



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

12 PATENTSCHRIFT A5

634 065

11

21 Gesuchsnummer: 4597/77

73 Inhaber:
The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)

22 Anmeldungsdatum: 13.04.1977

72 Erfinder:
Robert Charles Kelly, Kalamazoo/MI (US)

30 Priorität(en): 14.04.1976 US 676895

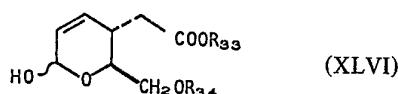
74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

24 Patent erteilt: 14.01.1983

45 Patentschrift
veröffentlicht: 14.01.1983

54 Verfahren zur Herstellung neuer Alkylester und Lactone.

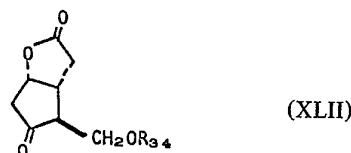
57 Es wird ein Verfahren zur Herstellung von neuen Alkylestern der Formel



Des weiteren werden Verfahren zur Herstellung von weiteren Derivaten der Verbindungen der Formel XLVI beschrieben. Die genannten Alkylester und die daraus hergestellten weiteren Derivate sind insbesondere als Ausgangsmaterialien bei der Herstellung von Thromboxan gut geeignet.

worin R_{33} Alkyl mit 1 - 5 C ist, und R_{34} eine gegebenenfalls substituierte Arylmethyl-, bzw. Diarylmethyl-, bzw. Triarylmethylgruppe bedeutet, beschrieben.

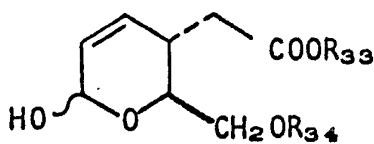
Die Herstellung erfolgt durch Oxydation eines Ketones der Formel



Isomerisierung des so erhaltenen Lactones, Reduktion des selben zum entsprechenden Lactol und anschliessender Veresterung der Säure unter Einführung des Alkylrestes R_{33} .

PATENTANSPRÜCHE

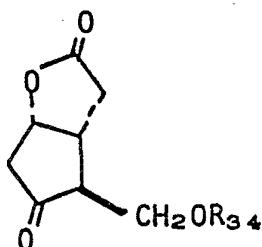
1. Verfahren zur Herstellung von neuen Alkylenestern der Formel (XLVI)



(XLVI)

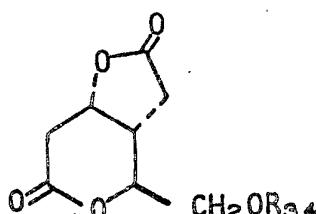
in welcher R₃₄ für eine gegebenenfalls substituierte Arylmethylgruppe, gegebenenfalls substituierte Diarylmethylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Triarylmethylgruppe steht, und R₃₃ für eine Alkylgruppe mit 1-5 Kohlenstoffatomen steht, dadurch gekennzeichnet, dass man

(1) ein Keton der Formel (XLII)



(XLII)

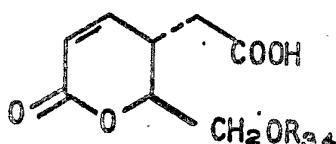
in welcher R₃₄ die gleiche Bedeutung aufweist wie in Formel (XLVI), zu dem entsprechenden Lacton der Formel (XLIII)



(XLIII)

oxydiert;

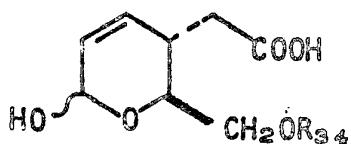
(2) das so erhaltene Lacton der Formel (XLIII) unter basischen Bedingungen zu dem Lacton der Formel (XLIV)



(XLIV)

isomerisiert;

(3) dieses Lacton der Formel (XLIV) zu dem entsprechenden Lactol der Formel (XLV)

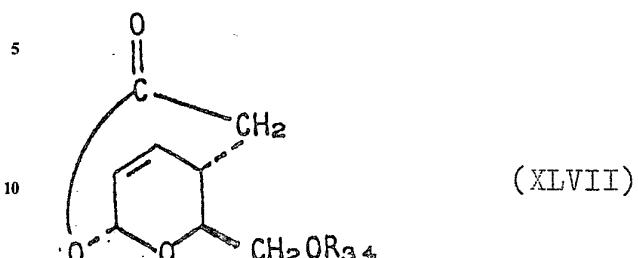


(XLV)

reduziert, und

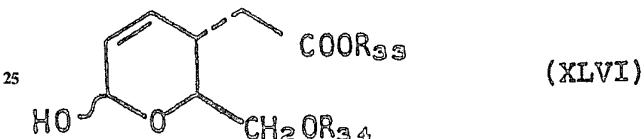
(4) das Lactol der Formel (XLV) zu dem entsprechenden Alkylenester der Formel (XLVI) verestert.

2. Verfahren zur Herstellung eines Lactones der Formel (XLVII)



(XLVII)

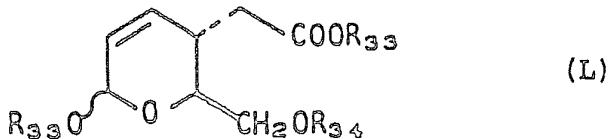
in welcher R₃₄ für eine gegebenenfalls substituierte Arylmethylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Diarylmethylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Triarylmethylgruppe steht, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem 4stufigen Reaktionsverfahren gemäss Patentanspruch 1 einen Ester der Formel (XLVI)



(XLVI)

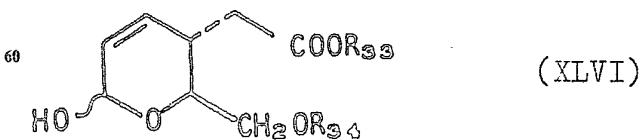
in welcher R₃₃ ein Alkylrest mit 1-5 Kohlenstoffatomen ist und R₃₄ für eine gegebenenfalls substituierte Arylmethylgruppe, gegebenenfalls substituierte Diarylmethylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Triarylmethylgruppe steht, herstellt, wobei dieser Ester in Form eines festen Rückstandes 35 sich spontan unter Bildung des Lactones der Formel (XLVII) lactonisiert.

3. Verfahren zur Herstellung eines Alkyläthers der Formel (L)



(L)

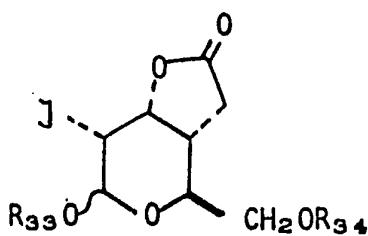
in welcher die Reste R₃₃ unabhängig voneinander Alkylreste mit 1-5 Kohlenstoffatomen darstellen, und R₃₄ für eine gegebenenfalls substituierte Arylmethylgruppe, gegebenenfalls substituierte Diarylmethylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Triarylmethylgruppe steht, dadurch gekennzeichnet, dass man das Ausgangsmaterial der 55 Formel XLII nach dem 4stufigen Verfahren gemäss Patentanspruch 1 in den Ester der Formel (XLVI)



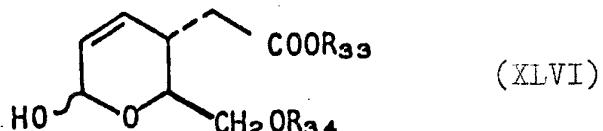
(XLVI)

umwandelt, und diesen dann zu dem Alkyläther der Formel (L) alkiliert.

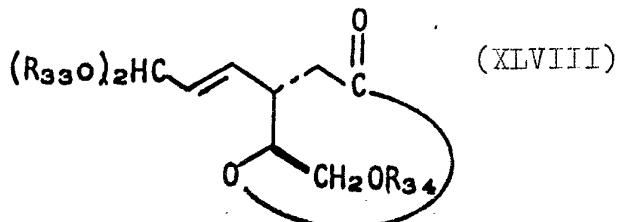
4. Verfahren zur Herstellung des Jodlactones der Formel (LII)



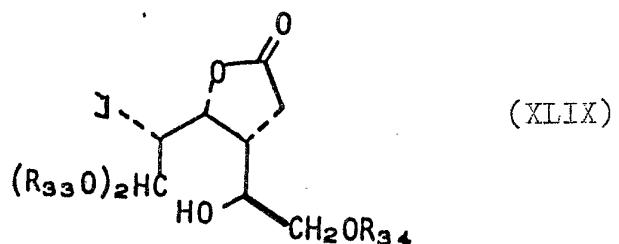
in welcher
 R_{33} ein Alkylrest mit 1-5 Kohlenstoffatomen ist, und
 R_{34} für eine gegebenenfalls substituierte Arylmethylgruppe,
eine gegebenenfalls substituierte Diarylmethylgruppe oder
eine gegebenenfalls substituierte Triarylmethylgruppe steht,
dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem 4stufigen Reak-
tionsverfahren gemäss Patentanspruch 1 den Ester der
Formel (XLVI)



herstellt und diesen dann zu dem Lacton der Formel
(XLVIII)

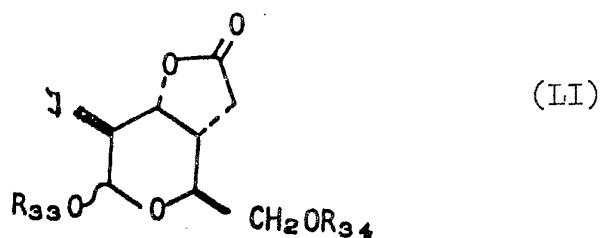


unter Einführung der Alkylreste R_{33} dialkyliert dieses Lacton
mit einer Base und anschliessend mit festem Kohlendioxid,
Kaliumjodid und molekularem Jod umsetzt, und so das Jod-
dialkylacetal der Formel (XLIX)



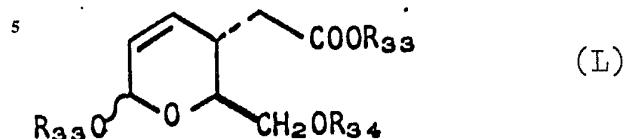
erhält, das dann durch Erhitzen mit einer katalytischen
Menge eines Kondensationsmittels in das Lactonalkylacetal
der Formel (LII) übergeführt wird.

5. Verfahren zur Herstellung des Jodlactones der Formel
(LI)

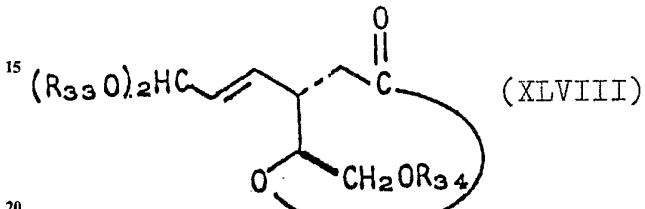


in welcher
 R_{33} ein Alkylrest mit 1-5 Kohlenstoffatomen ist, und
 R_{34} für eine gegebenenfalls substituierte Arylmethylgruppe,
gegebenenfalls substituierte Diarylmethylgruppe oder eine

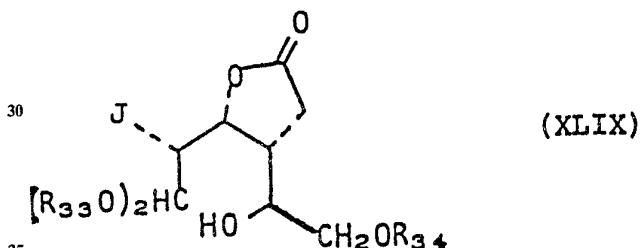
gegebenenfalls substituierte Triarylmethylgruppe steht,
dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem 5stufigen Ver-
fahren gemäss Patentanspruch 3 den Äther der Formel (L)



herstellt, diesen dann zu dem Lacton-acetal der Formel
(XLVIII)

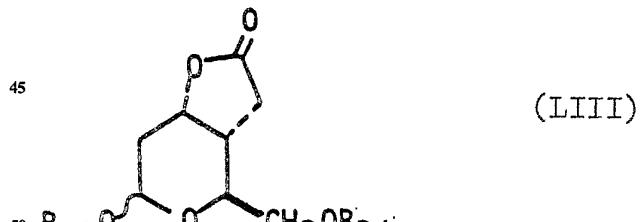


alkyliert,
(6) dieses mit einer Base und anschliessend mit festem
Kohlendioxid, Kaliumjodid und molekularem Jod behan-
delt, wobei man das Jod-acetal der Formel (XLIX)

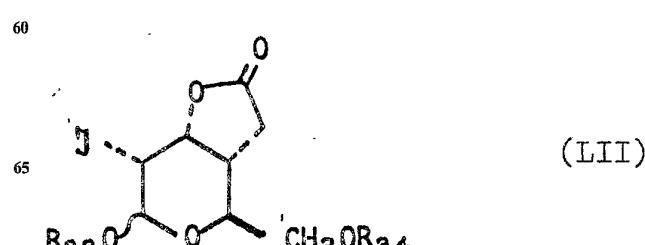


erhält, und dieses dann durch Erhitzen in Anwesenheit einer
katalytischen Menge eines Kondensationsmittels zum Jod-
lacton der Formel (LI) cyclisiert.

40 6. Verfahren zur Herstellung des Lactones der Formel
(LIII)



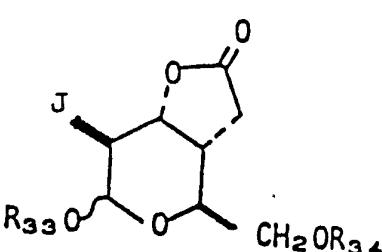
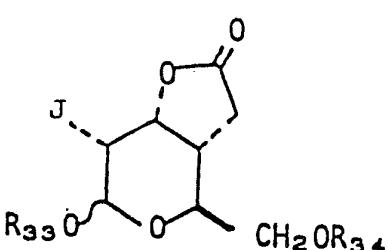
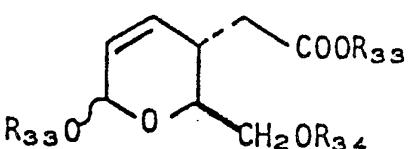
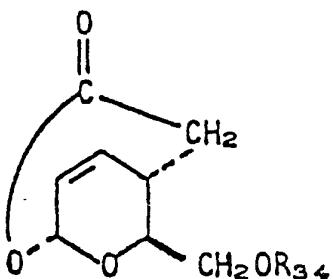
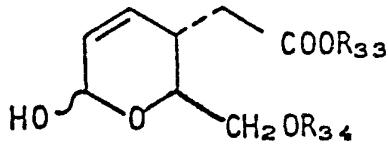
in welcher
 R_{33} ein Alkylrest mit 1-5 Kohlenstoffatomen ist, und
 R_{34} für eine gegebenenfalls substituierte Arylmethylgruppe,
55 gegebenenfalls substituierte Diarylmethylgruppe oder eine
gegebenenfalls substituierte Triarylmethylgruppe steht,
dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren
gemäss Patentanspruch 4 das Jodlacton der Formel (LII)



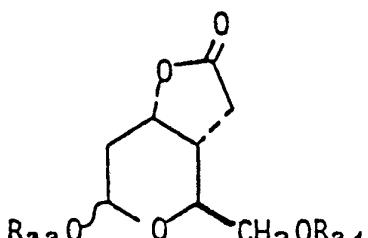
herstellt, und dieses dann einer Jodabspaltung unter Bildung des Lactones der Formel (LIII) unterwirft.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verfahren zur Herstellung neuer Alkylester und Lactone.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen weisen die folgenden Formeln auf



und

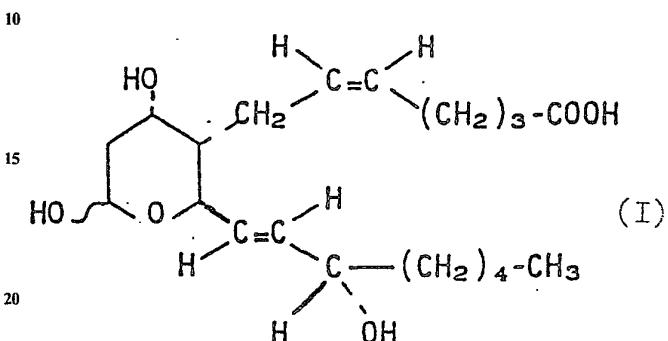


worin

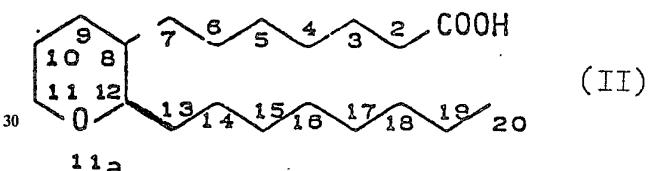
R_{34} für eine gegebenenfalls substituierte Arylmethylgruppe, gegebenenfalls substituierte Diarylmethylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Triarylmethylgruppe und R_{33} für eine Alkylgruppe mit 1-5 Kohlenstoffatomen stehen.

5 Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der weiter oben angegebenen Formeln XLVI, XLVII, L, LII, LI und LIII können zur Herstellung von Thromboxan B₂(TXB₂) verwendet werden.

Thromboxan B₂ besitzt die Formel



und kann als Derivat der Thromboxansäure bzw. 11a-Homo-11a-oxa-prostansäure betrachtet werden, die folgende 25 Struktur und Bezifferung aufweist



(L)

Der systematische Name der Thromboxansäure lautet 7-[2 β -Octyltetrahydropyran-3 α -yl]-heptansäure.

35 Thromboxan B₂ wird auch als Analogon des PGF_{2 α} benannt und heisst dann 11a-homo-11a-Oxa-PGF_{2 α} .

In den obigen Formeln wie auch in den folgenden Formeln bezeichnen gestrichelte Bindungslinien zum Tetrahydropyranring Substituenten in α -Konfiguration, das heisst unterhalb der Ebene des Cyclopentanrings. Dick ausgezeichnete Bindungslinien zum Tetrahydropyranring bezeichnen Substituenten in β -Konfiguration, das heisst oberhalb der Ebene des Cyclopentanrings. Die Verwendung einer Wellenlinie (~) bezeichnet die Bindung der Substituenten in α - oder β -Konfiguration oder Bindung in Form eines Gemischs aus α - und β -Konfigurationen.

Die seitenkettenständige Hydroxylgruppe am C-15 liegt in den obigen Formeln in S-Konfiguration vor. Zur Diskussion der Stereochemie der Prostaglandine, die auch auf das TXB₂ anwendbar ist, wird auf Nature 212, 38 (1966) verwiesen.

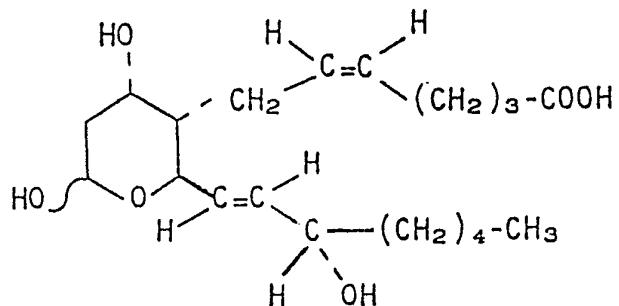
Ausdrücke wie C-15 und dergleichen bezeichnen das Kohlenstoffatom im Thromboxan B₂ in derjenigen Stellung, die dem Kohlenstoffatom gleicher Bezifferung in der Thromboxansäure entspricht.

55 Die Moleküle der bekannten Prostaglandine besitzen mehrere Asymmetriezentren und können in razemischer (optisch inaktiver) Form oder in einer von zwei enantiomeren (optisch aktiven) Formen vorliegen, das heisst rechts- oder linksdrehend. Das TXB₂, das wie bereits erwähnt auch als 11a-homo-

60 11a-Oxa-PGF_{2 α} bezeichnet werden kann, besitzt ähnliche Asymmetriezentren und kann daher ebenso in optisch aktiver oder razemischer Form auftreten. Die gezeigten Formeln geben jeweils die spezielle optisch aktive Form des TXB₂ wieder, die biosynthetisch erhalten wird, z.B. nach Samuelsson (siehe unten). Das Spiegelbild jeder dieser Formeln gibt das andere Enantiomere des TXB₂ wieder. Die räumliche Form von TXB₂ enthält die gleiche Anzahl beider enantiomerer Moleküle, und man benötigt eine der obigen

Formeln und deren Spiegelbild, um das TXB₂ korrekt wiederzugeben. Aus Zweckmässigkeitsgründen wird in der folgenden Beschreibung bei Verwendung der Bezeichnung Thromboxan oder «TX» die optisch aktive Form des betreffenden Thromboxans verstanden, die die gleiche absolute Konfiguration wie TXB₂ bei biosynthetischer Herstellung nach Samuelsson besitzt. Handelt es sich um die razemische Form des TXB₂, so wird das Wort «razemisch» oder die Bezeichnung «dl» dem Namen vorangestellt, das heisst die Gesamtbezeichnung lautet dl-TXB₂.

Unter einem Zwischenprodukt der Thromboxansynthese oder Thromboxan-Zwischenprodukt werden hier jegliche Cyclopantan- oder Tetrahydropyranerivate oder acycli-



beispielsweise in Wasser oder anderen Lösungen resultiert, liegt die 11-Hydroxylgruppe als Gleichgewichtsgemisch aus α - und β -Hydroxyanomeren vor, was vorliegend mit \sim OH dargestellt wird.

In den vorliegend verwendeten Formeln (z.B. Formel IV), die keinen Cyclopantan- oder Tetrahydropyranring besitzen, da dieser gespalten wurde oder in Folgereaktionen eingeht, wird der vorstehend erläuterten Konvention zur Darstellung der Substituenten an Asymmetriezentren in α - oder β -Stellung gefolgt, jedoch im Hinblick auf die Ebene der verschiedenen Atome, die im Ring vor seiner Spaltung vorlagen oder im Ring nach der Synthese in Folgestufen vorhanden sein werden. So wird z.B. in Formel IV das Sauerstoffatom des 12-Hydroxysubstituenten, das vorher oder nachher das 11a-Oxaatom des Tetrahydropyranrings war oder sein wird, als planar mit C-8-C-11 und C-12 betrachtet. Die C-12-Seitenkette ist demgemäß β -ständig zu dieser Ebene und wird daher mit einer dick ausgezogenen Bindungslinie angegeben, während das C-12-Wasserstoffatom α -ständig zu dieser Ebene ist und daher durch eine gestrichelte Linie gekennzeichnet wird.

Thromboxan B₂ ist bekannt. Diese Verbindung wurde von B. Samuelsson, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 71, 3400-3404 (1974) biosynthetisch aus Arachidonsäure hergestellt. Sie wurde vom genannten Autor als 8-(1-Hydroxy-3-oxopropyl)-9,12L-dihydroxy-5,10-heptadecadiensäure-hemiacetal oder PHD benannt.

TXB₂ kann biosynthetisch aus Arachidonsäure unter Verwendung des zyklischen Oxygenasesystems, das für die Produktion von Prostaglandinen aus Arachidonsäure verantwortlich ist, erhalten werden.

TXB₂, 15-epi-TXB₂, deren Ester und pharmakologisch zulässige Salze erwiesen sich als äusserst wirksam in der Erzeugung verschiedener biologischer Reaktionen. Aus diesem Grund hat man diese Verbindungen als für pharmakologische Zwecke brauchbar betrachtet.

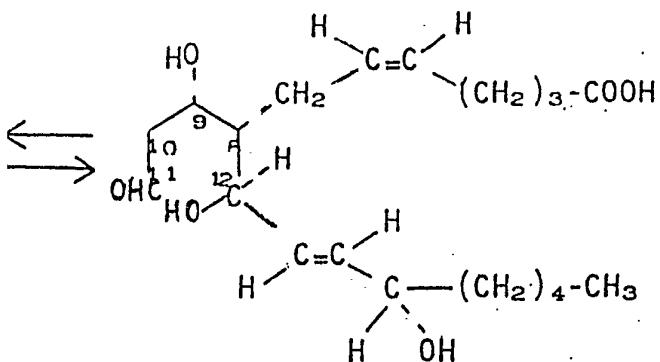
Zu diesen biologischen Reaktionen gehören:

(a) die Stimulierung der glatten Muskulatur (nachgewiesen an Tests mit Meerschweinchen-Ileum, Kaninchen-

schen Verbindungen verstanden, die zur Herstellung von TXB₂ geeignet sind.

Wird eine Formel zur Darstellung eines Thromboxan-Zwischenprodukts verwendet, so bezeichnet diese Formel das betreffende Stereoisomere des Thromboxan-Zwischenprodukts, das zur Herstellung von TXB₂ gleicher relativer stereochemischer Konfiguration wie biosynthetisch hergestelltes TXB₂ geeignet ist.

Wegen der Asymmetrie am C-11 von TXB₂ führt eine 10 Hemicetalstruktur an diesem Kohlenstoffatom zum Vorliegen von zwei diastereomeren Formen: Den α -Hydroxyl und β -Hydroxyanomeren. Auf Grund der Mutarotation, die bei der Umwandlung von TXB₂ in dessen Hydroxylaldehyd (z.B.



Duodenum oder Kolon von Wühlmäusen) und spezifischer 30 und insbesondere

(b) der Einfluss auf die Fortpflanzungsorgane von Säugetieren in Form von Mitteln zum Einleiten der Wehen, Mitteln zum Abort, Cervikaldilatoren, Regulatoren der Brunst und des Menstruationszyklus.

Auf Grund dieser Reaktionen sind diese TXB₂-Verbindungen brauchbar, um unerwünschte physiologische Zustände bei Vögeln und Säugetieren einschliesslich Menschen, Nutztieren, Haustieren, zoologischen Arten und 40 Laboratoriumstieren wie Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen zu untersuchen, ferner zu verhüten, bekämpfen oder erleichtern.

Diese TXB₂-Verbindungen, die äusserst wirksame Stimulatoren der glatten Muskulatur sind, sind auch hochaktiv bei 45 der Verstärkung anderer bekannter Stimulatoren der glatten Muskulatur, beispielsweise von Oxytocinmitteln wie Oxytocin und den verschiedenen Mutterkornalkaloiden einschliesslich ihrer Derivate und Analoga. Diese Verbindungen sind daher beispielsweise brauchbar anstelle von oder

50 zusammen mit weniger als den üblichen Mengen der bekannten Stimulatoren, z.B. zur Erleichterung der Symptome von paralytischem Ileus oder zur Bekämpfung oder Verhütung atomischer Uterusblutung nach Fehlgeburt oder Entbindung, zur Abstossung der Placenta wie auch während des Wochenbetts. Für die letzteren Zwecke wird die TXB₂-

Verbindung durch intravenöse Infusion direkt nach der Fehlgeburt oder Entbindung in einer Dosis von etwa 0,01 bis etwa 50 μ g/kg Körpergewicht pro Minute verabreicht, bis der gewünschte Effekt erzielt ist. Nachfolgende Dosen werden 60 während des Wochenbetts in einer Menge von 0,01 bis 2 mg/kg Körpergewicht pro Tag intravenös, subkutan oder intramuskulär injiziert oder infundiert, wobei die genaue Dosis von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tieres abhängt.

Die zur Einleitung der Wehen anstelle von Oxytocin verwendbaren TXB₂-Verbindungen können bei tragenden weiblichen Tieren wie Kühen, Schafen und Schweinen sowie beim Menschen bei oder nahe dem Geburtszeitpunkt, oder bei

intrauterinem Tod des Fötus von etwa 20 Wochen vor dem Geburtszeitpunkt an verwendet werden. Zu diesem Zweck wird die Verbindung gewöhnlich intravenös in einer Dosis von 0,01 bis 50 µg/kg Körpergewicht pro Minute infundiert, bis oder nahezu bis zur Beendigung der zweiten Wehenstufe, das heisst der Ausstossung des Fötus. Die Verbindungen sind besonders dann brauchbar, wenn ein oder mehrere Wochen nach dem Geburtszeitpunkt die natürlichen Wehen noch nicht eingesetzt haben, oder 12 bis 60 Stunden nach dem Reissen der Membran, ohne dass die natürlichen Wehen begonnen haben. Auch orale Verabreichung ist möglich.

Die Verbindungen sind ferner brauchbar zur Steuerung des Empfängniszyklus bei menstruierenden weiblichen Säugetieren und Menschen. Unter menstruierenden weiblichen Säugetieren werden solche verstanden, die bereits die zur Menstruation erforderliche Reife haben, jedoch noch nicht so alt sind, dass die regelmässige Menstruation aufgehört hat. Zu obigem Zweck wird die TXB₂-Verbindung in der Regel systemisch in einer Dosis von 0,01 bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht verabreicht, zweckmässig während des Zeitraums, der etwa mit dem Zeitpunkt der Ovulation beginnt und etwa zum Zeitpunkt der Menses oder kurz zuvor endet. Auch intravaginale und intrauterine Verabreichung sind möglich. Ferner kann die Ausstossung eines Embryo oder Fötus durch ähnliche Verabreichung der Verbindung während des ersten oder zweiten Drittels der normalen Tragzeit oder Schwangerschaft verursacht werden.

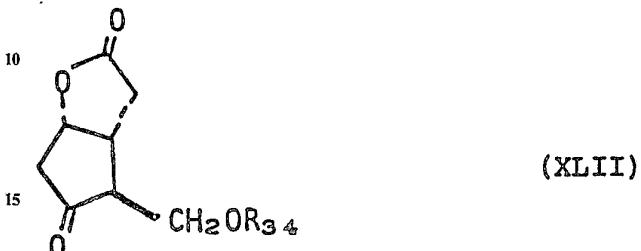
Diese Verbindungen sind ferner brauchbar zur Erzeugung einer Zervikalerweiterung bei tragenden und nicht-tragenden weiblichen Säugetieren für gynäkologische und geburtshelferische Zwecke. Bei der durch diese Verbindungen verursachten Einleitung der Wehen und beim klinischen Abort wird ebenfalls eine Zervikalerweiterung beobachtet. In Fällen von Unfruchtbarkeit dient die durch diese Verbindungen verursachte Zervikalerweiterung zur Erleichterung der Spermabewegung zum Uterus. Die durch die Thromboxane hervorgerufene Zervikalerweiterung ist auch nützlich in der operativen Gynäkologie wie z.B. bei D und C (Zervikalerweiterung und Uterus-Curettage), wo eine mechanische Erweiterung eine Perforation des Uterus, Zervikalzerrungen oder Infektionen verursachen kann. Sie ist auch vorteilhaft bei diagnostischen Verfahren, bei denen eine Erweiterung zur Gewebeuntersuchung erforderlich ist. Für diese Zwecke werden die Thromboxane lokal oder systemisch verabreicht.

TXB₂ z.B. wird oral oder vaginal in Dosen von etwa 5 bis 50 mg/Behandlung an eine erwachsene Frau, mit 1 bis 5 Behandlungen pro 24 Stunden, verabreicht. Auch kann das TXB₂ intramuskulär oder subkutan in Dosen von etwa 1 bis 25 mg/Behandlung gegeben werden. Die genauen Mengen hängen von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tieres ab.

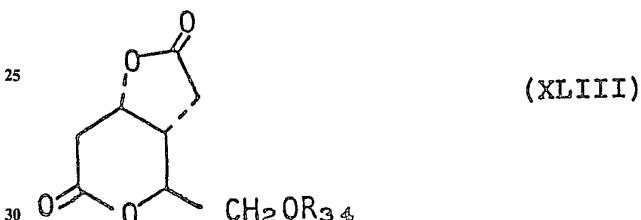
Diese Verbindungen sind auch brauchbar bei Nutztieren als Abtreibungsmittel (insbesondere bei zur Schlachtung vorgesehenen Färsen), als Hilfsmittel zur Ermittlung der Brunst und zur Regulierung oder Synchronisierung der Brunst. Zu den Nutztieren gehören Pferde, Rinder, Schafe und Schweine. Die Regulierung oder Synchronisierung der Brunst ermöglichen eine wirksamere Beeinflussung von Empfängnis und Wehen und sie ermöglichen dem Herdenbesitzer, dass alle weiblichen Tiere in kurzen vorbestimmten Zeiträumen gebären. Dies führt zu einem höheren Prozentanteil an Lebendgeburten als bei natürlichem Ablauf. Die TXB₂-Verbindung kann injiziert oder im Futter verabreicht werden, in Dosen von 0,1 bis 100 mg/Tier/Tag und kann mit anderen Mitteln wie Steroiden kombiniert werden. Die Dosierungsschemen hängen von der behandelten Tierart ab. So erhalten beispielsweise Stuten die TXB₂-Verbindungen 5 bis 8 Tage nach der Ovulation und kehren zur Brunst zurück. Rindvieh

wird in regelmässigen Abständen innerhalb einer 3-Wochen-Periode behandelt, damit sämtliche Tiere zur gleichen Zeit brünnig werden.

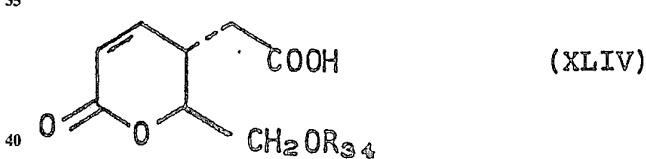
Das erfindungsgemäss Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der weiter oben angegebenen Formel (XLVI) ist dadurch gekennzeichnet, dass man (1) ein Keton der Formel (XLII)



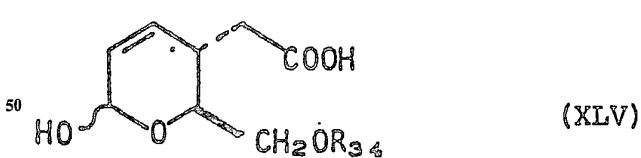
in welcher
 20 R₃₄ weiter oben definiert ist,
 zu dem entsprechenden Lacton der Formel (XLIII)



oxydiert;
 35 (2) das so erhaltene Lacton der Formel (XLIII) unter basischen Bedingungen zu dem Lacton der Formel (XLIV)



isomerisiert;
 45 (3) dieses Lacton der Formel (XLIV) zu dem entsprechenden Lactol der Formel (XLV)

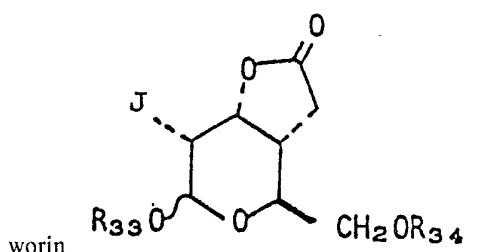


reduziert, und
 55 (4) das Lactol der Formel (XLV) zu dem entsprechenden Alkylester der Formel (XLVI) verestert.

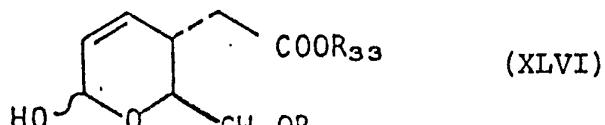
Das Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel XLVII ist dadurch gekennzeichnet, dass man zuerst, wie weiter oben beschrieben, eine Verbindung der Formel (XLVI) herstellt. Der Ester der Formel (XLVI) lactoniert in Form eines festen Rückstandes spontan unter Bildung des Lactons der Formel (XLVII).

Die Verbindungen der Formel (L) werden erfindungsgemäss aus den erhaltenen Verbindungen der Formel (XLVI) erhalten, indem man diese zum entsprechenden Alkyläther alkiliert.

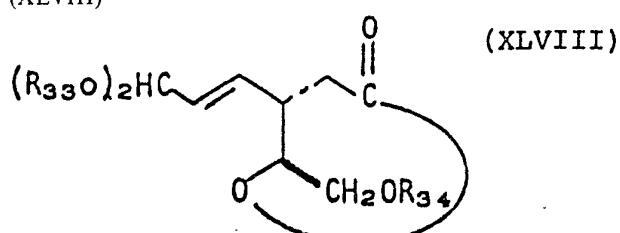
Das Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel (LII)



worin R₃₃ und R₃₄ weiter oben definiert sind, ist dadurch gekennzeichnet, das man nach dem zuerst beschriebenen 4stufigen Reaktionsverfahren den Ester der Formel (XLVI)

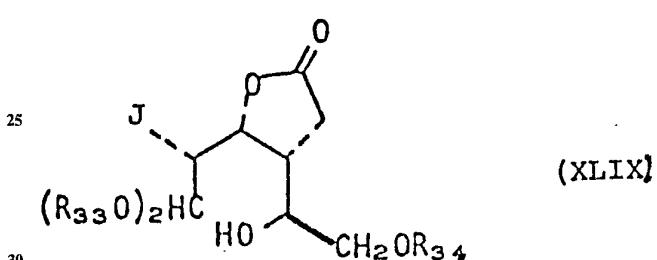


herstellt und diesen dann zu dem Lacton der Formel (XLVIII)

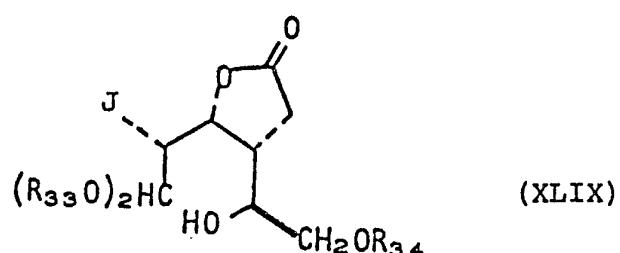


unter Einführung der Alkylreste R₃₃ dialkyliert dieses Lacton mit einer Base und anschliessend mit festem Kohlendioxid, Kaliumjodid und molekularem Jod umsetzt, und so das Jod-dialkyl-acetal der Formel (XLIX)

alkyliert,
(6) dieses mit einer Base und anschliessend mit festem Kohlendioxid, Kaliumjodid und molekularem Jod behandelt, wobei man das Jod-acetal der Formel (XLIX)

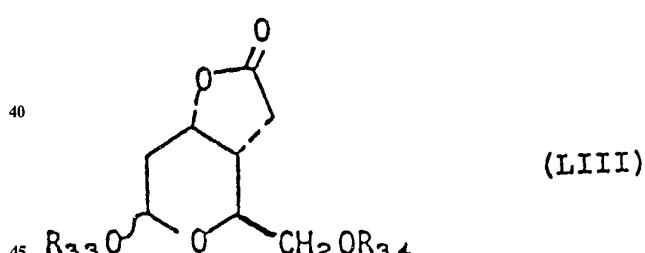


erhält, und dieses dann durch Erhitzen in Anwesenheit einer katalytischen Menge eines Kondensationsmittels zum Jod-lacton der Formel (LI) cyclisiert.
35 Neue Lactone der Formel (LIII)

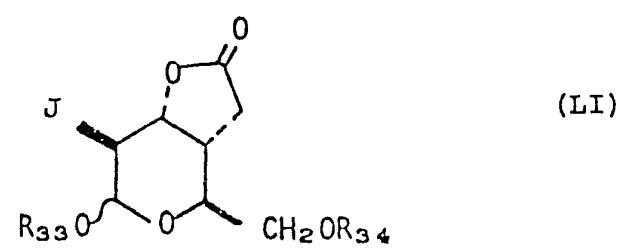


erhält, das dann durch Erhitzen mit einer katalytischen Menge eines Kondensationsmittels in das Lactonalkylacetal der Formel (LII) übergeführt wird.

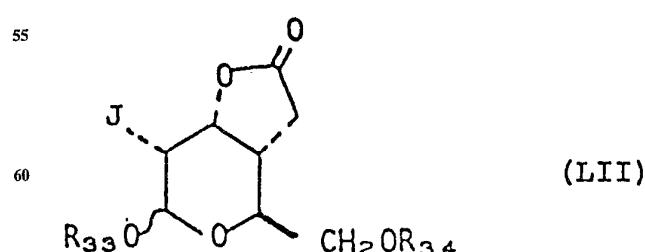
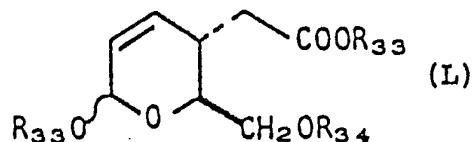
Die Verbindungen der Formel (LI)



in welcher R₃₃ ein Alkylrest mit 1-5 Kohlenstoffatomen ist, und R₃₄ für eine gegebenenfalls substituierte Arylmethylgruppe, 50 gegebenenfalls substituierte Diarylmethylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Triarylmethylgruppe steht, werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man zuerst, wie oben beschrieben, das Jodlacton der Formel (LII)



worin R₃₃ und R₃₄ weiter oben substituiert sind, werden erfindungsgemäss erhalten, indem man nach dem vorher beschriebenen 5stufigen Verfahren den Äther der Formel (L)



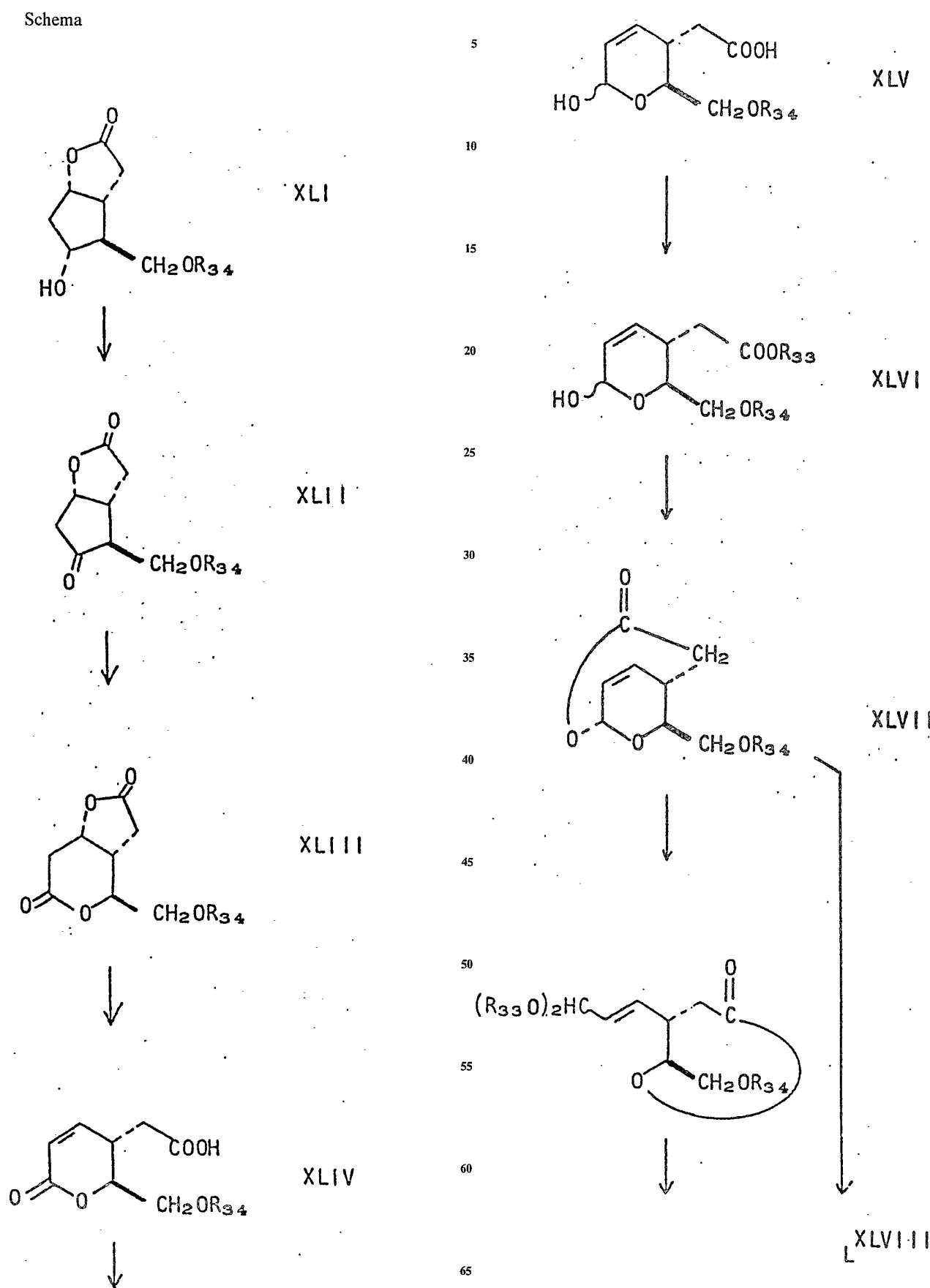
65 herstellt, und dieses dann einer Jodabspaltung unter Bildung des Lactones der Formel (LIII) unterwirft.

Im nachfolgenden Reaktionsschema sind die verschiedenen erfindungsgemässen Verfahren schematisch darge-

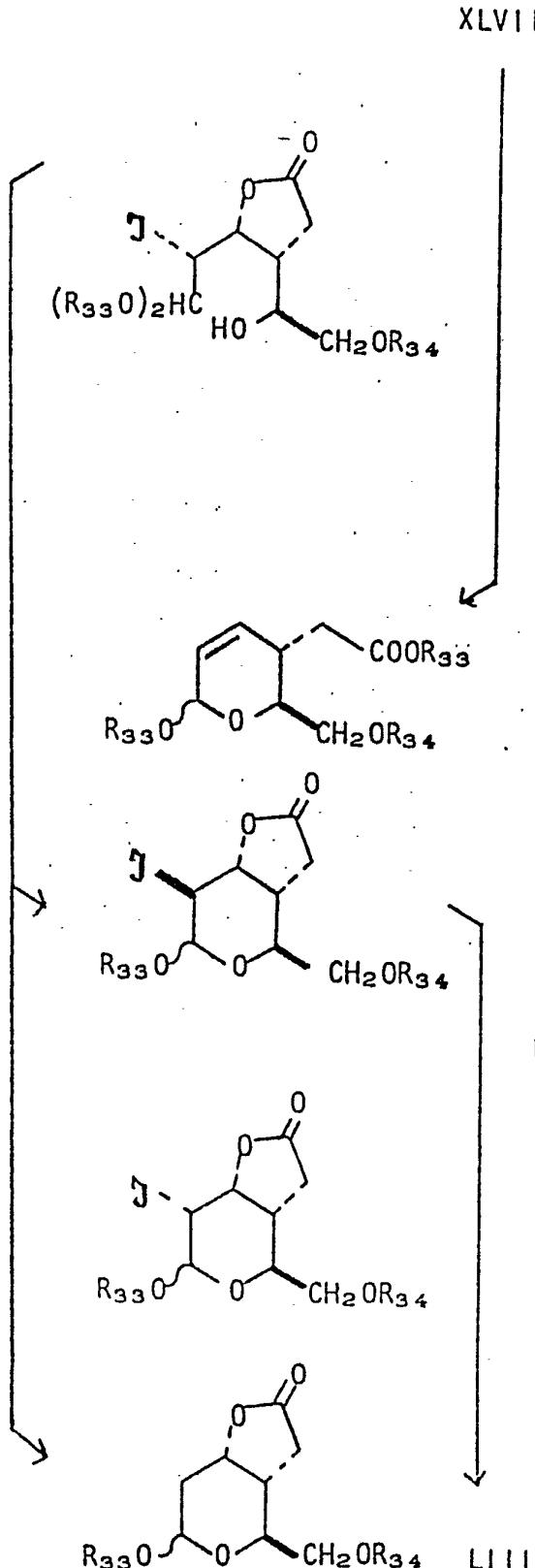
stellt. In diesem Schema ist auch die Herstellung von Ausgangs-Verbindungen der Formel (XLII) enthalten.

Schema (Fortsetzung)

Schema



Schema (Fortsetzung)



die Verbindung XLII umgewandelt, wobei man zu diesem Zweck bekannte saure Oxidationsmittel verwenden kann. Beispielsweise wird eine Jones-Oxidation oder Moffatt-Oxidation angewandt bei Reaktionstemperaturen zwischen -10°C und $+10^{\circ}\text{C}$ und vorzugsweise bei Temperaturen von 0°C . Die Umsetzung ist gewöhnlich nach mehreren Minuten bis mehreren Stunden beendet. Die so erhaltene Verbindung der Formel XLII wird vorzugsweise ohne chromatographische Reinigung nach einer normalen Isolierung durch Extraktion 10 zur Verbindung der Formel XLIII umgesetzt.

Die rohe Verbindung der Formel XLII kann also nach bekannten Methoden zur Oxidation von Ketonen zu Lactonen in das Dilacton XLIII umgewandelt werden, wobei man dementsprechend eine Baeyer-Villiger-Oxidation 15 anwendet. Diese Oxidation kann mit verschiedenen Persäuren ausgeführt werden, wobei vorzugsweise handelsübliche Persäuren wie Perphthalsäure, Peressigsäure oder m-Chlorperbenzoësäure verwendet werden. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig bei Raumtemperatur, in welchem Fall 20 die Oxidation gewöhnlich nach 2 bis 5 Tagen beendet ist. Dann wird die Verbindung der Formel XLIII zum ungesättigten Lacton XLIV isomerisiert. Die Isomerisierung erfolgt unter basischen Bedingungen, vorzugsweise mit tertiären Aminen, wobei ein besonders bequemes und für diesen 25 Zweck geeignetes tertiäres Amin das 1,5-Diazobicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) ist. Das Reaktionsgemisch wird dann in der Regel angesäuert, worauf die Verbindung der Formel XLIV in konventioneller Weise gewonnen werden kann, z.B. durch Lösungsmittelextraktion. Anschließend 30 wird die Verbindung XLIV durch Reduktion des Lactons zum Lactol in die Verbindung XLV umgewandelt. Diese Reduktion erfolgt im allgemeinen in konventioneller Weise, z.B. mit Diisobutylaluminiumhydrid bei oder nahe bei -70°C . Auch andere für diesen Zweck geeignete Reduktionsmittel können verwendet werden, z.B. Lithium-tri-tert-butoxy-aluminiumhydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyäthoxy)aluminiumhydrid.

Das Lactol XLV wird dann durch Alkylveresterung in den Ester XLVI umgewandelt. Man kann nach bekannten 40 Methoden zur Umwandlung freier Carbonsäuren in die entsprechenden Alkylester arbeiten, insbesondere unter Verwendung des geeigneten Diazoalkans in einem Lösungsmittel wie Diäthyläther. Die Verbindung der Formel XLVI wird gewöhnlich durch Einengen bei verminderter Druck als 45 Rohprodukt gewonnen. Der so erhaltene Rückstand lactoniert spontan unter Bildung der Verbindung XLVII.

In den nachfolgenden (Stufen das heisst Umwandlung in die Verbindung XLVIII oder L) verwendet man entweder das Lacton XLVII oder den Methylester XLVI. In jedem Fall 50 kann die Verbindung XLVI oder XLVII durch Behandlung mit einem dem Alkylrest R_{33} entsprechenden trockenen Alkanol und einer katalytischen Menge einer Säure in die Verbindung XLVIII und die Verbindung L überführt werden. Als Säure verwendet man zu diesem Zweck vorzugsweise Chlorwasserstoffgas in trockenem Diäthyläther oder eine Lewis-Säure wie z.B. Bortrifluoridätherat. Zusätzlich kann ein Alkansäuretrialkylorthoester entsprechend dem einzuführenden Alkylrest R_{33} dem Reaktionsgemisch in ausreichender Menge zugegeben werden, so dass der störende 55 Einfluss jeglichen vorhandenen Wassers auf die Reaktion verhindert wird. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise aus Zweckmässigkeitsgründen bei etwa Raumtemperatur, sie ist gewöhnlich nach mehreren Stunden beendet. Die Verbindungen der Formeln XLVIII und L können dann in konventioneller Weise aufgearbeitet werden, z.B. chromatographisch.

Anschliessend kann die Verbindung XLVIII nach bekannten Methoden in das Jodlacton XLIX umgewandelt

Die im Reaktionsschema angeführte Verbindung der Formel XLI ist bekannt oder kann nach bekannten Methoden hergestellt werden. Sie wird erfundungsgemäss durch Oxidation in

werden. Z.B. kann man das Lacton XLVIII mit einer Base wie z.B. Natriumhydrid behandeln, worauf festes Kohlenstoffdioxid, Kaliumjodid und molekulares Jod zugeführt werden. Das Dialkylacetal XLIX wird dann zum Lactonmethylacetal LI umgesetzt, indem man es in einer eine katalytische Menge eines Kondensationsmittels, wie p-Tuluolsulfonsäure enthaltendem Benzol, vorzugsweise am Rückfluss erhitzt.

Die Verbindung der Formel L, erhalten aus der Verbindung XLVIII, wird durch das vorstehende Verfahren der Jod-Lactonisierung (siehe Reaktion LXVIII→LXIX) in die Verbindung LI umgewandelt.

Sodann werden die Verbindung LI oder LII in einer ihrer diastereomeren Formen (das heisst als 6α -Alkoxy-, 6β -Alkoxy-, 5α -Jod- oder 5β -Jod-Derivat) durch Entjodierung zur Verbindung LIII umgesetzt. Ein besonders nützliches Verfahren zur Ausführung dieser Entjodierung ist das Verfahren von Corey, et al., Journal of Organic Chemistry 40, 2554 (1975). Nach diesem Verfahren kann man ein Gemisch aus der Verbindung LI oder LII, Tri-n-butylchlorid und Natriumborhydrid mit einer Wolframlampe bestrahlen.

Bei sämtlichen der vorstehend beschriebenen Reaktionen können die Produkte in konventioneller Weise von Ausgangsmaterial und Verunreinigung befreit werden. So werden z.B. durch eine dünnenschichtchromatographisch verfolgte Silikagel-Chromatographie die Produkte der verschiedenen Verfahrensstufen von den entsprechenden Ausgangsmaterialien und Verunreinigungen befreit.

Die bevorzugte Veresterung und Verätherung mit Diazokohlenwasserstoffen erfolgt, indem man eine Lösung des Diazokohlenwasserstoffes in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Diäthyläther, mit der Säure umsetzt, die zweckmässig im gleichen oder einem davon verschiedenen inerten Verdünnungsmittel vorliegt. Nach beendeter Veresterung wird das Lösungsmittel gewöhnlich abgedunstet und der Ester bzw. Äther wird gegebenenfalls in konventioneller Weise gereinigt, vorzugsweise durch Chromatographieren. Der Kontakt zwischen Säure bzw. der zu alkylierenden Verbindung und Diazokohlenwasserstoff sollte nicht länger als zur Bewirkung der Veresterung bzw. Verätherung erforderlich dauern, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 10 Minuten, um unerwünschte Molekülveränderungen zu vermeiden. Diazokohlenwasserstoffe sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden, siehe z.B. Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., Vol. 8, S. 389-394 (1954).

Ein weiteres bevorzugtes Verfahren zur Herstellung von Alkylestern besteht in der Umwandlung der freien Säure in das entsprechende Silbersalz, das dann mit einem Alkyljodid umgesetzt wird. Beispiele für geeignete Jodide sind Methyljodid, Äthyljodid, Butyljodid, Isobutyljodid und tert-Butyljodid und dergleichen. Die Silbersalze können nach konventionellen Methoden hergestellt werden, z.B. indem man die Säure in kaltem verdünntem wässrigem Ammoniak löst, überschüssiges Ammoniak bei vermindertem Druck entfernt und dann die stöchiometrische Menge Silbernitrat zusetzt.

In den folgenden Beispielen wurden die Infrarot-Absorptionsspektren mit einem Infrarot-Spektrophotometer Perkin-Elmer Modell 421 oder 137 aufgenommen. Falls nichts anderes angegeben, wurden unverdünnte Proben verwendet. Die Ultraviolettspektren wurden mit einem Spektrophotometer Cary Modell 15 aufgenommen. Die kernmagnetischen Resonanzspektren wurden mit einem Spektrophotometer Varian A-60, A-60D oder T-60 in Deutochloroformlösung mit Tetramethylsilan als innerem Standard (feldabwärts) aufgenommen. Die Massenspektren wurden mit einem doppelt fokusierenden hochauflösenden Massenspektrometer CEC Modell 21-110B oder einem Gaschromatographen/Massenpektrometer LKB Modell 9000 aufgenommen. Falls nichts

anderes angegeben, wurden die Trimethylsilylderivate verwendet.

Das bei der Dünnschichtchromatographie verwendete Lösungsmittelsystem A-IX bestand aus Äthylacetat/Essigsäure/Cyclohexan/Wasser 90:20:50:100, siehe M. Hamberg und B. Samuelsson, J. Biol. Chem. 241, 257 (1966). Unter Skellysolve B wird ein Gemisch isomerer Hexane verstanden.

Unter einer Silikagelchromatographie werden Eluierung, Sammeln der Fraktionen und Kombination derjenigen Fraktionen verstanden, die gemäss Dünnschichtchromatographie das reine Produkt frei von Ausgangsmaterial und Verunreinigungen enthalten.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Fisher-Johns- oder Thomas-Hoover-Schmelzpunktsapparat ausgeführt.

15

Beispiel 1

3α -Hydroxy-6-oxo- 2β -benzyloxymethyl- 3α -tetrahydropyranessigsäure- γ -lacton (Formel XLIII; R_{34} = Benzyl). (Vergleiche Schema.)

A. 30,2 g $3\alpha,5\alpha$ -Dihydroxy- 2β -benzyloxymethyl- 1α -cyclopentanessigsäure- γ -lacton werden in 500 ml Aceton gelöst und die Lösung wird auf weniger als 5°C abgekühlt. Zur gekühlten Lösung werden unter Rühren 15 ml einer 2,5-molaren Lösung von Jones-Reagens im Verlauf von 10 bis 15 Minuten zugetropft. Dann wird das Reaktionsgemisch noch 30 Minuten gerührt und anschliessend in 1 l Methylchlorid und 2 l Wasser gegossen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylchloridlösungen werden über Natriumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingeengt, wobei 30,7 g 3α -Hydroxy-5-oxo- 2β -benzyloxymethyl- 1α -cyclopentanessigsäure- γ -lacton XLII als Rohprodukt erhalten werden.

B. 30,7 g des aus einem Öl bestehenden Rohprodukts gemäss Teil A werden in 200 ml Methylchlorid gelöst und die Lösung wird mit 40 g (0,198 Mol) m-chlorperbenzoësäure behandelt. Nach 88stündigem Rühren bei 25°C wird das resultierende Gemisch mit Methylchlorid verdünnt und mit etwa 1 l wässriger Natriumthiosulfatlösung und mit etwa 600 ml wässriger Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Dann wird die Methylchloridphase über Natriumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingeengt, wobei 28 g eines Öls erhalten werden. Dieses Öl wird aus Äthylacetat kristallisiert, dabei werden 14,85 g einer ersten Kristallfraktion (F. 108-111°C) und 3,97 einer zweiten Kristallfraktion (F. 105-108°C) erhalten. Diese Kristalle stellen die reine Titelverbindung dar; NMR-Absorptionen bei 2,2-3,4, 3,68, 4,2-4,15 und 7,28; IR Absorptionen bei 2900, 1770, 1750, 1460, 1450, 1370, 1260, 1250, 1190, 1040, und 740 cm^{-1} ; R_f = 0,58 (Silikagel-Dünnschichtchromatographie, Äthylacetat und Benzol 1:1).

Beispiel 2

4,5-Didehydro-6-oxo- 2β -benzyloxymethyl- 3α -tetrahydropyranessigsäure (Formel XLIV R_{34} = Benzyl).

(Vergleiche Schema).

18,8 g des Reaktionsprodukts gemäss Beispiel 1 werden in 200 ml Benzol suspendiert und zum resultierenden Gemisch werden 11,4 g 1,5-Diazobicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) zugetropft. Nach 10-minütigem Rühren wird das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat verdünnt und die resultierende Lösung wird mit 1 n-wässriger Salzsäure extrahiert. Die wässrige Phase wird abgesondert und zweimal mit frischem Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatlösungen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingeengt, wobei 19,2 g eines Öls erhalten werden, das beim Stehen einen wachsartigen Feststoff vom F. 65-70°C ergibt. Diese rohe Titelverbindung wird direkt in

den folgenden Beispielen, wie Beispiel 9, ohne weitere Reinigung eingesetzt. NMR-Absorptionen bei 2,4–2,7, 2,7–3,5, 3,68, 4,3–4,7, 5,97 und 6,80δ; R_f = 0,50 (Silikagel-Dünn-schichtenchromatographie, Äthylacetat in Skellysolve B 1:1).

Beispiel 3

4,5-Didehydro-6-hydroxy-2β-benzyloxymethyl-3α-tetrahydropyranessigsäure

(Formel XLV: R_{34} = Benzyl).

(Vergleiche Schema.)

19,2 g des Reaktionsprodukts gemäss Beispiel 2 werden in 400 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und zur resultierenden Lösung wird bei -78°C im Verlauf von 2 Stunden eine Lösung von 24 ml Diisobutylaluminiumhydrid in 250 ml Toluol zugetropft. Dann werden bei -78°C 100 ml 1 n-Salzsäure zugetropft. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf 25°C erwärmt und in 1 l Äthylacetat gegossen. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure auf pH 1 angesäuert, abgesondert und zweimal mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatlösungen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und bei verminderter Druck eingeengt, wobei 20,4 g der rohen Titelverbindung in Form eines Öls erhalten werden. Dieses Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in den folgenden Beispielen, wie Beispiel 10, verwendet. NMR-Absorption bei 2,2–3,1, 3,2–4,1, 4,4–4,6, 4,7–5,3, 5,8–6,4 und 7,3δ. R_f = 0,43 (Silikagel-Dünn-schichtenchromatographie, Äthylacetat und Skellysolve B 1:1).

Beispiel 4

(3R)-6,6-Dimethoxy-4,5-didehydro-3-(2'-benzyloxy-1'-hydroxyäthyl)hexansäure-γ-lacton (Formel XLVII: R_{33} = Methyl, R_{34} = Benzyl) und 6α-Methoxy-4,5-didehydro-2β-benzyloxymethyl-3α-tetrahydropyranessigsäure-methylester (Formel L: R_{33} = Methyl, R_{34} = Benzyl) oder dessen 6β-Methoxy-Epimer.

(Vergleiche Schema.)

A. 20,4 g des rohen Reaktionsproduktes gemäss Beispiel 3 werden in Diäthyläther gelöst und die resultierende Lösung wird mit Diazomethan in Äther behandelt, bis die Methanfarbung bestehen bleibt. Die Lösung wird dann bei verminderter Druck eingeengt, wobei man den 4,5-Didehydro-6-hydroxy-2-benzyloxymethyl-3α-tetrahydropyranessigsäure-methylester der Formel XLVI erhält, der beim Stehen zum 4,5-Didehydro-6α-hydroxy-2β-benzyloxymethyl-3α-tetrahydropyranessigsäure-methylester-E-lacton lactonisiert.

B. Der Rohrückstand gemäss Teil A (als Methylester oder Lacton oder Gemisch aus beiden) wird in 200 ml trockenem Methanol gelöst. Diese Lösung wird mit 30 ml Orthoameisensäuretrimethylester und 5 ml 2 n-Chlorwasserstoff in trockenem Diäthyläther behandelt. Nach 2½-stündigem Rühren bei 25°C werden 2 ml Pyridin zugesetzt, dann wird bei verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst und die Lösung wird mit 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird die Äthylacetatlösung bei verminderter Druck eingeengt, wobei man 19,5 g eines Öls erhält, das aus der rohen Titelverbindung besteht. Dieses Öl wird an 1,2 kg Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit folgenden Gemischen aus Äthylacetat und Skellysolve B: 3:1 3:7-Gemisch, 2:1 9:11-Gemisch und 3:1 3:2-Gemisch und 2:1 3:1-Gemisch. Dabei werden 3,2 g des Lactons XLVIII, 7,7 g der 6α-Methoxyverbindung L und 0,84 g der 6β-Methoxyverbindung L erhalten. Das Lacton XLVIII zeigt NMR-Absorptionen bei 2,3–2,8, 3,26, 3,62, 4,50, 4,4–4,8, 5,3–6,2 und 7,31δ; IR-Absorptionen bei 2900, 1780, 1740, 1450, 1360, 1165, 1130, 1070, 1045 und 740 cm^{-1} ; R_f = 0,29 (Silikagel-Dünn-schichtenchromatographie, Äthylacetat und Skellysolve B 2:3). Die 6-β-Methoxyverbindung zeigt NMR-Absorptionen

bei 1,8–3,2, 3,42, 3,65, 3,6–4,0, 4,60, 4,90, 5,6–6,1 und 7,37 δ; IR-Absorptionen bei 2850, 1740, 1450, 1430, 1360, 1225, 1185, 1025 und 960 cm^{-1} . Die Silikagel-Dünn-schichtenchromatographie ergibt den R_f -Wert 0,60 in Äthylacetat und Skellysolve B 2:3 und den Wert 0,48 in Äthylacetat und Skellysolve B 3:7. Die 6α-Methoxyverbindung zeigt NMR-Absorptionen bei 2,0–3,0, 3,43, 3,65, 3,5–4,1, 4,56, 4,90, 5,6–6,15 und 7,33δ. Die Silikagel-Dünn-schichtenchromatographie ergibt den R_f -Wert 0,63 in Äthylacetat und Skellysolve B 2:3 und den Wert 0,53 in Äthylacetat und Skellysolve B 3:7.

Beispiel 5

6α-Methoxy-5α-jod-4α-hydroxy-2β-benzyloxymethyl-3α-tetrahydropyranessigsäure-γ-lacton (Formel LI: R_{33} = Methyl, R_{34} = Benzyl).

(Vergleiche Schema.)

7,2 g der 6α-Methoxyverbindung gemäss Beispiel 4 werden in 120 ml Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung wird mit 235 ml einer 1,0 n-wässrigen Natriumhydroxidlösung behandelt. Das resultierende Zweiphasensystem wird bei 25°C 2½ Stunden gerührt, dann wird festes Kohlendioxid bis zum pH 10 zugesetzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch bei verminderter Druck auf etwa ⅓ des Ausgangsvolumens eingeengt, wobei das Tetrahydrofuran entfernt wird. Dann werden 10,1 g Kaliumjodid und 15,9 g molekulares Jod zum wässrigen Rückstand zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 20 Stunden bei 25°C gerührt und dann in Methylenchlorid gegossen. Danach erfolgt Zusatz von festem Natriumthiosulfat und das resultierende Gemisch wird gerührt, bis die dunkle Jodfärbung blasser wird. Die wässrige Phase wird dann abgesondert und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und bei verminderter Druck eingeengt, wobei 8,92 g eines kristallinen Produkts erhalten werden. Beim Umkristallisieren aus Äthylacetat erhält man 5,48 g der reinen Titelverbindung in Form farbloser Kristalle vom F. 126 bis 127°C; NMR-Absorptionen bei 2,2–3,2, 3,38, 3,4–4,0, 4,1–4,4, 4,5–5,3 und 7,32δ; IR-Absorptionen bei 2900, 1780, 1500, 1450, 1360, 1260, 970, 840 und 780 cm^{-1} ; R_f = 0,55 (Silikagel-Dünn-schichtenchromatographie, Äthylacetat und Skellysolve B 2:3).

Beispiel 6

6α-Methoxy-4α-hydroxy-2β-benzyloxymethyl-3α-tetrahydropyranessigsäure-γ-lacton (Formel LIII: R_{33} = Methyl, R_{34} = Benzyl).

(Vergleiche Schema.)

7,51 g des kristallinen Reaktionsprodukts gemäss Beispiel 5 werden in 90 ml trockenem Äthylenglycolmonomethyläther und 90 ml trockenem Äthanol gelöst (vergleiche E. J. Corey, et al., Journal of Organic Chemistry 40, 2554 (1975)). Diese Lösung wird mit 0,9 ml Tri-n-butylzinnchlorid in 9 ml Äthanol behandelt. Die resultierende Lösung wird in einem Eisbad unter Argonatmosphäre abgekühlt, dann wird das Gemisch mit 150 Watt-Wolframlampe bestrahlt. Während der Bestrahlung wird eine Lösung von 0,98 g Natriumborhydrid in 70 ml trockenem Methanol im Verlauf von 15 Minuten zugegeben. Während der Zugabe ist die Blasenbildung im Reaktionsgemisch sichtbar. Sodann wird das Reaktionsgemisch mit 115 mg Oxalsäure behandelt. Die resultierende Lösung wird in Methylenchlorid und 5%ige wässrige Natriumbicarbonatlösung gegossen. Dann wird die wässrige Phase abgetrennt und mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und bei verminderter Druck eingeengt. Der dabei erhaltene Rohrückstand wird an 500 g Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit 20% Äthylacetat in Methylenchlorid. Dabei erhält man 5,37 g reine Titelverbindung vom

F. 80–81°C; NMR-Absorptionen bei 2,1–2,9, 3,32, 3,5–4,0, 4,57, 4,50–5,0 und 7,32δ; IR-Absorptionen bei 2875, 1775, 1450, 1420, 1360, 1340, 1320, 1240, 1220, 1160, 1100, 1060, 1020 und 920 cm⁻¹. Das Massenspektrum zeigt einen Stammpeak bei 292,1314. Die Silikagel-Dünnenschichtchromatographie ergibt einen R_f-Wert von 0,25 in Äthylacetat und Skellysolve B 2:3 und den Wert 0,55 in Äthylacetat und Methylchlorid 1:4.

Wiederholt man die Verfahren der Beispiele 1 bis 6, jedoch unter Ersatz des Benzyloxyäthers XLI durch die anderen, einen Arylmethylrest enthaltenden Verbindungen der Formel XLI, worin R₃₄ nicht den Benzylrest bedeutet, so erhält man

die entsprechenden R₃₄-Äther gemäss den Reaktionsprodukten der Beispiele 1 bis 6.

Wiederholt man ferner die Verfahren der Beispiele 4, 5 und 6, jedoch indem man in Beispiel 4 den dort verwendeten methylgruppenhaltigen Reagentien homologe Alkylverbindungen einsetzt, so erhält man die verschiedenen 6α- oder 6β-Alkoxyprodukte mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, entsprechend den 6α- oder 6β-Methoxyprodukten dieser Beispiele. Ferner erhält man bei Verwendung dieser homologen Alkylverbindungen und den verschiedenen R₃₃- oder R₃₄-haltigen Verbindungen, die den Ausgangsmaterialien der Beispiele 4, 5 oder 6 entsprechen, die betreffenden Produkte.