



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

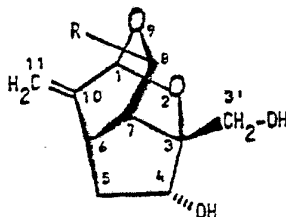
| | | |
|--|--|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ³ : C07D 493/08 // A61K 31/335; C07D 311/94 (C07D 493/08, 319/00, 311/00) | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 82/00292 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. Februar 1982 (04.02.82) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP81/00088 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. Juni 1981 (27.06.81) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 30 26 579.3 (32) Prioritätsdatum: 14. Juli 1980 (14.07.80) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder: KALI-CHEMIE PHARMA GMBH [DE/ DE]; Postfach 220, Hans-Böckler-Allee 20, D-3000 Hannover 1 (DE). (72) Erfinder: THIES, Peter, Willibrord; Ihmeplatz 6, D-3000 Hannover 91 (DE). DAVID, Samuel; Tiergartenstr. 103 c, D-3000 Hannover 73 (DE). (74) Anwalt: LAUER, Dieter; Kali-Chemie Aktiengesell- schaft, Postfach 220, Hans-Böckler-Allee 20, D-3000 Hannover 1 (DE). | (81) Bestimmungsstaaten: DK, FI, HU, JP, NO, SU. Veröffentlicht <i>Mit dem internationalen Recherchenbericht</i> | |

(54) Title: 2,9-DIOXATRICYCLO [4, 3, 1, 0 3,7] DECANE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: 2,9-DIOXATRICYCLO [4, 3, 1, 0 3,7] DECANE

(57) Abstract

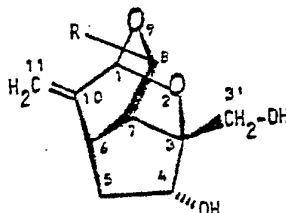
3 β -hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -alkoxy-2,9-dioxatricyclo [4, 3, 1, 0 3,7] decanes having the following general formula:



wherein R represents an alkoxy residue and in which the double bond in the 10, 11 position may also be hydrogenated, may be prepared according to various highly stereochemically selective alternative processes, starting from the didrovalvate compound. These new derivatives of 2,9-dioxatricyclodecane are characterized by useful pharmacological activities, in particular a sleep inducing activity.

(57) Zusammenfassung

3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -alkoxy-2,9-dioxatricyclo [4, 3, 1, 0 3,7] decane der allgemeinen Formel I



in der R einen Alkoxyrest bedeutet und die 10, 11-Doppelbindung auch hydriert sein kann, können in stereochemisch hochselektiven Verfahren in mehreren Varianten ausgehend von Didrovaltratrum hergestellt werden. Die neuen 2,9-Dioxatricyclodecane zeichnen sich durch wertvolle pharmakologische Wirkungen, insbesondere einschlaflfördernden Wirkungen aus.

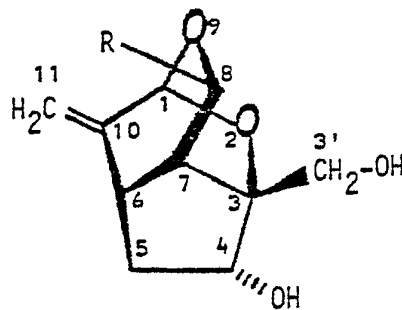
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|
| AT | Österreich | KP | Demokratische Volksrepublik Korea |
| AU | Australien | LI | Liechtenstein |
| BR | Brasilien | LU | Luxemburg |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | MC | Monaco |
| CG | Kongo | MG | Madagaskar |
| CH | Schweiz | MW | Malawi |
| CM | Kamerun | NL | Niederlande |
| DE | Deutschland, Bundesrepublik | NO | Norwegen |
| DK | Dänemark | RO | Rumania |
| FI | Finnland | SE | Schweden |
| FR | Frankreich | SN | Senegal |
| GA | Gabun | SU | Soviet Union |
| GB | Vereinigtes Königreich | TD | Tschad |
| HU | Ungarn | TG | Togo |
| JP | Japan | US | Vereinigte Staaten von Amerika |

2,9-Dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decane

Die Erfindung betrifft 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -alkoxy-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decane der allgemeinen Formel I



in der R einen Alkoxyrest bedeutet und die 10,11-Doppelbindung auch hydriert sein kann. Der Rest R hat dabei vorzugsweise die Bedeutung niederes Alkoxy.

Die Erfindung betrifft insbesondere 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -alkoxy-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decane der allgemeinen Formel I, in der R einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und die 10,11-Doppelbindung auch zur β -ständigen Methylgruppe hydriert sein kann.

Beispiele für erfindungsgemäße 2,9-Dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decane sind vorzugsweise

3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan,

3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan,

3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -äthoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan,

3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -äthoxy-10 β -methyl-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan und

3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -butoxy-10 β -methyl-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan.

In einer Reihe älterer Anmeldungen sind bereits 2,9-Dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decane beschrieben, die sich durch vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften, insbesondere durch neuartige Wirkungen auf das zentrale Nervensystem auszeichnen, darunter auch solche mit schlaffördernden Eigenschaften (DE-OS 26 07 106). Ursächlich für die Wirkungen auf den Schlaf, die sich in einer Vermehrung des Tiefschlafs und auch des Paradoxalschlafs zeigen, scheint dabei im Vergleich mit den anderen bekannten 2,9-Dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decanen, die in 3-Stellung des 2,9-Dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan-Gerüsts eine Methyl- oder Halogenmethyl- oder Azidomethyl-Gruppe haben, die 3-Aminomethyl-Gruppe zu sein.

Der Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, neue 2,9-Dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decane mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit vorteilhaftem Wirkungsprofil, vorzugsweise mit einschläffördernden Wirkungen zu schaffen.



- 3 -

Überraschenderweise wurde bei der Lösung der Aufgabe gefunden, daß durch Ersatz der bekannten 3-Methyl- bzw. 3-Halogemethyl- bzw. 3-Azidomethyl- bzw. 3-Aminomethyl-Gruppe durch eine 3-Hydroxymethyl-Gruppe 2,9-Dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decane erhalten werden, die die gewünschten Eigenschaften zeigen.

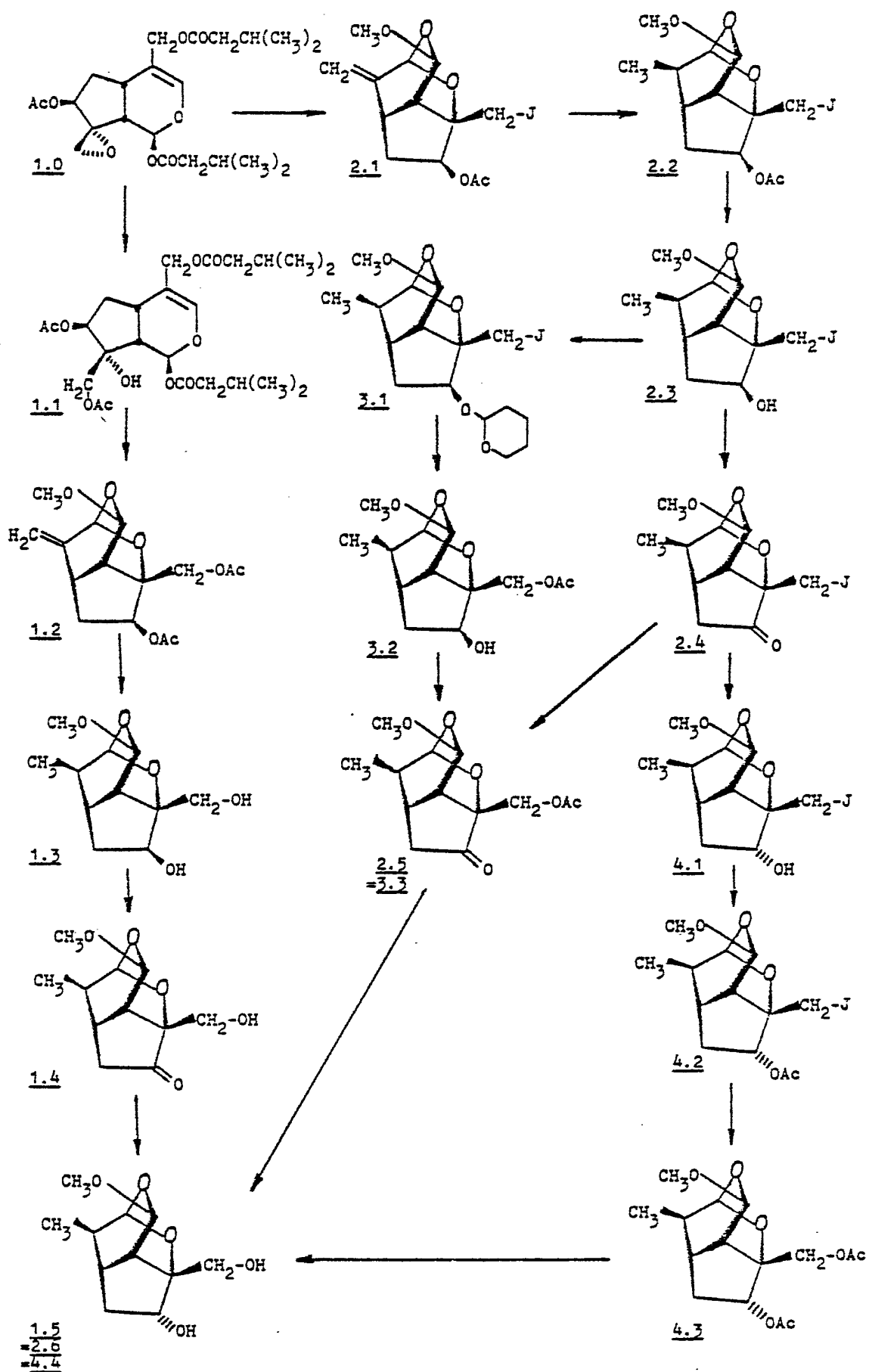
Gegenstand der Erfindung sind demnach die eingangs und in den Ansprüchen genannten neuen 2,9-Dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decane.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die motorische Aktivität und zeigen am EEG der Ratte deutlich eine einschlaffördernde Wirkung. In den ersten 3 Stunden nach Applikation zeigen diese Verbindungen eine stärkere wachvermindernde Wirkung als in den nachfolgenden 5 Stunden, so daß die Gefahr eines "hang over" beim Menschen gering ist.

So läßt z.B. das erfindungsgemäße 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan bei Mäusen im Lichtschrankenkäfig bereits bei 0,8 mg/kg eine Motilitäts- hemmung erkennen. Bei der Ratte beträgt die Dosis für die Einschlafförderung laut 3-Stunden-EEG ca. 2,5 mg/kg. Die Toxizität ist mit einer nach i.p.-Applikation an der Maus ermittelten LD₅₀ von größer als 1600 mg/kg extrem günstig.

Die innovative Struktur der erfindungsgemäßen Verbindungen, ihre starke Wirkung als "Schlaf-Inducer" sowie die gute Verträglichkeit entsprechen einem großen Bedarf an neuartigen Schlafmitteln.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen konnte in stereochemisch hochselektiven Verfahren in mehreren Varianten verwirklicht werden. Die Verfahren werden anhand des nachfolgenden Formelschemas näher erläutert.



Dem Formelschema liegt die 8 β -Methoxy-10 β -Methyl-Verbindung zugrunde. Es versteht sich dabei, daß die beschriebenen Verfahren nicht auf diese Verbindung beschränkt sind, sondern entsprechend auch für die anderen erfindungsgemäßen Verbindungen gelten, wie das durch die Erläuterungen und die beigefügten Beispiele offenbart wird.

Ausgangsprodukt ist in allen Fällen Didrovaltratum (1-Iso-valeroxy-4-isovaleroxymethyl-7-acetoxy-8-spirooxirano-1,9-dihydro-cyclopenta(c)pyran) bzw. ein Gesamtextrakt aus Valerianaceen mit etwa 70 % Gehalt an Didrovaltratum. Gemäß Variante 1 wird Didrovaltratum (1.0) mittels Eisessig/Acetanhydrid in das entsprechende Acetohydrin (1.1) überführt, welches anschließend mittels Methanol/p-Toluolsulfonsäure zum 3 β -Acetoxymethyl-4 β -acetoxy-8 β -methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan (1.2) umgesetzt wird.

Diese beiden Verfahrensstufen sind an sich in der DE-OS 19 61 433 beschrieben. Verwendet man statt des erwähnten Methanol andere Alkohole, dann werden je nach verwendetem Alkohol die entsprechenden 8-Alkoxy-Verbindungen erhalten, wie das aus der DE-OS 19 61 433 an sich bekannt ist.

Nach Verseifung der beiden Acetoxygruppen, beispielsweise mittels wässriger oder wässrig-alkoholischer Alkalihydroxidlösung oder Kaliumcarbonat/Methanol bzw. falls als Endprodukt - wie im Formelschema dargestellt - die 10 β -Methyl-Verbindung gewünscht wird, nach Hydrierung der 10,11-Doppelbindung, beispielsweise mittels Wasserstoff an Raney-Nickel in Gegenwart einer starken anorganischen Base, wobei gleichzeitig die beiden Acetoxygruppen verseift werden, wird die Dihydroxy-Verbindung (1.3) erhalten.

Anschließend wird die 4 β -Hydroxygruppe selektiv, beispielsweise mittels Chromtrioxid, bevorzugt mittels Pyridinchlorochromat in das entsprechende Keton (1.4) oxidiert. Schließlich wird die 4-on-Verbindung mittels komplexer Metallhydride, z.B. mittels Lithiumaluminiumhydrid, bevorzugt mittels Natriumborhydrid selektiv zum gewünschten 4 α -Hydroxy-Endprodukt (1.5) reduziert.

Gemäß Variante 2 wird Didrovaltratum (1.0) mittels Methanol/Jodwasserstoffsäure, wie aus der DE-OS 21 29 507 an sich bekannt, direkt zum 3 β -Jodomethyl-4 β -acetoxy-8 β -Methoxy-2,9-dioxatricyclo [4,3,1,0^{3,7}]decan (2.1) umgesetzt, wobei - wie in der DE-OS 21 29 507 bereits beschrieben - je nach verwendetem Alkohol und je nach verwendeter Halogenwasserstoffsäure entsprechende 8 β -Alkoxy- bzw. 3 β -Halogenmethyl-Verbindungen erhalten werden können.

Je nachdem, ob als Endprodukt die 10 β -Methyl- oder die 10-Methylen-Verbindung gewünscht wird, wird die 10,11-Doppelbindung mittels Wasserstoff an Platinoxid, wie aus der DE-OS 27 19 916 an sich bekannt, zur β -ständigen Methylgruppe hydriert und entweder die erhaltene 10 β -Methyl-Verbindung (2.2) oder gleich die 10-Methylen-Verbindung (2.1) beispielsweise mittels wässriger oder wässrig-alkoholischer Alkalihydroxidlösung oder Kaliumcarbonat/Methanol zur 3 β -Jodomethyl-4 β -hydroxy-Verbindung (2.3) verseift. Diese wird dann, beispielsweise mittels Jones-Reagenz, bevorzugt mittels Pyridinchlorochromat, zum Decan-4-on-(2.4) oxidiert. Anschließend wird die 3 β -Jodomethyl-Gruppe der Verbindung 2.4, beispielsweise mittels Natrium- oder Kaliumacetat, bevorzugt in Gegenwart von quartären Alkylammoniumacetaten wie z.B. Tetraäthyl- oder Tetrabutyl-Ammoniumacetat in die 3 β -Acetoxy-Gruppe der Verbindung 2.5 umgewandelt. Schließlich wird die 4-on-Funktion in der erhaltenen 3 β -Acetoxymethyl-Verbindung (2.5) mittels komplexer Metallhydride, wie beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid, zur 4 α -Hydroxyfunktion reduziert, wobei im Fall der Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid gleichzeitig die 3 β -Acetoxymethyl-Gruppe zur 3 β -Hydroxymethyl-Gruppe reduziert und so das gewünschte Dihydroxy-Endprodukt (2.6 = 1.5) erhalten wird. Bei Reduktion der 4-on-Gruppe mit anderen komplexen Metallhydriden, z.B. Natriumborhydrid, wird anschließend an die Reduktion die 3 β -Acetoxymethylgruppe zur 3 β -Hydroxymethylgruppe verseift.

Gemäß Variante 3 wird die 4 β -Hydroxy-Funktion der Verbindung 2.3 zunächst durch Umsetzung mit 3,4-Dihydro-2H-pyran zur 4-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-Verbindung 3.1 geschützt. Nach Austausch der Halogenfunktion durch die Acetoxfunktion in der bereits beschriebenen Weise, wird die Schutzgruppe wieder entfernt, z.B. mittels wässriger Salzsäure. Die nun wieder freie 4 β -Hydroxy-Funktion in der erhaltenen Verbindung 3.2 kann, wie oben bereits beschrieben, zur 4-on-Funktion oxidiert werden, wobei man die Verbindung 2.5 erhält, die in der beschriebenen Weise zum Endprodukt 2.6 = 1.5 reduziert und verseift wird.

Gemäß Variante 4 wird die 3-Jodomethyl-4-on-Verbindung 2.4 selektiv mittels komplexer Metallhydride, bevorzugt mittels Natriumborhydrid, zur 4 α -Hydroxy-Verbindung 4.1 reduziert. Anschließend wird diese zur 4 α -Acetoxy-Verbindung 4.2 acetyliert und in dieser die Halogenfunktion der 3 β -Jodomethylgruppe in der bereits mehrfach beschriebenen Weise gegen die Acetoxy-Funktion ausgetauscht, so daß man das Diacetat 4.3 erhält. Durch Verseifung der beiden Acetoxy-Gruppen erhält man dann das gewünschte Diol 1.5.

- 8 -

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung. Der Einfachheit halber ist in der Beschreibung der Beispiele der Begriff "Dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan" mit "DTD" abgekürzt. Die Angabe "Fp < 0°C" bedeutet, daß es sich um eine bei Zimmertemperatur ölige Verbindung handelt.

Beispiel 1

1.1 Didrovaltratum-acetoxo-hydrin

a) aus Valerianaceen-Extrakt

424 g eines Extrakts aus Valerianaceen mit etwa 70 % Didrovaltratum-Gehalt wurden in 310 ml Eisessig und 31 ml Acetanhydrid bei 80°C gelöst. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden 660 ml Triäthylamin zugesetzt. Der Ansatz wurde dann 2 1/2 Stunden bei 80°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 336 g \approx 70 % d.Th., bezogen auf 100 %iges Didrovaltratum

C₂₄H₃₆O₁₀

Fp.: < 0°C

MG: 484,55

$[\alpha]_D^{20}$: -38° (MeOH)

b) aus Didrovaltratum

10 g Didrovaltratum wurden in 11 ml Eisessig und 1,1 ml Essigsäureanhydrid bei 80°C gelöst. Der Ansatz wurde auf 20°C abgekühlt und mit 25 ml Triäthylamin versetzt. Die Lösung wurde anschließend 2 1/2 Stunden auf 80°C erhitzt. Dann wurde

die Lösung auf Eiswasser gegeben und mit Äther extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Rohausbeute: 9,8 g \approx 85,9 % d. Th.

Das Produkt ist identisch mit dem nach Beispiel 1.1.a erhaltenen Produkt.

1.2 3 β -Acetoxymethyl-4 β -acetoxymethyl-8 β -methoxy-10-methylen-2,9-DTD

336 g (1.1.a), gelöst in 690 ml Methanol, wurden mit 6,9 g p-Toluolsulfonsäure (pTS) versetzt und 30 Minuten auf 60°C erwärmt. Anschließend wurde die Lösung auf Eiswasser gegeben und mit Äther extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 211 g \approx 66 % d.Th., bezogen auf 100 %iges Didrovaltratum

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_7$

Fp.: $< 0^\circ\text{C}$

MG: 312.35

$[\alpha]_D^{20}$: $+ 45^\circ$ (MeOH)

1.3 3 β -Hydroxymethyl-4 β -hydroxy-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-DTD

71,7 g (1.2) wurden in Methanol gelöst und nach Zugabe von 24,0 g NaOH (in Methanol) und Raney-Nickel bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wurde vom Katalysator abfiltriert und nach Neutralisieren mit Essigsäure im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

- 10 -

Ausbeute: 42,4 g \approx 80.2 % d.Th.

 $C_{11}H_{18}O_5$

MG: 230.26

Fp.: 89 - 90°C

 $[\alpha]_D^{20}$: - 32° (MeOH)

1.4 3 β -Hydroxymethyl-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-DTD-4-on

30 g (1.3), in Dichlormethan gelöst, wurden unter Rühren zu einer Suspension von 37 g Pyridinchlorochromat in Dichlormethan zugetropft. Nach 4 Stunden wurden 2,5 l Äther hinzugegeben und die Lösung von den ausgefallenen Salzen abfiltriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel mittels Äther/n-Hexan gereinigt.

Ausbeute: 17,8 g \approx 60 % d. Th.

 $C_{11}H_{16}O_5$

MG: 228.27

Fp.: 97 - 104°C

 $[\alpha]_D^{20}$: -61,2° (MeOH)

1.5 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-DTD

1,5 g (1.4), in 40 ml Äthanol gelöst, wurden unter Rühren mit 0,5 g NaBH₄ versetzt. Nach 1 Stunde wurde der Ansatz mit verdünnter HCl neutralisiert und anschließend mit Äther extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 1,35 g \approx 89.6 % d. Th.

 $C_{11}H_{18}O_5$

MG: 239.26

Fp.: 66 - 70°C

 $[\alpha]_D^{20}$: -57° (MeOH)

Beispiel 2

2.1 3 β -Jodomethyl-4 β -acetoxy-8 β -methoxy-10-methylen-2,9-DTD

850 g eines Extrakts aus Valerianaceen, welcher zu etwa 70 % aus Didrovaltratum bestand, wurden in 1 Liter Methanol gelöst. Die homogene Lösung wurde anschließend langsam mit 220 ml 57 %iger Jodwasserstoffsäure, gelöst in einem Liter Methanol, bei 20°C versetzt. Anschließend wurde 2 Stunden bei 60°C unter Rühren stehengelassen.

Danach wurde in kleinen Anteilen mit insgesamt einem Liter n-Hexan zur Entfernung lipophiler Anteile extrahiert. Die Hexanphasen wurden verworfen. Dann wurde der Ansatz mit 5 Liter Wasser verdünnt und viermal mit je 3 Liter Äther extrahiert. Die Wasserphase wurde verworfen, die Ätherphase mit insgesamt 5 Liter Wasser gewaschen, mit Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und über Natriumsulfat und Kohle getrocknet bzw. geklärt. Nach Filtration wurde das Filtrat im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz eingeeengt. Es wurden 565 g eines gelbgefärbten Öles erhalten, aus dem 316,9 g 3 β -Jodomethyl-4 β -acetoxy-8 β -methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan auskristallisierten. Das sind, bezogen auf eingesetztes Didrovaltratum, 59,5 % der theoretisch möglichen Menge.

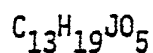
C₁₃H₁₇O₅J
MG: 380,19

Fp.: 104 - 106°C
[α]_D²⁰: + 68° (MeOH)

- 12 -

2.2 3 β -Jodomethyl-4 β -acetoxy-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-DTD

Eine Lösung von 800 g (2.1) in 3 l Essigester wurde zu einer Suspension von 35 g vorhydriertem Platinoxid in 300 ml Essigester gegeben. Es wurde bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war anfangs sehr schnell, gegen Ende verlief sie jedoch sehr langsam. Nach Aufnahme der theoretischen Menge an Wasserstoff (47,2 l) wurde die Reaktionsmischung unter Stickstoff-Atmosphäre über Asbest filtriert. Nach Einengen erhielt man 804 g Rohprodukt (≈ 100 % d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 542 g reines 10 β -Epimeres (2.2) (≈ 67 % d. Th. bezogen auf (2.1)).

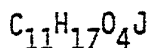


Fp.: 129°C

MG: 382.19

 $[\alpha]_D^{20}$: -24,5° (MeOH)2.3 3 β -Jodomethyl-4 β -hydroxy-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-DTD

100 g (2.2) in 400 ml Methanol wurden mit 18 g K_2CO_3 versetzt. Die Suspension wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, vom überschüssigen K_2CO_3 abfiltriert und mit wäßriger Essigsäure neutralisiert. Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 wurden die organischen Phasen vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abfiltrieren und Einengen im Vakuum erhielt man 69,37 g (2.3) $\approx 82,6$ % d.Th.



Fp.: 92 - 93°C

Mg: 340,166

 $[\alpha]_D^{20}$: - 35,3° (MeOH)

- 13 -

2.4 3 β -Jodomethyl-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-DTD-4-on

8 g (2.3) in Dichlormethan wurden zu einer Suspension von 15 g Pyridinchlorochromat in Dichlormethan unter starkem Rühren hinzuge tropft. Nach 3 Stunden wurden 400 ml Äther hinzugegeben. Die ausgefallenen Salze wurden abfiltriert und mit Äther gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden im Vakuum eingedunstet und der Rückstand über Kieselgel mittels Äther/n-Hexan gereinigt.

Ausbeute: 6,9 g \approx 86.8 % d. Th.

$C_{11}H_{15}O_4J$
MG: 338.17

Fp.: $< 0^\circ C$
 $[\alpha]_D^{20}$: - 28,8° (MeOH)

2.5 3 β -Acetoxymethyl-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-DTD-4-on

20 g (2.4) in 100 ml Dimethylformamid wurden mit 20 g Tetraäthylammoniumacetat versetzt und 4 Stunden unter Rühren auf 110° erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet.

Ausbeute: 9,5 g \approx 66 % d. Th.

$C_{13}H_{18}O_6$
MG: 270,28

Fp.: $< 0^\circ C$
 $[\alpha]_D^{20}$: - 50,9° (MeOH)

2.6 3 β -Hydromethyl-4 α -hydroxy-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-DTD

9,5 g (2.5) in 100 ml THF abs. wurden zu einer Suspension von 2,8 g LiAlH₄ in 100 ml THF abs. unter Rühren und unter Stickstoff bei 0°C hinzugeotropft. Anschließend wurde die Lösung noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wurden zunächst 50 ml feuchter Äther, später ca. 5 ml Wasser hinzugegeben. Es wurde von den ausgefallenen Salzen abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung aufgenommen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 4,1 g \approx 50,6 % d. Th.

Die Verbindung zeigte sich identisch mit der gemäß Beispiel 1 hergestellten Verbindung 1.5.

Beispiel 3

3.1 3 β -Jodomethyl-4 β -(tetrahydropyranyl-2)-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-DTD

43,4 g (2.3) in 300 ml CH₂Cl₂ wurden mit 17 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran und einer Spatelspitze Pikrinsäure versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend zweimal gegen eine gesättigte NaHCO₃-Lösung geschüttelt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die Dichlormethanphase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

- 15 -

Ausbeute: 53,15 g \approx 98.2 % d. Th.

 $C_{16}H_{25}O_5$

Fp.: 95 - 97°C

MG: 424,27

 $[\alpha]_D^{20}$: + 35,3° (MeOH)

3.2 3 β -Acetoxymethyl-4 β -hydroxy-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-DTD

42,4 g (3.1) in 300 ml Dimethylformamid wurden mit 20 g Tetrabutylammoniumacetat und 40 g Kaliumacetat versetzt und unter Rühren 5 Stunden auf 120° erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit CH_2Cl_2 aufgenommen. Die organische Lösung wurde 2mal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 200 ml Methanol aufgenommen, mit 100 ml 1n HCl-Lösung versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung schonend auf ein Volumen von ca. 100 ml eingeeengt. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit je 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden dann über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

 $C_{14}H_{20}O_6$

Fp.: < 0°C

MG: 284,31

 $[\alpha]_D^{20}$: - 23,9° (MeOH)

3.3 3 β -Acetoxy-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-DTD-4-on

28,2 g (3.2) in 500 ml Aceton wurden bei 0°C unter Rühren tropfenweise mit 55 ml Jones-Reagenz ($CrO_3 + H_2SO_4$) versetzt. Nach beendeter Reaktion wurden 5 ml Isopropanol hinzugegeben und von den Chromsalzen abfiltriert. Die Salze wurden mit 300 ml CH_2Cl_2 gewaschen und die vereinten organischen Lösungen mit wäßriger Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert. Nach Aussalzen mit

- 16 -

$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 23,1 g \approx 81,9 % d. Th.

Die erhaltene Verbindung zeigte sich identisch mit der gemäß Beispiel 2.5 hergestellten Verbindung.

Die weitere Umsetzung zum Endprodukt erfolgte gemäß dem Beispiel 2.6.

Beispiel 4

4.1 3 β -Jodomethyl-4 α -hydroxy-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-DTD

Zu 3,3 g Jodketon (2.4) in 20 ml THF abs. gab man unter Stickstoff-Atmosphäre 1,5 g NaBH_4 , aufgeschlämmt in 10 ml THF abs. Die Reaktion dauerte 1 Stunde und erfolgte bei Raumtemperatur. Anschließend wurden 40 ml Wasser hinzugegeben und die Lösung mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Es resultierten 3,3 g Rohprodukt. Nach Umkristallisation aus n-Hexan/Äther erhielt man 2,8 g (4.1) \approx 84,3 % d. Th.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_4$

MG: 340.166

Fp.: 75 - 77°C

$[\alpha]_D^{20}$: - 18,5° (MeOH)



4.2 3 β -Jodomethyl-4 α -acetoxy-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-DTD

34,0 g (4.1) in 50 ml Essigsäureanhydrid + 5 ml Pyridin wurden 1 Stunde bei 60° gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mehrere Male mit Toluol im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 34,9 g \approx 91,4 % d. Th.

C₁₂H₁₉O₅J

Fp.: 109 - 111°C

MG: 382.2

[α]_D²⁰: -4,5° (MeOH)

4.3 3 β -Acetoxymethyl-4 α -acetoxy-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-DTD

34,9 g (4.2) in 600 ml Dimethylformamid p.a. wurden mit 15 g Tetrabutylammoniumacetat und 50 g Natriumacetat (wasserfrei) versetzt und 7 Stunden unter Rühren auf 150°C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Nach Extraktion mit Äther wurden die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 24,9 g \approx 86,7 % d. Th.

C₁₅H₂₂O₇

Fp.: <0°C

MG: 314.346

[α]_D²⁰: -29,3° (MeOH)

4.4 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-DTD

8,7 g (4.3) in 100 ml Äther wurden mit 2,3 g NaOH in 40 ml Methanol versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Eisessig auf pH 7 gebracht und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit gesättigter wäßriger Ammoniumsulfatlösung aufgenommen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Rohausbeute: 6,2 g

Nach Umkristallisation aus Äther:Hexan: 5,6 g \approx 80,4 % d. Th.

Die Substanz zeigte sich identisch mit der nach den vorherigen Beispielen hergestellten Substanz 1.5 bzw. 2.6.

Beispiel 5

Gemäß den Beispielen 1.1 bis 1.5 wurden unter Ersatz des Methanol durch Äthanol in Beispiel 1.2 die entsprechenden 8 β -Äthoxy-Verbindungen hergestellt:

5.1 3 β -Acetoxymethyl-4 β -acetox-8 β -äthoxy-10-methylen-2,9-DTD

C₁₆H₂₂O₇

MG: 326.35

Fp.: <0°C

$[\alpha]_D^{20}$: +9,4° (MeOH)

- 19 -

5.2 3 β -Hydroxymethyl-4 β -hydroxy-8 β -äthoxy-10 β -methyl-2,9-DTD $C_{12}H_{20}O_5$

Fp.: 56 - 57°C

MG: 244.29

 $[\alpha]_D^{20}$: -26,0° (MeOH)5.3 3 β -Hydroxymethyl-8 β -äthoxy-10 β -methyl-2,9-DTD-4-on $C_{12}H_{18}O_5$

Fp.: < 0°C

MG: 242,2

 $[\alpha]_D^{20}$: -55,6° (MeOH)5.4 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -äthoxy-10 β -methyl-2,9-DTD $C_{12}H_{20}O_5$

Fp.: 86 - 87°C

MG: 244.29

 $[\alpha]_D^{20}$: -56,3° (MeOH)

Beispiel 6

Gemäß den Beispielen 2.1 und 2.3 bis 2.6 wurden unter Ersatz des Methanol durch Äthanol in Beispiel 2.1 und unter Wegfall der Hydrierung gemäß Beispiel 2.2 die entsprechenden 8 β -Äthoxy-10-methylen-Verbindungen hergestellt:

6.1 3 β -Jodomethyl-4 β -acetoxy-8 β -äthoxy-10-methylen-2,9-DTD $C_{14}H_{19}O_5J$

Fp.: 63 - 65°C

MG: 394.21

 $[\alpha]_D^{20}$: +76° (MeOH)

- 20 -

6.2 3 β -Jodomethyl-4 β -hydroxy-8 β -äthoxy-10-methylen-2,9-DTD $C_{12}H_{17}O_4J$

Fp.: < 0°C

MG: 352.17

 $[\alpha]_D^{20}$: + 18,0° (MeOH)6.3 3 β -Jodomethyl-8 β -äthoxy-10-methylen-2,9-DTD-4-on $C_{12}H_{15}O_4J$

Fp.: < 0°C

MG: 350.16

 $[\alpha]_D^{20}$: -3,3° (MeOH)6.4 3 β -Acetoxymethyl-8 β -äthoxy-10-methylen-2,9-DTD-4-on $C_{14}H_{18}O_6$

Fp.: < 0°C

MG: 282.29

 $[\alpha]_D^{20}$: -8,0° (MeOH)6.5 3 β -Hydromethyl-4 α -hydroxy-8 β -äthoxy-10-methylen-2,9-DTD $C_{12}H_{18}O_5$

Fp.: < 0°C

MG: 242.27

 $[\alpha]_D^{20}$: +25,9° (MeOH)

Beispiel 7

Unter Benutzung der Reaktionsfolge gemäß den Beispielen 2.1 bis 2.4 und 4.1 bis 4.4, jedoch unter Ersatz des Methanol durch Äthanol in Beispiel 2.1 wurden die entsprechenden 8 β -Äthoxy-10 β -methyl-Verbindungen hergestellt:

7.1 3 β -Jodomethyl-4 β -acetoxy-8 β -äthoxy-10-methylen-2,9-DTD $C_{14}H_{19}O_5J$

Fp.: 63 - 65°C

MG: 394.21

 $[\alpha]_D^{20}$: +76° (MeOH)7.2 3 β -Jodomethyl-4 β -acetoxy-8 β -äthoxy-10 β -methyl-2,9-DTD $C_{14}H_{21}O_5J$

Fp.: 103 - 105°C

MG: 369.228

 $[\alpha]_D^{20}$: +20,7° (MeOH)7.3 3 β -Jodomethyl-4 β -hydroxy-8 β -äthoxy-10 β -methyl-2,9-DTD $C_{12}H_{18}O_4J$

Fp.: 83 - 85°C

MG: 353.18

 $[\alpha]_D^{20}$: -41,2° (MeOH)7.4 3 β -Jodomethyl-8 β -äthoxy-10 β -methyl-2,9-DTD-4-on $C_{12}H_{16}O_4J$

Fp.: 58 - 59°C

MG: 351.173

 $[\alpha]_D^{20}$: -32,1° (MeOH)7.5 3 β -Jodomethyl-4 α -hydroxy-8 β -äthoxy-10 β -methyl-2,9-DTD $C_{12}H_{18}O_4J$

Fp.: < 0°C

MG: 353.18

 $[\alpha]_D^{20}$: -16,7° (MeOH)7.6 3 β -Jodomethyl-4 α -acetoxy-8 β -äthoxy-10 β -methyl-2,9-DTD $C_{14}H_{20}O_5J$

Fp.: < 0°C

MG: 395.218

 $[\alpha]_D^{20}$: -6,5° (MeOH)

- 22 -

7.7 3 β -Acetoxymethyl-4 α -acetoxy-8 β -äthoxy-10 β -methyl-2,9-DTD $C_{16}H_{24}O_7$

Fp.: 70 - 72°C

MG: 328.36

 $[\alpha]_D^{20}$: +27,5° (MeOH)7.8 = 5.4 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -äthoxy-10 β -methyl-2,9-DTD $C_{12}H_{20}O_5$

Fp.: 86 - 87°C

MG: 244.29

 $[\alpha]_D^{20}$: -56,3°

Beispiel 8

Unter Benutzung der Reaktionsfolge gemäß den Beispielen 2.1, 2.3, 2.4 und 4.1 bis 4.4, also unter Wegfall der Hydrierung gemäß Beispiel 2.2, wurden die entsprechenden 8 β -Methoxy-10-methylen-Verbindungen hergestellt:

8.1 = 2.1 3 β -Jodomethyl-4 β -acetoxy-8 β -methoxy-10-methylen-2,9-DTD $C_{13}H_{17}O_5J$

Fp.: 104 - 106°C

MG: 380.19

 $[\alpha]_D^{20}$: +68° (MeOH)8.2 3 β -Jodomethyl-4 β -hydroxy-8 β -methoxy-10-methylen-2,9-DTD $C_{11}H_{15}O_4J$

Fp.: < 0°C

MG: 338.25

 $[\alpha]_D^{20}$: +13° (MeOH)8.3 3 β -Jodomethyl-8 β -methoxy-10-methylen-2,9-DTD-4-on $C_{11}H_{13}O_4J$

Fp.: < 0°C

MG: 336.1

- 23 -

8.4 3 β -Jodomethyl-4 α -hydroxy-8 β -methoxy-10-methylen-2,9-DTD $C_{11}H_{15}O_4J$

Fp.: 108 - 110°C

MG: 338.15

 $[\alpha]_D^{20}$: +10° (MeOH)8.5 3 β -Jodomethyl-4 α -acetoxy-8 β -methoxy-10-methylen-2,9-DTD $C_{13}H_{17}O_5J$

Fp.: 122 - 124°C

MG: 380.17

 $[\alpha]_D^{20}$: +28,7° (MeOH)8.6 3 β -Acetoxymethyl-4 α -acetoxy-8 β -methoxy-10-methylen-2,9-DTD $C_{15}H_{20}O_7$

Fp.: 83.85°C

MG: 312.33

 $[\alpha]_D^{20}$: + 24,6° (MeOH)8.7 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -methoxy-10-methylen-2,9-DTD $C_{11}H_{16}O_5$

Fp.: < 0°C

MG: 228.25

 $[\alpha]_D^{20}$: +22.3° (MeOH)

Beispiel 9

Gemäß Beispiel 7, jedoch unter Ersatz des Methanol durch n-Butanol wurde die entsprechende 8 β -n-Butoxy-Verbindung hergestellt:

3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -n-butoxy-10 β -methyl-2,9-DTD $C_{14}H_{24}O_5$

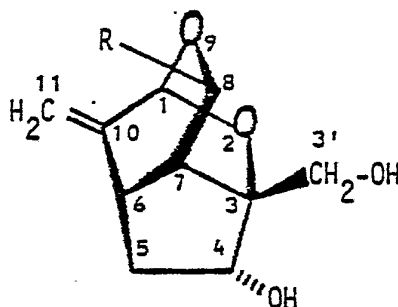
Fp.: < 0°C

MG: 272.2

 $[\alpha]_D^{20}$: - 40,7° (MeOH)

Patentansprüche

1. 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -alkoxy-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decane der allgemeinen Formel I



in der R einen Alkoxyrest bedeutet und die 10,11-Doppelbindung auch hydriert sein kann.

2. 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -alkoxy-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decane der allgemeinen Formel I, in der R einen niederen Alkoxyrest bedeutet und die 10,11-Doppelbindung auch hydriert sein kann.

3. 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -alkoxy-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decane der allgemeinen Formel I, in der R einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und die 10,11-Doppelbindung auch zur β -ständigen Methylgruppe hydriert sein kann.

4. 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan.

5. 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -methoxy-10 β -methyl-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan.

6. 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -äthoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan.

7. 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -äthoxy-10 β -methyl-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan.

8. 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -butoxy-10 β -methyl-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan.

9. Verfahren zur Herstellung von 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -alkoxy-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decane der allgemeinen Formel I, in der R einen Alkoxyrest bedeutet und die 10,11-Doppelbindung auch hydriert sein kann, dadurch gekennzeichnet, daß man Didrovaltratum (1.0) in das entsprechende Acetohydrin (1.1) überführt, dieses mittels Alkohol/p-Toluolsulfonsäure zum 3 β -Acetoxymethyl-4 β -acetox-8 β -alkoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan (z.B. 1.2) umsetzt, gewünschtenfalls die 10-Methylengruppe zur 10 β -Methylgruppe hydriert, die Diacetox-Verbindung (z.B. 1.2) zur Dihydroxy-Verbindung (z.B. 1.3) verseift, diese selektiv zur 3 β -Hydroxymethyl-4-on-Verbindung (z.B. 1.4) oxidiert und die 4-on-Verbindung selektiv zur 4 α -Hydroxy-Verbindung (z.B. 1.5) reduziert.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man mit einem niederen Alkohol, bevorzugt Methanol, Äthanol oder Butanol, umsetzt.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Wasserstoff/Raney-Nickel in Gegenwart einer starken anorganischen Base hydriert, wobei gleichzeitig die Diacetox-Verbindung zur Dihydroxy-Verbindung verseift wird.

- 26 -

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels wässriger oder wässrig-alkoholischer Alkalihydroxidlösung oder Kaliumcarbonat/Methanol verseift.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Pyridinchlorochromat oxidiert.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Natriumborhydrid reduziert.

15. Verfahren zur Herstellung von 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -alkoxy-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decane der allgemeinen Formel I, in der R einen Alkoxyrest bedeutet und die 10,11-Doppelbindung auch hydriert sein kann, dadurch gekennzeichnet, daß man Didrovaltratum (1.0) mittels Alkohol/Halogenwasserstoffsäure zum 3 β -Halogenmethyl-4 β -acetoxymethyl-10-methylen-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan umsetzt (z.B. 2.1), gewünschtenfalls die 10-Methylengruppe zur 10 β -Methylgruppe hydriert (z.B. 2.2), die 4 β -Acetoxymethyl-Verbindung (z.B. 2.1 oder 2.2) zur 4 β -Hydroxymethyl-Verbindung (z.B. 2.3) verseift, diese selektiv zur 3 β -Halogenmethyl-4-on-Verbindung (z.B. 2.4) oxidiert, in dieser die 3 β -Halogenmethyl-Gruppe gegen die 3 β -Acetoxymethyl-Gruppe austauscht, so daß man die 3 β -Acetoxymethyl-4-on-Verbindung (z.B. 2.5) erhält, in dieser selektiv die 4-on-Gruppe zur 4 α -Hydroxy-Gruppe reduziert, wobei gleichzeitig die 3 β -Acetoxymethyl-Gruppe in die 3 β -Hydroxymethyl-Gruppe übergeht, so daß man die 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-Verbindung (z.B. 1.5) erhält.

16. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels niederem Alkohol/Halogenwasserstoffsäure, bevorzugt mit Methanol/Jodwasserstoffsäure, Äthanol/Jodwasserstoffsäure oder Butanol/Jodwasserstoffsäure umsetzt.



- 27 -

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Wasserstoff/Platinoxid hydriert.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels wässriger oder wässrig-alkoholischer Alkalihydroxidlösung oder Kaliumcarbonat/Methanol verseift.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Pyridinchlorochromat oxidiert.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Natrium- oder Kaliumacetat in Gegenwart von quartären Alkylammoniumacetaten austauscht.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Lithiumaluminiumhydrid reduziert.

22. Verfahren zur Herstellung von 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -alkoxy-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decane der allgemeinen Formel I, in der R einen Alkoxyrest bedeutet und die 10,11-Doppelbindung auch hydriert sein kann, dadurch gekennzeichnet, daß man Didrovaltratum (1.0) mittels Alkohol/Halogenwasserstoffsäure zum 3 β -Halogenmethyl-4 β -acetoxy-8 β -alkoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan umsetzt (z.B. 2.1), gewünschtenfalls die 10-Methylengruppe zur 10 β -Methylgruppe hydriert (z.B. 2.2), die 4 β -Acetoxy-Verbindung (z.B. 2.1 oder 2.2) zur 4 β -Hydroxyverbindung (z.B. 2.3) verseift, die 4 β -Hydroxyfunktion schützt (z.B. 3.1), die 3 β -Halogenmethyl-Gruppe gegen die 3 β -Acetoxy-Gruppe austauscht und die Schutzgruppe abspaltet, die erhaltene 3 β -Acetoxymethyl-4 β -hydroxy-Verbindung (z.B. 3.2) selektiv zur 4-on-Verbindung (z.B. 2.5) oxidiert und in dieser selektiv die 4-on-Gruppe zur 4 α -Hydroxy-Gruppe reduziert, wobei gleichzeitig die 3 β -Acetoxymethyl-Gruppe in die 3 β -Hydroxymethyl-Gruppe übergeht, so daß man die 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-Verbindung (z.B. 1.5) erhält.

-28 -

23. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels niederem Alkohol/Halogenwasserstoffsäure, bevorzugt mit Methanol/Jodwasserstoffsäure, Äthanol/Jodwasserstoffsäure oder Butanol/Jodwasserstoffsäure umsetzt.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Wasserstoff/Platinoxid hydriert.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels wässriger oder wässrig-alkoholischer Alkalihydroxidlösung oder Kaliumcarbonat/Methanol verseift.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels 3,4-Dihydro-2H-pyran schützt.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Natrium- oder Kaliumacetat in Gegenwart von quartären Alkylammoniumacetaten austauscht.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Jones-Reagenz oxidiert.

29. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Lithiumaluminiumhydrid reduziert.

30. Verfahren zur Herstellung von 3 β -Hydroxymethyl-4 α -hydroxy-8 β -alkoxy-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decane der allgemeinen Formel I, in der R einen Alkoxyrest bedeutet und die 10,11-Doppelbindung auch hydriert sein kann, dadurch gekennzeichnet, daß man Didrovaltratum (1.0) mittels Alkohol/Halogenwasserstoffsäure zum 3 β -Halogenmethyl-4 β -acetoxy-8 β -alkoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan umsetzt (z.B. 2.1), gewünschtenfalls die 10-Methylengruppe zur 10 β -Methylgruppe hydriert (z.B. 2.2), die 4 β -Acetoxy-Verbindung (z.B. 2.1 oder 2.2) zur 4 β -Hydroxyverbindung (z.B. 2.3) verseift, diese selektiv zur 3 β -Halogenmethyl-



- 29 -

4-on-Verbindung (z.B. 2.4) oxidiert, die 4-on-Verbindung selektiv zur 4 α -Hydroxy-Verbindung (z.B. 4.1) reduziert, diese in die 4 α -Acetoxy-Verbindung (z.B. 4.2) umwandelt, in dieser die 3 β -Halogenmethylgruppe gegen die 3 β -Acetoxymethylgruppe austauscht, so daß man die Diacetoxy-Verbindung (z.B. 4.3) erhält und diese dann zur Dihydroxy-Verbindung (z.B. 1.5) verseift.

31. Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels niederem Alkohol/Halogenwasserstoffsäure, bevorzugt mit Methanol/Jodwasserstoffsäure, Äthanol/Jodwasserstoffsäure oder Butanol/Jodwasserstoffsäure umsetzt.

32. Verfahren nach einem der Ansprüche 30 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Wasserstoff/Platinoxid hydriert.

33. Verfahren nach einem der Ansprüche 30 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels wässriger oder wässrig-alkoholischer Alkalihydroxidlösung oder Kaliumcarbonat/Methanol verseift.

34. Verfahren nach einem der Ansprüche 30 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Pyridinchlorochromat oxidiert.

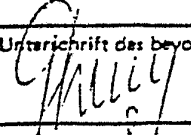
35. Verfahren nach einem der Ansprüche 30 bis 34, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Natriumborhydrid reduziert.

36. Verfahren nach einem der Ansprüche 30 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß man mittels Natrium- oder Kaliumacetat in Gegenwart von quartären Alkylammoniumacetaten austauscht.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 81/00088

| | | |
|--|---|-----------------------|
| I. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ³ | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder sowohl nach der nationalen Klassifikation als auch nach der IPC | | |
| Int.Cl. ³ : C 07 D 493/08//A 61 K 31/335; C 07 D 311/94; (C 07 D 493/08, 310/00, 311/00) | | |
| II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE | | |
| Recherchierter Mindestprüfstoff ⁴ | | |
| Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole | |
| Int.Cl. ³ | C 07 D 493/08; A 61 K 31/335 | |
| Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁵ | | |
| | | |
| III. ALS BEDEUTSAM ANZUSEHENDE VERÖFFENTLICHUNGEN ¹⁴ | | |
| Art + | Kennzeichnung der Veröffentlichung, ¹⁶ mit Angabe, soweit erforderlich, der in Betracht kommenden Teile ¹⁷ | Betr. Anspruch Nr. 18 |
| | Tetrahedron Letters, veröffentlicht in Juli 1970, Nr. 35 (Oxford, GB), P.W. Thies "Stereochemie des didrovaltratum und synthese einiger 2,9-dioxatricyclo(4,3,1,0 ³ ,7)decane", Seiten 3087-90 ----- | 1 |
| + Besondere Arten von angegebenen Veröffentlichungen: ¹⁵ | | |
| "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert | "P" Veröffentlichung, die vor dem Anmeldedatum, aber am oder nach dem beanspruchten Prioritätsdatum erschienen ist | |
| "E" frühere Veröffentlichung, die erst am oder nach dem Anmeldedatum erschienen ist | "T" Spätere Veröffentlichung die am oder nach dem Anmeldedatum erschienen ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben wurde | |
| "L" Veröffentlichung, die aus anderen als den bei den übrigen Arten genannten Gründen angegeben ist | "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung | |
| "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht | | |
| IV. BESCHEINIGUNG | | |
| Datum des tatsächlichen Abschlusses der internationalen Recherche ² | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts ² | |
| 11. September 1981 | 17. September 1981 | |
| Internationale Recherchenbehörde ¹ EUROPÄISCHES PATENTAMT | Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten ²⁰  G.L.M. Kruidenberg | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP81/00088

| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ³ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; padding: 5px;">Int.Cl.³ C 07 D 493/08 // A 61 K 31/335; C 07 D 311/94; (C 07 D 493/08, 319/00, 311/00)</div> | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------------------------------------|--|--|-------------------------------------|------------------------------|---|---|------------------------|--|--|
| II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; padding: 5px;">Minimum Documentation Searched ⁴</div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%; border: none; padding: 5px;">Classification System</td> <td style="border: none; padding: 5px;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="border: none; padding: 5px;">Int.Cl.³</td> <td style="border: none; padding: 5px;">C 07 D 493/08; A 61 K 31/335</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; padding: 5px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵</div> | | | Classification System | Classification Symbols | Int.Cl. ³ | C 07 D 493/08; A 61 K 31/335 | | | | | |
| Classification System | Classification Symbols | | | | | | | | | | |
| Int.Cl. ³ | C 07 D 493/08; A 61 K 31/335 | | | | | | | | | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category *</th> <th style="width: 70%; padding: 5px;">Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷</th> <th style="width: 20%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. ¹⁸</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;">Tetrahedron Letters, published in July 1970, no. 35, (Oxford, GB), P.W. Thies "Stereochemie des didrovaltratum und synthese einiger 2, 9-diaxatricyclo (4,3,1,03,7) decane", pages 3087 -90</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="height: 200px;"></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | | Category * | Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷ | Relevant to Claim No. ¹⁸ | | Tetrahedron Letters, published in July 1970, no. 35, (Oxford, GB), P.W. Thies "Stereochemie des didrovaltratum und synthese einiger 2, 9-diaxatricyclo (4,3,1,03,7) decane", pages 3087 -90 | 1 | | | |
| Category * | Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷ | Relevant to Claim No. ¹⁸ | | | | | | | | | |
| | Tetrahedron Letters, published in July 1970, no. 35, (Oxford, GB), P.W. Thies "Stereochemie des didrovaltratum und synthese einiger 2, 9-diaxatricyclo (4,3,1,03,7) decane", pages 3087 -90 | 1 | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| <div style="font-size: small;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁵</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>"A" document defining the general state of the art</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"P" document published prior to the international filing date but on or after the priority date claimed</p> <p>"T" later document published on or after the international filing date or priority date and not in conflict with the application, but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance</p> </div> </div> </div> | | | | | | | | | | | |
| IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search ²</td> <td style="width: 50%; border: none; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report ²</td> </tr> <tr> <td style="border: none; padding: 5px; text-align: center;">11 September 1981 (11.09.81)</td> <td style="border: none; padding: 5px; text-align: center;">17 September 1981 (17.09.81)</td> </tr> <tr> <td style="border: none; padding: 5px;">International Searching Authority ¹</td> <td style="border: none; padding: 5px;">Signature of Authorized Officer ²⁰</td> </tr> <tr> <td style="border: none; padding: 5px; text-align: center;">European Patent Office</td> <td></td> </tr> </table> | | | Date of the Actual Completion of the International Search ² | Date of Mailing of this International Search Report ² | 11 September 1981 (11.09.81) | 17 September 1981 (17.09.81) | International Searching Authority ¹ | Signature of Authorized Officer ²⁰ | European Patent Office | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search ² | Date of Mailing of this International Search Report ² | | | | | | | | | | |
| 11 September 1981 (11.09.81) | 17 September 1981 (17.09.81) | | | | | | | | | | |
| International Searching Authority ¹ | Signature of Authorized Officer ²⁰ | | | | | | | | | | |
| European Patent Office | | | | | | | | | | | |