

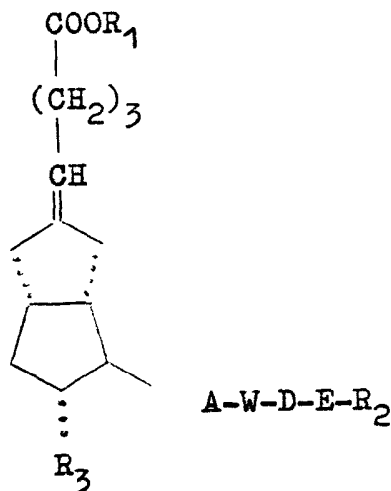
(12) **Ausschließungspatent**Teilweise bestätigt gemäß § 18 Absatz 1
Patentgesetz(19) **DD** (11) **146 594 B3**4(51) **C 07 C 177/00****AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**(21) **AP C 07 C / 216 259 0**(22) **16.10.79**(45) **06.09.89**(31) **P2845770.7**(32) **19.10.78**(44) **18.02.81**(33) **DE**(71) **siehe (73)**(72) **Skuballa, Werner, Dr., Person mit ständigem Wohnsitz in Berlin (West); Radüchel, Bernd, Dr., Person mit ständigem Wohnsitz in Berlin (West); Vorbrüggen, Helmut, Prof., Person mit ständigem Wohnsitz in Berlin (West); Mannesmann, Gerda, Dr., Person mit ständigem Wohnsitz in Berlin (West); Losert, Wolfgang, Prof., Person mit ständigem Wohnsitz in Berlin (West); Casals, Jorge, Dr., ES**(73) **Schering AG, 1000 Berlin (West) 65, Müllerstraße 170–178, WB und Bergkamen, DE**(74) **Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD****(54) Verfahren zur Herstellung von Prostanderivaten**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Prostanderivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften zur Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Prostanderivaten mit besserer Spezifität, verbesserter Stabilität und längerer Wirkungsdauer. Erfindungsgemäß werden Prostanderivate der allgemeinen Formel I hergestellt, worin beispielsweise bedeuten:

R₁ **Wasserstoff,****A** **eine –CH₂–CH₂-Gruppe****W** **eine Hydroxymethylengruppe****D** **eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 C-Atomen,****E** **eine –C≡C-Gruppe****R₂** **geradkettiges unsubstituiertes Alkyl****R₃** **eine Hydroxygruppe (α-ständig)**

Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Prostan-derivaten der allgemeinen Formel I,

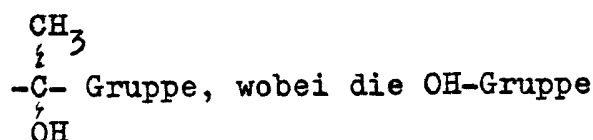


worin

R₁ Wasserstoff, niederes unsubstituiertes Alkyl bedeutet,

A eine -CH₂-CH₂-, trans-CH=CH- oder -C≡C-Gruppe,

W eine Hydroxymethylengruppe oder eine



α-ständig ist,

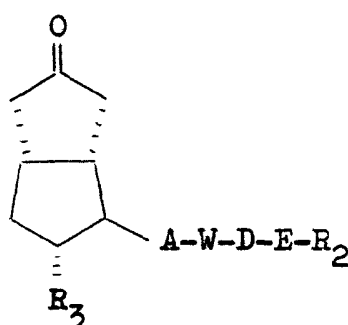
D eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 C-Atomen,

E eine -C≡C-Gruppe oder eine direkte Bindung,

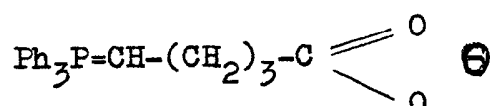
R₂ geradkettiges unsubstituiertes Alkyl,

R₃ eine Hydroxygruppe α-ständig, und falls R₁ die Bedeutung eines Wasserstoffatoms hat, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen bedeuten,

gekennzeichnet dadurch, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



worin R₂, R₃, A, W, D und E die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, gegebenenfalls nach Schutz anwesender freier Hydroxygruppen mit einem Wittig-Reagenz der allgemeinen Formel III,



worin Ph eine Phenylgruppe bedeutet, umsetzt und gegebenenfalls anschließend in beliebiger Reihenfolge Isomere trennt und/oder geschützte Hydroxygruppen freisetzt und/oder freie Hydroxygruppen verestert, veräthert und/oder eine freie Carboxylgruppe verestert und/oder eine veresterte Carboxylgruppe verseift oder eine Carboxylgruppe mit einer physiologisch verträglichen Base in ein Salz überführt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Prostanderivaten bzw. Prostacyclin-Derivaten. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen haben wertvolle pharmakologische Wirkungen, beispielsweise Senkung des systemischen Blutdrucks, Inhibierung der Thrombozytenaggregation. Weiterhin wirken sie antiallergisch und bronchodilatatorisch. Sie werden als Arzneimittel angewandt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Prostacyclin (PGI_2), einer der Hauptfaktoren bei der Blutplättchenaggregation, wirkt dilatierend auf verschiedene Blutgefäße (Science 196, 1072) und ist daher als Mittel zur Blutdrucksenkung anzusehen. PGI_2 besitzt jedoch nicht die für ein Arzneimittel notwendige Stabilität. So beträgt die Halbwertszeit von PGI_2 bei physiologischen pH-Werten und bei Raumtemperatur nur wenige Minuten.

Ziel der Erfindung

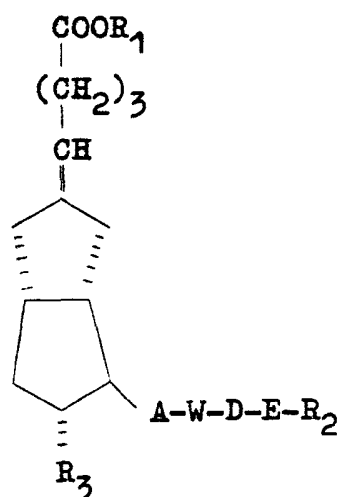
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Prostanderivaten mit besserer Spezifität und längerer Wirksamkeit.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Prostanderivate in geeigneter Weise zu stabilisieren.

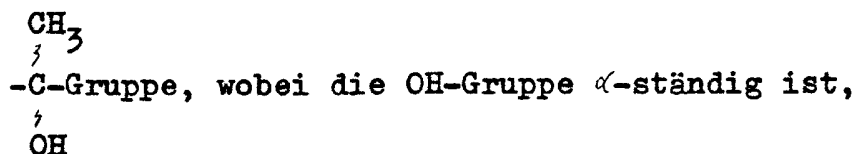
Es wurde gefunden, daß der Ersatz des 9-Äthersauerstoffatoms im Prostacyclin durch eine Methylengruppe zu einer Stabilisierung des Prostacyclins führt, wobei das pharmakologische Wirkungsspektrum erhalten bleibt und die Wirkungsdauer deutlich verlängert wird.

Erfindungsgemäß werden Prostanderivate der allgemeinen Formel I



hergestellt, worin

- R_1 Wasserstoff, niederes unsubstituiertes Alkyl bedeutet,
 A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{trans}-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{C}\equiv\text{C}-$ Gruppe,
 W eine Hydroxymethylengruppe oder eine



- D eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 C-Atomen,
 E eine $-\text{C}\equiv\text{C}-$ Gruppe oder eine direkte Bindung,
 R_2 geradkettiges unsubstituiertes Alkyl,
 R_3 eine Hydroxygruppe α -ständig, und falls R_1 die Bedeutung eines Wasserstoffatoms hat, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen bedeuten.

Als Alkylgruppe R_1 sind unsubstituierte gerade oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 C-Atomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Als Alkylgruppe R_2 kommen geradkettige, unsubstituierte Alkylreste, vorzugsweise gesättigte, mit 1 bis 10, insbesondere 1 bis 7 C-Atomen, in Frage. Beispielsweise genannt seien Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Butenyl-, Isobutenyl-, Propenyl-, Pentenyl-, Hexenyl-, Reste.

Als Alkylengruppe D kommen geradkettige oder verzweigt-kettige, gesättigte Alkylreste, vorzugsweise gesättigte mit 1 bis 5 C-Atomen, in Frage.

Beispielsweise seien genannt: methylen, äthylen, 1.2-propylen, äthyläthylen, trimethylen, tetramethylen, pentamethylen, 1-methyl-tetramethylen, 1-methyl-trimethylen, 1-methylen-äthylen, 1-methylen-tetramethylen.

Zur Salzbildung mit den freien Säuren ($R_1=H$) sind anorganische und organische Basen geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Beispielsweise seien genannt: Alkalihydroxide, wie Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide, wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine, wie Äthanolamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin, N-Methylglucamin, Morpholin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin usw.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Prostaninderivate der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



worin R_2 , R_3 , A, W, D und E die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, gegebenenfalls nach Schutz anwesender freier Hydroxygruppen mit einem Wittig-Reagenz der allgemeinen Formel III,



worin Ph eine Phenylgruppe bedeutet, umsetzt und gegebenenfalls anschließend in beliebiger Reihenfolge Isomere trennt und/oder geschützte Hydroxygruppen freisetzt und/oder freie Hydroxygruppen verestert, veräthert und/oder eine freie Carboxylgruppe verestert und/oder eine veresterte Carboxylgruppe verseift oder eine Carboxylgruppe mit einer physiologisch verträglichen Base in ein Salz überführt.

Die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel II mit dem Wittig-Reagenz der allgemeinen Formel III, das man aus dem entsprechenden Phosphoniumsalz mit Methansulfinylmethylnatrium oder Methansulfinylmethylkalium oder Kalium tert.-butylat in Dimethylsulfoxid herstellt, wird bei Temperaturen von 0 bis 100°C, vorzugsweise bei 20 bis 80°C, in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, vorgenommen. Die Trennung der dabei erhaltenen Z- und E-konfigurierten Olefine erfolgt auf übliche Art, beispielsweise durch Säulen- oder Schichtchromatographie.

Die Verseifung der Prostaglandinester wird nach den dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt, beispielsweise mit basischen Katalysatoren. Die Einführung der Estergruppe, bei welcher R_1 eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 C-Atomen darstellt, erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden.

Die Carboxyverbindungen werden beispielsweise mit Diazokohlenwasserstoffen in an sich bekannter Weise umgesetzt. Die Veresterung mit Diazokohlenwasserstoffen erfolgt zum Beispiel dadurch, daß man eine Lösung des Diazokohlenwasserstoffes in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Diäthyläther mit der Carboxyverbindung in dem gleichen oder in einem anderen inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Methylenchlorid, vermischt. Nach beendeter Umsetzung in 1 bis 30 Minuten wird das Lösungsmittel entfernt und der Ester in üblicher Weise gereinigt. Diazoalkane sind entweder bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (Org. Reactions Bd. 8, Seiten 389-394 [1954]).

Die Prostaglandin-Derivate der allgemeinen Formel I mit R_1 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms können mit geeigneten Mengen der entsprechenden anorganischen Basen in Neutralisierung in Salze überführt werden. Beispielsweise erhält man beim Lösen der entsprechenden PG-Säuren in Wasser, welches die stöchiometrische Menge der Base enthält, nach Abdampfen des Wassers oder nach Zugabe eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels, zum Beispiel Alkohol oder Aceton, das feste anorganische Salz.

Zur Herstellung eines Aminsalzes, die in üblicher Weise erfolgt, wird die PG-Säure zum Beispiel in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Äthanol, Aceton, Diäthyläther oder Benzol gelöst und mindestens die stöchiometrische Menge des Amins dieser Lösung zugesetzt. Dabei fällt das Salz gewöhnlich in fester Form an oder wird nach Verdampfen des Lösungsmittels in üblicher Weise isoliert.

Die funktionelle Abwandlung der freien OH-Gruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Zur Einführung der Ätherschutzgruppen wird beispielsweise mit Dihydropyran in Methylenchlorid oder Chloroform unter Verwendung eines sauren Kondensationsmittels, wie zum Beispiel p-Toluol-sulfonsäure, umgesetzt. Das Dihydropyran wird im Überschuß angewandt, vorzugsweise in der 2- bis 10fachen Menge des theoretischen Bedarfs. Die Umsetzung ist normalerweise bei 0°C bis 30°C nach 15 bis 30 Minuten beendet.

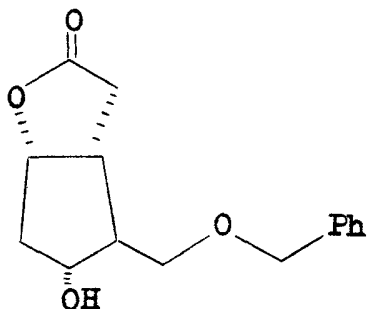
Die Einführung der Acylschutzgruppen erfolgt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit einem Carbonsäurederivat, wie zum Beispiel Säurechlorid, Säureanhydrid u. a., umsetzt.

Die Freisetzung einer funktionell abgewandelten OH-Gruppe zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach bekannten Verfahren. Beispielsweise wird die Abspaltung von Ätherschutzgruppen in einer wäßrigen Lösung einer organischen Säure, wie zum Beispiel Essigsäure, Propionsäure u. a. oder in einer wäßrigen Lösung einer anorganischen Säure, wie zum

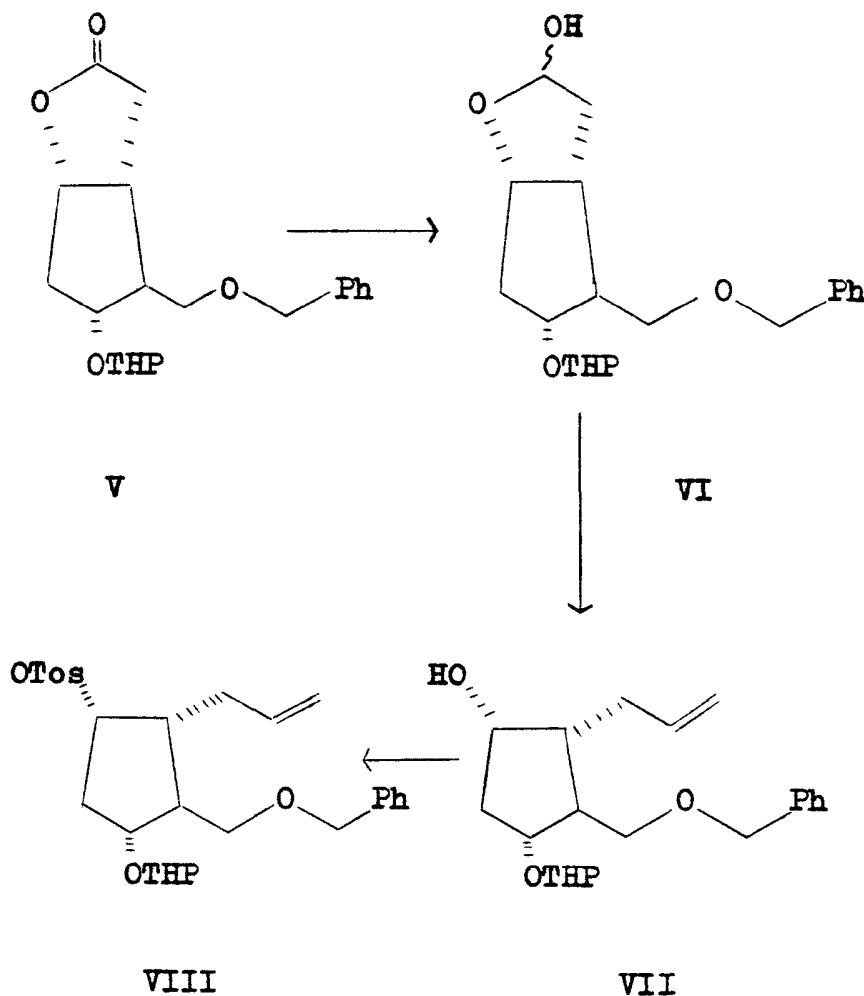
Beispiel Salzsäure, durchgeführt. Zur Verbesserung der Löslichkeit wird zweckmäßigerweise ein mit Wasser mischbares inertes organisches Lösungsmittel zugesetzt. Geeignete organische Lösungsmittel sind zum Beispiel Alkohole, wie Methanol, Äthanol und Äther, wie Dimethoxyäthan, Dioxan und Tetrahydrofuran. Tetrahydrofuran wird bevorzugt angewendet. Die Abspaltung wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und 80°C durchgeführt.

Die Verseifung der Acylgruppen erfolgt beispielsweise mit Alkali- oder Erdalkali-carbonaten oder -hydroxyden in einem Alkohol oder der wäßrigen Lösung eines Alkohols. Als Alkohole kommen aliphatische Alkohole in Betracht, wie zum Beispiel Methanol, Äthanol, Butanol usw., vorzugsweise Methanol. Als Alkalicarbonate und -hydroxyde seien Kalium- und Natriumsalze genannt, bevorzugt sind jedoch die Kaliumsalze. Als Erdalkalicarbonate und -hydroxyde sind beispielsweise geeignet Calciumcarbonat, Calciumhydroxyd und Bariumcarbonat. Die Umsetzung erfolgt bei -10°C bis 70°C, vorzugsweise bei 25°C.

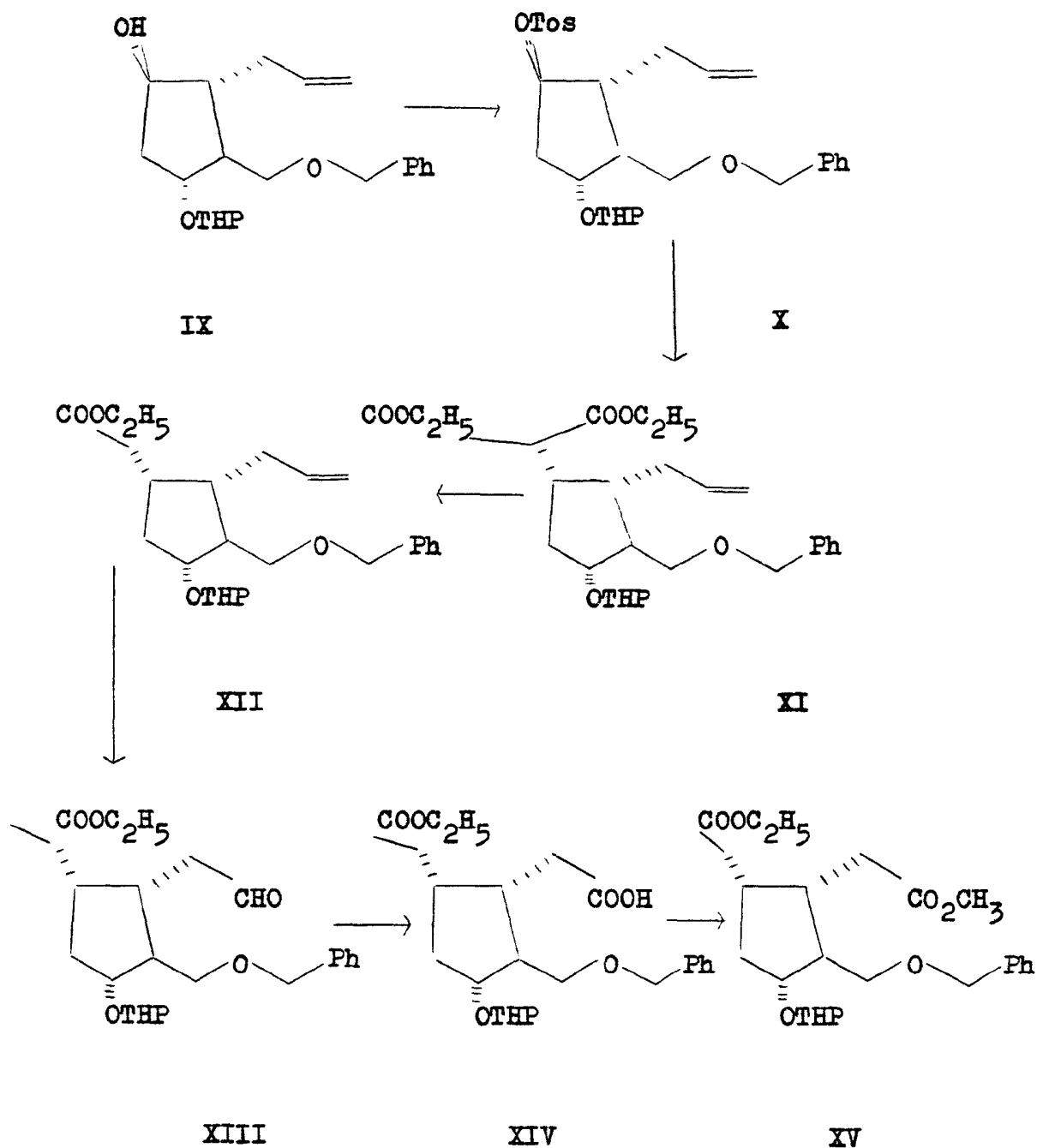
Das als Ausgangsmaterial für das vorstehend beschriebene Verfahren verwendete Keton der allgemeinen Formel II kann hergestellt werden, indem man einen Alkohol der Formel IV



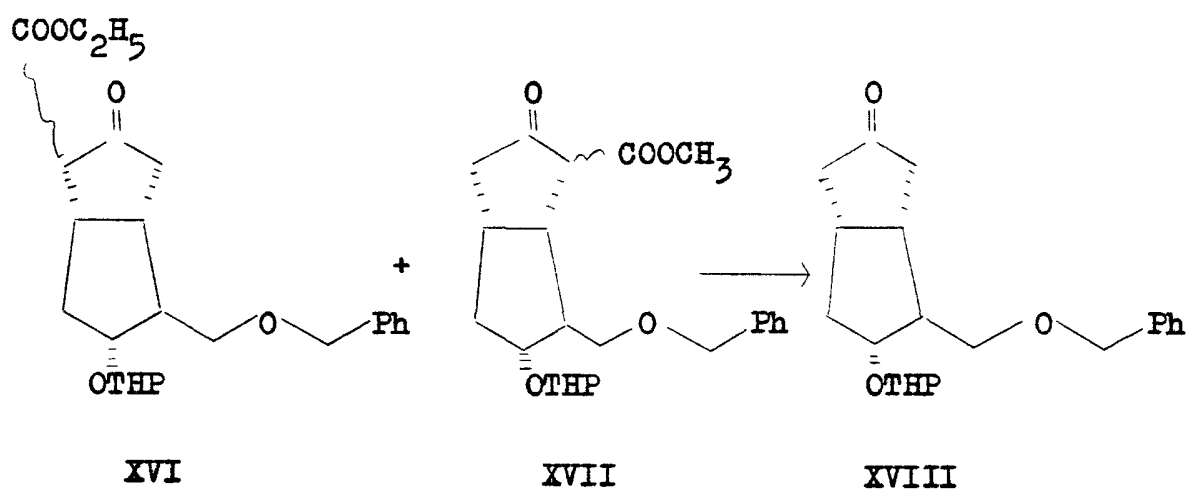
(E.J. Corey et al., J. Amer. Chem. Soc. **93**, 1490 [1971]) mit Dihydropyran in Anwesenheit katalytischer Mengen p-Toluolsulfonsäure in den Tetrahydropyranyläther V überführt.



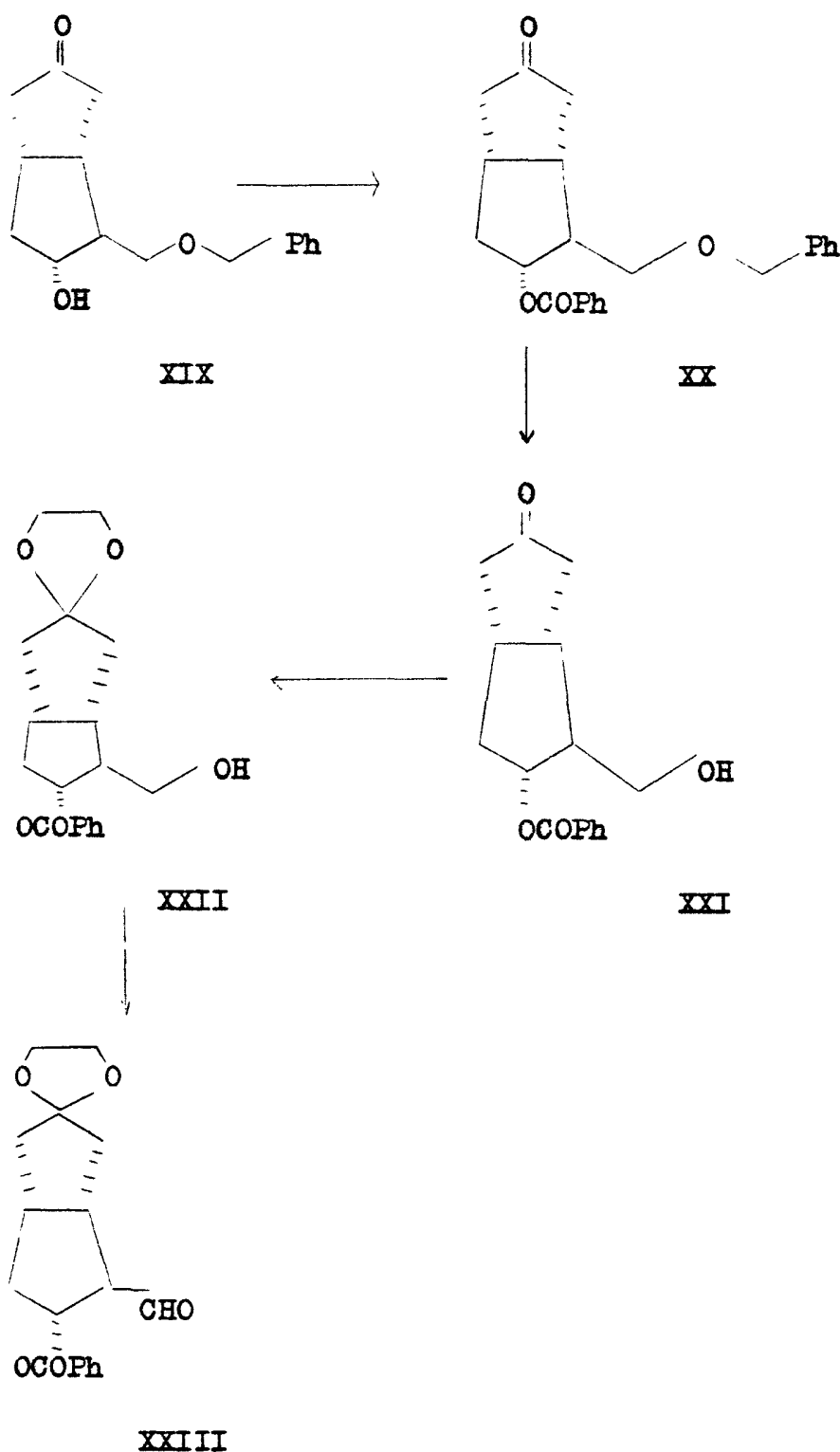
Das Lacton V wird mit Diisobutylaluminiumhydrid bei -70°C zum Lactol VI reduziert, das durch Wittigreaktion mit Triphenylphosphoniummethylen in das Olefin VII überführt wird. Nach Überführung in das Tosylat mit p-Toluolsulfonylchlorid in Gegenwart von Pyridin erhält man durch Umsetzung mit Kaliumnitrit in Dimethylsulfoxid den 9β-konfigurierten Alkohol IX, der mit p-Toluolsulfonylchlorid in Gegenwart von Pyridin in das Tosylat X überführt wird. Umsetzung mit Malonsäurediäthylester in Gegenwart von Kalium-tert-butylat liefert den Diester XI, der durch Decarbalkoxylierung mit Natriumcyanid in Dimethylsulfoxid in den Ester XII umgewandelt wird.



Oxidative Spaltung der Doppelbindung in der Verbindung XII mit Natriumperjodat in Gegenwart katalytischer Mengen Osmiumtetroxid führt zum Aldehyd XIII, der mit Jones-Reagenz zur Säure XIV oxidiert wird, die anschließend mit Diazomethan zur Verbindung XV verestert wird. Durch Dieckmannkondensation von XV mit Kalium-tert-butylat in Tetrahydrofuran erhält man ein Isomerengemisch der Ketocarbonsäureester XVI und XVII, das mittels einer Decarbalkoxylierung mit 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan in Xylol in das Keton XVIII als einziges Reaktionsprodukt überführt wird.



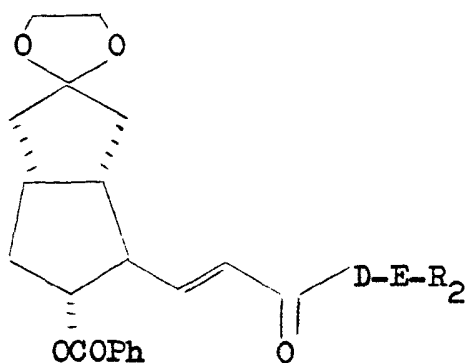
Die Abspaltung der Tetrahydropyranylätherschutzgruppe liefert den Alkohol XIX, der mit Benzoylchlorid in Gegenwart von Pyridin zum Ester XX verestert wird.



Hydrogenolytische Spaltung des Benzyläthers in Gegenwart katalytischer Mengen Säure ergibt den Alkohol XXI, der nach Ketalisierung zur Verbindung XXII mit Collins-Reagenz zum Aldehyd XXIII oxidiert wird. Dieser Aldehyd wird mit einem Phosphonat der allgemeinen Formel XXIV,

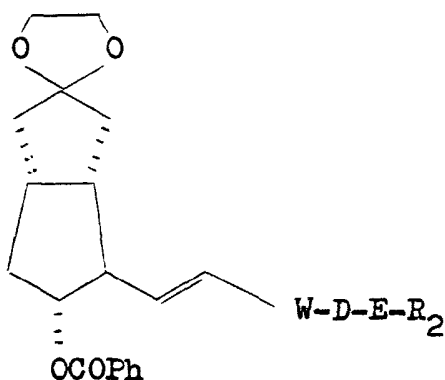


worin D, E und R_2 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, in einer Olefinierungsreaktion zu einem Keton der allgemeinen Formel XXV umgesetzt.



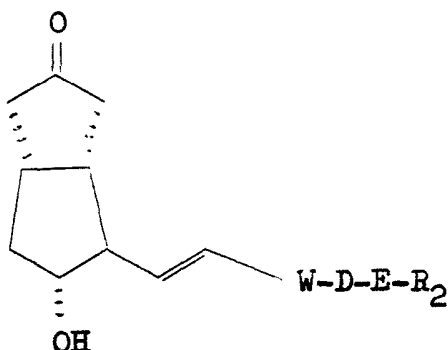
XXV

Nach Reduktion der 15-Ketogruppe mit Zinkborhydrid oder Natriumborhydrid oder Umsetzung mit Alkylmagnesiumbromid oder Alkylolithium und Epimerentrennung erhält man die 15 α -Alkohole XXVI (PG-Numerierung).



XXVI

Nach Verseifung der Estergruppe beispielsweise mit Kaliumcarbonat in Methanol und Ketalspaltung mit wäßriger Essigsäure erhält man das Keton der allgemeinen Formel XXVII,



XXVII

welches gegebenenfalls nach funktioneller Abwandlung der freien Hydroxygruppen, beispielsweise durch Verätherung mit Dihydropyran oder gegebenenfalls Hydrierung der Doppelbindung, in die Verbindung der allgemeinen Formel II umgewandelt wird.

Die neuen Prostacyclinderivate der allgemeinen Formel I sind wertvolle Pharmaka, da sie bei ähnlichem Wirkungsspektrum gegenüber entsprechenden Prostaglandinen eine bessere Spezifität, und vor allem eine wesentlich längere Wirksamkeit besitzen. Im Vergleich zu PGI₂ zeichnen sie sich durch größere Stabilität aus. Die gute Gewebespezifität der neuen Prostaglandine zeigt sich bei der Untersuchung an glattemuskulären Organen, wie z.B. am Meerschweinchenileum oder an der isolierten Kaninchentrachea, wo eine wesentlich geringere Stimulation zu beobachten ist als bei der Applikation natürlicher Prostaglandine vom E-, A- oder F-Typ.

Die neuen Prostaglandin-Analoga besitzen die für Prostacycline typischen Eigenschaften, wie z.B. Senkung des peripheren arteriellen und koronaren vaskulären Widerstandes und damit Senkung des systemischen Blutdrucks ohne zugleich Schlagvolumen und koronare Durchblutung zu senken, Inhibierung der Thrombozytenaggregation und Inhibierung der Bronchokonstriktion, Hemmung der Magensäuresekretion, antiallergische Eigenschaften, Senkung des pulmonaren vaskulären Widerstandes und des pulmonaren Blutdrucks, Förderung der Nierendurchblutung, Erhöhung der zerebralen Durchblutung. Außerdem besitzen die neuen Prostaglandinanaloga antiproliferative Eigenschaften.

Bei intravenöser Injektion an wachen, hypertonen Ratten in Dosen von 5, 20 und 100 μ g/kg Körpergewicht zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine stärkere blutdrucksenkende und länger anhaltende Wirkung als PGE₂ und PGA₂, ohne wie PGE₂ Durchfälle oder PGA₂ kardiale Arrhythmien auszulösen.

Bei intravenöser Injektion an narkotisierten Kaninchen zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen in Vergleich zu PGE₂ und PGA₂ eine stärkere und erheblich länger anhaltende Blutdrucksenkung, ohne daß andere glattemuskuläre Organe oder Organfunktionen beeinflußt werden.

Die LD₅₀ von Iloprost ist 201–204 mg/kg/i.v./Maus.

Die Hemmung der ADP-induzierten Plättchenaggregation von Iloprost wurde im Vergleich zu PGI₁₂ gemessen (IC₅₀ nMol/l):

Mensch: PGI ₁₂	0,81	Iloprost	0,72
Schwein:	19,4		13,9

Im Gegensatz zu PGI₁₂ ist Iloprost auch nach oraler Applikation pharmakologisch aktiv.

Iloprost: ED₂₀ Hypotensive Aktivität 0,5 mg/kg/p.o./Ratte

PGI₁₂: Inaktiv

PGI₁₂ entspricht der literaturbekannten Verbindung Prostacyclin.

Für die parenterale Verabreichung werden sterile, injizierbare wäßrige oder ölige Lösungen benutzt. Für die orale Applikation sind beispielsweise Tabletten, Dragees oder Kapseln geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sollen in Verbindung mit den in der Galenik bekannten und üblichen Hilfsstoffen z.B. zur Herstellung von Blutdrucksenkern dienen.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Bezugsbeispiel 1

1 a) (1S,5R,6S,7R)-6-Benzoyloxymethyl-7-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on

Eine Lösung aus 14,5 g (1S,5R,6S,7R)-6-benzoyloxymethyl-7-hydroxy-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on, 6 ml Dihydropyran und 40 mg p-Toluolsulfonsäure in 300 ml abs. Methylenchlorid, rührt man 1 Stunde bei 5°C. Anschließend verdünnt man mit Äther, schüttelt mit 4%iger Natriumbikarbonatlösung, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Man erhält 21 g des Tetrahydropyranyläthers als farbloses Öl.

IR: 2950, 2860, 1770, 1458/cm.

1 b) (1S,3RS,5R,6S,7R)-6-Benzoyloxymethyl-3-hydroxy-7-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-2-oxabicyclo[3.3.0]octan

Zu einer Lösung von 21 g des nach Bezugsbeispiel 1 a hergestellten Produkts in 940 ml abs. Toluol tropft man bei –70°C Argon 160 ml 1,2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol. Man rührt 30 Minuten bei –70°C, versetzt tropfenweise mit 5 ml Isopropanol, läßt auf –10°C erwärmen, versetzt mit 70 ml Wasser, rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert und dampft im Vakuum ein. Dabei erhält man 20 g des Lactols als farbloses Öl.

IR: 3600, 3400 (br.), 2950, 2860, 1457/cm.

1 c) (1S,2R,3S,4R)-3-Benzoyloxymethyl-2-(prop-2-en-1-yl)-4-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-cyclopentanol

Zu einer Lösung von 28,6 g Methyltriphenylphosphoniumbromid in 75 ml abs. Dimethylsulfoxid (DMSO) tropft man bei 15°C unter Argon 77 ml einer 1,04 M Lösung von Methylsulfoniummethylsulfon in DMSO und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend fügt man eine Lösung von 7 g des nach Bezugsbeispiel 1 b hergestellten Lactols in 50 ml abs. DMSO zu und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man rührt in 500 ml Eiswasser ein, extrahiert viermal mit je 200 ml einer Mischung aus Pentan/Äther (1 + 1), wäscht den organischen Extrakt mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Pentan/Äther-Gradienten gereinigt. Man erhält 6,1 g des Cyclopentanol als farbloses Öl.

IR: 3500, 2940, 2855, 920, 968, 998/cm.

1 d) (1S,2R,3S,4R)-3-Benzoyloxymethyl-2-(prop-2-en-1-yl)-1-tosyloxy-4-tetrahydropyran-2-yl-oxy)-cyclopentan

Zu einer Lösung von 12,5 g des nach Bezugsbeispiel 1 c hergestellten Alkohols in 36 ml Pyridin fügt man 13,6 g p-Toluolsulfonylchlorid und rührt 2 Tage bei Raumtemperatur unter Argon. Anschließend versetzt man mit 6 ml Eiswasser, rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, verdünnt mit 0,6 l Äther und schüttelt nacheinander mit Wasser, eiskalter 4%iger Schwefelsäure, Wasser, 5%iger NaHCO₃-Lösung, 3× mit Wasser. Man trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Man erhält 17,3 g des Tosylats als farbloses Öl.

IR: 2950, 2863, 1600, 1365, 1175, 903/cm.

1 e) (1R,2R,3S,4R)-3-benzoyloxymethyl-2-(prop-2-en-1-yl)-4-tetrahydropyran-2-yl-oxy)-cyclopentanol

Zu einer Lösung von 17 g des nach 1 d hergestellten Tosylats in 500 ml DMSO fügt man 51 g Kaliumnitrit und rührt 2,5 Stunden bei 65°C unter Argon. Anschließend gießt man auf eine 20%ige Natriumchloridlösung, extrahiert 5× mit je 250 ml einer Mischung aus Pentan/Äther (1 + 1), wäscht die organische Phase dreimal mit je 100 ml Sole, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhält man mit Äther/Pentan (3 + 2) 7,8 g des invertierten Alkohols als farbloses Öl.

IR: 3600, 3450, 2950, 2864, 1000, 974, 918/cm.

1 f) (1R,2R,3S,4R)-3-benzoyloxymethyl-2-(prop-2-en-1-yl)-1-tetrahydropyran-2-yl-oxy)-1-tosyloxy-cyclopentan

In Analogie zu Bezugsbeispiel 1 d erhält man aus 6,8 g des nach 1 e hergestellten Alkohols 9,5 g des Tosylats als farbloses Öl.

IR: 2950, 2863, 1645, 1602, 1375, 1177, 975, 910/cm.

1 g) (1S,2S,3S,4R)-1-(Bis-äthoxycarbonyl)-methyl-3-benzoyloxy-methyl-2-(prop-2-en-1-yl)-4-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-cyclopentan

Zu einer Lösung von 30,2 g Malonsäurediäthylester in 125 ml t-Butanol fügt man 10,6 g Kalium-t-butylat und rührt 1 Stunde bei 60 bis 80°C. Anschließend fügt man eine Lösung von 9,5 g des nach 1 f hergestellten Tosylats in 15 ml t-Butanol zu und rührt 26 Stunden unter Rückfluß und Argon. Anschließend verdünnt man mit Äther, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand befreit man durch eine Kieselrohrdestillation bei 0,1 Torr und 60 bis 80°C von flüchtigen Anteilen. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel mit Pentan/Essigester (4 + 1) erhält man 5,5 g des obigen Diesters als farbloses Öl.

IR: 2950, 2860, 1750, 1730, 1642, 973, 915/cm.

- 1 h) (1R,2S,3S,4R)-1-Äthoxycarbonylmethyl-3-benzyloxymethyl-2-(prop-2-en-1-yl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-cyclopentan
4,60 g des nach Bezugsbeispiel hergestellten Diesters, 1,06 g Natriumcyanid in 30 ml DMSO rührt man 20 Stunden bei 150°C unter Argon, anschließend verdünnt man mit 300 ml einer Mischung aus Äther/Pentan (1 + 1), schüttelt dreimal mit je 50 ml Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel erhält man mit Pentan/Essigester (9 + 1) 2,80 g des Monoesters als farbloses Öl.
IR: 29,50, 2860, 1730, 1643, 973, 916/cm.
- 1 i) (1R,2S,3S,4R)-1-Äthoxycarbonylmethyl-3-benzyloxy-methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-cyclopentan
Zu einer Lösung von 2,5 g des nach Bezugsbeispiel 1 h hergestellten Esters in 31 ml Tetrahydrofuran und 7,8 ml Wasser fügt man bei 25°C eine Lösung von 16 mg Osniumtetroxid in 2 ml Tetrahydrofuran. Anschließend versetzt man innerhalb von 45 Minuten portionsweise mit 3,2 g Natriumperjodat, rührt 30 Minuten bei 25°C, filtriert, verdünnt mit Äther, schüttelt einmal mit verd. Natriumhydrogensulfatlösung und wäscht mit Wasser neutral. Man trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Dabei erhält man 2,48 g des Aldehyds als hellgelbes Öl.
IR: 2950, 2860, 2730, 1725, 970/cm.
- 1 j) (1R,2S,3S,4R)-1-Äthoxycarbonylmethyl-3-benzyloxy-methyl-2-carboxy-methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-cyclopentan
Zu einer Lösung von 2,5 g des nach 1 i hergestellten Aldehyds in 60 ml Aceton tropft man bei 5°C 2,5 ml Jones-Reagenz und rührt 45 Minuten bei 5°C. Anschließend versetzt man überschüssiges Reagenz durch tropfenweise Zugabe von Isopropanol, rührt 5 Minuten, verdünnt mit Äther und wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat, dampft im Vakuum ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Pentan/Essigester (3 + 2) erhält man 1,9 g der Carbonsäure als farbloses Öl.
IR: 3500 (breit), 2950, 2860, 1725, 970/cm.
- 1 k) (1R,2S,3S,4R)-1-Äthoxycarbonylmethyl-3-benzyloxy-methyl-2-methoxycarbonyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-cyclopentan
Zu einer Lösung aus 1,3 g der nach Bezugsbeispiel 1 j hergestellten Säure in 30 ml Methylenchlorid tropft man bei Eisbadtemperatur 7 ml einer ätherischen Diazomethanlösung, rührt 3 Minuten und dampft im Vakuum ein. Dabei erhält man 1,3 g des Methylesters als farbloses Öl.
IR: 2958, 2860, 1731, 970/cm.
- 1 l) (1R,5S,6S,7R)-6-Benzyloxymethyl-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
Eine Mischung aus 1,3 g des nach Bezugsbeispiel 1 k hergestellten Diesters und 3 g Kalium-tert.-butylat in 60 ml Tetrahydrofuran rührt man 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Anschließend säuert man mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH 5 an, verdünnt mit Äther und wäscht mit Wasser neutral. Man trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Dabei erhält man 1,2 g eines Gemisches aus dem stereoisomeren β -Ketoestern.
Zur Decarbalkoxylierung löst man das Rohprodukt in 24 ml Xylol, setzt 2,4 g 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan zu und rührt 4 Stunden bei 160°C Badtemperatur unter Argon. Anschließend verdünnt man mit Äther, schüttelt nacheinander mit Wasser, eiskalter 3%iger Schwefelsäure, Natriumbicarbonatlösung und Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Man erhält 980 mg des Ketons als hellgelbes Öl.
IR: 2935, 2860, 1735, 970/cm.
- 1 m) (1R,5S,7R)-6-Benzyloxymethyl-7-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
0,9 g des nach Bezugsbeispiel 1 l hergestellten Ketons rührt man 3 Stunden bei 45°C mit 17 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) und dampft anschließend im Vakuum ein. Den Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Pentan/Essigester (3 + 2) erhält man 0,68 g des Alkohols als farbloses Öl.
IR: 3540, 2935, 2860, 1739, 1095/cm.
- 1 n) (1R,5S,6S,7R)-7-Benzoyloxy-6-benzyloxymethyl-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
Zu einer Lösung von 0,55 g des nach Bezugsbeispiel 1 m hergestellten Alkohols in 4 ml Pyridin gibt man 0,5 ml Benzoylchlorid, rührt 4 Stunden bei 25°C, versetzt mit 0,4 ml Wasser, rührt 2 Stunden, verdünnt mit Äther, schüttelt nacheinander mit Wasser, 5%iger Schwefelsäure, Wasser, 4%iger Natriumbikarbonatlösung und dreimal mit Wasser. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat dampft man im Vakuum ein und erhält 720 mg des Benzoats als farbloses Öl.
IR: 2945, 2860, 1739, 1713, 1602, 1588, 1276/cm.
- 1 o) (1R,5S,6S,7R)-7-Benzoyloxy-6-hydroxymethyl-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
Eine Lösung von 680 mg des nach Bezugsbeispiel 1 n hergestellten Benzoats in 10 ml Essigester und 0,5 ml Eisessig wird mit 120 mg Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und 8 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Filtrieren und Eindampfen der Lösung im Vakuum erhält man 600 mg eines öligen Rohprodukts, das durch Chromatographie an Kieselgel mit Pentan/Essigester (1 + 1) gereinigt wird und 395 mg des sauberen Alkohols als farbloses Öl.
IR: 3500, 2945, 1739, 1712, 1602, 1588, 1278/cm.
- 1 p) (1R,5S,6S,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-hydroxymethyl-bicyclo[3.3.0]octan
320 mg des nach Beispiel 10 hergestellten Alkohols, 0,5 ml Äthylenglycol, 4 mg p-Toluolsulfonsäure und 10 ml Benzol rührt man 1,5 Stunden mit einem Wasserabscheider bei Rückflusstemperatur. Man kühlt ab, verdünnt mit Äther, schüttelt einmal mit 4%iger Natriumbikarbonatlösung, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Dabei erhält man 390 mg des Ketals als farbloses Öl.
IR: 3500, 2945, 2882, 1708, 1604, 1588, 1280, 948/cm.
- 1 q) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-formylbicyclo[3.3.0]octan
Zu einer Lösung von 5,4 g Collins-Reagenz in 63 ml abs. Methylenchlorid tropft man unter Rühren bei 5°C eine Lösung von 1,03 g des nach Bezugsbeispiel 1 p hergestellten Ketals in 32 ml abs. Methylenchlorid und rührt 20 Minuten bei 5°C. Anschließend verdünnt man mit Äther, schüttelt dreimal mit Natriumbikarbonatlösung, dreimal mit Sole, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum bei 25°C ein. Man erhält 840 mg des Aldehyds als gelbes Öl.
IR: 2960, 2730, 1720, 1603, 1588, 1275, 948/cm.

Beispiel 1

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure

Zu einer Lösung von 3,04 g 4-Carboxylbutyltriphenylphosphoniumbromid in 6 ml trockenem Dimethylsulfoxid (DMSO) tropft man bei 15°C unter Argon 12 ml einer 1,04 molaren Lösung von Methylsulfinylmethylnatrium in DMSO und rührt 30 Minuten bei

Raumtemperatur. Zur roten Ylenlösung tropft man eine Lösung von 495 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3S)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-octenyl]-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on in 3 ml abs. DMSO und rührt 2 Stunden bei 45°C. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen, mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH 4 bis 5 angesäuert und dreimal mit Methylchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Sole geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhält man mit Äther/Pentan (3 + 2) 462 mg des Olefinierungsprodukts, welches man zur Abspaltung der Schutzgruppen mit 15 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 20 Stunden bei 25°C rührt. Man dampft im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel.

Mit Methylchlorid/Isopropanol (95 + 5) erhält man zunächst 65 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-(3S)-3-hydroxy-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure (Schmelzpunkt 95°C) sowie als polarere Komponente 103 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3450 (breit), 2940, 2865, 1712, 1604, 975/cm.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

1 a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3-oxo-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan

Zu einer Suspension von 126 mg Natriumhydrid (55%ige Suspension in Öl) in 11 ml Dimethoxyäthan (abs.) (DME) tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 664 mg 2-Oxo-heptylphosphonsäuredimethylester in 5,5 ml DME (abs.), rührt 10 Minuten, fügt 121 mg Lithiumchlorid zu und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Anschließend versetzt man bei –20°C mit einer Lösung von 755 mg des nach Bezugsbeispiel 1 g hergestellten Aldehyds in 11 ml DME (abs.) und rührt 2,5 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch auf 120 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert dreimal mit Äther, wäscht den organischen Extrakt mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Äther/Pentan (1 + 1) erhält man 795 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 2940, 2862, 1715, 1670, 1628, 1275, 979, 948/cm.

1 b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3-α-hydroxy-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan

Zu einer Lösung von 790 mg des nach Beispiel 1 a hergestellten Ketons in 24 ml Methanol fügt man bei –40°C portionsweise 420 mg Natriumborhydrid und rührt 1 Stunde bei –40°C unter Argon. Anschließend verdünnt man mit Äther, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Äther/Pentan (7 + 3) erhält man zunächst 245 mg der Titelverbindung als farbloses Öl. Als polarere Komponente erhält man 152 mg (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-(3R)-3-hydroxy-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan.

IR: 3610, 3400 (breit), 2940, 1715, 1604, 1588, 1279, 971, 948/cm.

1 c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-3-α-hydroxy-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan

Eine Mischung aus 500 mg des nach Beispiel 1 b hergestellten α-Alkohols und 333 mg Kaliumcarbonat (wasserfrei) in 35 ml Methanol rührt man 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Anschließend engt man im Vakuum ein, verdünnt mit Äther und wäscht mit Sole neutral. Man trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Dabei erhält man 495 mg der Titelverbindung als farbloses Öl (Rohprodukt).

IR: 3600, 3450 (breit), 2940, 975, 948/cm.

1 d) (1R,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-3-α-hydroxy-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on

495 mg des nach Beispiel 1 c hergestellten Diols rührt man 22 Stunden mit 18 ml einer Mischung aus Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser (65 + 10 + 35). Anschließend dampft man unter Zusatz von Toluol im Vakuum ein, löst den Rückstand in Methylchlorid, schüttelt zweimal mit Sole, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand chromatographiert man an Kieselgel mit Essigester/Pentan (9 + 1). Dabei erhält man 282 mg Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3660, 3610, 2940, 2870, 1739, 973/cm.

1 e) (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-3-α-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on

Eine Lösung aus 260 mg des nach Beispiel 1 d hergestellten Ketons, 0,36 ml Dihydropyran und 2,5 mg p-Toluolsulfonsäure in 11 ml Methylchlorid rührt man 20 Minuten bei 5°C. Anschließend verdünnt man mit Äther, schüttelt mit 4%iger Natriumbicarbonatlösung, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Man erhält 490 mg des Bis-tetrahydropyranyläthers, der ohne weitere Reinigung für die Wittig-Reaktion verwendet wird.

IR: 2955, 2862, 1739, 970/cm.

Beispiel 2

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3-α-hydroxy-4-methyl-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure
24 ml einer 1,04 molaren Lösung von Methylsulfinylmethylnatrium in DMSO tropft man bei 15°C unter Argon zu 6,1 g 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid in 12 ml DMSO abs. und rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Zur roten Ylenlösung tropft man eine Lösung von 0,95 g (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(4RS)-4-methyl-3-α-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on in 6 ml abs. DMSO und rührt 2 Stunden bei 45°C. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen, mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH 4 bis 5 angesäuert und dreimal mit Methylchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Sole geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhält man mit Äther/Pentan (3 + 2) 0,89 g des Olefinierungsproduktes, welches man zur Abspaltung der Schutzgruppen mit 28 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65 + 35 + 10) rührt. Man dampft im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel. Mit Methylchlorid/Isopropanol (95 + 5) erhält man zunächst 142 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3-α-hydroxy-4-methyl-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure sowie als polarere Komponente 230 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3610, 3440 (breit), 2940, 2860, 1712, 976/cm.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

- 2 a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-(4RS)-4-methyl-3-oxo-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan
In Analogie zu Beispiel 1 a erhält man aus 1,5 g des nach Bezugsbeispiel 1 g hergestellten Aldehyds und 1,3 g 3-Methyl-2-oxoheptan-phosphonsäuredimethylester 1,62 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR: 2940, 2860, 1715, 1672, 1628, 1275, 970, 948/cm.
- 2 b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-(4RS)-3- α -hydroxy-4-methyl-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan
Zu einer Lösung von 1,50 g des nach Beispiel 2 a hergestellten Ketons in 48 ml Methanol fügt man bei –40°C portionsweise 850 mg Natriumborhydrid und rührt 1 Stunde bei –40°C unter Argon. Anschließend verdünnt man mit Äther, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Äther/Pentan (7 + 3) erhält man zunächst 520 mg der Titelverbindung (3- α -Hydroxy) sowie als polarere Komponente 320 mg der isomeren 3- β -Hydroxy-konfigurierten Verbindung.
IR: 3600, 3420 (breit), 2940, 1715, 1603, 1588, 1278, 972, 948/cm.
- 2 c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3- α -hydroxy-4-methyl-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan
Eine Mischung aus 510 mg des nach Beispiel 2 b hergestellten α -Alkohols und 330 mg Kaliumcarbonat in 35 mg Methanol rührt man 18 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Anschließend engt man im Vakuum ein, verdünnt mit Äther und wäscht mit Sole neutral. Man trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Dabei erhält man 485 mg der Titelverbindung als farbloses Öl (Rohprodukt).
IR: 3600, 3430 (breit), 2945, 976, 948/cm.
- 2 d) (1R,5S,6R,7R)-Hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3- α -hydroxy-4-methyl-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
In Analogie zu Beispiel 1 d erhält man aus 485 mg des nach Beispiel 2 c hergestellten Diols 295 mg der Titelverbindung als Öl.
IR: 3600, 3400 (breit), 2940, 2865, 1740, 973/cm.
- 2 e) (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(4RS)-4-methyl-3- α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
In Analogie zu Beispiel 1 e erhält man aus 280 mg des nach Beispiel 2 d hergestellten Ketons 460 mg des Bistetrahydropyranyläthers, der ohne weitere Reinigung für die Wittig-Reaktion verwendet wird.
IR: 2960, 2860, 1740, 972/cm.

Beispiel 3

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-3- α -hydroxy-4,4-methylen-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure
36 ml einer 1,04 molaren Lösung von Methylsulfinylmethylnatrium in DMSO tropft man bei 15°C unter Argon zu 9,2 g 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid in 20 ml abs. DMSO und rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Zur roten Ylenlösung tropft man eine Lösung von 1,45 g (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-4,4-methylen-3- α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on in 10 ml DMSO und rührt 2 Stunden bei 45°C. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen, mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH 5 angesäuert und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Sole geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhält man mit Äther/Pentan (3 + 2) 1,38 g des Olefinierungsprodukts, welches man zur Abspaltung der Schutzgruppen mit 35 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65 + 35 + 10) rührt. Man dampft im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel. Mit Methylenchlorid/Isopropanol (95 + 5) erhält man zunächst 210 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-3- α -hydroxy-4,4-methylen-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure sowie als polarere Komponente 295 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3450 (breit), 2945, 2865, 1712, 976/cm.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

- 3 a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-4,4-methylen-3-oxo-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan
In Analogie zu Beispiel 1 a erhält man aus 1,48 g des nach Bezugsbeispiel 1 g hergestellten Aldehyds und 1,3 g 3,3-methylen-2-oxoheptanphosphonsäuredimethylester 1,55 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR: 2940, 2860, 1715, 1670, 1630, 1275, 978/cm.
- 3 b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3- α -hydroxy-4,4-methylen-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan
In Analogie zu Beispiel 1 b erhält man aus 1,45 g des nach Beispiel 4 a hergestellten Ketons und 850 g Natriumborhydrid 510 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR: 3600, 3400 (breit), 2945, 2860, 1715, 1603, 1590, 1277, 973, 948/cm.
- 3 c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-3- α -hydroxy-4,4-methylen-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan
In Analogie zu Beispiel 1 c erhält man aus 490 mg des nach Beispiel 4 b hergestellten α -Alkohols und 320 mg Kaliumcarbonat 470 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR: 3600, 3400 (breit), 2940, 2860, 976/cm.
- 3 d) (1R,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-3- α -hydroxy-4,4-methylen-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
In Analogie zu Beispiel 1 d erhält man aus 470 mg des nach Beispiel 4 c hergestellten Diols 280 mg der Titelverbindung als Öl.
IR: 3600, 3400 (breit), 2945, 2860, 1740, 974/cm.
- 3 e) (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-4,4-methylen-3- α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
In Analogie zu Beispiel 1 e erhält man aus 270 mg des nach Beispiel 4 d hergestellten Ketons 440 mg des Bistetrahydropyranyläthers, der ohne weitere Reinigung für die Wittig-Olefinierung verwendet wird.
IR: 2960, 2860, 1739, 975/cm.

Beispiel 4

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-3- α -hydroxy-1-nonenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure
Zu einer Lösung von 3,34 g 4-Carboxybutyl-triphenylphosphoniumbromid in 6,5 ml abs. DMSO tropft man bei 15°C unter Argon 13,2 ml einer 1,04 M Lösung von Methylsulfinylmethylnatrium in DMSO. Nach 15 Minuten tropft man zu dieser Ylenlösung eine Lösung von 500 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-3- α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-nonenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on in 3 ml abs. DMSO und erwärmt 2 Stunden auf 45–50°C. Man gibt dann auf Eiswasser, säuert mit Zitronensäure auf pH 5 an und

extrahiert mit Methylenchlorid. Der Extrakt wird mit Sole geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Äther/Pentan-Gemisch liefert 435 mg eines gelben Öles, das zur Abspaltung der Schutzgruppen mit 15 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 16 Stunden bei 40°C rührt. Nach Eindampfen der Lösung wird der Rückstand an Kieselgel mit Methylenchlorid/Isopropanol (95 + 5) chromatographiert. Man erhält 80 mg 5-((Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-3- α -hydroxy-1-nonenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure und als polarere Komponente 120 mg der Titelverbindung als farbloses zähes Öl.

IR: 3600, 3455 (breit), 2945, 2865, 1710, 978/cm.

Das Ausgangsmaterial für die Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

4a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3-oxo-1-nonenyl]-bicyclo[3.3.0]octan

Man suspendiert 252 mg Natriumhydrid (55%ig) in 25 ml abs. Dimethoxyäthan und tropft bei 15°C 1,39 g 2-Oxo-octylphosphonsäuredimethylester in 10 ml Dimethoxyäthan gelöst zu. Man rührt 10 Minuten, versetzt mit 245 mg Lithiumchlorid und tropft nach einer Stunde bei –20°C eine Lösung von 1,51 g des nach Bezugsbeispiel 1 g hergestellten Aldehyds in 25 ml abs. Dimethoxyäthan zu. Anschließend rührt man 2 Stunden bei 10 bis 15°C, gibt auf 250 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrmals mit Äther, wäscht den organischen Extrakt mit Sole, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel mit Äther-Hexan-Gemischen. Man erhält 1,49 g des o. a. Ketons als Öl.

IR: 2945, 2860, 1715, 1630, 1275, 978, 948/cm.

4b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3- α -hydroxy-1-nonenyl]-bicyclo[3.3.0]octan

Zu einer Lösung von 1,44 g des nach Beispiel a hergestellten Ketons in 40 ml Methanol gibt man unter Rühren bei –40°C portionsweise 800 mg Natriumborhydrid, rührt 1 Stunde bei –40°C, verdünnt mit 200 ml Äther, wäscht mit Sole neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Das Gemisch der epimeren Alkohole trennt man durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Äther-Gemischen. Man erhält als unpolare Komponente 576 mg des gewünschten (3S)-Alkohols, ebenfalls als Öl.

IR: 3600, 3400 (breit), 2945, 1715, 1602, 1588, 1275, 975, 948/cm.

4c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-3- α -hydroxy-1-nonenyl]-bicyclo[3.3.0]octan

500 mg des (3S)-Alkohols aus Beispiel 4b werden in 35 ml Methanol mit 315 mg Kaliumcarbonat 16 Stunden bei 20°C gerührt. Nach Einengen im Vakuum wird mit 200 ml Äther verdünnt, mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

4d) (1R,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-3- α -hydroxy-1-nonenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on

Das Rohprodukt aus Beispiel 4c rührt man 22 Stunden mit 20 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10), dampft unter Zusatz von Toluol im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Hexan-Gemischen. Man erhält 270 mg des o. a. Ketons als Öl.

IR: 3600, 2945, 2870, 1740, 975/cm.

4e) α -(1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-3- α -(tetrahydropyran)-2-yloxy]-1-nonenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on

250 mg des Ketons aus Beispiel 4d werden in 10 ml Methylenchlorid mit 0,35 ml Dihydropyran und 2,5 mg p-Toluolsulfonsäure 30 Minuten bei 0 bis 5°C gerührt. Anschließend verdünnt man mit 100 ml Methylenchlorid, schüttelt mit Natriumbicarbonatlösung und Sole, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Man erhält 475 mg des Bistetrahydropyranyläthers als gelbes Öl.

IR: 2955, 2860, 1740, 972/cm.

Beispiel 5

5-((E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-(4R)-3- α -hydroxy-4-methyl-1-nonenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure

In Analogie zu Beispiel 5 erhält man aus 420 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(4R)-4-methyl-3- α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-nonenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on 95 mg der Titelverbindung und 85 mg des Z-Isomeren 5-((Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-(4R)-3- α -hydroxy-4-methyl-1-nonenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure.

IR: (E-Isomeren): 3600, 3450 (breit), 2945, 2860, 1710, 978/cm.

Das Ausgangsmaterial für die Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

5a) α -(1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-4-methyl-3-oxo-1-nonenyl]-bicyclo[3.3.0]octan

In Analogie zu Beispiel 4a erhält man aus 2 g (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-formyl-bicyclo[3.3.0]octan mit 3-Methyl-2-oxo-octylphosphonsäure-dimethylester 2,01 g des o. a. Ketons als zähes Öl.

IR: 2950, 2860, 1715, 1670, 1630, 1602, 1275, 978, 948/cm.

5b) α -(1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-(4R)-3- α -hydroxy-4-methyl-1-nonenyl]-bicyclo[3.3.0]octan

In Analogie zu Beispiel 4b erhält man aus 1,95 g des nach Beispiel 5a hergestellten Ketons 800 mg des o. a. (3R)- α -Alkohols und als polareren Anteil 730 mg des (3S)- β -Alkohols.

IR: 3600, 3400 (breit), 2950, 1715, 1602, 1588, 1270, 978, 948/cm.

5c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-(4R)-3- α -hydroxy-4-methyl-1-nonenyl]-bicyclo[3.3.0]octan

In Analogie zu Beispiel 4c erhält man aus 790 mg des nach Beispiel 5b hergestellten (3R)- α -Alkohols 750 mg des o. a. Diols als Rohprodukt.

5d) α -(1R,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-(4R)-3- α -hydroxy-4-methyl-1-nonenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on

In Analogie zu Beispiel 4d erhält man aus 730 mg des nach Beispiel 5c hergestellten Diols 420 mg des o. a. Ketons als farbloses Öl.

IR: 3600, 2950, 2870, 1740, 978/cm.

- 5e) α -(1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(4RS)-4-methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-nonyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
In Analogie zu Beispiel 4e erhält man aus 700 mg des nach Beispiel 5d hergestellten Ketons 950 mg des o. a. Bistetrahydropyranyläthers als Öl.
IR: 2950, 2860, 1740, 978/cm.

Beispiel 6

5-((E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-1-octyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure
Eine Ylenlösung, hergestellt aus 3 g 4-Carboxybutyl-triphenylphosphoniumbromid analog Beispiel 4, versetzt man mit 450 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(4RS)-4-methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-octyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on gelöst in 3 ml abs. DMSO und rührt 2 Stunden bei 50°C. Man verdünnt mit Eiswasser, säuert mit Zitronensäure auf pH 4,5 an und extrahiert mehrmals mit Methylenchlorid. Die Extrakte werden vereinigt, mit Sole geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zur Entfernung der Schutzgruppen rührt man das Rohprodukt 6 Stunden bei 45°C mit 20 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10). Nach Eindampfen zur Trockne wird der Rückstand an Kieselgel mit Methylenchlorid/1–5% Isopropanol chromatographiert. Man erhält 80 mg 5-((Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-1-octyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure und als polarere Komponente 110 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3450 (breit), 2950, 1710/cm.

Das Ausgangsmaterial für die Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

- 6a) (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(4RS)-4-methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-octyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
Eine Lösung von 1 g (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(4RS)-4-methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-octenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on in 25 ml Essigester schüttelt man mit 100 mg Palladium auf Kohle (10%ig) unter einer Wasserstoffatmosphäre etwa 1 Stunde bis zur Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff pro Mol Substrat. Nach Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man die o. a. Verbindung als hellgelbes Öl.
IR: 2960, 2865, 1740/cm.

Beispiel 7

5-((E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[3 α -hydroxy-1-nonyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure
Eine Ylenlösung, hergestellt aus 3,5 g 4-Carboxybutyl-triphenylphosphoniumbromid analog Beispiel 4, versetzt man mit 500 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-nonyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on gelöst in 3 ml abs. DMSO und rührt 2 Stunden bei 50°C. Nach Verdünnen mit Eiswasser und Ansäuern auf pH 4,5 mit Zitronensäure extrahiert man mehrfach mit Methylenchlorid. Die vereinigten Extrakte werden mit Sole geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zur Entfernung der Schutzgruppen rührt man das Rohprodukt 6 Stunden bei 45°C mit 20 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10). Nach Eindampfen zur Trockne wird der Rückstand an Kieselgel mit Methylenchlorid/1–5% Isopropanol chromatographiert. Man erhält 100 mg 5-((Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[3 α -hydroxy-1-nonyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure und als polarere Komponente 120 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR: 3600, 3455 (breit), 2950, 2865, 1710/cm.

Das Ausgangsmaterial für die Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

- 7a) (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-nonyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
800 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3S)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-nonyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on (Herstellung siehe Beispiel 4e) gelöst in 20 ml Essigester werden mit 80 mg Palladium auf Kohle (10%ig) unter einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt bis zu einer Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff pro Mol Substrat. Nach Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man die o. a. Verbindung als Öl.
IR: 2965, 2865, 1740/cm.

Beispiel 8

5-((E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure
Zu einer Lösung von 2,66 g 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid in 6 ml abs. DMSO tropft man bei 15°C unter Argon 10,6 ml einer 1,04molaren Lösung von Methylsulfinylmethylnatrium in DMSO und rührt 3 Minuten bei Raumtemperatur. Zur roten Ylenlösung tropft man eine Lösung von 430 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on in 3 ml abs. DMSO und rührt 2 Stunden bei 45°C. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen, mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH 4 bis 5 angesäuert und 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Sole geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhält man mit Äther/Pentan (3 + 2) 445 mg des Olefinierungsprodukts, welches man zur Abspaltung der Schutzgruppen mit 15 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65 + 35 + 10) 20 Stunden bei 25°C rührt. Man dampft im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel. Mit Methylenchlorid/Isopropanol (95 + 5) erhält man zunächst 72 mg 5-((E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(Z)-3 α -hydroxy-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure sowie als polarere Komponente 121 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR: 3600, 3400 (breit), 2945, 2860, 1712, 976/cm.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

- 8a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3-oxo-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan
In Analogie zu Beispiel 1a erhält man aus 560 mg des nach Bezugsbeispiel 1 g hergestellten Aldehyds und 0,5 g 2-Oxo-hept-5-in-phosphonsäuredimethylester 0,62 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR: 2945, 2860, 1714, 1672, 1630, 1275, 978, 948/cm.

- 8b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan
In Analogie zu Beispiel 1 b erhält man aus 400 mg des nach Beispiel 8a hergestellten Ketons und 220 mg Natriumborhydrid 135 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR: 3600, 3410 (breit), 2940, 2860, 1715, 1603, 1590, 1278, 972, 948/cm.
- 8c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan
In Analogie zu Beispiel 1 c erhält man aus 240 mg des nach Beispiel 8b hergestellten α -Alkohols und 165 mg Kaliumcarbonat 230 mg der Titelverbindung als farbloses Öl (Rohprodukt).
IR: 3600, 3440 (breit), 2945, 2860, 974, 948/cm.
- 8d) (1R,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
In Analogie zu Beispiel 1 d erhält man aus 230 mg des nach Beispiel 8c hergestellten Diols 141 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR: 3640, 3610, 2945, 2865, 1740, 974/cm.
- 8e) (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
In Analogie zu Beispiel 1 e erhält man aus 130 mg des nach Beispiel 8d hergestellten Ketons und 0,18 ml Dihydropyran 230 mg des Bistetrahydropyranyläthers, der ohne weitere Reinigung für die Wittig-Reaktion verwendet wird.
IR: 2960, 2860, 1740, 972/cm.

Beispiel 9

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.3]octan-3-yliden)-pentansäure
Zu einer Lösung von 5,3 g 4-Carboxybutyl-triphenylphosphoniumbromid in 12 ml abs. DMSO tropft man bei 15°C unter Argon 21,3 ml einer 1,04 molaren Lösung von Methylsulfoninmethylnatrium in DMSO und rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Zur roten Ylenlösung tropft man eine Lösung von 870 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(4RS)-4-methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on in 6 ml abs. DMSO und rührt 2 Stunden bei 45°C. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen, mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH 5 angesäuert und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Sole geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhält man mit Äther/Pentan (3 + 2) 940 mg des Olefinierungsprodukts, welches man zur Abspaltung der Schutzgruppen mit 30 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65 + 35 + 10) 20 Stunden bei 25°C rührt. Man dampft im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel. Mit Methylenchlorid/Isopropanol (95 + 5) erhält man 165 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure sowie als polare Komponente 253 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR: 3600, 3400 (breit), 2940, 2860, 1712, 975/cm.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

- 9a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-(4RS)-4-methyl-3-oxo-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan
In Analogie zu Beispiel 1 a erhält man aus 1,3 g des nach Bezugsbeispiel 1 g hergestellten Aldehyds und 1 g 3-Methyl-2-oxohept-5-in-phosphonsäuredimethylester 1,45 g der Titelverbindung als Öl.
IR: 2940, 2860, 1714, 1670, 1629, 1275, 978, 948/cm.
- 9b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan
In Analogie zu Beispiel 1 b erhält man aus 810 mg des nach Beispiel 9a hergestellten Ketons und 450 mg Natriumborhydrid 380 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR: 3600, 3400 (breit), 2945, 2860, 1715, 1602, 1589, 1278, 973, 948/cm.
- 9c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
In Analogie zu Beispiel 1 c erhält man aus 500 mg des nach Beispiel 9b hergestellten α -Alkohols und 340 mg Kaliumcarbonat 465 mg der Titelverbindung als Öl (Rohprodukt).
IR: 3600, 3400 (breit), 2940, 2860, 976, 948/cm.
- 9d) (1R,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
In Analogie zu Beispiel 1 d erhält man aus 455 mg des nach Beispiel 9c hergestellten Diols 295 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR: 3600, 2945, 2860, 1740, 974/cm.
- 9e) (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(4RS)-4-methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
In Analogie zu Beispiel 1 e erhält man aus 270 mg des nach Beispiel 9d hergestellten Ketons und 0,38 ml Dihydropyran 460 mg des Bistetrahydropyranyläthers, der ohne weitere Reinigung für die Wittig-Reaktion verwendet wird.
IR: 2960, 2865, 1738, 975/cm.

Beispiel 10

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäuremethylester
Eine Lösung von 100 mg 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden)-pentansäure (Herstellung siehe Beispiel 9) in 5 ml Methylenchlorid versetzt man unter Rühren bei 0°C tropfenweise mit einer ätherischen Diazomethanolösung bis zur bleibenden Gelbfärbung. Nach Abdampfen des Lösungsmittels reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/1% Isopropanol und erhält 90 mg der Titelverbindung als Öl.
IR: 3600, 2960, 2865, 1735, 978/cm.

Beispiel 11

5-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-pentansäure-tris-(hydroxymethyl)aminomethansalz

Zu einer Lösung von 360 mg 5-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-pentansäure (Herstellung siehe Beispiel 10) in 60 ml Acetonitril gibt man bei 65°C eine Lösung von 121 mg Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan in 0,4 ml Wasser. Unter Rühren läßt man abkühlen, nach 16 Stunden dekantiert man vom Lösungsmittel und trocknet den Rückstand bei 25°C und 0,1 Torr. Man erhält 320 mg der Titelverbindung als wachsartige Masse.