 100 ml Wasser gegossen und fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird nochmals mit 1 N Salzsäure gewaschen, mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, worauf 2.90 g (78%) des Diastereomerenmisches der Camphansäureester (+)-**4b** und (-)-**4b** kristallisieren. Bei der fraktionierenden Kristallisation aus Ether fällt zunächst (-)-**4b** in Form nadel förmiger Kristalle an, die sich innerhalb einiger Tage zugunsten langsam wachsender Prismen auflösen. Diese stellen eine andere Kristallform von (-)-**4b** dar. Die Prismen werden bis zur Drehwertkonstanz aus Ether umkristallisiert (Ausb. 98 mg). Die so erhaltenen Kristalle waren für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet (siehe Abschnitt 6).

(-)-**4b**:  $[\alpha]_D^{20} = -51$ ,  $[\alpha]_{378}^{20} = -53$ ,  $[\alpha]_{346}^{20} = -61$ ,  $[\alpha]_{436}^{20} = -105$  (jeweils  $c = 0.84$  in Dichlormethan). - IR (KBr):  $\nu = 1783$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O),  $1748\text{ cm}^{-1}$  (Ester-C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.841$  (dd,  $J = 11.2\text{ Hz}$ ,  $J = 4.3\text{ Hz}$ , 1H, *endo*-3-H), 0.976 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.084 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.129 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45-1.77 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), darin bei 1.71 (m<sub>c</sub>, 1H, Camphanoyl-CH<sub>2</sub>), 1.942 (ddd, 1H, Camphanoyl-CH<sub>2</sub>), 2.049 (m<sub>c</sub>,  $J = 11.2\text{ Hz}$ ,  $J = 9.2\text{ Hz}$ ,  $J = 4.6\text{ Hz}$ , 1H, *exo*-3-H), 2.054 (m<sub>c</sub>, 1H, Camphanoyl-CH<sub>2</sub>), 2.20-2.35 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.421 (ddd, 1H, Camphanoyl-CH<sub>2</sub>), 2.612 (m<sub>c</sub>, 1H, 2-H), 3.751 (dd,  $J = 11.0\text{ Hz}$ ,  $J = 10.1\text{ Hz}$ , 1H, CH<sub>2</sub>OCO), 4.294 (dd,  $J = 11.0\text{ Hz}$ ,  $J = 6.4\text{ Hz}$ , 1H, CHOCO), 4.632 (d,  $J = 11.0\text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 4.670 (d,  $J = 4.1\text{ Hz}$ , 1H, 1-H). - MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 388 (1.5) [M<sup>+</sup>], 150 (100) [C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sup>+</sup>].

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> (388.5) Ber. C 71.10 H 8.30 Gef. C 71.05 H 8.25

Zur Gewinnung des rechtsdrehenden Diastereomeren wird die Mutterlauge der ersten Kristallisation eingengt, um weiteren Ester (-)-**4b** abzutrennen. Dieser Vorgang wird mehrfach wiederholt, bis Fraktionen mit positiven Drehwerten anfallen. Die feinen nadel förmigen Kristalle werden mehrfach aus Ether umkristallisiert. So wurden z.B. aus 830 mg einer Fraktion mit  $[\alpha]_D^{20} = +6.5$  durch fünfmaliges Umkristallisieren 43 mg (+)-**4b**  $[\alpha]_D^{20} = +23$ , Schmp. 118-119°C gewonnen, das noch ca. 20% (-)-**4b** enthielt (<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz).

g) (1*S*,2*S*,4*R*)-(+)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-1,4-epoxybenzocycloocten-2-yl)methanol [(+)-**4a**]: 140 mg (0.63 mmol) (+)-**1a** in 20 ml Ether werden zu einer Suspension von 25 mg (0.66 mmol) LiAlH<sub>4</sub> in 5 ml Ether getropft. Dann wird 2 h unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen mit ca. 5 g kristallwasserhaltigem Natriumsulfat<sup>21</sup> hydrolysiert. Der Rückstand wird filtriert und mit Ether nachgewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und zur Gewinnung von 67 mg (51%) rohem öligem (+)-**4a** eingengt;  $[\alpha]_D^{20} = +34$ ,  $[\alpha]_{378}^{20} = +35$ ,  $[\alpha]_{346}^{20} = +40$ ,  $[\alpha]_{436}^{20} = +69$  (jeweils  $c = 1.51$  in Dichlormethan).

h) (1*S*,1'*S*,2*S*,4*R*)-(+)-Camphansäure-[(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydro-1,4-epoxybenzocycloocten-2-yl)methyl]ester [(+)-**4b**]: 67 mg

(0.32 mmol) des Carbinols (+)-**4a** in 2 ml trockenem Pyridin werden mit 74 mg (0.34 mmol) (1*S*)-(-)-Camphansäurechlorid<sup>22)</sup> versetzt. Nach viertägigem Rühren bei Raumtemp. wird in 20 ml Wasser gegossen und fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit je 20 ml 2 *N* Salzsäure und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Die Chromatographie des öligen Rückstandes mit Ether an Kieselgel (Säule 400 × 15 mm) liefert nach einem Vorlauf (11 mg, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +18) aus der zweiten Fraktion (R<sub>f</sub> = 0.61) 60 mg (51%) (+)-**4b**, das in feinen Nadeln vom Schmp. 134°C kristallisiert. Die dritte Fraktion (R<sub>f</sub> = 0.33) enthält 21 mg (33%) (+)-**4a**.

(+)-**4b**: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +34, [α]<sub>578</sub><sup>20</sup> = +35, [α]<sub>546</sub><sup>20</sup> = +40, [α]<sub>436</sub><sup>20</sup> = +69 (jeweils *c* = 1.51 Dichlormethan). – IR (KBr): ν = 1786 (γ-Lacton-C=O), 1740 cm<sup>-1</sup> (Ester-C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.83 (dd, *J* = 11.2 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, *endo*-3-H), 1.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45–1.80 (m, 9H, CH<sub>2</sub>), 1.88–2.10 (m, 2H, Camphanoyl-CH<sub>2</sub> und 1H, *exo*-3-H), 2.17–2.50 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), darin bei 2.42 (m, 1H, Camphanoyl-CH<sub>2</sub>), 2.63 (m, 1H, 2-H), 3.74 (dd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OCO), 4.31 (dd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OCO), 4.64 (d, *J* = 4 Hz, 1H, 4-H), 4.68 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, 1-H). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 388 (1.7) [M<sup>+</sup>], 191 (2) [C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sup>+</sup>], 150 (100) [C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sup>+</sup>].

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> (388.5) Ber. C 71.10 H 8.30 Gef. C 70.98 H 8.30

4) *Synthese 2,5-überbrückter Tetrahydrofurane aus Oxanorbornen.* – a) *Allgemeine Vorschrift zur Ozonolyse:* 10 mmol des jeweiligen Oxanorbornens werden in 100 ml trockenem Methanol gelöst und bei –70 bis –60°C 10 min ozonolysiert. Es können auch bis zu 10 g Substanz je Ansatz bei entsprechend verlängerten Ozonolysezeiten umgesetzt werden. Gegen Ende der Reaktion tritt häufig eine Blaufärbung der Lösung – vermutlich durch unverbrauchtes Ozon – auf. Durch 10min. Einleiten von trockenem Stickstoff vertreibt man überschüssiges Ozon. Man entfernt die Kühlung und gibt eine Lösung von 530 mg (7.0 mmol) Thioharnstoff in trockenem Methanol hinzu. Man rührt noch 1.5 h ohne Kühlung und filtriert dann das möglicherweise ausgefallene Thioharnstoff-S,S-dioxid ab. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Dabei bleibt restliches Thioharnstoff-S,S-dioxid zurück. Man filtriert und wäscht das Filtrat mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit Wasser. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels kristallisiert das jeweilige farblose Diketon.

b) (1*R*\*,2*S*\*,11*R*\*)-(±)-3,10-Dioxo-2,11-epoxycyclododecan-1-carbonsäure-methylester [(±)-**5**]: 5.00 g (21.1 mmol) des *endo*-Esters (±)-**1b** werden in 250 ml trockenem Methanol gemäß a) 20 min ozonolysiert und aufgearbeitet. Dazu wird zu der kalten, von überschüssigem Ozon befreiten Lösung eine Lösung von 820 mg (10.8 mmol) Thioharnstoff gegeben. Nach Erreichen von Raumtemp. filtriert man zunächst den Hauptteil und nach Entfernen des Solvens und Aufnehmen in Dichlormethan den Rest des Thioharnstoff-S,S-dioxids ab. Die Lösung wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und mit Essigester durch Kieselgel filtriert. Nach Einengen kristallisieren 4.5 g (90%) (±)-**5** mit Schmp. 103–104°C (aus Ether). – IR (KBr): ν = 1736 (Ester-C=O), 1712 (C=O), 1700 cm<sup>-1</sup> (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.95–1.95 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 2.03–2.53 (m, 4H, CH<sub>2</sub> und 2H an C-12), 2.73–3.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.21–3.34 (m, 1H, 1-H), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.40 („t“, *J* = 9 Hz, 1H, 11-H), 4.70 (d, *J* = 8 Hz, 1H, 2-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.45 (t, CH<sub>2</sub>), 24.88 (t, CH<sub>2</sub>), 26.19 (t, CH<sub>2</sub>), 26.83 (t, CH<sub>2</sub>), 29.17 (t, C-12), 37.01 (t, CH<sub>2</sub>), 37.78 (t, CH<sub>2</sub>), 45.43 (d, C-1), 51.94 (q, OCH<sub>3</sub>),

83.61 (d, C-11), 85.37 (d, C-2), 170.7 (s, COOR), 207.7 (s, C=O), 211.3 (s, C=O). = MS (70 eV): *m/z* (%) = 268 (4) [M<sup>+</sup>], 55 (100).

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (268.3) Ber. C 62.67 H 7.51 Gef. C 62.73 H 7.50

c) (1*R*\*,2*S*\*,11*R*\*)-(±)-3,10-Dioxo-2,11-epoxycyclododecan-1-carbonsäure-ethylester [(±)-**5**, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> statt CH<sub>3</sub>]: 4.5 g (18 mmol) (±)-**1c** werden gemäß a) 20 min. bei –70°C ozonolysiert und mit 758 mg (10 mmol) Thioharnstoff aufgearbeitet. Nach dem Abfiltrieren des Thioharnstoff-S,S-dioxids wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und erneut filtriert. Man engt die Lösung ein und filtriert mit Essigester durch Kieselgel; Ausb. 4.0 g (80%) (±)-**5** (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> statt CH<sub>3</sub>) vom Schmp. 170°C (aus Methanol). – IR (KBr): ν = 1736 (Ester-C=O), 1729, 1712 cm<sup>-1</sup> (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.10–1.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), darin bei 1.23 (t, *J* = 7 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32–1.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.50–1.90 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.16–2.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.39 (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 11.3 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H, „endo“-12-H), 2.43 (ddd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, „exo“-12-H), 2.87–3.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.37 (ddd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 8.2 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, 1-H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.43 (dd, *J* = 9.7 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, 11-H), 4.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 2-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.04 (q, CH<sub>3</sub>), 23.48 (t, CH<sub>2</sub>), 24.84 (t, CH<sub>2</sub>), 26.15 (t, CH<sub>2</sub>), 26.73 (t, CH<sub>2</sub>), 29.29 (t, C-12), 36.92 (t, CH<sub>2</sub>), 37.94 (t, CH<sub>2</sub>), 45.73 (d, C-1), 60.91 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 83.68 (d, OCH), 85.44 (d, OCH), 170.2 (s, COOR), 207.5 (s, C=O), 211.3 (s, C=O). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 282 (2) [M<sup>+</sup>], 209 (100) [M<sup>+</sup> – COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>].

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (282.3) Ber. C 63.81 H 7.85 Gef. C 64.38 H 7.84

d) (1*S*,2*R*,11*S*)-(-)-3,10-Dioxo-2,11-epoxycyclododecan-1-carbonsäure-methylester [(-)-**5**]: 2.15 g (9.0 mmol) (-)-**1b** in 80 ml trockenem Methanol werden bei –70°C bis zur beginnenden Blaufärbung der Lösung ozonolysiert (5 min.). Man läßt ohne Ozonzuführung weitere 5 min rühren und entfernt dann durch 10min. Einleiten von Stickstoff überschüssiges Ozon. Die Kühlung wird entfernt, und 376 mg (4.95 mmol) Thioharnstoff werden in 50 ml Methanol hinzugegeben. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und nimmt den festen Rückstand in 40 ml Dichlormethan auf. Schwerlösliches Thioharnstoff-S,S-dioxid wird filtriert und das Filtrat mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird die Lösung eingeengt und mit Essigester durch Kieselgel filtriert. Ausb. 2.91 g (80%) (-)-**5** als farblose nadelförmige Kristalle vom Schmp. 118°C (aus Essigester). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –35, [α]<sub>578</sub><sup>20</sup> = –36, [α]<sub>546</sub><sup>20</sup> = –39, [α]<sub>436</sub><sup>20</sup> = –45 (jeweils *c* = 0.60 in Dichlormethan). – Siehe auch Tab. 1.

5) *Synthese von γ-Lactonen und γ-Bislactonen.* – a) (2*R*\*,3*S*\*)-(±)-8-[3-Methoxycarbonyl]-5-oxotetrahydrofuran-2-yl]-8-oxooctansäure-methylester [(±)-**6**]: In einem 500-ml-Dreihalskolben mit KPG-Rührer werden 535 mg (2.0 mmol) (±)-**5** in 40 ml Benzol und

Tab. 1. <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Bestimmung der Enantiomerenreinheit von (-)-**5** (CDCl<sub>3</sub>)

Signal	24.3 mg (±)- <b>5</b> + 35.0 mg Eu(tfc) <sub>3</sub> <sup>19)</sup>	17.8 mg (-)- <b>5</b> + 26.7 mg Eu(tfc) <sub>3</sub>
OCH <sub>3</sub>	δ = 4.05 (s, 3H)	δ = 4.00 (s, 3H)
1-H	4.65 (dd, <i>J</i> = 9 Hz, <i>J</i> = 8 Hz, 1H)	4.62 (dd, <i>J</i> = 9 Hz, <i>J</i> = 8 Hz, 1H)
2-H	4.99 (d, <i>J</i> = 8 Hz) <sup>a)</sup> und 5.03 (d, <i>J</i> = 8 Hz) <sup>a)</sup>	4.95 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H)

<sup>a)</sup> Intensität je 0.5 H.



20 ml Dioxan gelöst. Unter kräftigem Rühren gibt man 80 ml Wasser, 7,5 g (37,9 mmol) Natriummetaperiodat und 1,0 g Kaliumcarbonat hinzu. Das Reaktionsgemisch wird mit einer Lösung von 200 mg (1,3 mmol) Kaliumpermanganat in 60 ml Wasser versetzt und 3,5–4 h bei Raumtemp. weiterhin kräftig gerührt. Zur Aufarbeitung können mehrere Parallelansätze vereinigt werden. Man dekantiert von ungelösten Salzen ab, trennt die organische Phase ab und trocknet mit Natriumsulfat. Nach Entfernung des Lösungsmittels werden daraus ca. 50% ( $\pm$ )-5 zurückgewonnen. Die wäßrige Phase wird mit 5 N Schwefelsäure angesäuert und fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die mit Natriumsulfat getrocknete organische Phase wird i. Vak. eingedampft. Es verbleibt ein öliger Rückstand, bestehend aus der 6 zugrundeliegenden Carbonsäure und etwas Korksäure, welcher im Kühlschrank erstarrt. Er wird in Ether suspendiert und bis zur Auflösung mit etherischem Diazomethan versetzt. Man gibt danach so viel Diazomethanlösung hinzu, bis eine bleibende Gelbfärbung auftritt und läßt anschließend 30 min. rühren. Überschüssiges Diazomethan zersetzt man durch Zugabe von Kieselgel. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und läßt den öligen Rückstand nach Zugabe von etwas Ether bei 4°C kristallisieren. Auf diese Weise wurde die Gesamtmenge der rohen Säuren aus 48 Einzelansätzen, ausgehend von insgesamt 25 g Diketon ( $\pm$ )-5, verestert. Der Rückstand wurde in 50 ml Ether gelöst. Nach ca. 10 min fielen die rohen Säuren teilweise aus. Man tropfte bei Raumtemp. unter Rühren 400 ml (80 mmol) einer 0,2 M etherischen Diazomethanlösung hinzu. Nach 30 min löste sich die Suspension auf und nach Zugabe von weiteren 250 ml Diazomethanlösung trat eine bestehende Gelbfärbung auf. Nach 30 min wurde überschüssiges Diazomethan durch Kieselgel zersetzt und weiter wie oben verfahren. Ausb. 5,6 g (22%) ( $\pm$ )-6 als farblose nadelförmige Kristalle vom Schmp. 53–56°C (aus Ether). — IR (KBr):  $\nu = 1779$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O), 1740 (Ester-C=O), 1725  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.15\text{--}1.82$  (m, 8 H,  $\text{CH}_2$ ), 2,30 („t“,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COOR}$ ), 2,66 („t“,  $J = 7$  Hz, 2H, 7-H), 2,83 (m, 2H, Lacton- $\alpha$ - $\text{CH}_2$ ), 3,66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), ca. 3,7 (m,  $J = 8$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1H, Lacton- $\beta$ -H), 4,89 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, Lacton- $\gamma$ -H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.38$  (t,  $\text{CH}_2$ ), 24,71 (t,  $\text{CH}_2$ ), 28,55 (t,  $\text{CH}_2$ ), 28,82 (t,  $\text{CH}_2$ ), 31,89 (t, Lacton- $\alpha$ - $\text{CH}_2$ ), 33,93 (t,  $\text{CH}_2$ ), 40,38 (t,  $\text{CH}_2$ ), 43,38 (d, Lacton- $\beta$ -CH), 51,37 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 52,59 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 81,53 (d, Lacton- $\gamma$ -CH), 170,7 (s, COOR an Lacton- $\beta$ -C), 173,6 (s, COOR), 174,0 (s, Lacton-C=O), 206,9 (s, C=O). — MS (CI):  $m/z$  (%) = 315 (61) [ $\text{M}^+ + 1$ ], 283 (100) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ].

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_7$  (314,3) Ber. C 57,32 H 7,05 Gef. C 57,50 H 7,26

b) ( $2R^*,3R^*$ )-( $\pm$ )-8-[3-(Methoxycarbonyl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl]-8-oxooctansäure-methylester [( $\pm$ )-7]: 560 mg (1,78 mmol) des *cis*-Lactons ( $\pm$ )-6 in 40 ml Dichlormethan werden mit 155 mg (1,80 mmol) Morpholin 70 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird zweimal mit 2 N HCl, je einmal mit ges. Kaliumcarbonatlösung und mit Wasser ausgeschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man 550 mg eines leicht braunen Öls, das laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Verhältnis von 6:7 von ca. 1:5 aufweist und das an Kieselgel (Säule 108  $\times$  15 mm) mit Ether chromatographiert wird. Die erste Fraktion ( $R_f = 0,50$ ) enthält 192 mg (34%) des *trans*-Lactons 7, das in nadelförmigen Kristallen vom Schmp. 50°C aus Ether kristallisiert. Aus der zweiten Fraktion ( $R_f = 0,43$ ) werden 45 mg (8%) des eingesetzten *cis*-Lactons 6 im Gemisch mit ca. 10% 7 zurückgewonnen. — Siehe auch Tab. 2.

7: IR (KBr):  $\nu = 1785$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O), 1736 (Ester-C=O), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.30\text{--}1.34$  (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1,75–1,70 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2,04 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COOR}$ ), 2,66 („t“,  $J = 7,7$  Hz, 2H, 7-H), 2,79 (dd,

$J = 18,1$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1H, Lacton- $\alpha$ -H, „*trans*“ zu COOR), 2,90 (dd,  $J = 18,1$  Hz,  $J = 6,8$  Hz, 1H, „*cis*“- $\alpha$ -H), 3,53 (ddd,  $J = 10,0$  Hz,  $J = 6,8$  Hz,  $J = 5,5$  Hz, 1H, Lacton- $\beta$ -H), 3,67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5,05 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H, Lacton- $\gamma$ -H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22,61$  (t,  $\text{CH}_2$ ), 24,65 (t,  $\text{CH}_2$ ), 28,50 (t,  $\text{CH}_2$ ), 28,65 (t,  $\text{CH}_2$ ), 30,67 (t, Lacton- $\alpha$ - $\text{CH}_2$ ), 33,81 (t,  $\text{CH}_2$ ), 39,17 (t,  $\text{CH}_2$ ), 41,33 (d, Lacton- $\beta$ -CH), 51,28 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 52,91 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 82,43 (d, Lacton- $\gamma$ -CH), 171,0 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 173,1 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 173,8 (s, Lacton-C=O), 205,0 (s, C=O). — MS (CI):  $m/z$  (%) = 315 (82) [ $\text{M}^+ + 1$ ], 283 (100) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ].

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_7$  (314,3) Ber. C 57,32 H 7,05 Gef. C 57,27 H 7,01

Tab. 2. Verfolgung der Gleichgewichtseinstellung  $6 \rightleftharpoons 7$  in siedendem Dichlormethan

Mol-% Morpholin	Reaktionsdauer	Verhältnis (6:7) <sup>a)</sup>
10	24 h	2:1
50	24 h	1:2
100	70 h	1:5

a) Bestimmt durch die Intensität der  $^1\text{H-NMR}$ -Signale bei  $\delta = 5,02$  (7) und 4,90 (6).

c) ( $2R,3S$ )-(-)-8-[3-Methoxycarbonyl]-5-oxotetrahydrofuran-2-yl]-8-oxooctansäure-methylester [( $-$ )-6]: 290 mg (1,1 mmol) ( $-$ )-5 in 40 ml Benzol und 20 ml Dioxan werden unter starkem Rühren mit 7,5 g Natriummetaperiodat, 1 g Kaliumcarbonat und 80 ml Wasser versetzt. Man gibt 200 mg (1,3 mmol) Kaliumpermanganat in 60 ml Wasser hinzu und rührt 4 h bei Raumtemp. Danach wird von anorganischen Salzen dekantiert, die abgetrennte organische Phase getrocknet und zur Rückgewinnung von unumgesetztem ( $-$ )-5 eingedampft. Die wäßrige Phase wird mit 5 N Schwefelsäure angesäuert und fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknet die Lösung mit Natriumsulfat und entfernt das Solvens i. Vak. Zur Veresterung werden der Rückstand und die vereinigten Rückstände aus mehreren Ansätzen in Ether gelöst und mit einem Überschub an Diazomethanlösung versetzt. Unumgesetztes Diazomethan wird wie bei a) zersetzt und ( $-$ )-6 nach Entfernung des Lösungsmittels aus Ether kristallisiert. — So wurde die rohe Carbonsäure aus 9 Parallelansätzen mit insgesamt 2,61 g (9,7 mmol) ( $-$ )-5 in 20 ml Ether gelöst und portionsweise mit 50 ml (15 mmol) einer 0,3 M Diazomethanlösung versetzt. Nach 2 h wurde mit 5 g Kieselgel aufgearbeitet, eingeeengt und zur Kristallisation mehrere Tage bei  $-18^\circ\text{C}$  gelagert. Ausb. 640 mg (22%) ( $-$ )-6 als farblose Kristalle vom Schmp. 45°C (aus Ether).  $[\alpha]_D^{20} = -25$ ,  $[\alpha]_{578}^{20} = -24$ ,  $[\alpha]_{546}^{20} = -28$ ,  $[\alpha]_{366}^{20} = -61$ . Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stimmt mit demjenigen von ( $\pm$ )-5 überein. — Siehe auch Tab. 3.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_7$  (314,3) Ber. C 57,32 H 7,05 Gef. C 57,42 H 7,22

d) ( $3aR^*,6S^*,6aS^*$ )-( $\pm$ )-7-(2,4-Dioxohexahydrofuro[2,3-*c*]furan-6-yl)heptansäure-methylester [( $\pm$ )-8] und ( $3aR^*,6R^*,6aS^*$ )-( $\pm$ )-7-(2,4-Dioxohexahydrofuro[2,3-*c*]furan-6-yl)heptansäure-methylester [( $\pm$ )-9]: 5,80 g (22,8 mmol) Lithium-*tert*-butoxyaluminiumhydrid<sup>19)</sup> (LTBA) werden zunächst in 22,8 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Zu 301 mg (0,96 mmol) ( $\pm$ )-6 in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man mittels Injektionspritze bei Raumtemp. unter Stickstoff 1,6 ml (1,6 mmol) der oben beschriebenen LTBA-Lösung. Man läßt 2 h bei Raumtemp. rühren und erhitzt dann 15 min unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 12 ml 1 N Essigsäure und extrahiert viermal mit Di-



Tab. 3. <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Bestimmung der Enantiomerenreinheit von (–)-6 (CDCl<sub>3</sub>)

Signal	18.3 mg (±)-6 + 21.8 mg Eu(hfc) <sup>19)</sup>	15.3 mg (–)-6 + 18.2 mg Eu(hfc) <sub>3</sub>
OCH <sub>3</sub>	δ = 3.96 (s, 3H)	δ = 3.94 (s, 3H)
OCH <sub>3</sub>	5.15 (s, 3H)	5.00 (s, 3H)
γ-H	5.41 (d, J = 7 Hz) <sup>a)</sup> und 5.43 (d, J = 7 Hz) <sup>a)</sup>	5.39 (d, J = 7 Hz, 1H)

<sup>a)</sup> Intensität je 0.5 H.

chlormethan. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das zurückbleibende farblose Öl in wenig Ether aufgenommen. Nach mehreren Stunden bei 4°C fallen ca. 67 mg (24%) des <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch reinen Bislactons (±)-9 aus (Schmp. 98°C). Die Mutterlauge wird einer Chromatographie mit Ether/Methanol (10:1, Säule 600 × 15 mm) an Kieselgel unterzogen. Nach einem Vorlauf von ca. 25 mg isoliert man aus der ersten Fraktion (R<sub>f</sub> = 0.50) weitere 72 mg (26%) (±)-9 als farbloses Öl, welches aus Ether kristallisiert [Gesamtausbeute an (±)-9 50%]. Der Nachlauf (R<sub>f</sub> = 0.40) enthält 86 mg (32%) des Bislactons (±)-8 als Öl, welches aus Ether kristallisiert (Schmp. 54°C).

(±)-8: IR (KBr): ν = 1775 (γ-Lacton-C=O), 1735 cm<sup>-1</sup> (Ester-C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.20–2.05 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 2.10–2.50 (t, 2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2.90 (m, „d“, AB-Teil von „ABX“-System, 2H, Lacton-α-CH<sub>2</sub>), 3.47 („q“, J = 6 Hz, 1H, 3a-H), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.56 (m, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, Lacton-6-H), 5.07 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H, 6a-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.73 (t, CH<sub>2</sub>), 25.19 (t, CH<sub>2</sub>), 28.71 (t, CH<sub>2</sub>), 28.80 (t, CH<sub>2</sub>), 28.88 (t, CH<sub>2</sub>), 31.16 (t, Lacton-α-CH<sub>2</sub>), 33.94 (t, CH<sub>2</sub>), 41.82 (d, C-3a), 51.39 (q, OCH<sub>3</sub>), 79.89\*<sup>23)</sup> (d, Lacton-C-6), 82.24\* (d, C-6a), 173.3 (s, Lacton-C=O), 174.0 (s, COOCH<sub>3</sub>), 175.1 (s, Lacton-C=O). – MS (CI): m/z (%) = 285 (73) [M<sup>+</sup> + 1], 253 (100) [M<sup>+</sup> – OCH<sub>3</sub>].

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> (284.3) Ber. C 59.14 H 7.09 Gef. C 59.29 H 6.87

(±)-9: IR (KBr): ν = 1775 (γ-Lacton-C=O), 1730 cm<sup>-1</sup> (Ester-C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.23–1.73 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COOR), 2.87–3.01 (AB-Teil eines „ABX“-Systems, J = 4.9 Hz, J = 7.8 Hz, 2H, Lacton-α-CH<sub>2</sub>), 3.45 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 4.9 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, 3a-H), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.69 („t“, J = 7 Hz, verbreitert durch J<sub>6,6a</sub> = 0.5 Hz, 1H, Lacton-6-H), 4.87 (dd, J = 6.6 Hz, J = 0.5 Hz, 1H, 6a-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.45 (t, CH<sub>2</sub>), 24.67 (t, CH<sub>2</sub>), 28.66 (t, CH<sub>2</sub>), 28.75 (t, CH<sub>2</sub>), 30.87 (t, Lacton-α-CH<sub>2</sub>), 32.76 (t, CH<sub>2</sub>), 33.89 (t, CH<sub>2</sub>), 39.75 (d, C-3a), 51.40 (q, OCH<sub>3</sub>), 81.93\* (d, C-6a), 84.03\* (d, C-6), 173.1 (s, Lacton-C=O), 173.9 (s, COOCH<sub>3</sub>), 175.1 (s, Lacton-C=O). – MS (CI): m/z (%) = 285 (96) [M<sup>+</sup> + 1], 253 (100) [M<sup>+</sup> – OCH<sub>3</sub>].

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> (284.3) Ber. C 59.14 H 7.09 Gef. C 59.47 H 7.26

e) (3aS,6R,6aR)-(–)-7-(2,4-Dioxohexahydrofuro[2,3-c]furan-6-yl)heptansäure-methylester [(–)-8] und (3aS,6S,6aR)-(–)-7-(2,4-Dioxohexahydrofuro[2,3-c]furan-6-yl)heptansäure-methylester [(–)-9]: 128 mg (0.41 mmol) (–)-6 in 20 ml Tetrahydrofuran werden mit 0.8 ml (0.8 mmol) der unter d) beschriebenen LTBA-Lösung umgesetzt. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. und 15 min. Kochen arbeitet man mit 6 ml 1 N Essigsäure auf. Man erhält das Isomerenmisch der Bislactone (–)-8 und (–)-9 als farbloses Öl (111

mg), welches wie bei d) chromatographiert wird. Ausb. 40.8 mg (34%) (–)-9 vom Schmp. 94°C und 45.5 mg (38%) (–)-8 vom Schmp. 63°C.

(–)-8: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –23, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –25, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –28, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –48 (jeweils c = 0.69 in Dichlormethan). Die <sup>1</sup>H-NMR- und IR-Spektren stimmen mit denen der racemischen Verbindungen überein.

(–)-9: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –41, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –43, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –48, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –78 (jeweils c = 0.76 in Dichlormethan).

f) 7-(2,4-Dihydroxyhexahydrofuro[2,3-c]furan-6-yl)heptansäure-methylester (10): 10.5 g (50 mmol) 2,6-Di-tert-butylphenol<sup>22)</sup> in 40 ml THF werden bei ca. 3°C mit 26 ml (26 mmol) einer 1 M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Toluol<sup>19)</sup> versetzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Dieses Reagens wird zu 820 mg (2.6 mmol) (±)-6 in 20 ml THF getropft, wobei die Temp. zwischen –70 und –78°C liegen soll. Man läßt die Lösung ca. 12 h in der Kälte stehen. Anschließend läßt man sehr vorsichtig 25 ml 2 N Salzsäure hinzutropfen, wobei die Temperatur nicht über –65°C steigen soll. Man läßt auftauen, trennt die organische Phase ab, sättigt die wäßrige mit Ammoniumchlorid und extrahiert zweimal mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gewaschen. Dann wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Zunächst trennt man 2,6-Di-tert-butylphenol (R<sub>f</sub> = 0.75) mit ca. 200 ml Ether an Kieselgel säulenchromatographisch ab (Säule 250 × 30 mm). Die Reaktionsprodukte werden anschließend mit Essigester eluiert (DC-Kontrolle) und dann nochmals mit Ether/Methanol (20:1) an Kieselgel (Säule 600 × 20 mm) chromatographiert. Nach einem Vorlauf von 2,6-Di-tert-butylphenol isoliert man aus der zweiten Fraktion (R<sub>f</sub> = 0.58) 324 mg (43%) 10 als farbloses Öl. Schmp. 75°C (aus Ether/Petrolether). – IR (KBr): ν = 3400 (breit, OH), 1725 (Ester-C=O), 1710 cm<sup>-1</sup> – <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.28–1.50 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.56–1.75 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.805 (m, J = 12.9 Hz, J = 7.1 Hz, J = 5 Hz, 1H, 3-H, cis zu 3a-H), 2.22 (ddd, J = 13.1 Hz, J = 9.7 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, 3-H, trans zu 3a-H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COOR), 2.77 (dd, J = 2.3 Hz, J = 0.5 Hz, 1H, OH an C-4), 2.83 (m, J = 2.9 Hz, 1H, OH an C-2), 3.05 (m, J = 9.7 Hz, J = 7.0 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, 3a-H), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.175 (m, J = 7.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H, 6-H), 4.75 (dd, J = 6.8 Hz, J = 3.8 Hz, 1H, 6a-H), 5.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 4-H), 5.59 (breites m, J = 3 Hz, 1H, 2-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.82 (t, CH<sub>2</sub>), 26.03 (t, CH<sub>2</sub>), 28.42 (t, CH<sub>2</sub>), 28.95 (t, CH<sub>2</sub>), 29.24 (t, CH<sub>2</sub>), 34.06 (t, CH<sub>2</sub>), 27.89 (t, C-3), 49.72 (d, C-3a), 51.46 (q, OCH<sub>3</sub>), 80.17 (d, C-6), 82.70 (d, C-6a), 99.95 (d, C-4), 102.6 (d, C-2), 174.4 (s, COOR). – MS (CI): m/z (%) = 271 (46) [M<sup>+</sup> + 1 – H<sub>2</sub>O], 253 (100) [M<sup>+</sup> + 1 – H<sub>2</sub>O].

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> (288.3) Ber. C 58.32 H 8.38 Gef. C 58.36 H 8.32

In einer Variante rührt man nach beendeter Zugabe der Reagenslösung nur 2.5 h bei –70°C. Dann läßt man sehr vorsichtig 25 ml 2 N Salzsäure hinzutropfen und arbeitet wie oben auf. Zunächst wird analog 2,6-Di-tert-butylphenol abgetrennt und das

Tab. 4. Kristallstrukturdaten von (–)-4b

Formel C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>. – Molmasse 388.5 – Kristallgröße [mm] 0.25 × 0.6 × 0.2. – Gitterkonstanten (Standardabweichungen) a = 1021.6(2), b = 1338.5(4), c = 796.1(1) pm; β = 105.17(2)°. – d(ber) = 1.228 g·cm<sup>-3</sup>, Kristallklasse monoklin, Raumgruppe P2<sub>1</sub>, Z = 2. – Anzahl gemessener Intensitäten 2106 zwischen Θ = 1.75° und 27.5°. – Anzahl beobachteter Reflexe mit F > 3σ(F): 1988; R (aniso) = 0.048.

Produktgemisch erneut mit Ether/Methanol (20:1) an Kieselgel chromatographiert (Säule 300 × 20 mm). Man isoliert 42 mg ( $\pm$ )-**6** ( $R_f = 0.84$ ), 84 mg einer nicht näher untersuchten Mischfraktion

Tab. 5. Ortsparameter ( $\times 10^4$ ) und isotrope Temperaturkoeffizienten ( $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ ) von **4b** (Standardabweichungen). Die isotropen Temperaturkoeffizienten  $U$  wurden aus den anisotropen Temperaturkoeffizienten berechnet ( $U$  definiert als 1/3 der Spur des orthogonalierten  $U_{ij}$ -Tensors).

	x	y	z	U
C(1)	2141(4)	4036	12219(5)	60(1)
C(2)	2231(4)	3511(3)	10805(5)	58(1)
C(3)	1501(4)	2311(3)	10594(7)	79(2)
C(4)	2399(5)	1425(3)	10809(7)	87(2)
C(5)	3455(6)	1394(4)	9891(8)	112(3)
C(6)	3272(7)	1594(4)	8055(7)	107(3)
C(7)	2664(5)	2567(4)	7244(5)	79(2)
C(8)	3272(4)	3522(3)	8156(5)	70(2)
C(9)	2909(3)	3782(3)	9814(5)	54(1)
C(10)	3193(3)	4813(3)	10655(5)	55(1)
C(11)	1839(3)	5409(3)	10260(4)	50(1)
C(12)	1064(4)	4821(3)	11377(5)	55(1)
O(13)	3378(3)	4598(2)	12460(3)	71(1)
C(14)	1063(3)	5475(3)	8375(4)	54(1)
O(15)	1870(2)	6066(2)	7487(3)	57(1)
C(16)	1235(3)	6394(3)	5893(4)	51(1)
O(17)	98(3)	6187(3)	5160(4)	81(1)
C(18)	2156(3)	7070(3)	5222(4)	46(1)
O(19)	1514(3)	7236(2)	3381(3)	59(1)
C(20)	2051(4)	8099(3)	2941(5)	62(1)
O(21)	1747(3)	8423(3)	1489(3)	89(1)
C(22)	3070(4)	8484(3)	4569(4)	54(1)
C(23)	4235(4)	7708(4)	4831(5)	67(1)
C(24)	3602(4)	6739(3)	5340(5)	61(1)
C(25)	2321(3)	8161(2)	5941(4)	45(1)
C(26)	3474(4)	9559(3)	4476(6)	75(2)
C(27)	3191(4)	8264(3)	7817(4)	61(1)
C(28)	964(4)	8684(3)	5775(5)	63(1)

Tab. 6. Bindungslängen [pm] in **4b** (Standardabweichungen)

C(1)-C(2)	150.7(5)	C(1)-C(12)	154.2(4)
C(1)-O(13)	144.0(4)	C(2)-C(3)	151.9(5)
C(2)-C(9)	133.7(6)	C(3)-C(4)	148.1(6)
C(4)-C(5)	145.3(9)	C(5)-C(6)	145.0(9)
C(6)-C(7)	151.3(7)	C(7)-C(8)	152.0(6)
C(8)-C(9)	150.2(6)	C(9)-C(10)	152.8(5)
C(10)-C(11)	155.6(5)	C(10)-O(13)	142.9(4)
C(11)-C(12)	155.1(5)	C(11)-C(14)	150.6(4)
C(14)-O(15)	145.2(5)	O(15)-C(16)	133.9(4)
C(16)-O(17)	118.8(4)	C(16)-C(18)	150.1(5)
C(18)-O(19)	145.8(4)	C(18)-C(24)	152.1(5)
C(18)-C(25)	156.1(5)	O(19)-C(20)	136.3(5)
C(20)-O(21)	119.7(5)	C(20)-C(22)	152.4(5)
C(22)-C(23)	155.3(6)	C(22)-C(25)	155.0(5)
C(22)-C(26)	150.4(6)	C(23)-C(24)	155.0(6)
C(25)-C(27)	153.1(4)	C(25)-C(28)	152.8(5)

und 164 mg einer Fraktion, die **10** und ( $\pm$ )-**8** enthält. Der Nachlauf (179 mg) besteht hauptsächlich aus dem Bislacton ( $\pm$ )-**8** ( $^1\text{H-NMR}$ , Ausb. < 24%).

6) Röntgenstrukturanalyse<sup>24)</sup> von ( $-$ )-**4b**: Vermessen wurde ein farbloser, transparenter Einkristall der in Tab. 4 angegebenen Größe, der durch langsames Kristallisieren aus Ether/Pentan bei 4° erhalten worden war. Die Zellparameter wurden auf der Basis von 15 Reflexen auf einem Syntex-P3-Vierkreisdiffraktometer bestimmt. Die Reflexintensitäten wurden nach dem  $\omega$ -Verfahren (Molybdänstrahlung, Graphitmonochromator) mit einem Scanbereich von 1°C und einer Scangeschwindigkeit zwischen 0.5 und 29.3 Grad  $\cdot$  min<sup>-1</sup> in Abhängigkeit von der Höhe der Reflexintensität gemessen. Bei  $2\Theta_{\text{max}} = 55^\circ$  wurde die in Tab. 4 angegebene Anzahl beobachteter Reflexe  $hkl$  [ $F > 3\sigma(F)$ ] erhalten, die zur Strukturbestimmung verwendet wurden. Auswertung: Rechenanlage Eclipse S/250. Die Struktur wurde mit Hilfe Direkter Methoden gelöst. Die Verfeinerungen der Parameter wurden mit der Methode der kleinsten Quadrate vorgenommen und führten bei anisotroper Beschreibung zu dem in Tab. 4 angegebenen  $R$ -Wert. Die Lagen der Wasserstoffatome wurden geometrisch berechnet und mit isotroper Beschreibung bei den Verfeinerungen berücksichtigt. Die Auswertung erfolgte mit dem SHELXTL-Programm.

Tab. 7. Bindungswinkel [°] in **4b** (Standardabweichungen)

C(2)-C(1)-C(12)	106.9(3)	C(2)-C(1)-O(13)	102.3(3)
C(12)-C(1)-O(13)	101.7(2)	C(1)-C(2)-C(3)	121.7(4)
C(1)-C(2)-C(9)	106.2(3)	C(3)-C(2)-C(9)	131.7(4)
C(2)-C(3)-C(4)	114.9(4)	C(3)-C(4)-C(5)	118.9(5)
C(4)-C(5)-C(6)	125.8(5)	C(5)-C(6)-C(7)	121.3(5)
C(6)-C(7)-C(8)	116.7(4)	C(7)-C(8)-C(9)	116.8(4)
C(2)-C(9)-C(8)	133.9(3)	C(2)-C(9)-C(10)	103.6(3)
C(8)-C(9)-C(10)	122.2(3)	C(9)-C(10)-C(11)	108.5(3)
C(9)-C(10)-O(13)	102.7(3)	C(11)-C(10)-O(13)	100.6(3)
C(10)-C(11)-C(12)	100.6(3)	C(10)-C(11)-C(14)	116.1(3)
C(12)-C(11)-C(14)	112.8(3)	C(11)-C(12)-C(11)	100.5(3)
C(1)-O(13)-C(10)	95.2(2)	C(11)-C(14)-O(15)	107.4(3)
C(14)-O(15)-C(16)	116.3(2)	O(15)-C(16)-O(17)	123.9(4)
O(15)-C(16)-C(18)	110.0(3)	O(17)-C(16)-C(18)	126.1(3)
C(16)-C(18)-O(19)	106.9(2)	C(16)-C(18)-C(24)	119.4(3)
O(19)-C(18)-C(24)	106.3(3)	C(16)-C(18)-C(25)	116.8(3)
O(19)-C(18)-C(25)	101.7(2)	C(24)-C(18)-C(25)	103.9(3)
C(18)-O(19)-C(20)	106.4(2)	O(19)-C(20)-O(21)	122.3(3)
O(19)-C(20)-C(22)	107.4(3)	O(21)-C(20)-C(22)	130.2(4)
C(20)-C(22)-C(23)	102.5(3)	C(20)-C(22)-C(25)	98.7(3)
C(23)-C(22)-C(25)	102.8(3)	C(20)-C(22)-C(26)	114.6(3)
C(23)-C(22)-C(26)	115.9(3)	C(25)-C(22)-C(26)	119.6(3)
C(22)-C(23)-C(24)	103.7(3)	C(18)-C(24)-C(23)	101.8(3)
C(18)-C(25)-C(22)	91.6(3)	C(18)-C(25)-C(27)	114.9(3)
C(22)-C(25)-C(27)	113.3(3)	C(18)-C(25)-C(28)	112.8(3)
C(22)-C(25)-C(28)	114.5(3)	C(27)-C(25)-C(28)	108.9(3)

#### CAS-Registry-Nummern

( $\pm$ )-**1a**: 114379-51-0 / ( $-$ )-**1a**: 114421-23-7 / (+)-**1a**: 114421-24-8 / ( $-$ )-**1a**·(*S*)-MeCH(Ph)NH<sub>2</sub>: 114488-26-5 / (+)-**1a**·(*R*)-MeCH(Ph)NH<sub>2</sub>: 114488-27-6 / ( $\pm$ )-**1b**: 114379-52-1 / ( $-$ )-**1b**: 114421-25-9 / ( $\pm$ )-**1c**: 114379-53-2 / ( $\pm$ )-**2a**: 114421-26-0 / ( $\pm$ )-**2b**: 114421-27-1 / ( $\pm$ )-**2c**: 114421-28-2 / ( $\pm$ )-**4a**: 114379-54-3 / (+)-**4a**: 114421-29-3 / ( $-$ )-**4b**: 114379-55-4 / (+)-**4b**: 114421-30-6 / ( $-$ )-**5**: 114379-56-5 / ( $\pm$ )-**5**: 114421-31-7 / ( $\pm$ )-**5** (Et statt Me): 114379-57-6 / ( $\pm$ )-**6**: 114379-58-7 / ( $-$ )-**6**: 114421-32-8 / ( $\pm$ )-**6** (Disäure): 114379-59-8 / ( $-$ )-**6** (Disäure): 114421-33-9 / ( $\pm$ )-**7**: 114379-60-1 / ( $-$ )-**8**: 114379-61-2 / ( $\pm$ )-**8**: 114421-34-0 / ( $-$ )-**9**: 114421-35-1 / ( $\pm$ )-**9**:

114421-36-2 / ( $\pm$ )-10 ( $\alpha$ -OH): 114379-62-3 / ( $\pm$ )-10 ( $\beta$ -OH): 114421-37-3 / 2-[*n*-Butylthiomethylen]-1-cyclooctanon: 99081-93-3 / 4,5,6,7,8,9-Hexahydrocycloocta[*c*]furan: 99081-94-4 / Acrylsäure: 79-10-7 / Acrylsäure-methylester: 96-33-3 / Acrylsäure-ethylester: 140-88-5 / (1*S*)-Phenylethylamin: 2627-86-3 / (1*R*)-Phenylethylamin: 3886-69-9 / (1*S*)-Camphansäurechlorid: 39637-74-6 / Korksäure: 505-48-6

- <sup>1)</sup> Chirale Tetrahydrofurane (Ausgewählte Übersichten und neuere Arbeiten): <sup>1a)</sup> S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The "Chiron" Approach*, Pergamon Press, Oxford 1983. — <sup>1b)</sup> I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **41** (1985) 3569. — <sup>1c)</sup> R. R. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **19** (1986) 250. — <sup>1d)</sup> T. L. B. Boivin, *Tetrahedron* **43** (1987) 3309. — <sup>1e)</sup> H. Frauenrath, T. Philipps, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1951; H. Frauenrath, J. Runsink, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 2707. — <sup>1f)</sup> A. Warm, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 5348; *Helv. Chim. Acta* **70** (1987) 690. — <sup>1g)</sup> S. Hatakeyama, K. Sukurai, S. Takano, *Heterocycles* **24** (1986) 249. — <sup>1h)</sup> G. Brussani, S. V. Ley, J. L. Wright, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 303. — <sup>1i)</sup> D. J. Ager, M. B. East, *J. Chem. Res. (S)* **1986**, 462. — <sup>1j)</sup> P. M. Herrinton, M. H. Hopkins, P. Mishra, M. J. Brown, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 3711. — <sup>1k)</sup> Y. Tamaru, M. Hojo, S. Kawamura, S. Sawada, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 4062. — <sup>1l)</sup> A. B. Reitz, S. O. Nortey, B. E. Maryanoff, D. Liotta, R. Monahan, III, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 4191. — <sup>1m)</sup> D. R. Williams, F. H. White, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 5067. — <sup>1n)</sup> K. Tomooka, K. Matsuzawa, K. Suzuki, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **50** (1987) 6339.
- <sup>2)</sup>  $\gamma$ -Lactone: <sup>2a)</sup> Siehe dazu auch Lit. <sup>1a-1c)</sup>. — <sup>2b)</sup> R. Baker, R. H. Herbert, *Natural Products Report* **1984**, 300. — <sup>2c)</sup> D. Hoppe, *Angew. Chem.* **96** (1984) 930; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 932. — <sup>2d)</sup> H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.* **97** (1985) 96; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 94; J. C. Sarma, R. P. Sharma, *Heterocycles* **24** (1986) 441. — <sup>2e)</sup> M. Ramaiah, *Tetrahedron* **43** (1987) 3541. — <sup>2f)</sup> M. Larchevêque, J. Lalande, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 83; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 116. — <sup>2g)</sup> K. Mori, H. Mori, T. Sugai, *Tetrahedron* **41** (1985) 919; K. Mori, T. Otsuka, *ebenda* **41** (1985) 3253. — <sup>2h)</sup> A. H. Davidson, C. D. Floyd, A. J. Jones, P. L. Myers, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1662. — <sup>2i)</sup> G. Stork, S. D. Rychnovsky, *Pure Appl. Chem.* **58** (1986) 767; **59** (1987) 345. — <sup>2j)</sup> A. Albinati, P. Bravo, F. Ganazzoli, G. Resnati, F. Viani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1405. — <sup>2k)</sup> L. Thijs, P. P. Waanders, E. H. M. Stokkingreef, B. Zwanenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **105** (1986) 332. — <sup>2l)</sup> K. Tanaka, H. Yoda, Y. Isobe, A. Kaji, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 1856. — <sup>2m)</sup> F. E. Ziegler, E. P. Stirchak, R. T. Wester, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 1229. — <sup>2n)</sup> S. Butt, H. G. Davies, M. J. Dawson, G. C. Lawrence, J. Leaver, S. M. Roberts, M. K. Turner, B. J. Wakefield, W. F. Wall, J. A. Winders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 903. — <sup>2o)</sup> F. Moriuchi, H. Muroi, H. Aibe, *Chem. Lett.* **1987**, 1141. — <sup>2p)</sup> C. W. Jefford, Y. Wang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1513; C. W. Jefford, D. Jaggi, J. Boukouvalas, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 4037; C. W. Jefford, D. Jaggi, G. Bernardinelli, J. Boukouvalas, *ebenda* **28** (1987) 4041. — <sup>2q)</sup> S. Hanessian, P. J. Murray, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 1170. — <sup>2r)</sup> R. M. Ortuno, J. Cardellach, J. Font, *J. Heterocycl. Chem.* **24** (1987) 79. — <sup>2s)</sup> G. H. Posner, W. Weitzberg, S. Jew, *Synth. Commun.* **17** (1987) 611. — <sup>2t)</sup> D. W. Brown, M. M. Campbell, A. P. Taylor, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 985. — <sup>2u)</sup> R. Bloch, H. Gilbert, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 4603.
- <sup>3)</sup>  $\gamma$ -Bis lactone: <sup>3a)</sup> Siehe dazu auch Lit. <sup>1a)</sup>. — <sup>3b)</sup> R. C. Anderson, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 4781, 4786. — <sup>3c)</sup> H. Kotsuki, H. Ohnishi, Y. Akimoto, M. Ochi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **59** (1986) 3881. — <sup>3d)</sup> K. Suzuki, M. Miyazawa, M. Shimazaki, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 6237. — <sup>3e)</sup> S. Tsuboi,

- K. Muranaka, T. Sakai, A. Takeda, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 4944. — <sup>3f)</sup> A. J. Poss, R. K. Belter, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 2555. — <sup>3g)</sup> T. Suzuki, S. Kamada, Y. Matsuda, K. Unno, T. Kametani, *Heterocycles* **26** (1987) 2591, und die in diesen Arbeiten zitierte ältere Literatur.
- <sup>4)</sup> Aus der *Dissertation* G.-R. Schröder, Univ. Kiel, 1987.
- <sup>5)</sup> <sup>5a)</sup> W. Tochtermann, M. Haase, *Chem. Ber.* **117** (1984) 2293. — <sup>5b)</sup> J. L. Jessen, G. Schröder, W. Tochtermann, *Chem. Ber.* **118** (1985) 3287. — <sup>5c)</sup> J. Hunger, Chr. Wolff, W. Tochtermann, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Chem. Ber.* **119** (1986) 2698. — <sup>5d)</sup> U. Vagt, M. Haase, J. Konusch, W. Tochtermann, *Chem. Ber.* **120** (1987) 769.
- <sup>6)</sup> <sup>6a)</sup> J. Sauer, *Angew. Chem.* **78** (1966) 233, **76** (1967) 76; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **5** (1966) 211; **6** (1967) 16. — <sup>6b)</sup> F. Kienzle, *Helv. Chim. Acta* **58** (1975) 1180. — <sup>6c)</sup> W. G. Dauben, H. O. Krabbenhoft, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 1992. — <sup>6d)</sup> T. Suami, S. Ogawa, K. Nakamoto, I. Kasahara, *Carbohydr. Res.* **58** (1977) 240. — <sup>6e)</sup> H. Kotsuki, N. Nishizawa, M. Ochi, K. Matsuoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **55** (1982) 496. — <sup>6f)</sup> F. Brion, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 5299. — <sup>6g)</sup> H. Kotsuki, K. Asao, H. Ohnishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **57** (1984) 3339. — <sup>6h)</sup> H. Kotsuki, Y. Mori, T. Ohtsuka, H. Nishizawa, M. Ochi, K. Matsuoka, *Heterocycles* **26** (1987) 2347.
- <sup>7)</sup> Übersichten: L. A. Paquette in *Asymmetric Synthesis* (J. D. Morrison, Ed.), Bd. 3, S. 455 ff, Academic Press, New York 1984; W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **96** (1984) 840; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 876; K. Krohn, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **35** (1987) 836.
- <sup>8)</sup> <sup>8a)</sup> E. Vieira, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **66** (1983) 1865. — <sup>8b)</sup> H. Takayama, A. Iyobe, Z. Koizumi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 771, und dort zitierte Literatur.
- <sup>9)</sup> <sup>9a)</sup> S. Ogawa, Y. Iwasawa, T. Nose, T. Suami, S. Ohba, M. Ito, Y. Saito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 903. — <sup>9b)</sup> S. Ogawa, Y. Miyamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1843. — <sup>9c)</sup> T. Suami, *Pure Appl. Chem.* **59** (1987) 1509.
- <sup>10)</sup> H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **51** (1968) 1587; **61** (1978) 2773.
- <sup>11)</sup> R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **78** (1966) 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **5** (1966) 385.
- <sup>12)</sup> J. Konusch, *Diplomarbeit*, Univ. Kiel, 1985; *Dissertation*, Univ. Kiel, 1988.
- <sup>13)</sup> G. Olsson, *Dissertation*, Univ. Kiel, 1987; W. Tochtermann, G. Olsson, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Tetrahedron*, im Druck.
- <sup>14)</sup> R. U. Lemieux, E. v. Rudloff, *Can. J. Chem.* **23** (1955) 1701; E. v. Rudloff, *ebenda* **33** (1955) 1714.
- <sup>15)</sup> Zur Spaltung von C—C-Einfachbindungen von Ketonen mit Kaliumpermanganat siehe auch D. Arndt in *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl), Bd. IV/1b, S. 505 ff, Thieme, Stuttgart 1975.
- <sup>16)</sup> K. Stöwahse, geplante *Diplomarbeit*, Univ. Kiel, 1988.
- <sup>17)</sup> S. Iguchi, H. Nakai, M. Hayashi, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 1363.
- <sup>18)</sup> J. Nokami, T. Tamaoka, H. Ogawa, S. Wakabayashi, *Chem. Lett.* **1986**, 451; S. Huneck, T. Tønsberg, F. Bohlmann, *Phytochemistry* **25** (1986) 453; S. B. Mahato, K. A. I. Siddiqui, G. Bhattacharya, T. Ghosal, K. Miyahara, M. Shiochin, T. Kawasaki, *J. Nat. Prod.* **50** (1987) 245.
- <sup>19)</sup> Handelsprodukt der Fa. Ega-Aldrich, D-7924 Steinheim.
- <sup>20)</sup> Handelsprodukt der Fa. Merck-Schuchardt, D-8110 Hohenbrunn.
- <sup>21)</sup> Hergestellt durch Verrühren von 75 g wasserfreiem Natriumsulfat mit 90 ml Wasser und Stehenlassen über Nacht.
- <sup>22)</sup> Handelsprodukt der Fa. Fluka, D-7090 Neu-Ulm.
- <sup>23)</sup> Mit \* gekennzeichnete Zuordnungen können vertauscht sein.
- <sup>24)</sup> Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 52586, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.