



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 307/935  
A 61 K 31/34



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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

639 082

⑳ Gesuchsnummer: 8251/78

⑦③ Inhaber:  
Chinoin Gyogyszer- és Vegyészeti Termékek  
Gyara RT, Budapest IV (HU)

㉒ Anmeldungsdatum: 02.08.1978

③⑩ Priorität(en): 03.08.1977 HUCI 1762

⑦② Erfinder:  
Tibor Szabo, Budapest (HU)  
Dr. Laszlo Institoris, Budapest (HU)  
Dr. Gabor Kovacs, Budapest (HU)  
Dr. Istvan Stadler, Budapest (HU)  
Béla Kőszegi, Budapest (HU)

㉔ Patent erteilt: 31.10.1983

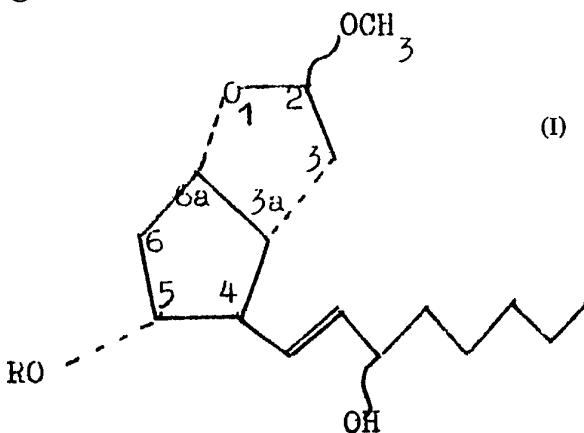
④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 31.10.1983

⑦④ Vertreter:  
Kirker & Cie SA, Genève

⑤④ Bicyclische Lactol-methyl-äther und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

⑤⑦ Verbindungen der allgemeinen Formel

Diese Verbindungen sind wirksam gegen Blutplättchen-  
aggregationen und Tumore.

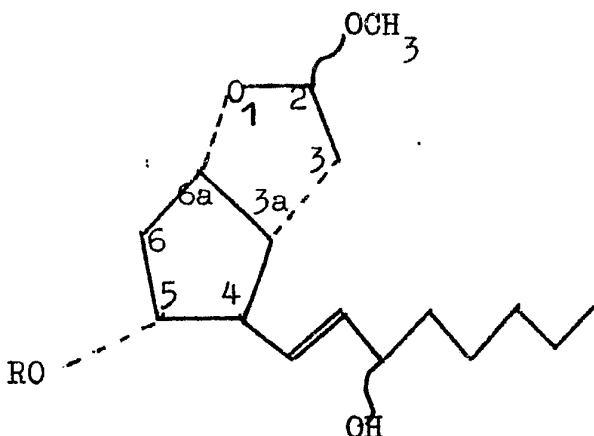


worin

R für Wasserstoff oder erwünschtenfalls substituiertes  
Alkanoyl, Aralkanoyl oder Aroyl steht und  
~  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung oder  $\alpha$ - und  $\beta$ -Stellung bedeutet,  
unter der Bedingung, dass wenn R für Wasserstoff  
oder p-Phenyl-benzoyl steht, die 2-Methoxygruppe  
nur in  $\alpha$  oder  $\beta$  sterischer Stellung steht.

## PATENTANSPRÜCHE

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

R für Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes Alkanoyl, Aralkanoyl oder Aroyl steht und

~  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung oder  $\alpha$ - und  $\beta$ -Stellung bedeutet, mit der Bedingung, dass wenn R für Wasserstoff oder p-Phenylbenzoyl steht, die 2-Methoxygruppe nur in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung steht.

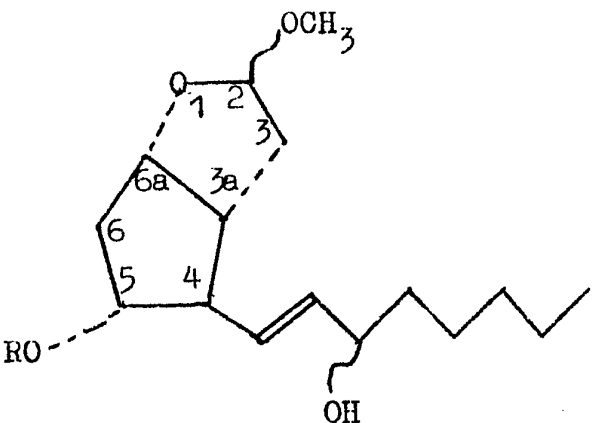
2. (—)-2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -Tetrahydro-2-exo- und -endo-methoxy-5 $\alpha$ -(p-phenyl-benzoyloxy)-4 $\beta$ -(3 $\beta$ -hydroxy-oct-1-trans-enyl)-cyclopentano(b)furan als Verbindung nach Anspruch 1.

3. (—)-2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -Tetrahydro-2-exo- und -endo-methoxy-5 $\alpha$ -(p-phenyl-benzoyloxy)-4 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hydroxy-oct-1-trans-enyl)-cyclopentano(b)furan als Verbindung nach Anspruch 1.

4. (—)-2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -Tetrahydro-2-exo- und -endo-methoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-4 $\beta$ -(3 $\beta$ -hydroxy-oct-1-trans-enyl)-cyclopentano(b)furan als Verbindung nach Anspruch 1.

5. (—)-2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -Tetrahydro-2-exo- und -endo-methoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-4 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hydroxy-oct-1-trans-enyl)-cyclopentano(b)furan als Verbindung nach Anspruch 1.

6. Verfahren zur Herstellung von bicyclischen Lactol-methyl-äthern der allgemein Formel

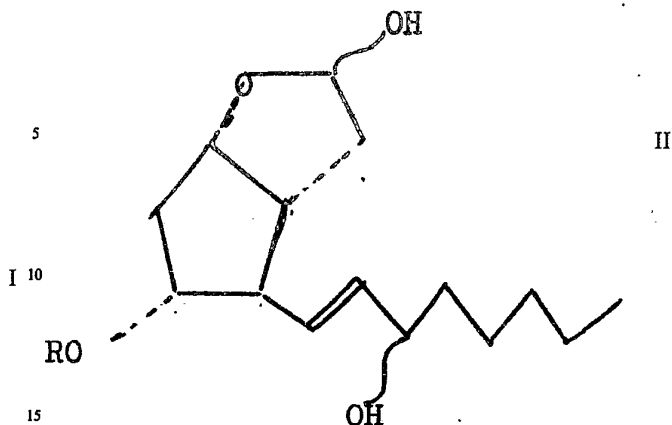


worin

R Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes Alkanoyl, Aralkanoyl, Aroyl darstellt und

~  $\alpha$ - und/oder  $\beta$ -Stellung bedeutet dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel

2



worin R wie oben definierte ist — in Gegenwart eines Säure-Katalysators mit Methanol umsetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, worin die Aroylgruppe vorzugsweise eine p-Phenyl-benzoyl-gruppe darstellt.

8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säurekatalysator eine Mineralsäure, vorzugsweise Salzsäure verwendet.

9. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man erwünschtenfalls die  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Epimeren der Verbindungen der Formel I durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation trennt.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 in dem R Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R substituiertes Alkanoyl, Aralkanoyl oder Aroyl bedeutet, gemäß dem Verfahren nach Anspruch 6 darstellt und die O-R Bindung der so erhaltenen Verbindung durch Hydrolyse spaltet.

11. Verfahren nach Anspruch 10, worin die Aroylgruppe vorzugsweise eine p-Phenyl-benzoyl-gruppe darstellt.

12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säurekatalysator bei der Verätherung eine Mineralsäure, vorzugsweise Salzsäure verwendet.

13. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man erwünschtenfalls die  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Epimeren der Verbindungen der Formel I durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation trennt.

14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 in denen R Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R substituiertes Alkanoyl, Aralkanoyl oder Aroyl darstellt gemäß dem Verfahren nach Anspruch 6 darstellt und die O-R Bindung der so erhaltenen Verbindung durch Alkoholyse spaltet.

15. Verfahren nach Anspruch 14, worin die Aroylgruppe vorzugsweise eine p-Phenyl-benzoyl-gruppe darstellt.

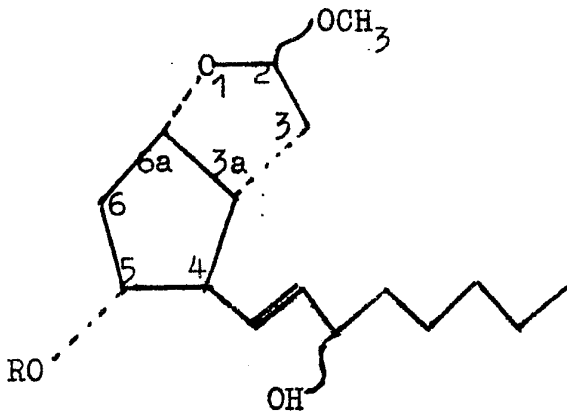
16. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säurekatalysator bei der Verätherung eine Mineralsäure, vorzugsweise Salzsäure verwendet.

17. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass man erwünschtenfalls die  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Epimeren der Verbindungen der Formel I durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation trennt.

60

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel

65



worin

R für Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes Alkanoyl, Aralkanoyl oder Aroyl steht und

~  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung oder  $\alpha$ - und  $\beta$ -Stellung bedeutet, mit der Bedingung, dass wenn R für Wasserstoff oder p-Phenylbenzoyl steht, die 2-Methoxygruppe nur in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung stehen kann und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der allgemeinen Formel I steht

R für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkanoyl, Aralkanoyl oder Aroyl,

~ steht für  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung oder  $\alpha$ - und  $\beta$ -Stellung.

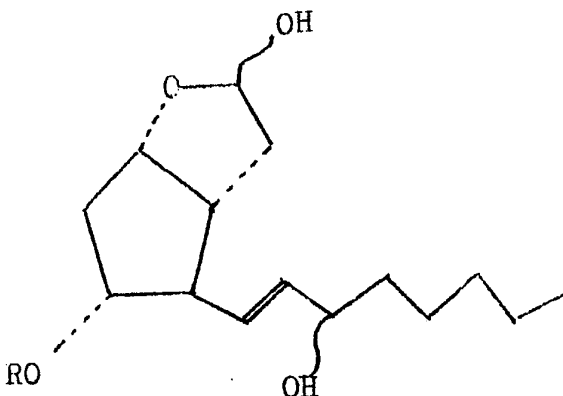
Die Hydroxylgruppe in Allyl-Stellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I kann von  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Konfiguration sein (entspricht «S» oder «R» nach der Stereospezifizierung von Cahn, Ingold, Prelog). Ähnlicherweise kann die Methoxygruppe die am 2-Kohlenstoffatom des Cyclopentano(b)furan-Ringes gebunden ist, in exo- oder endo-Stellung stehen.

Falls die Methoxygruppe des hydrierten Cyclopentano(b)furan-Ringes an dem als quasiplanar betrachteten Furan-Ring an der gleichen Seite des Ringes ist, wie die Wasserstoffatome in der 3a- und 6a-Stellung, so ist die Methoxygruppe in exo-Stellung, falls es umgekehrt ist, so ist die Methoxygruppe in der endo-Stellung.

Nach der vorliegenden Erfindung können alle epimere Verbindungen der allgemeinen Formel I in reinem Zustand und mit sterisch einheitlicher Konfiguration hergestellt werden.

Die Verbindung der allgemeinen Formel I — worin R für Wasserstoff steht — ist zwar aus JACS 95, 6853 (1973) bekannt geworden, aber nur ein epimeres Gemisch am 2-Kohlenstoffatom wurde hergestellt und nichts wurde über die Herstellung von den einzelnen Epimeren in reinem Zustand erwähnt.

Es wurde nun gefunden, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I durch eine viel einfachere Methode und in einer besseren Ausbeute erhalten werden können als durch die literaturbekanntesten Methoden, wenn man Verbindungen der allgemeinen Formel



in Gegenwart eines Säure-Katalysators mit Methanol umsetzt.

In den allgemeinen Formeln steht R für Wasserstoff, oder gegebenenfalls substituiertes Alkanoyl, Aralkanoyl oder Aroyl, wobei die Alkanoylgruppen 1-20 Kohlenstoffatome enthalten und substituiert oder unsubstituiert und gerade oder verzweigt sein können. Die Alkylkette der Aralkanoylgruppe kann 1-20, vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome enthalten, kann unsubstituiert oder substituiert und gerade oder verzweigt sein. Die aromatische Gruppe in der Aralkanoyl- oder Aroylgruppe kann aus einem oder mehreren homocyclischen Ringen oder Ringssystemen bestehen, die substituiert oder unsubstituiert sein kann. Die aromatischen Ringe können durch Kondensierung oder chemische Reaktionen gebildet werden. Die Alkanoyl, Aralkanoyl und Aroylgruppen sind gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten wie z.B. Halogen, z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod, Alkoxy, z.B. niederes Alkoxy, z.B. Methoxy, Äthoxy, Propoxy oder Butoxy, Alkyl, niederes Alkyl, z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Nitro, Amino, verschiedenen substituiertes Amino, Cyano, Alkylsulfon, oder Arylsulfon substituiert.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II werden nach dem in der ungarischen Patentanmeldung Nr. CI-1654 beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Verbindungen der allgemeinen Formel II haben  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Konfiguration wenn man die Stellung der Hydroxy-Gruppe der Allyl-Stellung in Betracht zieht, und das exo-endo-Verhältnis ist 70 : 30 wenn man die Hydroxyl-Gruppe in der 2-Stellung berücksichtigt und die Verbindungen sind Epimere am 2-Kohlenstoffatom.

Da die Verbindungen der allgemeinen Formel II, die als Ausgangsstoffe verwendet werden, Semi-Acetale sind, können die Verbindungen in Acetale also in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden, wenn man die Ausgangsstoffe in Gegenwart eines Säure-Katalysators mit Methanol umsetzt.

Die Reaktion kann in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, z.B. eines chlorierten Kohlenwasserstoffes, Dichlormethans, Äthers, z.B. Diäthyläthers, Tetrahydrofurans, oder eines aprotischen Lösungsmittels, z.B. Dimethylsulfoxids, oder Dimethylformamids durchgeführt werden, aber Methanol im Überschuss kann auch als Lösungsmittel dienen.

Als Säure-Katalysator in der Reaktion kann eine anorganische oder organische Säure eingesetzt werden.

Als anorganische Säuren kommen z.B. konzentrierte Salzsäure-Lösung, Hydrochlorid-Gas, Lewis-Säuren, bevorzugt Bortrifluorid-Ätherat, in einer Menge von 0,001-0,1 Äquivalenten in Frage.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird in einem breiten Temperaturbereich durchgeführt. Man kann bei einer niedrigeren oder höheren Temperatur arbeiten, als Raumtemperatur, aber bevorzugt arbeitet man bei Raumtemperatur. Wenn man die Reaktion bei einer viel höheren Temperatur durchführt als Raumtemperatur, wird sie bevorzugt in einem geschlossenen Gefäß durchgeführt.

Falls R in den Ausgangsstoffen der allgemeinen Formel II nicht Wasserstoff bedeutet, werden die nach der Acetal-Bildung erhaltenen epimeren Acetal-Ester durch Säulenchromatographie separiert. Es ist besonders vorteilhaft, wenn R in den Verbindungen der Formel II für p-Phenylbenzoyl steht. In diesem Fall kann das Reaktionsgemisch nach der Acetalbildung mit Methanol auf Silikagel oder auf einem anderen Adsorbierungsmittel einfach Säulenchromatographie unterworfen werden, als Eluierungsmittel verwendet man ein Gemisch von Isopropylacetat und Äthylacetat. Bei der Durchführung der Säulenchromatographie wird als erster der eine exo-Methoxygruppe enthaltende, weniger polare Acetalester eluiert, welcher nach der Zugabe von Petroläther aus Isopropyläther leicht kristallisiert.

Das mehr polare «endo»-Epimer kann auch in reinem Zustand isoliert, kann aber nicht wie das «exo»-Epimer kristallisiert werden.

Falls R in dem Ausgangsstoff der allgemeinen Formel I für Wasserstoff steht, also, wenn die Verbindung ein Triol ist, können die epimeren Methyläther gar nicht oder schwierig isoliert werden. Wenn man die üblichen physikalischen-chemischen Methoden z.B. Gaschromatographie, NMR-Spektroskopie verwendet, kann die Gegenwart des Epimers gut nachgewiesen werden.

Die sterisch einheitlichen Verbindungen der allgemeinen Formel II — worin R für Wasserstoff steht — können in einigen Fällen durch fraktionierte Kristallisation hergestellt werden, wenn sich das besser kristallisierende exo-Methyläther-Diol aus dem Epimer-Gemisch ausscheidet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R für Wasserstoff steht, können auch aus solchen epimeren Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden, in welchen R für gegebenenfalls substituiertes Alkanoyl, Aralkanoyl oder Aroyl steht und die bezüglich der Methoxygruppe in der 2-Stellung Epimere sind, wenn man die Epimere durch Säulenchromatographie trennt, und danach hydrolysiert oder bevorzugt durch Alkohololyse spaltet. Das Ester-Acetal Derivat wird bevorzugt in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit Methanol gerührt und durch die Alkohololyse werden also die gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten.

Die bisher bekannten Verbindungen der allgemeinen Formel I waren nur als Zwischenprodukte zur Synthese der Prostaglandine bekannt und ihre biologische Wirksamkeit wurde noch nicht geprüft.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass die erfindungsgemässen Verbindungen der allgemeinen Formel I eine wertvolle biologische Wirkung z.B. anti-Aggregations-Wirkung und anti-Tumor Wirkung zeigen. Die Verbindungen hemmen oder mindern in einer Konzentration von 100 µg/ml-100 ng/ml die Aggregation der menschlichen Thrombocyten, die durch verschiedene Agenzien, z.B. Adenosin-Diphosphat oder Arachidonsäure, hervorgerufen wird. Die Wirkung ist besonders wegen des selektiven Charakters der thrombocyten-aggregations-hemmenden Wirkung vorteilhaft. Es können keine Nebenwirkungen (kontrahierende Wirkung auf Gefässwände oder glatte Muskeln, blutdrucksenkende oder blutdrucksteigernde Wirkung) in der gegebenen Konzentration beobachtet werden.

Untersuchung der aggregationshemmenden Wirkung:

Die Versuche wurden an einem an Thrombocyten reichen Humanplasma durchgeführt. 1 ml Plasma war mit einem modifizierten Born-Aggregometer geprüft.

1. Die Aggregation des Kontroll-Musters wurde durch  $1 \times 10^{-5}$  Mol Adenosin-Diphosphat (ADP) hervorgerufen.
2. 79 µMol (20 µg/ml) von (—)-2,3,3aβ,6aβ-Tetrahydro-2α,5α-dihydroxy-4β-(3β-hydroxy-oct-1-trans-enyl)-cyclopentano(b)furan (— eine Verbindung der allgemeinen Formel I — worin R Wasserstoff bedeutet) wurde in TRIS Salzsäure Puffer (pH = 7,5, 0,05 M) gelöst und eine 100% Hemmung wurde hervorgerufen.

Die gleiche Verbindung verursachte eine 38%ige Hemmung in einer Konzentration von 39 µMol/ml.

Untersuchung der Tumor-hemmenden Wirkung:

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen eine überraschende Wirkung auf das Wachstum der Tumorzellen.

Die biologische Wirkung wurde auf Novikoff hepatoma oder Yoshida ascites Sarcoma Zellen in vitro so untersucht, dass die DNA Synthese der Tumorzellen gehemmt, und die Hemmung durch Einbauen des Thymidin-<sup>3</sup>H gemessen wurde. Die Tumorzellen wurden von den Tieren auf dem 6. und 3. Tag nach der Einimpfung des Tumors entnommen und 30 Minuten mit der Lösung der Verbindungen in einer Konzentration von 10-100 µg/ml und 60 Minuten mit Thymidin-<sup>3</sup>H Precursor inkubiert. Die DNA Synthese wurde durch jede Verbindung in 20-70% schon bei einer minimalen Konzentration von 10µg/ml gehemmt.

Die Hemmung des Tumorwachstums wurde auf Ehrlich ascites Karzinome in vivo geprüft. Der Tumor wurde in einer Menge von 5 Millionen Tumorzellen in Mäuse intraperitoneal geimpft. Die Behandlung wurde 24 Stunden nach der Impfung in Gang gesetzt und täglich 8 Tage lang in Dosen von 1, 2, und 4 mg/kg (intraperitoneal) wiederholt. Jede Test-Verbindung ergab eine Verlängerung des Lebens von 150-200%.

#### Beispiel 1

(—)-2,3,3aβ,6aβ-Tetrahydro-2-exo- und -endo-methoxy-5α-(p-phenyl-benzyloxy)-4β-(3β-hydroxy-oct-1-trans-enyl)-cyclopentano(b)furan

In einen mit einem Rührer versehenen Kolben von 500 ml führt man 22,6 g (50 mMol) (—)-2,3,3aβ,6aβ-Tetrahydro-2-hydroxy-5α-(p-phenyl-benzyloxy)-4β-(3β-hydroxy-oct-1-enyl)-cyclopentano(b)furan ein und 203 ml (5 Mol) wasserfreies Methanol wird zugegeben, das Gemisch wird bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis sich die Auflösung vollkommen abspielt. Als der Stoff aufgelöst ist, gibt man zur Ingangsetzung der Reaktion 0,5 ml (5 mMol) konzentrierte Salzsäurelösung zu. Die Reaktion läuft in 10 Minuten ab. 0,84 g (10 mMol) des Natriumbicarbonats und einige Tropfen Wasser werden zum Reaktionsgemisch gegeben und es wird in Vakuum eingezogen. Das zurückbleibende Öl wird auf einer Silikagel Säule (1130 g Silikagel) chromatographiert und mit einem 9 : 1 Gemisch von Isopropyläther und Äthylacetat eluiert. Die einzelnen Fraktionen werden während der Säulenchromatographie durch Dünnschichtchromatographie analysiert. Als Eluierungsmittel wird ein 2 : 1 Gemisch von Isopropyläther und Äthylacetat eingesetzt. Es wird mit Phosphormolybdänsäure entwickelt. Als erstes eluiert sich das exo-Epimer und danach das endo-Epimer.

Die Epimere werden getrennt, eingeeengt. Man erhält 14,4 g des exo-Epimers (62%) und 7,8 g (33,6%) des endo-Epimers.

14,4 g exo-Epimer werden in 15 ml Isopropyläther unter Erhitzung gelöst und 60 ml Petroläther langsam zugegeben. Das Gemisch wird bei 0°C kristallisiert. Die Kristalle werden filtriert, mit Petroläther und Isopropyläther-Gemisch bedeckt und es ist bei Raumtemperatur getrocknet. Die erhaltenen weissen Nadel-Kristalle betragen 13,2 g. Schmp.: 75-76°C. Dünnschichtchromatographie: es wurde auf einer Polygramm Sil.G./UV<sub>254</sub> Dünnschicht Platte in einem 2 : 1 Gemisch von Isopropyläther und Äthylacetat entwickelt,  $R_f = 0,56$ , IR Maximen bei 3400, 2940, 2860, 1720, 1640, 1610, 1280, 1120, 1100, 1050, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

Das endo-Epimer ist ein Öl, Dünnschichtchromatographie:  $R_f = 0,45$ .

#### Beispiel 2

(—)-2,3,3aβ,6aβ-Tetrahydro-2-exo- und -endo-methoxy-5α-(p-phenyl-benzyloxy)-4β-(3α-hydroxy-oct-1-trans-enyl)-cyclopentano(b)furan

In einen mit einem Rührer versehenen 50 ml Kolben rührt man 2,26 g (5 mMol) (—)-2,3,3aβ,6aβ-Tetrahydro-2-hydroxy-5α-(p-phenyl-benzyloxy)-4β-(3α-hydroxy-oct-1-trans-enyl)-cyclopentano(b)furan ein. 20,3 ml wasserfreies Methanol wird zugegeben und das Gemisch wird so lange gerührt bis die Auflösung beendet ist.

Man gibt noch 0,05 ml (0,5 mMol) konz. Salzsäure-Lösung zu. Die Reaktion läuft bei Raumtemperatur in 10-20 Minuten ab. Die Salzsäure wird mit 0,084 g (1 mMol) Natriumbicarbonat neutralisiert und das Lösungsmittel wird in Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird gereinigt und die exo- und endo-Epimere werden auf 680 g Silikagel-Säule durch Chromatographie getrennt und als Eluierungsmittel verwendet man ein 9 : 1 Gemisch von Isopropyläther und Äthylacetat.

Das erhaltene exo-Epimer ist ein Öl. Ausbeute: 1,35 g

(58%). Man entwickelt durch Dünnschichtchromatographie auf einer «DC-Fertigplatten Kieselgel» Platte in einem 9 : 1 Gemisch von Isopropyläther und Äthylacetat.

$R_f = 0,53$ . Entwicklungsmittel: Phosphor-molybdänsäure.

Das erhaltene endo-Epimer ist ein Öl. Ausbeute: 0,8 g (34,5%). Dünnschichtchromatographie ergibt unter den bei dem exo-Epimer angegebenen Umständen  $R_f = 0,425$ .

#### Beispiel 3

(—)-2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -Tetrahydro-2-exo- und -endo-methoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-4 $\beta$ -(3 $\beta$ -hydroxy-oct-1-trans-enyl)-cyclopentano(b)furan

In einen 250 ml Kolben führt man 5,4 g (20 mMol) von (—)-2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -Tetrahydro-2,5 $\alpha$ -dihydroxy-4 $\beta$ -(3 $\beta$ -hydroxy-oct-1-trans-enyl)-cyclopentano(b)furan ein. 81 ml (2 mMol) wasserfreies Methanol werden noch zugegeben. Nach der Auflösung gibt man noch zur Ingangsetzung der Reaktion 0,2 ml (2 mMol) konzentrierte Salzsäure zu und der Ablauf der Reaktion wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt. (Eluierungsmittel: Äthylacetat, Dünnschicht-Platte: «Polygramm Sil.G./UV<sub>254</sub>» Entwicklungsmittel: Phosphor-molybdänsäure). Der Ausgangsstoff ergibt einen Fleck bei  $R_f = 0,25$  und das Endprodukt ergibt einen Fleck bei  $R_f = 0,5$ . Das Produkt hat nur einen Fleck, da exo- und endo-Epimere in bezug auf das 2-Kohlenstoffatom nicht getrennt sind. Das Reaktionsgemisch wird mit 0,34 g (4 mMol) Natriumbicarbonat in Gegenwart von einigen Tropfen Wasser neutralisiert, wonach das überschüssige Methanol in Vakuum destilliert wird. Das zurückgebliebene Öl wird auf Silikagel-Säule (135 g) chromatographiert und mit Äthylacetat als Eluierungsmittel eluiert. Man erhält 5,2 g des dicken Öls (92%). Das Öl wird gaschromatographiert, und im Gemisch wird ein 7 : 3 Verhältnis der exo- und endo-Epimere nachgewiesen.

Das erhaltene 5,2 g Öl löst man in 11 ml iso-Propyläther und 65 ml Petroläther werden zugegeben und das Gemisch wird bei 0°C kristallisiert. Weiße Kristalle in Form von Nadeln werden erhalten (2,5 g). Schmp.: 60-61°C. Das erhaltene Produkt ist reines exo-Epimer.

#### Beispiel 4

(—)-2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -Tetrahydro-2-exo-methoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-4 $\beta$ -(3 $\beta$ -hydroxy-oct-1-trans-enyl)-cyclopentano(b)furan

In einen 100 ml Kolben führt man 9,3 g (20 mMol) (—)-2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -Tetrahydro-2-oxo-methoxy-5 $\alpha$ -(p-phenyl-benzoyloxy)-4 $\beta$ -(3 $\beta$ -hydroxy-oct-1-trans-enyl)-cyclopentano(b)furan ein und 64 ml wasserfreies Methanol und 4,15 g kalciniertes Kaliumcarbonat werden zugegeben. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wird unter intensivem Rühren bei 40°C gehalten. Der Ablauf der Reaktion wird durch Dünnschichtchromatographie auf «Polygramm Sil.G./UV<sub>254</sub>» Platte verfolgt und als Eluierungs-

mittel wird ein 2 : 1 Gemisch von Isopropyläther und Äthylacetat verwendet. Entwicklungsmittel Phosphor-molybdänsäure. Der Ausgangsstoff zeigt  $R_f = 0,56$  und das Endprodukt zeigt  $R_f = 0,15$  und der p-Phenyl-benzoesäure Methylester erscheint in der Zone des Lösungsmittels. Nach der Beendigung der Reaktion wird das Gemisch auf 0°C gekühlt, filtriert und das Filtrat in Vakuum eingeengt und das erhaltene Öl in einem 2 : 1 Gemisch von Isopropyläther und Äthylacetat auf Silikagel Säule chromatographiert (93 g Silikagel). Das chromatographierte Produkt wird gleich kristallisiert. Ausbeute: 5,5 g (97%). Das Produkt wird aus 28 ml Isopropyläther und Petroläther umkristallisiert. Weiße Nadelkristalle werden erhalten (5,1 g). Schmp.: 60-61°C.

#### Beispiel 5

(—)-2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -Tetrahydro-2-endo-methoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-4 $\beta$ -(3 $\beta$ -hydroxy-oct-1-trans-enyl)-cyclopentano(b)furan

Das Verfahren wird nach Beispiel 4 durchgeführt. Als Ausgangsstoff wird (—)-2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -Tetrahydro-2-endo-methoxy-5 $\alpha$ -(p-phenyl-benzoyloxy)-4 $\beta$ -(3 $\beta$ -hydroxy-oct-1-trans-enyl)-cyclopentano(b)furan verwendet.  $R_f$  des Ausgangsstoffes: 0,40 unter den im Beispiel 4 angegebenen Umständen und  $R_f$  des Produktes ist 0,15. Nach der Chromatographie erhält man 5,3 g (93%) des farblosen dicken Öls. Das Produkt ist nach Gaschromatographie und NMR Analyse sterisch einheitlich.

#### Beispiel 6

(—)-2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -Tetrahydro-2-methoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-4 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hydroxy-oct-1-trans-enyl)-cyclopentano(b)furan

Das Verfahren wird nach dem Beispiel 3 durchgeführt, aber als Ausgangsstoff setzt man ein eine Hydroxygruppe von Allyl-Stellung mit  $\alpha$ -Konfiguration enthaltendes Epimer ein.  $R_f$  auf «Polygramm Sil.G./UV<sub>254</sub>» (Äthylacetat) in Phosphor-molybdänsäure ist 0,18 und  $R_f$  des Produktes ist 0,40. Exo- und endo-Epimere gemäss 2-Kohlenstoffatom sind nicht getrennt, wie in dem Beispiel 3 aber ihre Gegenwart kann durch Gaschromatographie nachgewiesen werden. Farbloses dickes Öl wird erhalten. Nach Chromatographie beträgt die Ausbeute: 5,3 g (94%).

Die Verbindungen der Formel I, worin R Wasserstoff ist, zeigen in einem Borntest eine hundertprozentige Verhinderung einer mit 90 Mikromol Arachin-Säure veranlassten Thrombocytin-Aggregation, wenn sie mit einer Konzentration von 23,0 mg/ml verbraucht werden. Auf isolierten Organen aber zeigen diese Verbindungen eine kontrahierende Wirkung nur auf dem Magengrund wenn sie mit einer Konzentration von 10  $\mu$ g/ml angewendet werden. Gegenüber Pgdh verhalten sie sich wie Verbindungen, die eine 28prozentige Verhinderung zeigen.

55

60

65