



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

51) Int. Cl.³: C 07 C 49/517
C 07 D 311/00
C 07 C 49/753
C 07 F 7/18



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12) PATENTSCHRIFT A5

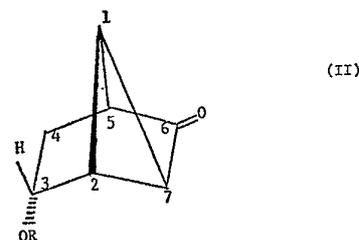
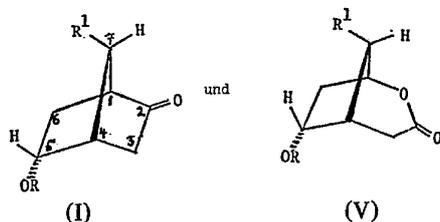
11)

624 656

<p>21) Gesuchsnummer: 15213/76</p> <p>22) Anmeldungsdatum: 02.12.1976</p> <p>30) Priorität(en): 03.12.1975 GB 49686/75</p> <p>24) Patent erteilt: 14.08.1981</p> <p>45) Patentschrift veröffentlicht: 14.08.1981</p>	<p>73) Inhaber: Allen & Hanburys Limited, London E2 (GB)</p> <p>72) Erfinder: Roger Frank Newton, Royston/Herts (GB) Stanley Michael Roberts, Macclesfield/Ches (GB) David Kenneth Rainey, Sandy/Beds (GB) Michael Hohn Dimsdale, Palaiseau (FR)</p> <p>74) Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>
--	---

54) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen des Prostaglandintyps.

57) Die Verbindungen entsprechen der Formeln:

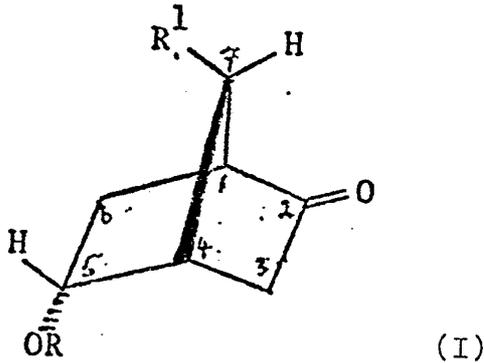


und/oder deren optischen Antipoden. In den Formeln bedeuten R Acyl, Tri(hydrocarbyl)silyl, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aryl, Cycloalkyl oder Tetrahydropyranyl und R¹ eine gegebenenfalls substituierte aliphatische Gruppe mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen. Die Herstellung erfolgt aus einer entsprechenden Verbindung der Formel:

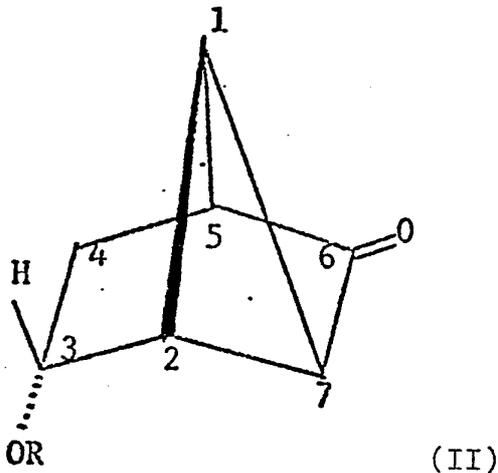
durch Umsetzung mit einem R¹-abgebenden organometallischen Reagens. Hierauf wird die erhaltene Verbindung I mit einer Persäure oder mit Wasserstoffperoxid zu V oxidiert. Die Verbindungen I und V sind bei der Synthese von Prostaglandinen wertvolle Zwischenprodukte.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



welche Formel beide optischen Isomeren einzeln oder in Mischung umfasst und worin R Acyl, Tri(hydrocarbyl)silyl, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl oder Tetrahydropyranyl bedeutet und R¹ eine gegebenenfalls substituierte aliphatische Gruppe mit 1 bis 12 C-Atomen darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Verbindung der Formel:



worin R wie vorstehend definiert ist, mit einem organometallischen Reagens umgesetzt, das dazu dient, die Gruppe R¹ in 7-Stellung des Bicyclo[2.2.1]heptan-2-on-Systems einzuführen.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das organometallische Reagens eines der folgenden ist:

ein kupferenthaltendes Reagens des Typs $\text{Li}[\text{R}^2\text{CuR}^{1a}]$, worin R¹^a die Bedeutung von R¹ besitzt, jedoch verschieden ist von Äthynyl oder einer 2-substituierten Äthynylgruppe und R² die Bedeutung von R¹^a besitzt oder eine Äthynyl- oder 2-substituierte Äthynylgruppe bedeutet;

ein Lithiumaluminiumkomplex des Typs $\text{Li Al}(\text{R}^3)_3\text{R}^{1b}$, worin die Gruppen R³ Alkylgruppen bedeuten, die gleich oder verschieden sein können, und R¹^b eine Alk-1-enylgruppe darstellt;

ein Grignardreagens $\text{R}^{1c} \text{MgX}$, worin R¹^c wie R¹ in Anspruch 1 definiert ist und X ein Halogenatom bedeutet;

ein Organokupferreagens $\text{Cu}(\text{R}^{1a})_2$, worin R¹^a wie vorstehend definiert ist, in Gegenwart eines Magnesium- oder Lithiumhalogenids;

ein kupferenthaltendes Reagens der Formel $\text{Li}[\text{R}^2\text{CuR}^{1a}(\text{R}^4)]_2$, worin R² und R¹^a wie vorstehend definiert sind und R⁴ eine phosphorenhaltende organische Gruppe darstellt; und

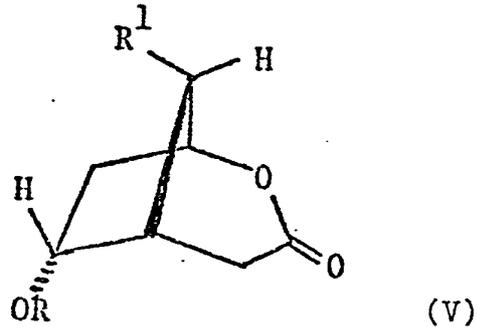
ein Lithiumacetylid des Typs LiR^{1d} , worin R¹^d eine Äthynyl- oder 2-substituierte Äthynylgruppe bedeutet.

3. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Grignardreagens in Gegenwart eines kupferenthaltenden Katalysators verwendet wird.

4. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls substituiert sein kann.

5. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R eine Alkanoylgruppe mit nicht mehr als 7 Kohlenstoffatomen, eine Aralkanyl- oder Aroylgruppe mit nicht mehr als 20 Kohlenstoffatomen, eine Tri(hydrocarbyl)silylgruppe mit 3 Hydrocarbylsubstituenten, die gleich oder verschieden sein können, ausgewählt unter C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₇₋₂₀-Aralkyl- und C₆₋₂₀-Arylgruppen, eine Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe oder eine Aralkylgruppe mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen bedeutet.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



welche Formel beide optischen Isomeren einzeln oder in Mischung umfasst und worin R und R¹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine entsprechende Verbindung der Formel I, wie sie in Anspruch 1 definiert ist, herstellt und diese Verbindung mit einer Persäure oder mit Wasserstoffperoxid umsetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel V herstellt, worin R eine andere Bedeutung besitzt als diejenige einer Acylgruppe, wenn R¹ eine C₄₋₁₁-Alken-1-yl-Gruppe bedeutet, und worin der Alkylteil eine Keto- oder geschützte Ketogruppe in Nachbarschaft zur Doppelbindung enthält.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer Zwischenprodukte, die bei der stereospezifischen Synthese natürlich vorkommender Prostaglandine und deren Analoga wertvoll sind.

Die Prostaglandine stellen eine Klasse natürlich vorkommender Cyclopentanderivate dar, deren Bedeutung in der Medizin rasch zunimmt. Sie sind bei zahlreichen physiologischen Systemen biologisch aktiv und sie oder Substanzen, die ihren Wirkungen entgegenwirken, besitzen eine potentielle medizinische Anwendbarkeit, beispielsweise bei der Kontrolle der Fruchtbarkeit, des Blutdrucks und Entzündungen, wobei der überwiegende Aktivitätstyp von der exakten chemischen Struktur abhängt. Eine eingehendere Zusammenfassung ihrer verschiedenen Aktivitäten findet sich in der GB-PS 1 396 206.

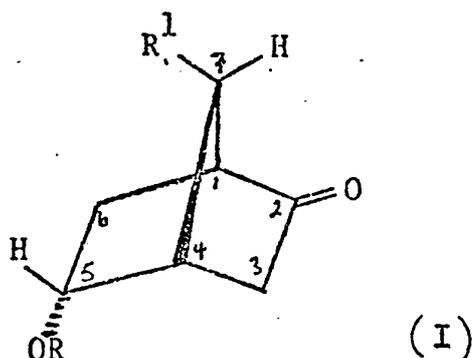
Es wurden nicht nur im Hinblick auf die Synthese natürlicher Prostaglandine umfangreiche Untersuchungen angestellt, sondern auch bei Versuchen, Analoga derselben mit einer erwünschten agonistischen oder antagonistischen Aktivität herzustellen. Aufgrund der komplexen Stereochemie des Prostaglandinmoleküls sind derartige Synthesen, wie sie entwickelt worden sind, kompliziert und beinhalten eine grosse Anzahl an Stufen, wobei Massnahmen aufgrund derer die Komplexität

derartiger Synthesen vermindert werden können, von beträchtlichem Wert sind. Insbesondere sind Methoden erforderlich, die zugleich für die Herstellung natürlicher Prostaglandine sowie für die Herstellung von deren Analoga anwendbar sind.

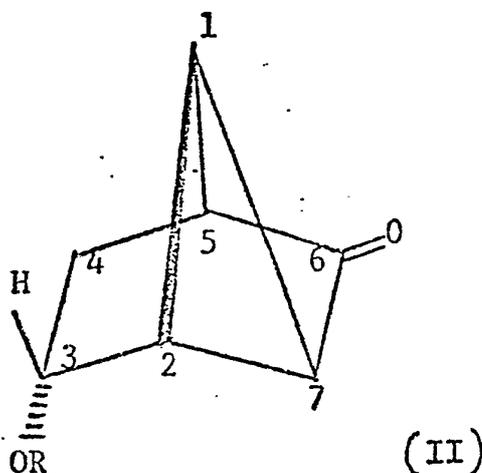
Es wurde nun eine neue stereospezifische Reaktion aufgefunden, die ein Zwischenprodukt, das rasch aus bekannten Ausgangsmaterialien erhalten werden kann, in ein weiteres Zwischenprodukt überführt, das besonders für die Umwandlung in sowohl natürliche Prostaglandine als auch deren Analoga geeignet ist. Das Gesamtverfahren, das diese Reaktionen und Zwischenprodukte verwendet, besitzt u. a. den Vorteil, dass weniger Reaktionsstufen erforderlich sind als bei Verwendung herkömmlicher Zwischenprodukte und Reaktionen.

Beispielsweise wird von E. J. Corey und Mitarb. in J. Amer. Chem. Soc. 91 (1969), 5675–5677 ein bisher vielfach angewandtes Verfahren zur Herstellung der Prostaglandine vom F-Typus beschrieben. Es wird dabei insbesondere, ausgehend von Cyclopentadien, Prostaglandin $F_{2\alpha}$ über zwei verschiedene Synthesewege hergestellt, welche etwa 15 Stufen umfassen. Dieselbe Verbindung kann nun in etwa halb so vielen Verfahrensstufen erhalten werden, wohl primär deshalb, weil durch die Erfindung die vollständige β -Seitenkette der Prostaglandine in die tricyclische Verbindung der folgenden Formel II in einer Reaktionsstufe eingeführt wird.

Gemäss einem Ziel der Erfindung wird daher ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



geschaffen, welche Formel beide optische Isomeren einzeln oder in Mischung umfasst und worin R eine Acyl-, Tri-(hydrocarbyl)-silyl-, gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aralkyl-, Cycloalkyl- oder Tetrahydropyranylgruppe bedeutet und R^1 eine gegebenenfalls substituierte aliphatische Gruppe mit 1 bis 12 C-Atomen darstellt, bei dem man eine entsprechende Verbindung der Formel:



worin R wie vorstehend definiert ist, mit einem organometallischen Reagens umgesetzt, das dazu dient, die Gruppe R^1 in 7-Stellung des Bicyclo-[2.2.1]-heptan-2-on-Systems einzuführen.

In den nachfolgenden Formeln I, II, III, IV, V, VI, VII und VIII bedeutet eine unterbrochene Linie, die an einen Ringsubstituenten gebunden ist, dass bei einem Ring, der im wesentlichen in der Papierebene liegt, der Substituent unterhalb der Ringebene liegt. Eine spitz zulaufende Linie bedeutet, dass der Substituent, an den sie geknüpft ist, oberhalb der Ringebene liegt. Derartige Formeln, wie sie vorliegend verwendet werden, sollen beide optischen Isomeren einer jeden der jeweiligen Verbindungen sowie auch die Mischungen dieser Isomeren einschliesslich der Racemate umfassen, obgleich die exakte Struktur, wie sie angegeben ist, lediglich ein optisches Isomeres betrifft.

Bedeutet R eine Acylgruppe, so ist diese erwünschstermassen eine Alkanoyl-, Aralkanoyl- oder Aroylgruppe, wobei die Alkanoylgruppe vorzugsweise nicht mehr als 7 Kohlenstoffatome enthält, z. B. eine Acetylgruppe, und die Aralkanoyl- oder Aroylgruppen vorzugsweise nicht mehr als 20 Kohlenstoffatome enthalten und gegebenenfalls durch ein oder mehrere C_{1-16} -Alkoxygruppen, Halogenatome, Nitrogruppen, C_{1-10} -Alkoxy- oder C_{2-7} -Carbalkoxygruppen substituiert sind.

Ist R eine Tri-(hydrocarbyl)-silylgruppe, so trägt diese drei Kohlenwasserstoffsubstituenten, die gleich oder verschieden sein können, ausgewählt unter C_{1-16} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{7-20} -Aralkyl oder C_{6-20} -Aryl. Derartige Gruppen umfassen Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Allyl, Phenyl und Benzyl. Bevorzugte Hydrocarbylgruppen in der Hydrocarbylsilylgruppe sind C_{1-5} -Alkyl, z. B. Methyl und t-Butyl. Somit sind Trimethylsilyl- und t-Butyldimethylsilyläther besonders bevorzugt.

Ist R eine Alkylgruppe, so wird diese wünschenswerterweise bis zu 6 Kohlenstoffatome enthalten und kann Substituenten aufweisen, beispielsweise C_{1-6} -Alkoxygruppen, die ihrerseits beispielsweise durch C_{1-6} -Alkoxygruppen substituiert sein können. So kann beispielsweise R eine 2-Methoxyäthoxymethyl-, Methoxyäthyl- oder 1-Äthoxyäthylgruppe sein.

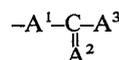
Ist R eine Cycloalkylgruppe, so enthält diese wünschenswerterweise 3 bis 7 Kohlenstoffatome.

Ist R eine Aralkylgruppe, so enthält diese wünschenswerterweise bis zu 20 Kohlenstoffatome und ist vorzugsweise eine Arylmethylgruppe, z. B. Benzyl, Diphenylmethyl oder Triphenylmethyl.

Besonders gut verwendbare Gruppen R umfassen Tri-(hydrocarbyl)-silylgruppen und 2-Alkoxyäthoxymethylgruppen.

Die gegebenenfalls substituierte C_{1-12} -aliphatische Gruppe, die R^1 darstellt, kann beispielsweise eine gegebenenfalls substituierte geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit vorzugsweise 3 oder mehr Kohlenstoffatomen sein. Gegebenenfalls vorliegende Substituenten umfassen Phenyl, substituiertes Phenyl (z. B. substituiert durch Methyl oder Trifluormethyl), C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, Halogen (z. B. Fluor)- Atome, Hydroxyl oder geschütztes oder substituiertes Hydroxyl (z. B. aliphatische oder cycloaliphatische Äther mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wobei diese cycloaliphatischen Äther gegebenenfalls ein Sauerstoffatom in dem Ring, wie in der Tetrahydropyranoxygruppe enthalten, Trihydrocarbylsilyläther, wie sie vorstehend im Zusammenhang mit der Gruppe R definiert wurden, aromatische Äther wie Phenoxy oder substituiertes Phenoxy, z. B. substituiert durch Halogen, Methyl oder Trifluormethyl oder Acyloxyderivate von C_{1-4} -aliphatischen Säuren). Die Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylkette kann gewünschtenfalls durch Keto- oder geschützte Keto- (z. B. Ketal oder cyclisches Ketal)gruppen unterbrochen sein oder es kann ein Teil der Kette einen Teil eines Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringsystem bilden.

Die Gruppe R^1 ist bevorzugt eine Gruppe der Formel

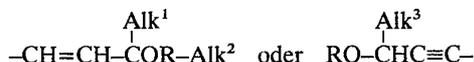


worin A^1 Trans- $CH=CB^1$ (worin B^1 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet) ist; $-CH_2-CH_2-$ oder $-C\equiv C-$; A^2 Sauerstoff;



(worin B^2 ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Äthyl-, Vinyl- oder Äthynylgruppe darstellt und B^3 Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe, wie die vorstehend definierte Gruppe R ist) bedeutet; und A^3 Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten C_{1-19} -Alkylrest, der gegebenenfalls mit einer Oxogruppe, einer Hydroxy- oder geschützten Hydroxygruppe oder Halogenatomen (z. B. Fluor) substituiert ist, einen verzweigten oder unverzweigten C_{2-9} -Alkenylrest oder eine Gruppe $-B^4, B^5$ oder $-B^4, O, B^5$, (worin B^4, C_{1-5} Alkylen bedeutet, B^5 C_{5-7} -Cycloalkyl oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogenatomen (z. B. Fluor), C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Halogenalkyl (z. B. Trifluormethyl) bedeutet) darstellt.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen diejenigen, worin R^1 eine Gruppe der Formel



bedeutet, worin R die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt oder Wasserstoff bedeutet, Alk^1 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen darstellt, Alk^2 eine Alkylgruppe mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen bedeutet und Alk^3 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen darstellt.

Das organometallische Reagens ist am bevorzugtesten ein Kupfer enthaltendes Reagens vom Typ $Li[R^2CuR^{1a}]$, worin R^{1a} wie vorstehend für R^1 definiert ist und von Äthynyl oder einer 2-substituierten Äthynylgruppe verschieden ist und R^2 die gleiche Bedeutung besitzt wie R^{1a} oder eine Äthynyl- oder 2-substituierte Äthynylgruppe darstellt; oder ein Lithiumaluminiumkomplex des Typs $LiAl(R^3)_3R^{1b}$, worin die Gruppen R^3 Alkylgruppen darstellen, die gleich oder verschieden sein können und R^{1b} eine Alk-1-enylgruppe bedeutet; oder ein Grignard-Reagens $R^{1c}MgX$, vorzugsweise ein kupferkatalysiertes Grignard Reagens, worin R^{1c} wie vorstehend für R^1 definiert ist einschliesslich von Äthynyl oder einer 2-substituierten Äthynylgruppe und X ein Halogenatom, z. B. Chlor, Brom oder Jod, bedeutet; oder ein Organokupferreagens $Cu(R^{1a})_2$, worin R^{1a} wie vorstehend definiert ist, in Gegenwart eines Metallsalzes MgX_2 oder LiX , worin X die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, oder ein Lithiumacetylid des Typs LiR^{1d} , worin R^{1d} Äthynyl oder eine 2-substituierte Äthynylgruppe bedeutet.

Die vorstehend angegebene Gruppe R^2 bedeutet vorzugsweise Äthynyl oder eine 2-substituierte Äthynylgruppe, z. B. 2-Alkyläthynyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, z. B. eine Pent-1-ynylgruppe. Diese Bevorzugung ergibt sich aus der Natur der Reaktion, bei der lediglich eine der Kohlenstoff enthaltenden Seitenketten in dem Kupfer enthaltenden organometallischen Reagens auf die Tricycloverbindung II übertragen wird. Die verbliebene Seitenkette wird wirksam zerstört. Es ist daher insbesondere, wenn R^1 eine teure und lange Seitenkette darstellt, erwünscht, das Seitenkettenmaterial nicht zu zerstören und als R^2 eine Gruppe zu verwenden, die stärker an dem Metall als R^1 haftet. Äthynyl und 2-substituierte Äthynylgruppen sind in diesem Zusammenhang besonders geeignet und aus dem gleichen Grunde ist es wesentlich, dass die Seitenkette R^1 diese Gruppen in der Endstellung, wenn ein Kupfer enthaltendes Reagens verwendet wird, nicht enthält.

Das Kupfer enthaltende Reagens $Li[R^2CuR^{1a}]$ wird seinerseits im allgemeinen vor der Reaktion in Lösung nach aus dem Stand der Technik bekannten Methoden hergestellt. Beispielsweise kann, wenn R^2 eine Äthynyl- oder 2-substituierte Äthynylgruppe bedeutet, das Reagens durch Mischen des Kupferacetylids CuR^2 mit einem Lithiumalkyl wie *n*-Butyllithium und der Verbindung $R^{1a}X$, worin X ein Halogenatom bedeutet, in einem Kohlenwasserstoff- und/oder Äther-Lösungsmittel hergestellt werden.

Das Kupfer enthaltende Reagens $Li[R^2CuR^{1a}]$ enthält erwünschtermassen auch zusätzliche löslich machende Gruppen und besitzt dann die Formel $Li[R^2CuR^{1a}(R^4)_2]$, worin R^4 eine löslich machende Gruppe bedeutet. Derartige löslich machende Gruppen können in einer Vielzahl von Formen vorliegen, wobei jedoch Phosphor enthaltende organische Gruppen bevorzugt sind. Besonders bevorzugte Gruppen sind Tris-(dialkylamino)-phosphin-, Trialkylphosphin- und Trialkylphosphitgruppen wie Trisdimethylaminophosphin, Tri-*n*-butylphosphin und Trimethylphosphit. Kupfer enthaltende Reagenzien, die derartige löslich machende Gruppen enthalten, werden wünschenswerterweise nach aus dem Stand der Technik bekannten Methoden *in situ* hergestellt, beispielsweise durch Mischen von (i) einer ein Hexalkylphosphortrisamid und ein Kupferacetylid CuR^2 enthaltenden Lösung mit (ii) einem Lithiumalkyl und einer Verbindung der Formel $R^{1a}X$.

Eine weitere verwendbare Quelle für Kohlenstoff enthaltende Seitenketten sind Kupfer-katalysierte Grignard-Reagenzien. Die Verwendung von Reagenzien dieses Typs besitzt den weiteren Vorteil, dass C-endständige Alkylgruppen zu der Tricycloverbindung II zugegeben werden können. Der Katalysator kann entweder in Form eines Cupro- oder Cuprisalzes, z. B. eines Cuprohalogenids wie Cuprojodid, -bromid oder -chlorid oder Kupferacetat, zugegeben werden.

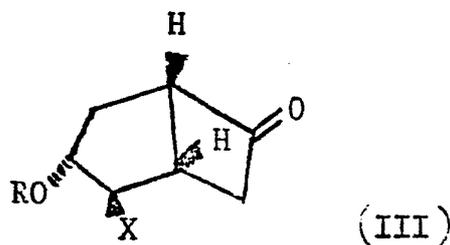
Die Tricycloverbindung der Formel II, die vorzugsweise von mit der Herstellung vor der Reaktion verbundenen Verunreinigungen abgetrennt wird, wird im allgemeinen mit dem organometallischen Reagens unterhalb Raumtemperatur umgesetzt. Die Reaktion der Tricycloverbindungen mit den kupferkatalysierten Grignard-Reagenzien wird erwünschtermassen bei oder um $0^\circ C$ durchgeführt, wobei die Reaktion mit den Kupfer enthaltenden Reagenzien bei erheblich niedrigeren Temperaturen, z. B. von -10 bis $-85^\circ C$, vorzugsweise unter $-55^\circ C$, z. B. bei etwa $-78^\circ C$, durchgeführt wird.

Lösungsmittel, die für die Reaktion verwendet werden können, sind üblicherweise in der organometallischen Chemie verwendete und sind aprotisch und vorzugsweise polar. Geeignete Lösungsmittel umfassen Äther, z. B. Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyäthan oder Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan oder Petroläther.

Durch das Verfahren gemäss der Erfindung werden also Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Verfügung gestellt, worin R und R^1 die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind von besonderem Wert insofern, als sie zu weiteren Reaktionen als den vorstehend ausgeführten befähigt sind, wobei noch weitere Prostaglandinanaloga hergestellt werden können.

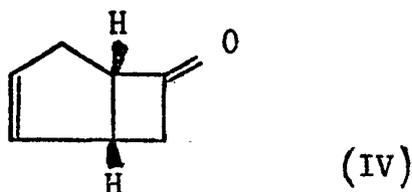
Verbindungen der allgemeinen Formel II können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel:



worin R wie vorstehend definiert ist und X ein Halogenatom (z. B. Chlor, Brom oder Jod) bedeutet, mit einer schwach nucleophilen starken Base in einem im wesentlichen aprotischen Lösungsmittel umgesetzt und das gewünschte Produkt der Formel II isoliert. Beispiele für Basen umfassen Alkoholate bzw. Alkoxide von Alkalimetallen wie Natrium oder Kalium, z. B. das Methylat und insbesondere tertiäre Alkoholate wie z. B. das t-Butylat. Derartige Alkoholate werden bevorzugt in einem Kohlenwasserstofflösungsmittel, z. B. Benzol oder Toluol, umgesetzt. Es kann eine geringere Menge an einem niedrigen tertiären Alkohol, z. B. t-Butanol, zugegeben werden, um die Löslichkeit zu verbessern. Es können auch Amide und Silazide eines Alkalimetalls, z. B. Natriumhexamethyldisilazid, verwendet werden. Geeignete Lösungsmittel für diese Basen sind Äther, wie Diäthyläther. Andere Basen, die verwendet werden können, umfassen sehr basische Amine, z. B. 1,4-Diazabicyclo-[3.3.0]-oct-1-en. Geeignete Lösungsmittel umfassen Äther, z. B. Alkyl- oder Cycloalkyläther, z. B. Diäthyläther, Dioxan oder Tetrahydrofuran.

Die Reaktion kann bei einer Temperatur im Bereich von -80 bis $+30$ °C, vorzugsweise -70 bis $+0$ °C, durchgeführt werden.

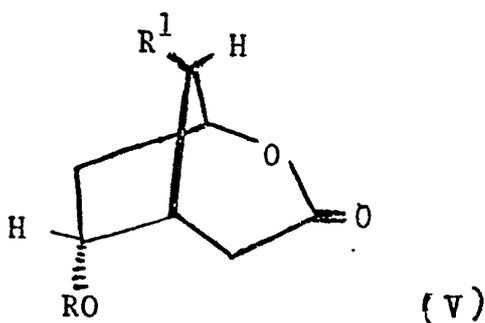
Die Verbindungen der Formel III, worin OR eine Äther- oder Acyloxygruppe bedeutet und die entsprechenden OH-Derivate können beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel:



mit einem molekularen Halogen wie Chlor oder einem N-Halogenamid oder N-Halogenimid, wie z. B. einem N-Halogenacetamid oder einem N-Halogensuccinimid, in Gegenwart eines Alkohols (zur Erzielung einer Verbindung, in der OR eine Äthergruppe, die sich von einem Alkohol ableitet, bedeutet), einer Carbonsäure (zur Erzielung einer Verbindung, in der OR Acyloxy bedeutet) oder von Wasser (zur Erzielung der OH-Verbindung) hergestellt werden. Die letztere kann acyliert oder veräthert, z. B. silyliert oder tetrahydropyranyliert, werden, um andere Verbindungen der Formel III zu ergeben. Im Fall von Wasser ist es bevorzugt, die Reaktion in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Aceton oder Tetrahydrofuran, durchzuführen.

Die Reaktion kann bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Es ist möglich, die Gruppe R durch deren Eliminierung, vorzugsweise unter sauren Bedingungen, und anschließende Acylierung oder Verätherung unter Bildung einer Verbindung der Formel III, in der R eine andere Acyloxygruppe oder Äthergruppe bedeutet, auszutauschen.

Die Verbindungen der Formel I werden gemäß einem weiteren Ziel der Erfindung weiter umgesetzt zur Bildung weiterer Prostaglandinvorläufer der Formel:



worin R und R¹ wie vorstehend definiert sind, wobei man eine Oxidation vom Baeyer-Villiger-Typ verwendet. Diese wird unter Verwendung einer Persäure, z. B. Peressigsäure, Trifluorperessigsäure, Perameisensäure, Perbenzoesäure, einer halogenierten Perbenzoesäure, z. B. m-Chlorperbenzoesäure, oder Perschwefelsäure durchgeführt. Ein bevorzugtes Reagens ist Peressigsäure. Ist die Gruppe RO gegenüber der Säure stabil und werden alkalische Bedingungen angewandt, so wird auch Wasserstoffperoxid, vorzugsweise in Essigsäure bzw. alkalisches Wasserstoffperoxid, verwendet. Im letzteren Fall ist das anfängliche Produkt ein Hydroxysäuresalz, das nach Ansäuern das gewünschte Lacton der Formel V bildet.

Die Reaktion kann bei einer Temperatur im Bereich von -50 bis $+100$ °C, vorzugsweise 0 bis $+30$ °C, durchgeführt werden.

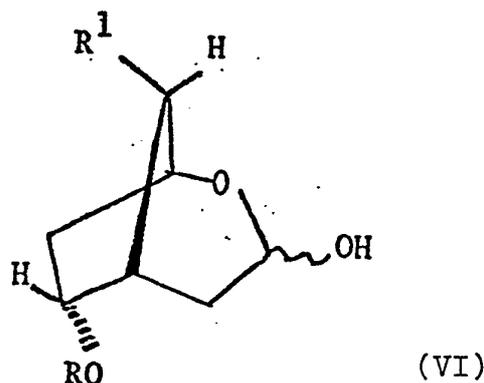
Vorzugsweise werden die Oxidationen, die Peressigsäure, Pertrifluoressigsäure oder Perameisensäure verwenden, in den entsprechenden Carbonsäuren als Lösungsmittel und in Gegenwart eines Alkalimetallsalzes der Carbonsäure durchgeführt.

Die Oxidationen, die Perbenzoesäure oder halogenierte Perbenzoesäuren verwenden, werden erwünschtermassen in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylendichlorid oder Chloroform, bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und ca. 0 °C durchgeführt. Die Anwesenheit einer milden anorganischen Base zur Neutralisierung etwaiger gebildeter Carbonsäure ist ebenfalls erwünscht, wie z. B. diejenige eines Alkalimetallcarbonats oder -bicarbonats.

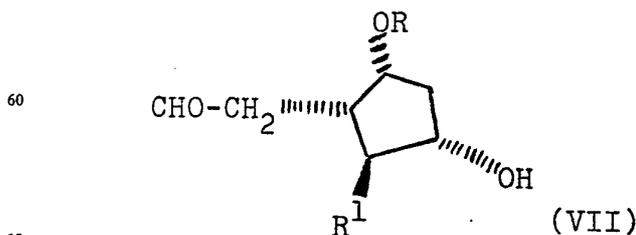
Es ist eindeutig erwünscht, dass jegliche Gruppen in dem Substituenten R¹, die durch das Peroxoreagens beeinträchtigt werden könnten, z. B. Ketogruppen, in geeigneter Weise, beispielsweise durch Ketalbildung, geschützt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel V, worin R eine andere Gruppe als die Acylgruppe bedeutet, wenn R¹ eine C₄₋₁₂-Alken-1-yl-Gruppe ist, worin die Alken-1-yl-Gruppe eine Keto- oder geschützte Ketogruppe in Nachbarschaft zur Doppelbindung bedeutet, sind neue Verbindungen.

Ferner kann das erhaltene Lacton V einer partiellen Reduktion zur Erzielung eines Lactols:



das, wie ersichtlich, ein cyclisches Hemiacetyl des Aldehyds:



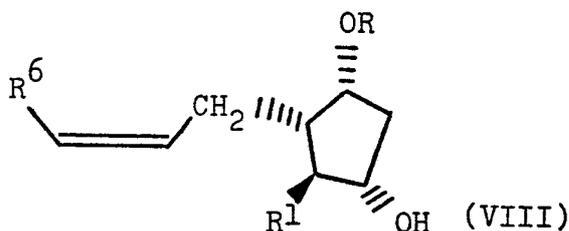
ist und im Gleichgewicht mit der Aldehydform steht, unter Verwendung eines Metallhydridreduktionsmittels, wie eines Komplexmetallhydridreduktionsmittels, z. B. eines Dialkyl-

aluminiumhydrid, z. B. Diisobutylaluminiumhydrid, oder eines Alkylborans, z. B. Diisoamylboran, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, z. B. einem Kohlenwasserstofflösungsmittel, wie Hexan, unterworfen werden.

Das Lactol VI und der Aldehyd VII sind für die Herstellung natürlicher Prostaglandine, insbesondere derjenigen der F-Reihen, von beträchtlichem Wert. Es ist von speziellem Wert, dass die geschützte Verbindung der Formel VI oder VII die Synthese von Prostaglandinen der F-Reihen ermöglicht, die eine Schutzgruppe an der Hydroxylgruppe in 9-Stellung und eine Hydroxylgruppe in 11-Stellung enthalten, wobei diese Verbindungen zuvor nicht hergestellt werden können und nicht aus natürlichem Prostaglandin auf einfache Weise zugänglich waren.

Natürliche Prostaglandinderivate oder deren Analoga können aus der Gleichgewichtsmischung der Verbindungen VI und VII durch Umsetzung dieser Mischung mit einem geeigneten Wittig-Reagens hergestellt werden.

Somit können z. B. Verbindungen der Formel:



worin R und R¹ die vorstehenden Bedeutungen besitzen und R⁶ eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₁₋₁₀-Alkylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch eine Carboxyl-, veresterte Carboxyl-, Cyano-, Hydroxyl- oder geschützte Hydroxylgruppe bedeutet, durch Umsetzung der Gleichgewichtsmischung der Verbindungen VI und VII mit einer Phosphoranverbindung der Formel (R⁵)₃P = CHR⁶, worin R⁶ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt und R⁵ eine Alkyl-, vorzugsweise niedrig-Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bedeutet oder eine Arylgruppe, vorzugsweise eine monocyclische Arylgruppe, wie eine Phenylgruppe, ist, geeigneterweise in einem Lösungsmittel, z. B. einem Kohlenwasserstoff (vorzugsweise Benzol oder Toluol), einem Äther (vorzugsweise Tetrahydrofuran), einem Alkylsulfoxid (vorzugsweise Dimethylsulfoxid), einem Alkohol oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff hergestellt werden.

Das Phosphoran kann geeigneterweise durch Umsetzung des Phosphoniumsalzes (R⁵)₃P⁺CH₂R⁶X⁻, worin X ein Halogenatom bedeutet, mit einer geeigneten Base, z. B. Natriumhydrid, einem Organolithium, z. B. Butyllithium, oder einem Alkalimetallalkoholat, z. B. einem Natrium- oder Kalium-t-alkoholat, z. B. Natrium-t-butylat oder -t-amylat, hergestellt werden.

Die auf diese Weise hergestellten Verbindungen der Formel VIII enthalten eine Äther- oder Acylschutzgruppe R (und können weiterhin Schutzgruppen in den Seitenketten enthalten) und können nach herkömmlichen Techniken zur Erzielung natürlicher Prostaglandine oder deren Analoga von den Schutzgruppen befreit werden. Diese Reaktion wird vorzugsweise als letzte Stufe des Synthesewegs durchgeführt, obgleich es selbstverständlich vorteilhaft sein kann, in einer früheren Stufe der Synthese die Schutzgruppe zu entfernen, um eine andere Gruppe R einzuführen.

Die Verbindungen der Formel III, worin R und X die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, R jedoch auf Tri-(hydrocarbyl)-silyl beschränkt ist, wenn X Brom bedeutet, und auch die Verbindungen der Formeln VI, VII und VIII, wie vorstehend definiert, sind sämtlich neue Verbindungen.

Die Erfindung wird im folgenden anhand der Herstellungsbeispiele und Beispiele ausführlicher beschrieben.

Herstellungsbeispiel 1

3-Endo-hydroxy-2-exo-brombicyclo[3.2.0]heptan-6-on
 Man fügte zu 1,5 g Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on in 25 ml Aceton und 6 ml Wasser langsam 3 g N-Bromacetamid unter Rühren. Man liess die homogene Lösung 12 Stunden stehen, wonach weitere 10 ml Wasser zugegeben wurden und das Aceton auf einem Rotationsverdampfer entfernt wurde. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, die organische Schicht mit 6 × 20 ml Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Fraktionen mit 3 × 30 ml Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Chloroformextrakte erhielt man 3-Endo-hydroxy-2-exo-brombicyclo[3.2.0]heptan-6-on in Form eines weissen Feststoffs. Die Umkristallisation aus Petroläther und einer Spur Benzol ergab 2,55 g der Titelverbindung in Form von weissen Kristallen. Schmelzpunkt 87–89 °C; ν_{\max} 3400, 1770 cm⁻¹; (CDCl₃), 5,32 (1H), 5,64 (1H), 6,2 (1H), 6,78 (2H), 7,28 (1H), dd J 16,0, 8,0 Hz, 4-exo-H) und 7,62 (1H, dd J 16,0 Hz).

Herstellungsbeispiel 2

3-Endo-methoxy-2-exo-brombicyclo[3.2.0]heptan-6-on
 Man fügte zu 5 g Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on in 70 ml Methanol 6,6 g N-Bromacetamid unter Rühren. Man liess die homogene Lösung 12 Stunden stehen und nahm sie dann in Chloroform auf. Nach wiederholtem Waschen mit Wasser und Rückextraktion der wässrigen Fraktionen mit Chloroform, Trocknen und Eindampfen erhielt man 3-Endo-methoxy-2-exo-brombicyclo[3.2.0]heptan-6-on als gelbes Öl in quantitativer Ausbeute. Dieses war für die weitere Reaktion rein genug, obwohl eine Vakuumdestillation die reine Titelverbindung in Form von 9,0 g klarem Öl ergab. Sdp. 90 °C, 0,02 mm; ν_{\max} 2950, 1780 cm⁻¹.

Herstellungsbeispiel 3

3-Endo-acetoxy-2-exo-brombicyclo[3.2.0]heptan-6-on
 Man fügte unter Rühren zu 6,0 g Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on in 50 ml Eisessig 8,0 g N-Bromacetamid. Man liess die homogene Lösung 12 Stunden stehen und reduzierte dann das Volumen der Essigsäure auf dem Rotationsverdampfer auf ca. 15 ml. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und mit 3 × 20 ml Wasser gewaschen. Die getrennten organischen und wässrigen Fraktionen wurden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutralisiert. Man wusch dann die vereinigten wässrigen Schichten zweimal mit Chloroform. Nach dem Trocknen und Eindampfen der organischen Schichten erhielt man 3-Endo-acetoxy-2-exo-brombicyclo[3.2.0]heptan-6-on in Form eines gelben Öls, das für die weitere Reaktion rein genug war.

Die Vakuumdestillation ergab die Titelverbindung in Form eines klaren Öls, das beim Stehenlassen in 13,0 g eines wachsartigen Feststoffes überging. Sdp. 83 °C, 0,04 mm Hg; ν_{\max} 2970, 1770 cm⁻¹.

Herstellungsbeispiel 4

Tetrahydropyranyläther von 3-Endo-hydroxy-2-exo-brombicyclo[3.2.0]heptan-6-on
 Man fügte zu einer Lösung von 2,0 g 3-Endo-hydroxy-2-exo-brombicyclo[3.2.0]heptan-6-on in 12 ml Benzol 1,5 g Dihydropyran. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 2 Tropfen Phosphorylchlorid (Phosphoroxichlorid) stabilisiert. Nach 3stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit 4 Tropfen Triäthylamin behandelt und dann mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen. Nach Rückextraktion der wässrigen Schichten mit Benzol wurden die vereinigten organischen Schichten getrocknet und eingedampft, wobei man ein viskoses gelbes Öl erhielt. Die Vakuumdestillation ergab 2,3 g reine Titelverbindung. Sdp. 110 °C, 0,05 mm; ν_{\max} 2960, 1785 cm⁻¹.

Herstellungsbeispiel 5

2-Exo-brom-3-endo-(t-butyl-dimethylsilyloxy)-
bicyclo[3.2.0]heptan-6-on

Man rührte 12,30 g 2-Exo-brom-3-endo-hydroxybicyclo[3.2.0]heptan-6-on, 11,30 g 6-Butyldimethylchlorosilan und 10,2 g Imidazol zusammen in 70 ml trockenem DMF während 17 Stunden.

Die Lösung wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und mit 3 × 50 ml leichtem Petroläther bzw. Leichtpetroleum mit einem Siedepunkt von höher als 40 °C extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit 2 × 50 ml Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Eindampfen des Lösungsmittels ergab 19,62 g eines hellbraunen Öls, das im Vakuum destilliert wurde. Nach einem Vorlauf, Sdp. ungefähr 35 °C/1–0,5 mmHg, destillierten 14,4 g Titelverbindung in Form eines farblosen Öls, Sdp. 91–105 °C/0,1–0,17 mmHg, das beim Stehen kristallisierte. F 48–52 °C.

Herstellungsbeispiel 6

2-Exo-brom-3-endo-(triphenylsilyloxy)-
bicyclo[3.2.0]heptan-6-on

Man rührte 20 Stunden bei Raumtemperatur eine Lösung von 6,9 g 2-Exo-brom-3-endo-hydroxybicyclo[3.2.0]heptan-6-on, 12,0 g Triphenylsilylchlorid, 6,0 g Imidazol und 200 ml trockenes Dimethylformamid. Man goss die Mischung in 200 ml Wasser und extrahierte nacheinander mit 50 ml Äther und 200 ml Äthylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 100 ml mit Natriumchlorid gesättigtem Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Entfernung des Lösungsmittels ergab einen weissen Feststoff, der aus Isopropanol unter Erzielung der Titelverbindung in Form von 12,9 g eines weissen kristallinen Feststoffes kristallisierte. F. 114–116 °C.

Herstellungsbeispiel 7

2-Exo-brom-3-endo-(benzyloxy)-
bicyclo[3.2.0]heptan-6-on

Man behandelte eine Lösung von 36,8 g Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on in 240 ml Benzylalkohol, die in einem Eiswasserbad gekühlt worden war, teilweise während 1 Stunde mit 60,5 g N-Bromsuccinimid. Die erhaltene Lösung wurde im Dunkeln während 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 700 ml Äther verdünnt, mit 4 × 250 ml Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Entfernung des Äthers ergab 292 g einer blass-gelben Flüssigkeit, die man in 266 ml Methylchlorid und 1,77 l Leichtpetroleum bzw. leichtem Petroläther (Sdp. 60–80 °C) löste und während 20 Stunden bei Raumtemperatur mit 585 g pulverisiertem wasserfreiem Calciumchlorid rührte. Die Filtration und Entfernung des Lösungsmittels ergab 89,4 g eines öligen Feststoffes. Die Kristallisation aus 100 ml Äther bei –15 °C über Nacht ergab 48,2 g Titelverbindung in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes, F 57–58,5 °C.

Herstellungsbeispiel 8

2-Exo-brom-3-endo-(tri-n-butylsilyloxy)-
bicyclo[3.2.0]heptan-6-on

Man liess eine Lösung von 1,0 g 2-Exo-brom-3-endo-hydroxybicyclo[3.2.0]heptan-6-on, 1,25 g Tri-n-butylsilylchlorid und 0,85 g Imidazol in trockenem Dimethylformamid 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man goss die Mischung in 30 ml Wasser, extrahiert mit 15 ml Äther und mit 2 × 20 ml Leichtpetroläther (Sdp. 60–80 °C). Man chromatographierte die vereinigten organischen Extrakte auf 50 g Siliciumdioxid mit Äthylacetat/Leichtpetroleum (1:4) als Eluierungsmittel unter Erzielung von 1,95 g eines rohen Produkts in Form eines farblosen Öls. Man destillierte einen Anteil von 0,75 g bei 210–211 °C/0,09 mm Hg unter Erzielung von 0,69 g reiner Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.
Analyse für C₁₉H₃₃BrSiO₂:

ber.: C 56,60 H 8,69% gef.: C 56,76 H 8,80%

Herstellungsbeispiel 9

1-Jod-3-methyl-oct-1-en-3-ol

Man fügte langsam 25,4 g Methyljodid in 20 ml trockenem Äther zu 4,35 g metallischem Magnesium in 40 ml trockenem Äther unter trockenem Stickstoff. Nach der heftigen Anfangsreaktion wurde die Zugabegeschwindigkeit zur Aufrechterhaltung eines gleichmässigen Rückflusses kontrolliert. Die Mischung wurde dann eine weitere halbe Stunde am Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde unter Stickstoff in einen Tropftrichter übergeführt und langsam zu einer Lösung von 30,0 g 1-Jod-oct-1-en-3-on in 150 ml trockenem Äther von 0 °C zugegeben. Nach Zugabe von 85 % des Grignard-Reagens zeigte die Dünnschichtchromatographie (Siliciumdioxidgel-Äthylacetat/Petroläther (1:9)-molybdänphosphorsäure), dass kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden war.

Die Mischung wurde in 750 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung abgeschreckt, abgetrennt und die wässrige Schicht mit 3 × 200 ml Äther gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 200 ml gesättigter Natriumthiosulfatlösung und 200 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und eingedampft, wobei man 19,4 g Titelverbindung in Form eines dunkelbraunen Öls erhielt, das direkt für das Herstellungsbeispiel 10 verwendet wurde.

Dünnschichtchromatographie R_f 0,35 (Siliciumdioxidgel-Äthylacetat/Leichtpetroläther (1:9)-molybdänphosphorsäure).

Herstellungsbeispiel 10

1-Jod-3-methyl-3-(trimethylsilyloxy)-oct-1-en

14,8 g roher Alkohol (Herstellungsbeispiel 9), 9,38 g Imidazol und 8,75 ml Trimethylsilylchlorid wurden in 20 ml trockenem Dimethylformamid geschüttelt und 0,5 Stunden stehen gelassen, wonach die Dünnschichtchromatographie (Siliciumdioxid-Leichtpetroleum (60–80 °C)/-Äthylacetat (9:1)-Molybdänphosphorsäure) zeigte, dass kein Ausgangsmaterial mehr verblieben war. Die Mischung wurde in 100 ml Wasser gegossen und mit 3 × 100 ml Leichtpetroleum (40–60 °C) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 2 × 100 ml Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft, wobei man 17,7 g Titelverbindung in Form eines gelben Öls erhielt.

Die Säulenchromatographie auf 350 g Siliciumdioxidgel (Merck 7734) mit Leichtpetroleum (60–80 °C) als Eluierungsmittel unter Entnahme von 75 ml-Fractionen und anschliessende Verdampfung des Lösungsmittels ergab 7,7 g Titelverbindung in Form eines farblosen Öls (Fractionen 6–40).

Dünnschichtchromatographie R_f 0,88 (Siliciumdioxidgel/Petroläther (Sdp. 60–80 °C)-Molybdänphosphorsäure).

Herstellungsbeispiel 11

3-Endo-Hydroxy-2-exo-chlor-bicyclo[3.2.0]heptan-6-on

Man fügte tropfenweise 1,0 g Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on zu 10 ml Chlorwasser und schüttelte die erhaltene Mischung 1 Stunde, wonach man über Nacht bei Raumtemperatur stehen liess. Man extrahierte die Lösung mit 50 ml Chloroform und wusch die Extrakte einmal mit 20 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels erhielt man das rohe Chlorhydrin in Form eines leicht gelben Öls. Die Chromatographie auf 50 g Siliciumdioxid mit Äthylacetat/Leichtpetroleum (1:4) als Eluierungsmittel ergab 0,4 g Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Herstellungsbeispiel 12

3-Endo-acetoxy-2-exo-chlor-bicyclo[3.2.0]heptan-6-on

Man fügte tropfenweise und unter Rühren 1,0 g Essigsäureanhydrid zu einer Lösung von 0,4 g 3-Endo-hydroxy-2-exo-chlor-bicyclo[3.2.0]heptan-6-on in 6 ml Pyridin. Man rührte die Mischung 48 Stunden bei Raumtemperatur und extrahierte mit 50 ml Chloroform. Man wusch die Extrakte einmal mit

20 ml 4n Schwefelsäure und dann mit 20 ml einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung. Nach dem Trocknen und Eindampfen wurde das Rohprodukt destilliert (Sdp. 97–101 °C bei 0,1 mm Hg), wobei man 0,4 g Titelverbindung in Form eines farblosen Öls erhielt. M^+ (berechnet) 202,0393 – (gefunden) 202,0395.

Herstellungsbeispiel 13

3-Endo-acetoxy-2-exo-jod-bicyclo[3.2.0]heptan-6-on
Man behandelte 1,0 g Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on in 20 ml Eisessig mit 1,35 g Jod und 570 mg KJO_3 . Nach 24stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung mit 50 ml Äther extrahiert. Die Extrakte wurden nacheinander mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung, 50 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 50 ml 1n Natriumthiosulfatlösung und 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wurde das Rohprodukt auf 60 g Siliciumdioxid (SiO_2) chromatographiert. Die Eluierung mit Äthylacetat/Leichtpetroleum (1:4) ergab 1,8 g reine Titelverbindung in Form eines leichtgelben Öls. M^+ (berechnet) 293,9755, (gefunden) 293,9755.

Herstellungsbeispiel 14

3-Endo-acetoxytricyclo[3.2.0.0^{2,7}]heptan-6-on
Man rührte 9 g Kalium-t-butylat unter Stickstoff in 360 ml trockenem Benzol während einer halben Stunde, wobei man mit einem Eisbad kühlte. Man fügte dann 30 ml trockenes t-Butanol und anschliessend tropfenweise 9,9 g 2-Exo-brom-3-endo-acetoxybicyclo[3.2.0]-heptan-6-on in 30 ml trockenem Benzol in einer derartigen Geschwindigkeit zu, dass die Temperatur unterhalb 10 °C gehalten wurde. Die Lösung wurde 1 1/2 Stunden bei 10–15 °C gerührt und dann in ca. 500 ml Methylchlorid gegossen. Man filtrierte die Lösung von dem ausgefallenen Ferststoff ab und dampfte das Filtrat im Vakuum bei Raumtemperatur unter Erzielung von 4,68 g Rohprodukt in Form eines braunen Öls ein, das beim Stehenlassen kristallisierte. Dieses wurde aus kaltem Äther/Leichtpetroleum Sdp. < 40 °C unter Erzielung von 4,0 g Titelverbindung in Form von Nadeln umkristallisiert.

Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise hergestellt:

3-Endo-methoxytricyclo[3.2.0.0^{2,7}]heptan-6-on – hellbraunes Öl.

3-Endo-t-butyl-dimethylsilyloxytricyclo[3.2.0.0^{2,7}]heptan-6-on – hellbraunes Öl.

Die Titelverbindung wurde auch in ähnlicher Weise aus 2 g 2-Exo-chlor-3-endo-acetoxybicyclo[3.2.0]heptan-6-on und aus 2,9 g 2-Exo-jod-3-endo-acetoxybicyclo[3.2.0]heptan-6-on hergestellt. Ausbeuten: 0,9 bzw. 1,2 g.

Beispiel 1

7-Anti-(3-6-butyl-dimethylsilyloxy-1-octenyl)-5-endo-t-butyl-dimethylsilyloxybicyclo[2.2.1]heptan-2-on

Man kühlte 6,07 g 3-t-Butyl-dimethylsilyloxy-1-jod-1-octen in 50 ml trockenem Leichtpetroleum (Sdp. 60–80 °C) unter Stickstoff auf –70 °C und fügte 8,0 ml einer 2,1m n-Butyllithiumlösung in Hexan zu und rührte die Lösung eine halbe Stunde bei –70 °C. Man fügte eine Lösung von 2,15 g Cupro-n-propylacetylid in 25 ml Äther und 6,04 ml Hexamethylphosphortrisamid zu dieser Lösung zu, die weitere 15 Minuten bei –70 °C gerührt wurde. Man fügt dann 3,7 g 3-Endo-t-butyl-dimethylsilyloxytricyclo[3.2.0.0^{2,7}]heptan-6-on in ca. 50 ml trockenem Äther zu der orangen Lösung zu, die 1 1/2 Stunden bei –70 °C aufbewahrt wurde und auf –30 °C erwärmt wurde. Die kalte Reaktionsmischung wurde in 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und geschüttelt. Man entfernte die organische Schicht und extrahierte die wässrige Schicht einmal mit 20 ml Äther. Man schüttelte die vereinigten organischen Lösungen anschliessend mit ca. 200 ml eiskalter 2%iger

Schwefelsäure und filtrierte die Mischung zur Entfernung ausgefallener Kupfersalze durch Hyflo. Man entfernte die organische Schicht, wusch einmal mit 8%iger Natriumbicarbonatlösung und trocknete über $MgSO_4$. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man ein Öl, das auf Siliciumdioxid in Leichtpetroleum, das zunehmende Mengen Äthylacetat enthielt, chromatographiert wurde. Die mit Leichtpetroleum eluierte, nicht umgesetzte Octenseitenkette und unreines Produkt wurden mit Äthylacetat/Leichtpetroleum (5:95) in Form von 5,26 g eines blassgelben Öls eluiert. Eine Kurzwegdestillation ergab 3,29 g Titelverbindung in Form eines blass-gelben Öls. Sdp. ca. 180–200 °C/0,15 mm Hg.

In ähnlicher Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

15 7-Anti-(3-t-butyl-dimethylsilyloxy-1-octenyl)-5-endo-methoxybicyclo[2.2.1]heptan-2-on,
Sdp. ca. 160 °C/0,15 mm Hg.

7-Anti-(3-6-butyl-dimethylsilyloxy-1-octenyl)-5-endo-acetoxybicyclo[2.2.1]heptan-2-on,

20 Sdp. ca. 190 °C/0,15 mm Hg.

Beispiel 2

7-Anti-butyl-5-endo-methoxybicyclo[2.2.1]heptan-2-on
Man fügte eine Lösung von 3,88 g Cupro-n-propylacetylid in 30 ml Äther und 11,0 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid unter Stickstoff zu einer Lösung von 14,1 ml einer 2,1m n-Butyllithiumlösung in Hexan in 20 ml Äther bei –70 °C und rührte 15 Minuten bei 70 °C. Man fügte dann 4,1 g 3-Endo-methoxytricyclo[3.2.0.0^{2,7}]heptan-6-on in 30 ml Äther zu der 30 orangefarbenen Lösung, die 40 Minuten bei –70 °C aufbewahrt wurde. Man fügte ca. 100 ml Wasser zu der kalten Lösung zu und schüttelte. Man entfernte die organische Schicht und schüttelte mit 100 ml eiskalter 2n Salzsäure und filtrierte die Mischung durch Hyflo, um ausgefallene Kupfersalze zu entfernen. Man entfernte die organische Schicht, wusch mit 2n Salzsäure und mit Wasser und trocknete über Na_2SO_4 . Das Eindampfen des Lösungsmittels ergab ein Öl, das man auf Siliciumdioxid in Leichtpetroleum (Sdp. 60–80 °C), das zunehmende Mengen Äthylacetat enthielt, chromatographierte. Die 40 unreine Titelverbindung wurde mit Äthylacetat/Leichtpetroleum (1:9) unter Erzielung von 2,3 g in Form eines blass-gelben Öls eluiert. Eine Kurzwegdestillation ergab die reine Titelverbindung in Form eines farblosen Öls mit einem Siedepunkt von ca. 80–85 °C/0,05 mm Hg.

45 $R_f = 0,47$ (Siliciumdioxid-Äthylacetat/Petroläther (Sdp. 60–80 °C) (1:9)-Dinitrophenylhydrazinspray) ν_{max} ($CHBr_3$) 1740 cm^{-1} .

Beispiel 3

50 8-Anti-butyl-6-endo-methoxy-2-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-on

(i) Man fügte tropfenweise 6,0 ml einer 28%igen Wasserstoffperoxidlösung zu einer gerührten Lösung von 0,5 g 7-Anti-butyl-5-endo-methoxybicyclo[2.2.1]heptan-2-on in 25 ml 55 Eisessig, der 1,25 g Natriumacetat enthielt, und rührte 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man fügte festes Natriumsulfit zu der Lösung, bis eine negative Reaktion mit Jodstärkepapier erhalten wurde. Die Lösung wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und einmal mit 30 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ex- 60 trakte wurden mit 8%iger Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel unter Erzielung von 0,41 g eines blass-gelben Öls abgedampft, das durch Chromatographie auf Siliciumdioxid mit Äthylacetat/Leichtpetroleum (2:3) als Eluierungsmittel unter Erzielung von 0,2 g Titelverbindung in Form eines 65 blass-gelben Öls gereinigt wurde. $R_f = 0,59$ (Siliciumdioxid-Äthylacetat/Leichtpetroleum (Sdp. 60–80 °C) (2:3)-Jod-dampf), ν_{max} (Film) 1738 cm^{-1} .

Die gasflüssigkeitschromatographische Analyse zeigte ein Produkt, das 94,4% des gewünschten Isomeren enthielt.

(ii) Man fügte anteilweise 0,3 g *m*-Chlorperbenzoesäure (85%iges Material) zu einer gerührten Mischung von 0,196 g 7-Anti-butyl-5-endo-methoxybicyclo[2.2.1]heptan-2-on und 0,3 g Kaliumhydrogencarbonat in 10 ml Methylenchlorid und rührte 22 Stunden bei Raumtemperatur. Man wusch die Lösung mit einer 10%igen Natriumsulfidlösung, einer 8%igen Natriumbicarbonatlösung und Wasser. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel unter Erzielung des Rohprodukts in Form von 0,18 g eines farblosen Öls abgedampft. Dieses Produkt wurde durch Chromatographie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von Äthylacetat/Leichtpetroleum (2:3) als Eluierungsmittel gereinigt, wobei man 0,08 g Titelverbindung in Form eines blassgelben Öls erhielt.

Die gasflüssigkeitschromatographische Analyse zeigte ein Produkt, das 80,5% des gewünschten Isomeren enthielt.

(iii) Man fügte eine Mischung von 0,81 g Kaliumpersulfat, 0,57 ml konzentrierter Schwefelsäure und 3,7 g Eis zu einer gerührten Lösung von 0,196 g 7-Anti-butyl-5-endo-methoxybicyclo[2.2.1]heptan-2-on in 20 ml Eisessig. Man setzte das Röhren 22 Stunden bei Raumtemperatur fort. Man fügte dann festes Natriumbicarbonat zu, bis das Schäumen aufhörte, und verdünnte die Lösung mit 50 ml Wasser. Man extrahierte die Lösung mit 3×25 ml Äther und wusch die vereinigten Extrakte mit 3×25 ml 8%iger Natriumbicarbonatlösung, 25 ml 10%iger Natriumsulfidlösung und 25 ml Wasser. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel unter Erzielung von 0,103 g eines farblosen Öls abgedampft, das auf Siliciumdioxid mit Äthylacetat/Leichtpetroleum (2:3) als Eluierungsmittel unter Erzielung von 0,025 g reiner Titelverbindung chromatographiert wurde.

Die gasflüssigkeitschromatographische Analyse zeigte ein Produkt, das nur das erwünschte Isomere enthielt.

Beispiel 4

8-Anti-(3-*t*-butyldimethylsilyloxy-1-octenyl)-6-endo-*t*-butyldimethylsilyloxy-2-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-on

(i) Man fügte 3 ml einer 28%igen Wasserstoffperoxidlösung zu einer Lösung von 0,48 g 7-Anti-(3-*t*-butyldimethylsilyloxy-1-octenyl)-5-endo-*t*-butyldimethylsilyloxybicyclo[2.2.1]heptan-2-on in 25 ml Essigsäure mit 0,5 g Natriumacetat und liess $21\frac{1}{2}$ Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man verdünnte die Lösung mit Wasser und fügte festes Natriumsulfid zu. Diese Mischung wurde mit 3×10 ml leichtem Petroläther, Sdp. 40°C , extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden zweimal mit 9%iger Natriumbicarbonatlösung, $2 \times$ mit gesättigter Natriumsulfidlösung (angesäuert) und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO_4 ergab das Abdampfen des Lösungsmittels 0,44 g farbloses Öl, das durch Chromatographie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von Äthylacetat/Petroläther (1:9) als Eluierungsmittel die Titelverbindung in Form von 0,24 g farblosem Öl ergab. $R_f = 0,31$ (Siliciumdioxid-Äthylacetat/Leichtpetroleum (Sdp. $60\text{--}80^\circ\text{C}$) (1:9)-Molybdätophosphorsäure), ν_{max} (Film) 1738 cm^{-1} .

Die Struktur wurde durch H^1 und C^{13} NMR-Spektroskopie bestätigt.

(ii) Man rührte bei Raumtemperatur 40 Stunden eine Mischung von 0,254 g *m*-Chlorperbenzoesäure (85%iges Material), 0,15 g Kaliumhydrogencarbonat und 0,48 g 7-Anti-(3-*t*-butyldimethylsilyloxy-1-octenyl)-5-endo-*t*-butyldimethylsilyloxybicyclo[2.2.1]heptan-2-on in 20 ml Methylenchlorid. Man fügte eine weitere Menge von 0,05 g *m*-Chlorperbenzoesäure zu und setzte das Röhren weitere 24 Stunden fort. Man filtrierte die Reaktionsmischung ab und wusch das Filtrat mit gesättigter Natriumsulfidlösung und mit 8%iger Natriumbicarbonatlösung und trocknete über MgSO_4 . Das Abdampfen des Lösungsmittels ergab die rohe Titelverbindung in Form eines

farblosen Öls, das man durch Chromatographie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von Äthylacetat/Leichtpetroleum (1:9) als Eluierungsmittel reinigte, wobei man 0,14 g Titelverbindung in Form eines blassgelben Öls erhielt.

Beispiel 5

7-Anti-butyl-5-endo-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on

(a) Man kühlte eine Lösung von *n*-Butylmagnesiumchlorid (1,10 ml einer 0,91 m Ätherlösung) in 2 ml trockenem Äther und 3 ml trockenem Tetrahydrofuran unter Stickstoff auf -30°C und behandelte mit 100 mg frisch hergestelltem Cuprochlorid. Man rührte die braune Suspension bei -30°C 10 Minuten und behandelte dann mit einer Lösung von 215 mg 3-Endo-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-tricyclo[3.2.0.0^{2,7}]heptan-6-on in 1 ml trockenem Leichtpetroleum. Nach 30 Minuten Röhren bei -30°C wurde die Reaktionsmischung mit 10 ml gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung abgeschreckt und mit 3×20 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und eingedampft, wobei man 259 mg eines Öls erzielte. Die präparative Dünnschichtchromatographie auf Siliciumdioxid [ÄtOAc/Leichtpetroleum (1:24)] ergab 91 mg Titelverbindung in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes, $F\ 43\text{--}53^\circ\text{C}$, $R_f = 0,54$ (Siliciumdioxid-ÄtOAc/Leichtpetroleum (3:7) - Dinitrophenylhydrazinreagens) ν_{max} (CHBr_3) 1738 cm^{-1} .

(b) Man kühlte eine Lösung von *n*-Butylmagnesiumchlorid (1,0 ml einer 0,91 m Ätherlösung) unter Stickstoff auf -25°C und behandelte mit einer Lösung von 8 mg Cupriacetatmonohydrat in 0,5 ml Tetrahydrofuran unter Röhren. Man kühlte die farblose Suspension unter Röhren auf -35°C und behandelte langsam tropfenweise mit einer Lösung von 185 mg 3-Endo-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-tricyclo[3.2.0.0^{2,7}]heptan-6-on in 1,0 ml trockenem Tetrahydrofuran. Man rührte die hellbraune Lösung bei -35°C 30 Minuten, schreckte mit 5 ml gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung ab und extrahierte dreimal mit 10 ml Äther. Man trocknete die vereinigten Ätherextrakte über MgSO_4 und dampfte unter Erzielung eines Öls ein, das durch präparative Dünnschichtchromatographie auf Siliciumdioxid (ÄtOAc/Leichtpetroleum (1:19) 2 Elutionen) gereinigt wurde, wobei man 80 mg Titelverbindung in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes erhielt.

Beispiel 6

5-Endo-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-7-anti[3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-1-propinyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on

Man fügte eine Lösung von 266 mg Tetrahydro-2-(3-propinyl)-2H-pyran in 1,0 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam tropfenweise zu 1,0 ml einer 1,9m Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan bei 78°C unter Stickstoff. Die strohfarbene Lösung wurde bei -78°C 10 Minuten, bei -20°C 20 Minuten gerührt und dann bei -78°C mit einer Lösung von 452 mg 3-Endo-(*t*-butyl-dimethylsilyloxy)-tricyclo[3.2.0.0^{2,7}]heptan-6-on in 1,0 ml trockenem Tetrahydrofuran unter Röhren behandelt. Die erhaltene Mischung liess man sich langsam auf -5°C während 17 Stunden unter Röhren unter Stickstoff erwärmen und man schreckte mit 10 ml gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung ab und extrahierte $4 \times$ mit 20 ml Äther. Die vereinigten Ätherextrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und unter Erzielung eines blassstrohfarbenen Öls eingedampft.

Die präparative Dünnschichtchromatographie auf Siliciumdioxid (ÄtOAc/Leichtpetroleum (3:7), 1 Elution) ergab 390 mg eines blassgelben Öls [$R_f = 0,36$ (Siliciumdioxid ÄtOAc/Leichtpetroleum (Sdp. $60\text{--}80^\circ\text{C}$) (3:7)-Dinitrophenylhydrazinreagens)]. Eine weitere Reinigung von 250 mg dieses Öls durch präparative Dünnschichtchromatographie auf Si-

liciumdioxid (Äther/Benzol (1:9), 3 Elutionen) ergab 23 mg Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

$R_f = 0,55$ (Siliciumdioxid – 3 Elutionen mit Äther/Benzol (1:9) – tiefgelb mit Dinitrophenylhydrazinreagens) ν_{\max} (Film) 1748 cm^{-1} .

Herstellungsbeispiel 15

3-Endo-triphenylsilyloxy-tricyclo[3.2.0.0^{2,7}]heptan-6-on
Man fügte tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 1,0 g Kaliumbutylat in 22 ml trockenem Tetrahydrofuran 3,75 g 2-Exo-brom-3-endo-triphenylsilyloxy-bicyclo[3.2.0]heptan-6-on in 8 ml trockenem Tetrahydrofuran. Nach 0,75 Stunden wurde ein weiterer Anteil von 0,95 g Kaliumbutylat und 12 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Man liess sich die Mischung auf 0 °C erwärmen, verdünnte mit 100 ml Äther und rührte mit Hyflo und Aktivkohle während 2 Minuten. Man filterte die Lösung durch Hyflo, wobei man den Filterkuchen mit 50 ml Äther wusch. Man dampfte die Mutterlaugen bei Raumtemperatur zur Trockne ein und erzielte 3,35 g Titelverbindung in Form eines weissen Feststoffs.

$R_f = 0,35$ (Siliciumdioxid-Äthylacetat/Petroläther, Sdp. 60–80 °C (1:1)-Dinitrophenylhydrazin und UV).

Beispiel 7

5-Endo-triphenylsilyloxy-7-anti[3-t-butyl-dimethylsilyloxy-1-octenyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on

Man fügte zu einer Lösung von 3,0 g 3-t-Butyldimethylsilyloxy-1-jod-1-octen in 5 ml trockenem Äther bei –70 °C 1,6 m n-Butyllithium (50 ml, 0,008 m) in Hexan und rührte die Mischung 0,5 Stunden. Man fügte zu dieser Lösung eine filtrierte Lösung von 1,04 g Cupropentin in 3,0 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und 10 ml Äther und rührte 15 Minuten bei –70 °C. Zu der erhaltenen Lösung fügte man 3,1 g 3-Endo-triphenylsilyloxy-tricyclo[3.2.0.0^{2,7}]heptan-6-on in 12 ml Tetrahydrofuran. Man fügte nach 2 Stunden einen weiteren Anteil von 20 ml Tetrahydrofuran zu und belies die Reaktion während einer Stunde bei –70 °C. Man fügte 25 ml gesättigtes Ammoniumchlorid zu der kalten Lösung zu und liess sich auf Raumtemperatur erwärmen. Man trennte den wässrigen Anteil ab und extrahierte mit 20 ml Äthylacetat. Man wusch die vereinigten organischen Extrakte mit 20 ml 5 n Salzsäure, 20 ml Wasser und trocknete über MgSO_4 . Das Entfernen des Lösungsmittels ergab ein gelbes Öl, das einen weissen Feststoff enthielt, der mit Äther behandelt und filtriert wurde und der ätherlösliche Anteil wurde unter Erzielung von 4,7 g eines gelben Öls zur Trockne eingedampft. Das Öl wurde auf 250 g Siliciumdioxid chromatographiert. Durch Äthylacetat/Petroläther, Sdp. 60–80 °C (1:19) wurde nicht umgesetzte Octenseitenkette eluiert und die Elution mit Äthylacetat/Petroläther, Sdp. 60–80 °C (1:9) und anschliessende Verdampfung der Lösungsmittel ergab 0,9 g reine Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

$R_f = 0,4$ (Siliciumdioxid-Äthylacetat/Petroläther, Sdp. 60–80 °C (3:17)-Dinitrophenylhydrazin-UV).

Analyse für $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{Si}_2\text{O}_3$:

ber.: C 75,07 H 8,40%

gef.: C 75,40 H 8,69%

Herstellungsbeispiel 16

3-Endo-(benzyloxy)-tricyclo[3.2.0.0^{2,7}]heptan-6-on

Man fügte 20,58 g Kalium-t-butylat zu 220 ml trockenem Tetrahydrofuran bei –78 °C unter Stickstoff und löste unter Rühren. Die wolkige Lösung wurde bei –78 °C mit einer Lösung von 48,13 g 2-Exo-brom-3-endo-(benzyloxy)-bicyclo[3.2.0]heptan-6-on in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran behandelt. Nach einer Stunde bei –78 °C wurde die Mischung auf 0 °C erwärmt, mit 300 ml trockenem Äther verdünnt und durch einen Hyflo-Kuchen unter Stickstoff filtriert. Der Hyflo-Kuchen wurde dreimal mit Äther gewaschen. Das farblose Fil-

trat wurde bei 10 °C/1–5 Torr auf 40 g eines Öls konzentriert und ergab dann bei 20 °C/0,5 Torr 31,18 g Titelverbindung in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes.

Die Kristallisation aus Leichtpetroleum (Sdp. 40–60 °C) ergab farblose Kristalle, F 58,5–60,5 °C.

$R_f = 0,22$ (Siliciumdioxid-ÄtOAc/Leichtpetroleum (Sdp. 60–80 °C) (1:1)-Dinitrophenylhydrazinreagens) ν_{\max} (Nujol) 1728, (CHBr_3) 1750, (CCl_4) 1765 cm^{-1} .

Beispiel 8

7-Anti[3[(1,1-dimethyläthyl)-dimethylsilyloxy]-1-octenyl]-5-endo-phenyl-methoxybicyclo[2.2.1]heptan-2-on

Man fügte tropfenweise bei Raumtemperatur zu einer gerührten Suspension von 2,8 g Kupferpentin in 10 ml trockenem Äther 7,7 ml Hexamethylphosphorsäuretrisamid (4×10^{-2} m). Nach 30 Minuten wurde die Lösung filtriert und der Rückstand verworfen.

Man fügte tropfenweise bei –70 °C unter Stickstoffatmosphäre zu einer gerührten Lösung von 7,6 g 3-[(1,1-Dimethyläthyl)-dimethylsilyloxy]-1-jod-1-octen in 30 ml trockenem Äther 13 ml einer n-Butyllithiumlösung (1,6 m Hexanlösung, 2×10^{-2} m) und setzte 15 Minuten das Rühren fort. Die vorstehend Kupfer-I-Lösung wurde tropfenweise bei –70 °C zugegeben und die Mischung 30 Minuten gerührt. Man fügte tropfenweise zu der gerührten Lösung eine Lösung von 4,4 g 3-Endo-phenylmethoxy-tricyclo[3.2.0.0^{2,7}]heptan-6-on in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran. Man brach die Reaktion nach 50 Minuten durch Zugabe von 50 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung ab. Man liess sich die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen und entfernte die organische Schicht und schüttelte mit 30 ml eisgekühlter 2 n Schwefelsäure. Man filterte die ausgefallenen Salze ab und entfernte die organische Schicht vom Filtrat, wusch mit 50 ml Wasser und trocknete über Na_2SO_4 . Das Eindampfen des Lösungsmittels ergab 6,1 g eines viskosen gelben Öls, das auf Siliciumdioxidgel (Kieselgel, Korngrösse 0,06–0,21 mm (70–230 mesh), 120 g) chromatographiert wurde, wobei man 100 ml Fraktionen sammelte.

Die Elution mit Äthylacetat/Petroläther (Sdp. 60–80 °C) (1:19) und die Fraktionierung und anschliessende Abdampfung des Lösungsmittels ergab 3,5 g Titelverbindung in den Fraktionen 16–24 in Form eines blassgelben Öls.

Dünnschichtchromatographie: Einziger Fleck $R_f = 0,62$ (Siliciumdioxidgel-Äthylacetat/Petroläther (1:4)-Molybdänphosphorsäure)

$\nu_{\max}^{\text{CHBr}_3}$: 1740 (C=O), 970 (trans C=C) cm^{-1}

NMR: 2,65 (5H, s, Ph); 4,4. (2H, m, –HC=CH–); 5,5 (2H, s, – CH_2Ph) τ

Analyse für $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{SiO}_3$:

ber.: C 73,63 H 9,71%

gef.: C 73,7 H 10,1%

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

(a) 7-Anti-[3[(1,1-dimethyläthyl)-dimethylsilyloxy]-1-octenyl]-5-endo-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on in Form eines farblosen Öls.

Dünnschichtchromatographie: einziger Fleck $R_f = 0,42$ (Siliciumdioxidgel-Äthylacetat/Petroläther (1:4)-Molybdänphosphorsäure)

ν_{\max}^{Film} : 1750 (>C=O) cm^{-1} NMR: 4,4 (2H, m, CH=CH) τ

(b) 7-Anti-[2[(1,1-dimethyläthyl)-dimethylsilyloxy]-1-deceny]-5-endo-phenylmethoxybicyclo[2.2.1]heptan-

2-on in Form eines farblosen Öls, isoliert durch Chromatographie.

Dünnschichtchromatographie: überwiegende Komponente $R_f = 0,65$ (Siliciumdioxidgel-Äthylacetat/Petroläther (1:4)-Molybdänphosphorsäure).

$\nu_{\max}^{\text{CHBr}_3}$: 1740 (C=O), 970 (trans C=C) cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 2,65 (5H, s, Ph); 4,2–4,7 (2H, m, CH=CH); τ 5,52 (2H, s, PhCH_2)

Analyse für $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{SiO}_3$:

ber.: C 74,32 H 9,98%

gef.: C 74,08 H 10,18%

(c) 7-Anti-[3-methyl-3-(trimethylsilyloxy)-2-octenyl]-5-endo-phenylmethoxy-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on in Form eines farblosen Öls, isoliert durch Chromatographie.

Dünnschichtchromatographie: einziger Fleck $R_f = 0,66$ (Siliciumdioxidgel-Äthylacetat/Leichtpetroleum (60–80 °C) (1:4)-Molybdänphosphorsäure).

ν_{\max}^{Film} : 1745 (C=O)

$\tau(\text{CDCl}_3)$: 2,67 (5H, s, Ph); 4,33–4,6 (2H, m, CH=CH); 5,53 (2H, s, PhCH_2); 8,73 (3H, s, $-\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{CH}_3$); 9,91 (9H, s, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

Analyse für $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$:

5 ber.: C 72,84 H 9,41%

gef.: C 72,54 H 9,47%

(d) 7-Anti-[3[(1,1-dimethyläthyl)-dimethylsilyloxy]-1-undecenyl]-5-endo-phenyl-methoxybicyclo[2.2.1]heptan-2-on in Form eines farblosen Öls, isoliert durch Chromatographie.

Dünnschichtchromatographie: einziger Fleck $R_f = 0,50$ (Siliciumdioxidgel-Äthylacetat/Petroläther (1:4)-Molybdänphosphorsäure).

15 $\nu_{\max}^{\text{CHBr}_3}$: 1740 (C=O), 970 (trans C=C) cm^{-1}

$\tau(\text{CDCl}_3)$: 2,63 (5H, s, Ph); 4,2–4,7 (2H, m, HC=CH); 5,5 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$)

Analyse für $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}$:

20 ber.: C 74,64 H 10,10%

gef.: C 74,19 H 10,47%