



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäss § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

210 047

Int.Cl.³

3(51) C 07 D471/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2534 288
(31) 438834

(22) 27.07.83
(32) 03.11.82

(44) 30.05.84
(33) US

(71) siehe (73)
(72) SCHAUS, JOHN M.; US;
(73) ELI LILLY U. COMPANY; INDIANAPOLIS, US

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TRANS-DL-5-SUBSTITUIERTEN
7-GEGEBENENFALLS-SUBSTITUIERTEN-4,4A,5,6,7,8,8A,9-OCTAHYDRO-1H(UND
2H)PYRAZOLO[3,4-G]CHINOLINEN

(57) Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung von Trans-dl-5-Substituierten-7-gegebenenfalls-substituierten-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-1H(und 2H)pyrazolo[3,4-g]chinolinen der aus dem Formelblatt hervorgehenden Formeln IIIa und IIIb, worin R für C₁-C₃-Alkyl, Allyl oder Benzyl steht und R¹ für H oder COOZ' steht, wobei Z' für C₁-C₂-Alkyl, Benzyl, α-Methylbenzyl oder Phenylethyl steht, durch Umsetzung einer Verbindung der aus dem Formelblatt hervorgehenden Formel IVb mit Hydrazin. Die hierdurch erhältlichen Verbindungen stellen neue Ketozwischenprodukte dar, aus denen sich wertvolle Arzneimittel erzeugen lassen.

1

5

Vertreter:

Patentanwaltsbüro Berlin

10 Titel der Erfindung:

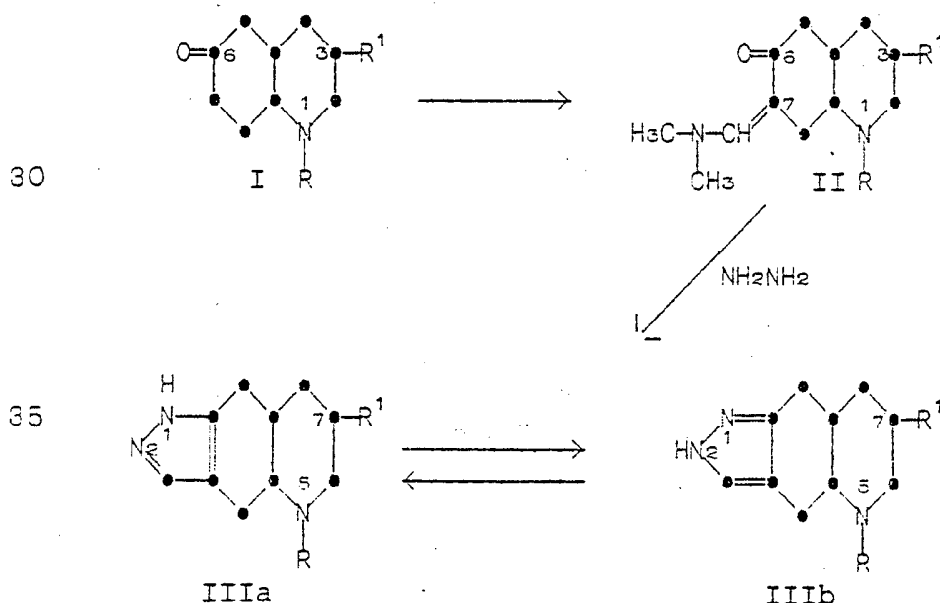
Verfahren zur Herstellung von trans-dl-5-Substituierten-
7-gegebenenfalls-substituierten-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octa-
hydro-1H(und 2H)pyrazolo[3,4-g]chinolinen

15 Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung bezieht sich auf neue Ketozwischenprodukte,
ihre Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung an-
derer Verbindungen.

20 Charakteristik der bekannten technischen Lösung:

In US-PS 4 198 415 und US-PS 4 230 861 wird bereits eine
Gruppe von Octahydropyrazolo[3,4-g]chinolinen beschrieben.
Darin werden sowohl Zwischenprodukte als auch Endprodukte
offenbart, und eine darin beschriebene Reaktionsfolge
läuft wie folgt ab:



1 Hierin steht R für H, C₁-C₃-Alkyl, Allyl oder Benzyl,
während R¹ für H oder COOZ' steht und Z' für C₁-C₂-Alkyl,
Benzyl, α -Methylbenzyl oder Phenylethyl steht. Die Ver-
bindungen der Formeln IIIa oder IIIb, worin R¹ für H
5 steht und R für C₁-C₃-Alkyl oder Allyl steht, eignen sich
zur Hemmung der Prolactinsekretion und zur Behandlung der
Parkinsonkrankheit. Die Verbindungen der Formeln IIIa oder
IIIb, worin entweder R und R¹ jeweils H sind, oder R Ben-
zyl bedeutet oder R¹ für COOZ' steht, sind Zwischenpro-
10 dukte. Diese Zwischenprodukte lassen sich unter Anwendung
von Verfahren, wie sie in den beiden oben erwähnten Paten-
ten beschrieben sind, in Arzneimittel überführen. Das zur
Umwandlung des 1-Substituierten-3-gegebenenfalls-substi-
tuierten-6-Oxodecahydrochinolins (I) in das Zwischenpro-
15 dukt (II) verwendete Reagens ist ein Dimethylformamid-
acetal wie Dimethylformamiddimethylacetal.

Aufgabe der Erfindung:

Die Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der oben
20 erwähnten Formeln IIIa und IIIb sind bisher nicht voll
befriedigend, und Aufgabe der Erfindung ist daher die
Schaffung eines neuen und verbesserten Verfahrens zur
Herstellung solcher Verbindungen.

25 Darlegung des Wesens der Erfindung:

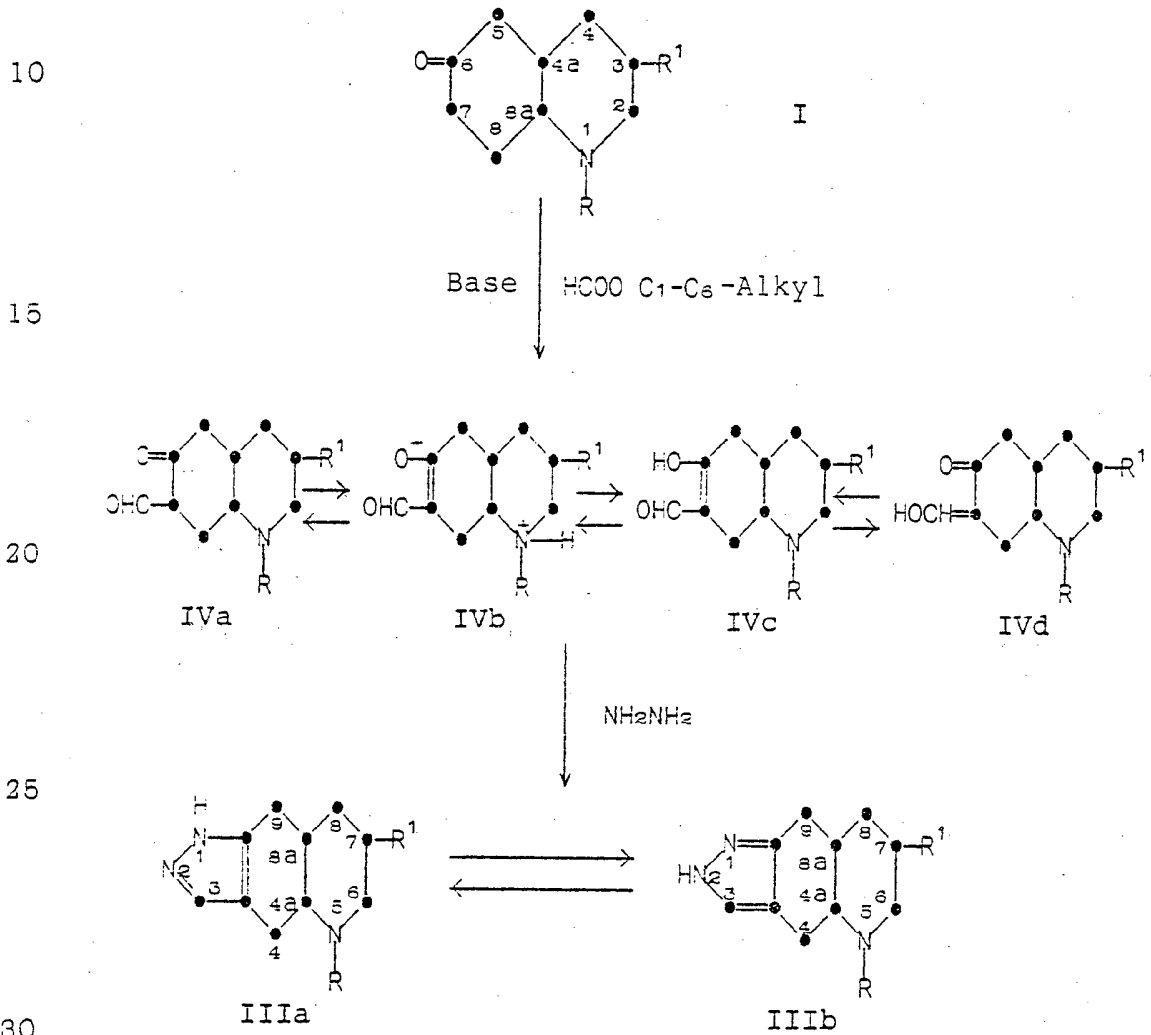
Überraschenderweise wurde nun erfindungsgemäß gefunden,
daß sich ausgehend von neuen Ketozwischenprodukten die
Verbindungen der oben erwähnten Formeln IIIa und IIIb
nach einem besseren Verfahrensweg herstellen lassen. Die
30 Vorteile der Verwendung dieses neuen Zwischenprodukts be-
stehen darin, daß von wohlfeileren Reagenzien ausgegangen
werden kann, höhere Ausbeuten an Endprodukt erzielbar
sind und keine Isolierung des Ketozwischenprodukts erfor-
derlich ist, obwohl dieses gewünschtenfalls natürlich iso-
35 liert werden kann.

Das erfindungsgemäße verbesserte Verfahren zur Herstellung

1 von trans-dl-5-Substituierten-7-gegebenenfalls-substituier-
 2 ten 4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-1H(und 2H)pyrazolo[3,4-g/-
 3 chinolinen der Formeln IIIa und IIIb geht aus dem folgen-
 4 den Reaktionsschema I hervor.

5

Reaktionsschema I

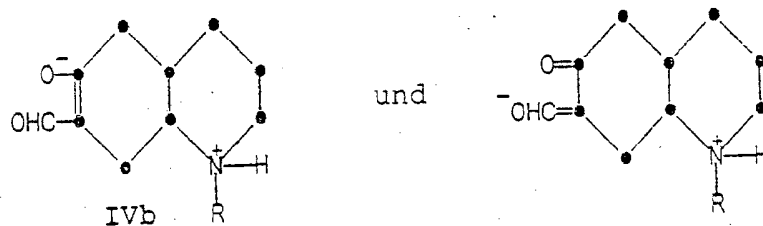


Hierin steht R für C₁-C₃-Alkyl, Allyl oder Benzyl, während
 R¹ für H oder COOZ' steht und Z' für C₁-C₂-Alkyl, Benzyl,
 35 α-Methylbenzyl oder Phenylethyl steht.

Nach obigem Reaktionsschema I wird ein trans-dl-1-Substi-

1 tuiertes-3-gegebenenfalls-substituiertes-6-oxodecahydro-
chinolin (I) mit einem C₁-C₆-Alkylformiat in Gegenwart einer Ba-
se formyliert, wodurch man zu einem trans-dl-1-Substitu-
ierten-3-gegebenenfalls-substituierten-6-oxo-7-formylde-
5 cahydrochinolin gelangt, bei welchem es sich um eine Reihe
tautomerer Strukturen (IVa bis IVd) handelt. Dieses Zwi-
schenprodukt wird gewöhnlich nicht isoliert und als sol-
ches charakterisiert, sondern unmittelbar im Reaktionsge-
misch mit Hydrazin umgesetzt, wodurch sich ein Gemisch
10 aus den Tautomeren trans-dl-5-Substituiertes-7-gegebenen-
falls-substituiertes-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-1H-pyra-
zolo/3,4-g/chinolin (IIIa) und trans-dl-5-Substituiertes-
7-gegebenenfalls-substituiertes-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahy-
dro-2H-pyrazolo/3,4-g/chinolin (IIIb) ergibt.

15 Das formylierte Produkt, das oben in Form der vier tauto-
meren Strukturen (IVa bis IVd) beschrieben worden ist,
existiert vorwiegend in wäßriger Lösung wahrscheinlich
als das Zwitterion (IVb). Es befinden sich jedoch alle
20 vier tautomeren Formen im dynamischen Gleichgewicht, so
daß bei der Aufzeichnung oder Beschreibung irgendeiner
einzelnen Struktur im vorliegenden Fall auch die anderen
drei Strukturen jeweils umfaßt und enthalten sind. Ferner
gehören hierzu auch Resonanzstrukturen verschiedener For-
25 meln, wie dies folgende Strukturen zeigen.



35 Die erste Stufe der obigen Reaktion besteht in einer Ab-
wandlung einer Claissen-Kondensation, wobei eine durch
eine benachbarte Carbonylgruppe aktivierte Methylengruppe
in Anwesenheit einer Base acyliert werden kann. Als Base

- 1 wird gewöhnlich Natriumethylat verwendet. Selbstverständ-
lich lassen sich jedoch auch andere Basen verwenden, bei-
spielsweise die Alkalimetall-t-alkoxide und Alkalimetall-
hydride, wie Kalium-t-butoxid, Kalium-t-amylalkoxid oder
5 Natriumhydrid. Die Claissen-Kondensationsreaktion ($I \rightarrow IV$)
wird gewöhnlich auch in ethanolischer Lösung durchgeführt.
Als Reaktionsmedien lassen sich hierbei selbstverständlich
auch andere niedere Alkanole und ähnliche polare wasser-
freie Lösungsmittel verwenden. Beispiele geeigneter Lö-
10 sungsmittel sind Tetrahydrofuran (THF), Diethylether, Di-
methoxyethan, Dioxan, Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethyl-
formamid (DMF) und t-Butanol. Tetrahydrofuran wird als
Lösungsmittel beim gesamten Verfahren gemäß Reaktionssche-
ma I bevorzugt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kri-
15 tisch, und es wird daher im allgemeinen bei Temperaturen
zwischen etwa -20°C und Rückflußtemperatur gearbeitet,
wobei eine Temperatur von 0°C bis Raumtemperatur bevor-
zugt ist.
- 20 In der Stufe des Ringschlusses ($IV \rightarrow IIIa + IIIb$) ist
zwar Hydrazin angegeben, doch läßt sich mit gleichem Er-
folg auch Hydrazinhydrat oder irgendein Hydrazinsalz
verwenden. Geeignete Lösungsmittel für die Stufe des Ring-
schlusses sind Wasser, C_1 - C_4 -Alkanole, insbesondere t-Bu-
25 tanol, THF, DMSO, Dimethoxyethan, Dioxan und Diethylether.
Die Umsetzung kann bei einer Temperatur von etwa 0°C bis
Rückflußtemperatur durchgeführt werden, wobei vorzugswei-
se bei Raumtemperatur gearbeitet wird.
- 30 Ein Vorteil des im Reaktionsschema I beschriebenen Synthe-
sewegs besteht darin, daß beide Stufen des Verfahrens im
gleichen Reaktor durchgeführt werden können, so daß es
ein Eintopfverfahren darstellt. Es werden daher vorzugs-
weise Lösungsmittel verwendet, die für beide Reaktionen
35 geeignet sind, wie THF, DMSO, t-Butanol, Dimethoxyethan,
Diethylether und Dioxan, wobei THF besonders bevorzugt ist.
Das Lösungsmittelsystem kann gewünschtenfalls auch mit Was-

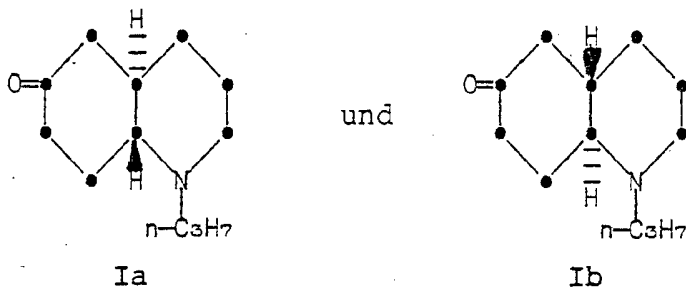
1 ser oder einem C₁-C₄-Alkanol versetzt werden. Es kann bei
einem pH-Bereich von etwa 13 bis etwa 0 gearbeitet werden,
wobei ein pH-Wert von etwa 9 bevorzugt ist. Zur Einstel-
lung des bevorzugten pH-Werts von etwa 9 versetzt man das
5 Reaktionsgemisch mit 10 %-iger Chlorwasserstoffsäurelö-
sung (1 Mol). Der allgemeine Temperaturbereich liegt zwi-
schen etwa 0°C und Rückflußtemperatur, wobei jedoch vor-
zugsweise bei Raumtemperatur gearbeitet wird.

10 Ein zweiter Vorteil des obigen Verfahrens besteht darin,
daß dieses im Vergleich zu den bekannten Verfahren, bei
denen Dimethylformamiddimethylacetal als Reagens verwen-
det wird, zu besseren Ausbeuten an Pyrazolautomeren (IIIa
+ IIIb) führt. Weiter ist auch noch vorteilhaft, daß das
15 bevorzugte Formylierungsmittel, nämlich Ethylformiat, im
Vergleich zu Dimethylformamiddimethylacetal verhältnis-
mäßig wohlfeil ist.

Es ist zu beachten, daß sich die Numerierung des Keton-
20 ausgangsmaterials (I) von der des Pyrazolendprodukts (III)
unterscheidet. Das asymmetrische Brückenkopfkohlenstoff-
atom, das zum Chinolinstickstoffatom benachbart liegt,
wird im Keton daher mit der Nr. 8a bezeichnet, während
es im Pyrazol die Nr. 4a trägt. Weiter wird auch das ande-
25 re asymmetrische Brückenkopfkohlenstoffatom im Keton mit
der Nr. 4a bezeichnet, während es im Endprodukt die Nr. 8a
trägt. Die racemischen Paare der Formeln IIIa und IIIb wer-
den gewöhnlich als cis-dl-Paar und trans-dl-Paar bezeich-
net. Die Konfiguration des Moleküls am C-4a und C-8a im
30 cis-dl-Paar würde 4aR,8aS und 4aS,8aR sein, und für das
trans-dl-Paar der Konfiguration 4aR,8aR und 4aS,8aS ent-
sprechen. Die Konfigurationen des Ausgangsmaterials wer-
den bei der Synthese des Pyrazolchinolins natürlich beibe-
halten, da die Claissen-Kondensation und der anschließen-
35 de Ringschluß mit Hydrazin zu keiner Beeinträchtigung der
Konfiguration an diesen optischen Zentren führen.

1 Das Keton Ausgangsmaterial von trans-dl-1-n-Propyl-6-oxo-
decahydrochinolin (I, worin R für n-Propyl steht und R¹
für H steht) läßt sich natürlich in die einzelnen Stereo-
isomeren Ia (4aR,8aR) und Ib (4aS,8aS)

5



10

auftrennen, und ein hierzu geeignetes Verfahren wird in
Patent ... (Patentanmeldung 253 426) beschrieben.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren ist, wie das Reaktions-
schema I zeigt, sowohl auf die aufgetrennten Isomeren
(Ia und Ib) als auch auf das trans-dl-Racemat anwendbar.

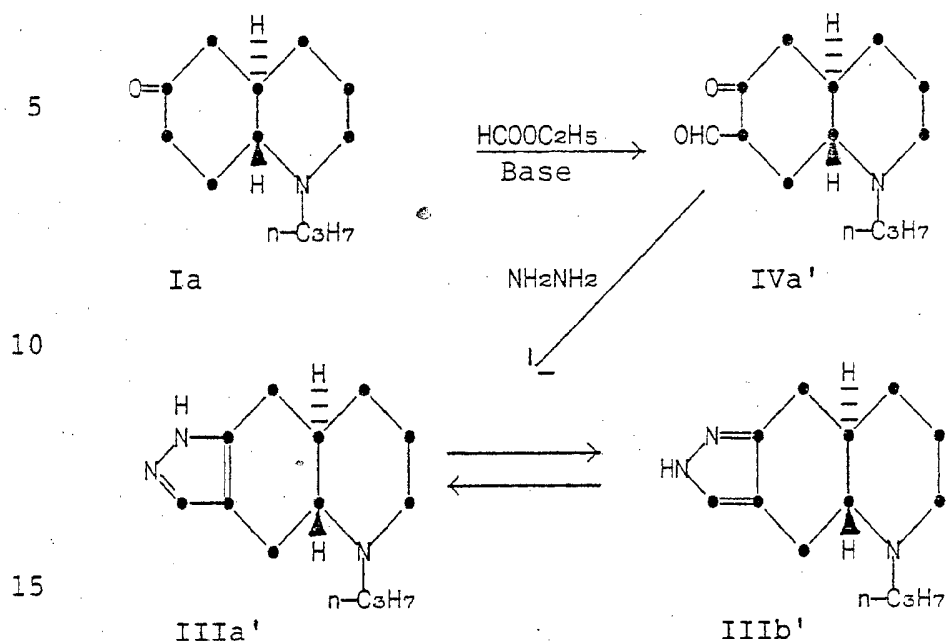
Die Reaktionsfolge des Reaktionsschemas I wird im folgen-
den Reaktionsschema II unter Verwendung des gewünschten
Isomeren, nämlich von 4aR,8aR-1-n-Propyl-6-oxodecahydro-
chinolin, wiederholt, wodurch das gewünschte 4aR,8aR-
4,4a,5,6,7,8,8a,9-Octahydro-1H(und 2H)pyrazolo[3,4-g]-chi-
nolin gebildet wird.

25

30

35

Reaktionsschema II



Ein Vorteil des im obigen Reaktionsschema II angegebenen
Verfahrens besteht darin, daß das trans-dl-Keton (I) auf-
getrennt und das reine 4aR,8aR-Stereoisomere (Ia) cycli-
siert wird, so daß sich ein optisch aktives trans-4aR,8aR-
Octahydropyrazolo/3,4-g/chinolin ergibt und keine Cycli-
sierung des trans-dl-Racemats und Auftrennung des trans-
dl-Pyrazolochinolins. Wenigstens eine Hälfte eines racemi-
schen Gemisches wird während einer Auftrennung verworfen,
und es ist daher eindeutig wirtschaftlicher, eine Hälfte
eines Ausgangsmaterials als eine Hälfte des Endprodukts zu
verwerfen, zumal vor allem organische Reaktionen, wie die
Cyclisierung des Ketoquinolins zu einem Pyrazolchinolin,
niemals quantitativ verlaufen.

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Beispielen wei-
ter beschrieben, wobei die Abkürzung THF für Tetrahydrofu-
ran steht.

1 B e i s p i e l 1

Man wiegt 1,5 g Kalium-t-butoxid in einen trockenen 250 ml Rundkolben ein. Zur Auflösung des Kalium-t-butoxids gibt
5 man 25 ml THF zu. Sodann versetzt man die Butoxidlösung mit einer Lösung, die 0,81 ml Ethylformiat, 0,97 g trans-dl-1-n-Propyl-6-oxodecahydrochinolin und 10 ml THF enthält. Das Reaktionsgemisch wird etwa 45 Minuten auf Umgebungstemperatur gehalten. Man versetzt das Ganze mit 2 ml Hydrazin und dann mit so viel 15 %-iger wäßriger Chlorwasserstoffsäure, daß sich der pH-Wert auf etwa 9 erniedrigt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt, worauf eine dünn-schichtchromatographische Untersuchung zeigt, daß kein Ketonausgangsmaterial mehr vorhanden ist. Das Reaktionsgemisch wird dann
15 in verdünntes (10 %-iges) wäßriges Natriumhydroxid gegossen, und das alkalische Gemisch wird mit Methylen-dichlorid (gleiches Volumen) extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels unter Vakuum eingedampft, wodurch man zu 1,31 g eines gelben Öls aus rohem trans-dl-5-n-Propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-1H(und 2H)pyrazolo/3,4-g/chinolin gelangt.

B e i s p i e l 2

25 Man gibt eine solche Menge einer 55 %-igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl in einen 25 ml Rundbodenkolben, daß sich 360 mg (15 mmol) Natriumhydrid ergeben. Das Mineralöl wird vom Natriumhydrid durch dreimaliges Waschen mit Hexan entfernt. Das zurückbleibende Natriumhydrid wird
30 in 6 ml THF suspendiert. Sodann gibt man Ethylformiat (740 mg) und einen Tropfen wasserfreies Ethanol zu und versetzt das Ganze dann mit 975 mg trans-dl-1-n-Propyl-6-oxodecahydrochinolin in 4 ml THF. Das Reaktionsgemisch, das nahezu sofort rückzufließen beginnt, wird etwa 45 Minuten auf Rückflußtemperatur gehalten, worauf eine dünn-schichtchromatographische Untersuchung zeigt, daß kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden ist. Man gibt 50 ml Wasser

1 und 4 ml Hydrazin zu und stellt den pH-Wert mit verdünnter
wäßriger Chlorwasserstoffsäure auf etwa 9 ein. Das Reak-
tionsgemisch wird über Nacht bei Umgebungstemperatur ge-
rührt, wodurch ein Niederschlag gebildet wird. Der aus
5 373 mg eines bei 78 bis 84°C schmelzenden weißen Pulvers
aus trans-dl-5-n-Propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-1H-
(und 2H)pyrazolo/3,4-g/chinolin bestehende Niederschlag
wird gesammelt.

Analyse für $C_{13}H_{21}N_3$

10 berechnet: C 71,19 H 9,65 N 19,16
gefunden: C 70,89 H 9,15 N 19,34

Weiteres Material erhält man durch Eingießen des Filtrats
in verdünnte wäßrige Natriumhydroxidlösung und Extraktion
15 dieser alkalischen Lösung mit mehreren Anteilen Methylen-
dichlorid. Durch Konzentration der vereinigten Methylen-
dichloridextrakte nach Trocknung gelangt man zu weiteren
623 mg eines weißen Schaums, der chromatographisch über
Siliciumdioxid unter Verwendung von THF, das eine Spur an
20 wäßrigem Ammoniumhydroxid enthält, als Eluiermittel gerei-
nigt wird. Die das gewünschte Pyrazolo/3,4-g/chinolin ent-
haltenden frühen Fraktionen werden vereinigt, wodurch man
nach Verdampfung des Lösungsmittels zu 437 mg eines farb-
losen Öls gelangt.

25 Dieses Öl wird in das Dihydrochlorid überführt, welches
nach Umkristallisation aus einem Lösungsmittelgemisch aus
Methanol und Aceton bei etwa 252 bis 263°C schmilzt.

30 Der obige Versuch wird mit der Ausnahme wiederholt, daß
man 125 mg trans-4aR,8aR-n-Propyl-6-oxodecahydrochinolin
verwendet und die Mengen an Ethylformiat und Base (Na-
triumhydrid anstelle von Kalium-t-butoxid) proportional
erniedrigt. Nach praktischer Beendigung der Reaktion, was
35 sich durch ein Fehlen von Ausgangsmaterial bei einer dünn-
schichtchromatographischen Analyse zeigt, wird das Reak-
tionsgemisch in verdünntes wäßriges Natriumhydroxid gegos-

1 sen und das alkalische Gemisch mit Methylendichlorid extrahiert. Durch Trocknung des Methylendichloridextrakts und anschließende Entfernung des Lösungsmittels unter Vakuum gelangt man zu etwa 144 mg eines farblosen viskosen
5 Öls, das im Dünnschichtchromatogramm nur einen einzigen Fleck ergibt. Das Öl wird in Methanol gelöst und die Lösung mit 0,20n wäßriger Chlorwasserstoffsäure (3,2 ml) versetzt. Durch Konzentration der erhaltenen gelben Lösung gelangt man zu einem gelben halbfesten Material, das
10 man in Methanol löst. Die Methanollösung wird mit Aktivkohle entfärbt und die Kohle durch Filtration durch Kieselgur (Celite) entfernt. Durch Verdampfung des Lösungsmittels und Umkritallisation des erhaltenen Rückstands aus einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Ethylacetat gelangt man zu 80 mg eines buttergelben Pulvers an
15 4aR,8aR-5-n-Propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-1H(und 2H)-pyrazolo[3,4-g]chinolin, das einen $[\alpha]_D^{25}$ -Wert von $-121,76^\circ$ aufweist (H_2O , $c = 1$).

20 B e i s p i e l 3

Man gibt eine Lösung von 52 g optisch reinem 4aR,8aR-1-n-Propyl-6-oxodecahydrochinolin und 79 g Ethylformiat in 250 ml THF zu einer Lösung von 59,8 g Kalium-t-butoxid
25 in 600 ml THF, die man vorher auf etwa $0^\circ C$ gekühlt hat. Während der Zugabe entwickelt sich Gas. Das Reaktionsgemisch wird zuerst 0,5 Stunden bei etwa $0^\circ C$ und dann eine weitere Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Man gibt 25,6 g Hydrazin zu und stellt den pH-Wert der Lösung mit
30 10 %-iger wäßriger Chlorwasserstoffsäure (etwa 500 ml) auf etwa 9 ein. Das Reaktionsgemisch wird kräftig 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und dann in Wasser gegossen. Das wäßrige Gemisch wird mit verdünntem wäßrigem Natriumhydroxid stark basisch gestellt (pH = etwa 13).
35 Das alkalische Gemisch wird mit Methylendichlorid extrahiert und der Methylendichloridextrakt abgetrennt und getrocknet. Durch Verdampfung des Lösungsmittels gelangt man zu einem gelben Schaum als Rückstand, der aufgrund

1 einer dünnenschichtchromatographischen Analyse das gewünschte
Pyrazolochinolin und eine kleine Menge einer einzelnen
Verunreinigung enthält. Der Rückstand wird in 1 Liter hei-
ßem Methanol gelöst, das mit 250 ml in wäßriger Chlorwas-
5 serstoffsäure versetzt worden ist. Durch Konzentration der
Lösung gelangt man zu 65,4 g 4aR,8aR-5-n-Propyl-4,4a,5,6,-
7,8,8a,9-octahydro-1H(und 2H)pyrazolo/3,4-g/chinolin-hy-
drochlorid in Form eines hellgelben Feststoffs. Die Um-
kristallisation aus einem Gemisch aus Methanol und Ethyl-
10 acetat führt zu 51,7 g (Ausbeute = 76 %) eines schwach
gelben granulatartigen Feststoffs. Dieser Feststoff weist
einen $[\alpha]_D^{25}$ -Wert von $-121,0^\circ$ (H_2O , $c = 1$) und einen
 $[\alpha]_{365}^{25}$ -Wert von $-377,40^\circ$ (H_2O , $c = 1$) auf.

15 Analyse:

berechnet: C 61,04 H 8,67 N 16,43 Cl 13,86

gefunden: C 61,32 H 8,53 N 16,22 Cl 14,08

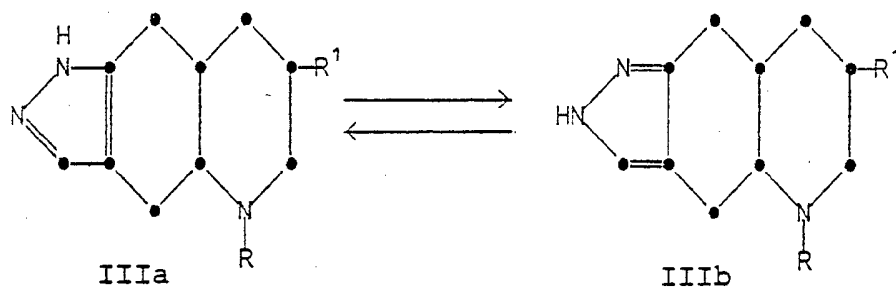
B e i s p i e l 4

20 Man versetzt eine Lösung von 3,6 g Kalium-t-butoxid in
50 ml THF bei $0^\circ C$ mit einer Lösung von 5,0 g trans-dl-1-
n-Propyl-6-oxodecahydrochinolin und 2,36 g Ethylformiat
in 25 ml THF. Die Lösung wird zuerst 15 Minuten bei $0^\circ C$
25 und dann 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ge-
bildete gelbe Niederschlag wird durch Vakuumfiltration
gesammelt, mit THF gewaschen und unter Vakuum getrocknet,
wodurch man das Kaliumsalz von trans-dl-1-n-Propyl-6-oxo-
7-formyldecahydrochinolin erhält.
30 NMR (D_2O): $\delta = 9,00$ (s, 1H, CHO), $\delta = 3,02-0,99$ (m, 16H),
 $\delta = 0,84$ (t, $J = 7$, 3H, $-CH_3$ von $n-C_3H_7$).

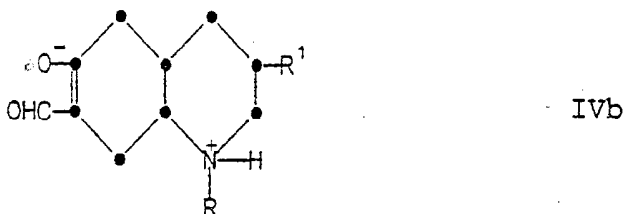
Das obige 7-Formylprodukt kann durch weitere Umsetzung
unter Anwendung der oben beschriebenen Verfahren in Ver-
35 bindungen der Formel IIIa und IIIb überführt werden.

1 Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb



worin R für C_1 - C_3 -Alkyl, Allyl oder Benzyl steht und R^1 für H oder $COOZ'$ steht, wobei Z' für C_1 - C_2 -Alkyl, Benzyl, α -Methylbenzyl oder Phenylethyl steht, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß man eine Verbindung der Formel IVb



oder eine tautomere Verbindung hiervon, worin R und R^1 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Hydrazin umgesetzt.

2. Verfahren nach Punkt 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß man von einer Verbindung ausgeht, worin R^1 für H steht und als Keton Ausgangsmaterial ein trans-dl-Racemat verwendet.

3. Verfahren nach Punkt 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß man ein Keton Ausgangsma-

1 terial verwendet, das die Konfiguration 4aR,8aR hat.

4. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß
man ein Ketonausgangsmaterial verwendet, das die Konfigu-
5 ration 4aS,8aS hat.

10

15

20

25

30

35