

Synthese und Konfigurationszuordnung von potentiell antimikrobiellen 5,6-Dihydroxyisobenzofuranonen

Roswitha Stejskal¹, Ernst Urban^{1,*} und Horst Völlenkle²

¹ Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

² Institut für Mineralogie, Kristallographie und Strukturchemie, Technische Universität, A-1060 Wien, Österreich

Synthesis and Determination of Configuration of Potential Antimicrobial 5,6-Dihydroxyisobenzofuranones

Summary. Oxidation of isobenzofuranone **1** yielded in a diastereoselective reaction epoxide **2**. Acidolysis of **2** resulted in a mixture of *trans*-glycols **6a** (88%) and **7a** (4%), which were separated by crystallization. The relative configuration of **6a** and **7a** at the chiral centers 3a, 5, 6, and 7a was determined by ¹H-NMR-spectroscopy and X-ray analysis of O-acetylated and 7a-methylated derivatives.

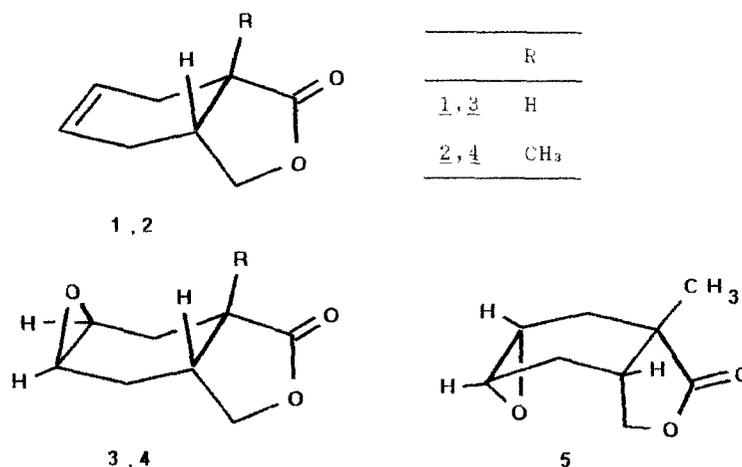
Keywords. Isobenzofuranone; Garlicin; ¹H-NMR spectroscopy; X-ray analysis; Determination of configuration.

Einleitung

Eine Synthese von Dihydroxyisobenzofuranonen ist aus pharmazeutischer Sicht interessant, weil diese Verbindungen als Teilstruktur einen fünfgliedrigen Lactonring aufweisen, der als pharmakophore Gruppe zahlreicher antimikrobieller Naturstoffe gilt [1]. Auch der antibakterielle Knoblauchinhaltsstoff „Garlicin“, der als Dihydroxyisobenzofuranon beschrieben wird [2], weist einen Lactonring als funktionelle Gruppe auf. Allerdings kann man aufgrund der vorliegenden Daten [2] nicht von einer vollkommen gesicherten Struktur und Konfiguration ausgehen. Deshalb kommt synthetischen Dihydroxyisobenzofuranonen mit definierter Konstitution und Konfiguration als Vergleichssubstanzen zur Strukturaufklärung des Naturstoffes Garlicin Bedeutung zu. Selbst wenn keine Identität mit dem Naturstoff besteht, scheint doch eine pharmakologische Prüfung der synthetischen Analoga auf antimikrobielle Wirkung sinnvoll. Bisher wurde lediglich ein Dihydroxyisobenzofuranon mit *cis*-ständigen Hydroxylgruppen beschrieben [3]. Ziel dieser Arbeit war die Herstellung von Isobenzofuranonen mit *trans*-ständigen Hydroxylgruppen und die Bestimmung der relativen Konfiguration an den Chiralitätszentren der Produkte.

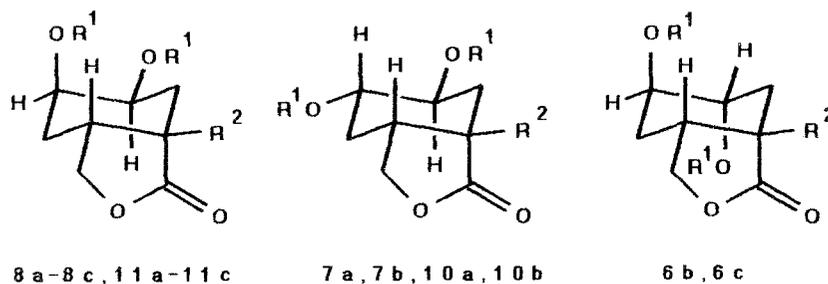
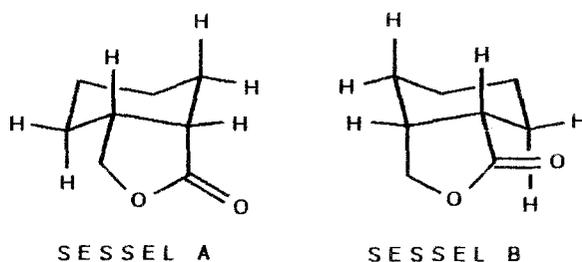
Ergebnisse und Diskussion

Als Ausgangsverbindung diente das Isobenzofuranon **1**, welches auf einem literaturbekanntem Weg [4] gut zugänglich ist. Aus **1** läßt sich durch Metallierung und Substitution mit Methyljodid das 7a-methylierte Isobenzofuranon **2** (78%) herstellen, wobei die Konfiguration am C-7a erhalten bleibt. Als Vergleichssubstanzen sind 7a-methylierte Isobenzofuranone besonders wertvoll, da die Diastereomerenreinheit der Folgeprodukte anhand des singulettischen Methylsignals leicht $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch überprüft werden kann. Außerdem erleichtert ein Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren die Signalzuordnung, da durch die Methylierung am C-7a Kopplungen zu den vicinalen Protonen wegfallen.



Die Epoxidierung des Olefins **1** mit 3-Chlorperbenzoesäure lieferte diastereoselektiv das Oxiran **3** (68%), wohingegen die Oxidation von **2** eine Mischung der diastereomeren Epoxide **4** und **5** (2:1; 76%) ergibt, die nicht getrennt werden konnte. Das Protonenresonanzspektrum der Diastereomerenmischung weist bei 400 MHz ausreichend aufgelöste Signale der Epoxide **4** und **5** auf, so daß eine Zuordnung möglich war. Im Vergleich mit **3** zeigen die Oxirane **4** und **5** durch den Wegfall von Kopplungen (kein H-7a) vereinfachte Signale für H-7/1, H-7/2 und H-3a. Durch die zweifache *cis*-Anellierung liegt der Cyclohexanring in **3**, **4** und **5** bevorzugt in der Wannenform vor. Signifikant sind kleine Kopplungskonstanten (0–4 Hz) der Epoxidprotonen H-5 und H-6 zu den vicinalen Methylenwasserstoffen H-4 und H-7. Dies spricht für eine diaxiale Anellierung des Oxiranringes in den Lactonen **3–5**. Während in den Isobenzofuranonen **3** und **4** der Furanring diequatorial ($J_{3a-4/2} = 12$ Hz in **3**, 10 Hz in **4**) anelliert ist, liegt in **5** ($J_{3a-4/1} = 6$ Hz, $J_{3a-4/2} = 4$ Hz) ein diaxialständiger Furanring vor.

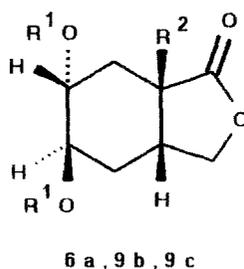
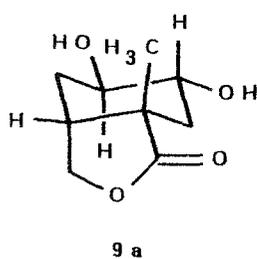
Die Hydrolyse der Epoxide **3** bzw. **4** und **5** in Acetonitril/H₂O erfolgte durch Zusatz eines sauren Ionenaustauschers (DOWEX 50 WX 8). Nach dem Abfiltrieren des Ionenaustauschers und Entfernen des Lösungsmittels gelang die Isolierung der gut wasserlöslichen *trans*-Glycole durch fraktionierte Kristallisation. Das Epoxid **3** liefert die diastereomeren *trans*-Glycole **6a** (88%) und **7a** (4%). Aus der Mischung der diastereomeren Oxirane **4** und **5** (2:1) entstehen die *trans*-Glycole **9a** (51%) und **10a** (7%).



	R ¹	R ²
<u>8a</u>	H	H
<u>8b</u>	COCH ₃	H
<u>8c</u>	COCF ₃	H
<u>11a</u>	H	CH ₃
<u>11b</u>	COCH ₃	CH ₃
<u>11c</u>	COCF ₃	CH ₃

	R ¹	R ²
<u>7a</u>	H	H
<u>7b</u>	COCH ₃	H
<u>10a</u>	H	CH ₃
<u>10b</u>	COCH ₃	CH ₃

	R ¹	R ²
<u>6b</u>	COCH ₃	H
<u>6c</u>	COCF ₃	H



	R ¹	R ²
<u>6a</u>	H	H
<u>9b</u>	COCH ₃	CH ₃
<u>9c</u>	COCF ₃	CH ₃

Zur Bestimmung der relativen Konfiguration der *trans*-Glycole **6a**, **7a**, **9a** und **10a** an den Chiralitätszentren C-5 und C-6 wurden Acetyl- und Trifluoracetyl-derivate hergestellt und die Protonenresonanzspektren der Produkte näher analysiert. Als Vergleichssubstanzen dienten die bereits bekannten *cis*-Glycolderivate **8a–8c** [3] und das 7a-methylierte *cis*-Glycol **11a**, das aus **2** durch Oxidation mit KMnO₄ gewonnen wurde.

Die ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten der diastereomeren Glycole **6a–11a** und der Diacetate **6b–11b** sind in Tabelle 1 gegenübergestellt, wobei ausreichende

Tabelle 1. ^{13}C -NMR-Verschiebungen (in ppm), LM = CDCl_3 oder d_6 -DMSO*

	2	3	6a*	7a*	8a*	9a*	10a*	11a*	6b	7b	8b	9b	10b	11b
C-1	181.9	178.6	178.7	177.9	178.7	180.8	180.3	180.5	177.2	176.2	176.8	179.6	179.0	179.6
C-3	69.8	71.0	71.0	70.9	70.9	68.5	70.1	69.8	71.1	70.4	70.6	69.2	69.7	69.7
C-3a	39.2	30.0	31.1	34.2	30.3	40.0	40.3	36.6	30.4	33.9	30.7	38.2	40.4	37.5
C-4	22.4	20.3	26.0	29.5	25.3	28.9	35.0	32.3	21.9	26.4	22.6	26.5	31.4	29.8
C-5	123.9	48.9	67.8	71.0	67.4	69.0	71.2	67.2	66.0	69.6	67.7	67.3	70.0	67.8
C-6	123.9	50.9	67.8	71.3	67.5	69.4	71.4	67.9	67.7	70.9	68.4	68.3	71.2	68.9
C-7	29.4	24.1	28.2	34.0	31.7	35.7	38.8	34.0	25.5	30.5	29.0	31.1	35.4	31.3
C-7a	39.2	34.0	36.1	39.0	38.6	40.8	43.1	42.4	36.0	38.6	38.8	40.1	43.1	42.9
C-8	21.7	—	—	—	—	21.3	22.8	23.2	—	—	—	22.7	23.2	23.4
C-1'	—	—	—	—	—	—	—	—	169.5	169.8	169.8	169.5	170.2	170.1
C-1''	—	—	—	—	—	—	—	—	169.3	169.3	169.7	169.5	169.6	169.9
C-2'	—	—	—	—	—	—	—	—	20.7	20.6	20.7	20.7	21.0	21.0
C-2''	—	—	—	—	—	—	—	—	20.7	20.5	20.6	20.7	20.9	20.9

Tabelle 2. Vergleich der Kopplungskonstanten (J in Hz), (? = wegen mangelnder Auflösung nicht meßbar)

H	6a	6b	6c	9a	9b	9c	7a	7b	10a	10b	8a	8b	8c	11a	11b	11c
3/3/1-3/2	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
3/1-3a	6.0	6.0	5.0	9.0	6.0	6.0	5.0	5.5	6.0	5.0	5.5	6.0	5.4	5.0	5.0	5.0
3/2-3a	4.0	0	0	9.0	4.0	5.0	0	0	0	0	1.0	0	0	2.0	0	0
3a-4/1	8.0	6.0	6.0	4.0	8.0	6.0	?	5.5	6.0	6.0	5.5	6.0	5.4	5.0	6.0	5.0
3a-4/2	6.0	12.0	11.0	6.0	8.0	8.0	12.8	11.0	12.0	12.0	11.0	12.0	12.6	10.0	11.0	11.0
3a-7a	7.0	6.0	?	—	—	—	?	5.5	—	—	5.5	6.0	5.4	—	—	—
4/1-4/2	14.0	14.0	16.0	14.0	?	15.0	12.8	13.5	14.0	14.0	13.5	14.0	15.5	14.0	15.0	15.0
4/1-5	3.0	3.0	4.0	4.0	5.0	6.0	?	4.0	4.0	4.0	?	6.0	5.4	5.0	6.0	6.0
4/2-5	6.0	3.0	3.0	9.0	5.0	5.0	12.8	11.0	10.0	10.0	2.0	2.0	2.7	2.0	2.0	2.0
5-6	5.0	3.0	4.0	9.0	6.0	6.0	?	9.0	10.0	10.0	2.0	2.0	2.7	?	2.0	2.0
5-OH	3.0	—	—	4.0	—	—	4.0	—	4.0	—	3.0	—	—	?	—	—
6-7/1	4.0	3.0	3.0	4.0	6.0	6.0	?	5.0	4.0	5.0	5.5	6.0	5.4	5.0	6.0	5.0
6-7/2	5.0	3.0	4.0	9.0	4.0	4.0	?	10.5	10.0	10.0	11.0	12.0	11.7	10.0	12.0	12.0
6-OH	4.0	—	—	4.0	—	—	4.0	—	4.0	—	5.5	—	—	?	—	—
7/1-7/2	14.0	14.0	16.0	14.0	15.0	15.0	?	13.5	14.0	14.0	14.0	14.0	13.2	13.0	14.0	14.0
7/1-7a	7.0	2.0	3.0	—	—	—	?	2.5	—	—	5.5	2.0	0	—	—	—
7/2-7a	5.0	6.0	7.0	—	—	—	?	6.5	—	—	5.5	6.0	5.4	—	—	—

Tabelle 3. Atomkoordinaten und Temperaturparameter von **7b** (Standardabweichung in \AA), U in $\text{pm}^2 \times 10^{-4}$

Atom	x	y	z	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}	Atom	x	y	z
C-1	0.6754 (2)	0.1954 (3)	-0.4552 (3)	0.065 (2)	0.052 (2)	0.042 (2)	-0.002 (1)	0.014 (1)	-0.006 (2)	H-31	0.892	0.162	-0.461
C-3	0.8600 (2)	0.1936 (3)	-0.3807 (3)	0.064 (2)	0.062 (2)	0.058 (2)	-0.004 (2)	0.027 (2)	-0.011 (2)	H-32	0.920	0.252	-0.303
C-3 A	0.8262 (2)	0.0729 (3)	-0.3134 (2)	0.049 (2)	0.049 (2)	0.046 (1)	-0.003 (1)	0.018 (1)	-0.003 (1)	H-3 A	0.876	-0.015	-0.304
C-4	0.8315 (2)	0.1052 (3)	-0.1635 (2)	0.044 (2)	0.062 (2)	0.041 (1)	-0.009 (1)	0.010 (1)	-0.007 (1)	H-41	0.799	0.205	-0.162
C-5	0.7679 (2)	0.0059 (3)	-0.1090 (2)	0.042 (1)	0.056 (2)	0.032 (1)	-0.003 (1)	0.009 (1)	0.005 (1)	H-42	0.914	0.103	-0.096
C-6	0.6514 (2)	0.0112 (3)	-0.1986 (2)	0.041 (1)	0.045 (1)	0.047 (2)	0.010 (1)	0.010 (1)	-0.004 (1)	H-5	0.799	-0.094	-0.110
C-7	0.6385 (2)	-0.0254 (3)	-0.3486 (2)	0.056 (2)	0.057 (2)	0.042 (2)	0.002 (1)	0.005 (1)	-0.015 (1)	H-6	0.620	0.111	-0.196
C-7 A	0.7102 (2)	0.0542 (2)	-0.4095 (2)	0.060 (2)	0.039 (2)	0.038 (1)	-0.005 (1)	0.011 (1)	-0.009 (1)	H-71	0.556	-0.008	-0.412
C-8	0.4920 (2)	-0.0776 (3)	-0.1701 (3)	0.047 (2)	0.054 (2)	0.062 (2)	0.010 (2)	0.015 (1)	0.003 (1)	H-72	0.657	-0.131	-0.352
C-9	0.4462 (2)	-0.1961 (3)	-0.1199 (3)	0.061 (2)	0.067 (2)	0.100 (2)	0.028 (2)	0.033 (2)	-0.005 (2)	H-7 A	0.704	-0.011	-0.497
C-10	0.8451 (2)	-0.0200 (3)	0.1370 (3)	0.046 (2)	0.068 (2)	0.043 (2)	0.003 (1)	0.012 (1)	0.009 (1)	H-91	0.361	-0.182	-0.148
C-11	0.8471 (3)	0.0347 (3)	0.2751 (3)	0.080 (2)	0.093 (2)	0.037 (2)	-0.003 (2)	0.018 (2)	0.011 (2)	H-92	0.483	-0.192	-0.008
O-1	0.7626 (2)	0.2717 (2)	-0.4413 (2)	0.077 (1)	0.048 (1)	0.073 (1)	0.010 (1)	0.024 (1)	-0.009 (1)	H-93	0.462	-0.293	-0.157
O-2	0.5863 (2)	0.2409 (2)	-0.5022 (2)	0.072 (2)	0.072 (1)	0.073 (1)	0.010 (1)	0.006 (1)	0.010 (1)	H-111	0.907	-0.015	0.361
O-3	0.5973 (2)	-0.0916 (2)	-0.1450 (2)	0.043 (1)	0.055 (1)	0.061 (1)	0.020 (1)	0.014 (1)	0.002 (1)	H-112	0.769	0.020	0.284
O-4	0.4415 (2)	0.0167 (2)	-0.2299 (2)	0.052 (1)	0.069 (1)	0.130 (2)	0.041 (1)	0.028 (1)	0.013 (1)	H-113	0.865	0.141	0.278
O-5	0.7751 (2)	0.0456 (2)	0.0307 (2)	0.056 (1)	0.064 (1)	0.034 (1)	0.000 (1)	0.011 (1)	0.016 (1)				
O-6	0.8990 (2)	-0.1094 (3)	0.1217 (2)	0.110 (2)	0.135 (2)	0.052 (1)	0.002 (1)	0.011 (1)	0.073 (2)				

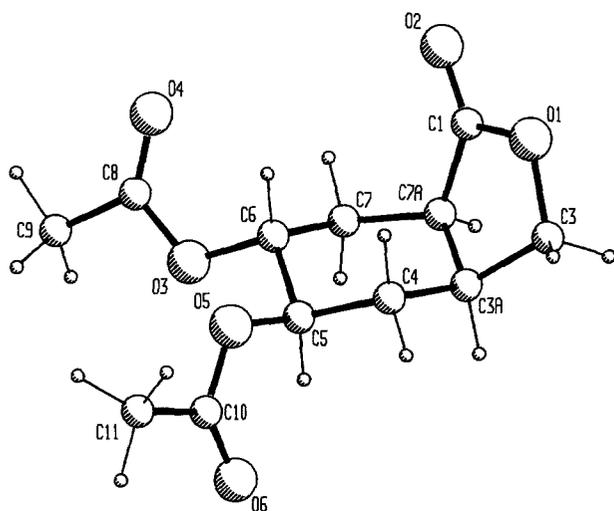


Abb. 1. Projektion eines Moleküls (3*aS*,5*R*,6*R*,7*aR*-Form) aus dem racemischen Kristall **7b**

Verschiebungsunterschiede vorliegen, so daß die Diastereomerenreinheit der Produkte überprüft werden konnte.

Einen Vergleich der ^1H - ^1H -Kopplungskonstanten ermöglicht Tabelle 2. Die Zuordnung wurde durch Entkopplungsexperimente (**7b** und **8c**) sowie durch Vergleich der Verschiebungskremente (acylation shift bzw. 7*a*-methylation shift) abgesichert. Die bevorzugte Konformation des Cyclohexanringes ist die energetisch günstige Sesselform. Denkbar ist sowohl die Sesselform A (H-3*a* zu H-4*ax* antiperiplanar) als auch die Sesselform B (H-7*a* zu H-7*ax* antiperiplanar). Tatsächlich entspricht die bevorzugte Konformation der Derivate **6b**, **6c**, **7a**, **7b**, **8a**–**8c** und **10a**–**11c** ($J_{3a-4/2} = 10$ – 12.8 Hz) der Sesselform A. Lediglich der Konformation von **9a** liegt der Sessel B zugrunde. Für die Derivate **6a**, **9b** und **9c** konnte keine Entscheidung zugunsten der Form A oder B getroffen werden.

Die relative Konformation am C-5 und C-6 kann durch Analyse der Kopplungen, ausgehend von H-5 und H-6, bestimmt werden. In den *cis*-Glycolderivaten **8a**–**8c** und **11a**–**11c** ist H-5 equatorial ($J_{4/2-5} = 2.0$ – 2.7 Hz) und H-6 axial ($J_{5-6} = 2.0$ – 2.7 Hz, $J_{6-7/2} = 10$ – 12 Hz) angeordnet. Bei den *trans*-Glycolen **7a**, **7b**, **10a** und **10b** ist sowohl H-5 ($J_{4/2-5} = 10$ – 12.8 Hz, $J_{5-6} = 9$ – 10 Hz) als auch H-6 ($J_{6-7/2} = 10$ – 10.5 Hz) axialständig, wohingegen in **6b** und **6c** unerwarteterweise sowohl H-5 als auch H-6 ($J_{4/2-5} = J_{5-6} = J_{6-7/2} = 3$ – 4 Hz) equatorial stehen. Die Substituenten am C-5 und C-6 liegen demnach in der energetisch ungünstigen axialen Position vor. Das *trans*-Glycol **9a** entspricht zwar hinsichtlich der diaxialen Anordnung von H-5 und H-6 dem diastereomeren *trans*-Glycol **10a** (Sessel A), besitzt jedoch den Sessel B als Grundsystem.

Um die relative Konfiguration, die sich aus der bevorzugten Konformation ableiten läßt, an einem Beispiel zu beweisen, wurde von einem Einkristall des Lactons **7b** eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt (siehe Abb. 1). Die aufgrund der ^1H -NMR-Daten ermittelte Konfiguration von **7b** (3*aRS*, 5*SR*, 6*SR*, 7*aSR*) wurde bestätigt. Es zeigte sich, daß die Konformation von **7b** im Kristall auch der bevorzugten Konformation in Lösung entspricht. Durch den Strukturbeweis an **7b** wird die Konfigurationszuordnung der übrigen Lactone (**6a**–**11c**), die anhand von Kopplungsparametern erfolgte, erhärtet.

Dank

Den Herren Dr. W. Robien und Dr. H. Kalchhauser (Institut für Organische Chemie der Universität Wien) verdanken wir die Aufnahme der 250 MHz- und 400 MHz-¹H- und ¹³C-NMR-Spektren auf einem vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung bereitgestellten Gerät (Projekt-Nr. 4009 bzw. P 6537 C). Für die Massenspektren danken wir Herrn Dr. A. Nikiforov (Institut für Organische Chemie der Universität Wien). Die Elementaranalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak und Mag. J. Theiner (Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien) durchgeführt.

Experimenteller Teil

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

(3*aRS*,7*aSR*)-7-*a*-Methyl-3*a*,4,7,7-*a*-tetrahydro-isobenzofuranon (**2**)

13.8 g (100 mmol) **1** werden in 200 ml trockenem *THF* unter Argon gelöst, bei -78°C mit 220 ml (110 mmol) 0.5 *M* LDA-Lösung versetzt und 1 h bei -78°C gerührt. Man setzt 31 ml (500 mmol) Methyljodid zu und rührt 2 h lang bei Raumtemperatur. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in 100 ml CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 2×100 ml 2 *N* HCl gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Methanol bei -20°C kristallisiert: Ausb. 12.0 g (78%) **2**.

Farblose Kristalle, Schmp. $45-47^\circ\text{C}$. ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 5.71$ (m, 2 H, H-5, H-6), 4.27 (dd, 1 H, H-3/1, *J* = 8.5, 7.0), 3.87 (t, 1 H, H-3/2, *J* = 8.5), 2.41, (m, 1 H, H-3 a), 2.29 (m, 2 H, H-4 eq, H-7 eq), 1.96 (m, 2 H, H-4 ax, H-7 ax), 1.24 (s, 3 H, CH_3). IR (KBr): 1785 cm^{-1} (Fünfringlacton). MS (70 eV): *m/e* = 152 (M^+), 137 ($M^+ - \text{CH}_3$). $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ (152.2); ber. C 71.01, H 7.96; gef. C 70.78, H 8.06.

(3*aRS*,5*RS*,6*SR*,7*aSR*)-5,6-Epoxy-perhydro-isobenzofuranon (**3**)

20 g (144 mmol) **1** werden in 100 ml Dichlormethan gelöst, mit einer Lösung von 40 g (173 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure (75%ig) in 400 ml CH_2Cl_2 versetzt und 3 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man wäscht die organische Phase mit 2×100 ml 10%iger Natriumsulfatlösung und 2×100 ml 2 *N* Sodalösung, trocknet mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Daraufhin wird im Kugelrohr destilliert ($K_{p0.003} = 110-120^\circ\text{C}$): Ausb. 15.1 g (68%) **3**.

Farbloses, erstarrendes Öl, Schmp. 52°C . ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 4.23$ (dd, 1 H, H-3/1, *J* = 9.0, 6.0), 4.0 (dd, 1 H, H-3/2, *J* = 9.0, 2.0), 3.23 (t, 1 H, H-5, *J* = 4.0), 3.16 (dt, 1 H, H-6, *J* = 4.0, 2.0, 2.0), 2.73 (m, 1 H, H-3 a), 2.55 (dt, 1 H, H-7 a, *J* = 9.0, 6.0, 6.0), 2.44 (ddd, 1 H, H-7/1, *J* = 18.0, 6.0, 2.0), 2.39 (ddd, 1 H, H-7/2, *J* = 18.0, 9.0, 2.0), 2.27 (ddd, 1 H, H-4/1, *J* = 15.0, 6.0, 4.0), 1.73 (dd, 1 H, H-4/2, *J* = 15.0, 12.0). IR (KBr): 1770 cm^{-1} (Fünfringlacton). MS (70 eV): 154 (M^+), 126 ($M^+ - \text{CO}$), 110 ($M^+ - \text{CO}_2$). $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$ (154.2); ber. C 62.33, H 6.54; gef. C 62.38, H 6.61.

Epoxidierung des Olefins **2**

12 g (77.8 mmol) **2** werden in 50 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit einer Lösung von 18.5 g (85.6 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure (80%ig) in 200 ml CH_2Cl_2 versetzt und 6 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man wäscht die organische Phase mit 2×70 ml 10%iger Natriumsulfatlösung und 2×70 ml 2 *N* Sodalösung, trocknet mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum: Ausb. 10.0 g (76%) (**4** + **5** = 2 + 1), farbloses Öl.

(3 aRS,5 RS,6 SR,7 aSR)-5,6-Epoxy-7 a-methyl-perhydro-isobenzofuranon (4)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.35 (dd, 1 H, H-3/1, *J* = 9.0, 6.0), 3.92 (dd, 1 H, H-3/2, *J* = 9.0, 3.0), 3.22 (m, 1 H, H-5), 3.19 (m, 1 H, H-6), 2.45 (dd, 1 H, H-7/1, *J* = 16.0, 2.0), 2.36 (m, 1 H, H-3 a), 2.28 (ddd, 1 H, H-4/1, *J* = 15.0, 6.0, 3.0), 2.07 (dd, 1 H, H-7/2, *J* = 16.0, 2.0), 1.76 (ddd, 1 H, H-4/2, *J* = 15.0, 10.0, 1.6), 1.28 (s, 3 H, CH₃).

(3 aRS,5 SR,6 RS,7 aSR)-5,6-Epoxy-7 a-methyl-perhydro-isobenzofuranon (5)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.40 (t, 1 H, H-3/1, *J* = 9.0), 4.0 (dd, 1 H, H-3/2, *J* = 9.0, 5.0), 3.19 (m, 2 H, H-5, H-6), 2.58 (dd, 1 H, H-7/1, *J* = 15.0, 2.0), 2.28 (m, 1 H, H-3 a), 2.21 (dd, 1 H, H-4/1, *J* = 15.0, 6.0), 2.05 (ddd, 1 H, H-4/2, *J* = 15.0, 4.0, 2.0), 1.88 (d, 1 H, H-7/2, *J* = 15.0), 1.21 (s, 3 H, CH₃).

Hydrolyse des Epoxids 3 zu 6 a und 7 a

15.4 g (100 mmol) **3** werden in 90 ml Acetonitril gelöst, 10 ml Wasser zugegeben und mit 5 g Ionenaustauscher (DOWEX 50 WX 8, H⁺-Form) versetzt. Man rührt die Mischung 20 h bei Raumtemperatur, entfernt das Acetonitril im Vakuum, verdünnt mit 90 ml Wasser und wäscht die wäßrige Phase mit 3 × 50 ml CH₂Cl₂. Nach dem Entfernen des Wassers durch Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand aus Ethylacetat fraktioniert kristallisiert: *Fraktion 1*: 15.2 g (88%) **6 a**. *Fraktion 2*: 0.7 g (4%) **7 a**.

(3 aRS,5 RS,6 RS,7 aSR)-5,6-Dihydroxy-perhydro-isobenzofuranon (6 a)

Farblose Kristalle, Schmp. 126 – 127 °C. ¹H-NMR (*d*₆-DMSO): δ = 4.69 (d, 1 H, OH/1, *J* = 4.0), 4.55 (d, 1 H, OH/2, *J* = 3.0), 4.17 (dd, 1 H, H-3/1, *J* = 9.0, 6.0), 3.92 (dd, 1 H, H-3/2, *J* = 9.0, 4.0), 3.53 (tt, 1 H, H-6, *J* = 5.0, 4.0), 3.44 (ddt, 1 H, H-5, *J* = 6.0, 5.0, 3.0, 3.0), 2.63 (m, 1 H, H-3 a), 2.56 (dt, 1 H, H-7 a, *J* = 7.0, 7.0, 5.0), 1.92 (ddd, 1 H, H-7/1, *J* = 14.0, 7.0, 4.0), 1.69 (dt, 1 H, H-7/2, *J* = 14.0, 5.0, 5.0), 1.67 (ddd, 1 H, H-4/1, *J* = 14.0, 8.0, 3.0), 1.51 (dt, 1 H, H-4/2, *J* = 14.0, 6.0, 6.0). IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (Fünfringlacton). MS (70 eV): *m/e* = 172 (*M*⁺), 154 (*M*⁺ – H₂O), 128 (*M*⁺ – CO₂). C₈H₁₂O₄ (172.2); ber. C 55.80, H 7.09; gef. C 55.78, H 6.99.

(3 aRS,5 SR,6 SR,7 aSR)-5,6-Dihydroxy-perhydro-isobenzofuranon (7 a)

Farbloses Öl. ¹H-NMR (*d*₆-DMSO): δ = 4.80 (d, 1 H, OH/1, *J* = 4.0), 4.68 (d, 1 H, OH/2, *J* = 4.0), 4.18 (dd, 1 H, H-3/1, *J* = 9.0, 5.0), 3.92 (d, 1 H, H-3/2, *J* = 9.0), 3.11 (m, 1 H, H-6), 2.96 (m, 1 H, H-5), 2.84 (m, 1 H, H-7 a), 2.59 (m, 1 H, H-3 a), 2.10 (m, 1 H, H-7/1), 1.92 (m, 1 H, H-4/1), 1.50 (m, 1 H, H-7/2), 1.00 (qua, 1 H, H-4/2, *J* = 12.8).

(3 aRS,5 RS,6 SR,7 aSR)-5,6-Dihydroxy-perhydro-isobenzofuranon (8 a)

Herstellung und Analysedaten siehe [3].

Hydrolyse der Epoxide 4 und 5 zu 9 a und 10 a

10 g (59.4 mmol) der Epoxidmischung (**4** + **5** = 2 + 1) werden in 90 ml Acetonitril gelöst, 10 ml Wasser zugegeben und mit 5 g Ionenaustauscher (DOWEX 50 WX 8, H⁺-Form) versetzt. Man rührt die Mischung 20 h bei Raumtemperatur, entfernt das Acetonitril im Vakuum, verdünnt mit 90 ml Wasser und wäscht die wäßrige Phase mit 3 × 50 ml CH₂Cl₂. Nach dem Entfernen des Wassers durch Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand aus Ethylacetat fraktioniert kristallisiert: *Fraktion 1*: 5.69 g (51%) **9 a**. *Fraktion 2*: 1.67 g (7%) **10 a**.

(3 aRS,5 RS,6 RS,7 aSR)-5,6-Dihydroxy-7 a-methyl-perhydro-isobenzofuranon (9 a)

Farblose Kristalle, Schmp. 142 – 145 °C. ¹H-NMR (*d*₆-DMSO): δ = 4.75 (d, 1 H, OH/1, *J* = 4.0), 4.72 (d, 1 H, OH/2, *J* = 4.0), 4.24 (t, 1 H, H-3/1, *J* = 9.0), 4.01 (t, 1 H, H-3/2, *J* = 9.0), 3.43 (tt, 1 H, *J* = H-6, 9.0, 4.0), 3.35 (tt, 1 H, H-5, *J* = 9.0, 4.0), 2.35 (ddt, 1 H, H-3 a, *J* = 9.0, 9.0, 6.0, 4.0), 1.75 (dt, 1 H, H-4/1, *J* = 14.0, 4.0, 4.0), 1.57 (dd, 1 H, H-7/1, *J* = 14.0, 4.0), 1.52 (dd, 1 H, H-7/2, *J* = 14.0, 9.0), 1.50 (ddd, 1 H, H-4/2, *J* = 14.0, 9.0, 6.0), 1.15 (s, 3 H, CH₃). IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (Fünfringlacton). MS (70 eV): *m/e* = 186 (*M*⁺), 171 (*M*⁺ – CH₃), 168 (*M*⁺ – H₂O), 142 (*M*⁺ – CO₂). C₉H₁₄O₄ (186.2); ber. C 58.04, H 7.59; gef. C 57.78, H 7.42.

(3 aRS,5 SR,6 SR,7 aSR)-5,6-Dihydroxy-7 a-methyl-perhydro-isobenzofuranon (10 a)

Farbloses Öl. ¹H-NMR (*d*₆-DMSO): δ = 4.80 (d, 1 H, OH/1, *J* = 4.0), 4.68 (d, 1 H, OH/2, *J* = 4.0), 4.35 (dd, 1 H, H-3/1, *J* = 9.0, 6.0), 3.89 (d, 1 H, H-3/2, *J* = 9.0), 3.13 (tt, 1 H, H-6, *J* = 10.0, 4.0), 2.95 (tt, 1 H, H-5, *J* = 10.0, 4.0), 2.23 (dt, 1 H, H-3 a, *J* = 12.0, 6.0, 6.0), 2.07 (dd, 1 H, H-7/1, *J* = 14.0, 4.0), 1.95 (ddd, 1 H, H-4/1, *J* = 14.0, 6.0, 4.0), 1.30 (dd, 1 H, H-7/2, *J* = 14.0, 10.0), 1.13 (s, 3 H, CH₃), 1.01 (ddd, 1 H, H-4/2, *J* = 14.0, 12.0, 10.0).

(3 aRS,5 RS,6 SR,7 aSR)-5,6-Dihydroxy-7 a-methyl-perhydro-isobenzofuranon (11 a)

8.5 g (55 mmol) **2** werden in 165 ml Ethanol bei –40 °C gelöst. Nun wird eine Lösung von 9 g (57 mmol) KMnO₄ und 6.3 g (52 mmol) MgSO₄ in 200 ml H₂O zugetropft. Die mit einem mechanischen Rührer gerührte Suspension läßt man auf 0 °C erwärmen und rührt eine weitere Stunde ohne Kühlung. Die Lösung wird abgenutscht und der Rückstand mehrmals mit heißem Wasser gewaschen. Anschließend wird das Filtrat auf etwa 50 ml im Vakuum eingengt und über Nacht in einem Flüssig-flüssig-Extraktor für leichtere Lösungsmittel mit Ethylacetat extrahiert. Die Kristallisation erfolgt aus Ethylacetat: Ausb. 6.6 g (64%) **11 a**.

Farblose Kristalle, Schmp. 149 – 150 °C. ¹H-NMR (*d*₆-DMSO): δ = 4.55 (s, br, 1 H, OH/1), 4.40 (s, br, 1 H, OH/2), 4.37 (dd, 1 H, H-3/1, *J* = 9.0, 5.0), 3.85 (dd, 1 H, H-3/2, *J* = 9.0, 2.0), 3.68 (m, 1 H, H-5), 3.23 (d, br, H-6, *J* = 10.0), 2.26 (ddt, 1 H, H-3 a, *J* = 10.0, 5.0, 5.0, 2.0), 1.90 (dt, 1 H, H-4/1, *J* = 14.0, 5.0, 5.0), 1.78 (dd, 1 H, H-7/1, *J* = 13.0, 5.0), 1.62 (dd, 1 H, H-7/2, *J* = 13.0, 10.0), 1.21 (ddd, 1 H, H-4/2, *J* = 14.0, 10.0, 2.0), 1.15 (s, 3 H, CH₃). IR (KBr): 1755 cm⁻¹ (Fünfringlacton). MS (70 eV): *m/e* = 186 (*M*⁺), 171 (*M*⁺ – CH₃), 168 (*M*⁺ – H₂O), 142 (*M*⁺ – CO₂). C₉H₁₄O₄ (186.2); ber. C 58.04, H 7.59; gef. C 58.19, H 7.59.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Essigsäureester 6 b–11 b

2.9 mmol des Eduktes werden mit 10 ml Essigsäureanhydrid und 100 mg 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Acetanhydrid wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in 50 ml CH₂Cl₂ aufgenommen. Die Dichlormethanphase wird mit 2 × 50 ml 2 N HCl und 2 × 50 ml 2 N Sodalösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Zur Reinigung wird aus Methanol kristallisiert.

(3 aRS,5 RS,6 RS,7 aSR)-5,6-Diacetoxy-perhydro-isobenzofuranon (6 b)

Edukt: **6 a**, Ausb. 543 mg (73%) **6 b**. Farblose Kristalle, Schmp.: 106 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.99 (qua, 1 H, H-6, *J* = 3.0), 4.90 (qua, 1 H, H-5, *J* = 3.0), 4.27 (dd, 1 H, H-3/1, *J* = 9.0, 6.0), 4.02 (d, 1 H, H-3/2, *J* = 9.0), 2.73 (dqua, 1 H, H-3 a, *J* = 12.0, 6.0, 6.0, 6.0), 2.67 (dt, 1 H, H-7 a, *J* = 6.0, 6.0, 2.0), 2.42 (ddd, 1 H, H-7/1, *J* = 14.0, 3.0, 2.0), 2.09 (s, 3 H, Acetyl – CH₃), 2.06 (ddd, 1 H, H-7/2, *J* = 14.0, 6.0, 3.0), 2.03 (s, 3 H, Acetyl – CH₃), 1.99 (ddd, 1 H, H-4/1, *J* = 14.0, 6.0, 3.0), 1.89 (ddd, 1 H, H-4/2, *J* = 14.0, 12.0, 3.0). IR (KBr): 1780 cm⁻¹ (Fünfringlacton), 1770 cm⁻¹, 1750 cm⁻¹ (Ester-

carbonyl). MS (70 eV): 256 (M^+ fehlt), 196 ($M^+ - 60$), 154 ($M^+ - 102$). $C_{12}H_{16}O_6$ (256.3); ber. C 56.25, H 6.29; gef. C 56.28, H 6.13.

(3 aRS,5 SR,6 SR,7 aSR)-5,6-Diacetoxy-perhydro-isobenzofuranon (7b)

Edukt: **7a**, Ausb. 401 mg (54%) **7b**. Farblose Kristalle, Schmp.: 146–148 °C. 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 4.87$ (ddd, 1 H, H-6, $J = 10.5, 9.0, 5.0$), 4.76 (ddd, 1 H, H-5, $J = 11.0, 9.0, 4.0$), 4.24 (dd, 1 H, H-3/1, $J = 9.0, 5.5$), 4.00 (d, 1 H, H-3/2, $J = 9.0$), 2.80 (dddd, 1 H, H-7a, $J = 6.5, 5.5, 2.5, 1.3$), 2.69 (dqua, 1 H, H-3a, $J = 11.0, 5.5, 5.5, 5.5$), 2.54 (ddd, 1 H, H-7/1, $J = 13.5, 5.0, 2.5$), 2.17 (dddd, 1 H, H-4/1, $J = 13.5, 5.5, 4.0, 1.3$), 2.01 (s, 3 H, Acetyl- CH_3), 1.98 (s, 3 H, Acetyl- CH_3), 1.78 (ddd, 1 H, H-7/2, $J = 13.5, 10.5, 6.5$), 1.46 (dt, 1 H, H-4/2, $J = 13.5, 11.0, 11.0$). IR (KBr): 1770 cm^{-1} (Fünfringlacton), 1740 cm^{-1} (Estercarbonyl). MS (70 eV): 256 (M^+ fehlt), 196 ($M^+ - 60$), 154 ($M^+ - 102$). $C_{12}H_{16}O_6$ (256.3); ber. C 56.25, H 6.29; gef. C 56.24, H 6.33.

(3 aRS,5 RS,6 SR,7 aSR)-5,6-Diacetoxy-perhydro-isobenzofuranon (8b)

Edukt: **8a**, Herstellung siehe [3]. 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 5.31$ (dt, 1 H, H-5, $J = 6.0, 2.0, 2.0$), 4.76 (ddd, 1 H, H-6, $J = 12.0, 6.0, 2.0$), 4.28 (dd, 1 H, H-3/1, $J = 9.0, 6.0$), 4.00 (d, 1 H, H-3/2, $J = 9.0$), 2.89 (dt, 1 H, H-7a, $J = 6.0, 6.0, 2.0$), 2.73 (dqua, 1 H, H-3a, $J = 12.0, 6.0, 6.0, 6.0$), 2.25 (ddd, 1 H, H-7/1, $J = 14.0, 6.0, 2.0$), 2.13 (ddd, 1 H, H-7/2, $J = 14.0, 12.0, 6.0$), 2.12 (m, 1 H, H-4/1), 2.10 (s, 3 H, Acetyl- CH_3), 2.02 (s, 3 H, Acetyl- CH_3), 1.60 (ddd, 1 H, H-4/2, $J = 14.0, 12.0, 2.0$).

(3 aRS,5 RS,6 RS,7 aSR)-5,6-Diacetoxy-7a-methyl-perhydro-isobenzofuranon (9b)

Edukt: **9a**, Ausb. 635 mg (81%) **9b**. Farblose Kristalle, Schmp.: 137–138 °C. 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 4.97$ (dt, 1 H, H-5, $J = 6.0, 5.0, 5.0$), 4.93 (dt, 1 H, H-6, $J = 6.0, 6.0, 4.0$), 4.40 (dd, 1 H, H-3/1, $J = 9.0, 6.0$), 4.01 (dd, 1 H, H-3/2, $J = 9.0, 4.0$), 2.38 (ddt, 1 H, H-3a, $J = 8.0, 8.0, 6.0, 4.0$), 2.20 (dd, 1 H, H-7/1, $J = 15.0, 6.0$), 2.08 (s, 3 H, Acetyl- CH_3), 2.03 (s, 3 H, Acetyl- CH_3), 1.96 (dd, 2 H, H-4, $J = 8.0, 5.0$), 1.82 (dd, 1 H, H-7/2, $J = 15.0, 4.0$), 1.32 (s, 3 H, CH_3). IR (KBr): 1770 cm^{-1} (Fünfringlacton), 1740 cm^{-1} (Estercarbonyl). MS (70 eV): 270 (M^+ fehlt), 210 ($M^+ - 60$), 168 ($M^+ - 102$). $C_{13}H_{18}O_6$ (270.3); ber. C 57.76, H 6.73; gef. C 57.55, H 6.64.

(3 aRS,5 SR,6 SR,7 aSR)-5,6-Diacetoxy-7a-methyl-perhydro-isobenzofuranon (10b)

Edukt: **10a**, Ausb. 548 mg (70%) **10b**. Farblose Kristalle, Schmp.: 95–96 °C. 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 4.86$ (dt, 1 H, H-6, $J = 10.0, 10.0, 5.0$), 4.79 (dt, 1 H, H-5, $J = 10.0, 10.0, 4.0$), 4.38 (dd, 1 H, H-3/1, $J = 9.0, 5.0$), 3.96 (d, 1 H, H-3/2, $J = 9.0$), 2.53 (dd, 1 H, H-7/1, $J = 14.0, 5.0$), 2.34 (ddd, 1 H, H-3a, $J = 12.0, 6.0, 5.0$), 2.21 (ddd, 1 H, H-4/1, $J = 14.0, 6.0, 4.0$), 2.02 (s, 6 H, Acetyl- CH_3), 1.59 (dd, 1 H, H-7/2, $J = 14.0, 10.0$), 1.49 (ddd, 1 H, H-4/2, $J = 14.0, 12.0, 10.0$), 1.30 (s, 3 H, CH_3). IR (KBr): 1770 cm^{-1} (Fünfringlacton), 1742 cm^{-1} , 1735 cm^{-1} (Estercarbonyl). MS (70 eV): 270 (M^+ fehlt), 210 ($M^+ - 60$), 168 ($M^+ - 102$). $C_{13}H_{18}O_6$ (270.3); ber. C 57.76, H 6.73; gef. C 57.56, H 6.46.

(3 aRS,5 RS,6 SR,7 aSR)-5,6-Diacetoxy-7a-methyl-perhydro-isobenzofuranon (11b)

Edukt: **11a**, Ausb. 619 mg (79%) **11b**. Farblose Kristalle, Schmp.: 109–110 °C. 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 5.29$ (dt, 1 H, H-5, $J = 6.0, 2.0, 2.0$), 4.76 (ddd, 1 H, H-6, $J = 12.0, 6.0, 2.0$), 4.42 (dd, 1 H, H-3/1, $J = 9.0, 5.0$), 3.94 (d, 1 H, H-3/2, $J = 9.0$), 2.35 (ddd, 1 H, H-3a, $J = 11.0, 6.0, 5.0$), 2.21 (dd, 1 H, H-7/1, $J = 14.0, 6.0$), 2.17 (dt, 1 H, H-4/1, $J = 15.0, 6.0, 6.0$), 2.1 (s, 3 H, Acetyl- CH_3), 2.02 (s, 3 H, Acetyl- CH_3), 1.88 (dd, 1 H, H-7/2, $J = 14.0, 12.0$), 1.58 (ddd, 1 H, H-4/2, $J = 15.0, 11.0, 2.0$), 1.34 (s, 3 H, CH_3). IR (KBr): 1770 cm^{-1} (Fünfringlacton), 1750 cm^{-1} , 1735 cm^{-1} (Estercarbonyl). MS (70 eV): 270 (M^+ fehlt), 210 ($M^+ - 60$), 168 ($M^+ - 102$). $C_{13}H_{18}O_6$ (270.3); ber. C 57.76, H 6.73; gef. C 57.61, H 6.67.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Trifluoressigsäureester 6c, 8c, 9c und 11c

2.9 mmol des Ausgangsproduktes werden mit 5 ml Pyridin, 100 mg *DMAP* und 10 ml Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und über Nacht unter Argon gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 50 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und mit 2×50 ml 2 *N* HCl und 2×50 ml 2 *N* Sodalösung gewaschen. Nach der Trocknung über Natriumsulfat wird die organische Phase im Vakuum abrotiert.

(3 aRS,5 RS,6 RS,7 aSR)-5,6-Bis-trifluoracetoxy-perhydro-isobenzofuranon (6c)

Edukt: **6a**, Ausb. 940 mg (89%) **6c**. Farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.28$ (dt, 1 H, H-6, $J = 4.0, 4.0, 3.0$), 5.16 (dt, 1 H, H-5, $J = 4.0, 4.0, 3.0$), 4.33 (dd, 1 H, H-3/1, $J = 9.0, 5.0$), 4.08 (d, 1 H, H-3/2, $J = 9.0$), 2.80 (m, 2 H, H-3 a, H-7 a), 2.62 (dt, 1 H, H-7/1, $J = 16.0, 3.0, 3.0$), 2.22 (ddd, 1 H, H-7/2, $J = 16.0, 7.0, 4.0$), 2.18 (ddd, 1 H, H-4/1, $J = 16.0, 6.0, 4.0$), 2.02 (ddd, 1 H, H-4/2, $J = 16.0, 11.0, 3.0$).

(3 aRS,5 RS,6 SR,7 aSR)-5,6-Bis-trifluoracetoxy-perhydro-isobenzofuranon (8c)

Edukt: **8a**, Herstellung und spektroskopische Daten siehe [3].

(3 aRS,5 RS,6 RS,7 aSR)-5,6-Bis-trifluoracetoxy-7 a-methyl-perhydroisobenzofuranon (9c)

Edukt: **9a**, Ausb. 900 mg (82%) **9c**. Farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.26$ (dt, 1 H, H-5, $J = 6.0, 6.0, 5.0$), 5.19 (dt, 1 H, H-6, $J = 6.0, 6.0, 4.0$), 4.45 (dd, 1 H, H-3/1, $J = 9.0, 6.0$), 4.07 (dd, 1 H, H-3/2, $J = 9.0, 5.0$), 2.50 (m, 1 H, H-3 a), 2.35 (dd, 1 H, H-7/1, $J = 15.0, 6.0$), 2.16 (dt, 1 H, H-4/1, $J = 15.0, 6.0, 6.0$), 2.11 (ddd, 1 H, H-4/2, $J = 15.0, 8.0, 5.0$), 1.99 (dd, 1 H, H-7/2, $J = 15.0, 4.0$), 1.38 (s, 3 H, CH_3).

(3 aRS,5 RS,6 SR,7 aSR)-5,6-Bis-trifluoracetoxy-7 a-methyl-perhydroisobenzofuranon (11c)

Edukt: **11a**, Ausb. 1.09 g (92%) **11c**. Farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.58$ (dt, 1 H, H-5, $J = 6.0, 2.0, 2.0$), 4.99 (ddd, 1 H, H-6, $J = 12.0, 5.0, 2.0$), 4.49 (dd, 1 H, H-3/1, $J = 9.0, 5.0$), 3.98 (d, 1 H, H-3/2, $J = 9.0$), 2.46 (dd, 1 H, H-7/1, $J = 14.0, 5.0$), 2.42 (dt, 1 H, H-3 a, $J = 11.0, 5.0, 5.0$), 2.36 (ddd, 1 H, H-4/1, $J = 15.0, 6.0, 5.0$), 2.00 (dd, 1 H, H-7/2, $J = 14.0, 12.0$), 1.74 (ddd, 1 H, H-4/2, $J = 15.0, 11.0, 2.0$), 1.38 (s, 3 H, CH_3).

Röntgenstrukturanalyse von 7b

Für einen aus Methanol kristallisierten Einkristall ($0.45 \times 0.35 \times 0.12$ mm) lieferte die röntgenographische Untersuchung auf einem Vierkreisdiffraktometer (PW 1100, Mo-K α -Strahlung, Graphit-Monochromator) folgende Daten: Monokline Elementarzelle mit $a = 1325.5(1)$, $b = 996.2(1)$, $c = 1016.9(1)$ pm; $\beta = 109.54^\circ$; Raumgruppe $P2_1/a$; $Z = 4$ und $D_x = 1.345 \text{ g cm}^{-3}$. Im Bereich bis $\theta = 24^\circ$ wurden die Intensitäten von 1992 unabhängigen Reflexen mit ω -Scans vermessen, wobei sich für 547 Reflexe Intensitäten $I < 3\sigma(I)$ ergaben. Die Struktur konnte mit direkten Methoden (MULTAN 78) [5] problemlos gelöst werden und ließ sich anschließend mit dem Programm SHELX 76 [6] verfeinern, wobei die Wasserstoffatome auf geometrisch ermittelten Lagen eingesetzt wurden. Die Freigabe der anisotropen Temperaturfaktoren für alle Schweratome brachte eine deutliche Verbesserung des R -Wertes [$R = 0.066$; $R_w = 0.058$ mit $W = 1/(\sigma^2 + 0.0001 \times F^2)$], wobei die in Tabelle 3 angeführten Parameter erhalten wurden [7].

Literatur

- [1] Willuhn G. (1987) Deutsche Apotheker Zeitung **127**: 2511; Becker H., Wurzel G. (1987) Pharm. i. u. Zeit **16**: 152; Kobayashi M., Fujita M., Mitsuhashi H. (1987) Chem. Pharm. Bull. **35**: 1427
- [2] Zwergal A. (1952) Die Pharmazie **7**: 245
- [3] Mostler U., Urban E. (1989) Monatsh. Chem. **120**: 349
- [4] Kropf H. (1981) Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie: Band 4 d. Thieme, Stuttgart, S. 175–178
- [5] Main P. (1978) MULTAN78. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-Ray Diffraction Data. University of York, England
- [6] Sheldrick G. (1976) SHELX 76. Program for Crystal Structure Determination. University of Cambridge, England
- [7] Weitere Einzelheiten zur Kristalluntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-W-7514 Eggenstein, Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54681, des Autors und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

Eingegangen 25. Juni 1990. Angenommen 5. September 1990