DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 140 745

Ausschließungspatent
Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl.[3]
(11)	140 745	(44)	26.03.80	3(51) C 07 C 177/00
(21)	AP C 07 C / 209 622	(22)	08.12.78	
(31)	858.487	(32)	08.12.77	(33) US
	858.588		08.12.77	
	858.589		08.12.77	
	858.504		08.12.77	
	858.580		08.12.77	
	858.579		08.12.77	

(71) siehe (73)

(72) Wissner, Allan, US

(73) American Cyanamid Company, Wayne, US

(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 113 Berlin, Frankfurter Allee 286

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Prostaglandinen

(57) Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von pharmakologisch aktiven Prostaglandinderivaten der E-, F- oder A-Reihen, die am endständigen Methylkohlenstoff der α-Kette einen Substituenten aus der Gruppe aufweisen, worin R eine Alkylgruppe und R_{15} C_1-C_4-Alkyl, Di-C_1-C_4-alkylamino, Phenyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere C_1-C_4-Alkyl-, OR-, SR-, F- oder Cl-Substituenten substituiert ist, worin R die oben angegebene Bedeutung hat. - Formeln -

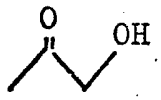
(688) Ag 141/76-79 3.

AIEP 2661

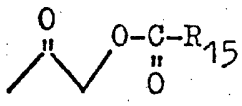
209 622

Anwendungsgebiet der Erfindung

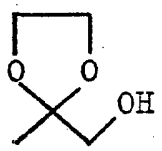
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf pharmakologisch aktive Prostanglandinderivate der E-, F- oder A-Reihen, die am endständigen Methylenkohlenstoff der α-Kette einen Substituenten aus der Gruppe



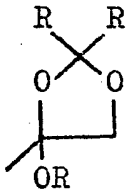
,



,



oder

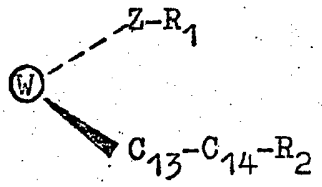


aufweisen, worin

R eine Alkylgruppe und

R_{15} C_1-C_4-Alkyl, Di-C_1-C_4-alkylamino, Phenyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere C_1-C_4-Alkyl-, OR-, SR-, F- oder Cl-Substituenten substituiert ist, worin R die oben angegebene Bedeutung hat.

Erfindungsgemäß erhältliche Verbindungen sind optisch aktive Verbindungen der Formel



worin

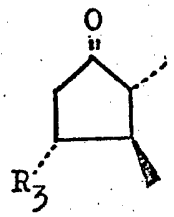
Z für $-(CH_2)_g-$ oder $-CH_2-CH\overset{cis}{=}CH-(CH_2)_f-$ steht,

g eine Zahl von 5 bis einschließlich 7 und

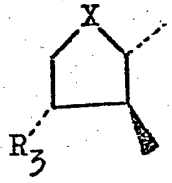
f eine Zahl von 2 bis einschließlich 4 symbolisieren,

C_{13}-C_{14} Äthylen oder trans-Vinylen bedeutet,

W



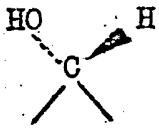
,



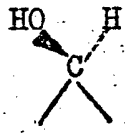
oder



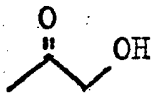
darstellt, worin X

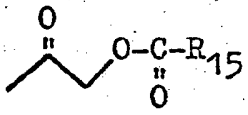


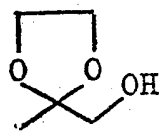
oder

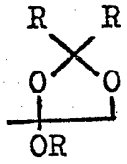


und R_3 Wasserstoff oder Hydroxyl bedeuten, R_1



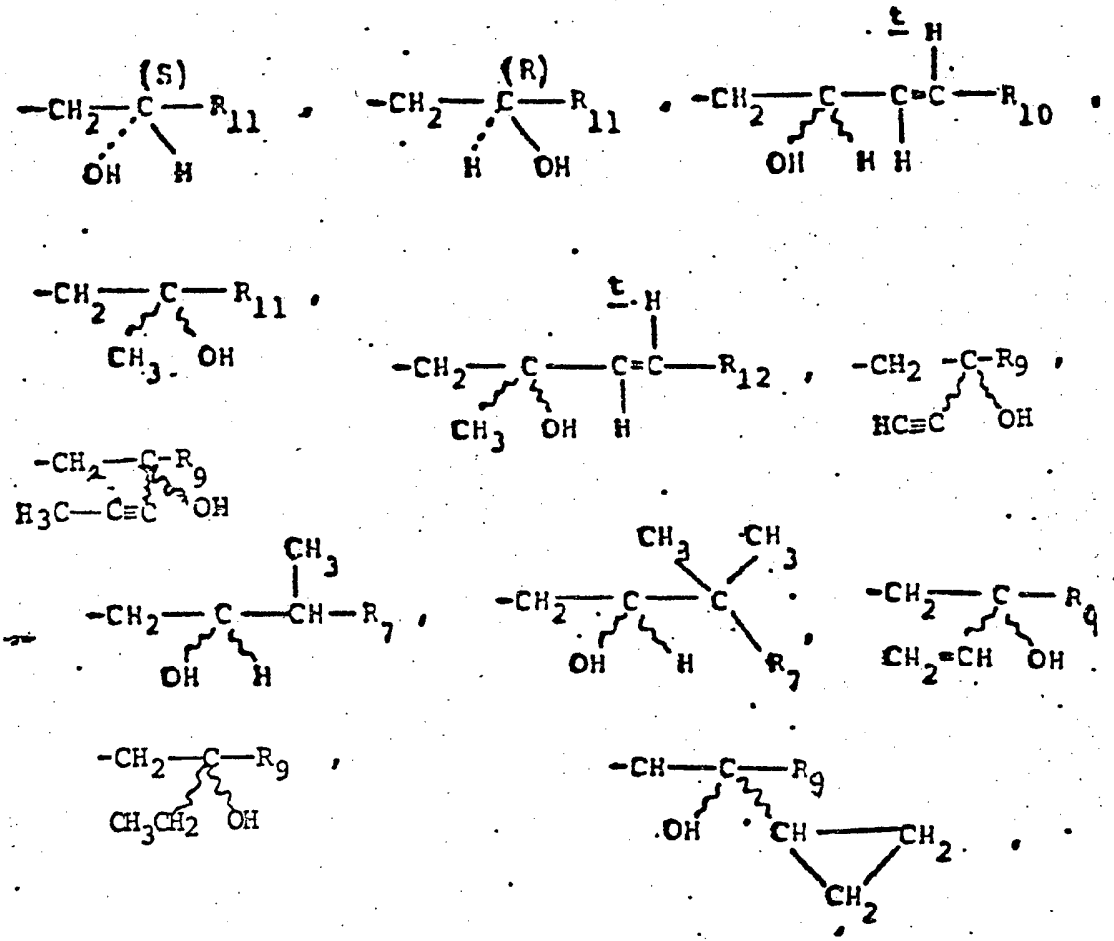


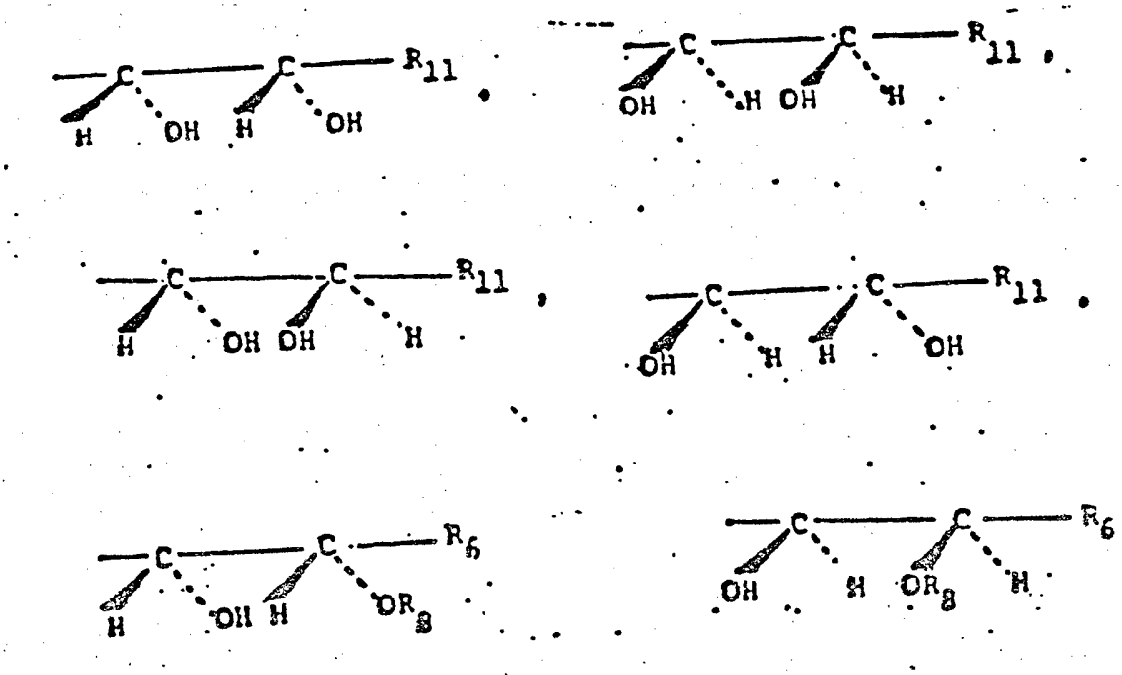


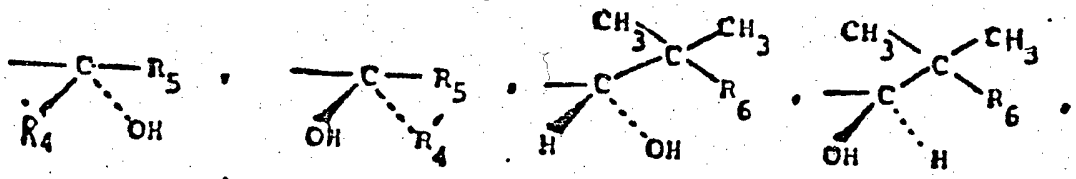


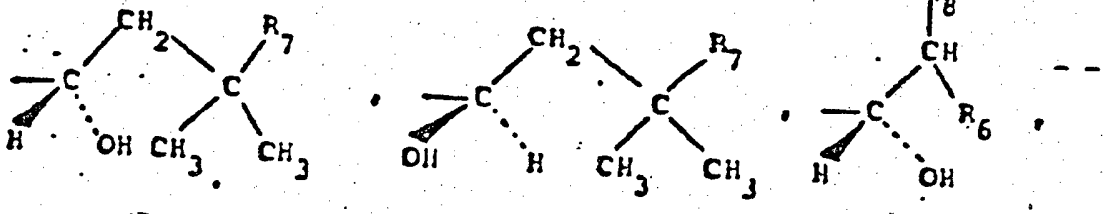
darstellt, worin R für C_1-C_4-Alkyl steht und R_{15} C_1-C_4-Alkyl, Di-C_1-C_4-alkylamino, Phenyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe C_1-C_4-Alkyl, -OR, -SR, F oder Cl substituiert ist, bedeutet, worin

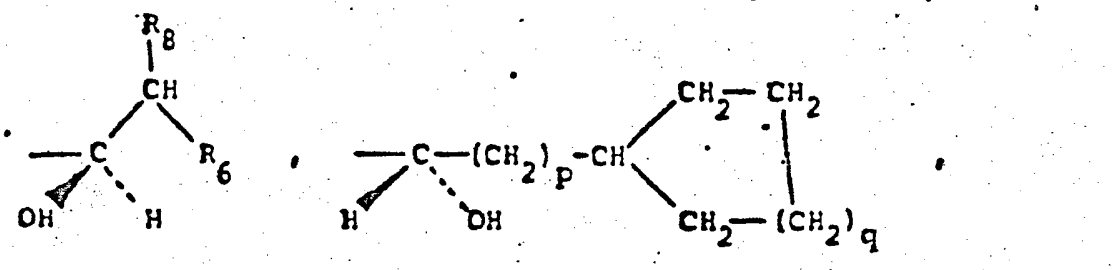
R die vorstehend angegebene Bedeutung hat und R_2 einen der Reste:

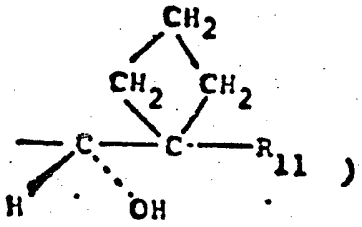


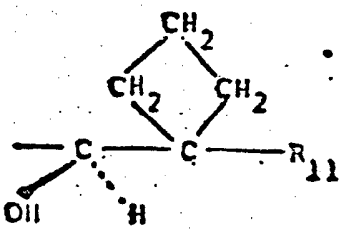


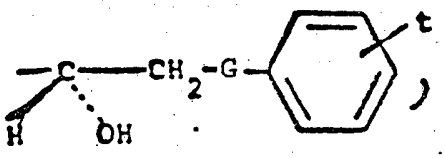


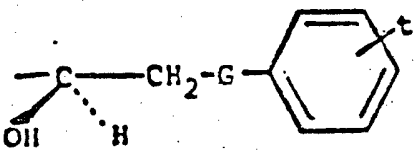




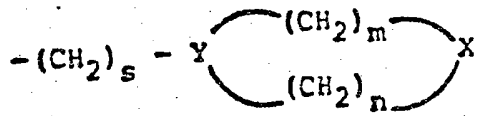








oder



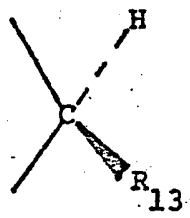
bedeutet, worin

R_4	Wasserstoff oder Methyl,	R_9	C_3-C_6-Alkyl,
R_5	C_4-C_7-Alkyl,	R_{10}	C_1-C_4-Alkyl,
R_6	C_3-C_6-Alkyl,	R_{11}	C_3-C_7-Alkyl,
R_7	C_2-C_4-Alkyl,	R_{12}	C_1-C_4-Alkyl,
R_8	C_1-C_2-Alkyl,		

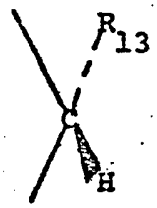
p eine Zahl von Null bis 3,

q 1 oder 2,

X einen zweiwertigen Rest der Formel

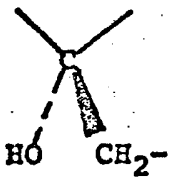


oder

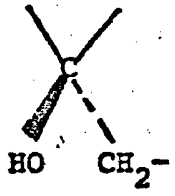


worin R_{13} C_1-C_7-Alkyl, Wasserstoff oder eine Phenoxygruppe, die gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl oder C_1-C_4-Alkoxy substituiert ist, symbolisiert,

Y einen zweiwertigen Rest der Formel



oder



G einen zweiwertigen Rest -O- oder $-CH_2-$,

m Null oder eine Zahl von 1 bis einschließlich 4,

n Null oder eine Zahl von 1 bis einschließlich 4, mit der Maßgabe bedeuten, daß die Summe von m und n den Wert von 1 bis 4 hat, .

s Null oder 1 darstellt und

t für Wasserstoff, Chlor, Fluor, Dichlor, Trifluormethyl oder Methoxy steht, das racemische Gemisch davon und das Spiegelbild davon.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich außer auf das Verfahren zur Herstellung der oben beschriebenen Verbindungen auch auf neue Zwischenprodukte, die für die Herstellung der hier beschriebenen Prostaglandinverbindungen von Wert sind. Die Erfindung wird unter Bezugnahme auf die Fließschemata und Beispiele näher erläutert.

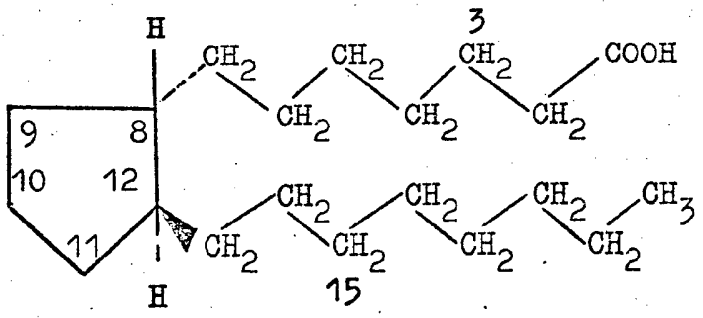
Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen werden auf verschiedenen Wegen für verschiedene Zwecke verabreicht, z.B. intravenös, intramuskulär, subkutan, oral, intravaginal, rektal, bukkal, sublingual, topisch und in der Form von sterilen Implantaten für verlängerte Wirkung.

Zur intravenösen Injektion oder Infusion werden sterile wässerige isotonische Suspensionen bevorzugt. Für subkutane oder intramuskuläre Injektion werden sterile Suspensionen der Verbindungen in wässerigen oder nichtwässerigen Medien verwendet. Tabletten, Kapseln und flüssige Präparate, wie Sirupe, Elixiere und einfache Lösungen mit den üblichen pharmazeutischen Trägern werden für orale oder sublinguale Verabfolgung verwendet. Zur rektalen oder vaginalen Verabreichung wendet man Suppositorien an, die in an sich bekannter Weise zubereitet werden. Für Gewebeimplantate wird eine sterile Tablette oder Silikonkautschukkapsel oder ein anderer Gegenstand, der die Substanz enthält oder damit imprägniert ist, verwendet. Bei bestimmten Gelegenheiten kann es vorteilhaft sein, die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen als Clathrate mit Substanzen, wie α-Cyclodextrin, zu verabreichen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Prostaglandine sind eine Familie von nahe verwandten Verbindungen, die aus verschiedenen Tiergeweben erhalten worden sind und die die glatte Muskulatur stimulieren, den arteriellen Blutdruck senken, die Ephedrin-induzierte Mobilisierung freier Fettsäuren antagonisieren und andere pharmakologische und autopharmakologische Effekte bei Säugetieren aufweisen (siehe Bergstrom et al., J. Biol. Chem., 238, 3555 (1963) und Horton, Experientia, 21, 113 (1965) und die dort zitierten Literaturstellen). Alle sogenannten natürlichen

Prostaglandine sind Derivate von Prostansäure

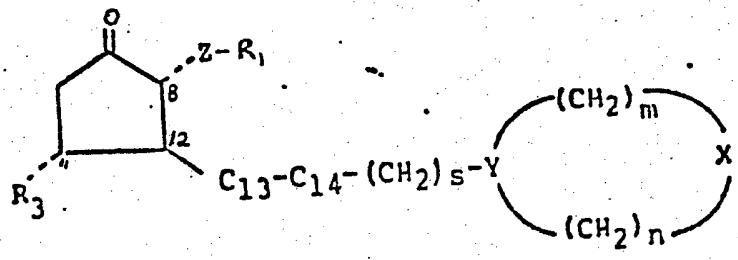


Die in C-8 und C-12 gebundenen Wasserstoffatome liegen in trans-Konfiguration vor. Die natürlichen Prostaglandine stellen nur eines der möglichen optischen Isomeren dar. Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen umfassen alle möglichen optischen Isomeren und Racemate.

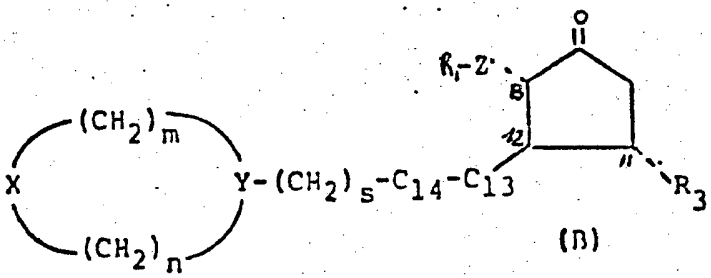
Die Konfiguration der Substituenten am Prostaglandinmolekül wird als α-Konfiguration bezeichnet, wenn die Substituenten unterhalb der Ebene des gezeichneten Moleküls liegen und dann mit einer ---- Linie bezeichnet. Jene Substituenten, welche oberhalb der Ebene des gezeichneten Moleküls liegen, werden mit ß bezeichnet und durch eine ▬► Bindung repräsentiert.

Den erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen, welche die in Formel (A) gezeigte Struktur aufweisen, worin R_1, Z, R_3, Y, m, n, s und X die oben angegebene Bedeutung haben, wird die gleiche Konfiguration wie den natürlichen Prostaglandinen hinsichtlich der Konfiguration in C_8, C_{11} und C_{12} zugeschrieben und diese werden mit dem Präfix "nat" bezeichnet. Das Enantiomer, das durch die Formel (B) repräsentiert wird, liegt in der spiegelbildlichen Form oder "ent"-Konfiguration vor. Ein Substituent in C_{11}, der mit einer strichlierten Linie (C_{11}----R_3) dargestellt wird, befindet sich in einer α-Konfiguration; eine ausgezogene Linie (C_{11}——R_3) gibt eine ß-Konfiguration an. Die Konfiguration von Y und Y wird, wie auf dem einschlägigen Fachgebiet üblich, mit R und S bezeichnet. Beispielsweise wird die durch die Formel (C) veranschaulichte Verbindung mit nat-15S,16S-11α,15-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)-1,9-dioxo-15,16-trimethylen-13-trans-prosten

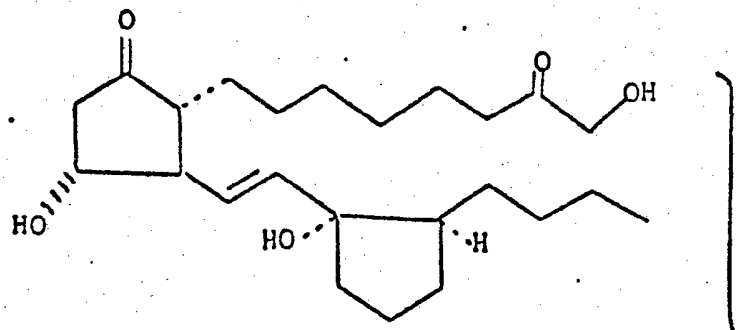
bezeichnet; ihr Enantiomer (Formel D) bezeichnet man mit ent-15R,16R-11α,15-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)-1,9-dioxo-15,16-trimethylen-13-trans-prosten. Das Racemat [1:1-Gemisch von (C) und (D)] ist das nat-15,16S-(und ent-15R,16R)11α,15-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)-1,9-dioxo-15,16-trimethylen-13-trans-prosten. In analoger Weise haben die durch die Formeln (E) bis (J) bezeichneten Verbindungen die nachstehend angegebenen Konfigurationen:



(A)

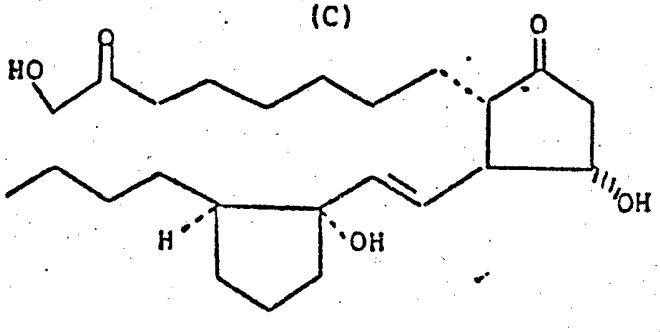


(B)



nat-15S,16S

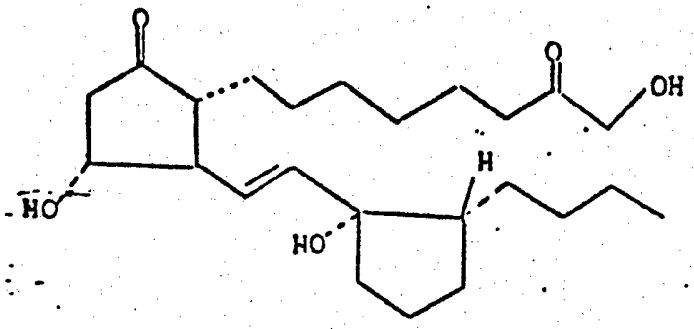
(C)



ent-15R,16R

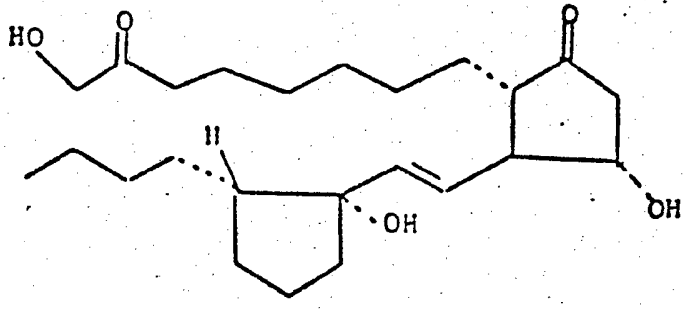
(D)

Racemat nat-15S,16S- (und ent- -15R,16R)



nat-15S,16R

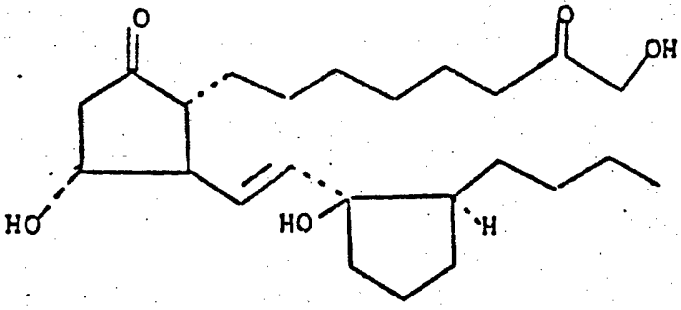
(E)



ent-15R,16S

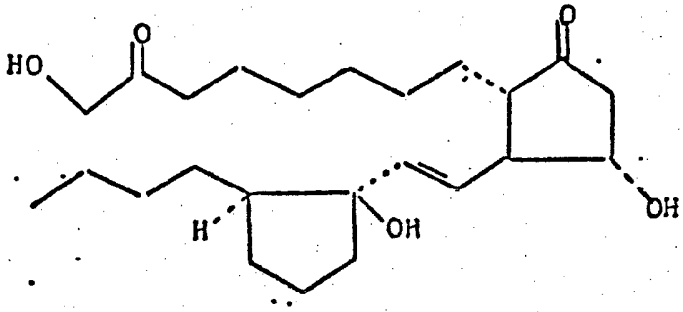
(F)

Racemat nat-15S,16R (und ent-15R, 16S)



nat-15R,16S

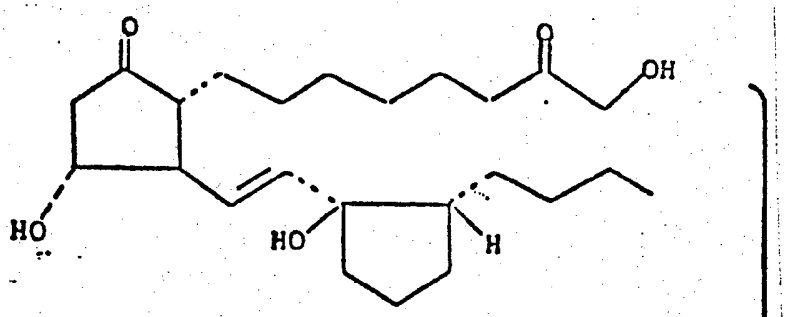
(G)



ent-15S,16R

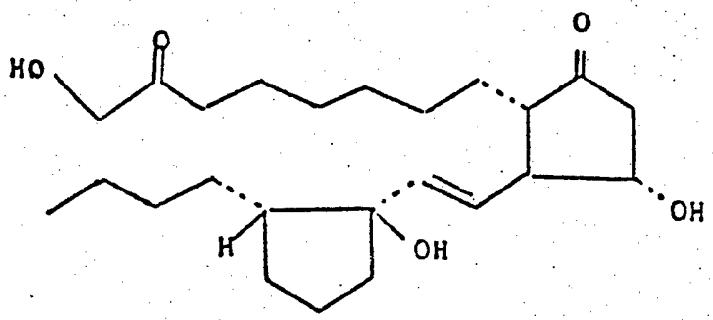
(H)

Racemat nat-15R,16S (und ent-15S,16R)



nat-15R,16R

(I)



ent-15S,16S

(J)

Racemat nat-15R,16R (und ent-15S,16S

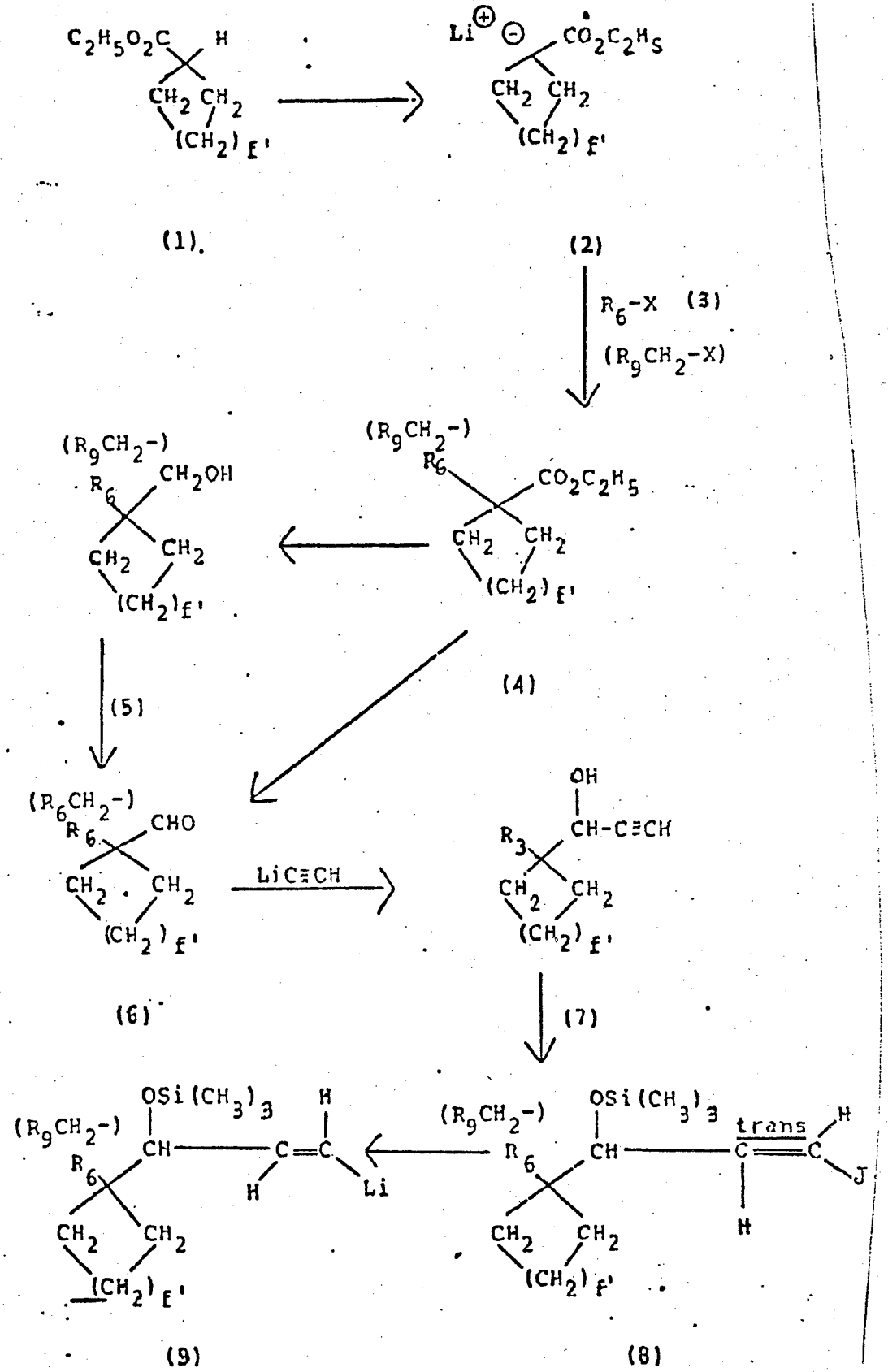
In jeder der obigen Formeln (C) bis (J) wird die in Stellung C_{11} befindliche Hydroxygruppe mit "-11α-Hydroxy" bezeichnet.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die neuen erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können durch eine neue 1,4-Konjugatadditionsverfahrensweise erhalten werden, welche die Behandlung des Äther-blockierten Cyclopentenons, wie (129) oder (111) mit einem Lithio-cuprat-reagens, wie (117), (118) oder (119), hergestellt wie in den Fließschemata A bis N erläuert, umfaßt.

Die 1,4-Konjugatadditionsverfahrensweise ist nachstehend in Fließschema N beschrieben. Die Herstellung der verschiedenen erforderlichen 1-Jod-trans-1-alkenyl- oder 1-Tributyl-stannyl-trans-1-alkenyl-derivate wird in den Fließschemata A bis H erläutert und die neuen und wichtigen Methoden für die Herstellung der 4-Hydroxycyclopentenone mit der 1-(Hydroxymethyl)-1-oxo-α-Kette werden in Verbindung mit den Fließschemata I bis M beschrieben.

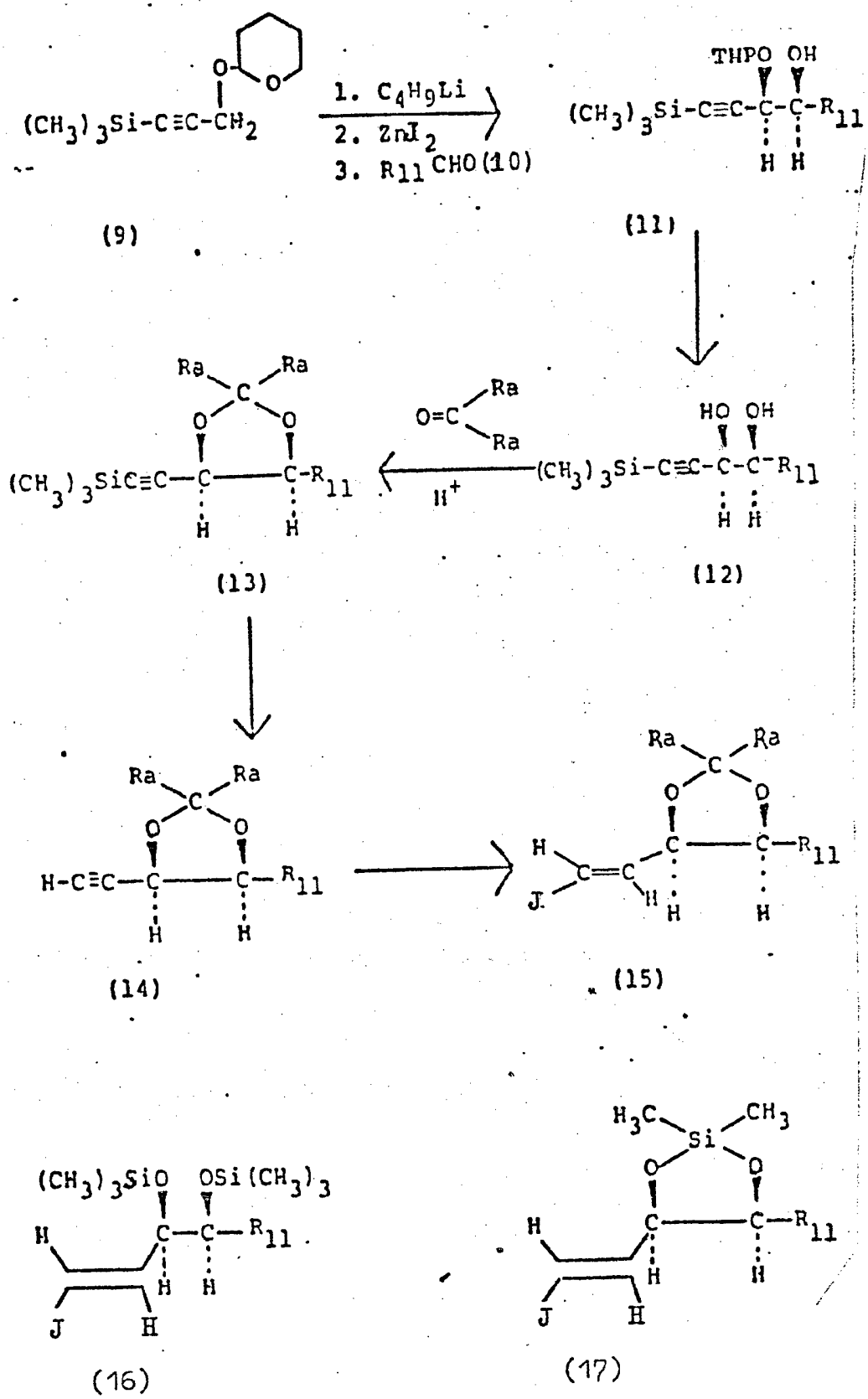
Fließschema A



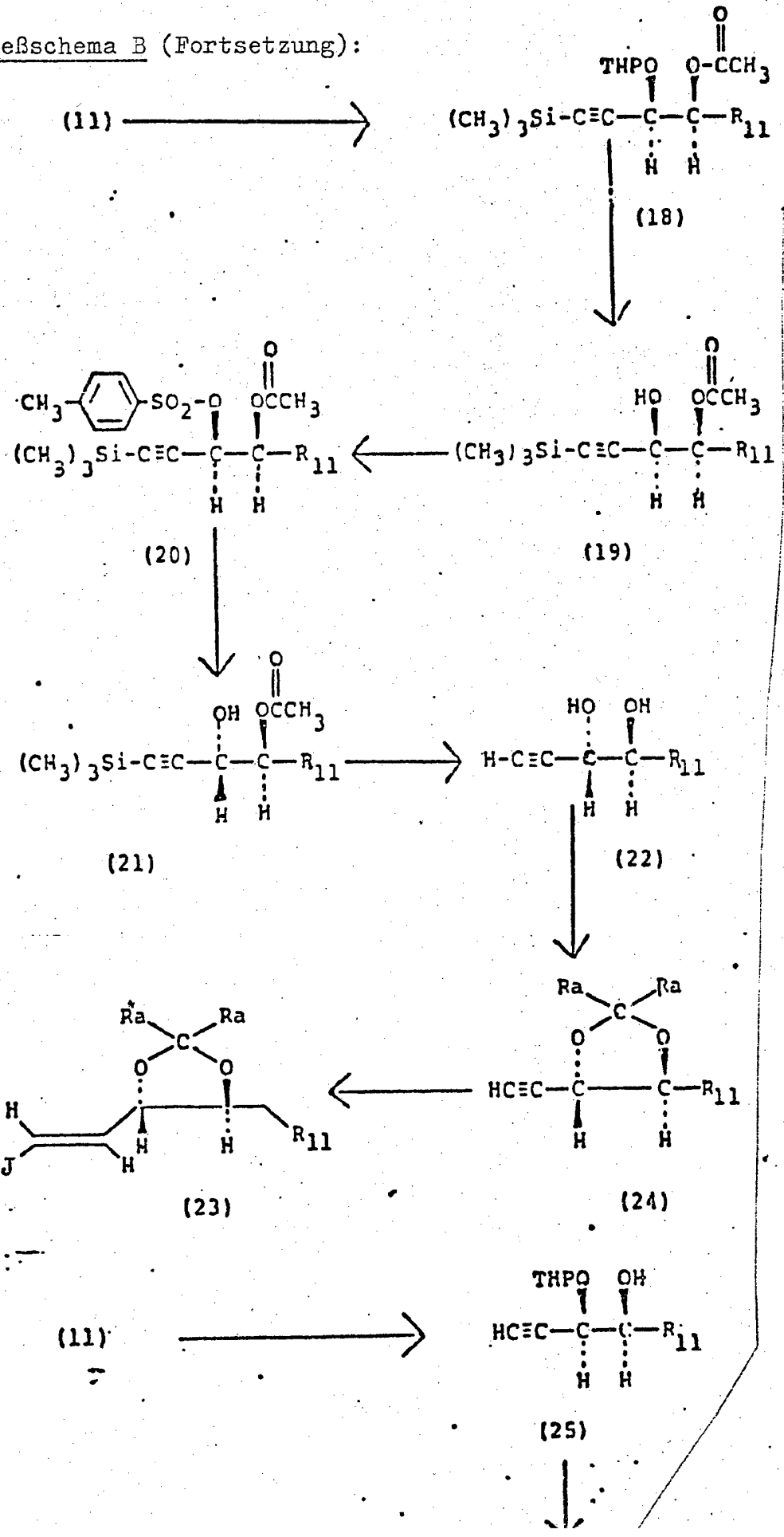
worin f' 1 oder 2 bedeutet

Gemäß dem Schema, das in Fließschema A angegeben ist, wird Carbäthoxycyclobutan oder Carbäthoxycyclopentan in dessen Enolatanion (2) durch Behandlung mit einer starken Base, wie Lithiumcyclohexylisopropylamid, umgewandelt, das aus dem entsprechenden Amin und n-Butyllithium (Hexanlösung) in einem Lösungsmittel, wie wasserfreiem Tetrahydrofuran, bei sehr niedrigen Temperaturen, wie -78 °C, hergestellt worden ist. Das entstehende Enolatanion (2) wird dann mit R_6 -X (3) unter Bildung von (4) alkyliert; dessen Estergruppe reduziert man durch Umsetzung mit 2 Äquivalenten Diisobutylaluminiumhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder dgl. zum Alkohol (5). Durch Oxidation des Alkohols (5) mit Dipyridinchromoxidkomplex ["Reagents for Organic Synthesis", L. F. Fieser und M. Fieser, John Wiley und Söhne, Inc., New York, 4, 215 (1974], hergestellt in situ in Methylenchloridlösung, erhält man den entsprechenden Aldehyd (6), der auch unmittelbar aus dem Ester (4) durch partielle Reduktion mit einem Äquivalent Diisobutylaluminiumhydrid bei -78 °C erhalten werden kann, doch wird die vorher angegebene zweistufige Verfahrensweise bevorzugt. Durch Umsetzung des Aldehyds (6) mit Lithiumacetylidäthylendiaminkomplex erhält man das 3-Hydroxy-1-alkin (7), das in üblicher Weise in seinen Trimethylsilyläther umgewandelt wird. Das silylierte Derivat wird dann mit Disiamylboran (hergestellt in situ in Tetrahydrofuranlösung bei Eisbadtemperaturen aus 2-Methyl-2-buten, Natriumborhydrid und Bortrifluoridätherat) und dann mit wasserfreiem Trimethylaminoxid behandelt. Die entstehende Lösung und eine Jodlösung in Tetrahydrofuran werden dann gleichzeitig zu einer wässerigen Lösung von NaOH gegeben, wobei man das 1-Jod-3-trimethylsilyloxy-4,4-methylen-1-alken (8) erhält. Die obige Reaktionsfolge kann auch, wie in Fließschema A gezeigt, unter Verwendung von R_9CH_2X, worin R_9 eine Phenylgruppe bedeutet, ausgeführt werden.

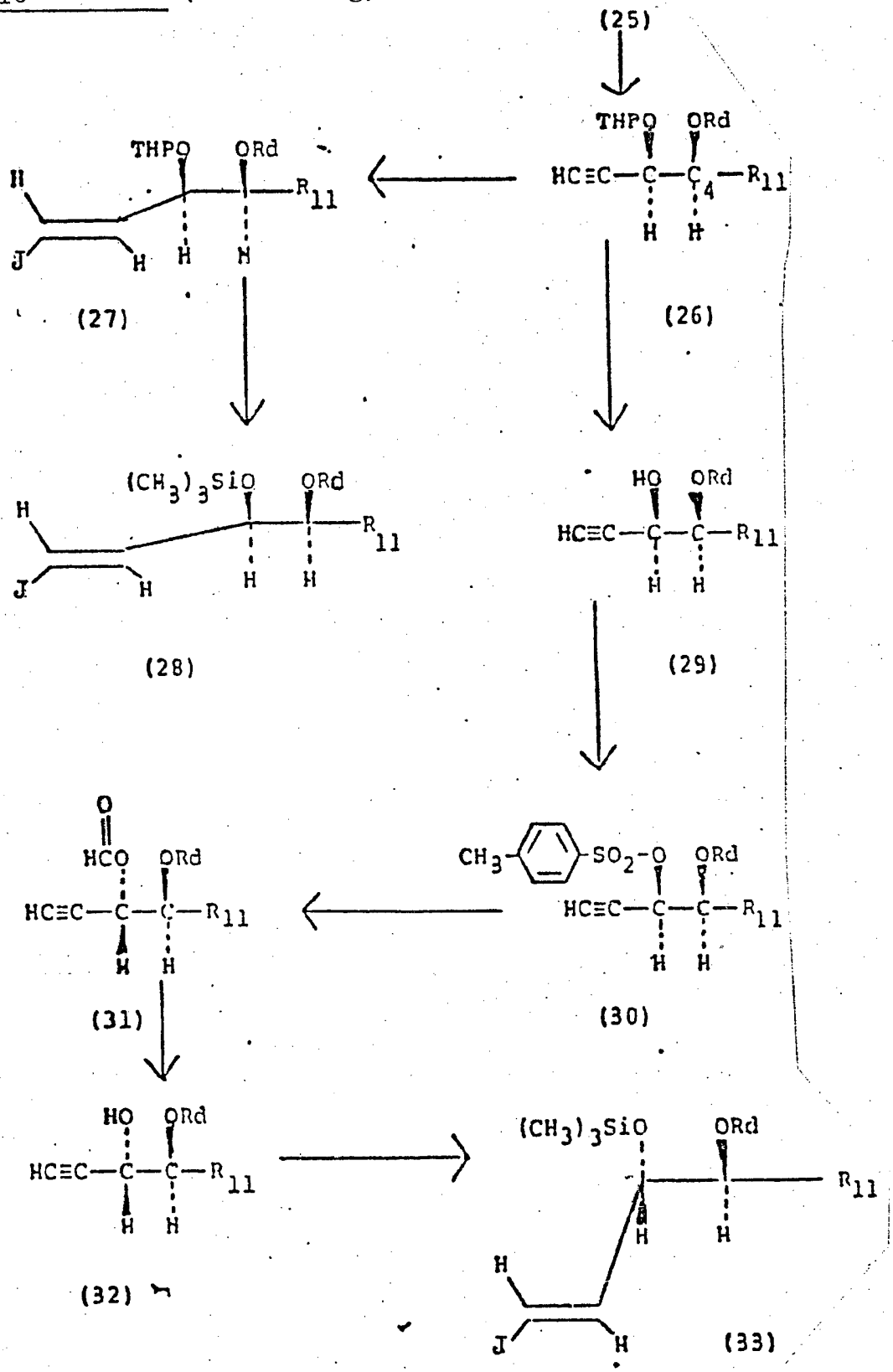
Fließschema B



Fließschema B (Fortsetzung):



Fließschema B (Fortsetzung):



Nach dem Schema, das oben in Fließschema B angeführt ist, wird 1-Trimethylsilyl-3-tetrahydropyranyloxy-1-propin (9) mit n-Butyllithium bei -78 °C und dann mit einer firsch zubereiteten Lösung von Zinkjodid in wasserfreiem Tetrahydrofuran, ebenfalls bei -78 °C, behandelt. Durch Umsetzung des Aldehyds (10) mit dem entstehenden Reagens erhält man 4-Hydroxy-3-tetrahydropyranyloxy-1-alkin (11). Diese Reaktion verläuft mit hoher Stereoselektivität und das Produkt (11) liegt in der Erythro-Konfiguration vor. [Für weitere Angaben betreffend diese Reaktion wird auf die folgenden Beispiele und auf die Veröffentlichung F. Mercier, R. Epstein und S. Holland, Bull. Soc. Chim. France, 690 (1972) verwiesen.]

Die Tetrahydropyranylgruppe in (11) wird durch Behandlung mit schwacher Säure entfernt und das entstehende Erythrodiol (12) kann durch Behandlung mit einem entsprechenden Aldehyd oder Keton (Ra-C(=O)-Ra) in Gegenwart von stark saurem Katalysator in üblicher Weise reblockiert werden, wobei das Ketal oder Acetal (13) erhalten wird. Aceton ist für diesen Zweck ein brauchbares Keton und das Produkt (13) ist dann ein 3,4-Isopropylidendioxy-1-alkin. Es ist auch möglich, Silylblockierungsgruppen (eingeführt nach Entfernung der 1-Trimethylsilylgruppe) zu verwenden, wobei letztlich die Vinyljodide (16) oder (17) erhalten werden. Eine Behandlung von (13) mit schwacher Base, beispielsweise Erhitzen während etwa 1 h in Methanol mit Kaliumcarbonat unter Rückfluß, führt zur Desilylierung, wobei (14) erhalten wird. Das 1-Alken (14) wird durch Behandlung mit Disiamylboran (hergestellt in situ in Tetrahydrofuranlösung bei Eisbadtemperatur aus 2-Methyl-2-buten, Natriumborhydrid und Bortrifluoridätherat) und dann mit wasserfreiem Trimethylaminoxid in das entsprechende 1-Jod-trans-1-alken (15) umgewandelt, indem die entsprechende Lösung und eine Jodlösung in Tetrahydrofuran dann gleichzeitig zu einer wässerigen Lösung von NaOH gegeben werden, wobei man (15) erhält.

Zur Herstellung der Threo-Derivate wird das 4-Hydroxy-3-tetrahydropyranyloxy-1-alkin (11) acetyliert und liefert

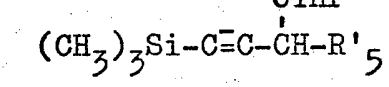
das entsprechende 4-Acetoxyderivat (18). Die Tetrahydropyranylgruppe wird bevorzugterweise mit schwacher Säure zu (19) hydrolysiert, welches dann in üblicher Weise unter Bildung des Erythro-3-tosyloxy-4-acetoxy-1-alkin (20) tosyliert wird. Durch Solvolyse von (20) unter im wesentlichen neutralen Bedingungen durch Erhitzen in wässerigem Tetrahydrofuran in Gegenwart eines unlöslichen Säureakzeptors, wie Calciumcarbonat, erfolgt eine Inversion in Stellung C_3, die zu Threo-3-hydroxy-4-acetoxy-1-alkin (21) führt, welches dann mit wässeriger Base unter Bildung des Threo-3,4-diols (22) entblockiert wird. Das Diol (22) wird in ein Acetal oder Ketal (23) [oder Silylderivate wie in (16) oder (17)] und dann in das 1-Jod-trans-1-alken (16), wie oben beschrieben, umgewandelt, worin Ra Niederalkyl (C_1 bis C_3) bedeutet.

Zur Herstellung der neuen 16-Alkoxyprostansäuren wird das Erythro-4-hydroxy-3-tetrahydropyranyloxy-1-alkin (11) unter Methanol-Kaliumcarbonat-Behandlung desilyliert und das entstehende (25) wird unter Bildung von 4-Alkoxy-3-tetrahydropyranyloxy-1-alkin (26) alkyliert. Eine nützliche Verfahrensweise für diese letzte Stufe umfaßt die Behandlung von (25) mit einem Moläquivalent Natriumhydrid, wobei das 4-Alkoxid erhalten wird, das dann mit dem entsprechenden Alkylierungsmittel z.B. Methyljodid, alkyliert wird. Das 4-Alkoxy-1-alkin (26) wird dann in das entsprechende 1-Jod-trans-1-alken (27), wie oben für die Herstellung von (15) beschrieben, umgewandelt. Gewünschtenfalls kann die Tetrahydropyranylblockierungsgruppe in (27) hydrolysiert werden (schwache Säure) und das entstehende freie 3-Ol entsprechend (27) in das 3-Trimethylsilyloxyderivat (28) umgewandelt werden, wobei jeweils in üblicher Weise vorgegangen wird und Ra für Niederalkyl (C_1 bis C_3) steht.

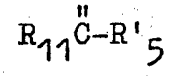
Für die Threo-Reihen wird die Tetrahydropyranylgruppe in Erythro-4-alkoxy-1-alkin (26) gespalten und das entstehende 3-Hydroxy-4-alkoxy-1-alkin (29) wird tosyliert, wobei das Erythro-3-tosyloxy-4-alkoxy-1-alkin (30) erhalten wird. Eine Sn_2-Verdrängungsreaktion mit (30) unter Verwendung von Reagentien, wie Tetrahydroammoniumformat, führt zur Inversion zum

Threoderivat (31), nach dessen Verseifung man Threo-3-hydroxy-4-alkoxy-1-alkin (32) erhält. Nach Trimethylsilylierung und anschließender Vinyljodidumwandlung, wie oben beschrieben, erhält man das Threo-1-jod-1-alken (33), worin Rd Wasserstoff oder Niederalkyl (C_1 bis C_3) bedeutet.

Die neuen 15-Alkyl- und/oder 16-Alkylderivate können unter Ersatz von (9) durch



und/oder von (10) durch

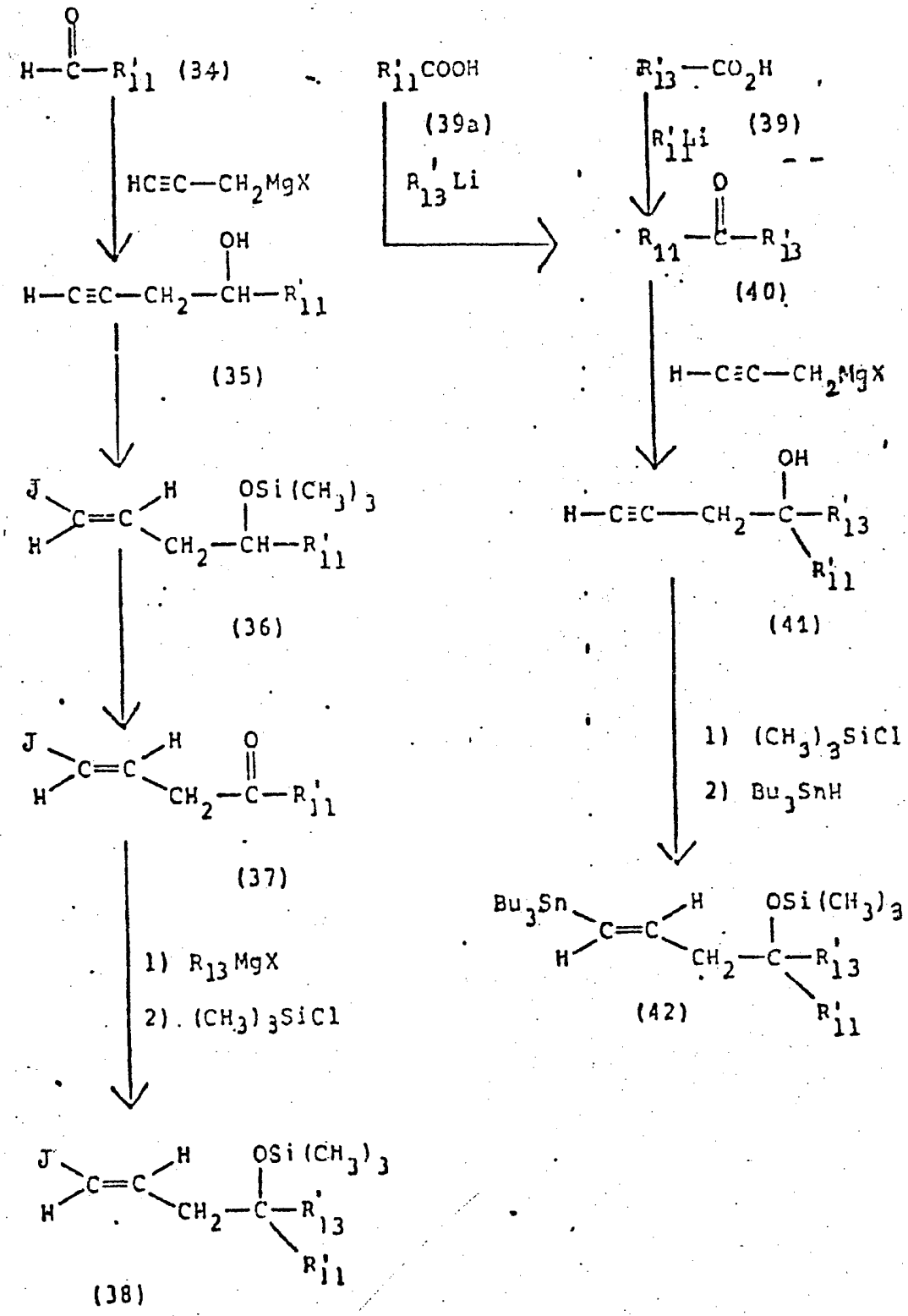


(R'_5 bedeutet Niederalkyl mit 1 bis 3 C-Atomen) gemäß Fließschema B hergestellt werden.

Nach der Verfahrensweise, die in Fließschema C angegeben ist, wird ein Aldehyd (34) mit Propargylmagnesiumhalogenid unter Bildung des Hompropargylalkohols (35) behandelt, der in üblicher Weise in seinen Trimethylsilyläther umgewandelt wird. Das silylierte Derivat wird dann mit Disiamylboran (hergestellt in situ in Tetrahydrofuranlösung bei Eisbadtemperatur aus 2-Methyl-2-buten, Natriumborhydrid und Bortrifluoridätherat) und dann mit wasserfreiem Trimethylaminoxid behandelt. Die entstehende Lösung und eine Jodlösung in Tetrahydrofuran werden gleichzeitig zu Natriumhydroxid gegeben, wobei das 1-Jod-4-trimethylsilyloxy-trans-1-alken (36), ein Precursor für 16-Hydroxy-prostaglandin, entsteht.

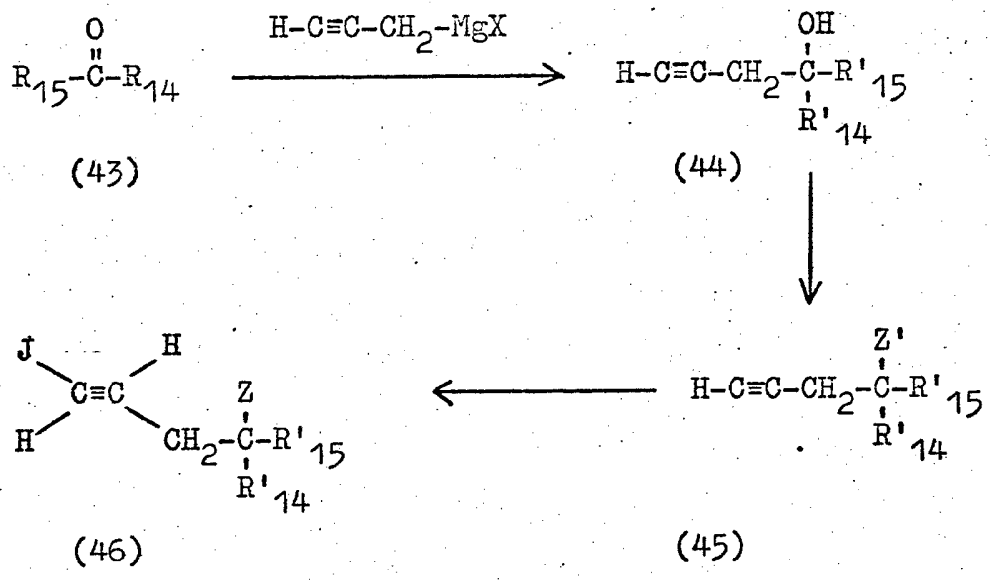
Die Trimethylsilylschutzgruppe wird mit milder Säure entfernt und der entstehende Vinyljodidalkohol wird mit Pyridiniumchlorchromat zu 1-Jod-4-oxo-trans-1-alken (37) oxidiert, welches nach Behandlung mit einem Grignard-Reagens ($R_{13}MgX$) das 1-Jod-4-hydroxy-trans-1-alken ergibt; letzteres wird in üblicher Weise unter Bildung des Silyläthers (38) silyliert, worin R'_{11} Niederalkyl (C_3 bis C_7) oder Niederalkenyl (C_3 bis C_5) bedeutet und R'_{13} Vinyl, Cyclopropyl oder Äthyl ist.

Fließschema C



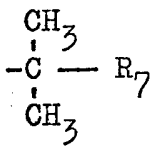
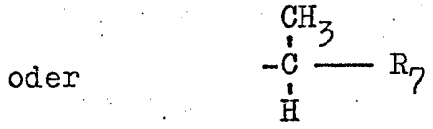
Eine in höherem Maße bevorzugte Methode für die Herstellung des Vinyllithiumprecursors wird auch in Fließschema C beschrieben. Durch Behandlung der erforderlichen Carbonsäure (39a) oder (39) mit dem entsprechenden Organolithiumreagens ($R'_{13}Li$ bzw. $R'_{11}Li$), worin R'_{11} und R'_{13} wie oben angegeben definiert sind, erhält man das entsprechende Keton (40), das nach Behandlung mit Propargylmagnesiumhalogenid den Homopropargylalkohol (41) ergibt, der dann durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Chlortrimethylsilan und Tri-n-butyl-zinnhydrid in das Transvinyl-stannylderivat umgewandelt wird. Durch Behandlung des Vinnyl-stannylreagens (42) mit n-Butyllithium bei einer Temperatur von -10 °C bis -78 °C entsteht das entsprechende Vinyllithiumreagens.

Fließschema D

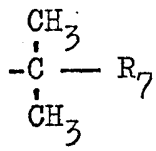


Gemäß dem Fließschema D oben werden die Precursoren für andere 16-Hydroxyprostaglandine durch Behandlung eines entsprechenden Aldehyds oder Ketons (43) mit einem Propargylmagnesiumhalogenid erhalten, wobei der erforderliche Homopropargylalkohol (44) entsteht. Der Alkohol wird als Trityläther (45)[für sekundäre Alkohole] oder als Trimethylsilyläther (45)[für tertiäre Alkohole] geschützt. Diese Äther werden

dann in das entsprechende Transvinyljodid (46) durch Behandlung mit Disiamylboran umgewandelt, welches in situ aus 2-Methyl-2-buten, Natriumborhydrid und Bortrifluorid erhalten wird; daran schließt eine Behandlung mit Trimethylaminoxid und dann mit Jod und NaOH, worin R'_{15} Wasserstoff, Methyl oder Äthyl darstellt; Z' $O\text{-}C(C_6H_5)_3$, falls R'_{15} Wasserstoff ist, und Z' $O\text{-}Si(CH_3)_3$, falls R'_{15} Methyl oder Äthyl ist, bedeutet, R'_{14} Niederalkyl (C_3 bis C_5), Nieder-1-alkenyl (C_3 bis C_5),

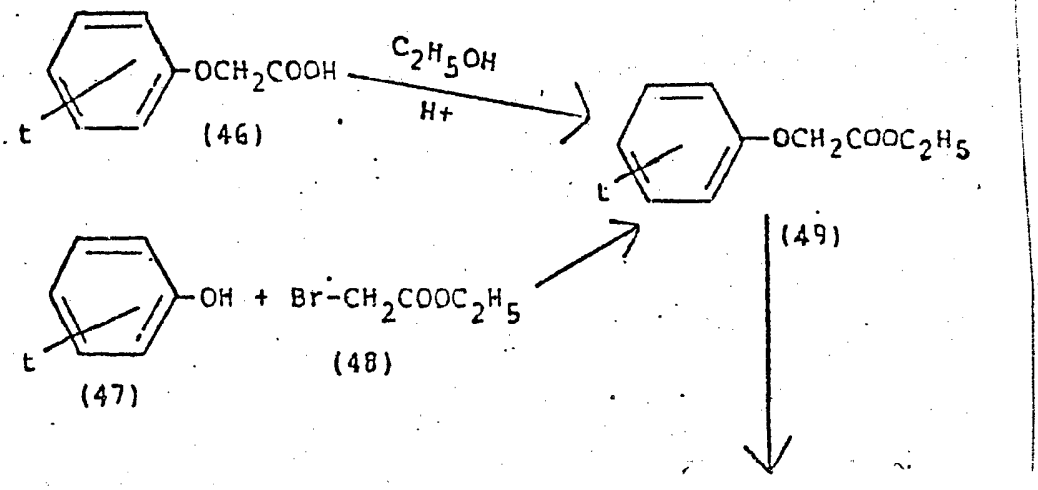



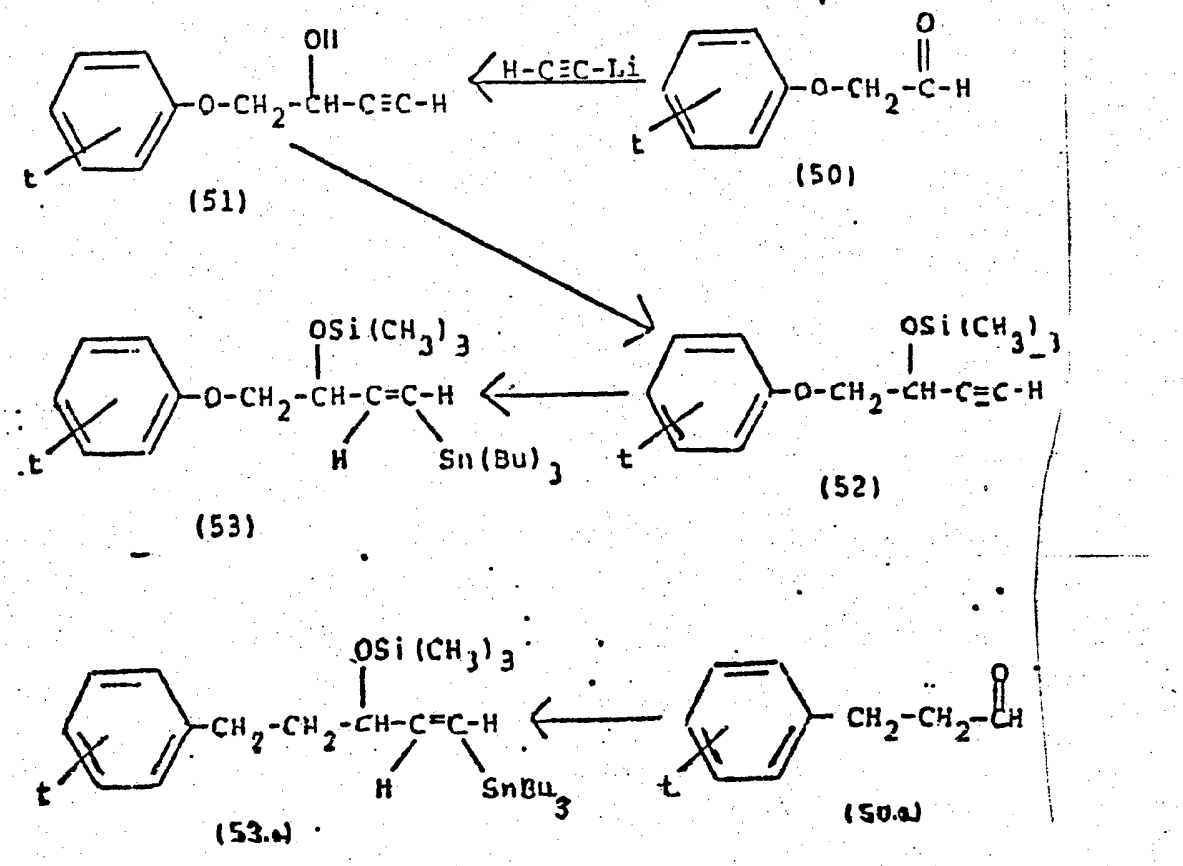
bedeuten, worin R_7 die oben angegebene Bedeutung hat, mit der Maßgabe, daß, falls R'_{14} für




steht, R'_{15} Wasserstoff bedeuten muß.

Fließschema E



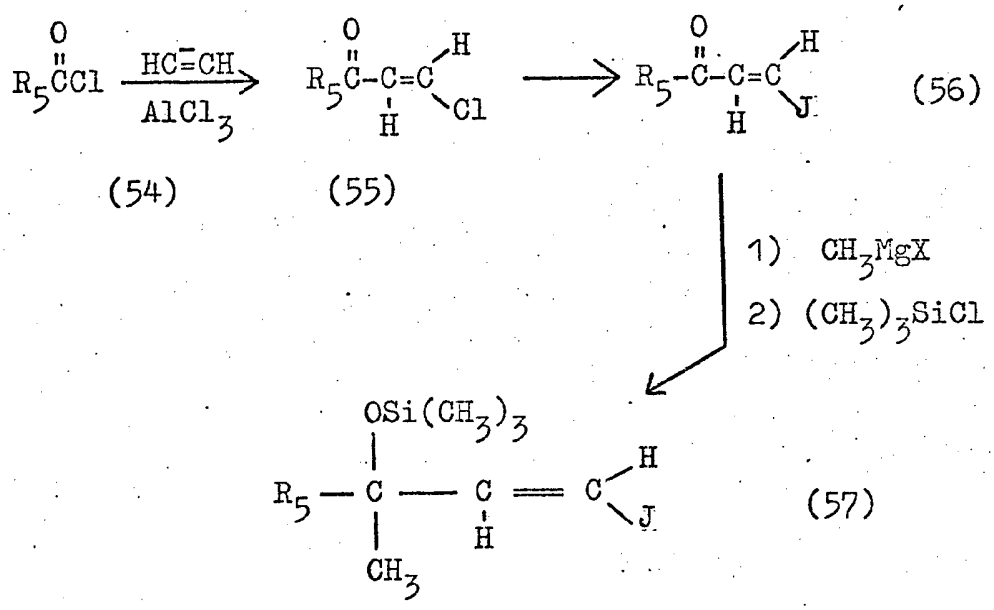


Die Herstellung der Precursoren für die Synthese der 16-Aryloxy-Gegenstücke wird anhand des obigen Fließschemas E beschrieben. Die Arylester (49) werden durch Veresterung der im Handel verfügbaren Säuren oder durch Behandlung von Äthylbromacetat mit dem entsprechenden Phenol hergestellt. Der Ester (49) wird vorsichtig zum Aldehyd (50) reduziert, der nach Behandlung mit Lithiumacetylid den Propargylalkohol (51) liefert. Die Behandlung des Alkohols (51) mit Chlortrimethylsilan und anschließend mit Tri-n-butylzinnhydrid führt zum erforderlichen Vinylstannylderivat (53). Durch eine ähnliche Behandlung, ausgehend vom substituierten Hydrozimtaldehyd (50a) entsteht das entsprechende Vinylstannylderivat (53).

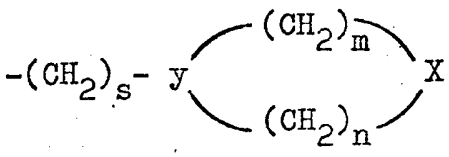
Die Herstellung der Precursoren für die Synthese der 15-Hydroxy-Gegenstücke ist in der Literatur beschrieben. Die Herstellung des Precursors für 15-Methyl-15-hydroxy-Produkte ist im nachstehenden Fließschema F angegeben. Nach dem Fließschema F wird ein Säurechlorid, worin R_5 die oben angegebene Bedeutung hat, mit Acetylen und Aluminiumtrichlorid behandelt,

wobei das Vinylchlorid (55) entsteht. Dieses liefert nach Behandlung mit Natriumjodid das Vinyljodid (56). Durch Behandlung von (56) mit Methylmagnesiumhalogenid und anschließend mit Chlordimethylsilan erhält man das erforderliche geschützte Vinyljodid (57).

Fließschema F



Die Precursoren für die neuen, erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen, die eine ß-Kette der Formel K aufweisen,

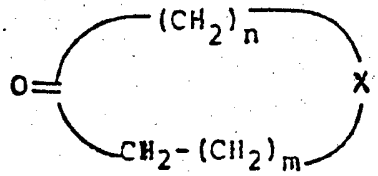


, (K)

worin s, y, m, n und X die hier angegebene Bedeutung haben, sind im Fließschema G und Fließschema H gezeigt.

./.

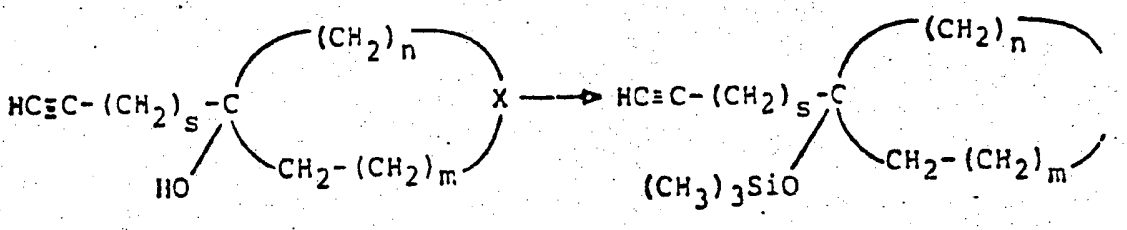
Fließschema G



(58)

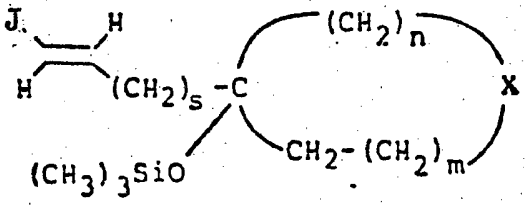
$HC\equiv C-(CH_2)_s-MgX^o$ (X^o ist Cl oder Br)

(59)



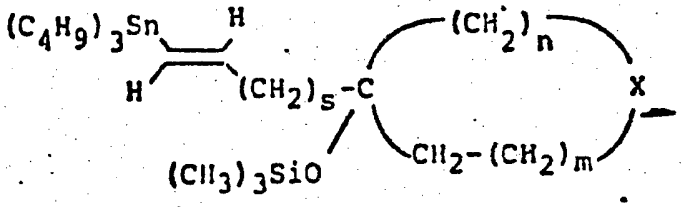
(60) (61)

Isomeren werden getrennt



(62)

$(C_4H_9)_3SnH$



(63)

Gemäß dem oben in Fließschema G angegebenen Schema wird ein Keton (58) mit einem Grignard-Reagens (59), wie Acetylenmagnesiumchlorid (59, s = 0) oder Propargylmagnesiumbromid (59, s = 1) unter Bildung des acetylenischen Alkohols (60) umgesetzt. In jenen Fällen, worin X eine von $-CH_2-$ verschiedene Bedeutung hat, werden zwei isomere acetylenische Alkohole gebildet. Diese Isomeren können durch an sich bekannte Verfahrensweisen, einschließlich fraktionierte Kristallisation, fraktionierte Destillation und verschiedene chromatographische Verfahrensweisen, getrennt werden. Die einzelnen Isomeren können dann durch die restlichen, in Fließschema G angegebenen Reaktionen geführt werden.

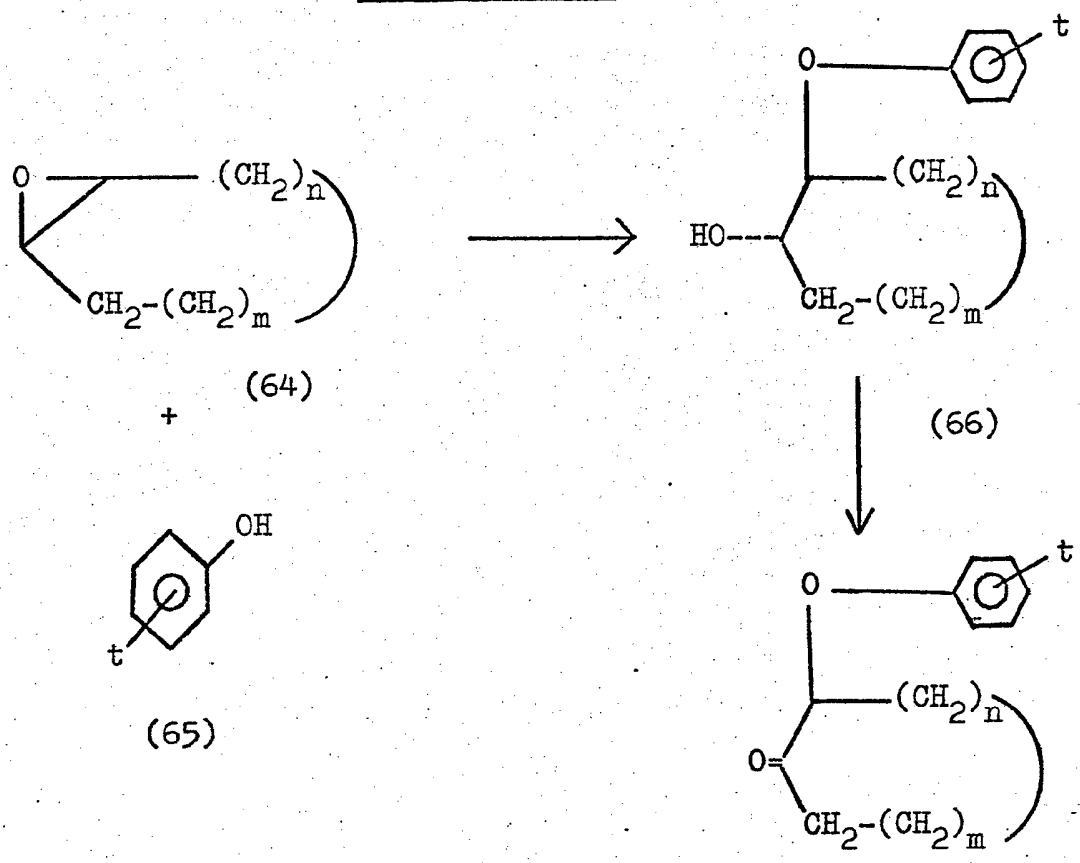
Der acetylenische Alkohol (60) wird dann in üblicher Weise in seinen Trimethylsilyläther umgewandelt. Das silylierte Derivat (61) behandelt man mit Diisoamylboran (hergestellt in situ in Tetrahydrofuranlösung bei Eisbadtemperatur aus 2-Methyl-2-buten, Natriumborhydrid und Bortrifluoridätherat) und anschließend mit wasserfreiem Trimethylaminoxid. Die entstehende Lösung und eine Jodlösung in Tetrahydrofuran werden dann gleichzeitig zu einer wässerigen Lösung von NaOH zugesetzt, wobei das 1-Jod-3-trimethylsilyloxy-trans-1-alken (62) erhalten wird.

(63) wird wieder durch Zugabe von Tri-n-butylzinnhydrid zu dem Acetylen (61) in Gegenwart von Bisazoisobutyronitril und anschließende Vakuumdestillation bei einer genügend hohen Temperatur (oberhalb 170 °C) zwecks Isomerisierung irgendeiner Cis-vinyl-zinnverbindung zu der Trans-vinyl-zinnverbindung hergestellt.

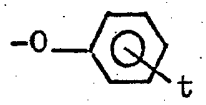
Bestimmte der Ketone (67) werden, wie im nachstehenden Fließschema H angegeben, hergestellt.

./.

Fließschema H



worin n und m die oben angegebene Bedeutung haben und der Rest



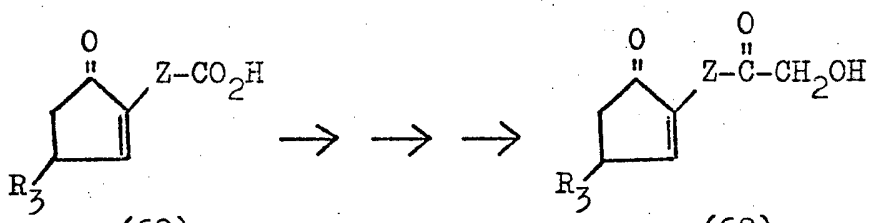
eine Phenoxygruppe bedeutet, die gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome, Trifluormethyl- und Niederalkoxy-(C_1-C_4)-Gruppen substituiert ist.

Wie im Fließschema H angegeben, erhält man bei der Umsetzung eines Epoxids (64) mit einem substituierten oder unsubstituierten Phenol (65) in Gegenwart einer katalytischen Menge wässeriger NaOH und eines Phasentransferkatalysators, wie Methyltricaprylammoniumchlorid und dgl. bei 70 bis 80 °C den phenoxysubstituierten Alkohol (66), der wieder mit einem Oxidationsreagens, wie Pyridiniumchlorchromat in Methylenchlorid unter Bildung des phenoxysubstituierten Ketons (67) oxidiert wird. Dieses Keton (67) wird dann durch die Reaktionen, die

im Fließschema G oben angegeben sind, geführt.

Andere Ketone (58), die im Rahmen der Erfindung verwendet werden, sind literaturbekannt oder können durch an sich bekannte Verfahrensweisen [G. Lardelli, U. Lamberti, W.T. Walles und A.P. de Jonge, Rec. Trav. Chem. Pays-Bas, 86, 481 (1967); Ng. Ph. Buu-Hoi, T.B. Loc und Ng. Dat Xuong., Bull. Soc. Chem. France, 174 (1958); und G. H. Posner, Organic Reactions, 19, 1 (1972)] erhalten werden.

Die Herstellung der neuen Cyclopentenone, welche das Hydroxyketonmerkmal (68) aufweisen, worin Z die oben angegebene Bedeutung hat und R_3 Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe bedeutet, kann auf verschiedenen Wegen bewirkt werden; einer davon sieht die Umwandlung des entsprechenden, eine Carboxylatfunktion aufweisenden Cyclopentenons (69) in das entsprechende Hydroxyketonanalogon (68) vor.



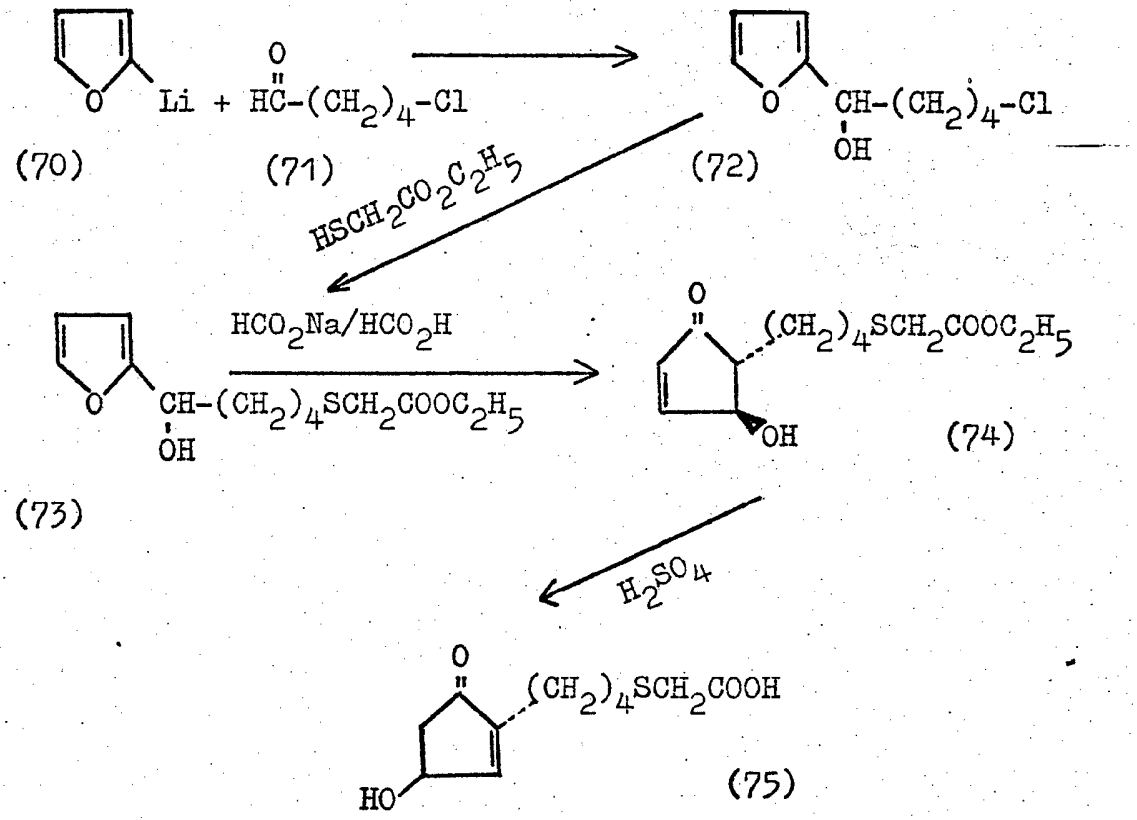
(69) (68)

Die meisten der für die Zwecke der vorliegenden Erfindung erforderlichen Cyclopentenoncarbonsäuren (69) sind in der Literatur beschrieben oder können nach Verfahrensweisen hergestellt werden, die den bereits beschriebenen völlig analog sind. Entsprechende Bezugnahmen sind in den nachfolgenden Beispielen enthalten. Die Synthese bestimmter, nicht in der Literatur beschriebener erforderlicher Cyclopentenoncarbonsäuren (69) wird dort ebenfalls beschrieben.

Die Herstellung der erforderlichen 4-Hydroxy-thiacyclopentenone (75) ist in Fließschema I beschrieben. Gemäß diesem Fließschema I erfolgt die Behandlung von 2-Furyllithium (70) mit einem ω-Chloraldehyd (71) unter Bildung des Chloralkohols (72). Die Behandlung des Chloralkohols (72) mit Äthylmercapto-

acetat liefert den Hydroxyester (73), der nach Hydrolyse mit Natriumformiat/Ameisensäure das 3-Hydroxy-cyclopentenon (74) ergibt. Durch Behandlung des Cyclopentenons (74) mit Schwefelsäure erhält man das erforderliche 4-Hydroxy-cyclopentenon (75).

Fließschema I



Die Umwandlung der Cyclopentenoncarbonsäure (69) in die entsprechenden Hydroxyketonanaloga (68) und der Schutz dieser Verbindungen für eine Konjugatadditionsreaktion ist nachstehend in den Fließschemata J und K beschrieben.

Für die Herstellung der Cyclopentenone vom Typ (79), worin Z die oben angegebene Bedeutung hat, wird die Carbonsäure (76) in das Säurechlorid (77) umgewandelt, indem zuerst mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran (THF) das Natriumsalz gebildet und dann die entstehende Suspension mit Oxalylchlorid in Gegenwart einer katalytischen Menge Dimethylformamid umgesetzt wird. Das entstehende Säurechlorid (77) wird in Äther gelöst und tropfenweise

zu einer Ätherlösung gegeben, die 2 bis 3 Äquivalente Diazomethan enthält, um das Diazoketon (78) zu bilden. Das Diazoketon kann zum Hydroxyketon (79) hydrolysiert werden, indem eine ätherische Lösung in Gegenwart einer verdünnten, wässerigen Lösung von Schwefelsäure unter Rückfluß erhitzt wird.

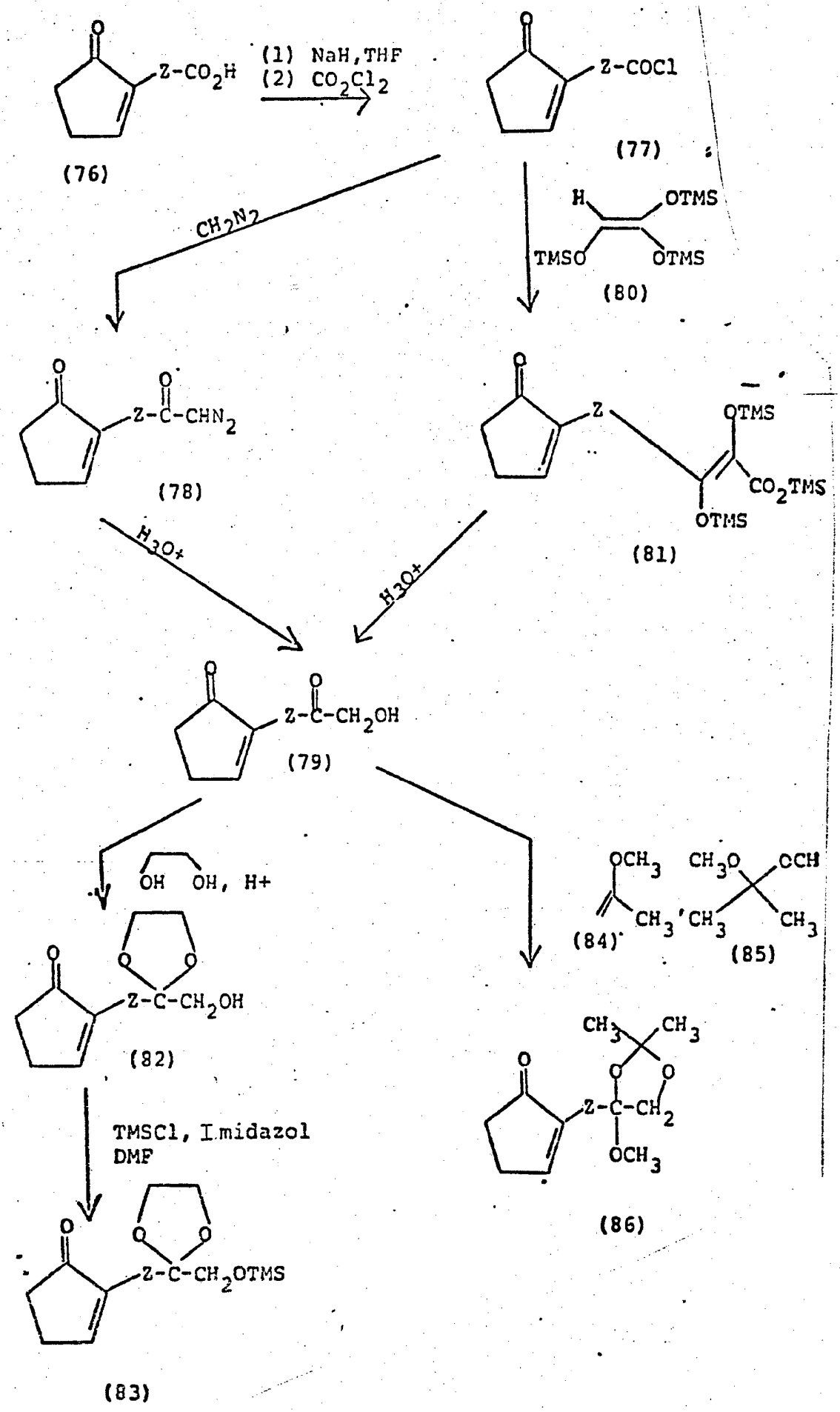
Alternativ kann das Säurechlorid (77) mit 2 Äquivalenten 1,1,2-Tris-trimethylsilyloxyäthylen 2 bis 4 h auf 90 bis 100 °C unter Bildung der Verbindung (81) erhitzt werden. Die Verbindung (81) kann man leicht hydrolysieren und decarboxylieren, wobei durch Behandlung mit verdünnter HCl in Tetrahydrofuran das Hydroxyketon (79) erhalten wird.

Ein Schutz der Hydroxyketonfunktion von (79), der für eine Konjugatadditionsreaktion geeignet ist, kann auf zweierlei Wegen bewirkt werden. Eine Ketalisierung von (79) mit Äthylenglykol wird bewirkt, indem eine Benzol- oder Toluollösung von (79) und Äthylenglykol in einer Dean-Stark-Falle unter Rückfluß erhitzt wird. Das entstehende Ketal (82) wird dann mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) und Imidazol in Dimethylformamid (DMF) behandelt, wobei (83) erhalten wird, das in geeigneter Weise für eine Konjugatadditionsreaktion geschützt ist.

Alternativ kann (79) durch Umsetzung mit einem Gemisch aus 2-Methoxy-1-propen (84) und 2,2-Dimethoxypropan (85) in Benzol in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie p-Toluolsulfonsäure, geschützt werden, wobei das Ketal (86) erhalten wird. Dieses ist in geeigneter Weise für eine Konjugatadditionsreaktion geschützt.

./.

Fließschema J



Die Herstellung der neuen 4-Hydroxycyclopentenone (92), worin Z die oben angegebene Bedeutung hat, ist im nachstehenden Fließschema K erläutert. Die Umsetzung der Hydroxysäure (87) mit wenigstens 2 Äquivalenten Dimethyl-tert.butylsilylchlorid in Gegenwart von Imidazol in Dimethylformamid bei 30 bis 40 °C liefert die bis-dimethyl-tert.butyl-silylierte Verbindung (88). Die Carboxylat-dimethyl-tert.butylsilylgruppe kann selektiv durch Behandlung mit Essigsäure, Tetrahydrofuran und Wasser (4 : 2 : 1) entfernt werden, wobei die Carbonsäure (89) erhalten wird. Das Säurechlorid (90) wird hergestellt, indem die Säure (89) zuerst mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran behandelt wird, wobei das Natriumsalz gebildet wird. Die entstehende Suspension des Natriumsalzes wird dann mit Oxalylchlorid in Gegenwart einer katalytischen Menge Dimethylformamid behandelt. Alternativ kann das Säurechlorid (90) unmittelbar durch Umsetzung der Säure oder des Dimethyl-tert.butylsilylesters (88) mit Oxalylchlorid in Tetrahydrofuran in Gegenwart einer katalytischen Menge Dimethylformamid bei 0 °C hergestellt werden. Durch langsame Zugabe einer ätherischen Lösung des Säurechlorids (90) zu einer ätherischen Lösung von 2 bis 3 Äquivalenten Diazomethan erhält man das Diazoketon (91), das nach saurer Hydrolyse das 4-Hydroxycyclopentenon (92), welches die Hydroxyketonfunktion enthält, ergibt.

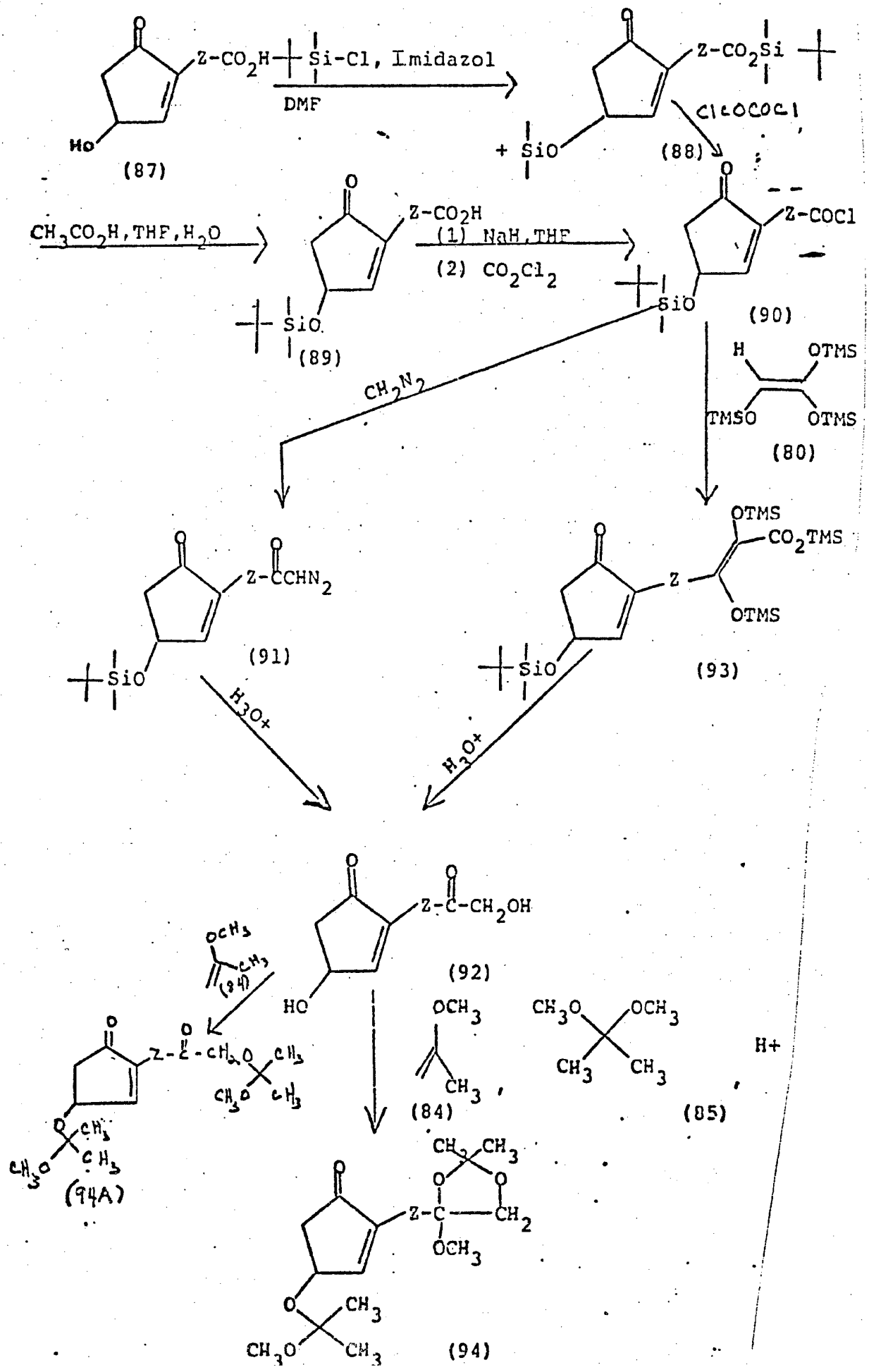
Alternativ kann das Säurechlorid (90) mit wenigstens 2 Äquivalenten 1,1,2-Tris-trimethylsilyläthylen bei 90 bis 120 °C in Gegenwart eines Lösungsmittels erhitzt werden, wobei die Verbindung (93) erhalten wird, die leicht hydrolysiert und decarboxyliert und das 4-Hydroxycyclopentenon (92) ergibt, welches das Hydroxyketonmerkmal enthält. Der Schutz von (92) kann durch Behandlung mit einem Überschuß eines Gemisches von 2-Methoxy-1-propen (84) und 2,2-Dimethoxypropan (85) in Benzol mit einem sauren Katalysator, wie p-Toluolsulfonsäure, bewirkt werden, wobei das Bis-ketal (94) erhalten wird, das in geeigneter Weise für eine Konjugatadditionsreaktion geschützt ist.

Alternativ können die zwei Hydroxylreste geschützt werden, indem zwei Äquivalente 2-Methoxypropen je Äquivalent (92) in Gegenwart eines Katalysators, wie Chloressigsäure, verwendet werden, um Verbindungen wie (94A) zu erhalten. Weitere nützliche Schutzmaßnahmen ergeben sich durch Dihydro-2H-pyran, Äthylvinyläther und dgl.

Andere säureempfindliche Schutzgruppen für die 2-Hydroxylgruppen sind die Tri-niederalkyl-silyle (aus Silylchloriden), Triphenylmethan (aus Tritylchlorid oder -bromid), Mono-p-methoxytriphenylmethan (aus Mono-p-methoxytriphenylmethylchlorid oder -bromid), Methoxymethyl (aus Chlormethylmethyläther) und dgl.

Die Behandlung von (88) mit Oxalylhalogenid, wie Oxalylchlorid oder Oxalylbromid, führt zum Säurechlorid (90).

Fließschema K

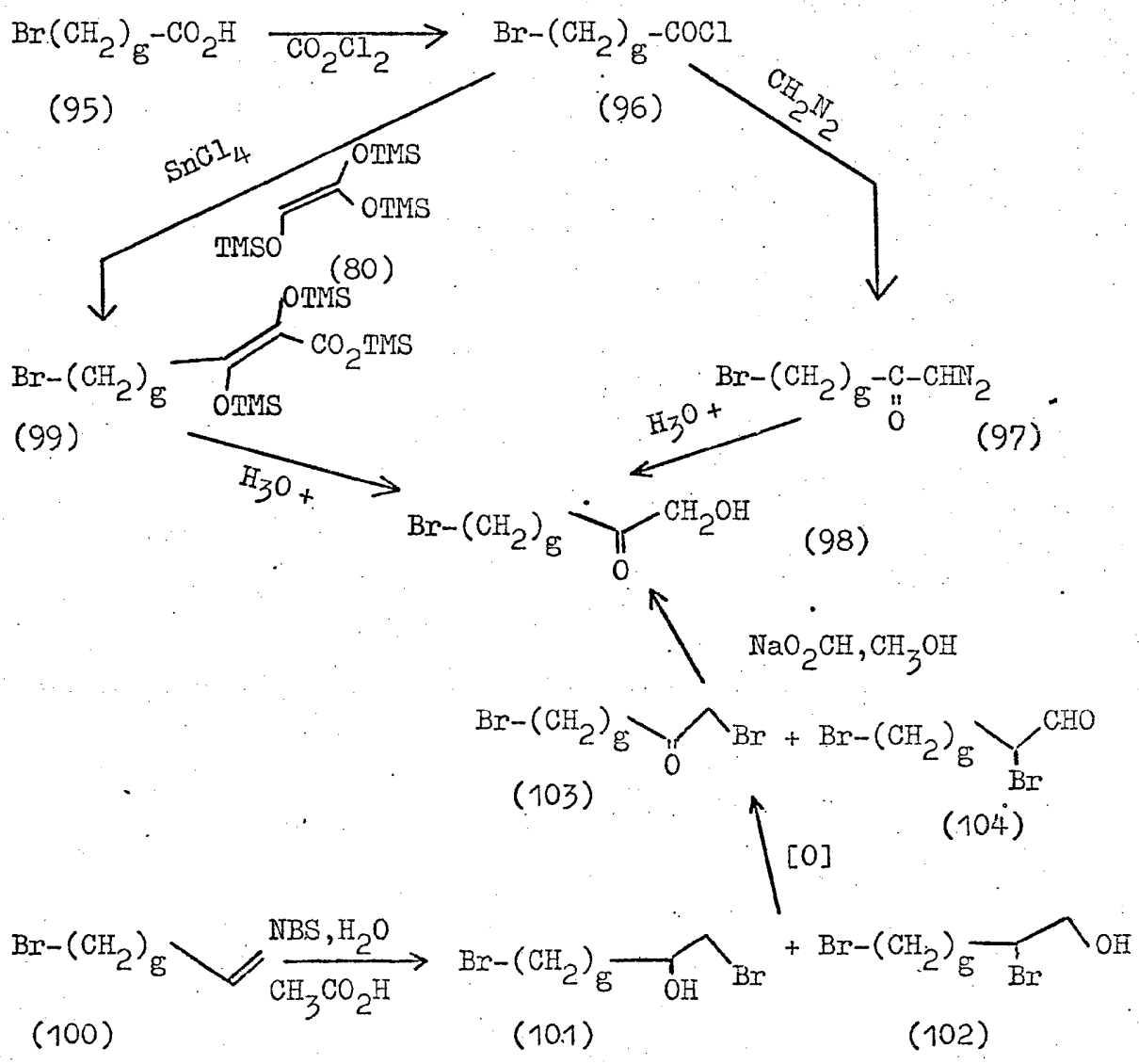


Eine weitere Herstellung der neuen 4-Hydroxycyclopentenone welche eine cis-Doppelbindung in der potentiellen α-Kette (109) aufweisen, ist im nachstehenden Fließschema L gezeigt, worin g die oben angegebene Bedeutung hat. Wie in Fließschema L erläutert, stehen drei Methoden zur Herstellung des wichtigen Zwischenproduktes (98) zur Verfügung. Die Reaktion der ω-Bromcarbonsäure (95) mit Oxalylchlorid in einem inerten Lösungsmittel, wie Benzol, liefert das Säurechlorid (96). Die Zugabe des Säurechlorides (96) in Äther zu einer ätherischen Lösung von Diazomethan (2 bis 3 Äquivalente) liefert das Diazoketon (97), das in einem Zweiphasensystem, welches aus Äther und verdünnter Schwefelsäure besteht, zum Hydroxyketon (98) hydrolysiert werden kann. Alternativ kann das Säurechlorid (96) mit einem Überschuß von 1,1,2-Tris-trimethylsilyloxyäthylen in Gegenwart einer katalytischen Menge Stannichlorid in Abwesenheit von Lösungsmittel unter Bildung der Verbindung (99) behandelt werden, die leicht zum gewünschten Hydroxyketon (98) unter Verwendung von verdünnter HCl in Tetrahydrofuran hydrolysiert und decarboxyliert werden kann. Eine alternative Methode zur Herstellung von (98) umfaßt die Umsetzung des Bromolefins (100) mit wässerigem N-Bromsuccinimid (NBS) in Gegenwart einer katalytischen Menge Essigsäure, wobei ein Gemisch der Bromhydrine (101) und (102) erhalten wird. Durch Oxidation des Gemisches der Bromhydrine mit einem Oxidationsmittel, wie Pyridiniumchlorochromat in Methylenchlorid, erhält man ein Gemisch des Bromketons (103) und Bromaldehyds (104). Erhitzt man dieses Gemisch mit Natriumformiat in Methanol, so erhält man das gewünschte Zwischenprodukt (98). Der Schutz der Ketonfunktion von (98) wird unter Verwendung von Äthylenglykol in unter Rückfluß siedendem Toluol mittels einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure bewirkt. Das Ketal (103) wird dann mit Dimethyl-tert.butylsilylchlorid und Imidazol in Dimethylformamid umgesetzt, wobei die voll geschützte Verbindung (104) erhalten wird. Das Phosphoniumsalz (105) wird durch Erhitzen einer Lösung von (104) und Triphenylphosphin in Acetonitril unter Rückfluß erhalten. Durch Behandlung des Phosphoniumsalzes (105) mit Natriummethylsulfinylmethid in Dimethylsulfoxid entsteht ein Phosphoniumprodukt, das nach Reaktion mit dem Aldehyd (106) die Verbindung (107) liefert. Erhitzt man eine Wasser-Dioxan-Lösung von (107) in Gegenwart

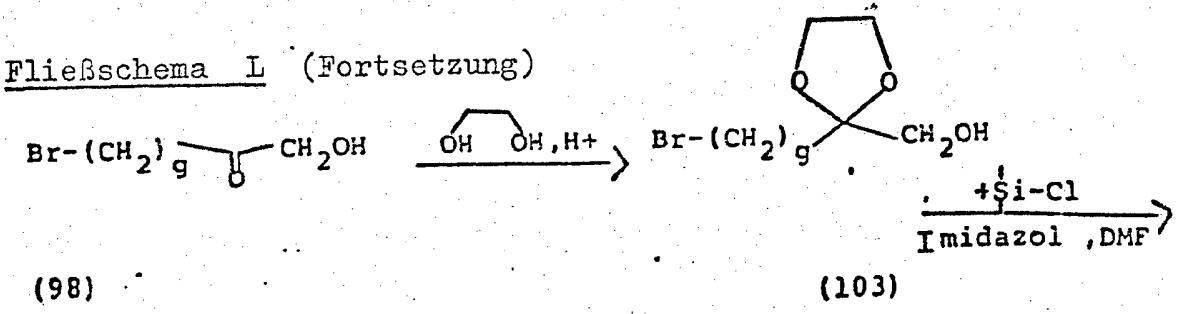
eines Phosphatpuffers (pH-Wert 5 bis 6), so erhält man das Cyclopentenon (108). Durch Behandlung von (108) mit Chloral und Triäthylamin in Äther erhält man (109), das nach Hydrolyse in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und verdünnter HCl bei 50 bis 70 °C das gewünschte 4-Hydroxycyclopentenon (110) liefert, das, wie oben in Fließschema K beschrieben, geschützt werden kann.

Durch Behandlung von (109) mit Trimethylsilylchlorid und Imidazol in Dimethylformamid erhält man (111), ein Produkt, das ebenfalls in geeigneter Weise für eine Konjugatadditionsreaktion geschützt ist.

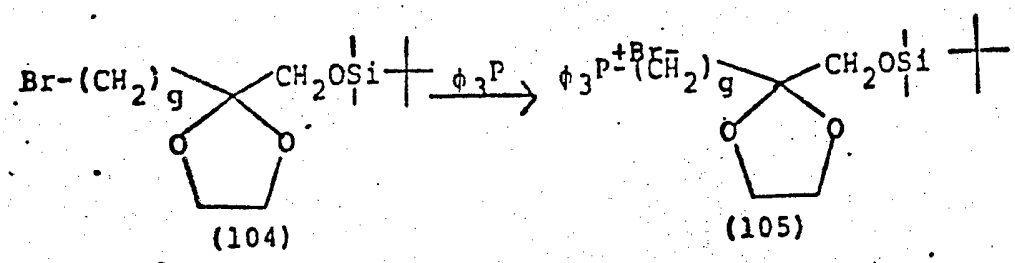
Fließschema L



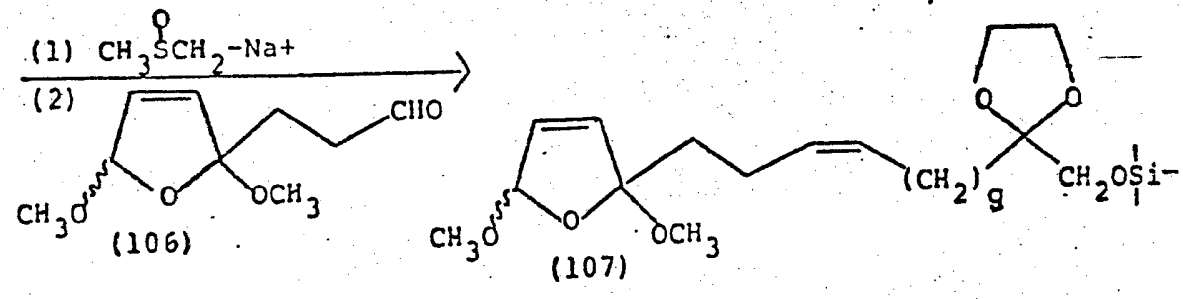
Fließschema L (Fortsetzung)



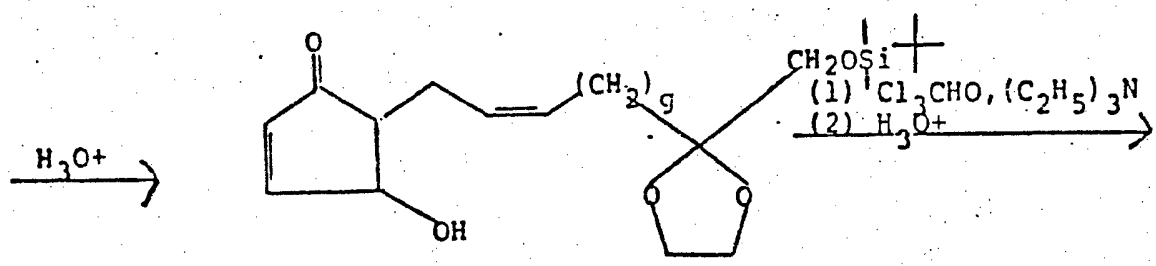
(98) (103)



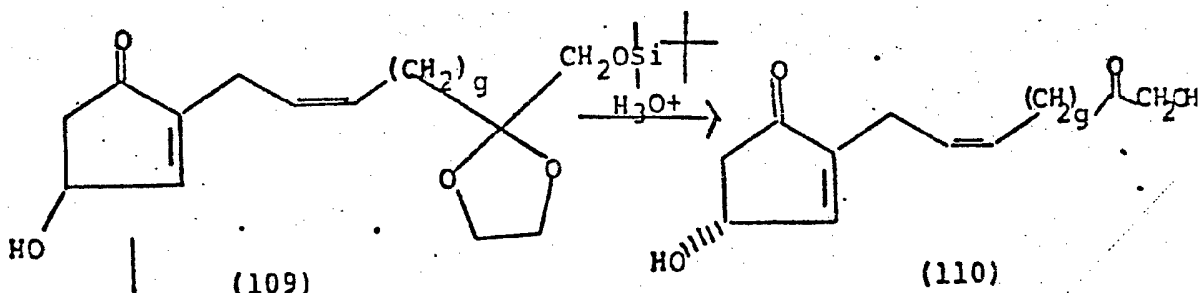
(104) (105)



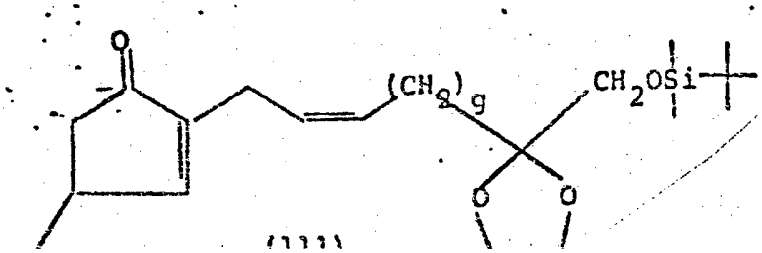
(106) (107)



(108)



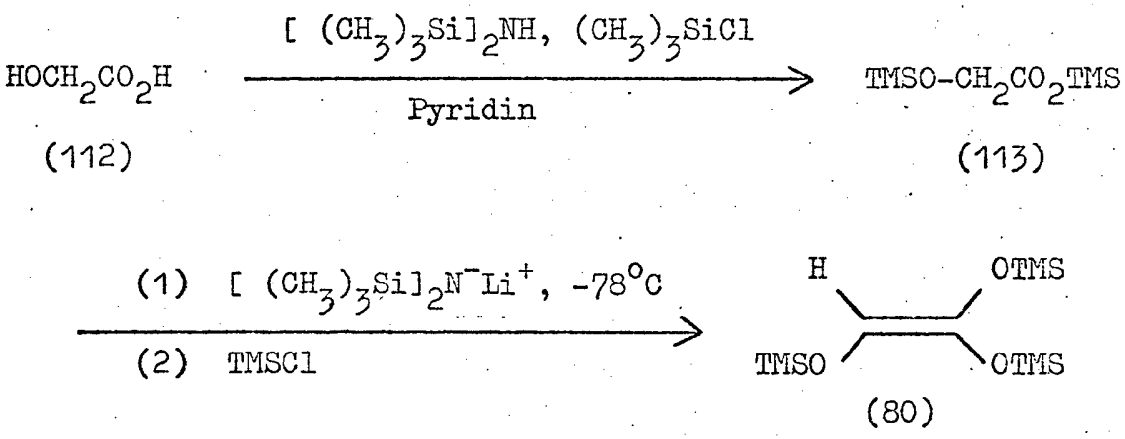
(109) (110)



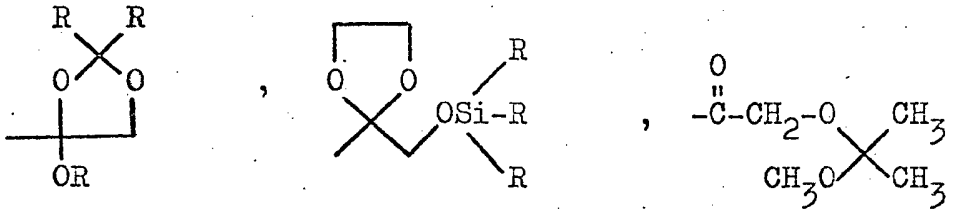
(111)

Das Reagens 1,1,2-Tris-trimethylsilyloxyäthylen (80) und dessen Verwendung für die Umsetzung von Säurechloriden zu Hydroxyketonen [z.B. (96) zu (98) und (90) zu (92)] wird als Erfindung beansprucht. Die Herstellung des Reagens ist nachstehend im Fließschema M erläutert. Die Umsetzung von Glykolsäure mit 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan und Trimethylsilylchlorid in Pyridin liefert bis-trimethylsilylierte Glykolsäure (113). Durch Zugabe von (113) zu einer Tetrahydrofuranlösung eines Äquivalents Lithium-1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazanamid bei -78 °C entsteht ein Lithiumenolat, das mit Trimethylsilylchlorid aufgefangen wird, um das gewünschte Reagens (80) zu bilden.

Fließschema M

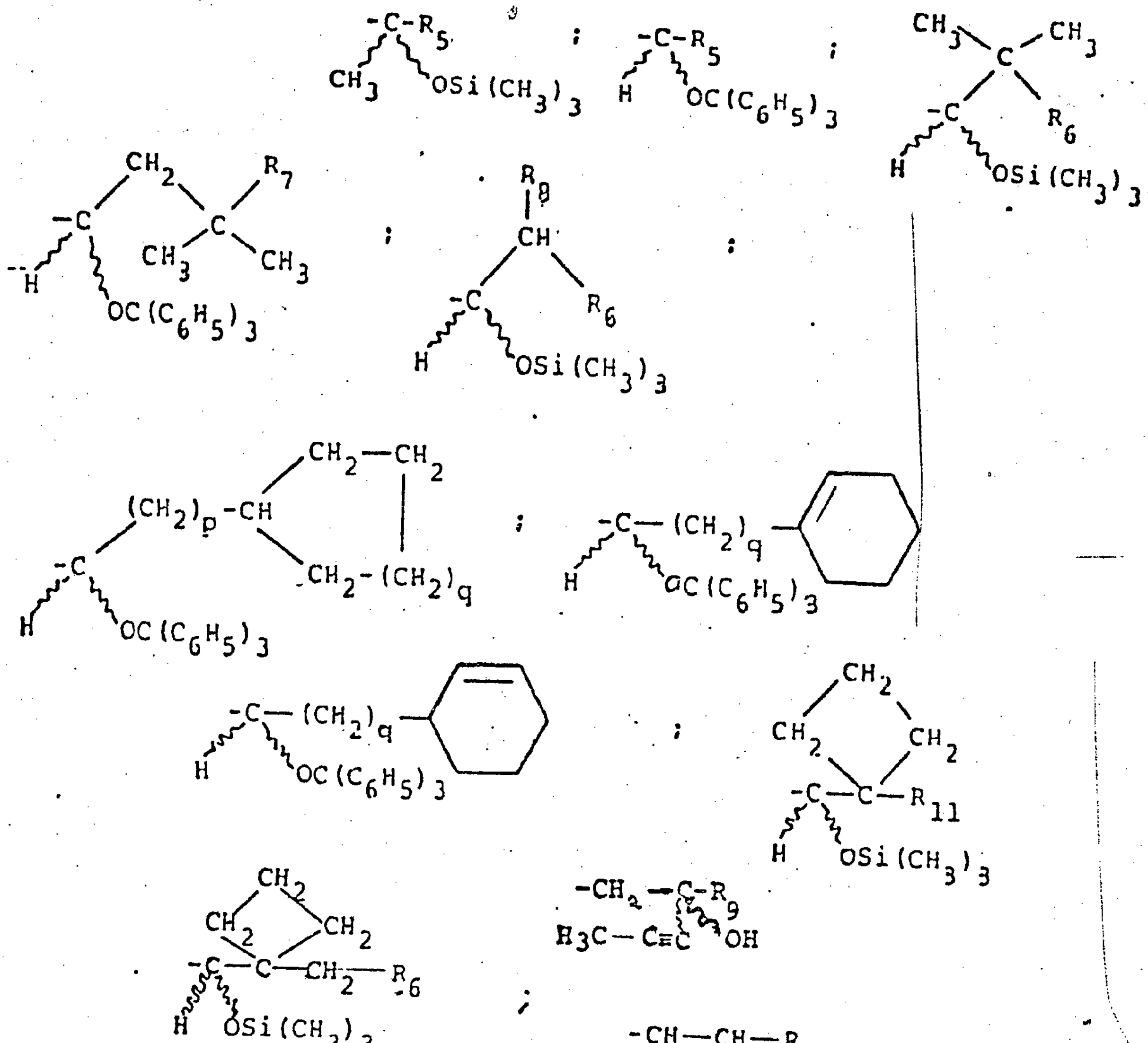


Die Herstellung der neuen Verwandten des Prostaglandins wird nachstehend im Fließschema N beschrieben, worin Z die oben angegebene Bedeutung hat, R''_3 Wasserstoff, 2-Methoxypropyl-2-oxy ($-OC(CH_3)_2OCH_3$) oder Trimethylsilyloxy bedeutet, R'''_3 für Wasserstoff oder Hydroxy steht, T' einen Rest



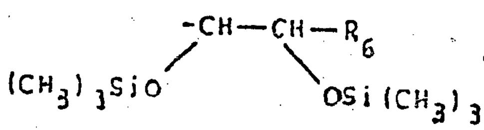
oder $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-O-Si(R)_3$

bedeutet, worin R die oben angegebene Bedeutung hat, R' aus der Gruppe folgender Reste ausgewählt ist:

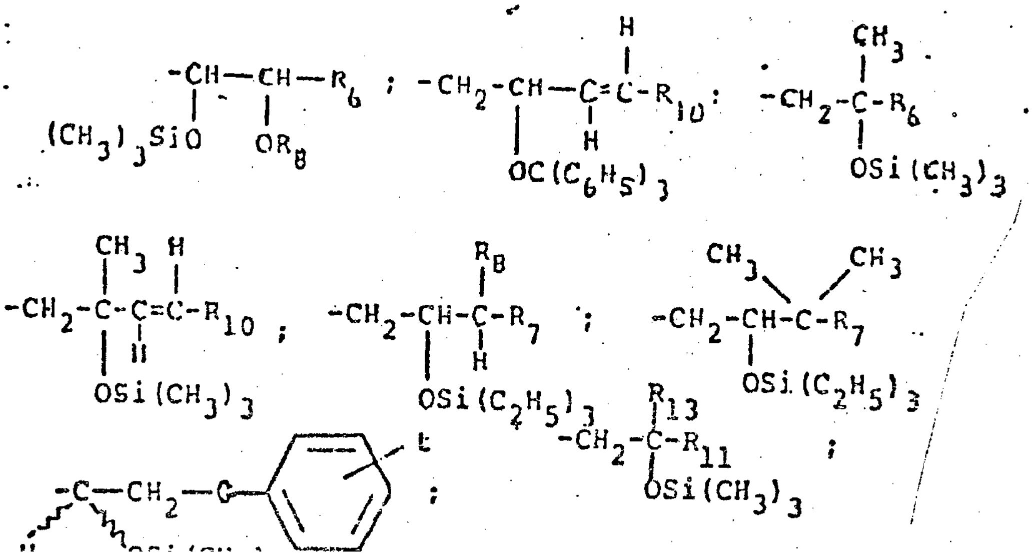


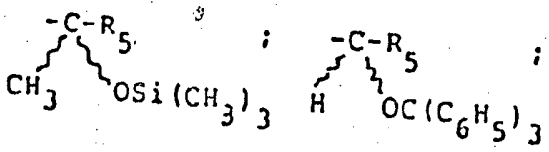


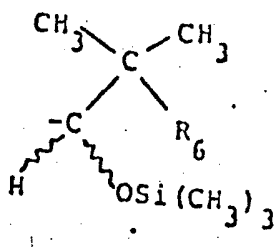
erythro oder threo

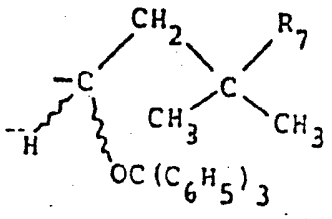
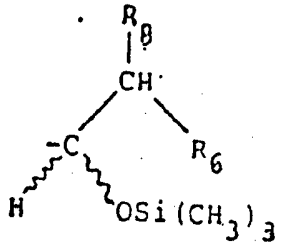


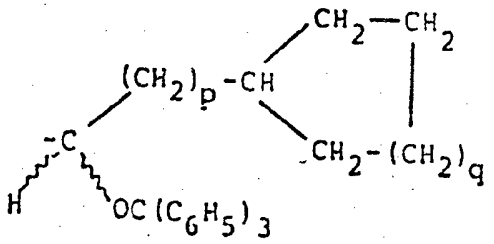
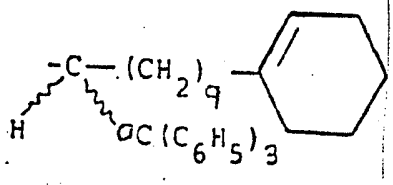
erythro oder threo

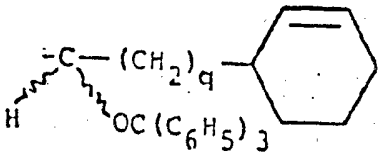
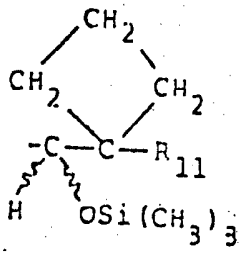


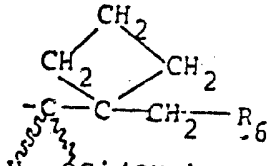
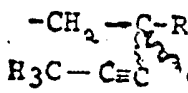

;

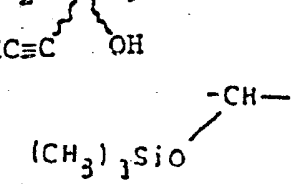
;


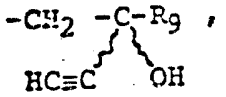
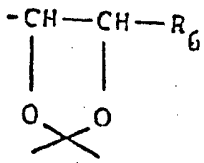

;

;


;


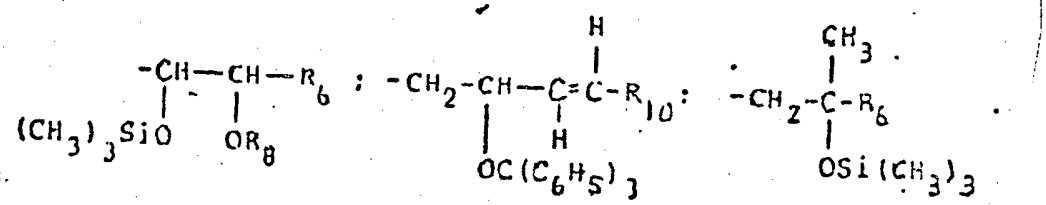

;


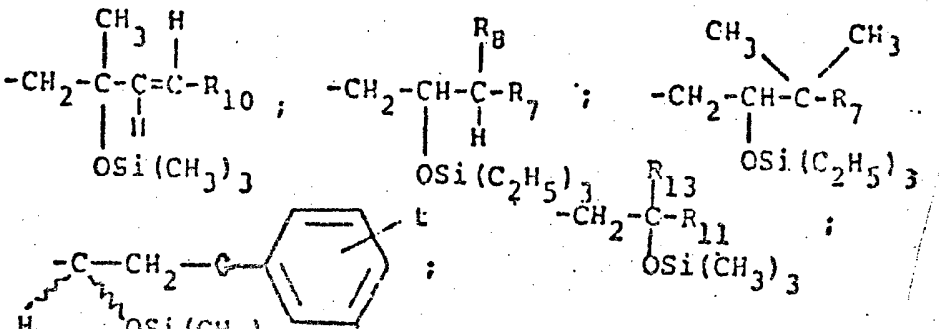

;


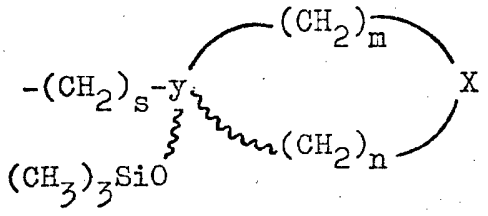



,

erythro oder threo

erythro oder threo







worin R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{13}, G, p, q, t, s, m, n, y und X die oben angegebene Bedeutung haben,

Gemäß dem Fließschema N wird das Vinyljodid (114) entweder mit 1 Äquivalent n-Butyllithium oder 2 Äquivalenten tert.Butyllithium bei niedriger Temperatur, vorzugsweise bei -30 bis -70 °C, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Hexan, Äther oder Toluol behandelt, um das trans-Alkenyllithiumreagens (116) zu erhalten.

Alternativ kann das Vinyllithiumreagens (116) durch Behandlung eines Vinylstannylderivats, wie (115) mit n-Butyllithium bei -10 bis -78 °C in Äther oder Tetrahydrofuran hergestellt werden.

Zur Herstellung des asymmetrischen Lithiocuprats (117) oder dgl. wird eine Lösung eines Moläquivalents von Kupfer-(I)-1-alkin, vorzugsweise Kupfer-(I)-1-pentin, in wasserfreiem Hexamethylphosphortriamid, vorzugsweise 1 bis 5 Moläquivalente, und wasserfreiem Äther zu einem Moläquivalent der vorerwähnten Vinyllithiumlösung, die auf -78 °C gekühlt ist, gegeben. Nach etwa 1 h bei dieser Temperatur wird ein Moläquivalent des erforderlichen Cyclopentenons (120) zugesetzt. Nach mehreren Stunden bei -78 °C bis -20 °C wird die Reaktionsmischung mit wässeriger Ammoniumchloridlösung abgelöscht und das blockierte Produkt (121) wird in üblicher Weise isoliert.

Es ist auch möglich, die Konjugat-1,4-addition mit dem asymmetrischen Lithiocuprat (119) auszuführen, das aus Vinyllithium (116) und Kupferthiophenoxid entsteht. Eine Lösung von Vinyllithium (116) in Äther bei -78 °C wird mit einer äquimolaren Menge eines Reagens umgesetzt, das durch Zusammenmischen äquimolarer Mengen Kupferthiophenoxid und Kupfer-(I)-jodid-tributylphosphoniumkomplex in Äther bei einer Temperatur von

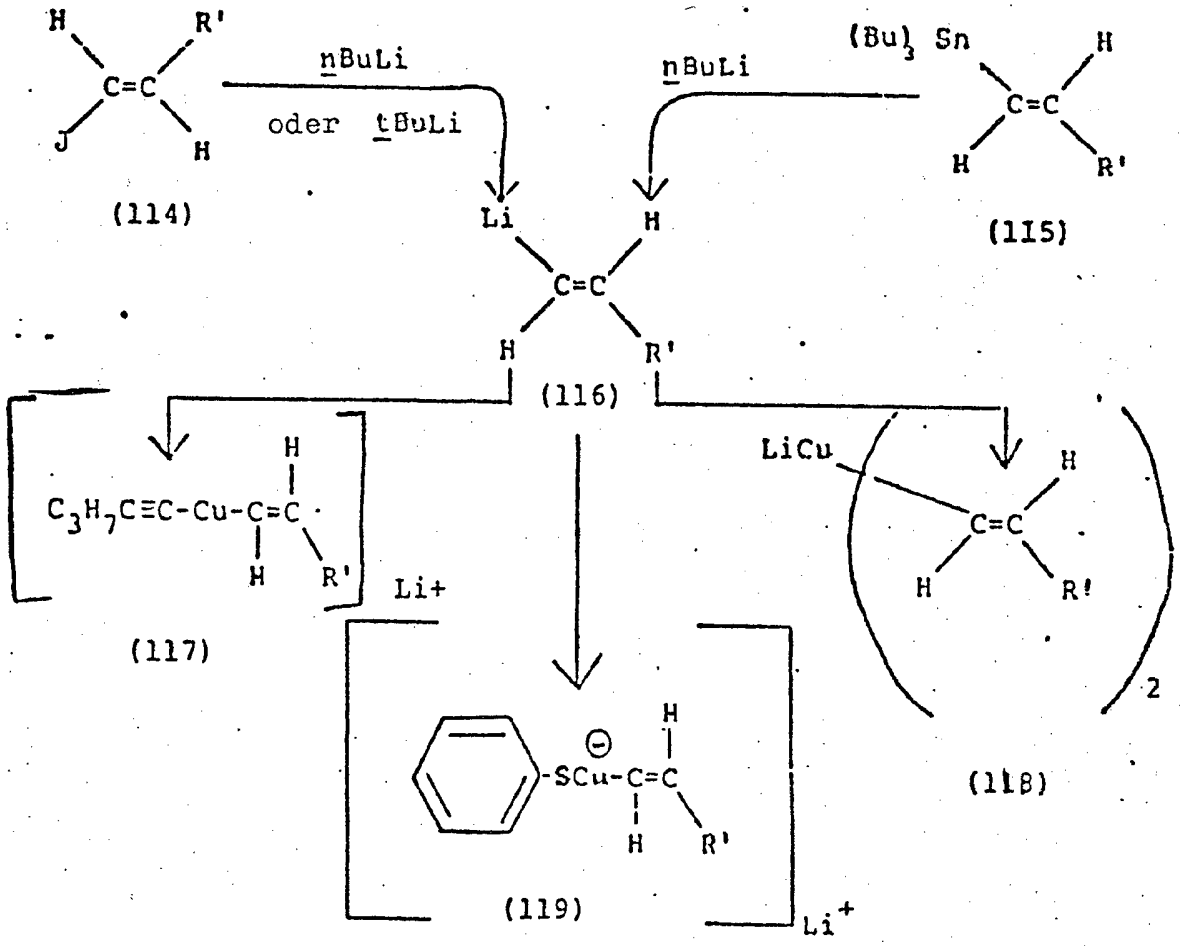
0 bis -78 °C hergestellt worden ist. Nach etwa 30 min bei dieser Temperatur wird das Lithiocuprat (119) mit dem erforderlichen Cyclopentenon (120), wie oben für die Konjugataddition mit 1-Alkinyl-lithiocuprat (117) beschrieben, behandelt.

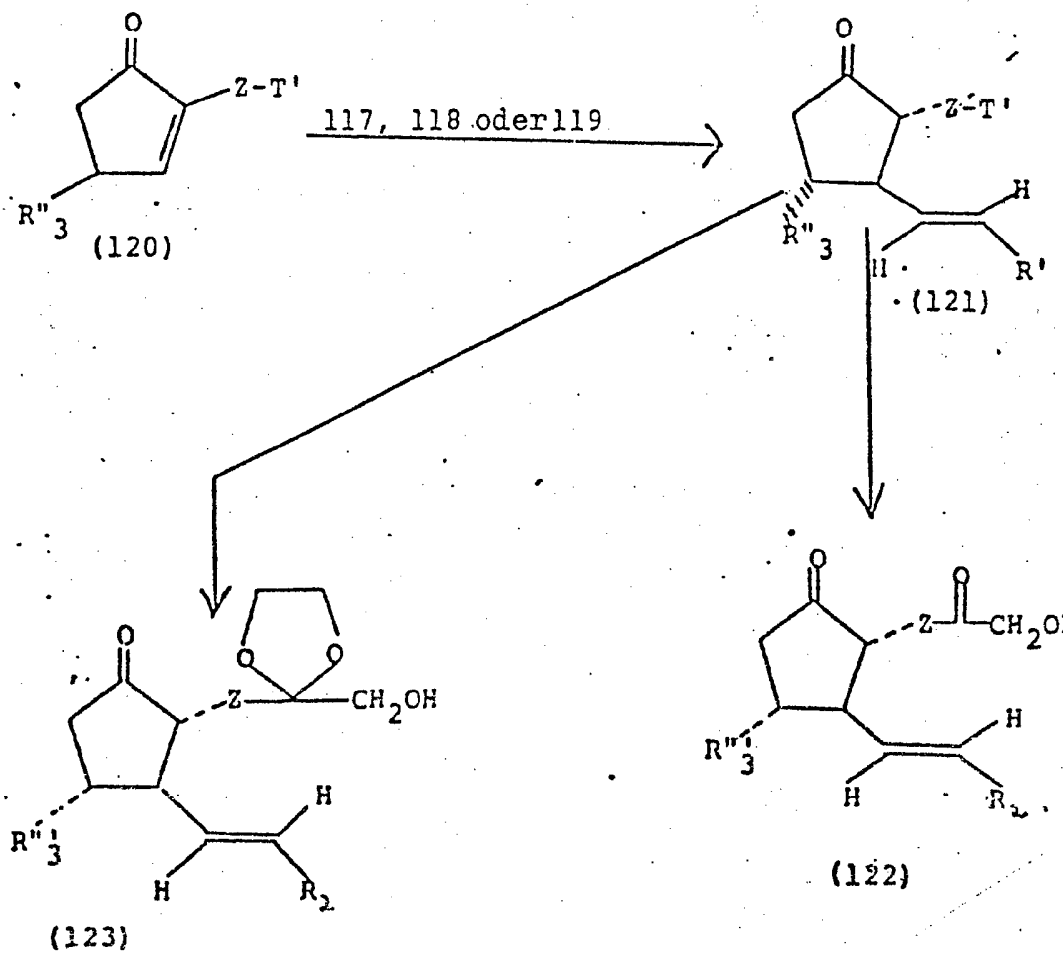
Zur Herstellung des symmetrischen Lithiocuprats (118) wird 1 Moläquivalent Kupfer-(I)-jodid-tributylphosphinkomplex, gelöst in wasserfreiem Äther, bei etwa -78 °C zu 2 Moläquivalenten der vorerwähnten Vinyllithium-(116)-Lösung in Hexanen, die auf -78 °C gekühlt ist, zugegeben. Nach etwa 1 h bei dieser Temperatur wird das Lithiocuprat (118) mit dem erforderlichen Cyclopentenon (120), wie oben für die Konjugataddition mit dem 1-Alkinyl-lithiocuprat (117) beschrieben, behandelt.

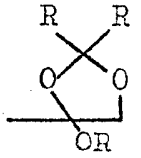
Die Verfahrensweisen für Konjugatadditionen mittels Organokupferreagentien sind bekannt, sh. z.B. C.J.Sih et al., J.A.C.S., 97, 865 (1975).

Aufgrund der verfügbaren Ermittlungsergebnisse wird angenommen, daß die $-CH=CH-R'_2$-Funktion, die durch das Cupratverfahren eingeführt wird, eine trans-Stellung zur 11-Oxy-Funktion einnimmt. Auf analoger Grundlage kommt man zu dem Schluß, daß in dem Produkt (121) die beiden Seitenketten, die in Stellung C_8 und C_{12} gebunden sind, zueinander in trans-Stellung stehen. Es besteht jedoch Unsicherheit in bezug auf diese Konfigurationsbeziehung in dem Produkt, wie es unmittelbar vom Cupratverfahren erhalten wird. Diese Produkte können die Seitenketten in einer trans- oder cis-Beziehung aufweisen oder es kann sich um ein Gemisch handeln, das sowohl die trans- als auch die cis-Isomeren enthält. Dieser Sachverhalt wird in der Nomenklatur der betroffenen Verbindungen durch die Bezeichnung 8ε zum Ausdruck gebracht. Um eine trans-Beziehung in (121) sicherzustellen, können diese Produkte literaturbekannten Bedingungen unterworfen werden, um das cis-8-iso-PGE_1 zu einem Gemisch ins Gleichgewicht zu bringen, das etwa 90 % des trans-Produktes enthält. Diese Bedingungen sehen die Behandlung mit Kaliumacetat in wässerigem Methanol während 96 h bei Zimmertemperatur vor.

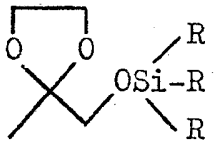
Fließschema N





Falls T'  bedeutet, wird die Entfernung der

Blockierungsgruppe aus (121) zur Bildung des Prostaglandinverwandten (122) durch Behandlung von (121) mit einem Gemisch aus Essigsäure, Tetrahydrofuran und Wasser (4 : 2 : 1) bei 25 bis 55 °C bewirkt.

Falls T'  bedeutet, kann (121) partiell

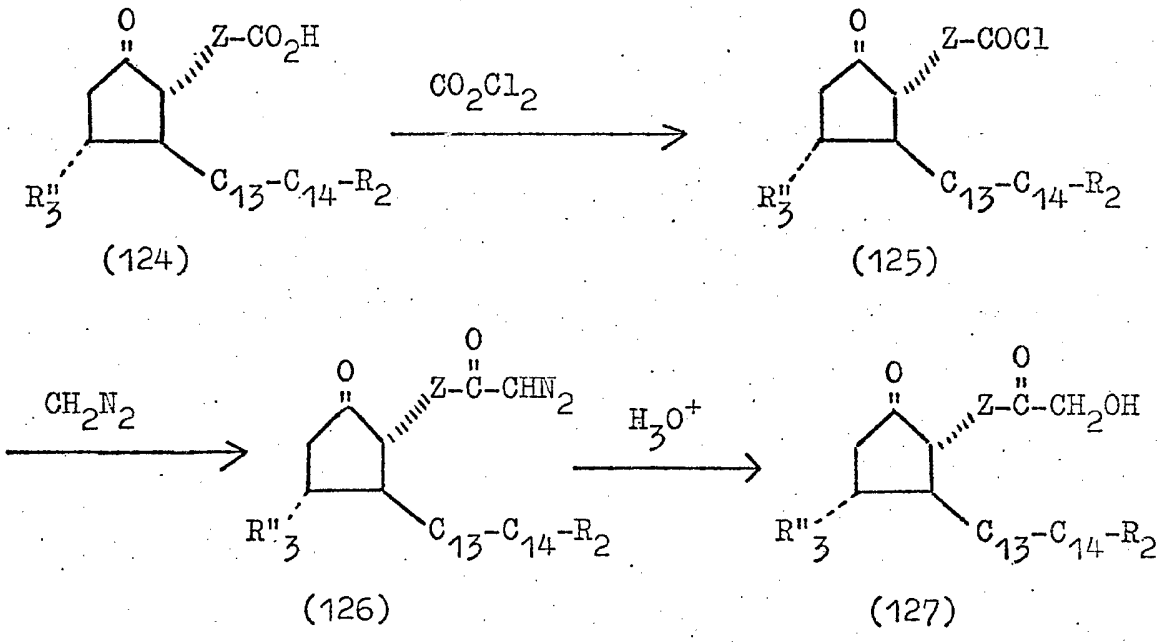
unter Bildung des Ketals (123) durch Behandlung von (121) mit 0,6 N HCl in Tetrahydrofuran bei Zimmertemperatur während 4 bis 7 h entblockiert werden.

In bestimmten Fällen ist es möglich, die Carbonsäurefunktion eines Prostaglandinverwandten in eine endständige Hydroxymethylketonfunktion umzuwandeln, wie in Fließschema O gezeigt ist, worin Z C_{13}-C_{14} und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben. Die Behandlung eines Prostaglandinverwandten (124), in dem die 11-Hydroxygruppe und die Hydroxygruppen der ß-Kette mit einer geeigneten Gruppe, wie Acetat oder einem Dimethyl-tert. butyl-silyläther, geschützt ist, mit Oxalylchlorid in Benzol während 2 bis 5 h liefert das Säurechlorid (125), worin R''_3 Wasserstoff oder eine geschützte Sauerstoffgruppe symbolisiert. Die geschützte 11-Hydroxyl-säurechlorid-Verbindung kann in der im Fließschema K oben beschriebenen Weise hergestellt werden.

Die Prostaglandinverwandten (124) können durch die 1,4-Konjugataddition der geeignet geschützten Cyclopentenone (76) oder (87), wie Cyclopentenon (88) und des Lithiocuprat (117), (118) oder (119) durch die Verfahrensweisen hergestellt werden, die in den Beispielen und im Fließschema N angegeben sind. Durch Zugabe des Säurechlorids (125), gelöst in Äther, zu einer Ätherlösung von wenigstens 3 Äquivalenten Diazomethan erhält man das Diazoketon (126). Die Hydrolyse des Diazoketons unter Verwendung wässeriger Schwefelsäure und Tetrahydrofuran bei etwa 0 bis 25 °C liefert das Hydroxymethylketonanalogon (127). Die Acetatschutz-

gruppe kann durch Kochen unter Rückfluß mit angesäuertem Methanol entfernt werden. Die Dimethyl-tert.butylsilyläther-Schutzgruppe kann man entfernen, indem man eine Behandlung mit wässeriger Salzsäure in Tetrahydrofuran bei 25 bis 60 °C vornimmt.

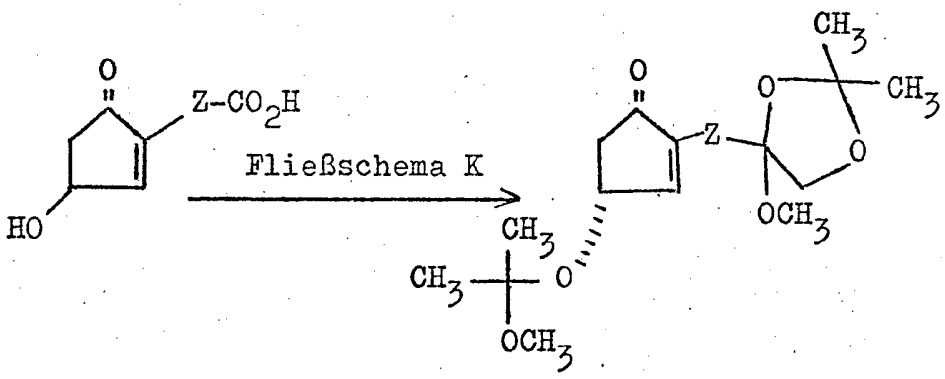
Fließschema O



Falls die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen aus racemischen Ausgangsverbindungen hergestellt werden, so erhält man zwei Racemate. In entsprechenden Fällen können diese Racemate voneinander durch sorgfältige Anwendung der üblichen chromatographischen Verfahren getrennt werden. In den schwierigeren Fällen kann es notwendig sein, Hochdruckflüssigkeitschromatographie einschließlich Recycling-Methoden anzuwenden [(sh. G. Fallick, American Laboratory, 19-27, August 1973) sowie die dort zitierten Literaturstellen. Zusätzliche Informationen betreffend die Hochgeschwindigkeitsflüssigkeitschromatographie und die für deren Anwendung notwendigen Instrumente sind von Waters Associate, Inc. Maple Street, Milford, Mass., USA, erhältlich.]

Es ist auch möglich, die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen in ihren optisch aktiven Formen durch Umwandlung der optisch aktiven 4-Hydroxycyclopent-2-en-1-on-carbonsäuren (128)

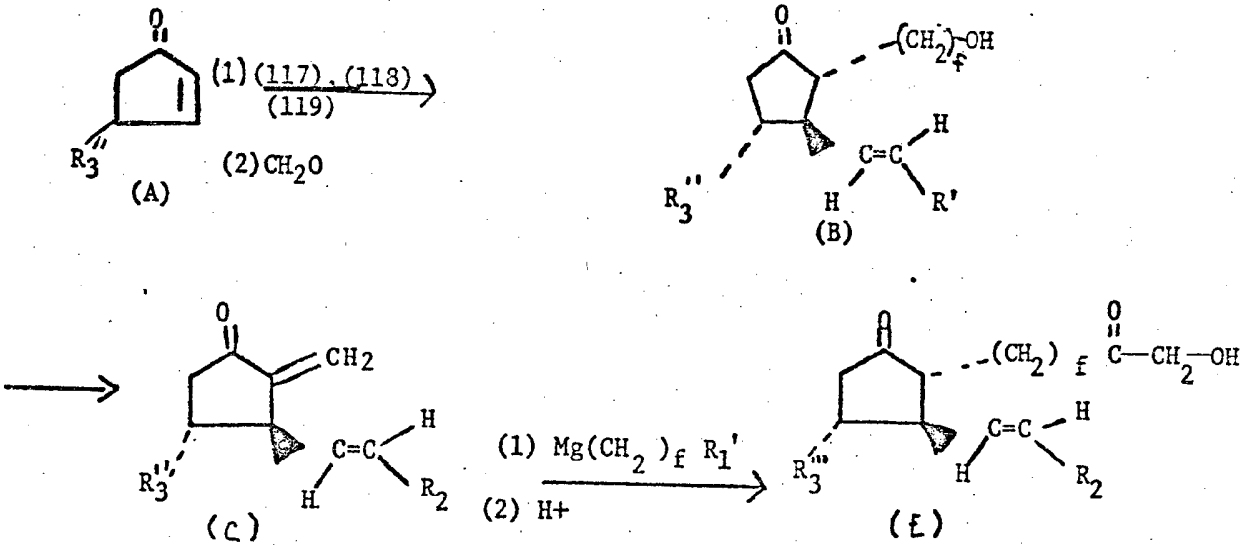
in das optisch aktivegeschützte Hydroxyketonanalogon (129) unter Anwendung der Methoden herzustellen, die nachstehend in Fließschema K angegeben sind.



R-Konfiguration am C-Atom 11 (128)

R-Konfiguration am C-Atom 11 (129)

Nach dem folgenden Reaktionsschema werden Prostanoide in der von Stork in J.A.C.S. 97, 4745 (1975) und J.A.C.S. 97, 6260 (1975) beschriebenen Weise hergestellt und auf diese Veröffentlichungen wird hier als Offenbarung bezuggenommen.



Die Behandlung des geschützten 4-Oxycyclopentenons (A) mit einem Cuprat, wie (117), (118) oder (119), wie oben definiert, und anschließendes Ablöschen mit Formaldehyd liefert

das Hydroxymethylanalogon (B), das mit Reagentien, wie überschüssigem Methansulfonylchlorid in Pyridin und anschließende Behandlung des rohen Mesylats mit Diisopropyläthylamin in Äther über Nacht, dehydratisiert wird. R''_3, R'''_3 und R haben die oben angegebene Bedeutung. Durch Zugabe des Methylencyclopentanons (C) zu einer Lösung der Grignard-Verbindung $Mg(CH_2)_fR_1$, worin f die oben angegebene Bedeutung hat und R'_1 ein Substituent aus der Gruppe R_1 ist, worin die Hydroxylgruppe des Substituenten durch eine geeignete Blockierungsgruppe, wie 2-Methoxy-propyl-2-oxy, geschützt ist, und einer katalytischen Menge von $Bu_3P.CuJ$ [Bu_3 bedeutet tert.Butyl] sowie anschließende milde Hydrolyse des Produktes erhält man das Produkt-Prostanoid (E), worin f, R_3 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben.

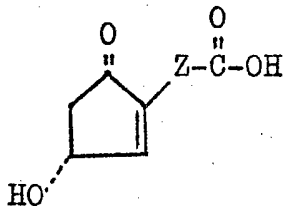
Der Bromidprecursor für die oben beschriebene Grignard-Verbindung wird nach der Verfahrensweise des Fließschemas L hergestellt.

Konjugataddition der Vinylcuprate an (129) und anschliessende Entblockierung, wie sie oben im Fließschema N beschrieben ist, ergibt dann die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen in ihren optisch aktiven Formen. Obgleich in manchen Fällen zwei Diastereomere gebildet werden, von denen jedes optisch aktiv ist, können sie durch chromatographische Verfahrensweisen, wie sie oben beschrieben sind, getrennt werden.

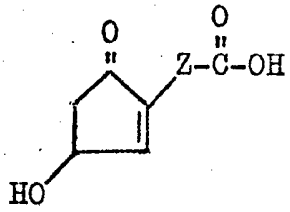
Die Herstellung von optisch aktiven 4-Hydroxy-cyclopent-2-en-1-onen, wie (128), ist nachstehend beschrieben.

Die 4-Hydroxycyclopentenonracemate können in ihre Komponenten-Enantiomeren (130) und (131) getrennt werden, indem die Ketonfunktion mit einem Reagens derivatisiert wird, das ein optisch aktives Zentrum aufweist. Das entstehende Diastereomerengemisch kann dann durch fraktionierte Kristallisation oder durch Chromatographie oder durch Hochgeschwindigkeitsflüssigkeitschromatographie, welche erforderlichenfalls Recycling-Methoden umfaßt, getrennt werden. Zu den nützlichen optisch aktiven Derivatisierungsreagentien für das Keton gehören

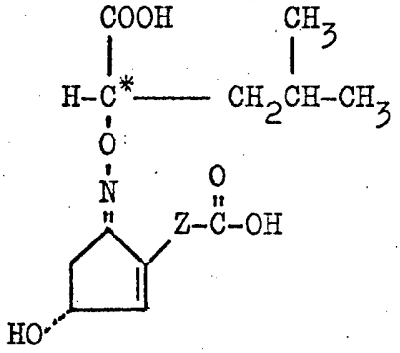
1-α-Aminoxy-γ-methylpentan-säurehydrochlorid [wobei (132) erhalten wird], (R)-2-Aminoxy-3,3-dimethylbuttersäurehydrochlorid und 4-α-Methylbenzylsemicarbazid. Nach Trennung der diastereomerenDerivate gelangt man durch Wiederherstellung der Ketofunktion zu den einzelnen 4-Hydroxycyclopentenon-Enantiomeren (130) und (131). Ein nützliches Verfahren für die Spaltung eines 4-Hydroxycyclopentenonracemats über ein Oxim, wie (132), ist in der Literatur beschrieben [R. Pappo, P. Collins und C. Jung, Tetrahedron Letters, 943 (1973)].



(130)



(131)

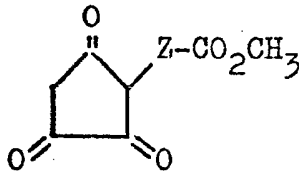


(132)

Eine alternative Verfahrensweise zur Herstellung der 4(R)-Hydroxycyclopentenon-Enantiomeren wie (130) umfaßt als Schlüsselstufe die selektive mikrobiologische oder chemische Reduktion des Trions (133) zum 4(R)-Hydroxycyclopentandion (134). Eine umfassende Vielzahl von Mikroorganismen ist befähigt, diese asymmetrische Reduktion zu bewirken, wobei einer der nützlichsten Dipodascus unincleatus ist. Diese Stufe kann auch chemisch durch katalytische Hydrierung in üblicher Weise (beispielsweise unter einem Druck von etwa 1 atm [1 bar] Wasserstoff in Methanol) unter Verwendung eines löslichen Rhodiumkatalysators mit Chiralphosphinliganden, wie (1,5-Cycloctadien)-bis-(o-anisylcyclohexylmethylphosphin)-rhodium-(I)-tetrafluorborat in Gegenwart eines Äquivalents organischer Base, wie Triäthylamin, bewirkt werden.

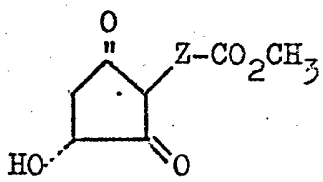
Die Umwandlung von Hydroxycyclopentandion (134) zu einem Enoläther oder Enolester [(135), E = Alkyl, vorzugsweise Isopropyl; Aroyl, wie Benzoyl; oder Arylsulfonyl, wie 2-Mesitylensulfonyl] wird durch Behandlung mit beispielsweise Isopropyljodid und einer Base, wie Kaliumcarbonat, in rückfliessendem Aceton während 15 bis 20 h oder mit einer Base, wie Triäthylamin und 0,95 Äquivalenten Benzoylchlorid oder einem geringen Überschuß von 2-Mesitylensulfonylchlorid, in einem nichtprototropen Lösungsmittel bei einer Temperatur von etwa -10 bis -15 °C bewirkt. Durch Reduktion von (135) mit überschüssigem Natrium-bis-(2-methoxyäthoxy)-aluminiumhydrid in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Toluol, bei niedrigen Temperaturen, wie -60 bis -78 °C, und anschließende milde Hydrolyse (repräsentative Bedingungen: wässerige, verdünnte HCl, pH 2,5; oder Oxalsäure, Natriumoxalat in Chloroform) bei Umgebungstemperatur während 1 bis 3 h, erhält man den 4(R)-Hydroxycyclopentenonester (136). Der Ester (136) kann dann zur Säure (130) hydrolysiert werden.

Bezüglich einer Beschreibung dieser Verfahrensweise in der Literatur siehe: C.J.Sih et al., J.A.C.S., 95 1676 (1973); J.B.Heather et al., Tetrahedron Letters, 2213 (1973); R. Pappo und P.W. Collins, Tetrahedron Letters, 2627 (1972) und R. Pappo, P. Collins und C.Jung, Ann. N.Y.Acad.Sci., 180, 64 (1971).

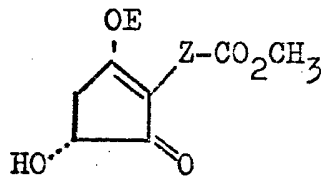


(133)

,

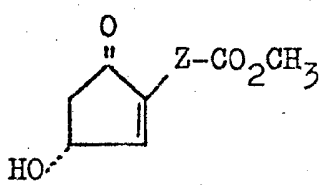


(134)



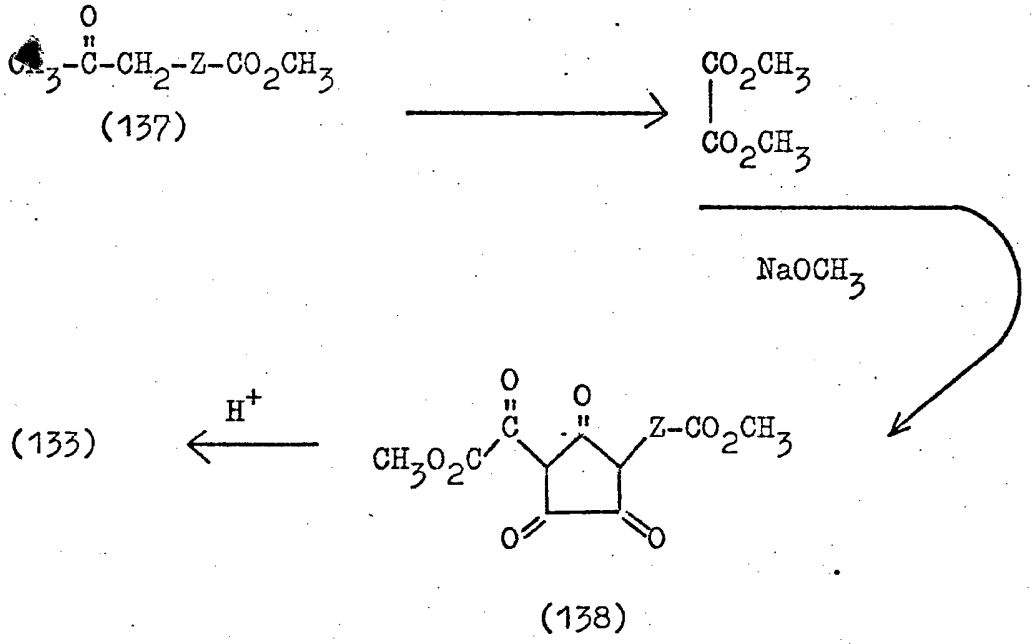
(135)

,



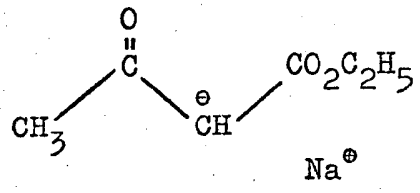
(136)

Verfahrensweisen für die Herstellung der erforderlichen Cyclopentantrione (133) sind auf dem einschlägigen Fachgebiet gut bekannt und umfassen im allgemeinen die Behandlung eines ω-1-oxo-langkettigen Esters (137) mit Methyl- oder Äthyloxalat und einer Base, wie Natriummethoxid in Methanol, und anschliessende Behandlung mit verdünnter HCl in wässerigem Methanol, um die Desalkoxylierung des Zwischenproduktes (138) zu bewirken. Siehe J.Kutsube und N. Matsui, Agr.Biol.Chem., 33, 1078 (1969); P. Collins, C.J.Jung und R. Pappo, Israel Journal of Chemistry, 6, 839 (1968); R. Pappo, P. Collins und C. Jung, Ann. N.Y. Acad. Sci., 180, 64 (1971); C.J. Sih, et al., J.A.C.S. 95, 1676 (1973) [sh.Hinweis unter Pkt.7]; und J.B.Heather et al., Tetrahedron Letters, 2313 (1973) betreffend einschlägige Grundliteratur.



(138)

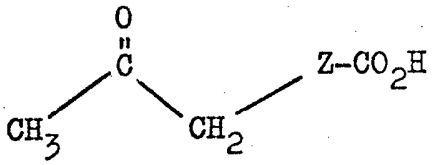
Die Zwischenprodukt-Ketoester (137) können nach einer Vielzahl von an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Eine brauchbare Verfahrensweise ist nachstehend angegeben und umfaßt die Alkylierung von Äthylacetoacetatnatriumsalz (139) in üblicher Weise mit dem entsprechenden Seitenkettenprecursor [(140), X = Cl, Br, J, vorzugsweise Br oder J] und anschliessende Decarbäthoxylierung und Wiederveresterung, wobei alle diese Verfahrensweisen in üblicher Weise vorgenommen werden.



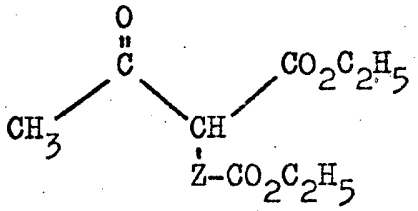
(139)

+ $X\text{-}Z\text{-}CO_2C_2H_5$

(140)



(141)



(142)

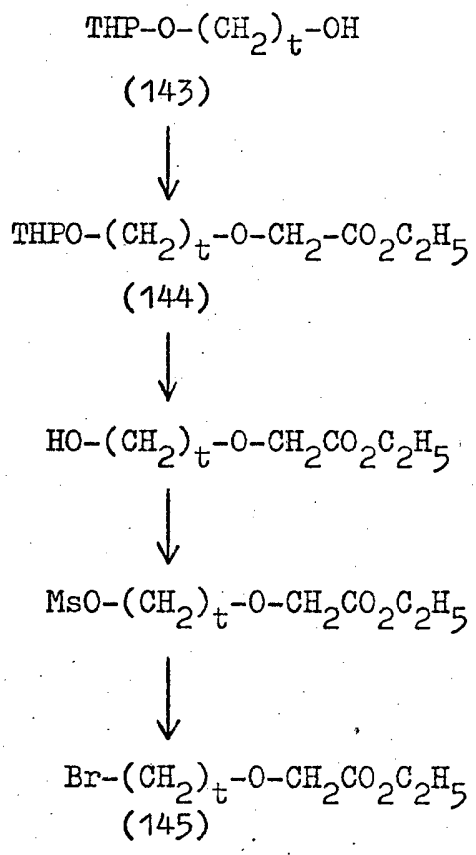


(137)

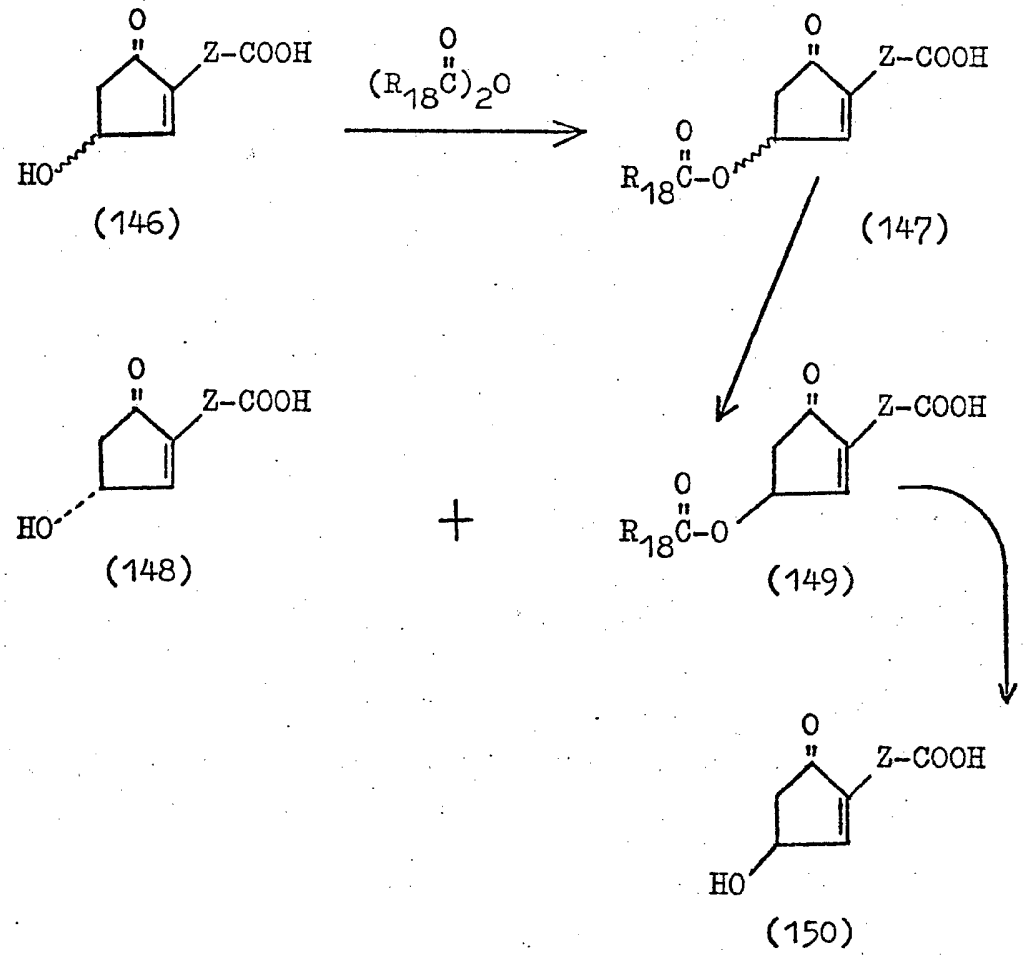
Die Seitenkettenprecursoren (140) sind im Handel erhältlich, falls Z $-(CH_2)_p-$ bedeutet, und können in der in der BE-PS 786 215 beschriebenen Weise hergestellt werden.

Jene Precursoren, worin Z $-(CH_2)_t-O-CH_2-$ bedeutet, können durch die Umwandlung hergestellt werden, die unmittelbar nachher, ausgehend vom Monotetrahydropyranylderivat (143), angegeben ist. Dabei wird (143) durch Behandlung mit Butyllithium in das Lithiumalkoholat umgewandelt, das Alkoholat wird dann mit Äthylbromacetat unter Bildung von (144) O-alkyliert, welches nach De-O-tetrahydropyranylierung, Mesylierung und Umsetzung mit Lithiumbromid das gewünschte (145) ergibt.

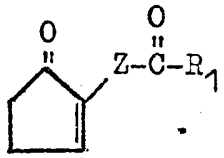
(Diese und alle oben beschriebenen Umwandlungen können in üblicher, an sich bekannter Weise bewirkt werden; einschlägige Beispiele für die meisten der Reaktionen finden sich in der oben genannten BE-PS 786 215.)



Es ist auch möglich, das 4-Hydroxycyclopentenonracemat (146) mikrobiologisch zu spalten. So führt die Behandlung der 4-O-Alkanoyl- oder -Aroylderivate [(147), R_{18} = Aryl oder Alkyl] des Racemates (146) [vorzugsweise des 4-O-Acetyl- und 4-O-Propionylderivates] mit einem entsprechenden Mikroorganismus, vorzugsweise einer Saccharomycetenspecies, z.B. 1375-143, bevorzugterweise zur De-O-acylierung des 4(R)-Enantiomeren unter Bildung von (148), das dann von dem nicht umgesetzten 4(S)-O-Acylenantiomeren (149) durch chromatographische Verfahren getrennt wird. Nach Abtrennung erhält man durch milde Hydrolyse des 4(S)-Derivates (149) das 4(S)-Hydroxycyclopentenon (150). [Bezüglich verwandter Beispiele siehe N.J. Marsheck und M. Miyano, Biochima etBiophysica Acta, 316, 363 (1973)].

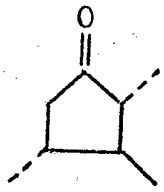


Es ist auch möglich, die einzelnen 4-Hydroxycyclopentenone (148) und (150) direkt durch selektive mikrobielle Hydroxylierungen des entsprechenden 4-unsubstituierten Cyclopentenons (151) herzustellen. Beispielsweise ist über eine selektive 4(R)-Hydroxylierung von [(151), Z = $(CH_2)_6$] mit Aspergillus niger ATCC 9142 berichtet worden; sh. S. Kurozumi, T. Tora und S. Ishimoto, Tetrahedron Letters, 4959 (1973). Andere Mikroorganismen können diese Hydroxylierung gleichfalls bewirken.

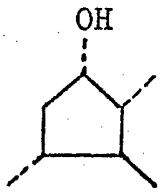


(151)

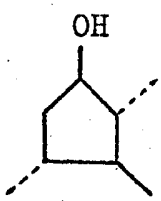
Das Ringsystem der neuen erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen erlaubt eine Charakterisierung wie folgt:



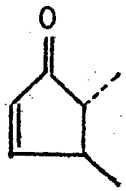
PGE-Typ



PGF_{α}-Typ

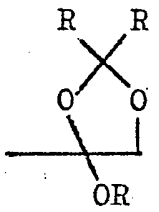


PGF_{β}-Typ

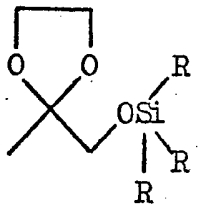


PGA-Typ

Die erfindungsgemäß erhältlichen 9α-Hydroxy-PGF-Verbindungen werden durch eine Konjugatadditionsreaktion hergestellt, wie sie nachstehend in Fließschema N beschrieben ist. Das Anfangskonjugatadditionsprodukt (121) [worin Z, T', R''_3 und R' die oben angegebene Bedeutung haben] ist nicht entblockiert, sondern in Tetrahydrofuran gelöst. Ein Überschuß an Lithiumperhydro-9b-borphenylhydrid (PBPH) in Tetrahydrofuran wird bei -78 °C zugesetzt. Nach Erwärmen auf 0 °C wird die Reaktionsmischung mit gesättigter Ammoniumchloridlösung abgelöscht. Das Produkt (153) wird isoliert und mit Essigsäure-Tetrahydrofuran-Wasser [4 : 2 : 1] bei 40 °C in Fällen, worin T' für

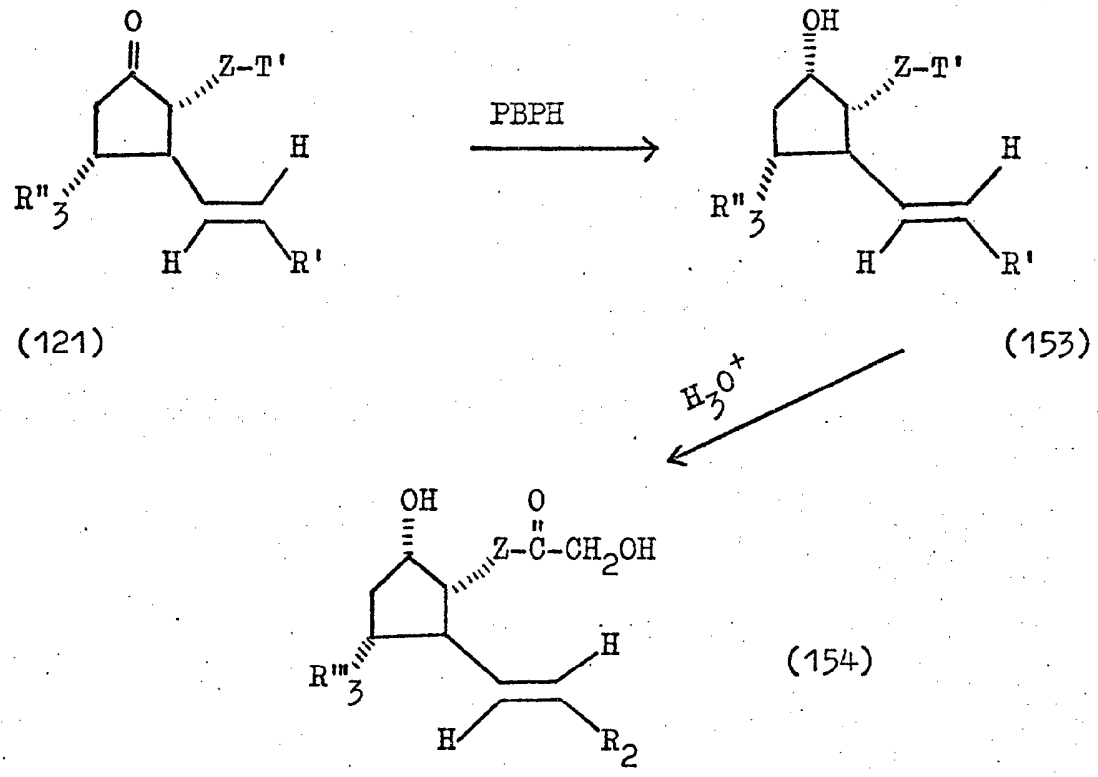


steht, und mit verdünnter HCl in Fällen, worin

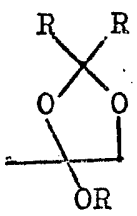
T' für  steht,

entblockiert, wobei die neuen 9α-Hydroxyverbindungen (154) erhalten werden. Siehe das nachstehende Fließschema P, worin Z, T', R''_3, R_2, R' und R'''_3 die oben angegebene Bedeutung haben.

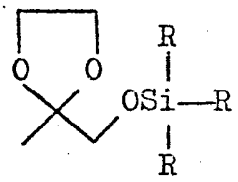
Fließschema P



Die erfindungsgemäß erhältlichen 9ß-Hydroxy-PGF-Verbindungen (156) werden hergestellt, indem eine Konjugataddition vorgenommen wird, wie sie im Fließschema N beschrieben ist. Das Ausgangskonjugatadditionsprodukt (121) [worin Z, T', $R"_3$ und R' die oben angegebene Bedeutung haben] ist nicht entblockiert, sondern in Äthanol gelöst, und es wird ein Überschuß an Natriumborhydrid zugesetzt. Man rührt die Mischung 8 h, gießt in Wasser und erhält die reduzierten Produkte (153) und (155). Diese werden mit Essigsäure-Tetrahydrofuran-Wasser [4 : 2 : 1] bei 40 °C in den Fällen, worin T'

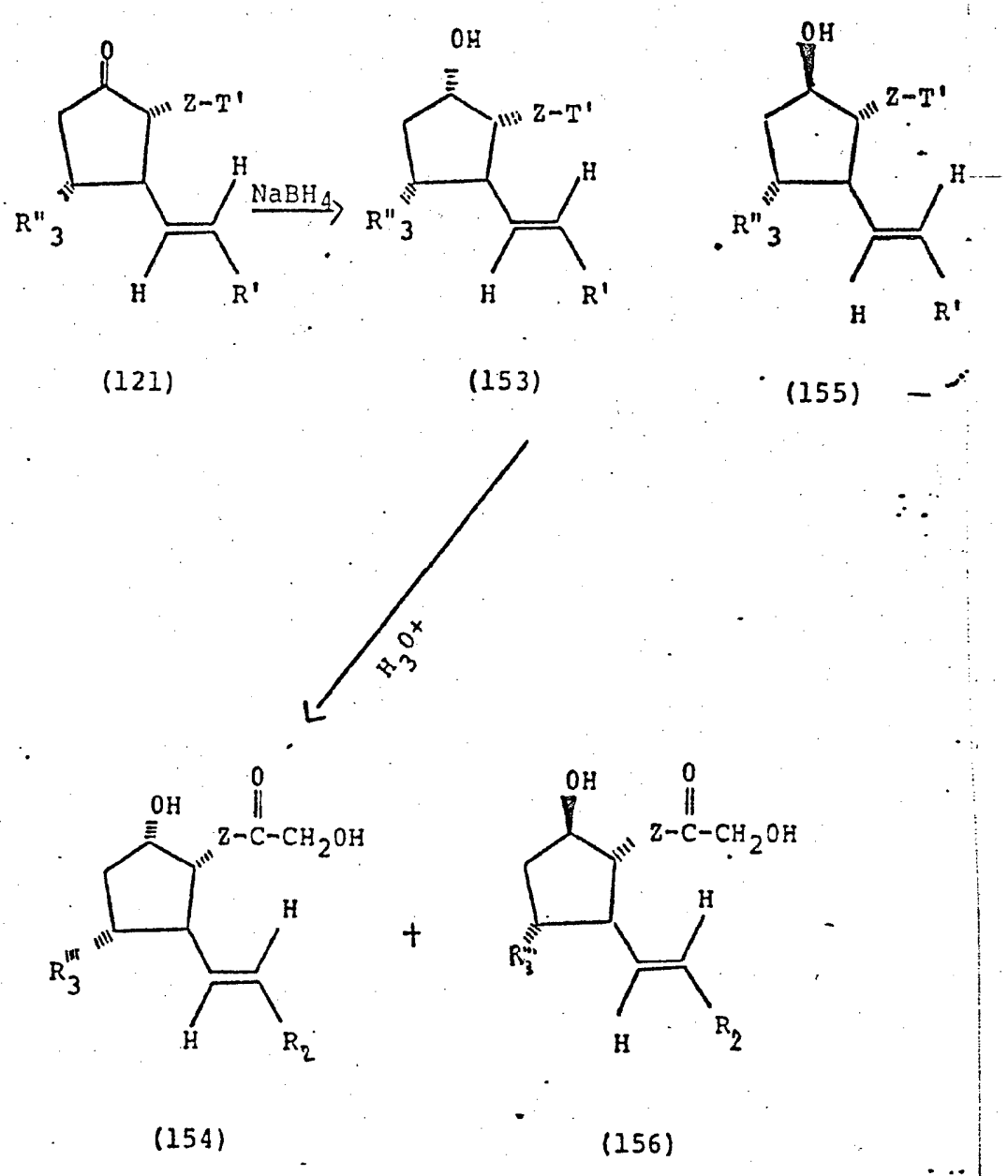


bedeutet, und mit verdünnter HCl in Tetrahydrofuran in den Fällen, worin

T'  bedeutet,

unter Bildung der 9α-Hydroxy-(154)- und 9ß-Hydroxy-(156)-Verbindungen entblockiert, welche durch Silicagelchromatographie getrennt werden können. Siehe das nachstehende Fließschema Q, worin Z, T', R R', R''_3, R_2 und R'''_3 die oben angegebene Bedeutung haben.

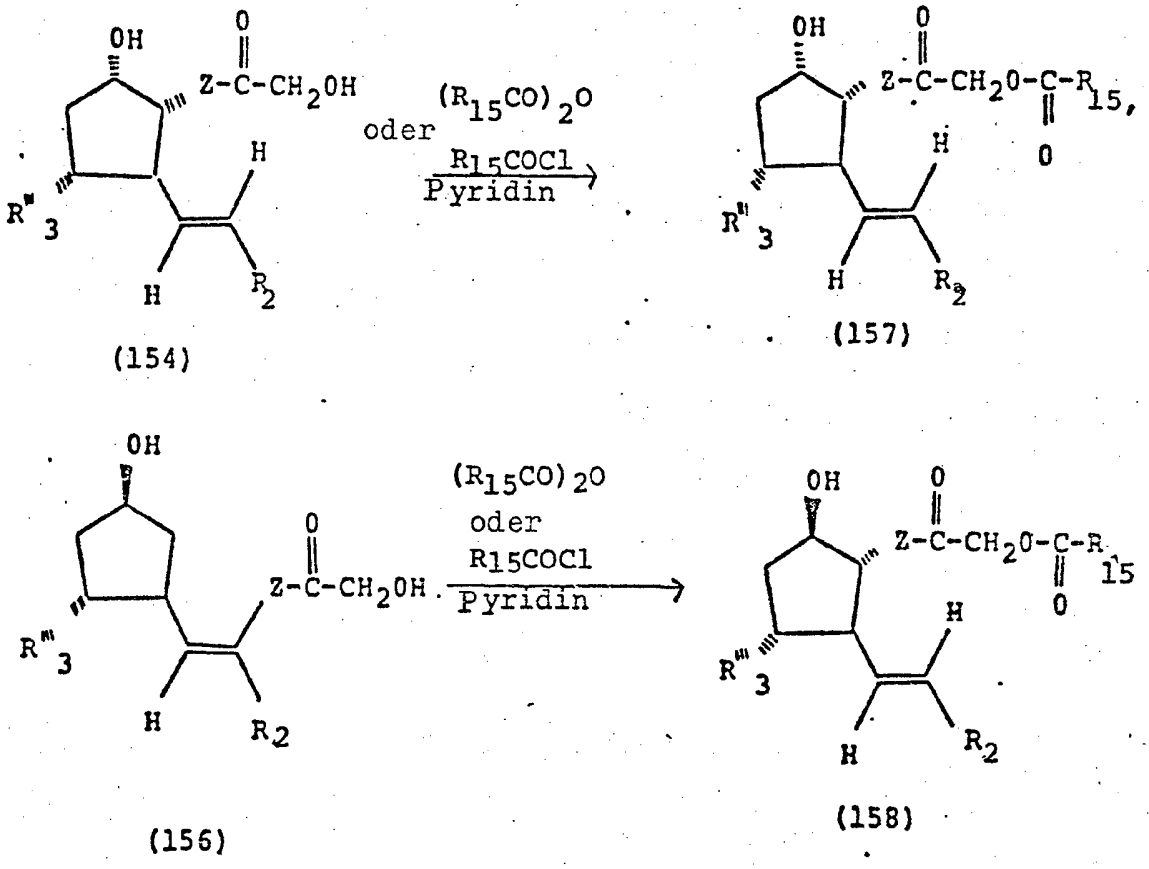
Fließschema Q



(121) (153) (155)

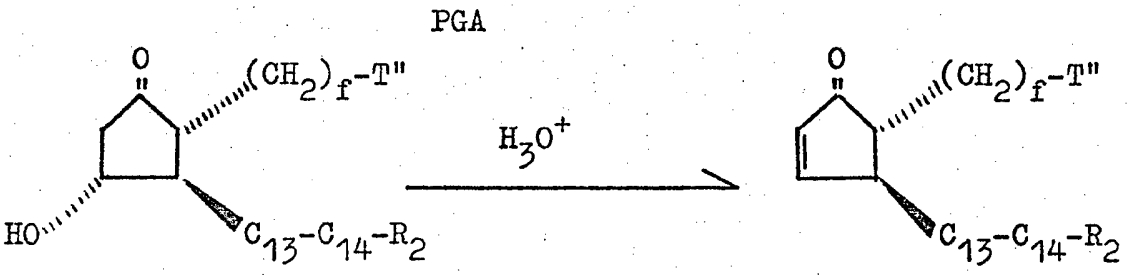
(154) (156)

Die 1-Hydroxymethylgruppe der erfindungsgemäß erhältlichen PGF-Verbindungen kann selektiv verestert werden, indem die Verbindung (154) oder (156) in Pyridin aufgelöst und mit einem Äquivalent eines Anhydrids $(R_{15}-CO)_2O$ oder dem Säurechlorid $R_{15}C(=O)-Cl$ versetzt wird, worauf man die Mischung über Nacht stehen läßt und die gewünschten Ester (157) und (158) erhält.

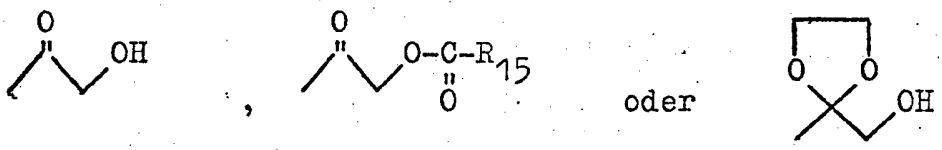


R_{15} bedeutet Phenyl oder Phenyl, das durch eine oder mehrere Gruppen substituiert ist, wie Alkyl (C_1-C_4), OR, SR, F, Cl; Dialkylamino; oder C_1-C_4-Alkyl, worin R für C_1-C_4-Alkyl steht. Die Verbindung der E-Reihen (122) kann durch diese Verfahrensweise gleichfalls verestert werden.

Fließschema R

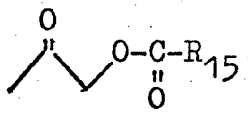


Die PGA-Verbindungen, wie sie erfindungsgemäß erhältlich sind (160), werden aus den entsprechenden 11-Hydroxyanaloga (159) durch Behandlung von (159) mit verdünnter HCl in Tetrahydrofuran während 2 bis 4 Tagen bei Zimmertemperatur hergestellt, wie unten in Fließschema R gezeigt ist, worin C_{13}-C_{14}, R_2 und f die oben angegebene Bedeutung haben und T" für



steht, worin R_{15} die oben angegebene Bedeutung hat.

Wie im nachstehenden Fließschema S gezeigt, können die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen, worin T"

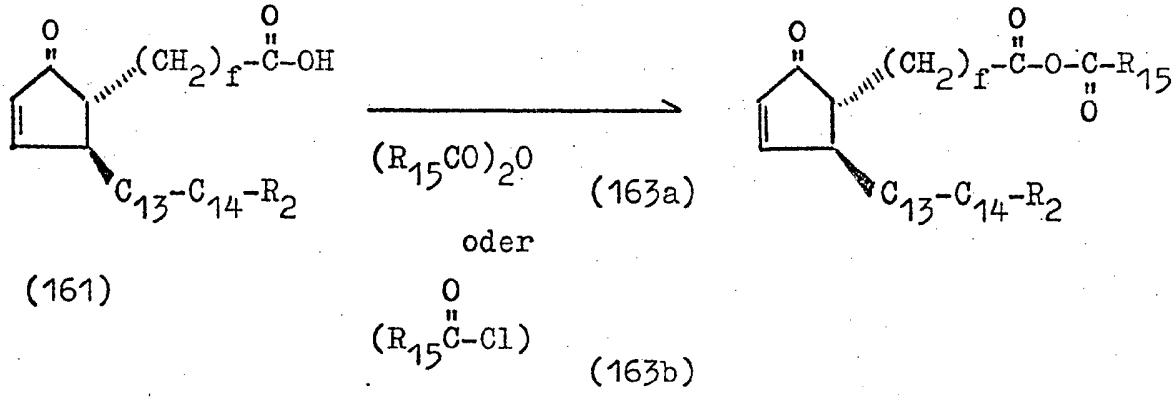


(162)

auch durch selektive Veresterung der endständigen Hydroxylgruppe der Verbindung (161) hergestellt werden, was ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist.

Die Veresterung kann durch Behandlung einer Pyridinlösung von (161) mit einem Äquivalent eines Anhydrids (163a) oder Säurechlorids (163b) bei Zimmertemperatur während 24 h bewirkt werden.

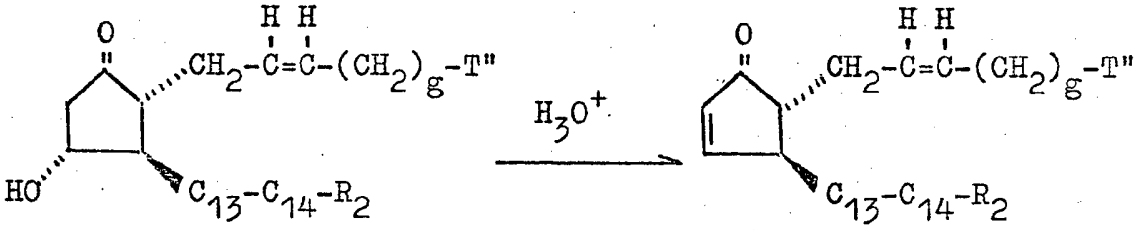
Fließschema S



(161)

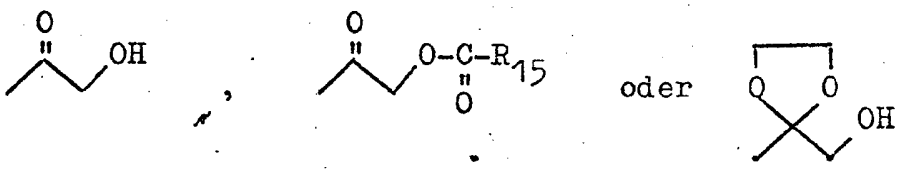
Fließschema T

PGA_2



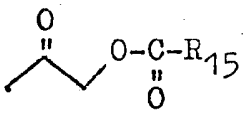
(164) (165)

Die erfindungsgemäß erhältlichen PGA_2-Verbindungen werden aus dem entsprechenden 11-Hydroxyanalogon (164) durch Behandlung von (164) mit verdünnter HCl in Tetrahydrofuran während 2 bis 4 Tagen bei Zimmertemperatur hergestellt, wie oben im Fließschema T gezeigt, worin C_{13}-C_{14}, R_2 und g die oben angegebene Bedeutung haben und T" ein



Rest ist, worin R_{15} die oben angegebene Bedeutung hat.

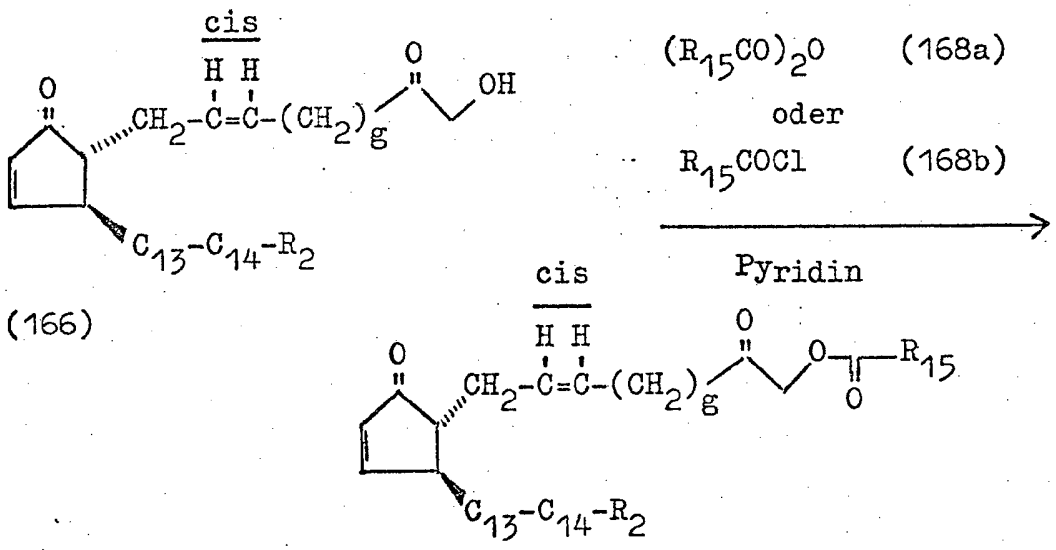
Wie im nachstehenden Fließschema U angegeben, können die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen, worin T" für



(167) steht, auch durch selektive Veresterung der endständigen Hydroxylgruppe der Verbindung (166) erhalten werden,und diese Herstellungsweise ist gleichfalls ein Teil der vorliegenden Erfindung.

Diese Veresterung kann durch Behandlung einer Pyridinlösung von (166) mit einem Äquivalent eines Anhydrides (168a) oder Säurechlorid (168b) bei Zimmertemperatur während 24 h bewirkt werden.

Fließschema U



Die Verbindungen der Reihen PGA_1, PGA_0 oder PGA_2 können nach dem Verfahren von Bundy et al, 44 J.A.C.S. 94, 2123 (1972) oder E.J. Corey 38 J.O.C. 38, 3187 (1973), auf welche Literaturstellen im Rahmen der Erfindung als Offenbarung bezuggenommen wird, in die entsprechende PGE_0-, PGE_1- oder PGE_2-Verbindung umgewandelt werden.

Diese Umwandlung wird durch Behandlung entweder der geschützten oder ungeschützten PGA-Verbindungen (d.h. 160 oder 165) mit alkalischem Wasserstoffperoxid zur Schaffung eines Gemisches der isomeren 10,11-Epoxide bewirkt, das ohne Trennung mit Chromacetat in saurer Lösung oder mit Aluminiumamalgam reduziert wird, wobei erforderlichenfalls nach Hydrolyse und nach Silicagelchromatographieren die 11-α-Hydroxy-PGE-Verbin-

dungen und eine geringere Menge des entsprechenden 11ß-Epimeren erhalten wird.

Die erfindungsgemäß erhältlichen neuen Verbindungen besitzen potentielle Brauchbarkeit als hypotensive Mittel, geschwürhemmende Mittel, Mittel zur Behandlung von gastrischer Hypersekretion und gastrischer Erosion, Mittel zum Schutz gegen Geschwürbildung und andere gastrische Störungen, die mit der Verwendung verschiedener nichtsteroider entzündungshemmender Mittel, z.B. Indomethacin, Acetylsalicylsäure und Phenylbutazon,verbunden sind, Bronchodilatoren, entzündungshemmende Mittel, Abortus hervorrufende Mittel, Mittel zur Einleitung der Wehentätigkeit, Mittel zur Induktion der Menses, fruchtbarkeitsregelnde Mittel, Östrusregulatoren für die Verwendung in der Tierzucht bei Rindern und anderen Haustieren und Regulatoren für das Zentralnervensystem. Bestimmte der neuen erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen sind als Zwischenprodukte für die Herstellung der anderen neuen erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen von Wert.

Die neuen Verbindungen besitzen die pharmakologische Aktivität, die nachstehend in Zusammenhang mit den entsprechenden oben beschriebenen Prostaglandin-Typen angegeben sind.

Die bekannten PGE-, PGFα-, PGFß-, PGA- und PGD-Verbindungen bewirken alle potentiell mehrfache biologische Reaktionen selbst bei niedriger Dosierung. Beispielsweise sind PGE_1, PGE_2, PGA_1 und PGA_2 extrem stark wirksam in Richtung Vasodepression und Stimulierung der glatten Muskulatur und sind auch starke antilipolytische Mittel. Für viele Anwendungsgebiete haben jedoch diese bekannten Prostaglandine eine unzweckmäßig kurze Dauer ihrer biologischen Aktivität. Im krassen Gegensatz dazu sind die neuen erfindungsgemäß erhältlichen Prostaglandinanaloga wesentlich mehr spezifisch, was die Potenz in Richtung prostaglandinähnlichen biologischen Reaktionen anlangt und/oder weisen eine wesentlich längere Dauer der biologischen Aktivität auf. Beispielsweise sind die 11-Deoxy-PGE-Verbindungen, wie sie erfindungsgemäß erhältlich sind, insoferne selektiv, als sie

höchstens relativ schwache Stimulantien der glatten Muskulatur sind. Ein weiterer Vorteil dieser neuen Verbindungen liegt in ihren erhöhten Stabilitäten und verlängerten Lagerungsfähigkeit.

Daher ist jedes der neuen erfindungsgemäß erhältlichen Prostaglandinanaloga überraschend und unerwartet in höherem Maße nützlich als eines der entsprechenden oben erwähnten bekannten Prostaglandine für wenigstens einen der pharmakologischen Zwecke, die nachstehend für die letzteren angegeben sind, entweder weil es ein verschiedenes und engeres Spektrum der biologischen Aktivität als die bekannten Prostaglandine aufweist und daher in seiner Aktivität spezifischer ist und geringere und weniger unerwünschte Nebenwirkungen aufweist als die bekannten Prostaglandine, oder es können wegen seiner verlängerten Aktivität häufig weniger und kleinere Dosen des neuen Prostaglandinanalogons zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse verwendet werden.

Ein weiterer Vorteil der neuen erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen gegenüber den bekannten Prostaglandinen besteht darin, daß diese neuen Verbindungen wirksam oral, sublingual, intravaginal, bukkal oder rektal verabfolgt werden können, zusätzlich zu den üblichen intravenösen, intramuskulären oder subkutanen Injektions- oder Infusionsmethoden, die oben für die Verwendung der bekannten Prostaglandine angegeben sind. Diese Eigenschaften sind vorteilhaft, da sie die Aufrechterhaltung gleichförmiger Spiegel dieser Verbindungen im Körper mit weniger, verkürzteren oder kleineren Dosierungen erleichtern und die Selbstverabfolgung durch den Patienten ermöglichen.

PGE_1-, PGE_2-, PGE_3-, Dihydro-PGE_1-, PGFα-, PGf_β- u. PGA-Verbindungen, deren Ester und pharmakologisch verwendbare Salze sind beim Hervorrufen verschiedener biologischer Reaktionen extrem

Aus diesem Grunde sind diese Verbindungen für pharmakologische Zwecke nützlich (siehe z.B. Bergstrome et al., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968) und die dort zitierten Literaturstellen). Einige wenige dieser biologischen Reaktionen sind systemische

arterielle Blutdruckerniedrigung im Falle der PGA- und PGE-Verbindungen, beispielsweise gemessen in anästhesierten (Phenobarbitalnatrium) pentoliniumbehandelten Ratten mit innerer Aortakanüle und rechter Herzkanüle; Pressoraktivität, die in ähnlicher Weise bei den PGF-Verbindungen gemessen wurde, Stimulierung der glatten Muskulatur, wie sie beispielsweise durch Tests an Streifen von Meerschweinchenileum, Kaninchenduodenum oder Rennmaus colon ermittelt wird, Potenzierung anderer Stimulantien für die glatte Muskulatur, antilipolytische Aktivität, wie sie sich durch Antagonisierung der epinephrin induzierten Mobilisierung der freien Fettsäuren oder Hemmung der spontanen Freisetzung von Glycerin aus isolierten Rattenfettkissen zeigt; Hemmung der gastrischen Sekretion im Falle der PGE-Verbindungen, wie sie bei Hunden, deren Sekretion durch Futter oder Histamininfusion stimuliert ist, gezeigt wird; Aktivität auf das Zentralnervensystem; Abnahme der Blutplättchenadhäsion im Falle von PGE, gezeigt durch Plättchen an Glashaftung, und Hemmung der Blutplättchenaggregation und Thrombusbildung, die durch verschiedene physikalische Stimulantien induziert wird, z.B. arterielle Verletzungen, und verschiedene biochemische Stimulantien, z.B. ADP, ATP, Serotonin, Thrombin und Collagen, und im Falle der PGE- und PGA-Verbindungen Stimulierung der epidermischen Proliferation und Keratinisation, wie sie sich zeigt, wenn diese in einer Kultur auf Embryonalküken und Rattenhautsegmente aufgebracht werden.

Aufgrund dieser biologischen Reaktionen sind diese bekannten Prostaglandine beim Studium der Verhinderung, der Regelung oder Linderung einer umfassenden Vielzahl von Erkrankungen und unerwünschten physiologischen Zuständen bei Geflügel und Säugetieren, einschließlich Menschen, von Wert. Sie sind nützlich für Haustiere, zahme Tiere und zoologische Exemplare und bei Laboratoriumstieren, z.B. Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen.

Beispielsweise sind diese Verbindungen bei Säugetieren, einschließlich Menschen, als Nasaldekongestantien von Wert. Für diesen Zweck werden die Verbindungen in einem Dosierungsbereich von etwa 10 µg bis etwa 10 mg pro ml eines pharmako-

logisch brauchbaren flüssigen Trägers oder als Aerosolspray, beides für topische Applikation, verwendet.

PGA-, PGF_{β}- und PGE-Verbindungen sind als hypotensive Mittel zur Verringerung des Blutdruckes bei Säugetieren, einschließlich Menschen, von Wert. Für diesen Zweck werden die PGF_{β}-Verbindungen durch intravenöse Infusion in einer Menge von etwa 0,01 bis etwa 40 mg/kg Körpergewicht pro Minute verabreicht oder in einer einzigen Dosis oder in Mehrfachdosen von etwa 25 mg bis 2500 mg/kg Körpergewicht insgesamt pro Tag. Die PGE- und PGA-Verbindungen werden durch intravenöse Infusion in einer Geschwindigkeit von etwa 0,01 bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht pro Minute oder in einer Einzeldosierung oder Mehrfachdosen von etwa 25 bis 2500 mg/kg Körpergewicht insgesamt pro Tag gegeben.

Die PGE-, PGF_{α}- und PGF_{β}-Verbindungen sind anstelle von Oxytocin zur Weheneinleitung bei trächtigen Säugetieren, einschließlich Kühen, Schafen und Schweinen, sowie bei Frauen, von Nutzen, wobei die Anwendung im Zeitpunkt oder in der Nähe des Zeitpunktes erfolgen kann oder bei trächtigen Tieren mit intrauterintotem Fötus von etwa der 20. Woche bis zum Termin. Für diesen Zweck wird die PGF-Verbindung intravenös in einer Dosierung von 0,01 mg bis 50 mg/kg Körpergewicht pro Minute als Infusion gegeben, bis oder nahezu bis zur Beendigung der zweiten Stufe der Wehen, d.i. die Austreibung des Fötus. In ähnlicher Weise wird die PGE-Verbindung intravenös in einer Dosierung von 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht pro Minute durch Infusion verabreicht bis zum Zeitpunkt der Austreibung des Fötus oder bis zu einem kurz vorher liegenden Zeitpunkte. Diese Verbindungen sind insbesondere nützlich, wenn die Trächtigkeits- oder Schwangerschaftsperiode eine oder mehrere Wochen überschritten ist und natürliche Wehen nicht eingesetzt haben oder nach 12 bis 60 h vom Zeitpunkt des Platzens der Fruchtblase, wenn natürliche Wehen noch nicht begonnen haben.

Die PGE-, PGF_{α}- und PGF_{β}-Verbindungen sind für die Regelung des Zyklus bei weiblichen Säugetieren mit Ovulation und anderen Tieren, sowie beim Menschen von Wert. Zu diesem Zweck wird $PGF_{2\alpha}$ beispielsweise systemisch in Dosen im Bereich von 0,01 mg bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht, vorteilhafterweise während eines Zeitraumes, der annähernd mit dem Zeitpunkt der Ovulation beginnt und etwa im Zeitpunkt der Menses oder kurz vor der Menses endigt, verabreicht. In ähnlicher Weise wird eine PGE-Verbindung in der gleichen Weise bei Dosierungswerten von 0,01 mg bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht verabfolgt. Außerdem wird die Austreibung eines Embryo oder Fötus durch ähnliche Verabreichung der Verbindung während des ersten Drittels oder des zweiten Drittels der normalen Schwangerschaftsperiode bewirkt. Demgemäß sind solche Verbindungen als abortusbewirkende Mittel brauchbar. Sie sind auch zur Einleitung der Menses während etwa der ersten zwei Wochen einer ausgebliebenen Menstruationsperiode nützlich und sind somit brauchbar als geburtenregelnde Mittel.

11α-Hydroxy-PGE-Verbindungen sind extrem stark wirksam bezüglich der Stimulierung der glatten Muskulatur und sind auch hochaktiv bei der Potenzierung anderer bekannter Stimulatoren für glatte Muskulatur, z.B. oxytocisch wirkende Mittel, z.B. Oxytocin, und die verschiedenen Mutterkornalkaloide, einschließlich Derivate und Analoga davon. Daher ist beispielsweise PGE_2 anstelle oder in Kombination mit weniger als den üblichen Mengen dieser bekannten Stimulantien für glatte Muskulatur brauchbar, beispielsweise um die Symptome von paralytischem Ileus zu lösen, um die Uterusblutung nach Abortus oder Entbindung zu regeln oder zu verhindern, um die Austreibung der Placenta zu unterstützen und während des Wochenbettes. Zu dem letzteren Zweck wird die PGE-Verbindung durch intravenöse Infusion unmittelbar nach dem Abortus oder der Entbindung bei einer Dosierung im Bereich von etwa 0,01 bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht pro Minute so lange verabfolgt, bis die gewünschte Wirkung eingetreten ist. Folgedosen werden durch intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Injektion oder Infusion während des Wochenbettes im Bereich von etwa 0,01 bis etwa 2 mg/kg Körpergewicht pro Tag gegeben, wobei die genaue Dosierung vom Alter, Gewicht und dem Zustand des Patienten oder des Tieres abhängt.

Die neuen erfindungsgemäß erhältlichen PGA-, PGE- und PGF_{β}-Verbindungen sind auch als Bronchodilatoren für die Behandlung von Asthma und chronischer Bronchitis von Wert. Als solche können sie zweckmäßigerweise durch Inhalation von Aerosolsprays verabreicht werden, die in einem Dosierungsbereich von etwa 10 /ug bis etwa 10 mg/ml eines pharmakologisch brauchbaren flüssigen Trägers zubereitet werden. In bezug auf die natürlichen Prostaglandine weisen die PGA- und PGE-Verbindungen im besonderen den signifikanten Vorteil auf, daß sie verlängerte Wirkungen induzieren.

Die PGE- und PGA-Verbindungen sind auch bei Säugetieren, einschließlich Menschen, und gewissen Nutztieren, z.B. Hunden und Schweinen, von Nutzen, um übermäßige Magensekretion zu verringern und zu regeln, wobei gastrische Erosion oder gastrointestinale Geschwürbildung verringert oder vermieden wird und die Heilung solcher bereits im Gastrointestinaltrakt vorhandener Geschwüre beschleunigt werden kann. Zu diesem Zweck werden die Verbindungen injiziert oder intravenös, subkutan oder intramuskulär in Infusionsdosierungen verabreicht, die im Bereich von etwa 0,1 mg bis etwa 500 mg/kg Körpergewicht pro Minute liegen, oder es kann eine Gesamttagesdosis durch Injektion oder Infusion im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag angewendet werden, wobei die genaue Dosis vom Alter, Gewicht und dem Zustand des Patienten abhängt, sowie von der Häufigkeit und dem Weg der Verabreichung. Diese Verbindungen können auch nützlich im Zusammenhang mit verschiedenen nichtsteroiden entzündungshemmenden Mitteln, wie Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon, Indomethacin und dgl. eingesetzt werden, um die bekannten geschwürbildenden Effekte letzterer auf ein Minimum herabzusetzen.

Die PGE- und PGA-Verbindungen stimulieren auch epidermale Proliferation und Keratinisierung und in solcher Hinsicht sind sie nützlich, um die Heilung von geschädigter Haut zu begünstigen und zu beschleunigen, z.B. bei Verbrennungen, Wunden, Abschürfungen oder chriurgischen Eingriffen. Die Vasopressorwirkung der PGA-Verbindungen macht diese insbesondere bei

der Beschleunigung des Anhaftens und Wachsens von Hautautografen, insbesondere in kleinen, tiefen (Davies-) Transplantaten, die dazu bestimmt sind, hautlose Bereiche durch nachfolgenden Auswärtswuchs statt von Anfang an zu bedecken, und bei der Verzögerung der Zurückweisung von Homografteń wertvoll.

Für diese Zwecke werden diese Verbindungen vorzugsweise topisch an oder in der Nähe der Stelle, wo Zellwachstum und Keratinbildung erwünscht ist, vorteilhafterweise als Aerosolflüssigkeit oder mikronisierter Pulverspray, als eine isotone wässerige Lösung im Falle von feuchten Verbänden oder als eine Lotion, Creme oder Salbe in Kombination mit den üblichen pharmazeutisch verwendbaren Verdünnungsmitteln verabfolgt. In einigen Fällen, falls ein anfänglicher Flüssigkeitsverlust auftritt, wie im Falle von umfangreichen Verbrennungen oder Hautverlusten aus anderen Gründen, ist eine systemische Verabreichung von PGE vorteilhaft, beispielsweise durch intravenöse Injektion oder Infusion, getrennt oder in Kombination mit den üblichen Infusionen von Blut, Plasma oder Ersatzprodukten dafür. Alternative Verabreichungswege sind die subkutanen oder intramuskulären nahe der Stelle, oral, sublingual, bukkal, rektal oder vaginal. Die genaue Dosis hängt von Faktoren wie Verabreichungsweg und Alter, Gewicht und Zustand des Patienten ab. Veranschaulichend für einen Feuchtverband für topische Anwendung bei Verbrennungen 2. und/oder 3. Grades bei Hautbereichen von 5 bis 25 cm^2 ist die Verwendung einer isotonischen wässerigen Lösung, die 1 bis 500 mg/ml der PGA-Verbindung oder das Mehrfache der Konzentration der PGE-Verbindung enthält. Insbesondere für topische Verwendung sind diese Prostaglandine in Kombination mit Antibiotika, wie Gentamycin, Neomycin, Polymyxin B, Bacitracin, Spectinomycin und Oxytetracyclin mit anderen antibakteriellen Mitteln, wie Mafenidhydrochlorid, Sulfadiazin, Furazoliumchlorid und Nitrofurazon, und mit Corticosteroiden, wie Hydrocortison, Prednisolon, Methylprednisolon und Fluorprednilon von Wert, wobei jedes dieser in der Kombination bei der üblichen Konzentration, die für dessen Alleingebrauch geeignet ist, verwendet werden kann.

Die PGA-Verbindungen und Derivate und Salze davon erhöhen den Blutstrom in Nieren von Säugetieren, wobei das Volumen und der Elektrolytgehalt des Harns vergrößert wird. Aus diesen Gründen sind PGA-Verbindungen bei der Behandlung von Fällen mit renaler Disfunktion, insbesondere in Fällen von stark behinderter renaler Durchblutung, beispielsweise beim Hepatorenasyndrom und früher Nierentransplantatabweisung,von Nutzen. Im Falle übermäßiger oder nichtentsprechender Sekretion des antidiuretischen Hormons ADH-Vasopressin ist die diuretische Wirkung dieser Verbindungen noch größer. Bei anephretischen Zuständen ist die Vasopressinwirkung dieser Verbindungen von besonderem Wert.

Die PGE-Verbindungen, wie sie gemäß der Erfindung erhältlich sind, sind auch nützlich als topische Vasodilatoren.

Die PGE_1-Verbindungen, die erfindungsgemäß herstellbar sind, sind von Wert, wenn es erwünscht ist, die Blutplättchenaggregation zu hemmen, die Hafteigenschaften der Plättchen zu verringern und die Bildung von Thromben bei Säugetieren, einschließlich Menschen, Kaninchen und Ratten, zu hemmen oder zu verhindern. Beispielsweise sind diese Verbindungen bei der Behandlung und Verhinderung von Myocardinfarkten und postoperativen Thrombosen von Wert. Für diese Zwecke werden die Verbindungen systemisch verabreicht, z.B. intravenös, subkutan, intramuskulär und in Form von sterilen Implantaten für verlängerte Wirkungen. Für rasche Reaktion, insbesondere bei plötzlich auftretenden Situationen, ist der intravenöse Weg der Verabreichung bevorzugt. Dosierungen im Bereich von etwa 0,005 bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag werden verwendet, wobei die genaue Dosis vom Alter, Gewicht und dem Zustand des Patienten oder des Tieres und von der Häufigkeit und dem Weg der Verabreichung abhängt.

Es ist bekannt, daß Inhibitoren für die Blutplättchenaggregation als antithrombotische Heilmittel verwendet werden können. Die Hemmung der Plättchenaggregation kann zweckmäßigerweise in vitro durch Überwachung der Änderungen in der optischen Dichte und/oder Lichtdurchlässigkeit in plättchenreichem Plasma

nach Zugabe geeigneter aggregationsbildender Mittel, wie Adenosindiphosphat, Epinephrin, Thrombin oder Kollagen, gemessen werden. Alternativ kann die Plättchenaggregation in vitro unter Verwendung von plättchenreichem Plasma gemessen werden, das in verschiedenen Zeitabständen aus Tieren erhalten wird, denen Inhibitoren auf oralem oder parenteralem Wege gegeben werden.

Die erfindungsgemäß erhältlichen PGE-Verbindungen zeigen die Fähigkeit der Hemmung von Plättchenaggregation in vitro, wenn der Test nach folgender Vorgangsweise erfolgt.

Proteinreiches Humanplasma wird mit modifizierter Tyrode's-Lösung in einem Anteil von 40 bis 50 % proteinreichem Humanplasma inkubiert. Die Testverbindungen werden in verschiedenen Konzentrationen zugegeben und nach 5 min Bebrütung wird ein Aggregierungsmittel, wie Adenosindiphosphat oder Kollagen, zugesetzt. Die Änderung der optischen Dichte (Lichtdurchlässigkeit) wird durch Beobachtung mit dem Auge überwacht und die Hemmung wird als ein (-) [Minus] bzw. das Fehlen der Hemmung wird als ein (+) [Plus] aufgezeichnet. Testverbindungen werden als aktiv angesehen, wenn sie adenosindiphosphat- oder kollageninduzierte Aggregation bei einer Konzentration von 0,025 mg/ml oder weniger innerhalb von 5 bis 10 min hemmen. Beispielsweise zeigt eine erfindungsgemäß erhältliche Verbindung 1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxy-methyl-13-trans-prosten Hemmung von Plättchenaggregation, die sowohl durch Adenosindiphoshat als auch Kollagen bei einer Konzentration von 0,025 mg/ml induziert ist.

Die PGE-Verbindungen, die gemäß der vorliegenden Erfindung erhältlich sind, haben auch eine bronchodilatorische Aktivität, bestimmt in einem Versuch unter Verwendung anästhesierter Hunde, die künstlich beatmet werden und einem durch Pilocarpin induzierten andauernden Atmungskrampf unterworfen werden.

Hunde unbestimmter Rasse beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 5 und 10 kg werden als Versuchsmaterial eingesetzt. Sie werden mit Morphinhydrochlorid vorbehandelt, wobei eine subkutane Injektion von 1,5 mg/kg gegeben wird. Eine halbe

Stunde nach der Morphininjektion wird mit einer intravenösen Perfusion von 5 % (Gew/Vol)Chloralose in solcher Weise begonnen, daß 60 mg/kg innerhalb von 15 min verabreicht werden. Nach Beendigung wird eine fortgesetzte Perfusion von 10 mg/kg/h während des Versuchs aufrechterhalten. Die Hunde werden künstlich mittels einer Starling-Pumpe bei einer Geschwindigkeit von 20 Atemzügen/min beatmet. Das Volumen wird nach dem Gewicht des Tieres eingestellt [Kleinman und Radford, J. Appl. Physiol., 19,(360 (1964)]. Alle Messungen wurden mit den Hunden durchgeführt, die auf dem Rücken liegend, in einem beheizten V-förmigen Tisch angeordnet wurden. Eine Curarisierung erfolgte durch Succinylcholinchlorid als Anfangsinjektion von 3 mg/kg, die 3 min dauerte, worauf eine kontinuierliche Perfusion von 0,1 mg/kg— und min erfolgte.

Der Atmungskrampf wurde durch eine Anfangsinjektion von 400 µg/kg Pilocarpinhydrochlorid induziert und dauerte 5 min. Eine Erhöhung oder Verringerung der Dosis von Pilocarpinhydrochlorid kann sich als Funktion der beobachteten Wirkung auf den Luftwegswiderstand auswirken. Vor dem Beginn einer kontinuierlichen Perfusion von Pilocarpinhydrochlorid bei einer Dosierung von 4 µg /kg/min zur Aufrechterhaltung eines konstanten Krampfes während des Tests wurde eine 15 min dauernde Verzögerung eingeschaltet.

Nach Tracheotomie wurde eine metallische Kanüle in den oberen Teil der Trachea eingesetzt und fixiert. Die beiden cephalischen Venen und die beiden femoralen Venen wurden kathetisiert, um die verschiedenen Mittel einführen zu können. Die femorale Arterie wurde zur Messung des systemischen Blutdruckes kathetisiert. Ein ösophagealer Ballon (11 cm x 2,5 cm) wurde in das untere Drittel des Ösophagus eingesetzt, um den endothoracischen Druck zu messen. Die Messung des Luftstroms erfolgte mit einem Fleish-Pneumotachograph, der mit der Luftröhre in Verbindung stand.

Der Transpulmonardruck wurde wie folgt gemessen: Die Trachealkanüle wurde mit einem Edelstahlaxialrohr (1,5 mm) ausgestattet, das an seinem Seitenende geschlossen ist und 2,5 cm unter das Ende der Kanüle vorsteht. An diesem letzteren

Abschnitt befinden sich drei Löcher mit einem Durchmesser von 1 mm. Das Rohr, das zur Messung des Trachealdruckes verwendet wird, ist mit einer der drei Kammern eines Sanborn 267 B/C Differentialtransducers verbunden. Die andere Kammer ist mittels eines Polyäthylenkatheter der gleichen Länge und Kennmerkmalen wie des Ballons mit dem Ösophagealballons verbunden.

Der Luftfluß wird vom Fleish-Pneumotachographen mittels eines Sanborn 270 Differentialumsetzers gemessen. Das Tidal-Volumen wird durch elektronische Integration der Strömungssignale unter Verwendung eines R.C.Integrators erhalten.

Die systemischen und pulmonaren Blutwerte werden mittels eines Sanborn 267 B/C oder 1280B Druckumsetzers gemessen.

Ein Elektrocardiogramm wird mittels Leitung 2 aufgenommen. Es dient dazu, ein Herzfrequenzmeßgerät zu steuern.

Alle diese Parameter werden von einem Sanborn-Polygraphen aufgezeichnet. Der Transpulmonardruck und das Tidal-Volumen werden ebenfalls als rechtwinkelige Koordinaten einem Oszilloskop zugeführt.

Der Luftwegwiderstand, ausgedrückt in cm Wasser/l/sec, wird gemessen, indem man vom elektrischen Äquivalent des Transpulmonardrucks einen Spannungswert, der dem Fluß proportional ist, so daß die Druck- und Volumensignale am Oszilloskop synchronisiert werden [Mead und Whittenberger, J. Appl. Physiol., 5, 779 (1953)], subtrahiert.

Der Wert der Pulmonarelastizität, ausgedrückt in cm Wasser/l, wird nach dem gleichen Prinzip erhalten, d.h. ein elektrisches Signal, das dem Volumen proportional ist, wird vom Transpulmonardrucksignal subtrahiert, um die Druck-Fluß-Schleife am Oszilloskop zu optimieren.

Einzelheiten dieser Methode sind von Lulling, et al. in Med. Pharmacol. Exp., 16, 481 (1967), beschrieben worden.

Die Computerarbeiten wurden mittels eines Analog-Computers ausgeführt, der Abschnitt für Abschnitt eine direkte Ablesung der Werte von Widerstand und Elastizität erlaubt.

Die Testverbindungen wurden als Aerosol verabreicht. Die Zerstäubungseinrichtung (Micronebulizer) eines Beatmungsgerätes (Bird Mark7) wird unmittelbar nach dem Pneumotachographen mit einer metallischen Kanüle ausgestattet. Der Ausstoß der Testverbindung in Aerosol bei einem Förderdruck von 2 kg/cm^2 (etwa 2 bar) wird im Zerstäuber gerade während eines Einatmungszyklus ermöglicht. Die Zerstäubungseinrichtung wird mit dem Respirationsrohr nur während des Ausstoßens verbunden. Sie wird unmittelbar vor und unmittelbar nach der Verabreichung gewogen, um die Menge der verabfolgten Testverbindung zu bestimmen.

Die prozentuelle Hemmung des durch Pilocarpin induzierten Krampfes für einige erfindungsgemäß erhältliche Verbindungen ist in der Tabelle A angegeben. Je Hund wurden etwa 50 mg der Lösung verabreicht.

./.

Tabelle A

Bronchodilatorische Aktivität (Pilocarpin-Test) Prozentuelle Hemmung des Krampfes

Verbindungsname	Dosis mg/ml	Prozentuelle Hemmung von pilocarpininduziertem Krampf als Funktion der nachfolgenden Heilmittelverabreichung		
		5 min	30 min	60 min
1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien	3,2	90	90	70
1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien	3,2	80	80	66
1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-16,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien	3,2	80	74	68
1,9-Dioxo-15-hydroxy-15-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten	3,2	37	30	30
1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl-prostan	3,2	70	45	30
1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-1-acetoxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien	3,2	92	75	55
1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-äthyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien	3,2	70	50	35

Fortsetzung der Tabelle A:

Verbindungsname	Dosis mg/ml	Prozentuelle Hemmung von pilocarpininduziertem Krampf als Funktion der nachfolgenden Heilmittelverabreichung		
		5 min	30 min	60 min
1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten	3,2	90	70	45
1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten	3,2	90	80	70
1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten	3,2	90	75	60
1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten	3,2	80	40	15
1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,20-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten	3,2	55	70	55

Die bronchodilatorische Aktivität einiger der PGE-Verbindungen, wie sie gemäß der Erfindung erhältlich sind, wird an Meerschweinchen gegen Bronchospasmen bestimmt, die durch intravenöse Injektionen von 5-Hydroxy-triptamin, Histamin oder Acetylcholin nach der Methode von Konzett hervorgerufen worden sind [siehe J. Lulling, P. Lievens, F. El Sayed und J. Prignot, Arzneimittel-Forschung, 18, 995 (1968)].

In der folgenden Tabelle B ist die bronchodilatorische Aktivität für repräsentative erfindungsgemäß erhältliche Verbindungen gegen eines oder mehrere der drei spasmogenen Mittel als ED_{50} ausgedrückt, die aus den Ergebnissen bestimmt wurde, welche mit drei logarithmisch kumulativen intravenösen Dosen erhalten wurden.

./.

Tabelle B

Bronchodilatorische Aktivität [Konzett Test] ED_{50} mg/kg

Verbindungsname	Spasmogenes Mittel		
	5-Hydroxytryptamin	Histamin	Acetylcholin
1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien	$3{,}81 \times 10^{-3}$	$3{,}0 \times 10^{-3}$	$6{,}4 \times 10^{-3}$
1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien	402×10^{-6}	254×10^{-6}	$2{,}66 \times 10^{-3}$
1,9-Dioxo-15-hydroxy-15-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten	288×10^{-6}	373×10^{-6}	293×10^{-6}
1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxy-methyl-prostan	890×10^{-6}	471×10^{-6}	
1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxy-methyl-13-trans-prosten	$19{,}4 \times 10^{-3}$	$4{,}8 \times 10^{-3}$	>320
1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxy-methyl-13-trans-prosten	$2{,}66 \times 10^{-3}$	$2{,}16 \times 10^{-3}$	$>3{,}2 \times 10^{-3}$
1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-1-acetoxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien	$88{,}1 \times 10^{-6}$	780×10^{-6}	795×10^{-6}

Tabelle B (Fortsetzung)

Verbindungsname	Spasmogenes Mittel		
	5-Hydroxytryptamin	Histamin	Acetylcholin
1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten	$3{,}0 \times 10^{-3}$	943×10^{-6}	$4{,}7 \times 10^{-3}$
1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten	147×10^{-6}	250×10^{-6}	$1{,}7 \times 10^{-3}$
1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten	$1{,}4 \times 10^{-3}$	734×10^{-6}	$1{,}3 \times 10^{-3}$
1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten	936×10^{-6}	547×10^{-6}	$3{,}9 \times 10^{-3}$
1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,16-trimethylen-5-cis-13-trans-prostadien	$1{,}49 \times 10^{-3}$	781×10^{-6}	995×10^{-6}
1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,20-dimethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien	47×10^{-3}	$8{,}8 \times 10^{-3}$	$19{,}0 \times 10^{-3}$

Protokoll für die Bewertung von gastrischen antisekretorischen Mitteln

A) Modell:

Unanästhesierte Hunde unbestimmter Rasse mit einem Gewicht von 10 bis 15 kg werden als Versuchstiere eingesetzt. Die Tiere haben einen chirurgisch präparierten entnervten (Heidenhain)-Magensack, der durch Schwerkraft über eine Titankanüle drainiert ist. Diese Tiere wurden trainiert, so daß sie in einem Pavlov'schen Käfig ruhig standen. Die Magensekretion wird auf die geringste Geschwindigkeit stimuliert, wobei sich mit Histaminsäurephosphat, 30 bis 50 /ug/kg/h eine stabile Sekretion (25 bis 40 % des Maximalwertes) ergab. Unter solcher Stimulierung kann eine stabile Magensaftabscheidung im allgemeinen während eines Zeitraumes von wenigstens 3 h aufrechterhalten werden.

Während der Sekretionsstudien wird Magensaft kontinuierlich gesammelt und in 15-Minuten-Abständen aufgefangen. Es erfolgt eine Bestimmung des gesammelten Volumens, des pH-Wertes und der titrierbaren Acidität. Die Säurebestimmung erfolgt durch Titration einer aliquoten Menge der Magensaftprobe mit 0,1 N NaOH bis zum pH-Wert 7,0 unter Verwendung eines automatischen Titriergerätes.

Die Verabfolgung der Arzneimittel erfolgte auf dem Hintergrund einer submaximalen Magensaftsekretionsstimulierung und die Ergebnisse wurden mit den Vergleichsausscheidungsstudien ohne Verwendung von Arzneimitteln verglichen. In Abhängigkeit von der Dauer der Wirkung eines speziellen Arzneimittels kann es bei einer Sekretionsuntersuchung für ein einziges Arzneimittel möglich sein, daß dieses als eigene Kontrolle dient. Der Weg der Arzneimittelverabreichung besteht in der oralen Verabreichung in den Hauptmagen. Diese Verabreichung ist leicht durchzuführen und stört nicht die laufende Sammlung des Magensaftes.

Beispielsweise liefert eine der PGE-Verbindungen, wie sie erfindungsgemäß erhältlich sind, nämlich 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-trans-prostadien, bei Ver-

abreichung in den Magen einer dieser Hunde bei einer Dosierung von 100 mg/kg die in der Tabelle D angeführten Ergebnisse. Die Daten der Tabelle D sind der Mittelwert von vier Versuchen an einem Hund.

Tabelle D

Volumen und titrierbare Azidität des Magensaftes nach Verabreichung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien (100 mg/kg).

Zeit nach Verabreichung in min	0	15	30	45	60	75	90	105	120
Volumen (ml)	3,4	2,6	1,5	1,3	0,7	0,9	1,5	1,9	2,7
Säure(Milliäquivalente/15 min)	0,43	0,35	0,22	0,20	0,09	0,13	0,21	0,27	0,40

Magensäuresekretion in der Hundefistel:

3 Hunde unbestimmter Rasse (20 bis 32 kg) wurden chirurgisch mit Edelstahlkanülen präpariert. Diese wurden in den zuunterst liegenden Abschnitt des Ventralmagens eingesetzt und durch das Abdomen zwecks Sammlung der Magensekretion herausgeführt. Die Hunde wurden trainiert, damit sie in einem Pavlov'schen Käfig ruhigstanden und waren während der folgenden Sekretionsstudien bei Bewußtsein.

Tabelle E

Wirkung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten und 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien auf die Magensäuresekretion[a] beim Hund mit präparierter Fistel:

./.

Fortsetzung: Tabelle E

Behandlung	Dosis (µg/kg I.G.)	n[b]	kumulative Sekretion von Magensaft während 2 h[c]	
			Volumen (ml)	Säure (mÄq H^+)
Kontrolle	-	20	130 ± 11	17,2 ± 1,6
Verbindung A	10	6	59 ± 19 ($p < 0,01$)	6,9 ± 2,8 (p 0,005)
Verbindung B	10	6	76 ± 16 ($p < 0,05$)	7,5 ± 2,1 ($p < 0,005$)

a

Nach einem 26 stündigen Fasten war die Magensäuresekretion submaximal stimuliert, beginnend 45 min nach der Behandlung unter Verwendung einer konstanten intravenösen Infusion von Histaminhydrogenphosphat (40 g/kg/h).

b

Jeder der drei Hunde wurde 6- bis 7-mal mit dem Träger (Kontrolle) und 1- bis 3-mal mit jeder Verbindung behandelt; n ist die Anzahl der mit jeder Behandlung durchgeführten Versuche.

c

Gesamtsekretion von 45 bis 120 min nach der intragastrischen (I.G.) Verabreichung des Arzneimittels oder des Trägers. Die mittleren Wirkungen der Behandlung wurden verglichen mit Kontrollmittelwerten nach Student's t-Test. Verbindung A ist 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten und Verbindung B ist 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien.

./.

Einsperr-Eintauch-Beanspruchungsgeschwüre bei Ratten [Wilson]

A. Induktion der Geschwüre

Männliche Ratten "Sprague-Dawley Derived" (Locke-Erickson Laboratories, Maywood, Illinois) mit einem Gewicht von 150 bis 200 g wurden fasten gelassen und 16 bis 19 h vor Beginn der Untersuchung mit Trinkwasser versorgt. Im Zeitpunkt 0 erhielten die Ratten oral die Verbindung oder den Träger (annähernd 0,5 ml) und wurden dann in einen Einsperrkäfig vom Bollman-Typ eingeschlossen. 5 min nach Verabreichung wurden die Tiere mit dem Schwanz nach unten bis zur Schulterhöhe in ein Wasserbad mit einer Temperatur von 22 °C 100 min eingetaucht. Am Ende dieses Zeitraumes wurden die Tiere geköpft und ihre Mägen wurden rasch mit je 5 mm Ösophagus und Duodenum herausgeschnitten.

Mit einer stumpfendigen Schere wurde der Magen längs der großen Magenkrümmung geöffnet, beginnend am Mageneingang, durch die Drüsenschleimhaut in den Pylorus und unter Eröffnung des Duodenum-Stückes längs dessen Amesenterialrand. Nahrungsreste wurden aus dem Magen durch Spülen in Kochsalzlösung bei Zimmertemperatur und mäßiges Ablöschen mit Gaze oder Filterpapier entfernt. Der Magen wird dann mit der Schleimhautoberfläche nach oben auf einem 3 x 5 Aktenkarton oder ähnlichem Material ausgebreitet.

B. Bewertung der Läsionen

Mit einem beleuchteten Vergrößerungsglas werden die Läsionen gezählt (zur Ermittlung der Gesamtzahl der Läsionen) und bewertet (um den Schweregrad zu ermitteln), wobei die von G. Osterloh et al., Arzneimittel-Forschung 16 (8a):901910, August 1966, beschriebene Methode angewendet wurde. Die Bewertung jeder Läsion ist in der folgenden Tabelle angegeben, wobei die Bewertung wie folgt modifiziert wurde:

Läsionstyp	Bewertung
Keine Läsionen	0
Erythem	1
Petechiale Hämorrhagien	2
Erosion	3
Nadelstichgroßes Geschwür	4
kleines Geschwür (0,5-1 mm)	5
mittleres Geschwür (1-3 mm)	6
großes Geschwür (3 mm)	7
Perforation	8

Sehr große (Bereiche) nicht perforierender Läsionen wurden häufig festgestellt. Diese wurden als Vielfache der Geschwüre mit 3 mm Durchmesser gemessen und als Vielfache vom Bewertungsgrad 7 beurteilt. Beispielsweise wird bei einem 3 mm Geschwür angenommen, daß es eine Fläche von 7,1 mm^2 aufweist, so daß eine Läsion mit den Abmessungen 9 x 4 mm eine Fläche von 36 mm^2 haben wird und daher 5 Läsionen mit einer Bewertung Nr. 7 äquivalent ist.

Tabelle F

Wirkung der Prostaglandine auf beanspruchungsinduzierte (Eintauch-) Geschwüre bei Ratten

Verbindung	Dosis (mg/kg) peroral	Geschwürbeurteilung [Mittelwert ± SEM (n)]	% Verringerung
Kontrolle	-	40 ± 5 (27)	
1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien	500	2 ± 1 (10)	95 (p<0,001)
	200	6 ± 3 (5)	85 (p<0,01)
1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-prosten	500	7 ± 2 (6)	82 (p<0,01)
	200	13 ± 7 (13)	67 (p<0,005)
	80	7 ± 6 (7)	82 (p<0,005)
	16	6 ± 4 (6)	85 (p<0,005)
	3	15 ± 11 (6)	62 (p<0,05)

Die Verabreichung an die Ratten erfolgte mit der Verbindung oder dem Träger und es erfolgte ein Eintauchen in ein Wasserbad mit 22° °C während 100 min. Am Ende dieses Zeitraumes wurden die Tiere geschlachtet und ihre Mägen wurden entfernt und auf Geschwüre untersucht.

Indomethacin-induzierte Geschwürde bei Ratten

Männliche Wistar-Ratten (Royal Hart, New Hampton, N.Y.) mit einem Gewicht von 190 bis 210 g wurden in Kontroll- und Behandlungsgruppen (5 Ratten je Gruppe) aufgeteilt und in Käfigen zu je 1 Ratte pro Käfig untergebracht. Während der 52-stündigen Testperiode wurde den Ratten während der ersten 33 h Futter und Trinkwasser unbeschränkt zur Verfügung gestellt, doch wurden sie vor der Schlachtung über Nacht fasten gelassen. Indomethacin wurde in einer Menge von 4 mg/ml in einer 1,5 %igen Stärke-Phosphatpufferlösung (SPBS) suspendiert. ~~CI-11575~~ xx) wurde in einer Menge von 10 mg/ml in Äthanol gelöst und dann in SPBS auf eine Konzentration von 0,1 mg/ml oder nach Erfordernis auf eine niedrigere Konzentration verdünnt. Die Indomethacinsuspension wurde subkutan (10 mg/kg) injiziert und die Prostaglandinsuspension wurde durch Gaben (0,5 mg/kg oder weniger) b.i.d. am Tage 0 und am Tage 1 verabfolgt. Die Ratten erhielten nur eine Dosis Prostaglandin und Indomethacin am Tage 2 und 6 h später wurden sie mit Chloroform getötet. Die Mägen wurden herausgeschnitten, längs der großen Magenkrümmung geöffnet und kurz in Leitungswasser gespült. Sie wurden dann mit der Schleimhautoberfläche nach oben ausgebreitet und auf Korken gleicher Größe (6,25 cm Durchmesser) aufgespannt, wobei die Korken an der Rückseite einzeln numeriert wurden. Die Identifizierungsnummer jedes Magens war der untersuchenden Person unbekannt und die Mägen wurden nach Anfall (zufällig) nach folgendem Schema (10) beurteilt.

0 - Normal

1 - Petechialhämorraghie oder nadelstichförmige Geschwüre

2 - Ein oder zwei kleine Geschwüre oder hämorrhagische Erosionen

3 - Viele Bereiche hämorrhagischer Erosionen oder wenige große Geschwüre

4 - Massive Bereiche hämorrhagischer Erosion oder viele, hauptsächlich größe, Geschwüre

Die Gedärme wurden ebenfalls entfernt und auf das Vorliegen von Geschwüren hin untersucht, die nach dem nachstehenden Schema beurteilt wurden:

xx) 1,9-Dioxo-11α,11-dehydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

0 - Normal

1 - Dünne Mucosa, Petechialhämorrhagie

2 - "Ausblasungen", falls der Darm mit Luft aufgeblasen wird

3 - WenigeGeschwüre. Darm brüchiger als normal, zerreißt längs der Mesenterialverbindungen beim Entfernen

4 - Viele große perforierende Läsionen und Adhäsionen, Darm hämorrhagisch und sehr brüchig. Zerreißt leicht und kann nicht in intaktem Zustand entfernt werden.
Die Beurteilung erfolgte in situ.

Tabelle G

Wirkung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten (Verbindung β) auf indomethacininduzierte Geschwüre bei Ratten

Behandlung[α] Indomethacin (mg/kg s.c.)	Verbindung A (mg/kg p.o.)	N	Magengeschwürbewertung (Mittelwert ± SEM)	Darmgeschwürbewertung Mittelwert ± SEM)	Hämatokrit Mittelwert ± SEM)
10	-	10	2,9 ± 0,2	3,7 ± 0,2	33,1 ± 2,1
10	0,5	10	2,1 ± 0,4	2,0 ± 0,4[ß]	40,0 ± 1,4[ß]
10	0,1	10	1,7 ± 0,3[ß]	2,7 ± 0,2[ß]	41,1 ± 2,4[ß]
10	0,02	8	1,9 ± 0,4[ß]	3,5 ± 0,2	35,6 ± 1,9
-	-	10	0,3 ± 0,2[ß]	0[ß]	48,0 ± 0,6[ß]

α Die Behandlung war B.I.D. am Tage 0 und am Tage 1 und einmal am Tage 2 6 h vor der Tötung zwecks Bewertung

ß Signifikant unterschiedlich gegenüber Behandlung mit Indomethacin allein bei $p < 0,05$

Die neuen erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen induzieren die biologischen Reaktionen, die oben als ihren besonderen Prostaglandintypen zugeordnet beschrieben worden sind. Diese neuen Verbindungen werden demgemäß für die oben beschriebenen entsprechenden Zwecke verwendet.

Diese oben beschriebenen Derivate sind auch in ihrer biologischen Wirkung selektiver und induzieren im allgemeinen längerdauernde Effekte als die entsprechenden natürlichen Prostaglandine. Diese Präparationen sind neu, waren völlig unvorhersehbar und ergeben bestimmte und wichtige Vorteile.

Außerdem sind bestimmte der neuen, erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen für die Herstellung anderer neuer Verbindungen von Wert.

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend im Zusammenhang mit den Beispielen näher erläutert.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele beschreiben die Erfindung, die Herstellungsverfahren und die Anwendung der Erfindung, sollen jedoch diese nicht beschränken.

B e i s p i e l 1:

Herstellung von Äthyl-2,2-trimethylenhexanoat

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 27,6 g frisch destilliertem N-Isopropylcyclohexylamin in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran, die auf -78 °C gekühlt ist, in rascher Geschwindigkeit 96 ml 2,04 M n-Butyllithium in Hexan. Zur entstehenden Lösung tropft man 25 g Äthylcyclobutancarboxylat zu. Nach 30 min läßt man die entstehende Lösung auf Zimmertemperatur erwärmen, führt sie unter einer Stickstoffatmosphäre in einen Tropftrichter über und gibt sie tropfenweise innerhalb eines Zeitraumes von 1 1/4 h zu einer Lösung von 54 g n-Butyljodid in 100 ml trockenem Dimethylsulfoxid, wobei die Temperatur bei 16 bis 20 °C gehalten wird. Das Rühren wird weitere 30 min fortgesetzt. Die abgeschiedenen Salze werden abfiltriert, die Mutterlauge auf ein kleines Volumen gebracht und das entstehende Öl wird mit Hexanen verdünnt. Diese Lösung wäscht man mit 2 %iger HCl, gesättigter NaCl-Lösung und trocknet mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wird entfernt und das verbleibende Öl wird destilliert, wobei 14,6 g (41 %) des Produktes vom $Kp._{1330\ Pa}$ = 84 bis 87 °C erhalten werden.

B e i s p i e l 2:
Herstellung von Äthyl-2,2-tetramethylenhexanoat

Man arbeitet wie im Beispiel 1 angegeben, behandelt jedoch dabei das Lithiumsalz von Äthylcyclopentancarboxylat mit n-Butyljodid und erhält dabei das in der Überschrift angegebene Produkt.

B e i s p i e l 3:
Herstellung von 2,2-Trimethylenhexan-1-ol

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 20 g Äthyl-2,2-trimethylenhexanoat (Beispiel 1) in 100 ml trockenem Toluol unter einer Stickstoffatmosphäre und unter Kühlen in einem Eisbad tropfenweise 250 ml (2 Moläquivalente) 0,89 M Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol. Die entstehende Lösung wird bei Zimmertemperatur 2 h gerührt und dann in überschüssige eiskalte 5 %ige HCl gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 5 %iger HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne gebracht, wobei 14,8 g (96 %) eines Öles vom $Kp._{1330\ Pa}$ = 92 bis 93 °C erhalten werden.

B e i s p i e l 4:
Herstellung von 2,2-Tetramethylenhexan-1-ol

In der im Beispiel 3 beschriebenen Weise behandelt man Äthyl-2,2-tetramethylenhexanoat (Beispiel 2) mit 0,89 M Diisobutylaluminiumhydrid, wobei man die in der Überschrift angegebene Verbindung erhält.

B e i s p i e l 5:
Herstellung von 2,2-Trimethylenhexaldehyd

61,5 g in einem Vakuumdesiccator über Phosphorpentoxid getrocknetes Chromtrioxid werden zu einer eiskalten Lösung von 97 g trockenem Pyridin in 1 l trockenem Methylenchlorid gegeben. Die tiefrote Suspension rührt man 15 min bei 0 °C und dann 45 min bei Zimmertemperatur. Zu der Suspension setzt man auf einmal eine Lösung von 14,5 g 2,2-Trimethylenhexanol-1 (Beispiel 3) in 55 ml Methylenchlorid zu. Es bildet sich sofort eine schwarze, teerige Abscheidung. Man rührt die Lösung 15 min bei

Zimmertemperatur, worauf man von der teerigen Abscheidung dekantiert und diese dann viermal mit kleinen Anteilen Methylenchlorid verreibt. Die vereinigten Extrakte werden zweimal mit eiskalter 5 %iger NaOH, 5 %iger eiskalter HCl und schließlich mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne gebracht. Nach Destillation erhält man 12,9 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung vom $Kp._{1463\ Pa}$ = 69 °C.

B e i s p i e l 6:
Herstellung von 2,2-Tetramethylenhexaldehyd

Die in der Überschrift angegebene Verbindung erhält man durch Oxidation von 2,2-Tetramethylenhexan-1-ol (Beispiel 4) mit Chromtrioxid-Pyridin-Komplex in der im Beispiel 5 angegebenen Weise.

B e i s p i e l 7:
Herstellung von 4,4-Trimethylen-1-octin-3-ol

Zu einer Lösung von 9,4 g Lithiumacetylid-Äthylendiamin-Komplex in 90 ml trockenem Dimethylsulfoxid, die in einem Eisbad gekühlt ist, gibt man 12,94 g 2,2-Trimethylenhexaldehyd (Beispiel 5) in 10 ml Dimethylsulfoxid in solcher Geschwindigkeit tropfenweise zu, daß die Temperatur bei 20 bis 25 °C gehalten wird. Man rührt die Lösung bei Zimmertemperatur 12 h und gießt sie dann in ein Gemisch aus eiskalter 2 %iger HCl und Äther. Die Ätherschicht wird abgetrennt und die wässerige Phase wird mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wäscht man mit gesättigter NaCl-Lösung, trocknet mit wasserfreiem Magnesiumsulfat und bringt zur Trockne. Durch Destillation erhält man 13,53 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung vom $Kp._{1730\ Pa}$ = 108 bis 109 °C.

B e i s p i e l 8:
Herstellung von 4,4-Tetramethylen-1-octin-3-ol

Durch Behandlung von 2,2-Tetramethylenhexaldehyd (Beispiel 6) mit Lithiumacetylid-Äthylendiamin-Komplex in Dimethylsulfoxid in der im Beispiel 4 beschriebenen Weise erhält man die in der Überschrift angegebene Verbindung.

B e i s p i e l 9:
Herstellung von 4,4-Trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1-octin

4,35 g Chlortrimethylsilan werden unter Rühren zu einer Lösung von 5,3 g 4,4-Trimethylen-1-octin-3-ol (Beispiel 7) und 5,42 g Imidazol in 32 ml trockenem Dimethylformamid gegeben, die in einem Eisbad gekühlt und unter einer Argonatmosphäre gehalten wird. Nach 15 min Rühren bei 0 °C wird die Lösung 18 h bei Zimmertemperatur gerührt und dann in 200 ml Hexane gegossen. Die Lösung wäscht man zweimal mit eiskaltem Wasser, gesättigter NaCl-Lösung, trocknet mit wasserfreiem Magnesiumsulfat und bringt zur Trockne. Durch Destillation erhält man 6,02 g (80 %) farbloses Öl vom $Kp._{1860\ Pa}$ = 110 bis 112 °C.

B e i s p i e l 10:
Herstellung von 4,4-Tetramethylen-3-trimethylsilyloxy-1-octin

Durch Behandlung von 4,4-Tetramethylen-1-octin-3-ol (Beispiel 8) mit Chlortrimethylsilan in Dimethylformamid, das Imidazol enthält, in der in Beispiel 9 beschriebenen Weise, erhält man die in der Überschrift angegebene Verbindung.

B e i s p i e l 11:
Herstellung von 1-Jod-4,4-trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1-octin

Zu einer Lösung von 25 g 4,4-Trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1-octin (Beispiel 9), die unter einer Argonatmosphäre bei -78 °C gerührt wird, gibt man tropfenweise 93 ml 2,3 M n-Butyllithium in Hexan in einer solchen Geschwindigkeit zu, daß die Temperatur unter -40 °C gehalten wird. Nach 40 min Rühren wird eine Jodlösung auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen und es wird eine 10 %ige wässerige Thiosulfatlösung solange zugesetzt, bis die Purpurfarbe verschwindet. Die organische Phase wäscht man mit verdünnter wässeriger Thiosulfatlösung und gesättigter NaCl-Lösung, trocknet mit wasserfreiem Natriumsulfat und bringt zur Trockne, wobei man die in der Überschrift angegebene Verbindung in Form eines Öles erhält.

B e i s p i e l 12:
Herstellung von 1-Jod-4,4-trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1-cis-octen

Zu einer Lösung von 30 g 1-Jod-4,4-trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1-octin (Beispiel 10) in 100 ml Methanol gibt man unter einer Argonatmosphäre 54 g Kaliumazodicarboxylat [J. Thiele, Annalen der Chemie, 271, 127 (1892)]. Zu dieser Lösung gibt man tropfenweise innerhalb eines Zeitraumes von etwa 2 h 45 ml Essigsäure zu. Man trennt die Feststoffe durch Filtration ab und engt die Mutterlauge auf ein kleines Volumen ein, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Äther. Den Äther dampft man ab und rührt das zurückbleibende Öl mit 250 ml 1 M Natriumbicarbonatlösung. Die Lösung extrahiert man mehrmals mit Äther und die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne gebracht, wobei man die in der Überschrift angegebene Verbindung als Öl erhält.

B e i s p i e l 13:
Herstellung von 1-Jod-4,4-trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1-trans-octen

Zu einer Mischung von 4,76 g Natriumborhydrid und 23,6 g 2-Methyl-2-buten in 220 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei -5 °C tropfenweise 23,8 g frischdestilliertes Bortrifluoridätherat zu. Die entstehende Mischung rührt man bei -5 °C bis 0 °C 2 h lang und setzt dann tropfenweise eine Lösung von 20 g 4,4-Trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1-octin (Beispiel 12) in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran zu. Die entstehende Mischung rührt man 2 1/2 h bei Zimmertemperatur. Man kühlt die Mischung dann auf -5 °C ab und versetzt portionenweise innerhalb von 20 min mit 44 g Trimethylenoxid, wobei die Temperatur bei 15 bis 20 °C gehalten wird. Man rührt die Mischung 2 h bei Zimmertemperatur und gießt sie dann gleichzeitig mit einer Lösung von 119 g Jod in 250 ml Tetrahydrofuran in 1490 ml 15 %ige wässerige NaOH ein. Nach 30 min Rühren wird die organische Phase abgetrennt und die wässerige Phase mit Äther extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit 5 %iger wässeriger Natriumthiosulfatlösung und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiu

sulfat getrocknet und zur Trockne gebracht, wobei 27 g öliges Material erhalten werden. Durch Chromatographieren über 135 g Florisil und Eluieren mit 500 ml Hexanen erhält man 24 g öliges Produkt, das sich im Infrarot und bei der Dünnschichtchromatographie als mit Ausgangsmaterial und mit Jodoform verunreinigt erwies . Das Material wird durch Entfernen der Trimethylsilylgruppe in folgender Weise gereinigt. Das Rohprodukt löst man in 350 ml Essigsäure-Tetrahydrofuran-Wasser (4 : 2 : 1) durch 5 min dauerndes Rühren bei Zimmertemperatur auf. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das zurückbleibende Öl, das hauptsächlich 1-Jod-3-hydroxy-4,4-trimethylen-1-trans-octen enthält, wird auf eine 5 cm-(flache) Trockensäule aufgebracht, die 1200 g Woelm Silicagel enthält. Die Säule wird mit Benzol entwickelt, in 2,5 cm Segmente zerschnitten und jedes Segment wird mit Chloroform eluiert. Durch Vereinigung der entsprechenden Fraktionen erhält man 300 mg Jodmethan, 2,8 g 4,4-Trimethylen-1-octin-3-ol und 11,6 g 1-Jod-3-hydroxy-4,4-trimethylen-1-trans-octen. Durch Silylieren dieses Materials in der oben beschriebenen Weise und anschließende Destillation des verbleibenden Öls erhält man 13 g Reinprodukt vom $Kp._{27\ Pa}$ = 83 bis 84 °C.

B e i s p i e l 14:
Herstellung von 1-Jod-4,4-tetramethylen-3-trimethylsilyloxy-1-trans-octen

Man behandelt 4,4-Tetramethylen-3-trimethylsilyloxy-1-octen (Beispiel 10) in der im Beispiel 13 beschriebenen Weise und erhält die in der Überschrift angegebene Verbindung.

B e i s p i e l e 15 bis 20:

Durch Behandlung des Lithiumsalzes von Äthylcyclobutancarboxylat mit den in der folgenden Tabelle 1 angeführten Alkylhalogeniden nach der im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise erhält man die in der Tabelle angegebenen 2,2-Trimethylenester.

Tabelle 1

Beispiel	Alkylhalogenide	2,2-Trimethylenesterprodukte
15	Propyljodid	Äthyl-2,2-trimethylenpentanoat
16	Amyljodid	Äthyl-2,2-trimethylenheptanoat
17	Hexyljodid	Äthyl-2,2-trimethylenoctanoat
18	Benzyljodid	Äthyl-2,2-trimethylen-3-phenyl-propionat
19	2-Cyclopentyl-1-äthylbromid	Äthyl-2,2-trimethylen-4-cyclo-pentylbutyrat
20	1-Chlor-2-butin	Äthyl-2,2-trimethylen-4-hexinoat

Beispiele 21 bis 27:

Durch Reduktion der verschiedenen, in der nachfolgenden Tabelle 2 angeführten Ester mit Diisobutylaluminiumhydrid in der im Beispiel 3 beschriebenen Weise erhält man die in der folgenden Tabelle angeführten Alkohole.

Tabelle 2

Beispiel Nr.	Ausgangsester gemäß Beispiel	Alkoholprodukte
21	15	2,2-Trimethylenpentan-1-ol
22	16	2,2-Trimethylenheptan-1-ol
23	17	2,2-Trimethylenoctan-1-ol
24	18	2,2-Trimethylen-3-phenylpropan-1-ol
25	19	2,2-Trimethylen-4-cyclopentyl-butan-1-ol
26	20	2,2-Trimethylen-4-hexin-1-ol
27	55	2,2-Trimethylen-4-cis-hexen-1-ol

B e i s p i e l e 28 bis 34:

Durch Oxidation der in der folgenden Tabelle 3 angegebenen Alkohole mit Chromtrioxid-Pyridin-Komplex nach der im Beispiel 5 oben beschriebenen Verfahrensweise erhält man die in der Tabelle angegebenen Aldehyde.

T a b e l l e 3

Beispiel Nr.	Ausgangsalkohole gemäß Beispiel	2,2-Trimethylenaldehydprodukte
28	21	2,2-Trimethylenvaleraldehyd
29	22	2,2-Trimethylenheptaldehyd
30	23	2,2-Trimethylenoctaldehyd
31	24	2,2-Trimethylen-3-phenyl-propionaldehyd
32	25	2,2-Trimethylen-4-cyclopentyl-butyraldehyd
33	26	2,2-Trimethylenhex-4-in-1-al
34	27	2,2-Trimethylen-4-cis-hexen-1-al

B e i s p i e l e 35 bis 41:

Durch Behandlung der verschiedenen, in der nachstehenden Tabelle 4 angegebenen Aldehyde mit Lithiumacetylid-Äthylendiamin-Komplex in der im Beispiel 7 beschriebenen Weise erhält man die in der Tabelle angegebenen Hydroxyacetylene.

T a b e l l e 4

Beispiel Nr.	Ausgangsaldehyde gemäß Beispiel	Hydroxyacetylenprodukte
35	28	4,4-Trimethylen-1-heptin-3-ol
36	29	4,4-Trimethylen-1-nonin-3-ol
37	30	4,4-Trimethylen-1-decin-3-ol
38	31	4,4-Trimethylen-5-phenyl-1-pentin-3-ol
39	32	4,4-Trimethylen-6-cyclopentyl-1-hexin-3-ol
40	33	4,4-Trimethylen-1,6-octadiin-3-ol
41	34	4,4-Trimethylen-4-cis-hexen-3-ol

B e i s p i e l e 42 bis 48:

Durch Behandlung der verschiedenen, nachstehend in Tabelle 5 angegebenen Alkohole mit Chlortrimethylsilan in der im Beispiel 9 beschriebenen Weise erhält man die in der Tabelle angeführten entsprechenden Trimethylsilyloxyacetylene.

T a b e l l e 5

Beispiel Nr.	Ausgangsalkohole gemäß Beispiel	Trimethylsilyloxyacetylenprodukte
42	35	4,4-Trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1-heptin
43	36	4,4-Trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1-nonin
44	37	4,4-Trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1-decin
45	38	4,4-Trimethylen-3-trimethylsilyloxy-5-phenyl-1-pentin
46	39	4,4-Trimethylen-3-trimethylsilyloxy-6-cyclopentyl-1-hexin
47	40	4,4-Trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1,6-octadiin
48	41	4,4-Trimethylen-3-trimethylsilyloxy-4-cis-octen-1-in

B e i s p i e l e 49 bis 54:

In der im Beispiel 13 beschriebenen Weise werden die verschiedenen, in der nachstehenden Tabelle 6 angegebenen Acetylene mit Disiamylboran behandelt, das in situ aus Natriumborhydrid und 2-Methyl-2-buten hergestellt worden ist, worauf man die so gebildeten Organoborane mit Trimethylaminoxid oxidiert und anschließend dieses Produkt mit Jod und NaOH behandelt; dabei erhält man die in der Tabelle angegebenen Trimethylsilyljodvinylcarbinole.

Tabelle 6

Beispiel Nr.	Ausgangsacetylene gemäß Beispiel	Trimethylsilylvinylcarbinol-produkte
49	42	1-Jod-4,4-trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1-trans-hepten
50	43	1-Jod-4,4-trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1-trans-nonen
51	44	1-Jod-4,4-trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1-trans-decen
52	45	1-Jod-4,4-trimethylen-3-trimethylsilyloxy-5-phenyl-1-trans-penten
53	46	1-Jod-4,4-trimethylen-3-trimethylsilyloxy-6-cyclopentyl-1-trans-hexen
54	47	1-Jod-4,4-trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1-trans-octen-6-in

Beispiel 55:
Herstellung von Äthyl-2,2-trimethylen-4-cis-hexenoat

Eine Lösung von 5 g Äthyl-2,2-trimethylen-4-hexinoat (Beispiel 20) in 40 ml trockenem Pyridin wird in einer Parr-Vorrichtung unter Verwendung von 600 mg 5 %igem Palladium auf Bariumsulfat-Katalysator hydriert. Nach 1 h, wenn die Wasserstoffaufnahme vollständig ist, wird die Lösung durch Celite filtriert und die Mutterlauge wird zur Trockne gebracht, wobei 4 g des Produktes als Öl erhalten werden.

Beispiel 56:
Herstellung von 3-Tetrahydropyranyloxy-1-propin

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 112 g (2,0 Mol) 3-Hydroxy-1-propin und 260 g (3,0 Mol) Dihydropyran in 1,20 l Methylenchlorid, die in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt ist, eine Lösung von 20 mg p-Toluolsulfonsäure in 100 ml Methylenchlorid tropfenweise zu. Man rührt die Reaktionsmischung bei 0 °C 1/2 h und dann 1 h bei Zimmertemperatur. Sie wird dann in 200 ml einer 5 %igen Natriumbicarbonatlösung gegossen, die organische Phase wird abgetrennt, die wässerige Phase mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert und die organischen Phasen werden mit 100 ml einer Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter

Vakuum (etwa 1600 Pa) bei 45 °C eingedampft, wobei 300 g Rohprodukt erhalten werden, das durch fraktionierte Destillation (Kp. 1920 Pa = 71 bis 73 °C) gereinigt wird und 250 g (89 %) einer Flüssigkeit ergibt.

B e i s p i e l 57:
Herstellung von 3-Tetrahydropyranyloxy-1-trimethylsilyl-1-propin

Unter Rühren wird bei -20 °C eine Lösung von 45 ml (0,89 Mol) 2,0 N n-Butyllithium in Hexan zu einer Lösung von 125 g (0,89 Mol) 3-Tetrahydropyranyloxy-1-propin (Beispiel 56) in 450 ml Äther unter einer Stickstoffatmosphäre innerhalb 1 h zugetropft. Dann werden 150 ml trockener Äther hinzugegeben — und die Mischung wird bei -20 °C 30 min gerührt, worauf man eine Lösung von 98 g (0,89 Mol) Trimethylchlorsilan in 73 ml Äther zutropft. Man setzt das Rühren 30 min bei -20 °C und bei Zimmertemperatur 18 h lang fort. Dann wird die Reaktionsmischung erneut auf -20 °C gekühlt und eine Lösung von 90 ml Essigsäure in 300 ml Äther zugetropft und anschließend fügt man 90 ml Wasser hinzu. Dann wird mit 500 ml Wasser verdünnt und dreimal mit 300 ml 5 %iger Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 500 ml gesättigter Solelösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum (etwa 1600 Pa) bei 40 °C eingedampft. Das Rohprodukt wird fraktioniert destilliert. $Kp_{2390\ Pa}$ = 120 bis 125 °C. Ausbeute 120 g Öl.

B e i s p i e l 58:
Herstellung von d,l-erythro-3-Tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-trimethylsilyl-1-octin

Unter Rühren gibt man tropfenweise bei -78 °C zu einer Lösung von 62 ml (124 mMol) einer 2,0 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan und 50 ml trockenem Tetrahydrofuran unter einer Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 24 g (113 mMol) 3-Tetrahydropyranyloxy-1-trimethylsilyl-1-propin (Beispiel 57) in 35 ml Tetrahydrofuran hinzu. Diese rote Lösung rührt man 1 h bei - 78 °C, worauf tropfenweise bei -78 °C eine frisch bereitete Lösung von 135 mMol Zinkjodid in 125 ml Tetrahydrofuran [F. Mercier, R. Epstein und S. Holand, Bull. Soc. Chim. France, 2, 690 (1972)] zugesetzt wird, bis sich die Farbe der Mischung in

gelb ändert. Nach weiterem einstündigem Rühren bei -78 °C wird eine Lösung von 21 g (250 mMol) n-Valeraldehyd in 35 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugesetzt und die Reaktionsmischung wird 1 h bei -78 °C und 18 h bei Zimmertemperatur gerührt. Sie wird dann auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 12 ml Essigsäure in 65 ml Äther und anschließend mit 75 ml Eiswasser versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässerige Phase wird zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man dreimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, bis die letzte Waschflüssigkeit basisch ist, worauf mit gesättigter Solelösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft wird, wobei 40 g gelbes Öl erhalten werden. Das Rohprodukt kann über eine trockene Aluminiumsäule mit den Abmessungen 10 cm x 100 cm gereinigt und mit Chloroform eluiert werden. IR: unverdünnt; 3550 (OH), 2200 (C≡C), 840, 750 [$(CH_3)_3Si$], cm^{-1}.

B e i s p i e l 59:
Herstellung von d,l-erythro-3,4-Dihydroxy-1-trimethylsilyl-1-octin

Eine Lösung von 19,6 g (0,066 Mol) d,l-erythro-3-Tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-trimethylsilyl-1-octin (Beispiel 58) in 55,5 ml Äthanol, 22,2 ml Essigsäure und 22,2 ml Wasser wird 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die gekühlte Mischung wird zur Trockne gebracht und zweimal mit Benzol eingedampft. Den Rückstand nimmt man in Hexan auf, wäscht dreimal mit gesättigter Kaliumbicarbonatlösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft ein, wobei 17,0 g Rohprodukt erhalten werden. IR: unverdünnt, 3500 - 3400, breit (zwei OH).

B e i s p i e l 60:
Herstellung von d,l-erythro-3,4-Isopropylidendioxy-1-trimethylsilyl-1-octin

Unter Rühren gibt man 0,05 ml 60 %ige Perchlorsäure zu einer Lösung von 17,0 g (79,5 mMol) rohem d,l-erythro-15,16-Dihydroxy-1-trimethylsilyl-1-octin (Beispiel 59) in 33,6 ml 2,2-Dimethoxypropan bei 0 °C hinzu. Nach 30 min bei Zimmertemperatur wird die Mischung mit 50 ml Hexan und 25 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung geschüttelt. Die Hexanphase trennt

man ab, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft ein, wobei 19,0 g Rohprodukt erhalten werden.

B e i s p i e l 61:
Herstellung von d,l-erythro-3,4-Isopropylidendioxy-1-octin

Eine Mischung von 19,0 g (75,0 mMol) rohem d,l-erythro-3,4-Isopropylidendioxy-1-trimethylsilyl-1-octin (Beispiel 60) mit 95 ml Methanol und 3,0 g Kaliumcarbonat wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird gekühlt und bei 50 °C (etwa 1730 Pa) eingedampft, in 250 ml Benzol aufgenommen und mit 100 ml Wasser gewaschen. Das Wasser wird mit Salz gesättigt, die organische Phase abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei 12 g Rohprodukt erhalten werden. Durch fraktionierte Destillation erhält man 7,0 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung als farbloses Öl, vom $Kp._{1730\ Pa}$ = 103 bis 106 °C. IR: unverdünnt; 3300 scharf (H-C≡C) 2100 (C≡C), 780 (erythro-Konfiguration) cm^{-1}.

NMR: $\delta CDCl_3$
TMS; 4,75 (dd., 1, C≡C-C<u>H</u>-CH, J = 2Hz, J = 5Hz),
4,10 (m, 1, C≡C-CH-C<u>H</u>-CH_2, 2,5, d, 1, <u>H</u>-C≡C-CH),
1,9 - 1,2 (m, 14, Alkyl), 0,90 (m, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$).

B e i s p i e l 62:
Herstellung von d,l-erythro-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-trans-1-octen

Unter Rühren gibt man bei 0 °C zu einer Aufschlämmung von 0,852 g (0,023 Mol) Natriumborhydrid und 4,21 g (0,060 Mol) 2-Methyl-2-buten in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran unter einer Argonatmosphäre tropfenweise 4,26 g (0,030 Mol) Bortrifluorid-ätherat-Komplex hinzu. Man versetzt tropfenweise mit einer Lösung von 2,73 g (0,015 Mol) d,l-erythro-3,4-Isopropylidendioxy-1-octin (Beispiel 61) in 5 ml Tetrahydrofuran, entfernt das Eisbad und rührt 2 h bei Zimmertemperatur. Dann wird erneut auf 0 °C gekühlt und portionenweise innerhalb von 30 min mit 2,88 g (0,105 Mol) trockenem Trimethylaminoxid versetzt. Nach dreistündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird diese Mischung gleichzeitig mit einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 2,13 g Jod in 53 ml Tetrahydrofuran in 766 ml einer auf 0 °C abgekühlten

15 %igen Lösung von Natriumhydroxid in Wasser gegossen und das Ganze wird bei 0 °C kräftig 45 min lang gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässerige Phase zweimal mit Äther extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit einer 5 %igen Natriumthiosulfatlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt chromatographiert man über eine trockene Silikagelsäule mit den Abmessungen 5 cm x 100 cm und eluiert mit Chloroform, wobei 1,2 g (25 %) eines gelben Öles erhalten werden.
IR: unverdünnt; 1599 scharf, 945 (C=C), cm^{-1}.

B e i s p i e l 63:
Herstellung von d,l-erythro-3-Tetrahydropyranyloxy-4-acetyloxy-1-trimethylsilyl-1-octin

Eine Lösung von 3,0 g (13,2 mMol) d,l-erythro-3-Tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-trimethylsilyl-1-octin wird 15 h mit 3 ml Essigsäureanhydrid und 10 ml Pyridin auf 100 °C erhitzt. Man dampft die Mischung zur Trockne ein, löst in Äther auf und wäscht mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei 2,5 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung in Form eines Öles erhalten werden.
IR: unverdünnt; 2200 (C≡C), 1730 (C=O), 830, 760 [$(CH_3)_3Si$], cm^{-1}.

B e i s p i e l 64:
Herstellung von d,l-erythro-3-Hydroxy-4-acetyloxy-1-trimethylsilyl-1-octin

In der im Beispiel 59 angegebenen Weise werden 2,5 g (7,4 mMol) d,l-erythro-3-tetrahydropyranyloxy-4-acetyloxy-1-trimethylsilyl-1-octin (Beispiel 63) in einer Lösung aus Äthanol, Essigsäure und Wasser 3 h auf 100 °C erhitzt. Nach Aufarbeiten wird das Rohprodukt über eine trockene Silikagelsäule mit den Abmessungen 2,2 cm x 110 cm chromatographiert und mit Chloroform eluiert, wobei 1,0 g eines gelben Öls erhalten werden.
IR: unverdünnt; 3500 (OH), 1730 (C=O), cm^{-1}.

B e i s p i e l 65:
Herstellung von d,l-erythro-3-p-Toluolsulfonyloxy-4-acetyloxy-1-trimethylsilyl-1-octin

Zu einer Lösung von 7,5 g (41,0 mMol) d,l-erythro-3-Hydroxy-4-acetyloxy-1-trimethylsilyl-1-octin (Beispiel 64) in 41 ml trockenem Pyridin gibt man 11,0 g (58 mMol) p-Toluolsulfonylchlorid und rührt die entstehende Lösung 15 h bei 25 °C. Man erwärmt die Mischung dann 1 h auf 40 °C und verteilt nach Abkühlung zwischen 500 ml Diäthyläther und 100 ml 1,0 N HCl. Die organische Phase wäscht man dreimal mit 100 ml 1,0 N HCl, einmal mit verdünnter Natriumbicarbonatlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft unter vermindertem Druck ein, wobei ein Öl erhalten wird. Das Rohprodukt wird an einer trockenen Silikagelsäule mit den Abmessungen 5 cm x 120 cm gereinigt und mit Chloroform eluiert, wobei ein gelbes Öl erhalten wird.
IR: unverdünnt, 1730 (C=O), 1595 (aromatisch) cm^{-1}.

B e i s p i e l 66:
Herstellung von d,l-threo-3-Hydroxy-4-acetyloxy-1-trimethylsilyl-1-octin

Eine Mischung aus 15,5 g (39,0 mMol) d,l-erythro-3-p-Toluolsulfonyloxy-4-acetyloxy-1-trimethylsilyl-1-octin (Beispiel 65), 5,0 g Calciumcarbonat, 25 ml Wasser und 250 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren 4 Tage unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt, mit 100 ml Wasser versetzt und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässerige Phase extrahiert man mit Äther, vereinigt die organischen Phasen und trocknet sie mit Magnesiumsulfat, worauf eingedampft wird. Das Rohprodukt wird über eine trockene Silikagelsäule mit den Abmessungen 7,5 cm x 75 cm chromatographiert und mit Chloroform eluiert, wobei 7,0 g eines Öles erhalten werden.
IR: unverdünnt; 3500, (OH) cm^{-1}.

B e i s p i e l 67:
Herstellung von d,l-threo-3,4-Dihydroxy-1-octin

Eine Lösung von 7,0 g (28 mMol) d,l-threo-3-Hydroxy-4-acetyloxy-1-trimethylsilyl-1-octin (Beispiel 66) in 50 ml Methanol wird bei Zimmertemperatur 24 h mit einer Lösung von 6,3 g

(112 mMol) Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser gerührt. Man extrahiert die Mischung zweimal mit Hexan, wäscht mit 0,5 M HCl und Sole und trocknet mit Magnesiumsulfat. Nach Eindampfen erhält man die in der Überschrift angegebene Verbindung als gelbes Öl.
IR: unverdünnt; 2500 breit (2-OH), cm^{-1}.

B e i s p i e l 68:
Herstellung von d,l-threo-3,4-Isopropylidendioxy-1-octin

In der im Beispiel 60 angegebenen Weise wird eine Lösung von d,l-threo-3,4-Dihydroxy-1-octin (Beispiel 67) in Dimethoxypropan mit 60 %iger Perchlorsäure behandelt und nach fraktionierter Destillation (1600 Pa) erhält man die in der Überschrift angegebene Verbindung als farbloses Öl, das 15 % d,l-erythro-3,4-Isopropylidendioxy-1-octin (Beispiel 60) als Verunreinigung enthält.
IR: unverdünnt; 810 (threo-Konfiguration).
NMR: $\delta CDCl_3$
TMS ; 4,2 (dd, 1, -C≡C-CH-, J's - 2Hz, 6 Hz), 4,1 - 3,9 (m, 1, -C≡C-CH-C<u>H</u>-CH_2-), 2,5 (d, 1, H-C≡C-, J = 2 Hz), 1,9 - 1,2 (m, 14, Alkyl), 0,90 (m, 3H, CH_2-C<u>H</u>$_3$).

B e i s p i e l 69:
Herstellung von d,l-threo-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-1-octen

In der im Beispiel 62 beschriebenen Weise wird d,l-threo-3,4-Isopropylidendioxy-trans-1-octin (Beispiel 68) aufeinanderfolgend mit Disiamylboran, Trimethylaminoxid, Jod und NaOH behandelt, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung erhalten wird.

B e i s p i e l 70:
Herstellung von d,l-erythro-3-Tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-octin

Durch alkalische Hydrolyse von d,l-erythro-3-Tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-trimethylsilyl-1-octin (Beispiel 58) nach der Verfahrensweise des Beispiels 61 erhält man die in der Überschrift angegebene Verbindung.

B e i s p i e l 71:
Herstellung von d,l-erythro-3-Tetrahydropyranyloxy-4-methoxy-1-octin

Unter Rühren werden zu einer Aufschlämmung von 6,0 g (150 mMol) einer 60 %igen Öldispersion von Natriumhydrid und 96 g Jodmethan unter einer Argonatmosphäre 700 ml trockenes Tetrahydrofuran zugegeben. Man kühlt die Mischung, während gerührt wird, auf -20 °C und gibt tropfenweise eine Lösung von 30 g (133 mMol) d,l-erythro-3-Tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-octin (Beispiel 70) und anschließend 0,1 ml Methanol hinzu. Man rührt die Mischung bei Zimmertemperatur 24 h lang, versetzt mit 10 ml Methanol und dampft ein. Den Rückstand nimmt man in Äther auf, wäscht dreimal mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft ein. Das Rohprodukt wird durch fraktionierte Destillation gereinigt, wobei 16,3 g eines farblosen Öls vom $Kp._{1600\ Pa}$ = 137 bis 140 °C erhalten werden.

B e i s p i e l 72:
Herstellung von d,l-erythro-3-Tetrahydropyranyloxy-4-methoxy-1-jod-trans-1-octen

In der im Beispiel 62 beschriebenen Weise werden 1,20 g (5,0 mMol) d,l-erythro-3-Tetrahydropyranyloxy-4-methoxy-1-octin (Beispiel 71) aufeinanderfolgend mit Disiamylboran, Trimethylaminoxid, Jod und NaOH behandelt. Nach Chromatographieren über eine trockene Silikagelsäule mit den Abmessungen 5 cm x 90 cm und Eluieren mit Chloroform erhält man 0,80 g (40 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung als Öl.
NMR: $CDCl_3$
TMS ; 7,9 - 6,1 (m, 2, HC=CH), 4,9 - 4,6 (2m, 2, c=C-CH, O-CH-O), 4,3 - 4,0 (m, 1, c=c-CH-C<u>H</u>-CH_2), 3,9 - 3,0 (m, 6, $C\underline{H}_2$-O-C<u>H</u>, OCH_3), 1,8 - 1,2 (m, 12H, Alkyl), 0,9 (m, 3, $-CH_3$).

B e i s p i e l 73:
Herstellung von d,l-erythro-3-Hydroxy-4-methoxy-1-jod-trans-1-octen

Eine Lösung von 3,10 g (8,24 mMol) d,l-erythro-3-Tetrahydropyranyloxy-4-methoxy-1-jod-trans-1-octen (Beispiel 72) in 60 ml Essigsäure, 30 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Wasser

wird bei Zimmertemperatur 18 h gerührt. Sie wird dann bei 70 °C unter Hochvakuum (133 Pa) eingedampft und dreimal mit 40 ml Toluol eingedampft, wobei das in der Überschrift angegebene Produkt als Öl erhalten wird.

B e i s p i e l 74:
Herstellung von d,l-erythro-3-Trimethylsilyloxy-4-methoxy-1-jod-trans-1-octen

Unter Rühren gibt man tropfenweise zu einer Lösung von 3,0 g (10,2 mMol) d,l-erythro-3-Hydroxy-4-methoxy-1-jod-trans-1-octen (Beispiel 73) in 11,0 ml trockenem Dimethylformamid und 1,90 g (28,0 mMol) Imidazol, die auf 0 °C gekühlt ist, 135 g (12,5 mMol) Trimethylsilylchlorid hinzu. Man rührt die Reaktionsmischung weitere 4 h bei Zimmertemperatur. Dann wird sie in ein Gemisch aus 100 ml Hexan und 25 ml Wasser gegossen, die organische Phase wird abgetrennt, zweimal mit Wasser und einmal mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird durch fraktionierte Destillation gereinigt, wobei 2,0 g eines farblosen Öles vom $Kp._{40\ Pa}$ = 82 bis 83 °C erhalten werden.

IR: unverdünnt; 1602 scharf (C=C), 840, 750 breit [$(CH_3)_3Si$-] cm^{-1}.

B e i s p i e l 75:
Herstellung von d,l-erythro-1-Jod-3,4-dihydroxy-trans-1-octen

Eine Lösung von 1,40 g (4,50 mMol) d,l-erythro-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-trans-1-octen (Beispiel 62) in 30 ml Essigsäure, 10 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Wasser wird gerührt und 5 h auf 50 °C erhitzt. Dann dampft man unter Hochvakuum (133 Pa) bei 40 °C ein und dampft zwei weitere Male mit 50 ml Benzol ein. Nach Kristallisation aus 10 ml Chloroform bei 0 °C erhält man 700 mg der in der Überschrift angegebenen Verbindung als weißes kristallines Produkt.

B e i s p i e l 76:
Herstellung von d,l-erythro-1-Jod-3,4-bis-trimethylsilyloxy-trans-1-octen

Unter Rühren gibt man tropfenweise zu einer Lösung von 700 mg (2,40 mMol) d,l-erythro-1-Jod-3,4-dihydroxy-trans-1-octen (Beispiel 75) und 800 mg (12,0 mMol) Imidazol in 10 ml trockenem Dimethylformamid bei 0 °C 1,20 g (11,0 mMol) Trimethylchlorsilan hinzu. Man entfernt das Eisbad und rührt die Mischung unter Erhitzen auf 50 °C 5 h lang. Sie wird dann gekühlt, mit 50 ml Hexan und 50 ml Wasser geschüttelt, die organische Schicht wird abgetrennt und mit 15 ml 0,5 M HCl und 15 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Dieses Rohprodukt wird fraktioniert destilliert. $Kp._{52\ Pa}$ = 90 bis 92 °C, Ausbeute 250 mg eines farblosen Öls.

B e i s p i e l 77:
Herstellung von d,l-erythro-3-Trimethylsilyloxy-4-äthoxy-1-jod-trans-1-octen

Man verfährt in der im Beispiel 71 angegebenen Weise und erhält nach Äthylierung von d,l-erythro-3-Tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-octin unter Verwendung von Jodäthan während eines Zeitraumes von 22 h das entsprechende d,l-erythro-3-Tetrahydropyranyloxy-4-äthoxy-1-octin. Dieses Zwischenprodukt wird durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Disiamlyboran, Trimethylaminoxid, Jod und NaOH-Lösung nach der Verfahrensweise des Beispiels 72 in d,l-erythro-3-Tetrahydropyranyloxy-4-äthoxy-1-jod-trans-1-octen umgewandelt. Durch saure Hydrolyse nach der im Beispiel 18 angegebenen Verfahrensweise zum d,l-erythro-3-Hydroxy 4-äthoxy-1-jod-trans-1-octen und nachfolgende Behandlung mit Chlc trimethylsilan und Imidazol in Dimethylformamid, wobei nach der Verfahrensweise des Beispiels 74 vorgegangen wird, und anschliessende Destillation erhält man die in der Überschrift angegebene Verbindung.

B e i s p i e l e 78 bis 82:

Nach der Verfahrensweise des Beispiels 58 wird 1-Trimethylsilyl-3-tetrahydropyranyloxy-1-propin mit n-Butyllithium umgesetzt und anschließend erfolgt eine Behandlung mit den in der nachstehenden Tabelle 7 angeführten Aldehyden, wobei man die in der Tabelle angegebenen d,l-erythro-1-Trimethylsilyl-3-tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-alkine erhält.

T a b e l l e 7

Beispiel Nr.	Ausgangs-aldehyd	d,l-erythro-3-Tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-trimethylsilyl-1-alkin-produkt
78	n-Butanal	d,l-erythro-1-Trimethylsilyl-3-tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-heptin
79	n-Hexanal	d,l-erythro-1-Trimethylsilyl-3-tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-nonin
80	n-Heptanal	d,l-erythro-1-Trimethylsilyl-3-tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-decin
81	4-Methyl-n-pentanal	d,l-erythro-1-Trimethylsilyl-3-tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-7-methyl-1-octin
82	2-trans-n-Pentenal	d,l-erythro-1-Trimethylsilyl-3-tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-5-trans-en

B e i s p i e l e 83 bis 87:

Man hydrolysiert die 3-Tetrahydropyranyloxygruppe der in der nachstehenden Tabelle 8 angeführten d,l-erythro-1-Trimethylsilyl-3-tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-alkine nach der im Beispiel 59 beschriebenen Verfahrensweise, wandelt die entstehenden d,l-erythro-1-Trimethylsilyl-3,4-dihydroxy-1-alkine durch Behandlung mit Dimethoxypropan in Gegenwart von Perchlorsäure nach der Verfahrensweise des Beispiels 60 in das entsprechende d,l-erythro-1-Trimethylsilyl-3,4-isopropyliden-dioxy-1-alkin um, entsilyliert nach der Verfahrensweise des Beispiels 61 zum entsprechenden d,l-erythro-3,4-Isopropylidendioxy-1-alkin, behandelt anschließend mit Disiamylboran, Trimethylaminoxid, Jod und NaOH-Lösung nach der im Beispiel 62 beschriebenen Verfahrensweise und erhält dabei die in der nachstehenden Tabelle 8 angegebenen d,l-erythro-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-trans-1-alken-produkte.

Tabelle 8

Beispiel Nr.	Ausgangs-d,l-erythro-1-trimethylsilyl-3-tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-alkin des Beispiels Nr.	d,l-erythro-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-trans-1-alkenprodukt
83	78	d,l-erythro-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-trans-1-hepten
84	79	d,l-erythro-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-trans-1-nonen
85	80	d,l-erythro-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-trans-1-decen
86	81	d,l-erythro-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-7-methyl-trans-1-octen
87	82	d,l-erythro-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-trans,trans-1,5-octadien

Beispiele 88 bis 92:

Man acetyliert die 4-Hydroxygruppe der in der nachstehenden Tabelle 9 angegebenen d,l-erythro-1-Trimethylsilyl-3-tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-alkine nach der im Beispiel 63 beschriebenen Verfahrensweise, hydrolysiert dann die entstehenden d,l-erythro-1-Trimethylsilyl-3-tetrahydropyranyloxy-4-acetyloxy-1-alkine nach der Verfahrensweise des Beispiels 65 zu den entsprechenden d,l-erythro-1-Trimethylsilyl-3-hydroxy-4-acetyloxy-1-alkinen führt eine Epimerisierung nach der Verfahrensweise des Beispiels 66 unter Bildung der d,l-threo-1-Trimethylsilyl-3-hydroxy-4-acetyloxy-1-alkine durch, schließt eine Hydrolyse nach der Verfahrensweise des Beispiels 67 an, um die d,l-threo-3,4-Dihydroxy-1-alkine zu erhalten, wandelt diese in die entsprechenden d,l-threo-3,4-Isopropylidendioxy-1-alkine um, indem man sie mit Dimethoxypropan in Gegenwart von Perchlorsäure nach der im Beispiel 68 beschriebenen Verfahrensweise behandelt, und schließt eine Behandlung mit Disiamylboran, Trimethylaminoxid, Jod und NaOH-Lösung nach der im Beispiel 62 beschriebenen Verfahrensweise an; dabei erhält man die in der nachstehenden Tabelle 9 angegebenen d,l-threo-3,4-Isopropylidendioxy-trans-1-alken-produkte.

Tabelle 9

Beispiel Nr.	Ausgangs-d,l-erythro-1-trimethylsilyl-3-tetrahydropyranyloxy-4-hydroxy-1-alkin des Beispiels Nr.	d,l-threo-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-trans-1-alken-produkt
88	78	d,l-threo-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-trans-1-hepten
89	79	d,l-threo-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-trans-1-nonen
90	80	d,l-threo-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-trans-1-decen
91	81	d,l-threo-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-trans-1,7-methyl-1-octen
92	82	d,l-threo-1-Jod-3,4-isopropylidendioxy-trans-1,5-trans-1-octadien

Beispiel 93:
Herstellung von 1-Octin-4-ol

Eine Suspension von 24,3 g (1,0 Mol) Magnesium in 90 ml trockenem Äther wird bei Zimmertemperatur unter Stickstoff mit 100 mg Mercurichlorid gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 2ml Propargylbromid gezündet und durch tropfenweise Zugabe einer Lösung von 119,5 g (1,0 Mol) Propargylbromid und 107,7 g (1,25 Mol) Valeraldehyd in 300 ml trockenem Äther aufrechterhalten. Während die Anfangsreaktion sehr heftig ist und durch bloßes Kühlen in einem Eisbad bei 30 °C aufrechterhalten wird, kann es notwendig werden, zur Aufrechterhaltung der Reaktion die Mischung auf Rückflußtemperatur zu erhitzen, nachdem etwa ein Drittel der Ätherlösung zugesetzt ist. Nach Beendigung der Zugabe wird die Reaktionsmischung unter Rückfluß erhitzt, bis die Hauptmenge des Magnesiums aufgelöst ist (mehrere Stunden), und die Reaktionsmischung wird vom überschüssigen Magnesium in 1500 ml einer eiskalten Ammoniumchloridlösung, die gerührt wird, dekantiert. Die Ätherschicht wird abgetrennt und die wässerige Schicht wird dreimal mit 300 ml Anteilen Äther extrahiert. Die

vereinigten Ätherextrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und filtriert. Nach Eindampfen des Äthers unter Vakuum bleiben etwa 115 g gelbes Öl zurück, das unter einem Druck von etwa 2390 Pa durch eine 15 cm Vigreaux-Kolonne destilliert wird. Die bei 81 bis 82 °C siedende Fraktion (36 g) und die höhersiedenden und niedrigersiedenden Destillate können redestilliert werden, wobei weiteres Produkt erhalten wird. Das IR-Absorptionsspektrum zeigt höchstens eine Spur von Allen (5,1 µ) und bei der Gas-Flüssigkeits-Verteilungschromatographie zeigt sich für die Hauptfraktion ein Reinheitsgrad von etwa 98 %.

B e i s p i e l e 94 bis 97:

Die 1-Alkin-4-ol-produkte der nachstehenden Tabelle 10 werden durch Behandlung der in der Tabelle 10 angeführten Aldehyde mit Propargylmagnesiumbromid nach der Verfahrensweise des Beispiels 93 erhalten.

T a b e l l e 10

Beispiel Nr.	Ausgangsaldehyd	1-Alkin-4-ol-produkt
94	n-Hexaldehyd	1-Nonin-4-ol
95	n-Heptaldehyd	1-Decin-4-ol
96	n-Butyraldehyd	1-Heptin-4-ol
97	3-cis-Hexenaldehyd*	4-Hydroxy-6-cis-en-1-nonin

* M. Winter, Helv. Chim. Acta, 46, 1972 (1963).

B e i s p i e l 98:
Herstellung von 4-Triphenylmethoxy-1-octin

Eine Mischung aus 10 g (0,08 Mol) 4-Hydroxy-1-octin [siehe L. Crombie und A.G. Jacklin, J. Chem. Soc., 1632 (1957), und auch Beispiel 93] und 30,75 g (0,09 Mol) Triphenylmethylbromid in 85 ml trockenem Pyridin wird am Dampfbad 2 h lang erhitzt. Die gekühlte Mischung behandelt man mit Wasser und extrahiert mit Äther. Den Extrakt wäscht man aufeinanderfolgend mit eiskalter 2 %iger HCl und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet mit

Magnesiumsulfat und bringt zur Trockne. Nach Säulenchromatographie des Rückstandes über Florisil erhält man ein Öl; λ max 3,01, 4,72 (acetylenischer Wasserstoff), 6,28, 9,65 und 14,25 μ (Triphenylmethoxygruppe).

B e i s p i e l 99:
Herstellung von 4-Triphenylmethoxy-1-hexin

Eine Lösung von 9,81 g (0,10 Mol) 4-Hydroxy-1-hexin und 33,5 g (0,12 Mol) Triphenylmethylchlorid in 100 ml trockenem Pyridin wird unter Rühren 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die gekühlte Mischung behandelt man mit Wasser und extrahiert mit einem Hexan-Äther-Gemisch. Den Extrakt wäscht man aufeinanderfolgend mit Wasser und gesättiger NaCl-Lösung, trocknet über Magnesiumsulfat und engt ein. Bei der Säulenchromatographie des Rückstandes über Florisil erhält man ein Öl, λ max 3290 (acetylenischer Wasserstoff), 1600, 1030 und 705 cm^{-1} (Triphenylmethoxygruppe).

B e i s p i e l e 100 bis 106:

Die in der nachstehenden Tabelle 11 angeführten triphenylmethoxysubstituierten 1-Alkine werden nach der Verfahrensweise des Beispiels 98 aus Triphenylmethylbromid und den entsprechenden hydroxysubstituierten 1-Alkinen hergestellt; entsprechende Literaturangaben finden sich in der Tabelle.

T a b e l l e 11

Beispiel Nr.	Bezugnahme auf das als Ausgangsmaterial verwendete hydroxysubstituierte 1-Alkin	Triphenylmethoxysubstituiertes 1-Alkin-produkt
100	Fußnote 1	4-Triphenylmethoxy-1-pentin
101	Fußnote 1 [Beispiel 96]	4-Triphenylmethoxy-1-heptin
102	Fußnote 1	4-Triphenylmethoxy-5-methyl-1-hexin
103	Fußnote 2 [Beispiel 94]	4-Triphenylmethoxy-1-nonin
104	Fußnote 3 [Beispiel 95]	4-Triphenylmethoxy-1-decin
105	Fußnote 4	4-Triphenylmethoxy-5-äthyl-1-heptin
106	Beispiel 97	4-Triphenylmethoxy-6-cis-en-1-nonin

Fußnoten:

1. G. Fontaine et al., Bull. Soc. Chem. France, 1447 (1963).
2. S. Abe und K. Sato, Bull. Soc. Chem. Japan, 29, 88 (1956); Chem. Abstr., 50, 13737 (1956).
3. L. Crombie und A. G. Jacklin, J. Chem. Soc., 1622 (1957);
4. Nobuharra, Akio, Chem. Abstr., 70, 3219 (1969).

B e i s p i e l 107:

Herstellung von 1-Jod-4-triphenylmethoxy-trans-1-octen

Unter Rühren werden zu einer Suspension von 1,78 g (0,074 Mol) Natriumborhydrid in 200 ml trockenem Glyme bei -5 °C unter Stickstoff 15,8 g (0,22 Mol) 2-Methyl-2-buten und 16,2 g (0,11 Mol) Bortrifluoridätherat gegeben und die Mischung wird 2 h bei -5 °C bis 0 °C gerührt. Zur kalten Lösung gibt man innerhalb von 5 bis 10 min eine Lösung von 37,5 g (0,10 Mol) 4-Trityloxy-1-octin (Beispiel 98) in 50 ml Glyme hinzu und läßt die Lösung innerhalb von 1,5 h auf 20 °C erwärmen. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C abgekühlt und innerhalb von 5 min mit 30 g (0,4 Mol) trockenem Trimethylamin-N-oxid versetzt. Nach Entfernen des Kühlbades steigt die Temperatur auf 40 °C an und die Mischung wird 1,5 h auf einer Temperatur zwischen 30 und 40 °C gehalten. Man gießt die Suspension rasch in 1 l eiskalte 15 %ige NaOH unter gutem Rühren ein und setzt sofort eine Lösung von 80 g Jod in 200 ml Tetrahydrofuran zu. Das Rühren wird 30 min ohne weitere Kühlung fortgesetzt und die organische Schicht wird abgetrennt. Die wässerige Schicht extrahiert man mit 3 200 ml-Anteilen Äther und die vereinigten organischen Schichten werden aufeinanderfolgend mit Wasser, 5 %iger Natriumthiosulfatlösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 50 g gelbes Öl erhalten werden. Die Hauptmenge des Öls wird in Hexan aufgelöst und nach Dekantieren von einem gummiartigen Feststoff wird die Hexanlösung durch eine 5,1 cm (Durchmesser)/Säule aus 1.500 g Aluminiumoxid mit zusätzlichem Hexan perkoliert. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthalten, werden zu einem blaßgelben Öl (33 g) eingeengt, welches die NMR- und IR-Spektral-Charakteristika des gewünschten Produktes aufweist.

B e i s p i e l e 108 bis 114:

Durch Behandlung der in der nachstehenden Tabelle 12 aufgeführten triphenylmethoxysubstituierten 1-Alkine mit Disiamylboran, das in situ aus 2-Methyl-2-buten, Bortrifluorid und Natriumborhydrid hergestellt worden ist, und anschließende Behandlung mit Trimethylamin-N-oxid und dann mit NaOH und Jod - jeweils in der im Beispiel 107 beschriebenen Weise - erhält man als Produkte die triphenylmethoxysubstituierten 1-Jod-1-trans-alkene der folgenden Tabelle.

T a b e l l e 12

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial: triphenylmethoxy-subst. 1-Alkin gemäß Beispiel Nr.	1-jod-triphenylmethoxysubst. 1-trans-Alken-produkt
108	99	1-Jod-4-triphenylmethoxy-1-trans-hexen
109	100	1-Jod-4-triphenylmethoxy-1-trans-penten
110	101	1-Jod-4-triphenylmethoxy-1-trans-hepten
111	102	1-Jod-4-triphenylmethoxy-5-methyl-1-trans-hexen
112	103	1-Jod-4-triphenylmethoxy-1-trans-nonen
113	104	1-Jod-4-triphenylmethoxy-1-trans-decen
114	106	1-Jod-4-triphenylmethoxy-1-trans-6-cis-nonadien

B e i s p i e l e 115 bis 124a:

Die Ausgangsaldehyde oder -ketone der nachstehenden Tabelle 13 werden in die gleichfalls in dieser Tabelle angegebenen 1-Alkin-4-ol-produkte nach der im Beispiel 93 beschriebenen Verfahrensweise umgewandelt.

../.

Tabelle 13

Beispiel Nr.	Ausgangsaldehyd oder -keton	1-Alkin-4-ol-produkt
115	2-Octanon	4-Methyl-4-hydroxy-1-decin
116	trans-2-Hexenal	4-Hydroxy-5-trans-nonen-1-in
117	2,2-Dimethylhexanal	5,5-Dimethyl-4-hydroxy-1-nonin
118	z-Heptanon	4-Methyl-4-hydroxy-1-nonin
119	2,2-Dimethylpentanal	5,5-Dimethyl-4-hydroxy-1-octin
120	2-Methylpentanal	5-Methyl-4-hydroxy-1-octin
121	2-Methylhexanal	5-Methyl-4-hydroxy-1-nonin
122	2-Hexanon	4-Hydroxy-4-methyl-1-octin
123	trans-3-hexen-2-on[α]	4-Hydroxy-4-methyl-5-trans-octen-1-in
124	trans-2-Pentenal[ß]	4-Hydroxy-5-trans-octen-1-in
124a	trans-2-Heptenal[ß]	4-Hydroxy-5-trans-decen-1-in

α G. Sturtz, Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 2477.

ß R.I. Hoaglin und D.M. Hirsh, US-PS 2 628 257; Chem.Abstr. 48 1423e (1954)

Beispiel 125:

Herstellung von 4-Methyl-4-trimethylsilyloxy-1-octin

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 75,4 g (0,537 Mol) 4-Hydroxy-4-methyl-1-octin (Beispiel 122), 104,9 g (1,54 Mol) Imidazol und 325 ml Dimethylformamid 65,2 g (0,60 Mol) Chlortrimethylsilan. Nach Stehenlassen über Nacht wird die Mischung in 800 ml Hexan eingegossen. Man wäscht die Mischung sorgfältig mit Wasser und anschließend mit Natriumbicarbonatlösung und Sole. Die Lösung trocknet man über Magnesiumsulfat, filtriert und dampft ein, wobei man eine Flüssigkeit erhält; PMR-Spektrum δ 1,26 (Singlett, 3, CH_3), 1,92 (Triplett, 1, HC), 2,30 (Dublett, 2, CH_2).

Beispiele 126 bis 129a:

Die 1-Alkin-4-ole der Tabelle 14 werden in die Trimethylsilylätherprodukte dieser Tabelle umgewandelt, indem eine Behandlung mit Chlortrimethylsilan nach der im Beispiel 125 beschriebenen Verfahrensweise vorgenommen wird.

Tabelle 14

Beispiel Nr.	1-Alkin-4-ol-ausgangsmaterial	Trimethylsilyläther-produkt
126	5,5-Dimethyl-4-hydroxy-1-nonin (Beispiel 117)	5,5-Dimethyl-4-trimethylsilyloxy-1-nonin
127	4-Methyl-4-hydroxy-1-nonin (Beispiel 118)	4-Methyl-4-trimethylsilyloxy-1-nonin
128	5,5-Dimethyl-4-hydroxy-1-octin (Beispiel 119)	5,5-Dimethyl-4-trimethylsilyloxy-1-octin
129	4-Hydroxy-4-methyl-5-trans-octen-1-in (Beispiel 123)	4-Methyl-4-trimethylsilyloxy-5-trans-octen-1-in
129a	4-Hydroxy-4-methyl-1-decin (Beispiel 124a)	4-Methyl-4-trimethylsilyloxy-1-decin

Beispiel 130:

Herstellung von 1-Jod-4-hydroxy-4-methyl-trans-1-octen

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 400 ml 0,5 M bis-(3-Methyl-2-butyl)-boran in Glyme, hergestellt aus Natriumborhydrid, 2-Methyl-2-buten und Bortrifluoridätherat wie im Beispiel 107, bei -10 °C 63,7 g (0,30 Mol) 4-Methyl-4-trimethylsilyloxy-1-octin (Beispiel 125) hinzu. Die Lösung wird bei Zimmertemperatur 2,5 h gerührt, auf -10 °C gekühlt und innerhalb von 30 min mit 158 g (2,1 Mol) festem Trimethylaminoxid unter Kühlen behandelt. Die Mischung wird bei Zimmertemperatur 2 h gerührt und dann unter Rühren in eine eiskalte 15 %ige wässerige NaOH gegossen; die Mischung wird unter Rühren sofort mit einer Lösung von 426 g (1,68 Mol) Jod in 1100 ml Tetrahydrofuran behandelt. Nach 4 h wird die Mischung mit Äther extrahiert. Den Extrakt wäscht man aufeinanderfolgend mit Wasser, wässeriger Natriumthiosulfatlösung und Sole und trocknet über Magnesiumsulfat. Den Extrakt engt man ein und den Rückstand unterwirft man der Chromatographie über Silikagel mit Hexan, wobei ein Öl erhalten wird. PMR ($CDCl_3$): δ 1,18 (Singlett, 4-CH_3-Gruppe).

B e i s p i e l e 131 bis 134a:

Die 4-Trimethylsilyloxy-1-alkine gemäß Tabelle 15 werden nach der im Beispiel 130 angegebenen Verfahrensweise in die gleichfalls in der Tabelle angegebenen 4-Hydroxy-1-jod-trans-1-alkene umgewandelt.

T a b e l l e 15

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial 4-Trimethylsilyloxy-1-alkin gemäß Beispiel Nr.	4-Hydroxy-1-jod-trans-1-alkene produkt
131	126	1-Jod-5,5-dimethyl-4-hydroxy-trans-1-nonen
132	127	1-Jod-4-methyl-4-hydroxy-trans-1-nonen
133	128	1-Jod-5,5-dimethyl-4-hydroxy-trans-1-octen
134	129	1-Jod-4-methyl-4-hydroxy-trans, trans-1,5-octadien
134a	129a	1-Jod-4-methyl-4-hydroxy-trans-1-decen

B e i s p i e l 135:
Herstellung von 1-Jod-4-methyl-4-trimethylsilyloxy-trans-1-octen

10,9 g (100 mMol) Chlortrimethylsilan werden unter Rühren zu einer Mischung von 24,5 g (55,6 mMol) 1-Jod-4-hydroxy-4-methyl trans-1-octen (Beispiel 130), 13,6 g (200 mMol) Imidazol und 75 m Dimethylformamid gegeben. Nach Stehenlassen über Nacht wird die Mischung in 250 ml Hexan gegossen. Man wäscht die Mischung sorgfältig mit Wasser und anschließend mit Sole und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt destilliert, wobei eine farblose Flüssigkeit vom Kp. (9,31 Pa = 67,5 bis 68 °C erhalten wird.

B e i s p i e l e 136 bis 139 b:

Die 1-Jod-4-hydroxy-trans-1-alkene der Tabelle 16 werden in die Trimethylsilylätherprodukte dieser Tabelle nach der im Beispiel 135 beschriebenen Verfahrensweise umgewandelt.

Tabelle 16

Beispiel Nr.	1-Jod-4-hydroxy-trans-1-alken-ausgangsmaterial gemäß Beispiel	Trimethylsilylätherprodukt
136	131	1-Jod-5,5-dimethyl-4-trimethylsilyloxy-trans-nonen
137	132	1-Jod-4-methyl-4-trimethylsilyloxy-trans-1-nonen
138	133	1-Jod-5,5-dimethyl-4-trimethylsilyloxy-trans-1-octen
139	134	1-Jod-4-methyl-4-trimethylsilyloxy-trans,trans-1,5-octadien
139a	134a	1-Jod-4-methyl-4-trimethylsilyloxy-trans-1-decen
139b	134b	1-Jod-4-methyl-4-trimethylsilyloxy-trans-1-decen

Beispiel 140:
Herstellung von 4-Benzoyloxy-1-octin

77 g (0,55 Mol) Benzoylchlorid werden unter Rühren zu einer Lösung von 63 g (0,50 Mol) 1-Octin-4-ol (Beispiel 93) in 500 ml Pyridin gegeben. Nach 1,5 stündigem Rühren wird die Mischung mit 10 ml Äther behandelt, 15 min stehengelassen und eingeengt. Eine Lösung des Rückstandes in Äther wäscht man aufeinanderfolgend mit eiskalter HCl, Wasser, Natriumbicarbonatlösung und Sole. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, durch Celite filtriert und eingeengt, wobei ein Öl erhalten wird.
max. 3240 (endständiges Acetylen) und 1730 cm^{-1} (Benzyloxygruppe).

Beispiel 141:
Stereoselektive Hydrolyse von racemischem 4-Benzoyloxy-1-octin durch Rhizopus arrhizus

Zur Beimpfung von 7 Schüttelkolben (250 ml Erlenmeyer) wird ein Schrägagar von R. arrhizus (MUMF 1638) verwendet. Jeder Kolben enthält 50 ml eines Mediums, bestehend aus 2 % Edamin, 2 % Glucose und 0,72 % Maisquellwasser in Wasser mit auf 7,0 eingestelltem pH-Wert. Auf einer Rotationsschüttelmaschine werden bei 28 °C insgesamt 14 solcher Kolben bebrütet. Nach 72-stün-

diger Bebrütung werden jedem Kolben 50 mg racemisches 4-Benzoyloxy-1-octin (Beispiel 135) in 0,1 ml Aceton zugegeben. Nach 28 h werden die Kolben geerntet und durch Extraktion der gesamten breiigen Masse mit einem gleichen Volumen Chloroform aufgearbeitet. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das zurückbleibende Öl wird über eine Silikagelsäule mit progressiv an Äthylacetat angereichertem Hexan chromatographiert.

Aus den Fraktionen 3 bis 6 erhält man 150 mg farbloses Öl, das mit 4-Benzoyloxy-1-octin $[\alpha]_D^{25} = 5 \pm 1,0^\circ$ (c = 0,91, Äthylacetat) identisch ist. Diese Verbindung hat die (S)-Konfiguration.

Aus den Fraktionen 13 bis 20 erhält man 75 mg farbloses Öl, das mit 4-Hydroxy-1-octin, $[\alpha]_D^{25} = -17 \pm 1,0^\circ$ (c = 0,77, Äthylacetat) identisch ist. Diese Verbindung hat die (R)-Konfiguration.

Der Stamm von R. arrhizus, der bei diesem Versuch verwendet wurde, ist ein höherer Pilz, der stetig auf verschiedenen künstlichen Medien bei 20 bis 25 °C wächst. Bei dieser Untersuchung der taxonomischen Aspekte der Kultur wurden Petrischalen, enthaltend Kartoffel-Dextrose, Malzextrakt und Maismehl-Agar, beimpft und bei Zimmertemperatur 10 Tage bebrütet. Die Beobachtungen der Kulturcharakteristika und morphologischen Kennmerkmale sind nachstehend beschrieben:

Die Kolonien in Petrischalen mit Kartoffel-Dextrose-Agar wuchsen rasch, bedeckten die Agaroberfläche in 3 bis 5 Tagen und bildeten eine dicke, lose Matte aus gräulichem Mycel. Die Oberfläche der Kolonie ist durch reichliche schwarze Sporangien charakterisiert. Die Rückseite der Kolonie ist gräulich-weiß. Kolonien auf Malzextrakt-Agar wuchsen rasch, bedeckten die Agaroberfläche in 3 bis 5 Tagen. Die Mycelmatte war dick und gräulich-gelb. Die Oberfläche der Kolonie wurde durch Massen von Sporangien bräunlich-schwarz. Die Rückseite der Kolonie war gelblich. Kolonien auf Maismehl-Agar waren sehr dünn und weißlich. Sie breiteten sich über die Agaroberfläche aus. Die

Kulturen waren transparent und zeigten relativ wenig Sporangienbildung. Die Sichtbarkeit der Mikromorphologie ist auf diesem Medium gut. Längs der Stolonen treibenden Hyphae bildeten sich spärlich Rhizoide. Aus den Rhizoiden treten im allgemeinen 2 bis 3 Sporangiophore hervor. Die Wände der Sporangiophore sind oliv-braun und an der Basis 14,0 bis 20,0 µm breit, wobei sie zur Spitze hin konisch zulaufen; 0,5 bis 1,5 mm lange Sporangiophore endigen in kugeligen Sporangien mit einem Durchmesser von 130 bis 225 µm. Die Columellen sind halbkugelig, 3 bis 50 µm hoch und 50 bis 70 µm breit; die reifen Sporen sind bräunlich, 6,0 bis 8,5 µm x 4,5 bis 6,0 µm. Die Sporenwände sind deutlich sichtbar durch Längsfurchen markiert.

B e i s p i e l 142:
Herstellung von (S)-4-Hydroxy-1-octin

Eine Lösung von 1,15 g (5,0 mMol) (S)-4-Benzoyloxy-1-octin (Beispiel 141) und 1,40 g (25 mMol) KOH in 50 ml Methanol-Wasser (10 : 1) läßt man bei Zimmertemperatur 24 h stehen. Die Hauptmenge des Methanols wird bei Zimmertemperatur eingedampft und die Mischung wird mit Äther extrahiert. Den Extrakt wäscht man mit Sole, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft ein, wobei ein farbloses Öl erhalten wird, das mit 4-Hydroxy-1-octin $[\alpha]_D^{25} = +17 \pm 1,0^\circ$ (c = 0,77, Äthylacetat) identisch ist. Diese Verbindung hat die (S)-Konfiguration.

B e i s p i e l e 143 bis 148a:

Die in der nachstehenden Tabelle 17 als Ausgangsmaterial angegebenen 1-Alkin-4-ole werden nach der Verfahrensweise des Beispiels 98 in die triphenylmethoxysubstituierten 1-Alkine umgewandelt.

./.

T a b e l l e 17

Beispiel Nr.	Ausgangs-1-alkin-4-ol gemäß Beispiel Nr.	Triphenylmethoxysubstituiertes 1-Alkin-produkt
143	116	4-Triphenylmethoxy-5-trans-nonen-1-in
144	120	5-Methyl-4-triphenylmethoxy-1-octin
145	121	5-Methyl-4-triphenylmethoxy-1-nonin
146	124	4-Triphenylmethoxy-5-trans-octen-1-in
147	141	(R)-4-Triphenylmethoxy-1-octin
148	142	(S)-4-Triphenylmethoxy-1-octin
148a	124a	4-Triphenylmethoxy-5-trans-decen-1-in

B e i s p i e l e 149 bis 154A:

Die triphenylmethoxysubstituierten 1-Jod-1-trans-alken-produkte der nachstehenden Tabelle 18 werden aus den als Ausgangsmaterial eingesetzten, gleichfalls in Tabelle 18 angegebenen triphenylmethoxysubstituierten 1-Alkinen nach der Verfahrensweise des Beispiels 107 hergestellt.

T a b e l l e 18

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial: triphenylmethoxy-subst. 1-Alkin gemäß Beispiel Nr.	Triphenylmethoxysubstituiertes 1-Jod-trans-1-alken-produkt
149	143	1-Jod-4-triphenylmethoxy-trans, trans-1,5-nonadien
150	144	1-Jod-5-methyl-4-triphenyl-methoxy-trans-1-octen
151	145	1-Jod-5-methyl-4-triphenyl-methoxy-trans-1-nonen
152	146	1-Jod-4-triphenylmethoxy-trans, trans-1,5-octadien
153	147	(R)-1-Jod-4-triphenylmethoxy-1-trans-octen

Fortsetzung von Tabelle 18:

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial: triphenylmethoxy-subst. 1-Alkin- gemäß Beispiel Nr.	Triphenylmethoxysubstituiertes 1-Jod-trans-1-alken-produkt
154	148	(S)-1-Jod-4-triphenylmethoxy-1-trans-octen
154A	148a	1-Jod-4-triphenylmethoxy-trans,trans-1,5-decadien

B e i s p i e l 154B:
Herstellung von 4-Trimethylsilyloxy-1-octin

Zu einer kalten Lösung von 166 g 4-Hydroxy-1-octin [Prostaglandins, 10, 289 (1975)] und 240 g Imidazol in 1 l Dimethylformamid gibt man tropfenweise 202 g Trichlormethylsilan zu. Man läßt die Mischung bei Zimmertemperatur 2 bis 3 Tage stehen. Die Mischung wird zwischen Wasser und Hexan verteilt. Die Hexanschicht wäscht man mit Sole, trocknet über Magnesiumsulfat und engt ein. Durch Destillation des Rückstandes erhält man eine farblose Flüssigkeit. $Kp._{26,6\ Pa}$ = 38 °C.

B e i s p i e l 154C:
Herstellung von 1-Jod-4-trimethylsilyloxy-trans-1-octen

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 0,20 Mol frisch hergestelltem bis-(3-Methyl-2-butyl)-boran in 300 ml Tetrahydrofuran bei 0 bis 5 °C tropfenweise eine Lösung von 19,8 g 4-Trimethylsilyloxy-1-octin in 30 ml Tetrahydrofuran. Die entstehende Mischung rührt man bei Zimmertemperatur mehrere Stunden, kühlt in einem Eisband und behandelt mit 53 g Trimethylaminoxid. Man rührt die Mischung mehrere Stunden bei 25 bis 40 °C und gießt sie dann in 2 l 15 %ige NaOH. Die entstehende Mischung wird sofort mit einer Lösung von 140 g Jod in 300 ml Tetrahydrofuran behandelt. Nach 0,5 h wird die organische Phase abgetrennt und die wässerige Phase wird mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit Wasser, Natriumthiosulfatlösung und Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei ein Öl erhalten wird.
PMR-Spektrum ($CDCl_3$): 6,2 (d, J$C\underline{H}$=) und 6,7 (Quintuplett, =$C\underline{H}$-).

B e i s p i e l e 154D bis E:
Herstellung von 4-Hydroxy-1-jod-trans-1-octen

Ein 23 g Anteil von 1-Jod-4-trimethylsilyloxy-trans-1-octen wird in einem Gemisch aus 200 ml Eisessig, 100 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Wasser gelöst. Nachdem die Auflösung eingetreten ist, wird Toluol zugesetzt und die Mischung wird eingedampft. Das entstehende Öl wird über Silikagel mit Hexan, das progressiv an Benzol angereichert ist, und anschließend mit Aceton chromatographiert, wobei 16 g eines Öls, PMR-Spektrum ($CDCl_3$): 3,69 (m. C<u>H</u>OH) und 2,3 (s, O<u>H</u>), erhalten werden

B e i s p i e l 154F:
Herstellung von 4-Oxo-1-jod-trans-1-octen

Unter Rühren werden zu einer Suspension von 6,15 g Pyridiniumchlorchromat (Tetrahedron Letters, 1975, 2647) in 20 ml Methylenchlorid 450 mg Natriumacetat zugegeben. Auf einmal wird eine Lösung von 3,64 g 4-Hydroxy-1-jod-trans-1-octen in 15 ml Methylenchlorid nach 5 min zugegeben. Die dunkle Mischung wird bei Zimmertemperatur 75 min gerührt, mit 50 ml Äther verdünnt und dekantiert. Der feste Schlamm wird wiederholt mit Äther gewaschen und dekantiert. Die vereinigten Lösungen perkoliert man durch Florisil. Die Lösung wird eingeengt und liefert eine orange gefärbte Flüssigkeit; PMR-Spektrum ($CDCl_3$): 3,20 (d, j = 7cps, =CHC<u>H</u>$_2$CO).

B e i s p i e l 154G:
Herstellung von 4-Hydroxy-4-(1-propinyl)-1-jod-trans-1-octen

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von Propinyllithium bei -25 °C eine Lösung von 4-Oxo-1-jod-trans-1-octen in Tetrahydrofuran. Nach der Zugabe wird die Lösung 30 min bei -20 bis -15 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit einer Mischung aus Hexan und Eis abgelöscht. Die wässerige Phase wird abgetrennt und mit weiterem Hexan extrahiert. Die vereinigten Hexanextrakte werden aufeinanderfolgend mit Wasser und Sole gewaschen. Die Lösung trocknet man über Magnesiumsulfat und engt sie ein. Den Rückstand unterwirft man der Säulenchromatographie über Silikagel mit Toluol, wobei das Produkt als Öl erhalten wird.

B e i s p i e l 154H:
Herstellung von 4-Hydroxy-4-(1-propinyl)-1-jod-trans-1-decen

Durch Behandlung von 4-Hydroxy-1-decin (US-PS 3 950 406) nach der Verfahrensweise der Beispiele 154B, 154C, 154D, 154F und 154G erhält man die Jod-decen-Verbindung.

B e i s p i e l e 154I bis 154J:

Durch Behandlung der Jodalkene der Tabelle 4 mit Chlortrimethylsilan nach der Verfahrensweise des Beispiels 210H unten erhält man die Trimethylsilyläther der folgenden Tabelle.

T a b e l l e 18A

Beispiel Nr.	Ausgangs-jodalken	Silylätherprodukt
154I	154G	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jod-trans-1-octen
154J	154H	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jod-trans-1-decen

B e i s p i e l 155:
Herstellung von Äthyl-p-fluorphenoxy-acetat

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 50 g (0,29 Mol) p-Fluorphenoxyessigsäure in 1 l absolutem Äthanol 10 ml Schwefelsäure hinzu. Die Mischung wird 18 h unter Rückfluß erhitzt, auf Zimmertemperatur abgekühlt und unter Vakuum eingedampft. Sie wird dann auf 300 g Eis gegossen, zweimal mit 500 ml Äther extrahiert, zweimal mit 250 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft, wobei 58 g eines Öles erhalten werden. Dieses wird aus 50 ml Hexan bei -25 °C umkristallisiert, wobei 55 g (90 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung in Form farbloser Kristalle vom F. 32 bis 33 °C erhalten werden.

B e i s p i e l 156:
Herstellung von p-Fluorphenoxy-acetaldehyd

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 1,98 g (10 mMol) Äthyl-p-fluorphenoxyacetat (Beispiel 155) in 15 ml trockenem

Toluol, die auf -78 °C gekühlt ist, unter Argon tropfenweise innerhalb 30 min 8 ml einer 1,4 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (11 mMol) hinzu. Man rührt die Mischung 2 h bei -78 °C, setzt 1 ml Methanol und dann tropfenweise 5 ml Wasser hinzu. Das sich bildende Gel wird durch Celite filtriert und portionenweise mit 100 ml Äther gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, zweimal mit 25 ml einer gesättigten Solelösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Öl wird bei 71 bis 73 °C (13,3 Pa) destilliert, wobei 600 mg (45 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

B e i s p i e l 157:
Herstellung von 3-Hydroxy-4-p-fluorphenoxy-1-butin

Acetylengas, das durch Hindurchleiten durch eine Schwefelsäure enthaltende Falle getrocknet wird, wird in mäßiger Geschwindigkeit 15 min lang durch 5 ml kräftig gerührtes Tetrahydrofuran durchperlen gelassen. Zu dieser acetylenischen Lösung gibt man dann tropfenweise unter kontinuierlichem Hindurchleiten von Acetylen 3,5 ml einer 2,4 M Lösung von n-Butylmagnesiumchlorid in 8,4 mMol Tetrahydrofuran innerhalb von 45 min hinzu. Die Mischung wird weitere 15 min gerührt und tropfenweise innerhalb von 15 min mit einer Lösung von 580 mg (3,9 mMol) p-Fluorphenoxyacetaldehyd (Beispiel 156) in 3ml Tetrahydrofuran versetzt. Diese Lösung rührt man 2 weitere Stunden unter Hindurchleiten von Acetylen, gießt sie in 50 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert zweimal mit 50 ml Äther, wäscht mit 10 ml Ammoniumchloridlösung, trocknet mit Magnesiumsulfat, filtriert und dampft ein. Das Rohprodukt wird durch Sublimation bei 75 °C (13,3 Pa) während 5 h gereinigt und liefert 330 mg (48 %) weisser Kristalle vom F. 46 bis 47 °C.

B e i s p i e l 158:
Herstellung von 4-p-Fluorphenoxy-3-trimethylsilyloxy-1-butin

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 10 g (55 mMol) 3-Hydroxy-4-p-fluorphenoxy-1-butin (Beispiel 157) in 75 ml trockenem Dimethylformamid und 88 g (130 mMol) Imidazol gibt man tropfenweise unter Rühren 7,5 g (68 mMol) Chlortrimethyl-

silan. Die unter einer Argonatmosphäre vorliegende Mischung wird bei Zimmertemperatur 18 h gerührt und dann in 150 ml Hexan und 100 ml Eiswasser gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt, in 50 ml einer Solelösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Dieses Rohprodukt destilliert man unter Vakuum bei 13,3 Pa (Kp. 73 bis 75 °C), wobei 12,2 g (91 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung als farblose ölige Flüssigkeit erhalten werden.

B e i s p i e l 159:

Herstellung von 1-Tri-n-butylstannyl-4-p-fluorphenoxy-3-trimethylsilyloxy-trans-1-buten

Eine Mischung von 2,52 g (10 mMol) 3-Trimethylsilyloxy-4-p-fluorphenoxy-1-butin (Beispiel 158), 2,91 g (10 mMol) Tri-n-butyl-zinnhydrid und 10 mg Azobisisobutyronitril wird unter einer Argonatmosphäre unter Rühren 2 h auf 140 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird das rohe Reaktionsgemisch bei 180 bis 185 °C (6,66 Pa) fraktioniert destilliert, wobei 4,6 g (85 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

B e i s p i e l e 160 bis 162:

Die in der nachstehenden Tabelle 19 angegebenen Esterprodukte werden nach der im Beispiel 155 beschriebenen Verfahrensweise erhalten.

T a b e l l e 19

Beispiel Nr.	Aryloxysäure-ausgangsmaterial	Aryloxy-äthylester-produkt
160	m-Chlorphenoxy-essigsäure	Äthyl-m-chlorphenoxy-acetat
161	3,4-Dichlor-phenoxyessigsäure	Äthyl-3,4-dichlorphenoxy-acetat
162	Phenoxyessigsäure	Äthylphenoxyacetat

B e i s p i e l 163:

Herstellung von Äthyl-m-trifluormethylphenoxyacetat

Eine Mischung aus 100 g (0,618 Mol) α,α,α-Trifluor-m-cresol, 106 g (0,632 Mol) Äthylbromacetat, 87,5 g (0,632 Mol Kaliumcarbonat und 1500 ml Aceton wird 4 h unter Rückfluß und 18 h bei Zimmertemperatur erhitzt. Man filtriert die Mischung, dampft im Vakuum auf einem Rotationsverdampfer bei 45 °C und bei 85 °C (13,3 Pa) ein, um überschüssiges Äthylbromacetat zu entfernen. Man nimmt die Reaktionsmischung in 500 ml Äther auf, wäscht dreimal mit je 100 ml 0,1 M Kaliumcarbonatlösung, einmal mit 100 ml Wasser, 100 ml 0,01 M HCl und mit 100 ml Wasser. Der Äther wird dann mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 142 g des Rohproduktes erhaltenwerden. Dieses wird bei 73 bis 75 °C (13,6 Pa) destilliert, wobei 124 g des gereinigten in der Überschrift angegebenen Produktes als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

B e i s p i e l e 164 bis 166:

Die Esterprodukte der Tabelle 20 werden durch Behandlung der Ausgangsphenole mit Äthylbromacetat nach der Verfahrensweise des Beispiels 162 erhalten.

T a b e l l e 20

Beispiel Nr.	Ausgangs-phenol	Ester-produkt
164	p-Bromphenol	Äthyl-p-bromphenoxyacetat
165	4-tert.Butylphenol	Äthyl-4-tert.butylphenoxyacetat
166	p-Methoxyphenol	Äthyl-p-methoxyphenoxyessigsäure

B e i s p i e l e 167 bis 173:

Man verfährt nach der Verfahrensweise des Beispiels 156 und behandelt die als Ausgangsmaterial in Tabelle 21 angeführten Ester mit Diisobutylaluminiumhydrid, wobei man die gleichfalls in der Tabelle angegebenen Aldehydprodukte erhält.

Tabelle 21

Beispiel Nr.	Ester-ausgangsmaterial	Aldehydprodukt
167	163	m-Trifluormethylphenoxy-acetaldehyd
168	164	p-Bromphenoxyacetaldehyd
169	165	4-tert.Butylphenoxy-acetaldehyd
170	166	p-Methoxyphenoxyacetaldehyd
171	160	m-Chlorphenoxyacetaldehyd
172	161	3,4-Dichlorphenoxyacetaldehyd
173	162	Phenoxyacetaldehyd

Beispiele 174 bis 180d:

Man folgt der Verfahrensweise des Beispiels 156 und behandelt die in der Tabelle 22 angegebenen Ausgangsaldehyde mit Acetylenmagnesiumchlorid, wobei man die in Tabelle 22 angegebenen Alkinprodukte erhält.

Tabelle 22

Beispiel Nr.	Aldehydaus-gangsmaterial	Aryloxyalkinprodukt
174	167	3-Hydroxy-4-m-trifluormethyl-phenoxy-1-butin
175	168	3-Hydroxy-4-p-bromphenoxy-1-butin
176	169	3-Hydroxy-4-tert.Butylphenoxy-1-butin
177	170	3-Hydroxy-4-p-methoxyphenoxy-1-butin
178	171	3-Hydroxy-4-m-chlorphenoxy-1-butin
179	172	3-Hydroxy-4-(3,4-dichlorphenoxy)-1-butin
180	173	3-Hydroxy-4-phenoxy-1-butin
180a	a	3-Hydroxy-5-phenyl-1-pentin
180b	b	3-Hydroxy-5-(p-chlorphenyl)-1-butin
180c	c	3-Hydroxy-5-(p-methoxyphenyl)-1-pentin
180d	d	3-Hydroxy-5-(m-trifluormethyl-phenyl)-1-pentin

a. Hydrozimtaldehyd[1]

b. p-Chlorhydrozimtaldehyd[1]

c. p-Methoxyhydrozimtaldehyd[1]

d. m-Trifluormethylhydrozimtaldehyd[2]

1) Billman et al., Synthetic Communications 1, 127-131 (1971).

2) Lednicer, Journ. Med. Chem., 11, 1258 (1968).

B e i s p i e l e 180e bis 186e:

Man behandelt die in der Tabelle 23 angegebenen Alkinausgangsmaterialien nach der Verfahrensweise des Beispiels 158 und anschließend nach der Verfahrensweise des Beispiels 159, wobei man die (E) 1-Tri-n-butylzinn-1-alken-produkte der vorgenannten Tabelle erhält.

T a b e l l e 23

Beispiel Nr.	Alkinausgangs-material	(E)-1-Tri-n-butylzinn-1-alken-produkt
180e	174	(E)-1-Tri-n-butylstannyl-3-trimethylsilyloxy-4-m-trifluormethylphenoxy-1-buten
181	175	(E)-1-Tri-n-butylstannyl-3-trimethylsilyloxy-4-p-bromphenoxy-1-buten
182	176	(E)-1-Tri-n-butylstannyl-3-trimethylsilyloxy-4-tert.butylphenoxy-1-buten
183	177	(E)-1-Tri-n-butylstannyl-3-trimethylsilyloxy-4-p-methoxyphenoxy-1-buten
184	178	(E)-1-Tri-n-butylstannyl-3-trimethylsilyloxy-4-m-chlorphenoxy-1-buten
185	179	(E)-1-Tri-n-butylstannyl-3-trimethylsilyloxy-3,4-dichlorphenoxy-1-buten
186	180	(E)-1-Tri-n-butylstannyl-3-trimethylsilyloxy-4-phenoxy-1-buten
186a	48	(E)-1-Tri-n-butylstannyl-4,4-trimethylen-3-trimethylsilyloxy-(Z)-6-octadien
186b	180a	(E)-1-Tri-n-butylstannyl-3-trimethylsilyloxy-5-phenyl-1-penten
186c	180b	(E)-1-Tri-n-butylstannyl-3-trimethylsilyloxy-5-(p-chlorphenyl)-1-penten

Fortsetzung von Tabelle 23:

Beispiel Nr.	Alkinausgangs-material	(E)-1-Tri-n-butylzinn-1-alken-produkt
186d	180c	(E)-1-Tri-n-butylstannyl-3-trimethyl-silyloxy-5-(p-methoxyphenyl)-1-penten
186e	180d	(E)-1-Tri-n-butylstannyl-3-trimethyl-silyloxy-5-(m-trifluormethylphenyl)-1-penten

B e i s p i e l 187:
Herstellung von 1-Chlor-1-octen-3-on

Diese Verbindung wird nach den Angaben von Price und Pappalardo [C.C. Price und J.A. Pappalardo, Org. Syn., 32, 27 (1952)] aus Hexanoylchlorid, Acetylen und Aluminiumchlorid in 94 %iger Ausbeute erhalten. $Kp._{13,3\ Pa}$ = 51 bis 52 °C, λ max 1680, 1595, 941 cm^{-1}.

B e i s p i e l 188:
Herstellung von 1-Jod-1-octen-3-on

Eine Mischung aus 25 g (0,16 Mol) 1-Chlor-1-octen-3-on (Beispiel 187) und 35 g (0,23 Mol) Natriumjodid in 200 ml Aceton (Reagentienqualität) wird unter Rückflußtemperatur 18 h erhitzt. Die abgekühlte Mischung wird filtriert und die Mutterlauge wird zur Trockne gebracht. Das zurückbleibende Öl löst man in Benzol und wäscht die Lösung mit 5 %iger Natriumthiosulfatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet und bringt zur Trockne. Das zurückbleibende Öl wird aus Hexan umkristallisiert, wobei 26 g eines weißen Feststoffes, F. 35 bis 37 °C, λ max 1670, 950 cm^{-1}, erhalten werden.

B e i s p i e l 189:
Herstellung von 3-Hydroxy-1-jod-3-methyl-1-octen

Zu einer Grignard-Lösung, die aus 1,05 g (0,41 Mol) Magnesium und 6,2 g (0,435 Mol) Methyljodid in 30 ml trockenem Äther unter Argon hergestellt worden ist, gibt man tropfenweise 10 g 1-Jod-1-octen-3-on (Beispiel 183) in 45 ml Äther. Die entstehende Lösung wird bei Zimmertemperatur 1 h gerührt. Nach Zugabe von 75 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung wird die Äther-

schicht abgetrennt und die wässerige Schicht wird mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Extrakte wäscht man aufeinanderfolgend mit Ammoniumchlorid und Wasser, trocknet und bringt zur Trockne, wobei 9,24 g des in der Überschrift angegebenen Produktes als Öl, λ max 2,89, 3,23, 6,24 und 10,5, erhalten werden.

B e i s p i e l 190:
Herstellung von 1-Jod-3-methyl-3-trimethylsilyloxy-1-octen

Unter Rühren gibt man tropfenweise 5,98 g Trimethylsilylchlorid bei 0 °C unter einer Argonatmosphäre zu einer Lösung von 11,7 g 3-Hydroxy-1-jod-3-methyl-1-octen (Beispiel 184) und 7,4 g Imidazol in 45 ml trockenem Dimethylformamid. Nach weiterem Rühren bei 0 °C während 15 min wird die Lösung 18 h bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 600 ml Hexan gegossen und die entstehende Lösung wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und bringt zur Trockne, wobei 14,7 g Öl erhalten werden. Durch Destillation erhält man 13,4 g klares Öl, $Kp._{6,6\ Pa}$ = 65 °C; λ max 6,21, 8,00, 9,90, 10,51, 11,90, 13,2 μ.

B e i s p i e l 190a:
Herstellung von 1-Jod-3-methyl-3-trimethylsilyloxy-1-decen

Durch Behandlung von Octanoylchlorid nach der Verfahrensweise des Beispiels 187 und anschließende Behandlung des entstandenen 1-Chlor-1-decen-3-on nach der Verfahrensweise des Beispiels 188 wird gemäß den Beispielen 189 und 190 weiterbehandelt, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung erhalten wird.

B e i s p i e l 191:
Herstellung von 4-Trimethylsilyloxy-1-octin

Zu einer kalten Lösung von 166 g 4-Hydroxy-1-octin [Prostaglandins, 10, 289 (1975)] und 240 g Imidazol in 1 l Dimethylformamid gibt man tropfenweise 202 g Trichlortrimethylsilan. Man läßt die Mischung bei Zimmertemperatur 2 bis 3 Tage stehen. Die Mischung wird zwischen Wasser und Hexan verteilt. Die Hexan-

schicht wäscht man mit Sole, trocknet über Magnesiumsulfat und engt ein. Nach Destillation des Rückstandes erhält man eine farblose Flüssigkeit vom $Kp._{26,6\ Pa}$ = 38 °C.

B e i s p i e l 192:
Herstellung von 1-Jod-4-trimethylsilyloxy-trans-1-octen

Zu einer Lösung von 0,20 Mol frisch hergestelltem bis-(3-Methyl-2-butyl)-boran in 300 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0 bis 5 °C unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 19,8g 4-Trimethylsilyloxy-1-octin in 30 ml Tetrahydrofuran. Die entstehende Mischung rührt man bei Zimmertemperatur mehrere Stunden lang, kühlt in einem Eisbad und behandelt mit 53 g Trimethylaminoxid. Die Mischung wird mehrere Stunden bei 25 bis 40 °C gerührt und dann in 2 l 15 %ige NaOH gegossen. Die entstehende Mischung wird sofort mit einer Lösung von 140 g Jod in 300 ml Tetrahydrofuran behandelt. Nach 0,5 h wird die organische Phase abgetrennt und die wässerige Phase wird mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit Wasser, Natriumthiosulfatlösung und Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei ein Öl erhalten wird.
PMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ 6,2 (d, JC<u>H</u>=) und 6,7 (Quintuplett, =C<u>H</u>-).

B e i s p i e l 193:
Herstellung von 4-Hydroxy-1-jod-trans-1-octen

Ein Anteil von 23 g 1-Jod-4-trimethylsilyloxy-1-octen wird in einem Gemisch von 200 ml Eisessig, 100 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Wasser gelöst. Durch Einengen erhält man das angegebene Produkt.

B e i s p i e l 194:
Herstellung von 4-Trimethylsilyloxy-4-vinyl-1-jod-trans-1-octen

Unter Rühren gibt man 0,23 ml Chlortrimethylsilan innerhalb von 3 min zu einer Lösung von 456 mg 4-Hydroxy-4-vinyl-1-jod-trans-1-octen und 320 mg Imidazol in 1,0 ml Dimethylformamid. Die Mischung wird bei Zimmertemperatur 22 h gerührt und zwischen einem Gemisch aus kaltem Hexan und Wasser verteilt. Die Hexanschicht wird wiederholt mit Wasser und dann mit Sole gewaschen,

über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei ein Öl erhalten wird.
PMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ 0,13 (s, Trimethylsilyloxygruppe) und 2,32 (d, $=CHCH_2$).

B e i s p i e l 195:
Herstellung von n-Butylcyclopropylketon

Unter kräftigem Rühren wird zu einer Lösung von 31,0 g Cyclopropancarbonsäure in 330 ml Äther eine Lösung von 748 mMol n-Butyllithium in etwa 750 ml Äther-Hexan im Verhältnis 2 : 1 innerhalb 1 h bei 5 bis 10 °C zugegeben. Die entstehende Suspension wird mit 300 ml Äther verdünnt und bei Zimmertemperatur 2 h sowie unter Rückfluß 2 h gerührt. Die Mischung wird abgekühlt und in mehrere Teile eines Gemisches aus Eis und 4 N Chlorwasserstoffsäure im Verhältnis 1 : 1 gegossen. Die ätherischen Phasen werden vereinigt und mit Sole, Natrium- carbonatlösung und Sole gewaschen. Der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Den Rückstand destilliert man, wobei man eine Flüssigkeit erhält. Kp.$_{10.640\ Pa}$ = 102 bis 104 °C.
PMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ 2,55 (Triplett, $-C\underline{H}_2CO-$).

B e i s p i e l 196:
Herstellung von 4-Cyclopropyl-4-hydroxy-1-octin

Unter Rühren wird zu einer unter Rückfluß siedenden Amalgam suspension, hergestellt aus 6,2 g Magnesium und 50 mg Mercurichlorid, suspendiert in 60 ml Äther, innerhalb von 60 min eine Lösung eines Gemisches aus 30,4 g n-Butylcyclopropylketon (Beispiel 189) und 29,8 g Propargylbromid in 65 ml Äther gegeben. Nach Umsetzung bei Rückflußtemperatur während weiterer 30 min wird die Mischung auf 0 °C gekühlt und mit 35 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung behandelt. Die Mischung wird mit Äther verdünnt und durch Celite filtriert. Das Filtrat wäscht man mit Sole, trocknet über Kaliumcarbonat und engt ein. Der Rückstand wird destilliert, wobei eine Flüssigkeit erhalten wird.
δ 0,43 (Cyclopropylwasserstoffe), 2,07 (Triplett, $\underline{H}C\equiv C$) und 2,44 (Dublett, $C\equiv CC\underline{H}_2$).

B e i s p i e l 197:

Herstellung von 4-Cyclopropyl-4-trimethylsilyloxy-1-octin

Unter Rühren wird eine Lösung von 27,8 g 4-Cyclopropyl-4-hydroxy-1-octin (Beispiel 190) und 33,3 g Imidazol in 130 ml Dimethylformamid bei 5 °C innerhalb von 5 min mit 24 ml Chlortrimethylsilan versetzt. Die Lösung wird bei Zimmertemperatur 17 h gerührt und dann zwischen 600 ml Hexan und 250 ml Eiswasser verteilt. Die Hexanphase wird abgetrennt und aufeinanderfolgend mit Wasser und Sole gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei eine Flüssigkeit erhalten wird.

PMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ 0,12 (Singlett, Trimethylsilyloxygruppe), 2,02 (Triplett, $\underline{H}C{\equiv}C$) und 2,45 (Dublett, $C{\equiv}C\underline{H}_2$)

B e i s p i e l 198:

Herstellung von 4-Cyclopropyl-4-trimethylsilyloxy-1-(tri-n-butylstannyl)-trans-1-octen

Eine Mischung von 23,8 g 4-Cyclopropyl-4-trimethylsilyloxy-1-octin (Beispiel 191), 28 ml Tri-n-butylzinnhydrid und 50 mg Azobisisobutyronitril wird gerührt und unter Stickstoff auf 85 °C erhitzt. Nachdem die auftretende exotherme Reaktion nachläßt, wird die Mischung 1 h auf 130 °C erhitzt. Das Rohprodukt wird eingedampft und destilliert, wobei eine Flüssigkeit erhalten wird.

PMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ 0,10 (Trimethylsilyloxygruppe), 2,33 (Dublett, $=CHC\underline{H}_2$) und 6,02 (Vinylwasserstoffe).

B e i s p i e l e 199 bis 204a:

Man behandelt die als Ausgangsmaterial angegebenen Carbonsäuren der Tabelle 24 mit dem entsprechenden Alkyllithium nach der Verfahrensweise des Beispiels 190 und erhält dabei die Ketonprodukte dieser Tabelle.

Tabelle 24

Beispiel Nr.	Carbonsäure-ausgangsmaterial	Alkyllithium	Ketonprodukt
199	Cyclopropan-carbonsäure	n-Hexyllithium	n-Hexylcyclo-propylketon
200	Cyclopropan-carbonsäure	n-Propyllithium	n-Propylcyclo-propylketon
201	Acrylsäure	n-Hexyllithium	n-Hexylvinyl-keton
202	Acrylsäure	n-Propyllithium	n-Propylvinyl-keton
203	Crotonsäure	n-Butyllithium	n-Butyl-1-propenylketon
204	Crotonsäure	n-Hexyllithium	n-Hexyl-1-propenylketon
204a	Acrylsäure	n-Butyllithium	n-Butylvinyl-keton

Beispiele 205 bis 210E:

Durch Behandlung der in Tabelle 25 angegebenen Ketonausgangsmaterialien mit Propargylmagnesiumbromid nach der Verfahrensweise des Beispiels 190, anschließende Behandlung mit Chlortrimethylsilan nach der Verfahrensweise des Beispiels 191 und darauffolgende Behandlung mit Tri-n-butylzinnhydrid nach der Verfahrensweise des Beispiels 192 erhält man die gleichfalls in der Tabelle 25 angegebenen Vinylstannylderivate.

Tabelle 25

Beispiel Nr.	Ketonausgangsmaterial	Vinylstannylderivatprodukt
205	199	(E)-4-Trimethylsilyloxy-4-cyclopropyl-1-tri-n-butylstannyldecen
206	200	(E)-4-Trimethylsilyloxy-4-cyclopropyl-1-tri-n-butylstannylhepten
207	201	(E)-4-Trimethylsilyloxy-4-vinyl-1-tri-n-butylstannyldecen
208	202	(E)-4-Trimethylsilyloxy-4-vinyl-1-tri-n-butylstannylhepten
209	203	(E)-4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propenyl)-1-tri-n-butylstannylocten
210	204	(E)-4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propenyl)-1-tri-n-butylstannyldecen
210A	204a	(E)-4-Trimethylsilyloxy-4-vinyl-1-tri-n-butylstannylocten
210B	2-Hexanon	(E)-4-Trimethylsilyloxy-4-methyl-1-tri-n-butylstannylocten
210C	3-Heptanon	(E)-4-Trimethylsilyloxy-4-äthyl-1-tri-n-butylstannylocten
210D	3-Octanon	(E)-4-Trimethylsilyloxy-4-äthyl-1-tri-n-butylstannylnonen
210E	3-Hexanon	(E)-4-Trimethylsilyloxy-4-ethyl-1-tri-n-butylstannylhepten

Beispiel 210F:
n-Butyltrimethylsilyläthinylketon:

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 14,4 g Valerylchlorid und 20,4 g bis-Trimethylsilylacetylen in 300 ml trockenem Methylenchlorid, die in einem Eisbad gekühlt ist, innerhalb von 20 min portionenweise pulverförmiges wasserfreies Aluminiumchlorid zu. Die Mischung wird 5 min gerührt, worauf das Kühlbad entfernt und die Mischung bei Zimmertemperatur 4 h gerührt wird. Man gießt die Mischung in 500 ml Eiswasser. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und Sole gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und durch Diatomeenerde filtriert. Die Mutterlauge wird zur Trockne eingedampft, wobei ein bräunlicher Rückstand erhalten wird. Dieser Rückstand wird Kugelrohr-destilliert, wobei bei 45 °C/39,9 Pa 16,56 g farblose Flüssigkeit erhalten werden, die im wesentlichen mit dem authentischen Produkt identisch ist.

B e i s p i e l 210G:
4-Trimethylsilyläthinyl-1-octin-4-ol

0,4 ml Propargylbromid werden unter Rühren zu einer Suspension von 1,29 g Magnesium und 10 mg Mercurichlorid in 12 ml Äther gegeben. Die Reaktion wird nach Rühren bei Zimmertemperatur während weniger Minuten gezündet. Die Mischung wird in einem Eis-Wasser-Bad unter Rühren gekühlt und es wird eine Lösung von 9,64 g n-Butyltrimethylsilyläthinylketon und 3,51 ml Propargylbromid in 13 ml Äther tropfenweise derart zugesetzt, daß das Gemisch während 40 min sehr gelinde siedet. Nach der Zugabe wird das Kühlbad entfernt und die Mischung wird 1,5 h bei Zimmertemperatur gerührt. Man kühlt das Gemisch erneut in einem Eisbad und setzt 10 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung zu. Das entstehende weiße Gemisch wird durch Diatomeenerde filtriert. Die klare Mutterlauge wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird zur Trockne eingedampft, wobei 10,5 g einer roten Flüssigkeit erhalten werden. Diese Flüssigkeit wird bei 60 °C und bei einem Druck von 33 bis 40 Pa Kugelrohr-destilliert. Die destillierte blaßgelbe Flüssigkeit ist das gewünschte Produkt. Ausbeute: 8,5 g.

B e i s p i e l 210H:
4-Trimethylsilyläthinyl-1-octin-4-ol-trimethylsilyläther

Unter Rühren werden einer Mischung von 8,5 g 4-Trimethylsilyläthinyl-1-octin-4-ol und 6,2 g Imidazol in 24 ml trockenem Dimethylformamid unter Stickstoff in langsamem Strom mittels einer Spritze 5,7 ml Chlortrimethylsilan zugeführt. Die Mischung wird in einem Eisbad 1 h und dann bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt. Man gießt die Mischung in Hexan, wäscht mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, Wasser und dann mit Sole und trocknet über Natriumsulfat. Die Lösungsmittel werden zur Trockne eingedampft, wobei 11,1 g des gewünschten Produktes erhalten werden.

B e i s p i e l 210I:
4-Trimethylsilyläthinyl-4-trimethylilyloxy-1-octen-1-tri-n-butylstannan

Zu einem Gemisch von 10 mg Azobisisobutyronitril und

2,94 g 4-Trimethylsilyläthinyl-1-octin-4-ol-trimethylsilyläther gibt man mittels einer Spritze 2,65 ml Tri-n-butylstannan hinzu. Die Mischung wird gerührt und unter Stickstoff in einem Ölbad während 3 h auf 130 °C erhitzt und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt. Die Mischung wird durch eine Kurzwegdestillationsapparatur vakuumdestilliert, um einen Vorlauf bei 40 °C unter 53 Pa abzutrennen. Das gelbe Öl (Kolbenrückstand) enthält das gewünschte Produkt.

B e i s p i e l e 210J bis 210M:

Durch Behandlung der Säurechloride der Tabelle 1 nach der Verfahrensweise des Beispiels 210F mit bis-Trimethylsilylacetylen erhält man die in der Tabelle 25A angegebenen Ketone.

T a b e l l e 25A

Beispiel Nr.	Säurechlorid-ausgangsmaterial	Alkyltrimethylsilyläthinyl-ketonprodukt
210L	Butyrylchlorid	n-Propyltrimethylsilyläthinylketon
210M	Heptanoylchlorid	n-Hexyltrimethylsilyläthinylketon

B e i s p i e l e 210N bis 210 O:

Man behandelt die Ketone der Tabelle 25B nach der Verfahrensweise des Beispiels 210G und erhält dabei die in der Tabelle angegebenen 4-Trimethylsilyläthinyl-1-alkin-4-ole.

T a b e l l e 25B

Beispiel Nr.	Ketonausgangsmaterial	4-Trimethylsilyläthinyl-1-alkin-4-ol-produkt
210N	210L	4-Trimethylsilyläthinyl-1-heptin-4-ol
210 O	210M	4-Trimethylsilyläthinyl-1-decin-4-ol

B e i s p i e l e 210P bis 210Q:

Durch Behandlung der Alkin-4-ole der Tabelle 25B mit Chlortrimethylsilan nach der Verfahrensweise des Beispiels 210H und anschließende Behandlung des entstehenden Trimethylsilyläthers mit Tri-n-butylstannan nach der Verfahrensweise des Beispiels 210I erhält man die Alkene der Tabelle 25C.

T a b e l l e 25C

Beispiel Nr.	Alkin-4-ol-ausgangsmaterial	Alkenprodukt
210P	210N	(E)-4-Trimethylsilyläthinyl-4-trimethylsilyloxy-1-tri-n-butylstannan-1-hepten
210Q	210 O	(E)-4-Trimethyläthinyl-4-trimethylsilyloxy-1-tri-n-butylstannan-1-decen

B e i s p i e l 211:

Herstellung von trans-1-Hydroxy-2-(3-trifluormethyl)-phenoxycyclopentan:

Ein Gemisch aus 88 g Cyclopentenoxid, 150,7 g 3-Trifluormethylphenol, 5,0 g NaOH in 30 ml Wasser und 4,0 g Methyltricaprylylammoniumchlorid wird 51 h bei 70 bis 80 °C und 96 h bei 95 °C gerührt. Die Mischung wird dann mit Methylenchlorid verdünnt und in Wasser gegossen. Die organische Schicht wird mit verdünnter NaOH-Lösung und Wasser gewaschen. Man trocknet die Lösung über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wird entfernt, wobei 221,5 g einer Flüssigkeit erhalten werden, die bei der Destillation ($Kp._{105\ Pa}$ = 110 bis 113 °C) trans-1-Hydroxy-2-(3-trifluormethyl)-phenoxycyclopentan liefert.

B e i s p i e l 212:

In der im Beispiel 211 beschriebenen Weise erhält man aus 4-Fluorphenol und Cyclopentanepoxid trans-1-Hydroxy-2-(4-fluor)-phenoxycyclopentan.

B e i s p i e l 213:

In der im Beispiel 211 beschriebenen Weise erhält man aus 3-Chlorphenol und Cyclopentanepoxid trans-1-Hydroxy-2-(3-chlor)-phenoxycyclopentan.

B e i s p i e l 214:
Herstellung von 2-(3-Trifluormethylphenoxy)-cyclopentanon

Zu einer Suspension von 327,43 g Pyridiniumchlorchromat in 1 l Methylenchlorid gibt man 220 g trans-1-Hydroxy-2-(3-trifluormethylphenoxy)-cyclopentan in 500 ml Methylenchlorid. Die Mischung wird 2 h und 15 min gerührt. Es werden weitere 50 g des Oxidationsmittels zugegeben und die Mischung wird 4 1/2 h gerührt. Man verdünnt die Mischung mit Äther und dekantiert von einem schwarzen Rückstand, der mit weiterem Äther gewaschen wird. Die vereinigten Lösungen werden durch Silikagel filtriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird in Äther gelöst und erneut durch Silikagel filtriert. Man entfernt das Lösungsmittel und erhält nach Destillation des Rückstandes ($Kp._{200\ Pa}$ = 113 bis 116 °C) 188 g 2-(3-Trifluormethylphenoxy)-cyclopentanon.

B e i s p i e l 215:

In der im Beispiel 214 beschriebenen Weise wird aus dem Produkt des Beispiels 212 2-(4-Fluorphenoxy)-cyclopentanon hergestellt.

B e i s p i e l 216:

In der im Beispiel 214 beschriebenen Weise wird aus dem Produkt des Beispiels 213 2-(3-Chlorphenoxy)-cyclopentanon hergestellt.

B e i s p i e l 217:
Herstellung von 1R,2S-(und 1S,2R)-1-Äthinyl-1-hydroxy-2-butyl-cyclopentan und 1R,2R-(und 1S,2S)-1-Äthinyl-1-hydroxy-2-butyl-cyclopentan

In 150 ml trockenes Tetrahydrofuran leitet man gereinigtes Acetylen ein, während eine Lösung von 2,4 M n-Butylmagnesiumchlorid (92 ml) tropfenweise unter Rühren während eines Zeitraumes von 2 h zugegeben wird. Zu der entstehenden Lösung von Acetylen-

magnesiumchlorid gibt man 21 g 2-Butylcyclopentanon in 50 ml Tetrahydrofuran tropfenweise innerhalb von 15 min zu. Die Lösung wird 30 min gerührt und dann in eine eiskalte Lösung von gesättigtem Ammoniumchlorid gegossen. Die Mischung wird auf pH 5 angesäuert und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit Sole gewaschen und über Magnesiumchlorid getrocknet. Dann wird der Äther entfernt und der Rückstand destilliert, wobei 14,8 g einer farblosen Flüssigkeit erhalten werden. Diese wird über eine trockene Silikagelsäule chromatographiert, wobei mit Benzol-Äthylacetat (19 : 1) eluiert wird, um die Isomeren zu trennen, wobei man 1R,2S- (und 1S,2R)-1-Äthinyl-1-hydroxy-2-butylcyclopentan und 1R,2R- (und 1S,2S)-1-Äthinyl-1-hydroxy-2-butylcyclopentan erhält.

B e i s p i e l 218:
Herstellung von 1-Propargyl-1-hydroxycyclohexan

Unter Rühren wird eine Suspension von 121,6 g (5,0 Mol) Magnesium in 1 l wasserfreiem Äther mit 0,6 g Mercurichlorid und etwa 100 mg Jod behandelt. Nach mehreren Minuten werden 3 ml Propargylbromid zugesetzt und, falls keine exotherme Wärmetönung festgestellt wird, wird eine kleine Menge reagierendes Propargylbromid und Magnesium in Äther zugesetzt. Sobald die Reaktion einsetzt, wird eine Mischung aus 5,0 Mol Cyclohexanon und 595 g (5,0 Mol) Propargylbromid in einer Geschwindigkeit zugetropft, daß ein kräftiges Kochen der Lösung unter Rückfluß eintritt (das Propargylbromid muß stets in einem gewissen Überschuß vorhanden sein, da sonst die Reaktion abbricht. Falls dies geschieht, setzt nach Zugabe von etwa 1 ml Propargylbromid die Reaktion wieder ein). Nachdem etwa die Hälfte der Mischung aus Propargylbromid und Cyclohexanon zugesetzt worden ist, werden weitere 500 bis 750 ml Äther verwendet, um die Reaktionsmischung zu verdünnen. Am Ende der Zugabe wird die Reaktionsmischung für wenigstens 0,5 h unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und unter gutem Rühren in 4 l gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen. Die ätherische Schicht wird abgetrennt und die wässerige Schicht wird mehrmals mit Äther gewaschen, worauf die vereinigten Extrakte zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über wasser-

freiem Magnesiumsulfat getrocknet werden. Nach Eindampfen des Äthers erhält man 583 g (theoretische Ausbeute 630 g) eines dunklen Öles, das destilliert wird und dabei gereinigtes 1-Propargyl-1-hydroxycyclohexan liefert.

B e i s p i e l e 219 bis 238:

In der in den Beispielen 217 und 218 oben beschriebenen Weise werden die folgenden, in der Tabelle 26 angegebenen Acetylenalkohole aus dem angegebenen acetylenischen Grignard-Reagens in Keton hergestellt.

T a b e l l e 26

Beispiel Nr.	Grignard-Reagens	Keton	Acetylenischer Alkohol
219	Acetylen-magnesium-chlorid	Cyclohexanon	1-Äthinyl-1-hydroxy-cyclohexan
220	Acetylen-magnesium-chlorid	Cyclo-pentanon	1-Äthinyl-1-hydroxy-cyclopentan
221	Acetylen-magnesium-chlorid	Cycloheptanon	1-Äthinyl-1-hydroxy-cycloheptan
222	Acetylen-magnesium-chlorid	3-Propylcyclo-pentanon	1R,3S-(und 1S,3R-)-1-Äthinyl-1-hydroxy-3-propylcyclopentan
223	Acetylen-magnesium-chlorid	3-Propylcyclo-pentanon	1R,3R-(und 1S,3S-)-1-Äthinyl-1-hydroxy-3-propylcyclopentan
224	Acetylen-magnesium-chlorid	2-Butylcyclo-hexanon	1R,2S-(und 1S,2R-)-1-Äthinyl-1-hydroxy-2-butylcyclohexan
225	Acetylen-magnesium-chlorid	2-Butylcyclo-hexanon	1R,2R-(und 1S,2S-)-1-Äthinyl-1-hydroxy-2-butylcyclohexan
226	Acetylen-magnesium-chlorid	2-(3-Trifluor-methylphenoxy)-cyclopentanon	1R,2S-(und 1S,2R-)-1-Äthinyl-1-hydroxy-2-(3-trifluormethylphenoxy)-cyclopentan
227	Acetylen-magnesium-chlorid	2-(3-Trifluor-methylphenoxy)-cyclopentanon	1R,2R-(und 1S,2S-)-1-Äthinyl-1-hydroxy-2-(3-trifluormethylphen-oxy)-cyclopentan
228	Acetylen-magnesium-chlorid	2-(4-Fluor-phenoxy)-cyclopentanon	1R,2S-(und 1S,2R-)-1-Äthinyl-1-hydroxy-2-(4-fluorphenoxy)-cyclo-pentan

Fortsetzung von Tabelle 26:

Beispiel Nr.	Grignard-Reagens	Keton	Acetylenischer Alkohol
229	Acetylen-magnesium-chlorid	2-(4-Fluorphen-oxy)-cyclopent-anon	1R,2R-(und 1S,2S-)-1-Äthinyl-1-hydroxy-2-(4-fluorphenoxy)-cyclopentan
230	Acetylen-magnesium-chlorid	2-(3-Chlorphen-oxy)-cyclopent-anon	1R,2S-(und 1S,2R-) 1-Äthinyl-1-hydroxy-2-(3-chlorphenoxy)-cyclopentan
231	Acetylen-magnesium-chlorid	2-(3-Chlorphen-oxy)-cyclo-pentanon	1R,2R-(und 1S,2S-)-1-Äthinyl-1-hydroxy-2-(3-chlorphenoxy)-cyclopentan
232	Acetylen-magnesium-chlorid	3-Methylcyclo-hexanon	1R,3S-(und 1S,3R-)-1-Äthinyl-1-hydroxy-3-methylcyclohexan
233, 234	Acetylen-magnesium-chlorid	3-Methylcyclo-hexanon	1R,3R-(und 1S,3S-)-1-Äthinyl-1-hydroxy-3-methylcyclohexan
235	Propargyl-magnesium-bromid	2-Butylcyclo-pentanon	1R,2S-(und 1S,2R-)-1-Propargyl-1-hydroxy-2-butylcyclopentan
236	Propargyl-magnesium-bromid	2-Butylcyclo-pentanon	1R,2R-(und 1S,2S-)-1-Propargyl-1-hydroxy-2-butylcyclopentan
237	Propargyl-magnesium-bromid	2-(3-Trifluor-methylphenoxy)-cyclopentanon	1R,2S-(und 1S,2R-)-1-Propargyl-1-hydroxy-2-(3-trifluormethyl-phenoxy)-cyclopentan
238	Propargyl-magnesium-bromid	2-(3-Trifluor-methylphenoxy)-cycloheptanon	1R,2R-(und 1S,2S-)-1-Propargyl-1-hydroxy-2-(3-trifluormethyl-phenoxy)-cyclopentan

B e i s p i e l 239:

Herstellung von 1R,2S- (und 1S,2R)-1-Äthinyl-1-trimethylsilyl-oxy-2-butylcyclopentan

Zu einer Lösung von 29,4 g 1R,2S- (und 1S,2R)-1-Äthinyl-1-hydroxy-2-butylcyclopentan und 30,2 g Imidazol in 180 ml Dimethylformamid gibt man unter Rühren bei 0 °C 24,1 Trimethylsilylchlorid zu. Man rührt die Mischung 3 h. Die Mischung wird in 700 ml Hexan gegossen und zweimal mit Wasser sowie einmal mit Sole gewaschen. Die Ätherlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel

und destilliert den Rückstand ($Kp._{79,8\ Pa}$ = 64 bis 72 °C), wobei man 35,8 g 1R,2S- (und 1S,2R)-1-Äthinyl-1-trimethylsilyloxy-2-butylcyclopentan erhält.

B e i s p i e l 240:
Herstellung von 1R,2R-(und 1S,2S)-1-Äthinyl-1-trimethylsilyloxy-2-butylcyclopentan

Zu einem Gemisch aus 45,0 g 1R,2R-(und 1S,2S)-1-Äthinyl-1-hydroxy-2-butylcyclopentan und 46,2 g Imidazol in 255 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C unter Stickstoff 36,9 g Trimethylsilylchlorid hinzu. Die Mischung wird 3 h bei Zimmertemperatur gerührt und dann in 700 ml Hexan gegossen. Man versetzt mit Wasser, trennt die organische Schicht ab und extrahiert die Wasserschicht mit Hexan. Die vereinigten Hexanlösungen werden zweimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgetrennt und der Rückstand destilliert, wobei 53 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung als farbloses Öl erhalten werden.

B e i s p i e l 241:
Herstellung von 1-Äthinyl-1-trimethylsilyloxycyclohexan

Eine Menge von 194 g Imidazol und 158,2 g 1-Äthinylcyclohexan-1-ol werden mit 500 g Dimethylformamid unter Kühlen in einem Eisbad vermischt. Man versetzt mit einer Menge von 152 g Trimethylchlorsilan unter Kühlen und Rühren innerhalb von etwa 1 min. Die Mischung wird 1 h gerührt und über Nacht stehengelassen. Man versetzt mit 1 l Hexan. Die untere Schicht wird abgetrennt, mit Wasser verdünnt und mit Hexan extrahiert. Die Hexanschichten werden mehrmals mit Wasser gewaschen und dann vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man filtriert und dampft dann das Hexan ab, wobei man 198,5 g Produkt erhält, das nach Destillation 168 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung liefert.

B e i s p i e l 242:
Herstellung von 1-Propargyl-1-trimethylsilyloxycyclohexan

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 55,4 g 1-(2-Propin-1-yl)-cyclohexanol [H. Gutmann et al., Helv. Chim. Acta, 42, 719 (1959)] und 79 g Imidazol in 240 ml Dimethylformamid, die anfänglich eine Temperatur von 10 °C aufweist, 56 ml Chlordimethylsilan innerhalb von 10 min zu. Die trübgelbe Lösung wird 26 h bei Zimmertemperatur gerührt. Das entstehende Gemisch wird zwischen 1000 ml Hexan und 400 ml Wasser bei 0 bis 5 °C verteilt. Die Hexanphase wird aufeinanderfolgend mit 6 x 200 ml kaltem Wasser und 200 ml Sole gewaschen. Der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 85 g farblose Flüssigkeit erhalten werden. IR (Film): 1240 und 830 cm^{-1} (Trimethylsilyloxygruppe).

B e i s p i e l 243:
Herstellung von 1R,2S- (und 1S,2R)-1-(trans-2-Jodvinyl)-1-trimethylsilyloxy-2-butylcyclopentan

Zu einer Mischung von 9,2 g Natriumborhydrid und 45,8 g 2-Methyl-2-buten in 350 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei 0 °C unter Rühren und unter Stickstoff innerhalb von 20 min 41,1 ml Bortrifluoridätherat. Nach 3 h gibt man zu dieser entstehenden Lösung von Diisoamylboran 38,8 g 1R,2S-(und 1S,2R)-1-Äthinyl-1-trimethylsilyloxy-2-butylcyclopentan in 40 ml Tetrahydrofuran in 20 min hinzu. Die Mischung wird 2 h gerührt und dann bei -20 °C über Nacht stehengelassen. Man läßt die Mischung auf 0 °C erwärmen und gibt bei 0 °C 85 g trockenes Trimethylaminoxid portionenweise innerhalb von 20 min zu. Nach Rühren bei 25 °C während 1 h wird die Mischung durch Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wird gleichzeitig mit einer Lösung von 230 g Jod in 250 ml THF unter Rühren in eine kalte Lösung von 430 g NaOH in 1900 ml Wasser gegossen. Nach 30 min Rühren wird die organische Schicht abgetrennt. Die wässerige Schicht wird mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen werden zweimal mit einer gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat und einmal mit Sole gewaschen. Man trocknet die Lösung über Magnesiumsulfat, entfernt das Lösungsmittel und löst den Rückstand in Hexan. Die Hexanlösung wird durch Diatomeenerde und Silikagel filtriert. Das

Hexan wird entfernt und der Rückstand durch Trocken-Säulenchromatographie über Silikagel unter Eluieren mit Hexan gereinigt: Es werden 45,35 g 1R,2S-(und 1S,2R)-1-(trans-2-Jodvinyl)-1-trimethylsilyloxy-2-butylcyclopentan erhalten.

B e i s p i e l 244:

Herstellung von 1R,2R-(und 1S,2S)-1-(trans-2-Jodvinyl)-1-trimethylsilyloxy-2-butylcyclopentan

Zu einem Gemisch aus 12,22 g Natriumborhydrid und 60,82 g 2-Methyl-2-buten in 450 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoff bei 0 °C 54,6 ml Bortrifluoridätherat tropfenweise innerhalb von 20 min zu. Man rührt die Lösung 2 h bei 0 °C und dann 30 min bei Zimmertemperatur. Diese Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit 55,5 g 1R,2R-(und 1S,2S)-1-Äthinyl-1-trimethylsilyloxy-2-butylcyclopentan in 50 ml THF versetzt. Man läßt die Mischung in einem kalten Raum über Nacht stehen. Zu dieser Mischung gibt man bei 0 °C unter Rühren 112,8 g Trimethylaminoxid innerhalb von 20 min hinzu. Man rührt die Mischung 90 min bei Zimmertemperatur und filtriert sie dann. Zu dem Filtrat gibt man gleichzeitig eine Lösung von 565 g NaOH in 2000 ml Wasser und eine Lösung von 300 g Jod in 300 ml THF. Man rührt die Mischung 30 min, trennt die organische Schicht ab und extrahiert die wässerige Schicht mit Äther. Die vereinigten organischen Lösungen werden mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und durch ein Kissen von Kieselsäuregel filtriert. Die Lösung ergibt eine orange Flüssigkeit, die über eine trockene Silikagelsäule chromatographiert wird; man erhält 59,5 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung als gelbe Flüssigkeit.

Beispiel 245:
Herstellung von 1-(3-Tri-n-butylstannyl-2-trans-propenyl-1-trimethylsilyloxycyclohexan)

Unter Rühren gibt man zu einer Mischung aus 31,5 g 1-Propargyl-1-trimethylsilyloxycyclohexan und 150 mg Azobisisobutyronitril 41 ml Tri-n-butylzinnhydrid. Die Mischung wird unter Rühren auf etwa 80 °C erhitzt. Die anfänglich exotherme Reaktion wird gemäßigt und die Temperatur wird anschließend 1 h auf 130 bis 135 °C eingestellt.

Das Produkt wird destilliert und liefert 56 g einer farblosen Flüssigkeit vom $Kp._{20}$ bis 40 Pa = 150 bis 160 °C.
PMR ($CDCl_3$): δ 6,0 (Multiplett, Vinylprotonen).

Beispiele 246 bis 265:

Unter Anwendung der oben in den Beispielen 239 bis 242 angegebenen Verfahrensweise werden die in Tabelle 27 angegebenen acetylenischen Alkohole in ihre entsprechenden acetylenischen Trimethylsilyloxyderivate umgewandelt und diese werden wieder unter Anwendung der oben in den Beispielen 243 und 244 angegebenen Verfahrensweise in ihre entsprechenden trans-2-Jodvinylderivate oder unter Anwendung der oben im Beispiel 245 angegebenen Verfahrensweise in ihre entsprechenden trans-2-Tri-n-butylstannylderivate (Tabelle 27) umgewandelt.

TABELLE 27

Beispiel	Acetylen-Verb.vom Beispiel	Methode vom Beispiel	Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindung
246	219	244	1-(trans-2-Jodovinyl)-1-trimethylsilyl-oxy-cyclohexan
247	220	244	1-(trans-2-Jodovinyl)-1-trimethyl-silyloxy-cyclopentan
248	221	245	1-(trans-2-Tri-n-butylstannylvinyl)-1-trimethylsilyloxycycloheptan
249	222	244	1R,3S-(und 1S, 3R-) 1-(trans-2-Jodo-vinyl)-1-trimethylsilyloxy-3-propyl-cyclopentan
250	223	244	1R,3R-(und 1S, 3S-) 1-(trans-2-Jodo-vinyl)-1-trimethylsilyloxy-3-propyl-cyclopentan
251	217	244	1R,2R-(und 1S,2S-) 1-(trans-2-Jodo-vinyl)-1-trimethylsilyloxy-2-butyl-cyclopentan
252	224	244	1R,2S- (und 1S,2R-) 1-(trans-2-Jodo-vinyl)-1-trimethylsilyloxy-2-butyl-cyclohexan
253	225	244	1R,2R-(und 1S,2S-) 1-(trans-2-Jodo-vinyl)-1-trimethylsilyloxy-2-butyl-cyclohexan
254	226	245	1R,2S-(und 1S,2R-) 1-(trans-2-Tri-n-butyl-stannylvinyl)-1-trimethyl-silyloxy-2-(3-trifluormethylphenoxy)-cyclopentan

TABELLE 27 (Fortsetzung)

Beispiel	Acetylen-Verb.vom Beispiel	Methode vom Beispiel	Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindung
255	227	245	1R,2R-(und 1S,2S-) 1-(trans-2-Tri-n-butyl-stannylvinyl)-1-trimethyl-silyloxy-2-(3-trifluormethylphenoxy)-cyclopentan
256	228	244	1R,2S- (und 1S,2R-) 1-(trans-2-Jodo-vinyl)-1-trimethylsilyloxy-2-(4-fluor-phenoxy)-cyclopentan
257	229	244	1R,2R- (und 1S,2S-) 1-(trans-2-Jodovinyl) 1-trimethylsilyloxy-2-(4-fluorphenoxy)-cyclopentan
258	230	245	1R,2S-(und 1S,2R-) 1-(trans-2-Tri-n-butyl-stannylvinyl)-1-trimethylsilyloxy-2-(3-chlor-phenoxy)cyclopentan
259	231	245	1R,2R- (und 1S,2S-) 1-(trans-2-Tri-n-butyl-stannylvinyl)-1-trimethylsilyloxy-2-(3-chlor-phenoxy)cyclopentan
260	232	244	1R,3S-(und 1S,3R-) 1-(trans-2-Jodovinyl)-1-trimethylsilyloxy-2-methylcyclohexan
261	234	244	1R,3R-(und 1S,3S-) 1-(trans-2-Jodovinyl)-1-trimethylsilyloxy-3-methylcyclohexan
262	235	245	1R,2S- (und 1S,2R-) 1-(3-Tri-n-butyl-stannyl-2-trans-propenyl)-1-trimethyl-silyloxy-2-butylcyclopentan
263	236	245	1R,2R- (und 1S,2S-) 1-(3-Tri-n-butyl-stannyl-2-trans-propenyl)-1-trimethyl-silyloxy-2-butylcyclopentan

TABELLE 27 (Fortsetzung)

Beispiel	Acetylen-Verb.vom Beispiel	Methode vom Beispiel	Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindung
264	237	245	1R,2S-(und 1S,2R-) 1-(3-Tri-n-butyl-stannyl-2-trans-propenyl)-1-trimethyl-silyloxy-2-(3-trifluormethylphenoxy)-cyclopentan
265	238	245	1R,2R- (und 1S,2S-) 1-(3-Tri-n-butyl-stannyl-2-trans-propenyl)-1-trimethyl-silyloxy-2-(3-trifluormethylphenoxy)-cyclopentan

B e i s p i e l 266 : Herstellung von Trimethylsilyl-2-trimethylsilyloxy-acetat

Zu einer Lösung von 15 g (0,197 Mol) Glykolsäure in 50 ml trockenem Pyridin werden 32,3 g (0,2 Mol) 1,1,1,3,3,3 - Hexamethyldisilazin gegossen. Nach 15 min langem Rühren werden 10,86 g (0,1 Mol) Trimethylsilylchlorid tropfenweise zugesetzt. Das Gemisch wird 1 h lang gerührt und dann von einem weißen Feststoff abfiltriert, der mit Petroläther gewaschen wird. Das Filtrat und die Waschwässer werden unter verminderte Druck bei 30° C konzentriert. Der Rückstand wird destilliert (85 bis 86° C, 15 min) und ergibt 38 g der Titelverbindung.

B e i s p i e l 267 : Herstellung von tris-Trimethylsilyloxyethylen

Zu einer Lösung von 50,98 g (0,316 Mol) 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazin in 250 ml Tetrahydrofuran werden unter Rühren und unter einer Argonatmosphäre bei 0° C tropfenweise 133,3 ml (0,32 Mol) von 2,4-molarem n-Butyllithium in Hexan zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 30 min lang bei 45° C gehalten. Die Lösung wird auf -78° C abgekühlt und tropfenweise mit 58,7 g Trimethylsilyl-2-trimethylsilyloxy-acetat (Beispiel 266) versetzt. Nach 30 min langem Rühren werden 43,2 g (0,4 Mol) Trimethylsilylchlorid innerhalb von 10 min zugesetzt. Die Lösung wird innerhalb von 30 min auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit einem gleichen Volumen Petroläther vermischt und vom suspendierten Lithiumchlorid abfiltriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird destilliert (70 bis 75° C, 1,4 min) und ergibt 64,65 g der Titelverbindung.

B e i s p i e l 268 : Herstellung von 2-[6-(Chlorformyl)hexyl]cyclopent-2-en-1-on

Zu einer Suspension von 1,94 g (0,08 Mol) Natriumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren und Argonatmosphä tropfenweise eine Lösung von 17 g (0,08 Mol) 2-(6-Carboxyhexyl)-cyclopent-2-en-1-on in 160 ml Tetrahydrofuran zugesetz

Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch 1 1/4 h lang gerührt. Das Gemisch wird auf 0° C abgekühlt und 13 ml Oxalylchlorid werden zugesetzt. Das Gemisch wird 30 min bei 0° C und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 500 ml Äther verdünnt und über ein Filtrierhilfsmittel (Celite) filtriert. Das Lösungsmittel wird vom Filtrat entfernt und der Rückstand wird 2 mal mit heißem Hexan extrahiert. Das Hexan wird entfernt und hinterläßt 16,0 g der Titelverbindung.

B e i s p i e l 269 : Herstellung von 2-(8-Hydroxy-7-oxo-octyl)cyclopent-2-en-1-on

Ein Gemisch von 6,3 g (2-[6-(Chlorformyl)-hexyl]-cyclopent-2-en-1-on (Beispiel 268) und 16 g tris-Trimethylsilyloxyethylen (Beispiel 267) wird 1 h lang bei 90 bis 100° C unter Argon gerührt. Zu diesem Gemisch werden 25 ml Dioxan und 10 ml 0,6N Chlorwasserstoffsäure zugesetzt. Das Gemisch wird 30 min lang auf 80° C erhitzt. Das Gemisch wird in eine Salzlösung gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird auf einer trockenen Silicagelsäule chromatographiert und mit Äther, der 2 % Essigsäure enthält, eluiert. Es werden 1,7 g der Titelverbindung erhalten (R_f-Wert = 0,45).

B e i s p i e l 270 : Herstellung von 2-(6-Carbodimethyl-tert.butylsilyloxyhex-2-cis-en-yl)-4-dimethyl-tert.butylsilyloxy-cyclopent-2-en-1-on

Zu 5,0 g 2-(6-Carboxyhex-2-cis-enyl)-4-hydroxy-cyclopent-2-en-1-on und 7,5 g Imidazol in 24 ml Dimethylformamid werden 10,2 g Dimethyl-tert.butylsilylchlorid zugesetzt. Das Gemisch wird 4 h lang bei 37° C gehalten. Das Gemisch wird hierauf in Eiswasser eingegossen und mit Hexan extrahiert. Die Hexanlösung wird mit gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt. Toluol wird zugesetzt und wieder entfernt. Der Rückstand wird in einer Kugelrohr-Vorrichtung

destilliert (165 °C, 0,65 bis 0,13 mbar), wobei 4,56 g der Titelverbindung erhalten werden.

B e i s p i e l 271 : Herstellung von 1-(6-Carboxyhex-2-cis-enyl)-4-dimethyl-tert.butyl-silyloxycyclopent-2-en-1-on

Eine Lösung von 1-(6-Carbodimethyl-tert.butylsilyloxyhex-2-cis-enyl)-4-dimethyl-tert.butylsilyloxycyclopent-2-en-1-on (Beispiel 270) in 40 ml Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser (4 : 2 : 1) wird 1 1/2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck bei 40° C entfernt. Der Rückstand wird in Äther gelöst. Die Ätherlösung wird mit Wasser und Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt. Hierauf wird Toluol zugesetzt und anschließend wieder entfernt, worauf 3,1 g der Titelverbindung erhalten werden.

B e i s p i e l 272 : Herstellung von 1-[6-(Chlorformyl)hex-2-cis-enyl]-4-dimethyl-tert.butylsilyloxycyclopent-2-en-1-on

Zu 59,66 g 1-(6-Carboxyhex-2-cis-enyl)-4-dimethyl-tert.butylsilyloxycyclopent-2-en-1-on (Beispiel 271) in 300 ml Tetrahydrofuran mit einem Gehalt an 0,5 ml Dimethylformamid werden bei 0° C unter Argonatmosphäre und Rühren innerhalb von 20 min 21,2 ml Oxalylchlorid in 40 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach 1 1/2 h wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei 35° C entfernt. Der Rückstand wird in Petroläther gelöst und über ein Filterhilfsmittel (Celite) filtriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und es werden 59,3 g Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 273 : Herstellung von 1-(8-Hydroxy-7-oxo-oct-2-cis-enyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-on

Ein Gemisch aus 59,3 g 1-[6-(Chlorformyl)hex-2-cis-enyl]-4-dimethyl-tert.butylsilyloxycyclopent-2-en-1-on (Beispiel 272) und 101,5 g tris-Trimethyl-silyloxyethylen (Beispiel 267) wird unter Argonatmosphäre 2 h und 10 min auf 90 bis 95° C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in ein Gemisch aus 300 ml Tetrahydrofuran und 140 ml 0,6N Chlorwasserstoffsäure eingegossen und das resultierende Gemisch

wird 2 1/2 h lang bei 70° C gerührt. Das Gemisch wird in eine Salzlösung eingegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand auf einer trockenen Silicagelsäule chromatographiert, die mit Äthylacetat eluiert wird. Der Produktabschnitt (R_f-Wert = 0,4) wird extrahiert, wobei 6,45 g der Titelverbindung erhalten werden.

B e i s p i e l 274 : Herstellung von 5-Brompentanoylchlorid

Zu einer Lösung von 97 g 5-Brompentansäure in 240 ml Methylenchlorid, das 1 ml Dimethylformamid enthält, werden tropfenweise 76,2 g Oxalylchlorid zugesetzt. Das Gemisch wird 1 h lang bei Raumtemperatur und 30 min lang bei 50° C gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird 2 mal destilliert (75° C, 0,6 min), worauf 88,2 g der Titelverbindung verbleiben.

B e i s p i e l 275 : Herstellung von 6-Brom-1-hydroxy-2-hexanon

Zu 191,4 g tris-Trimethylsilyloxyethylen (Beispiel 267), das 15 Tropfen Zinntetrachlorid enthält, werden unter Argonatmosphäre und unter Rühren bei 10° C tropfenweise 87 g 5-Brompentanoylchlorid (Beispiel 274) zugesetzt. Nach Zugabe der Hälfte des Säurechlorids wird das Gemisch gerührt, bis eine exotherme Reaktion einsetzt. Das restliche Säurechlorid wird tropfenweise zugesetzt, wobei die exotherme Reaktion auf 65° C gehalten wird. Das Gemisch wird 2 1/2 h lang gerührt. Das Gemisch wird langsam in ein gerührtes Gemisch aus 100 ml 0,6N Chlorwasserstoffsäure und 200 ml Tetrahydrofuran eingegossen. Das Gemisch wird 30 min lang gerührt und in eine Salzlösung gegossen. Das Gemisch wird mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird mit Petroläther vermischt und in Trockeneis/Aceton gekühlt, um Kristallisation hervorzurufen. Der Petroläther wird dekantiert und der Festkörper wird unter vermindertem Druck getrocknet,

wobei 64,72 g der Titelverbindung erhalten werden.

B e i s p i e l 276 : Herstellung von 6-Brom-1-dimethyl-tert.butylsilyloxy-2-hexanon-ethylenketal

Ein Gemisch aus 84 g 6-Brom-1-hydroxy-2-hexanon (Beispiel 275), 240 ml Äthylenglykol und 1,7 g p-Toluolsulfonsäure wird in 1800 ml Toluol unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle 1 3/4 h lang am Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit gesättigtem Natriumbicarbonat, Wasser und Salzlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird entfernt, worauf 75,17 g eines gelben Öls verbleiben. Zu einer Portion von 27,36 g dieses Materials und 16,2 g Imidazol in 57 ml Dimethylformamid werden bei 0° C unter Rühren 20,55 g Dimethyl-tert.butylchlorsilan zugesetzt. Das Gemisch wird 1 1/2 h lang bei Raumtemperatur gerührt und dann in Wasser gegossen. Das Gemisch wird mit Petroläther extrahiert. Die organische Phase wird mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure und gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in einer Kugelrohr-Vorrichtung destilliert (0,65 bis 0,26 mbar, 100 bis 110° C) und ergibt 35,25 g der Titelverbindung.

B e i s p i e l 277 : Herstellung von 1-Dimethyl-tert.butylsilyloxy-2-hexanon-ethylenketal-6-triphenylphosphoniumbromid

Ein Gemisch von 35,25 g 6-Brom-1-dimethyl-tert.butylsilyloxy-2-hexanon-ethylenketal (Beispiel 276) und 26,2 g Triphenylphosphin in 68 ml Acetonitril wird 90 h lang am Rückfluß gekocht. Das Acetonitril wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird 3 mal mit Äther gewaschen und bei vermindertem Druck getrocknet und führt zu 53,8 g der Titelverbindung.

B e i s p i e l 278 : Herstellung von 2,5-Dihydro-2,5-dimethoxy-2-(9-dimethyl-tert.butylsilyloxy-8-oxonon-3-cis-enyl)furan

Eine Suspension von 2,3 g (0,096 Mol) ölfreiem Natriumhydrid wird unter Argon bei 65° C in 75 ml Dimethylsulfoxyd gerührt. Nach beendeter Gasentwicklung (1h) werden bei 0° C 53,8 g (0,086 Mol) 1-Dimethyl-tert.butylsilyloxy-2-hexanon-ethylenketal-6-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 277) in 160 ml Dimethylsulfoxyd zugesetzt. Nach 15 min langem Rühren bei Raumtemperatur werden 16,3 g (0,087 Mol) 2,5-Dihydro-2,5-dimethoxy-2-(3'-oxopropyl)furan (US-PS 3 952 033) in 40 ml Dimethylsulfoxyd zugefügt. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei 55° C entfernt. Der feste Rückstand wird mit einem Äther/Petroläther-Gemisch extrahiert. Die Lösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und Petroläther wird zugesetzt. Nach 30-minütigem Stehen wird Triphenylphosphinoxyd durch Filtrieren entfernt. Das Lösungsmittel wird abgetrennt und der Rückstand wird auf einer trockenen Florisil-Kolonne chromatographiert, worauf zunächst mit Hexan und dann mit einem Hexan/Äther-Gemisch 5 : 1 eluiert wird und 13,2 g der Titelverbindung erhalten werden.

B e i s p i e l 279 : Herstellung von 2-(8-Dimethyl-tert.butylsilyloxy-7-oxo-oct-2-cis-enyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal

Ein Gemisch aus 66,08 g 2,5-Dihydro-2,5-dimethoxy-2-(9-dimethyl-tert.butylsilyloxy-8-oxonon-3-cis-enyl)furan (Beispiel 278) , 26,4 g Natriumdihydrogenphosphat, 5,2 g Natriumacetat und 0,5 g Hydrochinon in 1320 ml Dioxan und 660 ml Wasser wird unter Argonatmosphäre und unter Rühren 22 h lang am Rückfluß gehalten. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Natriumchlorid gesättigt und die organische Phase wird abgezogen. Die wässerige Phase wird mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen werden mit Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, worauf 57,5 g eines Öles verbleiben. Diesem Öl werden 300 ml Äther, 300 ml Petroläther und 22 g wasserfreies Chloral zugesetzt.

Die Lösung wird unter Argonatmosphäre gerührt und mit 23 g Triäthylamin versetzt. Nach 1 h und 40 min wird die Lösung mit Wasser, verdünnter Chlorwasserstoffsäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand auf einer trockenen Silicagel-Kolonne chromatographiert, worauf mit Äthylacetat/Hexan 1 : 1 eluiert wird und 14,55 g der Titelverbindung erhalten werden (R_f-Wert = 0,4).

B e i s p i e l 280 : Herstellung von 2-(8-Dimethyl-tert.butylsilyloxy-7-oxo-oct-2-cis-enyl)-4-trimethylsilyloxy-cyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal

Ein Gemisch aus 14,5 g (0,0367 Mol) 2-(8-Dimethyl-tert.butylsilyloxy-7-oxo-oct-2-cis-enyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal (Beispiel 279) und 3,34 g (0,04 Mol) Imidazol in 30 ml Dimethylformamid wird gerührt und mit 4,98 g (0,046 Mol) Trimethylsilylchlorid versetzt. Nach 1 h wird das Gemisch in Wasser eingegossen und mit Hexan extrahiert. Die Hexanlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird durch eine Schicht Silicagel filtriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand unter vermindertem Druck getrocknet, worauf 12,5 g der Titelverbindung erhalten werden.

B e i s p i e l 281 : Herstellung von 2-[6-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-hex-2-cis-enyl]-4-(2-methoxy-propyl-2-oxy)cyclopent-2-en-1-on

Ein Gemisch aus 2-(8-Hydroxy-7-oxo-oct-2-cis-enyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-on (Beispiel 273), 14 ml 2-Methoxy-propen und 0,23 g Ammoniumnitrat in 35 ml Benzol wird mit 7 ml Dimethoxypropan versetzt. p-Toluolsulfonsäure wird in sehr kleinen Mengen zugesetzt, bis die Dünnschichtchromatographie anzeigt, daß die Reaktion in Gang gekommen ist. Das Gemisch wird 1 1/2 h lang bei Raumtemperatur , 15 min lang bei 40° C und weitere 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt.

Zu der gerührten Lösung werden 50 g zerstoßenes 4A-Molekularsieb zugesetzt. Nach 15 min wird die Lösung filtriert, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird auf einer trockenen Silicagel-Säule chromatographiert und mit Äther/Hexan 1 : 1 extrahiert. Der Produktbereich (R_f-Wert = 0,5) wird extrahiert und ergibt 3,44 g der Titelverbindung.

B e i s p i e l 282 : Herstellung von 2-(8-Hydroxy-7-oxo-octyl)cyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal

Eine Lösung von 5,5 g 2-(8-Hydroxy-7-oxo-octyl)cyclopent-2-en-1-on (Beispiel 269), 25 ml Ethylenglykol und 0,1 g p-Toluolsulfonsäure in 200 ml Toluol wird 40 min lang unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird in gesättigte Natriumbicarbonatlösung eingegossen. Das Gemisch wird mit Benzol extrahiert. Die organische Lösung wird 3 mal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, worauf 6,0 g der Titelverbindung erhalten werden.

B e i s p i e l 283 : Herstellung von 2-(8-Trimethylsilyloxy-7-oxo-octyl)cyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal

Zu einer Lösung von 2,2 g 2-(8-Hydroxy-7-oxo-octyl)-cyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal (Beispiel 282) in 20 ml Pyridin werden 4,6 ml 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazin und tropfenweise 2,3 ml Trimethylsilylchlorid zugesetzt. Nach 15 min werden überschüssige Reagenzien und Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und durch eine dünne Silicagel-Schicht filtriert. Das Lösungsmittel wird entfernt. Toluol wird zugesetzt und wieder abgezogen. Der Rückstand wird unter vermindertem Druck getrocknet und ergibt 2,77 g der Titelverbindung.

B e i s p i e l e 284 bis 296 : Nach der vorstehend in den Beispielen 268 und 269 oder 270 bis 273 beschriebenen Reaktionsfolge und der in Beispiel 281 angeführten Schutzreaktion werden die in der nachstehenden Tabelle 28 angeführten geschützten Cyclopent-2-en-1-one aus den angegebenen Carbonsäuren hergestellt.

TABELLE 28

Beispiel	Carbonsäure	geschütztes Cyclopent-2-en-1-on
284	2-(6-Carboxyhexyl)-cyclopent-2-en-1-on	2-[6-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-hexylcyclopent-2-en-1-on
285	2-(5-Carboxypentyl)cyclopent-2-en-1-on	2-[5-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-pentylcyclopent-2-en-1-on
286	2-(7-Carboxyheptyl)cyclopent-2-en-1-on	2-[7-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-heptylcyclopent-2-en-1-on
287	2-(6-Carboxyhex-2-cis-enyl)-cyclopent-2-en-1-on	2-[6-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-hex-2-cis-enyl]cyclopent-2-en-1-on
288	2-(5-Carboxypent-2-cis-enyl)-cyclopent-2-en-1-on	2-[5-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-pent-2-cis-enyl]cyclopent-2-en-1-on
289	2-(7-Carboxyhept-2-cis-enyl)-cyclopent-2-en-1-on	2-[7-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-hept-2-cis-enyl]cyclopent-2-en-1-on
290	2-(5-Carboxypent-2-cis-enyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-on	2-[5-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-pent-2-cis-enyl]4-(2-methoxypropyl-2-oxy)cyclopent-2-en-1-on
291	2-(7-Carboxyhept-2-cis-enyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-on	2-[7-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-hept-2-cis-enyl]4-(2-methoxypropyl-2-oxy)cyclopent-2-en-1-on
292	2-(6-Carboxyhexyl)-4-hydroxy-cyclopent-2-en-1-on.	2-[6-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-hexyl]-4-(2-methoxypropyl-2-oxy)-cyclopent-2-en-1-on
293	2-(5-Carboxypentyl)-4-hydroxy-cyclopent-2-en-1-on	2-[5-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-pentyl]-4-(2-methoxypropyl-2-oxy)-cyclopent-2-en-1-on

TABELLE 28 (Fortsetzung)

Beispiel	Carbonsäure	geschütztes Cyclopent-2-en-1-on
294	2-(7-Carboxyheptyl)-4-hydroxy-cyclopent-2-en-1-on	2-[7-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-heptyl]- 4-(2-methoxypropyl-2-oxy)-cyclopent-2-en-1-on
295	2-(6-Carboxyhex-2-cis-enyl)-4(R)-hydroxycyclopent-2-en-1-on	2-[6-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-hex-2-cis-enyl]-4(R)-(2-methoxypropyl-2-oxy)cyclopent-2-en-1-on
296	2-(6-Carboxyhexyl)-4(R)-hydroxy-cyclopent-2-en-1-on	2-[6-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-hexyl]-4(R)-(2-methoxypropyl-2-oxy)-cyclopent-2-en-1-on

B e i s p i e l 296A : Herstellung von 1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopent-1-yl-2-octanon

Zu einer gerührten Lösung von 31,2 g (130 mMol) (1-Hydroxy-8-(3-hydroxy-5-oxo-1-cyclopent-1-yl)-2-octanon (Beispiel 269) in 190 ml über Molekularsieb getrocknetem CH_2Cl_2 werden 47 ml 2-Methoxypropen (Eastman) und hierauf 0,1 ml Dichloressigsäure zugesetzt. Die eintretende milde exotherme Reaktion wird durch Kühlen mit Wasserbad auf 25° C gehalten. Nach 30 min zeigt die Dünnschichtchromatographie (Ethylacetat, 2,4-DNP) kein Ausgangsmaterial, kleine Flecken bei R_f = 0,5 und 0,6 und einen Hauptfleck bei R_f= 0,78. Nach 1 h Gesamtzeit werden weitere 0,1 ml Dichloressigsäure zugesetzt. Nach einer Gesamtreaktionszeit von 2 h wird die Lösung mit 650 ml Hexan verdünnt. Die Lösung wird mit 50 ml gesättigter $NaHCO_3$ - Lösung sowie mit einer Salzlösung gewaschen, dann über K_2CO_3 und $MgSO_4$ getrocknet und mit 0,05 ml Pyridin versetzt. Die Lösungsmittel werden entfernt, worauf 48,4 g (97 %) der Titelverbindung erhalten werden.

Analyse: berechnet für $C_{21}H_{36}O_6$: C 65,60, H 9,44
gefunden C 65,35 H 9,45.

PMR: δ ($CDCl_3$), 7,06 (m, 1H, enon), 4,92 (m, 1H, CHO), 4,00 (s, 2H, CH_2O), 3,22 (s, 3H. OCH_3), 3,18 (s, 3H, OCH_3), 2,62, 2,40, 2,16 (m, 6H, CH_2), 1,36 (m, 20H, CH_2, CH_3).

IR: (unverdünnt) 5830 nm.

B e i s p i e l e 296B bis 296N : Gemäß den Reaktionsfolgen der Beispiele 269 bis 273 und der Schutzreaktion von Beispiel 296A werden die in der tieferstehenden Tabelle 28A angeführten geschützten Cyclopent-2-en-1-one aus den angegebenen Carbonsäuren erhalten.

TABELLE 28A

Beispiel	Carbonsäure	geschütztes Cyclopent-2-en-1-on
296B	2-(6-Carboxyhexyl)cyclopent-2-en-1-on	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-(5-oxo-1-cyclopenten-1-yl)-2-octanon
296C	2-(5-Carboxypentyl)cyclopent-2-en-1-on	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-7-(5-oxo-1-cyclopenten-1-yl)2-heptanon
296D	2-(7-Carboxyheptyl)cyclopent-2-en-1-on	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-9-(5-oxo-1-cyclopenten-1-yl)2-nonanon
296E	2-(6-Carboxyhex-2-cis-enyl)-cyclopent-2-en-1-on	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-(5-oxo-1-cyclopenten-1-yl)6-cis-octen-2-on
296F	2-(5-Carboxypent-2-cis-enyl)-cyclopent-2-en-1-on	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy) -7-(5-oxo-1-cyclopenten-1-yl)-5-cis-hepten-2-on
296G	2-(7-Carboxyhept-2-cis-enyl)-cyclopent-2-en-1-on	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-9-(5-oxo-1-cyclopenten-1-yl)-7-cis-nonen-2-on
296H	2-(5-Carboxypent-2-cis-enyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-on	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-7-[3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-5-cis-hepten-2-on
296I	2-(7-Carboxyhept-2-cis-enyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-on	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-9-[3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-7-cis-nonen-2-on

TABELLE 28A (Fortsetzung)

Beispiel	Carbonsäure	geschütztes Cyclopent-2-en-1-on
296J	2-(6-Carboxyhex-2-cis-enyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-on	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-6-cis-octen-2-on
296K	2-(5-Carboxypentyl)-4-hydroxy-cyclopent-2-en-1-on	1-(1-Methoxy-1-methoxyethoxy)-7-[3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-2-heptanon
296L	2-(7-Carboxyheptyl)-4-hydroxy-cyclopent-2-en-1-on	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-9-[3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-2-nonanon
296M	2-(6-Carboxyhex-2-cis-enyl)-4-(R)-hydroxycyclopent-2-en-1-on	1-(1-Methoxy-1-methoxyethoxy)-8-[3R-3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-6-cis-octen-2-on
296N	2-(6-Carboxyhexyl)-4-(R)-hydroxy-cyclopent-2-en-1-on	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3R-3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-8-octanon
296 O	2-(6-Carboxyhexyl)-4-hydroxy-cyclopent-2-en-1-on	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopen-1-yl]-octen-2-on ten

B e i s p i e l e 297 und 298 : Nach der in den Beispielen 274 bis 280 angeführten Reaktionsfolge werden die in der nachstehenden Tabelle 29 angegebenen geschützten Cyclopent-2-en-1-one aus den in der Tabelle ersichtlich gemachten Bromcarbonsäurederivaten erhalten.

Tabelle 29

Beispiel	Bromcarbonsäure	geschütztes Cyclopent-2-en-1-on
297	4-Brombutanoylchlorid	1-(7-Dimethyl-tert.butylsilyloxy-6-oxohept-2-cis-enyl)-4-trimethylsilyloxycyclopent-2-en-1-on-6-ethylenketal
298	6-Bromhexanoylchlorid	1-(9-Dimethyl-tert.butylsilyloxy-8-oxonon-2-cis-enyl)-4-trimethylsilyloxycyclopent-2-en-1-on-8-ethylenketal

B e i s p i e l e 299 bis 308 : Nach den in den Beispielen 268 und 269 beschriebenen Methoden und der in Beispiel 282 beschriebenen Ketalisierung werden die in der folgenden Tabelle 30 angeführten Cyclopent-2-en-1-one aus den dort angegebenen Carbonsäuren hergestellt. Nach der in den Beispielen 270 bis 273 beschriebenen Reaktionsfolge und der in Beispiel 282 beschriebenen Ketalisierungsreaktion werden die in der Tabelle 30 enthaltenen 4-Hydroxy-cyclopent-2-en-1-one aus den angegebenen Carbonsäuren erhalten.

TABELLE 30

Beispiel	Carbonsäure	Cyclopent-2-en-1-on
299	2-(5-Carboxypentyl)cyclopent-2-en-1-on	2-(7-Hydroxy-6-oxoheptyl)cyclopent-2-en-1-on-6-ethylenketal
300	2-(7-Carboxyheptyl)cyclopent-2-en-1-on	2-(9-Hydroxy-8-oxononyl)cyclopent-2-en-1-on-8-ethylenketal
301	2-(6-Carboxyhexyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-on	2-(8-Hydroxy-7-oxooctyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal
302	2-(5-Carboxypentyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-on	2-(7-Hydroxy-6-oxoheptyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-on -6-ethylenketal
303	2-(7-Carboxyheptyl)cyclopent-2-en-1-on	2-(9-Hydroxy-8-oxononyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-on-8-ethylenketal
304	2-(6-Carboxyhex-2-cis-enyl)-cyclopent-2-en-1-on	2-(8-Hydroxy-7-oxooct-2-cis-enyl)cyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal
305	2-(5-Carboxypent-2-cis-enyl)-cyclopent-2-en-1-on	2-(7-Hydroxy-6-oxohept-2-cis-enyl)cyclopent-2-en-1-on-6-ethylenketal
306	2-(7-Carboxyhept-2-cis-enyl)cyclopent-2-en-1-on	2-(9-Hydroxy-8-oxonon-2-cis-enyl)cyclopent-2-en-1-on-8-ethylenketal
307	2-(6-Carboxyhex-2-cis-enyl)-4(R)-hydroxycyclopent-2-en-1-on	2-(8-Hydroxy-7-oxooct-2-cis-enyl)-4(R)-hydroxy-cyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal
308	2-(6-Carboxyhexyl)-4(R)-hydroxy-cyclopent-2-en-1-on	2-(8-Hydroxy-7-oxooctyl)-4(R)-hydroxycyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal

B e i s p i e l 309 : Herstellung von 2-(8-Trimethylsilyloxy-7-oxooctyl)-4-trimethylsilyloxycyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal

Zu einer Lösung von 2,2 g 2-(8-Hydroxy-7-oxooctyl)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal (Beispiel 301) in 40 ml Pyridin werden 9,2 ml 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazin und tropfenweise 4,6 ml Trimethylsilylchlorid zugesetzt. Nach 30 min werden überschüssige Reagenzien und Pyridin unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und über eine dünne Silicagel-Schicht filtriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird unter vermindertem Druck getrocknet und ergibt die Titelverbindung.

B e i s p i e l e 310 bis 318 : Nach der in den Beispielen 283 und 309 beschriebenen Methode werden die in der folgenden Tabelle 31 angegebenen Hydroxycyclopent-2-en-1-one in ihre Trimethylsilyläther umgewandelt.

TABELLE 31

Beispiel	Hydroxycyclopent-2-en-1-on vom Beispiel	geschütztes Cyclopent-2-en-1-on
310	299	2-(7-Trimethylsilyloxy-6-oxoheptyl)cyclopent-2-en-1-on-6-ethylenketal
311	300	2-(9-Trimethylsilyloxy-8-oxononyl)cyclopent-2-en-1-on-8-ethylenketal
312	302	2-(7-Trimethylsilyloxy-6-oxoheptyl)-4-trimethylsilyloxycyclopent-2-en-1-on-6-ethylenketal
313	303	2-(9-Trimethylsilyloxy-8-oxononyl)-4-trimethylsilyloxycyclopent-2-en-1-on-8-ethylenketal
314	304	2-(8-Trimethylsilyloxy-7-oxooct-2-cis-enyl)-cyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal
315	305	2-(7-Trimethylsilyloxy-6-oxohept-2-cis-enyl)-cyclopent-2-en-1-on-6-ethylenketal
316	306	2-(9-Trimethylsilyloxy-8-oxonon-2-cis-enyl)-cyclopent-2-en-1-on-8-ethylenketal
317	307	2-(8-Trimethylsilyloxy-7-oxooct-2-cis-enyl)-4(R)-trimethylsilyloxycyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal
318	308	2-(8-Trimethylsilyloxy-7-oxooctyl)-4(R)-trimethylsilyloxycyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal

B e i s p i e l 319 : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α, 15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-13-trans-5-cis-prostadien und 1,9-Dioxo-11α,15-epi-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-13-trans-5-cis-prostadien

Zu einer Lösung von 1,95 g (0,00533 Mol) 1-Jodo-4,4-trimethylen-3-trimethylsilyloxy-1-trans-octen (Beispiel 13) in 6,5 ml Äther werden bei -78° C unter Rühren und unter Argon 6,66 ml (0,0107 Mol) 1,6 molares tert.Butyllithium in Pentan zugesetzt. Nach 15 min bei-78° C wird das Gemisch 90 min lang bei -10 bis -5° C gerührt. Die Lösung wird auf -78° C abgekühlt und eine Lösung von 0,704 g (0,00533 Mol) Kupferpentin und 1,75 g (0,0106 Mol) Hexamethylphosphortriamid in 20 ml Äther zugesetzt. Nach 1 stündigem Rühren werden 1,7 g (0,0044 Mol) 2-[6-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)hex-2-cis-enyl]-4-(2-methoxypropyl-2-oxy)-cyclopent-2-en-1-on (Beispiel 281) in 13 ml Äther zugesetzt. Die Lösung wird 1 h lang bei -40 bis -50° C und 30 min lang bei -30° C gehalten. Eine Lösung von 1 ml Essigsäure in 5 ml Äther wird zugesetzt, gefolgt von einer gesättigten Lösung von Ammonchlorid und verdünnter Chlorwasserstoffsäure. Die Lösung wird filtriert und Feststoffe werden mit Äther gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Äther wird entfernt und hinterläßt ein gelbes Öl, das in 60 ml Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 gelöst und 70 min lang auf 40 bis 50° C erwärmt wird. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck bei 50° C entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst. Die Ethylacetatlösung wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und mit Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird auf einer trockenen Silicagel-Säule chromatographiert und mit Ethylacetat/Benzol 3 : 2 mit einem Gehalt an 1 % Essigsäure eluiert, worauf 0,35 g 1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-13-trans-5-cis-prostadien und 0,39 g 1,9-Dioxo-11α,15-epi-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-13-trans-5-cis-prostadien erhalten werden.

B e i s p i e l 320 : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α, 16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-5-cis-13-trans-prostadien

Zu einer Lösung von 2,9 g (5,6 mMol) (E)-4-Trimethylsilyloxy-4-vinyl-1-tri-n-butylstannylocten (Beispiel 210a) in 4 ml Tetrahydrofuran werden bei - 78° C unter Argon und unter Rühren 2,4 ml 2,4-molares n-Butyllithium in Hexan zugesetzt. Die Lösung wird 2 h lang bei -30 bis -20° C gerührt. Eine Lösung von 0,74 g (5,6 mMol) Kupferpentin und 2,3 ml Hexamethylphosphortriamid in 18 ml Äther wird bei -78° C zugesetzt. Die Lösung wird 1 1/2 h lang bei -78° C gerührt. Eine Lösung von 2,0 g (5,2 mMol) 2-[6-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)hex-2-cis-enyl]-4-(2-methoxypropyl-2-oxy)cyclopent-2-en-1-on (Beispiel 281) in 20 ml Äther wird zugesetzt. Die Lösung wird 1 1/2 h lang bei - 30 bis -20° C gerührt. Zu der Lösung werden 100 ml gesättigte Ammonchloridlösung zugefügt. Das Gemisch wird mit Äther extrahiert und die Ätherlösung wird mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgetrennt und der Rückstand in 90 ml Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 gelöst. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 2 h lang gerührt. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck bei 50° C entfernt. Toluol wird zugesetzt und wieder abgezogen. Der Rückstand wird auf einer trockenen Kieselgelsäule chromatographiert und mit Ethylacetat eluiert, worauf 0,5 g der Titelverbindung erhalten werden.

B e i s p i e l e 321 bis 422E : Nach der in den Beispielen 319 und 320 beschriebenen Methode werden die in der folgenden Tabelle 32 angeführten 1,9-Dioxo-1-hydroxymethyl-prostenderivate nach der angegebenen Methode aus den angeführten Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindungen und den angeführten Cyclopent-2-en-1-onen hergestellt. In solchen Fällen, in denen Isomere an den C_{15}- oder C_{16}-Positionen erhalten werden, sind nur die normalen C_{15}- oder C_{16}-Isomere in der Tabelle 32 angeführt; es versteht sich von selbst, daß auch die entsprechenden C_{15}- oder C_{16}-epi-Isomere gebildet werden und in den Rahmen dieser Erfindung fallen.

In solchen Fällen, in denen die ursprünglichen konjugierten Additionsprodukte eine Triphenylmethoxy-Blockierungsgruppe enthalten, wird die Entfernung der Blockierungsgruppe in Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 bei 50° C während 5 h ausgeführt.

TABELLE 32

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
321	319	281	49	1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-20-nor-5-cis-13-trans-prostadien
322-332	319	281	50	1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-20-methyl-5-cis-13-trans-prostadien
333	319	281	51	1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien
334	320	281	199	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-cyclopropyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
335	320	281	201	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
336a	320	281	198	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-cyclopropyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
336b	320	281	210c	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 32 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
337	319	281	74	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-16-methoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
338	319	281	77	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-16-ethoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
339	319	281	83	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-20-nor-5-cis-13-trans-prostadien
340	319	281	84	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-20-methyl-5-cis-13-trans-prostadien
341	319	281	85	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien
342	319	281	86	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-19-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
343	319	281	87	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrien

TABELLE 32 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
344	319	281	69	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
345	319	281	88	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-20-nor-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
346	319	281	76	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
347	319	281	89	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
348	319	281	90	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
349	319	281	91	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-19-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
350	319	281	92	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrien

TABELLE 32 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
351	319	281	107	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
352	319	281	108	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-19,20-dinor-5-cis-13-trans-prostadien
353	319	281	109	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-18,19,20-trinor-5-cis-13-trans-prostadien
354	319	281	110	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-20-nor-5-cis-13-trans-prostadien
355	319	281	144	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
356	319	281	112	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
357	319	281	113	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 32 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
358	319	281	139a	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
359	319	281	115	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-17-cis-5-cis-prostatrien
360	319	281	135	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
361	319	281	136	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17,17,20-trimethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
362	319	281	137	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,20-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
363	319	281	138	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17,17-dimethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
364	319	281	139	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-5-cis-prostatrien

TABELLE 32 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
365	319	281	149	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-5-cis-prostatrien
366	319	281	150	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
367	319	281	151	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17,20-dimethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
368	319	281	152	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-5-cis-prostatrien
369	319	281	153	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
370	319	281	154	1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
371	319	281	148a	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrien

TABELLE 32 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
372	319	281	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
373	319	281	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-nonen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
374	319	281	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-decen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
375	319	281	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-4,4-dimethyl-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,16-dimethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
376	319	281	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5,5-dimethyl-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,17-dimethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 32 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
377	319	281	1-Jodo-3-tri-phenylmethoxy-4-methyl-1-trans-octen (US-PS 3 876 690)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
378	319	281	1-Jodo-3-tri-phenylmethoxy-4-ethyl-1-trans-octen (US-PS 3 876 690)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
379	319	281	1-Jodo-3-tri-phenylmethoxy-4-cyclopentyl-1-trans-buten (US-PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,20-tetra-nor-16-cyclopentyl-1-hydroxy-methyl-5-cis-13-trans-prostadien
380	319	281	1-Jodo-3-tri-phenylmethoxy-3-cyclohexyl-1-trans-penten (US-PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,20-pentanor-15-cyclohexyl-1-hydroxy-methyl-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 32 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
381	319	281	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5-cyclohexyl-1-trans-penten (US-PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,20-tri-nor-17-cyclohexyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
382	319	281	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-6-cyclopentyl-1-trans-hexen (US-PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-19,20-dinor-18-cyclopentyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
383	319	281	1-Jodo-3-methyl-3-trimethylsilyloxy-trans-1-octen (Beispiel 125)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-15-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
384	319	281	1-Jodo-3-methyl-3-trimethylsilyloxy-trans-1-dec n (Beispiel 190a)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-15-methyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 32 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
385	320	281	159	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-fluor-phenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
386	320	281	186	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
387	320	281	181	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-brom-phenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
388	320	281	182	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-t-butyl-phenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
389	320	281	183	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-methoxy-phenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
390	320	281	184	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-m-chlor-phenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
391	320	281	180	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-m-trifluor-phenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 32 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
392	320	281	185	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-(3,4-dichlorphenoxy)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
393	320	281	186b	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-phenyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
394	320	281	186e	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-(m-trifluormethylphenyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
395	320	281	186d	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-(p-methoxyphenyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
396	319	290	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien
397	319	290	190	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-15-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 32 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
398	319	290	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5,5-dimethyl-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,16-dimethyl-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien
399	319	290	13	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien
400	319	290	76	erythro-1,9-Dioxo-11α,15α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien
401	319	290	69	threo-1,9-Dioxo-11α,15α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien
402	319	290	74	erythro-1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16-methoxy-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien
403	319	290	107	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien
404	319	290	130	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 32 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
405	319	290	134	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien
406	320	290	186	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,17,18,19,20-pentanor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
407	320	290	180	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,17,18,19,20-pentanor-16-m-trifluormethylphenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
408	319	290	194	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien
409	320	290	198	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-cyclopropyl-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien
410	320	290	186b	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-phenyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
411	319	290	186e	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-(m-trifluorphenyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 32 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
412	319	290	186d	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-(p-methoxyphenyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
413	319	285	125	1,9-Dioxo-15-hydroxy-15-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
414	319	289	130	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-homo-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
415	319	289	134	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-homo-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-17-t prostatrien
416	320	289	186	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-homo-17,18,19,20-tetranor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
417	320	289	180	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-homo-17,18,19,20-tetranor-16-m-trifluor-methyl-phenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
418	319	289	194	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-1-homo-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 32 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
419	320	289	198	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-cyclopropyl-1-homo-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
420	320	289	186b	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-homo-18,19,20-trinor-17-phenyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
421	319	289	186e	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-homo-18,19,20-trinor-17-(m-trifluorphenyl)-13-trans-1-hydroxymethyl-5-cis-prostadien
422	319	289	186d	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-homo-18,19,20-trinor-17-(p-methoxyphenyl)-13-trans-1-hydroxymethyl-5-cis-prostadien

TABELLE 32 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
422A*	320	281	210I	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
422B*	320	281	210P	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-nor-5-cis-13-trans-prostadien
422C*	320	281	210Q	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien
422D	319	281	154I	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
422E	319	281	154J	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien

* Bezüglich Spaltung der TMS-C=C-Gruppe vgl. Beispiel 772(B).

B e i s p i e l e 423 bis 445 : Nach der in den Beispielen 319 und 320 beschriebenen Methode werden die in Tabelle 33 angeführten 1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprostenderivate nach der angegebenen Methode aus den angegebenen Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindungen und dem in der Tabelle angegebenen Cyclopent-2-en-1-on erhalten.

In solchen Fällen, in denen zwei Diastereoisomere in der Konjugat-Addition gebildet werden, ist nur eines der Diastereo^{isom}/eren in der Tabelle 33 angeführt. Es versteht sich, daß auch das andere Diastereoisomer gebildet wird, das in seinen nat- und ent-Formen eine entgegengesetzte (spiegelbildliche) Konfiguration an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen in der ß-Kette (die Kette, die C_{13}.....C_{14} usw. enthält zu den entsprechenden nat- und ent-Formen der angeführten Diastereoisomeren aufweist; beide dieser Diastereoisomeren sowie ihre Enantiomerkomponenten werden von der Erfindung umfaßt.

TABELLE 33

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
423	319	281	246	nat(und ent)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-tetramethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
424	320	281	245	nat(und ent)-1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-tetramethylen-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
425	319	281	243	nat-15S,16R(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
426	319	281	243	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
427	319	281	251	nat-15S,16S-(und ent-15R,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
428	319	281	247	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
429	320	281	248	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-pentamethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien

TABELLE 33 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
430	319	281	249	nat-15S,17R-(und ent-15R,17S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17-dimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
431	319	281	250	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17-dimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
432	319	281	252	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-tetramethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
433	319	281	253	nat-15S,16S-(und ent-15R,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-tetramethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
434	320	281	254	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
435	320	281	255	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien

TABELLE 33 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
436	319	281	256	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(4-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
437	319	281	257	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(4-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
438	320	281	258	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
439	320	281	259	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
440	319	281	260	nat-15S,17R-(und ent-15R,17S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17-trimethylen-19,20-dinor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien

Z UV 6772

TABELLE 33 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
441	319	281	261	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17-trimethylen-19,20-dinor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
442	320	281	262	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-trimethylen-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
443	320	281	263	nat-16R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-trimethylen-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
444	320	281	264	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
445	320	281	265	nat-16R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien

2 09 622

B e i s p i e l e 446 bis 530E : Nach der in den Beispielen 319 und 320 beschriebenen Methode werden die in der nachstehenden Tabelle 34 angeführten 1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprostenderivate nach der angegebenen Methode aus den angegebenen Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindungen und dem angegebenen Cyclopent-2-en-1-on erhalten.

In solchen Fällen, in denen Isomere an den C_{15}- oder C_{16}-Positionen erhalten werden, sind nur die normalen C_{15}- oder C_{16}-Isomeren in Tabelle 34 angeführt. Es versteht sich, daß die entsprechenden C_{15}- oder C_{16}-epi-Isomere auch gebildet werden und Teil der Erfindung sind.

In solchen Fällen, in denen das ursprüngliche Konjugat-Additionprodukt eine Triphenylmethoxy-Blockierungsgruppe enthält, wird diese Gruppe durch 5-stündige Behandlung mit Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 bei 50° C entfernt.

TABELLE 34

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
446	319	292	49	1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-20-nor-13-trans-prosten
447	319	292	50	1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-20-methyl-13-trans-prosten
448	319	292	51	1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-20-ethyl-13-trans-prosten
449	320	292	193	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-cyclopropyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
450	320	292	195	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
451	320	292	192	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-cyclopropyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
452	319	292	13	1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-13-trans-prosten
453	320	292	210a	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-13-trans-prosten
454	319	292	74	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-16-methoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
455a	319	292	77	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-16-ethoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

TABELLE34 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
455b	320	292	210c	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
456	319	292	83	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-20-nor-13-trans-prosten
457	319	292	84	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-20-methyl-13-trans-prosten
458	319	292	85	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
459	319	292	86	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-19-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
460	319	292	87	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-prostadien
461	319	292	69	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
462	319	292	88	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-20-nor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
463	319	292	76	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

TABELLE 34 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
464	319	292	89	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
465	319	292	90	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
466	319	292	91	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-19-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
467	319	292	92	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-prostadien
468	319	292	107	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
469	319	292	108	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-19,20-dinor-13-trans-prosten
470	319	292	109	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-18,19,20-trinor-13-trans-prosten
471	319	292	110	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-20-nor-13-trans-prosten
472	319	292	144	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
473	319	292	112	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

TABELLE 34 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
474	319	292	113	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
475	319	292	139a	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
476	319	292	115	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-17-cis-prostadien
477	319	292	135	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
478	319	292	136	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17,17,20-trimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
479	319	292	137	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,20-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten .
480	319	292	138	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17,17-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
481	319	292	139	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-prostadien
482	319	292	149	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-prostadien

TABELLE 34 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
483 484	319	292	150	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
485	319	292	151	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17,20-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
486	319	292	152	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-prostadien
487	319	292	153	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
488	319	292	154	1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
489	319	292	148a	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-prostadien
490	319	292	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
491	319	292	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-nonen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
492	319	292	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-decen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

TABELLE 34 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
493	319	292	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-4,4-dimethyl-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,16-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
494	319	292	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5,5-dimethyl-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,17-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
495	319	292	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-4-methyl-1-trans-octen (US-PS 3 876 690)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
496	319	292	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-4-ethyl-1-trans-octen (US-PS 3 876 690)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
497	319	292	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-4-cyclopentyl-1-trans-buten (US-PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,20-tetranor-16-cyclopentyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

TABELLE 34 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
498	319	292	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-3-cyclohexyl-1-trans-penten (US-PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,20-pentanor-15-cyclohexyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
499	319	292	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5-cyclohexyl-1-trans-penten (US-PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,20-trinor-17-cyclohexyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
500	319	292	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-6-cyclopentyl-1-trans-hexen (US.PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-19,20-dinor-18-cyclopentyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
501	319	292	1-Jodo-3-trimethylsilyloxy-trans-1-octen (Beisp.125)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-15-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
502	319	292	1-Jodo-3-methyl-3-trimethylsilyloxy-trans-1-decen (Beisp.190a)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-15-methyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
503	320	292	159	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-fluorphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

TABELLE 34 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
504	320	292	186	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
505	320	292	181	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-bromphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
506	320	292	182	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-t-butylphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
507	320	292	183	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-methoxyphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
508	320	292	184	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-m-chlorphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
509	320	292	180	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-m-trifluorphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
510	320	292	185	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-(3,4-dichlorphenoxy)-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
511	320	292	186b	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-phenyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
512	320	292	186e	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-(m-trifluormethylphenyl)-1-hydroxy-13-trans-prosten

TABELLE 34 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
513	320	292	186d	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-(p-methoxyphenyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
514	319	293	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-hydroxymethyl-trans-prostadien
515	319	293	190	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-15-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
516	319	293	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5,5-dimethyl-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,16-dimethyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
517	319	293	13	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
518	319	293	76	erythro-1,9-Dioxo-11α,15α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
519	319	293	69	threo-1,9-Dioxo-11α,15α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten

TABELLE 34 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
520	319	293	74	erythro-1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16-methoxy-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
521	319	293	107	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
522	319	293	130	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
523	319	293	134	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
524	320	293	186	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,17,18,19,20-pentanor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
525	320	293	180	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,17,18,19,20-pentanor-16-m-trifluormethylphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
526	319	293	194	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
527	320	293	198	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-cyclopropyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
528	320	293	186b	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-phenyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

TABELLE 34 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
529	319	293	186e	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-(m-trifluorphenyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
530	319	293	186d	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-(p-methoxyphenyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
530A*	320	292	210I	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
530B*	320	292	210P	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-nor-13-trans-prosten
530C*	320	292	210Q	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-ethyl-13-trans-prosten
530D	319	292	154I	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
530E	319	292	154J	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-20-ethyl-13-trans-prosten

* Bezüglich Spaltung der TMS-C=C-Gruppe vgl. Beispiel 772(B).

B e i s p i e l e 531 bis 553 : Nach der in den Beispielen 319 und 320 beschriebenen Methode werden die in Tabelle 35 angeführten 1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprostenderivate nach der angegebenen Methode aus den angegebenen Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindungen und dem angegebenen Cyclopent-2-en-1-on hergestellt.

In solchen Fällen, in denen zwei Diastereoisomere in der Konjugat-Addition gebildet werden, ist nur eines der Diastereoisomeren in der Tabelle 35 angeführt. Es versteht sich, daß auch das andere Diastereoisomer gebildet wird, das in seinen nat- und ent-Formen eine entgegengesetzte (spiegelbildliche) Konfiguration an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen an der ß-Kette (das ist die Kette, die C_{13}.....C_{14} usw. enthält) zu den entsprechenden nat- und ent-Formen des angeführten Diastereoisomers aufweist; beide dieser Diastereoisomeren sowie ihre Enantiomerkomponenten fallen in den Rahmen der Erfindung.

TABELLE 35

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
531	319	292	246	nat(und ent)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-tetramethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
532	320	292	245	nat(und ent)-1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-tetramethylen-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
533	319	292	243	nat-15S,16R(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
534	319	292	243	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
535	319	292	251	nat-15S,16S-(und ent-15R,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
536	319	292	247	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
537	320	292	248	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-pentamethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

TABELLE 35 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
538	319	292	249	nat-15S,17R-(und ent-15R,17S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17-dimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
539	319	292	250	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17-dimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
540	319	292	252	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-tetramethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
541	319	292	253	nat-15S,16S-(und ent-15R,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-tetramethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
542	320	292	254	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
543	320	292	255	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

2 09 622

TABELLE 35 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
544	319	292	256	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(4-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
545	319	292	257	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(4-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
546	320	292	258	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
547	320	292	259	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
548	319	292	260	nat-15S,17R-(und ent-15R,17S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17-trimethylen-19,20-dinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

TABELLE 35 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
549	319	292	261	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17-trimethylen-19,20-dinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
550	320	292	261	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-trimethylen-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
551	320	292	263	nat-16R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-trimethylen-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
552	320	292	264	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
553	320	292	265	nat-16R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

B e i s p i e l e 554 bis 637G : Nach der in den Beispielen 319 und 320 beschriebenen Methode werden die in Tabelle 36 angeführten 1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprostenderivate nach der angegebenen Methode aus den angegebenen Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindungen und dem angegebenen Cyclopent-2-en-1-on erhalten.

In solchen Fällen, in denen an der C_{15}- oder C_{16}-Position Isomere erhalten werden, sind in Tabelle 36 nur die C_{15}- oder C_{16}-normalen Isomeren angeführt. Es versteht sich, daß die entsprechenden C_{15}- oder C_{16}-epi-Isomere gleichfalls entstehen und in den Rahmen der Erfindung fallen.

In solchen Fällen, in denen das ursprüngliche Konjugat-Additionsprodukt eine Triphenylmethoxy-Blockierungsgruppe enthält, wird die Entfernung dieser Gruppe in Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 bei 50° C während 5 h ausgeführt.

TABELLE 36

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
554	319	287	49	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl-16 16-trimethylen-20-nor-5-cis-13-trans-prostadien
555	319	287	50	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl-16 16-trimethylen-20-methyl-5-cis-13-trans prostadien
556	319	287	51	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl-16 16-trimethylen-20-ethyl-5-cis-13-trans--prostadien
557	320	287	193	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-cyclopropyl-20--ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien
558	320	287	195	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-vinyl-20-ethyl--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien
559	320	287	192	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-cyclo-propyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien
560	319	287	13	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl-16, 16-trimethylen-13-trans-5-cis--prostadien
561	320	287	210a	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--16-vinyl-5-cis-13-trans-prostadien
562	319	287	74	dl-erythreo-1,9-Dioxo-15-hydroxy-16-methoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien

TABELLE 36 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
563	319	287	77	dl-erythro-1,9-Dioxo-15-hydroxy-16-ethox-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadi
564	319	287	83	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-20-nor-5-cis-13-trans--prostadien
565	319	287	84	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-1--hydroxymethyl-20-methyl-5-cis-13-trans--prostadien
566	319	287	85	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13--trans-prostadien
567	319	287	86	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--19-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13--trans-prostadien
568	319	287	87	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-17--trans-prostatrien
569	319	287	69	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-1--hydroxymethyl-5-ciy-13-trans-prostadien
570	319	287	88	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-20--nor-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien
571	319	287	76	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-tri-hydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
572	319	287	89	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-20--methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien

TABELLE 36 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
573	319	287	90	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-20--ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien
574	319	287	91	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--19-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13--trans-prostadien
575	319	287	92	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrien
576	319	287	107	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--5-cis-13-trans-prostadien
577	319	287	108	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--19,20-dinor-5-cis-13-trans-prostadien
578	319	287	109	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--18,19,20-trinor-5-cis-13-trans--prostadien
579	319	287	110	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--20-nor-5-cis-13-trans-prostadien
580	319	287	144	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17-methyl-1-hydroxy--methyl-5-cis-13-trans-prostadien
581	319	287	112	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-methyl-1-hydroxy--methyl-5-cis-13-trans-prostadien
582	319	287	113	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-ethyl-1-hydroxy--methyl-5-cis-13-transprostadien
583	319	287	139a	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-20-ethyl--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien

209 622

TABELLE 36 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
584	319	287	115	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--13-trans-17-cis-5-cis-prostatrien
585	319	287	135	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
586	319	287	136	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17,17,20-trimethyl--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
587	319	287	137	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16,20-dimethyl-1--hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
588	319	287	138	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17,17-dimethyl-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
589	319	287	139	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-5-cis-prostatrien
590	319	287	149	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-5-cis-prostatrien
591	319	287	150	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
592	319	287	151	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17,20-dimethyl-1--hydroxymethyl- 5-cis-13-trans-prostadien
593	319	287	152	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl-13--trans-17-trans-5-cis-prostatrien
594	319	287	153	1,9-Dioxo-16(R)-hydroxy-1-hydroxymethyl--5-cis-13-trans-prostadien
595	319	287	154	1,9-Dioxo-16(S)-hydroxy-1-hydroxymethyl--5-cis-13-trans-prostadien
596	319	287	148a	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrien

209 622

TABELLE 36 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
597	319	287	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-1-trans-octen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-1-hydroxymethyl--5-cis-13-trans-prostadien
598	319	287	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-1-trans-nonen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-20-methyl-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadi
599	319	287	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-1-trans-decen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-20-ethyl-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadi
600	319	287	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-4,4-dimethyl--trans-octen (US-PS 3,873,607).	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,16-dimethyl--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien
601	319	287	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-5,5-dimethyl--1-trans-octen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,17-dimethyl--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien
602	319	287	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-4-methyl-1--trans-octen (US-PS 3,876,690)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien
603	319	287	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-4-ethyl-1--trans-octen (US-PS 3,876,690)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16-ethyl———1-hydroxymethyl-5-cis--13-trans-prostadien
604	319	287	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-4-cyclopentyl--1-trans-buten (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,20-tetranor--16-cyclopentyl-1-hydroxymethyl-5-cis--13-trans-prostadien

TABELLE 36 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
605	319	287	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-3-cyclohexyl--1-trans-penten (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,20-pentanor--15-cyclohexyl-1-hydroxymethyl-5-cis--13-trans-prostadien
606	319	287	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-5-cyclohexyl--1-trans-penten (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,20-trinor-17--cyclohexyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13--trans-prostadien
607	319	287	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-6-cyclopentyl--1-trans-hexen (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-19,20-dinor--18-cyclopentyl-1-hydroxymethyl-5-cis--13-trans-prostadien
608	319	287	1-Jodo-3-methyl-3--trimethylsilyloxy--trans-1-octen (Beispiel 125)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-15-methyl-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien
609	319	287	1-Jodo-3-methyl-3--trimethylsilyloxy--trans-1-decen (Beispiel 190a)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-15-methyl-20--ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13--trans-prostadien
610	320	287	159	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-fluorphenoxy-1-hydroxy-methyl-5-cis-13-trans-prostadien
611	320	287	186	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl--5-cis-13-trans-prostadien
612	320	287	181	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-bromphenoxy-1-hydroxy-methyl-5-cis-13-trans-prostadien

209 622

TABELLE 36/Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
613	320	287	182	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-t-butylphenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
614	320	287	183	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-methoxyphenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
615	320	287	184	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-chlorphenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans- prostadien
616	320	287	180	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20--tetranor-m-trifluorphenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
617	320	287	185	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-(3,4-dichlorphenoxy)-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
618	320	287	186b	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,19,20-trinor--17-phenyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien
619	320	287	186e	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,19,20-trinor--17-(m-trifluor-methylphenyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
620	320	287	186d	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,19,20-trinor--17-(p-methoxyphenyl)-1-hydroxymethyl--5-cis-13-trans-prostadien
621	319	288	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-octen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-dihydroxy-1-hydroxymethyl--2-nor-5-cis-13-trans-prostadien
622	319	288	190	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-15-methyl-1--hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans--prostadien

2 096 622

TABELLE 36 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
623	319	288	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5,5-dimethyloctен (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,16-dimethyl--1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans--prostadien
624	319	288	13	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,16-trimethylen--1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans--prostadien
625	319	288	76	erythro-1,9-Dioxo-15α,16-dihydroxy-1--hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans--prostadien
626	319	288	69	threo-1,9-Dioxo-15α,16-dihydroxy-1--hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans--prostadien
627	319	288	74	erythro-1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16--methoxy-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis--13-trans-prostadien
628	319	288	107	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--2-nor-5-cis-13-trans-prostadien
629	319	288	130	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans--prostadien
630	319	288	134	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans--17-trans-prostatrien
631	320	288	186	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,17,18,19,20--pentanor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl--5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 36 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
632	320	288	180	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,17,18,19,20--pentanor-16-m-trifluor-methylphenoxy--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien
633	319	288	194	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-vinyl-1--hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans--prostadien
634	320	288	198	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-cyclopropyl-1--hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans--prostadien
635	320	288	186b	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,18,19,20-tetranor--17-phenyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13--trans-prostadien
636	319	288	186e	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,18,19,20-tetranor--17-(m-trifluor-phenyl)-1-hydroxymethyl--5-cis-13-trans-prostadien
637A	319	288	186d	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,18,19,20-tetranor--17-(p-methoxyphenyl)-1-hydroxymethyl--5-cis-13-trans-prostadien
637B	320	288	210c	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-ethyl-1-hydroxy-methyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien
637C[+]	320	287	210I	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-ethinyl-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien

[+] Bezügl. Spaltung der TMS-C=C-Gruppe vgl. Beispiel 772(B)

2 09 622

TABELLE 36 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
637D+	320	287	210P	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-ethinyl-1--hydroxymethyl-20-nor-5-cis-13-trans--prostadien
627E+	320	287	210Q	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-ethinyl-1--hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13--trans-prostadien
637F	319	287	154I	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-(1-propinyl)--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
637G	319	287	154J	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-(1-prop nyl)--1-hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13--trans-prostadien

+ Bezügl. Spaltung der TMS-C=C-Gruppe vgl. Beispiel 772(B)

772 607

B e i s p i e l e 638 bis 660 : Nach den in den Beispielen 319 und 320 beschriebenen Verfahren werden die in Tabelle 37 angeführten 1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten-derivate nach der angegebenen Methode aus den angegebenen Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindungen und dem angegebenen Cyclopent-2-en-1-on erhalten.

In solchen Fällen, in denen zwei Diastereoisomere in der Konjugat-Addition gebildet werden, ist in Tabelle 37 nur eines der Diastereoisomeren angeführt. Es versteht sich, daß auch das andere Diastereoisomer gebildet wird, das in seinen nat- und ent-Formen eine entgegengesetzte (spiegelbildliche) Konfiguration an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen an der ß-Kette (das ist die Kette, die C_{13}....C_{14} usw. enthält) zu den entsprechenden nat- und ent-Formen des angeführten Diastereoisomers aufweist; beide dieser Diastereoisomeren sowie ihre Enantiomerkomponenten fallen in den Rahmen der Erfindung.

TABELLE 37

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
638	319	287	246	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-tetramethyl -17,18,19,20-tetranor--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien
639	320	287	245	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-16-hydroxy-16,17--tetramethylen-18,19,20-trinor-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
640	319	287	243	nat-15S,16R(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo--15-hydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxy-methyl-5-cis-13-trans-prostadien
641	319	287	243	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo--15-hydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxy-methyl-13-trans-5-cis-prostadien
642	319	287	251	nat-15S,16S-(und ent-15R,16R)-1,9-Dioxo--15-hydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxy-methyl-13-trans-5-cis-prostadien
643	319	287	247	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16--trimethylen-17,18,19,20-tetranor-1--hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
644	320	287	248	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16--pentamethylen-17,18,19,20-tetranor-1--hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
645	319	287	249	nat-15S,17R- (und ent-15R,17S)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,17-dimethylen--1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadie
646	319	287	250	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9-Dioxo--15-hydroxy-15,17-dimethylen-1-hydroxy-methyl-13-trans-5-cis-prostadien

7.2.9 602

TABELLE 37 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
647	319	287	252	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-tetramethylen-1--hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
648	319	287	253	nat-15S,16S-(und ent-15R,16R)-1,9-Dioxo--15-hydroxy-15,16-tetramethylen-1--hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
649	320	287	254	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo--15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(3--trifluor-methylphenoxy)-17,18,19,20--tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-5--cis-prostadien
650	320	287	255	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo--15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(3--trifluor-methylphenoxy)-17,18,19,20--tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
651	319	287	256	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo--15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(4--fluor-phenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1--1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadie
652	319	287	257	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(4--fluor-phenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1--hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
653	320	287	258	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo--15-hydroxy-15,16-trimethylen-16(3--chlor-phenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1--hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien

TABELLE 37 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
654	320	287	259	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo--15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-chlor-phenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1--hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
655	319	287	260	nat-15S,17R-(und ent-15R,17S)-1,9-Dioxo--15-hydroxy-15,17-trimethylen-19,20--dinor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis--prostadien
656	319	287	261	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9-Dioxo--15-hydroxy-15,17-trimethylen-19,20--dinor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis--prostadien
657	320	287	262	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9-Dioxo--16-hydroxy-16,17-trimethylen-20-methyl--1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
658	320	287	263	nat-16,R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9-Dioxo--16-hydroxy-16,17-trimethylen-20-methyl--1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis--prostadien
659	320	287	264	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9-Dioxo--16-hydroxy-16,17-trimethylen-16-(3--trifluor-methylphenoxy)-18,19,20-trinor--1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien
660	320	287	265	nat-16R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9-Dioxo--16-hydroxy-16,17-trimethylen-16-(3-trifluor-methylphenoxy)-18,19,20-trinor-1--hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien

B e i s p i e l e 661 bis 746E : Nach den in den Beispielen 319 und 320 angeführten Verfahren werden die in der folgenden Tabelle 38 angegebenen 1,9-Dioxo-1-hydroxymethyl-prostenderivate nach der in der Tabelle angeführten Methode aus den angegebenen Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindungen und dem angegebenen Cyclopent-2-en-1-on erhalten.

In solchen Fällen, in denen an der C_{15}- oder C_{16}-Position Isomere erhalten werden, sind in Tabelle 38 nur die C_{15}- oder C_{16}-normalen Isomeren angeführt. Es versteht sich, daß die entsprechenden C_{15}- oder C_{16}-epi-Isomere gleichfalls entstehen und in den Rahmen der Erfindung fallen.

In solchen Fällen, in denen das ursprüngliche Konjugat-Additionsprodukt eine Triphenylmethoxy-Blockierungsgruppe enthält, wird die Entfernung dieser Gruppe in Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 bei 50° C während 5 h ausgeführt.

TABELLE 38

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
661,662	319	284	49	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl--16,16-trimethylen-20-nor-13-trans-prosten
663	319	284	50	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl--16,16-trimethylen-20-methyl-13-trans-prosten
664	319	284	51	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl--16,16-trimethylen-20-ethyl-13-trans-prosten
665	320	284	193	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-cyclopropyl--20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
666	320	284	195	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-vinyl-20--ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
667	320	284	192	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-cyclopropyl--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
668	319	284	13	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl--16,16-trimethylen-13-trans-prosten
669	320	284	210a	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--16-vinyl-13-trans-prosten
670	319	284	74	dl-erythro-1,9-Dioxo-15-dihydroxy-16-methoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
671	319	284	77	dl-erythro-1,9-Dioxo-16-dihydroxy-16--ethoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
672	319	284	83	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-20-nor-13-trans-prosten

2 609 229

TABELLE 38 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
673	319	284	84	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-20-methyl-13-trans-prosten
674	319	284	85	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
675	319	284	86	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--19-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans--prosten
676	319	284	87	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-prostadien
677	319	284	69	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
678	319	284	88	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--20-nor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
679	319	284	76	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
680	319	284	89	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
681	319	284	90	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-20--ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
682	319	284	91	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-19--methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
683	319	284	92	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-1--hydroxymethyl-13-trans-17-trans-prostadien

2 096 622

TABELLE 38 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
684	319	284	107	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--13-trans-prosten
685,686	319	284	108	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--19,20-dinor-13-trans-prosten
687	319	284	109	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--18,19,20-trinor-13-trans-prosten
688	319	284	110	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--20-nor-13-trans-prosten
689	319	284	144	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
690	319	284	112	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
691	319	284	113	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-ethyl-1-hydroxy methyl-13-trans-prosten
692	319	284	139a	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-20--ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
693	319	284	115	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--13-trans-17-cis-prostadien
694	319	284	135	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
695	319	284	136	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17,17,20-trimethyl -1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
696	319	284	137	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16,20-dimethyl--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
697	319	284	138	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17,17-dimethyl--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

2 047 077

TABELLE 38 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
698	319	284	139	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl- 1--hydroxymethyl-13-trans-17-trans--prostadien
699	319	284	149	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-17-trans--prostadien
700	319	284	150	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
701	319	284	151	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17,20-dimethyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
702	319	284	152	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--13-trans-17-trans-prostadien
703	319	284	153	1,9-Dioxo-16(R)-hydroxy-1-hydroxymethyl--13-trans-prosten
704	319	284	154	1,9-Dioxo-16(S)-hydroxy-1-hydroxymethyl--13-trans-prosten
705	319	284	148a	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-prostadien
706	319	284	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-octen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-1-hydroxymethyl--13-trans-prostadien
707	319	284	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-nonen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-20-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten

TABELLE 38 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
708	319	284	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-1-trans-decen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-20-ethyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
709	319	284	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-4,4-dimethyl--1-trans-ocen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,16-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
710	319	284	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-5,5-dimethyl--1-trans-octen US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,17-dimethyl-hydroxymethyl-13-trans-prosten 1-
711	319	284	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-4-methyl-1--trans-octen (US-PS 3 876 690)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
712	319	284	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-4-ethyl-1--trans-octen (US-PS 3 876 690)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16-ethyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
713	319	284	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-4-cyclopentyl--1-trans-buten (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,20-tetranor--16-cyclopentyl-1-hydroxymethyl--13-trans-prosten
714	319	284	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-3-cyclohexyl--1-trans-penten (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,20-pentanor--15-cyclohexyl-1-hydroxymethyl-13--trans-prosten

TABELLE 38/ Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
715	319	284	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-5-cyclohexyl--1-trans-penten (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,20-trinor--17-cyclohexyl-1-hydroxymethyl-13--trans-prosten
716	319	284	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-6-cyclopentyl--1-trans-hexen (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-19,20-dinor--18-cyclopentyl-1-hydroxymethyl-13--trans-prosten
717	319	284	1-Jodo-3-methyl-3--trimethylsilyloxy--trans-1-octen (Beispiel 125)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-15-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
718	319	284	1-Jodo-3-methyl-3--trimethylsilyloxy-trans-1-decen (Beispiel 190a)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-15-methyl--20-ethyl-1-hydroxymethyl-13--trans-prosten
719	320	284	159	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-fluor-phenoxy-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
720	320	284	186	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl--13-trans-prosten
721	320	284	181	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-brom-phenoxy-1-hydroxy-methyl-13-trans-prosten
722	320	284	182	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-t-butylphenoxy-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten

209 622

TABELLE 38 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
723	320	284	183	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-methoxyphenoxy-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
724	320	284	184	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-m-chlor-phenoxy-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
725	320	284	180	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-m-trifluor-phenoxy-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
726	320	284	185	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-(3,4-dichlor-phenoxy)--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
727	320	284	186b	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,19,20-trinor--17-phenyl-1-hydroxymethyl-13-trans--prosten
728	320	284	186e	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,19,20-trinor--17-(m-trifluor-methylphenyl)-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
729	320	284	186d	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,19,20-trinor--17-(p-methoxyphenyl)-1-hydroxymethyl--13-trans-prosten
730	319	285	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-octen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-1-hydroxymethyl--2-nor-13-trans-prostadien

209 622

TABELLE 38 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
731	319	285	190	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-15-methyl-1--hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
732	319	285	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5,5-dimethyloctен (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,16-dimethyl--1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
733	319	285	13	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,16-trimethylen--1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
734	319	285	76	erythro-1,9-Dioxo-15α,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
735	319	285	69	threo-1,9-Dioxo-15α,16-dihydroxy-1--hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
736	319	285	74	erythro-1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16--methoxy-1-hydroxymethyl-2-nor-13--trans-prosten
737	319	285	107	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
738	319	285	130	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
739	319	285	134	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-2-nor-13-trans-17--trans-prostadien
740	320	285	186	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,17,18,19,20-pentanor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl--13-trans-prosten

2 609 077

TABELLE 38 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
741	320	285	180	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,17,18,19,20--pentanor-16-m-trifluormethylphenoxy--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
742	319	285	194	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-vinyl-1--hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
743	320	285	198	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-cyclopropyl--1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten
744	320	285	186b	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,18,19,20--tetranor-17-phenyl-1-hydroxymethyl--13-trans-prosten
745	319	285	186e	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,18,19,20--tetranor-17-(m-trifluorphenyl)-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
746	319	285	186d	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,18,19,20--tetranor-17-(p-methoxyphenyl)-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
746A+	320	284	210I	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-ethinyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten
746B+	320	284	210P	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-ethinyl-1--1-hydroxymethyl-20-nor-13-trans-proste
746C+	320	284	210Q	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-ethinyl-1--hydroxymethyl-20-ethyl-13-trans-proste
746D	319	284	154I	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-(1-propinyl)--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
746E	319	284	154J	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-(1-propinyl)--1-hydroxymethyl-20-ethyl-13-trans--prosten

+ Bezügl. Spaltung der TMS-C≡C-Gruppe vgl. Beispiel 772(B)

2 096 772

B e i s p i e l e 747 bis 769 : Nach den in den Beispielen 319 und 320 beschriebenen Verfahren werden die in Tabelle 39 angeführten 1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprostenderivate nach der angegebenen Methode aus den angegebenen Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindungen und dem angegebenen Cyclopent-2-en-1-on erhalten.

In solchen Fällen, in denen zwei Diastereoisomere in der Konjugat-Addition gebildet werden, ist in Tabelle 39 nur eines der Diastereoisomeren angeführt. Es versteht sich, daß auch das andere Diastereoisomer gebildet wird, das in seinen nat- und ent-Formen eine entgegengesetzte (spiegelbildliche) Konfiguration an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen an der ß-Kette (das ist die Kette/C_{13}.....C_{14} usw. enthält) zu den entsprechenden nat- und ent-Formen des angeführten Diastereoisomers aufweist; beide dieser Diastereoisomeren sowie ihre Enantiomerkomponenten fallen in den Rahmen der Erfindung.

TABELLE 39

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
747	319	284	246	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-tetramethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
748	320	284	245	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-16-hydroxy-16,17-tetramethylen-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
749	319	284	243	nat-15S,16R(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
750	319	284	243	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
751	319	284	251	nat-15S,16S- (und ent-15R,16R)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
752	319	284	247	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
753	320	284	248	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-pentamethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
754	319	284	249	nat-15S,17R-(und ent-15R,17S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,17-dimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
755	319	284	250	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,17-dimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

TABELLE 39 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
756	319	284	252	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-tetramethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
757	319	284	253	nat-15S,16S-(und ent-15R,16R)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-tetramethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
758	320	284	254	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
759	320	284	255	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
760	319	284	256	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,15-trimethylen-16-(4-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
761	319	284	257	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(4-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
762	320	284	258	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

TABELLE 39 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
763	320	284	259	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
764	319	284	260	nat-15S,17R-(und ent-15R,17S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,17-trimethylen-19,20-dinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
765	319	284	261	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,17-trimethylen-19,20-dinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
766	320	284	262	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9-Dioxo-16-hydroxy-16,17-trimethylen-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
767	320	284	263	nat-16R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9-Dioxo-16-hydroxy-16,17-trimethylen-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
768	320	284	264	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9-Dioxo-16-hydroxy-16,17-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
769	320	284	265	nat-16R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9-Dioxo-16-hydroxy-16,17-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

B e i s p i e l e 769A bis 769H : Die Addition des Vinylstannans von Beispiel 210(a) nach der Methode von Beispiel 320 oder 772A führt zu den optisch aktiven oder racemischen Prostanoiden gemäß der nachfolgenden Tabelle 39A.

Die angeführten Verbindungen können durch Chromatographie an einer trockenen Kieselgelsäule oder nach HPLC-Methoden in die einzelnen 16α- oder 16ß-Isomeren aufgetrennt werden.

Tabelle 39A

Beispiel	Cyclopentenon von Beispiel	Prostanoid-Produkt
769A	296N	nat-1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-13-trans-prosten
769B	296N	nat-1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-13-trans-prosten
769C	296M	nat-1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-5-cis-13-trans-prostadien
769D	296M	nat-1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-5-cis-13-trans-prostadien
769E	296-O	dl-1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-13-trans-prosten
769F	296-O	dl-1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-13-trans-prosten
769G	296J	dl-1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-5-cis-13-trans-prostadien
769H	296J	dl-1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-5-cis-13-trans-prostadien

B e i s p i e l 770 : Herstellung von 1-9-Oxo-15(S)-acetoxy-prostanoylchlorid

Zu einer Lösung von 0,5 g 1-9-Oxo-15(S)-acetoxy-prostansäure in 10 ml Benzol werden bei 0° C unter Rühren 0,5 ml Oxalylchlorid zugesetzt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 1 1/2 h lang gerührt. Das Lösungsmittel und überschüssiges Oxalylchlorid werden unter vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wird in Hexan gelöst und filtriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und hinterläßt die gewünschte Titelverbindung.

B e i s p i e l 771 : Herstellung von 1-1,9-Dioxo-15(S)-acetoxy-1-hydroxymethyl-prosten

Zu einer Lösung von 11,9 mMol Diazomethan in Äther wird bei 0° C unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 2,99 mMol 1-9-Oxo-15(S)-acetoxy-prostanoylchlorid (Beispiel 770) in 10 ml Äther zugesetzt. Nach 10 min wird die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und das Lösungsmittel und überschüssiges Diazomethan werden in einem Stickstoffstrom entfernt. Der Rückstand wird bei 55° C in 15 ml Tetrahydrofuran , das 5,75 m 2-molare Schwefelsäure enthält, 30 min lang gerührt. Das Gemisch wird in Wasser eingegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und einer Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Äther wird abgezogen und der Rückstand wird auf einer trockenen Silicagel-Säule chromatographiert und mit Hexan/Äthylacetat 3 : 2 eluiert, wobei die Titelverbindung erhalten wird.

B e i s p i e l 772 : Herstellung von 1-1,9-Dioxo-15(S)-hydroxy-1-hydroxymethyl-prostan

Eine Lösung von 0,41 g 1-1,9-Dioxo-15(S)-acetoxy-1-hydroxymethyl-prosten (Beispiel 771) in 8 ml Methanol, das 1 ml Wasser und 0,19 ml konzentrierte Schwefelsäure enthält, wird 5 h lang am Rückfluß gehalten. Das Methanol wird unter vermindertem Druck abgezogen und Wasser und Tetrahydrofuran werden zugesetzt. Das Gemisch wird dann 1 h lang am

Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird in verdünnte Natriumbicarbonatlösung eingegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und hinterläßt 0,34 g der Titelverbindung.

B e i s p i e l 772A : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α, 16-dihydroxy-16-trimethyl-silylethinyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

Zu einer Lösung von 9,2 g E-1-tri-n-butylstannyl-4-trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-octen (Beispiel 210I) in 8,2 ml destilliertem Tetrahydrofuran (von $LiAlH_4$) werden bei - 78° C tropfenweise 5,2 ml 2,0-molares n-Butyllithium in Hexan zugesetzt. Nach 15 min bei -78° C wird die Badtemperatur auf -40 bis -30° C während 1 1/2 h erhöht. Die Lösung wird auf -78° C abgekühlt und eine Lösung von 1,5 g Pentinylkupfer in 4,2 ml destilliertem Hexamethylphosphoramid und 3 ml trockenem Äther wird zugesetzt. Die Lösung wird 1 h lang bei -78° C gerührt.

Zu der obigen Kupratlösung wird bei -78° C eine Lösung von 2,0 g 1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-(5-oxo-1-cyclopenten-1-yl)-2-octanon (Beispiel 269A) in 5 ml trockenem Äther zugesetzt. Nach 10 min Rühren bei -78° C wird die Lösung 1 1/2 h lang bei -40 bis -30° C gerührt. Die Lösung wird kurz auf -25° C erwärmt und dann auf -78° C abgekühlt, worauf 1,1 ml Eisessig tropfenweise zugesetzt werden. Die Lösung wird in ein Gemisch aus 70 ml Äther und 70 ml gesättigter Ammonchloridlösung eingegossen und 15 min lang bei Raumtemperatur gerührt.

Die organische Phase wird abgetrennt und die wässerige Phase wird zweimal mit Äther (50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit 50 ml kalter, 5%-iger Salzsäure und dreimal mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem viskosen Öl konzentriert.

Der ölige Rückstand wird mit Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser (4 : 2 : 1 , 70 ml) verdünnt und diese Lösung wird 1 h lang kräftig bei 40 bis 44° C gerührt. Hierauf werden

50 ml Toluol zugesetzt und die Lösung im Vakuum konzentriert. Eine weitere Portion von 50 ml Toluol wird zugefügt und hierauf wiederum konzentriert. Die Toluol-Zugabe und anschließende Konzentrierung werden zweimal oder öfter wiederholt, um Spuren von Essigsäure zu entfernen.

Der Rückstand wird in 40 ml Methanol gelöst und die untere Phase (überwiegend Tetrabutylstannan) wird verworfen. Die Methanol-Lösung wird zweimal mit 40 ml Heptan gewaschen. Die vereinte Heptan-Lösung wird mit 10 ml Methanol extrahiert und die Methanolfraktionen werden vereint und im Vakuum zu einem öligen Rückstand konzentriert.

Dieser Rückstand wird in Ethylacetat/Heptan/Essigsäure (60 : 40 : 1 , 10 ml) gelöst und auf eine trockene Silicagel-Säule (Woelm; 550 g; 172,5 x 3,75 cm) aufgetragen. Die trockene Säule wird mit der vorstehend genannten Lösung entwickelt und eine 200 ml-Fraktion wird aufgefangen.

Die Säule wird in etwa 2,5 cm lange Abschnitte unterteilt und 540 mg der Titelverbindung werden isoliert.

B e i s p i e l 772B : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α, 16-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

Zu einer Lösung von 400 mg 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-trimethylsilylethinyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten in 11 ml Dimethylformamid werden bei Raumtemperatur 400 mg Kaliumfluoriddihydrat zugesetzt. Nach 90 min wird die Lösung mit Äther (60 ml) verdünnt und dreimal mit 30 ml Wasser und einmal mit 30 ml Salzlösung gewaschen.

Die wässerigen Extrakte werden mit verdünnter Salzsäure angesäuert und zweimal mit 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit 30 ml Wasser und 30 ml Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei 303 mg eines viskosen Öles erhalten werden.

Das viskose Öl wird in einer geringen Menge Ethylacetat/Hexan (3 : 2) gelöst und auf eine trockene Silicagel-Säule (Woelm; 225 g; 135 x 2,5 cm) aufgetragen. Die Säule wird mit Ethylacetat/Hexan (3 : 2) entwickelt. Die Säule wird in 2,5 cm breite Abschnitte unterteilt und jene Segmente, die

das Produkt enthalten, werden mit Ethylacetat eluiert, worauf 160 mg der Titelverbindung erhalten werden.

B e i s p i e l 772C : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten

A. Zu einer gerührten Lösung von 75,5 g E-1-Tri-n-butylstannyl-4-methyl-4-trimethylsilyloxy-1-octen (insgesamt 150 mMol Vinylstannan; aufgrund der CMR-Daten Anteil an trans-Isomer auf 120 mMol geschätzt) in 120 ml Tetrahydrofuran werden bei einer Ausgangstemperatur von -78° C innerhalb von 5 min 60 ml 2,0-molares n-Butyllithium so zugesetzt, daß die Temperatur unter -60° C bleibt. Die hell bernsteinfarbene Lösung wird innerhalb von 10 min auf -40° C erwärmt und 2 h lang bei dieser Temperatur gehalten. Die Lösung wird wieder auf -78° C zur weiteren Verwendung gemäß Abschnitt C. gekühlt.

B. Zu einem gut gerührten Ansatz von 17,25 g (132 mMol) Kupferpentin werden 48 ml (etwa 43,1 g oder 264 mMol) frisch destilliertes Hexamethylphosphortriamid zugesetzt. Nach 20 min werden 300 ml Äther zugesetzt. Die entstandene klare hellgelbe Lösung wird 60 min lang auf -78° C gekühlt.

C. Zu der gemäß Abschnitt A. bei -78° C hergestellten Vinyllithium-Lösung wird innerhalb von 10 min die vorgekühlte Lösung des Kupferkomplexes, hergestellt gemäß Abschnitt B., nach einer Doppelspitzen-Nadeltechnik (double tip needle technique) in der Weise zugesetzt, daß die Temperatur unter -65° C gehalten wird. Die entstandene hellbernsteinfarbene Lösung wird 60 min lang bei -78° C gerührt.

D. Zu der gemäß Abschnitt C, bei -78° C hergestellten, gerührten Lösung wird innerhalb von 10 min eine Lösung von 23,07 g (60,0 mMol) 1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopent-1-yl]-6-octanon in 50 ml Äther in der Weise zugesetzt, daß die Temperatur unter -65° C bleibt. Die Spritze und die Septumflasche werden mit 10 ml Äther gewaschen. Nach 5 min wird die hellbernsteinfarbene Lösung 10 min lang auf -40° C erwärmt. Die Lösung wird 1 1/2 h lang bei -40° C gerührt und dann 30 min lang

auf -20° C erwärmen gelassen und hierauf wiederum auf -78° C abgekühlt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer Lösung von 14,4 ml (etwa 240 mMol) Eisessig in 100 ml Äther abgebrochen. Der gebildete Niederschlag kann bei diesem Ansatz mit einem Magnetrührer gerührt werden.

E. Das obige Gemisch wird durch Waschen mit 750 ml Äther in ein gerührtes, eiskaltes Gemisch aus 480 ml 1-normaler Salzsäure und 240 ml gesättigter Ammonchloridlösung überführt. Das Gemisch wird 5 min lang heftig bei 0 bis 5° C gerührt. Die wässerige Phase wird abgetrennt und mit 350 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden der Reihe nach zweimal mit 240 ml eiskalter 1-normaler Salzsäure, 240 ml halbgesättigter Salzlösung, 240 ml eines 1 : 1-Gemisches aus gesättigter Salzlösung und gesättigter $NaHCO_3$-Lösung, 240 ml halbgesättigter Salzlösung und dreimal 240 ml gesättigter Salzlösung gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, durch eine dünne Schicht Filtrierhilfsmittel (Celite) filtriert und im Vakuum bei etwa 30° C konzentriert, wobei 108 g einer beweglichen hellgelben Flüssigkeit erhalten werden.

F. Die Produkte gemäß Abschnitt E. , die aus dem vorstehenden Ansatz (60 mMol-Bereich, 108 g) und einem ähnlichen Ansatz (57,7 mMol, 103 g) stammen, werden vereinigt. Dieses Material (211 g) wird mit einer Lösung aus 940 ml Eisessig, 470 ml Tetrahydrofuran und 235 ml Wasser behandelt. Die resultierende Lösung wird 60 min lang bei 40 bis 43° C gerührt. Etwas $(n\text{-}Bu)_4Sn$ wird nicht gelöst. Das Gemisch wird mit 600 ml Toluol verdünnt. Dann werden 600 ml Destillat im Rotationsverdampfer bei etwa 30° C entfernt. Der Kolben, der die Lösung enthält, wird für eine Standard-Vakuum-Destillation umgerüstet (Vorlagen mit Trockeneis/Aceton-Kühlung). Die Lösung wird mit 600 ml Toluol verdünnt. Dann werden 600 ml Destillat abgezogen (jeweils bei etwa 30° C, Druck etwa 0,13 mbar). Die Lösung wird mit 600 ml Toluol verdünnt. Dann wird das Volumen der Lösung auf etwa 1000 ml vermindert. Die Lösung wird abermals mit 600 ml Toluol verdünnt. Dann wird das Volumen auf etwa 500 ml verringert. Schließlich wird die Lösung mit 300 ml Toluol verdünnt

(Gesamtmenge an zugesetztem Toluol 2700 ml). Diese Lösung wird eingedampft und hinterläßt 194 g eines Gemisches aus farblosem $(n\text{-}Bu)_4Sn$ und einem dunkelbernsteinfarbenen Öl.

G. Das gemäß Abschnitt F. erhaltene Material wird durch wiederholtes Waschen mit Hexan auf den Kopf einer in einer Glassäule eingeschlossenen Silicagel-Säule (385 g, Mallinckrodt SilicaAr CC-7) aufgebracht. Die Abmessungen betragen 5,8 x 30 cm. Die Säule wird mit 2500 ml Hexan gewaschen, um Stannan-Material zu entfernen. Die Säule wird hierauf mit 4000 ml Ethylacetat gewaschen, wobei darauf geachtet wird, daß alles in Hexan unlösliches Material im Kolben und auf der Säulenwand auf den Kopf der Silicagel-Säule gewaschen wird. Die ersten 3250 ml Ethylacetateluat ergeben 77,4 g eines bernsteinfarbenen Öles beim Eindampfen. Die letzten 750 ml Eluat ergeben 0,1 g bernsteinfarbenes Öl (Gesamtmenge 77,5 g).

H. Chromatographie. Zu einer mit einem 2: 1-Gemisch aus Heptan und Ethylacetat gefüllten Säule von 5,4 cm Durchmesser werden 970 g Silicagel (Mallinckrodt SilicAr CC-7) zugesetzt. Die Säule mit den Abmessungen 5,4 x 98 cm wird über Nacht stehengelassen. Diese Säule wird zum Reinigen der Hauptmenge (71,0 g) des Materials von Abschnitt G. verwendet.

Das Material (71,0g) wird in 250 ml eines 2:1-Gemisches aus Heptan und Ethylacetat und 50 ml Ethylacetat (zum Auflösen erforderlich) gelöst. Die Lösung wird auf der vorstehend beschriebenen Säule entwickelt. Die Elution wird unter geringem Stickstoffdruck ausgeführt, um eine Fließgeschwindigkeit von etwa 3 bis 4 l /h zu erreichen.

Die auf der Säule auftretenden Fraktionen werden dünnschichtchromatographisch mit dem Lösungsmittelsystem Ethylacetat/Methylalkohol (20 : 1) untersucht. Die Platten werden entwickelt, indem sie zuerst mit 2,4-DNP-Lösung und dann mit Kupferacetatlösung besprüht und hierauf erhitzt werden.

Die Säule wird mit Heptan-Ethylacetat-Blockgradienten gemäß dem folgenden Schema eluiert:

Partie	Volumen (l)	Lösungsmittel-Verhältnis
1	7	2:1 Heptan-EtOAc
2	7	5:3 "
3	12	3:2 "
4	2	4:3 "
5	2	10:9 "
6	4	1:1 "
7	2	3:2 EtOAc-Heptan
8	2	2:1 "
9	6	3:1 "
10	12	3:1 "
		ansteigend bis zu reinem EtOAc

Die aufgefangenen Fraktionen haben entsprechende Größe (etwa 1500 bis 2000 ml) und werden gemäß den dünnschichtchromatographischen Ergebnissen zusammengefaßt. Das aus der Säule austretende Produkt, das den Lösungsmittelpartien 6 bis 10 gemäß obiger Tabelle entspricht, führt zu 16,9 g Endprodukt.

B e i s p i e l e 772D bis 772AAA : Die konjugierte Addition des in der nachfolgenden Tabelle 39B angeführten Vinylstannans oder Vinyljodids mit dem angegebenen Cyclopentenon gemäß der Methode der Beispiele 772A, 772B, 772C oder der Methode von Beispiel 319 und 320 führt zu dem optisch aktiven racemischen Prostanoid gemäß Tabelle 39B.

Die in der Tabelle angeführten Verbindungen können durch Chromatographie an einer trockenen Kieselgel-Säule oder durch HPLC-Methoden in die einzelnen 16α- und 16ß-Isomeren aufgetrennt werden.

TABELLE 39B

Beispiel	Cyclopentenon	Vinylstannan oder Vinyljodid	Prostanoid-Produkt
772D	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4(S)-4-Methyl-4-triethyl-silyloxy-trans-1-octenyl-jodid (US-PS 4 060 091-Ex. 11-C, 11-E)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(S)-di-hydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-5-cis-13-trans-prostadien
772E	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]- 6-cis-octen-2-on	4(R)-4-Methyl-4-triethyl-silyloxy-trans-1-octenyl-jodid (US-PS 4 060 091-Ex-11-D)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(R)-di-hydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-5-cis-13-trans-prostadien
772F	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-6-octanon	4(S)-4-Methyl-4-triethyl-silyloxy-trans-1-octenyl-jodid (US-PS 4 060 091-Ex. 11C,11E)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten
772G	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-6-octanon	4(R)-Methyl-4-triethyl-silyloxy-trans-1-octenyl-jodid (US-PS 4 060 091-Ex. 11-D)	nat -1,9-Dioxo-11α,16(R)-di-hydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten
772H	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4(S)-4-Methyl-4-triethyl-silyloxy-trans-1-octenyl-jodid (US-PS 4 060 091-Ex.11-C,11-E)	1,9-Dioxo-11α,16(S)-di-hydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-5-cis-13-trans-prostadien
772I	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4(R)-4-Methyl-4-triethyl-silyloxy-trans-1-octenyl-jodid (US-PS 4 060 091-Ex.11-D)	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 39B (Fortsetzung)

Beispiel	Cyclopentenon	Vinylstannan oder Vinyljodid	Prostanoid-Produkt
772J	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-6-octanon	4(S)-4-Methyl-4-triethyl-silyloxy-trans-1-octenyl-jodid (US-PS 4 060 091-Ex.11-C, 11-E)	1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten
772K	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-6-octanon	4(R)-4-Methyl-4-triethyl-silyloxy-trans-1-octenyl-jodid (US-PS 4 060 091-Ex. 11-D)	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-1-hydroxy-methyl-16-methyl-13-trans-prosten
772L	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4(R/S)-4-Methyl-4-triethyl-silyloxy-trans-1-octenyl-jodid (US-PS 4 060 091-Ex.11-C, 11-E)	nat -1,9-Dioxo-11α,16(R/S)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-5-cis-13-trans-prostadien
772M	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-6-octanon	4(R/S)-4-Methyl-4-triethyl-silyloxy-trans-1-octenyl-jodid (US-PS 4 060 091-Ex.11-C, 11-E)	nat-1,9-Dioxo-11α,16-(R/S)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten
772N*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-tri-n-butyl-stannan-1-hepten (Beisp.210P)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-ethinyl-1-hydroxy-methyl-20-nor-5-cis-13-trans-prostadien
7720*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-tri-n-butyl-stannan-1-decen (Beisp.210Q)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxy-methyl-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 39B (Fortsetzung)

Beispiel	Cyclopentenon	Vinylstannan oder Vinyljodid	Prostanoid-Produkt
772P*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	Tri-n-butylstannyl-4-tri-methyl-silylethinyl-4-tri-methylsilyloxy-1-octen (Beisp.210I)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(R)-di-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxy-methyl-5-cis-13-trans-prostadien
772Q*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-tri-n-butyl-stannan-1-hepten (Beisp.210P)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(R)-di-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxy-methyl-20-nor-13-trans-prosten
772R*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-1-tri-n-butyl-stannan-1-decen (Beisp.210Q)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(R)-di-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxy-methyl-20-ethyl-13-trans-prosten
772S*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-1-tri-n-butyl-stannan-1-octen (Beisp.210I)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(R)-di-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxy-methyl-13-trans-prosten
772T	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilyoxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-octen (Beisp.154I)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(R)-di-hydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
772U	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-decen (Beisp.154J)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(R)-di-hydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 39B (Fortsetzung)

Beispiel	Cyclopentenon	Vinylstannan oder Vinyljodid	Prostanoid-Produkt
772V	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-octen (Beisp.154I)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
772W	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-decen (Beisp.154J)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-20-ethyl-13-trans-prosten
772X*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-tri-n-butyl-stannan-1-hepten (Beisp.210P)	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-nor-5-cis-13-trans-prostadien
772Y*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3-(methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-1-tri-n-butyl-stannan-1-decen (Beisp.210Q)	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien
772Z*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	Tri-n-butylstannyl-4-trimethyl-silylethinyl-4-trimethylsilyloxy-1-octen (Beisp.210I)	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
772AA*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-tri-n-butyl-stannan-1-hepten (Beisp.210P)	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-nor-13-trans-prosten

TABELLE 39B (Fortsetzung)

Beispiel	Cyclopentenon	Vinylstannan oder Vinyljodid	Prostanoid-Produkt
772BB*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-1-tri-n-butyl-stannan-1-decen (Beisp.210Q)	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-ethyl-13-trans-prosten
772CC*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-1-tri-n-butyl-stannan-1-octen (Beisp.210I)	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
772DD	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3-(methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-octen (Beisp.154I)	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl 5-cis-13-trans-prostadien
772EE	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-decen (Beisp.154J)	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxy-methyl-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien
772FF	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-octen (Beisp.154I)	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxy-methyl-13-trans-prosten
772GG	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-decen (Beisp.154J)	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxy-methyl-20-ethyl-13-trans-prosten

TABELLE 39B (Fortsetzung)

Beispiel	Cyclopentenon	Vinylstannan oder Vinyljodid	Prostanoid-Produkt
772HH*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3R-3-(methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-tri-n-butyl-stannan-1-hepten (Beisp.210P)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(S)-di-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxy-methyl-20-nor-5-cis-13-trans-prostadien
772II*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3R-3-(methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-tri-n-butyl-stannan-1-decen (Beisp.210Q)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(S)-di-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien
772JJ*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	Tri-n-butylstannyl-4-tri-methyl-silylethinyl-4-tri-methylsilyloxy-1-octen (Beisp.210I)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(S)-di-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
772KK*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-tri-n-butylstannan-1-hepten (Beisp.210P)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(S)-di-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-nor-13-trans-prosten
772LL*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-1-tri-n-butyl-stannan-1-decen (Beisp.210Q)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(S)-di-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-ethyl-13-trans-prosten
772mm*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopent-1-yl]-6-octanon	1-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-1-tri-n-butyl-stannan-1-octen (Beisp.210I)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(S)-di-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
772nn	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3R-3-(methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-octen (Beisp.154I)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(S)-di-hydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 39B (Fortsetzung)

Beispiel	Cyclopentenon	Vinylstannan oder Vinyljodid	Prostanoid-Produkt
772oo	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3R-3-(methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-decen (Beisp.154J)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(S)-di-hydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien
772pp	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-octen (Beisp.154I)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(S)-di-hydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-prostadien
772qq	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3R-3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-decen (Beisp.154J)	nat-1,9-Dioxo-11α,16(S)-di-hydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-20-ethyl-13-trans-prosten
772RR*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-tri-n-butyl-stannan-1-hepten (Beisp.210P)	1,9-Dioxo-11α,16(S)-di-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-nor-5-cis-13-trans-prostadien
772SS*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-1-tri-n-butyl-stannan-1-decen (Beisp.210Q)	1,9-Dioxo-11α,16(S)-di-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien
772TT*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-5-oxo-1-cyclopent-1-yl]-6-cis-octen-2-on	Tri-n-butylstannyl-4-tri-methyl-silylethinyl-4-tri-methylsilyloxy-1-octen (Beisp.210I)	1,9-Dioxo-11α,16(S)-di-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 39B (Fortsetzung)

Beispiel	Cyclopentenon	Vinylstannan oder Vinyljodid	Prostanoid-Produkt
772UU*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-tri-n-butylstannan-1-hepten (Beisp.210P)	1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-nor-13-trans-prosten
772VV*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-1-tri-n-butylstannan-1-decen (Beisp.210Q)	1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-ethyl-13-trans-prosten
772WW*	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilylethinyl-4-trimethylsilyloxy-1-tri-n-butylstannan-1-octen (Beisp.210I)	1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten
772XX	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-cyclopenten-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-octen (Beisp.154I)	1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien
772YY	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-cyclopenten-1-yl]-6-cis-octen-2-on	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-decen (Beisp.154J)	1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien

TABELLE 39B (Fortsetzung)

Beispiel	Cyclopentenon	Vinylstannan oder Vinyljodid	Prostanoid-Produkt
772ZZ	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-octen (Beisp.154I)	1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-16-(-1-propinyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-prostadien
772AAA	1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-8-[3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-5-oxo-cyclopent-1-yl]-6-octanon	4-Trimethylsilyloxy-4-(1-propinyl)-1-jodo-trans-1-decen (Beisp.154J)	1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-20-ethyl-13-trans-prosten

* Bezüglich Spaltung der TMS-C≡C-Gruppe vgl. Beispiel 772(B).

B e i s p i e l 773 : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-20-homo-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

Zu einer Lösung von 3,58 g (7,0 mMol) 1-Jodo-4-triphenylmethoxy-1-trans-nonen (Beispiel 112) in 8,0 ml Äther werden unter Rühren und Argonatmosphäre bei -78° C 8,9 ml einer 1,6-molaren tert.Butyllithium-Lösung (14,1 mMol) zugesetzt. Die Lösung wird innerhalb von 3 h auf -30° C erwärmen gelassen. Die Lösung wird hierauf wieder auf -78° C abgekühlt und eine Lösung von 7,0 mMol Kupferpentin und 2,9 ml Hexamethylphosphortriamid in 20 ml Äther wird zugesetzt. Nach 1 h werden 3,28 g (7,0 mMol) 2-(8-Dimethyl-tert.butylsilyloxy-7-oxooct-2-cis-enyl)-4-trimethyl-silyloxycyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal (Beispiel 280) in 5 ml Äther zugesetzt. Das Gemisch wird 2 h lang bei - 30° C und 30 min lang bei 0° C gerührt. Das Gemisch wird hierauf in 150 ml gesättigte Ammonchloridlösung eingegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit verdünnter Salzsäure gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, wobei 6,0 g eines Öles erhalten werden. Ein Anteil von 3,0 g dieses Öles wird in 40 ml Tetrahydrofuran/0,6N Salzsäure 5 : 1 5 h lang bei Raumtemperatur gerührt.

Das Gemisch wird in Wasser eingegossen und mit Äther extrahiert. Der Äther wird abgezogen und der Rückstand wird in 70 ml Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 4 h lang auf 60° C erwärmt. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abgezogen. Hierauf wird Toluol zugesetzt und wieder entfernt. Der Rückstand wird auf einer Silicagel-Säule chromatographiert und mit Ethylacetat eluiert, wobei 0,1 g der Titelverbindung erhalten werden.

B e i s p i e l 774 : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

Zu einer Lösung von 3,4 g (6,75 mMol) (E)-4-Trimethylsilyloxy-4-methyl-1-tri-n-butylstannylocten (Beispiel 210b)

in 3,5 ml Tetrahydrofuran werden unter Rühren und unter Argonatmosphäre bei -78° C 2,8 ml (6,75 mMol) 2,4-molares n-Butyllithium in Hexan zugesetzt. Die Lösung wird 2 1/2 h lang bei -20 bis -15° C gehalten. Eine Lösung von 0,89 g (6,75 mMol) Kupferpentin und 2,2 g Hexamethylphosphortriamid in 25 ml Äther wird bei -78° C zugesetzt. Nach 1 h wird eine Lösung von 2,3 g (5,0 mMol) 2-(8-Dimethyl-tert.butylsilyloxy-7-oxooct-2-cis-enyl)-4-trimethylsilyloxycyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal (Beispiel 280) in 20 ml Äther zugefügt. Die Lösung wird 30 min lang bei -45° C und 30 min lang bei -45 bis -20° C gerührt. Zu der Lösung werden 3 ml Essigsäure und hierauf gesättigte Ammonchloridlösung zugesetzt. Das Gemisch wird in Wasser eingegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit verdünnter Salzsäure und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird in 75 ml Tetrahydrofuran, das 15 ml 0,6n-Salzsäure und 1 ml Essigsäure enthält, 5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Natriumchlorid gesättigt und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatlösung wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand auf einer trockenen Silicagel-Säule chromatographiert, die mit 1000 ml Ethylacetat, das 0,5 % Essigsäure enthält, eluiert wird, und zu 0,65 g der Titelverbindung führt.

B e i s p i e l e 775 bis 868E : Nach den in den Beispielen 773 und 774 beschriebenen Verfahren werden die in der folgenden Tabelle 40 angeführten 1,9-Dioxo-1-hydroxymethyl-prostenderivate nach der in der Tabelle angegebenen Methode aus dem gleichfalls dort genannten Cyclopent-2-en-1-on erhalten.

In solchen Fällen, in denen Isomere an den C_{15}- oder C_{16}-Positionen erhalten werden, sind nur die C_{15}- oder C_{16}-normalen Isomeren in der Tabelle 40 angeführt; es versteht sich, daß auch die entsprechenden C_{15}- oder C_{16}--epi-Isomeren gebildet werden und gleichfalls in den Rahmen der vorliegenden Erfindung fallen.

TABELLE 40

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
775	773	280	49	1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-20-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
776	773	280	50	1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-20-methyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
777	773	280	51	1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
778	773	280	13	1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-13-trans-5-cis-prostadien-1-ethylenketal
779	774	280	210a	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
780	774	280	199	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-cyclopropyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
781	774	280	201	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
782	774	280	198	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-cyclopropyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

TABELLE 40 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
783a	773	280	74	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-16-methoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
783b	774	280	210c	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
784	773	280	77	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-16-ethoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
785	773	280	83	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-20-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
786	773	280	84	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
787	773	280	85	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
788	773	280	86	dl-erythro-1,9-dioxo-11α,15,16-trihydroxy-19-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

4 0 7 0 7 7

TABELLE 40 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
789	773	280	87	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrien-1-ethylenketal
790	773	280	69	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien -1-ethylenketal
791	773	280	88	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-20-nor-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
792	773	280	76	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
793	773	280	89	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
794	773	280	90	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
795	773	280	91	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-19-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

TABELLE 40 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
796	773	280	92	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrien-1-ethylenketal
797	773	280	107	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
798	773	280	108	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-19,20-dinor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
799	773	280	109	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-18,19,20-trinor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
800	773	280	110	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-20-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
801	773	280	144	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
802	773	280	112	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
803	773	280	113	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

2 077 077

TABELLE 40 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
804	773	280	139a	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
805	773	280	115	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-17-cis-5-cis-prostatrien-1-ethylenketal
806	773	280	135	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
807	773	280	136	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17,17,20-trimethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
808	773	280	137	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,20-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien-1-ethylenketal
809	773	280	138	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17,17-dimethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
810	773	280	139	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-5-cis-prostatrien-1-ethylenketal
811	773	280	149	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-5-cis-prostatrien-1-ethylenketal

TABELLE 40 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
812	773	280	150	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
813	773	280	151	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17,20-dimethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
814	773	280	152	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-5-cis-prostatrien-1-ethylenketal
815	773	280	153	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
816	773	280	154	1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
817	773	280	148a	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrien-1-ethylenketal
818	773	280	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

TABELLE 40 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
819	773	280	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-nonen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
820	773	280	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-decen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
821	773	280	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-4,4-dimethyl-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,16-dimethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
822	773	280	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5,5-dimethyl-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,17-dimethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
823	773	280	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-4-methyl-1-trans-octen (US-PS 3 876 690)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
824	773	280	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-4-ethyl-1-trans-octen (US-PS 3 876 690)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

TABELLE40 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
825	773	280	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-3-cyclopentyl-1-trans-buten (US-PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,20-tetranor-16-cyclopentyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
826	773	280	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-3-cyclohexyl-1-trans-penten (US-PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,20-pentanor-15-cyclohexyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
827	773	280	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5-cyclohexyl-1-trans-penten (US-PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,20-trinor-17-cyclohexyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
828	773	280	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-6-cyclopentyl-1-trans-hexen (US-PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-19,20-dinor-18-cyclopentyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
829	773	280	1-Jodo-3-methyl-3-trimethylsilyloxy-trans-1-octen (Beisp.125)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-15-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
830	773	280	1-Jodo-3-methyl-3-trimethylsilyloxy-trans-1-decen (Beisp.190a)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-15-methyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

2 09 822

TABELLE 40 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
831	774	280	159	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-fluorphenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
832	774	280	186	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
833	774	280	181	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-bromphenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
834	774	280	182	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-t-butylphenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
835	774	280	183	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-methoxyphenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
836	774	280	184	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-chlorphenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

TABELLE 40 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
837	774	280	180	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-m-trifluorphenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
838	774	280	185	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-(3,4-dichlorphenoxy)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-ethylenketal
839	774	280	186b	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-phenyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
840	774	280	186e	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-(m-trifluormethylphenyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
841	774	280	186d	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-(p-methoxyphenyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
842	773	297	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
843	773	297	185	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-15-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

209 822

TABELLE 40 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
844	773	297	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5,5-dimethyl-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,16-dimethyl-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
845	773	297	13	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
846	773	297	76	erythro-1,9-Dioxo-11α,15α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
847	773	297	69	threo-1,9-Dioxo-11α,15α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
848	773	297	74	erythro-1,9-Dioxo-11α,15α,16-dihydroxy-16-methoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
849	773	297	107	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
850	773	297	130	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
851	773	297	134	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-17-trans-prostadien-1-ethylenketal

TABELLE 40 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
852	774	297	186	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,17,18,19,20-pentanor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
853	774	297	180	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,17,18,19,20-pentanor-16-m-trifluormethylphenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
854	773	297	194	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
855	774	297	198	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-cyclopropyl-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
856	774	297	186b	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-phenyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
857	773	297	186e	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-(m-trifluorphenyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
858	773	297	186d	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-(p-methoxyphenyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

TABELLE 40 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
859	773	310	125	1,9-Dioxo-15-hydroxy-15-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
860	773	298	130	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-homo-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
861	773	298	134	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-homo-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrien -1-ethylenketal
862		298	186	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
863	774	298	180	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-m-trifluormethyl-phenoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
864	773	298	194	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-1-homo-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
865	774	298	198	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-cyclopropyl-1-homo-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
866	774	298	186b	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-homo-18,19,20-trinor-17-phenyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

TABELLE 40 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
867	773	298	186e	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-homo-18,19,20-trinor-17-(m-trifluorphenyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien-1-ethylenketal
868	773	298	186d	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-homo-18,19,20-trinor-17-(p-methoxyphenyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien-1-ethylenketal
868A*	774	280	210I	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
868B*	774	280	210P	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
868C*	774	280	210Q	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
868D	773	280	154I	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
868E	773	280	154J	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

* Bezüglich Spaltung der TMS-C=C-Gruppe vgl. Beispiel 772(B).

B e i s p i e l e 869 bis 891 : Nach den in den Beispielen 773 und 774 beschriebenen Verfahren werden die in Tabelle 41 angeführten 1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprostenderivate nach der angegebenen Methode aus den angegebenen Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindungen und dem angegebenen Cyclopent-2-en-1-on erhalten.

In solchen Fällen, in denen zwei Diastereoisomere in der Konjugat-Addition gebildet werden, ist in Tabelle 41 nur eines der Diastereoisomeren angeführt. Es versteht sich, daß auch das andere Diastereoisomer gebildet wird, das in seinen nat- und ent-Formen eine entgegengesetzte (spiegelbildliche) Konfiguration an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen an der ß-Kette (das ist die Kette, die C_{13}....C_{14} usw. enthält) zu den entsprechenden nat- und ent-Formen des angeführten Diastereoisomersaufweist; beide dieser Diastereoisomeren sowie ihre Enantiomerkomponenten fallen in den Rahmen der Erfindung.

TABELLE 41

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
869	773	280	246	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-tetramethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-5-cis--13-trans-prostadien-1-ethylenketal
870	774	280	245	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-11α,16--dihydroxy-16,17-tetramethylen-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-5-cis-13--trans-prostadien-1-ethylenketal
871	773	280	243	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9--Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-5-cis-13--trans-prostadien-1-ethylenketal
872	773	280	243	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans--5-cis-prostadien-1-ethylenketal
873	773	280	251	nat-15S,16S-(und ent-15R,16R)-1,9--Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans--5-cis-prostadien-1-ethylenketal
874	773	280	247	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-11α,15--dihydroxy-15,16-trimethylen-17,18,1[illegible]20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien-1-ethylenketal
875	774	280	248	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-11α,15--dihydroxy-15,16-pentamethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13--trans-5-cis-prostadien-1-ethylenket[illegible]

TABELLE 41 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
876	773	280	249	nat-15S,17R-(und ent-15R,17S)-1,9--Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17-dimethylen--1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis--prostadien-1-ethylenketal
877	773	280	250	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9--Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17--dimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans--5-cis-prostadien-1-ethylenketal
878	773	280	252	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9--Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-tetramethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-5--cis-prostadien-1-ethylenketal
879	773	280	253	nat-15,16S-(und ent-15R,16R)-1,9--Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-tetramethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-5--cis-prostadien-1-ethylenketal
880	774	280	254	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9--Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16--trimethylen-16-(3-trifluormethyl-phenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien-1-ethylenketal
881	774	280	255	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9--Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)--17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl--13-trans-5-cis-prostadien-1-ethylketal

2 07 077

TABELLE 41 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
882	773	280	256	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9--Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(4-fluor-phenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13--trans-5-cis-prostadien-1-ethylenketal
883	773	280	257	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9--Dioxo-11α,15-dihxydroxy-15,16-trimethylen-16-(4-flor phenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13--trans-5-cis-prostadien-1-ethylenketal
884	774	280	258	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethyl-16-(3-chlor-phenoxy)-17,18,19,20--tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-5--cis-prostadien-1-ethylenketal
885	774	280	259	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9--Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-chlor-phenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13--trans-5-cis-prostadien-1-ethylenketal
886	773	280	260	nat-15S,17R-(und ent-15R,17S)-1,9--Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17-trimethylen-19,20-dinor-1-hydroxymethyl--13-trans-5-cis-prostadien-1-ethylenke
887	773	280	261	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9--Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17-trimethylen-19,20-dinor-1-hydroxymethyl--13-trans-5-cis-prostadien-1-ethylenketal

TABELLE 41 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
888	774	280	262	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9--Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-trimethylen-20-methyl-1-hydroxymethy-13-trans-5-cis-prostadien-1-ethyketal
889	774	280	263	nat-16R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9--Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-trimethylen-20-methyl-1-hydroxymethy-13-trans-5-cis-prostadien-1-ethyketal
890	774	280	264	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9--Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17--trimethylen-16-(3-trifluormethyphenoxy)-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien--ethylenketal
891	774	280	265	nat-16R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9--Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-trimethylen-16-(3-trifluormethylphe-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl--13-trans-5-cis-prostadien-1--ethylenketal

B e i s p i e l e 892 bis 975E : Nach den in den Beispielen 773 und 774 angeführten Verfahren werden die in der folgenden Tabelle 42 angegebenen 1,9-Dioxo-1-hydroxymethyl-prostenderivate nach der in der Tabelle angeführten Methode aus den angegebenen Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindungen und dem angegebenen Cyclopent-2-en-1-on erhalten.

In solchen Fällen, in denen an der C_{15}- oder C_{16}-Position Isomere erhalten werden, sind in Tabelle 42 nur die C_{15}- oder C_{16}-normalen Isomeren angeführt. Es versteht sich, daß die entsprechenden C_{15}- oder C_{16}-epi-Isomere gleichfalls entstehen und in den Rahmen der Erfindung fallen.

In solchen Fällen, in denen das ursprüngliche Konjugat-Additionsprodukt eine Triphenylmethoxy-Blockierungsgruppe enthält, wird die Entfernung dieser Gruppe in Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 bei 50° C während 5 h ausgeführt.

TABELLE 42

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
892	773	309	49	1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-20-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
893	773	309	50	1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-20-methyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
894	773	309	51	1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-20-ethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
895	774	309	193	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-cyclopropyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
896	774	309	195	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
897	774	309	192	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-cyclopropyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
898	773	309	13	1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16,16-trimethylen-13-trans-prosten-1-ethylenketal
899	773	309	210a	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

TABELLE 42 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
900	773	309	74	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-16-methoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
901	773	309	77	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-16-ethoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
902	773	309	83	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-20-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
903	773	309	84	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-20-methyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
904	773	309	85	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-20-ethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
905	773	309	86	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-19-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
906	773	309	87	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-13-trans-17-trans-prostadien-1-ethylenketal
907	773	309	69	dl-threo -1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

229 602

TABELLE 42 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
908	773	309	88	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-20-nor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
909	773	309	76	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
910	773	309	89	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
911	773	309	90	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
912	773	309	91	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-19-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
913	773	309	92	dl-threo-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-prostadien-1-ethylenketal
914	773	309	107	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
915	773	309	108	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-19,20-dinor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
916	773	309	109	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-18,19,20-trinor-13-trans-prosten-1-ethylenketal

2 09 622

TABELLE 42 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
917	773	309	110	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-20-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
918	773	309	144	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
919	773	309	112	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
920	773	309	113	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
921	773	309	139a	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
922	773	309	115	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-17-cis-prostadien-1-ethylenketal
923	773	309	135	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
924	773	309	136	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17,17,20-trimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
925	773	309	137	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,20-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

TABELLE 42 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
926	773	309	138	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17,17-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
927	773	309	139	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-prostadien-1-ethylenketal
928	773	309	149	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-prostadien-1-ethylenketal
929	773	309	150	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
930	773	309	151	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-17,20-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
931	773	309	152	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-prostadien-1-ethylenketal
932	773	309	153	1,9-Dioxo-11α,16(R)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
933	773	309	154	1,9-Dioxo-11α,16(S)-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

2096227

TABELLE 42 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
934	773	309	148a	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans-prostadien-1-ethylenketal
935	773	309	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
936	773	309	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-nonen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
937	773	309	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-decen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
938	773	309	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-4,4-dimethyl-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,16-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
939	773	309	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5,5-dimethyl-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,17-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

TABELLE 42 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
940	773	309	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-4-methyl-1-trans-octen (US-PS 3 876 690)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
941	773	309	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-4-ethyl-1-trans-octen (US-PS 3 876 690)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
942	773	309	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-4-cyclopentyl-1-trans-buten (US-PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,20-tetranor-16-cyclopentyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
943	773	309	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-3-cyclohexyl-1-trans-penten (US-PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,20-pentanor-15-cyclohexyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
944	773	309	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5-cyclohexyl-1-trans-penten (US-PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,20-trinor-17-cyclohexyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
945	773	309	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-6-cyclopentyl-1-trans-hexen (US-PS 3 884 969)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-19,20-dinor-18-cyclopentyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

2 047 027

TABELLE 42

eispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
46	773	309	1-Jodo-3-methyl-3-trimethylsilyl-oxy-trans-1-octen (Beisp.125)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-15-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
47	773	309	1-Jodo-3-methyl-3-trimethylsilyl-oxy-trans-1-decen (Beisp.190a)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-15-methyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
48	774	309	159	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-fluor-phenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
49	774	309	186	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
50	774	309	181	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-bromphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
51	774	309	182	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-t-butylphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

2 09 622

TABELLE 42 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
952	774	309	183	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-methoxyphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
953	774	309	184	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-p-chlorphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
954	774	309	180	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-m-trifluorphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
955	774	309	185	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-17,18,19,20-tetranor-16-(3,4-dichlorphenoxy)-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
956	774	309	186b	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-phenyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
957	774	309	186e	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-(m-trifluormethylphenyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
958	774	309	186d	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-(p-methoxyphenyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

2 09 622

TABELLE 42 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
959	773	312	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
960	773	312	185	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-15-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
961	773	312	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5,5-dimethyl-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,16-dimethyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
962	773	312	13	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
963	773	312	76	erythro-1,9-Dioxo-11α,15α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
964	773	312	69	threo-1,9-Dioxo-11α,15α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
965	773	312	74	erythro-1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-16-methoxy-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal

209 622

TABELLE 42 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
966	773	312	107	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
967	773	312	130	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
968	773	312	134	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-17-trans-prostadien-1-ethylenketal
969	774	312	186	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,17,18,19,20-pentanor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
970	774	312	180	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,17,18,19,20-pentanor-16-m-trifluormethylphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
971	773	312	194	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal

209 622

TABELLE 42 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
972	774	312	198	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-cyclopropyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
973	774	312	186b	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-phenyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
974	773	312	186e	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-(m-trifluorphenyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
975	773	312	186d	1,9-Dioxo-11α,15α-dihydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-(p-methoxyphenyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

TABELLE 42 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
975A*	774	309	210I	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
975B*	774	309	210P	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
975C*	774	309	210Q	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-ethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
975D	773	309	154I	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
975E	773	309	154J	1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-20-ethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

* Bezüglich Spaltung der TMS-C=C-Gruppe vgl.Beispiel 772B

B e i s p i e l e 976 bis 998 : Nach den in den Beispielen 773 und 774 beschriebenen Verfahren werden die in Tabelle 43 angeführten 1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprostenderivate nach der angegebenen Methode aus den angegebenen Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindungen und dem angegebenen Cyclopent-2-en-1-on erhalten.

In solchen Fällen, in denen zwei Diastereoisomere in der Konjugat-Addition gebildet werden, ist in Tabelle 43 nur eines der Diastereoisomeren angeführt. Es versteht sich, daß auch das andere Diastereoisomer gebildet wird, das in seinen nat- und ent-Formen eine entgegengesetzte (spiegelbildliche) Konfiguration an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen an der ß-Kette (das ist die Kette, die C_{13}....C_{14} usw. enthält) zu den entsprechenden nat- und ent-Formen des angeführten Diastereoisomers aufweist; beide dieser Diastereoisomeren sowie ihre Enantiomerkomponenten fallen in den Rahmen der Erfindung.

TABELLE 43

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
976	773	309	246	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-tetramethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
977	774	309	245	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-tetramethylen-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
978	773	309	243	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
979	773	309	243	nat-15S,16R-(und ent -15R,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
980	773	309	251	nat-15S,16S-(und ent-15R,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
981	773	309	247	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

TABELLE 43 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
982	774	309	248	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-pentamethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
983	773	309	249	nat-15S,17R-(und ent-15R,17S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17-dimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
984	773	309	250	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17-dimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
985	773	309	252	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
986	773	309	253	nat-15S,16S-(und ent-15R,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-tetramethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
987	774	309	254	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

TABELLE 43 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
988	774	309	255	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
989	773	309	256	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(4-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
990	773	309	257	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(4-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
991	774	309	258	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

TABELLE 43 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
992	774	309	259	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
993	773	309	260	nat-15S,17R-(und ent-15R,17S)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17-trimethylen-19,20-dinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
994	773	309	261	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9-Dioxo-11α,15-dihydroxy-15,17-trimethylen-19,20-dinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
995	774	309	262	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-trimethylen-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
996	774	309	263	nat-16R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-trimethylen-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

2760077

TABELLE 43 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
997	774	309	264	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
998	774	309	265	nat-16R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16,17-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

B e i s p i e l e 999 bis 1082E : Nach den in den Beispielen 773 und 774 angeführten Verfahren werden die in der folgenden Tabelle 44 angegebenen 1,9-Dioxo-1-hydroxymethyl-prostenderivate nach der in der Tabelle angeführten Methode aus den angegebenen Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindungen und dem angegebenen Cyclopent-2-en-1-on erhalten.

In solchen Fällen, in denen an der C_{15}- oder C_{16}-Position Isomere erhalten werden, sind in Tabelle 44 nur die C_{15}- oder C_{16}-normalen Isomeren angeführt. Es versteht sich, daß die entsprechenden C_{15}- oder C_{16}-epi-Isomere gleichfalls entstehen und in den Rahmen der Erfindung fallen.

In solchen Fällen, in denen das ursprüngliche Konjugat-Additionsprodukt eine Triphenylmethoxy-Blockierungsgruppe enthält, wird die Entfernung dieser Gruppe in Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 bei 50° C während 5 h ausgeführt.

TABELLE 44

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
999	773	314	49	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl--16,16-trimethylen-20-nor-5-cis-13--trans-prostadien-1-ethylenketal
1000	773	314	50	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl--16,16-trimethylen-20-methyl-5-cis--13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1001	773	314	51	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl--16,16-trimethylen-20-ethyl-5-cis--13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1002	774	314	193	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-cyclopropyl--20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13--trans-prostadien-1-ethylenketal
1003	774	314	195	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-vinyl-20-ethyl--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1004	774	314	192	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-cyclopropyl--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1005	773	314	13	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl--16,16-trimethylen-13-trans-5-cis--prostadien-1-ethylenketal
1006	774	314	210a	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--16-vinyl-5-cis-13-trans-prostadien-1--ethylenketal

229 602

TABELLE 44 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
1007	773	314	74	dl-erythro-1,9-Dioxo-15-hydroxy-16-methoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1008	773	314	77	dl-erythro-1,9-Dioxo-15-hydroxy-16-ethoxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1009	773	314	83	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-20-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1010	773	314	84	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-20-methyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1011	773	314	85	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1012	773	314	86	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-19-methyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1013	773	314	87	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrien-1-ethylenketal
1014	773	314	69	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1015	773	314	88	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-20-nor-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

TABELLE 44/ Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1016	773	314	76	dl-erythro-1,9-Dioxo-11α,15,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13--trans-prostadien-1-ethylenketal
1017	773	314	89	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--20-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1018	773	314	90	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13--trans-prostadien-1-ethylenketal
1019	773	314	91	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--19-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1020	773	314	92	dl-threo-1,9- Dioxo-15,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-17--trans-prostatrien-1-ethylenketal
1021	773	314	107	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethy-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethyleketal
1022	773	314	108	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethy-19,20-dinor-5-cis-13-trans-prostad1-ethylenketal
1023	773	314	109	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethy-18,19,20-trinor-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1024	773	314	110	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethy-20-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

TABELLE 44 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1025	773	314	144	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17-methyl-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1026	773	314	112	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-methyl-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1027	773	314	113	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-ethyl-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1028	773	314	139a	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-20--ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13--trans-prostadien-1-ethylenketal
1029	773	314	115	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--13-trans-17-cis-5-cis-prostatrien-1--ethylenketal
1030	773	314	135	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1031	773	314	136	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17,17,20--trimethyl-1-hydroxymethyl-5-cis--13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1032	773	314	137	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16,20-dimethyl--1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis--prostadien-1-ethylenketal
1033	773	314	138	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17,17-dimethyl--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

2 609 622

TABELLE 44 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1034	773	314	139	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-17-trans-5--cis-prostatrien-1-ethylenketal
1035	773	314	149	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-17-trans-5--cis-prostatrien-1-ethylenketal
1036	773	314	150	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1037	773	314	151	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17,20-dimethyl--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1038	773	314	152	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--13-trans-17-trans-5-cis-prostatrien-1-ethylenketal
1039	773	314	153	1,9-Dioxo-16(R)-hydroxy-1-hydroxymethyl--5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylen-ketal
1040	773	314	154	1,9-Dioxo-16(S)-hydroxy-1-hydroxymethyl--5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylen-ketal
1041	773	314	148a	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-ethyl-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrien-1-ethylenketal

209 622

TABELLE 44/ Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylpresten
1042	773	314	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-1-trans-octen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-1-hydroxy-methyl-5-cis-13-trans-prostadien-1--ethylenketal
1043	773	314	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-1-trans-nonen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-20-methyl-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1044	773	314	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-1-trans--decen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-20-ethyl-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1 -ethylenketal
1045	773	314	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-4,4-dimethyl--1-trans-octen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,16-dimethyl-.-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1046	773	314	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-5,5-dimethyl--1-transocten (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,17-dimethyl--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1047	773	314	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-4-methyl--1-trans-octen (US-PS 3,876,690)	1 9-Dioxo-15α-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal

209 622

TABELLE 44 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylpresten
1048	773	314	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-4-ethyl-1-trans-octen (US-PS 3,876,690)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1049	773	314	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-4-cyclopentyl-1-trans-buten (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,20-tetranor-16-cyclopentyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1050	773	314	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-3-cyclohexyl-1-trans-penten (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,20-pentanor-15-cyclohexyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1051	773	314	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5-cyclohexyl-1-trans-penten (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,20-trinor-17-cyclohexyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1052	773	314	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-6-cyclopentyl-1-trans-hexen (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-19,20-dinor-18-cyclopentyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1053	773	314	1-Jodo-3-methyl-3-trimethylsilyloxy-trans-1-octen (Beispiel 125)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-15-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

229 602

TABELLE 44 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylpresten
1054	773	314	1-Jodo-3-methyl-3--trimethylsilyloxy--trans-1-decen (Beispiel 190a)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-15-methyl-20-ethyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13--trans-prostadien-1-ethylenketal
1055	774	314	159	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-fluor-phenoxy-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1 -ethylenketal
1056	774	314	186	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl--5-cis-13-trans-prostadien-1--ethylenketal
1057	774	314	181	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-brom-phenoxy-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1058	774	314	182	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-t-butylphenoxy-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1 -ethylenketal
1059	774	314	183	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-methoxyphenoxy-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1 -ethylenketal

270727

TABELLE 44 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylpresten
1060	774	314	184	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-chlor-phenoxy-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1061	774	314	180	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-m-trifluor-phenoxy-1--hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1062	774	314	185	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-(3,4-dichlor-phenoxy)--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1063	774	314	186b	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,19,20--trinor-17-phenyl-1-hydroxymethyl--5-cis-13-trans-prostadien-1--ethylenketal
1064	774	314	186e	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,19,20--trinor-17-(m-trifluor-methylphenyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1065	774	314	186d	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,19,20-trino-17-(p-methoxyphenyl)-1-hydroxy-methyl-5-cis-13-trans-prostadien-1--ethylenketal

TABELLE 44 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1066	773	315	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1067	773	315	185	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-15-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1068	773	315	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5,5-dimethyl-octen (US-PS 3 873 607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,16-dimethyl-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1069	773	315	13	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1070	773	315	76	erythro-1,9-Dioxo-15α-16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1071	773	315	69	threo-1,9-Dioxo-15α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1072	773	315	74	erythro-1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16-metho: 1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1073	773	315	107	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1074	773	315	130	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1-hydro: methyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

TABELLE 44 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1075	773	315	134	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-17-trans-prostatrien-1-ethylenketal
1076	774	315	186	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,17,18,19,20--pentanor-16-phenoxy-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1077	774	315	180	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,17,18,19,20--pentanor-16-m-trifluormethyl-phenoxy-1-hydroxy-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1078	774	315	194	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-vinyl-1--hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1079	774	315	198	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-cyclopropyl--1-hydroxymethyl-2-nor-5-cis-13--trans-prostadien-1-ethylenketal
1080	774	315	186b	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,18,19,20--tetranor-17-phenyl-1-hydroxymethyl--5-cis-13-trans-prostadien-1--ethylenketal
1081	773	315	186e	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-(m-trifluorphenyl)--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1082	773	315	186d	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,18,19,20--tetranor-17-(p-methoxyphenyl)--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal

TABELLE 44 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1082A+	774	314	210I	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-ethinyl--1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1082B+	774	314	210P	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-ethinyl--1-hydroxymethyl-20-nor-5-cis-13--trans-prostadien-1-ethylenketal
1082C+	774	314	210Q	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-ethinyl--1-hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13--trans-prostadien-1-ethylenketal
1082D	773	314	154I	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien,1-ethylenketal
1082E	773	314	154J	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-(1-propinyl)-1-hydroxymethyl-20-ethyl-5-cis-13--trans-prostadien-1-ethylenketal

+ Bezügl. Spaltung der TMS-C=C-Gruppe vgl. Beispiel 772(B)

B e i s p i e l 1083 bis 1105 : Nach den in den Beispielen 773 und 774 beschriebenen Verfahren werden die in Tabelle 45 angeführten 1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprostenderivate nach der angegebenen Methode aus dem angegebenen Cyclopent-2-en-1-on erhalten.

In solchen Fällen, in denen zwei Diastereosiomere in der Konjugat-Addition gebildet werden, ist in Tabelle 45 nur eines der Diastereoisomeren angeführt. Es versteht sich, daß auch das andere Diastereoisomer gebildet wird, das in seinen nat- und ent-Formen eine entgegengesetzte (spiegelbildliche) Konfiguration an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen an der ß-Kette (das ist die Kette, die C_{13} .... C_{14} usw. enthält) zu den entsprechenden nat- und ent-Formen des angeführten Diastereoisomers aufweist; beide dieser Diastereoisomeren sowie ihre Enantiomerkomponenten fallen in den Rahmen der Erfindung.

TABELLE 45

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
1083	773	314	246	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-15-hydroxy--15,16-tetramethylen-17,18,19,20--tetranor-1-hydroxymethyl-5-cis--13-trans-prostadien-1-ethylenketal
1084	774	314	245	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-16-hydroxy--16,17-tetramethylen-18,19,20--trinor-1-hydroxymethyl-5-cis-13--trans-prostadien-1-ethylenketal
1085	773	314	243	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1086	773	314	243	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen--1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis--prostadien-1-ethylenketal
1087	773	314	251	nat-15S,16S-(und ent-15R,16R)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen--1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis--prostadien-1-ethylenketal
1088	773	314	247	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-15-hydroxy--15,16-trimethylen-17,18,19,20--tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans--5-cis-prostadien-1-ethylenketal
1089	774	314	248	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-15-hydroxy--15,16-pentamethylen-17,18,19,20--tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans--5-cis-prostadien-1-ethylenketal

TABELLE 45 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
1090	773	314	249	nat-15S,17R-(und ent-15R,17S)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,17-dimethylen--1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis--prostadien-1-ethylenketal
1091	773	314	250	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,17-dimethylen--1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis--prostadien-1-ethylenketal
1092	773	314	252	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,16-tetra--methylen-1-hydroxymethyl-13-trans--5-cis-prostadien-1-ethylenketal
1093	773	314	253	nat-15S,16S-(und ent-15R,16R)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,16-tetramethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis--prostadien-1-ethylenketal
1094	774	314	254	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen--16-(3-trifluormethylphenoxy)--17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien-1-ethylen--ketal
1095	774	314	255	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen--16-(3-trifluormethylphenoxy)--17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-5-cis-prostadien-1--ethylenketal

TABELLE 45 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
1096	774	314	256	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(4-fluor-phenoxy)-17,18,19,20--tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans--5-cis-prostadien-1-ethylenketal
1097	774	314	257	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(4-fluor-phenoxy)-17,18,19.20--tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans--5-cis-prostadien-1-ethylenketal
1098	774	314	258	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-chlor-phenoxy)-17,18,19,20--tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans--5-cis-prostadien-1-ethylenketal
1099	774	314	259	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-chlor-phenoxy)-17,18,19,20--tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans--5-cis-prostadien-1-ethylenketal
1100	773	314	260	nat-15S,17R-(und ent-15R,17S)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,17-trimethylen-19,20-dinor-1-hydroxymethyl-13--trans-5-cis-prostadien-1-ethylen-ketal
1101	773	314	261	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9--Dioxo-15-hydroxy-15,17-trimethylen-19,20-dinor-1-hydroxymethyl-13--trans-5-cis-prostadien-1-ethylen-ketal

TABELLE 45 /Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
1102	774	314	262	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9--Dioxo-16-hydroxy-16,17-trimethylen--20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans--5-cis-prostadien-1-ethylenketal
1103	774	314	263	nat-16R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9--Dioxo-16-hydroxy-16,17-trimethylen--20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans--5-cis-prostadien-1-ethylenketal
1104	774	314	264	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9--Dioxo-16-hydroxy-16,17-trimethylen--16-(3-trifluormethylphenoxy)--18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13--trans-5-cis-prostadien-1-ethylenketal
1105	774	314	265	nat-16R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9--Dioxo-16-hydroxy-16,17-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-18,19,20-trinor-1--hydroxymethyl-13-trans-5-cis--prostadien-1-ethylenketal

B e i s p i e l e 1106 bis 1189E : Nach den in den Beispielen 773 und 774 angeführten Verfahren werden die in der folgenden Tabelle 46 angegebenen 1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprostenderivate nach der in der Tabelle angeführten Methode aus den angegebenen Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindungen und dem angegebenen Cyclopent-2-en-1-on erhalten.

In solchen Fällen, in denen an der C_{15}- oder C_{16}-Position Isomere erhalten werden, sind in Tabelle 46 nur die C_{15}- oder C_{16}-normalen Isomeren angeführt. Es versteht sich, daß die entsprechenden C_{15}- oder C_{16}-epi-Isomere gleichfalls entstehen und in den Rahmen der Erfindung fallen.

In solchen Fällen, in denen das ursprüngliche Konjugat-Additionsprodukt eine Triphenylmethoxy-Blockierungsgruppe enthält, wird die Entfernung dieser Gruppe in Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 bei 50° C während 5 h ausgeführt.

TABELLE 46

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1106	773	283	49	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl--16,16-trimethylen-20-nor-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1107	773	283	50	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl--16,16-trimethylen-20-methyl-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1108	773	283	51	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl--16,16-trimethylen-20-ethyl-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1109	774	283	193	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-cyclopropyl--20-ethyl -1-hydroxymethyl-13-trans--prosten-1-ethylenketal
1110	774	283	195	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-vinyl-20--ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans--prosten-1-ethylenketal
1111	774	283	192	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-cyclopropyl--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1112	773	283	13	1,9-Dioxo-15-hydroxy-1-hydroxymethyl--16,16-trimethylen-13-trans-prosten--1-ethylenketal
1113	774	283	210a	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--16-vinyl-13-trans-prosten-1-ethylen-ketal
1114	773	283	74	dl-erythro-1,9-Dioxo-15-hydroxy-16--methoxy-1-hydroxymethyl-13-trans--prosten-1-ethylenketal

TABELLE 46 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1115	773	283	77	dl-erythro-1,9-Dioxo-15-hydroxy-16--ethoxy-1-hydroxymethyl-13-trans--prosten-1-ethylenketal
1116	773	283	83	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-20-nor-13-trans--prosten-1-ethylenketal
1117	773	283	84	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-20-methyl-13-trans--prosten-1-ethylenketal
1118	773	283	85	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-20-ethyl-13-trans--prosten-1-ethylenketal
1119	773	283	86	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--19-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans--prosten-1-ethylenketal
1120	773	283	87	dl-erythro-1,9-dioxo-15,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans--prostadien-1-ethylenketal
1121	773	283	69	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1122	773	283	88	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--20-nor-1-hydroxymethyl-13-trans--prosten-1-ethylenketal
1123	773	283	76	dl-erythro-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal

TABELLE 46 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1124	773	283	89	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans--prostadien-1-ethylenketal
1125	773	283	90	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy--20-ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans--prosten -1-ethylenketal
1126	773	283	91	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-19-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans--prosten-1-ethylenketal
1127	773	283	92	dl-threo-1,9-Dioxo-15,16-dihydroxy-1--hydroxymethyl-13-trans-17-trans--prostadien-1-ethylenketal
1128	773	283	107	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--13-trans-prosten-1-ethylenketal
1129	773	283	108	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--19,20-dinor-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1130	773	283	109	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--18,19,20-trinor-13-trans-prosten--1-ethylenketal
1131	773	283	110	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--20-nor-13-trans-prosten-1-ethylen-ketal
1132	773	283	144	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal

TABELLE 46 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1133	773	283	112	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1134	773	283	113	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-ethyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1135	773	283	139a	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-20--ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans--prosten-1-ethylenketal
1136	773	283	115	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethy-13-trans-17-cis-prostadien-1--ethylenketal
1137	773	283	135	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1138	773	283	136	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17,17,20-trimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans--prostene-1-ethylenketal
1139	773	283	137	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16,20-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten--1-ethylenketal
1140	773	283	138	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17,17-dimethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten--1-ethylenketal
1141	773	283	139	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-17-trans--prostadien-1-ethylenketal

TABELLE 46 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1142	773	283	149	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-methyl--1-hydroxymethyl-13-trans-17-trans--prostadien-1-ethylenketal
1143	773	283	150	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1144	773	283	151	1,9-Dioxo-16-hydroxy-17,20-dimethyl--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten--1-ethylenketal
1145	773	283	152	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymeth;-13-trans-17-trans-prostadien-1--ethylenketal
1146	773	283	153	1,9-Dioxo-16(R)-hydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1147	773	283	154	1,9-Dioxo-16(S)-hydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1148	773	283	148a	1,9-Dioxo-16-hydroxy-20-ethyl--1-hydroxymethyl-13-trans-17--trans-prostadien-1-ethylenketal
1149	773	283	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-octen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prostadien-1--ethylenketal
1150	773	283	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-nonen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-20-methyl--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten--1-ethylenketal

TABELLE 46 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1151	773	283	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-1-trans--decen US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-20-ethyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1152	773	283	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-4,4-di-methyl-1-trans-octen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,16-dimethyl--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1153	773	283	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-5,5-dimethyl--1-trans-octen US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,17-dimethyl--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1154	773	283	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-4-methyl-1--trans-octen (US-PS 3,876,690)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1155	773	283	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-4-ethyl-1--trans-octen (US-PS 3,876,690)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16-ethyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1156	773	283	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-4-cyclopentyl--1-trans-buten (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,20-tetranor--16-cyclopentyl-1-hydroxymethyl--13-trans-prosten-1-ethylenketal
1157	773	283	1-Jodo-3-triphenyl-methoxy-3-cyclo-hexyl-1-trans-penten (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,20-pentanor--15-cyclohexyl-1-hydroxymethyl-13--trans-prosten-1-ethylenketal

TABELLE 46/ Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1158	773	283	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-3-cyclohexyl-1-trans-penten (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,20-trinor--17-cyclohexyl-1-hydroxymethyl-13--trans-prosten-1-ethylenketal
1159	773	283	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-6-cyclopentyl-1-transhexen (US-PS 3,884,969)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-19,20-dinor--18-cyclopentyl-1-hydroxymethyl-13--trans-prosten-1-ethylenketal
1160	773	283	1-Jodo-3-methyl-3--trimethylsilyloxy-trans-1-octen (Beispiel 125)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-15-methyl-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1161	773	283	1-Jodo-3-methyl-3--trimethylsilyloxy--trans-1-decen (Beispiel 190a)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-15-methyl-20--ethyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1162	774	283	159	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-fluorphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1163	774	283	186	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl--13-trans-prosten-1-ethylenketal
1164	774	283	181	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20-_tetranor-16-p-bromphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

TABELLE 46 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1165	774	283	182	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-t-butylphenoxy-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1166	774	283	183	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-methoxyphenoxy-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1167	774	283	184	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-p-chlorphenoxy-1--hydroxy-methyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1168	774	283	180	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-m-trifluorphenoxy-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1169	774	283	185	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-17,18,19,20--tetranor-16-(3,4-dichlorphenoxy)--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1170	774	283	186b	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,19,20--trinor-17-phenyl-1-hydroxymethyl--13-trans-prosten-1-ethylenketal
1171	774	283	186e	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,19,20--trinor-17-(m-trifluormethylphenyl)--1-hydroxymethyl-13-trans-prosten--1-ethylenketal

TABELLE 46 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2--en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinylzinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1172	774	283	186d	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-18,19,20--trinor-17-(p-methoxyphenyl)-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1173	773	310	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-1-trans-octen (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1174	773	310	185	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-15-methyl-1--hydroxymethyl-2-nor-13-trans--prosten-1-ethylenketal
1175	773	310	1-Jodo-3-triphenylmethoxy-5,5-dimethylocten (US-PS 3,873,607)	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,16-dimethyl--1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans--prosten-1-ethylenketal
1176	773	310	13	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-2-nor-13--trans-prosten-1-ethylenketal
1177	773	310	76	erythro-1,9-Dioxo-15α,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans--prosten-1-ethylenketal
1178	773	310	69	threo-1,9-Dioxo-15α,16-dihydroxy--1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans--prosten-1-ethylenketal
1179	773	310	74	erythro-1,9-Dioxo-15α-hydroxy-16--methoxy-1-hydroxymethyl-2-nor-13--trans-prosten-1-ethylenketal
1180	773	310	107	1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl--2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal

TABELLE 46 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verb. von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1181	773	285	130	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1182	773	285	134	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-17-trans-prostadien-1-ethylenketal
1183		285		1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,17,18,19,20-pentanor-16-phenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1184	774	285	180	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,17,18,19,20-pentanor-16-m-trifluormethylphenoxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1185	773	285	194	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-vinyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenket
1186	774	285	198	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-cyclopropyl-1-hydroxymethyl-2-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1187	774	285	186b	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-phenyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1188	773	285	186e	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-(m-trifluorphenyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1189	773	285	186d	1,9-Dioxo-15α-hydroxy-2,18,19,20-tetranor-17-(p-methoxyphenyl)-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

2709677

TABELLE 46 / Fortsetzung

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten
1189A+	774	283	210I	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1189B+	774	283	210P	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxymethyl-20-nor-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1189C+	774	283	210Q	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-ethinyl-1-hydroxmethyl-20-ethyl-13-trans-prosten-1--ethylenketal
1189D	773	283	154I	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-(1-propinyl)-1--hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethyleketal
1189E	773	283	154J	1,9-Dioxo-16-hydroxy-16-(1-propinyl)-1--hydroxymethyl-20-ethyl-13-trans-prosten-ethylenketal

+ Bezügl. Spaltung der TMS-C≡C-Gruppe vgl. Beispiel 772(B)

B e i s p i e l e 1190 bis 1212 : Nach den in den Beispielen 773 und 774 beschriebenen Verfahren werden die in Tabelle 47 angeführten 1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprostenderivate nach der angegebenen Methode aus den angegebenen Vinyljodid- oder Vinyl-Zinn-Verbindungen und dem angegebenen Cyclopent-2-en-1-on erhalten.

In solchen Fällen, in denen zwei Diastereoisomere in der Konjugat-Addition gebildet werden, ist in Tabelle 47 nur eines der Diastereoisomeren angeführt. Es versteht sich, daß auch das andere Diastereoisomer gebildet wird, das in seinen nat- und ent-Formen eine entgegengesetzte (spiegelbildliche) Konfiguration an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen an der ß-Kette (das ist die Kette, die C_{13}....C_{14} usw. enthält) zu den entsprechenden nat- und ent-Formen des angeführten Diastereoisomers aufweist; beide dieser Diastereoisomeren sowie ihre Enantiomerkomponenten fallen in den Rahmen der Erfindung.

TABELLE 47

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
1190	773	283	246	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-16-hydroxy-15,16-tetramethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1191	774	283	245	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-16-hydroxy-16,17-tetramethylen-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1192	773	283	243	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1193	773	283	243	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1194	773	283	251	nat-15S,16S-(und ent-15R,16R)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1195	773	283	247	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1196	773	283	248	nat-(und ent)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-pentamethylen-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1197	773	283	249	nat-15S,17R-(und ent-15R,17S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,17-dimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

TABELLE 47 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
1198	773	283	250	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,17-dimethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1199	773	283	252	nat-15S,16R-(und ent-15R,16S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-tetramethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1200	773	283	253	nat-15S,16S-(und ent-15R,16R)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-tetramethylen-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1201	774	283	254	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1202	774	283	255	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1203	773	283	256	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(4-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

TABELLE 47 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
1204	773	283	257	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(4-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1205	774	283	258	nat-15R,16S-(und ent-15S,16R)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1206	774	283	259	nat-15R,16R-(und ent-15S,16S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,16-trimethylen-16-(3-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1207	773	283	260	nat-15S,17R-(und ent-15R,17S)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,17-trimethylen-19,20-dinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1208	773	283	261	nat-15S,17S-(und ent-15R,17R)-1,9-Dioxo-15-hydroxy-15,17-trimethylen-19,20-dinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

TABELLE 47 (Fortsetzung)

Beispiel	Methode von Beispiel	Cyclopent-2-en-1-on von Beispiel	Vinyljodid oder Vinyl-Zinn-Verbindung von Beispiel	1,9-Dioxo-1-hydroxymethylprosten und dessen Diastereomer
1209	774	283	262	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9-Dioxo-16-hydroxy-16,17-trimethylen-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1210	774	283	263	nat-16R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9-Dioxo-16-hydroxy-16,17-trimethylen-20-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1211	774	283	264	nat-16R,17S-(und ent-16S,17R)-1,9-Dioxo-16-hydroxy-16,17-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal
1212	774	283	265	nat-16R,17R-(und ent-16S,17S)-1,9-Dioxo-16-hydroxy-16,17-trimethylen-16-(3-trifluormethylphenoxy)-18,19,20-trinor-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

B e i s p i e l 1213 : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-1-acetoxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien

Zu einer Lösung von 0,1 g 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-vinyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien in 0,75 ml Pyridin werden 0,026 g Essigsäureanhydrid zugesetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wird das Pyridin bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird auf einer trockenen Silicagel-Säule chromatographiert, wobei nach Eluieren mit Benzol/Ethylacetat 1 : 1 0,049 g des gewünschten Produktes erhalten werden.

Gemäß der Vorgangsweise des vorstehenden Beispieles 1213 werden die 1-Hydroxymethyl-Analoga der Beispiele 319 bis 772AAA mit Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid, n-Buttersäureanhydrid und n-Valeriansäureanhydrid behandelt und ergeben die entsprechenden 1-Acetoxymethyl-, 1-Propanoyloxy-, 1-n-Butanoyloxymethyl- und 1-n-Pentanoyloxymethyl-Analoga.

B e i s p i e l 1214 : Herstellung von 1-Oxo-9ß,11α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-13-trans-prosten und 1-Oxo-9α,11α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-13-trans-prosten

Zu einer Lösung von 2,9 g (5,6 mMol) (E)-4-Trimethylsilyloxy-4-vinyl-1-tri-n-butylstannylocten (Beispiel 210A) in 4 ml Tetrahydrofuran werden unter Argonatmosphäre und unter Rühren bei -78° C 2,4 ml 2,4-molares n-Butyllithium in Hexan zugesetzt. Die Lösung wird 2 h lang bei -30 bis -20° C gerührt. Eine Lösung von 0,74 g (5,6 mMol) Kupferpentin und 2,3 ml Hexamethylphosphortriamid in 18 ml Äther wird bei -78° C zugesetzt. Die Lösung wird 1 1/2 h lang bei -78° C gerührt. Eine Lösung von 2,0 g (5,2 mMol) 1-[6-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)hexenyl]-4-(2-methoxypropyl-2-oxy)cyclopent-2-en-1-on in 20 ml Äther wird zugefügt. Die Lösung wird 1 1/2 h lang bei -30 bis -20° C gerührt. Zu der Lösung werden 100 ml gesättigte Ammonchloridlösung zugesetzt. Das Gemisch wird mit Äther extrahiert und die Ätherlösung wird mit verdünnter Salzsäure und gesättigter

Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand wird in 30 ml Ethanol gelöst und 0,37 g Natriumborhydrid werden zugesetzt. Das Gemisch wird 8 h lang gerührt, hierauf wird das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in 90 ml Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 gelöst. Die Lösung wird 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird an Silicagel chromatographiert und ergibt 1-Oxo-9ß,11α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-13-trans-prosten und 1-Oxo-9α,11α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-13-trans-prosten.

Nach den im vorstehenden Beispiel 1214 beschriebenen Methoden werden die in den Beispielen 319 bis 772AAA eingesetzten Vinyljodide bzw. Vinyl-Zinn-Verbindungen mit tert. Butyllithium oder n-Butyllithium ausgetauscht und führen zu den Vinyllithium-Reagenzien, die bei Umsetzung mit Kupferpentin und Hexamethylphosphortriamid die Kupratreagenzien ergeben. Die Zugabe der in den Beispielen 319 bis 772GG eingesetzten Cyclopent-2-en-1-one bei -78° C mit anschließendem Erwärmen auf -20° C gemäß der Vorschrift von Beispiel 1214 ergibt die 9-Oxo-Analoga, in denen die 1-Oxo-Gruppe noch geschützt ist. Die Umsetzung dieser Verbindungen mit Natriumborhydrid in Ethanol mit anschließender Abspaltreaktion unter Verwendung von Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 oder von verdünnter Salzsäure in Tetrahydrofuran führt zu den 1-Oxo-9ß-hydroxy- und 1-Oxo-9α-hydroxy-Analoga entsprechend den 1,9-Dioxo-Analoga der Beispiele 319 bis 772AAA.

B e i s p i e l 1215 : Herstellung von 1-Oxo-9α, 11α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten

Zu einer Lösung von 3,4 g (0,00675 Mol) (E)-4-Trimethylsilyloxy-4-methyl-1-tri-n-butylstannylocten (Beispiel 210B) in 3,5 ml Tetrahydrofuran werden bei -78° C unter Argon und unter Rühren 2,8 ml (0,00675 Mol) 2,4-molares n-Butyllithium in Hexan zugesetzt. Die Lösung wird 2 1/2 h bei -15 bis -20° C

gehalten. Eine Lösung von 0,89 g (0,00675 Mol) Kupferpentin und 2,2 g Hexamethylphosphortriamid in 25 ml Äther wird bei -78° C zugesetzt. Nach 1 h wird eine Lösung von 2,3 g (0,005 Mol) 1-(8-Dimethyl-tert.butylsilyloxy-7-oxooctenyl)-4-trimethylsilyloxycyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal in 10 ml Äther zugesetzt. Das Gemisch wird 1/2 h lang bei -45° C gerührt und innerhalb von 40 min auf -20° C erwärmen gelassen. Die Lösung wird wieder auf -30° C abgekühlt und 2,5 ml Essigsäure und anschließend gesättigte Ammonchloridlösung werden zugesetzt. Das Gemisch wird mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird mit verdünnter Salzsäure und anschließend mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen. Der Rückstand wird in 10 ml Äther bei -78° C unter Argon und unter Rühren gelöst und mit 20 ml (0,01 Mol) 0,5-molarem Lithium-perhydro-9b-boraphenolhydrid in Tetrahydrofuran versetzt. Die Lösung wird innerhalb von 35 min auf 0° C erwärmen gelassen. Bei 0° C werden 8 g Natriumcarbonat in 60 ml Wasser und anschließend 13 ml 30 %-iges Wasserstoffperoxyd zugesetzt. Das Gemisch wird 10 min lang gerührt und dann mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit Wasser, gesättigtem Natriumbisulfit und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird in 60 ml Tetrahydrofuran, das 9,6 ml Wasser und 1,2 ml konz.Salzsäure enthält, gelöst. Die Lösung wird 4 3/4 h lang bei 55 bis 60° C gerührt. Das Gemisch wird mit Natriumchlorid gesättigt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird auf einer trockenen Silicagel-Säule chromatographiert, wobei mit Ethylacetat ,das 4 % Methanol enthält, eluiert wird und die Titelverbindung erhalten wird.

Nach den im vorstehenden Beispiel 1215 beschriebenen Methoden werden die in den Beispielen 319 bis 772AAA zum Einsatz gelangenden Vinyljodid-oder Vinyl-Zinn-Verbindungen

mit tert.Butyllithium oder n-Butyllithium ausgetauscht, um die Vinyllithiumreagenzien zu ergeben, die bei Reaktion mit Kupferpentin und Hexamethylphosphortriamid zu den Kupratreagenzien führen. Die Zugabe der in den Beispielen 319 bis 772AAA verwendeten Cyclopent-2-en-1-one bei -78° C mit anschließendem Erwärmen auf -20° C , wie vorstehend in Beispiel 1214 beschrieben, führt zu den 9-Oxo-Analoga, in denen die 1-Oxo-Gruppe noch geschützt ist. Die Umsetzung dieser Verbindungen mit Lithium-perhydro-9b-boraphenolhydrid bei -78° C und anschließendes Erwärmen auf 0° C, Abstoppen der Reaktion mit Natriumcarbonat und Wasserstoffperoxyd und Abspalten der Schutzgruppen mit Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 oder mit verdünnter Salzsäure in Tetrahydrofuran ergibt die 1-Oxo-9α-hydroxy-Analoga entsprechend den 1,9-Dioxo-Analoga der Beispiele 319 bis 772AAA.

B e i s p i e l 1216 : Herstellung von 1-Oxo-9α, 11α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal und 1-Oxo-9ß,11α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

Zu einer Lösung von 0,1 g 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal (Beispiel 774) in 25 ml Ethanol werden 0,1 g Natriumborhydrid zugesetzt. Nach 3-stündigem Rühren wird das Gemisch in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und die Titelverbindungen werden durch Chromatographie an Silicagel aufgetrennt.

Nach der im vorstehenden Beispiel 1216 beschriebenen Methode werden die 1,9-Dioxo-1-ethylenketal-Analoga der Beispiele 775 bis 1212 mit einem Überschuß an Natriumborhydrid in Ethanol umgesetzt und ergeben die entsprechenden 9α-Hydroxy-1-ethylenketal- und 9ß-Hydroxy-1-ethylenketal-Analoga.

B e i s p i e l 1217 : Herstellung von 1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-10,13-trans-prostadien

Zu einer Lösung von 0,1 g 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten in 4 ml Tetrahydrofuran werden 2 ml 1,5n-Salzsäure zugesetzt. Nach 2 Tagen wird das Gemisch in Wasser eingegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther wird entfernt, wobei die Titelverbindung erhalten wird.

B e i s p i e l 1218 : Herstellung von 1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-10,13-trans-prostadien-1-ethylenketal

Zu einer Lösung von 0,1 g 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal in 4 ml Tetrahydrofuran werden 2 ml 1,5n-Salzsäure zugesetzt. Nach 2 Tagen wird das Gemisch in Wasser eingegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther wird abgezogen, worauf die Titelverbindung erhalten wird.

B e i s p i e l 1219: Herstellung von 1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-acetoxymethyl-16-methyl-10,13-trans-prostadien

Zu einer Lösung von 0,1 g 1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-10,13-trans-prostadien (Beispiel 1214) in 0,75 ml Pyridin werden 0,026 g Essigsäureanhydrid zugesetzt. Nach 18 h Verweilzeit bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand wird an Silicagel chromatographiert und führt zu der Titelverbindung.

Nach der in den vorstehenden Beispielen 1218 und 1219 beschriebenen Methode werden die 11α-Hydroxy-Analoga der Beispiele 319 bis 1213 mit 1,5n-Salzsäure in Tetrahydrofuran 2 Tage lang behandelt und führen zu den entsprechenden Δ10-Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung.

B e i s p i e l 1220 : Herstellung von 1-Oxo-9ß, 11α, 16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-5-cis-13-trans-prostadien und 1-Oxo-9α,11α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-5-cis-13-trans-prostadien

Zu einer Lösung von 2,9 g (5,6 mMol) (E)-4-Trimethylsilyloxy-4-vinyl-1-tri-n-butylstannylocten (Beispiel 210a) in 4 ml Tetrahydrofuran werden bei -78° C unter Argonatmosphäre und unter Rühren 2,4 ml 2,4-molares n-Butyllithium in Hexan zugesetzt. Die Lösung wird 2 h lang bei -30 bis -20° C gerührt. Eine Lösung von 0,74 g (5,6 mMol) Kupferpentin und 2,3 ml Hexaethylphosphortriamid in 18 ml Äther wird bei -78° C zugesetzt. Die Lösung wird 1 1/2 h lang bei -78° C gerührt. Hierauf wird eine Lösung von 2,0 g (5,2 mMol) 1-[6-(4-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-hex-2-enyl]-4-(2-methoxypropyl-2-oxy)cyclopent-2-en-1-on in 20 ml Äther zugesetzt. Die Lösung wird 1 1/2 h lang bei -30 bis -20° C gerührt. Zu der Lösung werden 100 ml gesättigte Ammonchloridlösung zugefügt. Das Gemisch wird mit Äther extrahiert und die Ätherlösung wird mit verdünnter Salzsäure und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird in 30 ml Ethanol aufgelöst, worauf 0,37 g Natriumborhydrid zugesetzt werden. Das Gemisch wird 8 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen. Der Rückstand wird in 90 ml Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 gelöst. Die Lösung wird 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel werden bei vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wird an Silicagel chromatographiert und ergibt 1-Oxo-9ß,11α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-5-cis-13-trans-prostadien und 1-Oxo-9α,11α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-vinyl-5-cis-13-trans-prostadien.

Nach den im vorstehenden Beispiel 1220 beschriebenen Methoden werden die in den Beispielen 319 bis 772AAA verwendeten Vinyljodide oder Vinyl-Zinn-Verbindungen mit tert. Butyllithium oder n-Butyllithium ausgetauscht und führen zu den Vinyllithiumreagenzien, die durch Umsetzung mit Kupferpentin und Hexamethylphosphortriamid die Kupratreagenzien ergeben. Die Zugabe der in den Beispielen 319 bis 772AAA

verwendeten Cyclopent-2-en-1-one bei -78° C mit anschließendem Erwärmen auf -20° C, wie vorstehend im Beispiel 1220 beschrieben, ergibt die 9-Oxo-Analoga, in denen die 1-Oxo-Gruppe noch geschützt ist. Die Reaktion dieser Verbindungen mit Natriumborhydrid in Ethanol mit anschließender Abspaltung der Schutzgruppe mit Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 oder mit verdünnter Salzsäure in Tetrahydrofuran führt zu den 1-Oxo-9ß-hydroxy- und 1-Oxo-9α-hydroxy-Analoga entsprechend den 1,9-Dioxo-Analoga der Beispiele 319 bis 772 AAA.

B e i s p i e l 1221 : Herstellung von 1-Oxo-9α,11α, 16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-5-cis-13-trans-prostadien

Zu einer Lösung von 3,4 g (0,00675 Mol) (E)-4-Trimethylsilyloxy-4-methyl-1-tri-n-butylstannylocten (Beispiel 210b) in 3,5 ml Tetrahydrofuran werden bei -78° C unter Argonatmosphäre und unter Rühren 2,8 ml (0,00675 Mol) 2,4-molares n-Butyllithium in Hexan zugesetzt. Die Lösung wird 2 1/2 h lang bei -15 bis -20° C gehalten. Eine Lösung von 0,89 g (0,00675 Mol) Kupferpentin und 2,2 g Hexamethylphosphortriamid in 25 ml Äther wird bei -78° C zugesetzt. Nach 1 h wird eine Lösung von 2,4 g (0,005 Mol) 1-(8-Dimethyl-tert. butylsilyloxy-7-oxooct-2-enyl)-4-trimethylsilyloxycyclopent-2-en-1-on-7-ethylenketal in 10 ml Äther zugefügt. Das Gemisch wird 1/2 h lang bei -45° C gerührt und innerhalb von 40 min auf -20° C erwärmen gelassen. Die Lösung wird wiederum auf -30° C abgekühlt und 2,5 ml Essigsäure und anschließend gesättigte Ammonchloridlösung werden zugesetzt. Das Gemisch wird in Äther extrahiert. Die Ätherphase wird mit verdünnter Salzsäure und hierauf mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung behandelt. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen. Der Rückstand wird in 10 ml Äther bei -78° C unter Argonatmosphäre und unter Rühren gelöst und mit 20 ml (0,01 Mol) 0,5-molarem Lithium-perhydro-9b-boraphenolylhydrid in Tetrahydrofuran versetzt. Die Lösung wird innerhalb von 35 min auf 0° C erwärmen gelassen. Bei 0° C werden 8 g Natriumcarbonat in 60 ml

Wasser und hierauf 13 ml 30 %-iges Wasserstoffperoxyd zugesetzt. Das Gemisch wird 10 min lang gerührt und dann mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit Wasser, gesättigter Natriumbisulfitlösung und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird in 60 ml Tetrahydrofuran, das 9,6 ml Wasser und 1,2 ml konz.Salzsäure enthält, gelöst. Die Lösung wird 4 3/4 h lang bei 55 bis 60° C gerührt. Das Gemisch wird mit Natriumchlorid gesättigt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen. Der Rückstand wird auf einer trockenen Silicalgel-Säule chromatographiert, wobei mit Ethylacetat, das 4 % Methanol enthält, eluiert wird und die Titelverbindung erhalten wird.

Nach den im vorstehenden Beispiel 1221 beschriebenen Methoden werden die in den Beispielen 319 bis 772AAA zum Einsatz gelangenden Vinyljodid-oder Vinyl-Zinn-Verbindungen mit tert.Butyllithium oder n-Butyllithium ausgetauscht, um die Vinyllithiumreagenzien zu ergeben, die bei Reaktion mit Kupferpentin und Hexamethylphosphortriamid zu den Kupratreagenzien führen. Die Zugabe der in den Beispielen 319 bis 772AAA verwendeten Cyclopent-2-en-1-one bei -78° C mit anschließendem Erwärmen auf -20° C, wie vorstehend in Beispiel 1221 beschrieben, führt zu den 9-Oxo-Analoga, in denen die 1-Oxo-Gruppe noch geschützt ist. Die Umsetzung dieser Verbindungen mit Lithium-perhydro-9b-boraphenolhydrid bei -78° C und anschließendes Erwärmen auf 0° C, Abstoppen der Reaktion mit Natriumcarbonat und Wasserstoffperoxyd und Abspalten der Schutzgruppen mit Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser 4 : 2 : 1 oder mit verdünnter Salzsäure in Tetrahydrofuran ergibt die 1-Oxo-9α-hydroxy-Analoga entsprechend den 1,9-Dioxo-Analoga der Beispiele 319 bis 772AAA.

B e i s p i e l 1222 : Herstellung von 1-Oxo-9α, 11α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal und 1-Oxo-9ß,11α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-5-cis-16-methyl-13-trans-prostadien-1-ethylenketal

Zu einer Lösung von 0,1 g 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal (Beispiel 774) in 25 ml Ethanol werden 0,1 g Natriumborhydrid zugesetzt. Nach 3-stündigem Rühren wird das Gemisch in Wasser eingegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und die Titelverbindungen werden durch Chromatographie an Silicagel aufgetrennt.

Nach der im vorstehenden Beispiel 1222 beschriebenen Methode werden die 1,9-Dioxo-1-ethylenketal-Analoga der Beispiele 773 bis 1212 mit einem Überschuß an Natriumborhydrid in Ethanol umgesetzt und führen zu den entsprechenden 9α-Hydroxy-1-ethylenketal- und 9ß-Hydroxy-1-ethylenketal-Analoga.

B e i s p i e l 1223 : Herstellung von 1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-5-cis-10,13-trans-prostatrien

Zu einer Lösung von 0,1 g 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-5-cis-13-trans-prostadien in 4 ml Tetrahydrofuran werden 2 ml 1,5n-Salzsäure zugesetzt. Nach 2 Tagen wird das Gemisch in Wasser eingegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther wird entfernt, worauf die Titelverbindung erhalten wird.

B e i s p i e l 1224 : Herstellung von 1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-5-cis-10,13-trans-prostatrien-1-ethylenketal

Zu einer Lösung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-5-cis-13-trans-prostadien-1-ethylenketal in 4 ml Tetrahydrofuran werden 2 ml 1,5n-Salzsäure zugesetzt. Nach 2 Tagen wird das Gemisch in Wasser eingegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, der Äther wird entfernt und die Titelverbindung wird erhalten.

B e i s p i e l 1225 : Herstellung von 1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-acetoxymethyl-16-methyl-5-cis-10,13-trans-prostatrien

Zu einer Lösung von 0,1 g 1,9-Dioxo-16-hydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-5-cis-10,13-trans-prostatrien in 0,75 ml Pyridin werden 0,026 g Essigsäureanhydrid zugesetzt. Nach 18 h Verweilzeit bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird an Silicagel chromatographiert und führt zu der Titelverbindung.

Nach den in den vorstehenden Beispielen 1223 und 1224 beschriebenen Methoden werden die 11α-Hydroxy-Analoga der Beispiele 319 bis 1213 mit 1,5n-Salzsäure in Tetrahydrofuran 2 Tage lang behandelt und ergeben die entsprechenden Δ10-Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung.

B e i s p i e l 1226 : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten durch Hydrierung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien

Eine Lösung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien in CH_2Cl_2 wird bei 0° C mit 3,3 Äquivalenten Dihydropyran und einer katalytischen Menge Chloressigsäure behandelt. Nach 2 h wird festes Kaliumbicarbonat zugesetzt, die Lösung wird filtriert und im Vakuum konzentriert und ergibt 1,9-Dioxo-11α,16-bistetrahydropyranyloxy-1-tetrahydropyranyloxymethyl-16-methyl-5-cis-13-trans-prostadien.

Das Tritetrahydropyranylderivat wird in Methanol gelöst und bei -15 bis -20° C unter etwa 1 bar Wasserstoffdruck mit 5 % Palladium auf Kohle nach der Methode von Corey, J.A.C.S., 92, 2586 (1970) hydriert.

Das Reaktionsprodukt wird isoliert und in Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran 20 : 10 : 3 4 h lang bei 40° C hydrolysiert. Die anschließende Isolierung und Chromatographie an Silicagel, das erforderlichenfalls mit Silbernitrat imprägniert ist, führt zu 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten.

Andere geeignete Schutzgruppen können von Dihydrofuran, Ethylvinylether, Methoxy-5,6-dihydro-2H-pyran, Chlormethylmethylether, Chlor-triniederalkyl-silan ud.dgl. abgeleitet sein.

B e i s p i e l 1227 : Unter Anwendung der partiellen Hydrierung gemäß Beispiel 1226 können die entsprechenden Verbindungen der E_1-Reihe aus den Verbindungen der E_2-Reihe gemäß den Beispielen 319 bis 1213 hergestellt werden. Weiterhin können gemäß dem Verfahren von Beispiel 1226 die in den Beispielen 1220 bis 1222 beschriebenen Verbindungen der F_2-Reihe partiell hydriert werden und ergeben die entsprechenden Verbindungen der F_1-Reihe.

B e i s p i e l 1228 : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten aus der entsprechenden verwandten F_1-α-Verbindung

Zu einer Lösung von 1-Oxo-9α,11α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten (Beispiel 1215) in trockenem Aceton wird bei -40° C N-Trimethylsilyldiethylamin nach der Methode von Yankee, Lin and Fried, J.Chem. Soc., 1121 (1972) zugesetzt.

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert; der Äther wird getrocknet und im Vakuum konzentriert und führt zu 1-Oxo-11α-trimethylsilyloxy-9α, 16-dihydroxy-1-trimethylsilyloxymethyl-13-trans-prosten.

Das bissilylierte Material wird mit Collins-Reagenz (hergestellt aus CrO_3 und Pyridin in CH_2Cl_2) in situ gemäß der vorstehenden Literaturstelle 5 min lang bei 25° C oxydiert,

worauf die Entsilylierung mit einem Gemisch aus Methanol, Wasser und Essigsäure 1 : 0,1 : 0,05 innerhalb 1 h ausgeführt wird.

Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und das Produkt an Silicagel gereinigt, worauf 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten erhalten wird.

B e i s p i e l 1229 : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten aus 1-Oxo-9α,11α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal

Zu einer Lösung von 1-Oxo-9α,11α,16-trihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal (Beispiel 1216) in trockenem Aceton bei -40° C wird N-Trimethylsilyldiethylamin gemäß der Vorgangsweise von Yankee, Lin und Fried, J. Chem. Soc., 1121 (1972) zugesetzt.

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert; der Äther wird getrocknet und im Vakuum konzentriert und führt zu 1-Oxo-9α,16- dihydroxy-11α-trimethylsilyloxy-1-trimethylsilyloxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten-1-ethylenketal.

Dieses 9α-Hydroxyderivat wird nach der Methode der vorstehenden Literaturstelle unter Verwendung eines in situ aus CrO_3 und Pyridin in CH_2Cl_2 hergestellten Collins-Reagens in 5 min bei 25° C oxydiert. Hierauf wird mit einem Gemisch aus Methanol, Wasser und Essigsäure 1: 0,01 : 0,05 mit einem Gehalt an einer katalytischen Menge Salzsäure 1 h lang entsilyliert.

Die Lösungsmittel werden im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird durch Chromatographie an Silicagel gereinigt, worauf 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-13-trans-prosten erhalten wird.

B e i s p i e l 1230 : Nach der Methode von Beispiel 1228 können die entsprechenden Verbindungen der E_1-Reihe aus den in den Beispielen 1214 bis 1216 beschriebenen Verbindungen der F_1-Reihe hergestellt werden.

In gleicher Weise können gemäß dem Verfahren von Beispiel 1228 die entsprechenden Verbindungen der E_2-Reihe aus den in den Beispielen 1220 bis 1222 beschriebenen Verbindungen der F_2-Reihe erhalten werden.

B e i s p i e l 1231 : Unter Anwendung der Methode von Beispiel 1229 können die entsprechenden Ethylenketal- oder Dioxolan-Verbindungen der E_1-Reihe aus den in den Beispielen 1214 bis 1216 beschriebenen Ethylenketal- oder Dioxolan-Verbindungen der F_1-Reihe hergestellt werden.

In gleicher Weise können nach der Methode von Beispiel 1229 die entsprechenden Ethylenketal- oder Dioxolan-Verbindungen der E_2-Reihe aus den in den Beispielen 1220 bis 1222 beschriebenen Ethylenketal- oder Dioxolan-Verbindungen der F_2-Reihe erhalten werden.

B e i s p i e l 1232 : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-prostan aus 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien

Eine Lösung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-16-methyl-1-hydroxymethyl-5-cis-13-trans-prostadien in 50 ml Ethylacetat kann in einer Parr-Vorrichtung unter Verwendung von 500 mg 5 %-igem Rhodium-auf-Kohle vollständig hydriert werden. Der Katalysator wird durch Filtrieren abgetrennt und das Filtrat zur Trockene gebracht, worauf die Titelverbindung anfällt.

B e i s p i e l 1233 : Nach dem in Beispiel 1232 beschriebenen Hydrierverfahren können die E_1-, E_2-, F_1- oder F_2-Prostaglandinderivate der Beispiele 319 bis 1231 hydriert werden und ergeben die entsprechenden E_0-und F_0-Prostaglandinderivate.

B e i s p i e l 1234 : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α, 16-dihydroxy-1-p-methoxybenzoxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten

Zu einem Gemisch aus 200 mg 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten und 89,2 mg (1 Äquivalent) p-Anisoylchlorid werden 2 ml trockenes Pyridin zugesetzt. Nach Rühren bis zur vollständigen Auflösung wird die Lösung 2 h lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Lösung wird direkt auf eine trockene Silicagel-Säule (77,5 x 2,5 cm) aufgebracht und mit Ethylacetat entwickelt. Die Säule wird in Segmente unterteilt und jene Abschnitte, die den gebildeten Ester enthalten, werden mit Ethylacetat eluiert und führen zu 123 mg der Titelverbindung.

B e i s p i e l 1235 : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-p-chlorbenzoxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten

Zu einem Gemisch aus 303 mg 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten und 139 mg (1 Äquivalent) p-Chlorbenzoylchlorid werden 2,5 ml trockenes Pyridin zugesetzt. Nach dem Auflösen wird das Reaktionsgemisch 18 h lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird direkt auf eine trockene Silicagel-Säule (125 x 2,5 cm), die 225 g Silicagel enthält, aufgebracht und mit Ethylacetat entwickelt. Die Säule wird in Segmente unterteilt und jene Abschnitte, die das Produkt enthalten, werden mit Ethylacetat eluiert. Auf diese Weise werden 121 mg des im Titel genannten Esters in Form eines Wachses enthalten.

B e i s p i e l 1236 : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-carbethoxyoxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten

Zu einem Gemisch aus 200 mg 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten und 57 mg (1 Äquivalent) Ethylchlorformiat werden 1,5 ml trockenes Pyridin zugesetzt. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Gemisch direkt auf eine trockene Silicagel-Säule (77,5 x 2,5 cm) aufgebracht und mit Ethylacetat entwickelt. Die Säule wird in Segmente unterteilt und jener Abschnitt, der das Produkt enthält, wird mit Ethylacetat ausgewaschen.

Auf diese Weise werden 105 mg des gebildeten Carbonates erhalten.

B e i s p i e l 1237 : Herstellung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-acetoxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten

Zu einer Lösung aus 218 mg 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten in 1 ml trockenem Pyridin wird bei 0° C tropfenweise eine Lösung von 58 mg (1 Äquivalent) Essigsäureanhydrid und 0,6 ml trockenen Pyridin zugesetzt. Nach 18-stündigem Rühren bei 0° C wird das Reaktionsgemisch direkt auf eine trockene Silicagel-Säule (82,5 x 2,5 cm, 150 g Silicagel, äquilibriert mit 15 ml EtOAC) gebracht und mit Ethylacetat entwickelt. Die Säule wird in Segmente unterteilt und jene Abschnitte, die das Produkt enthalten, werden mit Ethylacetat eluiert und führen so zu 88 mg des 1-Oxo-1-acetoxymethyl-prostansäurederivats.

B e i s p i e l 1238 : Durch Behandlung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxymethyl-16-methyl-13-trans-prosten oder den einzelnen optischen Isomeren hievon mit 1,1 Äquivalenten der nachstehenden Säurehalogenide nach der Methode der Beispiele 1234 bis 1236 oder mit einem Carbonsäureanhydrid nach der Methode von Beispiel 1237 werden die entsprechenden 1-substituierten Carboxymethylprostansäurederivate erhalten.

Carbonsäurehalogenide

Acetylbromid, Acetylchlorid, O-Acetylmandelsäurechlorid, O-Acetylsalicyl(säure)chlorid, Acryloylchlorid, 1-Adamantancarbonsäurechlorid, p-Anisoylchlorid, Benzoylbromid, Benzoylchlorid, 4-Biphenylcarbonylchlorid, Bromacetylbromid, 2-Brombenzoylchlorid, 4-Brombenzoylchlorid, 2-Brom-2,2-diphenylacetylbromid, 2-Brompropionylchlorid, 3-Brompropionylchlorid, p-tert.Butylacetylchlorid, tert.Butylacetylchlorid, Butyrylchlorid, 3-Carbomethoxypropionylchlorid, Chloracetylchlorid, o-Chlorbenzoylchlorid, m-Chlorbenzoylchlorid, p-Chlorbenzoylchlorid, 4-Chlorbutyrylchlorid, α-Chlor-α,α-diphenylacetylchlorid, p-(Chlorformyl)-phenylmethylcarbonat, α-Chlorphenylacetylchlorid, 2-Chlorpropionylchlorid, 3-Chlorpropionylchlorid, 5-Chlorvalerylchlorid, Cinnamoylchlorid, Crotonylchlorid, 4-Cyanobenzoylchlorid, Cyclobutancarbonsäurechlorid, Cyclohexancarbonsäurechlorid, Cyclopropancarbonsäurechlorid, Decanoylchlorid, Dichloracetylchlorid, 2,4-Dichlorbenzoylchlorid, 2,6-Dichlorbenzoylchlorid, 3,4-Dichlorbenzoylchlorid, Diethylcarbamylchlorid, 3,5-Dimethoxybenzoylchlorid, 3,3-Dimethylacryloylchlorid, 3,5-Dinitrobenzoylchlorid, Diphenylcarbamylchlorid, trans-3,6-Endomethylen-1,2,3,6-tetrahydrophthaloylchlorid, 2-Ethylhexanoylchlorid, Ethylmalonylchlorid, Ethyloxalylchlorid, Ethylsuccinylchlorid, o-Fluorbenzoylchlorid, m-Fluorbenzoylchlorid, p-Fluorbenzoylchlorid, 2-Furoylchlorid, Hexanoylchlorid, Isobutyrylchlorid, Isophthaloyldichlorid, Isovalerylchlorid, Itaconylchlorid, Lauroylchlorid, Methacryloylchlorid, Methoxyacetylchlorid, Methyl-4-(chlorformyl)-butyrat, Methyloxalylchlorid, Myristoylchlorid, m-Nitrobenzoylchlorid,

p-Nitrobenzoylchlorid, Nonanoylchlorid, 5-Norbornen-2-carbonylchlorid, Octanoylchlorid, Palmitoylchlorid, Pentafluorbenzoylchlorid, Phenoxyacetylchlorid, Phenylacetylchlorid, trans-2-Phenylcyclopropan-1-carbonsäurechlorid, Propionylchlorid, 2-Chinoxaloylchlorid, Terephthaloylchlorid, o-Toluoylchlorid, m-Toluoylchlorid, p-Toluoylchlorid, 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid, Trimethylacetylchlorid, 10-Undecenoylchlorid, Valerylchlorid.

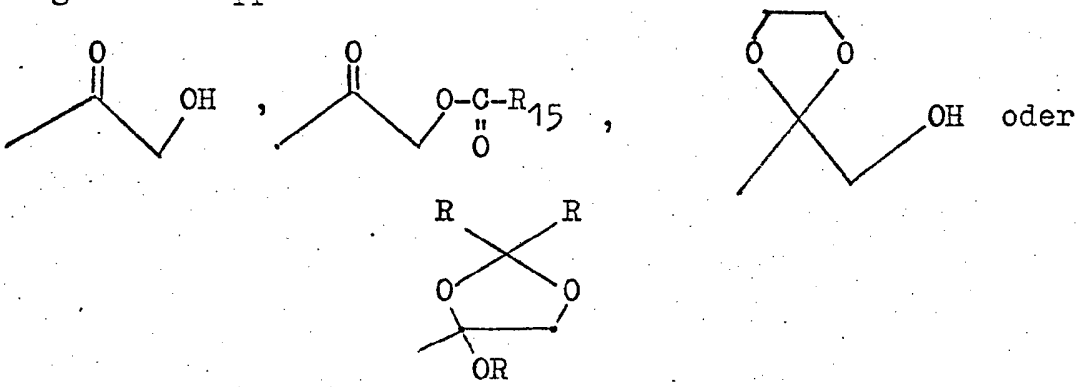
Carbonsäureanhydride

Essigsäureanhydrid, n-Buttersäureanhydrid, 2,2-Dimethylglutarsäureanhydrid, 3,3-Dimethylglutarsäureanhydrid, 2,3-Dimethylglutarsäureanhydrid, Heptafluorbuttersäureanhydrid, Homophthalsäureanhydrid, Maleinsäureanhydrid, 3-Methylglutarsäureanhydrid, Methylbernsteinsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid, Bernsteinsäureanhydrid, 3,3-Tetramethylenglutarsäureanhydrid, Benzoesäureanhydrid, Phthalsäureanhydrid, 3-Nitrophthalsäureanhydrid, Tetrabromphthalsäureanhydrid, Tetrachlorphthalsäureanhydrid, dl-Kampfersäureanhydrid, cis-1,2-Cyclobutandicarbonsäureanhydrid, cis-1,2-Cyclohexandicarbonsäureanhydrid, Hexahydro-4-methylphthalsäureanhydrid, cis-1,2,3,6-Tetrahydrophthalsäureanhydrid, 3,4,5,6-Tetrahydrophthalsäureanhydrid.

B e i s p i e l 1239 : Durch Behandlung von 1,9-Dioxo-11α,16-dihydroxy-1-hydroxy-methyl-16-methyl-5-cis-13-trans-prostadien oder der einzelnen Isomeren hievon mit 1,1 Äquivalenten der im Beispiel 1238 angeführten Säurehalogenide bzw.-anhydride nach den Methoden der Beispiele 1234 bis 1237 werden die entsprechenden 1-substituierten Carboxymethylprostansäurederivate erhalten.

B e i s p i e l 1240 : Durch Behandlung der vorstehend beschriebenen 1-Oxo-hydroxymethylprostansäurederivate der E-, F- und A-Reihe mit den in Beispiel 1238 angeführten Säurehalogeniden bzw. -anhydriden nach dem Verfahren der Beispiele 1234 bis 1237 werden die entsprechenden 1-Oxo-1-substituierten Carboxymethylprostansäurederivate erhalten.

Zusammenfassend gesehen, bezieht sich die vorliegende Erfindung somit auf Prostaglandin-Verbindungen, die durch eine α-Kette mit einer endständigen Hydroxymethylketongruppe oder einem Acylvorläufer oder geschützten Vorderivaten hievon gekennzeichnet ist. Der Ausdruck"α-Kette"soll im vorliegenden Zusammenhang die Prostaglandin-Seitenkette bedeuten, die in natürlichem Säugetier- oder racemischen Prostaglandinen die Carbonsäurefunktion trägt. Wie in der vorliegenden Beschreibung bereits an früherer Stelle ausgeführt, werden die Prostaglandine als Derivate des Prostansäuregrundmoleküls benannt. In diesem Zusammenhang sei auch auf einschlägige Artikel in Journal of Medicinal Chemistry 1974, Vol. 17, No.9, S.911-918, und Chemistry and Industry, April 17, 1976, S.334-338 verwiesen. Wie in der ganzen vorstehenden Beschreibung gezeigt ist, kann die Verbindung vom Prostaglandin-Typus, auf welche die vorliegende Erfindung anwendbar ist, weitgehend variieren. In den vergangenen Jahren sind zahlreiche Prostaglandine synthetisiert worden und die vorliegende Erfindung ist auf die vielen unterschiedlichen Derivate der Prostaglandin-Grundstruktur anwendbar. Im weitesten Sinne umfaßt die vorliegende Erfindung alle Prostaglandine, das sind funktionalisierte Derivate der Prostansäure, in ihrer üblicherweise akzeptierten Bedeutung, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie am endständigen Methylenkohlenstoff der α-Kette einen Substituenten aus der folgenden Gruppe



aufweisen, worin R und R_{15} die eingangs genannte Bedeutung haben.

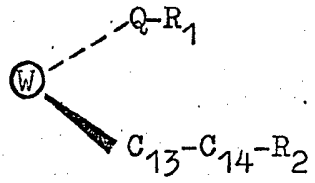
In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen ist die vorliegende Erfindung auf die Schaffung von Prostaglandinen vom Typus E, F und A gerichtet, die einen endständigen α-Kettensubstituenten gemäß dem vorstehenden Absatz aufweisen.

Ein 15-desoxy-16-hydroxy-substituiertes Prostaglandin besteht aus 2 dl-Racematen (16α-Hydroxyl und 16ß-Hydroxyl) und in ähnlicher Weise besteht eine 15-hydroxy-15-substituierte Verbindung aus 2 dl-Racematen (15α-Hydroxyl und 15ß-Hydroxyl), soferne nichts Gegenteiliges angegeben ist, die in die 16α- und 16ß-Epimere bzw. 15α- und 15ß-Epimere auftrennbar sind. Ein auf eine Spezies gerichteter Anspruch, in dem die Stereochemie am C_{15}- oder C_{16}-Kohlenstoffatom nicht spezifiziert ist, umfaßt somit die nat-15α- und 15ß-Form und die nat-16α- und 16ß-Form der Verbindung und die racemischen Gemische hievon.

Die vorliegende Erfindung ist anhand von spezifischen Ausführungsformen detailliert beschrieben worden, doch versteht sich, daß diese Ausführungsformen nur zur Veranschaulichung dienen und die Erfindung nicht notwendigerweise hierauf beschränkt ist. Aus dieser Offenbarung sind Modifikationen und Variationen ableitbar und können ohne Abweichung vom Erfindungsgedanken ausgeführt werden, wie dies dem Fachmann verständlich ist. Solche Variationen und Modifikationen der offenbarten Erfindung fallen daher ebenfalls in das Gebiet und in den Rahmen dieser Erfindung und der nachfolgenden Patentansprüche.

Erfindungsansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Prostaglandinen der allgemeinen Formel



worin

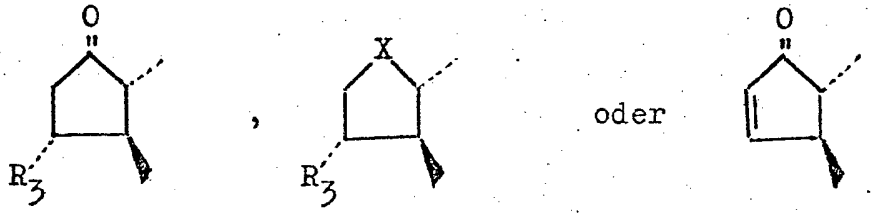
Q für $-(CH_2)_f-$ oder $-CH_2-CH \overset{cis}{=} CH-(CH_2)_g-$ steht,

f eine Zahl von 5 bis einschließlich 7 und

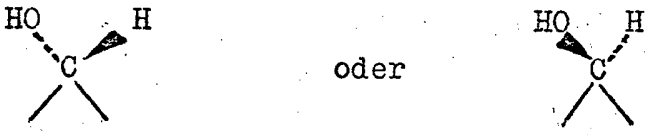
g eine Zahl von 2 bis einschließlich 4 symbolisiert,

$C_{13}-C_{14}$ Äthylen oder trans-Vinylen bedeutet,

W



darstellt, worin X

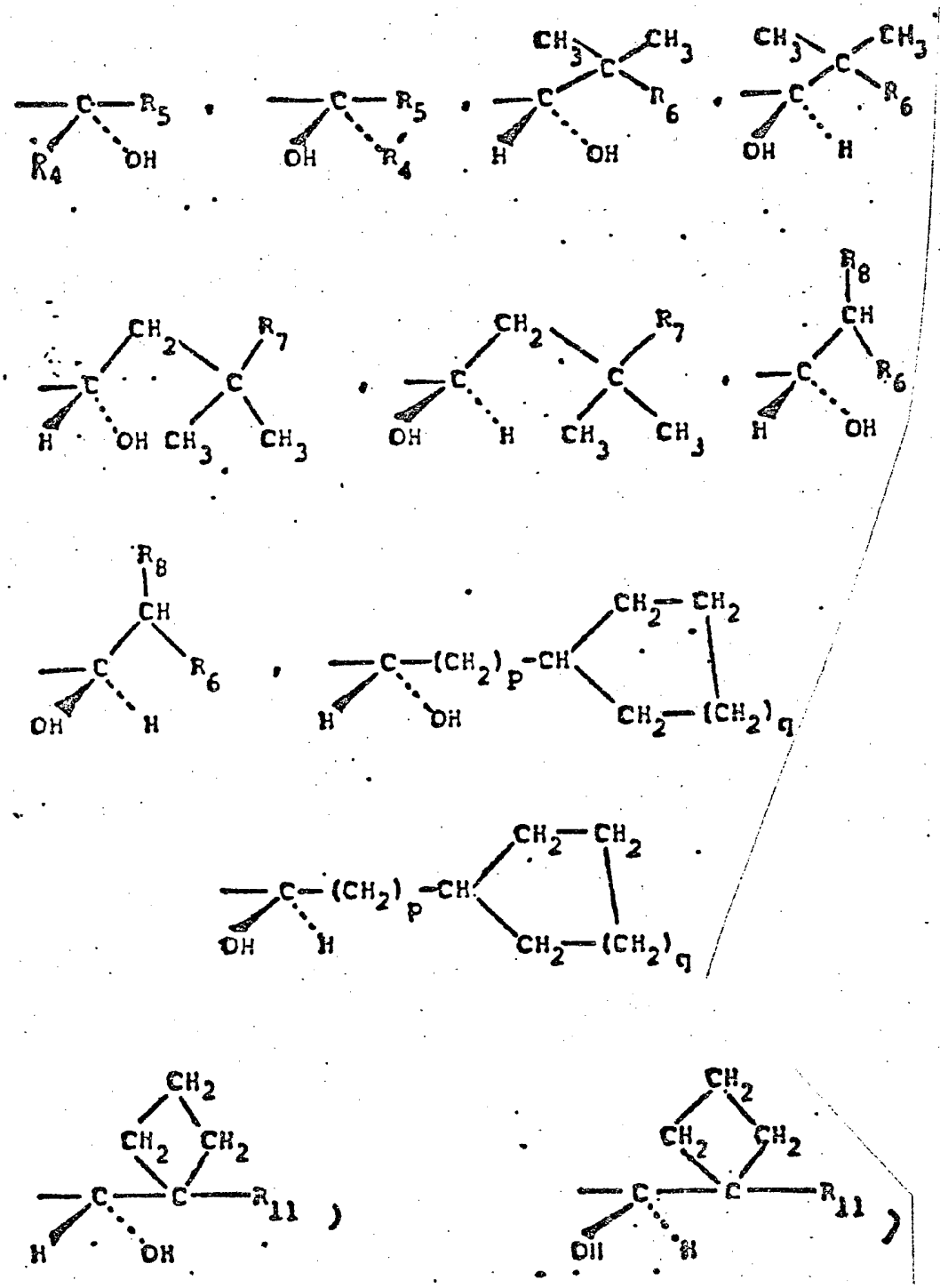


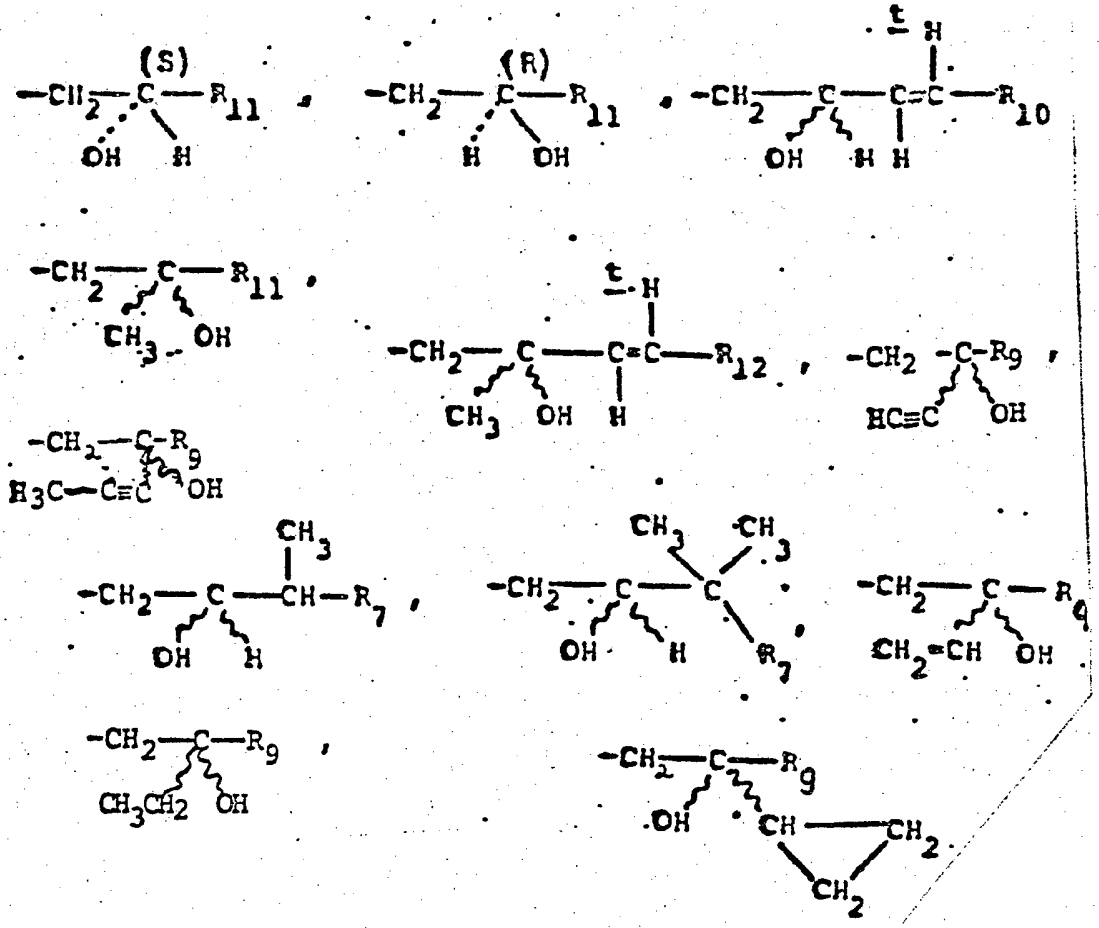
und R_3 Wasserstoff oder Hydroxyl bedeuten, R_1

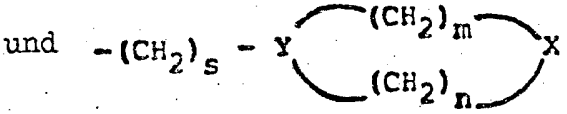




darstellt, worin R für C_1-C_4-Alkyl steht und R_{15} C_1-C_4-Alkyl, Di-C_1-C_4-alkylamino, Phenyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe C_1-C_4-Alkyl, -OR, -SR, F oder Cl substituiert ist, bedeutet, worin R die vorstehend angegebene Bedeutung hat und R_2 einen der Reste:





und 

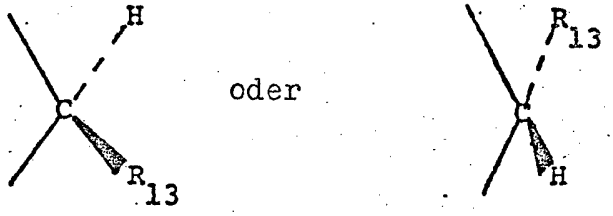
bedeutet, worin

R_4	Wasserstoff oder Methyl,	R_9	C_3-C_6-Alkyl,
R_5	C_4-C_7-Alkyl,	R_{10}	C_1-C_4-Alkyl,
R_6	C_3-C_6-Alkyl,	R_{11}	C_3-C_7-Alkyl,
R_7	C_2-C_4-Alkyl,	R_{12}	C_1-C_4-Alkyl,
R_8	C_1-C_2-Alkyl,		

p eine Zahl von Null bis 3,

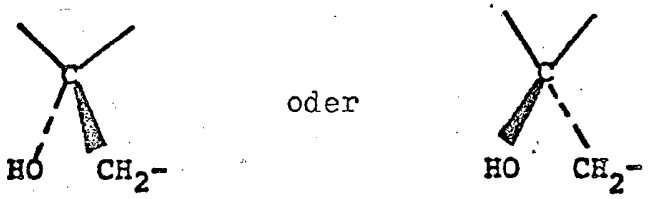
q 1 oder 2,

X einen zweiwertigen Rest der Formel



worin R_{13} C_1-C_7-Alkyl, Wasserstoff oder eine Phenoxygruppe, die gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl oder C_1-C_4-Alkoxy substituiert ist, symbolisiert,

Y einen zweiwertigen Rest der Formel



Z einen zweiwertigen Rest -O- oder $-CH_2-$,

m Null oder eine Zahl von 1 bis einschließlich 4,

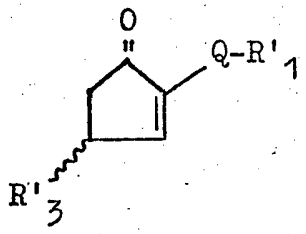
n Null oder eine Zahl von 1 bis einschließlich 4, mit der Maßgabe bedeuten, daß die Summe von m und n den Wert von 1 bis 4 hat,

s Null oder 1 darstellt und

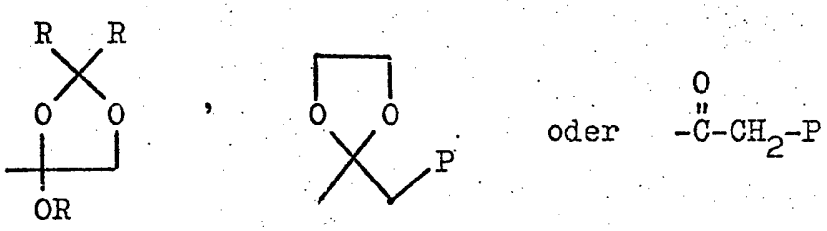
t für Wasserstoff, Chlor, Fluor, Dichlor, Trifluormethyl oder Methoxy steht,

von racemischen Gemischen davon und den Spiegelbildern davon,

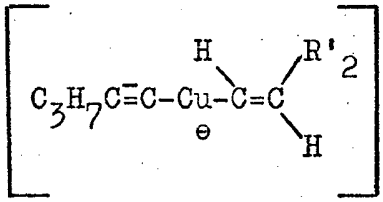
dadurch gekennzeichnet, daß man ein racemisches oder optisch aktives Cyclopentanon der allgemeinen Formel

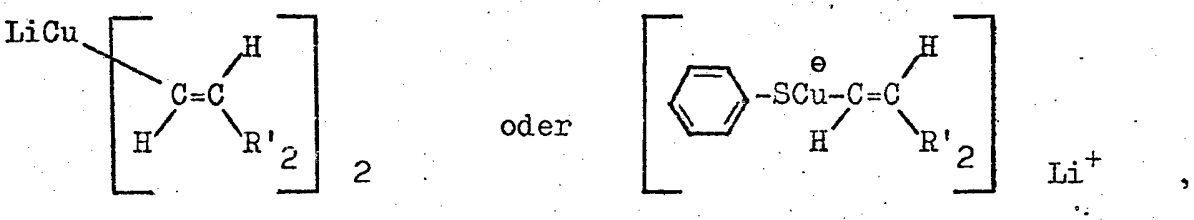


worin Q die oben angegebene Bedeutung hat, R'_3 Wasserstoff oder eine blockierte Sauerstoffgruppe, wie 2-Methoxy-propyl-2-oxy oder Tri-(C_1-C_4)-alkylsilyloxy, bedeutet und R'_1 für

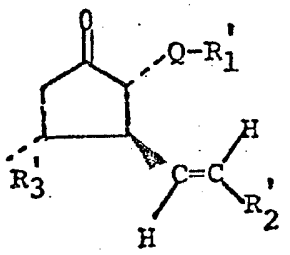


steht, worin P eine blockierte Sauerstoffgruppe, wie Tri-(C_1-C_4)-alkylsilyloxy oder 2-Methoxy-propyl-2-oxy ist und R C_1-C_4-Alkyl darstellt, mit einem Lithiocuprat der Formel



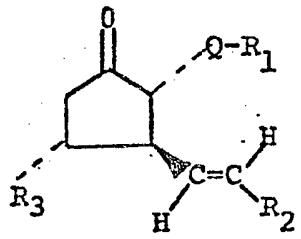


worin R'_2 aus den hydroxysubstituierten Resten der Gruppe R_2 ausgewählt ist, worin die Hydroxygruppe durch eine Schutzgruppe, wie Tri-(C_1-C_4)-alkylsilyl, blockiert ist, unter Bildung einer racemischen oder optisch aktiven Verbindung der allgemeinen Formel

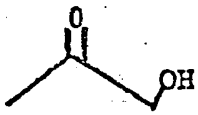


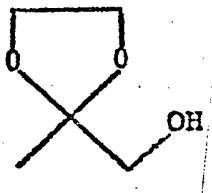
worin Q, R'_1, R'_3 und R'_2 die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt, anschließend

(B) die Schutzgruppen unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel

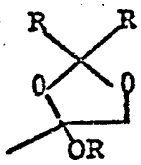


worin Q, R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben und R_1 für



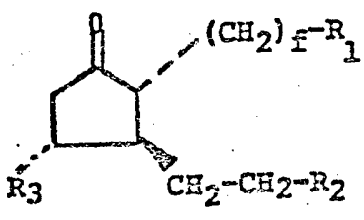


oder



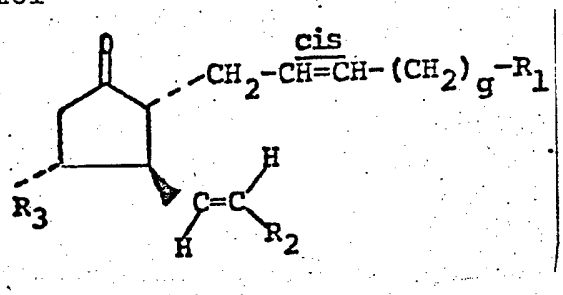
steht, worin R die oben angegebene Bedeutung hat, entfernt und gewünschtenfalls

(C) die Produkte der Stufen (A) oder (B) unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel

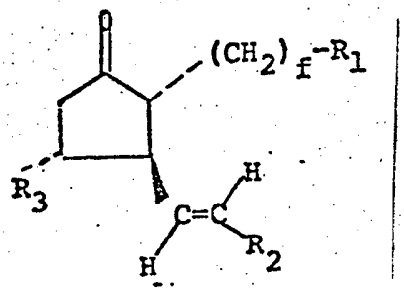


worin f, R_3, R_2 und R_1 die oben angegebene Bedeutung haben, vollständig hydriert oder

(D) die Verbindungen der Stufen (A) oder (B) mit der allgemeinen Formel



unter Bildung der Verbindung der allgemeinen Formel

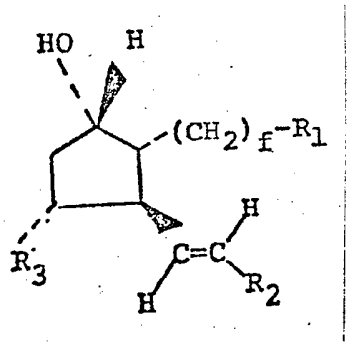


worin R_3, f, R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben, partiell hydriert und gewünschtenfalls anschließend

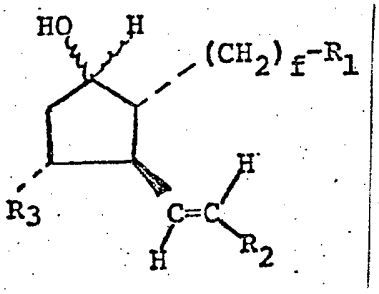
(E) die Produkte der Stufen (A), (B), (C) oder (D), worin R_1 oder R'_1 einen cyclischen Rest umfassen, mit einem stereoselektiv carbonylreduzierenden Mittel, wie Lithium-perhydro-9b-boraphenalylhydrid, unter Bildung des 9α-Hydroxy-derivates der Verbindungen der Stufen (A) bis (D) behandelt, oder gewünschtenfalls

(F) die Produkte der Stufen (A), (B), (C) oder (D), worin R_1 oder R'_1 einen cyclischen Rest umfassen, mit einem carbonylreduzierenden Mittel, wie Natriumborhydrid, unter Bildung einer trennbaren Mischung der 9α- und 9ß-Hydroxy-derivate der Stufen (A) bis (D) behandelt und gewünschtenfalls anschließend

(G) die Produkte der Stufen (E) oder (F), worin Q für cis-Vinylen steht und C_{13}-C_{14} trans-Vinylen bedeutet, unter Bildung der Verbindungen der allgemeinen Formel

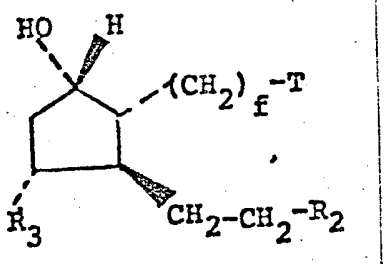


aus den 9α-Hydroxyverbindungen der Stufe (E) oder unter Bildung des trennbaren Gemisches der Verbindungen der Formel

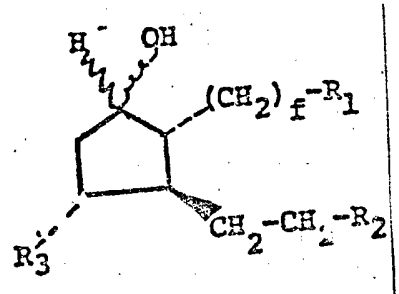


worin R_1, R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben, aus der 9α/ß-Verbindung der Stufe (E) partiell hydriert, oder gewünschtenfalls anschließend

(H) die Produkte der Stufen (E) oder (F) unter Bildung der Verbindung der allgemeinen Formel

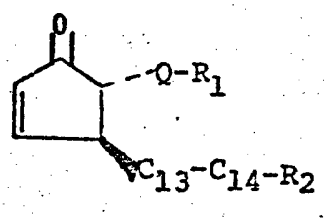


aus dem 9α-Hydroxyprodukt der Stufen (E) oder (F) und der trennbaren Mischung der Verbindungen der allgemeinen Formel



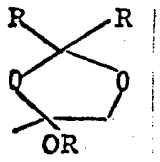
worin f, R_3 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben, aus 9α/ß-Hydroxyprodukten der Stufe (F) vollständig hydriert und gewünschtenfalls anschließend

(I) die Produkte der Stufen (A), (B), (C) oder (D) unter Bildung der Verbindung der allgemeinen Formel

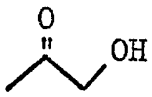


worin Q, C_{13}-C_{14}, R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben, dehydratisiert und gewünschtenfalls

(J) die Produkte der Stufen (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H) oder (I), worin R_1 für

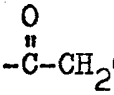


steht, mit einer Säure unter Bildung des entsprechenden Produktes dieser Stufe, worin R_1

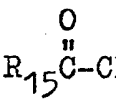


bedeutet, behandelt und gewünschtenfalls

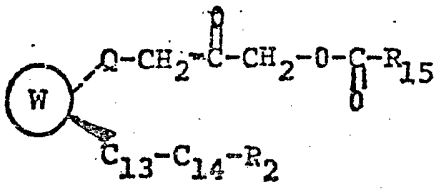
(K) die Produkte der Stufen (A) bis (J), worin R_1 für



steht, mit einem Anhydrid der allgemeinen Formel $(R_{15}CO)_2O$ oder einem Säurechlorid der allgemeinen Formel



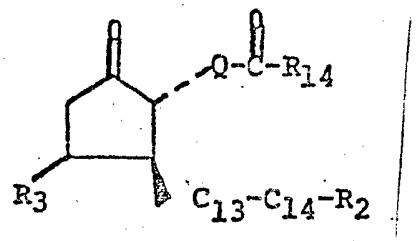
worin R_{15} die oben angegebene Bedeutung hat, unter Bildung der Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_{15}, Q, W, C_{13}-C_{14} und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben, behandelt und gewünschtenfalls anschließend

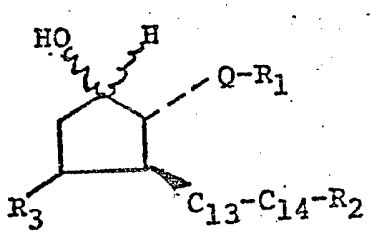
(L) racemische Produkte der Stufen (A) bis (K) spaltet.

2. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung der optisch aktiven oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R_1, R_2, R_3, Q und C_{13}-C_{14} die oben angegebene Bedeutung haben und R_{14} für $-CH_2OH$ steht, dadurch gekennzeichnet, daß man

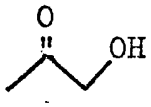
(A) eine Verbindung der allgemeinen Formel



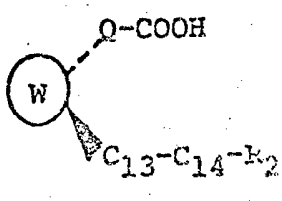
worin R_1, R_2, R_3, Q und C_{13}-C_{14} die oben angegebene Bedeutung haben, schützt und anschließend

(B) eine Behandlung mit einem Oxidationsmittel, wie Collens-Reagens, vornimmt und die Schutzgruppen entfernt.

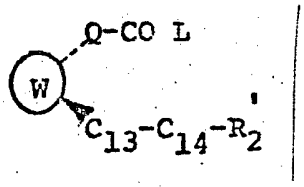
3. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung der Verbindungen der dort angegebenen allgemeinen Formel, worin R_1 für



steht, dadurch gekennzeichnet, daß man
(A) die Verbindung der allgemeinen Formel

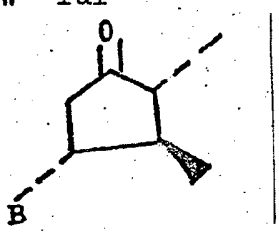


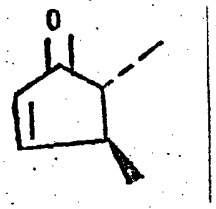
worin W, R_2, Q und C_{13}-C_{14} die oben angegebene Bedeutung haben, zur Verbindung der allgemeinen Formel

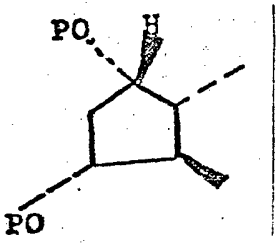


,

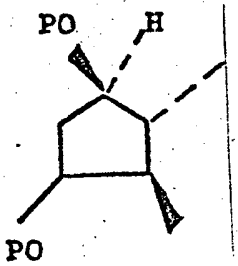
worin W für







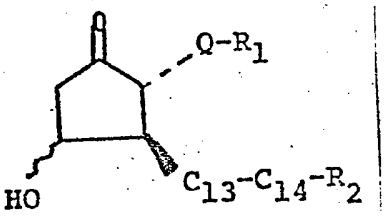
oder



steht, worin P eine Schutzgruppe, wie Tri-(C_1-C_4)-niederalkylsilyl oder Dimethyl-tert.butylsilyl, ist und B für Wasserstoff oder einen blockierten Sauerstoff, wie Tri-(C_1-C_4)-niederalkylsilyloxy oder Dimethyl-tert.butylsilyloxy, steht, R'_2 ein Rest aus der Gruppe R_2 ist, der eine geschützte Hydroxylgruppe aufweist, L für Chlor oder Brom steht und Q sowie C_{13}-C_{14} die oben angegebene Bedeutung haben, umwandelt und anschließend

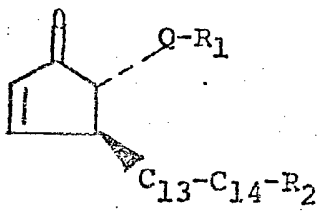
(B) mit Diazomethan behandelt und dann hydrolysiert.

4. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel



,

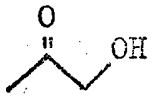
worin Q, C_{13}-C_{14}, R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



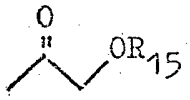
mit alkalischem Wasserstoffperoxid behandelt und anschließend

(B) mit Chrom-II-acetat oder Aluminiumamalgam unter Bildung eines trennbaren Gemisches der 11α- und 11ß-Derivate der Produktverbindung behandelt und gewünschtenfalls

(C) das Produkt der Stufe (B), worin R_1 für



steht, unter Bildung des Produktes der Stufe (B), worin R_1



bedeutet, worin R_{15} C_1-C_4-Alkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino oder Phenyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere Substituenten aus der (C_1-C_4)-Alkyl, OR, SR, F oder Cl umfassenden Gruppe substituiert ist, worin R für C_1-C_4-Alkyl steht, bedeutet, behandelt.