



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

12 PATENTSCHRIFT A5

619 922

21 Gesuchsnummer: 8499/75

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

22 Anmeldungsdatum: 30.06.1975

72 Erfinder:
Douglas Ross Morton, Jr., Kalamazoo/MI (US)

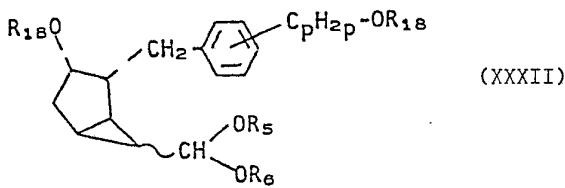
24 Patent erteilt: 31.10.1980

74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

45 Patentschrift veröffentlicht: 31.10.1980

54 Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten zur Herstellung von Prostaglandin-Analoga.

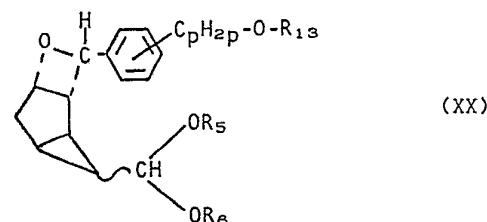
57 Es werden neue optisch aktive bicyclische Verbindungen der folgenden Formel



worin R_{13} in Anspruch 1 definiert ist, in eine entsprechende Verbindung spaltet und die Acylreste R_{18} einführt. Des Weiteren werden aus den Acetalen der Verbindung der Formel XXXII durch Acetal-Hydrolyse Verbindungen mit einer CHO-Gruppe hergestellt. Diese wiederum werden in entsprechende Verbindungen mit einer Seitenkette der Formel $-CH=CR_3-G$ überführt, worin G ein Alkylrest bzw. ein durch eine Alkenketten verknüpfter Arylrest ist, indem man die Aldehydverbindung mit einem den Rest $CH(R_3)-G$ abgebenden Wittig-Reagenz umsetzt.

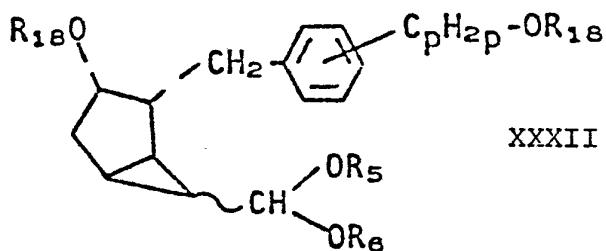
Die neuen Verbindungen werden als Zwischenprodukte bei der Prostaglandin-Synthese verwendet.

oder ein razemisches Gemisch aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomeren hergestellt, worin die Substituenten in Anspruch 1 beschreiben sind. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man den Oxetanring der Formel

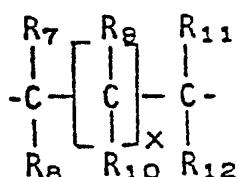


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer optisch aktiven Verbindung der Formel



oder eines razemischen Gemisches aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomeren, worin C_pH_{2p} eine Valenzbindung oder einen Alkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in der Kette zwischen dem Phenylring und dem Sauerstoffatom, R_5 und R_6 Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder zusammen einen Rest der Formel



worin R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} und R_{12} Wasserstoff, Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder den Phenylrest bedeuten, unter der Massgabe, dass nicht mehr als einer der Reste R_7 bis R_{12} Phenyl ist und die Gesamtzahl der Kohlenstoffe 2 bis 10 beträgt, und $x \neq 0$ oder 1 ist, R_{18} (1) einen Acylrest der Formel



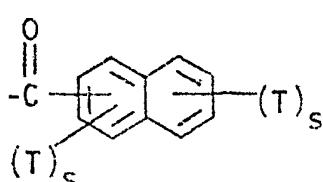
worin R_{14} Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen oder Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei der Alkyl- oder Aralkylrest mit durch bis zu 3 Halogenatomen substituiert sein kann, bedeutet, (2) einen Rest der Formel



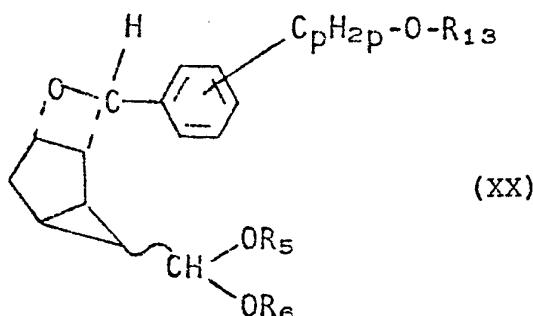
worin T Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylalkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder die Nitrogruppe und s 0 oder eine Zahl von 1 bis 5 sind, unter der Massgabe, dass nicht mehr als 2 Reste T von Alkyl verschieden sein können und dass die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den T-Substituenten 10 nicht überschreitet, (3) einen Rest der Formel



worin R_3 ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, oder (4) einen Rest der Formel



worin T und s die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, wobei die beiden Reste R_{18} gleich oder verschieden sein können, und \sim die Bindung an den Cyclopropanring in endo- oder exo-Konfiguration darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine optisch aktive Verbindung der Formel

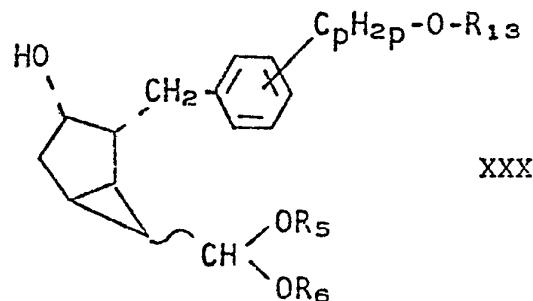


oder ein razemisches Gemisch aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomeren, worin R_{13} einen Acylrest der Formel



bedeutet, worin R_{14} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei der Alkyl- oder Aralkylrest mit bis zu 3 Halogenatomen substituiert sein kann, und C_pH_{2p} , R_5 , R_6 und \sim die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, nacheinander folgenden Stufen unterwirft:

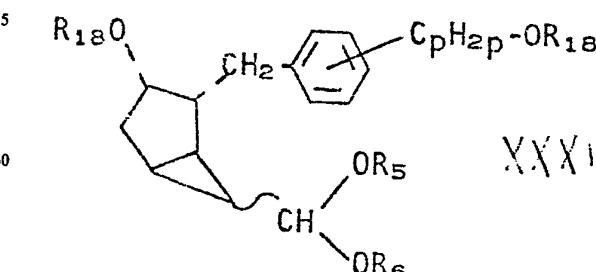
(1) Spaltung des Oxetanrings unter Bildung einer Verbindung der Formel



oder eines Gemisches aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomeren, worin C_pH_{2p} , R_5 , R_6 , R_{13} und \sim die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen,

(2) Ersatz der R_{13} -Gruppen im Produkt von Stufe (1) durch Wasserstoff durch Hydrolyse in Gegenwart einer Base, und

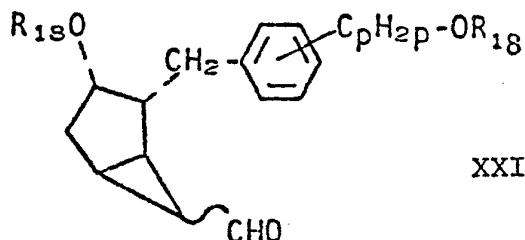
(3) Umwandlung des Produktes der Stufe (2) durch Acylierung in eine Verbindung der Formel



oder ein razemisches Gemisch aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomeren, worin C_pH_{2p} , R_5 , R_6 , R_{18} und \sim die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass C_pH_{2p} eine Valenzbindung bedeutet und R_5 und R_6 zusammen $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ und \sim endo-Konfiguration darstellen.

3. Verfahren zur Herstellung einer optisch aktiven Verbindung der Formel



oder eines razemischen Gemisches aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomeren, worin C_pH_{2p} eine Valenzbindung oder einen Alkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in der Kette zwischen dem Phenylring und dem Sauerstoffatom und R_{18}

(1) einen Acylrest der Formel



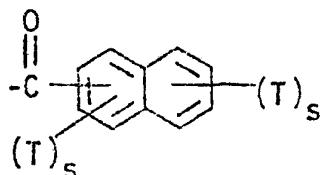
worin R_{14} Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen oder Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei der Alkyl- oder Aralkylrest durch 1 bis zu 3 Halogenatome substituiert sein kann, bedeutet, (2) einen Rest der Formel



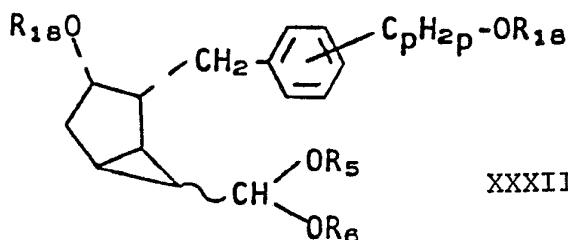
worin T Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylalkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder die Nitrogruppe und s 0 oder eine Zahl von 1 bis 5 sind, unter der Massgabe, dass nicht mehr als 2 Reste T von Alkyl verschieden sein können und dass die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den T-Substituenten 10 nicht überschreitet, (3) einen Rest der Formel



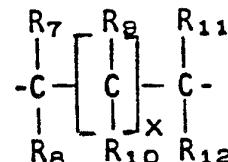
worin R_3 ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, oder (4) einen Rest der Formel



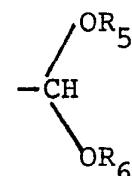
worin T und s die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen und \sim die Bindung an den Cyclopropanring in endo- oder exo-Konfiguration darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine optisch aktive Verbindung der Formel



10 oder ein razemisches Gemisch aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomeren herstellt, worin R_5 und R_6 Alkyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder zusammen einen Rest der Formel



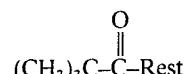
15 20 worin R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} und R_{12} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, unter der Massgabe, dass nicht mehr als einer der Reste R_7-R_{12} Phenyl ist und die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome 2 bis 10 beträgt
25 und x 0 oder 1 bedeutet, und anschliessend die Gruppierung



durch Acetal-Hydrolyse in die Aldehydgruppe -CHO umwandelt.

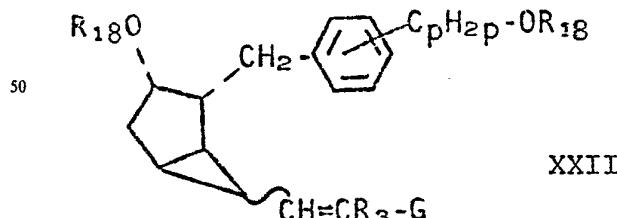
30 35 4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R_5 und R_6 zusammen $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ und \sim endo darstellen.

5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R_{18} der



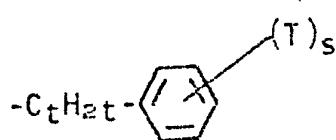
ist.

45 6. Verfahren zur Herstellung einer optisch aktiven Verbindung der Formel



55 oder eines razemischen Gemisches aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomeren, worin C_pH_{2p} eine Valenzbindung oder einen Alkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in der Kette zwischen dem Phenylring und dem Sauerstoffatom, R_3 Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, G (1) einen Rest R_2 in Form eines Alkylrests mit 2 bis 19 Kohlenstoffatomen, der durch bis zu 3 Fluoratome substituiert sein kann, oder (2) einen Rest der Formel

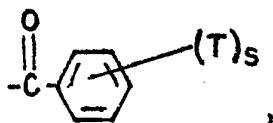
60 65 (1) einen Rest R_2 in Form eines Alkylrests mit 2 bis 19 Kohlenstoffatomen, der durch bis zu 3 Fluoratome substituiert sein kann, oder (2) einen Rest der Formel



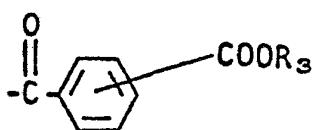
worin C_tH_2t eine Valenzbindung oder einen Alkylenrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, der durch 1 oder 2 Fluoratome substituiert sein kann und 1 bis 7 Kohlenstoffatome in der Kette zwischen $-CR_3-$ und dem Phenytring aufweist, T einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor Trifluormethyl oder einen Rest $-OR_{17}$, worin R_{17} Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, und s 0, 1, 2 oder 3 bedeuten, unter der Massgabe, dass nicht mehr als 2 T-Reste von Alkyl verschieden sein können, R_{18} (1) einen Acylrest der Formel



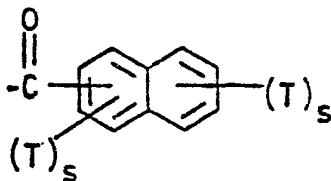
worin R_{14} Wasserstoff, einen Alkylenrest mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen oder Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei der Alkyl- oder Aralkylrest durch bis zu 3 Halogenatome substituiert sein kann, bedeutet, (2) einen Rest der Formel



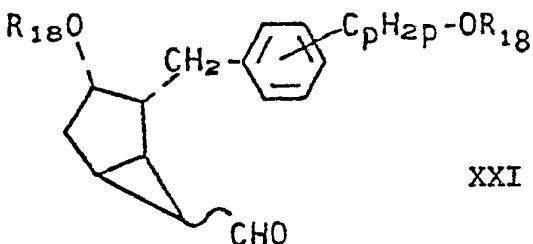
worin T Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylalkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder die Nitrogruppe und s 0 oder eine Zahl von 1 bis 5 sind, unter der Massgabe, dass nicht mehr als 2 Reste T von Alkyl verschieden sein können und dass die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den T-Substituenten 10 nicht überschreitet, (3) einen Rest der Formel



worin R_3 ein Alkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, oder (4) einen Rest der Formel

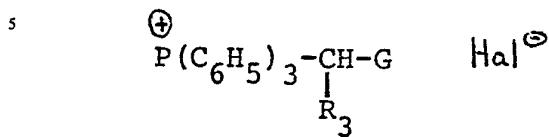


worin T Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylalkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder die Nitrogruppe und s 0 oder eine Zahl von 1 bis 5 sind, unter der Massgabe, dass nicht mehr als 2 Reste T von Alkyl verschieden sein können, und dass die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den T-Substituenten 10 nicht überschreitet, wobei die beiden Reste R_{18} gleich oder verschieden sein können, und ~ die Bindung an den Cyclopropanring in endo- oder exo-Konfiguration darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 3 eine optisch aktive Verbindung der Formel



XXI

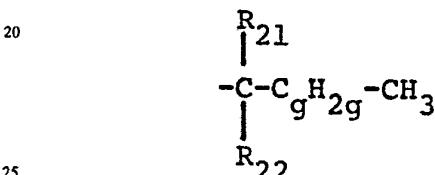
oder eines razemischen Gemisches aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomeren herstellt, und diese mit einem Wittig-Reagens der Formel



10 worin Hal Chlor, Brom oder Jod bezeichnet und G und R_3 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, behandelt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass G R_2 bedeutet, wobei R_2 einen Alkylenrest mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen ist, der durch bis zu 3 Fluoratome substituiert sein kann.

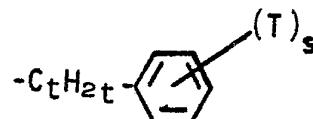
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass R_2 ein Rest der Formel



ist, worin C_gH_{2g} einen Alkylenrest mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in der Kette zwischen $-CR_{21}R_{22}-$ und der endständigen Methylengruppe, und R_{21}

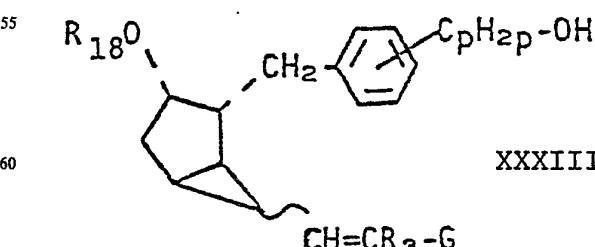
30 und R_{22} , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Fluor darstellen, unter der Massgabe, dass R_{22} nur dann Fluor ist, wenn R_{21} Wasserstoff oder Fluor bedeutet.

9. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass G einen Rest der Formel



bedeutet, worin C_tH_{2t} eine Valenzbindung oder einen Alkylenrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, der durch bis zu 2 Fluoratome substituiert sein kann und 1 bis 7 Kohlenstoffatome in der Kette zwischen $-CR_3-$ und dem Phenylenring aufweist, T einen Alkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder einen Rest $-OR_{17}$, worin R_{17} Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, und s 0, 1, 2 oder 3 darstellen, unter der Massgabe, dass nicht mehr als zwei T-Substituenten von Alkyl verschieden sind.

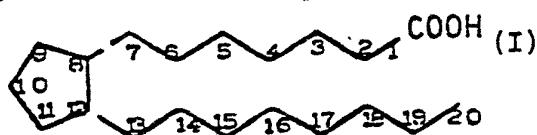
10. Verwendung der nach dem Verfahren gemäss Anspruch 6 erhaltenen Verbindungen der Formel XXII zur Herstellung von Verbindungen der Formel



65 dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel XXII einer selektiven Hydrolyse unterwirft.

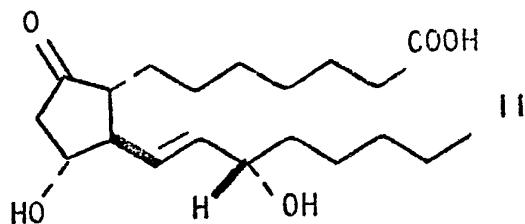
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten, die bei der Herstellung von Prostaglandin-Analoga brauchbar sind.

Sämtliche bekannte Prostaglandine sind Derivate der Prostaglandinsäure, die folgende Formel besitzt:

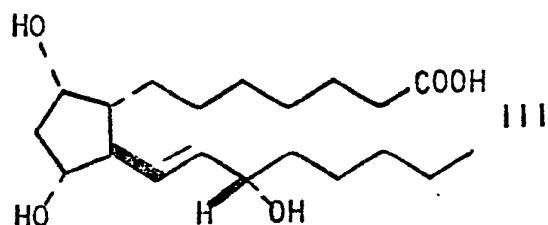


Ihr systematischer Name ist 7-[$(2\beta$ -Octyl)cyclopent-1 α -yl]-heptansäure.

Prostaglandin E₁, «PGE₁», besitzt folgende Formel:



Prostaglandin F₁, «PGF₁», besitzt folgende Formel:



Die obigen Prostaglandin-Formeln weisen mehrere Asymmetriezentren auf. Jede Formel gibt ein Moleköl der betreffenden optisch aktiven Form des aus bestimmten Säugetiergegeweben, zum Beispiel Vesikulärdrüsen von Schafen, Schweineleunge oder menschlichem Samenplasma erhältlichen Prostaglandins wieder (bzw. des Reduktions- oder Dehydratisierungsprodukts eines so erhaltenen Prostaglandins), siehe zum Beispiel Bergstrom et al., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968) und dortiger Literarnachweis. Das Spiegelbild jeder Formel gibt das Moleköl der anderen enantiomeren Form des betreffenden Prostaglandins wieder. Die razemische Form besteht aus gleichen Mengen beider Molekülarten, von denen eine durch eine der obigen Formeln und die andere durch das entsprechende Spiegelbild wiedergegeben werden. Beide Formeln werden somit zur Definierung eines razemischen Prostaglandins benötigt. Zur Stereochemie der Prostaglandine sei auf Nature 212, 38 (1966) verwiesen.

In den obigen Formeln wie auch in den später vorkommenden Formeln bezeichnen gestrichelte Linien am Cyclopentanring Substituenten in α -Konfiguration, das heisst unterhalb der Ebene des Cyclopentanrings. Dick ausgezeichnete Linien am Cyclopentanring bezeichnen Substituenten in β -Konfiguration, das heisst oberhalb der Ebene des Cyclopentanrings. In den obigen Formeln ist die Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 15 in α -Konfiguration gebunden, wie durch die gestrichelte Linie wiedergegeben. In den folgenden Formeln wird diese Konvention auch für Zwischenprodukte mit Hydroxylsubstitution an der entsprechenden Stelle der Seitenkette verwendet. Eine Wellenlinie ~ bezeichnet fakultative Bindung am Kohlenstoffatom 15 in α - oder β -Konfiguration.

Die verschiedenen optisch aktiven und razemischen Prostaglandine und deren Alkylester sind für verschiedene pharmakologische Zwecke brauchbar. Bezuglich des PGF_{1 α} sei auf Bergstrom et al., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968) und dortigen

5

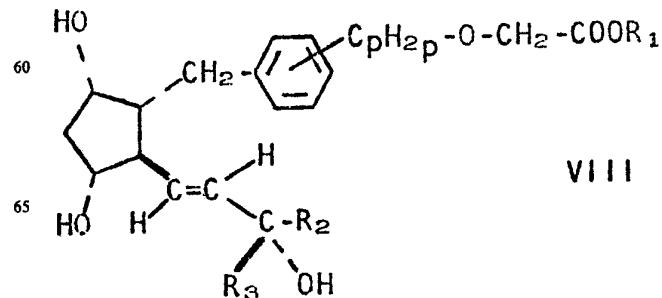
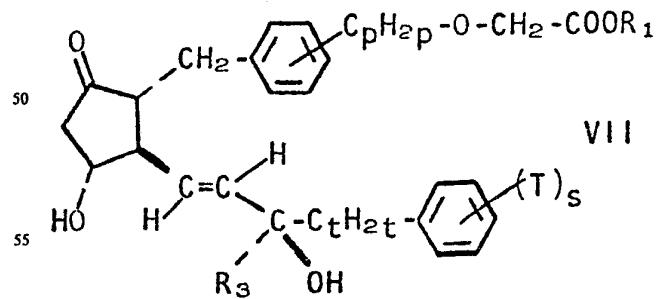
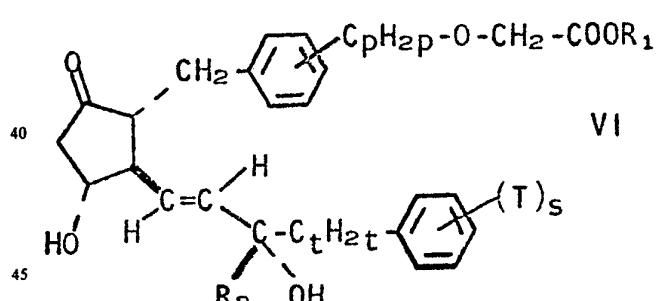
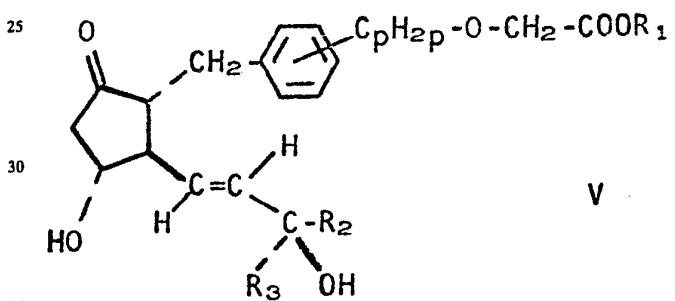
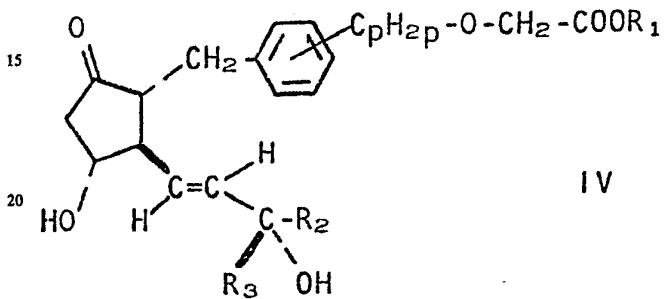
Literarnachweis verwiesen. Bezuglich der anderen Prostaglandine vergleiche Ramwell et al., Nature 221, 1251 (1969).

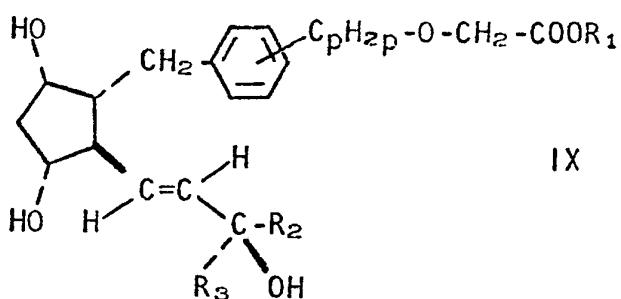
Kürzlich wurden bestimmte Prostaglandin-Analoga mit einem Oxa-Sauerstoff (-O-) und einem zweiwertigen Phenylrest



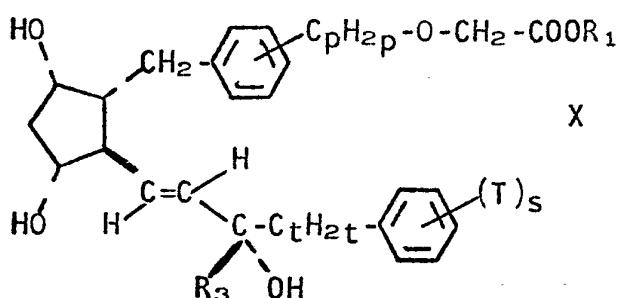
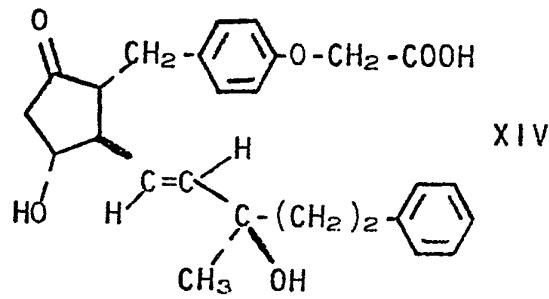
in der Carboxyl-terminierten Seitenkette der Prostansäure offenbart, vergleiche DOS 2 209 990, Derwent Farmdoc 10 No. 66750T.

Zu diesen Phenyl-oxa-Prostaglandinanaloga gehören Verbindungen der Formeln:

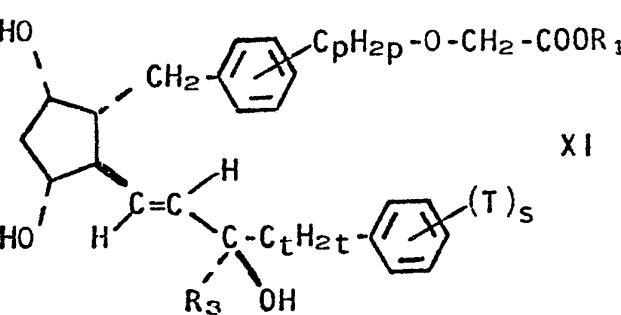




6



10



25

15 Aufgrund ihrer Beziehung zum PGE₁ und zur Prostansäure wird die Verbindung der Formel XII als 3-Oxa-4,7-inter-m-phenylen-5,6-dinor-PGE₁ bezeichnet, die Verbindung der Formel XIII als 3-Oxa-3,7-inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-PGE_{1α}-methylester und die Verbindung der Formel XIV als 3-Oxa-3,7-inter-p-phenylen-15(R)-15-methyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-PGE₁.

20 Diese Namen für die Verbindungen der Formeln XII, XIII und XIV sind typisch für die Bezeichnung der Phenyl-oxa-prostaglandinanaloga, die aus den nach dem erfundungsgemässen Verfahren erhältlichen Zwischenprodukten dargestellt werden können. Die Namen basieren auf dem Bezifferungssystem der Prostansäure (siehe obige Formel I). Diese Formel weist 7 Kohlenstoffatome in der Carboxyl-terminierten Kette und 8 Kohlenstoffatome in der die Hydroxylgruppe enthaltenden Kette auf. Mit «3-Oxa» wird ein Oxa-Sauerstoff ($-O-$) anstelle der C-3-Methylengruppe der Prostaglandin (PG)-Verbindung bezeichnet.

25 30 Durch die Verwendung «nor», «dinor», «trinor», «tetranor», «pentanor», «hexanor» und dergleichen in den Namen der PG-Analoga wird die Abwesenheit eines oder mehrerer Kohlenstoffatome der Kette mit den daran gebundenen Wasserstoffatomen angegeben. Die Zahl (oder Zahlen), die der Bezeichnung nor, dinor und dergleichen vorangehen, geben an, welche Kohlenstoffatome der Prostansäure in der betreffenden Verbindung fehlen.

35 Jeder vorliegend vorkommende Name für PG-Analoga enthält den Ausdruck (inter-p-phenylen), (inter-m-phenylen)

40 oder (inter-o-phenylen), dem zwei Zahlen vorangehen. Das bedeutet, dass die p-Phenylen-, m-Phenylen- oder o-Phenylengruppe zwischen (inter) die beiden so bezifferten Kohlenstoffatome der Prostansäure eingeschoben ist.

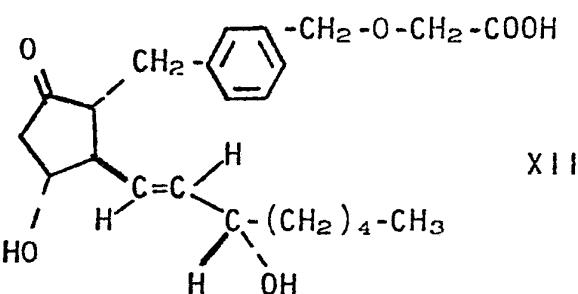
45 Formel XII unterscheidet sich daher vom PGE₁ und der Prostansäure dadurch, dass ein Oxa-Sauerstoffatom das Kohlenstoffatom 3 ersetzt, die Kohlenstoffatome 5 und 6 fehlen und die m-Phenylengruppe zwischen die Kohlenstoffatome 4 und 7 eingeschoben ist.

Zu den vorstehenden Analoga gehören auch solche mit 50 epi-Konfiguration der Hydroxylgruppe am C-15, die durch Formel XIV illustriert werden. Ist die Konfiguration am C-15 wie beim natürlichen Prostaglandin PGE₁, die als S-Konfiguration bezeichnet wird, so gibt der Name gewöhnlich die Konfiguration am C-15 nicht an, es sei denn, dass eine 15-Alkylsubstitution vorliegt. Handelt es sich um das 15-Epimere, so erhält der Name gewöhnlich die Bezeichnung «15(R)» oder «15-β» vgl. R.S. Cahn, Journal of Chemical Education 41, 116 (1964) bezüglich der Erläuterung von S- und R-Konfiguration.

55 Die Formeln IV, VI, VIII und X in der wiedergegebenen 60 Form stellen optisch aktive Prostaglandin-Analoga mit gleicher absoluter Konfiguration wie PGE₁ oder PGF_{1α} aus Säugetiergeweben dar. Die Formeln V, VII, IX und XI geben die entsprechenden 15-Epimeren wieder. Jede der Formeln IV–XI plus deren Spiegelbild beschreibt ein razemisches Gemisch, das 65 in vorliegender Beschreibung durch das Präfix «razemisch» oder «dl» bezeichnet wird. Fehlt dieses Präfix, so handelt es sich um die durch die jeweilige Formel wiedergegebene optisch aktive Verbindung.

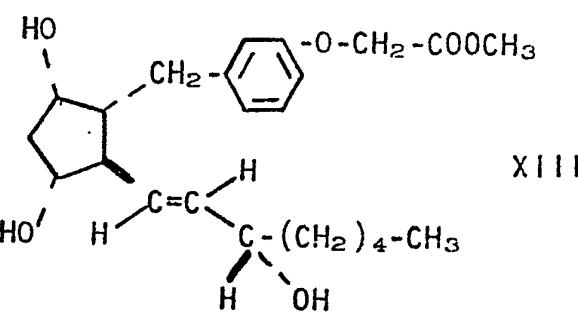
und die razemischen Gemische aus diesen Verbindungen und den entsprechenden, durch die Spiegelbilder obiger Formeln wiedergegebenen Enantiomeren. Die Bezeichnungen C_pH_{2p}, C_tH_{2t}, R₁, R₂, R₃, R und s werden nachstehend definiert und näher illustriert.

Spezielle Verbindungen aus der Gruppe dieser Phenyl-oxa-Prostaglandinanaloga können zum Beispiel durch folgende Formeln wiedergegeben werden:



55 Zu den vorstehenden Analoga gehören auch solche mit epi-Konfiguration der Hydroxylgruppe am C-15, die durch Formel XIV illustriert werden. Ist die Konfiguration am C-15 wie beim natürlichen Prostaglandin PGE₁, die als S-Konfiguration bezeichnet wird, so gibt der Name gewöhnlich die Konfiguration am C-15 nicht an, es sei denn, dass eine 15-Alkylsubstitution vorliegt. Handelt es sich um das 15-Epimere, so erhält der Name gewöhnlich die Bezeichnung «15(R)» oder «15-β» vgl. R.S. Cahn, Journal of Chemical Education 41, 116 (1964) bezüglich der Erläuterung von S- und R-Konfiguration.

Die Formeln IV, VI, VIII und X in der wiedergegebenen 60 Form stellen optisch aktive Prostaglandin-Analoga mit gleicher absoluter Konfiguration wie PGE₁ oder PGF_{1α} aus Säugetiergeweben dar. Die Formeln V, VII, IX und XI geben die entsprechenden 15-Epimeren wieder. Jede der Formeln IV–XI plus deren Spiegelbild beschreibt ein razemisches Gemisch, das 65 in vorliegender Beschreibung durch das Präfix «razemisch» oder «dl» bezeichnet wird. Fehlt dieses Präfix, so handelt es sich um die durch die jeweilige Formel wiedergegebene optisch aktive Verbindung.

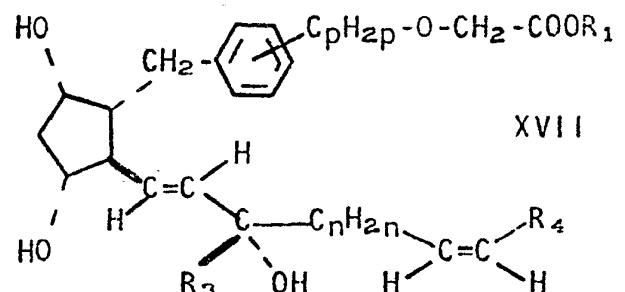
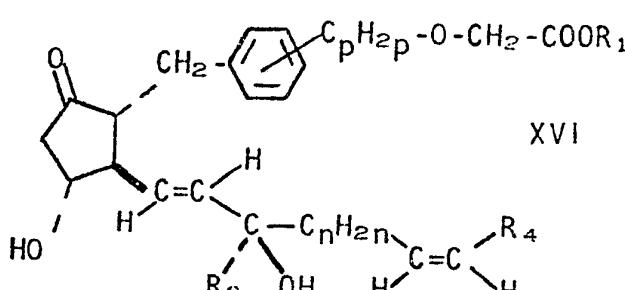
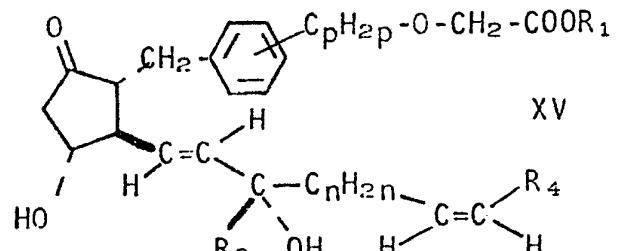


In den Formeln IV bis XI und allgemein in vorliegender Beschreibung bezeichnet C_nH_{2n} einen Alkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, C_pH_{2p} eine Valenzbindung oder einen Alkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in der Kette zwischen dem Phenylring und dem Sauerstoff, C_tH_{2t} eine Valenzbindung oder einen Alkylenrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, der durch 0, 1 oder 2 Fluoratome substituiert sein kann und im Falle eines Alkylenrests 1 bis 7 Kohlenstoffatome in der Kette zwischen $-CR_3-$ und dem Phenylring aufweist. R_1 bedeutet Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest oder einen durch 1, 2 oder 3 Chloratome oder Alkyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest, R_2 einen Alkylenrest mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, der durch 0, 1, 2 oder 3 Fluoratome substituiert sein kann, R_3 Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, T einen Alkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder einen Rest OR_{17} , worin R_{17} Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet. s bedeutet die Zahl 0, 1, 2 oder 3, unter der Massgabe, dass nicht mehr als 2 Substituenten T von Alkyl verschieden sein können.

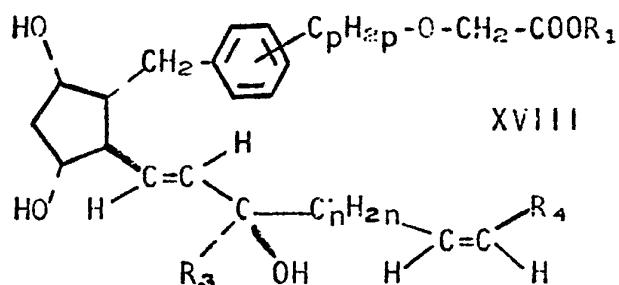
Jedes Phenyl-oxa-prostaglandin-analoge der obigen Formeln IV bis XI ist brauchbar anstelle der entsprechenden bekannten Prostaglandine für mindestens einen der für diese Verbindungen bekannten pharmakologischen Zwecke, wozu die Verminderung der Magensekretion, die Inhibition der Blutplättchen-Aggregation, Zunahme der Offenheit der Nase und Einleitung der Wehen zum Zeitpunkt der Geburt gehören.

Ziel vorliegender Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verfahren zur Herstellung dieser Zwischenprodukte, die sich zur Herstellung von Phenyl-oxa-prostaglandinen eignen.

Zu diesen Zwischenprodukten gehören nicht nur solche, die zur Herstellung der Analoga der Formeln IV bis XI gemäß der DOS 2 209 990 geeignet sind, sondern auch Phenyl-oxa-prostaglandin-analoga folgender Formeln:

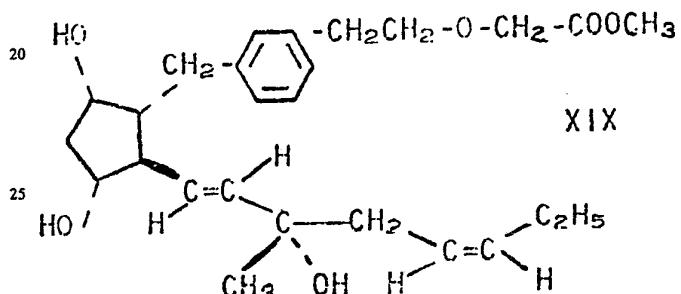


7



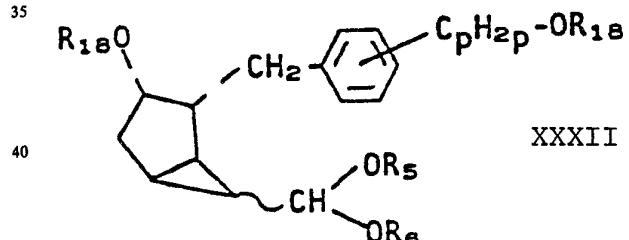
worin C_nH_{2n} einen Alkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R_4 einen Alkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der durch 0, 1, 2 oder 3 Fluoratome substituiert sein kann, darstellen.

So wird zum Beispiel eine diese Analoga illustrierende spezifische Verbindung durch folgende Formel wiedergegeben:

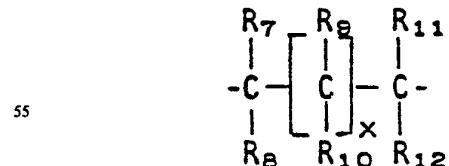


30 die als 3-Oxa-5,7-inter-m-phenylen-15(S)-15-methyl-17,18-didehydro-6-nor-PGF1_a-methyleneester bezeichnet werden kann.

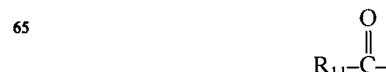
Die Erfindung betrifft also ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Verbindungen der Formel



45 oder eines razemischen Gemisches aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomeren, worin C_pH_{2p} eine Valenzbindung oder einen Alkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in der Kette zwischen dem Phenylring und dem Sauerstoff, R_5 und R_6 Alkyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder zusammen einen Rest der Formel



worin R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} und R_{12} Wasserstoff, Alkyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder den Phenylrest bedeuten, unter der Massgabe, dass nicht mehr als einer der Reste R_7 - R_{12} Phenyl ist und die Gesamtzahl der Kohlenstoffe 2 bis 10 beträgt, und x 0 oder 1 ist, R_{18} (1) ein Acylrest der Formel

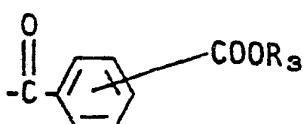


worin R_{14} Wasserstoff, einen Alkyrest mit 1 bis 19 Kohlen-

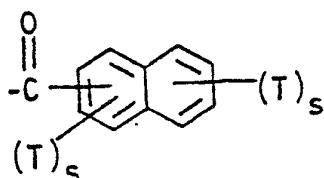
stoffatomen oder Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei der Alkyl- oder Aralkylrest durch bis zu 3 Halogenatome substituiert sein kann, bedeutet, (2) einen Rest der Formel



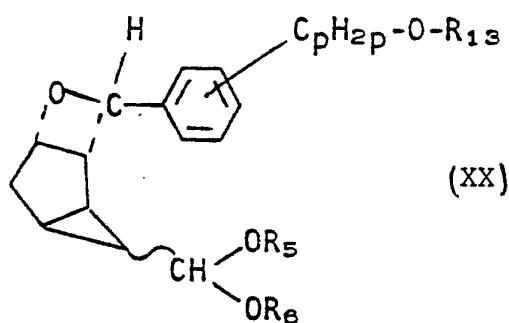
worin T Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylalkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder die Nitrogruppe und s 1 oder eine Zahl von 1 bis 5 sind, unter der Massgabe, dass nicht mehr als 2 Reste T von Alkyl verschieden sein können und dass die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den T-Substituenten 10 nicht überschreitet, (3) einen Rest der Formel



worin R3 ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist oder (4) einen Rest der Formel



worin T und s die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, wobei die beiden Reste R18 gleich oder verschieden sein können, und ~ die Bindung an den Cyclopropanring in endo- oder exo-Konfiguration darstellen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine optisch aktive Verbindung der Formel

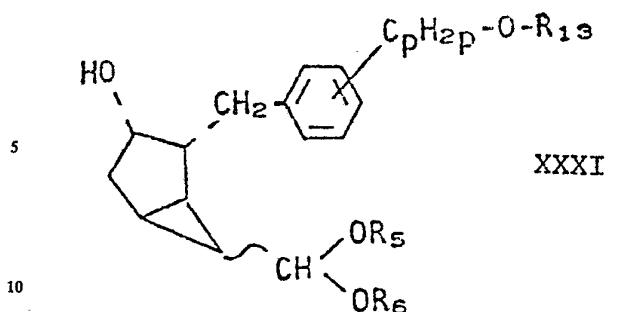


oder ein razemisches Gemisch aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomer, worin R13 einen Acylrest der Formel



bedeutet, worin R14 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei der Alkyl- oder Aralkylrest durch bis zu 3 Halogenatome substituiert sein kann, und worin Cph2p, R5, R6 und ~ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, nacheinander folgenden Stufen unterwirft:

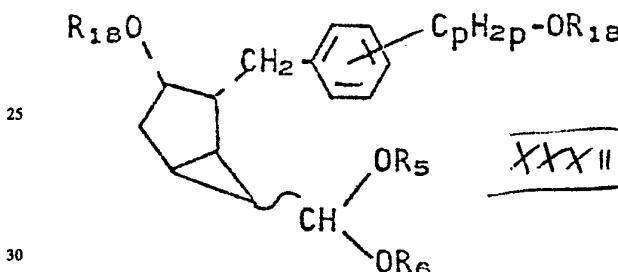
(1) Spaltung des Oxetanrings unter Bildung einer Verbindung der Formel



oder eines Gemisches aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomer, worin Cph2p, R5, R6, R13 und ~ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, ein Acylrest der Formel

15 (2) Ersatz der R13-Gruppen im Produkt von Stufe (1) durch Wasserstoff durch Hydrolyse in Gegenwart einer Base, und

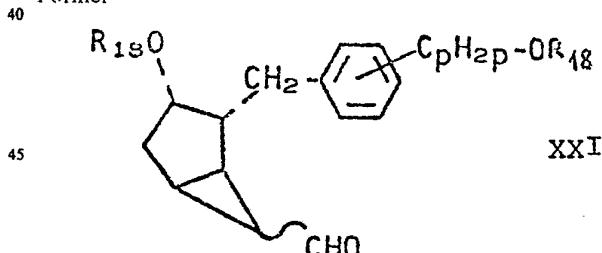
19 (3) Umwandlung des Produkts der Stufe (2) durch Acylie-
20 rung in eine Verbindung der Formel



oder ein razemisches Gemisch aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomer, worin Cph2p, R5, R6, R18 und ~ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen.

35 Die Herstellung von Ausgangsverbindungen der Formel XX ist im britischen Patent Nr. 1 482 048 beschrieben.

Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Verbindungen der Formel

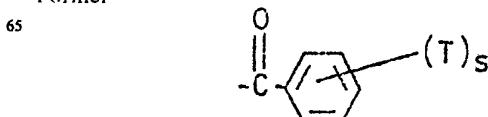


50 oder eines razemischen Gemisches aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomer, worin Cph2p eine Valenzbindung oder einen Alkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in der Kette zwischen dem Phenylrest und dem Sauerstoff und R18

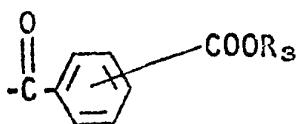
55 (1) einen Acylrest der Formel



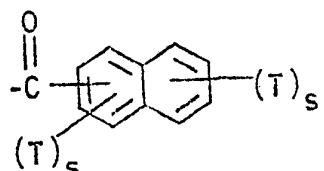
60 worin R14 Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen oder Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei der Alkyl- oder Aralkylrest durch 1 bis zu 3 Halogenatome substituiert sein kann, bedeutet, (2) einen Rest der Formel



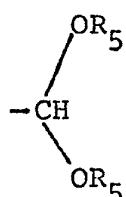
worin T Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylalkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder die Nitrogruppe und s 0 oder eine Zahl von 1 bis 5 sind, unter der Massgabe, dass nicht mehr als 2 Reste T von Alkyl verschieden sein können und dass die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den T-Substituenten 10 nicht überschreitet. (3) einen Rest der Formel



worin R₃ ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, oder (4) einen Rest der Formel

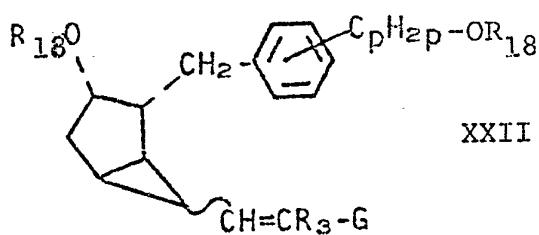


worin T und s die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen und ~ die Bindung an den Cyclopropanring in endo- oder exo-Konfiguration darstellen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man zuerst, wie weiter oben beschrieben, eine optisch aktive Verbindung der Formel XXXII herstellt oder auch ein razemisches Gemisch aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomeren und anschliessend die Gruppierung

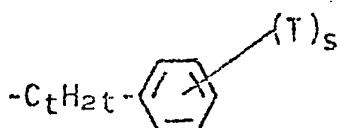


in die Verbindung der Formel XXXII durch Acetal-Hydrolyse in die Aldehydgruppe -CHO umwandelt, wobei die Verbindung der Formel XXI entsteht.

Ebenfalls betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Verbindungen der Formel



oder eines razemischen Gemisches aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomeren, worin C_pH_{2p} und R₁₈ weiter oben definiert sind, R₃ Wasserstoff oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und G (1) einen Rest R₂ in Form eines Alkylrestes mit 2 bis 19 Kohlenstoffatomen, der durch bis zu 3 Fluoratome substituiert sein kann, oder (2) einen Rest der Formel



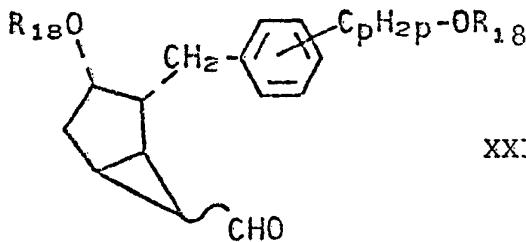
bedeutet, worin C_tH_{2t} eine Valenzbindung oder einen Alkylenrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, der durch 0, 1 oder 2 Fluoratome substituiert sein kann und 1 bis 7 Kohlenstoff-

9

atome in der Kette zwischen -CR₃- und dem Phenylring aufweist, T einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder einen Rest -OR₁₇, worin R₁₇ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, und s 0, 1, 2 oder 3 ist, unter der Massgabe, dass nicht mehr als 2 T-Reste von Alkyl verschieden sein können.

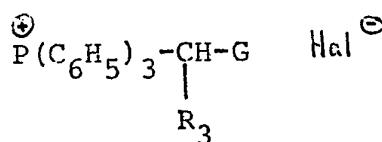
Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man, wie weiter oben beschrieben, zuerst eine optisch aktive Verbindung der Formel

10



20 oder eines razemischen Gemisches aus dieser Verbindung ihrem Enantiomeren herstellt, worin R₁₈ und -C_pH_{2p}- weiter oben definiert sind, und diese anschliessend mit einem Wittig-Reagens der Formel

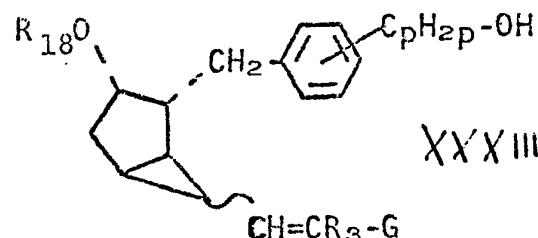
25



30 worin Hal Chlor, Brom oder Jod bezeichnet und G und R₃ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, behandelt.

Die Verbindungen der Formel XXII können dazu verwendet werden, um durch selektive Hydrolyse Verbindungen der folgenden Formel

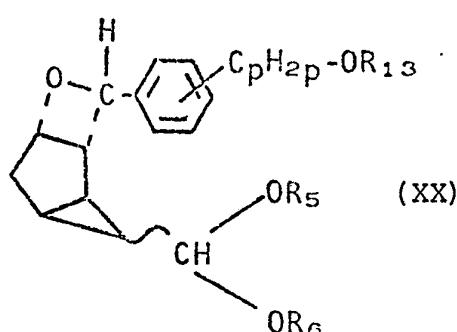
35



herzustellen.

45 Die als Ausgangsverbindungen verwendeten optisch aktiven Verbindungen der Formel:

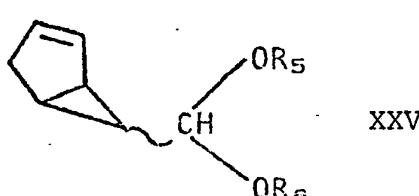
50



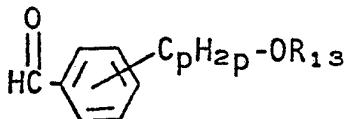
55

60 können hergestellt werden, indem man eine optisch aktive Verbindung der Formel

65



oder ein razemisches Gemisch aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomeren, wobei in obiger Formel \sim , R_5 und R_6 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel



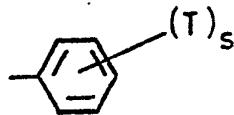
worin C_pH_{2p} und R_{13} die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt.

Die vorstehenden beschriebenen neuen Zwischenprodukte können durch die nachstehend beschriebenen Verfahren in die Produkte der Formeln IV bis XVIII überführt werden:

In bezug auf die Formeln IV bis XV und XX bis XXV sind Beispiele für Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen der Methyl-, Äthyl-, Propyl- und Butylrest und deren isomere Formen. Beispiele für Alkylreste mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen sind außer den vorstehend angegebenen der Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl- und Dodecylrest und deren isomere Formen, sowie der Tridecyl-, Tetradecyl-, Pentadecyl-, Hexadecyl-, Octadecyl- und Nonadecylrest und deren isomere Formen. Beispiele für Aralkylreste mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen sind der Benzyl-, Phenäthyl-, 1-Phenyläthyl-, 2-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, 2-(1-Naphthyläthyl)- und 1-(2-Naphthylmethyl)rest. Beispiele für durch 1 bis 3 Chloratome oder Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylreste sind der p-Chlorphenyl-, m-Chlorphenyl-, o-Chlorphenyl-, 2,4-Dichlorphenyl-, 2,4,6-Trichlorphenyl-, p-Tolyl-, m-Tolyl-, o-Tolyl-, p-Äthylphenyl-, p-tert.-Butylphenyl-, 2,5-Dimethylphenyl-, 4-Chlor-2-methylphenyl- und 2,4-Dichlor-3-methylphenylrest.

Beispiele für Alkylenreste im Rahmen der Reste C_pH_{2p} und C_tH_{2t} sind der Methylen-, Äthylen-, Trimethylen-, Tetramethylen-, Pentamethylen-, Hexamethylen- und Heptamethylenrest und solche Alkylenreste mit 1 oder mehreren Alkylsubstituenten an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen, zum Beispiel $-CH(CH_3)_d-$, $-C(CH_3)_e-$.

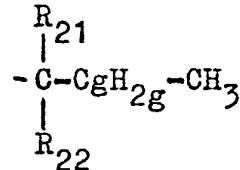
Beispiele für Reste der Formel



sind der Phenyl-, p-Tolyl-, m-Tolyl-, o-Tolyl-, p-Fluorphenyl-, m-Fluorphenyl-, o-Fluorphenyl-, p-Chlorphenyl-, m-Chlorphenyl-, o-Chlorphenyl-, p-Trifluormethylphenyl-, m-Trifluormethylphenyl-, o-Trifluormethylphenyl-, p-Hydroxyphenyl-, o-Methoxyphenyl-, m-Methoxyphenyl-, p-Methoxyphenyl-, o-Äthoxyphenyl-, m-Isopropoxyphenyl-, o-Äthylphenyl-, m-Isopropylphenyl-, p-tert.-Butylphenyl-, p-Butoxyphenyl-, 3,4-Dimethylphenyl-, 2,4-Diäthylphenyl-, 2,4,6-Trimethylphenyl-, 3,4,5-Trimethylphenyl-, 2,4-Dichlorphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 2-Chlor-4-methylphenyl-, 2-Fluor-4-methoxyphenyl-, 3,5-Dimethyl-4-fluorophenyl-, 2,6-Dimethyl-4-hydroxyphenyl- und 2,4-Di(trifluormethyl)phenylrest.

Die erfundungsgemäß erhaltenen neuen Zwischenprodukte sind brauchbar zur Herstellung der Prostaglandin-Analoga der obigen Formeln IV bis XI. Die pharmakologische Brauchbarkeit der Endprodukte ist in der DOS 2 209 990 offenbart. Bestimmte Zwischenprodukte sind auch zur Herstellung der Analoga der Formeln XV bis XVIII brauchbar. Diese Analoga sind kein Gegenstand vorliegender Erfindung; sie sind jedoch sämtliche brauchbar anstelle der entsprechenden bekannten Prostaglandine, und zwar für mindestens einen von deren bekannten pharmakologischen Zwecken.

In Übereinstimmung mit den in obiger DOS enthaltenen Bevorzugungen für bestimmte Verbindungen im Rahmen der Formeln IV bis XI werden auch bestimmte neue Zwischenprodukte bevorzugt. So stellt zum Beispiel in den Verbindungen der Formeln XX, XXI und XXII C_pH_{2p} vorzugsweise eine Valenzbindung oder die Methylengruppe dar und \sim bedeutet vorzugsweise endo-Konfiguration. In den Verbindungen der Formel XXII, worin G R_2 bedeutet, ist R_2 vorzugsweise ein Rest



worin C_gH_{2g} einen Alkylenrest mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in der Kette zwischen $-CR_{21}R_{22}-$ und der endständigen Methylgruppe, und R_{21} und R_{22} , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Fluor darstellen, unter der Massgabe, dass R_{22} nur dann Fluor ist, wenn R_{21} Wasserstoff oder Fluor bedeutet. Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel XXII, worin R_2

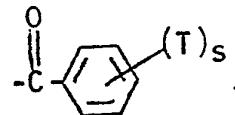
$-CHF-(CH_2)_3-CH_3$, $-CF_2-(CH_2)_3-CH_3$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_3-CH_3$, $-C(CH_3)_2-(CH_2)_3-CH_3$ oder $-C(C_2H_5)_2-(CH_2)_3-CH_3$ darstellt. In den Verbindungen der Formel XXII, worin G einen Rest der Formel



bedeutet, ist C_tH_{2t} vorzugsweise eine Valenzbindung oder ein Alkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, das heisst ein Rest $-(CH_2)_d-$, wobei d die Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist, mit oder ohne Fluor- oder Alkyl-substituiertem Kohlenstoffatom (C-15), zum Beispiel $-CHF-(CH_2)_e-$, $-CF_2-(CH_2)_e-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_e-$ oder $-C(CH_3)_2-(CH_2)_e-$, wobei e die Zahl 0, 1, 2 oder 3 darstellt. In den Verbindungen der Formel XXII bedeutet R_3 vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl.

Das Schema A erläutert die Stufen, in welchen das Ausgangsmaterial XXX in das Produkt XXII überführt wird. Die Verbindung der Formel XXX, worin R_5 und R_6 zusammen den Rest $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ bedeuten und \sim endo-Konfiguration bezeichnet, das heisst das Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-endo-carboxaldehydneopentylglycol-acetal, ist in razemischer oder optisch aktiver Form zugänglich, vergleiche die US-PS 3 711 515.

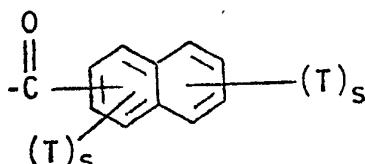
In Schema A besitzen die verwendeten Symbole die vorstehend angegebene Bedeutung, was C_pH_{2p} , G, Q, R₁, R₃, R₅, R₆, R₁₃, R₁₆ und \sim betrifft. R₁₈ bedeutet einen Carboxyacetylrest R₁₃ gemäß vorstehender Bedeutung, den Benzoylrest oder einen substituierten Benzoylrest der Formel



worin T einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylrest mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, oder die Nitrogruppe und s eine Zahl von 0 bis 5 bedeuten, unter der Massgabe, dass nicht mehr als 2 Reste T von Alkyl verschieden sind und dass die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den Resten T 10 nicht überschreitet, einen monoveresterten Phthaloylrest der Formel



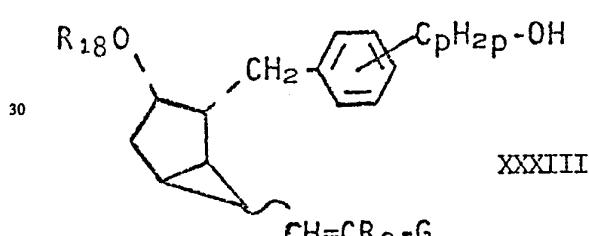
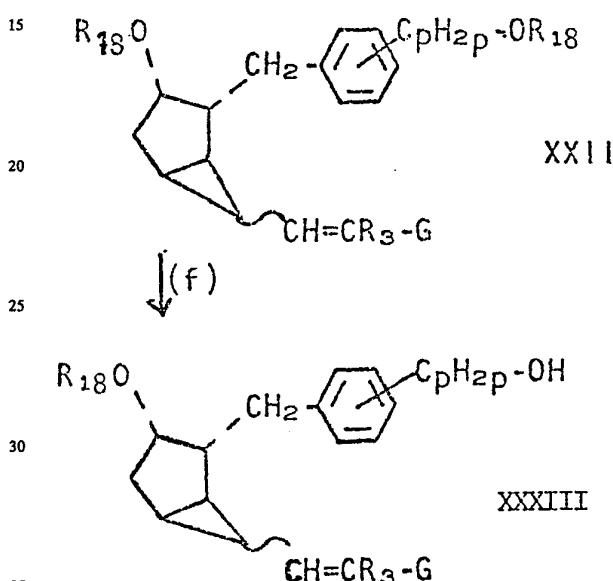
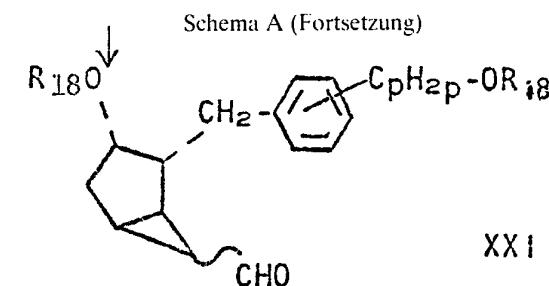
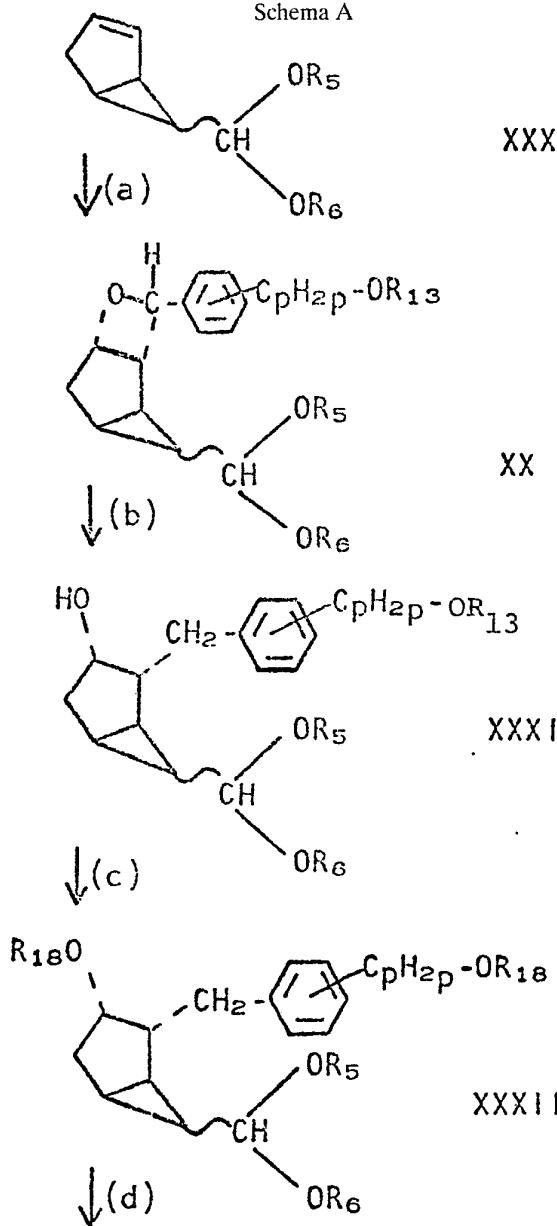
worin R_3 einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder einen Naphthoyl- oder substituierten Naphthoylrest der Formel



worin T und s die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen.

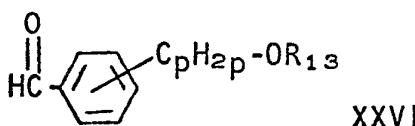
In Schema A wie in den späteren Schemata geben die gezeichneten Formeln spezifische optische Isomere entsprechend den vorliegend auf die Endprodukte angewandten Konventionen an. Zur Vereinfachung soll die Wiedergabe der Verfahrensstufen am Beispiel der optisch aktiven Zwischenprodukte auch für die Verfahrensstufen mit den entsprechenden razemischen Zwischenprodukten gelten.

Schema A



Sowohl endo- wie exo-Form des Bicyclohexens XXX sind käuflich oder nach bekannten Methoden herstellbar, und zwar sowohl in razemischer wie optisch aktiver Form (vergleiche US-PS 3 711 515). Sowohl das endo- wie das exo-Ausgangsmaterial führt nach dem Verfahren von Schema A zu den Analogien der Formel XXVI.

In Stufe (a) wird z. B. das Oxetan XX durch Umsetzung des Bicyclohexens XXX mit einem Aldehyd der Formel

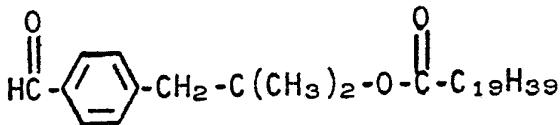
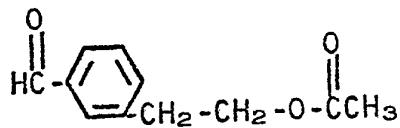
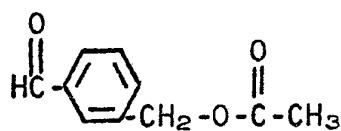
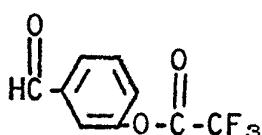
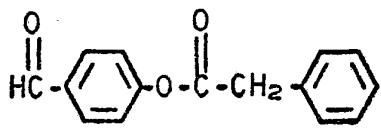
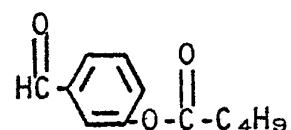
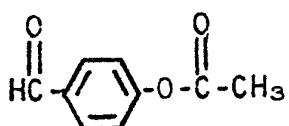
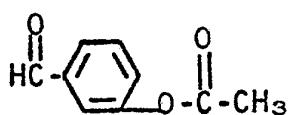
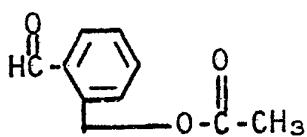


erhalten, wobei in dieser Formel C_pH_{2p} eine Valenzbindung oder einen Alkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in der Kette zwischen dem Phenylring und dem Sauerstoff, und R_{13} einen Acylrest der Formel



worin R_{14} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkyl- oder Aralkylreste durch 0 bis 3 Halogenatome substituiert sein können, darstellen.

Die Aldehyde der Formel XXVI sind käuflich oder nach bekannten Methoden leicht herstellbar. Beispiele für Verbindungen der Formel XXVI sind:



Die Bildung des Ausgangs-Oxetans XX erfolgt in der Regel, indem man ein Gemisch aus dem Bicyclohexen und dem Aldehyd in einem Lösungsmittel einer Photolyse unterwirft. Das Bicyclohexen wird vorzugsweise im Überschuss über die molar äquivalente Menge angewandt, beispielsweise in 2- bis 4-facher theoretisch äquivalenter Menge. Als Lösungsmittel verwendet man vorzugsweise eine fotochemisch inerte organische Flüssigkeit, zum Beispiel flüssige Kohlenwasserstoffe einschließlich Benzol oder Hexan, 1,4-Dioxan oder Diäthyläther. Die Umsetzung wird zweckmäßig bei Normalbedingungen durchgeführt, beispielsweise bei 25 °C, kann jedoch auch innerhalb eines breiten Temperaturbereichs von etwa -78 °C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels erfolgen. Die Bestrahlung erfolgt gewöhnlich mit Quecksilberdampflampen niedri-

gen oder mittleren Drucks, zum Beispiel solchen mit Maxima bei 3500 Å. Derartige Lampen sind bei der The Southern New England Ultraviolet Co., Middletown, Conn. erhältlich. Auch Lampen, die ein breites Wellenlängenspektrum emittieren, deren Strahlung filtriert werden kann, so dass nur Licht der Wellenlänge $\lambda \sim 3000\text{--}3700\text{ }\text{\AA}$ transmittiert wird, können verwendet werden. Eine Übersicht über die Fotolyse gibt D.R. Arnold in «Advances in Photochemistry», Bd. 6, W.A. Noyes et al., Wiley-Interscience, New York, 1968, S. 301–423.

10 In Stufe (b) erfolgt erfindungsgemäß die Spaltung des Oxetanrings unter Bildung von Verbindungen der Formel XXXI, vorzugsweise mit einem Alkalimetall in Gegenwart eines primären Amins oder Alkohols. Bevorzugt wird Lithium in Äthylamin oder Natrium in Äthylalkohol, vergleiche L.J.

15 Altman et al., Synthesis 129 (1974). Die Spaltung kann auch durch katalytische Hydrierung über einem inerten Metallkatalysator, zum Beispiel Palladium auf Kohle, in Äthylacetat oder Äthanol durchgeführt werden.

In Stufe (c) wird das Diol der Formel XXXI für die Stufe

20 (d) vorbereitet, vorzugsweise indem man die zwei Hydroxylgruppen durch Carboxyacylgruppen im Rahmen von R₁₈ blockiert, das heißt z. B. durch R₁₄C(O)–, wobei R₁₄ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen darstellt, und die Alkyl- oder Aralkylreste durch bis zu 3 Halogenatome substituiert sein können. So wird zum Beispiel das als Zwischenprodukt auftretende Diol mit einem Säureanhydrid wie Acetanhydrid oder mit einem Acylhalogenid in einem tertiären Amin behandelt. Besonders bevorzugt wird Pivaloylchlorid in Pyridin.

25 Weitere für diese Umwandlung geeignete Acylierungsmittel sind bekannt oder können leicht nach bekannten Methoden erhalten werden. Hierzu gehören Acylhalogenide, vorzugsweise Chloride, Bromide oder Fluoride, das heißt Verbindungen der Formeln R₁₄C(O)Cl, R₁₄C(O)Br oder R₁₄C(O)F, und

30 Carbonsäureanhydride (R₁₄C–)₂O, wobei in diesen Formeln R₁₄ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt. Das bevorzugte Reagens ist ein Säureanhydrid. Beispiele für geeignete Säureanhydride sind das Acetanhydrid, Propionsäureanhydrid, Buttersäureanhydrid, Pentansäureanhydrid, Nonansäureanhy-

35 drid, Tridecansäureanhydrid, Stearinsäureanhydrid, Mono-, Di- oder Trichloressigsäureanhydrid, 3-Chlorvaleriansäureanhydrid, 3-(2-Bromethyl)-4,8-dimethylnonansäureanhydrid, Cyclopropanessigsäureanhydrid, 3-Cycloheptanpropionsäure-

40 anhydrid, 13-Cyclopantantridecansäureanhydrid, Phenylessigsäureanhydrid, 2- oder 3-Phenylpropionsäureanhydrid, 13-Phenyltridecansäureanhydrid und Phenoxyessigsäureanhydrid. Die Wahl des Anhydrids hängt vom Rest R₁₄ im acylierten Produkt ab. Soll R₁₄ Methyl sein, so verwendet man gewöhnlich Acetanhydrid, und wenn R₁₄ der 2-Chlorbutylrest sein soll, so wird in der Regel 3-Chlorvaleriansäureanhydrid einge-

45 setzt. Ist R₁₄ Wasserstoff, so wird der Rest

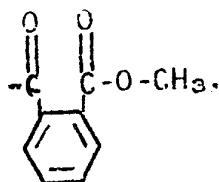


55 zum Formylrest. Die Formylierung kann nach bekannten Methoden durchgeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung der Hydroxylverbindung mit dem gemischten Anhydrid aus Essigsäure und Ameisensäure, oder mit Formylimidazol, vergleiche Fieser et al., Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., S. 4 und 407 (1967) und dortiger Literaturnachweis. Ferner kann man auch das Diol der Formel XXXI mit 2 Äquivalenten Natriumhydrid und dann mit überschüssigem Ameisensäureäthylester umsetzen.

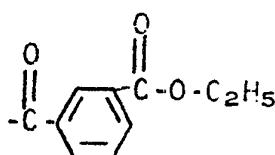
In der Formel XXXII kann R₁₈ auch eine Schutzgruppe einschließlich des Benzoylrests, eines substituierten Benzoylrests, monoveresterten Phthaloyl-, Naphthoyl- oder substitu-

ierten Naphthoylresten sein. Zur Einführung dieser Schutzgruppen können an sich bekannte Methoden angewandt werden. Dabei wird zum Beispiel eine aromatische Säure der Formel $R_{18}OH$, worin R_{18} die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, zum Beispiel Benzoësäure, mit der Verbindung XXXI in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, zum Beispiel Schwefelsäure, Zinkchlorid oder Phosphorylchlorid, oder mit einem Anhydrid der aromatischen Säure der Formel $(R_{18})_2O$, zum Beispiel Benzoësäure, umgesetzt.

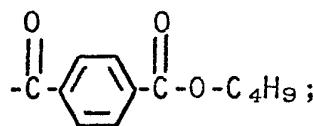
Als Beispiel für Reagentien, die den Rest R_{18} für die genannten Zwecke bereitstellen, sind folgende als Säuren ($R_{18}OH$), Anhydride ($(R_{18})_2O$) oder Acylchloride ($R_{18}Cl$) verfügbar: Benzoyl; substituiertes Benzoyl, z. B. (2-, 3- oder 4-)Methylbenzoyl, (2-, 3- oder 4-)Äthylbenzoyl, (2-, 3- oder 4-)Isopropylbenzoyl, (2-, 3- oder 4-)tert.-Butylbenzoyl, 2,4-Dimethylbenzoyl, 3,5-Dimethylbenzoyl, 2-Isopropyltoluyl, 2,4,6-Trimethylbenzoyl, Pentamethylbenzoyl, α -Phenyl-(2-, 3- oder 4-tolyl), 2-, 3- oder 4-Phenäthylbenzoyl, 2-, 3- oder 4-Nitrobenzoyl, (2,4-, 2,5- oder 3,5-)Dinitrobenzoyl, 4,5-Dimethyl-2-nitrobenzoyl, 2-Nitro-6-phenäthylbenzoyl, 3-Nitro-2-phenäthylbenzoyl; monoverestertes Phthaloyl, z. B.



Isophthaloyl, z. B.



oder Terephthaloyl, z. B.



(1- oder 2-)Naphthoyl; und substituiertes Naphthoyl, z. B. (2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-)Methyl-1-naphthoyl, (2- oder 4-)Äthyl-1-naphthoyl, 2-Isopropyl-1-naphthoyl, 4,5-Dimethyl-1-naphthoyl, 6-Isopropyl-4-methyl-1-naphthoyl, 8-Benzoyl-1-naphthoyl, 8-Benzyl-2-naphthoyl, (3-, 4-, 5- oder 8-)Nitro-1-naphthoyl, 4,5-Dinitro-1-naphthoyl, (3-, 4-, 6-, 7- oder 8-)Methyl-1-naphthoyl, 4-Äthyl-2-naphthoyl und (5- oder 8-)Nitro-2-naphthoyl.

Beispiele für aromatische Säureanhydride, die zu diesem Zweck geeignet sind, sind das Benzoësäureanhydrid, o-, m- oder p-Brombenzoësäureanhydrid, 2,4- oder 3,4-Dichlorbenzoësäureanhydrid, p-Trifluormethylbenzoësäureanhydrid, 2-Chlor-3-nitrobenzoësäureanhydrid, o-, m- oder p-Nitrobenzoësäureanhydrid, o-, m- oder p-Toluylsäureanhydrid, 4-Methyl-3-nitrobenzoësäureanhydrid, 4-Octylbenzoësäureanhydrid, 2-, 3- oder 4-Biphenylcarbonsäureanhydrid, 3-Chlor-4-biphenylcarbonsäureanhydrid, 5-Isopropyl-6-nitro-3-biphenylcarbonsäureanhydrid und 1- oder 2-Naphthoësäureanhydrid.

Vorzugsweise wird jedoch ein Acylhalogenid, zum Beispiel eine Verbindung der Formel $R_{18}Cl$, zum Beispiel Benzoylchlorid, mit der Verbindung der Formel XXXI in Gegenwart eines tertiären Amins wie Pyridin, Triäthylamin oder dergleichen umgesetzt. Die Umsetzung kann unter verschiedenen Bedingungen nach an sich bekannten Verfahren erfolgen. Im allgemeinen wendet man milde Bedingungen, zum Beispiel 20 bis 60°C an, wobei die Reaktionsteilnehmer in einem flüssigen

Medium, zum Beispiel überschüssigem Pyridin oder in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Chloroform, miteinander in Berührung gebracht werden. Das Acylierungsmittel wird entweder in stöchiometrischer Menge oder im Überschuss eingesetzt.

Man kann dementsprechend Benzoylchlorid, 4-Nitrobenzoylchlorid, 3,5-Dinitrobenzoylchlorid und dergleichen, das heißen Verbindungen der Formel $R_{18}Cl$ entsprechend dem Rest R_{18} , einsetzen. Ist das Acylchlorid nicht käuflich, so wird es aus der entsprechenden Säure und Phosphorpentachlorid in bekannter Weise hergestellt.

In Stufe (d) kann das Acetal der Formel XXXII durch saure Hydrolyse in an sich bekannter Weise in den Aldehyd XXI überführt werden, wobei man bevorzugt verdünnte Mineralsäuren, Essigsäure, oder Ameisensäure oder dergleichen verwendet. Lösungsmittel wie Aceton, Dioxan und Tetrahydrofuran können zur Anwendung gelangen.

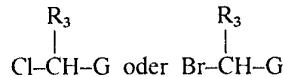
Die oben genannte Schutzgruppe R_{18} ist eine Gruppe, die Wasserstoff von Hydroxylgruppen ersetzt, und die von den bei den betreffenden Umwandlungen verwendeten Reagenzien nicht in dem Ausmass wie die Hydroxylgruppe angegriffen wird und mit diesen reagiert, die ferner auch anschliessend in einer späteren Stufe der Herstellung der prostaglandinartigen Produkte durch Wasserstoff ersetzbare ist.

Zahlreiche Schutzgruppen sind bekannt, zum Beispiel der Tetrahydropyranyl-, Acetyl- und p-Phenylbenzoylrest (vgl. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 93, 1491 [1971]).

Als geeignet erwiesen sich Carboxyacylreste im Rahmen von R_{13} , das heißt der Acetyl- und auch der Benzoyl-, Naphthoylrest und dergleichen.

Beim Ersatz der Wasserstoffatome der Hydroxylgruppen durch eine Carboxyacyl-Schutzgruppe werden gewöhnlich an sich bekannte Methoden angewandt.

In Stufe (e) wird die Aldehydgruppe erfundungsgemäß mittels einer Wittig-Reaktion in einen Rest der Formel $-CH=CR_3G$ umgewandelt. Zu diesem Zweck wird vorzugsweise ein Phosphoniumsalz aus einem organischen Chlorid oder Bromid der Formel



verwendet, worin G und R_3 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen. Diese organischen Chloride und Bromide sind bekannt oder können nach bekannten Methoden leicht hergestellt werden, siehe zum Beispiel die bereits erwähnte DOS 2 209 990. Beziüglich der Wittig-Reaktion wird zum Beispiel auf die US-PS 3 776 941 und den dortigen Literaturnachweis hingewiesen.

In Stufe (f) wird die Verbindung XXXII durch Entblockierung erzeugt. Ist C_pH_{2p} eine Valenzbindung und R_{18} ein ste-

risch hindernder Acylrest, zum Beispiel der t-Butyl-C-Rest, so wird R_{18} an der phenolischen Hydroxylgruppe selektiv, bevorzugt durch Hydrolyse mit Natrium- oder Kaliumhydrid in Äthan/Wasser durch Wasserstoff, ersetzt. Anstelle von Äthan können auch andere, mit Wasser mischbare Lösungsmittel verwendet werden, zum Beispiel 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyäthan. Die selektive Hydrolyse wird vorzugsweise bei -15 bis $25^\circ C$ durchgeführt. Höhere Temperaturen können verwendet werden, jedoch unter gewissem Verlust an Selektivität.

Die beschriebenen neuen Zwischenprodukte werden häufig nicht isoliert, sondern direkt in weiteren Verfahrensstufen eingesetzt. Nimmt man z. B. eine Isolierung vor, so kann die Reinigung nach bekannten Methoden durchgeführt werden,

zum Beispiel durch Verteilungsextraktion, fraktionierte Kristallisation oder vorzugsweise Silikagel-Säulenchromatographie.

Verwendet man ein optisch aktives Zwischenprodukt oder Ausgangsmaterial, so führen die nachfolgenden Stufen in der Regel zu optisch aktiven Zwischenprodukten oder Produkten. Man verwendet z. B. dasjenige optische Isomere des Bicycloheptens XXX, das ein Produkt XXVI beispielsweise in der Konfiguration entsprechend derjenigen der natürlich vorkommenden Prostaglandine liefert. Setzt man die razemische Form des Zwischenprodukts oder Ausgangsmaterials ein, so können die folgenden Zwischenprodukte und Produkte in razemischer Form erhalten werden.

In den folgenden Beispielen wurden Infrarotabsorptionsspektren mit einem Infrarot-Spektrophotometer Perkin-Elmer Modell 421 aufgenommen. Falls nichts anderes angegeben, wurden unverdünnte Proben verwendet.

Die NMR-Spektren wurden mit einem Spektrophotometer Varian A-60, A-60D oder T-60 aufgenommen unter Verwendung von Deuteriochloroformlösungen mit Tetramethylsilan als innerem Standard (feldabwärts).

Die Massenspektren wurden mit einem doppelt fokussierenden hoch auflösenden Massenspektrometer CEC Modell 110B oder einem Gaschromatographen-Massenspektrometer (Ionisationsspannung 70 ev) LKB Modell 9000 angefertigt.

Die Circular dichroismus-Kurven wurden mit einem Spektropolarimeter Carey 60 angefertigt.

Die optische Drehung wurde an Lösungen einer Verbindung im angegebenen Lösungsmittel mit einem automatischen Polarimeter Perkin-Elmer Modell 141 bestimmt.

«Skellysolve B» ist ein Gemisch isomerer Hexane.

Unter Silikagelchromatographie wird der Vorgang einschließlich Eluierung, Auffangen der Fraktionen und Vereinigen solcher Fraktionen verstanden, die gemäß Dünnschichtchromatogramm das gewünschte Produkt frei von Ausgangsmaterial und Verunreinigungen enthalten.

Präparat 1

Optisch aktiver Bicyclo[3.1.0]-hex-2-en-6-endo-carboxaldehyd

Nach der Vorschrift von Präparat 1 der US-PS 3 711 515 wird razemischer Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-endo-carboxaldehyd aus Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien und Peressigsäure hergestellt.

Die razemische Verbindung wird gemäß Beispiel 13 der US-PS 3 711 515 getrennt, wobei man wie folgt ein Oxazolidin bildet: 12,3 g razemischer Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-endo-carboxaldehyd und 16,5 g 1-Ephedrin werden in etwa 150 ml Benzol gelöst. Das Benzol wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird in etwa 150 ml Isopropyläther aufgenommen. Die Lösung wird filtriert und dann auf -13°C abgekühlt, wobei man 11,1 g Kristalle aus 2-endo-Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-yl-3,4-dimethyl-5-phenyl-oxazolidin, F. 90–92°C, erhält. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus Isopropyläther unter jeweiliger Abkühlung auf etwa -2°C erhält man 2,2 g Kristalle des Oxazolidins vom F. 100–103°C, in diesem Fall im wesentlichen eine einzige isomere Form, wie aus dem NMR-Spektrum ersichtlich.

1 g dieses umkristallisierten Oxazolidins wird in wenigen ml Methylenechlorid gelöst und die Lösung wird auf eine Säule mit 20 g Silikagel aufgegeben und mit Methylenechlorid eluiert. Man verwendet Silikagel Merck für Chromatographiezwecke, Teilchengröße 0,05 bis 0,2 mm, mit etwa 4 bis 5 g Wasser pro 100 g Eluatfraktionen werden aufgefangen und diejenigen, die gemäß Dünnschichtchromatogramm die gewünschte Verbindung enthalten, werden vereinigt und zu einem Öl eingeengt (360 mg). Dieses Öl besteht gemäß NMR-Spektrum aus der angestrebten Titelverbindung, ist im wesentlichen von

Ephedrin frei und ist im wesentlichen eine einzige optisch aktive isomere Form. Punkte auf der Circular dichroismus-Kurve sind: (λ in nm, Θ): 350, 0; 322,5, -4854; 312, -5683; 302,5, -4854; 269, 0; 250, 2368; 240, 0; und 210, -34600.

5

Präparat 2

1-Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-endo-carboxaldehyd-Neopentylglycol-acetal (Formel XXX: R₅ und R₆ zusammen -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂- und ~ = endo)

Ein Gemisch aus 900 g 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol, 5 l Benzol und 3 ml 85%iger Phosphorsäure wird am Rückfluss gekocht. Hierzu wird im Verlauf von 1,5 Stunden eine Lösung von 500 g optisch aktivem Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-endo-carboxaldehyd (siehe Präparat 1) in 1 l Benzol zugegeben.

Azeotrop abdestillierendes Wasser wird mit einer Dean-Stark-Falle entfernt. Nach 3 Stunden wird das Gemisch abgekühlt und mit 215%iger Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und bei verminderter Druck eingeengt. Der resultierende halbfeste Rückstand wird in Methanol aufgenommen und umkristallisiert, wobei man insgesamt 1200 ml Methanol verwendet, dem 600 ml Wasser zugesetzt werden, und auf -13°C abgekühlt. Dabei erhält man 300 g der Titelverbindung vom F. 52–55°C, 25 NMR-Peaks bei 0,66, 1,20, 0,83–2,65, 3,17–3,8, 3,96 und 5,47–5,88δ, [α]_D-227° (c=0,8976 in Methanol), und R_f 0,60 (Dünnschichtchromatogramm an Silikagel in 25% Äthylacetat in einem Gemisch isomerer Hexane). Die weitere Aufarbeitung der Mutterlaugen führt zu 50 bis 100 g weiterem Produkt.

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 1, jedoch unter Ersatz des Aldehyds durch optisch aktiven Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-exo-carboxaldehyd (vergleiche US-PS 3 711 515), so erhält man das entsprechende Acetal der Formel XXX.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 2, jedoch entweder mit der endo- oder exo-Form des Aldehyds und unter Ersatz des 2,2-Dimethyl-1,3-propandiols durch folgende Glykole: Äthylenglycol, 1,2-Propandiol, 1,2-Hexandiol, 1,3-Butandiol, 2,3-Pentandiol, 2,4-Hexandiol, 2,4-Octandiol, 3,5-Nonandiol, 3,3-Dimethyl-2,4-heptandiol, 4-Äthyl-4-methyl-3,5-heptandiol, Phenyl-1,2-äthandiol und 1-Pentyl-1,2-propandiol, so erhält man die entsprechenden Acetale der Formel XXX.

45

Präparat 3

d-8-(m-Acetoxyphenyl)-7-oxa-tricyclo-[4.2.0.0^{2,4}]octan-6-endo-carboxaldehyd-Neopentylglycol-acetal (Formel XX: C_pH_{2p} = Valenzbindung in m-Stellung, R₅ und R₆ zusammen -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, R₁₃ =



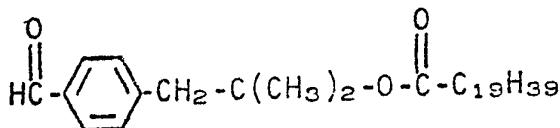
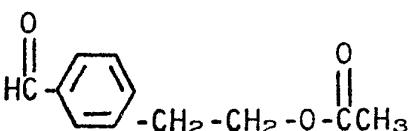
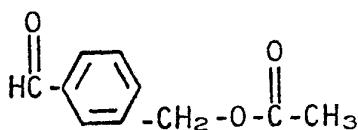
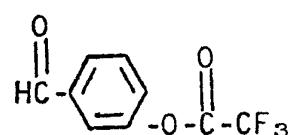
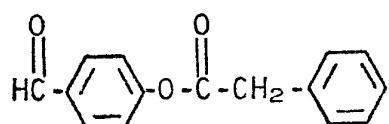
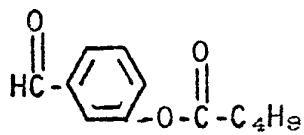
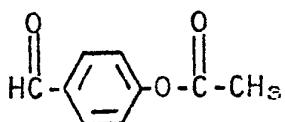
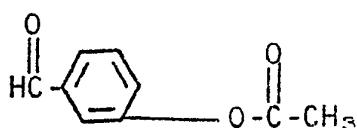
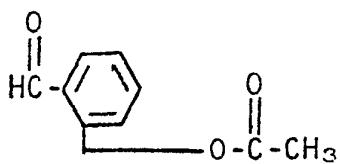
55 ~ = endo)

Siehe Schema A, Stufe (a). Eine Lösung von 5,82 g 1-Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-endo-carboxaldehyd-neopentylglycol-acetal XXX (siehe Präparat 2), und 1,64 g m-Acetoxybenzaldehyd in 25 ml Benzol wird in ein Fotolysegefäß aus Pyrex-Glas eingefüllt, welches mit einem wassergekühlten Kühlfinger und einem mit Fritte ausgestatteten Gaseinlassrohr versehen ist. Gelöster Sauerstoff wird entfernt, indem man Stickstoff durch die Lösung leitet. Das Gemisch wird dann bei 350 nm mit einer Vorrichtung für präparative fotochemische Reaktionen (Rayonet Type RS'', The Southern New England Ultraviolet Co., Middletown, Conn.), die mit 6 RUL 3500 Å-Lampen ausgestattet ist, bestrahlt. Nach 24 Stunden wird das Fotolysat bei verminderter Druck zu einem gelben Öl

(10 g) eingeengt, welches einer Silikagelchromatographie unterworfen wird. Die Eluierung mit 10 bis 70% Äthylacetat in Skelysolve B ergibt einzelne Fraktionen aus wiedergewonnenem Ausgangsmaterial und Titelverbindung XX in Form von 0,86 g eines blassgelben Öls, NMR-Peaks bei 0,68, 1,20, 0,8–2,5, 2,28, 2,99, 3,12–3,88, 3,48, 4,97–5,52 und 6,78–7,60 δ; IR-Absorptionsbanden bei 3040, 2950, 2860, 2840, 1765, 1610, 1590, 1485, 1470, 1370, 1205, 1115, 1020, 1005, 990, 790, und 700 cm⁻¹; Peaks im Massenspektrum bei 358, 357, 116, 115, 108, 107, 79, 70, 69, 45, 43 und 41; [α]_D + 55° (c=0,7505 in 95% Äthanol); R_f 0,18 (Dünnschichtenchromatogramm an Silikagel in 25% Äthylacetat in Gemisch aus isomeren Hexanen).

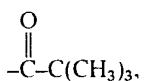
Wiederholt man das Verfahren von Präparat 3, jedoch unter Ersatz des Acetals XXX durch die im Anschluss an Präparat 2 genannten Verbindungen der Formel XXX, so erhält man die entsprechenden Verbindungen der Formel XX in endo- oder exo-Form und mit entsprechenden Resten für R₅ und R₆.

Ferner erhält man nach dem Verfahren von Präparat 3 bei Ersatz des m-Acetoxybenzaldehyds durch andere Aldehyde der Formel XXVI, die sich bezüglich C_pH_{2p}, der Bindungsstelle am Phenylring und der Carboxyacetylgruppe R₁₃ unterscheiden, die entsprechenden Oxetane XX, worin ~ endo- oder exo-Form bedeutet und R₅ und R₆ den im Anschluss an Präparat 2 angegebenen Glycoolen entsprechen. Insbesondere wurden folgende Aldehyde XXVI verwendet:



Beispiel 1

d-2-Exo-[m-pivaloyloxy]benzyl]-3-exo-(pivaloyloxy)-bicyclo[3.1.0]hexan-6-endo-carboxaldehyd-Neopentylglycol-acetal (Formel XXXII; C_pH_{2p} = Valenzbindung in m-Stellung, R₅ und R₆ zusammen -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, R₁₈ =



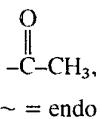
~ = endo)

(I) Vergleiche Schema A, Stufen (b) und (c). Ein Gemisch aus 0,25 g Lithium und 70 ml Äthylamin wird bei 0°C zubereitet und auf -78°C abgekühlt. Dann wird eine Lösung von 1,83 g des d-8-(m-Acetoxyphenyl)-7-oxa-tricyclo[4.2.0.0^{2,4}]octan-6-endocarboxaldehyd-neopentylglycol-acetals XX (siehe Beispiel 2) in 10 ml Tetrahydrofuran im Verlauf von etwa 5 Minuten zugetropft. Nach etwa 3,5stündigem Rühren bei -78°C wird die Reaktion mit festem Ammoniumchlorid und Wasser/Tetrahydrofuran abgeschreckt. Nicht umgesetztes Lithium wird entfernt, dann wird das Gemisch langsam auf etwa 25°C erwärmt und das Äthylamin wird entfernt. Der Rückstand wird mit verdünnter Essigsäure neutralisiert, mit 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung vermischt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung und einem 1:1-Gemisch aus gesättigter Natriumchloridlösung und gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen bei verminderter Druck erhält man das Diol XXXI als hellbraunes aufgeschäumtes Öl in einer Menge von 1,64 g, R_f 0,03 (Dünnschichtenchromatogramm an Silikagel in 25% Äthylacetat in Gemisch aus isomeren Hexanen).

(II) Das Produkt gemäß Teil (I) wird in 30 ml Pyridin gelöst und mit 1,5 ml Pivaloylchlorid 22 Stunden bei etwa 25°C behandelt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Wasser und danach mit gesättigter Natriumchloridlösung vermischt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumchloridlösung, Wasser, gesättigter wässriger Kupfer (II)-sulfatlösung, gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen bei verminderter Druck erhält man 2,53 g Rückstand, der bei der Silikagelchromatographie 1,87 g der Titelverbindung XXXI liefert; NMR-Peaks bei 0,71, 1,20, 1,33, 0,9–3,1, 3,28–4,00, 4,17, 4,7–5,2 und 6,77–7,53δ; Peaks im Massenspektrum bei 486, 485, 115, 73, 72, 57, 44, 43, 42, 41, 30, 29, 15; [α]_D + 19° (c = 0,9340 in Äthanol); R_f 0,50 (Dünnschichtenchromatogramm an Silikagel in 25% Äthylacetat in Gemisch aus isomeren Hexanen). F. 107,1–112,2°C.

Beispiel 2

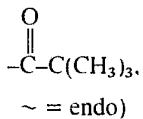
d-2-exo-(m-Acetoxybenzyl)-3-exo-acetoxybicyclo[3.1.0]hexan-6-endo-carboxaldehyde-neopentylglycol-acetal (Formel XXXII):
 C_pH_{2p} = Valenzbindung in m-Stellung,
 R_5 und R_6 zusammen $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, $R_{18} =$



Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 1 (II), jedoch unter Ersatz des Pivaloylchlorids durch Acetanhydrid, so erhält man bei Verwendung von 1,01 g des Diols XXXI 0,75 g der Titelverbindung, NMR-Peaks bei 0,72, 1,22, 1,98, 2,27, 0,8–3,0, 3,28–3,85, 4,17, 4,75–5,22 und 6,8–7,47δ; Peaks im Massenspektrum bei 402, 401, 115, 107, 73, 69, 45, 44, 43, 42, 41, 30; $[\alpha]_D +7^\circ$ ($c = 0,7060$ in Äthanol); R_f 0,66 (Dünnschichtchromatogramm an Silikagel in 50% Äthylacetat in Gemisch aus isomeren Hexanen).

Beispiel 3

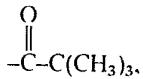
2-exo-[m-(Pivaloyloxy)benzyl]-3-exo-(pivaloyloxy)bicyclo[3.1.0]hexan-6-endo-carboxaldehyde (Formel XXI): C_pH_{2p} = Valenzbindung in m-Stellung, $R_{18} =$



Vergleiche Schema A, Stufe (d). 0,48 g des Acetals XXXII, das heisst d-2-exo-[m-(Pivaloyloxy)benzyl]-3-exo-(pivaloyloxy)-bicyclo[3.1.0]hexan-6-endo-carboxaldehyde-neopentylglycol-acetal (siehe Beispiel 1) werden bei 0°C mit 25 ml 88%iger Ameisensäure 4 Stunden lang behandelt. Dann wird das Gemisch mit 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung und gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Beim Einengen bei verminderter Druck erhält man 0,55 g eines Öls, das einer Silikagelchromatographie unterworfen wird. Durch Eluieren mit 5 bis 15% Äthylacetat in Skellysolve B wird die Titelverbindung XXI in Form eines Öls in einer Menge von 0,37 g erhalten, NMR-Peaks bei 1,20, 1,33, 0,6–3,2, 5,1–5,5, 6,6–7,5 und 9,73 δ; R_f 0,50 (Dünnschichtchromatogramm an Silikagel in 25% Äthylacetat in Gemisch aus isomeren Hexanen).

Beispiel 4

2-exo-[m-(Pivaloyloxy)benzyl]-3-exo-(pivaloyloxy)-6-endo-(cis-1-heptenyl)bicyclo[3.1.0]hexan (Formel XXII): C_pH_{2p} = Valenzbindung in m-Stellung, G = n-Pentyl, $R_{18} =$



R_3 = Wasserstoff, \sim = endo); und 2-exo-(m-Hydroxybenzyl)-3-exo-hydroxy-6-endo-(cis-1-heptenyl)bicyclo[3.1.0]hexan (Formel XXXIII): C_pH_{2p} = Valenzbindung in m-Stellung, G = n-Pentyl, R_3 und R_{18} = Wasserstoff, \sim = endo)

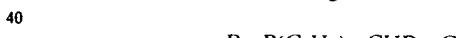
(I) Vergleiche Schema A, Stufen (e) und (f). Das Ylid nach Wittig wird in 10 ml Benzol aus 0,79 g n-Hexyltriphenylphosphoniumbromid und n-Butyllithium (0,6 ml einer 2,23m-Lösung in Hexan) bei etwa 25°C im Verlauf von 1/2 Stunde

zubereitet. Sobald sich das ausgefällte Lithiumbromid abgesetzt hat, wird die Lösung abgesondert und zu einer kalten (0°C) Aufschämmung von 0,37 g des Aldehyds XXI (siehe Beispiel 3) zugegeben. Nach 15 Minuten erfolgt Zusatz von 1,0 ml Aceton und das Gemisch wird 10 Minuten auf 60°C erwärmt, dann bei verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wird mit 10% Äthylacetat in Skellysolve B gewaschen und die Waschlösungen werden eingeengt, wobei man die Titelverbindung XXII in einer Menge von 0,33 g als Öl erhält,

- 10 NMR-Peaks bei 1,18, 1,33, 0,6–3,2, 4,5–6,0 und 6,67–7,62 δ; R_f 0,78 (Dünnschichtchromatogramm an Silikagel in 25% Äthylacetat in Skellysolve B).

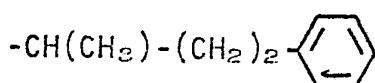
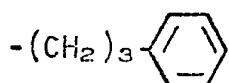
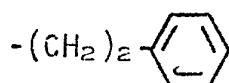
(II) Das Produkt gemäss Teil (I) wird in das Diol XXXIII umgewandelt, indem man es 4 Stunden mit Natriummethylat (2,5 ml einer 25%igen Lösung in Methanol) behandelt, worauf 0,5 g festes Natriummethylat zugegeben werden; dann wird 15 Stunden bei 25°C gerührt, anschliessend 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wird das Gemisch abgekühlt, mit 300 ml gesättigter Natriumchloridlösung vermischt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei verminderter Druck zu einem Rückstand von 0,27 g eingeengt. Dieser wird einer Silikagelchromatographie unterworfen, wobei man mit 25 bis 35% Äthylacetat in Skellysolve B eluiert und die Titelverbindung XXXIII in einer Menge von 0,21 g als Öl erhält. NMR-Peaks bei 0,87, 0,6–3,25, 3,88–4,35, 4,82–5,92 und 6,47–7,33 δ; R_f 0,13 (Dünnschichtchromatogramm an Silikagel in 25% Äthylacetat in Skellysolve B).

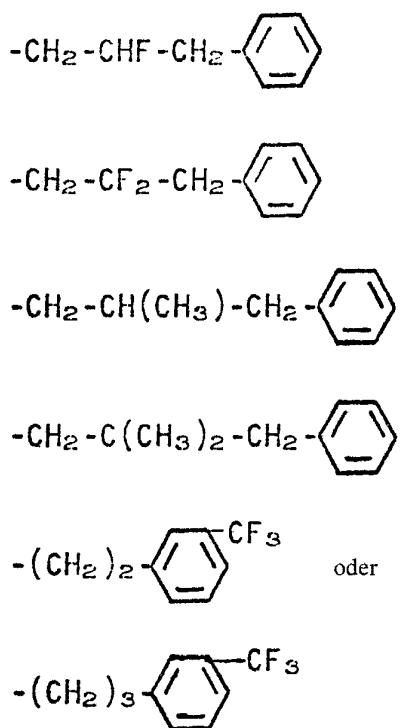
20 Wiederholt man die Verfahren der Beispiele 1, 3 und 4, jedoch unter Ersatz des Oxetans XX durch die im Anschluss an Beispiel Präparat 3 genannten Verbindungen, so erhält man nacheinander die entsprechenden Verbindungen der Formeln -XXXI, -XXXII, -XXI und -XXII, worin C_pH_{2p} und dessen Bindungsstelle am Phenylring den verwendeten Aldehyden entsprechen. Sie werden sowohl in endo- wie in exo-Form erhalten. Ferner erhält man nach dem Verfahren von Beispiel 4, jedoch unter Ersatz des Wittig-Reagens durch ein Reagens, das aus einer Verbindung der Formel



gebildet wird, worin

- 45 $-CHR_3-G:$
 $-(CH_2)_3-CH_3$
 $-(CH_2)_4-CH_3$
 $-(CH_2)_6-CH_3$
 $-(CH_2)_7-CH_3$
 $-CH(CH_3)-(CH_2)_5-CH_3$
 $-CH_2-CH(CH_3)-(CH_2)_3-CH_3$
 $-CH_2-C(CH_3)_2-(CH_2)_3-CH_3$
 $-CH(CH_3)-C(C_2H_5)_2-(CH_2)_3-CH_3$
 $-CH_2-CHF-(CH_2)_3-CH_3$
 $-CH_2-CF_2-(CH_2)_3-CH_3$
 $-CH(CH_3)-CF_2-(CH_2)_3-CH_3$





bedeuten kann, die entsprechenden Verbindungen im Rahmen der Formel XXII, worin C_pH_{2p} und dessen Bindungsstelle am Phenylring den speziellen Verbindungen von Beispiel 4 und dem danach folgenden Paragraphen entsprechen, und zwar sowohl in endo- wie in exo-Form.

Beispiel 5

d-2-exo-(m-Acetoxybenzoyl)-3-exo-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-6-endo-carboxaldehyd-neopentylglycol-acetal (C_pH_{2p} = Valenzbindung in m-Stellung, R_5 und R_6 zusammen $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, R_{13} = Acetyl, \sim = endo)

Ein Gemisch aus 0,36 g d-8-(m-Acetoxyphenyl)-7-oxa-tricyclo[4.2.0.0^{2,4}]octan-6-endo-carboxaldehyd-neopentylglycol-acetal XX (siehe Beispiel 2), 10 ml Äthylacetat, 5 ml absolutem Äthan und 0,25 g 10% Palladium/Kohle wird mit Wasserstoff von einer Atmosphäre Druck so lange geschüttelt, bis ein Äquivalent Wasserstoff verbraucht ist. Dann wird das Gemisch filtriert und das Filtrat wird bei verminderter Druck eingeengt, wobei man 0,36 g der Titelverbindung erhält. Die Analysenprobe wird durch Silikagel Chromatographie gewonnen: F : 122,2–125,9 °C; $[\alpha]_D^{25} +31^\circ$ ($c = 0,9188$ in Äthan); R_f 0,22 (Dünnschichtchromatogramm an Silikagel in Äthylacetat/Gemisch aus isomeren Hexanen 1:1); NMR-Peaks bei 0,72, 1,23, 2,28, 3,23–3,83, 3,98–4,35 und 6,73–7,48 δ; Peaks im Massenspektrum bei 360, 256, 214, 211, 125, 115, 108, 107, 69, 45, 43 und 41.

17

Beispiel 6

d-2-exo-[m-Pivaloyloxy]benzyl]-3-exo-(pivaloyloxy)-bicyclo[3.1.0]hexan-6-endo-carboxaldehyd-Neopentylglycol-acetal (Formel XXXII):
 C_pH_{2p} = Valenzbindung in m-Stellung, R_5 und R_6 zusammen $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, R_{18} =



10

\sim = endo)

Vergleiche Schema A, Stufe (c).

(I) Zunächst wird das Diol der Formel XXXI, nämlich 2-exo-(m-Hydroxybenzyl)-3-exo-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-6-endo-carboxaldehyd-neopentylglycol-acetal, dargestellt. Eine Lösung von 17,97 g des Produkts (siehe Beispiel 5) in 200 ml Methanol wird mit einer Lösung von 6,0 g Kaliumcarbonat in 65 ml Wasser bei 25 °C 1 Stunde behandelt. Das Gemisch wird dann bei verminderter Druck eingeengt, mit 500 ml Eis und Wasser verdünnt und mit 1 m-wässriger Kaliumbisulfatlösung auf pH 5 bis 6 angesäuert. Die Lösung wird mit Natriumchlorid gesättigt und mit 800 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei verminderter Druck eingeengt, wobei man 17,83 g des Diols XXXI erhält.

(II) Eine Lösung von 17,83 g des Diols in 150 ml Pyridin wird mit 17,75 ml Pivaloylchlorid nach dem Verfahren von Beispiel 1 behandelt, wobei man 17,92 g der Titelverbindung mit den vorstehend angegebenen Eigenschaften erhält.

30

Beispiel 7

2-exo-{m[(Carbomethoxy)methoxy]benzyl}-3-exo-(pivaloyloxy)-6-endo-(cis-1-heptenyl)-bicyclo[3.1.0]hexan (C_pH_{2p} = Valenzbindung in m-Stellung, G = Pentyl, R_1 = Methyl, R_3 = Wasserstoff, R_{18} =



\sim = endo)

(I) Zunächst wird die Verbindung 2-exo-(m-Hydroxybenzyl)-3-exo-(pivaloyloxy)-6-endo-(cis-1-heptenyl)-bicyclo[3.1.0]hexan dargestellt. Eine Lösung von 1,42 g einer Verbindung XXII gemäß Schema A, nämlich 2-exo-[m-(Pivaloyloxy)benzyl]-3-exo-(pivaloyloxy)-6-endo-(cis-1-heptenyl)-bicyclo[3.1.0]hexan (siehe Beispiel 4), in 30 ml Methanol und 2 ml Wasser wird mit 1,0 g Kaliumcarbonat bei 25 °C 3,5 Stunden behandelt. Das Gemisch wird dann bei verminderter Druck eingeengt, mit 100 ml gesättigter wässriger Kaliumbisulfatlösung verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei man 1,20 g der Verbindung XXXIII mit R_f 0,69 (Dünnschichtchromatogramm an Silikagel in 25% Äthylacetat in isomeren Hexanen) erhält.