



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C07 C 177/00

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



PATENTSCHRIFT A5

(11)

631 441

(21) Gesuchsnummer: 8699/77

(22) Anmeldungsdatum: 13.07.1977

(30) Priorität(en): 16.07.1976 DE 2632097  
21.01.1977 DE 2702370

(24) Patent erteilt: 13.08.1982

(45) Patentschrift veröffentlicht: 13.08.1982

(73) Inhaber:  
Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. 80  
(DE)

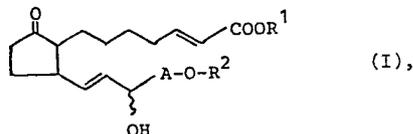
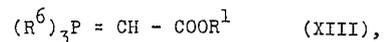
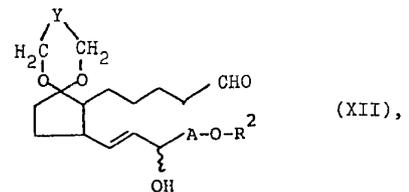
(72) Erfinder:  
Dr. Wilhelm Bartmann, Bad Soden/Taunus (DE)  
Dr. Ulrich Lerch, Hofheim/Taunus (DE)  
Dr. Hermann Teufel, Kelkheim (DE)  
Dr. Bernward Schölkens, Kelkheim (DE)  
Dr. Gerhard Beck, Frankfurt a.M. (DE)

(74) Vertreter:  
Brühwiler & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Cyclopentanderivate.

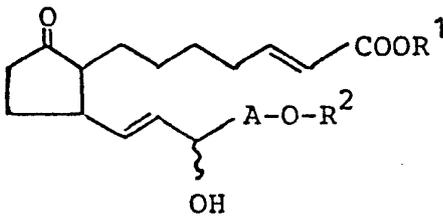
(57) Neue Cyclopentanderivate der Formel I werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel XII mit einem Ylid der Formel XIII, und nachfolgender solvolytischer Abspaltung der Ketal Schutzgruppe hergestellt. Die erhaltenen Verbindungen, in den -COOR<sup>1</sup> für eine Estergruppe steht, werden gegebenenfalls durch alkalische Verseifung in die entsprechenden Säuren übergeführt und anschliessend wieder verestert. Die Substituenten in den Formeln I, XII und XIII haben die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Metall-, NH<sub>4</sub>- und substituierten Ammoniumsalze zeichnen sich durch spasmogene, bronchodilatatorische, blutdrucksenkende, magensaftsekretionshemmende, luteolytische und abortive Eigenschaften aus.



## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel I

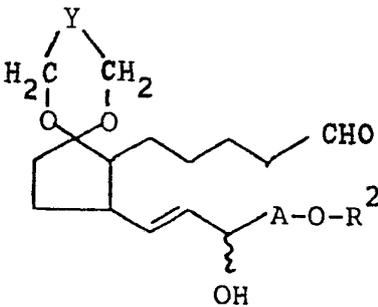


in welcher

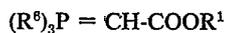
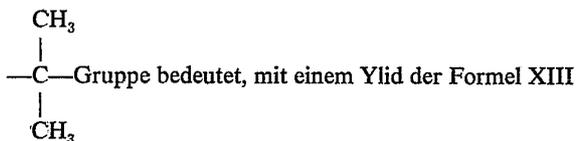
R<sup>1</sup> einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen oder cycloaliphatischen Rest mit 1 bis 8 C-Atomen oder einen araliphatischen Rest mit 7 bis 9 C-Atomen,

R<sup>2</sup> einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 C-Atomen und

A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel XII

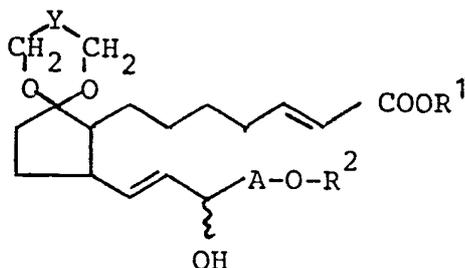


in der Y eine Einfachbindung, eine CH<sub>2</sub>-Gruppe oder die



(XIII)

in der die Reste R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und geradkettiges C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl bedeuten und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel XIV

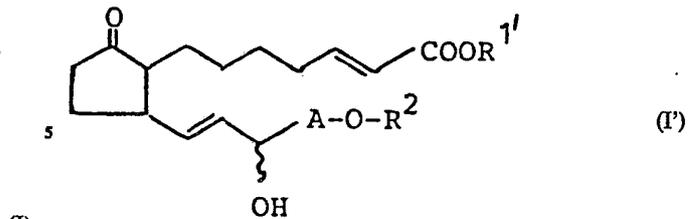


(XIV)

umsetzt und aus letzterer durch saure Solvolyse die Ketal-schutzgruppe entfernt.

2. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel I'

2



10 in welcher

R<sup>1</sup> Wasserstoff,

R<sup>2</sup> einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 C-Atomen und

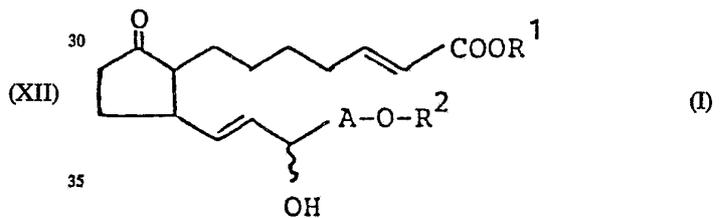
15 A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen

bedeuten, oder deren physiologisch verträgliche Metall-, NH<sub>4</sub>- oder substituierten Ammoniumsals, die sich von einem primären, sekundären oder tertiären Amin ableiten, dadurch

20 gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren von Anspruch 1 eine Verbindung der Formel I herstellt und letztere alkalisch verseift und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ihr physiologisch verträgliches Metall-, NH<sub>4</sub>- oder substituiertes Ammoniumsalz überführt, das sich von einem

25 primären, sekundären oder tertiären Amin ableitet.

3. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel I



in welcher

R<sup>1</sup> einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen oder cycloaliphatischen Rest mit 1 bis 8 C-Atomen oder einen araliphatischen Rest mit 7 bis 9 C-Atomen,

R<sup>2</sup> einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 C-Atomen und

45 A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäß Anspruch 2 eine Verbindung der Formel I', in der R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet, herstellt und letztere entsprechend verestert.

55

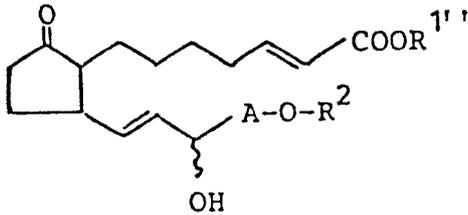
Prostaglandine sind eine Gruppe von Fettsäuren, die in zahlreichen Geweben von Mensch und Tier vorkommen. Das Grundgerüst der natürlichen Prostaglandine besteht aus 20 Kohlenstoffatomen, die in Form eines Fünfringes und 60 zweier benachbarter linearer Seitenketten angeordnet sind.

Die pharmakologischen Effekte der Prostaglandine erstrecken sich u.a. auf die Gebiete der Reproduktion, des Bronchialmuskeltonus, des Blutdrucks und der Gastroenterologie. Die pharmakologischen Eigenschaften der natürlichen Prostaglandine sind Gegenstand zahlreicher Übersichtsartikel, z.B. N.H. Andersen und P.W. Ramwell in Arch, Internal Med. 133, 30 (1974); R.L. Jones in Pathobiology Ann. 1972, 359; J. Pike in Scient. American 225, 84 (1971)

oder M.P.L. Caton in Progress in Med. Chem., vol. 8, ed.: Butterworth, London, 1971.

Die Synthese von nicht natürlich vorkommenden Analogen von Prostansäuren, in denen die Vielzahl der pharmakologischen Wirkungen der natürlichen Prostaglandine differenziert sind, gewinnen zunehmend an Bedeutung.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer prostaglandinanaloger Cyclopentanderivate der Formel I''



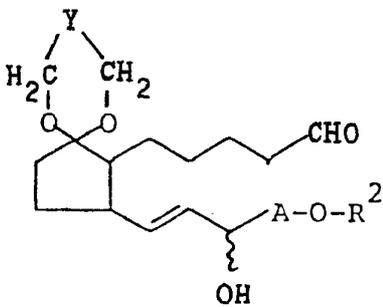
in welcher

R¹¹ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen oder cycloaliphatischen Rest mit 1 bis 8 C-Atomen oder einen araliphatischen Rest mit 7 bis 9 C-Atomen oder ein physiologisch verträgliches Metall-, NH₄- oder substituiertes Ammoniumion, das sich von einem primären, sekundären oder tertiären Amin ableitet,

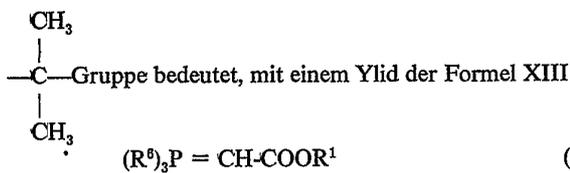
R² einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 C-Atomen und

A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen bedeuten.

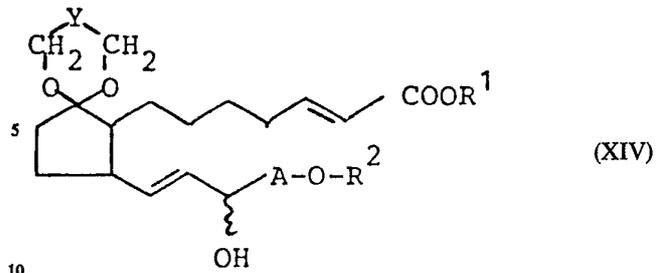
Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel XII



in der Y eine Einfachbindung, eine CH₂-Gruppe oder die



in der die Reste R⁶ gleich oder verschieden sind und geradkettiges C₁- bis C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten und R¹ die oben angegebene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel XIV



(I'')

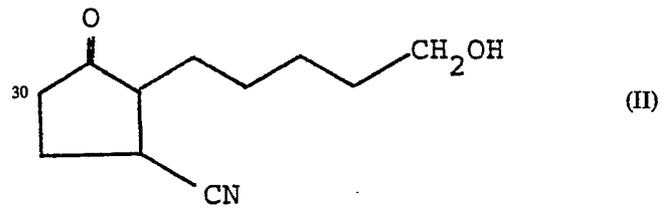
umsetzt und aus letzterer durch saure Sovolyse die Ketal-schutzgruppe entfernt und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I,

worin R¹ die zur Formel I nach Anspruch 1 genannte Bedeutung hat, alkalisch verseift zu einer Verbindung der Formel I', worin R¹ Wasserstoff bedeutet, und gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel I', worin R¹ Wasserstoff bedeutet, verestert,

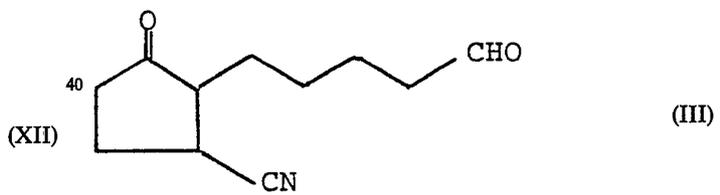
oder gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel I', worin R¹ Wasserstoff bedeutet, in ein physiologisch verträgliches Metall-, NH₄- oder substituiertes Ammoniumsalz überführt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel XII können hergestellt werden, indem man

a) einen Alkohol der Formel II



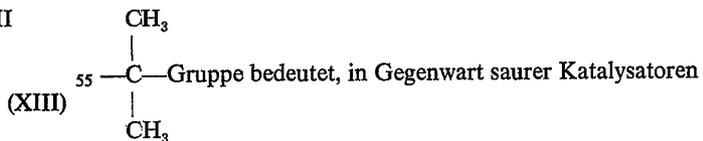
zu einem Aldehyd der Formel III



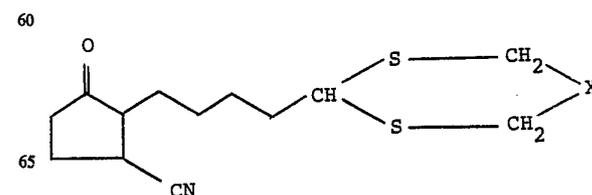
oxydiert,  
b) den Aldehyd der Formel III mit einem Dithiol der Formel IV



worin X eine Einfachbindung, eine CH₂-Gruppe oder eine

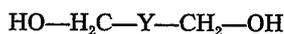


in ein Dithioacetal der Formel V

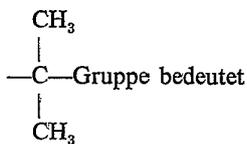


überführt,

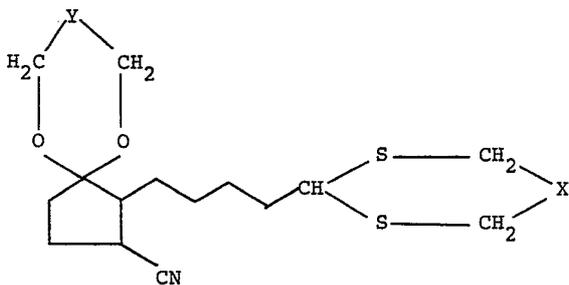
c) das Dithioacetal der Formel V mit einem Diol der Formel VI



worin Y eine Einfachbindung, eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe oder eine

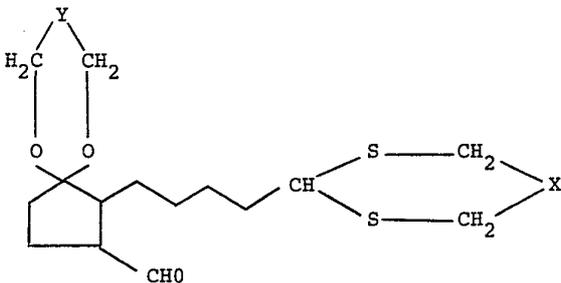


in Gegenwart saurer Katalysatoren zu einem Ketal der Formel VII



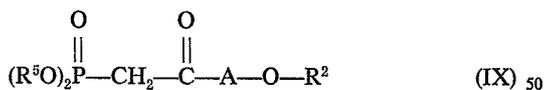
umsetzt,

d) das Nitril der Formel VII in einen Aldehyd der Formel VIII

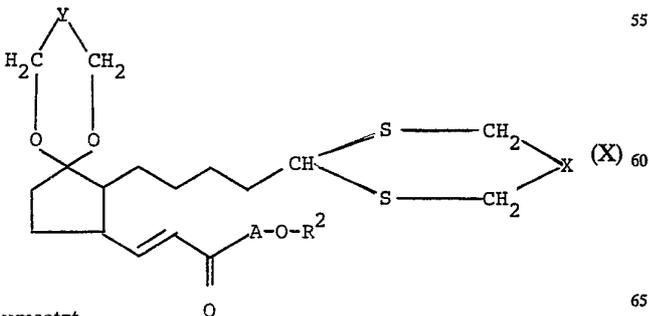


durch Reduktion und Hydrolyse überführt,

e) den Aldehyd der Formel VIII mit einem Phosphonat der Formel IX

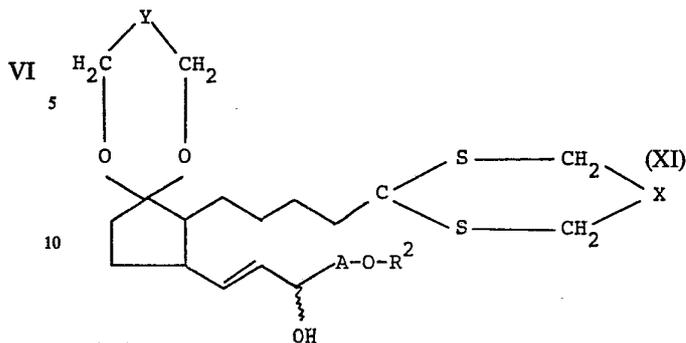


worin A und  $\text{R}^2$  die zur Formel I angegebene Bedeutung hat und  $\text{R}^5$  einen geradkettigen oder verzweigten ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )-Alkylrest bedeutet, zu einem ungesättigten Keton der Formel X



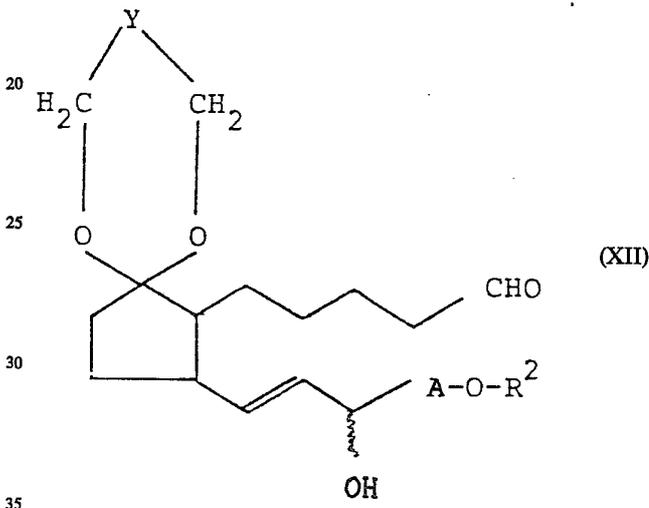
umsetzt,

f) das ungesättigte Keton der Formel X zu einem Alkohol der Formel XI



reduziert,

g) die Thioacetalgruppe der Verbindung der Formel XI schonend abspaltet, wobei ein Aldehyd der Formel XII



gebildet wird.

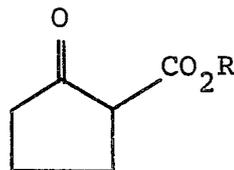
Unter den genannten Substituenten sind die folgenden bevorzugt:

Für  $\text{R}^{1'}$ : Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 8 C-Atomen, ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 2 bis 4-C-Atomen, ein Cycloalkylrest mit 5 bis 7 C-Atomen, ein Aralkylrest mit 7 oder 8 C-Atomen sowie ein physiologisch verträgliches Metall-,  $\text{NH}_4$ - oder substituierendes Ammoniumion, das sich von einem primären, sekundären oder tertiären Amin ableitet.

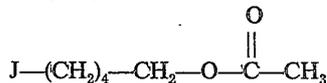
Für  $\text{R}^2$ : ein geradkettiger, verzweigter, gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 C-Atomen.

Für A: eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen.

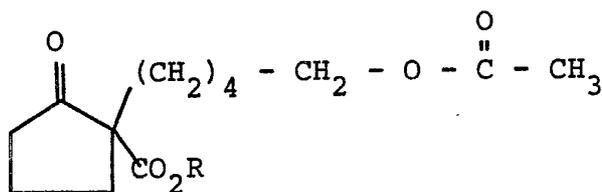
Das im obigen Verfahren als Ausgangsmaterial verwendete 2-(5-Hydroxypentyl)-3-oxo-cyclopentyl-nitril der Formel II kann nach verschiedenen Verfahren hergestellt werden. Ein beschrittener Weg besteht darin, dass man Cyclopentan-2-oxo-carbonsäure-äthylester der Formel



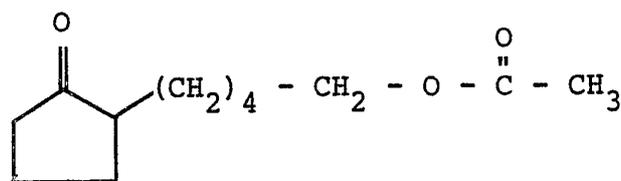
mit 5-Acetoxy-pentyljodid der Formel



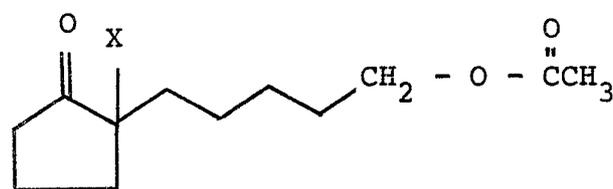
zu dem 1-substituierten Cyclopentan-2-on-carbonsäureäthylester der Formel



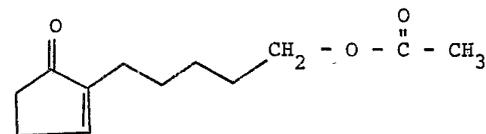
umsetzt, mit Eisessig/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zur Verbindung



decarboxyliert und analog zu dem in der DT-OS 24 30 700 beschriebenen Verfahren über die Verbindungen



X = Halogen



zur Verbindung II gelangt.

Die Oxydation von II zu III erfolgt im allgemeinen mit Oxydationsmitteln, die für die Oxydation von aliphatischen Alkoholen zu Aldehyden gebräuchlich sind. Einige Methoden sind z.B. in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 7/1, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1954, Seite 159 ff. angegeben.

Weitere geeignete Oxydationsmittel sind der aus Thioanisol und Chlor gebildete Komplex [J. Org. Chem. 38, 1233 (1973)], der Chromtrioxyd-Pyridinkomplex [J. Org. Chem. 35, 4000 (1970) bzw. J. Org. Chem. 26, 4814 (1961)], sowie Dimethylsulfoxyd mit verschiedenen Koreaktanten [J. Amer. Chem. Soc. 87, 5661 (1965), 88, 1762 (1966), 89, 5505 (1967) Chem. Rev. 67, 247 (1967)].

Ein besonders bevorzugtes Verfahren stellt die Oxydation mit dem aus Dimethylsulfid und N-Chlorsuccinimid gebildeten Komplex dar. Dabei folgt man im wesentlichen den Angaben in J. Amer. Chem. Soc. 94, 7586 (1972).

Der Aldehyd der Formel III kann nun destillativ oder durch Chromatographie gereinigt werden, es ist jedoch vorteilhaft, ihn in roher Form in Gegenwart saurer Katalysatoren in inerten Lösungsmitteln mit Dithiolen der Formel IV zu den Dithioacetalen der allgemeinen Formel V direkt und selektiv umzusetzen.

Dabei wird der selektive Schutz der Aldehydgruppe in III vor der ebenfalls in III vorhandenen Ketofunktion durch Arbeiten mit in etwa stöchiometrischen Mengen an Dithiolen der Formel IV erreicht, wobei die Reaktion zwischen -10°C und +30°C durchgeführt wird.

Eine bevorzugte Ausführungsform des obigen Verfahrens besteht darin, dass man den rohen Aldehyd III mit einem geringen Überschuss eines Dithiols der Formel IV in Gegenwart von Bortrifluoridätherat und gegebenenfalls eines waserbindenden Mittels wie Magnesiumsulfat in Benzol oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -5 und +10°C reagieren lässt.

Die so entstandenen Dithioacetale V können schliesslich durch Destillation oder Chromatographie gereinigt oder aber direkt mit einem Diol der Formel VI in Gegenwart saurer Katalysatoren in inerten Lösungsmitteln wie Benzol oder Toluol gegebenenfalls in Gegenwart waserbindender Mittel zu den Ketalen der Formel VII umgesetzt werden. Eine bevorzugte Ausführungsform des obigen Verfahrens besteht nun darin, dass man das Dithioacetal V mit etwas mehr als der berechneten Menge eines Diols VI in Benzol oder Toluol mit einem sauren Katalysator wie zum Beispiel p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt und anschliessend in üblicher Weise aufarbeitet.

Die Ketale der Formel VII können durch Hochvakuumdestillation oder Chromatographie gereinigt werden und anschliessend in an und für sich bekannter Weise zu den Aldehyden der Formel VIII reduziert werden. Hierfür eignen sich alle für die Reduktion von Nitrilen zu Aldehyden bekannten Reduktionsmittel, vorzugsweise komplexe Metallhydride wie Lithiumtriäthoxyaluminiumhydrid. Besonders bevorzugt ist Diisobutylaluminiumhydrid in inerten Lösungsmitteln wie aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen oder wasserfreien Äthern wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyäthan.

Die Reduktion wird bei -40 bis +40°C, vorzugsweise bei -10 bis +10°C durchgeführt.

Die Reduktion von VII kann man beispielsweise so durchführen, dass man bei -5 bis +5°C zu einer Lösung von VII in Toluol die äquimolare Menge oder einen geringen Überschuss an Diisobutylaluminiumhydrid zutropft. Nach zwei bis drei Stunden ist die Reduktion im allgemeinen beendet und das Aldimin kann durch Zugabe von Eisessig und Wasser zum Aldehyd VIII hydrolysiert werden.

Aldehyde der Formel VIII können ohne weitere Reinigung für den nächsten Verfahrensschritt eingesetzt werden. Gegebenenfalls können sie durch Säulenchromatographie gereinigt werden. Die Umsetzung der Phosphate der Formel IX mit Verbindungen der Formel VIII kann unter den für die Horner-Reaktion gebräuchlichen Bedingungen durchgeführt werden, beispielsweise in Äthern bei Raumtemperatur. Als Äther kommen bevorzugt in Betracht Diäthyläther, Tetrahydrofuran und Dimethoxyäthan. Das Phosphonat wird zur besseren Vervollständigung der Reaktion im Überschuss eingesetzt.

Die Reaktion ist gewöhnlich nach 3-24 Stunden bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C beendet. Das Reaktionsprodukt der allgemeinen Formel X wird dann durch übliche Verfahren aus der Reaktionsmischung isoliert und gereinigt. Einzelheiten über die Durchführung dieser Reaktion sind in J. Amer. Chem. Soc. 83, 1733 (1961) beschrieben.

Die Phosphonate der Formel IX sind entweder bekannt [J. Org. Chem. 30, 680 (1965)] oder können analog zu bekannten Verfahren hergestellt werden [z.B. J. Amer. Chem. Soc. 88, 5654 (1966)].

Verbindungen der Formel XI können durch die Behandlung der Verbindungen der Formel X mit einem Reduktionsmittel erhalten werden. Die Reduktion kann mit allen Reduktionsmitteln bewerkstelligt werden, die eine selektive Reduktion einer Ketogruppe zu einer Hydroxygruppe in Gegenwart einer olefinischen Doppelbindung ermöglichen. Bevorzugte Reduktionsmittel sind komplexe Metallhydride, insbe-

sondere die Borhydride wie Kalium- oder Natriumborhydrid, Zinkborhydrid oder Lithiumperhydro-9b-bora-phenalkylhydrid [J. Amer. Chem. Soc. 92, 709 (1970)] oder auch Aluminiumhydride wie z.B. Natrium-bis-(2-methoxy-äthoxy)-aluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Gewöhnlich wird die Reduktion zwischen  $-10^{\circ}$  und  $+50^{\circ}\text{C}$  in einem gegenüber den Hydriden inerten Lösungsmittel wie Äthern, z.B. Diäthyläther, Dimethoxyäthan, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diäthylenglykoldimethyläther oder Kohlenwasserstoffen wie z.B. Benzol oder in einem Alkohol/Wassergemisch wie z.B. Äthanol/Wasser durchgeführt.

Die Freisetzung der Aldehyde XII aus den Dithioacetalen XI kann in Gegenwart von Schwermetallsalzen wie  $\text{HgCl}_2$  oder einem Alkylhalogenid in einem Gemisch eines organischen Lösungsmittels mit Wasser erfolgen. Als organische Lösungsmittel kommen insbesondere die mit Wasser mischbaren in Betracht, z.B. THF oder Dioxan, vorzugsweise dipolare aprotische Lösungsmittel wie Acetonitril oder DMF. Die Abspaltung der Schutzgruppe wird vorteilhafterweise in Anwesenheit eines säurebindenden Mittels durchgeführt. Die Reaktionstemperaturen liegen bei 0 bis  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $10\text{-}60^{\circ}\text{C}$ .

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens rührt man die Dithioketale XI in einem DMF-Wasser-Gemisch mit überschüssigen Methyljodid und Calciumcarbonat 2-5 Stunden bei  $30\text{-}50^{\circ}\text{C}$ . Die entstehenden Aldehyde der Formel XII können nach dem Entfernen der anorg. Salze und des Lösungsmittels direkt weiter umgesetzt oder chromatographisch gereinigt werden.

Die Aldehyde der Formel XII werden durch Umsetzung mit einem Phosphoniumylid der Formel XIII, in dem der Rest  $\text{R}^5$  vorzugsweise Phenyl bedeutet, zweckmässig in einem geeigneten Lösungsmittel zu Verbindungen der Formel XIV umgesetzt. Die Phosphoniumylide und die ihnen zugrunde liegenden Phosphoniumsalze werden nach analogen, in der Literatur beschriebenen Vorschriften hergestellt, [z.B. Organic Reactions, Volume 14, (1965) S. 270 ff. ed. John Wiley and Sons, New York, London, Sidney].

Die Lösung des resonanzstabilisierten Ylides der allgemeinen Formel XIII wird dabei vorteilhaft in geringem Überschuss zu der Lösung des Aldehydes XII gegeben und das Reaktionsgemisch zwischen 2 und 12 Stunden auf  $40\text{-}100^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Diäthylenglykoldimethyläther, Di-niederalkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder Amide von Carbonsäuren wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT), oder Kohlenwasserstoffe, insbesondere Benzol, Toluol, Xylol.

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens besteht darin, dass man zu der Lösung des Aldehyds XII in Toluol die Lösung des Methoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran in Toluol in geringem Überschuss zutropft und das Reaktionsgemisch zwischen 4 und 6 Stunden in einer Inertgasatmosphäre — beispielsweise unter Argon — auf  $40\text{-}80^{\circ}\text{C}$  erhitzt und das Ende der Reaktion mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie bestimmt. Die entstandenen Verbindungen der Formel XIV werden im allgemeinen nach üblicher Aufarbeitung durch Chromatographie gereinigt. Sie können jedoch auch als Rohprodukte weiter verwendet werden.

Die Ketalschutzgruppe kann unter milden Bedingungen abgespalten werden, z.B. in einem Alkohol-Wassergemisch, das etwa 1% Oxalsäure enthält, bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $30^{\circ}\text{C}$ .

Im allgemeinen erfolgt die Abspaltung der Schutzgruppe bei Temperaturen zwischen  $20$  und  $50^{\circ}\text{C}$  bei einer Reaktionsdauer von 3-24 Stunden. Die Ketonensäuren oder Ketonensäureester werden nach Verdampfen des Lösungsmittels bei tiefen

Temperaturen zweckmässigerweise auf chromatographischem Wege gereinigt. Sie können aber auch nach dem Entfernen des sauren Katalysators, z.B. durch Verteilen des Rohproduktes zwischen Wasser oder gesättigter Kochsalzlösung und einem unpolaren Lösungsmittel wie Benzol, direkt weiter umgesetzt werden.

Unter diesen Bedingungen werden die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester der Formel I schwer verseift. Um zu Verbindungen der Formel I' zu gelangen, in denen  $\text{R}^{1'} = \text{H}$  ist, schliesst man zweckmässigerweise eine alkalische Verseifung mit Alkalilauge in wässrig-alkoholischer Lösung an.

Ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel I', in denen  $\text{R}^1$  gleich H ist, kann man in bekannter Weise entsprechende Ester herstellen. Dies geschieht z.B. in einfacher Weise durch Reaktion der Carbonsäuren mit einem Diazoalkan in einem Lösungsmittel wie Diäthyläther oder THF. Auch aromatische Lösungsmittel wie Benzol oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform eignen sich für diese Umsetzungen.

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung dieser Ester bietet die Umsetzung von Salzen der Carbonsäuren mit einem Alkylhalogenid. Als Lösungsmittel eignen sich hierfür insbesondere dipolare, aprotische Lösungsmittel wie Acetonitril, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid; die Reaktionstemperaturen können zwischen  $-10^{\circ}$  und  $+100^{\circ}\text{C}$  liegen, bevorzugt werden Temperaturen zwischen  $20^{\circ}$  und  $60^{\circ}\text{C}$ .

Prinzipiell kann man nach diesen Methoden alle beliebigen Carbonsäuren der Formel I' in die entsprechenden Ester überführen.

Verbindungen der Formel I', worin  $\text{R}^{1'} = \text{H}$  ist, lassen sich durch Zugabe der äquimolaren Menge einer Base, eines Carbonats oder eines Amins in die entsprechenden Metall- oder Ammoniumsalze überführen. Als Amine kommen dabei physiologisch verträgliche primäre, sekundäre und tertiäre Amine wie Triäthylamin, Benzylamin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin, Piperidin oder 4-Äthylmorpholin in Betracht. Geeignete Metallionen sind die der Alkali- und Erdalkalimetalle.

Den so erhaltenen Ester oder das Salz der Formel I kann man anschliessend mit geeigneten Acylierungsmitteln umsetzen.

Als Acylierungsmittel kommen die freien Carbonsäuren sowie deren reaktionsfähige Derivate in Betracht. Bei Verwendung der Carbonsäure führt man die Reaktion vorzugsweise in dieser Säure als Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen  $0^{\circ}$  und  $70^{\circ}\text{C}$  durch. In einigen Fällen ist es vorteilhaft, die Reaktionslösung zur Vermeidung von Folgereaktionen abzupuffern. [Vergl. J.E. Pike F.H. Lincoln, W.P.

Schneider, J. Org. Chem. 34, 3553 (1969)].

Zur Acylierung können ferner die entsprechenden Carbonsäureanhydride verwendet werden. Die Reaktion wird dann bevorzugt in aprotischen Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base bei Temperaturen zwischen  $0^{\circ}$  und  $80^{\circ}\text{C}$  durchgeführt. Zur Herstellung der neuen Verbindungen kommt ferner noch die Umsetzung der Alkohole mit den entsprechenden Ketenen in Betracht. Diese Reaktion wird ebenfalls in aprotischen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur durchgeführt.

In den Verbindungen

II, III, V, VII, VIII, X, XI, XII und XIV,

können die Seitenketten in 2- und 3-Stellung des Cyclopentanringes in cis- bzw. trans-Stellung zueinander stehen. Nach Abspaltung der Ketalschutzgruppe in 1-Stellung des Cyclopentanringes ist jedoch die trans-Anordnung der beiden Seitenketten thermodynamisch begünstigt. Behandelt man daher Verbindungen der Formel I mit Basen, so erhält man über-

wiegend die trans-Verbindungen bezüglich der Verknüpfung der Seitenketten im Fünfring. Meist erhält man die trans-Anordnung der Seitenketten schon bei der Herstellung und Reinigung dieser Verbindungen.

Die Reaktionen zur Einführung der Doppelbindungen verlaufen nicht vollkommen stereospezifisch. Im allgemeinen kann man jedoch davon ausgehen, dass bei der Horner-Reaktion, durch die Reaktionsführung bedingt, überwiegend eine trans-Verknüpfung erhalten wird und das entsprechende cis-Produkt nur in geringem Umfang entsteht und durch chromatographische Reinigungsschritte entfernt wird. Ähnlich wird bei der Wittig-Reaktion zur Einführung der Carboxyseitenkette hauptsächlich das entsprechende trans-Olefin gebildet. Auch hier kann das als Nebenprodukt in geringem Mass auftretende cis-Olefin durch entsprechende Reinigungsoperationen abgetrennt werden.

Bei der Reduktion des Ketons X zum Alkohol XI wird ein weiteres chirales Zentrum in das Molekül eingeführt. Dies hat zur Folge, dass es sich bei den Verbindungen der Formeln XI, XII, XIV und I um Gemische der bzgl. dieses Zentrums diastereomeren Verbindungen handelt. Im Prinzip kann die Trennung dieser Diastereomeren auf jeder der angeführten Stufen erfolgen.

Es ist aber zweckmässig, diese Diastereomerentrennung auf der Stufe der Alkohole der Formel I durchzuführen. Für diese Trennung der mit  $\alpha$  (polarere Verbindung) bzw.  $\beta$  (weniger polare Verbindung) bezeichneten Isomeren haben sich chromatographische Verfahren besonders bewährt.

Sofern die einzelnen Reaktionsprodukte nicht bereits in genügend reiner Form anfallen, so dass sie für den folgenden Reaktionsschritt eingesetzt werden können, empfiehlt sich eine Reinigung mittels z.B. Säulen-, Dünnschicht- oder auch Hochdruckflüssigkeitschromatographie.

Die neuen Verbindungen der Formel I werden gewöhnlich in Form der Racemate erhalten. Diese können gegebenenfalls nach den üblichen Methoden der Racemattrennung in Form der optisch aktiven Antipoden erhalten werden.

Die neuen Verbindungen zeichnen sich einerseits durch spasmogene, andererseits durch bronchodilatorische, ferner blutdrucksenkende, magensaftsekretionshemmende, luteolytische und abortive Eigenschaften aus. Sie können daher als Arzneimittel angewandt werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I können als freie Säuren, in Form ihrer physiologisch unbedenklichen anorganischen und organischen Salze oder als Ester zur Anwendung kommen.

Säuren und Salze bzw. Ester können in Form ihrer wässrigen Lösungen oder Suspensionen oder auch gelöst oder suspendiert in pharmakologisch unbedenklichen organischen Lösungsmitteln wie ein- oder mehrwertigen Alkoholen, z.B. Äthanol, Äthylenglykol oder Glycerin, Ölen wie z.B. Sonnenblumenöl oder Lebertran, Äthern wie z.B. Diäthylenglykoldimethyläther oder auch Polyäthern wie z.B. Polyäthylenglykole der auch in Gegenwart anderer pharmakologisch unbedenklicher Polymerträger wie z.B. Polyvinylpyrrolidon zur Anwendung gelangen.

Als Zubereitungen können die üblichen galenischen Infusions- oder Injektionslösungen und Tabletten, sowie örtlich anwendbare Zubereitungen wie Cremes, Emulsionen, Suppositorien, insbesondere auch Aerosole in Frage kommen.

Eine weitere Anwendung der neuen Verbindungen liegt in der Kombination mit anderen Wirkstoffen. Neben anderen geeigneten Substanzen gehören dazu vor allem:

*Fertilitätsregulierende Hormone* bzw. *Releasing-Hormone* wie LH, FSH, Östradiol, LH-RH, *Diuretika*, wie z.B. Furosemid, *Antidiabetika* wie z.B. Glycodiazin, Tolbutamid, Glibenclamid, Pheninform, Buformin, Metformin, *Kreislaufmittel* im weitesten Sinne, z.B. Coronardilatoren wie Chromonar

oder Prenylamin, blutdrucksenkende Stoffe wie Reserpin,  $\alpha$ -Methyl-Dopa oder Clonidine oder Antiarrhythmika, *Lipidsenker*, Geriatrika und andere stoffwechselwirksame Präparate, *Psychopharmaka*, wie z.B. Chlordiazepoxid, Diazepam oder Meprobamat sowie *Vitamine*, oder Prostaglandine oder prostaglandin-ähnliche Verbindungen sowie auch Prostaglandinantagonisten und Prostaglandin-Biosynthesehemmer, wie z.B. nicht-steroidale Antiphlogistika.

Die Verbindungen der Formeln II, III, V, VII, VIII, X, XI, XII und XIV sind neue wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen der Formel I.

#### Herstellung der Ausgangsverbindung (Beispiele 1-12i)

##### Beispiel 1

###### 1-(5-Acetoxypropyl)-2-oxo-cyclopentancarbonsäureäthylester

180 g [1.15] 2-Oxo-cyclopentancarbonsäureäthylester wurden in 300 ml Dimethylformamid mit 170 g [1.23] Kaliumcarbonat versetzt, 281,5 g [1.1] 5-Acetoxypropyljodid zuge tropft und die Mischung 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Diäthyläther digeriert, das Lösungsmittel vom festen Rückstand abdekantiert, der Äther mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum abdestilliert.

Es wurden 300 g roher 1-(5-Acetoxypropyl)-2-oxo-cyclopentancarbonsäureäthylester erhalten, der ohne weitere Reinigung in die folgende Reaktion eingesetzt wurde.

##### Beispiel 2

###### 2-(5-Acetoxypropyl)-cyclopentanon

300 g 1-(5-Acetoxypropyl)-2-oxo-cyclopentancarbonsäureäthylester wurden in 1,5 l Essigsäure, 600 ml Wasser und 300 g Schwefelsäure 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Danach wurde die Lösung im Vakuum eingeeengt, mit 1 l halbesättigter Kochsalzlösung versetzt und mit Essigsäureäthylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit 500 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wurden 50 ml Acetanhydrid zugegeben und 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand über eine 30 mm hohe Kolonne im Vakuum fraktioniert destilliert.

Es wurden 170 g eines hellen Öles vom Siedepunkt  $K_{p0,7}$  113°-117°C erhalten.

##### Beispiel 3

###### 2-(5-Acetoxypropyl)-cyclopent-2-enon

161 g [0.76] 2-(5-Acetoxypropyl)-cyclopentanon wurden in 440 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und bei 10-15°C unter Rühren die Lösung von 76 ml [0.935] Sulfurylchlorid in 75 ml Tetrachlorkohlenstoff zuge tropft und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Toluol gelöst, mit Wasser und Bikarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die filtrierte Lösung wurde mit 150 ml [1.25] 2,4,6-Trimethylpyridin versetzt und 15 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde 2mal mit 2 n HCl, 1mal mit Wasser und einmal mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtrierte, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde bei 0.5 mm Druck über eine 10 cm lange Kolonne im Vakuum destilliert und

106 g vom  $K_{p0,5}$  mm 120-125°C erhalten.

## Beispiel 4

## 2-(5-Acetoxypropyl)-3-oxo-cyclopentanonitril

98 g [1.5] Kaliumcyanid wurden in 600 ml Methanol suspendiert und innerhalb von 2,5 Stunden 105 g [0.5] 2-(5-Acetoxypropyl)-cyclopent-2-en-1-on, gelöst in 45 ml Essigsäure, zuge tropft. Nach 20stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde in Eiswasser unter Rühren eingetropft, 3mal mit Diäthyläther extrahiert, die Ätherphasen vereinigt und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde in 200 ml Pyridin und 30 ml Acetanhydrid 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert und

102 g vom Kp 180°/0,4 mm  
IR: 2220 cm<sup>-1</sup>

erhalten.

## Beispiel 5

## 2-(5-Hydroxypropyl)-3-oxo-cyclopentanonitril

102 g 2-(5-Acetoxypropyl)-3-oxo-cyclopentanonitril wurden in 1 l Methanol mit 5 ml konz. Schwefelsäure 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, 10 g NaHCO<sub>3</sub> eingetragen, das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt, der ölige Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen und eingeeengt.

Es waren 84,7 g Rohprodukt entstanden, die ohne weitere Reinigung in die folgende Reaktion eingesetzt werden konnten.

Zur Charakterisierung wurde eine Analysenprobe im Vakuum destilliert.

IR: 3400 cm<sup>-1</sup> (OH)  
2240 cm<sup>-1</sup> (CN)

## Beispiel 6

## 2-(4-Formylbutyl)-3-oxo-cyclopentanonitril

19,5 g [0.1] 2-(5-Hydroxypropyl)-3-oxo-cyclopentanonitril in 30 ml Toluol wurden zu einer Suspension von [0.5] = 66,8 g N-Chlorsuccinimid und [0,6] = 43,8 ml Dimethylsulfid in 200 ml absolutem Toluol bei -10° — -15°C zuge tropft, 3 Std. bei -10° — -15°C gerührt, anschliessend 75 ml [0.6] Triäthylamin zugegeben, 1 Stunde bei -10°C nachgerührt und die Reaktionsmischung auf eiskalte gesättigte Kochsalzlösung gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 1 n HCl neutral gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Es wurden 17 g Aldehyd erhalten.

Die Analysenprobe wurde an Kieselgel chromatographiert NMR δ 9,7 breites Signal, 1H

## Beispiel 7

## 2-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)butyl]-3-oxo-cyclopentanonitril

17 g [0.063] 2-(4-Formylbutyl)-3-oxo-cyclopentanonitril wurden in 200 ml Toluol gelöst und mit [0.08] = 6,7 ml 1,2-Äthandithiol und 2 ml Bortrifluoridätherat 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser und Natriumbikarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurden 15,6 g eines hellen Öles erhalten. Die Analysenprobe wurde an Kieselgel chromatographiert.

NMR δ 3,2 ppm, Singulett, 4 H  
4,3 - 4,6 ppm, Triplett, 1 H

## Beispiel 8

## 7-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)butyl]-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan}carbonitril

6,8 g [0.024] 2-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)butyl]-3-oxo-cyclopentanonitril wurden in 200 ml Toluol mit 10 ml 1,2-Äthandiol und 3 ml Bortrifluoridätherat 4 Stunden am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt, weitere 10 ml 1,2-Äthandiol und 3 ml Bortrifluoridätherat zugegeben und nochmals 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung auf Eiswasser gegeben, die organische Phase mit Diäthyläther verdünnt und mit 5%iger Natriumbikarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und 6,4 g eines hellen Öles erhalten. Die durch Chromatographie erhaltene Analysenprobe wies im NMR folgende charakteristischen Banden auf:

δ 4,4 - 4,7 ppm, Triplett, 1 H  
δ 3,9 ppm, Singulett, 4 H  
δ 3,2 ppm, Singulett, 4 H

## Beispiel 9

## 7-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)butyl]-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan}carbaldehyd

13,3 [0.042] 7-6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)butyl]-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan carbonitril wurden in 200 ml Toluol gelöst, auf 5°C abgekühlt und 9 g [0.064] 53 ml 20%ige Diisobutylaluminiumhydridlösung in Toluol so langsam zuge tropft, dass die Temperatur 7°C nicht übertriegt. Nach 2stündiger Reaktionszeit wurden 15 ml Eisessig in 30 ml Toluol zuge tropft, anschliessend 50 ml Wasser und eine halbe Stunde nachgerührt. Es wurde über ein Klärschichtfilter filtriert, die organische Phase mit Äther verdünnt und vom Wasser abgetrennt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und 11 g öliges Aldehyd erhalten. Die Analysenprobe wurde an Kieselgel chromatographiert und wies im NMR folgende charakteristischen Signale auf.

δ 9,5 - 9,7 ppm, Doublett, 1 H  
4,3 - 4,6 ppm, Triplett, 1 H  
3,9 ppm, Singulett, 4 H  
3,2 ppm, Singulett, 2 H

## Beispiel 10a

## 1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)butyl]-1,4-dioxaspiro[4,4]non-7-yl}-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-octen-3-on

30 mMol ≅ 870 mg 80%iger Natriumhydrid werden in 90 ml Glykoldimethyläther suspendiert, mit 25 mMol ≅ 6,3 g Dimethyl-2-oxo-3,3-dimethyl-5-oxa-heptylphosphonat versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum so erhaltenen Reaktionsgemisch gibt man eine Lösung von 20 mMol ≅ 6,32 g 7-6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)butyl]-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-carbaldehyd in 60 ml Glykoldimethyläther und rührt noch drei Stunden bei Raumtemperatur. Dann setzt man soviel Eisessig zu, bis eine Probe mit Wasser neutral reagiert. Man klärt mit etwas Tierkohle, saugt ab und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Essigester/Toluol 1/10 an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 6,8 g eines hellgelben Öles.

NMR: δ 6,6 - 7,1 ppm, Doppeltes Dublett 1 H  
6,2 - 6,6 ppm, Dublett 1 H  
4,6 ppm, Triplett 1 H  
3,9 ppm, Singulett 4 H  
3,0 - 3,7 ppm, Quartett und 2 Singulett 8 H

*Beispiel 10b*

In analoger Weise wird

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl}-4,4-dimethyl-5-oxa-1-trans-octen-3-on hergestellt durch Umsetzung von Dimethyl-2-oxo-3,3-dimethyl-4-oxa-heptyl-phosphonat.

NMR:  $\delta$  6,5 - 7,4 ppm, Multiplett, 2 H  
 3,3 ppm, Triplet, 2 H  
 1,3 ppm, Singulett, 6 H

*Beispiel 10c*

In analoger Weise wird

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl}-4,4-dimethyl-7-oxa-1-trans-octen-3-on hergestellt, durch Umsetzung von Dimethyl-2-oxo-3,3-dimethyl-6-oxa-heptyl-phosphonat.

NMR:  $\delta$  6,0 - 7,2 ppm, Multiplett, 2 H  
 3,2 ppm, Singulett, 3 H  
 3,1 - 3,5 ppm, Multiplett, 2 H  
 1,2 ppm, Singulett, 6 H

*Beispiel 10d*

In analoger Weise wird

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl}-4-methyl-7-oxa-1-trans-octen-3-on hergestellt durch Umsetzung von Dimethyl-2-oxo-3-methyl-6-oxa-heptylphosphonat.

NMR:  $\delta$  6,6 - 7,1 ppm, doppeltes Dublett, 1 H  
 6,0 - 6,4 ppm, Dublett, 1 H  
 3,0 - 3,6 ppm, Triplet mit Singulett, 5 H  
 1,1 ppm, Dublett, 3 H

*Beispiel 10e*

In analoger Weise wird

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl}-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-nonen-3-on hergestellt durch Umsetzung von Dimethyl-2-oxo-3,3-dimethyl-5-oxa-octylphosphonat.

NMR:  $\delta$  6,2 - 7,3 ppm, Dublett  
 und doppeltes Dublett, 2 H  
 3,4 ppm, Singulett, 2 H  
 3,3 ppm, Triplet, 2 H  
 1,2 ppm, Singulett, 6 H  
 0,8 ppm, Triplet, 3 H

*Beispiel 10f*

Auf analoge Weise wurde

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl}-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-decen-3-on hergestellt durch Umsetzung von Dimethyl-2-oxo-3,3-dimethyl-5-oxa-nonylphosphonat.

NMR:  $\delta$  6,1 - 7,3 ppm, Dublett  
 und doppeltes Dublett, 2 H  
 3,2 - 3,6 ppm, Triplet und Singulett, 4 H  
 1,2 ppm, Singulett, 6 H  
 0,9 ppm, breites Triplet, 3 H

*Beispiel 10g*

Auf analoge Weise wurde

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl}-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-hepten-3-on hergestellt durch Umsetzung von Dimethyl-2-oxo-3,3-dimethyl-5-oxa-hexylphosphonat.

NMR:  $\delta$  6,1 - 7,3 ppm, Dublett  
 und doppeltes Dublett, 2 H  
 3,4 ppm, Singulett, 2 H  
 3,3 ppm, Singulett, 3 H  
 1,2 ppm, Singulett, 6 H

*Beispiel 10h*

Auf analoge Weise wurde

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl}-4,4,8-trimethyl-6-oxa-1-trans-nonen-3-on hergestellt durch Umsetzung von Dimethyl-2-oxo-3,3,7-trimethyl-5-oxa-octylphosphonat.

NMR:  $\delta$  6,1 - 7,3 ppm, Dublett  
 und doppeltes Dublett, 2 H  
 3,4 ppm, Singulett, 2 H  
 3,0 - 3,2 ppm, Dublett, 2 H  
 1,2 ppm, Singulett, 6 H  
 0,7 - 0,9 ppm, Dublett, 6 H

*Beispiel 10i*

Auf analoge Weise wurde

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl}-6-oxa-1-trans-octen-3-on hergestellt durch Umsetzung von Dimethyl-2-oxo-5-oxa-heptylphosphonat.

NMR:  $\delta$  6,0 - 7,3 ppm, Dublett  
 und doppeltes Dublett, 2 H  
 3,2 - 4,0 ppm, Multiplett, 4 H  
 1,0 - 1,4 ppm, Triplet, 3 H

*Beispiel 11a*

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl}-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-octen-3-ol

7,9 g  $\hat{=}$  18 mMol 1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl}-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-octen-3-on werden in 120 ml Methanol gelöst. Diese Lösung tropft man zu einer bei 0°C bereiteten Lösung von 3,4 g Natriumborhydrid in 55 ml 90%igem, wässrigem Methanol und rührt dann noch zwei Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird bei 0°C mit etwas Eisessig neutralisiert und das Methanol bei Raumtemperatur abdestilliert. Der Rückstand wird mit Äther aufgenommen, je 1x mit Wasser und 1/2 gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Dann trocknet man die Ätherlösung über Magnesiumsulfat und dampft ein. Man erhält 7,2 g eines farblosen Öles.

NMR:  $\delta$  5,4 - 5,6 ppm, Multiplett, 2 H  
 4,4 ppm, Triplet, 1 H  
 3,8 - 3,0 ppm, Singulett  
 und Multiplett, 5 H  
 3,0 - 3,8 ppm, Quartett  
 und zwei Singulets, 8 H  
 1,2 ppm, Triplet, 3 H  
 0,9 ppm, Singulett, 6 H

*Beispiel 11b*

In analoger Weise wird

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl}-4,4-dimethyl-5-oxa-1-trans-octen-3-on umgesetzt zu

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl}-4,4-dimethyl-5-oxa-1-trans-octen-3-ol.  
 IR: 3500 cm<sup>-1</sup>, keine Carbonylbande  
 NMR:  $\delta$  5,5 - 5,9 ppm, Multiplett, 2 H

*Beispiel 11c*

In analoger Weise wird

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl}-4,4-dimethyl-7-oxa-1-trans-octen-3-on umgesetzt zu

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl}-4,4-dimethyl-7-oxa-1-trans-octen-3-ol.  
 IR: 3500 cm<sup>-1</sup>, keine Ketobande  
 NMR:  $\delta$  5,5 - 5,9 ppm.

*Beispiel 11d*

In analoger Weise wird

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]-non-7-yl}-4-methyl-7-oxa-1-trans-octen-3-on umgesetzt zu

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]-non-7-yl}-4-methyl-7-oxa-1-trans-octen-3-ol.

IR: 3500 cm<sup>-1</sup>, keine Ketobande

NMR: δ 5,5 - 5,9 ppm, 2 H

*Beispiel 11e*

In analoger Weise wird

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]-non-7-yl}-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-nonen-3-on umgesetzt zu

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]-non-7-yl}-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-nonen-3-ol.

IR: 3500 cm<sup>-1</sup>, keine Carbonbände

NMR: δ 5,5 - 5,9 ppm, 2 H

*Beispiel 11f*

In analoger Weise wird

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]-non-7-yl}-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-decen-3-on umgesetzt zu

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]-non-7-yl}-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-decen-3-ol.

IR: 3500 cm<sup>-1</sup>, keine Carbonylbände

NMR: δ 5,5 - 5,5 ppm, 2 H

*Beispiel 11g*

Auf analoge Weise wurde

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]-non-7-yl}-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-hepten-3-on umgesetzt zu

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]-non-7-yl}-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-hepten-3-ol.

IR: 3500 cm<sup>-1</sup>, keine Carbonylbände

NMR: δ 5,4 - 5,9 ppm, 2 H

*Beispiel 11h*

Auf analoge Weise wurde

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]-non-7-yl}-4,4,8-trimethyl-6-oxa-1-trans-nonen-3-on umgesetzt zu

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]-non-7-yl}-4,4,8-trimethyl-6-oxa-1-trans-nonen-3-ol.

IR: 3500 cm<sup>-1</sup>, keine Carbonylbände

NMR: δ 5,3 - 5,9 ppm

*Beispiel 11i*

Auf analoge Weise wurde

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]-non-7-yl}-6-oxa-1-trans-octen-3-on umgesetzt zu

1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)-butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]-non-7-yl}-6-oxa-1-trans-octen-3-ol.

IR: 3500 cm<sup>-1</sup>, keine C=O -Bande

NMR: δ 5,4 - 6,0 ppm

*Beispiel 12a*

5-{7-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-octenyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-yl}pentanaldehyd

4,1 g 1-{6-[4-(1,3-Dithia-2-cyclopentyl)butyl]-1,4-dioxaspiro[4.4]-non-7-yl}-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-octen-3-ol werden gelöst in 4,1 ml Dimethylsulfoxid. Diese Lösung wird mit 7,5 g wasserfreiem Calciumcarbonat, 9,2 g Methyljodid und 2 ml Wasser versetzt und 3 Stunden bei 60°C gerührt.

Man lässt abkühlen, filtriert dann die Reaktionsmischung über ein Klärschichtfilter und wäscht den Filtrerrückstand gut mit Äther aus. Die Ätherphase wird mit Wasser und Natriumthiosulfatlösung gewaschen, getrocknet und bei Raumtemperatur zur Trockne eingedampft. Man erhält 3,54 g eines hellgelben Öles.

	DC	(Toluol 4/Essigester 1)	
	Rf	~ 0,23 anfärbbar mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin	
	NMR: δ	9,8 ppm, Triplett,	1 H
10		5,4 - 5,8 ppm, Multiplett,	2 H
		3,8 - 4,0 ppm, Multiplett	
		und Singulett,	5 H
		3,7 - 3,2 ppm, Quartett und Singulett,	4 H
		1,2 ppm, Triplett,	
15		0,9 ppm, Singulett,	6 H

Vollkommen analog zu Beispiel 12a wurden die in den Beispielen 11b bis 11i beschriebenen Thioketale in die entsprechenden Aldehyde 12b bis 12i überführt:

20

*Beispiel 12b*

5-{7-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-oxa-1-trans-octenyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-yl}pentanaldehyd.

DC (Toluol 4/Essigester 1)  
Rf ~ 0,24, anfärbbar mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

25

*Beispiel 12c*

5-{7-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-7-oxa-1-trans-octenyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-yl}pentanaldehyd

DC (Toluol 4/Essigester 1)  
Rf ~ 0,26, anfärbbar mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

30

*Beispiel 12d*

5-{7-(3-Hydroxy-4-methyl-7-oxa-1-trans-octenyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-yl}pentanaldehyd

DC (Toluol 4/Essigester 1)  
Rf ~ 0,25, anfärbbar mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

35

*Beispiel 12e*

5-{7-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-nonenyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-yl}pentanaldehyd

DC (Toluol 4/Essigester 1)  
Rf ~ 0,24, anfärbbar mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

40

*Beispiel 12f*

5-{7-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-deceny)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-yl}pentanaldehyd

DC (Toluol 4/Essigester 1)  
Rf ~ 0,28, anfärbbar mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

45

*Beispiel 12g*

5-{7-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-heptenyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-yl}pentanaldehyd

DC (Toluol 4/Essigester 1)  
Rf ~ 0,24, anfärbbar mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

50

*Beispiel 12h*

5-{7-(3-Hydroxy-4,4,8-trimethyl-6-oxa-1-trans-nonenyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-yl}pentanaldehyd

DC (Toluol 4/Essigester 1)  
Rf ~ 0,28, anfärbbar mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

55

*Beispiel 12i*

5-{7-(3-Hydroxy-6-oxa-1-trans-octenyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-yl}pentanaldehyd

DC (Toluol 4/Essigester 1)  
Rf ~ 0,24, anfärbbar mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

60

65

## Erfindungsgemässes Verfahren

## Beispiel 13a

9,9-Äthylendioxy-15-hydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-prosta-2-trans, 13-trans-diensäuremethylester

590 mg 5-{7-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxa-1-trans-octenyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]-non-6-yl}-pentaldehyd werden in 50 ml absolutem Toluol gelöst, mit 645 mg Methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran versetzt, und 3½ Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann dampft man die Reaktionslösung zur Trockne ein, nimmt den Rückstand mit Äther auf und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und über eine Säule mit Kieselgel mit Toluol/Essigester 4/1 filtriert. Man erhält 671 mg des gewünschten Endproduktes.

NMR: δ 6,6 - 7,3	Multiplett,	1 H
5,3 - 5,8	Multiplett mit Dublett,	3 H
3,0 - 4,0	Multiplett mit 3 Singulett,	12 H
	Quartett,	
1,1	Triplett,	3 H
0,8	Singulett,	6 H

## Beispiel 13b

9,9-Äthylendioxy-15-hydroxy-16,16-dimethyl-17-oxa-prosta-2-trans, 13-trans-diensäuremethylester aus der in Beispiel 12b beschriebenen Verbindung

NMR: Die olefinischen Protonen der neuen Doppelbindung erscheinen bei δ 6,6 - 7,4 (doppeltes Triplett) und bei δ 5,5 - 6,1 (Dublett eine Linie gemeinsam mit den Protonen der 13,14-Doppelbindung)

DC (Toluol 4/Essigester 1)  
Rf ~ 0,29

## Beispiel 13c

9,9-Äthylendioxy-15-hydroxy-16,16-dimethyl-19-oxa-prosta-2-trans, 13-trans-diensäuremethylester aus der Verbindung aus Beispiel 12c

NMR: δ 6,6 - 7,4	1 H
5,4 - 6,2	3 H

## Beispiel 13d

9,9-Äthylendioxy-15-hydroxy-16-methyl-19-oxa-prosta-2-trans, 13-trans-diensäuremethylester aus der in Beispiel 12d beschriebenen Verbindung

NMR: δ 6,5 - 7,4	1 H
5,4 - 6,2	3 H

## Beispiel 13e

9,9-Äthylendioxy-15-hydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-20-homo-prosta-2-trans, 13-trans-diensäuremethylester aus der in Beispiel 12e beschriebenen Verbindung

NMR: δ 6,6 - 7,4	1 H
5,4 - 6,2	3 H

## Beispiel 13f

9,9-Äthylendioxy-15-hydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-20-bis-homo-prosta-2-trans, 13-trans-diensäuremethylester aus der in Beispiel 12f beschriebenen Verbindung

NMR: δ 6,6 - 7,4	1 H
5,4 - 6,2	3 H

## Beispiel 13g

9,9-Äthylendioxy-15-hydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-20-nor-prosta-2-trans, 13-trans-diensäuremethylester aus der in Beispiel 12g beschriebenen Verbindung

NMR: δ 6,6 - 7,4	1 H
5,4 - 6,2	3 H

## Beispiel 13h

9,9-Äthylendioxy-15-hydroxy-16,16,20-trimethyl-18-oxa-20-homo-prosta-2-trans, 13-trans-diensäuremethylester aus der in Beispiel 12h beschriebenen Verbindung

NMR: δ 6,5 - 7,4	1 H
5,4 - 6,2	3 H

## Beispiel 13i

9,9-Äthylendioxy-15-hydroxy-18-oxa-prosta-2-trans, 13-trans-diensäuremethylester aus der in Beispiel 12i beschriebenen Verbindung

NMR: δ 6,5 - 7,4	1 H
5,4 - 6,2	3 H

## Beispiel 14a

9-Keto-15-hydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-prosta-2-trans, 13-trans-diensäuremethylester

325 mg 9,9-Äthylendioxy-15-hydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-prosta-2-trans, 13-trans-diensäuremethylester werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 2 ml 10%iger Oxalsäurelösung versetzt. Diese Mischung wird 4 Std. bei 40°C gerührt.

Dann wird die Reaktionslösung bei Raumtemperatur zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird mit erhaltener ½ konzentrierter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird zur Trennung der C-15-Isomeren am Kieselgel mit Toluol/Essigester 4/1 als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 158 mg des weniger polaren β-Isomeren, 127 mg des α-Isomeren und 32 mg eines α,β-Isomerenmisches

NMR: δ 6,6 - 7,3	Multiplett,	1 H
5,4 - 6,0	Multiplett,	3 H
3,8 - 4,0	Multiplett,	1 H
3,0 - 3,8	2 Singulett und 1 Quartett,	7 H
1,2	Triplett,	3 H
0,9	Singulett,	6 H

Die NMR-Daten der C-15-Isomeren stimmen überein. Gemäss den in Beispiel 14a beschriebenen Verfahren wurden hergestellt:

## Beispiel 14b

9-Keto-15-hydroxy-16,16-dimethyl-17-oxa-prosta-2-trans, 13-trans-diensäuremethylester

NMR: δ 6,6 - 7,3	Multiplett,	1 H
5,3 - 6,0	Multiplett,	3 H
3,7 - 4,1	Multiplett,	1 H
3,8	Singulett,	3 H
3,0 - 3,7	br. Triplett,	2 H
1,1	Singulett,	6 H

## Beispiel 14c

9-Keto-15-hydroxy-16,16-dimethyl-19-oxa-prosta-2-trans, 13-trans-diensäuremethylester

NMR: δ 6,6 - 7,4	Multiplett,	1 H
5,2 - 6,0	Multiplett,	3 H
3,7 - 4,1	Multiplett,	1 H
3,7	Singulett,	3 H
3,0 - 3,7	Triplett und Singulett,	5 H
0,9	Singulett,	6 H

## Beispiel 14d

9-Keto-15-hydroxy-16-methyl-19-oxa-prosta-2-trans, 13-trans-diensäuremethylester

NMR: $\delta$ 6,6 - 7,4	Multiplett,	1 H
5,2 - 6,0	Multiplett,	3 H
3,7 - 4,1	Multiplett,	1 H
3,7	Singulett,	3 H
3,0 - 3,7	Triplett und Singulett,	5 H
0,8 - 1,0	breites Dublett,	3 H

*Beispiel 14e*

9-Keto-15-hydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-20-homo-  
-prosta-2-trans, 13-trans-diensäuremethylester

NMR: $\delta$ 6,6 - 7,4	Multiplett,	1 H
5,2 - 6,0	Multiplett,	3 H
3,7 - 4,1	Multiplett,	1 H
3,7	Singulett,	3 H
3,0 - 3,7	Singulett und Triplett,	4 H
0,9	Singulett,	6 H

*Beispiel 14f*

9-Keto-15-hydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-20-bis-homo-  
-prosta-2-trans,13-trans-diensäuremethylester

NMR: $\delta$ 6,6 - 7,4	Multiplett,	1 H
5,2 - 6,0	Multiplett,	3 H
3,7 - 4,1	Multiplett,	1 H
3,7	Singulett,	3 H
3,0 - 3,7	Singulett und Triplett,	4 H
0,9	Singulett,	6 H

*Beispiel 14g*

9-Keto-15-hydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-20-nor-prosta-  
-2-trans,13-trans-diensäuremethylester

NMR: $\delta$ 6,6 - 7,4	Multiplett,	1 H
5,2 - 6,0	Multiplett,	3 H
3,7 - 4,1	Multiplett,	1 H
3,7	Singulett,	3 H
3,3	Singulett,	3 H
3,2	Singulett,	2 H
0,9 - 1,0	Singulett,	6 H

*Beispiel 14h*

9-Keto-15-hydroxy-16,16,20-trimethyl-18-oxa-20-homo-  
-prosta-2-trans,13-trans-diensäuremethylester

NMR: $\delta$ 6,6 - 7,4	Multiplett,	1 H
5,2 - 6,0	Multiplett,	3 H
3,7 - 4,1	Multiplett,	1 H
3,7	Singulett,	3 H
3,3	Singulett,	2 H
3,1 - 3,3	Dublett,	2 H
0,7 - 1,1	Multiplett,	12 H

*Beispiel 14i*

9-Keto-15-hydroxy-18-oxa-prosta-2-trans,13-diensäure-  
methylester

NMR: $\delta$ 6,4 - 7,4	Multiplett,	1 H
5,2 - 6,0	Multiplett,	3 H
3,8 - 4,3	Multiplett,	1 H
3,7	Singulett,	3 H
3,3 - 3,8	Multiplett,	4 H
	(Triplett und Quartett)	
1,3	Triplett,	3 H

*Beispiel 15a*

9-Keto-15-hydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-prosta-2-trans,  
13-trans-diensäure

220 mg 9-Keto-15-hydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-prosta-  
-2-trans,13-trans-diensäuremethylester werden in 5 ml Me-  
thanol gelöst und mit 1 ml 1 n NaOH versetzt. Diese Reak-  
tionsmischung wird  $\frac{1}{2}$  Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach

dem Abkühlen entfernt man die Hauptmenge Methanol i.V.  
bei Raumtemperatur und versetzt schliesslich mit 5 ml Was-  
ser. Die so gewonnene wässrige Lösung wird 2mal mit Äther  
extrahiert. Die so von nicht-sauren Anteilen befreite Lösung  
wird mit 10% iger wässriger Zitronensäure angesäuert und  
mehrfach ausgeäthert. Die vereinigten Ätherphasen werden  
getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kie-  
selgel mit Essigester/Cyclohexan/Eisessig 40/60/1 chroma-  
tographiert. Man erhält 133 mg reines Produkt

10	NMR: $\delta$ 6,6 - 7,3	Multiplett,	1 H
	5,0 - 6,0	Multiplett,	5 H
	3,8 - 4,0	Multiplett,	1 H
	3,0 - 3,8	2 Singulets,	7 H
		1 Quartett,	
15	1,2	Triplett,	3 H
	0,9	Singulett,	6 H

*Beispiel 15b*

9-Keto-15-hydroxy-16,16-dimethyl-17-oxa-prosta-2-trans,  
13-trans-diensäure

20	NMR: $\delta$ 7,3 - 7,8	Multiplett,	2 H
	6,7 - 7,4	Multiplett,	1 H
	5,4 - 6,0	Multiplett,	3 H
	4,1 - 4,4	Multiplett,	1 H
25	3,2 - 3,7	br. Triplett,	2 H

*Beispiel 15c*

9-Keto-15-hydroxy-16,16-dimethyl-19-oxa-prosta-2-trans,  
13-trans-diensäure

30	NMR: $\delta$ 7,3 - 7,8	Multiplett,	2 H
	6,7 - 7,4	Multiplett,	1 H
	5,2 - 6,0	Multiplett,	3 H
	3,8 - 4,1	Multiplett,	1 H
35	3,0 - 3,5	Singulett und br. Triplett,	5 H

*Beispiel 15d*

9-Keto-15-hydroxy-16-methyl-19-oxa-prosta-2-trans,  
13-trans-diensäure

40	NMR: $\delta$ 7,3 - 7,8	Multiplett,	2 H
	6,7 - 7,4	Multiplett,	1 H
	5,2 - 6,0	Multiplett,	3 H
	3,0 - 3,7	Singulett und Triplett,	5 H
45	3,9 - 4,2	Multiplett,	1 H
	0,8 - 1,0	breites Dublett,	3 H

*Beispiel 15e*

9-Keto-15-hydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-20-homo-  
-prosta-2-trans,13-trans-diensäure

50	NMR: $\delta$ 7,3 - 7,8	Multiplett,	2 H
	6,7 - 7,4	Multiplett,	1 H
	5,2 - 6,0	Multiplett,	3 H
55	3,9 - 4,1	Multiplett,	1 H
	3,2 - 3,8	Singulett und Triplett,	4 H
	0,9	Singulett,	6 H

*Beispiel 15f*

9-Keto-15-hydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-20-bis-homo-  
-prosta-2-trans, 13-trans-diensäure

60	NMR: $\delta$ 7,3 - 7,8	Multiplett,	2 H
	6,7 - 7,4	Multiplett,	1 H
	5,2 - 6,0	Multiplett,	3 H
	3,8 - 4,1	Multiplett,	1 H
	3,1 - 3,8	Singulett und Triplett,	4 H
	0,9	Singulett,	6 H

*Beispiel 15g*

9-Keto-15-hydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-20-nor-prosta-2-trans, 13-trans-diensäure

NMR: $\delta$ 7,3 - 7,8	Multiplett,	2 H
6,7 - 7,4	Multiplett,	1 H
5,2 - 6,0	Multiplett,	3 H
3,9 - 4,1	Multiplett,	1 H
3,4	Singulett,	3 H
3,3	Singulett,	2 H
0,9	Singulett,	6 H

*Beispiel 15h*

9-Keto-15-hydroxy-16,16,20-trimethyl-18-oxa-20-homo-prosta-2-trans,13-trans-diensäure

NMR: $\delta$ 7,4 - 7,8	Multiplett,	2 H
6,7 - 7,4	Multiplett,	1 H
5,2 - 6,0	Multiplett,	3 H
3,7 - 4,1	Multiplett,	1 H
3,0 - 3,4	Singulett mit Dublett,	4 H
0,7 - 1,1	Multiplett,	12 H

*Beispiel 15i*

9-Keto-15-hydroxy-18-oxa-prosta-2-trans,13-trans-diensäure

NMR: $\delta$ 7,2 - 7,9	Multiplett,	2 H
6,7 - 7,4	Multiplett,	1 H
5,2 - 6,0	Multiplett,	3 H
4,2 - 4,6	Multiplett,	1 H
3,3 - 3,9	2 Quartetts,	4 H

*Beispiel 16a*

110 mg 9-Keto-15 $\alpha$ -hydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-prosta-2-trans,13-trans-diensäuremethylester werden gelöst in 5 ml absoluter Ameisensäure, in welcher man zuvor 130 ml Pottasche aufgelöst hatte. Man lässt diese Lösung über Nacht bei 0° stehen. Am nächsten Morgen wird die Reaktionslösung bei 20° im Vakuum weitgehend eingedampft. Der Rückstand wird angenommen in 100 ml Wasser und 10 ml Äther. Man schüttelt gründlich um, trennt die Ätherphase ab und extrahiert die wässrige Phase noch mehrfach mit Äther. Die vereinigten Ätherphasen werden gewaschen mit  $\frac{1}{2}$ -gesättigter Natriumbicarbonatlösung, getrocknet und eingedampft. Man erhält 106 mg des gewünschten Materials.

DC: (Toluol/Essigester 4/1)

Rf: 0,34

NMR: (60MHz/CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ 8,1	ppm	1 H	Singulett
7,3 - 6,6	ppm	1 H	Multiplett
6,0 - 5,1	ppm	4 H	Multiplett
3,7	ppm	3 H	Singulett
3,4	ppm	2 H	Quartett
3,1	ppm	2 H	Singulett
2,9 - 0,7	ppm	restl. H	Multiplett

*Beispiel 16b*

9-Keto-15 $\beta$ -formyl-16,16-dimethyl-18-oxa-prosta-2,13-diensäuremethylester

Die NMR-Daten dieses Präparates stimmen mit jenen des entsprechenden  $\alpha$ -Isomeren überein.