



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 177/00



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

621 773

(21) Gesuchsnummer: 12170/75

(22) Anmeldungsdatum: 19.09.1975

(30) Priorität(en): 19.09.1974 JP 49-108143
21.05.1975 JP 50-60520

(24) Patent erteilt: 27.02.1981

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 27.02.1981

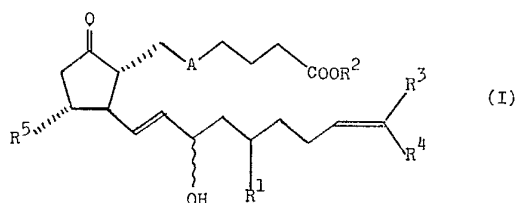
(73) Inhaber:
Sankyo Company Limited, Chuo-ku/Tokyo (JP)

(72) Erfinder:
Kiyoshi Sakai, Tokyo (JP)
Koichi Kojima, Tokyo (JP)
Junya Ide, Tokyo (JP)
Shinsaku Kobayashi, Tokyo (JP)

(74) Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

(54) Verfahren zur Herstellung neuer 9-Oxo-15zeta-hydroxy-20-alkyldenprost-13(trans)-ensäurederivate.

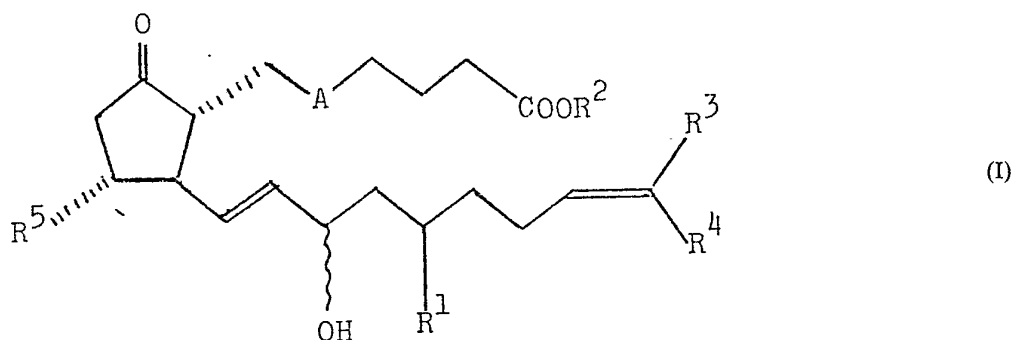
(57) Die neuen Verbindungen entsprechen der Formel:



worin A Äthylen oder cis-Vinyl, R^1 und R^2 je Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl, R^3 und R^4 je C_1 - C_3 -Alkyl und R^5 Wasserstoff oder Hydroxyl bedeuten. Die Herstellung erfolgt aus entsprechenden 9-Hydroxyverbindungen, welche in 15- und gegebenenfalls auch in 11-Stellung eine geschützte Hydroxylgruppe aufweisen, durch Oxidation in 9-Stellung und anschliessend Abspaltung der Hydroxylschutzgruppen. Erhaltene Carbonsäuren können in Salze oder Methylester, erhaltene Methylester in die Carbonsäuren übergeführt werden. Die Verbindungen üben eine Hemmwirkung auf die Magensaftsekretion und eine bronchodilatatorische Wirkung, ohne unerwünschte Nebenwirkungen, aus; sie können bei den entsprechenden therapeutischen Indikationen verwendet werden.

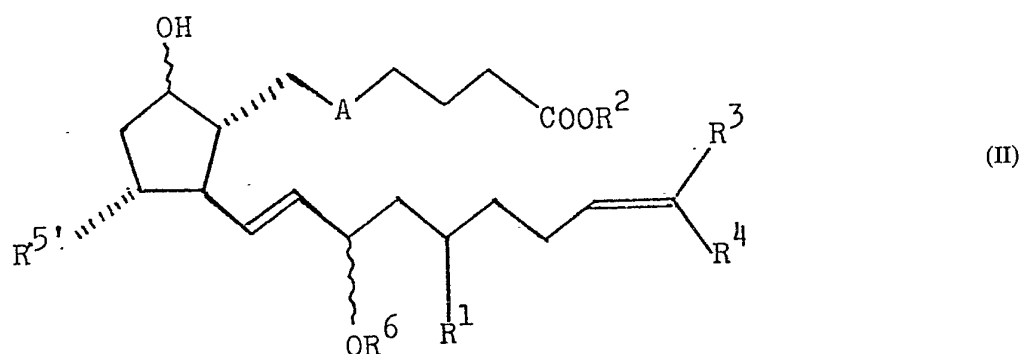
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Prostensäurederivaten der folgenden allgemeinen Formel:



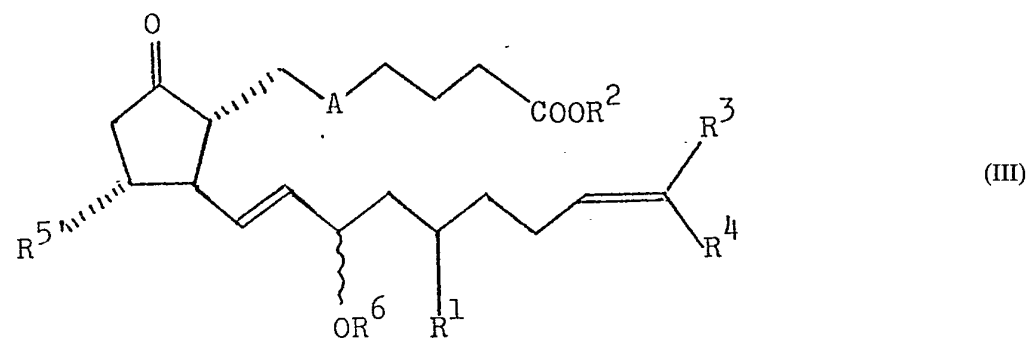
worin das Symbol A die Äthylengruppe oder die cis-Vinylengruppe bedeutet, jedes der Symbole R^1 und R^2 , welche gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatome oder Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellen, jedes der Symbole R^3 und R^4 , welche gleich oder verschieden sind, Alkylreste mit 1 bis 3

Kohlenstoffatomen darstellen und das Symbol R^5 das Wasserstoffatom oder die Hydroxylgruppe bedeutet, oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der folgenden Formel:



worin die Symbole A, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die obigen Bedeutungen haben, das Symbol $R^{5'}$ das Wasserstoffatom oder eine Gruppe $-OR^6$ bedeutet und das Symbol R^6 eine Schutzgruppe

für die Hydroxylgruppe darstellt, oxydiert, um zu einer Verbindung der folgenden Formel zu gelangen:



worin die Symbole A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{5'}$ und R^6 die obigen Bedeutungen haben, worauf man die Schutzgruppe(n) von der Hydroxylgruppe bzw. den Hydroxylgruppen der erhaltenen Verbindung entfernt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine der folgenden Verbindungen herstellt, nämlich 9-Oxo-11 α ,15 α - oder -15 β -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure, 9-Oxo-11 α ,15 α - oder -15 β -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester, das Kaliumsalz der 9-Oxo-11 α ,15 α - oder -15 β -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure,

9-Oxo-11 α ,15 α - oder -15 β -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure, 9-Oxo-11 α ,15 α - oder -15 β -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäuremethylester, 9-Oxo-11 α ,15 α - oder -15 β -dihydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure, 9-Oxo-11 α ,15 α - oder -15 β -dihydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure, 9-Oxo-15 α - oder -15 β -hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure, 9-Oxo-15 α - oder -15 β -hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester,

das Kaliumsalz der 9-Oxo-15 α - oder -15 β -hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure,

9-Oxo-15 α - oder -15 β -hydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure oder 9-Oxo-15 α - oder -15 β -hydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäuremethylester.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Carbonsäuren der Formel I, worin R² ein Wasserstoffatom bedeutet, in pharmazeutisch zulässige Salze, insbesondere in Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle, in Ammonium- und quaternäre Ammoniumsalze und in Salze mit niederen aliphatischen, alicyclischen, aromatisch-aliphatischen, heterocyclischen oder eine hydrophile Gruppe enthaltenden Aminen überführt.

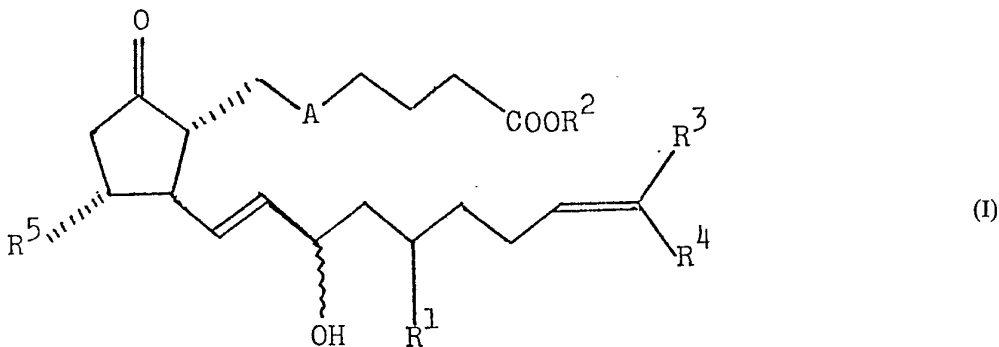
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

dass man erhaltene Carbonsäuren der Formel I, worin R² ein Wasserstoffatom bedeutet, durch Veresterung mit einem einen Methylrest abgebenden Mittel in entsprechende Methylester überführt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Methylester der Formel I durch Verseifung in entsprechende Carbonsäuren überführt.

10 Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von neuen Prostaglandinderivaten, nämlich von 9-Oxo-15 ξ -hydroxy-20-alkylidenprost-13(trans)-ensäurederivaten.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Prostaglandinderivate entsprechen der folgenden allgemeinen Formel:



worin das Symbol A die Äthylengruppe oder die cis-Vinylengruppe, die Symbole R¹ und R², welche gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatome oder Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Symbole R³ und R⁴, welche gleich oder verschieden sind, Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und das Symbol R⁵ das Wasserstoffatom oder die Hydroxylgruppe bedeuten. Ferner kann man erfindungsgemäss auch pharmazeutisch zulässige Salze dieser Verbindungen herstellen.

Die Prostaglandinderivate der Formel I sind wertvolle Antikluskusmittel und bronchodilatatorische Mittel.

In der obigen Formel I können die Symbole R¹ und R² die gleichen oder verschiedene Bedeutungen aufweisen, wobei jedes dieser Symbole vorzugsweise das Wasserstoffatom, die Methylgruppe, die Äthylgruppe, die n-Propylgruppe oder die Isopropylgruppe bedeutet. Die Symbole R³ und R⁴, welche gleich oder verschieden sein können, sind vorzugsweise Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- oder Isopropylreste.

In der obigen allgemeinen Formel I und in der vorliegenden Beschreibung wird eine Bindung, welche am Cyclopentankern haftet und sich in der α -Konfiguration befindet, d.h. sich unterhalb der Ebene des Cyclopentanringes befindet, durch eine gestrichelte Linie wiedergegeben, während eine Bindung, welche sich in der β -Konfiguration befindet, d.h. sich oberhalb der Ebene des Cyclopentanringes befindet, durch eine ausgezogene Linie wiedergegeben wird. Die wellenförmige Linie gibt an, dass es sich um eine beliebige sterische Konfiguration handelt.

Die Verbindungen der oben erwähnten allgemeinen Formel I, worin R² das Wasserstoffatom bedeutet, lassen sich in pharmazeutisch zulässige Salze in an sich bekannter Weise überführen. Die pharmazeutisch zulässigen Salze können beispielsweise Salze von Alkali- oder Erdalkalimetallen, z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumsalze, Ammoniumsalze, quaternäre Ammoniumsalze, z.B. ein Salz von Tetramethylammonium, Tetraäthylammonium, Benzyltrimethylammonium und Phenyltriäthylammonium, ein Salz eines niederen aliphatischen, alicyclischen oder aromatisch-aliphatischen Amins, z.B. Methylamin, Äthylamin, Dimethylamin, Diäthylamin, Trime-

thylamin, Triäthylamin, N-Methylhexylamin, Cyclopentylamin, Dicyclohexylamin, Benzylamin, Dibenzylamin, α -Phenyläthylamin und Äthylendiamin, ein Salz eines heterocyclischen Amins oder eines niederen Alkylderivates davon, wie z.B. Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Piperazin, Pyridin, 1-Methylpiperazin und 4-Äthylmorpholin, oder ein Salz eines eine hydrophile Gruppe enthaltenden Amins, z.B. Monoäthanolamin, Äthyl-diäthanolamin und 2-Amino-1-butanol, sein.

Die Prostaglandinderivate der oben erwähnten allgemeinen Formel I sind neue Verbindungen, welche bisher in der Literatur noch nicht geoffenbart worden sind. Sie weisen mit gewissen, natürlich vorkommenden Prostaglandinen, insbesondere mit Prostaglandin E₂ (The Merck Index, 9. Aufl. 1976, Seite 7665), strukturelle Verwandtschaft auf. Letztere Verbindung hat aber unerwünschte Nebenwirkung, u.a. eine blutdrucksenkende Wirkung und entzündliche Effekte, sie erzeugt Diarrhöa und vor allem eine schwere bronchokonstriktorische Wirkung bei der Katze.

Aufgrund von ausgedehnten Versuchen wurde festgestellt, dass die Prostaglandinderivate der Formel I eine ausgezeichnete Hemmwirkung auf die gastrische Sekretion und hervorragende bronchodilatatorische Wirkungen besitzen. Dabei ist zu bemerken, dass die neuen Verbindungen keine der oben erwähnten Nebenwirkungen, insbesondere keine oder praktisch keine hypotensive und den Intestinaltrakt kontrahierende Wirkung ausüben.

Die Hemmwirkung auf die gastrische Sekretion und die bronchodilatatorische Wirkung der Prostaglandinderivate der Formel I ergibt sich aus den folgenden pharmakologischen Vergleichstestdaten.

(1) Hemmung der gastrischen Sekretion Methode

Die zur Anwendung gelangende Methode ist praktisch die gleiche, wie sie von M. N. Ghosh und H. O. Schild in British Journal of Pharmacology and Chemotherapy, Bd. 13, 54–61 (1958) beschrieben worden ist.

Durch den Magen einer männlichen Ratte (Donryu-Stamm), welcher durch Verabreichung von Urethan anästhesiert worden war, wurde eine physiologische Kochsalzlösung infundiert, welche eine geringe Menge Natriumhydroxyd enthielt, wobei diese Infusion in einem Ausmass von 1 ml/Minute erfolgte. Dabei wurden kontinuierlich 10 µg/kg/Stunde eines die gastrische Sekretion stimulierenden Mittels, nämlich Tetragastrin, in die Vene dieser Ratte so lange injiziert, bis der pH-Wert der ausfliessenden Flüssigkeit ungefähr 3 betrug und auf diesem Wert blieb. Hierauf wurde eine gewisse Menge der Testverbindungen mit gewisser Geschwindigkeit in die Vene während 30 Minuten verabreicht und der pH-Wert der ausfliessenden Flüssigkeit gemessen. Diese Messung wurde bei verschiedener Zugabemenge wiederholt.

Resultat

Die folgende Tabelle 1 zeigt die Mengen, welche erforderlich waren, um den pH-Wert bei intravenöser Verabreichung um 1,0 zu erhöhen.

Tabelle 1

Arznei	Dosis (mg/kg/Std.)
Verbindung A	0,074
Verbindung B	0,070
PGE ₁	0,086
Verbindung A: 9-Oxo-11α,15α-dihydroxy-17β-methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure.	
Verbindung B: 9-Oxo-11α,15α-dihydroxy-17β-methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure.	

Die Verbindungen A und B sind bezüglich der Hemmwirkung der gastrischen Sekretion entweder ähnlich oder höher als bei Prostaglandin E₁ (PGE₁), wie dies aus der obigen Tabelle hervorgeht. Aufgrund von Versuchen wurde festgestellt, dass die Verbindungen gemäss der Formel I in bezug auf die Uteruskontraktion nur um ungefähr 1/200 stärker sind als Prostaglandin E₁. Dies bedeutet, dass die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen Eigenschaften aufweisen, welche bei natürlichen Prostaglandinen nicht vorhanden sind.

(2) Bronchodilatatorische Wirkung

Methode

Die Testverbindungen wurden durch intravenöse Injektion bei Meerschweinchen (Körpergewicht: 400 bis 600 g), welche durch Verabreichung von Natriumpentobarbital anästhesiert worden waren, verabreicht, wobei man 2 bis 3 µg/kg Histamin durch intravenöse Injektion verabreichte. Das Hemmverhältnis der Zunahme der Luftröhrenresistenz wurde durch die Methode gemäss Konzett-Rössler-Methode [Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 195, 71 (1940)] bestimmt.

Resultat

Die getesteten Prostaglandine zeigten eine bronchodilatatorische Wirkung bei Meerschweinchen. Die nachstehende Tabelle 2 zeigt die Resultate.

Tabelle 2

50%ige Hemmdosis (ID₅₀) bei der Zunahme der Luftwegeresistenz bei Meerschweinchen

Arznei	ID ₅₀	(γ/kg i.r.)
Verbindung A	0,019	(0,026 – 0,015)*
Verbindung B	0,014	(0,019 – 0,010)
Verbindung C	0,032	(0,048 – 0,022)
Verbindung D	0,021	(0,035 – 0,013)
Verbindung E	0,039	(0,056 – 0,028)
PGE ₁	0,14	(0,19 – 0,11)
PGE ₂	0,21	(0,28 – 0,16)
Isoproterenol	0,08	(0,14 – 0,05)
Salbutamol	0,042	(0,058 – 0,031)
Verbindung A:	wie oben	

Verbindung B: wie oben

Verbindung C: 9-Oxo-15α-hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure,

Verbindung D: 9-Oxo-15α-hydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure.

Verbindung E: 9-Oxo-11α,15α-dihydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure.

* 95% Vertrauensgrenze

Aufgrund von Versuchen wurde festgestellt, dass die bronchodilatatorische Wirkung der Verbindungen der Formel I durch einen β-adrenergischen Blocker, welcher die Wirkung von Sulbutamol und Isoproterenol hemmt, nicht gehemmt wird.

Daher sind die Verbindungen der Formel I wertvolle Arzneimittel sowohl für die Hemmung der gastrischen Sekretion als auch für die Hemmung der Bronchodilatation. Zur Bekämpfung der gastrischen Sekretion kann man die Verbindungen parenteral, z.B. durch intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Injektionen, oder oral, mit Hilfe von Tabletten, Granulaten, Kapseln usw., verabreichen. Die zu verabreichende Dosis schwankt je nach den Bedingungen, wie Alter, Körpergewicht, Verabreichungsart usw. Im allgemeinen liegt die Dosierung in einem Bereiche von ungefähr 0,1 mg bis 15 mg pro Tag bei erwachsenen Personen. Die Verabreichung zur Bronchodilatation erfolgt normalerweise in Form eines Aerosols. Die in diesen Fällen zu verabreichende Dosis hängt von den Bedingungen, wie Alter, Körpergewicht usw., ab, liegt aber im allgemeinen zwischen 20 µg und 150 µg pro Tag bei Erwachsenen.

Besondere Beispiele von Verbindungen der oben erwähnten allgemeinen Formel I finden sich nachfolgend. Insbesondere die folgenden Verbindungen eignen sich hierfür.

(1) 9-Oxo-11α,15α- oder -β-dihydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure und die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester davon,

(2) 9-Oxo-11α,15α- oder -β-dihydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester,

(3) 9-Oxo-11α,15α- oder -β-dihydroxy-17β-methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure und die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester davon,

(4) 9-Oxo-11α,15α- oder -β-dihydroxy-17β-methyl-20-isopropylidenprost-5(cis), 13(trans)-diensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester,

(5) 9-Oxo-11α,15α- oder -β-dihydroxy-17β-methyl-20-(1'-methyl)-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester,

(6) 9-Oxo-11α,15α- oder -β-dihydroxy-17β-methyl-20-(1'-methyl)-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure und die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester davon,

(7) 9-Oxo-11α,15α- oder -β-dihydroxy-17β-methyl-20-(1',3'-dimethyl)-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester,

(8) 9-Oxo-11α,15α- oder -β-dihydroxy-17β-methyl-20-(1',3'-dimethyl)-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester,

(9) 9-Oxo-11α,15α- oder -β-dihydroxy-20-(1'-methyl)-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester,

(10) 9-Oxo-11α,15α- oder -β-dihydroxy-20-(1'-methyl)-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester,

(11) 9-Oxo-11α,15α- oder -β-dihydroxy-20-(1',3'-dimethyl)-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester,

(12) 9-Oxo-11α,15α- oder -β-dihydroxy-20-(1',3'-dimethyl)-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester,

(13) 9-Oxo-15α- oder -β-hydroxy-20-isopropylidenprost-

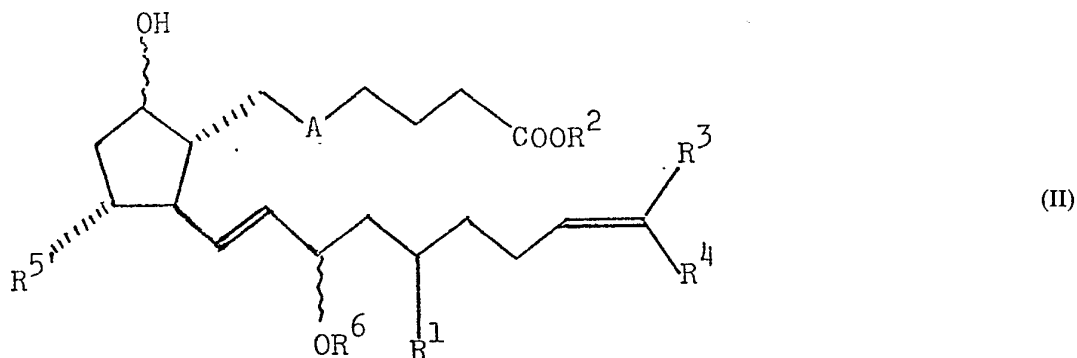
13(trans)-ensäure und die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester derselben

(14) 9-Oxo-15 α - oder - β -hydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester,

(15) 9-Oxo-15 α - oder - β -hydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester,

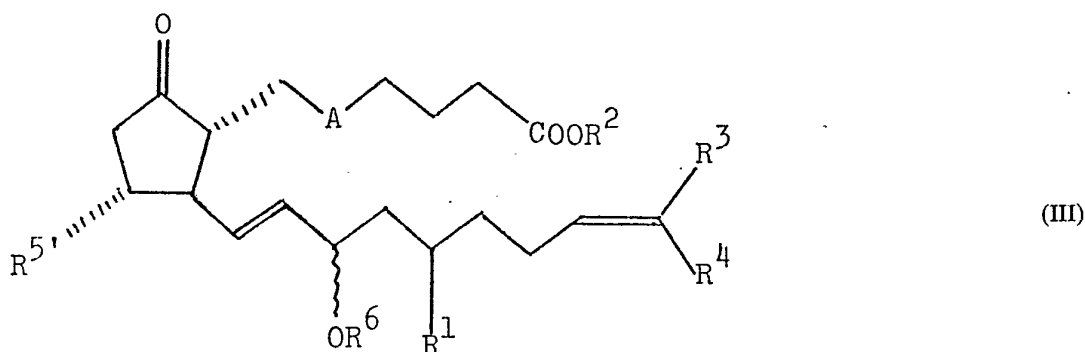
(16) 9-Oxo-15 α - oder - β -hydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester.

Erfindungsgemäss werden die Verbindungen der oben
5 erwähnten allgemeinen Formel I hergestellt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel:



worin A, R¹, R², R³ und R⁴ die obigen Bedeutungen haben, R⁵ das Wasserstoffatom oder eine Gruppe -OR⁶ und R⁶ eine Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe bedeuten, oxydiert, um

zu einer Verbindung der folgenden allgemeinen Formel zu gelangen:



worin A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die obigen Bedeutungen haben, worauf man die gegebenenfalls vorhandenen Schutzgruppe(n) von der Hydroxylgruppe bzw. den Hydroxylgruppen des erhaltenen Produktes entfernt.

Bezüglich der Schutzgruppen für die Hydroxylgruppe gibt es keine Limitierung, sofern die Entfernung solcher Schutzgruppen den Rest der Verbindung nicht beeinträchtigt. Die Schutzgruppen können beispielsweise 5- oder 6-gliedrige cyclische Gruppen sein, welche ein Sauerstoff- oder Schwefelatom im Ring enthalten und durch Alkoxyreste substituiert sein können, wie z.B. 2-Tetrahydrofuran-yl-, 2-Tetrahydropyran-yl-, 2-Tetrahydrothien-yl-, 2-Tetrahydrothiopyran-yl- und 4-Methoxytetrahydropyran-4-ylreste; geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, n-Pentyl- und Isopentylgruppen, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, welche Alkoxy substituenten tragen, wie z.B. Methoxymethyl-, Äthoxymethyl-, n-Propoxymethyl-, Isopropoxymethyl-, n-Butoxymethyl-, Isobutoxymethyl-, n-Pentoxymethyl-, Isopentoxymethyl-, 1-Äthoxymethyl-, 1-Äthoxypropyl-, 2-Äthoxybutyl- und 1-Äthoxypentylreste; geradkettige oder verzweigte Dialkylsilylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Trimethylsilyl-, Triäthylsilyl-, Tri-n-propylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Tri-n-butylsilyl-, Triisobutylsilyl- und Tri-n-pentylsilylreste; und Carbonsäureesterreste der Formel:

XOCO-

(IV)

worin X eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, wie z.B. Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl- und n-Pentylgruppen, eine in der β -Stellung 1 bis 3 Halogenatome enthaltende Äthylgruppe, wie z.B. 2,2,2-Trichloräthyl-, 2,2-Dibromäthyl- und 2-Jodäthylgruppen, Phenylgruppen, welche Substituenten tragen können, wie z.B. die Phenylgruppe, 4-Nitrophenylgruppe, 2-Chlorphenylgruppe und 2,4-Dichlorphenylgruppe, und Aralkylgruppen, welche substituierte oder unsubstituierte aromatische Ringe und eine Alkylkomponente mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen enthalten, wie z.B. Benzyl-, Phenyläthyl-, Phenylpropyl-, Phenylbutyl-, Phenylpentyl-, 4-Nitrobenzyl- und Chlorphenyläthylgruppen. Anstelle der oben erwähnten Schutzgruppen kann man allerdings auch andere Schutzgruppen verwenden.

Beim erfindungsgemässen Verfahren wird die Oxydation einer Verbindung der oben erwähnten Formel II durch Anwendung eines Oxydationsmittels in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt. Als Oxydationsmittel kann man vorzugsweise Chromsäure, wie z.B. Chromsäure, Chromsäureanhydrid, ein Chromsäureanhydrid-Pyridin-Komplex (Collinsreagens), eine Mischung von Chromsäureanhydrid, konzentrierter Schwefelsäure und Wasser (Jonesreagens), Natriumdichromat und Kaliumdichromat, aktive halogenierte

organische Verbindungen, wie z.B. N-Bromacetamid, N-Bromsuccinimid, N-Bromphthalimid, N-Chlor-p-toluolsulfonamid und N-Chlorbenzolsulfonamid, Aluminiumalkoxyde, z.B. Aluminium-tert.-butoxyd und Aluminium-isopropoxyd, eine Mischung von Dimethylsulfoxyd und Dicyclohexylcarbodiimid und eine Mischung von Dimethylsulfoxyd und Essigsäureanhydrid verwenden. Sofern man ein Lösungsmittel zu verwenden beabsichtigt, bestehen hierfür keine Einschränkungen mit der Bedingung allerdings, dass diese Lösungsmittel an der Reaktion nicht teilnehmen. Bevorzugte Lösungsmittel sind indessen die nachstehend aufgeführten Lösungsmittel. Verwendet man eine Chromsäure, so wird man vorzugsweise eine organische Säure oder eine Mischung einer organischen Säure und eines organischen Anhydrids, z.B. Essigsäure oder eine Mischung von Essigsäure und Essigsäureanhydrid, oder einen halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Dichlormethan, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, verwenden. Verwendet man eine reaktionsfähige, halogenierte organische Verbindung, so wird man vorzugsweise ein wässriges organisches Lösungsmittel, z.B. wässriges tert.-Butanol, wässriges Aceton oder wässriges Pyridin, verwenden. Verwendet man andererseits ein Aluminiumalkoxyd, so wird man vorzugsweise einen aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol oder Xylol, verwenden. Im Falle der Verwendung einer Mischung von Dimethylsulfoxyd und Dicyclohexylcarbodiimid oder Dimethylsulfoxyd und Essigsäureanhydrid bedarf es üblicherweise bei Anwendung eines Überschusses an Dimethylsulfoxyd keines weiteren Lösungsmittels. Verwendet man ein Aluminiumalkoxyd, so wird man vorzugsweise als wasserstoffbindendes Mittel einen Überschuss eines Ketons, z.B. Aceton, Methyläthylketon, Cyclohexanon oder Benzochinon, zusätzlich zum oben erwähnten Lösungsmittel verwenden. Bei dieser Umsetzung ist es erforderlich, dass das Wasser gründlich aus dem Reaktionssystem entfernt ist. Verwendet man eine Mischung von Dimethylsulfoxyd und Dicyclohexylcarbodiimid, so wird man eine katalytische Menge einer Säure, z.B. Phosphorsäure und Essigsäure, und dies in an sich bekannter Weise, anwenden. Bei der in Frage kommenden Umsetzung verwendet man gewöhnlich als bevorzugtestes Oxydationsmittel eine der Chromsäuren, insbesondere ein Chromsäureanhydrid-Pyridin-Komplex (Collinsreagens) oder eine Mischung von Chromsäureanhydrid, konz. Schwefelsäure und Wasser (Jonesreagens). Die Reaktionstemperatur ist nicht von Bedeutung, doch wird man vorzugsweise bei relativ niedriger Temperatur arbeiten, um auf diese Weise Nebenreaktionen zu vermeiden. Die Reaktionstemperatur liegt gewöhnlich in einem Bereiche zwischen -20°C und Zimmertemperatur und vorzugsweise in einem Bereiche zwischen 0°C und Zimmertemperatur. Die Reaktionsdauer hängt vorwiegend von der Reaktionstemperatur und der Art des verwendeten Oxydationsmittels ab, liegt aber im allgemeinen in einem Bereiche zwischen 5 Minuten und 2 Stunden.

Nach beendeter Umsetzung kann die bei der Oxydation erhaltene, gewünschte Verbindung in an sich bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. So kann man beispielsweise nach beendeter Umsetzung ein organisches Lösungsmittel, z.B. Äther, dem Reaktionsgemisch zugeben und die unlöslichen Bestandteile abfiltrieren. Der anfallende organische Lösungsmittelteil kann gewaschen und getrocknet und hierauf das Lösungsmittel aus der organischen Lösungsmittelschicht abdestilliert werden; auf diese Weise wird die gewünschte Verbindung erhalten. Die so erhaltene, gewünschte Verbindung lässt sich erforderlichenfalls in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Säulenchromatographie oder durch Dünnschichtchromatographie, weiter reinigen.

Die zur Entfernung der Schutzgruppe aus der Hydroxylgruppe der Verbindungen der oben erwähnten allgemeinen Formel III zur Anwendung gelangende Reaktion hängt von der

Art der Schutzgruppe ab. Sofern die für die Hydroxylgruppe vorhandene Schutzgruppe beispielsweise eine heterocyclische Gruppe, z.B. die 2-Tetrahydropyranylgruppe, eine Alkoxy substituenten aufweisende Alkylgruppe, z.B. die Methoxymethylgruppe, oder eine Alkoxy substituenten tragende Cycloalkylgruppe, z.B. die 1-Methoxycyclohexylgruppe, ist, erfolgt die Umsetzung leicht, indem man die Verbindung mit einer Säure in Berührung bringt. Als zu verwendende Säuren kommen beispielsweise organische Säuren, wie z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Oxalsäure und Malonsäure, oder Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, in Frage. Die Umsetzung kann in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Man wird aber vorzugsweise ein Lösungsmittel verwenden, um die Umsetzung glatt vor sich gehen zu lassen. Bezüglich der Wahl des Lösungsmittels bestehen keine besonderen Erfordernisse. Das Lösungsmittel muss allerdings an der Umsetzung nicht teilnehmen. Beispiele solcher Lösungsmittel sind Wasser, Alkohole, wie Methanol oder Äthanol, und Äther, wie Tetrahydrofuran, Dioxan. Man wird vorzugsweise eine Mischung eines solchen organischen Lösungsmittels und Wasser verwenden. Die Reaktionstemperatur ist gleichfalls nicht von Bedeutung. Doch wird man die Umsetzung vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen Zimmertemperatur und der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels durchführen. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise bei Zimmertemperatur. In jenen Fällen, in denen die Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe eine Alkylgruppe, z.B. die Methylgruppe, ist, erfolgt die Umsetzung leicht dadurch, dass man die Verbindung mit einem Borhalogenid, z.B. Bortrichlorid oder Bortribromid, in Kontakt bringt. Die Umsetzung kann in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels erfolgen. Man wird aber mit Vorteil ein Lösungsmittel verwenden, um die Reaktion glatt verlaufen zu lassen. Die Wahl des Lösungsmittels ist gleichfalls nicht von Bedeutung, doch ist danach zu trachten, dass dieses Lösungsmittel an der Reaktion nicht teilnimmt. Bevorzugte Lösungsmittel sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan oder Chloroform. Auch die Reaktionstemperatur ist nicht von Bedeutung, doch wird man vorzugsweise bei relativ niedriger Temperatur arbeiten, um auf diese Weise Nebenreaktionen zu vermeiden. Die bevorzugten Temperaturbereiche liegen bei -30°C und Zimmertemperatur. In jenen Fällen, in denen die Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe beispielsweise eine Trialkylsilylgruppe, z.B. die Trimethylsilylgruppe, ist, kann man die Umsetzung leicht dadurch durchführen, dass man die Verbindung mit Wasser oder mit entweder eine Säure oder eine Base enthaltendem Wasser in Berührung bringt. Als Säure und Basen, welche im Wasser vorhanden sein können, kommen organische Säuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Oxalsäure und Malonsäure, und als Mineralsäuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und Schwefelsäure in Frage. Ferner kann man auch ein Hydroxyd eines Alkali- oder Erdalkalimetalls, z.B. Kaliumhydroxyd oder Calciumhydroxyd, oder ein Carbonat eines Alkali- oder Erdalkalimetalls, z.B. Kaliumcarbonat oder Calciumcarbonat, verwenden. Verwendet man als Lösungsmittel Wasser, so braucht man keine weiteren Lösungsmittel. Andere Lösungsmittel sind Mischungen von Wasser mit einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. einem Äther, z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder mit einem Alkohol, z.B. einem Methanol oder Äthanol. Auch bezüglich der Reaktionstemperatur sind keine Beschränkungen vorgeschrieben. Gewöhnlich wird man aber die Umsetzung bei Zimmertemperatur durchführen. In jenen Fällen, in denen die Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe entweder ein Kohlensäurerest eines Esters, z.B. der Äthoxycarbonylrest, ist, kann man die Umsetzung leicht so durchführen, dass man die Verbindung mit einer Säure oder einer Base in Berührung bringt. Eine zu verwendende Säure bzw. Base ist vorzugsweise eine Mineral-

säure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, oder ein Hydroxyd eines Alkali- oder Erdalkalimetalls, wie z.B. Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd oder Calciumhydroxyd, oder ein Carbonat eines Alkali- oder Erdalkalimetalls, wie z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Calciumcarbonat. Die Umsetzung kann vorzugsweise unter basischen Bedingungen durchgeführt werden. Sie kann in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels erfolgen, doch wird das Lösungsmittel vorzugsweise so sein, dass es die Umsetzung glatt durchführen lässt. Bezüglich des zu verwendenden Lösungsmittels bestehen keine Einschränkungen. Es soll allerdings an der Umsetzung nicht teilnehmen. Beispiele solcher Lösungsmittel sind vorzugsweise Wasser, Alkohole, wie Methanol oder Äthanol, sowie Äther, wie Tetrahydrofuran und Dioxan, und Mischungen von Wasser und einem der soeben genannten organischen Lösungsmittel. Auch bezüglich der Reaktionstemperatur sind keine besonderen Einschränkungen erforderlich. Die Umsetzung kann bei einer Temperatur im Bereiche zwischen Zimmertemperatur und der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels durch-

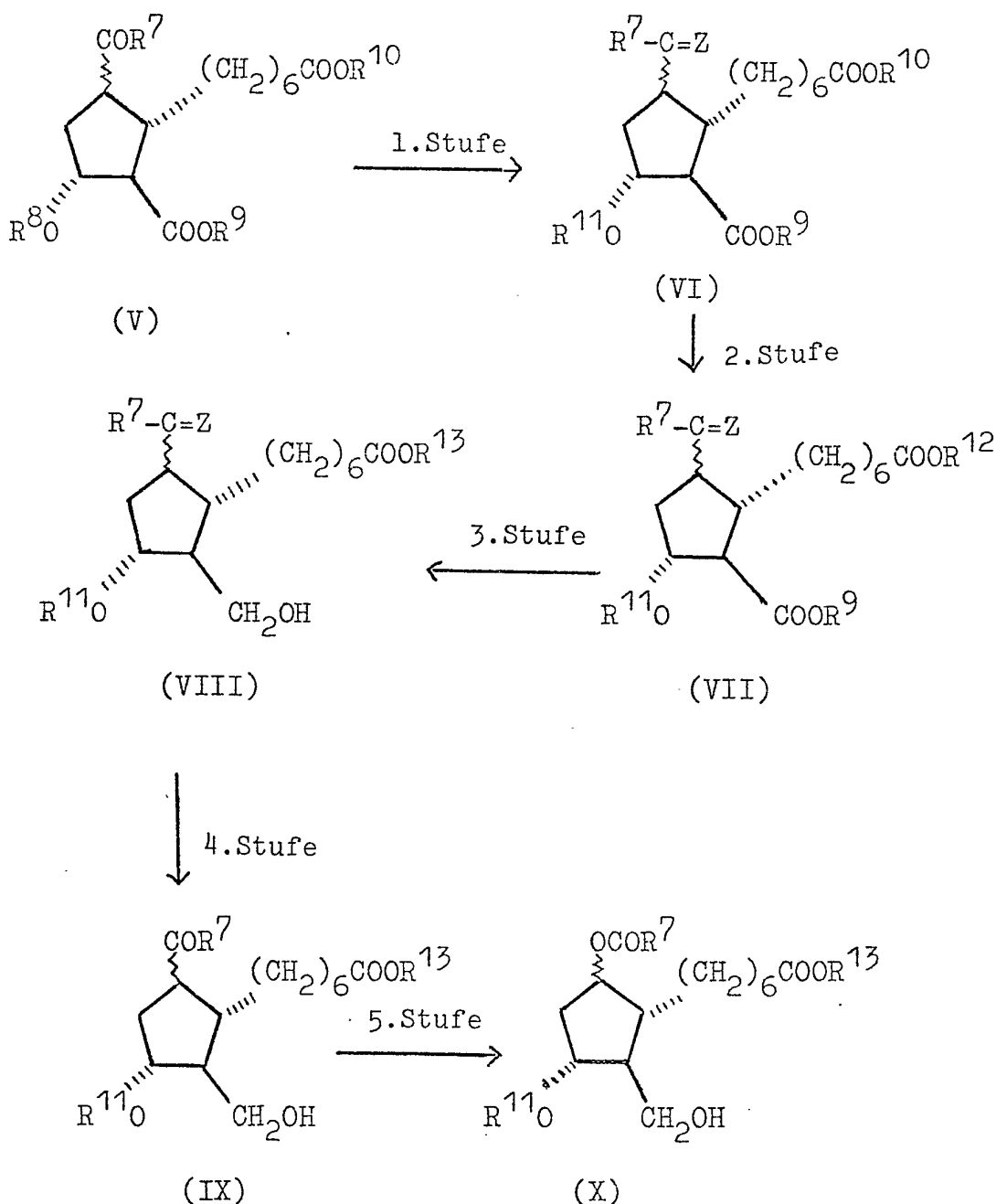
geführt werden. Die Reaktionsdauer hängt zur Hauptsache von der Art der zu entfernenden Schutzgruppe ab.

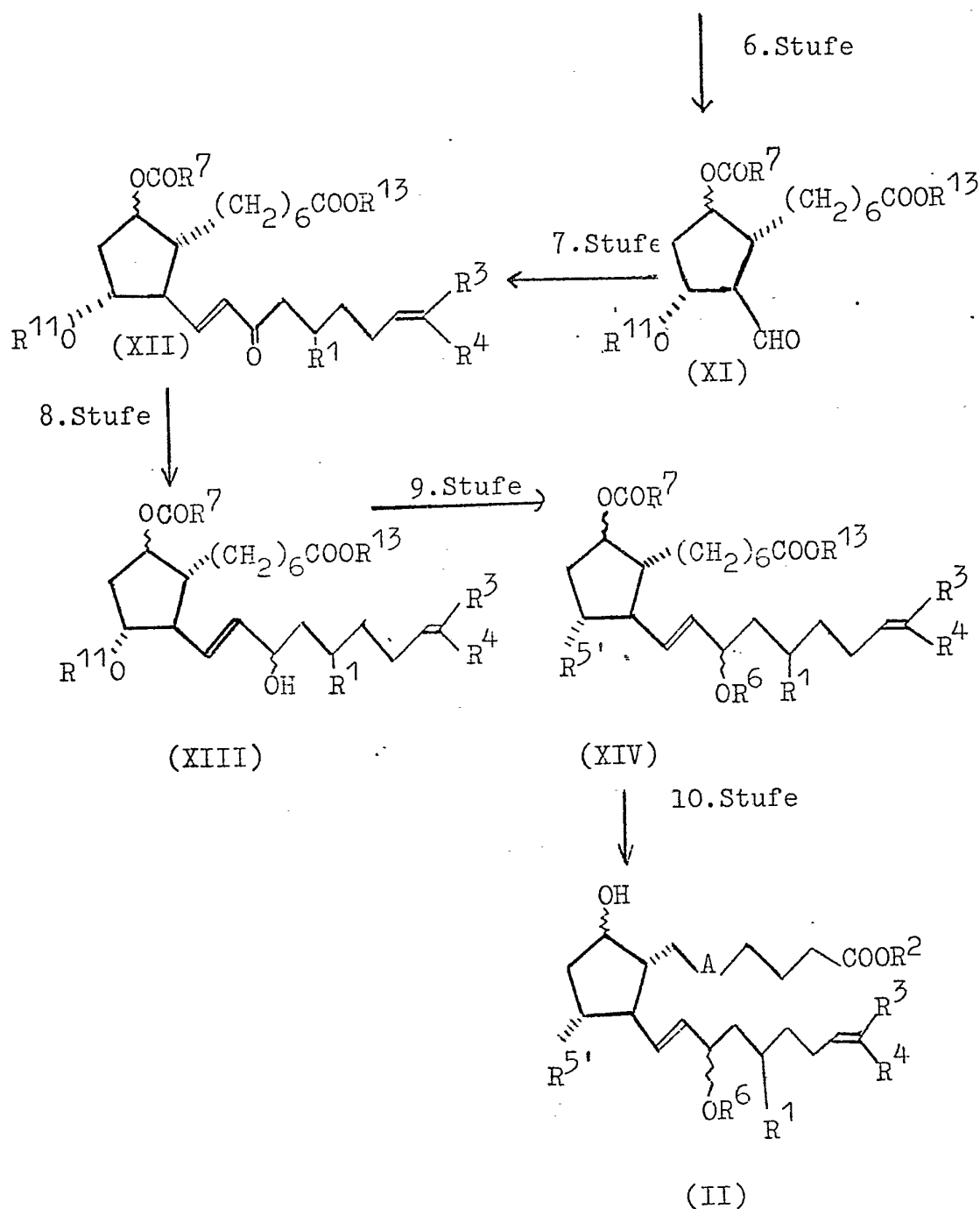
Bei den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der oben erwähnten allgemeinen Formel I lassen sich jene Verbindungen, bei welchen das Symbol R^2 das Wasserstoffatom darstellt, in üblicher Weise in die entsprechenden Salze überführen.

Hinzu kommt, dass die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen normalerweise Mischungen der verschiedenen geometrischen Isomeren und/oder optischen Isomeren sind, die man in an sich bekannter Weise isolieren bzw. aufspalten kann.

Die Verbindungen der oben erwähnten allgemeinen Formel II, welche man als Ausgangsmaterialien für das vorliegende Verfahren verwendet, sind ebenfalls neue Verbindungen und können nach den folgenden Reaktionsschemen hergestellt werden.

(1) Herstellung der Ausgangsverbindungen der obigen Formel II, worin das Symbol A die Äthylengruppe und das Symbol R^5 eine geschützte Hydroxylgruppe bedeuten:





In den obigen Formeln haben die Symbole A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $\text{R}^{5'}$ und R^6 die obigen Bedeutungen.

Die für die Hydroxylgruppe vorhandene Schutzgruppe R^6 ist eine solche, welche sich nicht gleichzeitig entfernen lässt, wenn $\text{R}^7\text{CO}-$ eine Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe darstellt. R^7 ist eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, z.B. der Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl- oder n-Pentylrest. Die Symbole R^8 und R^{11} sind Schutzgruppen für die Hydroxylgruppen. Bezüglich dieser Schutzgruppen bestehen keine Einschränkungen, sofern sie sich in bezug auf die anderen Komponenten inert verhalten und diese Schutzgruppe sich später durch das Wasserstoffatom ersetzen lässt. Solche Schutzgruppen sind beispielsweise jene, wie sie für das Symbol R^5 erwähnt worden sind. Das Symbol R^9 ist eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, z.B. der Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylrest. Die Symbole R^{10} und R^{13} sind Schutzgruppen für die Carboxylgruppen. Für die Carboxylgruppe bestehen keine Einschränkungen bezüglich der

Schutzgruppen. Sie sollen aber die übrigen Komponenten nicht beeinträchtigen und in einem späteren Zeitpunkt sich durch ein Wasserstoffatom ersetzen lassen. Solche Schutzgruppen sind beispielsweise Kohlenwasserstoffgruppen, wie z.B. Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, Phenyl- oder Benzylreste, halogenierte Alkylreste, wie z.B. 2,2,2-Trichlor-äthylreste, oder heterocyclische Reste, wie z.B. 2-Tetrahydropyran-yl-, 2-Tetrahydrothiopyran-yl-, 2-Tetrahydrofuran-yl- und 4-Methoxytetrahydropyran-4-ylgruppen. Die oben erwähnten Schutzgruppen sind aber nicht die einzigen, welche verwendet werden können. Das Symbol R^{12} ist das Wasserstoffatom oder eine Gruppe, wie sie zuvor als Schutzgruppe für die Carboxylgruppe erwähnt worden ist. Das Symbol Z stellt eine Schutzgruppe für die Carboxylgruppe dar. Bezüglich der Schutzgruppe für die Carbonylgruppe bestehen keine einschränkenden Massnahmen, doch soll auch diese Schutzgruppe die übrigen Komponenten der Verbindung nicht beeinträchtigen und sich in einem späteren Zeitpunkte entfernen lassen. Eine solche Schutzgruppe

ist beispielsweise eine Hydroxyiminogruppe, welche ein Oxim bildet, eine Dialkoxygruppe, z.B. die Dimethoxy- oder Diäthoxygruppe, eine Alkylendioxygruppe, z.B. die Methylendioxy- oder Äthylendioxygruppe, oder eine Alkylendithiogruppe, z.B. die Trimethylendithiogruppe. Bezüglich dieser Schutzgruppen können aber auch andere Gruppen verwendet werden.

Jede der oben erwähnten Stufen wird weiter unten in ausführlicher Weise beschrieben werden, wobei man sich auf bekannte Verbindungen der allgemeinen Formel V, wie sie in der japanischen Offenlegungsschrift Nr. 57 958/73 geoffenbart worden sind, beziehen wird.

Die erste Stufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel VI und kann durchgeführt werden, indem man die Carbonylgruppe einer Verbindung der allgemeinen Formel V schützt und nötigenfalls eine solche Schutzgruppe durch die Hydroxylgruppe ersetzt.

Die Reihenfolge der Umsetzung bezüglich der oben erwähnten Einführung einer Schutzgruppe bzw. der Einführung eines Substituenten lässt sich variieren. Die Umsetzung zum Schützen der Carbonylgruppe einer Verbindung der allgemeinen Formel V erfolgt dadurch, dass man eine solche Verbindung mit einer Verbindung in Berührung bringt, welche in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels eine Schutzgruppe für die Carbonylgruppe zu bilden vermag. Die für die Bildung einer Schutzgruppe für die Carbonylgruppe verwendete Verbindung kann beispielsweise ein ein Hydroxylamin bildendes Oxim, z.B. Hydroxylamin, Methylhydroxylamin oder Natriumhydroxylaminsulfat, ein einen Orthoameisensäureester bildendes Ketal, z.B. Orthoameisensäuremethylester oder Orthoameisensäureäthylester, ein ein Alkylenglycol bildendes cyclisches Ketal, z.B. Methylenglycol oder Äthylenglycol, oder ein ein Alkylendithioglycol bildendes cyclisches Thioketal, z.B. Äthylendithioglycol oder Trimethylenthio glycol, sein. Die Reaktion schwankt je nach der Art der für die Bildung der Schutzgruppe für die Carbonylgruppe verwendeten Verbindung.

Die Substitutionsreaktion für das Symbol R^8 , nämlich die Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe einer Verbindung der allgemeinen Formel V, kann dadurch geschehen, dass man die Schutzgruppe R^8 von der Hydroxylgruppe entfernt und diese Verbindung mit einer Verbindung in Berührung bringt, welche eine bevorzugte Schutzgruppe zu bilden vermag.

Die zweite Stufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel VII. Diese Reaktionsstufe umfasst eine Umsetzung, welche nötigenfalls die Schutzgruppe R^{10} aus der Carboxylgruppe einer Verbindung der allgemeinen Formel VI entfernt. Diese Umsetzung wird je nach Fall durchgeführt werden. In der anschliessenden dritten Stufe, nämlich der Reduktionsreaktion, wird man zu einer

höheren Ausbeute gelangen, wenn man die Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe, nämlich R^{10} , vor der Reduktion entfernt. Diese Umsetzung schwankt je nach der Art der Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe.

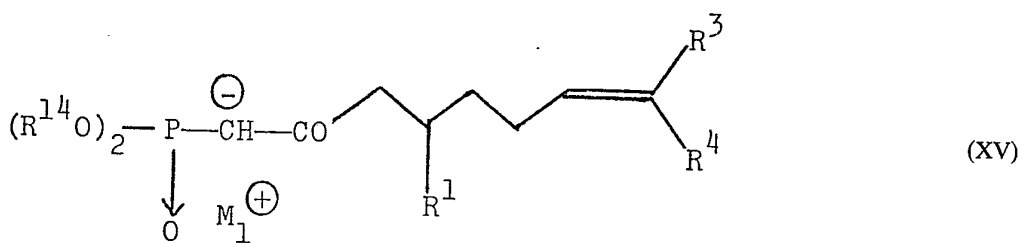
Die dritte Stufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII und lässt sich so durchführen, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel VII reduziert und hierauf nötigenfalls in jenen Fällen, in denen das Symbol R^{12} das Wasserstoffatom darstellt, die Carboxylgruppe schützt. Die Reduktion erfolgt im allgemeinen unter Verwendung eines Reduktionsmittels in Gegenwart eines Lösungsmittels.

Die vierte Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der obigen allgemeinen Formel IX und kann so durchgeführt werden, dass man die Schutzgruppe aus der Carbonylgruppe einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII entfernt. Die Umsetzung für die Entfernung der Schutzgruppe aus der geschützten Carbonylgruppe schwankt je nach der Art der Schutzgruppe.

Die fünfte Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel X und kann so durchgeführt werden, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel IX oxydiert. Diese Umsetzung kann so durchgeführt werden, dass man eine solche Verbindung mit einem Peroxyd in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels in Berührung bringt. Das verwendete Peroxyd ist vorzugsweise eine organische Persäure, wie z.B. Perameisensäure, Peressigsäure, Perpropionsäure, Perlaurinsäure, Percampersäure, Trifluorperessigsäure, Perbenzoesäure, m-Chlorperbenzoesäure oder Monoperphthalsäure oder aber Wasserstoffperoxyd. Die Umsetzung kann in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels geschehen.

Die sechste Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel XI und kann so durchgeführt werden, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel X oxydiert. Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart eines Oxydationsmittels. Sowohl das verwendete Oxydationsmittel als auch die Reaktionsbedingungen sind dieselben, wie sie weiter oben für die Umsetzung der Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel III erwähnt worden sind, bei welcher man eine Verbindung der allgemeinen Formel II oxydiert.

Die siebte Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XII und lässt sich so durchführen, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XI mit einem Wittigreagens der nachstehenden allgemeinen Formel:



worin R^1 , R^3 und R^4 die obigen Bedeutungen haben, R^{14} einen Alkylrest, z.B. den Methylrest, oder einen Arylrest, z.B. den Phenylrest, und M_1^+ ein Metallion, z.B. das Natrium-, Kalium- oder Lithiumion, bedeuten, umgesetzt. Hierfür kann man beliebige Lösungsmittel verwenden, wie sie für die üblichen Wittigreaktionen beschrieben worden sind.

Die achte Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII und lässt sich so

durchführen, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XII reduziert. Diese Umsetzung erfolgt dadurch, dass man ein Reduktionsmittel in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels einsetzt. Hierfür kann man beliebige Reduktionsmittel verwenden, vorausgesetzt, dass sie die Carbonylgruppe in eine Hydroxylgruppe und dies ohne Reduktion der Doppelbindung überzuführen vermögen. Solche Reduktionsmittel sind vorzugsweise Metallhydride, wie

Natriumborhydrid, Kaliumborhydrid, Lithiumborhydrid, Zinkborhydrid, Lithium-tri-tert.-butoxyaluminiumhydrid, Lithium-trimethoxyaluminiumhydrid, Natriumcyanoborhydrid und Lithium-9b-boraperhydrophenalenhydrid. Diese Umsetzung kann in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden.

Die neunte Arbeitsstufe führt zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel XIV und lässt sich so durchführen, dass der Substituent R^{11} der Schutzgruppe in eine Hydroxylgruppe einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII übergeführt und diese Hydroxylgruppe geschützt wird. Bezüglich dieser Schutzgruppe bestehen keine Beschränkungen, vorausgesetzt, dass sie nicht entfernt wird, wenn die Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe, nämlich die Gruppe R^7CO- , nachträglich entfernt wird. Diese Umsetzung erfolgt dadurch, dass man die Schutzgruppe R^{11} entfernt und hierauf die so erhaltene Verbindung mit einer solchen Verbindung in Berührung bringt, welche eine bevorzugte Schutzgruppe zu bilden vermag. Die die Bildung einer Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe zu bilden vermögende Verbindung und die zur Anwendung gelangenden Reaktionsbedingungen sind dieselben, wie sie weiter oben für die erste Arbeitsstufe beschrieben worden sind.

Die zehnte Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel II und kann so durchgeführt werden, dass man die Schutzgruppen R^7CO- und R^{13} aus den Hydroxyl- bzw. Carboxylgruppen einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV entfernt und nötigenfalls die Carboxylgruppen verestert. In gewissen Fällen kann die

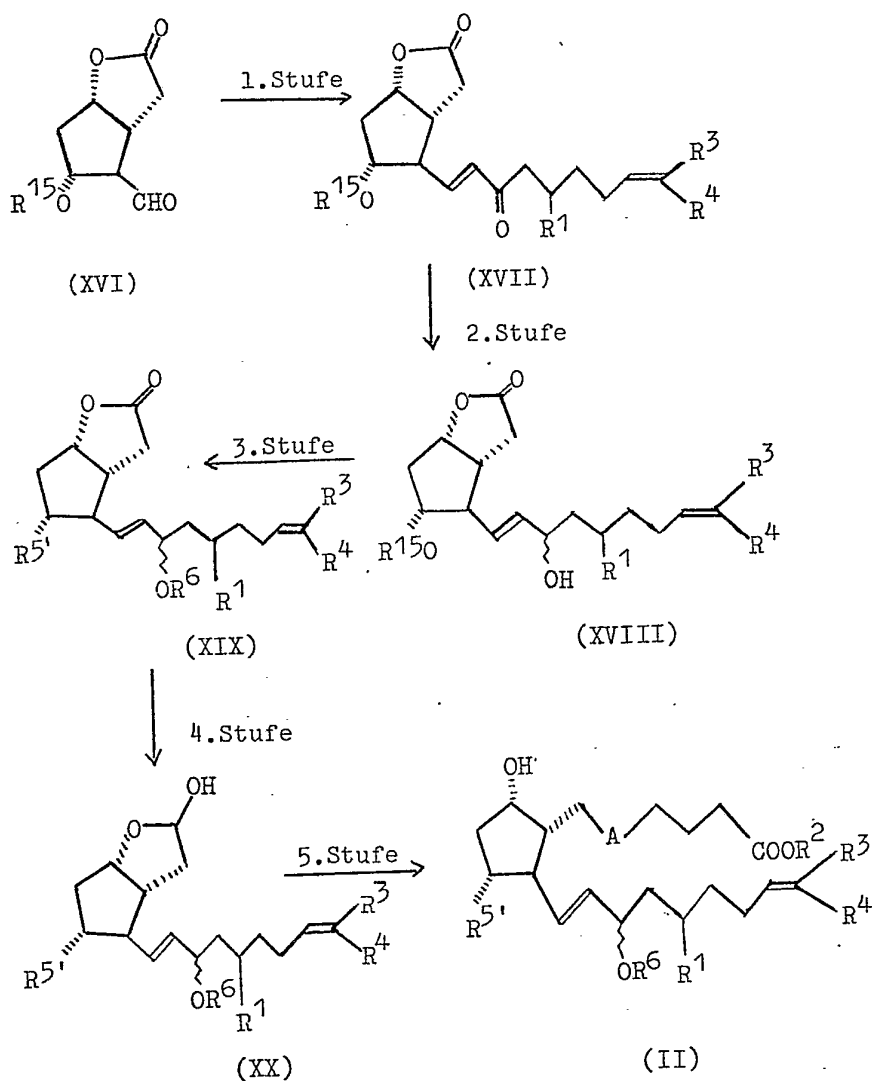
Umsetzung für die Entfernung der Schutzgruppe R^{13} aus der Carboxylgruppe nach der Umsetzung für die Entfernung der Schutzgruppe R^7CO- aus der Hydroxylgruppe nicht erforderlich sein, und ist deswegen, weil in gewissen Fällen die Schutzgruppe R^{13} gleichzeitig aus der Carboxylgruppe entfernt wird, wenn die Umsetzung zur Entfernung der Schutzgruppe R^7CO- aus der Hydroxylgruppe durchgeführt wird.

Die Umsetzung für die Entfernung der Schutzgruppe R^7CO- aus der Hydroxylgruppe lässt sich leicht so durchführen, dass man die Verbindung mit einer Säure oder einer Base behandelt.

Die Umsetzung für die Entfernung der Schutzgruppe R^{13} aus der Carboxylgruppe schwankt je nach der Art der Schutzgruppe.

Die Umsetzung für die Veresterung der Carboxylgruppe, welche man nötigenfalls durchführt, erfolgt dadurch, dass man eine solche Verbindung mit einem Veresterungsmittel in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels behandelt. Bezüglich des zu verwendenden Veresterungsmittels bestehen keine Beschränkungen, vorausgesetzt, dass es sich um ein Veresterungsmittel handelt, welches bei der Umsetzung für die Überführung einer Carboxylgruppe in eine Alkoxy-carbonylgruppe verwendet wird.

(2) Herstellung der Ausgangsverbindungen der obigen allgemeinen Formel II, worin das Symbol A die cis-Vinylengruppe und das Symbol R^7 eine geschützte Hydroxylgruppe bedeuten:



In den obigen Formeln haben die Symbole A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben erwähnten Bedeutungen. Das Symbol R¹⁵ bezeichnet eine Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe, wobei keine spezifische Begrenzung bezüglich dieser Schutzgruppe vorgeschrieben wird, vorausgesetzt, dass sie andere Komponenten der Verbindung dann nicht beeinträchtigt, wenn die Umsetzung zum Ersatz der Schutzgruppe durch das Wasserstoffatom in einem späteren Zeitpunkt stattfindet. Diese Schutzgruppe ist dieselbe wie jene, welche zuvor für das Symbol R⁶ beschrieben worden ist.

Jede der Stufen wird unter Bezugnahme auf die bekannten Verbindungen der allgemeinen Formel XVI, wie sie in J. Am. Chem. Soc. 91, 5675 (1969), beschrieben sind, erläutert.

Die erste Stufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der obigen allgemeinen Formel XVII und lässt sich so durchführen, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XVI mit einem Wittigreagens der oben erwähnten allgemeinen Formel XV umsetzt. Diese Reaktionsbedingungen sind dieselben wie jene bei der siebten Stufe bei der Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XII.

Die zweite Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XVIII und lässt sich so durchführen, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XVII reduziert. Dabei werden die gleichen Reaktionsbedingungen zur Anwendung gelangen, wie bei der achten Arbeitsstufe für die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XIII beschrieben worden ist.

Die dritte Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XIX und lässt sich so durchführen, dass man den Rest R¹⁵ der Schutz-

gruppe in eine Hydroxylgruppe einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XVIII überführt und die Hydroxylgruppe der so erhaltenen Verbindung schützt. Dabei werden die gleichen Reaktionsbedingungen wie jene in der neunten Stufe für die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XIV angewandt.

Die vierte Stufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XX und lässt sich so durchführen, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XIX reduziert.

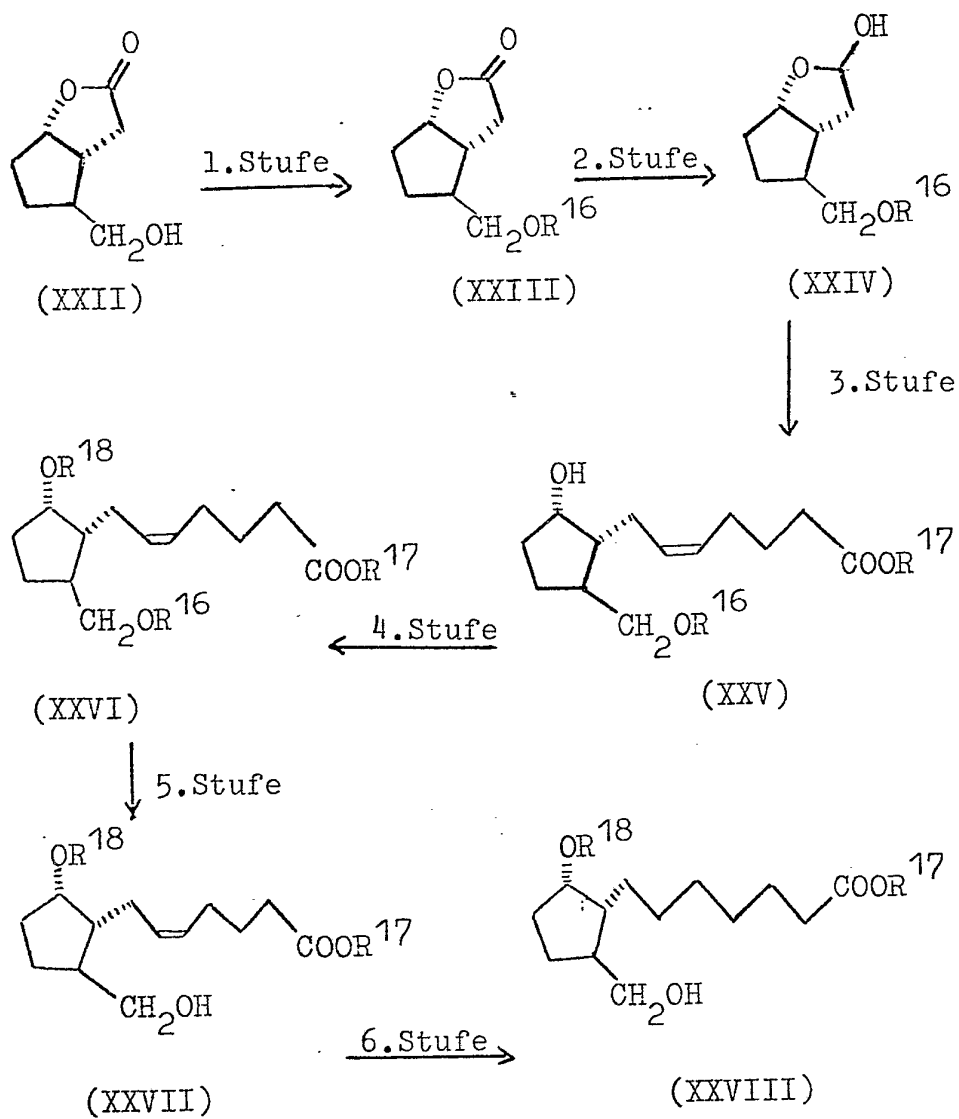
Die fünfte Stufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel II und lässt sich so durchführen, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XX mit einem Wittigreagens der folgenden allgemeinen Formel:

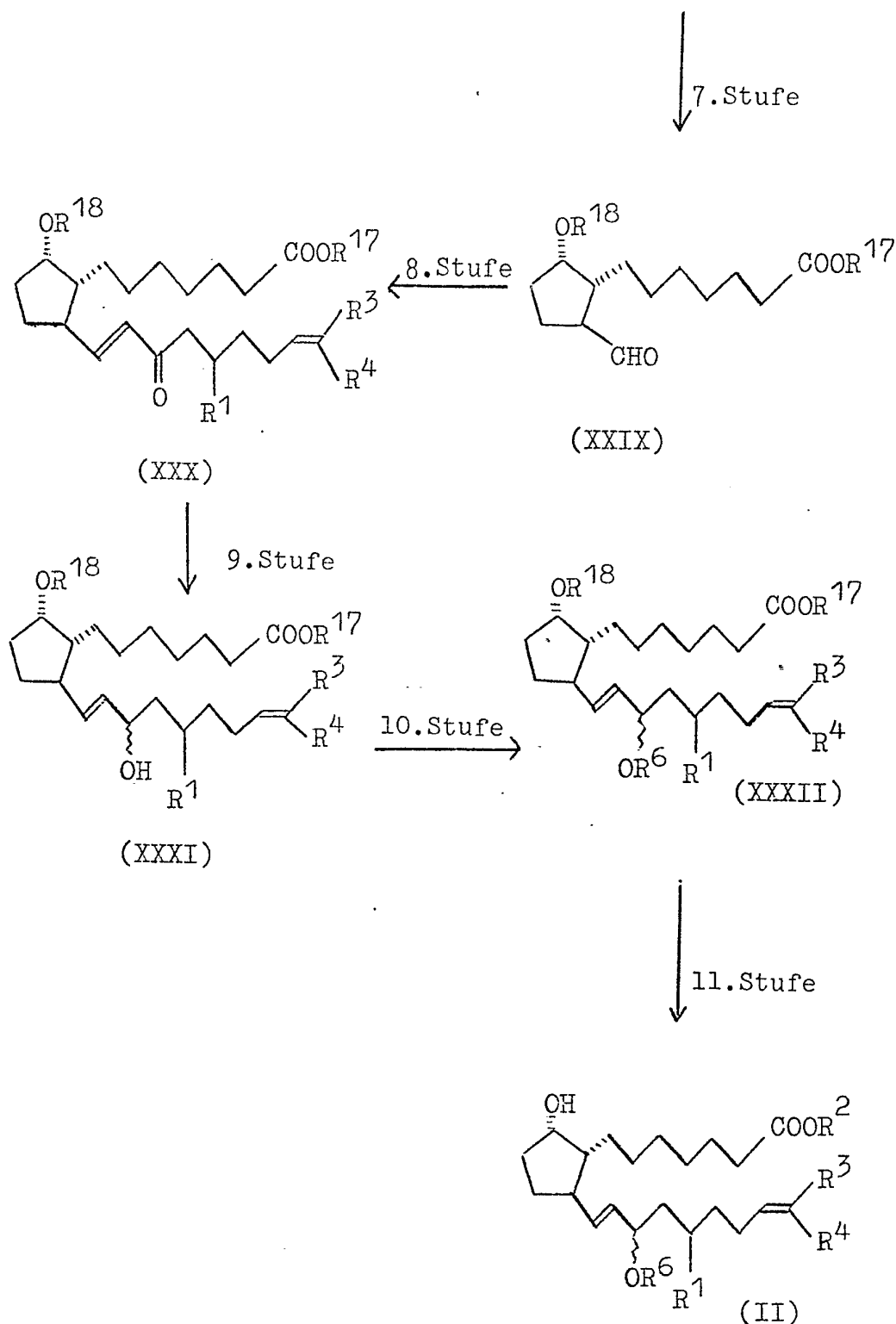


worin R¹⁶ eine Kohlenwasserstoffgruppe, z.B. eine Arylgruppe, wie die Phenylgruppe, oder eine Alkylgruppe, beispielsweise die n-Butylgruppe, und M₂ ein Alkalimetall, z.B. Natrium oder Kalium, bedeuten, umsetzt, die so erhaltene Verbindung durch Behandeln mit einer Säure in an sich bekannter Weise in eine freie Säure überführt und nötigenfalls die Carboxylgruppe der erhaltenen freien Säure verestert.

Die Reaktion für die Veresterung der Carboxylgruppe der erhaltenen freien Säure, die man nötigenfalls durchführt, erfolgt dadurch, dass man die freie Säure mit einem Veresterungsmittel behandelt. Die hierfür zur Anwendung gelangenden Reaktionsbedingungen sind dieselben wie in der zehnten Arbeitsstufe für die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel II.

(3) Herstellung von Ausgangsverbindungen der obigen Formel II, worin A die Äthylengruppe und R^{5'} das Wasserstoffatom bedeuten:





In den obigen Formeln haben die Symbole R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^6 die oben erwähnten Bedeutungen. Das Symbol R^6 , welches die Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe bedeutet, sollte indessen unverändert bleiben, während der Rest R^{18} der Schutzgruppe für eine andere Hydroxylgruppe entfernt wird. Jedes der Symbole R^{16} und R^{18} bedeutet eine Schutzgruppe für die jeweiligen Hydroxylgruppen. Dabei kann es sich um beliebige Schutzgruppen für die Hydroxylgruppen handeln, vorausgesetzt, dass sie die übrigen Komponenten dann nicht beeinträchtigen, wenn die besagte Schutzgruppe in einem späteren Zeitpunkt durch ein Wasserstoffatom ersetzt wird. Solche Schutzgruppen sind beispielsweise jene, wie sie zuvor für das

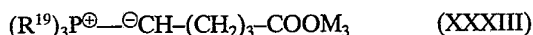
Symbol R^6 erwähnt worden sind. Die Schutzgruppe R^{18} ist vorzugsweise eine Acylgruppe, z.B. der Acetyl-, n-Propionyl-, Isopropionyl-, n-Butyryl-, Isobutyryl-, Benzoyl-, 4-Nitrobenzoyl-, 2-Chlorbenzoyl-, 2,4-Dichlorbenzoyl- und Phenylacetylrest. Das Symbol R^{17} stellt eine Schutzgruppe für die Carboxylgruppe dar. Auch diesbezüglich bestehen keine Einschränkungen hinsichtlich der Schutzgruppe für die Carboxylgruppe, vorausgesetzt, dass die anderen Komponenten während des späteren Ersatzes der besagten Schutzgruppe durch das Wasserstoffatom nicht beeinträchtigt werden. Solche Schutzgruppen sind beispielsweise Kohlenwasserstoffreste, wie z.B. der Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, Phenyl- oder

Benzylrest, halogenierte Alkylreste, wie z.B. der 2,2,2-Trichlor-äthylrest, oder heterocyclische Reste, wie z.B. die 2-Tetrahydropyran-yl-, 2-Tetrahydrothiopyran-yl-, 2-Tetrahydrofuran-yl- und 4-Methoxytetrahydrofuran-4-ylgruppe. Die Erfindung sei aber keineswegs auf die soeben erwähnten Schutzgruppen beschränkt.

Jede der oben erwähnten Arbeitsstufen wird nachstehend näher erläutert, wobei man sich auf bekannte Verbindungen der allgemeinen Formel XXII, wie sie in Tetrahedron Letters, 1972, 115, beschrieben sind, bezieht.

Die erste Stufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der Formel XXIII und umfasst die Umsetzung für die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXII, worin die Hydroxylgruppe geschützt ist. Die zweite Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXIV und lässt sich so durchführen, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXIII reduziert. Diese Umsetzung erfolgt in Gegenwart eines Reduktionsmittels. Als Reduktionsmittel wird man vorzugsweise ein Metallhydrid, z.B. Diisobutylaluminiumhydrid, Natriumborhydrid, Kaliumborhydrid, Lithiumborhydrid, Lithium-tri-tert.-butoxyaluminiumhydrid oder Lithium-trimethoxyaluminiumhydrid verwenden.

Die dritte Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXV und kann so durchgeführt werden, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXIV mit einem Wittigreagens der folgenden allgemeinen Formel:



worin das Symbol R^{19} eine Kohlenwasserstoffgruppe, z.B. eine Arylgruppe, wie die Phenylgruppe, oder eine Alkylgruppe, wie z.B. die n-Butylgruppe, und das Symbol M_3 ein Alkalimetall, z.B. Natrium oder Kalium, bedeuten, umgesetzt, worauf man die so erhaltene Verbindung durch Behandeln mit einer Säure in an sich bekannter Weise in die freie Säure überführt und die Carboxylgruppe der erhaltenen freien Säure schützt.

Die Reaktion zum Schützen der Carboxylgruppe erfolgt in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels, indem man die Verbindung mit einer solchen Verbindung in Berührung bringt, welche eine Schutzgruppe für die Carboxylgruppe zu bilden vermag.

Die vierte Stufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXVI und kann so durchgeführt werden, dass man die Hydroxylgruppe einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXV schützt.

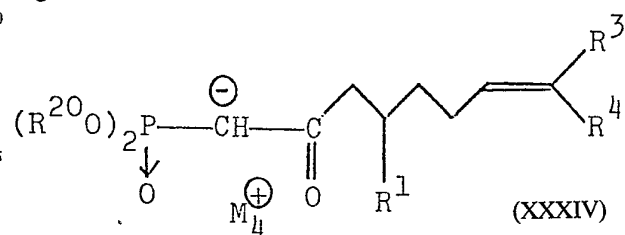
Die fünfte Stufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXVII und kann so durchgeführt werden, dass man die Schutzgruppe R^{16} von der Hydroxylgruppe einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXVI entfernt. Sowohl die Säuren als auch die Basen und die Reaktionsbedingungen für diese Umsetzung sind dieselben, wie sie weiter oben für die Umsetzung bezüglich der Entfernung der Schutzgruppe von der Hydroxylgruppe einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel III beschrieben worden sind.

Die sechste Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXVIII und kann so durchgeführt werden, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXVII reduziert. Diese Umsetzung erfolgt unter Verwendung eines Reduktionsmittels in Gegenwart eines Lösungsmittels. Als Reduktionsmittel kann man beliebige Reduktionsmittel verwenden, vorausgesetzt, dass sie solcher Art sind, dass sie die Doppelbindung in eine Äthylengruppe überzuführen vermögen, ohne aber die Carbonylgruppe zu reduzieren. Vorzugsweise

wendet man eine katalytische Reduktion unter Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie z.B. Palladium-auf-Kohle oder Platinoxid, an.

Die siebte Stufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXIX und kann so durchgeführt werden, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXVIII oxydiert. Diese Umsetzung erfolgt in Gegenwart eines Oxydationsmittels. Bei dieser Umsetzung verwendet man die gleichen Oxydationsmittel und die gleichen Reaktionsbedingungen, wie dies weiter oben für die Umsetzung zwecks Oxydation einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel II zur Bildung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel III beschrieben worden sind.

Die achte Stufe bezieht sich auf die Herstellung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXX und kann so durchgeführt werden, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXIX mit einem Wittigreagens der folgenden allgemeinen Formel:



worin die Symbole R^1 , R^3 und R^4 die oben erwähnten Bedeutungen haben und R^{20} eine Alkylgruppe, z.B. die Methylgruppe, oder eine Arylgruppe, z.B. die Phenylgruppe, und das Symbol $M_4^{\oplus}$ ein Metallion, z.B. das Natrium-, Kalium- oder Lithiumion, bedeuten, umgesetzt.

Die neunte Stufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXXI und kann so durchgeführt werden, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXX reduziert. Diese Umsetzung erfolgt unter Verwendung eines Reduktionsmittels in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels. Hierfür kann man beliebige Reduktionsmittel verwenden, vorausgesetzt, dass sie solcher Art sind, dass sie die Carbonylgruppe in eine Hydroxylgruppe überzuführen vermögen, ohne aber die Doppelbindung zu reduzieren. Solche Reduktionsmittel sind vorzugsweise Metallhydride, wie z.B. Borhydrid, Kaliumborhydrid, Lithiumborhydrid, Zinkborhydrid, Lithium-tri-tert.-butoxyaluminiumhydrid, Lithium-trimethoxyaluminiumhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithium-9b-boraperhydrophenalenhydrid.

Die zehnte Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXXII und kann so durchgeführt werden, dass man die Hydroxylgruppe einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXXI schützt. Zum Schützen der Hydroxylgruppe kann man eine beliebige Schutzgruppe verwenden, vorausgesetzt, dass sie nicht gleichzeitig dann beseitigt wird, wenn das Symbol R^{18} der Schutzgruppe für eine andere Hydroxylgruppe in einem späteren Zeitpunkt entfernt wird. Die die Schutzgruppe zu bilden vermögende Verbindung und die Reaktionsbedingungen sind dieselben, wie sie weiter oben im Zusammenhang mit der ersten Arbeitsstufe beschrieben worden sind.

Die elfte Stufe bezieht sich auf die Herstellung der oben erwähnten allgemeinen Formel II und kann so durchgeführt werden, dass man die Schutzgruppen R^{18} und R^{17} aus den Hydroxyl- und Carboxylgruppen von Verbindungen der oben erwähnten allgemeinen Formel XXXII entfernt und hierauf nötigenfalls die Carboxylgruppe der so erhaltenen Verbindung verestert. In gewissen Fällen mag die Reaktion für die Entfer-

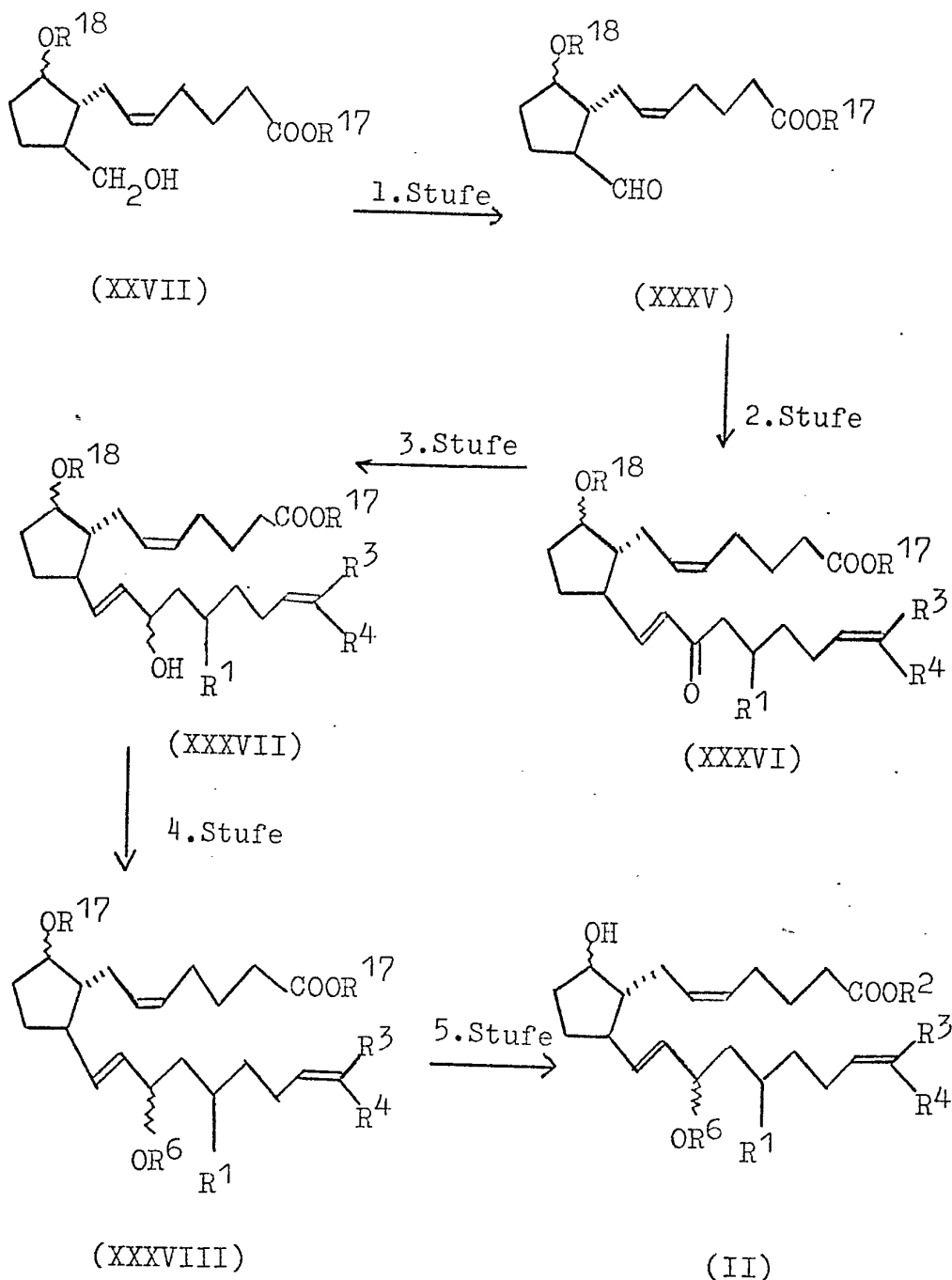
nung der Schutzgruppe R^{17} aus der Carboxylgruppe nicht erforderlich sein, nachdem die Umsetzung für die Entfernung der Schutzgruppe R^{18} von der Hydroxylgruppe durchgeführt worden ist, und dies deswegen, weil in gewissen Fällen die Schutzgruppe R^{17} gleichzeitig von der Carboxylgruppe entfernt wird, während die Umsetzung für die Entfernung der Schutzgruppe R^{18} von der Hydroxylgruppe durchgeführt wird.

Die Umsetzung für die Entfernung der Schutzgruppe R^{18} aus der Hydroxylgruppe lässt sich leicht so durchführen, dass man die Verbindung mit entweder einer Base oder einer Säure behandelt.

Die Reaktion für die Entfernung der Schutzgruppe R^{17} aus der Carboxylgruppe schwankt je nach der Art der Schutzgruppe.

Die Umsetzung für die Veresterung der Carboxylgruppe, welche nötigenfalls durchgeführt wird, erfolgt dadurch, dass man eine solche Verbindung in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels mit einem Veresterungsmittel behandelt.

(4) Herstellung von Ausgangsverbindungen der obigen Formel II, worin das Symbol A die cis-Vinylengruppe und das Symbol $R^{5'}$ das Wasserstoffatom bedeuten:



In den obigen Formeln haben die Symbole R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{17} und R^{18} die oben erwähnten Bedeutungen.

Jede der soeben erwähnten Arbeitsstufen wird nachstehend ausführlich beschrieben, wobei man sich hinsichtlich der Ausgangsverbindungen auf Verbindungen der oben erwähnten all-

gemeinen Formel XXVII bezieht, welche in der oben erwähnten fünften Arbeitsstufe erhalten werden.

Die erste Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung von Verbindungen der obigen allgemeinen Formel XXXV und lässt sich so durchführen, dass man eine Verbindung der oben

erwähnten allgemeinen Formel XXVII oxydiert. Die Reaktionsbedingungen sind dieselben wie in der siebten Stufe für die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXIX.

Die zweite Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXXVI und lässt sich so durchführen, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXXV mit einem Wittigreagens der oben erwähnten allgemeinen Formel XXXIV umsetzt. Die Reaktionsbedingungen sind dieselben wie in der oben erwähnten achten Arbeitsstufe für die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXX.

Die dritte Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung von Verbindungen der oben erwähnten allgemeinen Formel XXXVII und kann so durchgeführt werden, dass man eine Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXXVI reduziert. Die Reaktionsbedingungen sind dieselben wie in der neunten Arbeitsstufe für die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXXI.

Die vierte Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXXVIII und kann so durchgeführt werden, dass man die Hydroxylgruppe einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXXVII schützt. Die Reaktionsbedingungen sind dieselben wie in der zehnten Arbeitsstufe für die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXXII.

Die fünfte Arbeitsstufe bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel II und kann so durchgeführt werden, dass man die Schutzgruppen R¹⁸ und R¹⁷ aus der Hydroxyl- bzw. Carboxylgruppe einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel XXXVIII entfernt und hierauf nötigenfalls die Carboxylgruppe der erhaltenen Verbindung verestert. Die Reaktionsbedingungen sind dieselben wie in der elften Arbeitsstufe für die Herstellung einer Verbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel II.

In den oben erwähnten Arbeitsstufen lässt sich jede der gewünschten Verbindungen dadurch isolieren, dass man das Reaktionsgemisch in üblicher Weise nach vollendeter Umsetzung behandelt. Die so erhaltenen, gewünschten Verbindungen können anschliessend durch an sich bekannte Methoden, wie z.B. Säulenchromatographie oder Dünnschichtchromatographie, gereinigt werden.

Überdies werden die so erhaltenen, gewünschten Verbindungen in Form von Mischungen von verschiedenen geometrischen Isomeren und/oder optischen Isomeren erhalten, die man isolieren oder durch eine geeignete synthetische Stufe aufspalten kann.

Die Erfindung sei durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

9-Oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure

(1) In 20 ml Aceton löst man 766 mg 9 β -Hydroxy-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure. Dieser Lösung gibt man bei -11 bis -13° C 1 ml Jonesreagens (erhalten durch Auflösen von 26,72 g Chromsäureanhydrid in 23 ml Schwefelsäure und anschliessendes Vermischen mit einer bestimmten Menge Wasser, bis die Gesamtmenge 100 ml erreicht hat) hinzu und rührt 20 Minuten. Nach beendeter Umsetzung wird der Überschuss des Reaktionsmittels durch Zugabe von Isopropylalkohol zersetzt und die Lösung nach Zugabe von Wasser mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck aus dem Extrakt verdampft, wobei man 652 mg 9-

Oxo-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 1745, 1712.

NMR-Spektrum (CCl₄) δ ppm:

0,90 (3H, Dublett, J=6 Hz),
5,0 (1H, Triplett, J=6 Hz),
5,55 (2H, Multiplett).

(2) In einem Gemisch von 15 ml Essigsäure, 15 ml Wasser und 5 ml Tetrahydrofuran werden 652 mg 9-Oxo-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure gelöst, worauf man die erhaltene Lösung während 4½ Stunden bei 35° C rührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch nach der Zugabe von Wasser mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird aus dem Extrakt verdampft, wobei man 640 mg eines Rückstandes erhält. Dieser Rückstand wird hierauf in einer mit Kieselgel beschickten Säule gereinigt, wobei man 210 mg 9-Oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3380, 1735, 1710.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

0,90 (3H, Dublett, J=6 Hz),
1,58 (3H, Singulett),
1,62 (3H, Singulett),
4,10 (2H, Multiplett),
5,57 (2H, Multiplett).

(3) Kaliumsalz

In 10 ml 30%igem wässrigem Alkohol werden 408 mg der nach den obigen Angaben erhaltenen Carbonsäure gelöst. Diese Lösung wird dann mit 100 mg Kaliumhydrogencarbonat in 10 ml 30%igem wässrigem Methanol versetzt und das erhaltene Gemisch während 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel bei niedriger Temperatur verdampft, wobei man 507 mg des Kaliumsalzes der 9-Oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 1595.

Beispiel 2

9-Oxo-11 α ,15 β -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure

(1) 764 mg 9 β -Hydroxy-11 α ,15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure werden in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 1-(1) umgesetzt und behandelt, wobei man 750 mg 9-Oxo-11 α ,15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 1739, 1708.

NMR-Spektrum (CCl₄) δ ppm:

0,90 (3H, Dublett, J=6 Hz),
5,03 (1H, Triplett, J=6 Hz),
5,50 (2H, Multiplett).

(2) 750 mg 9-Oxo-11 α ,15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure werden in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 1-(2) umgesetzt und behandelt, wobei man 163 mg 9-Oxo-11 α ,15 β -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3400, 1730, 968.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

0,91 (3H, Dublett, J=6 Hz),
1,58 (3H, Singulett),
1,64 (3H, Singulett),
4,10 (2H, Multiplett),
5,66 (2H, Multiplett).

Beispiel 3

9-Oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester

(1) 351 mg 9 β -Hydroxy-11 α , 15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester werden in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 1–(1) umgesetzt und behandelt, wobei man 298 mg 9-Oxo-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 1746.

NMR-Spektrum (CCl₄) δ ppm:

0,91 (3H, Dublett, J=6 Hz),

3,68 (3H, Singulett),

5,01 (1H, Triplett, J=6 Hz),

5,55 (2H, Multipllett).

(2) 280 mg 9-Oxo-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester werden in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 1–(2) umgesetzt und behandelt, wobei man 71 mg 9-Oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3380, 1735.

NMR-Spektrum (CD₃COCD₃) δ ppm:

0,90 (3H, Dublett, J=6 Hz),

3,67 (3H, Singulett),

5,57 (2H, Multipllett).

Beispiel 4

9-Oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure

(1) In 20 ml Aceton löst man 750 mg 9 α -Hydroxy-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure, worauf man die erhaltene Lösung nach der Zugabe von 1 ml Jonesreagens bei ungefähr -13° C während 20 Minuten rührt. Nach beendeter Umsetzung wird das überschüssige Reaktionsmittel durch Zugabe von Isopropylalkohol zersetzt. Die Lösung wird dann nach der Zugabe von Wasser mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel aus dem Extrakt verdampft, wobei man 631 mg 9-Oxo-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 1745, 1710.

NMR-Spektrum (CCl₄) δ ppm:

0,91 (3H, Dublett, J=6 Hz).

(2) In einem Gemisch von 15 ml Essigsäure, 15 ml Wasser und 5 ml Tetrahydrofuran löst man 625 mg 9-Oxo-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure, worauf man die Lösung während 4 Stunden bei 35° C rührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird aus dem Extrakt verdampft, wobei 610 mg Rückstand zurückbleiben. Dieser Rückstand wird hierauf in einer mit Kieselgel beschickten Säule gereinigt, wobei man 203 mg 9-Oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3380, 1740, 1710.

NMR-Spektrum (CD₃COCD₃) δ ppm:

0,91 (3H, Dublett, J=6 Hz),

1,59 (3H),

1,65 (3H),

4,11 (2H, Multipllett),

5,38 (2H, Multipllett),

5,65 (2H, Multipllett).

Beispiel 5

9-Oxo-11 α ,15 β -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure

(1) 9 α -Hydroxy-11 α ,15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure werden in der gleichen Weise wie in Beispiel 4–(1) umgesetzt, wobei man 9-Oxo-11 α ,15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 1745, 1710.

NMR-Spektrum (CCl₄) δ ppm:

0,91 (3H, Dublett, J=6 Hz).

(2) 9-Oxo-11 α ,15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure wird in der gleichen Weise wie in Beispiel 4–(2) umgesetzt, wobei man 9-Oxo-11 α ,15 β -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3380, 1730, 1710.

NMR-Spektrum (CD₃COCD₃) δ ppm:

0,91 (3H, Dublett, J=6 Hz),

1,59 (3H, Singulett),

1,63 (3H, Singulett),

4,15 (2H, Multipllett),

5,43 (2H, Multipllett),

5,69 (2H, Multipllett).

Beispiel 6

9-Oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäuremethylester

(1) 751 mg 9 α -Hydroxy-11 α , 15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäuremethylester werden in der gleichen Weise wie in Beispiel 4–(1) umgesetzt, wobei man 630 mg 9-Oxo-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäuremethylester als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 1745.

NMR-Spektrum (CCl₄) δ ppm:

0,90 (3H, Dublett, J=6 Hz),

3,67 (3H, Singulett).

(2) 610 mg 9-Oxo-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäuremethylester werden in der gleichen Weise wie in Beispiel 4–(2) umgesetzt, wobei man 190 mg 9-Oxo-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäuremethylester als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3400, 1736.

NMR-Spektrum (CD₃COCD₃) δ ppm:

0,90 (3H, Dublett, 6 Hz),

1,58 (3H, Singulett),

1,60 (3H, Singulett),

3,67 (3H, Singulett),

5,38 (2H, Multipllett),

5,65 (2H, Multipllett).

Beispiel 7

9-Oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure und 9-Oxo-11 α ,15 β -dihydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure

(1) 1,01 g 9 β -Hydroxy-11 α , 15-di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure werden in der gleichen Weise wie in Beispiel 1–(1) umgesetzt, wobei man 910 mg 9-Oxo-11 α ,15-di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 1710, 1040, 1020.

NMR-Spektrum (CCl₄) δ ppm:

5,54 (2H, Multipllett).

(2) 910 mg 9-Oxo-11 α ,15-di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure werden in der gleichen

Weise wie im obigen Beispiel 1–(2) umgesetzt und behandelt, wobei man ein rohes Produkt erhält. Das so erhaltene rohe Produkt wird durch präparative Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Mischung von Benzol, Dioxan und Essigsäure (Mischungsverhältnis 18:12:1) als Entwicklungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhält man aus dem höher polaren Anteil 9-Oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure in Form eines Öls und aus den weniger polaren Eluat 9-Oxo-11 α ,15 β -dihydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure.

15 α -Isomer:

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
3360, 1735, 1710, 970.

NMR-Spektrum (CD₃COCD₃) δ ppm:
1,58 (3H, Singulett),
1,66 (3H, Singulett),
5,58 (2H, Multiplett).

15 β -Isomer:

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
3370, 1735, 1710, 980.

NMR-Spektrum (CD₃COCD₃) δ ppm:
1,59 (3H, Singulett),
1,66 (3H, Singulett),
5,64 (2H, Multiplett).

Beispiel 8

9-Oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure

(1) In 300 ml Aceton löst man 12,9 g 9 α -Hydroxy-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure. Diese Lösung wird bei -20° C mit 25 ml Jonesreagens versetzt. Dann wird das Gemisch während 1 Stunde bei -20° C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Gemisch in 2 Liter Eiswasser gegossen. Dann wird das Gemisch mit Äther extrahiert und der Extrakt über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, wobei man 10,3 g eines Öls erhält. Dieses Öl wird durch Säulenchromatographie unter Verwendung von 100 g Kieselgel gereinigt, wobei man 8,41 g 9-Oxo-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
1745, 1710, 1135, 1020, 970.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:
4,7 (2H, Multiplett),
5,0–5,8 (5H, Multiplett).

(2) In einem Gemisch von 100 ml Essigsäure, 100 ml Wasser und 30 ml Tetrahydrofuran löst man 8,41 g 9-Oxo-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure. Diese Lösung wird während 1½ Stunden bei 40° C gerührt. Nach der Zugabe von 100 ml Wasser wird die Lösung während 1½ Stunden auf 40° C erwärmt. Dann wird sie mit 500 ml wässriger gesättigter Kochsalzlösung verdünnt und mit einer Mischung von Äthylacetat und Benzol (Mischungsverhältnis 1:1) extrahiert. Der Extrakt wird mit wässriger, gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert, wobei man 6,9 g eines Öls erhält. Dieses Öl wird durch Säulenchromatographie unter Verwendung von 100 g Kieselgel gereinigt, wobei man 2,8 g Kristalle erhält. Diese Kristalle werden aus einer Mischung von Äthylacetat und Hexan umkristallisiert, wobei man 2,1 g 9-Oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure in Form von Kristallen (Schmelzpunkt 64 bis 66° C) erhält.

IR-Spektrum (flüssiges Paraffin) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
3380, 1730, 1705, 1160, 970.

NMR-Spektrum (CD₃COCD₃) δ ppm:
4,08 (2H, Multiplett),

5,17 (1H, Triplett),
5,42 (2H, Multiplett),
5,68 (2H, Multiplett).
Massenspektrum m/e: 392.

Beispiel 9

9-Oxo-11 α ,15 β -dihydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure

(1) Arbeitet man in gleicher Weise wie im obigen Beispiel 8–(1), ersetzt man aber die 9 α -Hydroxy-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure durch 6,5 g 9 α -Hydroxy-11 α ,15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure, so erhält man 4,1 g 9-Oxo-11 α ,15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure in Form eines Öls.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
1745, 1710, 1135, 1020, 970.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:
4,7 (2H, Multiplett),
5,0–5,8 (5H, Multiplett).

(2) Arbeitet man nach den Angaben gemäss Beispiel 8–(2), jedoch unter Ersatz der 9-Oxo-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure durch 4,2 g 9-Oxo-11 α ,15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure, so erhält man 1,2 g 9-Oxo-11 α ,15 β -dihydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure als Öl.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
3380, 1730, 1160, 970.

NMR-Spektrum (CH₃COCD₃) δ ppm:
4,07 (2H, Multiplett),
5,15 (1H, Triplett),
5,4 (2H, Multiplett),
5,68 (2H, Multiplett).
Massenspektrum m/e: 392.

Beispiel 10

9-Oxo-15 α - oder -15 β -hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester

(1) 9-Oxo-15-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure

In 80 ml Aceton löst man 2,6 g 9 α -Hydroxy-15-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure, worauf man 5 ml Jonesreagens zwecks Oxydation bei -20° C bis -10° C einrührt. Es wird dann während weiterer 30 Minuten so lange bei -20° C bis -10° C gerührt, bis die Umsetzung beendet ist. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Eiswasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 2,6 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
3200, 2750, 1740, 1710, 1200, 1130, 1110, 1020, 970.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:
5,55 (2H, Multiplett),
5,10 (1H, Multiplett),
4,70 (1H, Multiplett).

(2) 9-Oxo-15 α - oder -15 β -hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester

In einer 50%igen wässrigen Essigsäurelösung löst man 2,6 g 9-Oxo-15-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure, worauf man die Lösung während 1½ Stunden so lange bei einer Temperatur von 50° C rührt, bis die Umsetzung beendet ist. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Eiswasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Der

Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 2,2 g eines öligen Rückstandes. Dieser Rückstand wird mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan so lange versetzt, bis eine gelbe Farbe des zugesetzten Diazomethans im Rückstand verbleibt. Der Äther wird hierauf verdampft, wobei man 2,23 g eines öligen Rückstandes erhält. Der so erhaltene Rückstand wird isoliert und durch Säulenchromatographie und durch Dünnschichtchromatographie gereinigt, wobei man 730 mg des gewünschten 15 α -Hydroxyderivates und 680 mg des gewünschten 15 β -Hydroxyderivates jeweils in Form eines Öls erhält.

15 α -Hydroxyderivat:

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
3480, 1740, 1200, 1170, 970.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,65 (3H, Singulett),
4,10 (1H, Multiplett),
5,10 (1H, Multiplett),
5,60 (2H, Multiplett).

Massenspektrum m/e: 392.

15 β -Hydroxyderivat:

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
3480, 1740, 1200, 1170, 970.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,65 (3H, Singulett),
4,10 (1H, Multiplett),
5,13 (1H, Multiplett),
5,60 (2H, Multiplett).

Massenspektrum m/e: 392.

Beispiel 11

9-Oxo-15 α -hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure

In 15 ml Methanol löst man 730 mg 9-Oxo-15 α -hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester, worauf man nach der Zugabe von 10 ml einer 5%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung die erhaltene Lösung während 2 Stunden bei Zimmertemperatur rührt. Nach beendeter Umsetzung wird die Reaktionslösung mit 150 ml Eiswasser verdünnt. Hierauf wird die Lösung mit 7%iger wässriger Salzsäure neutral gestellt und anschliessend mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 730 mg eines öligen Rückstandes. Der so erhaltene Rückstand wird aus einer Mischung von Äther und n-Hexan zum Auskristallisieren gebracht, wobei man 524 mg der gewünschten Verbindung in Form von Kristallen vom Schmelzpunkt 40 bis 45° C erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3400, 2670, 1740, 1720, 1460, 1410, 1280, 1220, 1160, 970.

NMR-Spektrum (CD₃COCD₃) δ ppm:

4,08 (1H, Multiplett),
5,16 (1H, Triplet),
5,64 (2H, Multiplett),
6,50 (2H, Multiplett).

Massenspektrum m/e: 378.

Beispiel 12

Kalium-9-oxo-15 α -hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-enoat

In einem Gemisch von 8 ml Methanol und 2 ml Wasser werden 150 mg 9-Oxo-15 α -hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure gelöst, worauf man nach Zugabe von 28 mg Kaliumcarbonat die so erhaltene Lösung während 1 Stunde bei Zimmertemperatur rührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft, wobei man 170 mg der gewünschten Verbindung in Form eines Pulvers erhält.

IR-Spektrum (flüssiges Paraffin) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
3400, 1735, 1580 bis 1560.

Beispiel 13

5 *9-Oxo-15 β -hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure*
680 mg 9-Oxo-15 β -hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester werden in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 11 umgesetzt und behandelt, wobei man 650 mg der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

10 IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
3400, 2680, 1740, 1720, 1270, 1160, 970.

NMR-Spektrum (CD₃COCD₃) δ ppm:

4,08 (1H, Multiplett),
5,12 (1H, Triplet),

15 5,60 (2H, Multiplett).

Massenspektrum m/e: 378.

Beispiel 14

9-Oxo-15 α - oder - β -hydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis), 13(trans)-diensäuremethylester

(1) *9-Oxo-15-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis), 13(trans)-diensäure*

2,5 g 9 α -Hydroxy-15-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis), 13(trans)-diensäure werden in der gleichen Weise wie in Beispiel 10-(1) umgesetzt und behandelt, wobei man die gewünschte Verbindung als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
3200, 2650, 1740, 1710, 1130, 1015, 970.

(2) *9-Oxo-15 α - oder - β -hydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis), 13(trans)-diensäuremethylester*

2,34 g 9-Oxo-15-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis), 13(trans)-diensäure werden in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 10-(2) umgesetzt und behandelt, wobei man 0,70 g 15 α -Hydroxyderivat und 0,77 g 15 β -Hydroxyderivat jeweils als Öl erhält.

15 α -Hydroxyisomer:

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
3450, 1740, 1435, 1200, 1155, 1010, 970.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

40 3,65 (3H, Singulett),
4,08 (1H, Multiplett),
5,08 (1H, Triplet),
5,33 (2H, Multiplett),
5,56 (2H, Multiplett).

15 β -Hydroxyisomer:

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
3480, 1740, 1430, 1240, 1215, 1155, 970.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

50 3,65 (3H, Singulett),
4,08 (1H, Multiplett),
5,10 (1H, Multiplett),
5,35 (2H, Multiplett),
5,56 (2H, Multiplett).

Beispiel 15

9-Oxo-15 α -hydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis), 13(trans)-diensäure

In 15 ml Methanol löst man 690 mg 9-Oxo-15 α -hydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis), 13(trans)-diensäuremethylester, worauf man nach der Zugabe von 15 ml einer 5%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung die so erhaltene Lösung während 1 Stunde bei Zimmertemperatur rührt. Nach beendeter Umsetzung wird die Reaktionslösung mit 100 ml Eiswasser verdünnt. Dann wird sie mit 7%iger wässriger Salzsäure neutral gestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der ölige Rückstand durch Säulenchromatographie

gereinigt, wobei man 511 mg der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

3400, 2650, 1740, 1710, 1400, 1230, 1150, 1060, 960.

NMR-Spektrum (CD_3COCD_3) δ ppm:

4,04 (1H, Multiplett),

5,12 (1H, Multiplett),

5,32 (2H, Multiplett),

5,57 (2H, Multiplett).

Massenspektrum m/e : 376.

Beispiel 16

9-Oxo-15 β -hydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure

765 mg 9-Oxo-15 β -hydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis), 13(trans)-diensäuremethylester werden in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 15 umgesetzt und behandelt, wobei man 667 mg der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

3400, 2650, 1740, 1710, 1400, 1230, 1150, 1000, 960.

NMR-Spektrum (CD_3COCD_3) δ ppm:

4,03 (1H, Multiplett),

5,10 (1H, Multiplett),

5,36 (2H, Multiplett),

5,60 (2H, Multiplett).

Massenspektrum m/e : 376.

Die Ausgangsverbindungen können gemäss den nachstehenden Beispielen erhalten werden:

Beispiel A

9 β -Hydroxy-11 α ,15 α - oder -15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure (II)

(1) 1 α -Acetoxy-2 β -methoxycarbonyl-3 α -(6-äthoxycarbonylhexyl)-4 α -(1,1'-äthylendithioäthyl)-cyclopentan (VI)

In 50 ml Dichlormethan löst man 22,14 g 1 α -Acetoxy-2 β -methoxycarbonyl-3 α -(6-äthoxycarbonylhexyl)-4 α -acetylcyclopentan (V). Diese Lösung wird unter Eiskühlung mit 80 ml Äthylendithioglycol und 16 ml eines Brotrifluorid-Äthyläther-Komplexes versetzt und das Gemisch während 1 Stunde gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird Eiswasser dem Reaktionsgemisch zugegeben und das erhaltene Gemisch mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird nacheinander mit Wasser, einer wässrigen Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel verdampft, wobei ein gummiartiges Produkt hinterbleibt. Dieses Produkt wird hierauf in einer Kieselgel enthaltenden Säule gereinigt, wobei man als Entwickler eine Mischung von Benzol und einer 5% Äthylacetat enthaltenden Benzollösung verwendet. Die Eluate werden vereinigt und eingedampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, wobei 23,0 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls hinterbleiben.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1738.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

1,23 (3H, Triplett),

1,78 (3H, Singulett),

2,02 (3H, Singulett),

3,70 (3H, Singulett).

(2) 1 α -Hydroxy-2 β -methoxycarbonyl-3 α -(6-methoxycarbonylhexyl)-4 α -(1,1'-äthylendithioäthyl)-cyclopentan (VI)

In 250 ml Methanol löst man 23,0 g 1 α -Acetoxy-2 β -methoxycarbonyl-3 α -(6-äthoxycarbonylhexyl)-4 α -(1,1'-äthylendithioäthyl)-cyclopentan und 10 g Kaliumcarbonat, worauf die Lösung während 2 1/2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt wird. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch nach der Zugabe von wässriger Essigsäure mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Trocknen wird das

Lösungsmittel verdampft, wobei ein gummiartiges Produkt hinterbleibt. Dieses Produkt wird in einer mit Kieselgel beschickten Säule gereinigt und mit einer Mischung von Benzol und einer 30% Äthylacetat enthaltenden Benzollösung entwickelt. Die Eluate werden vereinigt und eingedampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Auf diese Weise erhält man 20,4 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1730, 3450.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

3,66 (3H, Singulett),

3,70 (3H, Singulett).

(3) 1 α -(2-Tetrahydropyranyloxy)-2 β -methoxycarbonyl-3 α -(6-methoxycarbonylhexyl)-4 α -(1,1'-äthylendithioäthyl)-cyclopentan (VI)

In 120 ml Benzol löst man 20,4 g 1 α -Hydroxy-2 β -methoxycarbonyl-3 α -(6-methoxycarbonylhexyl)-4 α -(1,1'-äthylendithioäthyl)-cyclopentan. Diese Lösung wird unter Eiskühlung mit 70 ml Dihydropyran und einer katalytischen Menge Picrinsäure versetzt und das Gemisch während 15 Minuten gerührt.

Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch verdampft, wobei ein gummiartiges Produkt hinterbleibt. Dieses Produkt wird über eine Säule mit neutralem Aluminiumoxyd (Woelm Co. Produkt Feinheit II 350 g) gereinigt und mit einer 10% Benzol enthaltenden Hexanlösung und einer 5% Äthylacetat enthaltenden Benzollösung entwickelt.

Die Eluate werden vereinigt und eingedampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, wobei man 21,44 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1030, 1730.

NMR-Spektrum (CCl_4) δ ppm:

3,60 (3H, Singulett),

3,65 (3H, Singulett).

(4) 1 α -(2-Tetrahydropyranyloxy)-2 β -methoxycarbonyl-3 α -(6-carboxyhexyl)-4 α -(1,1'-äthylendithioäthyl)-cyclopentan (VII)

In 200 ml einer 30%igen wässrigen Methanollösung, welche 5% Kaliumcarbonat enthält, löst man 3,4 g 1 α -(2-Tetrahydropyranyloxy)-2 β -methoxycarbonyl-3 α -(6-methoxycarbonylhexyl)-4 α -(1,1'-äthylendithioäthyl)-cyclopentan, worauf man die Lösung während 4 Stunden und 40 Minuten bei Zimmertemperatur rührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Wasser dem Reaktionsgemisch zugegeben und das erhaltene Gemisch mit Hexan extrahiert. Hierauf wird der wässrige Teil mit Essigsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel aus dem Extrakt verdampft, worauf 2,4 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls hinterbleiben.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1710, 1730.

NMR-Spektrum (CCl_4) δ ppm:

3,70 (3H, Multiplett).

(5) 1 α -(2-Tetrahydropyranyloxy)-2 β -hydroxymethyl-3 α -(6-methoxycarbonylhexyl)-4 α -(1,1'-äthylendithioäthyl)-cyclopentan (VIII)

Das Kaliumsalz des Ausgangsmaterials, welches man aus 2,7 g 1 α -(2-Tetrahydropyranyloxy)-2 β -methoxycarbonyl-3 α -(6-carbonylhexyl)-4 α -(1,1'-äthylendithioäthyl)-cyclopentan und 1,3 g Kaliumhydrogencarbonat erhalten hat, wird in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Diese Lösung wird dann tropfenweise bei Zimmertemperatur mit 3,2 g Lithiumborhydrid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch während 15 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und hierauf während 5 1/2 Stunden unter Rückflusstemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen, mit verdünnter Salzsäure und Essigsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat

getrocknet. Hierauf wird der Extrakt unter Verwendung von Diazomethan einer Veresterungsreaktion unterworfen. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel verdampft, worauf ein Rückstand hinterbleibt. Der so erhaltene Rückstand wird über einer Säule von 41 g neutralem Aluminiumoxyd (Woelm Co. Produkt Feinheit III) gereinigt, wobei man Benzol und eine 3% Äthylacetat enthaltende Benzollösung zur Eluierung verwendet. Die vereinigten Eluate werden zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft, wobei 1,58 g der gewünschten Verbindung als Öl hinterbleiben.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1735, 3460.

NMR-Spektrum (CCl_4) δ ppm:

1,75 (3H, Singulett),

3,59 (3H, Singulett).

(6) *1\alpha*-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2\beta-hydroxymethyl-3\alpha-(6-methoxycarbonylhexyl)-4\alpha-acetylcyclopentan (IX)

In 300 ml einer 15%igen wässrigen Tetrahydrofuranlösung werden 14,0 g Quecksilber-(II)-oxyd und 9,2 g eines Bortrifluorid-Äthyläther-Komplexes suspendiert. In diese Suspension rührt man unter Eiskühlung 5,0 g *1\alpha*-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2\beta-hydroxymethyl-3\alpha-(6-methoxycarbonylhexyl)-4\alpha-(1,1'-äthylendioäthyl)-cyclopentan ein, worauf man das Gemisch während 25 Minuten weiter rührt. Nach beendeter Umsetzung versetzt man das Reaktionsgemisch mit Äther und filtriert. Das Filtrat wird mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und hierauf mit Wasser gewaschen und anschliessend über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel aus dem Extrakt verdampft, wobei ein Rückstand hinterbleibt. Dieser Rückstand wird in einer mit 100 g Aluminiumoxyd beschickten Säule unter Verwendung von Benzol und einer 1 bis 40% Äthylacetat enthaltenden Benzollösung eluiert. Die Eluate werden vereinigt und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft, wobei man 3,421 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

1705, 1738, 3450.

NMR-Spektrum (CCl_4) δ ppm:

1,12 (3H, Singulett),

3,62 (3H, Singulett).

(7) *1\alpha*-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2\beta-hydroxymethyl-3\alpha-(6-methoxycarbonylhexyl)-4\beta-acetylcyclopentan (IX)

In 300 ml einer wässrigen 50%igen Methanollösung, welche 2,5% Kaliumcarbonat enthält, löst man 3,421 g *1\alpha*-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2\beta-hydroxymethyl-3\alpha-(6-methoxycarbonylhexyl)-4\alpha-acetylcyclopentan, welches gemäss Beispiel A-(6) erhalten worden ist. Dann wird diese Lösung während 2 1/2 Stunden bei 50° C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Methanol aus dem Reaktionsgemisch verdampft. Die verbleibende Lösung wird nach dem Ansäuern mit Essigsäure mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wird in einer mit 30 g Aluminiumoxyd (Woelm Co. Produkt Feinheit III) beschickten Säule gereinigt und unter Verwendung von Benzol und einer 1 bis 40% Äthylacetat enthaltenden Benzollösung eluiert. Die Eluate werden vereinigt und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft, wobei man 3,40 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

1705, 1738, 3460.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

1,14 (3H, Singulett),

3,62 (3H, Singulett).

(8) *1\alpha*-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2\beta-hydroxymethyl-3\alpha-(6-methoxycarbonylhexyl)-4\beta-acetoxycyclopentan (X)

In 70 ml Dichlormethan löst man 3,2 g *1\alpha*-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2\beta-hydroxymethyl-3\alpha-(6-methoxycarbonylhexyl)-

4\beta-acetylcyclopentan. Diese Lösung wird mit 5,3 g festem Natriumhydrogencarbonat und 5,3 g m-Chlorperbenzoesäure versetzt und das Gemisch während 15 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel A-(1) behandelt, wobei man 1,658 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1740, 3470.

NMR-Spektrum (CCl_4) δ ppm:

1,98 (3H, Singulett),

3,62 (3H, Singulett).

(9) *1\alpha*-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2\beta-formyl-3\alpha-(6-methoxycarbonylhexyl)-4\beta-acetoxycyclopentan (XI)

In 300 ml Dichlormethan löst man 1,53 g *1\alpha*-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2\beta-hydroxymethyl-3\alpha-(6-methoxycarbonylhexyl)-4\beta-acetoxycyclopentan. Diese Lösung wird mit 17 g eines Chromsäureanhydrid-Pyridin-Komplexes versetzt und das Gemisch während 15 Minuten unter Eiskühlung gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch nacheinander mit Äther und gekühlter verdünnter Salzsäure versetzt. Der ätherische Teil wird mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Trocknen wird das Reaktionsgemisch zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft, wobei man 1,63 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1740, 2700.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

1,93 (3H, Singulett),

3,58 (3H, Singulett),

9,69 (1H, breites Dublett).

(10) *2-Oxo-4,8-dimethyl-7-nonylphosphorsäuredimethylester*

41 ml einer Hexanlösung, welche 15,1% n-Butyllithium enthält, werden tropfenweise bei -60° C in einer Argonatmosphäre in 80 ml einer Tetrahydrofuranlösung, welche 10,2 g Methylphosphorsäuredimethylester enthält, eingerührt, um das Dimethylmethylphosphonatcarbanion zu erhalten. Das so erhaltene Carbanion wird tropfenweise mit 30 ml einer Tetrahydrofuranlösung, welche 7,227 g 3,7-Dimethyl-6-octensäuremethylester enthält, bei einer Temperatur von weniger als -50° C zugegeben. Das so erhaltene Gemisch wird hierauf während 3 Stunden und 10 Minuten bei einer Temperatur von -50° C bis -60° C gehalten, worauf man nach der Entfernung des Kühlbades noch so lange rührt, bis die Innentemperatur eine solche von 0° C erreicht hat. Nach beendeter Umsetzung werden nacheinander Essigsäure und Wasser dem Reaktionsgemisch zugegeben und das Gemisch mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels verdampft. Die verbleibende Lösung wird bei 124 bis 127° C/0,1 mm Hg destilliert, wobei man 4,858 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1715.

NMR-Spektrum (CCl_4) δ ppm:

0,90 (3H, Dublett, J = 6 Hz),

1,57 (3H, Singulett),

1,64 (3H, Singulett),

2,89 (2H, Dublett, J = 23 Hz),

3,66 (6H, Dublett, J = 11 Hz),

4,96 (1H, Triplett, J = 7 Hz).

(11) *9\beta*-Acetoxy-11\alpha-(2-tetrahydropyranyloxy)-15-oxo-17\beta-methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester (XII)

292 mg 52,9%iges öliges Natriumhydrid werden mit trockenem Petroläther gewaschen, um das Öl zu entfernen, und dann in 20 ml Dimethoxyäthan suspendiert. In diese Suspension werden tropfenweise unter Eiskühlung in einer Argonatmosphäre

1,85 g 2-Oxo-4,8-dimethyl-7-nonylphosphonsäuredimethylester in 20 ml Dimethoxyäthan eingerührt. Nach weiterem Rühre während 2½ Stunden versetzt man mit 10 ml Dimethoxyäthan. Diese Lösung wird dann tropfenweise unter Eiskühlung mit 2,35 g 1α-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2β-formyl-3α-(6-methoxycarbonylhexyl)-4β-acetoxycyclopentan in 30 ml Dimethoxyäthan versetzt und das Gemisch während 25 Minuten gerührt. Nach beendeter Umsetzung gibt man nacheinander Essigsäure und eine überschüssige Menge Äther dem Reaktionsgemisch hinzu. Dann wird der organische Lösungsmittelteil mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird verdampft, wobei man 4,08 g eines Rückstandes erhält. Der so erhaltene Rückstand wird über einer mit Aluminiumoxyd beschickten Säule gereinigt, wobei man 2,018 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

1740, 1695, 1670, 1630, 1035, 1025.

NMR-Spektrum (CCl_4) δppm :

0,90 (3H, Dublett, $J=6$ Hz),

1,60 (3H, Singulett),

1,64 (3H, Singulett),

1,98 (3H, Singulett),

3,59 (3H, Singulett),

4,90 (2H, Multipllett),

6,31 (2H, Multipllett).

(12) 9β-Acetoxy-11α-(2-tetrahydropyranyloxy)-15-hydroxy-17β-methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester (XIII)

1,5 g Natriumborhydrid wird in kleinen Mengen unter Eiskühlung zu 2,025 g 9β-Acetoxy-11α-(2-tetrahydropyranyloxy)-15-oxo-17β-methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester in 50 ml wasserfreiem Methanol hinzugegeben und das Gemisch während 20 Minuten gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird Essigsäure hinzugegeben, um das überschüssige Natriumborhydrid zu zersetzen. Dann wird das Gemisch nach der Zugabe von Wasser mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Hierauf wird das Lösungsmittel aus dem Extrakt verdampft, wobei man 2,2 g eines Rückstandes erhält. Der so erhaltene Rückstand wird anschliessend über einer mit Kieselgel beschickten Säule gereinigt, wobei man 1,989 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3480, 1740.

NMR-Spektrum (CCl_4) δppm :

0,91 (3H, Dublett, $J=6$ Hz),

1,57 (3H, Singulett),

1,64 (3H, Singulett),

1,95 (3H, Singulett),

3,60 (3H, Singulett),

5,49 (2H, Multipllett).

(13) 9β-Acetoxy-11α,15α- oder -15β-dihydroxy-17β-methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester (XIII)

In einem Gemisch von 40 ml Essigsäure, 17 ml Wasser und 8 ml Tetrahydrofuran löst man 1,987 g 9β-Acetoxy-11α-(2-tetrahydropyranyloxy)-15-hydroxy-17β-methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester, worauf man die Lösung während 4½ Stunden bei ungefähr 35° C rührt. Nach beendeter Umsetzung versetzt man das Reaktionsgemisch mit Wasser, worauf man mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird aus dem Extrakt verdampft, wobei 2,11 g eines Rückstandes zurückbleiben. Der so erhaltene Rückstand wird über einer mit Kieselgel beschickten Säule gereinigt. Durch Eluieren mit einer 15 bis 20% Äthylacetat enthaltenden Benzollösung erhält man 418 mg des 15β-

Hydroxyisomers der gewünschten Verbindung. Durch Eluieren mit einer 20 bis 30% Äthylacetat enthaltenden Benzollösung erhält man 419 mg einer Mischung der Isomeren in der 15-Stellung. Durch weiteres Eluieren mit einer 30 bis 80% Äthylacetat enthaltenden Benzollösung erhält man 326 mg des 15α-Hydroxyisomers der gewünschten Verbindung.

15α-Hydroxyisomer:

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3380, 1735.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δppm :

0,91 (3H, Dublett, $J=6$ Hz),

1,57 (3H, Singulett),

1,64 (3H, Singulett),

3,60 (3H, Singulett),

4,95 (2H, Multipllett),

5,45 (2H, Multipllett).

15β-Hydroxyisomer:

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3430, 1735.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δppm :

1,57 (3H, Singulett),

1,68 (3H, Singulett),

1,98 (3H, Singulett),

3,63 (3H, Singulett),

4,92 (2H, Multipllett),

5,58 (2H, Multipllett).

(14) 9β-Acetoxy-11α,15α-di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17β-methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester (XIV)

5 ml Dihydrofuran werden bei Zimmertemperatur zu 510 mg 9β-Acetoxy-11α,15α-dihydroxy-17β-methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester hinzugegeben. Das so erhaltene Gemisch wird dann nach der Zugabe einer katalytischen Menge Picrinsäure unter Eiskühlung während 2½ Stunden stehen gelassen. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch direkt in einer mit Aluminiumoxyd beschickten Säule gereinigt, wobei man 1,491 g der gewünschten Verbindung in Form eines rohen Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1735, 1030, 1020.

NMR-Spektrum (CCl_4) δppm :

0,91 (3H, Dublett, $J=6$ Hz),

1,93 (3H, Singulett),

3,57 (3H, Singulett),

5,43 (2H, Multipllett).

(15) 9β-Acetoxy-11α,15β-di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17β-methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester (XIV)

555 mg 9β-Acetoxy-11α,15β-dihydroxy-17β-methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester werden in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel A-(14) umgesetzt und behandelt, wobei man 1,30 g eines rohen Produktes der gewünschten Verbindung erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1735, 1030, 1015.

NMR-Spektrum (CCl_4) δppm :

0,89 (3H, Dublett, $J=6$ Hz),

1,98 (3H, Singulett),

3,58 (3H, Singulett),

5,41 (2H, Multipllett).

(16) 9β-Hydroxy-11α,15α-di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17β-methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure (II)

In einer Lösung von 15 ml Wasser und 35 ml Methanol, welche 1,5 g Kaliumhydroxyd enthält, werden 1,491 g rohen 9β-Acetoxy-11α,15α-di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17β-methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylesters suspendiert und diese Suspension bei Zimmertemperatur kräftig gerührt, wobei man intermittierend erhitzt. Nach Ablauf von 17 Stunden und 45 Minuten versetzt man das Reaktionsgemisch mit Wasser. Das erhaltene Gemisch wird hierauf mit einer Hexanlösung, welche 50% Äther enthält, extrahiert, um die

neutralen Materialien zu entfernen, worauf man nach dem Ansäuern mit Essigsäure den wässrigen Teil mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird hierauf aus dem Extrakt durch Verdampfen entfernt, wobei

man 766 mg der gewünschten Verbindung als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3400, 1710.

NMR-Spektrum (CCl_4) δ ppm:

0,91 (3H, Dublett, $J=6$ Hz),

5,03 (1H, Triplett, $J=6$ Hz),

5,47 (2H, Multiplett).

(17) *9 β -Hydroxy-11 α ,15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure (II)*

1,3 g roher 9 β -Acetoxy-11 α ,15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester werden in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel A-(16) umgesetzt und behandelt, wobei man 764 mg der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3400, 1710.

NMR-Spektrum (CCl_4) δ ppm:

0,84 (3H, Dublett, $J=6$ Hz),

4,98 (1H, Triplett, $J=6$ Hz),

5,38 (2H, Multiplett).

Beispiel B

9 β -Hydroxy-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester (II)

Diazomethan in Äther wird mit 125 mg 9 β -Hydroxy-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure in 5 ml Äther versetzt, bis das Reaktionsgemisch blassgelb geworden ist. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft, wobei man 127 mg der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3400, 1730.

Beispiel C

9 α -Hydroxy-11 α ,15 α - oder -15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure (II)

(1) *3-Oxo-6-syn-(3-oxo-5,9-dimethyldeca-1,8-dienyl)-7-anti-acetoxy-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan (XVII)*

321 mg 52,9%igen öligen Natriumhydrids werden mit trockenem Petroläther gewaschen, um das Öl zu entfernen, worauf man in 20 ml Dimethoxyäthan suspendiert. Die so erhaltene Lösung wird tropfenweise unter Eiskühlung in Gegenwart einer Argonatmosphäre in 20 ml einer Dimethoxyäthanlösung, welche 2,035 g 2-Oxo-4,8-dimethyl-7-nonenylphosphonsäuredimethylester enthält, welcher gemäss Beispiel A-(10) erhalten wird, eingerührt. Nach dem Rühren während 3 Stunden versetzt man mit weiteren 10 ml Dimethoxyäthan. Dann wird diese Lösung tropfenweise unter Eiskühlung mit 1,35 g 3-Oxo-6-syn-formyl-7-anti-acetoxy-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan (XVI) in 30 ml Dimethoxyäthan versetzt und das Gemisch während weiterer 2 Stunden gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird nach-

einander mit Essigsäure und Äther versetzt. Hierauf wird der organische Lösungsmit telanteil mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wird in einer mit Kieselgel beschickten Säule gereinigt, wobei man 1,69 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

1770, 1740, 1695, 1670, 1630.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

0,90 (3H, Dublett, $J=6$ Hz),

1,61 (3H, Singulett),

1,65 (3H, Singulett),

2,03 (3H, Singulett).

(2) *3-Oxo-6-syn-(3 α - oder -3 β -hydroxy-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-acetoxy-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan (XVIII)*

0,8 ml einer 0,55-molaren Zinkborhydriddimethoxy-methanolösung wird unter Eiskühlung zu 270 mg 3-Oxo-6-syn-(3-oxo-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-acetoxy-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan in 4 ml Dimethoxyäthan hinzugegeben und das Gemisch während 1 Stunde gerührt. Nach beendeter Umsetzung versetzt man das Reaktionsgemisch mit Essigsäure, um das überschüssige Reaktionsmittel zu zersetzen, worauf man das Gemisch nach Zugabe von Wasser mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der entstandene Rückstand wird der präparativen Dünnschichtchromatographie unterworfen und durch Entwickeln mit Äther gereinigt. Auf diese Weise erhält man 89 mg des 3 α -Isomers der gewünschten Verbindung aus dem weniger polaren Anteil und 80 mg des 3 β -Isomers der gewünschten Verbindung aus dem stärker polaren Anteil.

3 α -Hydroxyisomer:

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3500, 1780.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

0,91 (3H, Dublett, $J=6$ Hz),

1,58 (3H, Singulett),

1,65 (3H, Singulett),

5,51 (2H, Multiplett).

3 β -Hydroxyisomer:

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3500, 1780.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

0,90 (3H, Dublett, $J=6$ Hz),

1,57 (3H, Singulett),

1,64 (3H, Singulett),

5,51 (2H, Multiplett).

(3) *3-Oxo-6-syn-3 α -hydroxy-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-hydroxy-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan (XVIII)*

In 2 ml wasserfreiem Methanol löst man 120 mg 3-Oxo-6-syn-(3 α -hydroxy-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-acetoxy-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan, worauf man die Lösung nach der Zugabe von 65 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat während 20 Minuten rührt. Nach beendeter Umsetzung werden nacheinander Essigsäure und Wasser hinzugegeben, worauf das Gemisch mit Äthylacetat extrahiert wird. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird aus dem Extrakt durch Verdampfen entfernt, wobei 93 mg der gewünschten Verbindung in Form eines Öls hinterbleiben.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1770.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

0,91 (3H, Dublett, $J=6$ Hz),

1,58 (3H, Singulett),

1,68 (3H, Singulett),

5,54 (2H, Multiplett).

(4) *Oxo-6-syn-3 β -hydroxy-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-hydroxy-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan (XVIII)*

3-Oxo-6-syn-(3 β -hydroxy-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-acetoxy-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan wird in der gleichen Weise wie in Beispiel C-(3) umgesetzt und behandelt, wobei man die gewünschte Verbindung als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1770.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

0,90 (3H, Dublett, $J=6$ Hz),

1,57 (3H, Singulett),

1,68 (3H, Singulett),

5,54 (2H, Multiplett).

(5) *3-Oxo-6-syn-[3 α -(2-tetrahydropyranyloxy)-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan (XIX)*

150 mg 3-Oxo-6-syn-(3 α -hydroxy-5,9-dimethyl-deca-1,8-

dienyl)-7-antihydroxy-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan werden in der gleichen Weise wie in Beispiel A-(14) umgesetzt und behandelt, wobei man 301 mg der gewünschten Verbindung als rohes Produkt erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1770, 1030.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

0,91 (3H, Dublett, $J=6$ Hz).

(6) 3-Oxo-6-syn-[3 β -(2-tetrahydropyranyloxy)-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan (XIX)

3-Oxo-6-syn-[3 β -hydroxy-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-hydroxy-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan wird in der gleichen Weise wie im Beispiel A-(14) umgesetzt und behandelt, wobei man die gewünschte Verbindung als rohes Produkt erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1770, 1025.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

0,90 (3H, Dublett, $J=6$ Hz).

(7) 3-Hydroxy-6-syn-[3 α -(2-Tetrahydropyranyloxy)-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan (XX)

In 5 ml Toluol löst man 190 mg 3-Oxo-6-syn-[3 α -(2-tetrahydropyranyloxy)-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan, worauf man die Lösung auf -60°C kühlt. In diese Lösung werden 190 mg Diisobutylaluminiumhydrid in 1 ml Toluol eingerührt und das Gemisch während 30 Minuten gerührt. Nach beendeter Umsetzung versetzt man das Reaktionsgemisch mit 1 ml Methanol und Wasser, worauf man mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird aus dem Extrakt verdampft, wobei 170 mg der gewünschten Verbindung in Form eines Öls hinterbleiben.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3420, 1030.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

0,91 (3H, Dublett, $J=6$ Hz).

(8) 3-Hydroxy-6-syn-[3 β -(2-tetrahydropyranyloxy)-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan (XX)

3-Oxo-6-syn-[3 β -(2-tetrahydropyranyloxy)-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan wird in der gleichen Weise wie im Beispiel C-(7) umgesetzt und behandelt, wobei man die gewünschte Verbindung als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3410, 1030.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

0,90 (3H, Dublett, $J=6$ Hz).

(9) 9 α -Hydroxy-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure (II)

624 mg Triphenylcarboxybutylphosphoniumbromid in 2 ml Dimethylsulfoxyd werden tropfenweise bei einer Temperatur von -20°C in einer Argonatmosphäre in 1,3 ml 2-molarem Natriummethylsulfinylcarbanion in Dimethylsulfoxyd eingerührt, um auf diese Weise eine Ylidlösung mit roter Farbe zu erhalten. Diese Lösung wird hierauf mit 220 mg 3-Hydroxy-6-syn-[3 α -(2-tetrahydropyranyloxy)-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan in 5 ml Dimethylsulfoxyd versetzt und das Gemisch während 20 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Dimethylsulfoxyd unter vermindertem Druck verdampft, wobei ein Rückstand hinterbleibt. Dieser Rückstand wird mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und das Gemisch anschliessend mit Äthylacetat gewaschen, um die neutralen Bestandteile zu entfernen. Der wässrige Teil wird durch Zugabe von Oxalsäure auf einen pH-Wert von ungefähr 3 eingestellt und hierauf mit einer Mischung von Hexan und Äther (Mischungsverhältnis 1:1) extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem

Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird aus dem Extrakt verdampft, wobei man 198 mg der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3400, 1708.

5 NMR-Spektrum (CCl_4) δ ppm:

0,91 (3H, Dublett, $J=6$ Hz),

5,01 (1H, Triplett, $J=6$ Hz).

(10) 9 α -Hydroxy-11 α ,15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure

10 (II)

3-Hydroxy-6-syn-[3 β -(2-tetrahydropyranyloxy)-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxabicyclo-[3,3,0]-octan wird in der gleichen Weise wie in Beispiel C-(9) umgesetzt und behandelt, wobei man die gewünschte Verbindung als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3400, 1710.

NMR-Spektrum (CCl_4) δ ppm:

0,91 (3H, Dublett, $J=6$ Hz),

5,02 (1H, Triplett, $J=6$ Hz).

20

Beispiel D

9 α -Hydroxy-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5-(cis),13(trans)-diensäuremethylester (II)

25

Einer ätherischen Lösung von Diazomethan werden 730 mg 9 α -Hydroxy-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-17 β -methyl-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure in 5 ml Äther so lange hinzugegeben, bis das Reaktionsgemisch blassgelb geworden ist. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft, wobei man 728 mg der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3400, 1730.

35

NMR-Spektrum (CCl_4) δ ppm:

0,91 (3H, Dublett, $J=6$ Hz),

5,01 (1H, Triplett, $J=6$ Hz).

Beispiel E

40

9 β -Hydroxy-11 α ,15-di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure

(1) 9 β -Acetoxy-11 α -(2-tetrahydropyranyloxy)-15-oxo-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure (XII)

45

117,4 mg 52,9%iges öliges Natriumhydrid, 1 g 2-Oxo-8-methyl-7-nonenylphosphonsäuredimethylester, welcher nach den Angaben gemäss Beispiel A-(10) erhalten worden ist, und 680 mg 1 α -(2-Tetrahydropyranyloxy)-2 β -formyl-3 α -(6-methoxycarbonylhexyl)-4 β -acetoxycyclopentan werden in der in Beispiel A-(11) beschriebenen Weise umgesetzt und behandelt, wobei man 898 mg der gewünschten Verbindung als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

1735, 1695, 1670, 1625, 1035.

NMR-Spektrum (CCl_4) δ ppm:

1,48 (3H, Singulett),

55

1,58 (3H, Singulett),

1,87 (3H, Singulett),

3,48 (3H, Singulett),

6,22 (2H, Multiplett).

(2) 9 β -Acetoxy-11 α -(2-tetrahydropyranyloxy)-15-hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester (XIII)

60

898 mg 9 β -Acetoxy-11 α -(2-tetrahydropyranyloxy)-15-oxo-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester werden in der gleichen Weise wie in Beispiel A-(12) umgesetzt und behandelt, wobei man 851 mg der gewünschten Verbindung als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3420, 1735.

(3) 9 β -Acetoxy-11 α ,15-di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester (XIV)

851 mg 9 β -Acetoxy-11 α -(2-tetrahydropyranyloxy)-15-hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester werden in der gleichen Weise wie in Beispiel A-(14) umgesetzt und behandelt, wobei man 1,55 g der gewünschten Verbindung in rohem Zustand erhält.

(4) 9 β -Hydroxy-11 α ,15-di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure (II)

1,55 g roher 9 β -Acetoxy-11 α ,15-di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester werden in der gleichen Weise wie in Beispiel A-(16) umgesetzt und behandelt, wobei man 1,01 g der gewünschten Verbindung als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3380, 1710, 1035, 1020.

NMR-Spektrum (CCl₄) δ ppm:

5,44 (2H, Multiplett).

Beispiel F

9 α -Hydroxy-11 α ,15 α - oder -15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure (II)

(1) 3-Oxo-6-syn-(3-oxo-9-methyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-(p-phenylbenzoyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan (XVII)

346 mg 52,9%igen öligen Natriumhydrids werden mit trockenem Petroläther gewaschen, um das Öl zu entfernen, worauf man in 20 ml Dimethoxyäthan suspendiert. Die Suspension wird tropfenweise unter Eiskühlung und in einer Argonatmosphäre mit 20 ml einer Dimethoxyäthanlösung, welche 2,075 g 2-Oxo-8-methyl-7-nonenylphosphonsäuredimethylester enthält und nach den Angaben gemäss Beispiel E-(1) erhalten worden ist, versetzt, worauf man während weiteren 3½ Stunden rührt. Dann wird die Suspension mit 10 ml Dimethoxyäthan versetzt, worauf man unter Eiskühlung tropfenweise 30 ml einer Dimethoxyäthanlösung, welche 1,22 g 3-Oxo-6-syn-formyl-7-anti-(p-phenylbenzoyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan (XVI) enthält, hinzugibt. Das Gemisch wird während 2 Stunden gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Gemisch in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel C-(1) behandelt, wobei man 1,37 g des gewünschten Produktes in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

1783, 1723, 1680, 1635, 1280, 1185, 1120, 755.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

5,0 -5,5 (3H, Multiplett),

6,28 (1H, Dublett),

6,8 (1H, Quartett),

7,3 -8,2 (9H, Multiplett).

(2) 3-Oxo-6-syn-(3 α - oder -3 β -hydroxy-9-methyl-1,8-dienyl)-7-anti-(p-phenylbenzoyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan (XVIII)

In 5 ml Dimethoxyäthan löst man 290 mg 3-Oxo-6-syn-(3-oxo-9-methyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-(p-phenylbenzoyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan. Dieser Lösung wird unter Eiskühlung 1 ml einer 0,55-molaren Zinkborhydrid-dimethoxyäthanlösung hinzugeben und das ganze Gemisch während 1 Stunde gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Gemisch in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel C-(2) behandelt. Das so erhaltene Produkt wird der präparativen Dünnschichtchromatographie unterworfen und mit Äther entwickelt, wobei man aus dem weniger polaren Teil 95 mg des 3 α -Isomers des gewünschten Produktes und aus dem stärker polaren Teil 77 mg des 3 β -Isomers des gewünschten Produktes erhält.

3 α -Hydroxyisomer:

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3500, 1780, 1720, 1615, 1280, 1185, 1120, 975, 750.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

4,13 (1H, Multiplett),

4,9 -5,4 (3H, Multiplett),

5,64 (2H, Multiplett),

7,3 -8,2 (9H, Multiplett).

3 β -Hydroxyisomer:

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3500, 1780, 1720, 1615, 1280, 1185, 1120, 975, 750.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

4,13 (1H, Multiplett),

4,9 -5,4 (3H, Multiplett),

5,64 (2H, Multiplett),

7,3 -8,2 (9H, Multiplett).

(3) 3-Oxo-6-syn-(3 α -hydroxy-9-methyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-hydroxy-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan (XVIII)

In 3 ml wasserfreiem Methanol löst man 140 mg 3-Oxo-6-syn-(3 α -hydroxy-9-methyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-(p-phenylbenzoyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan und 75 mg wasserfreies Kaliumcarbonat, worauf man während 35 Minuten rührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Gemisch in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel C-(3) behandelt, wobei man 99 mg des gewünschten Produktes als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3400, 1760, 1175, 1080, 970.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

1,60 (6H, Dublett),

3,8 -4,2 (2H, Multiplett),

4,8 -5,3 (2H, Multiplett),

5,55 (2H, Multiplett).

(4) 3-Oxo-6-syn-(3 β -hydroxy-9-methyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-hydroxy-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan (XVIII)

Arbeitet man nach den Angaben gemäss Beispiel F-(3), ersetzt man aber das 3-Oxo-6-syn-(3 α -hydroxy-9-methyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-(p-phenylbenzoyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan durch 91 mg 3-Oxo-6-syn-(3 β -hydroxy-9-methyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-(p-phenylbenzoyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan, so erhält man das gewünschte Produkt.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3400, 1760, 1175, 1080, 970.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

1,6 (6H, Dublett),

3,8 -4,2 (2H, Multiplett),

4,8 -5,3 (2H, Multiplett),

5,55 (2H, Multiplett).

(5) 3-Oxo-6-syn-[3 α -(2-tetrahydropyranyloxy)-9-methyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan (XIX)

Zu 15 ml einer Benzollösung, welche 3,08 g 3-Oxo-6-syn-(3 α -hydroxy-9-methyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-hydroxy-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan enthält, gibt man 1,85 g Dihydropyran bei Zimmertemperatur und dann unter Eiskühlung eine katalytische Menge Picrinsäure hinzu, worauf man das Reaktionsgemisch während 3 Stunden stehen lässt. Nach beendeter Umsetzung versetzt man das Reaktionsgemisch mit 200 ml Äther. Das Gemisch wird mit einer 10%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung neutral gestellt, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie in Gegenwart von Kieselgel gereinigt, wobei man 4,3 g des gewünschten Produktes in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

1775, 1130, 1070, 1015, 970.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

4,7 (2H, Multiplett),

4,8-5,2 (2H, Multiplett),

5,0 (2H, Multiplett).

(6) 3-Oxo-6-syn-[3 β -(2-tetrahydropyranyloxy)-9-methyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan (XIX)

Arbeitet man nach dem gleichen Verfahren, welches im Beispiel F–(5) beschrieben worden ist, verwendet aber anstelle von 3-Oxo-6-syn-(3 α -hydroxy-9-methyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-hydroxy-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan 2,7 g 3-Oxo-6-syn-(3 β -hydroxy-9-methyl-deca-1,8-dienyl)-7-anti-hydroxy-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan, so erhält man 3,5 g des gewünschten Produktes in Form eines Öls.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

1775, 1130, 1070, 1015, 970.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

4,7 (2H, Multiplett),

4,8–5,2 (2H, Multiplett),

5,0 (2H, Multiplett).

(7) 3-Hydroxy-6-syn-[3 α -(2-tetrahydropyranyloxy)-9-methyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan (XX)

Arbeitet man gemäss Beispiel C–(7), verwendet aber anstelle von 3-Oxo-6-syn-[3 α -(2-tetrahydropyranyloxy)-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan 4,3 g 3-Oxo-6-syn-[3 α -(2-tetrahydropyranyloxy)-9-methyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan, so erhält man 4,1 g des gewünschten Produktes in Form eines Öls.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3400, 1130, 1070, 1015, 970.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

4,7 (2H, Multiplett),

5,15 (1H, Triplett),

5,6 (2H, Multiplett).

(8) 3-Hydroxy-6-syn-[3 β -(2-tetrahydropyranyloxy)-9-methyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan (XX)

Arbeitet man gemäss Beispiel C–(7), verwendet aber anstelle von 3-Oxo-6-syn-[3 α -(2-tetrahydropyranyloxy)-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan 3,5 g 3-Oxo-6-syn-[3 β -(2-tetrahydropyranyloxy)-9-methyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan, so erhält man 3,3 g des gewünschten Produktes in Form eines Öls.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3400, 1130, 1070, 1015, 970.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

4,7 (2H, Multiplett),

5,15 (1H, Triplett),

5,6 (2H, Multiplett).

(9) 9 α -Hydroxy-11 α ,15 α -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure (II)

Arbeitet man gemäss Angaben im Beispiel C–(9), verwendet aber anstelle von 3-Hydroxy-6-syn-[3 α -(2-tetrahydropyranyloxy)-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan 4,1 g 3-Hydroxy-6-syn-[3 α -(2-tetrahydropyranyloxy)-9-methyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan, so erhält man 3,6 g des gewünschten Produktes in Form eines Öls.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3450, 3200, 2750, 1715, 1160, 1105, 1020.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

4,73 (2H, Multiplett),

5,17 (1H, Triplett),

5,5 (4H, Multiplett).

(10) 9 α -Hydroxy-11 α ,15 β -di-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure (II)

Arbeitet man in der gleichen Weise wie im Beispiel C–(9), verwendet aber anstelle von 3-Oxo-6-syn-[3 α -(2-tetrahydropyranyloxy)-5,9-dimethyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan 3,3 g 3-Hydroxy-

6-syn-[3 β -(2-tetrahydropyranyloxy)-9-methyl-deca-1,8-dienyl]-7-anti-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-oxa-cis-bicyclo-[3,3,0]-octan, so erhält man 3,0 g des gewünschten Produktes in Form eines Öls.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3450, 3200, 2750, 1715, 1160, 1105, 1020.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

4,73 (2H, Multiplett),

5,17 (1H, Triplett),

10 5,5 (4H, Multiplett).

Beispiel G

9 α -Hydroxy-15-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure (II)

15 (1) 3-Oxo-6-syn-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)-2-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan (XXIII)

In 15 ml wasserfreiem 2,3-Dihydropyran löst man 3,35 g 3-Oxo-6-syn-hydroxymethyl-2-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan, worauf man 15 mg p-Toluolsulfonsäure hinzugibt. Die so erhaltene Lösung wird dann während 20 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird die Lösung mit 200 ml Äthylacetat verdünnt und mit drei Portionen von jeweils 100 ml einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird das Lösungsmittel verdampft, wobei man 5,95 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

1780, 1165, 1125, 1035.

30 (2) 3-Hydroxy-6-syn-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)-2-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan (XXIV)

In 100 ml wasserfreiem Toluol löst man 5,9 g 3-Oxo-6-syn-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)-2-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan, das man nach den Angaben gemäss Beispiel G–(1) erhalten hat. Die so erhaltene Lösung wird dann in einer Argonatmosphäre bei –70° C gerührt. Dann wird die Lösung langsam mit 21 ml einer Diisobutylaluminiumhydridlösung (25 g/100 ml n-Hexan) zugegeben und diese Lösung während 30 Minuten bei –70° C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird die Lösung langsam mit 180 ml einer Mischung von Tetrahydrofuran und Wasser (Mischungsverhältnis 2:1) versetzt. Nachdem die Temperatur des erhaltenen Gemisches auf Zimmertemperatur angestiegen ist, wird die ausgefällte, unlösliche Substanz über Celite abfiltriert. Das Filtrat wird mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Der organische Teil wird hierauf mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 5,89 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3450, 1125, 1065, 1025.

NMR-Spektrum (CDCl₃) δ ppm:

4,6–4,8 (2H, Multiplett),

5,58 (1H, Multiplett).

55 (3) 1 α -Hydroxy-2 α -(6-methoxycarbonyl-2-cis-hexenyl)-3 β -(2-tetrahydropyranyloxymethyl)-cyclopentan (XXV)

Eine aus 7,10 g Natriumhydrid, enthaltend 50% eines Öls, und 200 ml Dimethylsulfoxyd hergestellte Natriummethylsulfonylcarbanionlösung wird bei einer Temperatur von weniger als –20° C in einer Argonatmosphäre mit 32 g Triphenylphosphoniumbromid versetzt, um eine rotgefärbte Ylidlösung zu erhalten. Diese Lösung wird dann mit 20 ml Dimethylsulfoxyd, welches 5,8 g 3-Hydroxy-6-syn-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)-2-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan enthält, versetzt und das Gemisch während 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 500 ml kalter 15%iger wässriger Salzsäure (0° C) verdünnt und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen

und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird verdampft, wobei ein öliger Rückstand der Carbon-säure zurückbleibt.

Der so erhaltene Rückstand wird in einer ätherischen Lösung von Diazomethan behandelt. Nach dem Verdampfen des Äthers erhält man 14 g des gewünschten Esters. Dieser Rückstand wird unter Verwendung von 140 g Kieselgel der Säulenchromatographie unterworfen, wobei man 6,57 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

3480, 1740, 1200, 1140, 1120, 1030.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

3,67 (3H, Singulett),

4,23 (1H, Multiplett),

4,80 (1H, Multiplett),

5,50 (2H, Multiplett).

(4) *1 α -Acetoxy-2 α -(6-methoxycarbonyl-2-cis-hexenyl)-3 β -(2-tetrahydropyranyloxymethyl)-cyclopentan* (XXVI)

In einem Gemisch von 20 ml Pyridin und 10 ml Essigsäureanhydrid löst man 6,49 g 1 α -Hydroxy-2 α -(6-methoxycarbonyl-2-cis-hexenyl)-3 β -(2-tetrahydropyranyloxymethyl)-cyclopentan und rührt die erhaltene Lösung während 2 Stunden bei 40° C. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 150 ml Wasser verdünnt und mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat extrahiert.

Der Extrakt wird hierauf mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck verdampft, wobei 7,26 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls zurückbleiben.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1740, 1245, 1030.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

2,03 (3H, Singulett),

3,67 (3H, Singulett),

4,62 (1H, Multiplett),

5,23 (1H, Multiplett),

5,42 (2H, Multiplett).

(5) *1 α -Acetoxy-2 α -(6-methoxycarbonyl-2-cis-hexenyl)-3 β -hydroxymethyl-cyclopentan* (XXVII)

In 150 ml einer 10% Wasser enthaltenden wässrigen Methanol-Lösung löst man 7,20 g 1 α -Acetoxy-2 α -(6-methoxycarbonyl-2-cis-hexenyl)-3 β -(2-tetrahydropyranyloxymethyl)-cyclopentan, worauf man 1,4 g p-Toluolsulfonsäure hinzugibt und das Gemisch während 1 Stunde bei 40° C rührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Gemisch mit 400 ml Äther verdünnt und mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, um die Säure zu entfernen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft, wobei 5,79 g eines öligen Rückstandes zurückbleiben. Dieser Rückstand wird unter Verwendung von 80 g Kieselgel der Säulenchromatographie unterworfen, wobei man 5,053 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

3500, 1740, 1380, 1250, 1170, 1025.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

2,03 (3H, Singulett),

3,65 (2H, Multiplett),

3,68 (3H, Singulett),

5,25 (1H, Multiplett),

5,45 (2H, Multiplett).

(6) *1 α -Acetoxy-2 α -(6-methoxycarbonylhexyl)-3 β -hydroxymethyl-cyclopentan* (XXVIII)

In 50 ml Methanol löst man 3,0 g 1 α -Acetoxy-2 α -(6-methoxycarbonyl-2-cis-hexenyl)-3 β -hydroxymethyl-cyclopentan, worauf man die erhaltene Lösung in üblicher Weise unter Verwendung von 2,0 g eines 5%igen Palladium-auf-Kohle-Katalysators in üblicher Weise hydriert. Nach dem Abfiltrieren des

Katalysators wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft, wobei man 2,8 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

3500, 1740, 1380, 1250, 1175, 1020.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

2,03 (3H, Singulett),

3,63 (2H, Multiplett),

3,70 (3H, Singulett),

5,28 (1H, Multiplett).

(7) *1 α -Acetoxy-2 α -(6-methoxycarbonylhexyl)-3 β -formyl-cyclopentan* (XXIX)

In eine Mischung von 200 ml wasserfreiem Dichlormethan und 11,7 g Pyridin werden bei 15° C in einer Argonatmosphäre 7,36 g Chromsäureanhydrid eingeführt, um ein Collinsoxydationsmittel zu erhalten. Die so erhaltene Lösung wird auf 3 bis 5° C gekühlt und dann mit 2,76 g 1 α -Acetoxy-2 α -(6-methoxycarbonylhexyl)-3 β -hydroxymethyl-cyclopentan versetzt. Dann wird das Gemisch während 20 Minuten gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 1 Liter Äther verdünnt. Das Gemisch wird hierauf mit einer 3%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung, dann mit einer 3%igen Salzsäurelösung, hierauf mit einer 5%igen wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und schliesslich mit Wasser gewaschen und anschliessend über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel verdampft, wobei man 2,56 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

(8) *9 α -Acetoxy-15-oxo-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester* (XXX)

0,495 g 50%igen öligen Natriumhydrids werden mit trockenem Petroläther gewaschen, um das Öl zu entfernen. Das erhaltene Natriumhydrid wird in 150 ml wasserfreiem Dimethoxyäthan suspendiert und diese Suspension unter Eiskühlung tropfenweise unter Rühren in einer Argonatmosphäre mit 2,7 g 2-Oxo-8-methyl-2-nonenylphosphonsäuredimethylester versetzt. Dann wird das Gemisch während 4 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Hierauf wird die erhaltene Lösung unter Eiskühlung mit 2,50 g 1 α -Acetoxy-2 α -(6-methoxycarbonylhexyl)-3 β -formyl-cyclopentan versetzt und das Gemisch während 2 Stunden gerührt. Nach beendeter Umsetzung werden 200 ml Äther der erhaltenen Lösung zugegeben. Die organische Lösung wird mit verdünnter Salzsäure und hierauf mit Wasser gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das organische Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck verdampft, wobei man 4,58 g eines öligen Rückstandes erhält, den man über Aluminiumoxyd in einer Säule reinigt, wobei man 2,45 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

1740, 1700, 1670, 1625, 1370, 1240, 1170, 1020.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

2,03 (3H, Singulett),

3,64 (3H, Singulett),

5,00–5,35 (2H, Multiplett),

6,10 (1H, Dublett),

6,52 (1H, Quartett).

(9) *9 α -Acetoxy-15-hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester* (XXXi)

In 50 ml wasserfreiem Methanol löst man 2,4 g 9 α -Acetoxy-15-oxo-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester, worauf man die Lösung auf 3 bis 5° C kühlt und rührt. Diese Lösung wird anschliessend mit 210 mg Natriumborhydrid versetzt und das Gemisch während 1 Stunde bei 3 bis 5° C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Gemisch mit einer kalten 3%igen wässrigen Salzsäurelösung verdünnt und mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem

Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird dann verdampft, wobei man 2,5 g eines öligen Rückstandes erhält. Der so erhaltene Rückstand wird über einer mit Kieselgel beschickten Säule gereinigt, wobei man 2,36 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

3500, 1740, 1245, 1020.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

2,0 (3H, Singulett),

3,65 (3H, Singulett),

4,07 (1H, Multiplett),

5,0 –5,4 (2H, Multiplett),

5,50 (2H, Multiplett).

(10) 9 α -Acetoxy-15-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester (XXXII)

In 5 ml 2,3-Dihydropyran löst man 2,3 g 9 α -Acetoxy-15-hydroxy-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester. Dann versetzt man mit 10 mg p-Toluolsulfonsäure und rührt das Gemisch während 30 Minuten bei Zimmertemperatur. Nach beendeter Umsetzung gibt man dem Gemisch 200 ml Äther hinzu. Dann wird das Gemisch mit drei Portionen von jeweils 100 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird verdampft, wobei man 2,8 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

1740, 1375, 1240, 1200, 1020, 965.

(11) 9 α -Hydroxy-15-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäure (II)

In 90 ml Methanol löst man 3,0 g 9 α -Acetoxy-15(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-13(trans)-ensäuremethylester, worauf man nach der Zugabe von 30 ml einer 5%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung das Gemisch während 3 Stunden bei 40° C rührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Gemisch mittels Eiswasser verdünnt, durch Zugabe einer 7%igen wässrigen Salzsäurelösung neutral gestellt und schließlich mit Äthylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck verdampft, wobei man 2,6 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

3420, 2750, 1710, 1200, 1110, 1020, 970.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

4,7 (1H, Multiplett),

5,0–5,5 (3H, Multiplett),

6,0 (2H, Multiplett).

Beispiel H

9 α -Hydroxy-15-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure (II)

(1) 1 α -Acetoxy-2 α -(6-methoxycarbonyl-2-cis-hexenyl)-3 β -formyl-cyclopentan (XXXV)

2,0 g 1 α -Acetoxy-2 α -(6-methoxycarbonyl-2-cis-hexenyl)-3 β -hydroxymethyl-cyclopentan werden in der gleichen Weise wie in Beispiel G-(7) umgesetzt und behandelt, wobei man 1,95 g der gewünschten Verbindung als Öl erhält.

(2) 9 α -Acetoxy-15-oxo-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäuremethylester (XXXVI)

1,95 g 1 α -Acetoxy-2 α -(6-methoxycarbonyl-2-cis-hexenyl)-3 β -formyl-cyclopentan werden in der gleichen Weise wie in Beispiel G-(8) umgesetzt und behandelt, wobei man 2,53 g der gewünschten Verbindung als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

1735, 1695, 1670, 1630, 1370, 1240, 1160, 1030.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

2,02 (3H, Singulett),

3,65 (3H, Singulett),

5,0 –5,5 (3H, Multiplett),

6,10 (1H, Dublett),

6,72 (1H, Quartett).

(3) 9 α -Acetoxy-15-hydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäuremethylester (XXXVII)

2,58 g 9 α -Acetoxy-15-oxo-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäuremethylester werden in der gleichen Weise wie in Beispiel G-(9) umgesetzt und behandelt, wobei man 2,24 g der gewünschten Verbindung als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

3500, 1740, 1370, 1240, 1160, 1020, 965.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

2,01 (3H, Singulett),

3,67 (3H, Singulett),

4,08 (1H, Multiplett),

5,0 –5,6 (5H, Multiplett).

(4) 9 α -Acetoxy-15-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäuremethylester (XXXVIII)

2,20 g 9 α -Acetoxy-15-hydroxy-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäuremethylester werden in der gleichen Weise wie in Beispiel G-(10) umgesetzt und behandelt, wobei man 2,90 g der gewünschten Verbindung als Öl erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

1740, 1370, 1240, 1200, 1015, 970.

(5) 9 α -Hydroxy-15-(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäure (II)

In 80 ml Methanol löst man 2,91 g 9 α -Acetoxy-15(2-tetrahydropyranyloxy)-20-isopropylidenprost-5(cis),13(trans)-diensäuremethylester, worauf man nach der Zugabe von 50 ml einer 5%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung das Gemisch während 3 Stunden bei 40° C rührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Eiswasser verdünnt, mit 7%iger wässriger Salzsäure neutral gestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird hierauf mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck verdampft, wobei man 2,51 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls erhält.

IR-Spektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

3450, 3150, 2650, 1710, 1200, 1130, 1110, 1015, 965.

NMR-Spektrum (CDCl_3) δ ppm:

4,70 (1H, Multiplett),

4,95–5,60 (5H, Multiplett),

5,90 (2H, Multiplett).