

Synthese und Konfigurationszuordnung eines potentiell antimikrobiellen 5,6-Dihydroxyisobenzofuranons

Ursula Mostler und Ernst Urban*

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

Synthesis and Determination of Configuration of a Potential Antimicrobial 5,6-Dihydroxyisobenzofuranone

Summary. Isobenzofuranone **3** was prepared by KMnO_4 -oxidation of **2**. **3** was reacted to give acetals **4—10**, which adopt the boat-conformation. **3** and its acylated derivatives **11—13** on the other hand prefer the chair-conformation. The relative configurations of **3—13** at the chiral centres 3a, 5, 6, and 7a were determined by $^1\text{H-NMR}$ -spectroscopy.

Keywords. Isobenzofuranone; Garlicin; $^1\text{H-NMR}$ -spectroscopy; Determination of configuration.

Einleitung

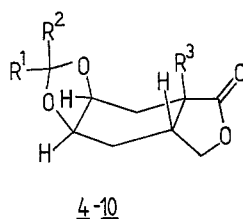
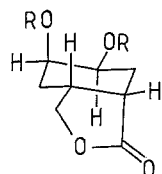
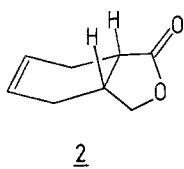
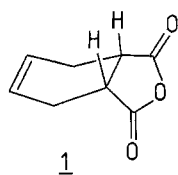
Häufig dienen Naturstoffe als Modelle für synthetische Analoga, die Anwendung als Arzneistoffe finden. Zahlreiche Naturstoffe mit Isobenzofuranonteilstruktur sind bekannt, und einigen von ihnen werden antimikrobielle Eigenschaften zugeschrieben [1—3].

Von besonderem Interesse erschien uns ein Naturstoff, den Zwergal und Mitarbeiter [1] aus dem nicht wasserdampflichen Anteil des Knoblauchs (*Allium sativum*) isolierten. Dieser als „Garlicin“ bezeichneten Verbindung schreiben brasilianische Autoren [4] eine antimikrobielle Wirkung zu. Strukturell wird „Garlicin“ als ein Dihydroxy-perhydroisobenzofuranon mit nicht näher definierter Stellung der Hydroxylgruppen und undefinierter Stereochemie an den Chiralitätszentren beschrieben [1]. Nähere spektroskopische Untersuchungen an „Garlicin“ wurden von den Autoren [1] nicht durchgeführt, und eigene Studien schienen vorerst wegen des aufwendigen Isolierungsverfahrens nicht zielführend.

Ziel dieser und noch folgender Arbeiten ist es, Dihydroxy-perhydroisobenzofuranone mit definierter Konstitution und Konfiguration synthetisch herzustellen, einer pharmakologischen Testung zugänglich zu machen und deren Vorkommen in Knoblauchextrakten chromatographisch zu überprüfen.

Ergebnisse und Diskussion

Als Ausgangsverbindung diente das Isobenzofuranon **2**, welches auf einem literaturbekannten Weg [5] durch Reduktion mit Natriumborant aus dem kommerziell



R			
3	H		
11	COOH ₃		
12	COCF ₃		
13	COC ₆ H ₅		
R ¹ R ² R ³			
4	CH ₃	CH ₃	H
5	Phenyl	H	H
6	Phenyl	Phenyl	H
7	CH ₃	CH ₃	D
8	CH ₃	CH ₃	CH ₃
9	Phenyl	H	CH ₃
10	Phenyl	H	CD ₃

verfügbaren Isobenzofurandion **1** einfach herstellbar ist. Das Olefin **2** wurde mit Kaliumpermanganat dihydroxyliert, wobei eine HPLC-chromatographisch und spektroskopisch einheitliche Substanz (**3**, 64%) entstand. Um brauchbare Ausbeuten zu erhalten, mußte wegen der guten Löslichkeit von **3** in Wasser die Extraktion mit einem Flüssig-flüssig-Extraktor erfolgen. Zur Bestimmung der Konfiguration am C-5 und C-6 wurden Acyl- und Cycloacetalderivate hergestellt und die Protonenresonanzspektren der Produkte näher analysiert.

Durch Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan, Benzaldehyd und Benzophenon wurden die Acetale **4** (52%), **5** (65%) und **6** (27%) gebildet. Der zusätzlich anellierte Dioxolanring begünstigt die Wannenform des Cyclohexanringes.

Das ¹H-NMR-Spektrum von **6** ist am besten für die Interpretation geeignet, da sich in diesem keine Überlagerungen von Signalen störend bemerkbar machen. Daher gelang es auch, sämtliche Signale aufgrund der Verschiebungen und Kopplungskonstanten (Tabelle 1) eindeutig zuzuordnen.

Signifikant für die Derivate mit zusätzlich anelliertem Dioxolanring sind kleine Kopplungskonstanten der Dioxolanringprotonen H-3a und H-8a ($J_{3a-4ax} \approx J_{3a-4eq} \approx J_{8a-8ax} \approx J_{8a-8eq} \approx 3$ Hz). Dies spricht für eine diaxiale Anellierung des Dioxolanringes. Die Furanringprotonen H-4a und H-7a zeigen jedoch je eine große Kopplungskonstante ($J_{4a-4ax} \approx 10$ Hz, $J_{4a-4eq} \approx 7$ Hz; $J_{7a-8ax} \approx 12$ Hz, $J_{7a-8eq} \approx 4.5$ Hz). Dies deutet auf eine diequatoriale Anellierung des Furanringes hin.

Um die Zuordnung abzusichern, wurden die gut zugänglichen Acetale **4** und **5** mit *LDA* am Brückenkopf C-4a metalliert und anschließend unter Retention der Konfiguration am C-4a deuteriert (**7**), methyliert (**8** und **9**) und trideuteromethyliert (**10**). Von diesen Derivaten wurden Spektren erhalten, in denen die dem C-4a

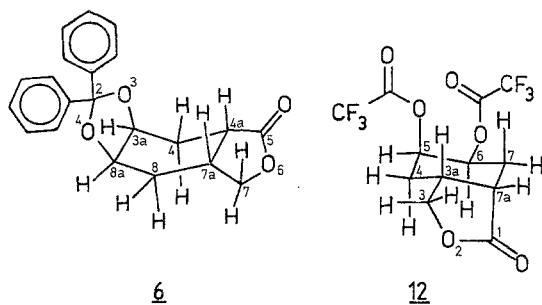


Tabelle 1. Zusammenhang zwischen Kopplungskonstanten (J) und Diederwinkel (Φ) in **6** und **12**

6	J (Hz)	Φ	12	J (Hz)	Φ
7ax—7eq	9.3	gem.	3ax—3eq	9.0	gem.
7ax—7a	7.5	15°	3ax—3a	5.4	30°
7eq—7a	3.3	135°	3eq—3a	0	90°
7a—8ax	12.6	180°	3a—4ax	12.6	150°
7a—8eq	4.8	60°	3a—4eq	5.4	30°
8ax—8eq	14.4	gem.	4ax—4eq	15.5	gem.
8ax—8a	2.7	60°	4ax—5	2.7	60°
8eq—8a	2.4	60°	4eq—5	5.4	60°
8a—3a	8.1	0°	5—6	2.7	68°
3a—4ax	2.4	60°	6—7ax	11.7	180°
3a—4eq	2.9	60°	6—7eq	5.4	60°
4ax—4eq	15.0	gem.	7ax—7eq	13.2	gem.
4ax—4a	10.5	180°	7ax—7a	5.4	35°
4eq—4a	7.5	60°	7eq—7a	0	85°
4a—7a	10.5	0°	7a—3a	5.4	23°

benachbarten Protonen vereinfachte Signale zeigten. Hierdurch wurde die korrekte Zuordnung der Protonenresonanzsignale bestätigt.

Werden die freien Hydroxylgruppen von **3** acetyliert (**11**, 68%), trifluoracetyliert (**12**, 89%) oder benzyliert (**13**, 63%), so zeigen die Derivate erwartungsgemäß Spektren mit tieffeldverschobenen Signalen von H-5 und H-6. Die bevorzugte Konformation des Cyclohexanringes ist hier wegen der fehlenden Anellierung am C-5 und C-6 die energetisch günstigere Sesselform. Typisch sind die große Verschiebungsdifferenz zwischen dem equatorialständigen H-5 und der axialen H-6 (≈ 0.5 ppm) sowie die unterschiedlichen Kopplungskonstanten zu den benachbarten Methylenprotonen H-4 und H-7 ($J_{5-4ax} \approx 3$ Hz, $J_{5-4eq} \approx 6$ Hz, $J_{6-7ax} \approx 12$ Hz, $J_{6-7eq} \approx 6$ Hz). Im Protonenresonanzspektrum von **12** waren bei 250 MHz alle Signale voneinander getrennt. Durch Messung der Kopplungskonstanten (Tabelle 1) und Durchführung von Entkopplungsexperimenten war eine eindeutige Signalzuordnung und die Ermittlung der bevorzugten Konformation von **12** möglich.

Von besonderem Interesse ist natürlich die relative Stellung der beiden Hydroxylgruppen am C-5 und C-6. Während das Vorliegen eines *cis*-1,2-Diols

durch die Hydroxylierungsmethode außer Frage steht, sind die Werte der Kopplungskonstanten nur mit der *cis*-Stellung der beiden Hydroxylgruppen zu den beiden Brückenkopfprotonen H-3a und H-7a vereinbar. Das Razemat **3** besteht demzufolge aus den 3a*R*, 5*R*, 6*S*, 7a*S* und 3a*S*, 5*S*, 6*R*, 7a*R* konfigurierten Antipoden.

Dank

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

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler-Heiztischmikroskop. IR-Spektren: Perkin-Elmer X-298. ¹H-NMR-Spektren: Varian EM-390 (*TMS* als innerer Standard).

5,6-Dihydroxy-perhydroisobenzofuranon (**3**)

Zu 14.6 g (106 mmol) **2** in 300 ml Ethanol wird bei -40°C eine Lösung aus 17.5 g (111 mmol) KMnO_4 und 11.9 g (100 mmol) MgSO_4 in 380 ml Wasser zugetropft. Die mit einem mechanischen Rührer durchmischte Suspension läßt man auf 0°C kommen und rührt eine weitere Stunde ohne Kühlung. Die Lösung wird abgenutscht und der Rückstand mehrmals mit heißem Wasser gewaschen. Anschließend wird das Filtrat i. Vak. auf etwa 50 ml eingengt und über Nacht in einem Flüssig-flüssig-Extraktor für leichtere Lösungsmittel mit Ethylacetat extrahiert. Kristallisation aus Ethylacetat; Ausb. 12 g (65%) **3**.

Farblose Kristalle, Schmp. 126°C . ¹H-NMR (*d*₆-*DMSO*): $\delta = 4.61$ (d, 1H, OH-6, $J = 6$ Hz), 4.43 (d, 1H, OH-5, $J = 3$ Hz), 4.18 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3\text{ax}-3\text{eq}} = 9$ Hz, $J_{3\text{ax}-3\text{a}} = 5.5$ Hz), 3.87 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3\text{eq}-3\text{a}} = 1$ Hz), 3.68 (m, 1H, H-5), 3.2 (m, 1H, H-6), 2.81 (q, 1H, H-7a, $J_{7\text{a}-3\text{a}} = J_{7\text{a}-7\text{ax}} = J_{7\text{a}-7\text{eq}} = 5.5$ Hz), 2.57 (dq, 1H, H-3a, $J_{3\text{a}-4\text{ax}} = 11$ Hz, $J_{3\text{a}-3\text{ax}} = J_{3\text{a}-4\text{eq}} = J_{3\text{a}-7\text{a}} = 5.5$ Hz), 1.8 (m, 3H, H-4eq, H-7ax, H-7eq), 1.20 (ddd, 1H, H-4ax, $J_{4\text{ax}-4\text{eq}} = 13.5$ Hz, $J_{4\text{ax}-5} = 2$ Hz). ¹³C-NMR (*d*₆-*DMSO*): $\delta = 178.7$ (C-1), 70.9 (C-3), 67.5 (C-6), 67.4 (C-5), 38.6 (C-7a), 30.3 (C-3a), 31.7 (C-7), 25.3 (C-4). IR (KBr): 1760 cm^{-1} (Fünfring-Lacton). MS (70 eV): $m/e = 172$ (M^+). $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ (172.2); ber. C 55.80, H 7.09; gef. C 55.83, H 6.99.

2,2-Dimethyl-1,3-dioxolo[4,5-*f*]perhydroisobenzofuran-5-on (**4**)

5 g (29 mmol) **3**, 9.06 g 2,2-Dimethoxypropan und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden in 150 ml CH_2Cl_2 suspendiert und 15 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionswasser wird an das Molekularsieb (4 \AA) gebunden. Man wäscht mit 100 ml 2 *N* Na_2CO_3 -Lösung, trocknet mit Na_2SO_4 und dampft i. Vak. ein. Kristallisation aus Methanol: Ausb. 3.2 g (52%) **4**.

Farblose Kristalle, Schmp. 85°C . ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 4.47$ (m, 3H, H-3a, H-7ax, H-8a), 4.0 (dd, 1H, H-7eq, $J_{7\text{eq}-7\text{ax}} = 9$ Hz, $J_{7\text{eq}-4\text{a}} = 3$ Hz), 2.87 (m, 2H, H-4a, H-7a), 2.37 (ddd, 1H, H-4eq, $J_{4\text{eq}-4\text{ax}} = 15$ Hz, $J_{4\text{eq}-4\text{a}} = 7$ Hz, $J_{4\text{eq}-3\text{a}} = 3$ Hz), 1.93 (m, 1H, H-8eq), 1.6–1.2 (m, 2H, H-4ax, H-8ax), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3). ¹³C-NMR (CDCl_3): $\delta = 180.1$ (C-5), 107.2 (C-2), 72.5 (C-7), 71.4 (C-3a), 71.1 (C-8a), 33.2 (C-4a), 29.3 (C-4), 27.8 (C-7a), 24.6 (C-8), 25.9, 23.6 (CH_3 —). IR (KBr): 1765 cm^{-1} (Fünfringlacton). MS (70 eV): $m/e = 212$ (M^+), 197 (M^+-15). $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (212.3); ber. C 62.24, H 7.61; gef. C 62.10, H 7.62.

2-Phenyl-1,3-dioxolo[4,5-f]perhydroisobenzofuran-5-on (5)

5 g (29 mmol) **3**, 3.08 g (29 mmol) Benzaldehyd und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden in 150 ml CH₂Cl₂ suspendiert und 15 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie oben (für **4**): Ausb. 4.97 g (65%) **5**.

Farblose Kristalle, Schmp. 130°C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.45 (m, 5 H, Aromaten-H), 5.77 (s, 1 H, H-2), 4.47 (m, 3 H, H-3a, H-7ax, H-8a), 4.0 (dd, 1 H, H-7eq, $J_{7eq-7ax} = 9$ Hz, $J_{7eq-7a} = 3$ Hz), 2.9 (m, 2 H, H-4a, H-7a), 2.55 (ddd, 1 H, H-4eq, $J_{4eq-4ax} = 15$ Hz, $J_{4eq-4a} = 7.5$ Hz, $J_{4eq-3a} = 3$ Hz), 2.06 (m, 1 H, H-8eq), 1.8–1.1 (m, 2 H, H-4eq, H-8eq). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 180.1 (C-5), 136.2, 129.5, 128.4, 126.3 (Aromaten-C), 102.0 (C-2), 72.8 (C-3a), 72.5 (C-8a), 72.4 (C-7), 33.4 (C-4a), 29.1 (C-4), 28.0 (C-7a), 24.3 (C-8). IR (KBr): 1780 cm⁻¹ (Fünfringlacton). MS (70 eV): *m/e* = 260 (*M*⁺), 259 (*M*⁺-1). C₁₅H₁₆O₄ (260.3); ber. C 69.21, H 6.21; gef. C 69.61, H 6.40.

2,2-Diphenyl-1,3-dioxolo[4,5-f]perhydroisobenzofuran-5-on (6)

3.44 g (20 mmol) **3**, 3.64 g Benzophenon und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden in 150 ml Benzol suspendiert und 2 d unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie für **4**: Ausb. 1.8 g (27%) **6**.

Farblose Kristalle, Schmp. 157°C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.64–7.22 (m, 10 H, Aromaten-H), 4.43 (dd, 1 H, H-7ax, $J_{7ax-7a} = 7.5$ Hz, $J_{7ax-7eq} = 9.3$ Hz), 4.34 (dt, 1 H, H-3a, $J_{3a-8a} = 8.1$ Hz, $J_{3a-4eq} = 2.9$ Hz, $J_{3a-4ax} = 2.4$ Hz), 4.29 (dt, 1 H, H-8a, $J_{8a-8ax} = 2.7$ Hz, $J_{8a-8eq} = 2.4$ Hz), 3.95 (dd, 1 H, H-7eq, $J_{7eq-7a} = 3.3$ Hz), 2.99 (dt, 1 H, H-4a, $J_{4a-7a} = J_{4a-4ax} = 10.5$ Hz, $J_{4a-4eq} = 7.5$ Hz), 2.86 (m, 1 H, H-7a), 2.55 (ddd, 1 H, H-4eq, $J_{4eq-4ax} = 15$ Hz), 2.06 (ddd, 1 H, H-8eq, $J_{8eq-8ax} = 14.4$ Hz, $J_{8eq-7a} = 4.8$ Hz), 1.57 (ddd, 1 H, H-4ax), 1.44 (ddd, 1 H, H-8ax, $J_{8ax-7a} = 12.6$ Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 179.9 (C-5), 142.0, 141.2, 128.2, 128.0, 127.9, 126.0, 125.5 (Aromaten-C), 108.1 (C-2), 72.4 (C-7), 72.1 (C-3a), 71.6 (C-8a), 33.4 (C-4a), 29.1 (C-4), 27.9 (C-7a), 24.3 (C-8). IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (Fünfringlacton). MS (70 eV): *m/e* = 336 (*M*⁺), 259 (*M*⁺-77). C₂₁H₂₀O₄ (336.4); ber. C 74.97, H 6.00; gef. C 75.06, H 6.02.

4a-Deutero-2,2-dimethyl-1,3-dioxolo[4,5-f]perhydroisobenzofuran-5-on (7)

424 mg (2 mmol) **4** werden unter Argon in 15 ml trockenem THF gelöst, bei –78°C mit 4 ml (2 mmol) 0.5 M LDA-Lösung versetzt und 1 h bei –78°C gerührt. Man versetzt mit 1.5 ml (3 mmol) 2 N DCl, läßt auf Raumtemperatur aufwärmen und entfernt das THF i. Vak. Der Rückstand wird in 50 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 50 ml 2 N Na₂CO₃-Lösung gewaschen, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Kristallisation aus Methanol: Ausb. 352 mg (84%) **7**.

Farblose Kristalle, Schmp. 83°C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.47 (m, 3 H, H-3a, H-7ax, H-8a), 4.0 (dd, 1 H, H-7eq, $J_{7eq-7ax} = 9$ Hz, $J_{7eq-4a} = 3$ Hz), 2.87 (m, 1 H, H-7a), 2.37 (dd, 1 H, H-4eq, $J_{4eq-4ax} = 15$ Hz, $J_{4eq-3a} = 3$ Hz), 1.93 (m, 1 H, H-8eq), 1.6–1.2 (m, 2 H, H-4ax, H-8ax), 1.47 (s, 3 H, CH₃), 1.32 (s, 3 H, CH₃). IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (Fünfringlacton). MS (70 eV): *m/e* = 213 (*M*⁺), 198 (*M*⁺-15). C₁₁H₁₅O₄D (213.3); ber. C 61.94, H 7.58; gef. C 62.00, H 7.61.

2,2,4a-Trimethyl-1,3-dioxolo[4,5-f]perhydroisobenzofuran-5-on (8)

424 mg (2 mmol) **4** werden unter Argon in 15 ml trockenem THF gelöst, bei –78°C mit 4 ml (2 mmol) 0.5 M LDA-Lösung versetzt und 1 h bei –78°C gerührt. Man setzt 1 ml Iodmethan zu, läßt auf Raumtemperatur aufwärmen, setzt 2 ml Wasser zu und entfernt das THF i. Vak. Der Rückstand wird in 50 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 2 × 50 ml 2 N Na₂CO₃-Lösung gewaschen, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Kristallisation aus Methanol: Ausb. 370 mg (82%) **8**.

Farblose Kristalle, Schmp. 98°C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.49 (m, 2 H, H-3a, H-7ax), 4.38 (dt, 1 H, H-8a, $J_{8a-3a} = 7.4$ Hz, $J_{8a-8ax} = J_{8a-8eq} = 2.9$ Hz), 4.0 (d, 1 H, H-7eq, $J_{7eq-7a} = 8.8$ Hz), 2.46

(ddd, 1 H, H-7a, $J_{7a-8ax} = 11.8$ Hz, $J_{7a-7ax} = 5.9$ Hz, $J_{7a-8eq} = 4.4$ Hz), 2.14 (dd, 1 H, H-4eq, $J_{4eq-4ax} = 16.2$ Hz, $J_{4eq-3a} = 2.9$ Hz), 1.78 (m, 2 H, H-4ax, H-8eq), 1.48 (m, 1 H, H-8ax), 1.48 (s, 3 H, CH₃), 1.42 (s, 3 H, CH₃), 1.33 (s, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 182.5$ (C-5), 107.3 (C-2), 70.9 (C-7), 71.9 (C-3a), 71.6 (C-8a), 40.2 (C-4a), 35.9 (C-7a), 31.1 (C-4), 30.7 (C-8), 25.9, 25.2, 23.4 (CH₃—). IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (Fünfringlacton). MS (70 eV): $m/e = 226$ (M^+), 211 ($M^+ - 15$). C₁₂H₁₈O₄ (226.3); ber. C 63.68, H 8.03; gef. C 63.83, H 8.05.

4a-Methyl-2-phenyl-1,3-dioxolo[4,5-f]perhydroisobenzofuran-5-on (9)

2.6 g (10 mmol) **5** 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. Weitere Behandlung analog zu **8**: Ausb. 2.17 g (79%) **9**.

Farblose Kristalle, Schmp. 120°C. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.45$ (m, 5 H, Aromaten-H), 5.73 (s, 1 H, H-2), 4.47 (m, 3 H, H-3a, H-7ax, H-8a), 4.0 (dd, 1 H, H-7eq, $J_{7eq-7a} = 9$ Hz, $J_{7eq-7a} = 1.5$ Hz), 2.55 (m, 1 H, H-7a), 2.26 (dd, 1 H, H-4eq, $J_{4eq-4ax} = 15$ Hz, $J_{4eq-3a} = 3$ Hz), 1.9 (m, 2 H, H-4ax, H-8eq), 1.56 (m, 1 H, H-8ax), 1.50 (s, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 182.3$ (C-5), 136.1, 129.2, 128.2, 126.3 (Aromaten-C), 102.0 (C-2), 70.8 (C-7), 73.7 (C-3a), 72.1 (C-8a), 40.1 (C-4a), 36.0 (C-7a), 30.7 (C-4), 30.4 (C-8), 25.1 (CH₃—). IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (Fünfringlacton). MS (70 eV): $m/e = 274$ (M^+), 273 ($M^+ - 1$). C₁₂H₁₈O₄ (274.3); ber. C 70.04, H 6.63; gef. C 70.12, H 6.68.

4a-Trideuteromethyl-2-phenyl-1,3-dioxolo[4,5-f]perhydroisobenzofuran-5-on (10)

2.6 g (10 mmol) **5** 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 setzt 1 ml (16.6 mmol) d₃-Iodomethan zu, läßt auf Raumtemperatur aufwärmen, setzt 2 ml Wasser zu und entfernt das THF i. Vak. Der Rückstand wird analog zu **9** weiterbehandelt: Ausb. 2.5 g (91%) **10**.

Farblose Kristalle, Schmp. 120°C. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.45$ (m, 5 H, Aromaten-H), 5.69 (s, 1 H, H-2), 4.47 (m, 2 H, H-3a, H-7ax), 4.42 (dt, 1 H, H-8a, $J_{8a-3a} = 8.0$ Hz, $J_{8a-8ax} = 3.5$ Hz, $J_{8a-8eq} = 2.8$ Hz), 3.98 (dd, 1 H, H-7eq, $J_{7eq-7ax} = 9.5$ Hz, $J_{7eq-7a} = 1$ Hz), 2.55 (ddd, 1 H, H-7a, $J_{7a-8ax} = 13$ Hz, $J_{7a-7ax} = 6.5$ Hz, $J_{7a-8eq} = 4$ Hz), 2.26 (dd, 1 H, H-4eq, $J_{4eq-4ax} = 15.5$ Hz, $J_{4eq-3a} = 3.3$ Hz), 1.92 (ddd, 1 H, H-8eq, $J_{8eq-8ax} = 14.8$ Hz), 1.86 (dd, 1 H, H-4ax, $J_{4ax-3a} = 3.3$ Hz), 1.55 (ddd, 1 H, H-8eq). IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (Fünfringlacton). MS (70 eV): $m/e = 277$ (M^+), 276 ($M^+ - 1$). C₁₂H₁₈O₄ (226.3); ber. C 69.29, H 5.46, D 2.17; gef. C 69.31, H 5.53, D 2.21.

Die Berechnung von %H und %D aus den gemessenen Wärmeleitfähigkeitswerten erfolgte im Verhältnis 15H: 3D, wobei der k -Wert für D an perdeuterierter Malonsäure bestimmt und die geringe Wärmeleitfähigkeitsdifferenz zwischen H₂O und D₂O vernachlässigt wurde.

5,6-Diacetoxy-perhydroisobenzofuranon (11)

500 mg (2.9 mmol) **3** und einer Spatelspitze 4-(Dimethylamino)pyridin werden in 10 ml Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Acetanhydrid wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in 50 ml CH₂Cl₂ aufgenommen. Es wird mit 2 × 50 ml 2 N HCl und 2 × 50 ml 2 N Na₂CO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Kristallisation aus Methanol: Ausb. 507 mg (68%) **11**.

Farblose Kristalle, Schmp. 139°C. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 5.28$ (dt, 1 H, H-5, $J_{5-4eq} = 6$ Hz, $J_{5-4ax} = J_{5-6} = 3$ Hz), 4.75 (ddd, 1 H, H-6, $J_{6-7ax} = 12$ Hz, $J_{6-7eq} = 6$ Hz), 4.18 (dd, 1 H, H-3ax, $J_{3ax-3eq} = 9$ Hz, $J_{3ax-3a} = 4.5$ Hz), 4.18 (d, 1 H, H-3eq), 3.0—2.5 (m, 2 H, H-3a, H-7a), 2.2 (m, 3 H, H-4eq, H-7ax, H-7eq), 2.07 (s, 3 H, COCH₃), 2.04 (s, 3 H, COCH₃), 1.6 (m, 1 H, H-4ax). ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 176.8$ (C-1), 169.7, 169.8 (C=O), 70.6 (C-3), 68.4 (C-6), 67.7 (C-5), 38.8 (C-7a), 30.7 (C-3a), 29.0 (C-7), 22.6 (C-4), 20.7, 20.6 (CH₃—). IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (Fünfring-Lacton), 1735 cm⁻¹ (Estercarbonyl). C₁₂H₁₆O₆ (256.3); ber. C 56.24, H 6.30; gef. C 56.44, H 6.46.

5,6-Bis-trifluoroacetoxy-perhydroisobenzofuranon (12)

500 mg (2.9 mmol) **3** in 5 ml Pyridin werden mit einer Spatelspitze 4-(Dimethylamino)pyridin und 10 ml Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und über Nacht unter Argon gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 50 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 2 × 50 ml 2 N HCl und 2 × 50 ml 2 N Na₂CO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft: Ausb. 947 mg (89%) **12** als farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.5 (dt, 1 H, H-5, $J_{5-4\text{eq}} = 5.4$ Hz, $J_{5-4\text{ax}} = J_{5-6} = 2.7$ Hz), 5.01 (ddd, 1 H, H-6, $J_{6-7\text{ax}} = 11.7$ Hz, $J_{6-7\text{eq}} = 5.4$ Hz), 4.35 (dd, 1 H, H-3ax, $J_{3\text{ax}-3\text{eq}} = 9$ Hz, $J_{3\text{ax}-3\text{a}} = 5.4$ Hz), 4.07 (d, 1 H, H-3eq), 3.04 (t, 1 H, H-7a, $J_{7\text{a}-3\text{a}} = J_{7\text{a}-7\text{ax}} = 5.4$ Hz), 2.83 (dq, 1 H, H-3a, $J_{3\text{a}-3\text{ax}} = J_{3\text{a}-4\text{eq}} = J_{3\text{a}-7\text{a}} = 5.4$ Hz, $J_{3\text{a}-4\text{ax}} = 12.6$ Hz), 2.51 (dd, 1 H, H-7eq, $J_{7\text{eq}-7\text{ax}} = 13.2$ Hz), 2.34 (dt, 1 H, H-4eq, $J_{4\text{eq}-4\text{ax}} = 15.5$ Hz), 2.25 (ddd, 1 H, H-7ax), 1.79 (ddd, 1 H, H-4ax).

5,6-Dibenzoyloxy-perhydroisobenzofuranon (13)

500 mg (2.9 mmol) **3** und eine Spatelspitze 4-(Dimethylamino)pyridin werden in 60 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Anschließend fügt man 815 mg (5.8 mmol) destilliertes Benzoylchlorid in wenig CH₂Cl₂ und 5 ml Pyridin zu. Die Lösung wird über Nacht unter Argon zum Sieden erhitzt, mit 2 × 50 ml 2 N HCl und 2 × 50 ml 2 N Na₂CO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Kristallisation aus Methanol: Ausb. 700 mg (63%) **13**.

Farblose Kristalle, Schmp. 133°C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.13 (m, 4H, Aromaten-H), 7.53 (m, 6H, Aromaten-H), 5.73 (m, 1 H, H-5), 5.2 (m, 1 H, H-6), 4.37 (dd, 1 H, H-3ax, $J_{3\text{ax}-3\text{eq}} = 9$ Hz, $J_{3\text{ax}-3\text{a}} = 6$ Hz), 4.1 (dd, 1 H, H-3eq, $J_{3\text{eq}-3\text{a}} = 6$ Hz), 2.8 (m, 2 H, H-3a, H-7a), 2.1 (m, 3 H, H-4eq, H-7ax, H-7eq), 1.76 (ddd, 1 H, H-4ax, $J_{4\text{ax}-4\text{eq}} = 14$ Hz, $J_{4\text{ax}-3\text{a}} = 10$ Hz, $J_{4\text{ax}-5} = 3$ Hz). IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (Fünfring-Lacton), 1730 cm⁻¹ (Estercarbonyl). C₂₂H₂₀O₆ · (½ CH₃OH) (396.4); ber. C 68.17, H 5.60; gef. C 68.25, H 5.49.

Literatur

- [1] Zwergal A. (1952) Die Pharmazie 7: 245
- [2] Becker H., Wurzel G. (1987) Pharm. i. u. Zeit 16: 152
- [3] Kobayashi M., Fujita M., Mitsuhashi H. (1987) Chem. Pharm. Bull. 35: 1427
- [4] Machado de Almeida P. G., Gross J. D., Carvalhodos S. D. (1945) Anais Paulistas Med. Chir. 55: 93
- [5] Kropf H. (1981) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie: Band 4d. Thieme, Stuttgart, S. 175–178

Eingegangen 20. Oktober 1988. Angenommen 25. November 1988