



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 35/06  
C 07 C 43/23  
C 07 C 49/743  
C 07 C 43/178

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



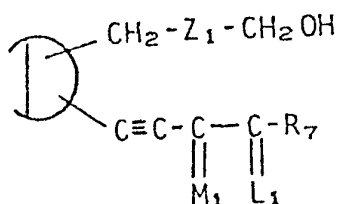
⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

**629 737**

|                                  |                      |               |                                        |
|----------------------------------|----------------------|---------------|----------------------------------------|
| ②① Gesuchsnummer:                | 8619/77              | ⑦③ Inhaber:   | The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)  |
| ②② Anmeldungsdatum:              | 12.07.1977           |               |                                        |
| ③① Priorität(en):                | 26.07.1976 US 708752 | ⑦② Erfinder:  | Herman Walden Smith, Kalamazoo/MI (US) |
| ②④ Patent erteilt:               | 14.05.1982           |               |                                        |
| ④⑤ Patentschrift veröffentlicht: | 14.05.1982           | ⑦④ Vertreter: | E. Blum & Co., Zürich                  |

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von neuen Prostaglandin-Analogen mit primärer Hydroxylgruppe am C-1 und Dreifachbindung zwischen C-13 und C-14.**

⑤⑦ Es werden neue Prostaglandin-Analoga der Formel

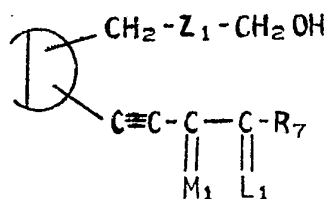


worin die Substituenten im Patentanspruch definiert sind, hergestellt, indem man entsprechende Prostaglandin-Analoga, die in 1-Stellung einen Säure- oder Esterrest aufweisen, reduziert. Falls im Cyclopentanring Oxogruppen vorhanden sind, so sind diese während der Reduktion intermediär geschützt.

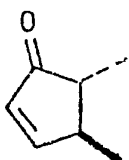
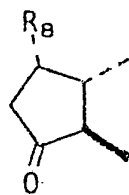
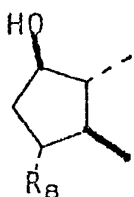
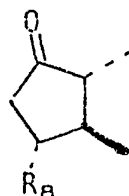
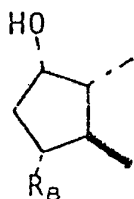
Die neuen Prostaglandin-Analoga können für die gleichen pharmakologischen Zwecke wie die natürlichen Prostaglandine verwendet werden.

## PATENTANSPRUCH

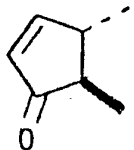
Verfahren zur Herstellung eines neuen Prostaglandin-Analogen der Formel



worin D einen der Reste



oder



worin R<sub>8</sub> Wasserstoff oder die Hydroxylgruppe bedeutet, M<sub>1</sub>

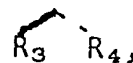


2

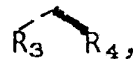
oder



5 worin R<sub>5</sub> Wasserstoff oder die Methylgruppe bedeutet, L<sub>1</sub>



10



oder ein Gemisch aus

15



und

20

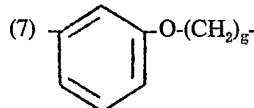


worin R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeuten unter der Massgabe, dass einer der Reste R<sub>3</sub> oder R<sub>4</sub> nur dann Methyl ist, 25 wenn der andere Wasserstoff oder Methyl bedeutet, Z<sub>1</sub>

- (1) cis-CH=CH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-CH<sub>2</sub>-
- (2) cis-CH=CH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-CF<sub>2</sub>-
- (3) cis-CH<sub>2</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-CH<sub>2</sub>-
- (4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-CH<sub>2</sub>-
- (5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-CF<sub>2</sub>-
- (6) -CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-CH<sub>2</sub>-

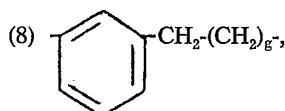
30

35



40

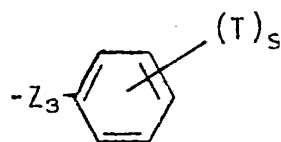
oder



45

worin g die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet, und R<sub>7</sub> den Rest -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, worin m eine Zahl von 1 bis 5 bedeutet, oder einen Rest

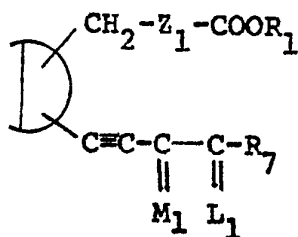
50



55

darstellen,

worin Z<sub>3</sub> die Methylen- oder Oxagruppe, s die Zahl 0, 1, 2 oder 3 und T Chlor, Fluor, den Trifluormethylrest, einen 60 Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die einzelnen Reste T gleich oder verschieden sein können mit der Massgabe, dass nicht mehr als zwei Reste T von Alkyl verschieden sind, unter der weiteren Massgabe, dass Z<sub>3</sub> nur dann die 65 Oxagruppe bedeutet, wenn R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder Methyl sind, dadurch gekennzeichnet, dass man die C-1-Carbonsäure oder ihren Ester der Formel

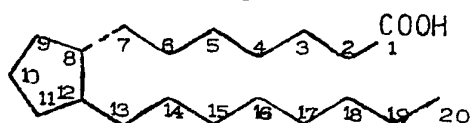


worin  $R_1$  Wasserstoff, einen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Aralkyl- oder Phenylrest bedeutet, zum primären Alkohol reduziert, wobei im Cyclopentanring vorhandene Oxogruppen intermediär geschützt sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Analoga einiger bekannter Prostaglandine, die sich von den entsprechenden bekannten Prostaglandinen darin unterscheiden, dass sie anstelle der Carboxylgruppe am C-1 eine primäre alkoholische Gruppe und zwischen C-13 und C-14 eine Dreifachbindung (d.h.  $-C\equiv C-$ ) besitzen.

Zu den bekannten Prostaglandinen gehören die PGE-Verbindungen, z.B. Prostaglandin  $E_1$  ( $PGE_1$ ) und Prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ). Zu den bekannten Prostaglandinen gehören ferner  $PGF_\alpha$ -Verbindungen, z.B. Prostaglandin  $F_{1\alpha}$  ( $PGF_{1\alpha}$ ) und Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ). Ausserdem gehören zu den bekannten Prostaglandinen PGA-Verbindungen wie z.B. Prostaglandin  $A_1$  ( $PGA_1$ ) und Prostaglandin  $A_2$  ( $PGA_2$ ).

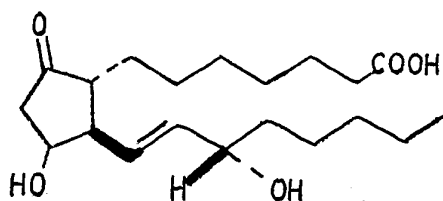
Jedes der erwähnten bekannten Prostaglandine ist ein Derivat der Prostansäure, die folgende Formel und Bezifferung der Kohlenstoffatome zeigt



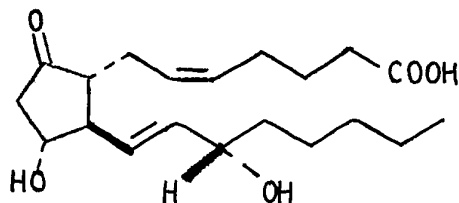
siehe z.B. Bergstrom et al., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968) und dortiger Literaturnachweis. Die systematische Bezeichnung der Prostansäure lautet 7-[(2 $\beta$ -Octyl)-cyclopent-1 $\alpha$ -yl]-heptansäure.

Die genannten Prostaglandine haben folgende Formeln:

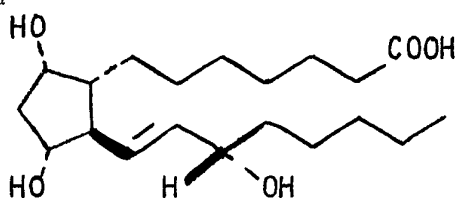
$PGE_1$



$PGE_2$

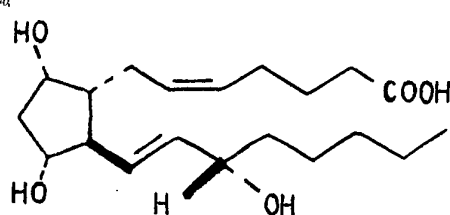


$PGF_{1\alpha}$

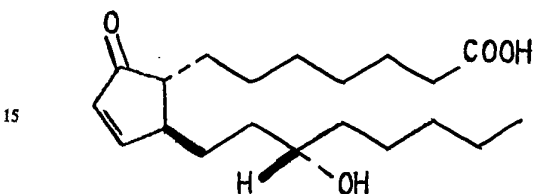


$PGF_{2\alpha}$

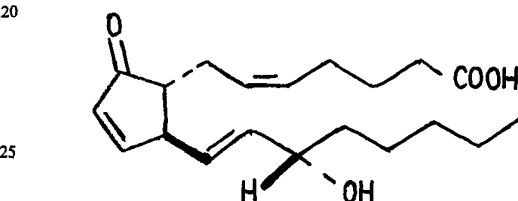
5



10  $PGA_1$



20  $PGA_2$



In den obigen Formeln wie auch in späteren Formeln bezeichnen gestrichelte Bindungslinien am Cyclopentanring Substituenten in  $\alpha$ -Konfiguration, das heisst unterhalb der Ebene des Cyclopentanrings. Dick ausgezeichnete Bindungslinien am Cyclopentanring bezeichnen Substituenten in  $\beta$ -Konfiguration, das heisst oberhalb der Ebene des Cyclopentanrings. Durch eine Wellenlinie (—) wird die Bindung der Substituenten in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Konfiguration oder in Form eines Gemischs aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Konfiguration bezeichnet.

Die seitenkettenständige Hydroxylgruppe am C-15 liegt in obigen Formeln in S-Konfiguration vor. Bezüglich der Stereochemie der Prostaglandine wird auf Nature 212, 38 (1966) verwiesen. Bezeichnungen wie C-13, C-14, C-15 und dergleichen beziehen sich auf die Kohlenstoffatome im Prostaglandin-Analogen, die sich in einer Stellung befinden, die der entsprechenden Stellung in der Prostansäure entspricht.

Die Moleküle bekannter Prostaglandine besitzen mehrere Asymmetriezentren und können in racemischer (optisch inaktiver) Form oder in einer von zwei Enantiomeren (optisch aktiven) Formen vorliegen, das heisst rechts- oder linksdrehend. Die gezeigten Formeln geben jeweils die spezielle optisch aktive Form des Prostaglandins wieder, die man aus bestimmten Säugetiergeweben, z.B. Vesikulärdrüsen von Schafen, Schweinelunge oder menschlichem Samenplasma oder durch Carbonyl- und/oder Doppelbindungsreduktion derartiger Prostaglandine erhält (siehe z.B. Bergstrom et al., loc. cit.). Das Spiegelbild jeder Formel gibt das andere Enantiomere dieses Prostaglandins wieder. Die racemische Form eines Prostaglandins enthält die gleiche Anzahl beider enantiomerer Moleküle, und man benötigt eine der Formeln und deren Spiegelbild, um das entsprechende racemische Prostaglandin korrekt wiederzugeben. Aus Zweckmässigkeitsgründen wird in folgender Beschreibung bei Verwendung der Bezeichnung «PG» die optisch aktive Form des jeweiligen Prostaglandins mit gleicher absoluter Konfiguration wie  $PGE_1$  aus Säugetiergewebe verstanden. Handelt es sich um die racemische Form eines dieser Prostaglandine, so werden das Wort «racemisch» oder die Bezeichnung «dl» dem Prostaglandinnamen vorangestellt.

Unter einem prostaglandinartigen Produkt wird in vorliegender Beschreibung jedes Cyclopentanderivat verstanden,

das für mindestens einen der für die Prostaglandine angegebenen pharmakologischen Zwecke brauchbar ist.

Unter einem prostaglandinartigen Zwischenprodukt wird jedes Cyclopentanderivat verstanden, das zur Herstellung eines prostaglandinartigen Produkts führt.

Die vorliegend verwendeten Formeln, die ein prostaglandinartiges Produkt oder ein zur Herstellung eines prostaglandinartigen Produkts geeignetes Zwischenprodukt darstellen, geben das jeweilige Stereoisomer des prostaglandinartigen Produkts wieder, das gleiche relative stereochemische Konfiguration wie das entsprechende Prostaglandin aus Säugetiergeweben besitzt, oder das jeweilige Stereoisomer des Zwischenprodukts, das zur Herstellung des genannten Stereoisomeren des prostaglandinartigen Produkts führt.

Unter einem Prostaglandin-Analogen wird dasjenige Stereoisomer eines prostaglandinartigen Produkts verstanden, das gleiche relative stereochemische Konfiguration wie ein entsprechendes Prostaglandin aus Säugetiergeweben besitzt, oder ein Gemisch aus diesem Stereoisomer und seinem Enantiomeren. Wird insbesondere eine Formel zur Darstellung einer prostaglandinartigen Verbindung verwendet, so bezieht sich der Ausdruck Prostaglandin-Analogen auf die Verbindung dieser Formel oder ein Gemisch aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomeren.

Die verschiedenen obigen Prostaglandine, ihre Ester, Acylate und pharmakologisch zulässigen Salze sind äusserst wirksam hinsichtlich der Verursachung verschiedener biologischer Reaktionen. Aus diesem Grund sind diese Verbindungen für pharmakologische Zwecke geeignet, siehe z.B. Bergstrom et al., *Pharmacol. Rev.* 20, 1 (1968) und dortiger Literaturnachweis.

Bei den PGE-Verbindungen gehören zu diesen biologischen Reaktionen:

- (a) die Stimulierung der glatten Muskulatur (nachgewiesen z.B. an Tests mit Meerschweinchen-Ileum, Kaninchen-Duodenum oder Colon von Wühlmäusen),
- (b) die Bewirkung lipolytischer Aktivität (nachgewiesen am Antagonismus gegen die durch Epinephrin induzierte Freisetzung von Glycerin aus isolierten Rattenfettpolstern),
- (c) die Inhibierung der Magensekretion und Verminderung unerwünschter gastrointestinaler Effekte bei systemischer Verabreichung von Prostaglandinsynthetase-Inhibitoren,
- (d) die Bekämpfung von Krämpfen und Erleichterung der Atmung bei asthmatischen Zuständen,
- (e) das Abschwellen der Nasenräume,
- (f) die Verminderung der Blutplättchen-Haftung (nachgewiesen an der Haftung der Blutplättchen an Glas) und die Inhibierung der durch verschiedene physikalische Einwirkungen (zum Beispiel Arterienverletzung) oder chemische Einwirkungen (zum Beispiel ATP, ADP, Serotonin, Thrombin und Kollagen) verursachten Blutplättchenaggregation und Thrombusbildung,
- (g) die Wirkung auf die Fortpflanzungsorgane von Säugetieren als Mittel zur Einleitung der Wehen, zum Abort, als Zervikaldilatoren, Regulatoren des Östrus und des Menstruationszyklus, und
- (h) die Beschleunigung des Wachstums von Epidermiszellen und Keratin bei Tieren.

Bei den PGF<sub>α</sub>-Verbindungen gehören zu diesen biologischen Reaktionen:

- (a) die Stimulierung der glatten Muskulatur (nachgewiesen z.B. an Tests mit Meerschweinchen-Ileum, Kaninchen-Duodenum oder Colon von Wühlmäusen),
- (b) die Inhibierung der Magensekretion und Verminderung unerwünschter gastrointestinaler Effekte bei systemischer Verabreichung von Prostaglandinsynthetase-Inhibitoren,
- (c) das Abschwellen der Nasenräume,
- (d) die Verminderung der Blutplättchen-Haftung (nachge-

wiesen an der Haftung der Blutplättchen an Glas) und die Inhibierung der durch verschiedene physikalische Einwirkungen (zum Beispiel Arterienverletzung) oder chemische Einwirkungen (z.B. ADP, ATP, Serotonin, Thrombin und Kollagen) verursachten Blutplättchenaggregation und Thrombusbildung, und

- (e) die Wirkung auf die Fortpflanzungsorgane von Säugetieren als Mittel zur Einleitung der Wehen, zum Abort, als Zervikaldilatoren, Regulatoren des Östrus und des Menstruationszyklus.

Bei den PGA-Verbindungen gehören zu diesen biologischen Reaktionen:

- (a) die Stimulierung der glatten Muskulatur (nachgewiesen an Tests mit Meerschweinchen-Ileum, Kaninchen-Duodenum oder Colon von Wühlmäusen),
- (b) die Inhibierung der Magensekretion und Verminderung unerwünschter gastrointestinaler Effekte bei systemischer Verabreichung von Prostaglandinsynthetase-Inhibitoren,
- (c) die Bekämpfung von Krämpfen und Erleichterung der Atmung bei asthmatischen Zuständen,
- (d) das Abschwellen der Nasenräume, und
- (e) die Erhöhung des Blutflusses in der Niere.

Aufgrund ihrer biologischen Wirkungen sind diese bekannten Prostaglandine zusätzlich zur Untersuchung, Verhinderung, Bekämpfung oder Erleichterung zahlreicher Krankheiten und unerwünschter physiologischer Zustände bei Vögeln und Säugetieren einschliesslich Menschen, landwirtschaftlichen Nutztieren, Haustieren und zoologischen Arten sowie Laboratoriumstieren wie Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen.

Die vorstehend als wirksame Stimulatoren der glatten Muskulatur bezeichneten Verbindungen sind auch hochaktiv bei der Verstärkung anderer bekannter Stimulatoren der glatten Muskulatur, beispielsweise von Oxytocin-Mitteln, wie Oxytocin und den verschiedenen Mutterkornalkaloiden einschliesslich ihrer Derivate und Analoga. Diese Verbindungen sind daher beispielsweise brauchbar anstelle von oder zusammen mit weniger als den üblichen Mengen dieser bekannten Stimulatoren, zum Beispiel zur Erleichterung der Symptome von paralytischem Ileus oder zur Bekämpfung oder Verhütung atonischer Uterus-Blutung nach Fehlgeburt oder Entbindung, zur Abstossung der Plazenta wie auch während des Wochenbetts. Für die letzteren Zwecke wird das Prostaglandin durch intravenöse Infusion direkt nach der Fehlgeburt oder Entbindung in einer Dosis von etwa 0,01 bis etwa 50 µg/kg Körpergewicht pro Minute verabreicht, bis der gewünschte Effekt erzielt ist. Nachfolgende Dosen werden während des Wochenbetts in einer Menge von 0,01 bis 2 mg/kg Körpergewicht pro Tag intravenös, subkutan oder intramuskulär injiziert oder infundiert, wobei die genaue Dosis von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tieres abhängt.

Wie bereits erwähnt, sind die PGE-Verbindungen wirksame Antagonisten der durch Epinephrin induzierten Mobilisierung freier Fettsäuren. Aus diesem Grund eignet sich diese Verbindung in der experimentellen Medizin zu Untersuchungen in vitro und in vivo an Säugetieren wie Kaninchen und Ratten und beim Menschen, die zum Verständnis, Zur Vorbeugung, Erleichterung und Heilung von Krankheiten dienen, die mit abnormaler Lipidmobilisierung und hohem Gehalt an freien Fettsäuren verbunden sind, zum Beispiel Diabetes mellitus, Gefässkrankheiten und Hyperthyroidismus.

Die Prostaglandine, von denen vorstehend erwähnt wird, dass sie bei Säugetieren einschliesslich Menschen und Nutztieren wie Hunden und Schweinen übermässige Magensekretion vermindern, vermindern oder vermeiden auf diese Weise die Bildung von Magen/Darmgeschwüren und beschleunigen

die Heilung bereits vorhandener Geschwüre im Magen/Darmtrakt. Für diesen Zweck werden die Verbindungen intravenös, subkutan oder intramuskulär injiziert oder infundiert, bei einer Infusionsdosis von etwa 0,1 bis etwa 500 µg/kg Körpergewicht pro Minute, oder mit einer Gesamtdosis pro Tag durch Injektion oder Infusion von etwa 0,1 bis etwa 20 ml/kg Körpergewicht verabreicht, wobei die genaue Menge von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, der Häufigkeit und Art der Verabreichung abhängt.

Diese Verbindungen sind auch brauchbar zur Verminderung unerwünschter gastrointestinaler Effekte, die aus der systemischen Verabreichung entzündungshemmender Prostaglandin-Synthetaseinhibitoren resultieren, und sie werden zu diesem Zweck durch gleichzeitige Verabreichung des Prostaglandins mit dem entzündungshemmenden Prostaglandin-synthetase-Inhibitor gegeben. In der US-PS 3 781 429 ist offenbart, dass die ulcerogene Wirkung von bestimmten, nicht aus Steroiden bestehenden Entzündungshemmern bei Ratten durch gleichzeitige orale Verabreichung bestimmter Prostaglandine der E- und A-Reihe einschliesslich PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>3</sub>, 13,14-Dihydro-PGE<sub>1</sub> und der entsprechenden 11-Deoxy-PGE- und PGA-Verbindungen inhibiert wird. Die Prostaglandine sind beispielsweise brauchbar zur Verminderung der unerwünschten Effekte auf Magen und Darm, die aus der systemischen Verabreichung von Indomethacin, Phenylbutazon oder Aspirin resultieren. Diese Substanzen werden in der US-PS 3 781 429 als keine Steroide darstellende Entzündungshemmer genannt. Sie sind gleichzeitig als Prostaglandinsynthetase-Inhibitoren bekannt.

Der entzündungshemmende Synthetase-Inhibitor, zum Beispiel Indomethacin, Aspirin oder Phenylbutazon, wird in bekannter Weise verabreicht, um einen entzündlichen Zustand zu erleichtern, beispielsweise in einem beliebigen bekannten Dosierungsschema zur systemischen Verabreichung.

Das Prostaglandin wird zusammen mit dem entzündungshemmenden Prostaglandinsynthetase-Inhibitor entweder auf gleichem oder verschiedenem Weg verabreicht. Wird beispielsweise die entzündungshemmende Substanz oral verabreicht, so kann auch das Prostaglandin oral oder aber rektal in Form von Suppositorien oder bei Frauen in Form von Vaginalsuppositorien oder einer Vaginalvorrichtung zur langsamen Abgabe (siehe zum Beispiel die US-PS 3 545 439) gegeben werden. Wird hingegen die entzündungshemmende Substanz rektal verabreicht, so kann man das Prostaglandin ebenfalls rektal geben. Auch orale oder im Fall von Frauen vaginale Verabreichung ist möglich. Ist der Verabreichungsweg bei entzündungshemmender Substanz und Prostaglandin derselbe, so vereinigt man zweckmässig beide Substanzen in einer einzigen Dosierungsform.

Das Dosierungsschema für das Prostaglandin hängt in diesem Fall von verschiedenen Faktoren einschliesslich Typ, Alter, Gewicht, Geschlecht und medizinischem Zustand des Säugetieres, dem Dosierungsschema des entzündungshemmenden Synthetase-Inhibitors, der Empfindlichkeit des Säugetieres auf den Synthetase-Inhibitor bezüglich der Magen/Darmwirkung und dem zu verabreichenden Prostaglandin ab. So empfindet zum Beispiel nicht jeder Patient, der eine entzündungshemmende Substanz benötigt, die gleichen unangenehmen gastrointestinalen Effekte. Diese ändern sich häufig in Art und Ausmass. Es liegt im Erfahrungsbereich des Arztes oder Tierarztes festzustellen, ob die Verabreichung der entzündungshemmenden Substanz unerwünschte gastrointestinale Effekte beim Mensch oder Tier erzeugt und die wirk-same Menge des Prostaglandins zu verschreiben, mit der diese Effekte im wesentlichen eliminiert werden können.

Die als zur Behandlung von Asthma geeignet bezeichneten Prostaglandine eignen sich beispielsweise zur Verwendung als Bronchiendilatoren oder Inhibitoren von Mediatoren

wie zum Beispiel SRS-A und Histamin, die aus durch einen Antigen/Antikörper-Komplex aktivierten Zellen freigesetzt werden. Die Verbindungen bekämpfen daher Krämpfe und erleichtern das Atmen bei Zuständen wie Bronchialasthma,

5 Bronchitis, Bronchiektase, Pneumonie und Emphysem. Für diese Zwecke werden die Verbindungen in verschiedenen Dosierungsformen verabreicht, zum Beispiel oral in Form von Tabletten, Kapseln oder Flüssigkeiten, rektal in Form von Suppositorien, parenteral, subkutan oder intramuskulär, 10 wobei intravenöse Verabreichung in Notsituationen bevorzugt wird, durch Inhalieren in Form von Aerosolen oder Lösungen für Vernebelungsgeräte oder durch Schnupfen in Form von Pulvern. Dosen von etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht werden 1- bis 4mal täglich angewandt, wobei die genaue 15 Menge von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten und Häufigkeit und Art der Verabreichung abhängt. Für obige Zwecke können diese Prostaglandine mit Vorteil mit anderen Antiasthmatica kombiniert werden, beispielsweise mit Sympathomimetica (Isoproterenol, Phenylephrin, Epinephrin und dergleichen), Xanthinderivaten (Theophyllin und Aminophyllin) und Corticosteroiden (ACTH und Prednisolon). Bezüglich der Verwendung dieser Verbindungen siehe die US-PS 3 644 638.

Die vorstehend als Mittel zum Abschwellen der Nase 25 bezeichneten Prostaglandine können zu diesem Zweck in Dosen von etwa 10 µg bis etwa 10 mg/ml eines pharmakologisch geeigneten flüssigen Trägers oder als Aerosol-Spray zur topischen Anwendung eingesetzt werden.

Die als brauchbar zur Inhibierung der Blutplättchen-Aggregation bezeichneten Prostaglandine vermindern die Haftfähigkeit der Plättchen und beseitigen oder verhüten die Thrombusbildung bei Säugetieren einschliesslich Menschen, Kaninchen und Ratten. Beispielsweise sind die Verbindungen brauchbar zur Behandlung und Verhütung von Myocard- 35 Infarkten, zur Behandlung und Verhütung post-operativer Thrombosen, zur Beschleunigung der Öffnung von Gefässpfropfen nach chirurgischen Eingriffen und zur Behandlung von Krankheitszuständen wie Atherosclerose, Arteriosclerose, Blutgerinnung durch Lipämie sowie gegen andere klinische 40 Zustände, bei denen die zugrundeliegende Ätiologie mit einem Lipid-Ungleichgewicht oder mit Hyperlipidämie zusammenhängt. Für die genannten Zwecke werden die Verbindungen systemisch, zum Beispiel intravenös, subkutan, intramuskulär oder in Form steriler Implantate zur Dauer- 45 wirkung verabreicht. Zur raschen Aufnahme, insbesondere in Notsituationen, wird die intravenöse Verabreichung bevorzugt. Man verwendet Dosen von etwa 0,005 bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag, wobei die genaue Menge wiederum von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten 50 und der Häufigkeit und Art der Verabreichung abhängt.

Diese Verbindungen sind auch brauchbar als Zusätze zu Blut, Blutprodukten, Blutersatz und anderen Flüssigkeiten, die zur künstlichen ausserkörperlichen Zirkulierung und Perfusion isolierter Körperteile, zum Beispiel von Gliedern und 55 Organen verwendet werden, die sich noch am Spenderkörper befinden, davon abgetrennt und konserviert oder zur Transplantation vorbereitet sind oder sich bereits am Körper des Empfängers befinden. Während dieser Zirkulierungen neigen aggregierte Blutplättchen zur Blockierung der Blutgefässe und von Teilen der Zirkulationsvorrichtung. Diese Blockierung wird bei Anwesenheit der obigen Verbindungen vermieden. Für den genannten Zweck werden die Verbindungen allmählich oder in einer oder mehreren Portionen dem zirkulierenden Blut, dem Blut des Spenders, dem perfundierten 60 Körperteil, dem Empfänger oder zwei oder sämtlichen dieser Stadien in einer stetigen Gesamtdosis von etwa 0,001 bis 10 mg/Liter zirkulierender Flüssigkeit zugesetzt. Die Verbindungen sind insbesondere brauchbar unter Verabreichung

an Laboratoriumstiere wie Katzen, Hunde, Kaninchen, Affen und Ratten zur Entwicklung neuer Methoden und Techniken zur Organ- und Gliedertransplantation.

Die vorstehend als Ersatz für Oxytocin bei der Einleitung der Wehen geeignet bezeichneten PGE-Verbindungen werden bei tragenden weiblichen Tieren, wie Kühen, Schafen und Schweinen sowie beim Menschen bei oder nahe beim Geburtszeitpunkt, oder bei intrauterinem Tod des Fötus von etwa 20 Wochen vor dem Geburtszeitpunkt an verwendet. Zu diesem Zweck werden die Verbindungen intravenös in einer Dosis von 0,01 bis 50 µg/kg Körpergewicht pro Minute infundiert, bis oder nahezu bis zur Beendigung der zweiten Wehenstufe, das heisst der Ausstossung des Fötus. Die Verbindungen sind besonders dann brauchbar, wenn ein oder mehrere Wochen nach dem Geburtszeitpunkt die natürlichen Wehen noch nicht eingesetzt haben, oder 12 bis 60 Stunden nach dem Reißen der Membran, ohne dass die natürlichen Wehen begonnen haben. Auch orale Verabreichung ist möglich.

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

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

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

Diese Verbindungen sind auch brauchbar bei Nutztieren als Abtreibungsmittel (insbesondere bei zur Schlachtung vorgesehenen Färsen), als Hilfsmittel zur Ermittlung des Östrus und zur Regulierung oder Synchronisierung des Östrus. Zu den Nutztieren gehören Pferde, Rinder, Schafe und Schweine. Die Regulierung oder Synchronisierung der Brunst ermöglichen eine wirksamere Beeinflussung von Empfängnis und Wehen und sie ermöglichen dem Herdenbesitzer, dass alle weiblichen Tiere in kurzen vorbestimmten Zeiträumen

gebären. Dies führt zu einem höheren Prozentanteil an Lebendgeburten als bei natürlichem Ablauf. Das Prostaglandin wird injiziert oder im Futter verabreicht in Dosen von 0,1 bis 100 mg/Tier/Tag und kann mit anderen Mitteln wie Steroiden kombiniert werden. Die Dosierungsschemen hängen von der behandelten Tierart ab. So erhalten beispielsweise Stuten die Prostaglandine 5 bis 8 Tage nach der Ovulation und kehren zur Brunst zurück. Rindvieh wird in regelmässigen Abständen innerhalb einer 3-Wochen-Periode behandelt damit sämtliche Tiere zur gleichen Zeit brünstig werden.

Die PGA-Verbindungen, ihre Derivate und Salze erhöhen den Blutfluss in der Säugetierrerie, so dass Volumen und Elektrolytgehalt des Urins zunehmen. Aus diesem Grund sind die PGA-Verbindungen brauchbar in Fällen von Nieren-Disfunktion, insbesondere bei Blockierung der Nieren-Gefässschicht. So sind zum Beispiel PGA-Verbindungen brauchbar zur Erleichterung und Behebung von Ödemen, die zum Beispiel aus massiven Oberflächenverbrennungen resultieren, und zur Behandlung von Schocks. Zu diesem Zweck werden die PGA-Verbindungen vorzugsweise zunächst intravenös injiziert in einer Dosis von 10 bis 100 µg/kg Körpergewicht, oder intravenös infundiert in einer Dosis von 0,1 bis 20 µg/kg Körpergewicht pro Minute, bis der gewünschte Effekt erzielt ist. Spätere Dosen werden intravenös, intramuskulär oder subkutan injiziert oder infundiert, wobei Mengen von 0,05 bis 2 mg/kg Körpergewicht pro Tag angewandt werden.

Die vorstehend als Beschleuniger des Wachstums von Epidermiszellen und Keratin bezeichneten Verbindungen sind brauchbar bei Tieren und beim Menschen, Nutztieren, Haustieren, zoologischen Arten und Laboratoriumstieren. Die Verbindungen beschleunigen die Heilung der Haut, die zum Beispiel durch Verbrennung, Wunden, Abschürfungen oder chirurgischen Eingriff verletzt wurde. Die Verbindungen sind auch brauchbar zur Beschleunigung der Haftung und des Wachstums von Hautstücken, insbesondere kleinen, tiefen (Davis)-Einsätzen, die hautfreie Flächen durch Wachstum nach aussen bedecken sollen, und zur Verzögerung der Abstossung von homografts.

Für obige Zwecke werden die Verbindungen vorzugsweise topisch an oder nahe der Stelle, an welcher Zellwachstum und Keratinbildung gewünscht werden, verabreicht, zweckmässig als Aerosol-Flüssigkeit oder Pulverspray, als isotonische wässrige Lösung im Fall feuchter Umschläge oder als Lotion, Creme oder Salbe zusammen mit üblichen pharmazeutisch zulässigen Verdünnungsmitteln. In einigen Fällen, beispielsweise bei merklichem Flüssigkeitsverlust im Fall umfangreicher Verbrennungen oder Hautverlusten aus anderen Gründen, empfiehlt sich die systemische Verabreichung, zum Beispiel durch intravenöse Injektion oder Infusion, gesondert oder in Kombination mit üblichen Infusionen von Blut, Plasma oder Blutersatz. Weitere Verabreichungswege sind die subkutane oder intramuskuläre Injektion nahe der zu behandelnden Stelle, die orale, sublinguale, buccale, rektale oder vaginale Verabreichung. Die genaue Dosis hängt von Faktoren wie der Art der Verabreichung, Alter, Gewicht und Zustand des Patienten ab. Ein nasser Umschlag zur topischen Anwendung bei Verbrennungen zweiten und/oder dritten Grades von 5 bis 25 cm<sup>2</sup> Fläche arbeitet zweckmässig mit einer isotonischen wässrigen Lösung, welche 1 bis 500 µg/ml der Prostaglandinverbindung enthält. Insbesondere bei topischer Verwendung sind diese Prostaglandine nützlich in Kombination mit Antibiotika wie zum Beispiel Gentamycin, Neomycin, Polymycin, Bacitracin, Spectinomycin und Oxytetracyclin, anderen antibakteriellen Mitteln wie Mafenid-hydrochlorid, Sulfadiazin, Furazoliumchlorid und Nitrofurazon und mit Corticoidsteroiden wie zum Beispiel Hydrocortison, Prednisolon, Methylprednisolon und Flupred-

nisolon, wobei diese Mittel in der Kombination in den bei ihrer alleinigen Verwendung üblichen Konzentrationen angewandt werden.

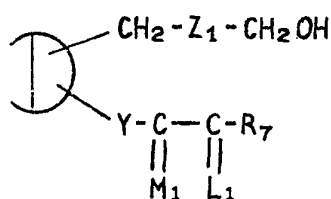
Es sind bestimmte PG<sub>2</sub>-artige Verbindungen mit einer Gruppierung C-13/C-14 in Form des Rests -C≡C- bekannt. Von Gandolfi C., et al., *Il Farmaco*, 27, 1125, wurden 13,14-Didehydro-PGF<sub>2α</sub> und 13,14-Didehydro-PGE<sub>2</sub> und deren 15-Epimere beschrieben. Die ZA-PS 73-2329 (Derwent Farmdoc CPI 54179U) offenbart 13,14-Didehydro-PGF<sub>2α</sub>-, -PGF<sub>2β</sub>-, -PGE<sub>2</sub>- und -PGA<sub>2</sub>-artige Verbindungen, mit allfälliger C-16-Alkylsubstitution und gegebenenfalls Oxa- oder Thiasubstitution am C-3. Ferner offenbart die genannte süd-afrikanische Patentschrift die 8β, 12α-Stereoisomeren der oben erwähnten Verbindungen. Von J. Fried, et al., *Tetrahedron Letters*, 3899 (1963) wurde 13,14-Dihydro-PGF<sub>2α</sub> beschrieben; vergleiche ferner die US-PS 3 935 254.

Ausserdem sind einige 13-Didehydro-PG<sub>1</sub>-artige Verbindungen bekannt. So beschreiben z.B. J. Fried, et al., *Annals of the New York Academy of Science* 18, 38 (1971) das 7-Oxa-13,14-didehydro-PGF<sub>1α</sub>. Von R. Pappo, et al., *Tetrahedron Letters*, 2627, 2630 (1972) wurde das razemische 13,14-Didehydro-11β-PGE<sub>1</sub> und von R. Pappo, et al., *Annals of the New York Academy of Science* 18, 64 (1971) das 13,14-Didehydro-11β-PGB<sub>1</sub> beschrieben. Folgende Patentschriften betreffen 13,14-Didehydro-PGB<sub>1</sub>-artige Verbindungen: BE-PS 777 022 (Derwent Farmdoc CPI 43791T); DOS 1 925 672 (Derwent Farmdoc CPI 41084) und DOS 2 357 781 (Derwent Farmdoc 42046V); s. ferner US-PS 3 932 496.

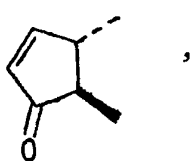
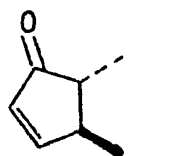
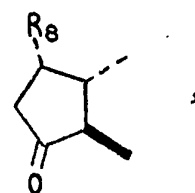
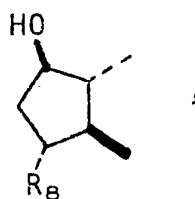
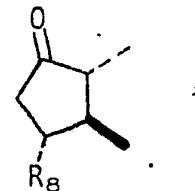
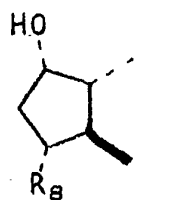
Auch verschiedene 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-prostaglandin-Analoga sind bekannt. Beschrieben wurden von Pike, J. E., et al., *Journal of Organic Chemistry* 34:3552 (1969) das 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-PGE<sub>1</sub>, von Crabbe, et al., *Intra-Science Chemical Report* 6:55 (1972) das 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-PGE<sub>2</sub> und -PGF<sub>2α</sub>, von Fried, J. et al., *Annals of the New York Academy of Science* 180:38 (1971) das 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-(15RS)-PGF<sub>1α</sub> und von Pike, et al., *Nobel Symposium* 2:161 (1967) das 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-PGF<sub>1α</sub>.

Ferner behandeln folgende Veröffentlichungen 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-prostaglandin-Analoga: DOS 2 437 388 (Derwent Farmdoc CPI No. 43108W); BE-PS 817 513 (Derwent Farmdoc CPI No. 07432W); DOS 2 404 653 (Derwent Farmdoc CPI No. 57272V); DOS 2 360 893 (Derwent Farmdoc CPI No. 45723V); NL-PS 7 206 361 (Derwent Farmdoc CPI No. 76383T); NL-PS 7 209 817 (Derwent Farmdoc CPI No. 05789U); NL-PS 7 209 738 (Derwent Farmdoc CPI No. 05786U); NL-PS 7 306 030 (Derwent Farmdoc CPI No. 71295U); NL-PS 7 313 322 (Derwent Farmdoc CPI No. 28414V); BE-PS 815 372 (Derwent Farmdoc CPI No. 84521V); BE-PS 815 742 (Derwent Farmdoc CPI No. 81796V). Die US-PS 3 852 377 beschreibt PGF-Tetraole; siehe ferner die BE-PS 722 031 (Derwent Farmdoc CPI No. 37 298).

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Prostaglandin-Analoga der Formel



worin D

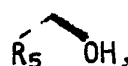


oder

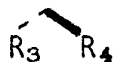
worin R<sub>8</sub> Wasserstoff oder die Hydroxylgruppe bedeutet,  
Y -C≡C-;  
M<sub>1</sub>



oder

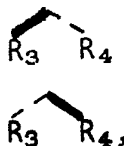


worin R<sub>5</sub> Wasserstoff oder die Methylgruppe bedeutet,  
L<sub>1</sub>



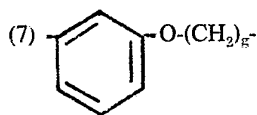
oder ein Gemisch aus

und

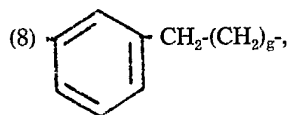


worin  $R_3$  und  $R_4$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeuten, unter der Massgabe, dass einer der Reste  $R_3$  und  $R_4$  nur dann Methyl bedeutet, wenn der andere Wasserstoff oder Methyl ist,  $Z_1$

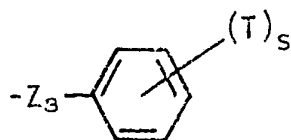
- (1)  $\text{cis-CH=CH-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$ ,
- (2)  $\text{cis-CH=CH-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CF}_2\text{-}$ ,
- (3)  $\text{cis-CH}_2\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$ ,
- (4)  $\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$ ,
- (5)  $\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CF}_2\text{-}$ ,
- (6)  $\text{-CH}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$ ,



oder



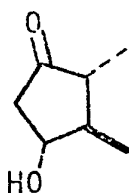
worin  $g$  die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet, und  $R_7$  den Rest  $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-CH}_3$ , worin  $m$  eine Zahl von 1 bis 5 bedeutet, oder einen Rest



darstellen, worin  $Z_3$  die Methylene- oder Oxagruppe,  $s$  die Zahl 0, 1, 2 oder 3 und  $T$  Chlor, Fluor, den Trifluormethylrest, einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die einzelnen Reste  $T$  gleich oder verschieden sein können, unter der Massgabe, dass nicht mehr als zwei Reste von Alkyl verschieden sind, mit der weiteren Massgabe, dass  $Z_3$  nur dann die Oxagruppe bedeutet, wenn  $R_3$  und  $R_4$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder Methyl bedeuten.

Bei den obigen neuen erfindungsgemäss herstellbaren Prostaglandin-Analogen handelt es sich um

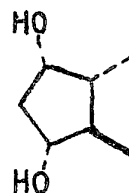
- (a) 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGE $_{\alpha}$ -artige Verbindungen, falls der Cyclopentanring ein Rest



ist,

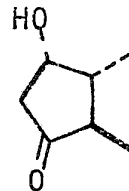
- (b) 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF $_{\alpha}$ -artige Verbindungen, falls der Cyclopentanring ein Rest

8



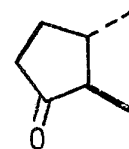
ist,

- (c) 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGD-artige Verbindungen, falls der Cyclopentanring ein Rest



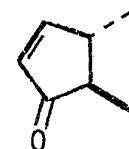
ist,

- (d) 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-9-deoxy-PGD-artige Verbindungen, falls der Cyclopentanring ein Rest



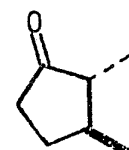
ist,

- (e) 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-9-deoxy-9,10-didehydro-PGD-artige Verbindungen, falls der Cyclopentanring ein Rest



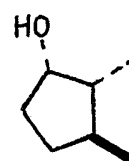
ist,

- (f) 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-11-deoxy-PGE-artige Verbindungen, falls der Cyclopentanring ein Rest



ist,

- (g) 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-11-deoxy-PGF $_{\alpha}$ -artige Verbindungen, falls der Cyclopentanring ein Rest

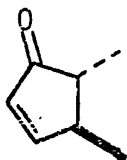


ist

65 und

- (h) 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGA-artige Verbindungen, falls der Cyclopentanring ein Rest





ist.

Diejenigen Prostaglandine, bei welchen  $Z_1$  den Rest  $\text{cis-CH=CH-CH}_2(\text{CH}_2)_g\text{-C(R}_2)_2\text{-}$  bedeutet, worin  $R_2$  Wasserstoff oder Fluor darstellt, werden als «PG<sub>2</sub>»-Verbindungen bezeichnet. Bedeutet  $R_2$  Fluor, so handelt es sich ferner um 2,2-Difluor-PG-artige Verbindungen. Bedeutet  $g$  die Zahl 2 oder 3, so werden die betreffenden Prostaglandin-Analogen als «2a-homo»- oder «2a,2b-dihomo»-Verbindungen beschrieben, da in diesem Fall die durch Carboxylgruppe terminierte Seitenkette 8 oder 9 Kohlenstoffatome anstelle der 7 Kohlenstoffatome im PGE<sub>1</sub> aufweist. Die zusätzlichen Kohlenstoffatome werden als zwischen C-2 und C-3 eingeschoben betrachtet. Sie werden dementsprechend mit C-2a und C-2b beziffert, wobei man von der C-2-Stellung zur C-3-Stellung zählt.

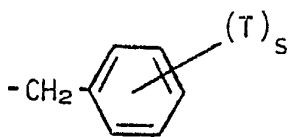
Bedeutet  $Z_1$  den Rest  $-(\text{CH}_2)_3\text{-(CH}_2)_g\text{-C(R}_2)_2\text{-}$ , worin  $g$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, so handelt es sich um PG<sub>1</sub>-Verbindungen. Bedeutet  $g$  die Zahl 2 oder 3, so liegen wieder «2a-homo»- bzw. «2a,2b-dihomo»-Verbindungen vor. Auch 2,2-Difluorverbindungen sind umfasst, wenn  $R_2$  Fluor bedeutet.

Bedeutet  $Z_1$  einen Rest  $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_g\text{-CH}_2\text{-}$ , so handelt es sich um «5-Oxa-PG<sub>1</sub>»-Verbindungen. Bedeutet  $g$  die Zahl 2 oder 3, so liegen wiederum «2a-homo»- oder «2a,2b-dihomo»-Verbindungen vor.

Bedeutet  $Z_1$  den Rest  $\text{cis-CH}_2\text{-CH=CH-(CH}_2)_g\text{-CH}_2\text{-}$ , worin  $g$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, so handelt es sich um «cis-4,5-Didehydro-PG<sub>1</sub>»-Verbindungen. Bedeutet  $g$  die Zahl 2 oder 3, so liegen ausserdem «2a-homo»- bzw. «2a,2b-dihomo»-Verbindungen vor.

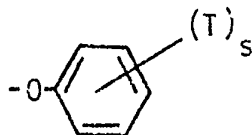
Bedeutet  $R_7$  den Rest  $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_3$ , so werden die entsprechenden Verbindungen als «19,20-dinor»-, «20-nor»-, «20-Methyl»- oder «20-Äthyl»-Verbindungen bezeichnet, wenn  $m$  die Zahl 1, 2, 4 bzw. 5 bedeutet.

Bedeutet  $R_7$  einen Rest



worin  $T$  und  $s$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, so liegen «17-Phenyl-18,19,20-trinor»-Verbindungen vor, falls  $s$  die Zahl 0 ist. Bedeutet  $s$  die Zahl 1, 2 oder 3, so werden die Verbindungen entsprechend als «17-(substituiertes Phenyl)-18,19,20-trinor»-Verbindungen bezeichnet.

Bedeutet  $R_7$  einen Rest



wobei weder  $R_3$  noch  $R_4$  Methyl bedeuten, so handelt es sich um «16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor»-Verbindungen, falls  $s$  die Zahl 0 ist. Bedeutet  $s$  die Zahl 1, 2 oder 3, so liegen «16-(substituiertes Phenoxy)-17,18,19,20-tetranor»-Verbindungen vor. Bedeutet einer der Reste  $R_3$  oder  $R_4$  Methyl oder sind beide Reste  $R_3$  und  $R_4$  Methylgruppen, dann werden die Verbindungen dieses Absatzes als «16-Phenoxy- oder

16-(substituiertes Phenoxy)-18,19,20-trinor»- bzw. «16-Methyl-16-phenoxy- oder -16-(substituiertes phenoxy)-18,19,20-trinor»-Verbindungen bezeichnet.

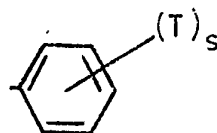
Bedeutet mindestens einer der Reste  $R_3$  und  $R_4$  kein Wasserstoffatom, dann handelt es sich (abgesehen von obigen 16-Phenoxyverbindungen) um 16-Methylverbindungen (einer der Reste  $R_3$  oder  $R_4$  bedeutet Methyl), 16,16-Dimethylverbindungen (beide Reste  $R_3$  und  $R_4$  bedeuten Methyl), 16-Fluorverbindungen (einer der Reste  $R_3$  oder  $R_4$  bedeutet Fluor) oder 16,16-Difluorverbindungen (beide Reste  $R_3$  und  $R_4$  bedeuten Fluor). Sind  $R_3$  und  $R_4$  voneinander verschieden, so enthalten die entsprechenden Prostaglandin-Analogen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom am C-16. Dementsprechend sind zwei epimere Konfigurationen möglich, nämlich «(16S)» und «(16R)». Von der Erfindung werden auch die C-16-epimeren Gemische «(16RS)» umfasst.

Bedeutet  $R_5$  die Methylgruppe, so werden die betreffenden Verbindungen als 15-Methylverbindungen bezeichnet.

Bezüglich der verwendeten Nomenklatur wird auf N. A. Nelson, J. of Med. Chem. 17, 911 (1974) verwiesen.

PG-artige Verbindungen in vorliegender Darstellung mit einer Hydroxylgruppe am C-15 in  $\beta$ -Konfiguration besitzen entgegengesetzte relative stereochemische Konfiguration am C-15 wie PGE<sub>1</sub>, sie werden daher als 15-epi-Verbindungen bezeichnet. Liegt die Hydroxylgruppe in  $\alpha$ -Konfiguration vor, so wird bei der Benennung der Verbindung kein besonderer Hinweis auf die Stereochemie gemacht.

Beispiele für Reste der Formel



worin  $T$  einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, den Trifluormethylrest oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und  $s$  die Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten, unter der Massgabe, dass nicht mehr als zwei Reste  $T$  von Alkyl verschieden sein können, sind der Phenyl-, (o-, m- oder p-)Tolyl-, (o-, m- oder p-)Äthylphenyl-, 2-Äthyl-p-tolyl-, 4-Äthyl-o-tolyl-, 5-Äthyl-m-tolyl-, (o-, m- oder p-)Propylphenyl-, 2-Propyl-(o-, m- oder p-)tolyl-, 4-Isopropyl-2,6-xylyl-, 3-Propyl-4-äthylphenyl-, (2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6- oder 2,4,5-)Trimethylphenyl-, (o-, m- oder p-)Fluorphenyl-, 2-Fluor-(o-, m- oder p-)tolyl-, 4-Fluor-2,5-xylyl-, (2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Difluorphenyl-, (o-, m- oder p-)Chlorphenyl-, 2-Chlor-p-tolyl-, (3-, 4-, 5- oder 6-)Chlor-o-tolyl-, 4-Chlor-2-propylphenyl-, 2-Isopropyl-4-chlorphenyl-, 4-Chlor-3,5-xylyl-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Dichlorphenyl-, 4-Chlor-3-fluorphenyl-, (3- oder 4-)Chlor-2-fluorphenyl-, (o-, m- oder p-)Trifluormethylphenyl-, (o-, m- oder p-)Methoxyphenyl-, (o-, m- oder p-)Äthoxyphenyl-, (4- oder 5-)Chlor-2-methoxyphenyl- und 2,4-Dichlor(5- oder 6-)methylphenyl- 55 rest.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Prostaglandin-Analogen entsprechen den vorstehend beschriebenen Prostaglandinen insofern, als sie prostaglandinartige Wirkung zeigen.

Insbesondere die neuen PGE- und 11-Deoxy-PGE-artigen Verbindungen entsprechen den vorstehend beschriebenen PGE-Verbindungen, da sie für jeden der den PGE-Verbindungen zugeordneten Zweck in gleicher Weise wie diese verwendet werden können.

Die erfindungsgemäss herstellbaren PGF<sub>a</sub>- und 11-Deoxy-PGF<sub>a</sub>-Verbindungen entsprechen den vorstehend beschriebenen PGF<sub>a</sub>-Verbindungen insofern, als sie für jeden Zweck, der diesen zugeschrieben wird, in gleicher Weise verwendbar sind.

Die erfindungsgemäss erhältlichen PGD-, 9-Deoxy-PGD- und 9,10-Didehydro-9-deoxy-PGD-artigen Verbindungen entsprechen den vorstehend beschriebenen PGE- oder PGF<sub>α</sub>-Verbindungen insofern, als sie für jeden Zweck, für den diese brauchbar sind, in gleicher Weise eingesetzt werden können.

Die erfindungsgemäss herstellbaren PGA-artigen Verbindungen entsprechen den vorstehend beschriebenen PGA-Verbindungen insofern, als sie für jeden Zweck, für den diese brauchbar sind, in gleicher Weise verwendet werden können.

Die vorstehend beschriebenen Prostaglandine verursachen sämtlich mehrere biologische Reaktionen, auch bei niedrigen Dosen. In zahlreichen Anwendungsfällen zeigen die bekannten Prostaglandine ausserdem eine unbequem kurze Dauer der biologischen Wirkung. Im Gegensatz dazu sind die erfindungsgemäss erhältlichen neuen Prostaglandin-Analoga wesentlich selektiver in ihrer Wirkung und sie besitzen eine wesentlich längere Wirkungsdauer. Jeder dieser neuen Prostaglandin-Analoga ist daher überraschenderweise für mindestens einen der oben genannten pharmakologischen Zwecke brauchbarer als die erwähnten bekannten Prostaglandine, da es ein anderes und engeres Spektrum der biologischen Wirkung besitzt als das bekannte Prostaglandin und daher in seiner Wirkung spezifischer ist und geringere und weniger unerwünschte Nebeneffekte erzeugt als das zum gleichen Zweck verwendete Prostaglandin. Ferner sind wegen der längeren Wirkungsdauer weniger und kleinere Dosen des neuen Prostaglandin-Analogen häufig zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses geeignet.

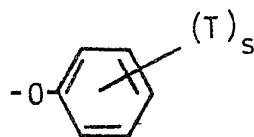
Ein weiterer Vorteil der genannten neuen Prostaglandin-Analoga, insbesondere der nachstehenden bevorzugten PG-Analoga, besteht im Vergleich zu den entsprechenden Prostaglandinen darin, dass die neuen Verbindungen mit Erfolg oral, sublingual, intravaginal, buccal oder rektal verabreicht werden können in Fällen, in denen das Prostaglandin nur bei intravenöser, intramuskulärer oder subkutaner Injektion oder Infusion erfolgreich ist. Die zusätzlich möglichen Verabreichungswege sind von Vorteil, da sie die Aufrechterhaltung gleichmässiger Spiegel dieser Verbindung im Körper durch weniger oder kleinere Dosen erleichtern und die Selbstverabreichung durch den Patienten ermöglichen.

Die neuen Prostaglandin-Analoga können daher für verschiedene Zwecke auf verschiedenen Wegen verabreicht werden, z.B. intravenös, intramuskulär, subkutan, oral, intravaginal, rektal, buccal, sublingual, topisch und in Form steriler Implantate zur verlängerten Wirkung. Zur intravenösen Injektion oder Infusion werden sterile wässrige isotonische Lösungen bevorzugt. Zur subkutanen oder intramuskulären Injektion werden sterile Lösungen oder Suspensionen in wässrigen oder nicht-wässrigen Medien verwendet. Zur oralen oder sublingualen Verabreichung verwendet man Tabletten, Kapseln und flüssige Präparate wie Sirups Elixiere oder einfache Lösungen. Zur rektalen oder vaginalen Verabreichung werden in bekannter Weise Suppositorien eingesetzt. Als Gewebebeimplantate verwendet man eine sterile Tablette oder Silikonkautschukkapsel oder einen anderen Gegenstand, der den Wirkstoff enthält oder mit diesem imprägniert ist.

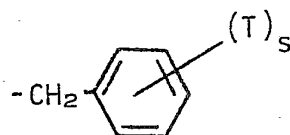
Die chemische Struktur der erfindungsgemäss herstellbaren neuen 11-Deoxy-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-PGE-artigen Verbindungen macht diese weniger empfindlich gegen Dehydratisierung und Umlagerung, verglichen mit dem entsprechenden Prostaglandin. Diese neuen Verbindungen zeigen daher eine überraschende Beständigkeit und Lagerfähigkeit.

Zur Erzielung einer optimalen Kombination aus Selektivität, Wirkkraft und Wirkungsdauer werden bestimmte neue Verbindungen bevorzugt.

Vorzugsweise enthält die durch die Hydroxymethylgruppe terminierte Seitenkette 7 oder 9 Kohlenstoffatome (oder Kohlenstoff- und Sauerstoffatome) und insbesondere 7 Atome, das heisst sie besitzt die natürliche Kettenlänge der Prostaglandine. Bedeutet R<sub>7</sub> einen Rest  $-(CH_2)_m-CH_3$ , so ist m vorzugsweise die Zahl 3. Bedeutet R<sub>7</sub> einen der Reste



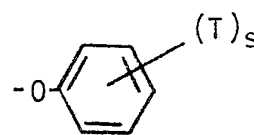
oder



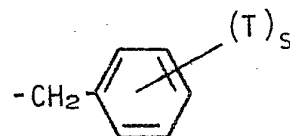
20

so ist s vorzugsweise die Zahl 0 oder 1, während T Chlor, Fluor oder den Trifluormethylrest bedeutet.

Verbindungen, bei welchen mindestens einer der Reste 25 R<sub>3</sub> oder R<sub>4</sub> Methyl oder Fluor bedeutet, besitzen als Rest R<sub>5</sub> vorzugsweise ein Wasserstoffatom. Bedeutet R<sub>5</sub> die Methylgruppe, so sind R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> vorzugsweise beide Wasserstoffatome. Bedeutet R<sub>7</sub> einen der Reste



35 oder



so sind R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> vorzugsweise Wasserstoffatome.

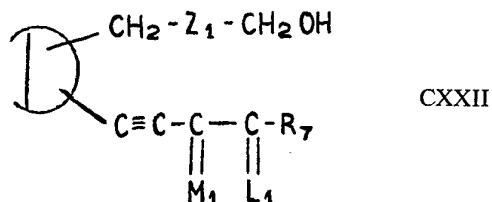
Ferner liegt vorzugsweise die 15-Hydroxylgruppe nicht 45 in epi-Konfiguration vor, das heisst dass bei der vorliegend verwendeten Darstellung die Hydroxylgruppe α-Konfiguration zeigt.

Besonders bevorzugt werden Verbindungen, die zwei oder mehreren der obigen Bevorzugungen entsprechen. Diese Bevorzugungen betreffen auch insbesondere bevorzugte Verbindungen im Rahmen jeder allgemeinen Formel der offenbarten neuen Prostaglandin-Analogen. So beschreiben z.B. die genannten Bevorzugungen bevorzugte Verbindungen im Rahmen jeder Formel eines Prostaglandin-Analogen entsprechend den folgenden Tabellen.

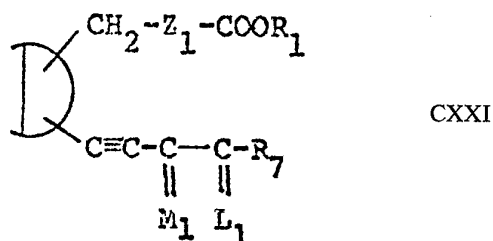
Die verschiedenen vorliegend verwendeten Prostaglandin-Cyclopentanringstrukturen entsprechen jeweils einer Stammstruktur, die zur Benennung und Klassierung der neuen Prostaglandin-Analogen geeignet ist. Gibt eine Formel eine 60 Gattung von PG-Analogen mit einer einzigen Cyclopentanringstruktur wieder, so sind die entsprechenden Gattungen von PG-Analogen mit den restlichen Cyclopentanringstrukturen ebenfalls bevorzugte Gattungen. Wird z.B. eine Gattung von PGF<sub>α</sub>-artigen Produkten einer bestimmten Formel als bevorzugt bezeichnet, so stellen die entsprechenden Gattungen von PGD-, PGE- und 11-Deoxy-PGF<sub>α</sub>-artigen Produkten ebenfalls bevorzugte Ausführungen der Erfindung dar.

Wird eine Untergruppe von PG-Analogen mit beliebiger Cyclopentanringstruktur als bevorzugt bezeichnet, so sind auch die entsprechenden Untergruppierungen von PG-Analogen mit den restlichen Cyclopentanringstrukturen als bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung zu betrachten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel



worin die Substituenten weiter oben definiert sind, ist dadurch gekennzeichnet, dass man die C-1-Carbonsäure oder ihren Ester der Formel

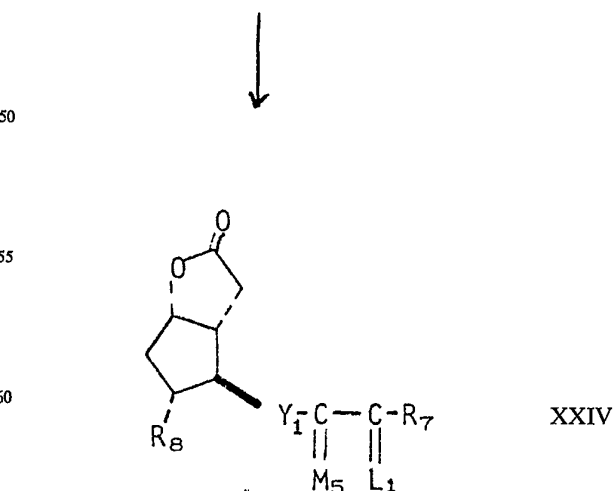
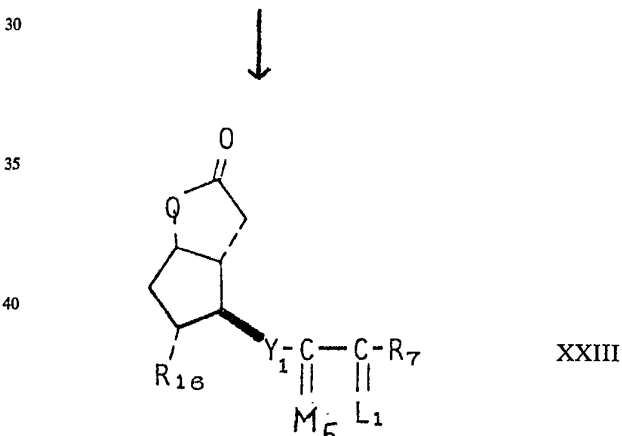
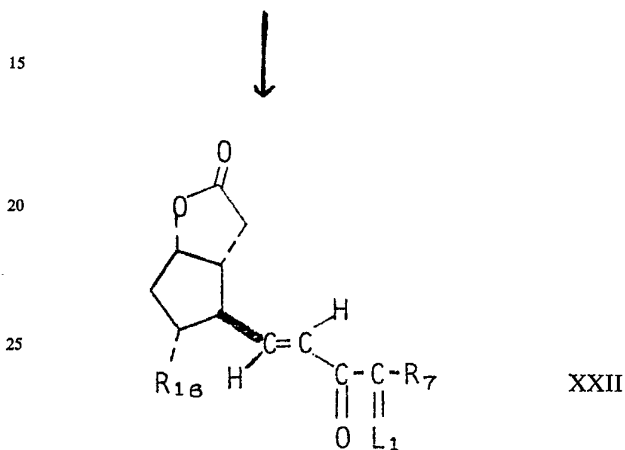
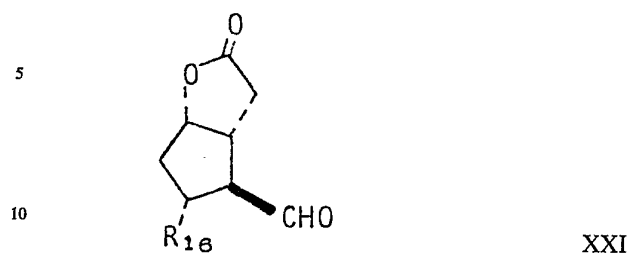


worin  $\text{R}_1$  Wasserstoff, einen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Aralkyl- oder Phenylrest bedeutet, zum primären Alkohol reduziert, wobei im Cyclopentanring vorhandene Oxogruppen intermediär geschützt sind.

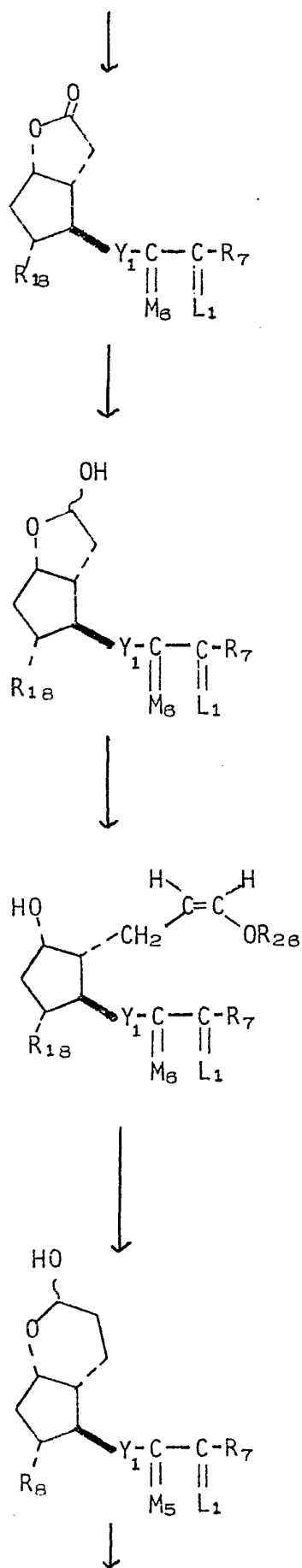
In den nachfolgenden Reaktionsschemata ist das erfindungsgemäße Verfahren, nämlich die Überführung von Verbindungen der Formel CXXI in Verbindungen der Formel CXXII dargestellt (Schema K), ebenfalls ist die Herstellung der im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Verbindungen der Formel CXXI beschrieben.

Anschließend an die Reaktions-Schemata werden bevorzugte Ausführungsmethoden des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung der Ausgangsverbindung der Formel CXXI näher erläutert.

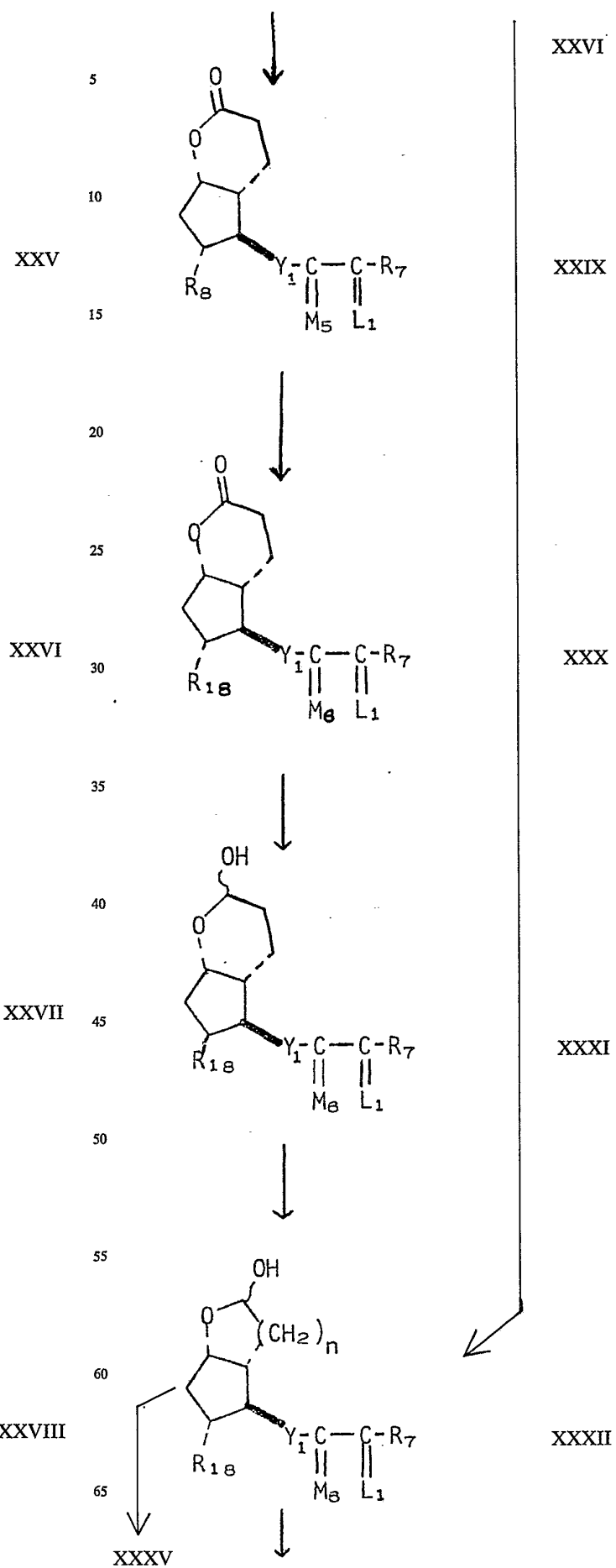
Schema A



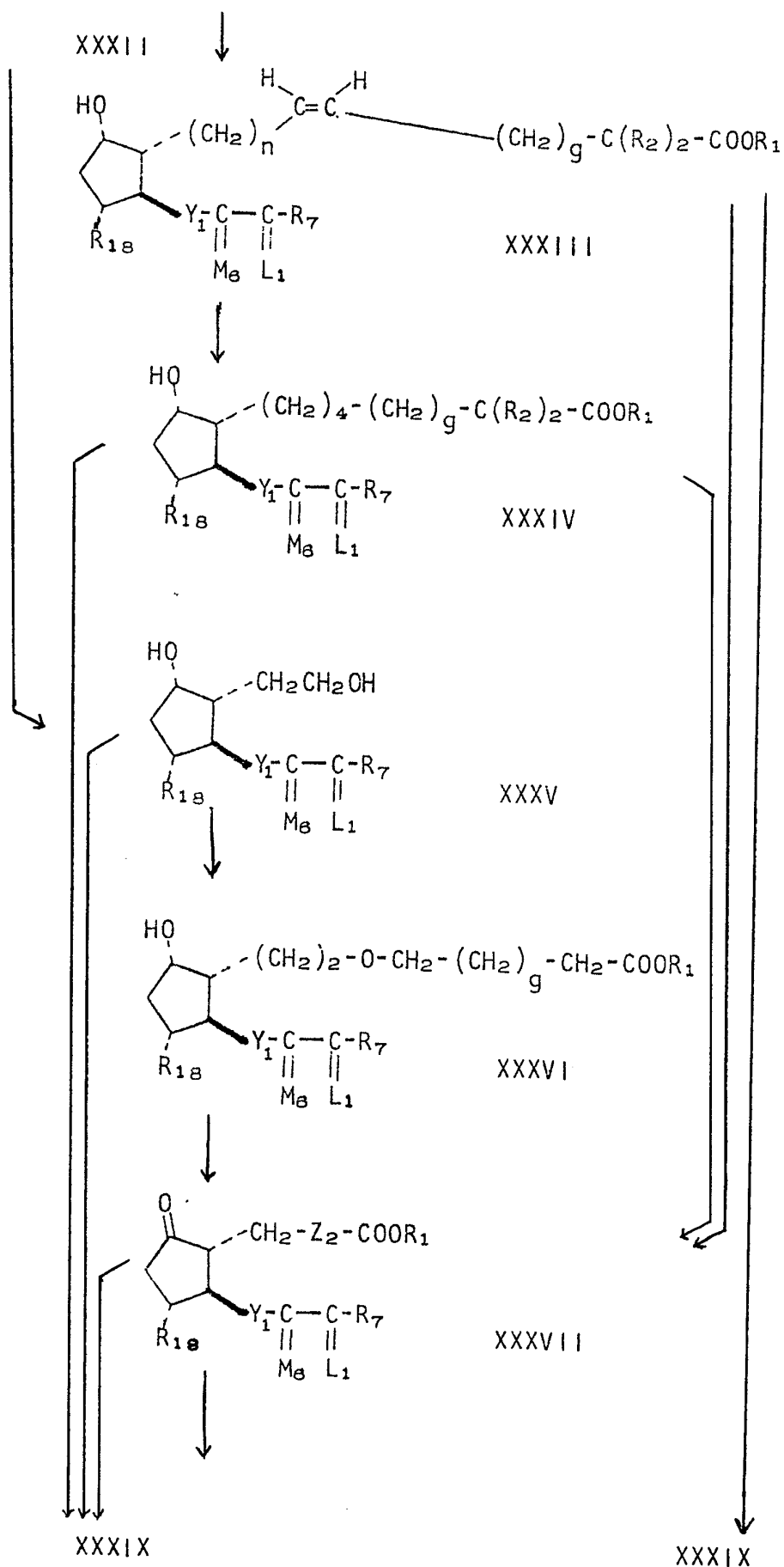
Schema A (Fortsetzung)



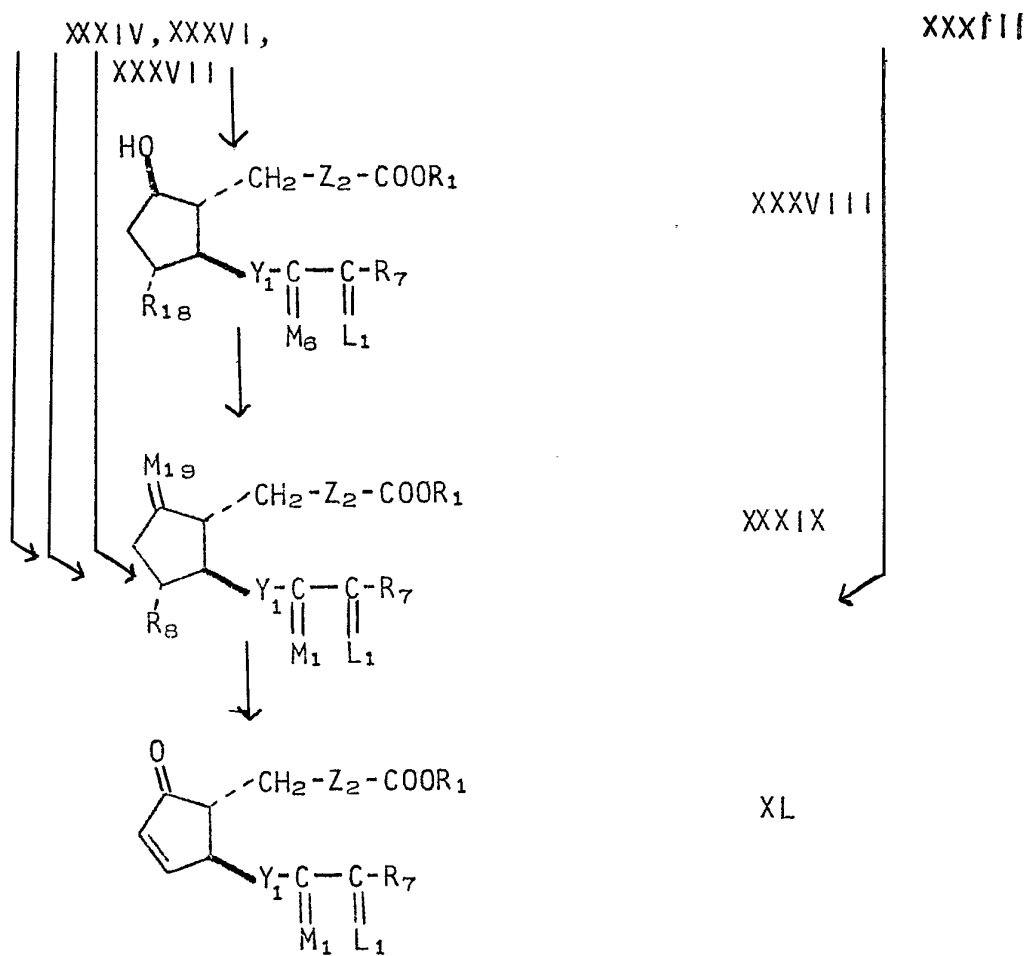
Schema A (Fortsetzung)



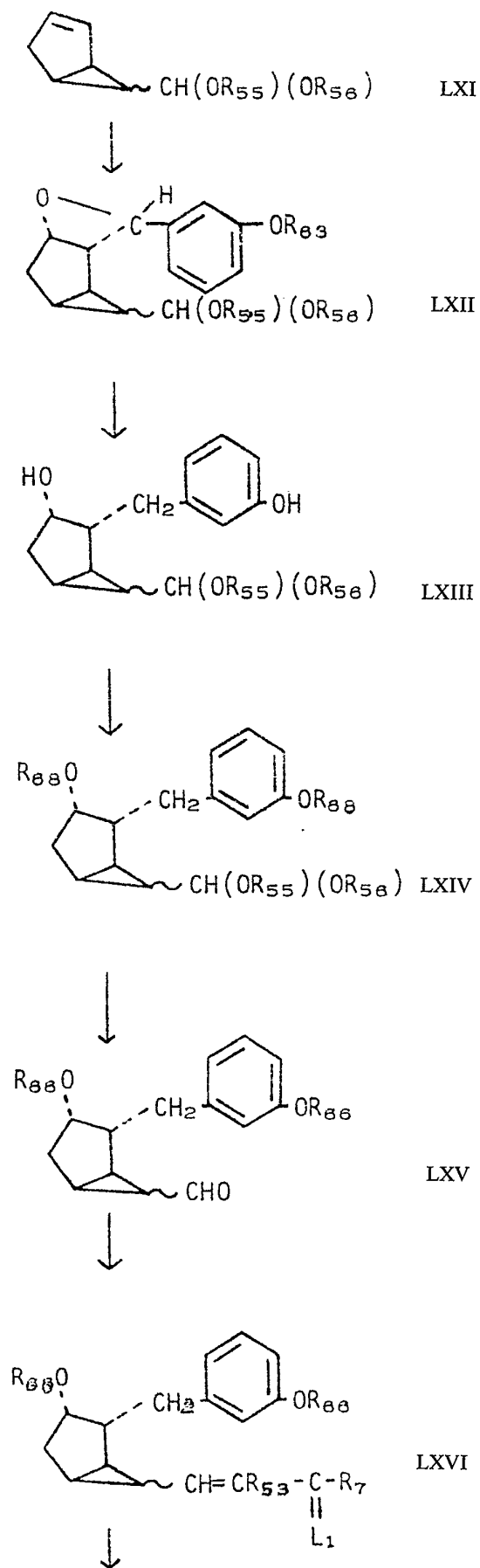
## Schema A (Fortsetzung)



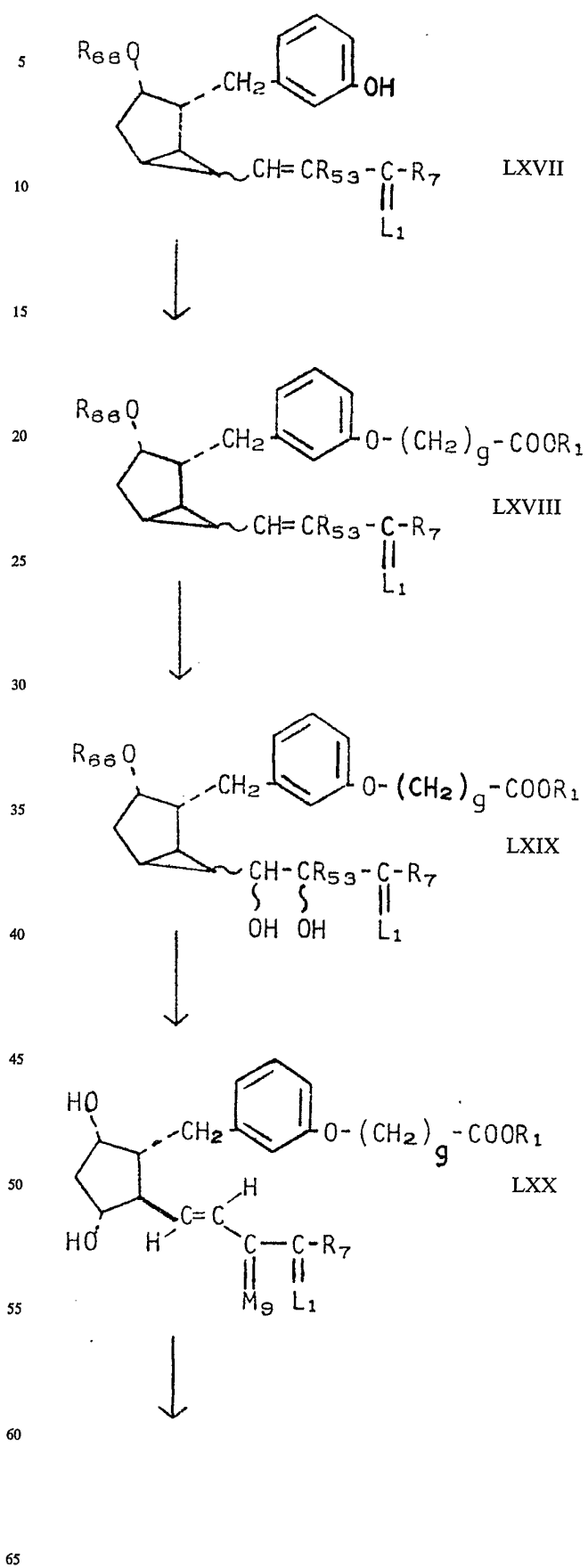
## Schema A (Fortsetzung)



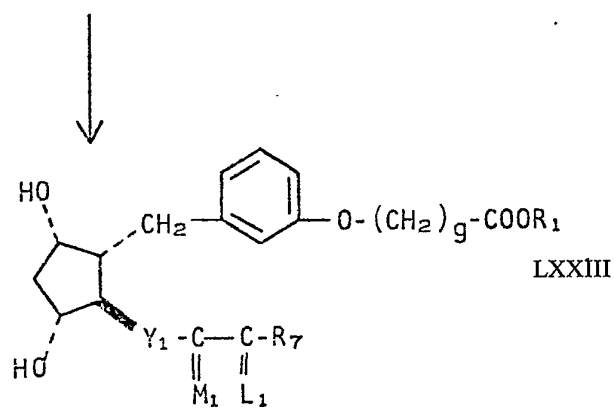
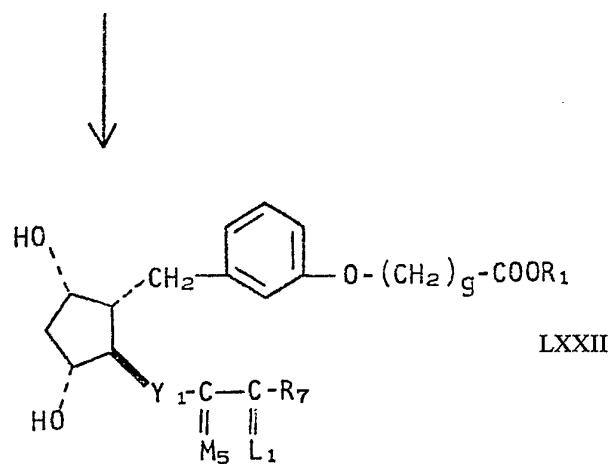
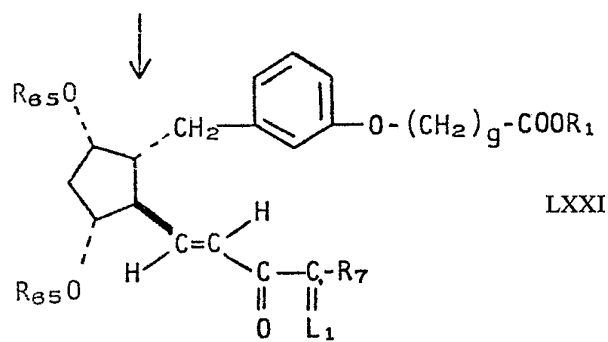
Schema B



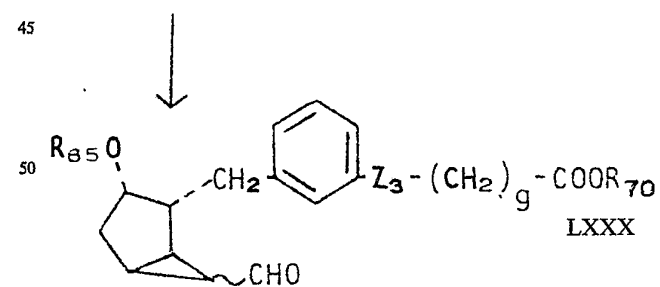
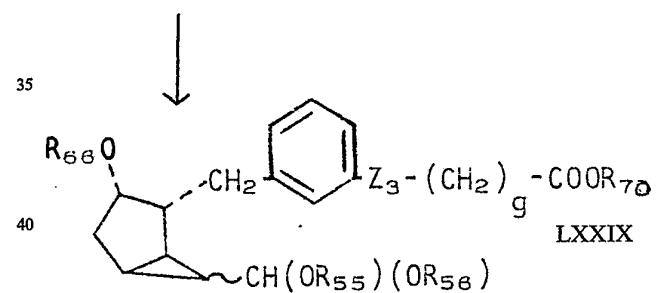
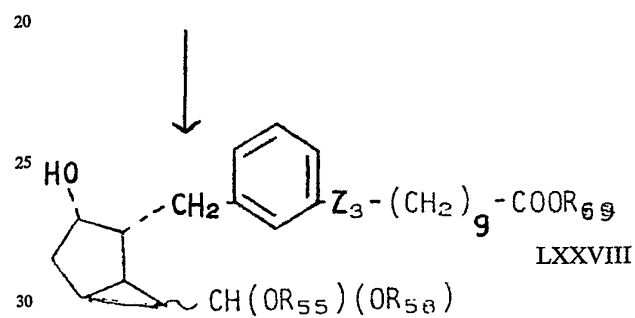
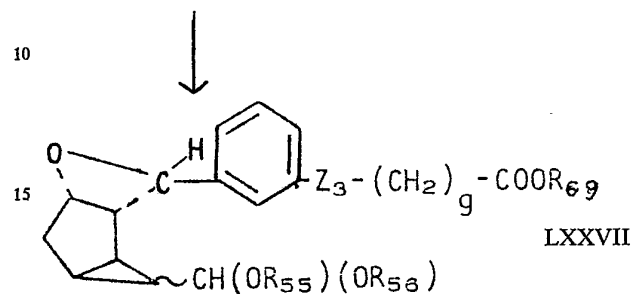
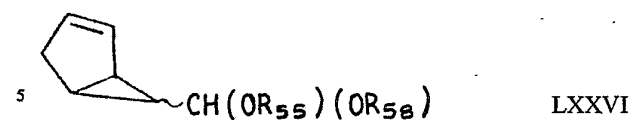
Schema B (Fortsetzung)



## Schema B (Fortsetzung)



## Schema C



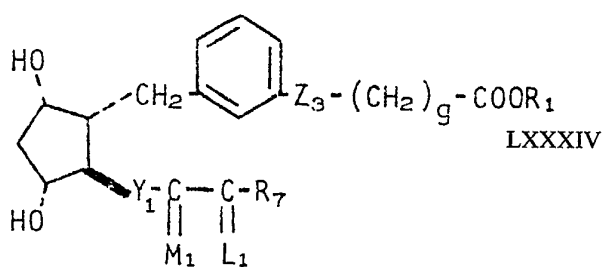
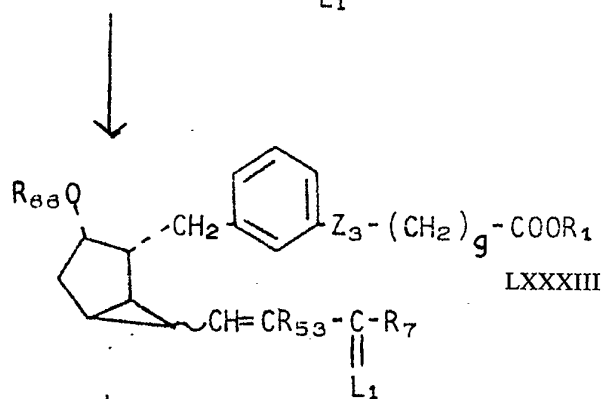
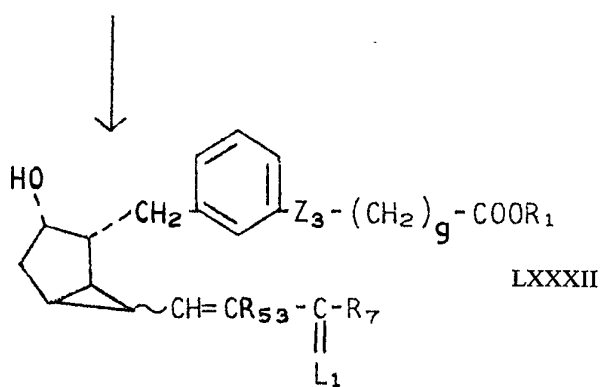
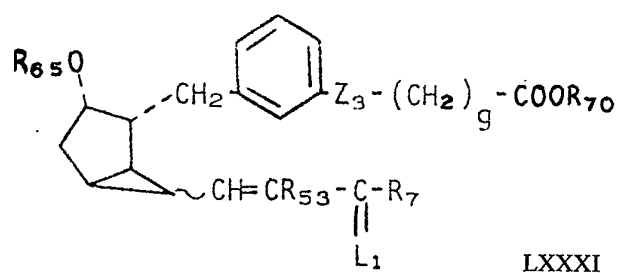
55

60

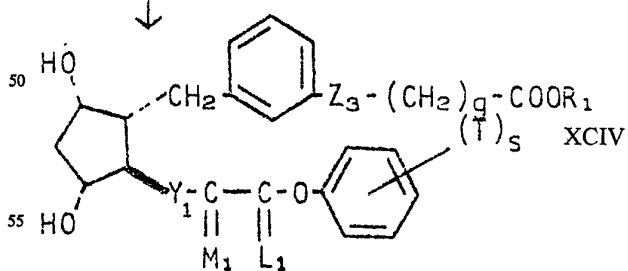
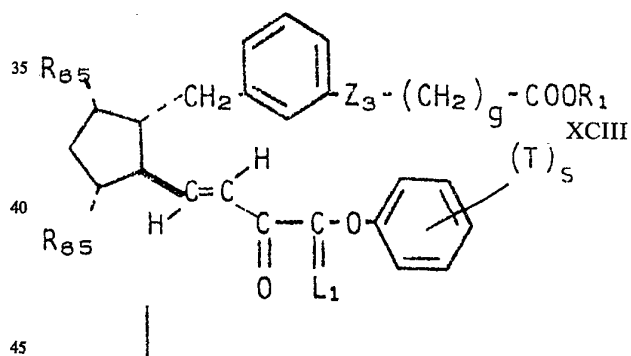
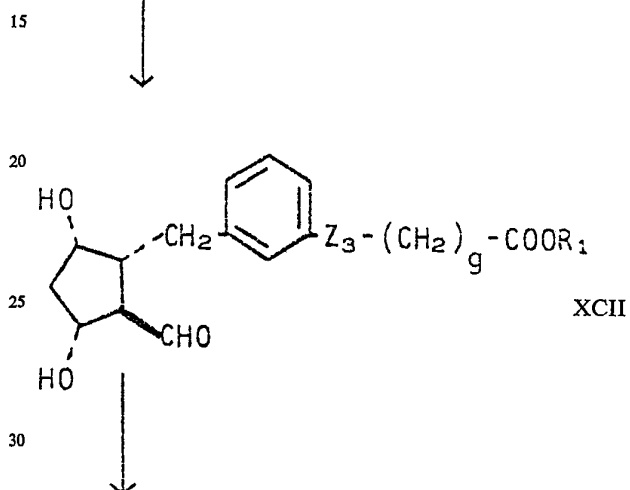
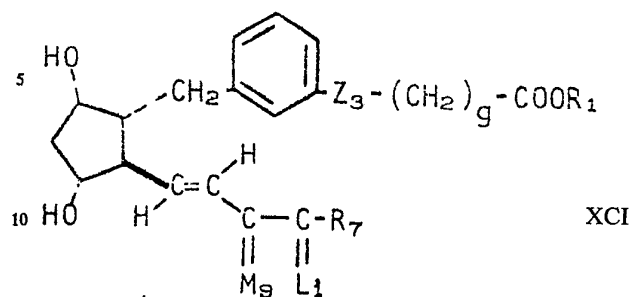
65



Schema C (Fortsetzung)



Schema D

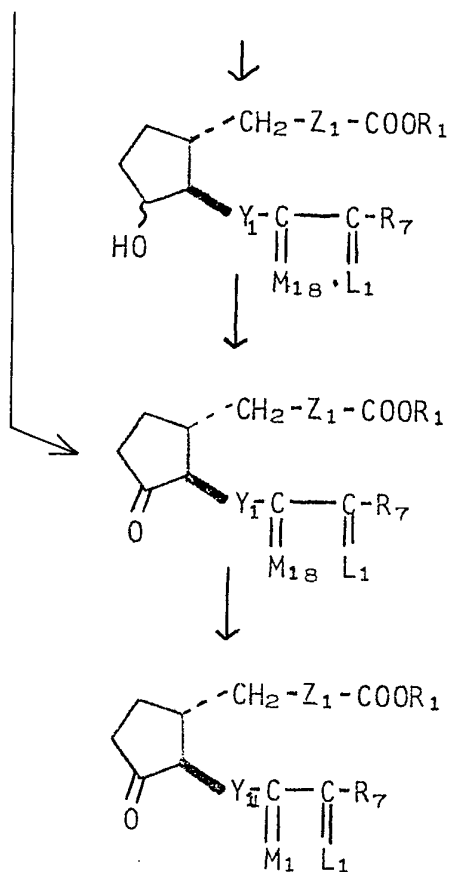


60

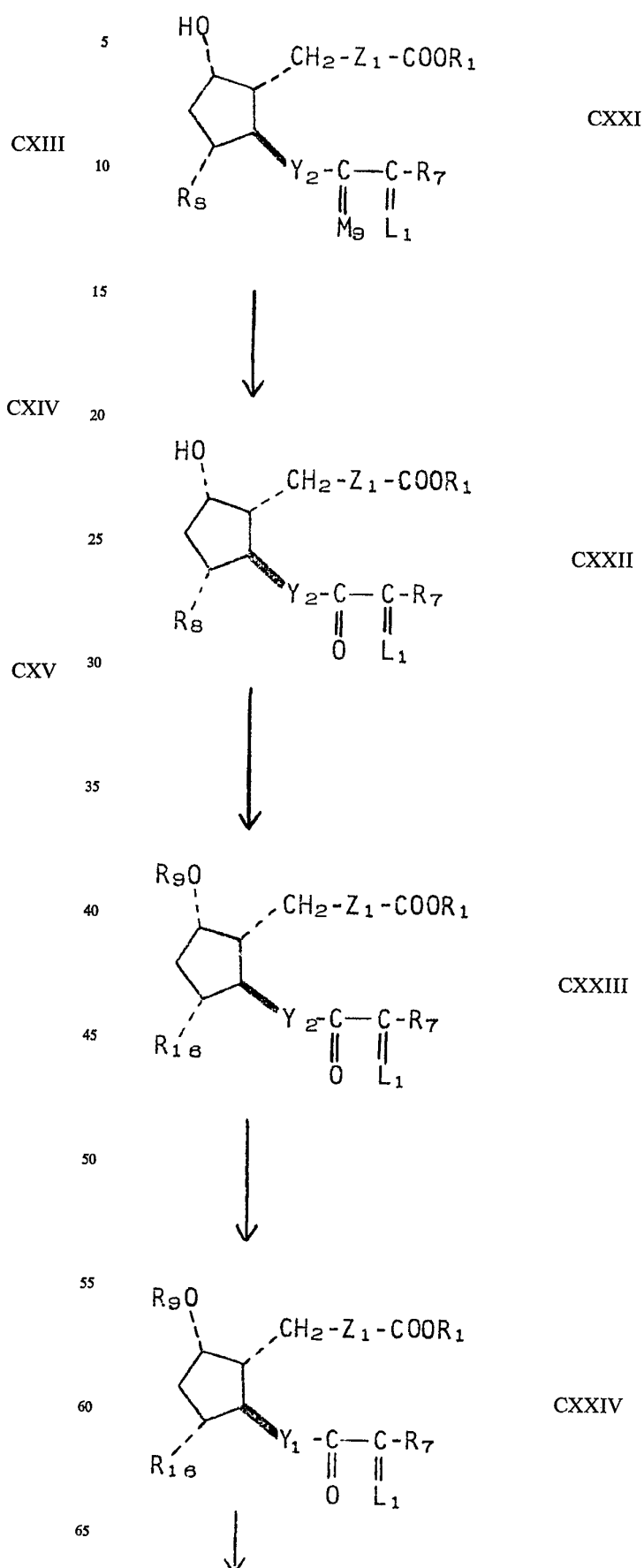
65



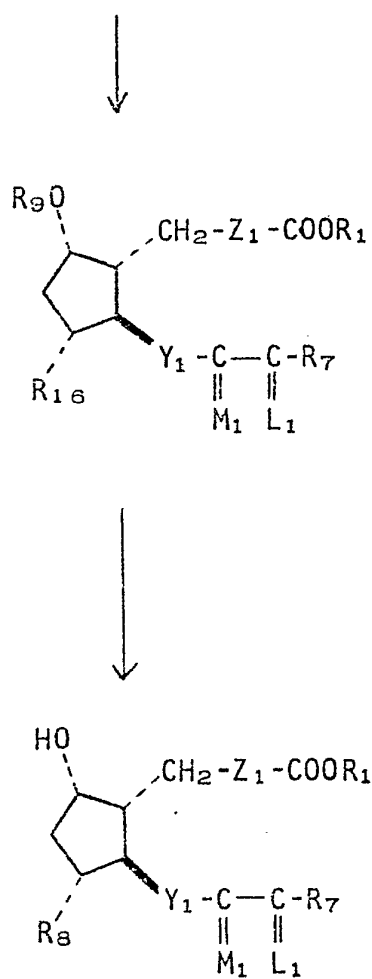
Schema E (Fortsetzung)



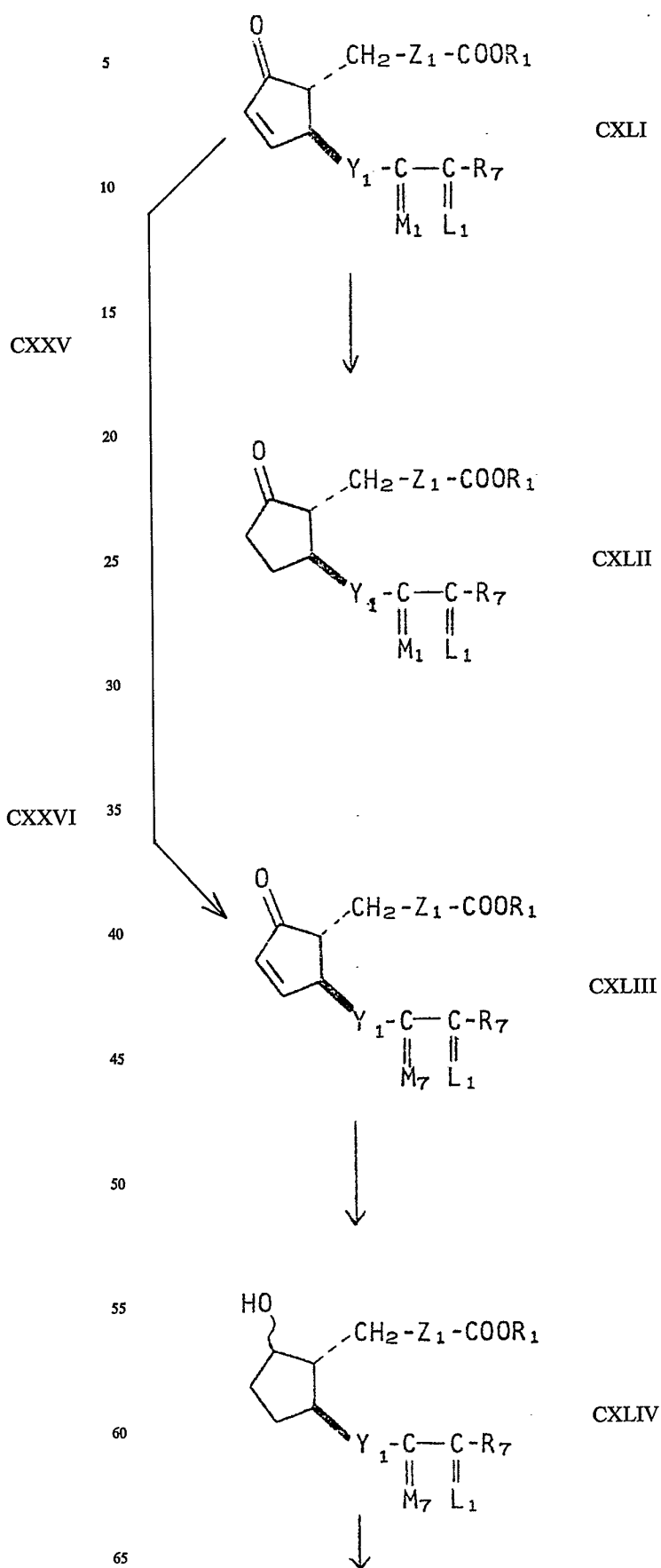
Schema F



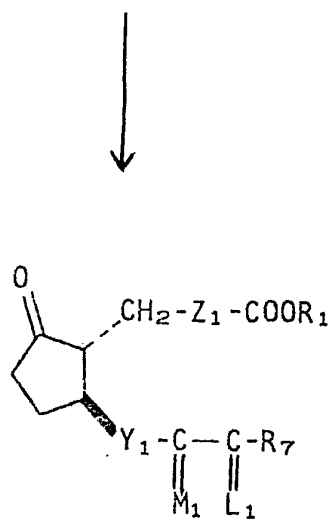
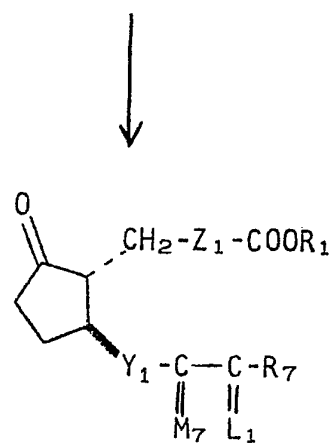
Schema F (Fortsetzung)



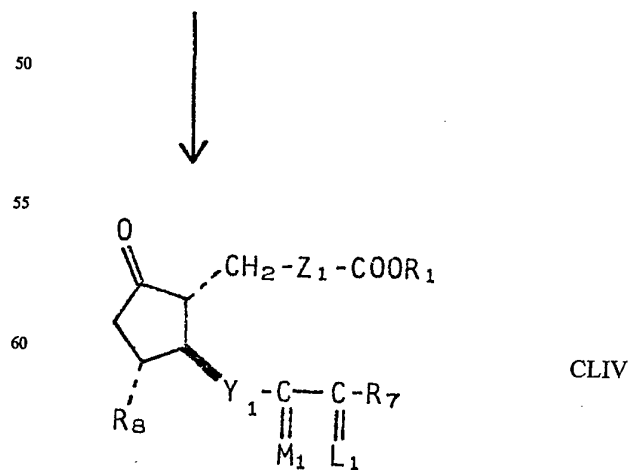
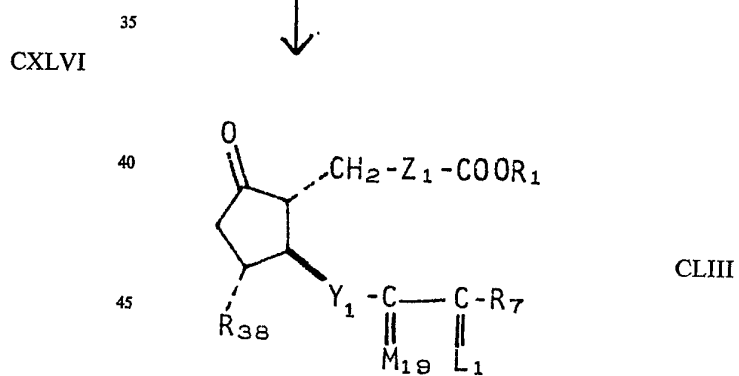
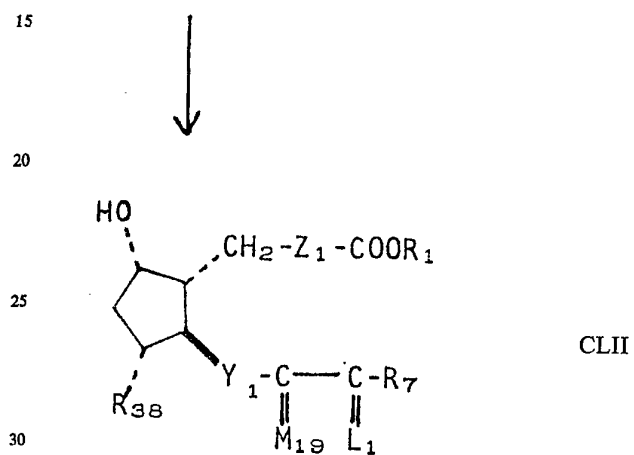
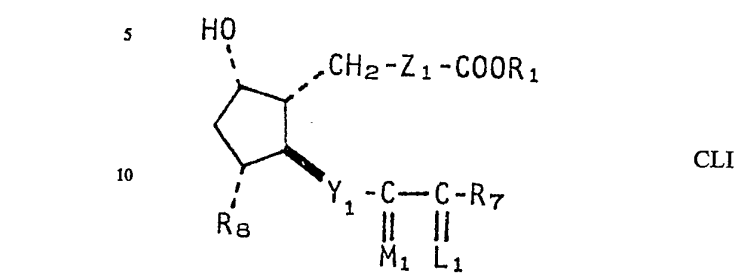
Schema G



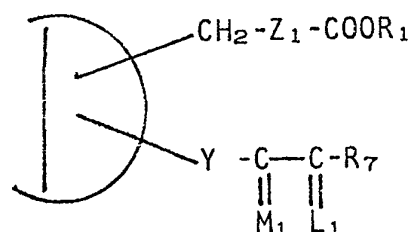
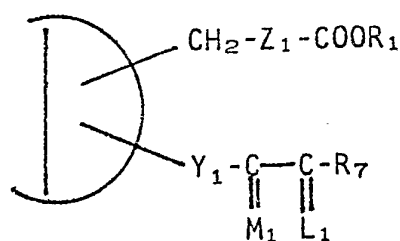
Schema G (Fortsetzung)



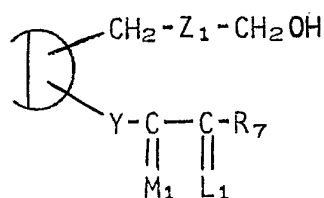
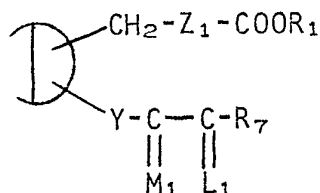
Schema H



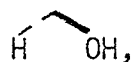
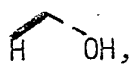
Schema J



Schema K



In den Schemata besitzen  $R_2$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $M_1$ ,  $L_1$ ,  $Y$ ,  $Z_1$ ,  $Z_3$  und  $g$  sowie  $D$  die vorstehend angegebene Bedeutung.  $n$  bedeutet die Zahl 1 oder 2.  $M_5$  bedeutet



oder ein Gemisch aus

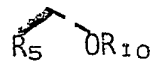


und



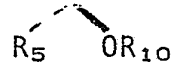
CLXI

$M_6$  bedeutet

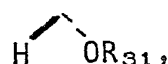


10

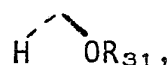
oder



15 oder das Gemisch der Epimeren, bei welchen  $R_{10}$  eine Schutzgruppe bedeutet, während  $R_5$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt.  $M_7$  bedeutet

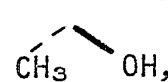
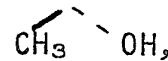


20



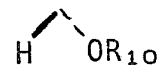
oder

25



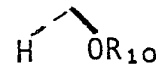
30

worin  $R_{31}$  eine Schutzgruppe der nachstehend angegebenen Bedeutung ist.  $M_8$  bedeutet



35

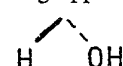
oder



CXXI

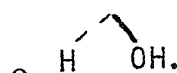
worin  $R_{10}$  eine Schutzgruppe darstellt.  $M_9$  bedeutet

40

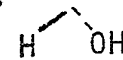


oder

45



$M_{19}$  bedeutet  $\parallel$ ,



50

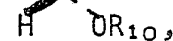
CXXII

oder

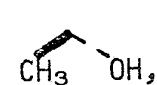


$M_{18}$  bedeutet

55



60



oder

65



worin  $R_{10}$  eine Schutzgruppe darstellt.  $R_{16}$  bedeutet Wasserstoff oder einen Rest  $-OR_9$ , worin  $R_9$  eine Acyl-Schutzgruppe

ist.  $R_{18}$  bedeutet Wasserstoff oder einen Rest  $-OR_{10}$ , worin  $R_{10}$  eine Schutzgruppe ist.  $R_{26}$  bedeutet einen Hydrocarbylrest einschliesslich eines Alkyl-, Aralkyl-, Cycloalkylrests oder dergleichen. Beispiele für derartige Hydrocarbylreste sind der 2-Methylbutyl-, Isopentyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonyl-, Tridecyl-, Octadecyl-, Benzyl-, Phenäthyl-, p-Methylphenäthyl-, 1-Methyl-3-phenylpropyl-, Cyclohexyl-, Phenyl- und p-Methylphenylrest.

$G_1$  bedeutet einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest oder einen durch ein oder zwei Fluor- oder Chloratome oder Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest, unter der Massgabe, dass im Rest  $-Si(G_1)_3$  die einzelnen Substituenten  $G_1$  gleich oder verschieden sein können. Vorzugsweise bedeutet ein Rest  $G_1$  den tert.-Butylrest, während die beiden anderen Reste Methylreste sind.

$R_1$  bedeutet Wasserstoff, einen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Aralkylrest oder den Phenylrest.

$Y_1$  bedeutet  $trans-CH=C(Hal)-$ , worin Hal Chlor, Brom oder Jod und vorzugsweise Chlor darstellt.  $Y_2$  bedeutet  $trans-CH=CH-$ .

$R_9$  bedeutet eine Acylschutzgruppe. Zu den Acylschutzgruppen  $R_9$  gehören

- (a) der Benzoylrest,
- (b) durch 1 bis 5 Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylreste mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen oder die Nitrogruppe substituierte Benzoylreste, unter der Massgabe, dass nicht mehr als 2 Substituenten von Alkyl verschieden sind und dass die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den Substituenten 10 nicht überschreitet, unter der weiteren Massgabe, dass diese Substituenten gleich oder verschieden sein können,
- (c) durch Alkoxy-carbonylreste mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen substituierte Benzylreste,
- (d) der Naphthoylrest,
- (e) durch 1 bis 9 Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylreste mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder die Nitrogruppe substituierte Naphthoylreste, unter der Massgabe, dass nicht mehr als 2 Substituenten in jedem der anellierten aromatischen Ringe von Alkyl verschieden sind, und dass die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den Substituenten jedes aromatischen Rings 10 nicht überschreitet, unter der weiteren Massgabe, dass die einzelnen Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder
- (f) Alkanoylreste mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen.

Bei der Herstellung dieser Acylderivate einer hydroxylgruppenhaltigen Verbindung werden an sich bekannte Methoden angewandt. Beispielsweise setzt man eine aromatische Säure der Formel  $R_9OH$ , worin  $R_9$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt (zum Beispiel Benzoesäure) mit der hydroxylgruppenhaltigen Verbindung in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels wie zum Beispiel Schwefelsäure, Zinkchlorid oder p-Toluolsulfonsäure um, oder man verwendet ein Anhydrid der aromatischen Säure der Formel  $(R_9)_2O$  (z.B. Benzoesäureanhydrid).

Vorzugsweise wird die Umsetzung jedoch unter Verwendung des entsprechenden Acylhalogenids  $R_9Hal$ , worin Hal Chlor, Brom oder Jod bedeutet, vorgenommen. Beispielsweise wird Benzoylchlorid mit der hydroxylgruppenhaltigen Verbindung in Gegenwart eines Chlorwasserstoffängers, z.B. eines tertiären Amins wie Pyridin, Triäthylamin oder dergleichen, umgesetzt. Die Umsetzung kann unter verschiedenen Bedingungen erfolgen, wobei entsprechende Verfahren allgemein bekannt sind. Im allgemeinen werden milde Bedingungen angewandt, nämlich 20 bis 60°C und Umsetzung der Reaktionsteilnehmer in einem flüssigen Medium (z.B. überschüssiges Pyridin oder ein inertes Lösungsmittel wie

Benzol, Toluol oder Chloroform). Das Acylierungsmittel wird in stöchiometrischer Menge oder in wesentlichem stöchiometrischem Überschuss eingesetzt.

Beispiele für Reste  $R_9$ , die in Säuren ( $R_9OH$ ), Anhydriden  $[(R_9)_2O]$  oder Acylchloriden ( $R_9Cl$ ) zur Verfügung stehen, sind: der Benzoylrest, substituierte Benzoylreste, 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,  $\alpha$ -Phenyl-(2-, 3- oder 4-)toluyl (2-, 3- oder 4-)Phenäthylbenzoyl, (2-, 3- oder 4-)Nitrobenzoyl, (2,4-, 2,5- oder 2,3-)Dinitrobenzoyl, 2,3-Dimethyl-2-nitrobenzoyl, 4,5-Dimethyl-2-nitrobenzoyl, 2-Nitro-6-phenäthylbenzoyl, 3-Nitro-2-phenäthylbenzoyl, 2-Nitro-6-phenäthylbenzoyl, 3-Nitro-2-phenäthylbenzoyl; monoveresterte Phthaloyl-, Isophthaloyl- oder Terephthaloylreste, der 1- oder 2-Naphthoylrest, substituierte Naphthoylreste, 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-Benzyl-1-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 und der Acetylrest.

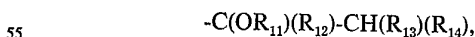
Man kann somit z.B. Benzoylchlorid, 4-Nitrobenzoylchlorid, 3,5-Dinitrobenzoylchlorid oder dergleichen, das heisst Verbindungen der Formel  $R_9Cl$  mit entsprechendem Rest  $R_9$ , verwenden. Ist das Acylchlorid nicht verfügbar, so kann man es aus der entsprechenden Säure und Phosphor-pentachlorid in bekannter Weise darstellen. Vorzugsweise sollte das Reagens  $R_9OH$ ,  $(R_9)_2O$  oder  $R_9Cl$  keine raumfüllenden hindern den Substituenten wie z.B. den tert.-Butylrest an den beiden der Carbonylgruppe benachbarten ringständigen Kohlenstoffatomen aufweisen.

Die Acylschutzgruppen  $R_9$  werden durch Deacylierung entfernt. Hierzu können mit Erfolg Alkalimetallcarbonate bei Raumtemperatur eingesetzt werden. Beispielsweise verwendet man mit Vorteil Kaliumcarbonat in Methanol bei etwa 25°C.

Schutzgruppen  $R_{10}$  sind solche, die den Wasserstoff einer Hydroxylgruppe ersetzen und bei den folgenden Umwandlungen weder angegriffen werden, noch so reaktionsfreudig sind wie die Hydroxylgruppe, und die anschliessend bei der Herstellung der prostaglandinartigen Verbindungen durch Wasserstoff wieder ersetzt werden können. Zahlreiche Schutzgruppen sind bekannt, z.B. der Tetrahydropyranylrest und substituierte Tetrahydropyranylreste, vergleiche E. J. Corey, Proceedings of the Robert A. Welch Foundation Conferences on Chemical Research, 12, Organic Synthesis, S. 51-79 (1969).

Als geeignet erwiesen sich unter anderen

- (a) der Tetrahydropyranylrest,
- (b) der Tetrahydrofuranylest und
- (c) Reste der Formel

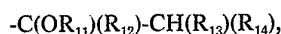


worin  $R_{11}$  einen Alkylrest mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest oder einen durch 1 bis 3 Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest,  $R_{12}$  und  $R_{13}$ , die gleich oder verschieden sein können, Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest, einen durch 1, 2 oder 3 Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest oder zusammengefasst einen der Reste  $-(CH_2)_a-$  oder  $-(CH_2)_b-O-$  oder  $-(CH_2)_c-$ , worin a die Zahl 3, 4 oder 5, b die Zahl 1, 2 oder 3 und c die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet, unter der Massgabe, dass  $b + c$  2, 3 oder 4 ist, und  $R_{14}$  Wasserstoff oder den Phenylrest darstellen.

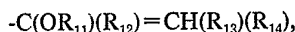
Ist die Schutzgruppe  $R_{10}$  ein Tetrahydropyranylrest, so erhält man das entsprechende Tetrahydropyranylätherderivat der Hydroxylgruppen des PG-artigen Zwischenprodukts durch Umsetzung der hydroxylgruppenhaltigen Verbindung mit 2,3-Dihydropyran in einem inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Methylchlorid in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels wie p-Toluolsulfonsäure oder Pyridinhydrochlorid. Das Dihydropyran wird in grossem stöchiometrischem Überschuss, vorzugsweise in 4- bis 10facher stöchiometrischer Menge, eingesetzt. Die Reaktion ist gewöhnlich nach weniger als einer Stunde bei 20 bis 50°C beendet.

Besteht die Schutzgruppe aus einem Tetrahydrofuranylest, so verwendet man anstelle des 2,3-Dihydropyrans 2,3-Dihydrofuran.

Entspricht die Schutzgruppe der Formel



worin  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  und  $R_{14}$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, so besteht das entsprechende Reagens aus einem Vinyläther, z.B. Isobutylvinyläther oder einem sonstigen Vinyläther der Formel



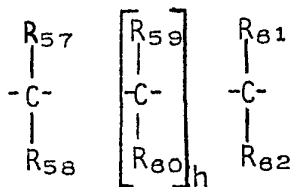
worin  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  und  $R_{14}$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, oder einer ungesättigten cyclischen oder heterocyclischen Verbindung wie zum Beispiel 1-Cyclohexen-1-yl-methyläther oder 5,6-Dihydro-4-methoxy-2H-pyran, vergleiche C. B. Reese et al., Journal of the Chemical Society 89, 3366 (1967). Die Reaktionsbedingungen sind bei diesen Vinyläthern und ungesättigten Verbindungen ähnlich wie beim Dihydropyran.

Die Schutzgruppen  $R_{10}$  werden durch mild saure Hydrolyse entfernt. Beispielsweise erfolgt Hydrolyse der Schutzgruppen durch Umsetzung mit (1) Salzsäure in Methanol, (2) einem Gemisch aus Essigsäure, Wasser und Tetrahydrofuran oder (3) wässriger Zitronensäure oder wässriger Phosphorsäure in Tetrahydrofuran bei Temperaturen unterhalb 55°C.

$R_{26}$  bedeutet einen Hydrocarbylrest, z.B. einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkylrest oder dergleichen. Bevorzugt ist  $R_{26}$  ein Alkylrest, insbesondere ein niedriger Alkylrest (z.B. Methyl oder Äthyl).

$R_{51}$  bedeutet einen Rest  $R_{30}-SO_2$ , worin  $R_{30}$  einen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Aralkylrest, den Phenylrest oder einen durch Alkyl oder Halogen substituierten Phenylrest bedeutet.  $R_{53}$  bedeutet Wasserstoff oder die Methylgruppe.

$R_{55}$  und  $R_{56}$  bedeuten Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die gleich oder verschieden sein können, oder zusammengenommen einen Rest der Formel



worin  $R_{57}$ ,  $R_{58}$ ,  $R_{59}$ ,  $R_{60}$ ,  $R_{61}$  und  $R_{62}$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenylreste darstellen, unter der Massgabe, dass nicht mehr als einer der Reste  $R_{57}$ ,  $R_{58}$ ,  $R_{59}$ ,  $R_{60}$ ,  $R_{61}$  und  $R_{62}$  Phenyl bedeutet und dass die Gesamtzahl der Kohlenstoffatomen in  $R_{57}$ ,  $R_{58}$ ,  $R_{59}$ ,  $R_{60}$ ,  $R_{61}$  und  $R_{62}$  2 bis 10 beträgt.  $h$  bedeutet die Zahl 0 oder 1.

$R_{63}$  bedeutet einen Carboxyacylrest der Formel



5 worin  $R_{64}$  Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen oder Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei der Alkyl- oder Aralkylrest durch 0 bis 3 Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome substituiert sein kann.

$R_{65}$  bedeutet Wasserstoff oder eine Schutzgruppe  $R_{66}$ . Zu 10 den Schutzgruppen  $R_{65}$  gehören sämtliche der genannten Schutzgruppen  $R_{10}$  und die Reste  $-Si(G_1)_3$ , worin  $G_1$  einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest oder einen durch ein 15 oder zwei Fluor- oder Chloratome oder Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierten Aralkylrest darstellt. Bei der Verwendung dieser Silyl-Schutzgruppen  $R_{65}$  werden bekannte Methoden angewandt.  $R_{66}$  bedeutet Wasserstoff, einen Carboxyacylrest  $R_{63}$  oder eine Acyl-Schutzgruppe  $R_9$ .  $R_{69}$  be- 20 deutet Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Silylrest der Formel  $-Si(G_1)_3$ , wobei  $G_1$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt.  $R_{38}$  bedeutet Wasserstoff oder einen Rest  $-OSi(G_1)_3$ .

$Z_1$  bedeutet einen der Reste  $cis-CH=CH-CH_2-(CH_2)_g-$  25  $-C(R_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-(CH_2)_g-C(R_2)_2-$  oder  $cis-CH_2-CH=CH-(CH_2)_g-CH_2-$ ,

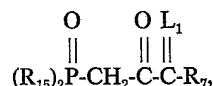
$Z_2$  ist  $Z_6$  oder  $-CH_2-O-CH_2-(CH_2)_g-CH_2-$ .

Die Verfahrensstufen von Schema A sind bekannt und verwenden bekannte Reagentien und Ausgangsmaterialien.

30 Die Verbindung der Formel XXI gemäss Schema A ist bekannt. Sie steht in optisch aktiver und racemischer Form zur Verfügung. Die racemische Form kann in bekannter Weise in die optisch aktive Verbindung überführt werden.

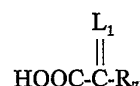
Die Verbindung der Formel XXII wird aus der Verbindung XXI durch Wittig-Alkylierung dargestellt. Man ver- 35 wendet bekannte oder nach bekannten Methoden herstellbare Reagentien. Das trans-Enon-lacton wird stereospezifisch erhalten, vergleiche D. H. Wadsworth, et al., Journal of Organic Chemistry 30, 680 (1965).

Bei der Wittig-Reaktion zur Herstellung der Verbindung 40 XXII werden bestimmte Phosphonate der allgemeinen Formel



verwendet, worin  $L_1$  und  $R_7$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen und  $R_{15}$  einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt. Phosphonate dieser Formel werden 50 nach bekannten Methoden hergestellt, vergleiche Wadsworth, et al., loc. cit.

Zweckmässig wird der entsprechende aliphatische Ester mit dem mit n-Butyllithium hergestellten Anion des Methylphosphonsäuredimethylesters kondensiert. Man verwendet für 55 diesen Zweck Säuren der allgemeinen Formel

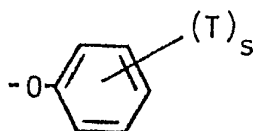


60 in Form der niederen Alkylester, vorzugsweise der Methyl- oder Äthylester. Die Methylester lassen sich beispielsweise leicht durch Umsetzung der Säure mit Diazomethan herstellen.

65



Bedeutet  $R_7$  einen Rest



während  $R_3$  und  $R_4$  von  $L_1$  beide Wasserstoffatome darstellen, so sind die entsprechenden Phenoxy- oder substituierten Phenoxyessigsäuren bekannt oder leicht herstellbar. Zu den bekannten Säuren gehören solche mit folgenden Resten  $R_7$ : Phenoxy-, (o-, m- oder p-)Tolyloxy-, (o-, m- oder p-)Äthylphenoxy-, 4-Äthyl-o-tolyloxy-, (o-, m- oder p-)Propylphenoxy-, (o-, m- oder p-)t-Butylphenoxy-, (o-, m- oder p-)Fluorphenoxy-, 4-Fluor-2,5-xylyloxy-, (o-, m- oder p-)Chlorphenoxy-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Dichlorphenoxy-, (o-, m- oder p-)Trifluormethylphenoxy-, (o-, m- oder p-)Methoxyphenoxy-.

Ferner sind zahlreiche 2-Phenoxy- oder (substituiert-Phenoxy)-propionsäuren leicht zugänglich und geeignet zur Herstellung von Säuren der obigen Formel, worin einer der Reste  $R_3$  oder  $R_4$  von  $L_1$  Methyl bedeutet, während  $R_7$  ein Phenoxy- oder substituiertes Phenoxyrest ist. Zu diesen 2-Phenoxy- oder 2-(substituiert-phenoxy)-propionsäuren gehören Säuren mit folgenden Resten  $R_7$ : p-Fluorphenoxy-, (o-, m- oder p-)Chlorphenoxy-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Dichlorphenoxy-, (4- oder 6-)Chlor-o-tolyloxy-, Phenoxy-, (o-, m- oder p-)Tolyloxy-, 3,5-Xylyloxy- oder m-Trifluormethylphenoxy-.

Schliesslich gibt es zahlreiche 2-Methyl-2-phenoxy- oder -(2-substituiert-phenoxy)-propionsäuren, die sich zur Herstellung obiger Säuren eignen, worin  $R_3$  und  $R_4$  von  $L_1$  beide Methyl und  $R_7$  einen Phenoxy- oder substituierten Phenoxyrest bedeuten. Zu diesen 2-Methyl-2-phenoxy- oder -(2-substituiert-phenoxy)-propionsäuren gehören Säuren mit folgenden Resten  $R_7$ : Phenoxy-, (o-, m- oder p-)Chlorphenoxy-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Dichlorphenoxy-.

Weitere phenoxy-substituierte Säuren sind nach bekannten Methoden leicht herstellbar, z.B. durch Williamson-Synthese von Äthern unter Verwendung einer  $\alpha$ -halogen-substituierten aliphatischen Säure oder ihres Esters und Natriumphenolat oder eines substituierten Natriumphenolats. Dabei wird z.B. das (T)<sub>s</sub>-substituierte Natriumphenolat beispielsweise mit der  $\alpha$ -chlorsubstituierten aliphatischen Säure oder ihrem Alkylester unter Erhitzen umgesetzt, wobei man die Säure obiger Formel erhält, die durch konventionelle Reinigungsverfahren aus dem Reaktionsgemisch gewonnen wird.

Ferner stehen phenylsubstituierte Säuren der obigen Formel zur Verfügung, in welchen  $R_7$  der Benzyl- oder ein substituiertes Benzylrest ist.

Bedeutet z.B.  $R_3$  und  $R_4$  von  $L_1$  beide Wasserstoff, so sind die Phenyl- oder substituierten Phenylpropionsäuren mit folgenden Resten verfügbar: (o-, m- oder p-)Chlorphenyl-, p-Fluorphenyl-, m-Trifluormethyl-phenyl-, (o-, m- oder p-)Methylphenyl-, (o-, m- oder p-)Methoxyphenyl-, (2,4-, 2,5- oder 3,4-)Dichlorphenyl-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6- oder 3,4-)Dimethylphenyl-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Dimethoxyphenyl-.

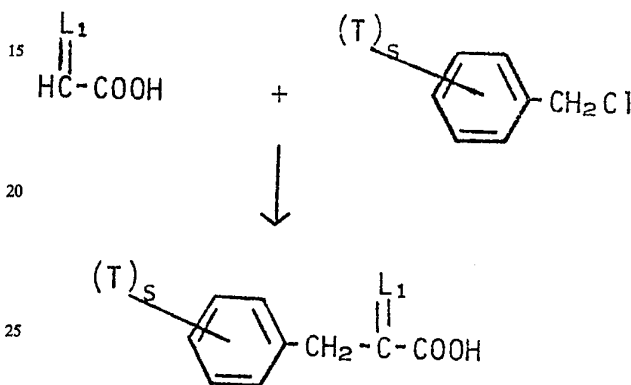
Bedeutet einer der Reste  $R_3$  oder  $R_4$  von  $L_1$  Methyl, so gibt es folgende 2-Methyl-3-phenyl- oder -(substituiert-phenyl)-propionsäuren: Phenyl-, o-Chlorphenyl-, (o- oder p-)Methylphenyl-, (o-, m- oder p-)Methoxyphenyl-, (2,4- oder 3,4-)Difluorphenyl-, 2,3-Dimethylphenyl- und (2,3-, 3,4- oder 4,5-)Dimethoxy-phenyl-.

Bedeutet beide Reste  $R_3$  und  $R_4$  Methyl, so stehen z.B. die 2,2-Dimethyl-3-phenyl- oder -(substituiert-phenyl)-pro-

pionsäuren mit folgenden Resten zur Verfügung: Phenyl- und p-Methylphenyl.

Ist einer der Reste  $R_3$  oder  $R_4$  Fluor, so steht z.B. die 2-Fluor-3-phenylpropionsäure zur Verfügung.

Phenylsubstituierte Säuren (der obigen Formel, worin  $R_7$  den Benzylrest bedeutet) sind nach bekannten Methoden herstellbar, z.B. indem man ein Gemisch aus der entsprechenden methyl- oder fluorsubstituierten Essigsäure, einem sekundären Amin (z.B. Diisopropylamin), n-Butyllithium und einem organischen Verdünnungsmittel (z.B. Tetrahydrofuran) mit dem entsprechend substituierten Benzylchlorid umsetzt. Die obige Säure wird dabei nach folgender Reaktion erhalten:



Die Reaktion verläuft glatt, gewöhnlich bei 0°C. Das Produkt wird nach konventionellen Verfahren isoliert.

Säuren obiger Formel, worin  $R_7$  einen n-Alkylrest bedeutet, sind in grosser Zahl verfügbar.

Bedeutet z.B.  $R_3$  und  $R_4$  von  $L_1$  beide Wasserstoff, so stehen die Buttersäure, Pentansäure, Hexansäure, Heptansäure und Octansäure zur Verfügung.

Bedeutet einer der Reste  $R_3$  oder  $R_4$  von  $L_1$  Methyl, so stehen folgende 2-methylsubstituierte Alkansäuren zur Verfügung: Buttersäure, Pentansäure, Hexansäure, Heptansäure und Octansäure.

Bedeutet beide Reste  $R_3$  und  $R_4$  von  $L_1$  Fluor, so stehen folgende 2,2-Difluoralkansäuren zur Verfügung: Buttersäure, Pentansäure, Hexansäure, Heptansäure und Octansäure.

Die Säuren der obigen Formel, worin  $R_7$  einen Alkylrest und  $R_3$  und  $R_4$  von  $L_1$  Fluor bedeuten, werden zweckmässig aus der 2-oxosubstituierten Buttersäure, Pentansäure, Hexansäure, Heptansäure oder Octansäure dargestellt. Die Umwandlung der 2-Oxoalkansäuren in die 2,2-Difluoralkansäuren erfolgt nach bekannten Methoden mit bekannten Fluorierungsmitteln für Ketogruppen. Z.B. wird bei dieser Fluorierung  $\text{MF}_6 \cdot \text{BF}_3$  mit Erfolg eingesetzt, vergleiche Mathey et al., Tetrahedron Letters 27, 2965 (1971).

Die Verbindung der Formel XXIII wird aus dem bicyclischen 3-Oxolacton XXII hergestellt, indem man dieses zunächst halogeniert und dann die 3-Oxogruppe der so entstandenen 2-Halogenverbindung umwandelt.

Die 2-Halogenverbindung wird aus der Verbindung XXII durch Dihalogenierung und anschliessende Dehydrohalogenierung gebildet. Die Halogenierung erfolgt nach bekannten Methoden, zweckmässig durch Umsetzung der Verbindung XXII mit einem Reagens wie z.B. einem N-Halogensuccinimid. Die Reaktion läuft glatt zu Ende, gewöhnlich innerhalb 3 bis 10 Tagen. Man kann auch die molekulare Form des Halogenids ( $\text{Hal}_2$ ) in einem Verdünnungsmittel (z.B. Tetrachlorkohlenstoff oder ein Gemisch aus Essigsäure und Natriumacetat) zur Dihalogenierung verwenden. Die Dehydrohalogenierung erfolgt durch Zusatz einer organischen Base, vorzugsweise einer Aminbase, zur Halogenverbindung. Besonders geeignete Amine sind z.B. Pyridin oder ein Diazo-

bicycloalken, obgleich man auch andere aminfreie Basen wie methanolisches Natriumacetat verwenden kann.

Die 2-Chlorverbindungen sind die bevorzugten 2-Halogenderivate, da sie zu PG-Zwischenprodukten führen, die im folgenden Verfahren leichter am C-13 und C-14 dehydrohalogeniert werden können.

Gegebenenfalls wird die 2-Halogenverbindung direkt aus der Verbindung XXI hergestellt, indem man ein Wittig-Reagens verwendet, das aus einem dem vorstehend beschriebenen Phosphonat entsprechenden 1-Halogenphosphonat hergestellt worden ist. Die betreffenden Phosphonate sind bekannt oder nach bekannten Methoden leicht herstellbar. Beispielsweise wird das vorstehend beschriebene Phosphonat in das 1-Halogenphosphonat überführt, indem man molekulares Halogen in eine Lösung des Phosphonats in einer starken organischen Base wie z.B. Natriummethylat eintropft.

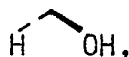
Das auf diese Weise hergestellte 1-Halogenphosphonat wird dann mit der Verbindung XXI umgesetzt in der zur Herstellung der Verbindung XXII beschriebenen Weise, wobei man die 2-Halogenverbindung erhält.

Bei sämtlichen beschriebenen Verfahren zur Herstellung der 2-Halogenverbindungen ist das 2-Halogenprodukt häufig vom cis-Isomer verunreinigt. Bei der Durchführung der folgenden Verfahrensstufen ist es besonders erstrebenswert, dass man reines trans-2-Halogenprodukt erhält, um die Ausbildung komplizierter Stereoisomerengemische zu verhindern. Die 2-Halogenverbindung wird daher konventionellen Trennverfahren (z.B. Silikagelchromatographie) unterworfen, um reines Produkt zu erhalten.

Anschliessend wird die 3-Oxogruppe der Verbindung XXIII in den Rest  $M_5$  überführt. Die 2-Halogenverbindung wird in das entsprechende 3 $\alpha$ - oder 3 $\beta$ -Hydroxylacton, in welchem  $M_5$



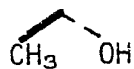
oder



bedeutet, überführt, indem man die 3-Oxogruppe reduziert und anschliessend die 3 $\alpha$ - und 3 $\beta$ -Hydroxy-Epimeren trennt. Zu dieser Reduktion verwendet man bekannte Reduktionsmittel für ketonische Carbonylgruppen, die weder Ester- oder Säuregruppen noch Kohlenstoff/Kohlenstoff-Doppelbindungen reduzieren, falls letzteres unerwünscht ist. Beispiele für derartige Reduktionsmittel sind die Metallborhydride, insbesondere Natrium-, Kalium- und Zinkborhydrid, Lithium (tri-tert-butoxy)-aluminiumhydrid, die Metalltrialkoxymborhydride, z.B. Natriumtrimethoxyborhydrid, Lithiumborhydrid und dergleichen. Falls eine Kohlenstoff/Kohlenstoff-Doppelbindungsreduktion nicht vermieden werden muss, können auch die Borane, z.B. Disiamylboran (Bis-3-methyl-2-butylboran) verwendet werden.

Zur Herstellung von C-15-epimeren Prostaglandinen wird die 15-epi-Verbindung nach bekannten Methoden aus dem Gemisch isoliert. Z.B. kann man mit Erfolg eine Silikagelchromatographie anwenden.

Die 2-Halogenverbindung wird dann in das entsprechende (3RS)-3-Methyl-lacton umgewandelt, worin  $M_5$  ein Gemisch aus



und



bedeutet, indem man sie mit einem Grignard-Reagens der Formel  $\text{CH}_3\text{MgHal}$ , worin Hal Chlor, Brom oder Jod be-

deutet, umsetzt. Der Grignard-Komplex wird dann hydrolysiert, z.B. in bekannter Weise mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung.

Ein weiteres Verfahren zur Umwandlung der 2-Halogenverbindung in eine (3RS)-3-Methyl-Verbindung besteht in der Umsetzung mit Trimethylaluminium.

Das bevorzugte Verfahren zur Trennung der (3RS)-3-Methyl-epimeren besteht darin, dass man die entsprechenden C-15-epimeren PG-artigen Methylester trennt unter Anwendung einer Silikagelchromatographie oder einer Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie.

Die Verbindung der Formel XXIV wird dann aus der Verbindung XXIII durch Deacylierung nach obiger Vorschrift hergestellt. Die Verbindung der Formel XXV wird aus der Verbindung XXIV erhalten, indem man sämtliche freien Hydroxylgruppen auf vorstehend beschriebene Weise durch Schutzgruppen  $R_{10}$  ersetzt. Die Verbindung XXVI wird aus der Verbindung XXV durch Reduktion des Lactons zum Lactol gewonnen, wobei man bekannte Methoden anwendet. Z.B. wird mit Diisobutylaluminiumhydrid bei  $-60$  bis  $-80^\circ\text{C}$  gearbeitet.

Die Verbindung der Formel XXVI wird zum Enoläther XXVII kondensiert. Zu diesem Zweck verwendet man ein Hydrocarbyloxy- und vorzugsweise ein Alkoxymethylentriphenylphosphoran, vergleiche Levine, Journal of the American Chemical Society 80, 6150 (1958). Das Reagens wird zweckmässig aus einem entsprechenden quaternären Phosphoniumhalogenid in einer Base, z.B. in Butyllithium oder Phenyllithium, bei niedriger Temperatur, z.B. vorzugsweise unterhalb  $-10^\circ\text{C}$ , hergestellt. Das Lactol XXVI wird mit diesem Reagens vermischt, worauf die Kondensation im Temperaturbereich von  $-30$  bis  $+30^\circ\text{C}$  glatt verläuft. Bei höheren Temperaturen wird das Reagens unbeständig, während bei niedrigeren Temperaturen die Kondensationsgeschwindigkeit unerwünscht gering ist. Beispiele für Alkoxymethylentriphenylphosphorane, die für obige Zwecke bevorzugt werden, sind das Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, s-Butoxy- und t-Butoxymethylentriphenylphosphoran. Auch verschiedene Hydrocarbyloxymethylentriphenylphosphorane können anstelle der Alkoxymethylentriphenylphosphorane zur Herstellung der Zwischenprodukte XXVII verwendet werden, worin  $R_{26}$  einen Hydrocarbylrest bedeutet, einschliesslich von Alkoxy-, Aralkoxy-, Cycloalkoxy- und Aryloxymethylentriphenylphosphoranen. Beispiele für derartige Hydrocarbyloxytriphenylphosphorane sind das 2-Methyl-butoxy-, Isopentyloxy-, Heptyloxy-, Octyloxy-, Nonyloxy-, Tridecyloxy-, Octadecyloxy-, Benzoyloxy-, Phenäthyl-, p-Methylphenäthyl-, 1-Methyl-3-phenylpropyloxy-, Cyclohexyloxy-, Phenoxy- und p-Methylphenoxy-methylentriphenylphosphoran, vergleiche Organic Reactions, Bd. 14, S. 346-348, John Wiley and Sons, New York, N. Y. (1965). Die Enole XXVII werden dann zu den Lactolen XXVIII hydrolysiert. Die Hydrolyse erfolgt unter sauren Bedingungen, z.B. mit Perchlorsäure oder Essigsäure. Ein geeignetes Verdünnungsmittel ist Tetrahydrofuran, die Reaktionstemperaturen betragen  $10$  bis  $100^\circ\text{C}$ . Die Hydrolysenzeit wird zum Teil von der Hydrolysentemperatur bestimmt. Mit Essigsäure, Wasser und Tetrahydrofuran bei etwa  $60^\circ\text{C}$  reichen einige Stunden zur Hydrolyse aus.

Sodann wird die Verbindung der Formel XXIX durch Oxidation des Lactols XXVIII zum Lacton gebildet. Diese Umsetzung erfolgt z.B. mit Silberoxid als Oxidationsmittel, unter anschliessender Behandlung mit Pyridinhydrochlorid. Dann werden die freien Hydroxylgruppen nach den vorstehend beschriebenen Verfahren in Schutzgruppen  $R_{10}$  überführt, wobei man die Verbindung XXX erhält.

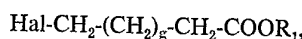
Die Verbindung der Formel XXXI bzw. XXXII ( $n = 2$ ) wird durch Reduktion des Lactons XXX zum Lactol gebil-

det. Man verwendet z.B. Diisobutylaluminiumhydrid in der vorstehend beschriebenen Weise. Bedeutet n die Zahl 1, so werden durch die Formel XXXII auch die Lactole der Formel XXVI wiedergegeben.

Die Verbindung der Formel XXXIII wird aus der Verbindung XXXII durch Wittig-Alkylierung erzeugt, wobei man das entsprechende ( $\bar{\omega}$ -Carboxyalkyl)triphenylphosphoniumbromid einsetzt. Die Reaktion verläuft in bekannter Weise, wobei man zunächst das entsprechende ( $\bar{\omega}$ -Carboxyalkyl)-triphenylphosphoniumbromid mit Natriumdimethylsulfinylcarbanid bei Raumtemperatur vermischt und dann das Lactol XXXII zu diesem Gemisch zusetzt. Dann wird der Wasserstoff der Carboxylgruppe auf nachstehend beschriebene Weise durch einen Rest  $R_1$  ersetzt. Man erhält so die cis-4,5-Didehydro-14-halogen-11-deoxy-PGF $_{1\alpha}$ -, 14-Halogen-11-deoxy-PGF $_{2\alpha}$ -, cis-4,5-Dideoxy-14-halogen-PGF $_{1\alpha}$ - und 14-Halogen-PGF $_{2\alpha}$ -Zwischenprodukte XXXIII.

Die Verbindung der Formel XXXIV wird aus der Verbindung XXXIII durch katalytische Hydrierung gewonnen, wobei man bekannte Methoden zur Umwandlung von PG $_2$ -artigen Verbindungen in PG $_1$ -artige Verbindungen anwendet. Man arbeitet z.B. mit Metallkatalysatoren (z.B. Palladium) auf einem geeigneten Träger (z.B. Kohle) bei etwa 0°C in Wasserstoffatmosphäre, siehe B. Samuelsson, Journal of Biological Chemistry, 239, 491 (1974).

Das Lactol der Formel XXXII wird zum 5-Oxa-14-halogen-PGF $_{1\alpha}$ -Zwischenprodukt umgesetzt, indem man zunächst das Lactol reduziert, z.B. mit wässrig-methanolischem oder -äthanolischem Natriumborhydrid, wobei man die Verbindung der Formel XXXV erhält. Die Verbindung XXXV wird auch, und zwar vorzugsweise, in einstufiger Reduktion aus dem Lacton XXV gebildet, z.B. mit Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid bei einer Temperatur von 0 bis 35°C. Zur Herstellung der Verbindung XXXVI dient eine Williamson-Synthese. Beispielsweise wird die Verbindung XXXV mit einem Halogenalkancarbonsäureester der Formel



worin Hal Chlor, Brom oder Jod bezeichnet und g die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, kondensiert. Gewöhnlich erfolgt die Umsetzung in Gegenwart einer Base wie n-Butyllithium, Phenyllithium, Trimethylphenyllithium, Natriumhydrid oder Kalium-t-butylat. Gemäss einer bevorzugten Alternative verwendet man einen 4-Bromalkancarbonsäureorthoester. Derartige Reagentien stehen zur Verfügung oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden, z.B. aus dem entsprechenden Halogenitril über das Iminoesterhydrohalogenid (siehe unten).

Die Kondensation erfolgt zweckmässig in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dimethylsulfoxid oder insbesondere, bei Verwendung einer Organolithiumverbindung, vorzugsweise in Dimethylformamid oder Hexamethylphosphoramid. Die Umsetzung verläuft glatt bei -20 bis 50°C, wird jedoch vorzugsweise bei Raumtemperatur ausgeführt. Nach der Kondensation wird die Verbindung XXXVI in bekannter Weise erhalten, z.B. durch Hydrolyse mit kalter verdünnter Mineralsäure.

Die Verbindung der Formel XXXVII wird aus der Verbindung XXXIII, XXXIV oder XXXVI durch Oxidation der 9-Hydroxylgruppe zur Oxogruppe hergestellt, wobei man bekannte Methoden zur Umwandlung von PGF-artigen Verbindungen in PGE-artige Verbindungen anwendet. Z.B. wird mit Erfolg mit Jones-Reagens oder Collins-Reagens gearbeitet.

Dann wird die Verbindung der Formel XXXVIII aus der Verbindung XXXVII durch Reduktion der ringständigen

Carbonylgruppe gebildet. Derartige Reduktionen werden nach bekannten Methoden zur Reduktion der ringständigen Carbonylgruppen bekannter Prostan Säurederivate ausgeführt, vergleiche z.B. Bergstrom, et al., Arkiv. Kemi. 19 563 (1963), Acta, Chem. Scand, 16, 696 (1962) und GB-PS 1 097 533.

Man kann jedes Reduktionsmittel verwenden, das weder mit Kohlenstoff/Kohlenstoff-Doppelbindungen noch mit Estergruppen reagiert, z.B. Lithium (tri-tert-butoxy)-aluminiumhydrid, die Metallborhydride (insbesondere Natrium-, Kalium- und Zinkborhydrid) und die Metalltrialkoxylborhydride (z.B. Natriumtrimethoxyborhydrid). Das PGF $_{\beta}$ -artige Zwischenprodukt wird dann aus den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hydroxy-Reduktionsprodukten nach bekannten Methoden zur Trennung analoger Paare bekannter isomerer Prostan Säurederivate isoliert, siehe z.B. Bergstrom, et al. loc. cit., Granstrom et al., Journal of Biological Chemistry 240, 457 (1965) und Green et al., Journal of Lipid Research 5, 117 (1974). Man verwendet zu diesem Zweck eine Silikagelchromatographie oder Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie.

Die Verbindung der Formel XXXIX wird aus der Verbindung XXXVIII, XXXVII, XXXVI, XXXIV oder XXXIII gebildet. Die Herstellung erfolgt, indem man zunächst C-15-Epimerengemische trennt und dann die Schutzgruppen  $R_{10}$  hydrolysiert, wobei saure Bedingungen angewandt werden.

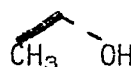
Dann wird die Verbindung der Formel XXXIX, worin

$M_{19}$  || und  $R_8$  die Hydroxylgruppe bedeuten, unter sauren Bedingungen dehydratisiert, wobei man die Verbindung XL erhält. Man arbeitet nach bekannten Methoden zur Umwandlung von PGE-artigen Verbindungen in PGA-artige Verbindungen. Mit Erfolg verwendet man z.B. Essigsäure bei Raumtemperatur.

Sollen C-15-tertiäre Alkohole ( $R_5$  = Methyl) nach obigen Verfahren hergestellt werden, so ist die Verwendung von Schutzgruppen zur Herstellung von 11-Deoxy-PG-Verbindungen nicht erforderlich. Die Einführung und Hydrolyse derartiger Schutzgruppen entfällt daher bei bevorzugten Verfahren zur Herstellung von 11-Deoxy-PG-artigen Verbindungen.

Bestimmte (3RS)-3-Methylactone gemäss Schema A können durch Silikagelchromatographie in die (3S)- bzw. (3R)-Epimeren zerlegt werden. Ist eine solche Trennung möglich, so wird sie bevorzugt. Die Trennung wird daher ausgeführt, so dass dann

$M_5$

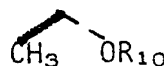


50 oder

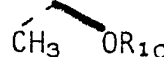


und  $M_6$

55



oder



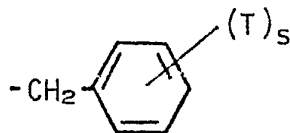
60

worin  $R_{10}$  ein Schutzgruppe ist, bedeutet. Das Trennverfahren bei den PG-artigen Zwischenprodukten wird dementsprechend weggelassen, falls die Lactontrennung angewandt wird.

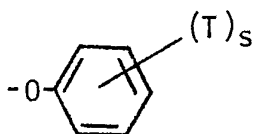
Will man eine cis-4,5-Didehydro-14-halogen-PGF $_{1\alpha}$ - oder cis-4,5-Didehydro-14-halogen-11-deoxy-PGF $_{1\alpha}$ -Verbindung nach dem Verfahren von Schema A herstellen, so kann man die Wittig-Alkylierung XXXII  $\rightarrow$  XXXIII statt mit dem Lactol XXXII auch mit Lactol XXVIII durchführen, wobei

Oxidation, Verätherung und Reduktion von Schema A (Reaktionen XXIX bis XXXI) entfallen.

Die Schemata B, C und D liefern Verfahren zur Herstellung von 3-Oxa-3,7-inter-m-phenylen-4,5,6-trinor- oder 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-14-halogen-PG-Zwischenprodukten. Bei den Schemata B und C bedeutet  $R_7$  vorzugsweise  $-(CH_2)_m-CH_3$  oder



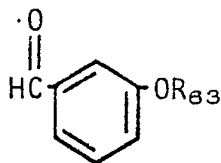
Schema D liefert ein Verfahren zur Herstellung solcher neuer Verbindungen, bei denen  $R_7$  vorzugsweise den Rest



bedeutet. Die Schemata B bis D beinhalten somit Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten, aus denen sämtliche Inter-m-phenylen-PG-artigen Verbindungen erhalten werden können.

endo- und exo-Form des Bicyclohexens LXI gemäss Schema B sind in racemischer oder enantiomer reiner Form nach bekannten Methoden herstellbar, vergleiche die US-PS 3 711 515. Sowohl die endo- wie die exo-Verbindung führen nach dem Verfahren von Schema D zu den Zwischenprodukten LXXIII.

Das Oxetan LXII wird erhalten, indem man das Bicyclohexen LXI mit einem Aldehyd der Formel

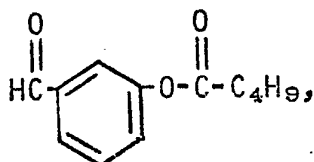
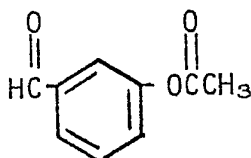


umsetzt, worin  $R_{63}$  einen Carboxyacylrest der Formel

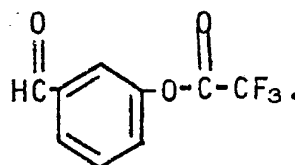


bedeutet, worin  $R_{64}$  Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen oder Alkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei der Alkyl- oder Alkylrest durch 0 bis 3 Halogenatome substituiert sein kann.

Die obigen Benzaldehyde sind verfügbar oder nach bekannten Methoden leicht herstellbar. Folgende Verbindungen seien als Beispiele genannt:



und



Die Bildung des Oxetans LXII erfolgt durch Photolyse eines Gemischs aus dem Bicyclohexen und dem Aldehyd in einem Lösungsmittel. Das Bicyclohexen wird vorzugsweise im Überschuss über die molare Menge, beispielsweise in der 2- bis 4fachen stöchiometrischen Menge angewandt. Als Lösungsmittel verwendet man eine photochemisch inerte organische Flüssigkeit, z.B. flüssige Kohlenwasserstoffe einschliesslich Benzol oder Hexan, 1,4-Dioxan und Diäthyläther. Die Umsetzung erfolgt zweckmässig bei Normalbedingungen, z.B. bei 25°C, sie kann jedoch in einem breiten Temperaturbereich von etwa -78°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels ausgeführt werden. Die Bestrahlung erfolgt mit Quecksilberdampflampen von niedrigem oder mittlerem Druck, beispielsweise mit einem Peak bei 3500 Å. Derartige Lampen werden von der The Southern New England Ultraviolet Co., Middletown, Conn. vertrieben. Man kann auch Lampen verwenden, die ein breites Spektrum emittieren und deren Licht filtriert wird, so dass nur Licht mit Wellenlängen von  $\lambda \sim 3000-3700$  Å transmittiert wird. Eine Übersicht über die Photolyse gibt D. R. Arnold in «Advances in Photochemistry», Bd. 6, W. A. Noyes et al., Wiley-Interscience, New York, 1968, S. 301-423.

Die Spaltung des Oxetanrings unter Bildung der Verbindung LXIII aus der Verbindung LXII erfolgt mit einem Alkalimetall in Gegenwart eines primären Amins oder eines Alkohols. Bevorzugt wird Lithium in Äthylamin oder Natrium in Butylalkohol, siehe L. J. Altman et al., Synthesis 129 (1974). Die Spaltung kann auch durch katalytische Hydrierung an einem inerten Metalkatalysator, z.B. Palladium/Kohle, in Äthylacetat oder Äthanol erfolgen.

Die Verbindung der Formel LXIV wird auch aus dem Diol LXIII erhalten, indem man vorzugsweise die beiden Hydroxylgruppen durch Carboxyacylgruppen  $R_{63}$ , das heisst Reste der Formel



blockiert. Beispielsweise wird das Diol mit einem Säureanhydrid wie Acetanhydrid oder mit einem Acylhalogenid in einem tertiären Amin umgesetzt. Besonders bevorzugt wird Pivaloylchlorid in Pyridin.

Zu dieser Umwandlung eignen sich auch andere bekannte oder nach bekannten Methoden leicht herstellbare Carboxyacylierungsmittel einschliesslich der Carboxyacylhalogenide, vorzugsweise der Chloride, Bromide oder Fluoride, das heisst der Verbindungen  $R_{64}C(O)Cl$ ,  $R_{64}C(O)Br$  oder  $R_{64}C(O)F$ , und Carbonsäureanhydride der Formel  $(R_{64}C)_2O$ , worin  $R_{64}$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt. Bevorzugt wird ein Säureanhydrid. Beispiele für zum genannten Zweck geeignete Säureanhydride sind Acetanhydrid, Propionsäureanhydrid, Buttersäureanhydrid, Pentansäureanhydrid, Nonansäureanhydrid, Tridecansäureanhydrid, Stearinsäureanhydrid, Mono-, Di- oder Trichloressigsäureanhydrid, 3-Chlorvaleriansäureanhydrid, 3-(2-Bromäthyl)-4,8-dimethylnonansäureanhydrid, Cyclopropanacetanhydrid, 3-Cycloheptanpropionsäureanhydrid, 13-Cyclopentantridecansäureanhydrid, Phenylacetanhydrid, (2- oder 3-)-Phenylpropionsäureanhydrid, 13-Phenyltridecansäureanhydrid, Phenoxyacetanhydrid, Benzoesäureanhydrid, (o, m oder p)-Brombenzoesäureanhydrid, 2,4-(oder 3,4)-Dichlorbenzoesäureanhydrid, p-Trifluormethylbenzoe-

säureanhydrid, 2-Chlor-3-nitrobenzoesäureanhydrid, (o, m- oder p)-Nitrobenzoesäureanhydrid, (o, m- oder p)-Tolylsäureanhydrid, 4-Methyl-3-nitrobenzoesäureanhydrid, 4-Octylbenzoesäureanhydrid, (2,3 oder 5)-Biphenylcarbonsäureanhydrid, 3-Chlor-4-biphenylcarbonsäureanhydrid, 5-Isopropyl-6-nitro-3-biphenylcarbonsäureanhydrid und (1- oder 2)-Naphthoesäureanhydrid. Die Wahl des Anhydrids hängt vom Rest  $R_{64}$  im acylierten Produkt ab. Soll  $R_{64}$  z.B. der Methylrest sein, so verwendet man Acetanhydrid. Soll  $R_{64}$  der 2-Chlorbutylrest sein, so wird mit 3-Chlorvaleriansäureanhydrid gearbeitet.

Bedeutet  $R_{64}$  Wasserstoff, so wird aus dem Rest



der Formylrest. Die Formylierung erfolgt nach bekannten Methoden, z.B. indem man die Hydroxylverbindung mit dem gemischten Anhydrid aus Essigsäure und Ameisensäure oder mit Formylimidazol umsetzt, siehe z.B. Fieser et al., *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., S. 4 und 407 (1967) und dortiger Literaturnachweis. Ferner kann man das Diol LXIII mit zwei Äquivalenten Natriumhydrid und dann mit überschüssigem Ameisensäureäthylester umsetzen.

In der Verbindung der Formel LXIV kann  $R_{68}$  auch eine Schutzgruppe wie den Benzoylrest, einen substituierten Benzoylrest, monoveresterten Phthaloylrest oder substituierten oder unsubstituierten Naphthoylrest bedeuten. Zur Einführung dieser Schutzgruppen werden bekannte Methoden verwendet. Beispielsweise wird eine aromatische Säure der Formel  $R_{63}\text{OH}$ , worin  $R_{63}$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, z.B. Benzoesäure, mit der Verbindung der Formel LXIII in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels wie z.B. Zinkchlorid oder mit einem Anhydrid der aromatischen Säure der Formel  $(R_{63})_2\text{O}$ , z.B. mit Benzoesäureanhydrid, umgesetzt.

Vorzugsweise verwendet man jedoch ein Acylhalogenid, z.B. eine Verbindung der Formel  $R_{63}\text{Cl}$  wie Benzoylchlorid, das mit der Verbindung LXIII in Gegenwart eines tertiären Amins wie Pyridin, Triäthylamin oder dergleichen umgesetzt wird. Die Umsetzung kann unter verschiedenen an sich bekannten Bedingungen erfolgen. Im allgemeinen wendet man milde Bedingungen an, z.B. 20 bis 60°C, wobei man die Reaktionsteilnehmer in einem flüssigen Medium wie überschüssigem Pyridin oder einem inerten Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Chloroform miteinander in Berührung bringt. Das Acylierungsmittel wird in stöchiometrischer Menge oder im Überschuss eingesetzt.

Bezüglich Beispielen für Reagentien, die den Rest  $R_{63}$  bereitstellen, wird auf vorstehende Diskussion der Acyl-Schutzgruppen verwiesen.

Das Acetal LXIV wird dann durch saure Hydrolyse in an sich bekannter Weise in den Aldehyd LXV überführt, wobei man verdünnte wässrige Mineralsäuren, Essigsäure, Ameisensäure oder dergleichen verwendet. Man arbeitet mit Lösungsmitteln wie Aceton, Dioxan oder Tetrahydrofuran.

Zur Umwandlung der Verbindung der Formel LXV in die Verbindung LXIX kann  $R_{66}$  Wasserstoff oder eine Schutzgruppe gemäss nachstehender Definition sein. Zur wirksamen Ausnutzung des Wittig-Reagens ist  $R_{66}$  vorzugsweise eine Schutzgruppe. Wird eine Verbindung LXIV verwendet, in der  $R_{68}$  Wasserstoff bedeutet, so besteht im Zwischenprodukt LXV der Rest  $R_{66}$  aus Wasserstoff. Soll  $R_{66}$  eine Schutzgruppe werden, so kann die entsprechende Umwandlung ohne Schwierigkeit vor der Reaktion LXV  $\rightarrow$  LXVI durch Umsetzung mit geeigneten Reagentien der nachstehend beschriebenen Art erfolgen.

Die Schutzgruppe  $R_{65}$  ist ein beliebiger Rest, der den Wasserstoff von Hydroxylgruppen ersetzt, durch die bei den folgenden Umwandlungen verwendeten Reagentien weder angegriffen wird noch gegenüber diesen so reaktionsfreudig ist wie die Hydroxylgruppe, und der anschliessend in einer späteren Stufe der Herstellung der prostaglandinartigen Produkte durch Wasserstoff ersetzt werden kann.

Zahlreiche Schutzgruppen sind bekannt, z.B. der Tetrahydropyranyl-, Acetyl- und p-Phenylbenzoylrest [s. Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1491 (1971)].

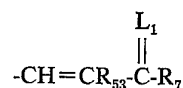
Als geeignet erwiesen sich (a) Carboxyacylreste im Rahmen von  $R_{63}$ , das heisst der Acetylrest, ferner der Benzoyl-, Naphthoylrest und dergleichen, (b) Schutzgruppen  $R_{10}$  und (c) Reste der Formel  $-\text{Si}(\text{G}_1)_3$ , worin  $\text{G}_1$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt.

Beim Ersatz der Wasserstoffatome von Hydroxylgruppen durch eine Carboxyacyl-Schutzgruppe werden bekannte Methoden angewandt. Die entsprechenden Reagentien und Reaktionsbedingungen wurden vorstehend am Beispiel von  $R_{68}$  und der Verbindung LXIV diskutiert.

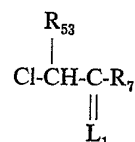
Auch für Schutzgruppen  $R_{10}$  wurden die entsprechenden Reagentien und Reaktionsbedingungen bereits vorstehend geschildert.

Besteht die Schutzgruppe aus einem Silylrest der Formel  $-\text{Si}(\text{G}_1)_3$ , so wird die Verbindung LXV ebenfalls nach bekannten Verfahren in ihr Silylderivat LXV überführt, siehe z.B. Pierce, *«Silylation of Organic Compounds»*, Pierce Chemical Co., Rockford, Illinois (1968). Die erforderlichen Silylierungsmittel sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden, siehe z.B. Post *«Silicones and Other Silicon Compounds»*, Reinhold Publishing Corp., New York, N.Y. (1949). Diese Reagentien werden in Gegenwart einer tertiären Base wie Pyridin bei Temperaturen von etwa 0 bis +50°C angewandt. Beispiele für geeignete trisubstituierte Monochlorsilane sind Chlortrimethylsilan, Chlortriisobutylsilan, Chlortriphenylsilan, Chlor-tris-(p-chlorphenyl)silan, Chlortri-m-tolylsilan und Tribenzylchlorsilan. Man kann auch ein Chlorsilan zusammen mit dem entsprechenden Disilazan verwenden. Beispiele für andere, zur Herstellung von Zwischenprodukten LXV geeignete Silylierungsmittel sind Pentamethylsilylamin, Pentaäthylsilylamin, N-Trimethylsilyldiäthylamin, 1,1,1-Triäthyl-N,N-dimethylsilylamin, N,N-Diisopropyl-1,1,1-trimethylsilylamin, 1,1,1-Tributyl-N,N-dimethylsilylamin, N,N-Dibutyl-1,1,1-trimethylsilylamin, 1-Isobutyl-N,N,1,1-tetramethylsilylamin, N-Benzyl-N-äthyl-1,1,1-trimethylsilylamin, N,N,1,1-Tetramethyl-1-phenylsilylamin, N,N-Diäthyl-1,1-dimethyl-1-phenylsilylamin, N,N-Diäthyl-1-methyl-1,1-diphenylsilylamin, N,N-Dibutyl-1,1,1-triphenylsilylamin und 1-Methyl-N,N,1,1-tetraphenylsilylamin.

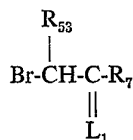
Bei der Umwandlung der Verbindung der Formel LXV in die Verbindung LXVI wird die Aldehydgruppe durch Wittig-Reaktion in einen Rest der Formel



überführt. Zu diesem Zweck wird ein Phosphoniumsalz verwendet, das man aus einem organischen Chlorid oder Bromid der Formel



oder



worin  $L_1$ ,  $R_7$  und  $R_{53}$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, hergestellt hat. Derartige Chlor- oder Bromverbindungen sind bekannt oder nach bekannten Methoden leicht herstellbar, siehe z.B. die bereits erwähnte DOS 2 209 990. Bezüglich der Wittig-Reaktion wird z.B. auf die US-PS 3 776 941 und dortigen Literaturnachweis verwiesen.

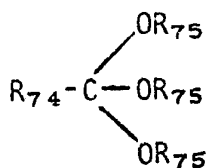
Die Verbindung LXVII wird erhalten, indem man gegebenenfalls eine Entblockierung vornimmt. Bedeutet  $R_{66}$  einen gehinderten Carboxyacylrest, so wird der Rest  $R_{66}$  an der phenolischen Hydroxylgruppe bei der Hydrolyse mit Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat in Äthanol/Wasser selektiv durch Wasserstoff ersetzt. Auch andere mit Wasser mischbare Lösungsmittel können verwendet werden, z.B. 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyäthan. Die selektive Hydrolyse wird vorzugsweise bei  $-15$  bis  $25^\circ\text{C}$  ausgeführt. Man kann auch höhere Temperaturen verwenden, wobei jedoch die Selektivität zurückgeht.

Die Totalhydrolyse der Schutzgruppen  $R_{66}$  in der Verbindung LXVI erfolgt, falls  $R_{66}$  einen Carboxyacylrest bedeutet, mit einem Alkalialkoxid in einem alkoholischen Lösungsmittel, vorzugsweise mit Natriummethylat in Methanol bei einer Temperatur von  $25$  bis  $50^\circ\text{C}$ . Bedeutet  $R_{66}$  einen Trialkylsilylrest, so kann man wässrige Säure oder Base bei  $25$  bis  $50^\circ\text{C}$  anwenden.

Durch Williamson-Synthese wird dann die Verbindung der Formel LXVIII dargestellt. Das Phenol LXVII wird mit einem Halogenalkancarbonsäureester der Formel  $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_g-\text{COOR}_1$  umgesetzt, worin Hal Chlor, Brom oder Jod bedeutet und  $g$  und  $R_1$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen. Vorzugsweise erfolgt die Umsetzung nach der Methode von Schema A zur Herstellung der 5-Oxa-PG-artigen Verbindungen, das heisst nach der Reaktion XXXV  $\rightarrow$  XXXVI.

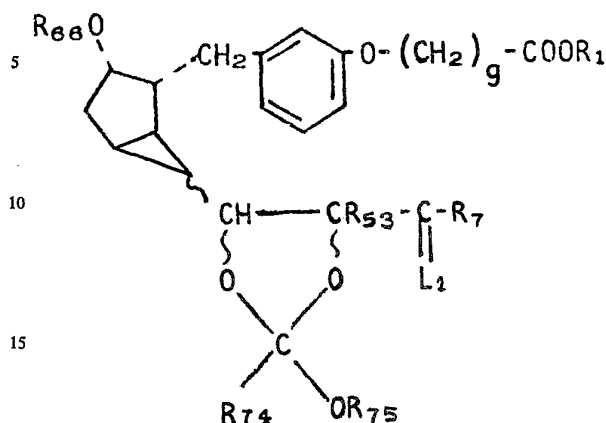
Die Umsetzung der Verbindung LXVIII zur Verbindung der Formel LXIX erfolgt nach einer von mehreren bekannten Methoden, vergleiche die US-PS 3 711 515. Das Alken LXVIII wird zum Glycol LXIX hydrolysiert. Ein geeignetes Reagens ist Osmiumtetroxid, z.B. in Verbindung mit dem N-Methylmorpholinoxid/Wasserstoffperoxid-Komplex [vergleiche Fieser et al., «Reagents for Organic Synthesis», S. 690, John Wiley and Sons, Inc., New York (1967)]. Sodann stehen mehrere Methoden zur Herstellung des Produkts LXX zur Verfügung. Nach einer Methode wird das Glycol in einen Bis-alkansulfonsäureester überführt, der anschliessend in bekannter Weise zur Verbindung LXX hydrolysiert wird (siehe z.B. DOS 1 936 676, Derwent Farmdoc No. 6862R). Eine weitere Methode geht über ein Diformiat unter Formolyse des Glycols (siehe die US-PS 3 711 515).

Eine weitere Methode verläuft über einen cyclischen Orthoester. In diesem Fall wird das Glycol LXIX mit einem Orthoester der Formel



umgesetzt, worin  $R_{74}$  Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen oder Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, der durch 0 bis 3 Halogenatome substituiert sein

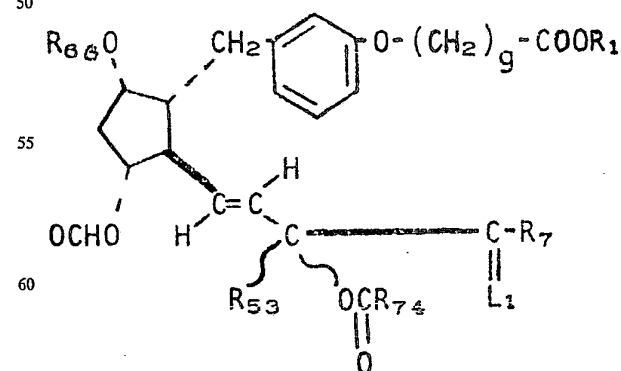
kann, und  $R_{75}$  den Methyl- oder Äthylrest bedeuten. Man erhält dabei einen cyclischen Orthoester der Formel



worin  $g$ ,  $R_1$ ,  $R_{53}$ ,  $R_{66}$ ,  $R_{74}$ ,  $R_{75}$ ,  $L_1$  und  $R_7$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen. Die Umsetzung verläuft glatt im Temperaturbereich von  $-50$  bis  $+100^\circ\text{C}$ . Aus Zweckmässigkeitsgründen werden Temperaturen von  $0$  bis  $+50^\circ\text{C}$  im allgemeinen bevorzugt. Man arbeitet mit 1,5 bis 10 Mol-äquivalenten des Orthoesters und einem sauren Katalysator. Die Katalysatormenge beträgt gewöhnlich einen kleinen Bruchteil des Glycolgewichts, z.B. etwa 1%. Typische Katalysatoren sind Pyridinhydrochlorid, Ameisensäure, Chlorwasserstoff, p-Toluolsulfonsäure, Trichloressigsäure oder Tri-  
fluoressigsäure. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel, z.B. Benzol, Methylenchlorid, Äthylacetat oder Diäthyläther. Sie ist im allgemeinen nach wenigen Minuten beendet und wird zweckmässig dünnschichtchromatographisch verfolgt (Dünnschichtchromatographie an basischen Silikagelplatten).

Die als Reagentien verwendeten Orthoester sind bekannt oder nach bekannten Methoden leicht herstellbar, siehe z.B. S.M. McElvain et al., J. Am. Chem. Soc. 64, 1925 (1942), wobei man vom entsprechenden Nitril ausgeht. Beispiele für geeignete Orthoester sind Trimethyl-orthoformiat, Triäthyl-orthoacetat, Triäthyl-orthopropionat, Trimethyl-orthobutytrat, Trimethyl-orthovalerat, Trimethyl-orthooctanoat, Trimethyl-orthophenylacetat und Trimethyl-ortho (2,4-dichlorphenyl)-acetat. Bevorzugt werden Orthoester, in welchen  $R_{74}$  einen Alkylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen und insbesondere einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Der obige cyclische Orthoester wird dann mit wasserfreier Ameisensäure umgesetzt, wobei man einen Dioldiester der Formel



erhält, worin  $g$ ,  $R_1$ ,  $R_7$ ,  $R_{53}$ ,  $R_{66}$  und  $L_1$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen.

Unter wasserfreier Ameisensäure wird Ameisensäure mit nicht mehr als 0,5% Wasser verstanden. Die Reaktion wird

mit überschüssiger Ameisensäure ausgeführt, die als Reaktionslösungsmittel dienen kann. Auch andere Lösungsmittel können vorhanden sein wie z.B. Methylenchlorid, Benzol oder Diäthyläther, gewöhnlich in Mengen von nicht mehr als 20 Vol.-% der Ameisensäure. Ferner können organische Säureanhydride vorliegen, z.B. Acetanhydrid, oder Alkyl-orthoester, z.B. Orthoameisensäuretrimethylester, die als Trocknungsmittel für die Ameisensäure dienen. Die Umsetzung läuft in einem breiten Temperaturbereich ab, sie wird jedoch zweckmässig bei etwa 20 bis 30°C ausgeführt und ist gewöhnlich nach etwa 10 Minuten beendet.

Schliesslich wird der Diolester nach bekannten Methoden in das Produkt LXX überführt, z.B. durch Hydrolyse in Gegenwart einer Base in alkoholischem Medium. Beispiele für geeignete Basen sind Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumalkoxide einschliesslich Methylate oder Äthylate. Die Reaktion erfolgt zweckmässig in überschüssigem Solvolysereagens, z.B. Methanol oder Äthanol. Der Temperaturbereich liegt bei -50 bis 100°C. Die zur Beendigung der Umsetzung erforderliche Zeit hängt vom Rest  $R_{74}$  und der Base ab. Mit Alkalicarbonaten benötigt man wenige Minuten, wenn  $R_{74}$  Wasserstoff bedeutet, jedoch mehrere Stunden, wenn  $R_{74}$  zum Beispiel der Äthylrest ist.

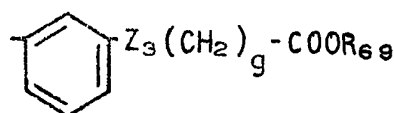
Dauert die Solvolyse zu lang oder werden die Bedingungen zu streng, so wird häufig die Estergruppe  $R_1$  entfernt. Sie lässt sich jedoch leicht nach bekannten Methoden wieder einführen, wobei auf die nachstehende Beschreibung verwiesen wird.

Die Verbindung der Formel LXXI wird aus der Verbindung LXX hergestellt, indem man zunächst die C-15-Hydroxylgruppe zur Oxogruppe oxidiert. Mit Vorteil verwendet man hierfür in bekannter Weise 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,3-benzochinon, aktiviertes Mangandioxid oder Nickelperoxid (vergleiche Fieser, et al., «Reagents for Organic Synthesis», John Wiley and Sons, New York, N.Y., S. 215, 637 und 731). Dann wird die Verbindung LXXI aus der 15-Oxoverbindung gebildet, indem man die Wasserstoffatome der C-9- und C-11-Hydroxylgruppen durch Schutzgruppen  $R_{65}$  ersetzt. Dabei wird nach bekannten Methoden gearbeitet, siehe z.B. Pierce, «Silylation of Organic Compounds», Pierce Chemical Company, Rockford, Ill. (1968) und die vorstehende Beschreibung in Verbindung mit der Einführung von Schutzgruppen  $R_{10}$ . Die zur obigen Umsetzung erforderlichen Silylierungsmittel sind bekannt oder nach bekannten Methoden herstellbar, siehe Post, «Silicones and Other Silicone Compounds», Reinhold Publishing Corp., New York, N.Y. (1949).

Sodann wird die Verbindung der Formel LXXII aus der Verbindung LXXI nach dem Verfahren von Schema A, XXII → XXIII, und folgender Hydrolyse der Silylgruppen hergestellt. Die Hydrolyse der Silylgruppen erfolgt z.B. mit verdünnter wässriger Essigsäure in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel wie Äthanol (in zur Bildung eines homogenen Reaktionsgemisches ausreichender Menge). Bei 25°C ist die Hydrolyse gewöhnlich nach 2 bis 12 Stunden beendet. Sie erfolgt zweckmässig in Inertgasatmosphäre, z.B. in Stickstoff oder Argon.

Die Verbindung der Formel LXXIII wird aus der Verbindung LXXII durch allfällige Trennung der 15-Epimeren erhalten. Geeignete Trennverfahren wurden bereits vorstehend beschrieben (z.B. Silikagelchromatographie oder Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie).

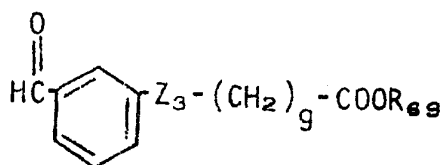
Schema C zeigt Verfahrensstufen, nach welchen das Bicyclohexen LXXVI zunächst in ein Oxetan LXXVII mit voll entwickelter Seitenkette, z.B. der Formel



5

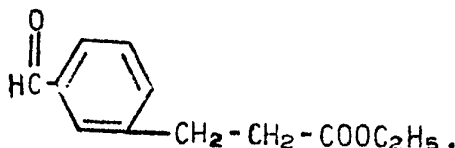
und schliesslich in die Verbindung LXXXIV überführt wird. In Schema C bedeutet  $R_{69}$  Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und  $R_{70}$  Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Silylrest der Formel  $(G_1)_3Si-$ .

Zur Umwandlung der Verbindung der Formel LXXVI in die Verbindung LXXXVII verwendet man einen Aldehyd der Formel



20

worin  $Z_3$  und  $R_{69}$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen. Entsprechende Aldehyde stehen zur Verfügung oder sind leicht nach bekannten Methoden herstellbar, z.B. die Verbindung



30

Die Bedingungen dieser Umsetzung sind im wesentlichen mit den entsprechenden Stufen von Schema B (das heisst LXI → LXII) identisch. Die Herstellung der Verbindung LXXXI erfolgt dann analog den entsprechenden Verfahrensstufen von Schema B (das heisst LXII → LXVI), wobei die Umsetzung von LXXXVII nach LXXXVIII vorzugsweise katalytisch erfolgt.

Die Umwandlung der Verbindung der Formel LXXXI in die Verbindung LXXXIV erfolgt dann in ähnlicher Weise, wobei man die gleichen oder ähnliche Reagentien und Reaktionsbedingungen wie in den entsprechenden Stufen von Schema B anwendet.

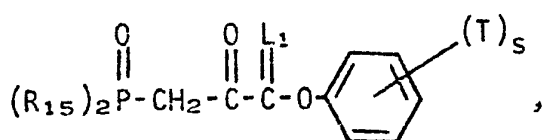
Schema D liefert ein Verfahren zur Umwandlung eines nach Schema B oder Schema C erhaltenen PG-artigen Zwischenprodukts XCI in die entsprechende 16-phenoxy-PG-artige Verbindung XCIV.

Die Verbindung der Formel XCII wird aus der Verbindung XCI durch Spaltung der 13,14-trans-Doppelbindung hergestellt, was zweckmässig durch Ozonolyse geschieht. Die Ozonolyse erfolgt, indem man trockenen Sauerstoff, der etwa 3 % Ozon enthält, durch ein Gemisch aus der Verbindung XCI und einem geeigneten nicht-reaktionsfähigen Verdünnungsmittel leitet.

Mit Erfolg wird n-Hexan verwendet. Das Ozon wird nach bekannten Methoden erzeugt, siehe z.B. Fieser, et al., «Reagents for Organic Synthesis», John Wiley and Sons, Inc. (1967), S. 773-777. Die Reaktionsbedingungen werden aufrechterhalten, bis sich die Reaktion als beendet erweist, z.B. bei der Silikagel-Dünnschichtenchromatographie, oder bis das Reaktionsgemisch eine verdünnte Bromlösung in Essigsäure nicht mehr rasch entfärbt.

Die Verbindung der Formel XCIII wird sodann aus der Verbindung XCII erhalten durch Blockierung mit einem Rest  $R_{65}$  und Umsetzung mit einem Phosphonat der Formel





worin  $R_{15}$ ,  $L_1$ ,  $T$  und  $s$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen. Phosphonate dieser Formel können nach bekannten Methoden hergestellt werden. Ihre Herstellung und die entsprechenden Reaktionsbedingungen der Wittig-Reaktion sind im Begleittext zu Schema A beschrieben. Die Verbindung XCIV wird sodann aus der Verbindung XCIII hergestellt, indem man die 15-Oxogruppe in einen Rest  $M_1$  überführt, wobei man die vorstehend, insbesondere in Verbindung mit Schema A beschriebenen Methoden anwendet.

Das Schema D kann auch zur Einführung anderer Reste  $R_7$  in die Verbindung XCII dienen, wenn man mit dem entsprechenden Phosphonat arbeitet.

Schema E liefert ein Verfahren, nach welchem das 14-halogen-PGF<sub>1</sub>-artige Zwischenprodukt der Formel CI zur 14-Halogen-PGD-Verbindung CIX, 14-Halogen-9-deoxy-9,10-didehydro-PGD-Verbindung CX oder 14-Halogen-9-deoxy-PGD-Verbindung CXV umgesetzt wird.

Die Verbindung der Formel CII wird aus der Verbindung CI durch Cycloalkylboronisierung erhalten, falls  $R_8$  Wasserstoff bedeutet. Die bicyclische Verbindung der Formel CII wird erhalten, wenn man die Verbindung CI mit einem schwachen stöchiometrischen Überschuss einer Alkylboronsäure umsetzt. Der Reaktionsverlauf wird zweckmässig durch Silikagel-Dünnschichtchromatographie verfolgt und die Umsetzung erfolgt vorzugsweise unter kräftigem Rühren bei Rückflusstemperatur. Das bevorzugte Verdünnungsmittel ist Methylenchlorid, jedoch können auch andere geeignete organische Lösungsmittel verwendet werden. Die Verbindung CII wird sodann veräthert, wobei der Wasserstoff der freien Hydroxylgruppe im Rest  $M_1$  durch eine Schutzgruppe  $R_{10}$  ersetzt wird. Hierzu verwendet man mit Vorteil die vorstehend beschriebenen Verfahren. Dann wird die Verbindung der Formel CIV, die der Verbindung CI entspricht, wenn  $R_5$  Methyl bedeutet, aus der Verbindung CIII durch Decycloboronisierung gewonnen. Zu diesem Zweck wird ein Alkalimetallhydroxid (z.B. Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid) mit der Verbindung CIII mit einem zur Bildung eines homogenen Reaktionsgemischs geeigneten mit Wasser mischbaren Verdünnungsmittel (z.B. Methanol oder Äthanol) vereinigt, worauf die resultierende Lösung mit verdünntem wässrigem Wasserstoffperoxid behandelt wird. Dann wird die Verbindung CIX aus der Verbindung CIV nach einer von zwei Methoden dargestellt.

Bei der ersten Methode wird die Verbindung CIV selektiv am C-11 oxidiert, z.B. mit Jones-Reagens. Um eine hohe Selektivität zu erzielen, erfolgt die Reaktion zweckmässig zwischen  $-20$  und  $-60^\circ\text{C}$ . Besonders bevorzugt werden Reaktionstemperaturen zwischen  $-55$  und  $-40^\circ\text{C}$ . Nach Trennung des Produktgemischs erhält man das reine PGD-artige Zwischenprodukt CXI.

Im zweiten Verfahren wird die Verbindung CIV zunächst an der C-11-Hydroxylgruppe selektiv silyliert, wobei man zweckmässig Silylgruppen der Formel  $-\text{Si}(G_1)_3$  anwendet. Bezüglich selektiver Monosilylierungsverfahren wird auf die US-PS 3 822 303, DOS 2 259 195 (Derwent Farmdoc CPI 36457U-B) oder NL-PS 7 214 142 (Derwent Farmdoc CPI 26221U-B) verwiesen. Dann wird die silylierte Verbindung CV in den C-9-Äther CVI umgewandelt, wobei das Wasserstoffatom der 9-Hydroxylgruppe durch eine Schutzgruppe  $R_{10}$  ersetzt wird. Anschliessend wird der C-11-Silylrest nach vorstehend beschriebenen Methoden hydrolysiert, dann wird

die resultierende 11-Hydroxylverbindung CVII auf obige Weise oxidiert, wobei man die 11-Oxoverbindung CVIII erhält.

Die Verbindung CIX wird aus der 11-Oxoverbindung CVIII durch Ersatz der Schutzgruppen  $R_{10}$  durch Wasserstoff erhalten, wobei man die vorstehend beschriebenen Methoden anwendet.

Schema E liefert ferner ein Verfahren zur Umwandlung der 14-halogen-PGD-artigen Verbindungen CIX oder CXI in 14-Halogen-9-deoxy-9,10-didehydro-PGD-Verbindungen CX bzw. CXII und in die 14-Halogen-9-deoxy-PGD-Verbindung CXV.

Die Verbindung CX bzw. CXII wird aus der Verbindung CIX bzw. CXI durch mild sauer katalysierte Dehydratisierung gewonnen. Zu diesem Zweck verwendet man organische Säuren wie Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Oxalsäure oder p-Toluolsulfonsäure. Geeignet sind Verdünnungsmittel wie Tetrahydrofuran, Methanol, Äthanol oder Wasser. Vorzugsweise arbeitet man mit einem Verdünnungsmittel, das ein homogenes Reaktionsgemisch ergibt. Die Dehydratisierung erfolgt rasch bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und  $40^\circ\text{C}$ . Man kann auch die Verbindung CIX bzw. CXI in einer Säule mit mit Säure gewaschenem Silikagel stehen lassen, wobei die Dehydratisierung gewöhnlich nach 1 bis 5 Tagen erfolgt. Die Verbindung der Formel CXIII wird aus der Verbindung CXII durch Reduktion gewonnen. Hierbei werden selektiv die endocyclische Doppelbindung und die 11-Oxogruppe zur 11-Hydroxylgruppe reduziert, wobei die seitenkettenständige Doppelbindung unberührt bleibt. Man verwendet für diesen Zweck ein Alkalimetallborhydrid, z.B. Natrium-, Kalium- oder Lithiumborhydrid in wässrig-alkoholischer Lösung. Die Reduktion erfolgt bei etwa  $-20^\circ\text{C}$ , sie ist gewöhnlich nach wenigen Minuten beendet. Die Verbindung der Formel CXIV wird sodann nach einer von zwei Methoden hergestellt.

Man kann die Verbindung der Formel CXII auch durch selektive katalytische Hydrierung der endocyclischen Doppelbindung in die Verbindung CXIV überführen. Diese Umwandlung erfolgt selektiv ohne Einfluss auf die seitenkettenständige Doppelbindung. Man verwendet zu diesem Zweck 5 bis 10% Palladium- oder Rhodiumkatalysator auf Kohle, Tonerde oder einem anderen geeigneten Träger. Die Umsetzung erfolgt in jedem beliebigen organischen Lösungsmittel, z.B. Äthylacetat, Methanol, Äthanol oder Diäthyläther, bei Temperaturen zwischen  $-30$  und  $50^\circ\text{C}$  und Drucken von Normal- oder Überdruck.

Die Verbindung der Formel CXIV wird auch aus der Verbindung CXIII durch eine Oxidation erhalten, wie sie am Beispiel CIV  $\rightarrow$  CXI beschrieben wurde. Man verwendet für diesen Zweck ein Oxidationsmittel wie z.B. Jones-Reagens [angesäuerte Chromsäure, siehe Journal of the Chemical Society 39 (1946)]. Man arbeitet mit einem schwachen stöchiometrischen Überschuss über die zur Oxidation der sekundären Hydroxylgruppe der Verbindung CXIII erforderliche Menge. Als Verdünnungsmittel eignet sich Aceton, ferner sind Reaktionstemperaturen von höchstens etwa  $0^\circ\text{C}$  geeignet. Die bevorzugten Reaktionstemperaturen liegen im Bereich von  $-10$  bis  $-50^\circ\text{C}$ . Ein zu diesem Zweck besonders brauchbares Reagens ist Collins-Reagens [Chromtrioxid in Pyridin, vergleiche J. C. Collins, et al., Tetrahedron Letters 3363 (1968)]. Als Verdünnungsmittel ist Methylenchlorid geeignet, bevorzugt werden Reaktionstemperaturen unter  $30^\circ\text{C}$  und insbesondere von  $-10$  bis  $+10^\circ\text{C}$ . Die Oxidation verläuft rasch und ist gewöhnlich nach mehreren Minuten beendet. Das reine Produkt wird in konventioneller Weise isoliert, z.B. durch Silikagelchromatographie.

Beispiele für weitere zu obiger Umsetzung geeignete Oxidationsmittel sind Gemische aus Chromtrioxid und Pyridin



[Journal of the American Chemical Society 75, 422 (1953)] und tert-Butylchromat in Pyridin [Biological Chemistry Journal, 84, 195 (1962)], Gemische aus Schwefeltrioxid und Pyridin in Dimethylsulfoxid [Journal of the American Chemical Society 89, 5505 (1967)] und Gemische aus Dicyclohexylcarbodiimid und Dimethylsulfoxid [Journal of the American Chemical Society 87, 5661 (1965)].

Die Verbindung der Formel CXV entsteht aus der Verbindung CXIV durch Hydrolyse der Schutzgruppen  $R_{10}$ , die auf vorstehend beschriebene Weise ausgeführt wird.

Schema F liefert ein Verfahren zur Umsetzung einer Verbindung der Formel CXXI (bekannt oder auf vorliegende Weise hergestellt) zur entsprechenden 14-Halogen-PGF- oder 11-Deoxy-14-halogen-PGF-artigen Verbindung CXXVI.

Die Verbindung der Formel CXXII wird aus der Verbindung CXXI durch selektive Oxidation der Hydroxylgruppe am C-15 hergestellt. Die Oxidation erfolgt nach bekannten Methoden, z.B. unter Verwendung von 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon, aktiviertem Mangandioxid oder Nickelperoxid, vergleiche Fieser, et al., «Reagents for Organic Synthesis», John Wiley and Sons, New York, N.Y. S 215, 637 und 731.

Die Verbindung der Formel CXXIII entsteht aus der Verbindung CXXII durch Schutz der freien Hydroxylgruppen mit Schutzgruppen  $R_9$ . Man verwendet die vorstehend beschriebenen Methoden zur Herstellung dieser Acylderivate. Gegebenenfalls können auch Silylgruppen  $-\text{Si}(\text{G}_1)_3$  anstelle der Acyl-Schutzgruppen eingeführt werden. Schliesslich kann der Schutz auch entfallen, insbesondere wenn  $R_9$  und  $R_6$  von  $M_1$  in der Formel CXXVI beide aus Wasserstoff bestehen.

Die Verbindung der Formel CXXIV wird aus der Verbindung CXXIII durch 14-Halogenierung hergestellt. Die Halogenierung erfolgt nach einer von mehreren bekannten Methoden, z.B. wie nach Schema A die 14-Halogenverbindung aus der Verbindung XXII. Ein für diese Umsetzung besonders geeignetes Reagens ist Sulfurylchlorid. Die Produktgemische werden nach konventionellen Methoden zerlegt. Sodann wird die Verbindung CXXV aus der Verbindung CXXIV durch Überführung der 15-Oxogruppe in einen Rest  $M_1$  gewonnen, wobei man die vorstehend beschriebenen Verfahren anwendet. Die Verbindung CXXVI wird aus der Verbindung CXXV durch Entfernung allfällig vorhandener Acyl- oder Silylschutzgruppen gewonnen, wobei man die vorstehend beschriebenen Verfahren anwendet.

Schema G liefert ein Verfahren zur Umwandlung von 14-Halogen-PGA-artigen Verbindungen in die entsprechenden 14-Halogen-11-deoxy-PGE-artigen Verbindungen CXLII oder CXLVI.

Die Verbindung der Formel CXLII entsteht aus der Verbindung CXLI durch selektive katalytische Hydrierung der endocyclischen Doppelbindung. Diese Hydrierung ist selektiv ohne Einfluss auf die seitenkettenständige Doppelbindung. Man verwendet 5 bis 10% Palladium- oder Rhodiumkatalysatoren auf Kohle, Tonerde oder einem anderen geeigneten Träger. Die Umsetzung erfolgt in jedem beliebigen organischen Lösungsmittel, z.B. in Äthylacetat, Methanol, Äthanol oder Diäthyläther, bei Temperaturen von  $-30$  bis  $+50^\circ\text{C}$  und Drucken von Normaldruck oder darüber, jedoch weniger als mehreren Atmosphären.

Die Verbindung der Formel CXLIII wird aus der Verbindung CXLI durch Ersatz der Wasserstoffatome von freien Hydroxylgruppen durch Schutzgruppen  $R_{31}$  gebildet.

Diese Schutzgruppen verhindern einen Angriff der Hydroxylgruppe durch nachfolgend verwendete Reagentien, insbesondere das Reagens zur Umwandlung der C-9-Hydroxylgruppe zur Oxogruppe. Die Schutzgruppe ist in einer späteren Stufe der Herstellung der prostaglandinartigen Produkte durch Wasserstoff ersetzbar. Für obigen Zweck geeignete Schutz-

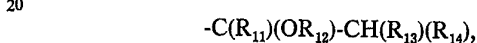
gruppen  $R_{31}$  sind Alkanoylreste mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, der Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofuranylest, ein Rest der Formel



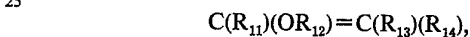
worin  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$  und  $\text{R}_{14}$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, oder ein Silylrest der Formel  $-\text{Si}(\text{G}_1)_3$ , worin  $\text{G}_1$  einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest, einen durch 1 oder 2 Fluor- oder Chloratome oder Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest oder einen Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Die Reaktionen von Schema G umfassen den Ersatz der Hydroxylwasserstoffatome durch eine Schutzgruppe  $R_{31}$ , der nach bekannten Methoden ausgeführt wird. Auch die spätere Hydrolyse der Schutzgruppen  $R_{31}$  erfolgt nach bekannten Methoden.

Ist die Schutzgruppe ein Rest der Formel



so besteht das betreffende Reagens aus einem Vinyläther, z.B. Isobutylvinyläther oder einem Vinyläther der Formel



oder einer ungesättigten cyclischen oder heterocyclischen Verbindung, z.B. aus 1-Cyclohexen-1-yl-methyläther oder 5,6-Dihydro-4-methoxy-2H-pyran, vergleiche C. B. Reese, et al., Journal of the American Chemical Society 89, 3366 (1967). Die Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung mit diesen Vinyläthern und ungesättigten Verbindungen sind ähnlich wie vorstehend für Dihydropyran beschrieben.

Die Hydrolyse der Schutzgruppen  $R_{31}$  erfolgt nach bekannten Methoden. Silylgruppen werden nach bekannten Verfahren zur Umwandlung von Silyläthern und Silylestern in Alkohole und Carbonsäuren entfernt, siehe Pierce, loc. cit., insbesondere S. 447. Ein geeignetes Reaktionsmedium besteht aus einem Gemisch aus Wasser und zur Bildung eines homogenen Reaktionsgemischs ausreichenden Mengen eines mit Wasser mischbaren organischen Verdünnungsmittels. Durch Zusatz einer katalytischen Menge einer organischen oder anorganischen Säure wird die Hydrolyse beschleunigt. Die Hydrolysenzeit wird teilweise von der Temperatur bestimmt. Mit einem Gemisch aus Wasser und Methanol bei  $25^\circ\text{C}$  reichen einige Stunden gewöhnlich aus. Bei  $0^\circ\text{C}$  benötigt man mehrere Tage.

Zur Hydrolyse der verschiedenen anderen Schutzgruppen  $R_{31}$  werden mild saure Bedingungen angewandt.

Die Verbindung der Formel CXLIV wird aus der Verbindung CXLIII durch Reduktion erhalten, wobei selektiv die ringständig Doppelbindung und die C-9-Oxogruppe reduziert werden ohne Beeinflussung der seitenkettenständigen Doppelbindung. Man verwendet zu diesem Zweck ein Alkalimetallborhydrid, z.B. Natrium-, Kalium- oder Lithiumborhydrid in wässriger Lösung. Die Umsetzung ist bei etwa  $-20^\circ\text{C}$  in wenigen Minuten beendet.

Die Verbindung der Formel CXLV entsteht aus der Verbindung CXLIV mit einem Oxidationsmittel wie z.B. Jones-Reagens [angesäuerte Chromsäure, siehe Journal of the Chemical Society 39 (1946)]. Man verwendet einen schwachen stöchiometrischen Überschuss über die zur Oxidation einer einzigen Hydroxylgruppe erforderliche Menge, als Verdünnungsmittel ist Aceton geeignet. Man sollte Reaktionstemperaturen von höchstens etwa  $0^\circ\text{C}$  verwenden, bevorzugte Temperaturen liegen im Bereich von  $-10$  bis  $-50^\circ\text{C}$ . Ein zu obigem Zweck besonders geeignetes Reagens ist Collins-

Reagens [Chromtrioxid in Pyridin, siehe J. C. Collins, et al., Tetrahedron Letters 3363 (1968)]. In diesem Fall eignet sich Methylenchlorid als Verdünnungsmittel, die Reaktionstemperaturen liegen vorzugsweise unterhalb 30°C und insbesondere im Bereich von -10 bis +10°C. Die Oxidation verläuft rasch und ist nach wenigen Minuten beendet. Die Verbindung der Formel CXLV kann dann in konventioneller Weise isoliert werden, z.B. durch Silikagelchromatographie.

Beispiele für weitere Oxidationsmittel, die bei obiger Umsetzung geeignet sind, sind Silbercarbonat auf Celite [Chemical Communications 1102 (1969)], Gemische aus Chromtrioxid und Pyridin [Journal of the American Chemical Society 75, 422 (1953) und Tetrahedron Letters, 18, 1351 (1962)], tert-Butylchromat in Pyridin [Biological Chemical Journal, 84, 195 (1962)], Gemische aus Schwefeltrioxid und Pyridin in Dimethylsulfoxid [Journal of the American Chemical Society 89, 5505 (1967)] und Gemische aus Dicyclohexylcarbodiimid und Dimethylsulfoxid [Journal of the American Chemical Society 87, 5661 (1965)].

Die Verbindung der Formel CXLVI wird sodann aus der Verbindung CXLV durch Hydrolyse der Schutzgruppen R<sub>31</sub> gewonnen.

Aus der 14-Halogen-11-deoxy-PGE-artigen Verbindung CXLVI erhält man nach den Methoden von Schema A die entsprechenden 14-Halogen-11-deoxy-PGF<sub>α</sub>- oder PGF<sub>β</sub>-artigen Verbindungen.

Schema H liefert ein Verfahren zur Umwandlung eines auf vorstehende Weise erhaltenen 14-Halogen-PGF<sub>α</sub>- oder 14-Halogen-11-deoxy-PGF<sub>α</sub>-artigen Ausgangsmaterials in die entsprechenden 14-Halogen-PGE- oder 14-Halogen-11-deoxy-PGE-artigen Verbindungen, wobei man sämtliche Wasserstoffatome von nicht-tertiären Hydroxylgruppen mit Ausnahme der C-9-Hydroxylgruppe der Verbindung CLI selektiv silyliert.

Die Verbindung der Formel CLII wird aus der Verbindung CLI durch selektive Silylierung der nicht-tertiären Hydroxylgruppen gebildet. Man verwendet Silylreste der Formel -Si(G)<sub>3</sub>, worin G einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest, einen durch 1 oder 2 Chlor- oder Fluoratome oder Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest bedeutet, wobei die einzelnen Reste G<sub>1</sub> gleich oder verschieden sein können. Derartige Reagentien und ihre Verwendung sind bekannt.

Zur selektiven Silylierung gemäss Schema H werden bekannte Methoden zur selektiven Silylierung bekannter Prostansäurederivate verwendet, siehe z.B. die US-PS 3 822 303, DOS 2 259 195 (Derwent Farmdoc CPI 36457U-B) und NL-PS 7 214 142 (Derwent Farmdoc CPI 26221U-B).

Beispiele für Reste -Si(G)<sub>3</sub> sind der Trimethylsilyl-, Dimethyl(tert-butyl)silyl-, Dimethylphenylsilyl- und Methyl-diphenylsilylrest. Beispiele für Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Aralkylreste mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen und substituierte Phenylreste sind vorstehend aufgeführt.

Die Verbindung der Formel CLIII entsteht aus der Verbindung CLII durch Oxidation der C-9-Hydroxylgruppe zur Oxogruppe, wobei man bekannte Reagentien und Oxidationsverfahren anwendet. Z.B. wird mit Erfolg Jones-Reagens in vorstehend beschriebener Weise angewandt.

Die Verbindung der Formel CLIV entsteht aus der Verbindung CLIII durch Hydrolyse der Silylgruppen. Die Hydrolyse erfolgt nach bekannten Methoden, z.B. mit Wasser oder verdünnter wässriger Essigsäure in einem Verdünnungsmittel aus Wasser und zur Bildung eines homogenen Reaktionsgemischs ausreichenden Mengen eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels. Die Hydrolyse ist gewöhnlich nach 2 bis 12 Stunden bei 25°C beendet, sie wird vorzugsweise in

Inertgasatmosphäre wie z.B. in Stickstoff oder Argon ausgeführt.

Die Verfahren von Schema H können auch dazu dienen, 13,14-Didehydro-PGF<sub>α</sub>- oder 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>α</sub>-artige Produkte in die entsprechenden PGE-artigen Produkte umzuwandeln. In diesem Fall bedeutet Y<sub>1</sub> die Gruppierung -C≡C- anstelle von -CH=C(Hal)-.

Schema J liefert ein Verfahren zur Umwandlung der vorstehend beschriebenen 14-Halogenverbindungen in die entsprechenden 13,14-Didehydro-PG-artigen Verbindungen.

Die Umwandlung von Schema J (CLXI → CLXII) besteht aus einer Dehydrohalogenierung. Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform verwendet man als Reaktionsverdünnungsmittel ein Gemisch aus Dimethylsulfoxid oder einem ähnlichen aprotischen Lösungsmittel und Methanol im Volumenverhältnis 5:1 bis 10:1. Dann wird eine starke organische Base, z.B. Kalium-t-butylat oder Natriummethylat zugesetzt, worauf man die Reaktion zu Ende laufen lässt, was gewöhnlich nach etwa 24 Stunden erfolgt ist. Zweckmässig verwendet man Reaktionstemperaturen zwischen 0 und 25°C.

Bei der Anwendung dieser Dehydrohalogenierung auf 14-Halogen-PGE-, 14-Halogen-PGA- oder 14-Halogen-PGD-artige Verbindungen finden unerwünschte Dehydratisierungen und/oder Doppelbindungswanderungen statt. Vorzugsweise werden daher diese Dehydrohalogenierungen an PGF-artigen Reaktionsteilnehmern ausgeführt, worauf man die entsprechenden 13,14-Didehydro-PGF-artigen Verbindungen auf vorstehend beschriebene Weise in die 13,14-Didehydro-PGE-, -PGA- oder -PGD-Produkte überführt. Nach diesem bevorzugten Verfahren wird somit die 14-Halogen-PGF-Verbindung nacheinander in die 13,14-Didehydro-PGF-Verbindung und sodann in die 13,14-Didehydro-PGE- oder -PGA- oder -PGD-Verbindung umgewandelt.

Die Dehydrohalogenierung gemäss Schema J kann auch an einer 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-14-halogen-PG-Verbindung ausgeführt werden, wobei man das 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PG-Produkt erhält. Auch hier dienen die vorstehend beschriebenen Massnahmen zur Vermeidung unerwünschter Dehydratisierung und/oder Doppelbindungswanderung.

Schema K zeigt das erfindungsgemässe Verfahren, wonach man gemäss den vorangehenden Schemata erhaltene PG-artige Zwischenprodukte in die genannten neuen 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PG-Verbindungen überführt.

Die Umwandlung CXXI → CXXII erfolgt durch Reduktion der Carbonsäure oder ihres Esters mit bekannten Reagentien zur Reduktion von Carbonsäuren zu den entsprechenden primären Alkoholen. Handelt es sich bei der Verbindung CXXI um eine Säure oder einen Ester, so erfolgt die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid.

Geeignete Lösungsmittel sind z.B. Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dimethoxyäthan oder ähnliche organische Lösungsmittel. Die Reaktion erfolgt zweckmässig bei Temperaturen von etwa -78 bis 100°C und vorzugsweise bei etwa 0 bis 50°C. Besteht die Verbindung CXXI aus einer Säure, so kann man auch Reduktionsmittel wie Diboran verwenden, falls die Reduktion einer Doppelbindung dem nicht entgegen steht.

Besitzt die Verbindung CXXI eine Carbonylgruppe am Cyclopentanring, so wird diese bei obiger Reduktion zum Alkohol reduziert. Die Herstellung einer Verbindung der Formel CXXII erfordert in diesem Fall also die Oxidation der so erzeugten Hydroxylgruppe zur 9-Oxogruppe. Zweckmässig wird in einem derartigen Fall zunächst die Carbonylgruppe geschützt, indem man sie in ein Oxim, Äthylenketal oder ähnliches Derivat überführt, ehe die Reduktion der

Carbonsäure versucht wird. Anschliessend wird die Carbonylschutzgruppe entfernt, wobei man das Produkt CXXII erhält. Die Einführung und Entfernung der Carbonyl-Schutzgruppen erfolgt nach bekannten Methoden.

Auch kann man eine 13,14-Didehydro-PGF-artige Verbindung der Formel CXXI zunächst in die 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF-Verbindung und dann in eine 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGE-, -PGA-, -PGD-, -9-deoxy-PGD- oder -9,10-didehydro-9-deoxy-PGD-Verbindung überführen, wobei man den Verfahren der vorangehenden Schemata zur Umwandlung von PGF-Verbindungen in PG-Verbindungen mit den verschiedenen Cyclopentanringstrukturen folgt. Ferner kann man die betreffende 13,14-Didehydro-11-deoxy-PGF-Verbindung CXXI in eine 13,14-Didehydro-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-11-deoxy-PGF-Verbindung und dann in die 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-11-deoxy-PGE- oder -11-deoxy-PGF <sub>$\beta$</sub> -CXXII überführen.

In einem weiteren Verfahren wird das 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGE-artige Produkt aus dem 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF-Ausgangsmaterial hergestellt, indem man zunächst am C-1, C-11 und C-15 (falls R<sub>5</sub> Wasserstoff bedeutet) selektiv silyliert, dann oxidiert und die Silylgruppen hydrolysiert. Hierzu werden bekannte Methoden angewandt.

Bei sämtlichen vorstehend Reaktionen werden die Produkte in konventioneller Weise von Ausgangsmaterial und Verunreinigungen befreit. So werden z.B. mit Hilfe einer durch Dünnschichtenchromatographie verfolgten Silikagelchromatographie die Produkte der einzelnen Stufen der obigen Schemata von den entsprechenden Ausgangsmaterialien und Verunreinigungen abgetrennt.

Die verschiedenen hydroxylgruppenhaltigen PG-artigen Produkte können gegebenenfalls carboxyacyliert werden. Die Reaktionszeit hängt bei der Carboxyacylierung von Faktoren wie der Reaktionstemperatur, der Art des Anhydrids und dem verwendeten tertiären Amin ab. Mit Acetanhydrid und Pyridin wendet man bei 25°C eine Reaktionszeit von 6 bis 24 Stunden an.

Das carboxyacylierte Produkt wird nach konventionellen Methoden aus dem Reaktionsgemisch isoliert. Beispielsweise wird überschüssiges Anhydrid mit Wasser zersetzt, das resultierende Gemisch wird angesäuert und dann mit einem Lösungsmittel wie Diäthyläther extrahiert. Das Carboxyacylat wird aus dem Extrakt durch Eindunsten isoliert. Es wird nach konventionellen Verfahren gereinigt, zweckmässig durch Chromatographieren oder Kristallisieren.

In den folgenden Beispielen wurden die Infrarot-Absorptionsspektren mit einem Spektrophotometer Perkin-Elmer Modell 421 aufgenommen. Falls nichts anderes angegeben, wurden unverdünnte Proben verwendet. Die Ultraviolett-spektren wurden mit einem Spektrophotometer Cary Modell 15 aufgenommen. Die kernmagnetischen Resonanzspektren wurden mit einem Spektrophotometer Varian A-60, 4-60D oder T-60 an Deuteriochloroformlösungen mit Tetramethylsilan als innerem Standard (feldabwärts) aufgenommen. Die Massenspektren wurden mit einem doppelt fokussierenden hochauflösenden Massenspektrometer CEG Modell 110B oder einem Gaschromatograph/Massenspektrometer LKB Modell 9000 aufgenommen. Falls nichts anderes angegeben, wurden die Trimethylsilylderivate verwendet.

Das Sammeln der chromatographischen Eluatfraktionen wurde begonnen, sobald die Eluierungsmittelfront den Boden der Säule erreicht hatte. Das bei der Dünnschichtenchromatographie verwendete Lösungsmittelsystem A-IX besteht aus Äthylacetat/Essigsäure/2,2,4-Trimethylpentan/Wasser 90:20:50:100, siehe M. Hamberg und B. Samuelsson, J. Biol. Chem.

241, 257 (1966). Unter Skellysolve B wird ein Gemisch isomerer Hexane verstanden.

Unter der Silikagelchromatographie werden die Eluierung, das Auffangen der Fraktionen und Vereinigen derjenigen Fraktionen verstanden, die gemäss Dünnschichtenchromatogramm das reine Produkt frei von Ausgangsmaterial und Verunreinigungen enthalten.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Fisher-Johns- oder Thomas Hoover-Schmelzpunktsapparat bestimmt. Die spezifischen Drehungen  $[\alpha]$  wurden an Lösungen der Verbindung im angegebenen Lösungsmittel bei Raumtemperatur mit einem automatischen Polarimeter Perkin-Elmer Modell 141 bestimmt.

### Präparat 1

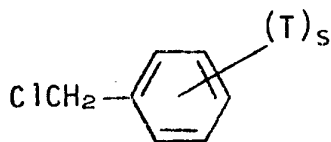
3,3-Dimethyl-2-oxo-4-phenylbutylphosphonsäuredimethylester (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)-CH<sub>2</sub>-P(O)(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

A. Zu einer Lösung von 101,2 g Diisopropylamin in 125 ml Tetrahydrofuran werden unter Stickstoff bei 0°C unter Kühlung (Eis/Methanolbad) 625 ml einer 1,6molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft. Zu der resultierenden Lösung werden unter Kühlung 46,5 ml Isobuttersäure zugetropft. Das Gemisch wird dann 90 Minuten bei 0°C gerührt und auf -15°C abgekühlt. Dann werden unter Rühren 60 ml Benzylchlorid mit solcher Geschwindigkeit zugesetzt, dass die Reaktionstemperatur unterhalb -5°C bleibt. Das resultierende Gemisch wird dann 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend wird mit Diäthyläther und überschüssiger kalter verdünnter Salzsäure verdünnt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingengt und der Rückstand wird im Vakuum destilliert. Man erhält dabei die 2,2-Dimethyl-3-phenylpropionsäure.

B. Ein Gemisch aus 48 g des Produkts gemäss Teil A und 82 g Thionylchlorid wird unter Rühren 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Dann wird das Gemisch im Vakuum eingengt, anschliessend wird trockenes Benzol zugegeben und das resultierende Gemisch wird erneut eingengt, wobei letzte Spuren Thionylchlorid entfernt werden. Bei der Destillation des Rückstands werden 48,2 g 2,2-Dimethyl-3-phenylpropionylchlorid erhalten.

C. Zu einer Lösung von 63 g Methylphosphonsäuredimethylester in 600 ml Tetrahydrofuran, die sich bei -75°C unter Stickstoff befindet, werden unter Rühren 312 ml einer 1,6molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugegeben. Die Zugabegeschwindigkeit wird so eingestellt, dass die Reaktionstemperatur unterhalb 55°C bleibt. 10 Minuten nach beendeter Zugabe werden 48,2 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil B und 50 ml Tetrahydrofuran mit solcher Geschwindigkeit zugetropft, dass die Reaktionstemperatur unterhalb -60°C bleibt. Das resultierende Gemisch wird dann 2 Stunden bei -75°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 20 ml Essigsäure zugegeben und das resultierende Gemisch wird im Vakuum destilliert, wobei die Hauptmenge des Tetrahydrofurans entfernt wird. Der Rückstand wird mit Diäthyläther und Methylenchlorid (Volumenverhältnis 3:1) und einer kalten verdünnten Natriumbicarbonatlösung geschüttelt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingengt, der Rückstand wird aus Diäthyläther kristallisiert. Dabei werden 54 g der Titelverbindung vom F. 48 bis 50°C erhalten.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 1, jedoch unter Ersatz des Benzylchlorids durch substituierte Benzylchloride der Formel



worin T Fluor, Chlor, den Trifluormethylrest, einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und s die Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten, unter der Masgabe, dass nicht mehr als zwei Reste T von Alkyl verschieden sind und unter der weiteren Massgabe, dass die einzelnen Reste T gleich oder verschieden sein können, so erhält man die entsprechenden 3,3-Dimethyl-2-oxo-4-(substituiert-phenyl)butylphosphonsäuredimethylester. Beispielsweise wird auf diese Weise das Dimethyl-3,3-dimethyl-2-oxo-4-(p-fluorphenyl)-butylphosphonat erhalten.

Wiederholt man ferner das Verfahren von Präparat 1, jedoch unter Ersatz der Isobuttersäure in Teil A durch Propionsäure, so erhält man den 3-Methyl-2-oxo-4-phenylbutylphosphonsäuredimethylester. Ferner erhält man nach dem Verfahren von Beispiel 1 bei Verwendung der obigen substituierten Benzylchloride anstelle von Benzylchlorid und von Propionsäure anstelle der Isobuttersäure die verschiedenen Dimethyl-3-methyl-2-oxo-4-(substituiert-phenyl)butylphosphonate mit entsprechender Phenylsubstitution.

Weiterhin erhält man nach dem Verfahren von Präparat 1 bei Ersatz der Isobuttersäure durch Essigsäure den 2-Oxo-4-phenylbutylphosphonsäuredimethylester. Verwendet man Essigsäure in Kombination mit den verschiedenen vorstehenden substituierten Benzylchloriden, so erhält man bei Wiederholung von Beispiel 1 die verschiedenen Dimethyl-2-oxo-4-(substituiert-phenyl)butylphosphonate mit entsprechender Phenylsubstitution.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 1, jedoch mit 2,2-Difluoressigsäure anstelle der Isobuttersäure, so erhält man den 3,3-Difluor-2-oxo-4-phenylbutylphosphonsäuredimethylester. Ferner werden nach dem Verfahren von Präparat 1 bei Verwendung von 2,2-Difluoressigsäure in Verbindung mit den obigen substituierten Benzylchloriden die entsprechenden Dimethyl-3,3-difluor-2-oxo-4-(substituiert-phenyl)butylphosphonate erhalten.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 1, jedoch unter Ersatz der Isobuttersäure durch 2-Fluoroessigsäure, so erhält man den 3-Fluor-2-oxo-4-phenylbutylphosphonsäuredimethylester. Mit 2-Fluoroessigsäure und den verschiedenen vorstehend erwähnten substituierten Benzylchloriden werden die entsprechenden Dimethyl-3-fluor-2-oxo-4-(substituiert-phenyl)-butylphosphonate gebildet.

#### Präparat 2

Triphenylphosphoniumsalz der 2,2-Difluor-5-brompentansäure  $\text{Br}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{COOH}$ .

A. 50,4 g Furancarbonsäuremethylester werden in 180 ml Methanol gelöst. Dann werden 1 g 5% Palladium/Kohle zugesetzt. Das Gemisch wird bei 1 bis 3 Atmosphären hydriert und nach 45 Stunden sind 0,79 Mol Wasserstoff verbraucht. Das schwarze Gemisch wird durch Celite filtriert, wobei Reaktionskolben und Filter mit 50 ml Methanol gewaschen werden. Beim Einengen des Filtrats bei vermindertem Druck und 40 bis 45°C Badtemperatur werden 51 g eines gelben Öls erhalten, das dann destilliert wird unter Auffangen der bei 32 bis 35°C siedenden Fraktion. Dabei erhält man 46,7 g Tetrahydrofurancarbonsäuremethylester.

B. Durch 50 ml Acetanhydrid wird unter Kühlung wasserfreie Bromwasserstoffsäure hindurchgeleitet, bis das spezifische Gewicht 1,3 beträgt. Dieses Reagens wird dann zu

25 g des Reaktionsprodukts gemäss Stufe A unter Köhlen und Röhren und Ausschluss von Feuchtigkeit zugegeben. Dann wird noch 15 Minuten im Eiswasserbad geröhrt, anschliessend wird das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Sodann wird das Gemisch auf 600 g gestossenes Eis und Wasser unter Röhren gegossen, dann wird mit Diäthyläther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit wässriger Natriumhydroxidlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck eingengt, wobei 38 g eines blassgelben Öls erhalten werden. Dieses ergibt bei der folgenden Destillation im Hochvakuum 31,6 g 2-Acetoxy-5-brompentansäuremethylester.

C. Zu einer Lösung von 60 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil B in 200 ml Methanol werden 100 ml Methanol zugesetzt, das vor der Zugabe mit Bromwasserstoffsäure bei 0° bis zum spezifischen Gewicht 1,3 gesättigt worden war. Das Reaktionsgemisch wird dann über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, dann wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck und 35°C Badtemperatur eingengt, worauf 400 ml Toluol zugesetzt werden. Das Lösungsmittel wird erneut abgedunstet, der Rückstand wird in 2 l Äthylacetat gelöst, die Lösung wird mit 5%iger wässriger Natriumhydroxidlösung und Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Abdunsten des Lösungsmittels bei vermindertem Druck und 45°C erhält man 42 g eines Öls, das bei der Destillation im Hochvakuum 28,8 g 2-Hydroxy-5-brompentansäuremethylester ergibt.

D. Zu einer Lösung von 34,4 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil C in 400 ml Aceton werden unter Röhren und Kühlung 75 ml Jones-Reagens (26,73 g Chromtrioxid in 23 ml konzentrierter Schwefelsäure, mit Wasser auf 100 ml verdünnt) mit solcher Geschwindigkeit zugegeben, dass die Reaktionstemperatur zwischen 30 und 40°C bleibt. Die Umsetzung ist nach etwa 20 Minuten beendet. Dann wird das Reaktionsgemisch 1½ Stunden geröhrt, anschliessend werden langsam unter Röhren im Verlauf von 30 Minuten 150 ml Isopropylalkohol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird mit 1,8 l Wasser verdünnt und mit 2,4 l Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration und dem Abdunsten des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man 30,8 g eines blassgelben Öls, welches den 2-Oxo-5-brompentansäuremethylester enthält. Dieses Öl wird in den folgenden Stufen ohne weitere Reinigung verwendet.

E. Unter Ausschluss von Feuchtigkeit werden in Stickstoffatmosphäre 195 ml  $\text{MoF}_6 \cdot \text{BF}_3$  (Mathey, et al., Tet. Lett. 27, 2965; 1971) in einem Trockeneis-Acetonbad gekühlt. Dann wird eine Lösung von 30,8 g des Reaktionsprodukts gemäss Stufe D in 40 ml Methylenchlorid unter Röhren im Verlauf von 15 Minuten zugetropft. Die Reaktionstemperatur wird zwischen -35 und -45°C gehalten. Dann wird noch eine Stunde im Trockeneis/Acetonbad geröhrt, anschliessend wird das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch wird mit 200 ml Methylenchlorid und 400 ml Wasser verdünnt. Organische und wässrige Phase werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten Methylenchloridextrakte werden mit 250 ml Wasser, 250 ml 50%iger wässriger Kaliumbicarbonatlösung, 250 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration und dem Abdunsten des Lösungsmittels erhält man 31,1 g eines dunkelbraunen Öls, das bei der Destillation im Hochvakuum 14 g 2,2-Difluor-5-brompentansäuremethylester ergibt.

F. 28 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil E werden in 175 ml wässriger Bromwasserstoffsäure (spezifisches Gewicht 1,71) 3 Stunden bei Raumtemperatur geröhrt. Dann wird das Reaktionsgemisch in einem Eisbad abgekühlt und

mit 1300 ml Diäthyläther verdünnt. Organische und wässrige Phase werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit Wasser gewaschen, und die wässrigen Lösungen werden mit 400 ml Äther rückgewaschen. Die vereinigten Ätherlösungen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt, wobei man 27,7 g eines blassgelben Öls aus 2,2-Difluor-5-brompentansäure erhält, die in der folgenden Stufe ohne weitere Reinigung verwendet wird.

G. Ein Gemisch aus 15,2 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil F, 80 ml Acetonitril und 22 g Triphenylphosphin wird unter Rühren 30 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf 110°C erhitzt, mit 160 ml Toluol verdünnt und langsam auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, wobei 12 Stunden gerührt wird. Das Reaktionsgemisch wird dann 24 Stunden bei 5°C gelagert. Der entstandene Niederschlag wird gesammelt, mit 50 ml Toluol gewaschen und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Dabei erhält man 20,9 g der Titelverbindung.

### Präparat 3

(6-Carboxyhexyl)triphenylphosphoniumbromid.

Ein Gemisch aus 63,6 g 7-Bromheptansäure, 80 g Triphenylphosphin und 30 ml Acetonitril wird 68 Stunden am Rückfluss erhitzt. Dann werden 200 ml Acetonitril abdestilliert. Die zurückbleibende Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, dann werden 30 ml Benzol unter Rühren zugegeben. Das Gemisch wird 12 Stunden stehengelassen, dabei scheidet sich ein Feststoff ab, der abfiltriert wird. Man erhält auf diese Weise 134,1 g der Titelverbindung vom F. 185 bis 187°C.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 3, jedoch unter Ersatz der 7-Bromheptansäure durch 3-Brompropionsäure, 4-Brombuttersäure, 5-Brompentansäure oder 6-Bromhexansäure, so erhält man die entsprechenden ( $\omega$ -Carboxyalkyl)triphenylphosphoniumbromide.

### Präparat 4

3 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -(2-chlor-3-oxo-4,4-dimethyl-trans-1-octenyl)-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton [3-Keton der Formel XXIII: R<sub>7</sub> = n-Butyl, R<sub>16</sub> = Benzoyloxy, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> von L<sub>1</sub> = Methyl, Y<sub>1</sub> = trans-CH=C(Cl)-]. Vergleiche Schema A.

A. Eine Lösung von 24,3 g Thalliumäthylat in 125 ml trockenem Benzol wird in einem Eisbad abgekühlt, dann wird eine Lösung von 25,3 g 3,3-Dimethyl-2-oxoheptylphosphonsäuredimethylester in 75 ml Benzol zugegeben und mit 50 ml Benzol eingespült. Die Lösung wird 30 Minuten bei 5°C gerührt, dann werden 21,1 g kristallines 3 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -carboxaldehyd-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton rasch zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine braune Lösung vom pH 9 bis 10 entsteht. Anschliessend werden 6 ml Essigsäure zugegeben und das Gemisch wird in ein Becherglas mit 600 ml Diäthyläther überführt. Dann erfolgt Zusatz von Celite und 500 ml Wasser, anschliessend werden 30 ml (etwa 33 g) gesättigte Kaliumjodidlösung zugesetzt. Das Gemisch, das einen leuchtend gelben Niederschlag aus Thalliumjodid enthält, wird etwa 45 Minuten gerührt und dann durch eine Celiteschicht filtriert. Die organische Phase wird mit Wasser, wässriger Kaliumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Dann wird das resultierende Gemisch über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingengt, wobei man 33,6 g eines Öls erhält, das an 600 g in 20% Äthylacetat in Cyclohexan gepacktem Silikagel chromatographiert wird. Beim Eluieren mit 2 l 20%,

2 l 25% und 4 l 30% Äthylacetat in Cyclohexan erhält man unter Auffangen von 500 ml-Fractionen 20,3 g Rohprodukt, das beim Umkristallisieren aus 240 ml Diäthyläther in Pentan (2:1) das 3 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -(3-oxo-4,4-dimethyl-trans-1-octenyl)-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton ergibt.

Dieses Produkt wird auch erhalten, wenn man 3 g 3 $\alpha$ -Benzoyloxy-2 $\beta$ -carboxaldehyd-5 $\alpha$ -hydroxy-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton in 30 ml Methylenchlorid zu einer Lösung von 6,69 g 2-Oxo-3,3-dimethylheptanphosphonsäuredimethylester und 1,35 g Natriumhydrid in 15 ml Tetrahydrofuran zugibt. Das resultierende Gemisch wird 2 Stunden bei etwa 25°C gerührt, mit Essigsäure angesäuert und bei vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase wird eingengt. Ihr Rückstand wird an Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Äthylacetat in Skellysolve B (1:1).

B. Eine Lösung von 1,15 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 35 ml Dioxan wird mit 9,7 g N-Chlorsuccinimid versetzt und 6 Tage gerührt. Dann wird die resultierende Lösung mit Methylenchlorid verdünnt, mit gesättigter Natriumchloridlösung und einer Natriumsulfatlösung gewaschen, getrocknet und zu einem viskosen Rückstand eingengt. Der Rückstand wird in Benzol an Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Hexan und Äthylacetat (9:1), dabei erhält man das reine 3 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -(1,2-dichlor-3-oxo-4,4-dimethyloctyl)-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton (als Isomergemisch). Die so erhaltenen Dichloride werden mit 20 ml Pyridin verdünnt und 4½ Stunden auf 100°C erhitzt. Die resultierende Lösung wird mit Diäthyläther verdünnt und mit eiskalter verdünnter Salzsäure und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das dabei erhaltene Gemisch wird getrocknet und an Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Hexan und Äthylacetat (9:1). Dabei erhält man 0,765 g reines Produkt, NMR-Absorptionen bei 0,85, 1,22, 1,0-1,9, 1,9-3,5, 4,8-5,1, 5,35, 6,28, 7,2-7,6 und 7,8 bis 8,1  $\delta$ . Das Massenspektrum zeigt Peaks bei 432, 396, 376, 378, 254 und 256.

Man kann auch 0,190 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 5 ml trockenem Pyridin bei 0°C mit 0,386 g frisch destilliertem Sulfurylchlorid behandeln. Die Reaktion wird 5 Stunden ablaufen gelassen, dann werden weitere 0,667 g Sulfurylchlorid und 5 ml Pyridin zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird noch 12 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Die resultierende dunkle Lösung wird mit Methylenchlorid verdünnt, mit eiskalter Phosphorsäure und Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Hexan und Äthylacetat (9:1). Man erhält ein reines Produkt, das mit dem Produkt gemäss dem vorangehenden Abschnitt identisch ist.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 4, jedoch unter Ersatz des 3 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -carboxaldehyd-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lactons durch 5 $\alpha$ -Hydroxy-2 $\beta$ -carboxaldehyd-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton, so erhält man das 5 $\alpha$ -Hydroxy-2 $\beta$ -(2-chlor-3-oxo-4,4-dimethyl-trans-1-octenyl)-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton.

Ferner erhält man nach dem Verfahren von Präparat 4 bei Ersatz des 2-Oxo-3,3-dimethylheptylphosphonsäuredimethylesters durch eines der beschriebenen Dimethylphosphonate die entsprechenden 3 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lactone oder 5 $\alpha$ -Hydroxy-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lactone mit einem 2 $\beta$ -(2-Chlor-3-oxo-trans-1-alkenyl)-Substituenten, der gegebenenfalls wie folgt substituiert ist:

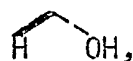
4,4-Difluorhexenyl, 4,4-Difluorheptenyl, 4,4-Difluoroctenyl, 4,4-Difluornonenyl, 4,4-Difluordecenyl, 4-Fluorhexenyl, 4-Fluorheptenyl, 4-Fluoroctenyl, 4-Fluornonenyl, 4-Fluor-

decenyl, 4,4-Dimethylhexenyl, 4,4-Dimethylheptenyl, 4,4-Dimethylnonenyl, 4,4-Dimethyldecenyl, 4-Methylhexenyl, 4-Methylheptenyl, 4-Methyloctenyl, 4-Methylnonenyl, 4-Methyldecenyl, Hexenyl, Heptenyl, Octenyl, Nonenyl, Decenyl, 5-Phenylpentenyl, 5-(m-Trifluormethylphenyl)-pentenyl, 5-(m-Fluorphenyl)-pentenyl, 5-(m-Chlorphenyl)-pentenyl, 5-(p-Trifluormethylphenyl)-pentenyl, 5-(p-Fluorphenyl)-pentenyl, 5-(p-Chlorphenyl)-pentenyl, 4-Methyl-5-phenylpentenyl, 4-Methyl-5-(m-trifluormethylphenyl)-pentenyl, 4-Methyl-5-(m-fluorphenyl)-pentenyl, 4-Methyl-5-(p-trifluormethylphenyl)-pentenyl, 4-Methyl-5-(p-fluorphenyl)-pentenyl, 4-Methyl-5-(p-chlorphenyl)-pentenyl, 4,4-Dimethyl-5-(m-trifluormethylphenyl)-pentenyl, 4,4-Dimethyl-5-(m-fluorphenyl)-pentenyl, 4,4-Difluor-5-(m-chlorphenyl)-pentenyl, 4,4-Dimethyl-5-(p-trifluormethylphenyl)-pentenyl, 4,4-Dimethyl-5-(p-fluorphenyl)-pentenyl, 4,4-Dimethyl-5-(p-chlorphenyl)-pentenyl, 4,4-Difluor-5-phenylpentenyl, 4,4-Difluor-5-(m-trifluormethylphenyl)-pentenyl, 4-Fluor-5-(m-trifluormethylphenyl)-pentenyl, 4-Fluor-5-(m-fluorphenyl)-pentenyl, 4-Fluor-5-(m-chlorphenyl)-pentenyl, 4-Fluor-5-(p-trifluormethylphenyl)-pentenyl, 4-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-pentenyl, 4-Fluor-5-(p-chlorphenyl)-pentenyl, 4,4-Difluor-5-phenylpentenyl, 4,4-Difluor-5-(m-trifluormethylphenyl)-pentenyl, 4,4-Difluor-5-(m-fluorphenyl)-pentenyl, 4,4-Difluor-5-(m-chlorphenyl)-pentenyl, 4,4-Difluor-5-(p-trifluormethylphenyl)-pentenyl, 4,4-Difluor-5-(p-fluorphenyl)-pentenyl, 4,4-Difluor-5-(p-chlorphenyl)-pentenyl, 4-Phenoxybutenyl, 4-m-(Trifluormethylphenoxy)-butenyl, 4-(m-Fluorphenoxy)-butenyl, 4-(m-Chlorphenoxy)-butenyl, 4-(p-Trifluormethylphenoxy)-butenyl, 4-(p-Fluorphenoxy)-butenyl, 4-(p-Chlorphenoxy)-butenyl, 4-Methyl-4-phenoxybutenyl, 4-Methyl-4-(m-trifluormethylphenoxy)-butenyl, 4-Methyl-4-(m-fluorphenoxy)-butenyl, 4-Methyl-4-(m-chlorphenoxy)-butenyl, 4-Methyl-4-(p-trifluormethylphenoxy)-butenyl, 4-Methyl-4-(p-fluorphenoxy)-butenyl, 4-Methyl-4-(p-chlorphenoxy)-butenyl, 4,4-Dimethyl-4-phenoxybutenyl, 4,4-Dimethyl-4-m-(trifluormethylphenoxy)-butenyl, 4,4-Dimethyl-4-(m-fluorphenoxy)-butenyl, 4,4-Dimethyl-4-(m-chlorphenoxy)-butenyl, 4,4-Dimethyl-4-(p-trifluormethylphenoxy)-butenyl, 4,4-Dimethyl-4-(p-fluorphenoxy)-butenyl, 4,4-Dimethyl-4-(p-chlorphenoxy)-butenyl oder dergleichen.

Die vorliegende beschriebenen  $\text{PGF}_\alpha$ -,  $\text{PGE}$ -,  $\text{PGF}_\beta$ - und  $\text{PGA}$ -Analoge werden aus dem 3-Keton der Formel XXIII hergestellt, dessen C-3-Stellung im Cyclopentanring durch einen Benzoyloxyrest substituiert ist (Präparat 4). Zwischenprodukte zur Herstellung von 11-Deoxy- $\text{PGF}_\alpha$ -, 11-Deoxy- $\text{PGE}$ - und 11-Deoxy- $\text{PGF}_\beta$ -artigen Verbindungen sind diejenigen 3-Ketone der Formel XXIII, die nach dem Verfahren von Präparat 4 erhalten werden, jedoch unter Verwendung eines Ausgangsmaterials XXI, das ein 3-unsubstituiertes Lacton ist, das heisst unter Verwendung von 5 $\alpha$ -Hydroxy-2 $\beta$ -carboxaldehyd-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton. Dabei erhält man 5 $\alpha$ -Hydroxy-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lactone mit den verschiedenen, im Anschluss an Beispiel 4 beschriebenen 2 $\beta$ -Seitenketten, die in gleicher Weise wie die 3 $\alpha$ -Benzoyloxyverbindungen in den Verfahren der folgenden Präparate zur Herstellung von 11-Deoxy- $\text{PGF}_\alpha$ -,  $\text{PGE}$ - und  $\text{PGF}_\beta$ -artigen Verbindungen dienen, die den dort beschriebenen  $\text{PGF}_\alpha$ -,  $\text{PGE}$ - und  $\text{PGF}_\beta$ -Verbindungen entsprechen.

#### Präparat 5

3 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -[2-chlor-(3R)-3-hydroxy-4,4-dimethyl-trans-1-octenyl]-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton [Formel XXIII:  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  von  $\text{L}_1 = \text{Methyl}$ ,  $\text{M}_5 =$



$\text{R}_7 = \text{n-Butyl}$ ,  $\text{R}_{10} = \text{Benzoyloxy}$ ,  $\text{Y}_1 = \text{trans-CH=C(Cl)}$  oder dessen (3S)-Hydroxy-Epimer.

0,92 g Natriumborhydrid werden langsam unter Rühren zu einer Suspension von 2,1 g wasserfreiem Zinkchlorid in 45 ml Äthylenglycoldimethyläther unter Eisbadkühlung zugegeben. Das Gemisch wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann auf  $-18^\circ\text{C}$  abgekühlt. Dann wird eine Lösung von 0,76 g 3 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -(2-chlor-3-oxo-4,4-dimethyl-trans-1-octenyl)-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton (Herstellung siehe Beispiel 4) in 12 ml Äthylenglycoldimethyläther im Verlauf von 20 Minuten zugegeben. Sodann wird noch 24 Stunden bei  $-20^\circ\text{C}$  gerührt, dann werden vorsichtig 40 ml Wasser zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt, mit Äthylacetat verdünnt und zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Äthylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Rohprodukt eingengt, das an 12 g Silikagel chromatographiert wird unter Eluieren mit Hexan und Äthylacetat (3:1). Dabei wird die epimer reine Titelverbindung erhalten.

Das 3R-Epimer zeigt UV-Absorption  $\lambda_{\text{max}}$  bei 229,5 nm. ( $\epsilon$  13550). Peaks im Massenspektrum bei 337, 336, 335, 217, 216, 215, 214 und 213. NMR-Absorptionen in  $\text{CDCl}_3$  bei 0,85, 0,90, 0,80-1,0, 1,0-1,5, 1,9-3,0, 3,0-3,6, 4,0, 4,7-5,5, 5,65, 7,2-7,7 und 7,8-8,2  $\delta$ .

Das 3S-Epimer zeigt NMR-Absorptionen in  $\text{CDCl}_3$  bei 0,86, 0,90, 0,8-1,0, 1,0-1,5, 2,1-3,0, 3,0-3,8, 4,0, 7,1-7,7 und 7,8-8,2  $\delta$ .

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 5, jedoch unter Ersatz des als Ausgangsmaterial verwendeten 3 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -(2-chlor-3-oxo-4,4-dimethyl-trans-1-octenyl)-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lactons durch die anderen 3 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -(2-chlor-3-oxo-trans-1-alkenyl bzw. substituiert-alkenyl)-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lactone, so erhält man die entsprechenden (3R)- oder (3S)-Hydroxy-Produkte.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 5, jedoch unter Ersatz des 3 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -(2-chlor-3-oxo-4,4-dimethyl-trans-1-octenyl)-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lactons durch die im Anschluss an Beispiel 4 beschriebenen 5 $\alpha$ -Hydroxy-2 $\beta$ -(2-chlor-3-oxo-trans-1-alkenyl- oder substituiert-alkenyl)-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lactone, so erhält man die entsprechenden (3R)- oder (3S)-Hydroxy-Produkte. So erhält man z.B. die obigen 3 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy- oder 5 $\alpha$ -Hydroxy-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lactone, bei welchen die 2 $\beta$ -Seitenkette in (3R)- oder (3S)-Form aus einem der folgenden Reste besteht:

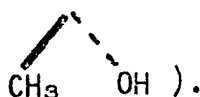
- 2-Chlor-3-hydroxy-trans-1-hexenyl,
- 2-Chlor-3-hydroxy-trans-1-heptenyl,
- 2-Chlor-3-hydroxy-trans-1-octenyl,
- 2-Chlor-3-hydroxy-trans-1-nonenyl,
- 2-Chlor-3-hydroxy-trans-1-decenyl,
- 2-Chlor-3-hydroxy-4-methyl-trans-1-octenyl,
- 2-Chlor-3-hydroxy-4-fluor-trans-1-octenyl,
- 2-Chlor-3-hydroxy-4,4-difluor-trans-1-octenyl,
- 2-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-trans-1-pentenyl,
- 2-Chlor-3-hydroxy-5-(p-fluorphenyl)-trans-1-pentenyl,
- 2-Chlor-3-hydroxy-5-(m-chlorphenyl)-trans-1-pentenyl,
- 2-Chlor-3-hydroxy-5-(m-trifluormethylphenyl)-trans-1-pentenyl,
- 2-Chlor-3-hydroxy-4,4-dimethyl-5-phenyl-trans-1-pentenyl,
- 2-Chlor-3-hydroxy-4,4-dimethyl-5-(p-fluorphenyl)-trans-1-pentenyl,
- 2-Chlor-3-hydroxy-4,4-dimethyl-5-(m-chlorphenyl)-trans-1-pentenyl,
- 2-Chlor-3-hydroxy-4,4-difluor-5-phenyl-trans-1-pentenyl,



2-Chlor-3-hydroxy-4,4-difluor-5-(p-fluorphenyl)-trans-1-pentenyl,  
 2-Chlor-3-hydroxy-4,4-difluor-5-(m-chlorphenyl)-trans-1-pentenyl,  
 2-Chlor-3-hydroxy-4,4-difluor-5-(m-trifluormethylphenyl)-trans-1-pentenyl,  
 2-Chlor-3-hydroxy-4-phenoxy-trans-1-butenyl,  
 2-Chlor-3-hydroxy-4-(p-fluorphenoxy)-trans-1-butenyl,  
 2-Chlor-3-hydroxy-4-(m-chlorphenoxy)-trans-1-butenyl,  
 2-Chlor-3-hydroxy-4-(m-trifluormethylphenoxy)-trans-1-butenyl,  
 2-Chlor-3-hydroxy-4,4-dimethyl-4-phenoxy-trans-1-butenyl,  
 2-Chlor-3-hydroxy-4,4-dimethyl-4-(p-fluorphenoxy)-trans-1-butenyl,  
 2-Chlor-3-hydroxy-4,4-dimethyl-4-(m-chlorphenoxy)-trans-1-butenyl,  
 2-Chlor-3-hydroxy-4,4-dimethyl-4-(m-trifluormethylphenoxy)-trans-1-butenyl oder dergleichen.

#### Präparat 7

3 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -[2-chlor-(3S)-3-hydroxy-3-methyl-trans-1-octenyl]-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton (Formel XXIII wie in Beispiel 6, M<sub>5</sub> jedoch



Vergleiche Schema A.

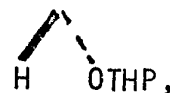
Eine Lösung von 18 g 3 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -(2-chlor-3-oxo-trans-1-octenyl)-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton in 890 ml trockenem Benzol wird in Stickstoffatmosphäre auf 9°C abgekühlt. Im Verlauf von 4 Minuten wird dem resultierenden Gemisch eine Toluollösung von Trimethylaluminium (60 ml) zugesetzt, dann wird das Gemisch 1½ Stunden bei 20 bis 25°C gerührt und anschliessend auf 10°C abgekühlt. Sodann werden langsam 370 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung mit solcher Geschwindigkeit zugegeben, dass das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur bleibt. Nach einer halben Stunde wird das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat und Wasser verdünnt und filtriert, der Filterkuchen wird mit dem Äthylacetat/Wasser-Lösungsmittel gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Äthylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Rohprodukt eingeeengt, das an 1 kg mit 10% Äthylacetat und Skellysolve B gepacktem Silikagel chromatographiert wird. Beim Eluieren mit 10 bis 16% Äthylacetat in Skellysolve B (18 l) und 28% Äthylacetat in Skellysolve B (8 l) erhält man das reine (3R)-Epimer gemäss Titel.

Wird die beschriebene chromatographische Trennung weggelassen, so erhält man bei der Alkylierung mit Trimethylaluminium das (3RS)-Epimerengemisch in hoher Ausbeute.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 7, jedoch unter Ersatz des als Ausgangsmaterial verwendeten 2-Chlor-3-oxolactons durch eines der im Anschluss an Präparat 4 beschriebenen Lactone, so erhält man die den 2-Chlor-3-hydroxy-Verbindungen von Beispiel 5 entsprechenden 2-Chlor-3-hydroxy-3-methyl-Produkte.

#### Präparat 8

3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Dihydroxy-2 $\beta$ -[2-chlor-(3S)-3-hydroxy-4,4-dimethyl-trans-1-octenyl]-1 $\alpha$ -cyclopentanacetaldehyd- $\gamma$ -lactol-Bis-tetrahydropyranyläther [Formel XXVI: R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> von L<sub>1</sub> Methyl, M<sub>6</sub> =



5

R<sub>7</sub> = n-Butyl, R<sub>18</sub> = Tetrahydropyran-2-yloxy, Y<sub>1</sub> = trans-CH=C(Cl)-] und dessen (3R)-Epimer. Vergleiche Schema A.

A. Eine Lösung von 100 mg des Reaktionsprodukts gemäss Beispiel 5 in 20 ml Methanol wird mit Stickstoff durchspült. Dann werden 30 mg Kaliumcarbonat zugegeben und das resultierende Gemisch wird bei Raumtemperatur gerührt, bis die chromatographische Analyse das Ende der Solvolyse anzeigt (etwa 12 Stunden). Die Lösung wird dann mit Eiswasser verdünnt und mit kalter verdünnter Phosphorsäure neutralisiert. Das resultierende Gemisch wird getrocknet und bei vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand wird an Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Hexan und Äthylacetat (3:2). Dabei werden 40 mg des deacylierten Lactons erhalten, NMR-Absorptionen bei 0,92, 0,95, 1,1-1,6, 2,0-3,3, 4,02, 4,8-5,2, 5,57 und 5,66  $\delta$ .

B. Eine Lösung von 0,39 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 25 ml Methylenchlorid (das 1,2 ml Dihydropyran und 1,2 mg einer gesättigten Lösung von Pyridin in Methylenchlorid enthält) wird bei Raumtemperatur eine Stunde stehen gelassen. Dann werden weitere 1,2 ml Dihydropyran zugegeben und man lässt 36 Stunden reagieren. Das Reaktionsgemisch wird danach mit Wasser und wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei man 0,371 g eines Öls erhält, das aus dem Bis-tetrahydropyranylacton entsprechend dem in Teil A dargestellten Lacton besteht. NMR-Absorptionen bei 0,6-1,05, 1,05-1,4, 1,4-1,9, 1,9-3,0, 3,0-4,3, 4,0, 4,3-5,2 und 5,48  $\delta$ .

C. Eine Lösung von 0,39 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil B in 10 ml Toluol wird auf -70°C abgekühlt, dann werden 10 ml 10% Diisobutylaluminiumhydrid (1,64 Millimol) in Toluol (10 ml) langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei -70°C so lang gerührt, bis die dünnschichtenchromatographische Analyse das Ende der Reduktion anzeigt (etwa 10 Minuten). Dann wird das Kühlbad entfernt, worauf 9 ml eines 3:1-Gemischs aus Tetrahydrofuran und Wasser langsam zugesetzt werden. Unter Rühren wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, dann wird durch eine Zellstoffschicht filtriert. Der Filterkuchen wird mit Benzol gewaschen, die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingeeengt, wobei man 0,40 g der Titelverbindung erhält; NMR-Absorptionen bei 0,7-1,05, 1,05-1,35, 1,35-1,9, 1,9-2,8, 2,8-4,2, 4,00 und 5,60  $\delta$ .

Nach der Vorschrift von Präparat 8 werden die im Anschluss an die Präparate 5 und 7 beschriebenen 3 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy- oder 5-Hydroxy-lactone in die entsprechenden  $\gamma$ -Lactole überführt.

Nach dem Verfahren von Präparat 8 erhält man aus dem (3S)-Ausgangsmaterial:

(1) 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Dihydroxy-2 $\beta$ -[2-chlor-(3S)-3-hydroxy-4,4-dimethyl-trans-1-octenyl]-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton, NMR-Absorptionen bei 0,92, 1,1-1,7, 1,8-3,2, 3,2-3,5, 4,0, 4,8-5,2 und 5,66  $\delta$ . Das Massenspektrum zeigt Peaks bei 312, 233, 232, 231, 216 und 215.

(2) 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Dihydroxy-2 $\beta$ -[2-chlor-(3S)-3-hydroxy-4,4-dimethyl-trans-1-octenyl]-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton-Bis-tetrahydropyranyläther, NMR-Absorptionen bei 0,6-1,05, 1,05-1,4, 1,4-2,0, 2,0-3,0, 3,0-4,4, 4,00, 4,4-5,7 und 5,48  $\delta$ .

(3) 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Dihydroxy-2 $\beta$ -[2-chlor-(3S)-3-hydroxy-4,4-dimethyl-trans-1-octenyl]-1 $\alpha$ -cyclopentanacetaldehyd- $\gamma$ -lactol-Bis-tetrahydropyranyläther, NMR-Absorptionen bei 0,6-1,1, 1,35-1,85, 1,85-3,0, 3,2-4,3, 4,00, 4,3-5,1 und 5,58  $\delta$ .

Ferner erhält man nach dem Verfahren von Präparat 8 bei Verwendung der verschiedenen, im Anschluss an die Prä-

parate 5 und 7 beschriebenen Lactone, in welchen  $R_{16}$  Wasserstoff bedeutet, die entsprechenden 5 $\alpha$ -Hydroxy-1 $\alpha$ -cyclopentanacetaldehyd- $\gamma$ -lactol-Bis-tetrahydropyranyläther.

Weiterhin erhält man nach dem Verfahren von Präparat 8 bei Verwendung der im Anschluss an die Präparate 5 und 7 beschriebenen Lactole, in welchen  $R_{16}$  den Benzoyloxyrest bedeutet, die entsprechenden 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Dihydroxy-1 $\alpha$ -cyclopentanacetaldehyd- $\gamma$ -lactol-Bis-tetrahydropyranyläther.

#### Präparat 10

5-Oxa-14-chlor-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -methylester-11,15-Bis-(tetrahydropyranyl)-äther [Formel XXXVI:  $g = 1$ ,  $R_3$  und  $R_4$  von  $L_1$  = Wasserstoff,  $M_6$  =



$R_1$  = Methyl,  $R_7$  = n-Butyl,  $R_{18}$  = Tetrahydropyraniloxy,  $Y_1$  = trans-CH=C(Cl)-] oder dessen 15-Epimer. Vergleiche Schema A.

A. Ein Gemisch aus 6,3 g des Lactol-Ausgangsmaterials XXXII von Beispiel 9 und 50 ml 95%igem Äthanol wird bei 0°C unter Rühren mit einer Lösung von Natriumborhydrid in 10 ml Wasser versetzt (Zugabe im Verlauf von einer Minute). Das resultierende Gemisch wird dann 10 Minuten bei 0°C gerührt und danach mit 10 ml Wasser, 250 ml Äthylacetat und 150 ml gesättigter Natriumchloridlösung geschüttelt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und bei vermindertem Druck eingeeengt, wobei man den 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-2,3,4,5,6-pentanor-14-chlor-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -11,15-Bis-tetrahydropyranyläther erhält.

B. Eine Lösung von 1,77 g Kalium-tert-butylat in 30 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C unter Rühren mit einer Lösung von 5,8 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 30 ml Tetrahydrofuran vermischt. Das resultierende Gemisch wird noch 5 Minuten bei 0°C gerührt, dann werden 5 ml Ortho-4-brombuttersäuretrimethylester zugegeben. Man rührt noch 2 Stunden bei 0°C und weitere 16 Stunden bei etwa 25°C. Dann werden 30 ml Dimethylformamid und 0,5 g Kalium-tert-butylat zugesetzt. Das resultierende Gemisch wird 20 Stunden gerührt. Ein Teil des Lösungsmittels wird bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Wasser und Diäthyläther/Methylenchlorid (3:1) geschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der den Orthoester enthaltende Rückstand wird in 6 ml Methanol von 0°C gelöst und mit 15 ml kaltem Wasser versetzt, das 2 Tropfen konzentrierte Salzsäure enthält. Dann wird das resultierende Gemisch 5 Minuten bei 0°C gerührt und mit 200 ml Diäthyläther, 50 ml Methylenchlorid und 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung geschüttelt. Die organische Phase wird anschliessend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und bei vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird an Silikagel chromatographiert, wobei man die Titelverbindungen erhält.

C. Der Ortho-4-brombuttersäuretrimethylester wird wie folgt dargestellt [siehe S. M. McEldian, et al., Journal of the American Chemical Society 64, 1825 (1942)]: Ein Gemisch aus 74 g 4-Brombutyronitril, 21 ml Methanol und 150 ml Diäthyläther wird bei 0°C unter Rühren mit 40 g Bromwasserstoff behandelt. Das Gemisch wird dann noch 4 Stunden bei 0°C gerührt, dann werden 100 ml Hexan zugesetzt. Das ausgefällte Iminoester-hydrobromid wird abfiltriert und mit 400 ml Diäthyläther in Hexan (1:1) gewaschen. Das Iminoestersalz wird dann in 250 ml Diäthyläther unter Rühren bei etwa 25°C 24 Stunden mit 150 ml Methanol und 25 ml

Orthoameisensäuremethylester umgesetzt. Das resultierende Gemisch wird auf etwa 10°C abgekühlt und die organische Lösung wird vom entstandenen Ammoniumbromid befreit. Dann werden 100 ml Diäthyläther zugegeben, die resultierende Lösung wird sofort und schnell mit einer eiskalten Lösung gewaschen, die aus 20 g Kaliumcarbonat und 300 ml gesättigter Natriumchloridlösung zubereitet worden war. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit 3 Tropfen Pyridin versetzt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird die Lösung bei vermindertem Druck eingeeengt, mit 150 ml Benzol verdünnt und erneut eingeeengt. Der Rückstand wird destilliert, dabei erhält man den Ortho-4-brombuttersäuretrimethylester.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 10, Teil C, jedoch mit 5-Brompentansäurenitril oder 6-Bromhexansäurenitril, so erhält man die Trimethylester der Ortho-5-brompentansäure bzw. Ortho-6-bromhexansäure.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 10, jedoch mit dem entsprechenden (3S)-Lacton, so wird das entsprechende 15-epi-14-Chlor-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -Produkt erhalten.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 10, jedoch mit einem der im Anschluss an Präparat 8 beschriebenen Lactole, so erhält man das entsprechende 5-Oxa-14-chlor-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -Produkt. Ist die C-3-Stellung am Cyclopentanring des Lactols unsubstituiert ( $R_{18}$  bedeutet Wasserstoff), so ist das betreffende 11-Deoxy-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -Produkt in C-11-Stellung nicht veräthert. Weist die C-3-Stellung der Seitenkette eine Methoxygruppe auf, so besitzt das betreffende 3-Oxa-14-chlor-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -Produkt keine Tetrahydropyranyläthergruppe in C-15-Stellung.

Ferner erhält man nach der Vorschrift von Präparat 10 bei Verwendung der Trimethylester der Ortho-5-Brompentansäure oder Ortho-6-Bromhexansäure die entsprechenden 5-Oxa-14-chlor-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -Produkte, worin  $g$  die Zahl 2 bzw. 3 bedeutet. Analog erhält man mit den verschiedenen im Anschluss an Präparat 8 beschriebenen Lactolen die jeweils entsprechenden 2a-homo- oder 2a,2b-dihomo-Produkte.

#### Präparat 12

cis-4,5-Didehydro-14-chlor-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -11,15-bis-(tetrahydropyranyl)-äther [Formel XXXIII:  $g = 1$ ,  $n = 2$ ,  $R_2$  = Wasserstoff,  $R_3$  und  $R_4$  von  $L_1$  = Wasserstoff,  $M_6$  =



$R_1$  = Wasserstoff,  $R_7$  = n-Butyl,  $R_{18}$  = Tetrahydropyraniloxy,  $Y_1$  = trans-CH=C(Cl)-]. Vergleiche Schema A.

A. Eine Suspension von 32,4 g Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid in 150 ml Tetrahydrofuran wird auf -15°C abgekühlt. Zur Suspension werden 69,4 ml n-Butyllithium in Hexan (1,6-molar) in 45 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 30 Minuten erfolgt Zusatz einer Lösung von 10 g 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Dihydroxy-2 $\beta$ -[2-chlor-(3S)-3-hydroxy-trans-octenyl]-1 $\alpha$ -cyclopentanacetaldehyd- $\gamma$ -lactol-bis-(tetrahydropyranyl)-äther in 90 ml Tetrahydrofuran. Das Gemisch wird 1½ Stunden gerührt, wobei es sich auf 25°C erwärmt. Die resultierende Lösung wird dann bei vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt und die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt. Dieser Trockenrückstand wird dann an Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Cyclohexan und Äthylacetat (2:1). Diejenigen Fraktionen, die gemäss Dünnschichtenchromatogramm das reine Produkt der Formel XXVII enthalten, werden vereinigt.

B. Das Reaktionsprodukt gemäss Teil A in 20 ml Tetrahydrofuran wird mit 50 ml 66%iger wässriger Essigsäure bei etwa 57°C während 2½ Stunden hydrolysiert. Das resultie-



rende Gemisch wird bei vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand wird mit Toluol versetzt und die Lösung wird erneut eingeeengt. Der resultierende Rückstand wird an Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Chloroform und Methanol (6:1). Indem man die gemäss Dünnschichtenchromatogramm das reine Produkt enthaltenden Fraktionen vereinigt und einengt erhält man das  $\delta$ -Lactol der Formel XXVIII.

C. 1,14 g Silbernitrat in 3 ml Wasser werden zu 6,8 ml 2n-Natriumhydroxidlösung zugetropft, wobei ein Niederschlag aus Silberoxid entsteht. Zu dem in einem Eiswasserbad befindlichen Niederschlag wird 1 g des  $\delta$ -Lactols gemäss Teil B in 4 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Nach beendeter Umsetzung (Dünnschichtenchromatogramm in Chloroform und Methanol 9:1) werden Verunreinigungen abfiltriert und das Filtrat wird mit Diäthyläther extrahiert. Die wässrige Phase wird in einem Eisbad abgekühlt und mit 10%iger Kaliumbisulfatlösung auf einen pH-Wert von weniger als 2 angesäuert. Dann wird das wässrige Gemisch mit Diäthyläther extrahiert, die Ätherextrakte werden vereinigt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck eingeeengt, wobei man das Lacton der Formel XXIX erhält.

D. Das gemäss Teil C erhaltene Lacton XXIX wird dann nach dem Verfahren von Beispiel 8, Teil B in den Bis-tetrahydropyranyläther überführt.

E. Dann wird die Verbindung der Formel XXX gemäss Teil D nach dem Verfahren von Beispiel 8, Teil C zum  $\delta$ -Lactol-bis-tetrahydropyranyläther reduziert.

F. 106 g 3-Carboxypropyltriphenylphosphoniumbromid (hergestellt durch 18stündiges Erhitzen von 4-Brombuttersäure und Triphenylphosphin in Benzol am Rückfluss, mit anschliessender Reinigung) werden zu Natriummethylsulfinylcarbanid, hergestellt aus 2,08 g Natriumhydrid (57%ig) und 30 ml Dimethylsulfoxid, zugegeben. Das resultierende Wittig-Reagens wird mit dem Lactol gemäss Teil E und 20 ml Dimethylsulfoxid vereinigt, dann wird das Gemisch über Nacht gerührt, mit etwa 200 ml Benzol verdünnt und mit Kaliumbisulfatlösung gewaschen. Die beiden unteren Phasen werden mit Methylenchlorid gewaschen, die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und bei vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird an mit Säure gewaschenem Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Äthylacetat und isomeren Hexanen (3:1). Diejenigen Fraktionen, die gemäss Dünnschichtenchromatogramm die gewünschte Verbindung enthalten, werden vereinigt und ergeben das reine Produkt.

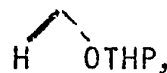
Wiederholt man das Verfahren von Präparat 12, jedoch unter Ersatz des (3S)-Ausgangsmaterials durch die entsprechende (3R)-Verbindung, so erhält man das entsprechende 15-epi-14-Chlor-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -Produkt.

Wiederholt man ferner das Verfahren von Präparat 12, jedoch unter Ersatz des 3-Carboxypropyltriphenylphosphoniumbromids durch 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid oder 5-Carboxypentyltriphenylphosphoniumbromid, so erhält man die entsprechenden Verbindungen der Formel XXXIII, worin g die Zahl 2 oder 3 bedeutet.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 12 mit anderen Lactolen XXVI, so werden die entsprechenden cis-4,5-Didehydro-14-chlor-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> - oder -11-deoxy-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -Produkte erhalten.

#### Präparat 13

14-Chlor-16,16-dimethyl-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -methylester-11,15-Bis-tetrahydropyranyläther [Formel XXXIII: g = 1, n = 1, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> von L<sub>1</sub> = Methyl, M<sub>6</sub> =



R<sub>1</sub> = Methyl, R<sub>2</sub> = Wasserstoff, R<sub>7</sub> = n-Butyl, R<sub>18</sub> = Tetrahydropyranyloxy, Y<sub>1</sub> = trans-CH=C(Cl)-] oder dessen 15-Epimer. Vergleiche Schema A.

A. 0,40 g Natriumhydrid (57%ig in Mineralöl) in 20 ml Dimethylsulfoxid werden zu 1,82 g 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 25 Minuten bei 20°C gerührt. Dann wird eine Lösung von 0,39 g der Titelverbindung gemäss Beispiel 8 in 10 ml Toluol zugegeben, worauf das Reaktionsgemisch 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Benzol verdünnt wird. Dann werden langsam 2,7 g Kaliumbisulfat in 30 ml Wasser zugesetzt, wobei die Reaktion bei oder unterhalb 10°C gehalten wird. Die wässrige Phase wird mit 50 ml Benzol extrahiert und die organischen Extrakte werden nacheinander mit 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, vereinigt, getrocknet und eingeeengt. Beim Einengen erhält man einen halbkristallinen Rückstand, der an 100 g mit Säure gewaschenem Silikagel chromatographiert wird unter Eluieren mit 20% Äthylacetat in n-Hexan. Dabei erhält man 0,241 g der freien Säure gemäss Titel, NMR-Absorptionen bei 0,65-1,1, 1,1-1,4, 1,4-1,8, 1,8-2,6, 2,8-4,4, 4,05, 4,4-4,8, 5,2-5,75 und 6,0-6,9  $\delta$ .

B. Eine Lösung des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 15 ml Diäthyläther wird mit Diazomethan verestert, wobei man einen stöchiometrischen Überschuss an Diazomethan verwendet. Der rohe Methylester wird an 100 g mit 2% Aceton/Methylenchlorid gepacktem Silikagel chromatographiert. Beim Eluieren mit 2 bis 12% Aceton in Methylenchlorid erhält man die Titelverbindung.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 13, jedoch mit dem (3R)-Lactol, so erhält man den betreffenden 15-epi-14-Chlor-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -methylester-11,15-bis-tetrahydropyranyläther, NMR-Absorptionen bei 0,7-1,1, 1,1-1,4, 1,4-1,8, 1,8-2,55, 3,15-4,2, 3,66, 4,05, 4,5-4,8, 5,2-5,8 und 5,6  $\delta$ .

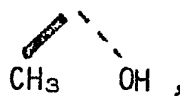
Wiederholt man das Verfahren von Präparat 13, jedoch mit 5-Carboxypentyltriphenylphosphoniumbromid oder 6-Carboxyhexyltriphenylphosphoniumbromid anstelle des 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromids, so erhält man die 2a-homo- oder 2a,2b-dihomo-14-Chlor-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -Verbindung oder deren 15-Epimer.

Weiterhin erhält man nach dem Verfahren von Präparat 13 bei Ersatz des 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromids durch 4,4-Difluor-4-carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid den entsprechenden 2,2-Difluor-14-chlor-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -Tetrahydropyranyläther oder dessen 15-Epimer.

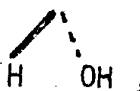
Ausserdem erhält man nach dem Verfahren von Präparat 13 bei Ersatz des Ausgangslactols XXVI durch eines der im Anschluss an Beispiel 8 beschriebenen Lactole mit einem der obigen Wittig-Reagentien die entsprechenden 14-Chlor- oder 11-Deoxy-14-chlor-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -Produkte.

#### Präparat 14

15-Methyl-14-chlor-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -methylester [Formel XXXIX: R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> von L<sub>1</sub> = Wasserstoff, M<sub>1</sub> =



M<sub>19</sub> =



$R_1$  = Methyl,  $R_7$  = n-Butyl,  $R_8$  = Hydroxy,  $Y_1$  = trans- $-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$ ,  $Z_2$  = cis- $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$  oder dessen 15-Epimer.

A. Eine Lösung von 5,7 g 3 $\alpha$ -Benzyloxy-5 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -[2-chlor-(3S)-3-hydroxy-3-methyl-trans-1-octenyl]-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton (siehe Beispiel 7) in 150 ml Methanol wird nach dem Verfahren von Beispiel 8, Teil A deacyliert, wobei man das 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Dihydroxy-2 $\beta$ -[2-chlor-(3S)-3-hydroxy-3-methyl-trans-1-octenyl]-1 $\alpha$ -cyclopentanessigsäure- $\gamma$ -lacton erhält.

Eine Probe der entsprechenden (3R)-Verbindung wird in gleicher Weise deacyliert, wobei man das betreffende (3R)-Produkt erhält.

B. Eine Lösung von 3,65 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 150 ml Tetrahydrofuran wird auf  $-60^\circ\text{C}$  abgekühlt. Im Verlauf von 23 Minuten werden Diisobutylaluminiumhydrid und Toluol (85 ml) bei  $-70^\circ\text{C}$  zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 24 Minuten gerührt, dann werden 100 ml gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung bei  $-60^\circ\text{C}$  langsam zugegeben. Das Gemisch wird unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, wobei ein gelatinöser Niederschlag entsteht. Dieses Gemisch wird dann mit 70 ml Wasser und 150 ml Äthylacetat verdünnt, sorgfältig gemischt und filtriert. Der Filterkuchen wird mit Wasser und Äthylacetat gewaschen, die wässrige Phase wird mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei man das dem Ausgangslacton entsprechende Lactol erhält.

C. Nach der Vorschrift von Präparat 13 wird Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid mit 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid und dem Produkt gemäss Teil B vereinigt, wobei man die Titelverbindung in Form der freien Säure erhält.

D. Das Reaktionsprodukt gemäss Teil C wird nach vorstehend beschriebenen Verfahren mit Diazomethan verestert, wobei man die Titelverbindung erhält.

Wiederholt man die Verfahrensstufen B bis D, jedoch mit dem deacylierten (3R)-Lacton, so erhält man den 15-epi-15-Methyl-14-chlor-PGF $_{2\alpha}$ -methylester.

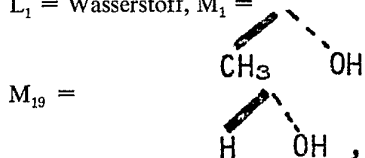
Die Herstellung obiger Titelverbindung oder ihres 15-Epimeren kann auch erfolgen, wenn die chromatographische Trennung unterblieben ist. Man erhält also in diesem Fall nach dem Verfahren von Präparat 8 das 3(RS)-3-Methyl-lactol. Dann wird nach dem Verfahren von Präparat 13 durch Veresterung der so erhaltenen freien Säure der (15RS)-15-Methyl-14-chlor-PGF $_{2\alpha}$ -bis-tetrahydropyranyläthermethylester gebildet. Die Tetrahydropyranyläthergruppen können dann abhydrolysiert werden, worauf man die C-15-Epimeren chromatographisch trennt.

Nach der Vorschrift von Präparat 14 oder obigem Alternativverfahren werden aus den im Anschluss an Präparat 8 beschriebenen Lactolen ebenfalls die betreffenden 15-epi-15-Methyl- oder 15-Methyl-PGF $_{2\alpha}$ -artigen Verbindungen erhalten.

Ferner erhält man bei Verwendung der im Anschluss an die Präparate 10, 12 oder 13 beschriebenen Verbindungen die entsprechenden 5-Oxa- oder cis-4,5-Didehydro-15-methyl- oder -15-epi-15-methyl-14-chlor-PGF $_{2\alpha}$ -Produkte.

#### Präparat 15

15-Methyl-14-chlor-PGF $_{2\alpha}$  [Formel XXXIX:  $R_3$  und  $R_4$  von  $L_1$  = Wasserstoff,  $M_1$  =



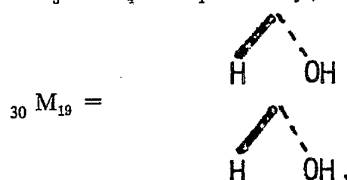
$R_1$  = Wasserstoff,  $R_7$  = n-Butyl,  $R_8$  = Hydroxy,  $Y_1$  = trans- $-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$ ,  $Z_2$  = cis- $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$  oder dessen 15-Epimer.

Eine Lösung von 2,0 g des Reaktionsprodukts gemäss Beispiel 14 oder seines 15-Epimeren in 20 ml Methanol wird auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Dann werden in Stickstoffatmosphäre 12 ml 10%ige wässrige Natriumhydroxidlösung zutropft. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und noch 2 Stunden gerührt. Das Methanol wird bei vermindertem Druck abgedunstet und der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Eis abgekühlt, mit 24 ml 2-molarer wässriger Natriumbisulfatlösung behandelt und sofort mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird an 150 g Silikagel chromatographiert, wobei man die Titelverbindung oder deren 15-Epimer erhält.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 15, jedoch mit einem anderen 15-Methyl-14-chlor-PGF $_{2\alpha}$ - oder 11-Deoxy-15-methyl-14-chlor-PGF $_{2\alpha}$ -methylester, so erhält man die betreffenden freien Säuren.

#### Präparat 16

14-Chlor-16,16-dimethyl-PGF $_{2\alpha}$ -methylester [Formel XXXIX:  $R_3$  und  $R_4$  von  $L_1$  = Methyl,  $M_1$  =



$R_1$  = Methyl,  $R_7$  = n-Butyl,  $R_8$  = Hydroxy,  $Y$  = trans- $-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$ ,  $Z_2$  = cis- $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$  oder dessen 15-Epimer. Vergleiche Schema A.

0,241 g 14-Chlor-16,16-dimethyl-PGF $_{2\alpha}$ -bis-tetrahydropyranyläther werden mit 20 ml Tetrahydrofuran, Wasser und Essigsäure (1:3:6) bei  $40^\circ\text{C}$  4 Stunden umgesetzt. Das resultierende Gemisch wird mit 60 ml Wasser verdünnt und lyophilisiert. Der Rückstand wird mit Diazomethan verestert, die Reaktion wird mit Äther/Essigsäure beendet und dann wird mit Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand ergibt beim Chromatographieren unter Eluieren mit Methylenchlorid und Aceton (3:1) 0,056 g reines Produkt, NMR-Absorptionen bei 0,44, 0,98, 1,1-1,42, 1,42-2,6, 2,7-3,4, 3,7, 3,8-4,5, 4,04, 5,25-5,8 und 5,65  $\delta$ . Das Massenspektrum zeigt Peaks bei 395, 340, 331, 296 und 281, charakteristische Ester-IR-Absorptionen bei 1550, 1577, 1760 und  $3450\text{ cm}^{-1}$ .

Verwendet man das 15-epimere Ausgangsmaterial, so wird das epimere Produkt erhalten.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 16, jedoch mit einem der im Anschluss an die Präparate 10, 12 oder 13 beschriebenen 11,15-Bis-tetrahydropyranyläther, 11-Tetrahydropyranyläther oder 15-Tetrahydropyranyläther, so erhält man die entsprechenden 14-Chlor-PGF $_{2\alpha}$ - oder 11-Deoxy-14-chlor-PGF $_{2\alpha}$ -artigen Verbindungen.

#### Präparat 17

15-Methyl-14-chlor-PGE $_2$ -methylester [Formel XXXIX:  $R_3$  und  $R_4$  von  $L_1$  = Wasserstoff,  $M_{19}$  =

$M_{19}$  =  $\parallel$ ,  $R_1$  und  $R_5$  = Methyl,  $R_7$  = n-Butyl,  $R_8$  = Hydroxy,  $Y_1$  = trans- $-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$ ,  $Z_2$  = cis- $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$  oder dessen 15-Epimer.

A. Eine Lösung des auf vorstehende Weise hergestellten 15-Methyl-14-chlor-PGF $_{2\alpha}$ -methylester-11,15-bis-tetrahydro-

pyranyläthers in 60 ml Aceton wird auf  $-25^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Dann werden 1,9 ml Jones-Reagens zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 25 Minuten bei  $-25^{\circ}\text{C}$  gerührt, und nach weiteren 15 Minuten bei  $-25^{\circ}\text{C}$  erfolgt Zusatz von 1,9 ml Isopropylalkohol. Das Reaktionsgemisch wird mit 200 ml Wasser von  $0^{\circ}\text{C}$  verdünnt und mit Diäthyläther extrahiert. Die Ätherextrakte werden mit 75 ml kalter 0,1 n-Kaliumbicarbonatlösung und 150 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt, wobei man den 15-Methyl-14-chlor-PGE<sub>2</sub>-methylester-11,15-bis-tetrahydropyranyläther erhält.

B. Eine Lösung des Rohprodukts gemäss Teil A wird mit 16 ml eines Gemischs aus Tetrahydrofuran, Wasser und Aceton (1:3:6) bei  $40^{\circ}\text{C}$  4 Stunden umgesetzt. Das resultierende Gemisch wird mit 120 ml Wasser verdünnt und gefriertrocknet. Der Rückstand wird in Diäthyläther gelöst und die Lösung wird mit Kaliumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingengt, wobei man das Rohprodukt erhält. Das Rohprodukt wird an 20 g in 5% Aceton in Methylenchlorid gepacktem Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit 5 bis 40% Aceton in Methylenchlorid. Dabei erhält man das reine Produkt.

Wiederholt man das obige Verfahren, jedoch mit dem 15-epimeren Ausgangsmaterial, so erhält man das betreffende epimere Produkt.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 17, jedoch mit den verschiedenen, im Anschluss an die Präparate 9, 10, 11, 12 und 13 beschriebenen 15-Methyl-14-chlor-PGF<sub>α</sub>- oder -11-deoxy-PGF<sub>α</sub>-methylester-11,15-bis-tetrahydropyranyläthern oder -15-tetrahydropyranyläthern, so erhält man die entsprechenden 15-Methyl-14-chlor-PGE- oder -11-deoxy-14-chlor-PGE-artigen Produkte.

#### Präparat 18

15-Methyl-14-chlor-PGE<sub>2</sub> oder dessen 15-Epimer.

Die Titelverbindung wird durch enzymatische Hydrolyse des Methylesters gemäss Präparat 17 oder seines 15-Epimeren hergestellt.

Das Enzym wird wie folgt dargestellt: Frisch geerntete Koloniestückchen von *Plexaura homomalla* (Esper), 1972, Forma S (10 kg) werden zerkleinert zu Stückchen, deren längste Abmessung 3 cm beträgt, und dann mit der etwa dreifachen Volumenmenge (20 l) Aceton bedeckt. Das Gemisch wird eine Stunde bei etwa  $25^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann werden die Feststoffe abfiltriert, mit Aceton gewaschen, an der Luft getrocknet und schliesslich als grobes Enzympulver bei etwa  $20^{\circ}\text{C}$  gelagert.

Die Esterase-Hydrolyse verläuft dann wie folgt: Die Suspension des auf vorstehende Weise hergestellten Esterasematerials in 25 ml Wasser wird mit der Lösung des genannten Ausgangsmaterials vereinigt. Dann werden 8 ml Methanol zugegeben und das resultierende Gemisch wird 24 Stunden bei etwa  $25^{\circ}\text{C}$  gerührt. Sodann erfolgt Zusatz von 50 ml Aceton und das Gemisch wird kurz gerührt und dann filtriert, das Filtrat wird bei vermindertem Druck eingengt. Der wässrige Rückstand wird mit Zitronensäure auf pH 3,5 angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden bei vermindertem Druck eingengt, wobei man die Titelsäure erhält.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 18, jedoch mit den verschiedenen, im Anschluss an Präparat 17 beschriebenen Methylestern, so erhält man die entsprechenden Produkte.

#### Präparat 19

14-Chlor-PGF<sub>1α</sub>-methylester oder dessen 15-Epimer.

Eine Lösung von 4,8 g 14-Chlor-PGF<sub>2α</sub>-methylester in 90 ml Aceton und 60 ml Benzol, die 0,75 g Tris(triphenyl-

phosphin)-rhodium (I)-chlorid enthält, wird bei Raumtemperatur unter 1 bis 3 Atmosphären Wasserstoff  $3\frac{1}{2}$  Stunden geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abgedunstet und der Rückstand wird an 400 g in Methylenchlorid gepacktem Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit 1 bis 6% Methanol in Methylenchlorid. Man erhält 0,90 g unreines Produkt. Dieses wird durch Silikagelchromatographie gereinigt.

Wiederholt man das obige Verfahren, jedoch mit dem 15-epi-14-Chlor-PGF<sub>2α</sub>-methylester, so erhält man den 15-epi-14-Chlor-PGF<sub>1α</sub>-methylester.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 19, jedoch unter Ersatz des Ausgangsmaterials durch eine andere in oder im Anschluss an Präparat 13 beschriebene PGF<sub>2α</sub>- oder 11-Deoxy-PGF<sub>2α</sub>-Verbindung, so erhält man die entsprechenden 15 PGF<sub>1α</sub>- oder 11-Deoxy-PGF<sub>1α</sub>-Produkte.

#### Präparat 20

14-Chlor-PGE<sub>1</sub>-methylester oder dessen 15-Epimer.

Die Titelverbindung wird erhalten, indem man das Produkt von Präparat 19 nach dem Verfahren von Präparat 17, Teil A oxidiert.

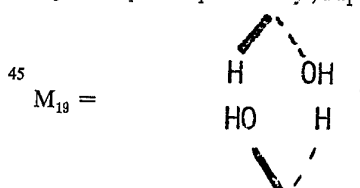
Aus dem 15-Epimeren wird in analoger Weise der 15-epi-14-Chlor-PGE<sub>1</sub>-methylester erhalten.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 20, jedoch mit einer der im Anschluss an Präparat 19 beschriebenen 11-Deoxy-PGF<sub>1α</sub>- oder PGF<sub>1α</sub>-artigen Verbindungen, so erhält man die entsprechenden 11-Deoxy-PGE<sub>1</sub>- oder PGE<sub>1</sub>-Produkte.

Nach den Vorschriften der Präparate 14 bis 20 können somit die verschiedenen 14-Chlor-PGF<sub>2α</sub>-, -2,2-difluor-PGF<sub>2α</sub>-, -2a,2b-dihomo-PGF<sub>2α</sub>-, -5-oxa-PGF<sub>1α</sub>-, -cis-4,5-didehydro-PGF<sub>1α</sub>-, -PGF<sub>1α</sub>-, -2,2-difluor-PGF<sub>1α</sub>- oder -2a,2b-dihomo-PGF<sub>1α</sub>-artigen Verbindungen oder die entsprechenden PGE-Verbindungen hergestellt werden, die gegebenenfalls auch am C-15 durch Methyl, am C-16 durch ein oder zwei Methylgruppen oder ein oder zwei Fluoratome oder die Phenoxygruppe oder am C-17 durch einen Phenyl- oder substituierten Phenylrest substituiert sein können.

#### Präparat 21

14-Chlor-16,16-dimethyl-PGF<sub>2β</sub>-methylester [Formel XXXIX: R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> von L<sub>1</sub> = Methyl, M<sub>1</sub> =



50 R<sub>1</sub> = Methyl, R<sub>7</sub> = n-Butyl, R<sub>8</sub> = Hydroxy, Y<sub>1</sub> = trans-CH=C(Cl)-, Z<sub>2</sub> = cis-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-. Vergleiche Schema F.

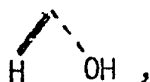
Eine Lösung von 0,3 g 14-Chlor-16,16-dimethyl-PGE<sub>2</sub>-methylester in 15 ml Methanol wird auf  $-15^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, dann werden 16 mg Borhydrid zugegeben. Nach 45 Minuten werden langsam 2 ml 50%ige Essigsäure in Wasser zugeetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und dann bei vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird mit Äthylacetat und Wasser geschüttelt, die organische Phase wird mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und zum Rohprodukt eingengt. Dieses wird an einer Säule mit 25 g in Äthylacetat gepacktem Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit 70 bis 100% Äthylacetat in Cyclohexan. Das Rohprodukt wird erneut chromatographiert unter Eluieren mit 0,5 bis 3% Methanol in Methylenchlorid. Beim zweiten Chromatographieren erhält man das 9β-Epimer.

Bei Verwendung des 15-epimeren Ausgangsmaterials erhält man nach obiger Vorschrift das entsprechende epimere Produkt.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 21, jedoch mit den verschiedenen, in den vorstehenden Präparaten beschriebenen PGE<sub>2</sub>, 11-Deoxy-PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub>- oder 11-Deoxy-PGE<sub>1</sub>-artigen Verbindungen, so erhält man die betreffenden PGF<sub>2β</sub>, 11-Deoxy-PGF<sub>2β</sub>, PGF<sub>1β</sub>- oder 11-Deoxy-PGF<sub>1β</sub>-Produkte.

#### Präparat 22

14-Chlor-16,16-dimethyl-PGA<sub>2</sub> [Formel XL: R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> von L<sub>1</sub> = Methyl, M<sub>1</sub> =



R<sub>1</sub> = Wasserstoff, R<sub>7</sub> = n-Butyl, Y<sub>1</sub> = trans-CH=C(Cl)-, Z<sub>2</sub> = cis-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-. Vergleiche Schema A.

Eine Lösung von 300 ml 14-Chlor-16,16-dimethyl-PGE<sub>2</sub>, 4 ml Tetrahydrofuran und 4 ml 0,5 n-Salzsäure wird 5 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann werden gesättigte Natriumchloridlösung und Methylenchlorid/Äther (1:3) zugegeben und das Gemisch wird gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeeengt, der Rückstand wird in Diäthyläther gelöst und die Lösung wird mit wässriger Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die wässrige Phase wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und dann mit Methylenchlorid extrahiert, der Extrakt wird getrocknet und eingeeengt, wobei man die Titelverbindung erhält.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 22, jedoch mit einer der vorstehend beschriebenen PGE<sub>2</sub>- oder PGE<sub>1</sub>-artigen Verbindungen, so erhält man die betreffenden PGA<sub>2</sub>- oder PGA<sub>1</sub>-Derivate.

#### Präparat 24

Natriumsalz von 14-Chlor-16,16-dimethyl-PGF<sub>2α</sub>.

Eine Lösung von 100 mg 14-Chlor-16,16-dimethyl-PGF<sub>2α</sub> in 50 ml Wasser/Äthanol 1:1 wird auf 5°C abgekühlt und mit einer äquivalenten Menge 0,1 n-wässriger Natriumhydroxidlösung neutralisiert. Die neutrale Lösung wird zu einem Rückstand aus der Titelverbindung eingeeengt.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 24, jedoch mit Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Tetramethylammoniumhydroxid oder Benzyltrimethylammoniumhydroxid anstelle des Natriumhydroxids, so erhält man die entsprechenden Salze. Ebenso werden nach den Verfahren von Präparat 24 sämtliche anderen vorstehend beschriebenen prostaglandinartigen Säuren in die Natrium-, Kalium-, Calcium-, Trimethylammonium- oder Benzyltrimethylammoniumsalze überführt.

#### Präparat 25

3-Oxa-3,7-inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-PGF<sub>1α</sub> (Formel LXX: R<sub>1</sub> = Wasserstoff, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> von L<sub>1</sub> = Wasserstoff, g = 1, R<sub>7</sub> = n-Butyl) oder 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-PGF<sub>1α</sub>. Vergleiche Schema B.

A. 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 racemischer Bicyclo[3.1.0]-hex-2-en-6-endo-carboxaldehyd aus Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien und Peressigsäure dargestellt.

Die racemische Verbindung wird nach dem Verfahren von Beispiel 13 der US-PS 3 711 515 wie folgt zerlegt: 12,3 g racemischer 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 Lö-

sung wird filtriert und dann auf -13°C abgekühlt, wobei man 11,11 g kristallines 2-endo-Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-yl-3,4-dimethyl-5-phenyl-oxazolidin vom F. 90 bis 92°C erhält. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus Isopropyläther unter jeweiligem Abkühlen auf etwa -2°C erhält man 2,2 g kristallines Oxazolidin vom F. 100 bis 103°C, das nun im wesentlichen in einer einzigen isomeren Form vorliegt (NMR-Spektrum).

1,0 g des so umkristallisierten Oxazolidins wird in wenigen Millilitern Methylenchlorid gelöst, auf eine Säule mit 20 g Silikagel aufgegeben und mit Methylenchlorid eluiert. Zum Chromatographieren verwendet man Silikagel für chromatographische Zwecke (Merck) von 0,05 bis 0,2 mm Teilchengröße mit etwa 4 bis 5 g Wasser pro 100 g. Die gemäss Dünnschichtenchromatogramm die gewünschte Verbindung enthaltenden Eluatfraktionen werden aufgefangen, vereinigt und zu einem Öl eingeeengt (360 mg). Das NMR-Spektrum ergibt, dass es sich um die gewünschte Titelverbindung handelt, die von Ephedrin im wesentlichen frei ist und in praktisch einer einzigen optisch aktiven isomeren Form vorliegt. Punkte auf der Zirkulardichroismuskurve (λ in nm., Θ): 350, 0; 322,5, 4 854; 312, -5 683; 302,5, -4 854; 269, 0; 250, 2 368; 240, 0; und 210, -34 600.

B. 1-Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-endo-carboxaldehyd-Neopentylglycolacetal (Formel LXI: R<sub>55</sub> und R<sub>56</sub> zusammen -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, ~ = endo).

Ein Gemisch aus 900 g 2,2-Dimethyl-1,3-propanediol, 5 l Benzol und 5 ml 85%iger Phosphorsäure wird am Rückfluss gekocht. Dann wird im Verlauf von 1½ Stunden eine Lösung von 500 g optisch aktivem Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-endo-carboxaldehyd (siehe Teil A) in 1 l Benzol zugegeben. Das azeotrop abdestillierende Wasser kann mit einer Dean-Stark-Falle aufgefangen werden. Nach 3 Stunden wird das Gemisch abgekühlt und mit 2 l 5%iger Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingeeengt, der zurückbleibende halb feste Rückstand wird in Methanol aufgenommen und umkristallisiert, wobei man insgesamt 1200 ml Methanol verwendet, dem 600 ml Wasser zugesetzt sind, worauf auf -13°C abgekühlt wird. Man erhält 300 g der Titelverbindung vom F. 52 bis 55°C, NMR-Peaks bei 0,66, 1,20, 0,83-2,65, 3,17-3,8, 3,96 und 5,47-5,88 δ, [α]<sub>D</sub> -227° (c=0,8976 in Methanol), R<sub>f</sub>=0,60 (Dünnschichtenchromatogramm an Silikagel in 25% Äthylacetat in Hexangemisch). Die weitere Aufarbeitung der Mutterlaugen ergibt noch 50 bis 100 g weiteres Produkt.

C. d-8-(m-Acetoxyphenyl)-7-oxa-tricyclo-[4.2.0,0<sup>2,4</sup>]-octan-6-endo-carboxaldehyd-Neopentylglycolacetal (Formel LXII: R<sub>55</sub> und R<sub>56</sub> zusammen -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, R<sub>63</sub> =

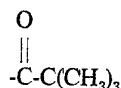


~ = endo).

Eine Lösung von 5,82 g des 1-Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-endo-carboxaldehyd-neopentylglycolacetals LXI (siehe Teil B) und 1,64 g m-Acetoxybenzaldehyd in 25 ml Benzol wird in ein Pyrex-Photolysegefäß eingefüllt, das mit einem eintauchbaren wassergekühlten Kühlfinger und einer Gaseinlassfritte ausgestattet ist. Gelöster Sauerstoff wird durch Einleiten von Stickstoff in die Lösung entfernt. Das Gemisch wird dann bei 350 nm einem präparativen photochemischen Reaktor (Rayonet Typs RS, Hersteller The Southern New England Ultraviolet Co., Middletown, Conn.), der mit sechs RUL 3500 Å-Lampen ausgestattet ist, bestrahlt. Nach 24 Stunden wird das Photolysat bei vermindertem Druck zu einem blassgelben Öl (10 g) eingeeengt, das an Silikagel chromatographiert wird. Beim Eluieren mit 10 bis 70% Äthyl-

acetat in Skellysolve B erhält man in einzelnen Fraktionen Ausgangsmaterial und Produkt der Formel LXXXII in Form von 0,86 g blassgelbem Öl, 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  $\delta$ ; IR-Absorptionsbanden bei 3040, 2950, 2860, 2840, 1765, 1610, 1590, 1485, 1470, 1370, 1205, 1115, 1020, 1005, 990, 790 und 700  $\text{cm}^{-1}$ . Peaks im Massenspektrum bei 358, 357, 116, 115, 108, 107, 79, 70, 69, 45, 43 und 51;  $[\alpha]_D +55^\circ$  ( $c = 0,7505$  in 95%igem Äthanol),  $R_f = 0,18$  (Dünnschichtenchromatogramm an Silikagel in 25% Äthylacetat in Hexangemisch).

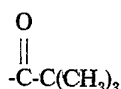
D. d-2-exo-[m-(Pivaloyloxy)benzyl]-3-exo-pivaloyloxybicyclo[3.1.0]hexan-6-endo-carboxaldehyd-Neopentylglycolacetal (Formel LXIV:  $R_{55}$  und  $R_{56}$  zusammen  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ ,  $R_{68} =$



$\sim = \text{endo}$ ).

Ein Gemisch aus 0,25 Lithium und 70 ml Äthylamin wird bei  $0^\circ\text{C}$  zubereitet und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Dann wird eine Lösung von 1,83 g d-8-(m-Acetoxyphenyl)-7-oxa-tricyclo[4.2.0<sup>2,4</sup>]-octan-6-endo-carboxaldehyd-neopentylglycolacetal LXII (siehe Teil C) in 10 ml Tetrahydrofuran im Verlauf von etwa 5 Minuten zutropft. Nach etwa 3 1/2-stündigem Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  wird festes Ammoniumchlorid und Wasser/Tetrahydrofuran zugesetzt. Nicht umgesetztes Lithium wird entfernt, das Gemisch wird langsam auf etwa  $25^\circ\text{C}$  erwärmen gelassen, dann wird das Äthylamin entfernt. Der Rückstand wird mit verdünnter Essigsäure neutralisiert, dann 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 Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen bei vermindertem Druck erhält man das Diol der Formel LXIII als hellbraunes schaumiges Öl in einer Menge von 1,64 g,  $R_f = 0,03$  (Dünnschichtenchromatogramm an Silikagel mit 25% Äthylacetat in Hexangemisch). Das Produkt des vorangehenden Absatzes wird in 30 ml Pyridin gelöst und 22 Stunden bei etwa  $25^\circ\text{C}$  mit 1,5 ml Pivaloylchlorid umgesetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Wasser und dann 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 dann über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen bei vermindertem Druck werden 2,53 g Rückstand erhalten, der an Silikagel chromatographiert wird unter Bildung von 1,87 g der Titelverbindung LXIV; NMR-Peaks bei 0,71, 1,20, 1,33, 0,9-3,1, 3,28-4,00, 4,17, 4,7-5,2 und 6,77-7,53  $\delta$ ; Peaks im Massenspektrum bei 486, 485, 115, 73, 72, 57, 44, 43, 42, 41, 30, 29, 15;  $[\alpha]_D +10^\circ$  ( $c = 0,8385$  in Äthanol);  $R_f = 0,50$  (Dünnschichtenchromatogramm an Silikagel mit 25% Äthylacetat in Hexangemisch).

E. 2-exo-[m-(Pivaloyloxy)benzyl]-3-exo-(pivaloyloxy)-bicyclo[3.1.0]hexan-6-endo-carboxaldehyd (Formel LXV:  $R_{66} =$

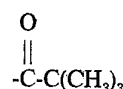


$\sim = \text{endo}$ ).

0,48 g d-2-exo-(m-Pivaloyloxybenzyl)-3-exo-pivaloyloxybicyclo[3.1.0]hexan-6-endo-carboxaldehyd-neopentylglycolacetal der Formel LXIV (siehe Teil D) werden bei  $0^\circ\text{C}$  mit 25 ml 88%iger Ameisensäure 4 Stunden lang umgesetzt.

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 vermindertem Druck werden 0,55 g eines Öls erhalten, das an Silikagel chromatographiert wird. Beim Eluieren mit 5 bis 15% Äthylacetat in Skellysolve B erhält man die Titelverbindung der Formel LXV in Form von 0,37 g Öl, NMR-Peaks bei 1,20, 1,33, 0,6-3,2, 5,1-5,5, 6,6-7,5 und 9,73  $\delta$ ;  $R_f = 0,50$  (Dünnschichtenchromatogramm an Silikagel mit 25% Äthylacetat in Hexangemisch).

F. 2-exo-[m-(Pivaloyloxy)benzyl]-3-exo-(pivaloyloxy)-6-endo-(cis-1-heptenyl)-bicyclo[3.1.0]hexan (Formel LXVI:  $R_3$  und  $R_4$  von  $L_1 =$  Wasserstoff,  $R_7 =$  n-Butyl,  $R_{66} =$



20

$R_{53} =$  Wasserstoff,  $\sim = \text{endo}$ ); und 2-exo-(m-Hydroxybenzyl)-3-exo-hydroxy-6-endo-(cis-1-heptenyl)bicyclo[3.1.0]hexan (Formel LXVII:  $R_3$  und  $R_4$  von  $L_1 =$  Wasserstoff,  $R_7 =$  n-Butyl,  $R_{53}$  und  $R_{66} =$  Wasserstoff,  $\sim = \text{endo}$ ).

25 Ein Wittig-Ylid-Reagenz wird in 10 ml Benzol aus 0,79 g n-Hexyltriphenylphosphoniumbromid und n-Butyllithium (0,6 ml einer 2,32molaren Lösung in Hexan) bei etwa  $25^\circ\text{C}$  während einer halben Stunde hergestellt. Nachdem sich das ausgefallene Lithiumbromid abgesetzt hat, wird die Lösung zu einer Aufschlämmung von 0,37 g des Aldehyds LXV (siehe Teil E) von  $0^\circ\text{C}$  zugegeben. Nach 15 Minuten erfolgt Zusatz von 1,0 ml Aceton und das Gemisch wird 10 Minuten auf  $60^\circ\text{C}$  erwärmt. Dann wird das Gemisch bei vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand wird mit 10% Äthylacetat in Skellysolve B gewaschen und diese Waschlösung wird eingeeengt, wobei man die Titelverbindung der Formel LXVII als Öl in einer Menge von 0,33 g erhält; NMR-Peaks bei 1,18, 1,33, 0,6-3,2, 4,5-6,0 und 6,67-7,62  $\delta$ ;  $R_f = 0,78$  (Dünnschichtenchromatogramm an Silikagel mit 25% Äthylacetat in Skellysolve B).

Das Produkt des vorangehenden Abschnitts wird in das Diol LXVII überführt, indem man es mit 2,5 ml einer 25%igen Natriummethylatlösung in Methanol 4 Stunden behandelt. Dann erfolgt Zusatz von 0,5 g festem Natriummethylat, worauf noch 15 Stunden bei  $25^\circ\text{C}$  gerührt und dann 6 Stunden am Rückfluss erhitzt wird. Das Gemisch wird abgekühlt, mit 300 ml gesättigter Natriumchloridlösung vermischt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck zu einem Rückstand von 0,27 g eingeeengt. Der Rückstand wird an Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit 25 bis 35% Äthylacetat in Skellysolve B. Dabei erhält man die Titelverbindung der Formel LXVII in Form von 0,21 g eines Öls, NMR-Peaks bei 0,87, 0,6-3,25, 3,88-4,35, 4,82-5,92 und 6,47-7,33  $\delta$ ;  $R_f = 0,13$  (Dünnschichtenchromatogramm an Silikagel mit 25% Äthylacetat in Skellysolve B).

G. 2-exo-[m-[(Methoxycarbonyl)methoxybenzyl]]-3-exo-hydroxy-6-endo-(cis-1-heptenyl)bicyclo[3.1.0]hexan (Formel LXVIII:  $R_3$  und  $R_4$  von  $L_1 =$  Wasserstoff,  $g = 1$ ,  $R_7 =$  n-Butyl,  $R_1$ ,  $R_{53}$  und  $R_{66} =$  Wasserstoff,  $\sim = \text{endo}$ ).

0,19 g 2-exo-(m-Hydroxybenzyl)-3-exo-hydroxy-6-endo-(cis-1-heptenyl)bicyclo[3.1.0]hexan LXVII (siehe Teil F) werden in 8 ml Dioxan mit 0,61 g Bromessigsäure und 6 ml 1 n-wässriger Natriumhydroxidlösung versetzt. Nach 3stündigem Erhitzen am Rückfluss, bei allfälligem Zusatz von Natriumhydroxid zur Aufrechterhaltung eines pH-Werts von etwa 10, wird das Gemisch abgekühlt, mit 100 ml Wasser

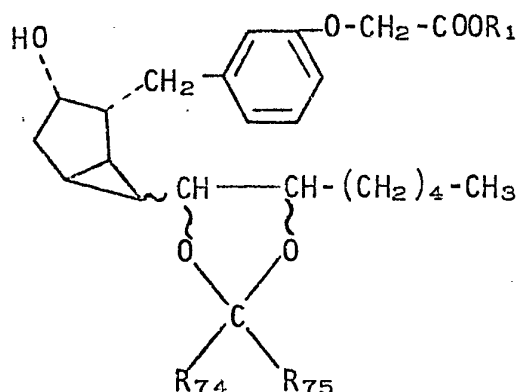
verdünnt und mit Diäthyläther extrahiert. Die wässrige Phase wird auf pH 1 bis 2 angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert, dabei erhält man die Titelverbindung LXVIII als blassgelbes Öl in einer Menge von 0,20 g. Aus der Diäthylätherphase erhält man nach dem Trocknen und Einengen 0,025 g des Diols LXVII zurück.

H. 3-Oxa-3,7-inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-PGF<sub>1a</sub> (Formel LXX: R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> von L<sub>1</sub> und R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> von M<sub>1</sub> = Wasserstoff, R<sub>7</sub> = n-Butyl, g = 1, R<sub>1</sub> = Wasserstoff).

Das Alken LXVIII wird nach dem Verfahren der US-PS 3 711 515 in die Verbindung LXIX überführt. Dabei wird die Verbindung LXVIII gemäss Teil G nach dem Verfahren von Beispiel 6 der genannten Patentschrift zum Glycol LXIX gemäss Schema B hydroxyliert unter Verwendung von Osmiumtetroxid oder Osmiumtetroxid zusammen mit dem N-Methylmorpholinoxid/Wasserstoffperoxid-Komplex.

Das Glycol wird dann entweder (1) sulfoniert, z.B. unter Bildung des Bis-mesylats, und dann hydrolysiert unter Bildung eines Gemischs aus der Titelverbindung und ihrem 15-Epimeren, wobei man das Verfahren von Beispiel 7 der genannten Patentschrift anwendet, oder (2) mit praktisch 100%iger Ameisensäure zum Diformiat umgesetzt, das dann hydrolysiert wird unter Bildung eines Gemischs aus der Titelverbindung und ihrem 15-Epimeren, wobei man die Verfahren von Beispiel 20 und 21 der genannten Patentschrift anwendet. Die Epimeren werden durch Silikagel-chromatographie getrennt, wobei man die Verbindung LXX oder deren 15-Epimer erhält.

Ein dritter Weg vom Glycol LXIX zur Verbindung LXX verläuft über einen cyclischen Orthoester der Formel

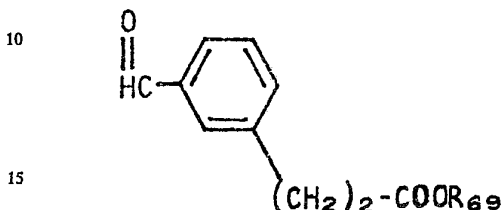


worin R<sub>74</sub>, R<sub>75</sub> und ~ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen. Das Glycol wird in ein- bis 20%iger Lösung in Benzol mit Orthoameisensäuretrimethylester (1,5 bis 10 Mol-äquivalente) und einer katalytischen Menge (1% des Glycolgewichts) Pyridinhydrochlorid bei etwa 25°C umgesetzt. Die Umsetzung wird dünnschichtenchromatographisch verfolgt, sie ist nach wenigen Minuten beendet. Man erhält auf diese Weise den cyclischen Orthoester in 100%iger Ausbeute.

Der cyclische Ester wird dann mit 20 Volumina 100%-iger Ameisensäure bei etwa 25°C versetzt. Nach etwa 10 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit Wasser oder wässriger Alkalibicarbonatlösung abgeschreckt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei man den Diester erhält. Dieser wird mit 10 bis 50 Volumina wasserfreiem Methanol und 10 bis 20% seines Gewichts an Kaliumcarbonat bei etwa 25°C umgesetzt, bis die Estergruppen entfernt sind. Das so erhaltene Epimerengemisch wird dann durch Silikagelchromatographie getrennt, wobei man die beiden epimeren Formen der Verbindung LXX erhält.

I. 2-exo-[m-(Carboxyäthyl)benzyl]-3-exo-hydroxy-6-endo-(cis-1-heptenyl)bicyclo[3.1.0]hexan (Formel LXXXII: Z<sub>3</sub> = Methylen, g = 1, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> von L<sub>1</sub> = Wasserstoff, R<sub>7</sub> = n-Butyl, R<sub>1</sub> und R<sub>53</sub> = Wasserstoff, ~ = endo).

Nach Schema C wird zunächst das Oxetan LXXVII hergestellt. Wiederholt man die Verfahren von Teil B und C, jedoch unter Ersatz des m-Acetoxybenzaldehyds von Teil B durch einen Aldehyd der Formel



worin R<sub>69</sub> die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, so erhält man die Oxetane LXXVII mit voll entwickelter Seitenkette.

Dann erhält man nach den Verfahren von Teil D, E und F, jedoch bei Ersatz des Oxetans LXII in Teil D durch ein Oxetan gemäss vorangehendem Absatz die entsprechenden Produkte der Formel LXXXI.

Schliesslich wird durch Entfernung der Schutzgruppen aus den Verbindungen LXXXI auf vorstehende oder an sich bekannte Weise die jeweilige Verbindung LXXXII erhalten.

J. 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-PGF<sub>1a</sub>.

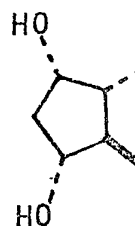
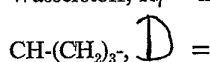
Nach dem Verfahren von Teil H wird das Alken

LXXXII in mehreren Stufen zur Titelverbindung umgesetzt.

Nach dem Verfahren von Präparat 25 oder gegebenenfalls nach einem Verfahren gemäss dem Begleittext zu den Schemata I oder J erhält man die verschiedenen, in den Tabellen B, C und D beschriebenen 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor- oder 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-PGF<sub>1a</sub>-artigen Verbindungen, insbesondere solche, die am C-16 durch Methyl, Fluor, eine Phenoxy- oder substituierte Phenoxygruppe oder am C-17 durch den Phenylrest oder einen substituierten Phenylrest substituiert sind.

#### Präparat 26

15-Methyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2a</sub>-methylester (Formel CLXII: R<sub>1</sub> und R<sub>5</sub> von M<sub>1</sub> = Methyl, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> von L<sub>1</sub> = Wasserstoff, R<sub>7</sub> = n-Butyl, Y = -C≡C-, Z<sub>1</sub> = cis-CH=



oder dessen 15-Epimer.

Vergleiche Schemata F und J.

A. 14,4 g 15-Keto-PGF<sub>2a</sub>-methylester der Formel CXXII werden in 35 ml Pyridin mit 10,5 ml Benzoylchlorid während 2 Stunden umgesetzt. Dann wird das resultierende Gemisch mit Eiswasser verdünnt, abgekühlt und mit eiskalter 10%iger Schwefelsäure und Methylenchlorid verdünnt. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird getrocknet, wobei man 24,18 g Rohprodukt CXXIII (R<sub>16</sub> = Benzoyloxy) erhält. Bei der chromatographischen Reinigung von 15,8 g dieses Rohprodukts an 600 g Silikagel unter



Eluieren mit 15% Äthylacetat in Hexan werden 13,6 g reine Verbindung gewonnen.

B. 5,0 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 35 ml Tetrachlorkohlenstoff werden zum Gefrierpunkt abgekühlt, dann werden 1,38 g Brom zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Methylenchlorid verdünnt, mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 5,6 g der rohen 13,14-Dibromverbindung erhalten werden. Diese Dibromverbindung wird in 25 ml Pyridin 1½ Stunden auf 90 bis 95°C erwärmt. Das Gemisch wird dann 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen und anschliessend mit Methylenchlorid verdünnt. Die resultierende dunkel gefärbte Lösung wird mit eiskalter 5%iger Schwefelsäure behandelt, der organische Extrakt wird anschliessend mit gesättigter Natriumchloridlösung und Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 5 g Rohprodukt der Formel CXXIV erhalten werden. Die chromatographische Reinigung an 320 g Silikagel unter Eluieren mit 5% Äthylacetat in Benzol ergibt 2,13 g Produkt.

C. Zu einer Lösung von 6,32 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil B in 45 ml Tetrahydrofuran wird bei -78°C überschüssiges Methylmagnesiumbromid in Äther zugetropft. Die Reaktion läuft 5 Minuten, dann wird wässrige Kaliumbisulfatlösung zugegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Diäthyläther verdünnt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 6,5 g der rohen Verbindung CXXV erhalten werden. Das Rohprodukt wird an 315 g Silikagel gereinigt unter Eluieren mit 7,5% Äthylacetat in Benzol. Dabei erhält man 4,28 g der Verbindung CXXV, die ein Gemisch der C-15-Epimeren ist.

D. Eine Lösung von 4,28 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil C in 45 ml Methanol wird 72 Stunden mit 1,5 g Kaliumcarbonat umgesetzt. Dann wird die resultierende Lösung bei vermindertem Druck eingeeengt, mit 5%iger Natriumchloridlösung verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die wässrige Phase wird abgekühlt, mit 0,2-molarer Kaliumbisulfatlösung angesäuert und nacheinander mit Methylenchlorid und Methylacetat extrahiert. Die die Carbonsäure enthaltende Fraktion wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 3,2 g der Verbindung CXXVI ( $R_1$  = Wasserstoff) als Epimerengemisch erhalten werden. Dieses Epimerengemisch wird mit überschüssigem Diazomethan verestert, dabei erhält man 2,32 g des Methylesters. Die Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie dieses Methylestergemischs an 512 g Silikagel ergibt 0,75 g 15-epi-15-Methyl-14-brom-PGF<sub>2a</sub>-methylester und 0,219 15-Methyl-14-brom-PGF<sub>2a</sub>-methylester. Weitere chromatographische Reinigungen liefern 0,26 g der (15S)-Verbindung.

Das Reaktionsprodukt von Teil A zeigt NMR-Absorptionen bei 0,89, 1,3-1,5, 3,61, 5,25-5,75, 6,3, 6,8-7,25, 7,25-7,7 und 7,75-8,2 δ IR-Absorption bei 1250, 1575, 1594, 1625, 1680 und 1740.

Das Reaktionsprodukt von Teil B zeigt NMR-Absorptionen bei 0,70-1,1, 1,1-3,05, 3,63, 5,25-5,8, 7,17 und 7,2-8,25 δ, Peaks im Massenspektrum bei 652, 530, 451, 408, 328, 497 und 105, charakteristische IR-Absorptionen bei 1720, 1610, und 1270 cm<sup>-1</sup>.

Das in Teil C erhaltene (15 RS)-Epimerengemisch zeigt NMR-Absorptionen bei 0,8-1,1, 1,1-3,4, 1,48, 3,62, 3,9-5,8, 6,15, 6,06 und 7,10-8,2 δ.

Für den 15-Methyl-14-brom-PGF<sub>2a</sub>-methylester wurden NMR-Absorptionen beobachtet bei 0,7-1,1, 1,1-1,3, 1,49, 3,68, 3,85-4,4, 5,2-5,6 und 5,90 δ, Base-Peak im Massenspektrum bei 604, 2587, weitere Peaks bei 586, 571, 533, 525, 507, 347 und 217. Für den 15-epi-15-Methyl-14-brom-PGF<sub>2a</sub>-methylester wurden NMR-Absorptionen beobachtet bei 0,7-1,1, 1,1-3,4, 1,47, 3,8-4,4, 4,25-5,6 und 5,93 δ, Base-

Peaks im Massenspektrum bei 504, 2615 und weitere Peaks bei 586, 573, 571, 533, 525, 514, 507, 496, 437 und 217.

E. Eine Lösung von 0,19 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil D (15-epi-Verbindung) in 9 ml Dimethylsulfoxid wird mit 0,9 ml 0,5molarem Kalium-tert-butylat in Dimethylsulfoxid versetzt. Zum Verfolgen des Reaktionsverlaufs verwendet man eine Dünnschichtenchromatographie an mit Silbernitrat imprägniertem Silikagel. Nach 2 Stunden ist die Reaktion beendet und das Reaktionsgemisch wird mit Diäthyläther verdünnt und mit eiskalter Kaliumbisulfatlösung, 5%iger Natriumchloridlösung und 5%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdunsten des Lösungsmittels erhält man 0,126 g der rohen (15R)-Titelverbindung.

Das 15-Epimer wird entweder auf obige Weise hergestellt oder durch Verseifen des Methylesters der Verbindung CXXVI, Dehydrohalogenierung des verseiften Produkts und anschliessende Methylveresterung. In diesem Fall wird eine Lösung von 0,55 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil D in 30 ml Methanol mit 5 ml 2 n-Natriumhydroxidlösung 18 Stunden umgesetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Benzol und 0,2-molarer Kaliumbisulfatlösung verdünnt. Die organische Phase wird mit 5%iger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 0,49 g 15-epi-15-Methyl-14-brom-PGF<sub>2a</sub> erhalten werden, NMR-Absorptionen bei 0,7-1,1, 1,1-3,4, 3,7-4,4, 5,1-5,75 und 5,95 δ; charakteristische IR-Absorptionen bei 3300, 2600 und 1725 cm<sup>-1</sup>. Die Dehydrohalogenierung erfolgt, indem man 0,49 g dieser freien Säure in 7 ml 10% Methanol/Dimethylsulfoxid mit Natriummethylat (4,43 Millimol) in 10% Methanol/Dimethylsulfoxid (10,2 ml) 20 Stunden umsetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Benzol verdünnt und mit Äthylacetat und Benzol (1:1) gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt und ergeben 0,31 g rohes 15-epi-15-Methyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2a</sub>. Dieses Rohprodukt wird mit überschüssigem Diazomethan in Stickstoffatmosphäre verestert, nach dem Einengen erhält man dabei 2,8 g rohen Methylester. Beim Reinigen an 25 g Silikagel unter Eluieren mit Methylenchlorid in Aceton erhält man daraus 0,211 g reinen 15-epi-15-Methyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2a</sub>-methylester. Für die freie Säure wurden NMR-Absorptionen beobachtet bei 0,7-1,1, 1,1-3,2, 1,45, 4,0-4,5 und 5,4-6,0 δ, charakteristische IR-Absorptionen bei 3200 to 3400, 2600 to 2700, 2220 und 1710 cm<sup>-1</sup>. Die NMR-Absorptionen für den Methylester lagen bei 0,8-1,1, 1,1-3,2, 1,46, 4,0-4,5, 5,3-5,6 δ.

Nach dem Alternativverfahren zur Herstellung von 15-epi-15-Methyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2a</sub>-methylester kann auch der 15-Methyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2a</sub>-methylester erhalten werden. Eine Lösung von 0,41 g 15-Methyl 14-brom-PGF<sub>2a</sub>-methylester in 25 ml Methanol wird mit 6 ml 10%iger wässriger Natriumhydroxidlösung über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die resultierende Säure wird wie bei der Herstellung des 15-Epimeren beschrieben isoliert, wobei man 0,34 g Produkt (freie Säure) erhält.

Ohne weitere Reinigung werden 0,32 g dieser freien Säure in 10 ml eines Gemischs aus Dimethylsulfoxid und Methanol (9:1) mit 6,6 ml 0,43-molarer Natriummethylatlösung in einem 9:1-Gemisch aus Dimethylsulfoxid und Methanol umgesetzt. Nach 20 Stunden wird die resultierende Lösung mit eiskalter 0,2-molarer Kaliumbisulfatlösung in Benzol versetzt. Die wässrige Phase wird mit einem 1:1-Gemisch aus Benzol und Äthylacetat extrahiert und die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei man 0,180 g rohes 15-Methyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2a</sub> erhält. Nach dem Verestern mit Diazomethan (siehe oben) wird das so erhaltene

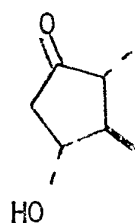
ne Rohprodukt an 25 g Silicagel chromatographiert unter Eluieren mit Aceton und Methylenchlorid (4:1). Dabei werden 0,109 g reiner 15-Methyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2α</sub>-methylester erhalten, NMR-Absorption bei 0,7-1,1, 1,1-3,5, 1,46, 3,69, 4,0-4,5 und 5,3-5,7 δ, Base-Peak im Massenspektrum bei 581, 3508 und weitere Peaks bei 596, 525, 506, 491, 435, 416, 345, 255 und 217, charakteristische IR-Absorptionen bei 3350, 2900, 2220 und 1740 cm<sup>-1</sup>.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 26, jedoch unter Ersatz des 15-Keto-PGF<sub>2α</sub>-methylesters durch die verschiedenen bekannten oder nach bekannten Methoden leicht herstellbaren 15-Keto-PGF-artigen Verbindungen, so werden die entsprechenden 13,14-Didehydro-PGF-Produkte erhalten. Dementsprechend wird 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGF<sub>1α</sub> umgesetzt zum 15-Keto-3,7-inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGF<sub>1α</sub> (mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon als Oxidationsmittel), dann wird die 15-Keto-Verbindung nach dem Verfahren von Beispiel 26 zum 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-13,14-didehydro-PGF<sub>1α</sub> umgesetzt. In gleicher Weise wird das 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-PGF<sub>1α</sub> in das 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-13,14-didehydro-PGF<sub>1α</sub> überführt. Ferner erhält man nach den Verfahren der Präparate 4 bis 16 und Präparat 19, jedoch unter Auslassung der 2-Chlorierung von Präparat 4, die verschiedenen PGF-artigen Verbindungen, die auf die beschriebene Weise in 15-Keto-PGF-Verbindungen überführt werden können. Jede dieser 15-Ketoverbindungen kann nach dem Verfahren von Präparat 26 zur entsprechenden 13,14-Didehydroverbindung umgesetzt werden. So kann jede der verschiedenen vorliegend offenbarten 13,14-Didehydro-PGF<sub>α</sub>-Verbindungen nach dem Verfahren von Präparat 26 bei entsprechender Wahl des PGF<sub>α</sub>-Ausgangsmaterials erhalten werden.

#### Präparat 27

15-Methyl-13,14-didehydro-PGE<sub>2</sub>-methylester

[Formel CLXII:  $\text{D} =$



HO

R<sub>1</sub> und R<sub>5</sub> von M<sub>1</sub> = Methyl, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> von L<sub>1</sub> = Wasserstoff, R<sub>7</sub> = n-Butyl, Y = -C≡C-, Z<sub>1</sub> = cis-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-] oder dessen 15-Epimer. Vergleiche Schemata H und J.

A. Eine Lösung von 0,142 g 15-Methyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2α</sub>-methylester (siehe Beispiel 26) in 18 ml Aceton wird bei -45°C mit 0,6 ml Trimethylsilyldiäthylamin versetzt. Nach 2½ Stunden werden weitere 2,1 ml dieses Reagenses zugegeben, dann wird noch 5 Stunden reagieren gelassen. Das resultierende Gemisch wird mit vorgekühltem Diäthyläther verdünnt und mit wässriger Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingengt, wobei man den (15-Methyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2α</sub>-methylester-11-(trimethylsilyläther) als gelbes Öl erhält.

B. Das gemäß Teil A erhaltene Öl wird in 10 ml Methylenchlorid gelöst und dann zu einer Lösung von 0,26 g Chromtrioxid, 20 ml Methylenchlorid und 0,4 ml Pyridin von 0°C zugegeben. Dieses Oxidationsgemisch wird dann 5 Minuten bei 0°C und anschliessend 10 Minuten bei Raumtemperatur kräftig bewegt. Die resultierende Suspension wird durch Silikagel filtriert, das Filtrat liefert beim Einengen

0,103 g 15-Methyl-13,14-didehydro-PGE<sub>2</sub>-methylester-11-trimethylsilyläther CLIII.

C. Das Rohprodukt gemäss Teil B in 20 ml Methanol wird mit 10 ml Wasser und 1 ml Essigsäure 5 Minuten bei 0°C umgesetzt und dann noch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Diäthyläther verdünnt und mit 0,2molarer Kaliumbisulfatlösung verteilt. Die organische Phase wird mit Natriumchloridlösung und Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingengt, dabei erhält man 0,082 g der rohen Titelverbindung.

Auf obige Weise wird auch die 15-epimere Verbindung erhalten. Für den 15-Methyl-13,14-didehydro-PGE<sub>2</sub>-methylester zeigt das Massenspektrum einen Base-Peak bei 507, 2981 und weitere Peaks bei 522, 491, 451, 432, 361, 307, 277 und 187. Für das 15-Epimer wurden NMR-Absorptionen bei 0,8-1,1, 1,1-3,2, 1,48, 3,68, 4,1-4,7 und 5,3-5,6 δ beobachtet. Base-Peak im Massenspektrum bei 507, 2981, weitere Peaks bei 522, 491, 451, 432, 361, 307, 277 und 187, charakteristische IR-Absorptionen bei 3300, 2257 und 1740 cm<sup>-1</sup>.

Nach dem Verfahren von Präparat 27 können die verschiedenen, im Anschluss an Präparat 26 beschriebenen 13,14-Didehydro-PGF-Verbindungen in die entsprechenden 13,14-Didehydro-PGE-Verbindungen überführt werden.

#### Präparat 28

15-Methyl-13,14-didehydro-PGF<sub>1α</sub>-methylester oder dessen 15-Epimer. Vergleiche Schemata F und J.

A. Eine Lösung von 8,5 g PGF<sub>1α</sub>-Methylester in 60 ml Dioxan wird mit 6,8 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon umgesetzt. Die Umsetzung dauert 21 Stunden, dann wird die entstandene Suspension filtriert, der Filterkuchen wird mit Dioxan gewaschen und Filtrat und Waschlösungen werden bei vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid verrieben, dann wird filtriert und das Lösungsmittel wird entfernt, wobei man 11,6 g rohen 15-Keto-PGF<sub>1α</sub>-methylester erhält. Das Rohprodukt wird an 450 g Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Hexan und Äthylacetat (1:1), dabei werden 7,04 g reine Verbindung erhalten, NMR-Absorption bei 0,89, 1,05-2,05, 2,05-2,75, 3,20-3,8, 3,67, 6,13 und 6,76 δ.

B. Eine Lösung von 7,07 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 40 ml Pyridin wird mit 6,3 ml Benzoylchlorid 3 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Dann wird das resultierende Gemisch mit Eiswasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird mit eiskalter verdünnter Schwefelsäure, Natriumbicarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingengt, wobei man 11,4 g eines viskosen Öls erhält. Dieses Öl wird an 200 g Silikagel chromatographiert, wobei das reine Produkt beim Eluieren mit Hexan in Äthylacetat (85:15) gewonnen wird. Man erhält auf diese Weise 10,76 g reinen 15-Keto-9,11-dibenzoyl-PGF<sub>1α</sub>-methylester, NMR-Absorptionen bei 0,89, 1,5-1,80, 2,0-2,3, 2,3-2,7- 3,63, 5,1-5,65, 6,26, 6,92, 72-77 und 78-8,2 δ.

C. Zu einer Lösung von 4,77 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil B in 20 ml Tetrachlorkohlenstoff wird eine Lösung von 8,3 Millimol Brom in 30 ml Tetrachloräthan zuge tropft. Die Färbung verschwindet nach 10 Minuten. Das Lösungsmittel wird anschliessend bei vermindertem Druck entfernt, dabei werden 5,0 g 13,14-Dibrom-9,11-dibenzoyl-15-keto-PGF<sub>1α</sub>-methylester erhalten, NMR-Absorptionen bei 0,9, 1,10-2,0, 2,0-3,3, 3,65, 4,4-4,95, 5,08, 5,45, 5,85, 7,10-7,8 und 7,9-8,2 δ.

D. 2,56 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil C in 18 ml Pyridin werden eine Stunde auf 90 bis 95°C erwärmt, dann wird die resultierende dunkelgrüne Lösung mit Methylenchlorid verdünnt, mit eiskalter 10%iger Schwefelsäure, 5%-



iger Natriumbicarbonatlösung und 5%iger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Dieser Vorgang wird in zwei weiteren Ansätzen wiederholt, man erhält dabei insgesamt 9,0 g Rohprodukt. Das Rohprodukt wird an 210 g Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Hexan und Äthylacetat (85:15). Dabei erhält man 5,5 g reinen 14-Brom-9,11-dibenzoyl-15-keto-PGF<sub>1α</sub>-methylester, NMR-Absorption bei 0,92, 1,1-2,0, 2,0-2,6, 2,6-3,1, 3,64, 5,1-5,7, 7,12, 7,2-7,7 und 7,8-8,7 δ.

E. Eine Lösung von 0,43 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil D in 15 ml Tetrahydrofuran wird auf -78°C abgekühlt, dann werden 1,6 ml ätherisches Methylmagnesiumbromid in 10 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 3½ Stunden wird das Reaktionsgemisch unter Rühren in ein kaltes Gemisch aus Diäthyläther und gesättigter Ammoniumchloridlösung gegossen. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, und ergeben dabei 0,43 g rohen (15 RS)-15-Methyl-14-brom-9,11-dibenzoyl-PGF<sub>1α</sub>-methylester. Beim Chromatographieren an 25 g Silikagel unter Eluieren mit Benzol und Aceton (97:3) erhält man 0,280 g reines Produkt, NMR-Absorption bei 0,83, 1,0-2,0, 1,47, 2,0-3,4, 3,63, 5,0-5,8, 6,13, 7,2-7,7 und 7,8-8,2 δ.

F. Eine Lösung von 0,28 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil E in 15 ml Methanol wird mit 0,1 g Kaliumcarbonat 24 Stunden gerührt, dann bei vermindertem Druck eingeeengt, mit Natriumchloridlösung verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Dabei werden 0,197 g des rohen deacylierten Produkts erhalten. 0,19 g dieses Rohprodukts werden an 25 g Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Methylenchlorid und Aceton (85:15). Dabei erhält man 43 mg 14-Brom-15-methyl-PGF<sub>1α</sub>-methylester und 40 mg 15-epi-14-Brom-15-methyl-PGF<sub>1α</sub>-methylester. Für das (15 S)-Produkt wurden NMR-Absorptionen bei 0,88, 1,10-2,1, 1,45, 2,1-2,7, 3,67, 3,8-4,4 und 5,92 δ beobachtet, Peaks im Massenspektrum bei 426, 395 und 372. Für das 15-epimere Produkt wurden NMR-Absorptionen bei 0,88, 1,10-2,1, 1,45, 2,1-2,5, 2,5-3,3, 3,67, 3,8-4,4 und 5,97 δ beobachtet, Peaks im Massenspektrum bei 408 und 329.

G. Eine Lösung von 0,37 g Kalium-tert.-butylat in 15 ml tert.-Butanol wird mit 0,36 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil F umgesetzt. Nach 3½ Stunden wird das Reaktionsgemisch mit Diäthyläther verdünnt und mit 1% wässriger Kaliumbisulfatlösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Diäthyläther und Benzollösungen extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 0,35 g Rohprodukt erhalten werden. Das Rohprodukt wird an Silikagel gereinigt unter Eluieren mit 40% Äthylacetat in Benzol, dabei werden 78 mg 15-Methyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2α</sub> erhalten.

Beim Verestern des Produkts mit Diazomethan und Chromatographieren an Silikagel unter Eluieren mit 12% Aceton in Methylenchlorid erhält man 38 mg der Titelverbindung vom F. 50°C, Peaks im Massenspektrum bei 598, 583, 527, 508, 469, 411, 217 und 187; charakteristische IR-Absorptionen bei 1740 und 2220 cm<sup>-1</sup>.

Nach dem Verfahren von Teil G werden ferner 0,362 g 15-epi-15-Methyl-14-brom-PGF<sub>1α</sub>-methylester in 30 mg der 15-epimeren Titelverbindungen überführt; NMR-Absorption bei 0,9, 1,45, 2,1-2,4, 3,67 und 4,0-4,4 δ, Peaks im Massenspektrum bei 598, 583, 508, 493, 477, 469, 411, 217 und 187; charakteristische IR-Absorption bei 1740 und 2240 cm<sup>-1</sup>.

#### Präparat 29

13,14-Didehydro-PGF<sub>1α</sub>-methylester oder dessen 15-Epimer.

A. 0,44 g Natriumborhydrid in 30 ml Methanol werden bei -35°C mit einer Lösung von 5,04 g des Reaktionspro-

dukts gemäss Präparat 28, Teil D in Methanol versetzt. Die Lösung wird 20 Minuten gerührt, dann mit 20 ml Essigsäure abgeschreckt, anschliessend wird mit Diäthyläther verdünnt, worauf 0,2molare eiskalte Schwefelsäure zugesetzt wird. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumbicarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der rohe Rückstand aus 5,0 g 14-Brom-(15RS)-9,11-dibenzoyl-PGF<sub>1α</sub>-methylester wird ohne weitere Reinigung weiter verwendet; NMR-Absorptionen bei 0,7-1,0, 1,0-1,9, 1,9-2,3, 2,3-3,3, 3,63, 3,9-4,3, 5,0-5,6, 6,02, 7,2-7,7 und 7,2-8,2 δ.

B. Eine Lösung von 5,0 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 35 ml Methanol wird mit 1,5 g Kaliumcarbonat 20 Stunden gerührt. Die resultierende Suspension wird dann bei vermindertem Druck eingeeengt, mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Beim Trocknen und Abdunsten des Lösungsmittels erhält man 4,52 g des rohen, epimer gemischten deacylierten Produkts. Die obige wässrige Phase wird angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert, dabei werden 0,45 g der freien Säure des epimer gemischten acylierten Produkts gewonnen. Diese Säuren werden mit überschüssigem Diazomethan in Äther verestert und die vereinigten Methylesterfraktionen werden an Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Methylenchlorid und Aceton (7:3). Dabei werden 1,38 g 14-Brom-PGF<sub>1α</sub>-methylester und 1,23 g 15-epi-14-Brom-PGF<sub>1α</sub>-methylester erhalten. Für die (15S)-Verbindung wurden NMR-Absorptionen beobachtet bei 0,7-1,1, 1,1-2,0, 2,0-2,6, 2,6-3,5, 3,68, 3,75, 4,4 und 5,85 δ, Peaks im Massenspektrum bei 414, 412, 360, 358, 351, 333, 279 und 278.

Für das 15-epimere Produkt wurden NMR-Absorptionen bei 0,7-1,10, 1,1-2,0, 2,0-2,5, 2,5-3,5, 3,68, 3,8-4,5 und 5,88 δ beobachtet, Peaks im Massenspektrum bei 360, 258, 333, 279 und 278.

C. Eine Suspension von 50% Natriumhydrid (0,7 g) in Dimethylsulfoxid (10 ml) wird mit 1,3 ml tert-Butanol gerührt, bis das Aufschäumen aufhört. Dann wird eine Lösung von 1,38 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil B in 15 ml Dimethylsulfoxid zugegeben. Nach 20 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit Benzol und Diäthyläther (1:1) verdünnt und mit eiskalter wässriger Kaliumbisulfatlösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und extrahiert, die organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, der Rückstand wird mit Diazomethan verestert. Der resultierende Ester (1,13 g) wird an Silikagel chromatographiert unter Eluieren des Produkts mit Methylenchlorid und Aceton (7:3). Dabei werden 0,61 g der reinen Titelverbindung vom F. 68°C erhalten, NMR-Absorption bei 0,90, 1,1-2,0, 2,0-3,0, 3,0-3,9, 3,68 und 4,0-4,45 δ, charakteristische Infrarot-Absorptionen bei 1740, 2250 und 3200 bis 3600 cm<sup>-1</sup>, Peaks im Massenspektrum 322, 319, 306, 297, 295, 294, 279, 278, 276, 250 und 222.

Nach dem Verfahren von Präparat 29 werden 1,23 g 15-epi-14-Brom-PGF<sub>1α</sub>-methylester in 0,53 g 15-epi-13,14-Didehydro-PGF<sub>1α</sub>-methylester überführt, NMR-Absorption bei 0,90, 1,1-2,0, 2,0-3,4, 3,68 und 3,9-4,7 δ; charakteristische IR-Absorptionen bei 1740, 2250 und 3450 cm<sup>-1</sup>, Peaks im Massenspektrum bei 350, 337, 332, 319, 306, 297, 295, 294, 279, 278, 276, 250 und 222.

#### Präparat 30

13,14-Didehydro-PGE<sub>1</sub>-methylester oder dessen 15-Epimer.

A. Eine Lösung von 0,22 g 13,14-Didehydro-PGF<sub>1α</sub>-methylester (siehe Präparat 29) in 18 ml Aceton von -45°C wird mit 0,8 ml Trimethylsilyldiäthylamin versetzt, dann wird das resultierende Gemisch 3½ Stunden gerührt. Dann werden weitere 0,8 ml Silylierungsmittel zugegeben. Nach 45

Minuten erfolgt Zusatz von Natriumbisulfatlösung und das Gemisch wird mit Diäthyläther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdunsten des Lösungsmittels erhält man 0,34 g rohen 13,14-Didehydro-PGF<sub>1α</sub>-methylester-11,15-bis(trimethylsilyläther).

B. 0,6 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 25 ml Methylenchlorid von 0°C werden mit 0,5 g Chromtrioxid, 40 ml Methylen und 0,8 ml Pyridin umgesetzt. Die Oxidationsbedingungen (0°C) werden 5 Minuten aufrechterhalten, dann lässt man 10 Minuten auf Raumtemperatur erwärmen. Das resultierende Gemisch wird mit Methylenchlorid verdünnt und durch Silikagel filtriert. Beim Einengen des Filtrats werden 0,41 g roher 13,14-Didehydro-PGE<sub>1</sub>-methylester-11,15-bis(trimethylsilyläther) erhalten.

C. Das Produkt gemäss Teil B wird mit 31 ml eines Gemischs aus Methanol, Wasser und Essigsäure (20:10:1) 5 Minuten bei 0° und 15 Minuten bei Raumtemperatur umgesetzt. Dann wird das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 0,33 g der rohen Titelverbindung erhalten werden. Dieses Rohprodukt wird an 25 g Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Methylenchlorid in Aceton (9:1), wobei 80 mg reiner 13,14-Didehydro-PGE<sub>1</sub>-methylester vom F. 46°C erhalten werden; NMR-Absorption bei 0,9, 1,1-2,05, 2,05-3,4, 3,67 und 4,0-4,6 δ, Peaks im Massenspektrum bei 348, 320, 319, 295, 292 und 263. Das IR-Spektrum zeigt charakteristische Absorption bei 1675, 1740, 2220 und 3400 cm<sup>-1</sup>.

Nach der Vorschrift von Präparat 30, Teil A, B und C werden 130 mg 15-epi-13,14-Didehydro-PGF<sub>1α</sub>-methylester in 26,5 mg der 15-epi-Verbindung laut Titel überführt, charakteristische IR-Absorption bei 1740, 2225 und 3450 cm<sup>-1</sup>, Peaks im Massenspektrum bei 348, 320, 319, 317, 295, 292 und 263.

#### Präparat 31

13,14-Didehydro-PGF<sub>1α</sub> oder dessen 15-Epimer.

6,79 g Kalium-tert-butilat in 45 ml tert-Butanol und 8 ml Methanol werden mit 3,02 g 14-Brom-PGF<sub>1α</sub> (siehe Präparat 29) 25 Stunden umgesetzt. Das resultierende Reaktionsgemisch wird dann mit Diäthyläther verdünnt und mit eiskalter 8%iger Phosphorsäure gewaschen, dann werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Benzol und danach mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei man 2,86 g der Titelverbindung vom F. 74 bis 75°C erhält; Molekulation gemäss Massenspektrum bei 642,3961 und weitere Peaks bei 627, 571, 552, 537, 481 und 436; charakteristische IR-Absorption bei 3150 bis 3525, 2700, 2220, 1710 und 1680 cm<sup>-1</sup>.

Wiederholt man das obige Verfahren, jedoch unter Verwendung von 1,84 g 15-epi-14-Brom-PGF<sub>1α</sub> als Ausgangsmaterial, so erhält man 1,46 g 15-epi-13,14-Didehydro-PGF<sub>1α</sub> vom F. 95 bis 96°C, NMR-Absorption 0,8-1,1, 1,1-1,9, 2,0-2,8 und 3,9-4,7 δ. Das Massenspektrum zeigt einen Base-Peak bei 642, 4021 und weitere Peaks bei 627, 571, 552, 537, 481 und 217; charakteristische IR-Absorption bei 3150 bis 3300, 2700, 2220, 1725 und 1700 cm<sup>-1</sup>.

#### Präparat 34

17-Phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-11-deoxy-PGE<sub>2</sub> (Formel CXLVI: R<sub>1</sub> = Wasserstoff, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> von L<sub>1</sub> und R<sub>5</sub> von M<sub>1</sub> = Wasserstoff, R<sub>7</sub> = Benzyl, Y<sub>1</sub> = -C≡C-, Z<sub>1</sub> = cis-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-). Vergleiche Schema G.

A. Unter Verwendung von 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon wird das 15-Keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF<sub>2α</sub> aus 17-Phenyl-18,19,20-trinor-PGF<sub>2α</sub> hergestellt.

B. Dann wird das Reaktionsprodukt gemäss Teil A nach dem Verfahren von Präparat 26 und 27 in den 13,14-Didehydro-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGE<sub>2</sub>-methylester überführt.

C. Nach der Vorschrift von Präparat 22 wird das Reaktionsprodukt gemäss Teil B zum 13,14-Didehydro-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGA<sub>2</sub>-methylester umgesetzt.

D. Zu einer Lösung von 0,77 g des Reaktionsgemischs gemäss Teil C in 5 ml Pyridin werden 1,5 ml Acetanhydrid zugegeben, dann wird das Gemisch 4 Stunden in Stickstoffatmosphäre gerührt und anschliessend mit 50 ml Wasser versetzt. Das resultierende Gemisch wird 55 Minuten gerührt und dann mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei man das 13,14-Didehydro-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGA<sub>2</sub>-15-acetat CXLIII erhält.

E. Zu einer Lösung des Reaktionsprodukts gemäss Teil D in 25 ml Methanol wird unter Rühren bei -25°C in Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 2 g Natriumborhydrid in 5 ml Wasser und 20 ml Methanol zugesetzt. Das resultierende Gemisch wird 20 Minuten bei -20°C gerührt, dann werden vorsichtig 3,5 ml Essigsäure zugegeben. Das resultierende Gemisch wird eingeeengt und dann mit 50 ml Wasser versetzt. Der pH-Wert des Gemischs wird mit Zitronensäure auf etwa 3 eingestellt, dann wird mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei man die Verbindung der Formel CXLIV erhält.

F. Zu einer Lösung des Reaktionsprodukts gemäss Teil E in 50 ml Aceton von -20°C werden unter Rühren im Verlauf von einer Minute 1,5 ml Jones-Reagens zugegeben. Das Gemisch wird noch 20 Minuten bei -20°C gerührt, dann werden 1,5 ml Isopropanol zugesetzt und das resultierende Gemisch wird 10 Minuten bei -20°C gerührt. Sodann wird mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, der Rückstand wird an Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Aceton und Methylenchlorid. Diejenigen Fraktionen, die den 15-Acetat-methylester gemäss Titelverbindung enthalten, werden vereinigt und eingeeengt.

G. Zu einer Lösung des Reaktionsprodukts gemäss Stufe F in 15 ml Methanol werden 0,5 g Natriumhydroxid in 3 ml Wasser zugesetzt und das resultierende Gemisch wird 17 Stunden bei 25°C gerührt. Dann wird mit 10 ml 3 n-Salzsäure angesäuert und zu einem wässrigen Rückstand eingeeengt. Dieser wird mit 25 ml Wasser verdünnt und mit Diäthyläther extrahiert, die vereinigten Ätherextrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an mit Säure gewaschenem Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Äthylacetat und Hexan. Diejenigen Fraktionen, die die reine Titelverbindung enthalten, werden vereinigt.

Nach der Vorschrift von Präparat 34 werden sämtliche vorliegend beschriebenen PGF-artigen Verbindungen in die entsprechenden 13,14-Didehydro-PGA-Verbindungen überführt, die ihrerseits zu den verschiedenen vorliegend beschriebenen 13,14-Didehydro-11-deoxy-PG-Verbindungen führen.

#### Präparat 35

13,14-Didehydro-16,16-dimethyl-PGF<sub>2α</sub>-methylester. Vergleiche Schema J.

Eine Lösung des Reaktionsprodukts gemäss Präparat 16 in 10 ml Dimethylsulfoxid wird mit 40 mg Kalium-tert-butilat 28 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Diäthyläther verdünnt und in ein Gemisch aus eiskalter Kaliumbisulfatlösung und Diäthyläther gegossen. Diese Gemisch wird mit Benzol verdünnt,

mit einer Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

Der Rückstand wird mit überschüssigem Diazomethan in Äther verestert. Der rohe Methylester wird an 10 g Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Methylenchlorid und Aceton (75:35), wobei 0,016 g der Titelverbindung erhalten werden; charakteristische IR-Absorption ( $\text{C}\equiv\text{C}$ -) bei  $2250\text{ cm}^{-1}$ , Peaks im Massenspektrum bei 327, 320, 304, 303, 302, 295, 284, 263, 247, 245, 235, 227 und 57.

Nach dem Verfahren von Präparat 35 werden sämtliche vorstehend beschriebenen 14-Halogen-11-deoxy-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> - oder -PGF <sub>$\alpha$</sub> -artigen Verbindungen in die entsprechenden 13, 14-Didehydro-11-deoxy-PGF <sub>$\alpha$</sub> - oder -PGF <sub>$\alpha$</sub> -Produkte überführt.

Ferner werden nach den Verfahren der vorstehenden Präparate sämtliche 13,14-Didehydro-11-deoxy-PGF <sub>$\alpha$</sub> - oder -PGF <sub>$\alpha$</sub> -Produkte in die entsprechenden 13,14-Didehydro-11-deoxy-PGE- oder -PGE-Produkte umgewandelt.

Ausserdem können nach obigen Präparaten sämtliche 13, 14-Didehydro-11-deoxy-PGE- oder -PGE-Produkte in die entsprechenden 13,14-Didehydro-11-deoxy-PGF <sub>$\beta$</sub> - oder -PGF <sub>$\beta$</sub> -Produkte überführt werden.

Weiterhin können nach den Verfahren der obigen Präparate die 13,14-Didehydro-PGE-Produkte in die entsprechenden 13,14-Didehydro-PGA- oder -PGB-Produkte umgewandelt werden.

#### Präparat 36

2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-15-methyl-13,14-didehydro-PGE<sub>2</sub>. Vergleiche Schema H.

A. 2,55 g 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-15-methyl-13, 14-didehydro-PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  werden in 100 ml Aceton gelöst und mit 15 ml Trimethylsilyldiäthylamin bei  $-45$  bis  $-40^\circ\text{C}$  4 Stunden lang umgesetzt. Das silylierte Reaktionsprodukt wird dann wie in Präparat 26, Teil A isoliert.

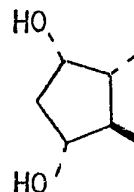
B. Der in Teil A erhaltene Rückstand wird bei  $15^\circ\text{C}$  15 Minuten mit Collins-Reagens umgesetzt. Dieses Reagens war aus 4,25 g Chromoxid, 6,9 ml Pyridin und 150 ml Methylenchlorid unter 45minütigem Rühren bei  $15$  bis  $20^\circ\text{C}$  hergestellt worden. Das Reaktionsgemisch wird dann durch eine Schicht aus gleichen Teilen Celite-Filterhilfsmittel und Silikagel E. Merck 7734 filtriert. Das resultierende Gemisch wird bei vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand wird in Benzol aufgenommen und wie beschrieben filtriert, um das Chromsalz zu entfernen.

C. Das gemäss Teil B erhaltene Filtrat wird erneut eingeeengt, wobei man das silylierte Produkt erhält, das in 100 ml Wasser gelöst und bei  $0^\circ\text{C}$  15 Minuten mit 5 ml Essigsäure und 50 ml Wasser umgesetzt wird, um die Silylgruppen zu hydrolysieren. Das Reaktionsgemisch wird sodann in 400 ml Diäthyläther und 100 ml Methylenchlorid gegossen, dann wird mit kalter verdünnter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der so erhaltene Extrakt wird zu einem Rohprodukt eingeeengt, das an 160 g Silikagel (E. Merck 7734) chromatographiert wird, welches mit 65 ml Äthylacetat teilweise deaktiviert und mit 80% Äthylacetat in Hexan benetzt worden war. Man erhält auf diese Weise die reine Titelverbindung.

#### Beispiel 1

2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-2,2-difluor-16-phenoxy-17,18,-

19,20-tetranor-13,14-didehydro-PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  (Formel CXXII): D



Z<sub>1</sub> = cis-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)-CF<sub>2</sub>-, Y = C $\equiv$ C-, R<sub>7</sub> = Phenoxy, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> von L<sub>1</sub> und R<sub>5</sub> von M<sub>1</sub> = Wasserstoff). Vergleiche Schema K.

A. Eine Suspension von 2,0 g Lithiumaluminiumhydrid und 100 ml Diäthyläther wird in Stickstoffatmosphäre zubereitet, dann wird langsam eine Lösung von 6,2 g 2,2-Difluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -11,15-bis-(tetrahydropyranyläther)-methylester in 100 ml Diäthyläther zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten gerührt, dann wird überschüssiges Reduktionsmittel durch vorsichtigen Zusatz von Äthylacetat und Wasser zerstört. Das ausgefallene anorganische Material wird abfiltriert und der Rückstand wird mit Diäthyläther gewaschen. Die vereinigten Ätherextrakte werden vereinigt und ergeben das Rohprodukt.

B. Das Rohprodukt gemäss Teil A wird dann nach dem Verfahren von Beispiel 16 hydrolysiert.

Nach dem Verfahren von Beispiel 1 können sämtliche vorstehend beschriebenen 13,14-Didehydro-PGF <sub>$\alpha$</sub> - oder 13, 14-Didehydro-PGF <sub>$\beta$</sub> -Verbindungen in die entsprechenden 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF <sub>$\alpha$</sub> - oder -PGF <sub>$\beta$</sub> -Produkte überführt werden.

#### Beispiel 2

2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-5-oxa-13,14-didehydro-PGE<sub>2</sub>. Vergleiche Schema K.

A. Nach dem Verfahren von Beispiel 3, Beispiel 4 oder Beispiel 5 der US-PS 3 636 120 wird aus 5-Oxa-13,14-didehydro-PGE<sub>2</sub> das Oxim, Methoxim oder Semicarbazon hergestellt.

B. Nach dem Verfahren von Beispiel 6 oder 7 der US-PS 3 636 120 wird das Reaktionsprodukt gemäss Teil A in die 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-PGE-Verbindung umgewandelt.

C. Nach der Vorschrift von Beispiel 8 der US-PS 3 636 120 wird das Reaktionsprodukt gemäss Teil B zur Titelverbindung umgesetzt.

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 2, jedoch unter Bildung eines Äthylenketals anstelle von Oxim, Methoxim oder Semicarbazon in Teil 3 und Ketalspaltung anstelle der Entfernung der Oxim-, Methoxim- oder Semicarbazongruppe in Teil C, so erhält man ebenfalls die Titelverbindung.

Wiederholt man ferner das Verfahren von Beispiel 2 mit einer der vorstehend beschriebenen 13,14-Didehydro-PGE-artigen Verbindungen, so erhält man die entsprechende 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGE-Verbindung.

Schliesslich erhält man nach dem Verfahren von Beispiel 2 aus den jeweiligen 13,14-Didehydro-PGD- oder -PGA-Verbindungen die entsprechenden 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PG-Produkte.

#### Beispiel 3

2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-15-methyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  oder dessen 15-Epimer. Vergleiche Schema K.

A. 4,0 g 15-Methyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2α</sub>-methylester, in 100 ml Aceton gelöst, werden auf  $-45^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit 15 ml Trimethylsilyldiäthylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann eine Stunde bei  $-45^{\circ}\text{C}$  und  $1\frac{1}{2}$  Stunden bei  $-10$  bis  $0^{\circ}\text{C}$  gerührt. Der Fortschritt der Silylierung wird durch Silikagel-Dünnschichtenchromatographie mit folgendem Lösungsmittelsystem verfolgt: 500 ml Äthylacetat, 5 ml Methanol und 50 ml Wasser werden geschüttelt und die wässrige Phase wird verworfen. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 500 ml Diäthyläther und 100 ml Methylenchlorid verdünnt und sofort mit kalter verdünnter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Dann wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck und  $40^{\circ}\text{C}$  entfernt, wobei man das silylierte Produkt erhält.

B. Das Reaktionsprodukt gemäss Teil A wird in 100 ml Diäthyläther aufgenommen und zu einer vorgängig zubereiteten Suspension von 3,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Diäthyläther zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wird überschüssiges Reagens durch vorsichtigen Zusatz von Äthylacetat und Wasser zerstört. Die anorganischen Salze werden abfiltriert und das Filtrat wird getrocknet und bei vermindertem Druck und  $40^{\circ}\text{C}$  eingengt, wobei man die silylierte 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-PG-Verbindung erhält.

C. Die Trimethylsilyl-Schutzgruppen werden entfernt, indem man eine Lösung des Produkts gemäss Teil B in 200 ml Methanol bei  $0^{\circ}\text{C}$  mit 10 ml Essigsäure und 100 ml Wasser behandelt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann in 500 ml Diäthyläther und 150 ml Methylenchlorid gegossen. Der Extrakt wird mit eiskalter verdünnter Kaliumbisulfatlösung (3 g in 100 ml Wasser), kalter verdünnter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das resultierende Gemisch wird über Natriumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck und  $40^{\circ}\text{C}$  eingengt, wobei man das Rohprodukt erhält. Dieses wird an 100 g Silikagel (E. Merck 7734) chromatographiert, das mit 40 ml Äthylacetat teilweise deaktiviert worden war. Man erhält auf diese Weise die Titelverbindung.

Ausgehend von der 15-epi-Verbindung wird das entsprechende 15-epi-Produkt erhalten.

#### Beispiel 4

2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-2a,2b-dihomo-15-methyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2α</sub> oder dessen 15-Epimer. Vergleiche Schema K.

Zu einem Gemisch von 0,67 g Lithiumaluminiumhydrid in 40 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren 1,0 g 2a,2b-dihomo-15-Methyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2α</sub>-methylester in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran im Verlauf von 13 Minuten zugegeben. Dann wird noch 35 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, worauf die Reaktion gemäss Dünnschichtenchromatogramm beendet ist. Während das Reaktionsgemisch in einem Eisbad gekühlt wird, werden 10 ml Äthylacetat und dann 10 ml Wasser zugetropft. Anschliessend wird das Gemisch filtriert und der Filterkuchen wird mit 75 ml Äthylacetat gewaschen. Filtrat und Waschlösung werden bei vermindertem Druck und etwa  $40^{\circ}\text{C}$  vom Lösungsmittel befreit, wobei man ein wasserhaltiges Öl erhält. Dieses wird in 75 ml Äthylacetat gelöst und über Magnesiumsulfat getrocknet. Beim Abdunsten des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt, das an 50 g Silikagel chromatographiert wird unter Eluieren mit 20% Aceton und Äthylacetat. Die die reine Titelverbindung enthaltenden Fraktionen werden vereinigt.

Wiederholt man das obige Verfahren, jedoch mit dem 15-epi-2a,2b-dihomo-15-Methyl-PGF<sub>2α</sub>-methylester, so erhält man 2-Decarboxy-2-hydroxy-methyl-15-epi-15-methyl-PGF<sub>2α</sub>.

#### Beispiel 5

2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-16,16-dimethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2α</sub>. Vergleiche Schema K.

2,8 g 16,16-Dimethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2α</sub> werden in 70 ml Diäthyläther gelöst und zu einer Suspension von 0,9 g Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml Diäthyläther zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wird überschüssiges Reduktionsmittel durch vorsichtigen Zusatz von Äthylacetat und Wasser zersetzt. Die organischen Salze werden abfiltriert und das Filtrat wird bei vermindertem Druck eingengt, dabei erhält man das 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-16,16-dimethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2α</sub>.

#### Beispiel 6

2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2α</sub> oder dessen 15-Epimer. Vergleich Schema K.

77,9 mg Lithiumaluminiumhydrid werden in 5 ml Tetrahydrofuran (über Molekularsieben getrocknet) in Stickstoffatmosphäre unter Rühren suspendiert. Dann wird die auf etwa  $0^{\circ}\text{C}$  abgekühlte Suspension zu 110 mg 13,14-Didehydro-PGF<sub>2α</sub>-methylester in 5 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Die Reaktion wird dünnschichtenchromatographisch verfolgt unter Verwendung des Lösungsmittelsystems A-IX. Nach etwa  $5\frac{1}{2}$  Stunden ist das Ausgangsmaterial verbraucht und das Reaktionsgemisch wird mit wässriger Natriumsulfatlösung angesäuert. Dann wird mit 400 ml Diäthyläther und 50 ml Tetrahydrofuran verdünnt. Das verdünnte Gemisch wird noch 30 Minuten gerührt, dann wird wasserfreies Natriumsulfat zugegeben. Anschliessend wird 20 Minuten gerührt, filtriert und bei vermindertem Druck eingengt. Die Reinigung durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (20 g Silikagel, Eluierung mit 0,1% Essigsäure in Äthylacetat) ergibt 71,0 mg der Titelverbindung, charakteristische NMR-Absorption bei 3,76 δ. Das Massenspektrum zeigt einen Parent-Peak bei 626,4036.

Wiederholt man das obige Verfahren, jedoch mit 100 mg 15-epi-13,14-Didehydro-PGF<sub>2α</sub>-methylester, so erhält man 74,0 mg 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-15-epi-PGF<sub>2α</sub>; charakteristische NMR-Absorption bei 3,63 δ. Parent-Peak im Massenspektrum bei 626,4005.

Nach der Vorschrift der obigen Beispiele können die in den folgenden Tabellen aufgeführten 2-Decarboxy-PGF<sub>α</sub>-artigen Verbindungen erhalten werden. Ferner erhält man nach den Verfahren der obigen Beispiele die den PGF<sub>α</sub>-Verbindungen der Tabellen entsprechenden 11-Deoxy-PGF<sub>α</sub>-, PGE-, 11-Deoxy-PGE-, PGF<sub>β</sub>-, 11-Deoxy-PGF<sub>β</sub>-, PGA-, PGD-, 9-Deoxy-PGD- und 9-Deoxy-9,10-didehydro-PGD-Verbindungen. In den folgenden Tabellen bezeichnet jede aufgeführte Formel ein prostaglandinartiges Produkt, dessen gesamter Name entsteht, wenn man die Bezeichnung unterhalb der Formel mit dem in der Spalte «Name» angegebenen Präfix kombiniert.

TABELLE A

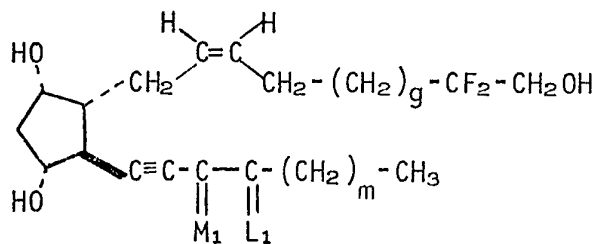
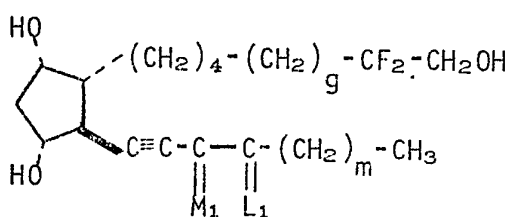
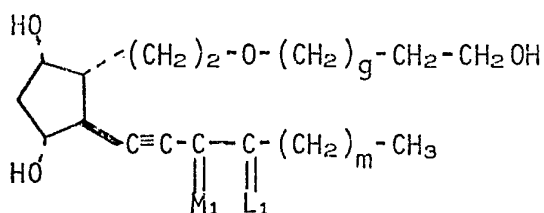
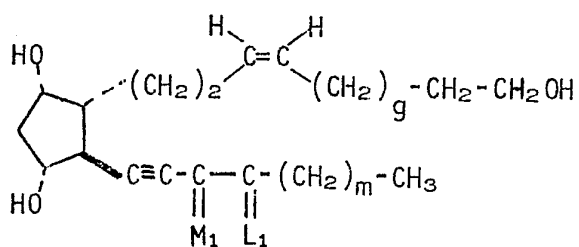
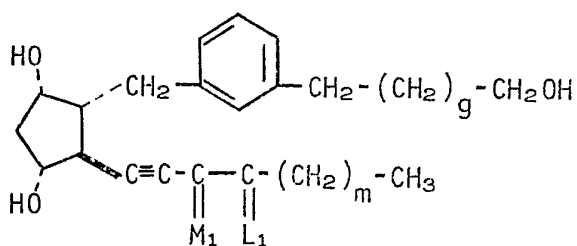
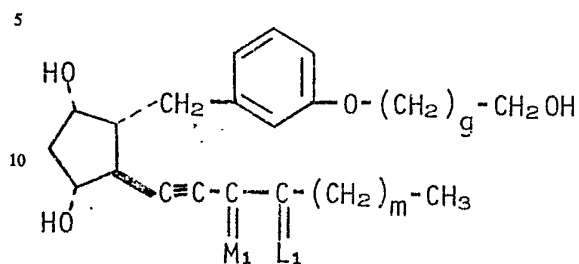
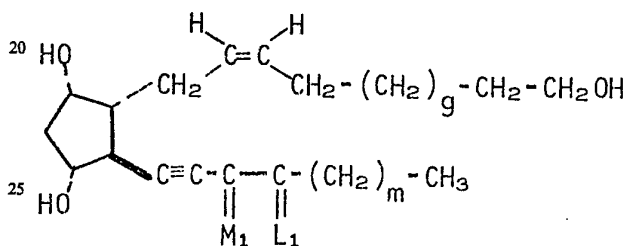
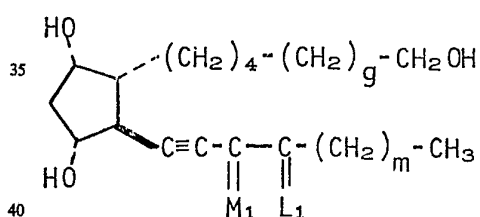
2,2-Difluor-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-  
-PGF<sub>2α</sub>-Verbindungen2,2-Difluor-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-  
-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen5-Oxa-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>1α</sub>-  
-Verbindungencis-4,5-Didehydro-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-  
-didehydro-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-13,14-didehydro-2-  
-decarboxy-2-hydroxymethyl-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen

TABELLE A (Fortsetzung)

3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-3-oxa-2-decarboxy-2-  
-hydroxymethyl-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2α</sub>-  
-Verbindungen2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>1α</sub>-  
-Verbindungen

45

50

55

60

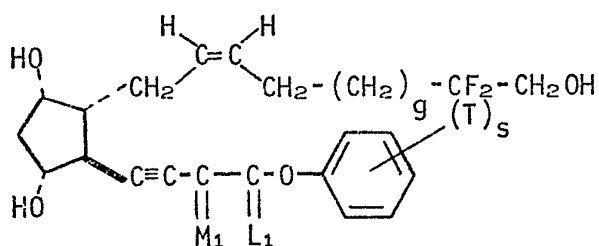
65

TABELLE A (Fortsetzung)

| Beispiel | g | m | R <sub>3</sub> | L <sub>1</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | M <sub>1</sub> | ~OH      | Name                                      |
|----------|---|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------|-------------------------------------------|
| A-1      | 1 | 3 | Methyl         |                | Wasserstoff    | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 16-Methyl                                 |
| A-2      | 1 | 3 | Methyl         |                | Wasserstoff    | Methyl         |                | $\alpha$ | 15,16-Dimethyl                            |
| A-3      | 1 | 3 | Methyl         |                | Methyl         | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 16,16-Dimethyl                            |
| A-4      | 1 | 3 | Methyl         |                | Methyl         | Methyl         |                | $\alpha$ | 15,16,16-Trimethyl                        |
| A-5      | 1 | 3 | Fluor          |                | Wasserstoff    | Methyl         |                | $\alpha$ | 16-Fluor                                  |
| A-6      | 1 | 3 | Fluor          |                | Wasserstoff    | Methyl         |                | $\alpha$ | 15-Methyl-16-fluor                        |
| A-7      | 1 | 3 | Fluor          |                | Fluor          | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 16,16-Difluor                             |
| A-8      | 1 | 3 | Fluor          |                | Fluor          | Methyl         |                | $\alpha$ | 15-Methyl-16,16-difluor                   |
| A-9      | 1 | 3 | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | (Titelverbindung)                         |
| A-10     | 3 | 3 | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 2a,2b-dihomo                              |
| A-11     | 3 | 3 | Methyl         |                | Methyl         | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 2a,2b-dihomo-16,16-Dimethyl               |
| A-12     | 3 | 3 | Methyl         |                | Methyl         | Methyl         |                | $\alpha$ | 2a,2b-dihomo-15,16,16-Trime-<br>thyl      |
| A-13     | 3 | 3 | Fluor          |                | Fluor          | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 2a,2b-dihomo-16,16-Difluor                |
| A-14     | 3 | 3 | Fluor          |                | Fluor          | Methyl         |                | $\alpha$ | 2a,2b-dihomo-15-Methyl-16,16-<br>-difluor |

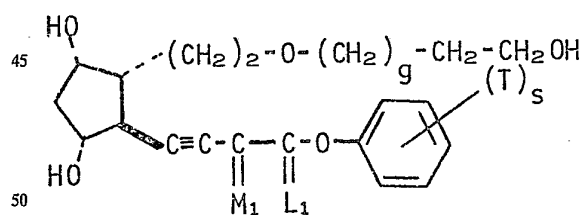
35

TABELLE B

2,2-Difluor-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-  
-PGF<sub>2α</sub>-Verbindungen

40

TABELLE B (Fortsetzung)

5-Oxa-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-  
-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen

55

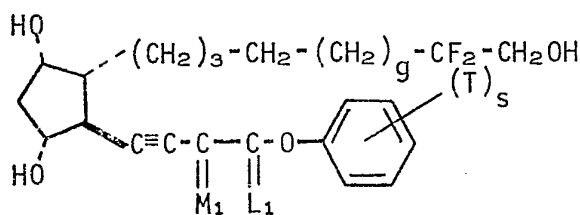
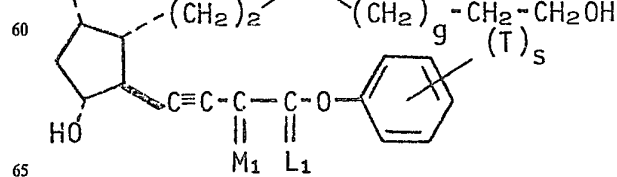
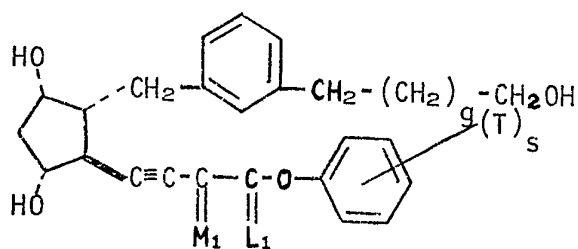
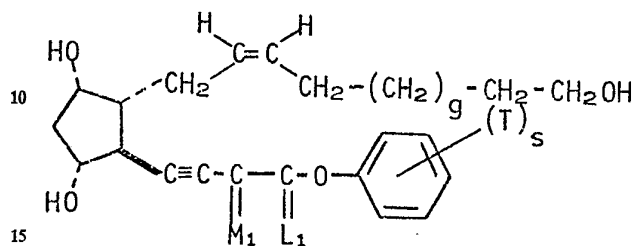
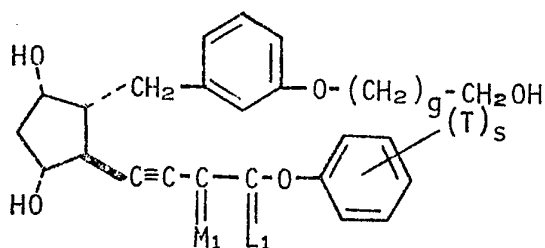
2,2-Difluor-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-  
-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungencis-4,5-Didehydro-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-  
-didehydro-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen

TABELLE B (Fortsetzung)

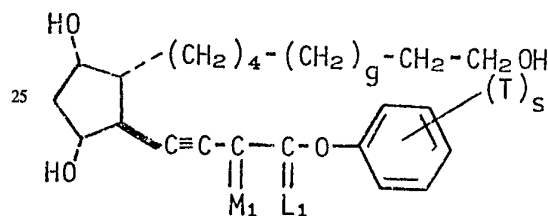
TABELLE B (Fortsetzung)

3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen

5

2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2α</sub>-Verbindungen3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-3-oxa-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen

20

2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen

30

| Beispiel | g | s | T                  | R <sub>3</sub> | L <sub>1</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | M <sub>1</sub> | ~OH | Name                                                        |
|----------|---|---|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|-------------------------------------------------------------|
| A-1      | 1 | 0 |                    | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Wasserstoff    | α              |     | 16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor                             |
| A-2      | 1 | 1 | p-Fluor            | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Wasserstoff    | α              |     | 16-(p-Fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor                    |
| A-3      | 1 | 1 | m-Chlor            | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Wasserstoff    | α              |     | 16-(m-Chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor                    |
| A-4      | 1 | 1 | m-Tri-fluor-methyl | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Wasserstoff    | α              |     | 16-(m-Trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor           |
| A-5      | 1 | 0 |                    | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Methyl         | α              |     | 15-Methyl-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor                   |
| A-6      | 1 | 1 | p-Fluor            | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Methyl         | α              |     | 15-Methyl-16-(p-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor          |
| A-7      | 1 | 1 | m-Chlor            | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Methyl         | α              |     | 15-Methyl-16-(m-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor          |
| A-8      | 1 | 1 | m-Tri-fluor-methyl | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Methyl         | α              |     | 15-Methyl-16-(m-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor |
| A-9      | 1 | 0 |                    | Methyl         |                | Methyl         | Wasserstoff    | α              |     | 16-Methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor                        |
| A-10     | 1 | 1 | p-Fluor            | Methyl         |                | Methyl         | Wasserstoff    | α              |     | 16-Methyl-16-(p-fluorphenoxy)-18,19,20-trinor               |
| A-11     | 1 | 1 | m-Chlor            | Methyl         |                | Methyl         | Wasserstoff    | α              |     | 16-Methyl-16-(m-chlorphenoxy)-18,19,20-trinor               |

TABELLE B (Fortsetzung)

| Beispiel | g | s | T                  | R <sub>3</sub> <sup>L<sub>1</sub></sup> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> <sup>M<sub>1</sub></sup> | ~OH | Name                                                                     |
|----------|---|---|--------------------|-----------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------|
| A-12     | 1 | 1 | m-Tri-fluor-methyl | Methyl                                  | Methyl         | Wasserstoff                             | α   | 16-Methyl-16-(m-trifluor-methylphenoxy)-18,19,20-trinor                  |
| A-13     | 1 | 0 |                    | Methyl                                  | Methyl         | Methyl                                  | α   | 15,16-Dimethyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor                                |
| A-14     | 1 | 1 | p-Fluor            | Methyl                                  | Methyl         | Methyl                                  | α   | 15,16-Dimethyl-16-(p-fluor-phenoxy)-18,19,20-trinor                      |
| A-15     | 1 | 1 | m-Chlor            | Methyl                                  | Methyl         | Methyl                                  | α   | 15,16-Dimethyl-16-(m-chlorphenoxy)-18,19,20-trinor                       |
| A-16     | 1 | 1 | m-Tri-fluor-methyl | Methyl                                  | Methyl         | Methyl                                  | α   | 15,16-Dimethyl-16-(m-trifluormethylphenoxy)-18,19,20-trinor              |
| A-17     | 3 | 0 |                    | Wasserstoff                             | Wasserstoff    | Wasserstoff                             | α   | 2a,2b-dihomo-16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor                             |
| A-18     | 3 | 1 | p-Fluor            | Wasserstoff                             | Wasserstoff    | Wasserstoff                             | α   | 2a,2b-dihomo-16-(p-Fluor-phenoxy)-17,18,19,20-tetranor                   |
| A-19     | 3 | 1 | m-Chlor            | Wasserstoff                             | Wasserstoff    | Wasserstoff                             | α   | 2a,2b-dihomo-16-(m-Chlor-phenoxy)-17,18,19,20-tetranor                   |
| A-20     | 3 | 1 | m-Tri-fluor-methyl | Wasserstoff                             | Wasserstoff    | Wasserstoff                             | α   | 2a,2b-dihomo-16-(m-Tri-fluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor          |
| A-21     | 3 | 1 |                    | Wasserstoff                             | Wasserstoff    | Methyl                                  | α   | 2a,2b-dihomo-15-Methyl-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor                   |
| A-22     | 3 | 1 | p-Fluor            | Wasserstoff                             | Wasserstoff    | Methyl                                  | α   | 2a,2b-dihomo-15-Methyl-16-(p-fluor-phenoxy)-17,18,19,20-tetranor         |
| A-23     | 3 | 1 | m-Chlor            | Wasserstoff                             | Wasserstoff    | Methyl                                  | α   | 2a,2b-dihomo-15-Methyl-16-(m-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor          |
| A-24     | 3 | 1 | m-Tri-fluor-methyl | Wasserstoff                             | Wasserstoff    | Methyl                                  | α   | 2a,2b-dihomo-15-Methyl-16-(m-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor |

TABELLE C

TABELLE C (Fortsetzung)

55

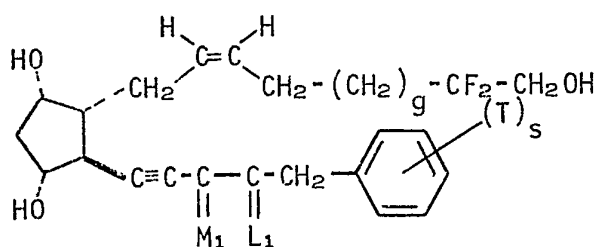
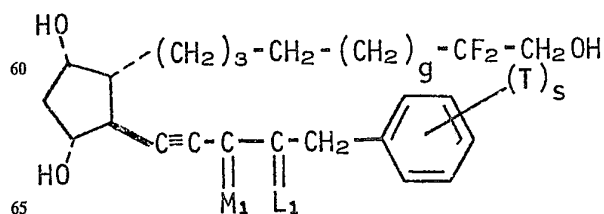
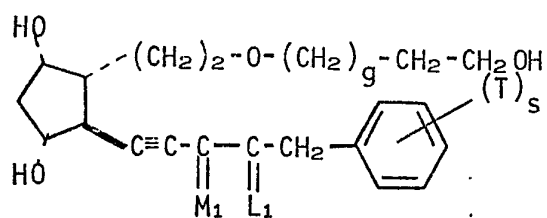
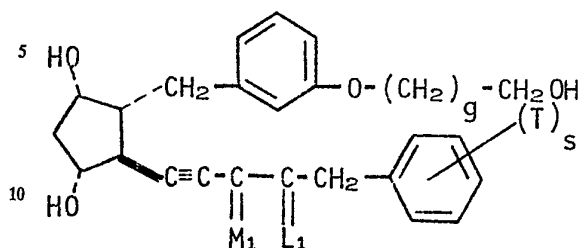
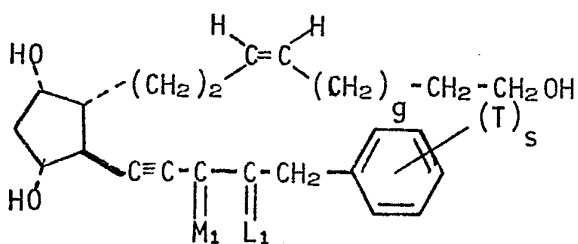
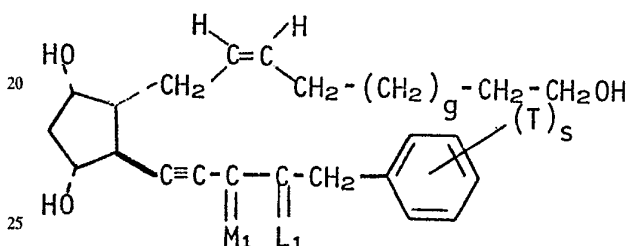
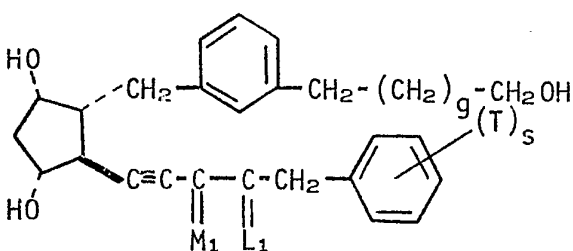
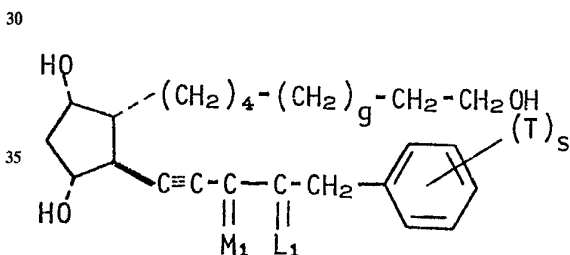
18,19,20-tetranor-2,2-Difluor-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2α</sub>-Verbindungen18,19,20-trinor-2,2-Difluor-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen



TABELLE C (Fortsetzung)

18,19,20-trinor-5-Oxa-2-decarboxy-2-hydroxy-13,14-didehydro-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen18,19,20-trinor-3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-3-oxa-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen18,19,20-trinor-cis-4,5-Didehydro-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen18,19,20-trinor-2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>2α</sub>-Verbindungen18,19,20-trinor-3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-2-decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen18,19,20-trinor-2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-13,14-didehydro-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen

| Beispiel | g | s | T                  | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | M <sub>1</sub> | ~OH | Name                                  |
|----------|---|---|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|---------------------------------------|
| B-1      | 1 | 0 |                    | Wasserstoff    | Wasserstoff    | Wasserstoff    | α              |     | 17-Phenyl                             |
| B-2      | 1 | 1 | p-Fluor            | Wasserstoff    | Wasserstoff    | Wasserstoff    | α              |     | 17-(p-Fluorphenyl)                    |
| B-3      | 1 | 1 | m-Chlor            | Wasserstoff    | Wasserstoff    | Wasserstoff    | α              |     | 17-(m-Chlorphenyl)                    |
| B-4      | 1 | 1 | m-Tri-fluor-methyl | Wasserstoff    | Wasserstoff    | Wasserstoff    | α              |     | 17-(m-Trifluormethylphenyl)           |
| B-5      | 1 | 0 |                    | Wasserstoff    | Wasserstoff    | Methyl         | α              |     | 15-Methyl-17-phenyl                   |
| B-6      | 1 | 1 | p-Fluor            | Wasserstoff    | Wasserstoff    | Methyl         | α              |     | 15-Methyl-17-(p-fluorphenyl)          |
| B-7      | 1 | 1 | m-Chlor            | Wasserstoff    | Wasserstoff    | Methyl         | α              |     | 15-Methyl-17-(m-chlorphenyl)          |
| B-8      | 1 | 1 | m-Tri-fluor-methyl | Wasserstoff    | Wasserstoff    | Methyl         | α              |     | 15-Methyl-17-(m-trifluormethylphenyl) |
| B-9      | 1 | 0 |                    | Methyl         | Methyl         | Wasserstoff    | α              |     | 16,16-Dimethyl-17-phenyl              |

TABELLE C (Fortsetzung)

| Beispiel | g | s | T                  | R <sub>3</sub> | L <sub>1</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | M <sub>1</sub> | $\alpha$ | Name                                                |
|----------|---|---|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------|-----------------------------------------------------|
| B-10     | 1 | 1 | p-Fluor            | Methyl         |                | Methyl         | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 16,16-Dimethyl-17-(p-fluorphenyl)                   |
| B-11     | 1 | 1 | m-Chlor            | Methyl         |                | Methyl         | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 16,16-Dimethyl-17-(m-chlorphenyl)                   |
| B-12     | 1 | 1 | m-Tri-fluor-methyl | Methyl         |                | Methyl         | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 16,16-Dimethyl-17-(m-trifluormethylphenyl)          |
| B-13     | 1 | 0 |                    | Methyl         |                | Methyl         | Methyl         |                | $\alpha$ | 15,16,16-Trimethyl-17-phenyl                        |
| B-14     | 1 | 1 | p-Fluor            | Methyl         |                | Methyl         | Methyl         |                | $\alpha$ | 15,16,16-Trimethyl-17-(p-fluorphenyl)               |
| B-15     | 1 | 1 | m-Chlor            | Methyl         |                | Methyl         | Methyl         |                | $\alpha$ | 15,16,16-Trimethyl-17-(m-chlorphenyl)               |
| B-16     | 1 | 1 | m-Tri-fluor-methyl | Methyl         |                | Methyl         | Methyl         |                | $\alpha$ | 15,16,16-Trimethyl-(m-trifluormethylphenyl)         |
| B-17     | 3 | 0 |                    | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 2a,2b-dihomo-17-Phenyl                              |
| B-18     | 3 | 1 | p-Fluor            | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 2a,2b-dihomo-17-(p-Fluorphenyl)                     |
| B-19     | 3 | 1 | m-Chlor            | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 2a,2b-dihomo-17-(m-Chlorphenyl)                     |
| B-20     | 3 | 1 | m-Tri-fluor-methyl | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 2a,2b-dihomo-17-(m-Tri-fluorphenyl)                 |
| B-21     | 3 | 0 |                    | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Methyl         |                | $\alpha$ | 2a,2b-dihomo-15-Methyl-17-phenyl                    |
| B-22     | 3 | 1 | p-Fluor            | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Methyl         |                | $\alpha$ | 2a,2b-dihomo-15-Methyl-17-(p-fluorphenyl)           |
| B-23     | 3 | 1 | m-Chlor            | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Methyl         |                | $\alpha$ | 2a,2b-dihomo-15-Methyl-17-(m-chlorphenyl)           |
| B-24     | 3 | 1 | m-Tri-fluor-methyl | Wasserstoff    |                | Wasserstoff    | Methyl         |                | $\alpha$ | 2a,2b-dihomo-15-Methyl-17-(m-trifluormethylphenyl)  |
| B-25     | 1 | 0 |                    | Fluor          |                | Fluor          | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 16,16-Difluor-17-phenyl                             |
| B-26     | 1 | 1 | p-Fluor            | Fluor          |                | Fluor          | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 16,16-Difluor-17-(p-fluorphenyl)                    |
| B-27     | 1 | 1 | m-Chlor            | Fluor          |                | Fluor          | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 16,16-Difluor-17-(m-chlorphenyl)                    |
| B-28     | 1 | 1 | m-Tri-fluor-methyl | Fluor          |                | Fluor          | Wasserstoff    |                | $\alpha$ | 16,16-Difluor-17-(m-trifluormethylphenyl)           |
| B-29     | 1 | 0 |                    | Fluor          |                | Fluor          | Methyl         |                | $\alpha$ | 15-Methyl-16,16-difluor-17-phenyl                   |
| B-30     | 1 | 1 | p-Fluor            | Fluor          |                | Fluor          | Methyl         |                | $\alpha$ | 15-Methyl-16,16-difluor-17-(p-fluorphenyl)          |
| B-31     | 1 | 1 | m-Chlor            | Fluor          |                | Fluor          | Methyl         |                | $\alpha$ | 15-Methyl-16,16-difluor-17-(m-chlorphenyl)          |
| B-32     | 1 | 1 | m-Tri-fluor-methyl | Fluor          |                | Fluor          | Methyl         |                | $\alpha$ | 15-Methyl-16,16-difluor-17-(m-trifluormethylphenyl) |