

Synthese von Prostaglandin-Analoga

Hans Disselnkötter, Folker Lieb*, Hermann Oediger und Detlef Wendisch

Zentralbereich Forschung und Entwicklung der Bayer AG,
D-5090 Leverkusen

Eingegangen am 9. Februar 1981

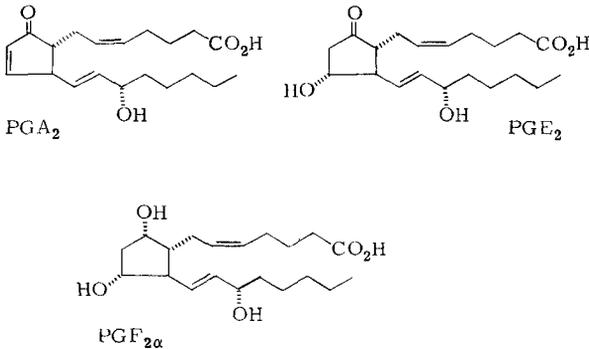
Herrn Prof. Dr. Herbert Grünwald zum 60. Geburtstag gewidmet.

Ausgehend vom Aldehyd **3** wurden entsprechend einer Strategie von Corey die Prostaglandine **13**, **15**, **16** der F₂, E₂- bzw. A₂-Reihe mit zusätzlichen funktionellen Gruppen an der C-12-Seitenkette hergestellt. Einige Synthesevarianten werden diskutiert.

Synthesis of Prostaglandin Analogues

Starting from the aldehyde **3** the prostaglandins **13**, **15**, **16** of the F₂, E₂, and A₂ type with additional functional groups at the C-12 side chain have been synthesized according to a strategy of Corey. Some variants of synthesis are discussed.

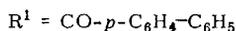
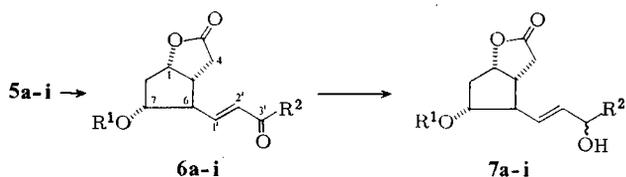
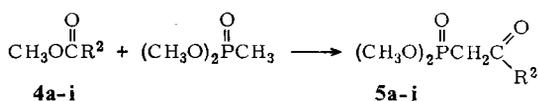
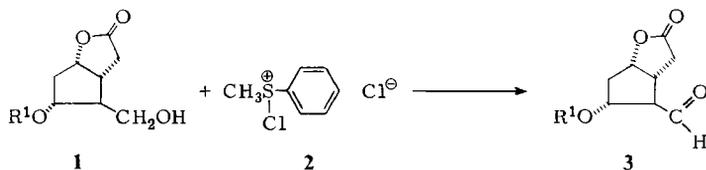
Die natürlichen Prostaglandine (PG) bilden eine Gruppe von Hormonen mit einem breiten Spektrum biologischer Eigenschaften. Erwähnt seien vor allem die Magensaftsekretionshemmung durch PGA₂, die Förderung der Thrombozytenaggregation durch PGE₂ und die abortive Wirkung durch PGF_{2α}.



Ihre Verwendung als Arzneimittel ist jedoch begrenzt durch die kurze Wirkungsdauer dieser Hormone sowie deren geringe Organspezifität und eine pharmakologische Polyvalenz. Durch chemische Abwandlung dieser Substanzen versucht man weltweit diese limitierenden Faktoren zu überwinden¹⁾.

Die natürlichen Prostaglandine wurden vor allem durch die Synthesen von Corey²⁻⁴⁾ gut zugänglich. Ziel unserer Arbeiten war die Darstellung von Prostaglandin-Analogen mit einer zusätzlichen funktionellen Gruppe in der C-12-Seitenkette.

Ausgehend von den racemischen Lactonen **1** erhielt man durch Oxidation mit dem Thioanisol-Chlor-Addukt **2**⁵⁾ die Ausgangsaldehyde **3**. – Zunächst wurde die Seitenkette am C-12 der Corey-Synthese folgend über eine Wittig-Horner-Reaktion eingeführt. Die dafür benötigten Phosphonsäureester **5a–i** sind analog der Umsetzung von Lithiummethylphosphonsäure-dimethylester mit Hexansäure-ethylester⁶⁾ aus den Estern **4a–i** gut zugänglich.



3-7	a	b	c	
R ²	$-\text{[CH}_2\text{]}_4\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3$	$\text{CH}_3\text{CH[CH}_2\text{]}_3\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3$	$-\text{[CH}_2\text{]}_4\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_2\text{-}m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	
3-7	d	e	f	g
R ²	$-\text{[CH}_2\text{]}_3\text{CN}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH[CH}_2\text{]}_2\text{CN}$	$-\text{[CH}_2\text{]}_2\text{CO-Piperidino}$	$-\text{[CH}_2\text{]}_6\text{CO-Piperidino}$
3-7	h	i	k	
R ²	<i>exo/endo</i> -2-Norbornen-5-yl	$p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{SCH}_3$	$-\text{[CH}_2\text{]}_4\text{CO}_2\text{H}$	

Die Ester **4a, c, f** und **g** erhielt man aus den Monomethylestern der Dicarbonsäuren⁷⁾ über die entsprechenden Säurechloride, die mit den entsprechenden Alkoholen oder Piperidin umgesetzt wurden. **4b** wurde analog der Methode von *Fieser*⁸⁾ gewonnen. Die Nitrile **4d** und **e** waren aus Butyrolacton bzw. 2-Benzylbutyrolacton, das durch Aldol-Reaktion von Butyrolacton mit Benzaldehyd und folgende Hydrierung synthetisiert wurde⁹⁾, und Natriumcyanid zugänglich¹⁰⁾. **4h** wurde aus Cyclopentadien und Acrylsäure-methylester¹¹⁾, **4i** aus 4-(Brommethyl)benzoesäure-methylester¹²⁾ und Natriummethylsulfid gewonnen.

Die Phosphonsäureester **5a–i** reagieren über ihre Alkalisalze, die mit Butyllithium, Natriumhydrid oder Kalium-*tert*-butylat erzeugt wurden, mit dem Aldehyd **3** zu den α,β -ungesättigten Ketonen **6a–i**. Der Gehalt an *exo*-Isomer wurde bei **6h** durch ^{13}C -NMR-Untersuchungen (die Signale der Olefin-C-Atome des Bicyclo[2.2.1]hept-2-ens bei $\delta = 138.43$ und 135.73 werden dem *exo*-Isomeren zugeordnet¹³⁾, die bei $\delta = 137.57$ und 130.73 dem *endo*-Isomeren) zu $63 \pm 3\%$ bestimmt.

Die Reduktion der α,β -ungesättigten Ketone **6a–h** mit Zinktetrahydroborat führt in ausgezeichneten Ausbeuten zu den Allylalkoholen **7a–h**, die im ungefähren Verhältnis 1:1 als diastereomere Racemate anfallen. Bei den von Corey¹⁴⁾ mit komplexen Borhydriden reduzierten optisch aktiven Ketonen vom Typ **6** wird das *S*-Isomere bevorzugt bei tiefen Temperaturen dann gebildet, wenn sich in 7-Stellung ein großer Substituent befindet. Bei -104°C erhält man aus **6a** mit Kaliumselectrid (Kalium-tri-*sec*-butylborhydrid) die Isomeren **7a** im Verhältnis von etwa 3.3:1. Bei **7d** bilden sich diese im Verhältnis 3:1, wenn man **6d** mit **8** bei -104°C reduziert, und im Verhältnis 9:1, wenn man bei -130°C arbeitet. **6f** liefert bei der Reduktion mit Lithium-perhydro-9a-boraphenylhydrid (PBPH) die Isomeren von **7f** bei -80°C im Verhältnis von 4:1.

Das Verhältnis der diastereomeren Racemate läßt sich bei **7a**, **7d** und **7f–i** durch Säulenchromatographie an Kieselgel, die auch im präparativen Maßstab durchgeführt werden kann, ermitteln. Die ^{13}C -NMR-Spektroskopie ermöglicht die Kontrolle der Isomeren auf Reinheit. Die magnetische Nichtäquivalenz diastereotoper Gruppen zeigt sich zum Beispiel bei dem mit Zinktetrahydroborat erhaltenen Diastereomerenpaar **7d** dadurch, daß man für die Kohlenstoffatome 2',3' und 7 jeweils zwei Signale findet. – Gleichzeitig wurde durch Vermessung von ausgewählten Zwischenprodukten (siehe Experimenteller Teil) ein ^{13}C -Datensatz aufgebaut, durch den die Struktur der Prostaglandin-Analogen abgesichert werden konnte. Eine Konfigurationszuordnung der Hydroxygruppe in 3'-Stellung von **7** wurde nicht durchgeführt. Eine Konfigurationszuordnung nach Corey¹⁴⁾ ist aus sterischen und formalen (*R,S*-Nomenklatur) Gründen nicht sinnvoll¹⁵⁾.

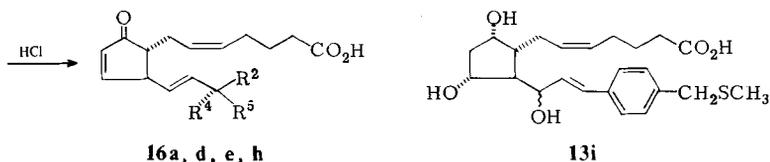
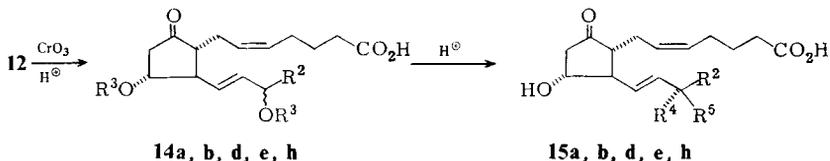
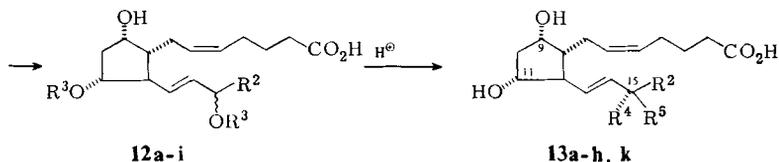
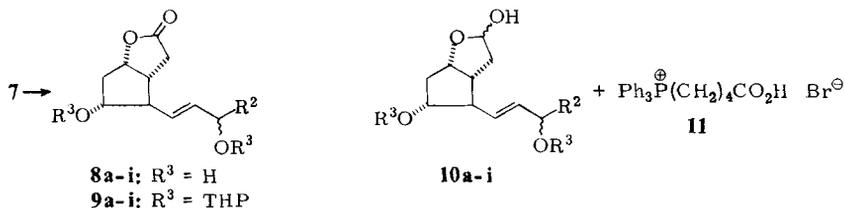
Zinktetrahydroborat wird an **6i** überwiegend in 1,4-Stellung addiert. Die Reduktion zum Allylalkohol **7i** gelingt jedoch mit Aluminium-tri-2-propylat¹⁶⁾; als Nebenprodukt bildet sich durch Umesterung mit 2-Propanol **8i**.

Umesterung der 4-Phenylbenzoesäureester **7a–i** mit Kaliumcarbonat in Methanol führt zu den Diolen **8a–i**, deren Hydroxygruppen mit Dihydropyran geschützt wurden; man erhielt so **9a–i**.

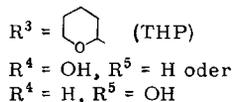
Die Einführung der Carbonsäure-Seitenkette erreichte Corey^{2–4)} über eine Wittig-Reaktion von **11** mit einem **10** analogen Lactol, das durch Reduktion des entsprechenden Lactons mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) erhalten wurde. Dieses Reduktionsmittel ist für **9a–g** jedoch ungeeignet, da selbst bei tiefen Temperaturen Nitril-, Ester- und Amidfunktionen ebenfalls reduziert werden. Im Natrium-dihydridobis-(2-methoxyethoxy)aluminat (Red-Al) wurde ein geeignetes selektives Reduktionsmittel für die Synthese aller Lactole **10a–i** gefunden.

Aus dem Phosphoniumsalz **11** wird in Dimethylsulfoxid mit Natrium-methylsulfinylmethylid als Base das **11** entsprechende Ylen freigesetzt, das mit **10d** die Verbindung **12d** bildet. **10a** reagiert jedoch unter diesen Bedingungen unter Abspaltung von 2-Methyl-1-propen zur Dicarbonsäure **12**.

*Bestmann*¹⁷⁾ hat eine schonende Variante der Wittig-Reaktion beschrieben, nach der mit Natriumhexamethyldisilazan in Dimethoxyethan Z-Olefine in hoher Reinheit erhalten werden. Wir wendeten diese Methode zur Herstellung von **12a**, **12b** und **12e-i** an. Die Synthese von **12c** erfordert Toluol als Lösungsmittel, Natriumhexamethyldisilazan sowie Zusatz von Kronenether, da sonst **12k** gebildet wird.



R^1, R^2 : Siehe bei **1-7**



Nach protonenkatalysierter Abspaltung der Schutzgruppen erhält man die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Analoge **13a-k**. Aus **12i** bildet sich über eine Allylumlagerung **13i**. Die Produkte **13a**, **13c**, **13d** und **13e** konnten durch Säulenchromatographie an Kieselgel in Diastereomere bezüglich der 15-Stellung getrennt werden. Bei **13g** und **13h** erfolgte die Trennung bereits auf der Stufe der Allylalkohole **7g** bzw. **7h**.

Durch Oxidation mit Chromtrioxid in Schwefelsäure werden die Cyclopentane **12a**, **12b**, **12d**, **12e** und **12h** in die Cyclopentanone **14a**, **14b**, **14d**, **14e** bzw. **14h** über-

geführt. Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man die PGE₂-Analoge **15a**, **15b**, **15d**, **15e** bzw. **15h**. Die Trennung der Diastereomeren bezüglich der 15-Stellung erfolgte hier bereits auf der Stufe der Allylkohole **7a**, **7d** und **7h**. Die Verbindungen **15b** und **15e** wurden chromatographisch, wahrscheinlich als C-15-Isomere getrennt, blieben aber, was die 16-Stellung betrifft, Diastereomerenpaare. Die PGE₂-Analoge **15a**, **15d**, **15e** und **15h** wurden im sauren Milieu in die PGA₂-Analoge **16a**, **16d**, **16e** bzw. **16h** übergeführt.

Die Strukturen der Prostaglandine **13**, **15** und **16** wurden vor allem ¹³C-NMR-spektroskopisch belegt. Diese Methode erwies sich hier als besonders leistungsfähig. Der Vergleich mit den ¹³C-Daten der natürlichen Prostaglandine^{18,19} zeigt die Richtigkeit der Strukturzuordnung. (Die ¹³C-Verschiebungen entsprechender C-Atome sind im experimentellen Teil angegeben.) – Über die biologischen Eigenschaften der synthetisierten Prostaglandin-Analoga soll an anderer Stelle berichtet werden.

Wir danken Herrn Dr. H. Tarnow für die Synthese des Lactons **1** im Technikumsmaßstab, den Herren Dr. H. Niedrig, Dr. H. Heitzer und Dr. H.-P. Ritter für die Aufnahme der ¹H-NMR- und Massenspektren sowie Herrn Dr. W. Karl für die Anfertigung der Gaschromatogramme. Herrn Prof. Dr. K. Eiter (†) sind wir für die ständige Unterstützung dieser Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. – Die IR-Spektren wurden mit den Perkin-Elmer-Spektrophotometern 157 und 521; die Massenspektren mit dem Gerät Varian MAT-CH 5; die ¹H-NMR-Spektren (60 MHz; TMS als innerer Standard) mit dem Gerät Bruker WP 60, die ¹³C-NMR-Spektren (TMS als innerer Standard) mit den Geräten Varian CFT-20 und XL-100 gemessen. – Die Gaschromatogramme wurden mit einem Gerät Hewlett Packard 5750 (gepackte Säulen) angefertigt. Die Dünnschichtchromatogramme wurden auf Kieselgelplatten 60 F₂₅₄ (Fa. Merck) ausgeführt. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel (0.063 – 0.2 mm; Fa. Merck) benutzt. Zur DC und SC wurde jeweils das gleiche Laufmittel verwendet.

Darstellung von 7-Dimethoxyphosphoryl-6-oxoheptansäure-tert-butylester (5a) als Beispiel für die Synthese von 5a – i: Unter Argon tropft man zu 49.6 g (0.40 mol) Methylphosphonsäuredimethylester in 400 ml absol. THF bei –78 °C innerhalb von 15 min 250 ml (0.40 mol) 1.6 M Butyllithium in Hexan und anschließend innerhalb von 10 min 86.4 g (0.40 mol) 5-Methoxycarbonylpentansäure-tert-butylester (**4a**) in 50 ml absol. THF. Es wird 7 h bei –78 und 2 h bei 20 °C gerührt, darauf mit 10proz. Salzsäure neutralisiert. Das THF wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit CH₂Cl₂ extrahiert.

Durch Abdestillieren der flüchtigen Anteile bis zum Sdp. 140 °C bei 0.1 Torr erhält man 86.4 g (70%) **5a**, die mit **3** ohne weitere Reinigung umgesetzt werden können. **5a** läßt sich im Kugelrohr bei 155 – 165 °C (Luftbad)/0.07 Torr destillieren. – DC: R_F = 0.40 (Cyclohexan/Aceton 1:2). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.72 (d; 6H, CH₃OP, J = 11 Hz), 3.10 (d; 2H, PCH₂, J = 23 Hz), 1.45 [s; 9H, C(CH₃)₃].

C₁₃H₂₅O₆P (308.3) Ber. C 50.64 H 8.17 O 31.14 P 10.05
Gef. C 50.20 H 8.40 O 31.70 P 10.00

Analog werden die Verbindungen **5b – i** dargestellt; Einzelheiten in Tab. 1.

Tab. 1. Dargestellte 2-Oxoalkylphosphonsäure-dimethylester 5b - i

S	Name	Ausb. (%)	R _F (Laufmittel) Sdp. [°C/Torr]	¹ H-NMR [δ-Werte] (Solvens CDCl ₃)
b	7-Dimethoxyphosphoryl-5-methyl-6-oxoheptansäure- <i>tert</i> -butylester	66	0.53 (Cyclohexan/Aceton 1:2)	3.76 (d; 6H, J = 11 Hz), 3.15 (d; 2H, J = 22 Hz), 1.42 (s; 9H), 1.10 (d; 3H, J = 7 Hz)
c	7-Dimethoxyphosphoryl-6-oxoheptansäure-[1-(3-chlorphenyl)-1-methylethylester]	58	0.45 ^a (CHCl ₃ /CH ₃ OH 95:5)	7.20 - 7.35 (m; 4H), 3.73 (d; 6H, J = 11 Hz), 3.03 (d; 2H, J = 22 Hz), 1.72 (s; 6H)
d	6-Dimethoxyphosphoryl-5-oxohexannitril	37	0.39 ^a (CHCl ₃ /CH ₃ OH 95:5) 157 - 160/0.09	3.75 (d; 6H, J = 11 Hz), 3.23 (d; 2H, J = 22 Hz), 2.78 (t; 2H, J = 6 Hz), 2.45 (t; 2H, J = 6 Hz)
e	4-Benzyl-6-dimethoxyphosphoryl-5-oxohexannitril	78	0.52 ^a (Cyclohexan/Aceton 1:2) 168 - 172/0.01	6.91 - 7.50 (m; 5H), 3.71 (d; 6H, J = 11 Hz), 2.92 (d; 2H, J = 22 Hz)
f	5-Dimethoxyphosphoryl-4-oxopentansäure-piperidid	55	0.35 ^a (CHCl ₃ /CH ₃ OH 95:5)	3.76 (d; 6H, J = 11 Hz), 3.23 (d; 2H, J = 22 Hz), 1.40 - 1.78 (m; 6H)
g	9-Dimethoxyphosphoryl-8-oxononansäure-piperidid	60	0.30 ^a (CHCl ₃ /CH ₃ OH 95:5)	3.76 (d; 6H, J = 11 Hz), 3.09 (d; 2H, J = 22 Hz), 2.63 (t; 2H, J = 7 Hz), 2.33 (t; 2H, J = 7 Hz)
h	2-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-yl)-2-oxoethylphosphonsäure-dimethylester	41	130 - 133/0.1	5.83 - 6.33 (m; 2H), 3.76 (d; 6H, J = 10 Hz), 3.20 (d; 2H, J = 22 Hz)
i	2-[4-Methylthiomethylphenyl]-2-oxoethylphosphonsäure-dimethylester	45	0.46 ^a (CH ₂ Cl ₂ /Aceton 1:1)	7.33 und 7.92 (AB; 4H, J = 8 Hz), 3.74 (d; 6H, J = 12 Hz), 3.70 (d; 2H, J = 22 Hz), 3.74 (s; 2H)

a) Chromatographisch gereinigt.

Tab. 2. Dargestellte 2-Oxabicyclo[3.3.0]octan-3-one **6b** - i

6	4-Biphenylcarbonsäure-...	Schmp. [°C] oder R _F -Wert (Laufmittel)	Ausb. (%)	Summenformel (Molmasse)	Analyse			
					C	H	N	
b	...[6-[(4- <i>tert</i> -butyloxy)carbonyl-1-methylbutyl)-carbonylvinyl]-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester]	0.55 (CHCl ₃ /Aceton 9:1)	55	C ₃₃ H ₃₈ O ₇ (546.6)	Ber. 72.50 Gef. 72.10	7.01 6.80	- -	20.49 20.70
c	...[6-[(4-(1- <i>m</i> -chlorphenyl-1-methyl-ethoxy)carbonylbutyl)carbonylvinyl]-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester]	0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:4)	82 ^{a)}	C ₃₇ H ₃₇ ClO ₇ (629.1)	Ber. 70.63 Gef. 70.80	5.93 5.90	- -	17.80 17.70
d	...[6-[(3-cyanpropyl)carbonylvinyl]-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester]	123	67	C ₂₇ H ₂₅ NO ₅ (443.5)	Ber. 73.11 Gef. 72.68	5.69 5.77	3.16 3.54	18.04 18.60
e	...[6-[(3-cyan-1-benzylpropyl)carbonylvinyl]-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester]	0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)	55	C ₃₄ H ₃₁ NO ₅ (533.6)	Ber. 76.52 Gef. 76.70	5.86 5.50	2.63 2.80	14.99 14.80
f	...[6-[(2-piperidinocarbonyl)ethyl)-carbonylvinyl]-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester]	131 - 132	58 ^{b)}	C ₃₁ H ₃₂ NO ₆ (513.6)	Ber. 72.21 Gef. 72.50	6.45 6.30	2.72 2.90	18.62 18.60
g	...[6-[(6-piperidinocarbonyl)hexyl)-carbonylvinyl]-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester]	0.44 CHCl ₃ /Aceton (7:3)	60 ^{b)}	C ₃₅ H ₄₁ NO ₆ (571.7)	Ber. 73.53 Gef. 73.30	7.23 7.40	2.45 2.40	16.79 16.60
h	...[6-[(bicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-yl)-carbonylvinyl]-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester]	164 - 165	71	C ₃₀ H ₂₈ O ₅ (468.5)	Ber. 76.90 Gef. 76.70	6.02 6.00	- -	17.08 17.20
i	...[6-[(4-methylthiomethylphenyl)-carbonylvinyl]-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester]	151 - 153	55	C ₃₁ H ₂₈ O ₅ S (512.6)	Ber. 72.63 Gef. 72.30	5.51 5.20	- -	15.61 15.70

a) Base: NaH/LiCl. - b) Base: KOC(CH₃)₃.

Darstellung von 4-Biphenylcarbonsäure-[6-[(4-tert-butylloxycarbonylbutyl)carbonylvinyl]-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester} (6a) als Beispiel für die Synthese von 6a – i: Zu 36.9 g (0.12 mol) **5a** in 1000 ml absol. THF tropft man unter Argon bei 25°C 50 ml (0.11 mol) 2.2 M Butyllithium in Hexan und darauf 35.0 g (0.10 mol) **3** in 500 ml absol. DME. Nach 1stdg. Rühren bei 25°C wird mit Essigsäure neutralisiert und i. Vak. eingedampft. Man nimmt den Rückstand in 1.5 l CHCl₃ auf, wäscht mit gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie H₂O und trocknet mit Na₂SO₄. Das Rohprodukt wird nach dem Einengen an SiO₂ mit 2% CH₃OH enthaltendem CHCl₃ chromatographiert. Ausb. 34.6 g (65%); $R_F = 0.46$, Schmp. 98 – 100°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 6.60$ und 6.87 (dd; 1H, CH=CHCO, $J = 7$ und 16 Hz), 6.18 (d; 1H, CH=CHCO, $J = 16$ Hz), 5.23 – 5.50 (m; 1H, H an C-7), 4.88 – 5.23 (m; 1H, H an C-1), 1.43 [s; 9H, C(CH₃)₃].

C₃₂H₃₆O₇ (532.6) Ber. C 72.16 H 6.82 O 21.02 Gef. C 72.30 H 7.00 O 20.70

Analog werden die Verbindungen **5b – i** dargestellt; Einzelheiten in Tab. 2.

Darstellung von 4-Biphenylcarbonsäure-[6-(7-tert-butylloxycarbonyl-3-hydroxy-1-heptenyl)-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester} (7a)

a) Zur Suspension von 29.4 g (216 mmol) ZnCl₂ in 230 ml absol. 1,2-Dimethoxyethan (DME) gibt man bei –5°C portionsweise 7.00 g (185 mmol) NaBH₄ und rührt nacheinander 1 h bei 0°C und 10 h bei 20°C. Anschließend werden bei –20°C 21.9 g (41.0 mmol) **6a** in 300 ml absol. DME zugetropft. Man rührt jeweils 1.5 h bei –20, 0 und 20°C, zersetzt bei 0°C mit H₂O, fügt 1.5 l Ethylacetat zu, filtriert und dampft das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand wird in 1.5 l Ethylacetat gelöst, mit 10proz. NaCl-Lösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Man erhält nach Abdestillieren des Ethylacetats 21.9 g (100%) öliges **7a**. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 5.50$ – 5.76 (m; 2H, CH=CH), 4.83 – 5.43 (m; H an C-1 und C-7), 1.41 [s; 9H, C(CH₃)₃]. – **7a** kann als Rohprodukt direkt zu **8a** umgesetzt werden. – Durch SC an SiO₂ mit CHCl₃/Aceton (9:1) läßt sich **7a** in seine Diastereomeren (**7a-1**) (58%; $R_F = 0.45$) und **7a-2** (42%; $R_F = 0.37$) trennen.

7a-1 C₃₂H₃₈O₇ (534.6) Ber. C 71.89 H 7.16 Gef. C 71.20 H 6.80

7a-2 C₃₂H₃₈O₇ (534.6) Ber. C 71.89 H 7.16 Gef. C 71.50 H 7.60

b) Zu 25.8 g (48.4 mmol) **6a**, gelöst in 600 ml absol. DME, 600 ml absol. Diethylether und 100 ml absol. THF, tropft man bei –104°C 350 ml (174 mmol) Kaliumselectrid in THF und rührt 6 h bei –104, 10 h bei –78 und 3 h bei –45°C. Überschüssiges Reduktionsmittel wird durch eine Mischung aus 300 ml CH₃OH und 150 ml 1 N HCl zersetzt. Man dampft i. Vak. ein, löst in 2 l Ethylacetat, wäscht zweimal mit je 300 ml 10proz. NaCl-Lösung und trocknet mit Na₂SO₄. Nach dem Einengen bleiben 43.1 g Öl zurück. Durch SC an 4 kg SiO₂ mit CHCl₃/Aceton (9:1) erhält man daraus 17.7 g (68%) **7a** getrennt in 13.6 g (77%) **7a-1** ($R_F = 0.45$) und 4.0 g (23%) **7a-2** ($R_F = 0.37$). – Analog werden die Verbindungen **77b – h** dargestellt; Einzelheiten in Tab. 3.

7d (Diastereomergemisch). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 83.39$ (C-1), 176.50 (C-3), 42.50 (C-5), 53.89 (C-6), 79.25 und 79.07 (C-7), 129.91 (C-1'), 135.34 und 135.18 (C-2), 70.75 und 70.59 (C-3') und 119.59 (CN).

4-Biphenylcarbonsäure-[6-[3-hydroxy-3-(4-methylthiomethylphenyl)-1-propenyl]-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester}

7i: 30.0 g (58.0 mmol) **6i** und 61.2 g (290 mmol) Aluminiumtri-2-propylat erwärmt man 6 h in 600 ml absol. Toluol auf 80°C. Dann trägt man in 600 ml eiskalte 2 N Salzsäure ein, extrahiert mit Toluol, wäscht die Toluolphase mit 10proz. NaCl-Lösung und trocknet mit Na₂SO₄. Das Toluol wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand an 2 kg SiO₂ mit CH₂Cl₂/Aceton (9:1) gereinigt. Die Chromatographie liefert 9.2 g (31%) **7i**, die als getrennte Diastereomere **7i-1** (64%; $R_F = 0.35$) und **7i-2** (36%; $R_F = 0.27$) anfallen.

Tab. 3. Dargestellte Allylalkohole **7b – h**

7	4-Biphenylcarbonsäure-...	Reduktionsmittel (% Ausb.)	Diastereomerentrennung R_F -Wert (% Ausb.)
b	... [6-(7- <i>tert</i> -butyloxy-carbonyl-3-hydroxy-4-methyl-1-heptenyl)-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester] [†]	Zn(BH ₄) ₂ (100 ^c)	–
c	... [6-[7-(1- <i>m</i> -chlorphenyl-1-methyl-ethoxy)carbonyl-3-hydroxy-1-heptenyl]-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester] [†]	Zn(BH ₄) ₂ (95 ^c)	–
d	... [6-(6-cyan-3-hydroxy-1-hexenyl)-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester] [†]	Zn(BH ₄) ₂ (100 ^c) K-Selectrid (71)	– 7d-1 : 0.24 (75) ^a 7d-2 : 0.18 (25) ^a
e	... [6-(6-cyan-4-benzyl-3-hydroxy-1-hexenyl)-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester] [†]	Zn(BH ₄) ₂ (98 ^c)	–
f	... [6-(3-hydroxy-5-piperidinocarbonyl-1-pentenyl)-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester] [†]	Zn(BH ₄) ₂ (99 ^c) PBPH ^d (69)	– 7f-1 : 0.18 (80) ^a 7f-2 : 0.15 (20) ^a
g	... [6-(3-hydroxy-9-piperidinocarbonyl-1-nonenyl)-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester] [†]	Zn(BH ₄) ₂ (96)	7g-1 : 0.23 (53) ^b 7g-2 : 0.20 (47) ^b
h	... [6-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-yl)-3-hydroxy-1-propenyl]-3-oxo-2-oxa-7-bicyclo[3.3.0]octylester] [†]	Zn(BH ₄) ₂ (43)	7h-1 : 0.32 (57) ^b 7h-2 : 0.20 (43) ^b

^a) SC an SiO₂ mit Chloroform/Aceton (4:1). – ^b) SC an SiO₂ mit Chloroform/Aceton (9:1). – ^c) Rohprodukt. – ^d) 1.2facher Überschuss an PBPH, –80°C, 4 h, DME/THF (2:1), sonst analog Vorschrift b) für **7a**.

7i-1. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.60 (s; 2H, CH₂S), 1.93 (s; 3H, CH₃S).

7i-2. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.53 (s; 2H, CH₂S), 1.86 (s; 3H, CH₃S).

*Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 7-Hydroxy-2-oxa-bicyclo[3.3.0]octan-3-onen **8a-i***: 50 mmol **7** in 200 ml CH₃OH versetzt man mit 55 mmol pulverisiertem K₂CO₃ und rührt 1.5 h bei 25°C. Nach der Neutralisation mit 1 N HCl trennt man den mit CH₃OH/H₂O (3:2) gewaschenen Niederschlag ab, dampft das Filtrat i. Vak. ein, nimmt in Ethylacetat auf, filtriert, trocknet mit Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird zur Reinigung an SiO₂ chromatographiert. – Einzelheiten in Tab. 4.

*Darstellung von 6-(2-Tetrahydropyran-2-yl)-8-[3-oxo-7-(2-tetrahydropyran-2-yl)-2-oxa-6-bicyclo[3.3.0]octyl]-7-octensäure-*tert*-butylester (**9a**) als Beispiel für die Synthese von **9a – i***: Man löst 13.5 g (38.0 mmol) **8a** und 16.0 g (190 mmol) Dihydropyran in 130 ml CH₂Cl₂ und tropft 6 ml 2proz. Lösung von 4-Toluolsulfonsäure in THF zu. Nach 2stdg. Rührenlassen bei 20°C versetzt man mit 13 ml Pyridin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie 10proz. NaCl-Lösung, trocknet mit Na₂SO₄ und engt i. Vak. ein. Der Rückstand wird an 1.1 kg SiO₂ mit Cyclohexan/Aceton (2:1) chromatographiert. Ausb. 15.9 g (80%) **9a**. – IR (Film): ν = 1780 (Lacton), 1728 [CO₂C(CH₃)₃], 980 cm⁻¹ (CH = CH). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.30–5.67 (m; 2H, CH = CH), 4.82–5.20 (m; 1H, H an C-1), 4.50–4.81 (m; 2H, OCHO), 1.44 [s; 9H, CO₂C(CH₃)₃].

C₂₉H₄₆O₈ (522.7) Ber. C 66.64 H 8.87 Gef. C 70.00 H 8.60

Analog werden die Verbindungen **9b – i** dargestellt.

Tab. 4. Dargestellte 7-Hydroxy-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-one 8a-i

8	7-Hydroxy-6...2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on	R _F -Wert (Laufmittel)	Ausb. (%)	¹ H-NMR (δ-Werte, CDCl ₃)	IR [cm ⁻¹] (Film)
a	... (7- <i>tert</i> -butyloxy)carbonyl-3-hydroxy-1-heptenyl) ...	0.42 (CHCl ₃ /CH ₃ OH 9:1)	92	NMR: 5.40 - 5.68 (m; 2H, CH = CH), 4.75 - 5.12 (m; 1H, H an C-1)	IR: 1760 (Lacton), 1721 [CO ₂ C(CH ₃) ₃]
a-1	... (7- <i>tert</i> -butyloxy)carbonyl-3-hydroxy-1-heptenyl) ...	0.42 (CHCl ₃ /CH ₃ OH 9:1)	93	NMR: 4.75 - 5.10 (m; 1H, H an C-1), 1.43 [s; 9H, C(CH ₃) ₃]	IR: 1762 (Lacton), 1730 (Ester)
b	... (7- <i>tert</i> -butyloxy)carbonyl-3-hydroxy-4-methyl-1-heptenyl) ...	0.27 (CHCl ₃ /Aceton 1:1)	69	NMR: 5.50 - 5.78 (m; 2H, CH = CH), 4.77 - 5.20 (m; 1H, H an C-1)	IR: 2270 (CN), 1760 (Lacton)
c	... [(1- <i>m</i> -chlorphenyl-1-methylethoxy)carbonyl]-3-hydroxy-1-heptenyl) ...	0.44 (CHCl ₃ /Aceton 9:1)	72	NMR: 7.10 - 7.42 (m; 5H, Ph), 5.45 - 5.75 (m; 2H, CH = CH)	IR: 1765 (Lacton), 1620 (Amid)
d	... (6-cyan-3-hydroxy-1-hexenyl) ...	0.10 (CHCl ₃ /Aceton 1:1)	88	NMR: 5.43 - 7.72 (m; 2H, CH = CH), 4.71 - 5.12 (m; 1H, H an C-1)	IR: 1761 (Lacton), 1620 (Amid)
d-1	... (6-cyan-3-hydroxy-1-hexenyl) ...	0.13 (CHCl ₃ /Aceton 1:1)	100	NMR: 5.43 - 7.72 (m; 2H, CH = CH), 4.71 - 5.12 (m; 1H, H an C-1)	IR: 1761 (Lacton), 1620 (Amid)
e	... (4-benzyl-6-cyan-3-hydroxy-1-hexenyl) ...	0.13 (CHCl ₃ /Aceton 1:1)	94	NMR: 7.10 - 7.42 (m; 5H, Ph), 5.45 - 5.75 (m; 2H, CH = CH)	IR: 1765 (Lacton), 975 (CH = CH)
f	... (3-hydroxy-5-piperidinocarbonyl-1-pentenyl) ...	0.48 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 9:1)	88	NMR: 7.23 (s; 5H, Ph), 3.59 (s; 2H, CH ₂ S), 1.96 (s; 3H, CH ₃ S)	IR: 1765 (Lacton), 975 (CH = CH)
g-1	... (3-hydroxy-9-piperidinocarbonyl-1-nonenyl) ...	0.22 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 19:1)	61	IR: 1760 (Lacton), 975 (CH = CH)	
g-2	... (3-hydroxy-9-piperidinocarbonyl-1-nonenyl) ...	0.22 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 19:1)	58		
h-1	... [3-(bicyclo[2.2.0]hept-2-en-5-yl)-3-hydroxy-1-propenyl] ...				
h-2	... [3-(bicyclo[2.2.0]hept-2-en-5-yl)-3-hydroxy-1-propenyl] ...				
i-1	... [3-hydroxy-3-(4-methylthiomethylphenyl)-1-propenyl] ...				
i-2	... [3-hydroxy-3-(4-methylthiomethylphenyl)-1-propenyl] ...				

Tab. 5. Dargestellte Tetrahydropyranylether 9a – i

9	Name	Ausb. (%)	IR [cm ⁻¹] (Film) ¹ H-NMR (δ-Werte, CDCl ₃)
a-1	6-(2-Tetrahydropyran-2-yl)oxy-8-oxo-7-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-2-oxa-6-bicyclo[3.3.0]octyl-7-octensäure- <i>tert</i> -butylester	72	IR: 1780 (Lacton), 1730 [CO ₂ C(CH ₃) ₃], 980 (CH = CH)
b	5-Methyl-6-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-8-oxo-7-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-2-oxa-6-bicyclo[3.3.0]octyl-7-octensäure- <i>tert</i> -butylester	82	NMR: 4.50 – 4.77 (m; 2H, OCHO), 1.41, 1.43 [2 s; 9H, C(CH ₃) ₃]
c	6-(2-Tetrahydropyran-2-yl)oxy-8-oxo-7-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-2-oxa-6-bicyclo[3.3.0]octyl-7-octensäure-1- <i>m</i> -chlorphenyl-1-methylethylester	85 ^{a)}	IR: 1780 (Lacton), 1738 (Ester) NMR: 5.28 – 5.60 (m; 2H, CH = CH), 4.50 – 4.76 (m; 2H, OCHO)
d	5-(2-Tetrahydropyran-2-yl)oxy-7-oxo-7-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-2-oxa-6-bicyclo[3.3.0]octyl-6-heptennitril	93	NMR: 5.37 – 5.66 (m; 2H, CH = CH), 4.82 – 5.21 (m; 1H, H an C-1), 4.50 – 4.82 (m; 2H, OCHO)
d-1	5-(2-Tetrahydropyran-2-yl)oxy-7-oxo-7-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-2-oxa-6-bicyclo[3.3.0]octyl-6-heptennitril	85	IR: 2260 (CN), 1775 (Lacton), 980 (HC = CH)
e	4-Benzyl-5-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-7-oxo-7-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-2-oxa-6-bicyclo[3.3.0]octyl-6-heptennitril	90	NMR: 7.03 – 7.40 (m; 5H, Ph), 4.43 – 4.76 (m; 2H, OCHO)
f	4-(2-Tetrahydropyran-2-yl)oxy-6-oxo-7-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-2-oxa-6-bicyclo[3.3.0]octyl-5-hexensäure-piperidid	85 ^{b)}	NMR: 5.31 – 5.62 (m; 2H, CH = CH), 4.48 – 4.75 (m; 2H, OCHO)
g-1	8-(2-Tetrahydropyran-2-yl)oxy-10-oxo-7-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-2-oxa-6-bicyclo[3.3.0]octyl-9-decensäure-piperidid	74	IR: 1775 (Lacton), 1642 (Amid)
g-2	8-(2-Tetrahydropyran-2-yl)oxy-10-oxo-7-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-2-oxa-6-bicyclo[3.3.0]octyl-9-decensäure-piperidid	71 ^{c)}	IR: 1775 (Lacton), 1642 (Amid)
h-1	7-(2-Tetrahydropyran-2-yl)oxy-6-oxo-3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-yl)-3-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-1-propenyl-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on	74	NMR: 5.94 – 6.24 (m; 2H, (Norbornen)), 4.46 – 4.79 (m; 2H, OCHO)
h-2	7-(2-Tetrahydropyran-2-yl)oxy-6-oxo-3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-yl)-3-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-1-propenyl-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on	85	NMR: 5.93 – 6.26 (m; 2H, Norbornen), 5.17 – 5.63 (m; 2H, CH = CH), 4.80 – 5.16 (m; 1H, H an C-1)
i-1	7-(2-Tetrahydropyran-2-yl)oxy-6-oxo-3-(4-methylthiomethylphenyl)-3-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-1-propenyl-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on	58	7.13 – 7.33 (m; 4H, C ₆ H ₄), 5.50 bis 5.76 (m; 2H, CH = CH), 3.63 (s; 2H, CH ₂ S)
i-2	7-(2-Tetrahydropyran-2-yl)oxy-6-oxo-3-(4-methylthiomethylphenyl)-3-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-1-propenyl-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on	59	NMR: 7.08 – 7.40 (m; 4H, C ₆ H ₄), 4.39 – 4.75 (m; 2H, OCHO), 1.97 (s; 3H, CH ₃ S)

^{a)} Chromatographie mit Cyclohexan/Ethylacetat (1 : 4). – ^{b)} Chromatographie mit Chloroform/Aceton (7 : 3). – ^{c)} Chromatographie mit Chloroform/Aceton (1 : 1).

Tab. 6. 9-Hydroxy-11,15-bis(2-tetrahydropyraniloxy)prosta-5,13-dien-1-säuren **12a–i, k**

12	Name	Ausb. ^{a)} (%)	Methode analog	Variation
a-1	(5Z,9 α ,11 α ,13E)-19- <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-9-hydroxy-11,15-bis(2-tetrahydropyraniloxy)-20-norprosta-5,13-dien-1-säure	85	12a	–
b	(5Z,9 α ,11 α ,13E)-19- <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-9-hydroxy-16-methyl-11,15-bis(2-tetrahydropyraniloxy)-20-norprosta-5,13-dien-1-säure	88	12a	–
c	(5Z,9 α ,11 α ,13E)-19-[1-(3-Chlorphenyl)-1-methylethoxycarbonyl]-9-hydroxy-11,15-bis(2-tetrahydropyraniloxy)-20-norprosta-5,13-dien-1-säure	48	12a ^{b)}	Toluol statt DME, Zugabe von Kronenether
d-1	(5Z,9 α ,11 α ,13E)-18-Cyan-9-hydroxy-11,15-bis(2-tetrahydropyraniloxy)-19,20-dinorprosta-5,13-dien-1-säure	68	12d	–
e	(5Z,9 α ,11 α ,13E)-16-Benzyl-18-cyan-9-hydroxy-11,15-bis(2-tetrahydropyraniloxy)-19,20-dinorprosta-5,13-dien-1-säure	82	12a	–
f	(5Z,9 α ,11 α ,13E)-9-Hydroxy-17-piperidino-carbonyl-11,15-bis(2-tetrahydropyraniloxy)-18,19,20-trinorprosta-5,13-dien-1-säure	88	12a	Extraktion mit Ethylacetat
g-1	(5Z,9 α ,11 α ,13E)-9-Hydroxy-21-piperidino-carbonyl-11,15-bis(2-tetrahydropyraniloxy)-21-homoprosta-5,13-dien-1-säure	91	12a	Extraktion mit CHCl ₃
g-2	(5Z,9 α ,11 α ,13E)-9-Hydroxy-21-piperidino-carbonyl-11,15-bis(2-tetrahydropyraniloxy)-21-homoprosta-5,13-dien-1-säure	86	12a	Extraktion mit CHCl ₃
h-1	(5Z,9 α ,11 α ,13E)-15-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-yl)-9-hydroxy-11,15-bis(2-tetrahydropyraniloxy)-16,17,18,19,20-pentanorprosta-5,13-dien-1-säure	77	12a	–
h-2	(5Z,9 α ,11 α ,13E)-15-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-yl)-9-hydroxy-11,15-bis(2-tetrahydropyraniloxy)-16,17,18,19,20-pentanorprosta-5,13-dien-1-säure	68	12a	–
i-1	(5Z,9 α ,11 α ,13E)-9-Hydroxy-15-(4-methylthiomethylphenyl)-11,15-bis(2-tetrahydropyraniloxy)-16,17,18,19,20-pentanorprosta-5,13-dien-1-säure	87	12a	–
i-2	(5Z,9 α ,11 α ,13E)-9-Hydroxy-15-(4-methylthiomethylphenyl)-11,15-bis(2-tetrahydropyraniloxy)-16,17,18,19,20-pentanorprosta-5,13-dien-1-säure	81	12a	–
k	(5Z,9 α ,11 α ,13E)-19-Carboxy-9-hydroxy-11,15-bis(2-tetrahydropyraniloxy)-20-norprosta-5,13-dien-1-säure	68	12d	–

a) Rohprodukt (Reinigung bei **13a–i, k**). – b) **10c** wird an den 5fachen Mengen SiO₂ mit Cyclohexan/Ethylacetat (1 : 4) chromatographiert ($R_F = 0.35$).

*Darstellung von 8-[3-Hydroxy-7-(2-tetrahydropyraniloxy)-2-oxa-6-bicyclo[3.3.0]octyl]-6-(2-tetrahydropyraniloxy)-7-oxensäure-*tert*-butylester (**10a**) als Beispiel für die Synthese von **10a-i**:* Zu 47.8 g (91.0 mmol) **9a** in 1 l absol. Toluol tropft man bei –70 °C unter Argon 116 ml (415 mmol) 70proz. Lösung von Red-Al. Man rührt 6 h bei –70 °C und zersetzt mit einem Gemisch von 400 ml CH₃OH und 400 ml H₂O bei –70 °C. Man verdünnt bei +20 °C mit 400 ml Toluol und 1.2 l

gesättigter NaCl-Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die Ethylacetatphase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 48.1 g (100%) **10a**. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.27 - 5.70$ (m; 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.50–4.74 (m; 2H, OCHO), 1.43 [s; 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]. – IR (Film): $\nu = 3370$ (OH), 1730 [$\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 980 cm^{-1} ($\text{CH}=\text{CH}$). – Die Lactole **10b-i** (Ausb. 100%) werden entsprechend gewonnen und als Rohprodukte zu **12a-i** umgesetzt.

Darstellung von (5Z,9 α ,11 α ,13E)-19-tert-Butyloxycarbonyl-9-hydroxy-11,15-bis(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-20-norprosta-5,13-dien-1-säure (12a) als allgemeines Beispiel für die Synthese von 12: Unter Argon tropft man bei 5–10 °C 9.90 g (22.0 mmol) **11** in 100 ml absol. DME zu 8.30 g (45.0 mmol) Natrium-bis(trimethylsilyl)amid in 75 ml absol. DME. Man rührt 1 h bei 5–10 °C, tropft 4.20 g (8.00 mmol) **10a** in 50 ml absol. DME zu und rührt 3 h bei 25 °C. Nach Zugabe von 1.5 ml H_2O wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 70 ml H_2O aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Man säuert die wäßrige Phase unter Kühlung mit Oxalsäure auf pH 5 an und extrahiert die Suspension mit Petrolether/Diethylether (1:1). Die organische Phase wird nach Trocknung mit Na_2SO_4 i. Vak. eingengt. Ausb. 4.0 g (82%) **12a**. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.23 - 5.73$ (m; 4H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.52–4.83 (m; 2H, OCHO), 1.47 [s; 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]. – Einzelheiten in Tab. 6.

Darstellung von (5Z,9 α ,11 α ,13E)-18-Cyan-9-hydroxy-11,15-bis(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-19,20-dinorprosta-5,13-dien-1-säure (12d) als allgemeines Beispiel für die Synthese von 12: 5.1 g (21 mmol) NaH werden in 110 ml absol. DMSO 2 h auf 60–70 °C erwärmt. Nach beendeter Gasentwicklung werden 46.8 g (106 mmol) **11** in 170 ml absol. DMSO bei 15 °C zugetropft. Man rührt noch 10 min und tropft dann bei 15 °C 16.6 g (38 mmol) **10d** in 165 ml absol. DMSO zu der roten Lösung. Nach 2stdg. Rühren bei 25 °C gibt man 7 ml H_2O zu, destilliert das DMSO i. Vak. ab und verteilt den Rückstand zwischen H_2O und Diethylether. Die wäßrige Phase säuert man mit Oxalsäure auf pH 4 an, extrahiert mit Diethylether/Pentan (1:1) und trocknet mit Na_2SO_4 . Die Lösungsmittel werden i. Vak. abdestilliert. Ausb. 15.4 g (78%) **12d**. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.24 - 5.75$ (m; 4H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.48–4.83 (m; 2H, OCHO). – IR (Film): $\nu = 2270$ ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 1720 (CO_2H), 980 cm^{-1} ($\text{CH}=\text{CH}$). – Einzelheiten in Tab. 6.

(5Z,9 α ,11 α ,13E)-19-tert-Butyloxycarbonyl-9,11,15-trihydroxy-20-norprosta-5,13-dien-1-säure (13a): 16.3 g (26.8 mmol) **12a** erwärmt man 9 h in einem Gemisch aus 130 ml Essigsäure, 70 ml H_2O und 20 ml THF auf 55 °C. Man dampft i. Vak. ein, chromatographiert den Rückstand an 1.6 kg SiO_2 mit Ethylacetat/Methanol/Essigsäure (90:4:1) und erhält **13a** (45%) als aufgetrennte Diastereomere mit $R_F = 0.39$ **13a-1** [2.3 g (42%)] und mit $R_F = 0.28$ **13a-2** [3.0 g (58%)].

13a-1. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 176.95$ (C-1), 129.41 (C-5, C-6), 50.87 (C-8), 72.56 (C-9), 77.81 (C-11), 55.49 (C-12), 132.52 (C-13), 134.57 (C-14), 72.56 (C-15), 173.54 ($-\text{CO}_2-$), 80.28 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_7$ (440.6) Ber. C 65.43 H 9.15 Gef. C 65.10 H 9.40

13a-2. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 177.66$ (C-1), 129.58 (C-5), 129.41 (C-6), 50.28 (C-8), 72.84 (C-9), 77.63 (C-11), 55.27 (C-12), 133.03 (C-13), 134.96 (C-14), 72.57 (C-15), 173.53 ($-\text{CO}_2-$), 80.27 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.27 - 5.65$ (m; 4H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.76–4.30 (m; 3H, H an C-9, -11, -15), 1.41 [s; 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_7$ (440.6) Ber. C 65.43 H 9.15 Gef. C 65.70 H 9.40

(5Z,9 α ,11 α ,13E)-19-tert-Butyloxycarbonyl-9,11,15-trihydroxy-16-methyl-20-norprosta-5,13-dien-1-säure (13b): 9.00 g (14.5 mmol) **12b** löst man in 45 ml Essigsäure sowie 45 ml CH_3OH und läßt 7 d bei 20 °C stehen. Man dampft die Lösungsmittel i. Vak. ab und chromatographiert den Rückstand an 900 g SiO_2 mit Ethylacetat/Methanol/Essigsäure (90:4:1). Ausb. 4.0 g (55%) **13b**.

– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.26 - 5.66$ (m; 4H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.79–4.32 (m; 3H, H an C-9, -11, -15) und 1.43 [s; 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_7$ (454.6) Ber. C 66.05 H 9.31 Gef. C 65.50 H 9.80

(5*Z*,9 α ,11 α ,13*E*)-9,11,15-Trihydroxy-19-[1-(3-chlorphenyl)-1-methylethoxycarbonyl]-20-norprosta-5,13-dien-1-säure (**13c**): Darstellung analog **13a**, jedoch Reaktionszeit 5 h bei 44°C. Laufmittel bei SC und DC: Ethylacetat/2-Propanol/Essigsäure (90:8:2). Ausb. 23% **13c** als getrennte Diastereomere mit dem $R_F = 0.39$ (44%) für **13c-1** und $R_F = 0.30$ (56%) für **13c-2**.

13c-1. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.12 - 7.40$ (m; 4H, Aromat), 5.27–5.63 (m; 4H, $\text{CH}=\text{CH}$), 1.73 (s; 6H, CH_3).

$\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{ClO}_7$ (537.1) Ber. C 64.85 H 7.69 Cl 6.60 Gef. C 64.30 H 7.80 Cl 6.20

13c-2. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 177.34$ (C-1), 129.68 (C-5), 129.30 (C-6), 50.48 (C-8), 72.75 (C-9), 77.85 (C-11), 55.48 (C-12), 132.81 (C-13), 134.68 (C-14), 72.75 (C-15), 172.55 (– CO_2 –), 80.95 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

(5*Z*,9 α ,11 α ,13*E*)-18-Cyan-9,11,15-trihydroxy-19,20-dinorprosta-5,13-dien-1-säure (**13d**): Darstellung analog **13a**, jedoch Reaktionszeit 2.5 h bei 45°C. Laufmittel bei SC und DC: Ethylacetat/Methanol/Essigsäure (90:4:2). **13d** (68%) fällt als Diastereomeregemisch an; $R_F = 0.38$ (45%) für **13d-1** und $R_F = 0.31$ (55%) für **13d-2**.

13d-1: $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): $\delta = 176.82$ (C-1), 129.30 (C-5), 128.97 (C-6), 50.34 (C-8), 72.15 (C-9), 77.18 (C-11), 54.96 (C-12), 132.48 (C-13), 133.77 (C-14), 71.30 (C-15), 119.78 (C-19). – MS: $m/e = 639$ (M^+ ; nach Trimethylsilylierung $\text{C}_{31}\text{H}_{61}\text{NO}_5\text{Si}_4$). – GC: 96.31% (Trimethylsilylierung) [1-m-Glassäule, Chromosorb HP (80–100 mesh), 4% Dextril].

13d-2: $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): $\delta = 176.80$ (C-1), 129.42 (C-5), 128.94 (C-6), 49.89 (C-8), 71.98 (C-9), 77.37 (C-11), 55.07 (C-12), 133.32 (C-13), 134.22 (C-14), 71.79 (C-15), 119.75 (C-19). – MS: $m/e = 639$ (M^+ ; nach Trimethylsilylierung $\text{C}_{31}\text{H}_{61}\text{NO}_5\text{Si}_4$). – GC: 100.00% (Trimethylsilylierung) [1-m-Glassäule, Chromosorb HP (80–100 mesh), 4% Dextril].

(5*Z*,9 α ,11 α ,13*E*)-16-Benzyl-18-cyan-9,11,15-trihydroxy-19,20-dinorprosta-5,13-dien-1-säure (**13e**): Dargestellt analog **13b**, jedoch Laufmittel bei SC, DC: Ethylacetat/THF/Essigsäure (10:5:3). Man erhält **13e** (59%) getrennt in die Diastereomeren mit den R_F -Werten 0.42 (37%) für **13e-1** und $R_F = 0.32$ (63%) für **13e-2**.

13e-1: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 176.00$ (C-1), 126–139 (Olefin- und Aromaten-C), 77.69 und 77.42 (C-11), 76.40 und 76.17 (C-15) und 119.93 (– $\text{C}\equiv\text{N}$).

13e-2: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 177.38$ (C-1), 125–139 (Olefin- und Aromaten-C), 77.62 und 77.52 (C-11), 76.37 und 76.30 (C-15) und 119.88 (– $\text{C}\equiv\text{N}$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ (441.6) Ber. C 70.71 H 7.99 N 3.17 Gef. C 70.20 H 8.30 N 3.00

(5*Z*,9 α ,11 α ,13*E*)-9,11,15-Trihydroxy-17-piperidinocarbonyl-18,19,20-trinorprosta-5,13-dien-1-säure (**13f**): Dargestellt aus **12f** analog **13c**, jedoch Laufmittel bei SC, DC: Ethylacetat/Methanol/Essigsäure (9:8:2). Ausb. 65%; $R_F = 0.17$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.20 - 5.77$ (m; 4H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.73–4.33 (m; 3H, H an C-9, -11, -15), 3.23–3.70 (m; 4H, CH_2N).

$\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ (395.5) Ber. C 66.80 H 9.43 N 3.54 Gef. C 66.20 H 9.80 N 3.10

(5*Z*,9 α ,11 α ,13*E*)-9,11,15-Trihydroxy-21-piperidinocarbonyl-21-homoprosta-5,13-dien-1-säure (**13g-1**): Dargestellt aus **12g-1** analog **13c**, jedoch Laufmittel bei SC, DC: Ethylacetat/Methanol/Essigsäure (90:8:2). Ausb. 55%; $R_F = 0.12$. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 177.11$ (C-1), 129.40 (C-5), 129.40 (C-6), 50.05 (C-8), 73.00 (C-9), 77.10 (C-11), 55.16 (C-12), 133.05 (C-13), 133.15

(C-14), 72.15 (C-15), 172.12 (C-22). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.16 - 5.63$ (m; 4H, CH=CH), 3.76–4.31 (m; 3H, H an C-9, -11, -15), 3.21–3.71 (m; 4H, CH_2N).

$\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_6$ (467.6) Ber. C 66.78 H 9.70 N 3.00 Gef. C 66.40 H 10.10 N 2.80

(5*Z*,9 α ,11 α ,13*E*)-9,11,15-Trihydroxy-21-piperidinocarbonyl-21-homoprost-5,13-dien-1-säure (**13g-2**): Dargestellt aus **12g-2** analog **13g-1**. Ausb. 60%; $R_F = 0.17$. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 176.71$ (C-1), 129.50 (C-5, C-6), 50.90 (C-8), 72.61 (C-9), 77.84 (C-11), 55.41 (C-12), 132.41 (C-13), 134.73 (C-14), 72.61 (C-15), 172.21 (C-22).

$\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_6$ (467.6) Ber. C 66.78 H 9.70 N 3.00 Gef. C 67.00 H 9.40 N 2.70

(5*Z*,9 α ,11 α ,13*E*)-15-Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-yl-9,11,15-trihydroxy-16,17,18,19,20-pentanorprosta-5,13-dien-1-säure (**13h-1**): Dargestellt aus **12h-1** analog **13b**, jedoch Laufmittel bei SC, DC: CHCl_3/THF /Essigsäure (10:5:3). Ausb. 76%; $R_F = 0.39$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.91 - 6.33$ (m; 2H, Norbornen), 5.11–5.83 (m; 4H, CH=CH).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (376.5) Ber. C 70.18 H 8.57 Gef. C 70.60 H 8.30

(5*Z*,9 α ,11 α ,13*E*)-15-Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-yl-9,11,15-trihydroxy-16,17,18,19,20-pentanorprosta-5,13-dien-1-säure (**13h-2**): Dargestellt aus **12h-2** analog **13h-1**. Ausb. 70%; $R_F = 0.39$. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): $\delta = 6.00 - 6.29$ (m; 2H, Norbornen), 5.31–5.72 (m; 4H, CH=CH), 3.72–4.31 (m; 3H, H an C-9, -11, -15).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (376.5) Ber. C 70.18 H 8.57 Gef. C 69.70 H 9.00

(5*Z*,9 α ,11 α ,14*E*)-9,11,13-Trihydroxy-15-(4-methylthiomethylphenyl)-16,17,18,19,20-pentanorprosta-5,14-dien-1-säure (**13i**): Analog der Vorschrift für **13b** werden **12i-1** oder **12i-2** d bei 25°C umgesetzt. Laufmittel bei SC, DC: Dichlormethan/THF/Essigsäure (10:2:1). Ausb. 48%; $R_F = 0.54$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.94 - 7.74$ (m; 4H, Aromat), 6.05–6.57 (m; 2H, CH=CH), 5.26–5.66 (m; 2H, CH=CH), 3.73–4.46 (m; 3H, H an C-9, -11, -13), 3.60 (s; 2H, CH_2S), 1.93 (s; 3H, CH_3S).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{S}$ (420.5) Ber. C 65.68 H 7.67 S 7.62 Gef. C 65.30 H 8.10 S 7.10

(5*Z*,9 α ,11 α ,13*E*)-19-Carboxy-9,11,15-trihydroxy-20-norprosta-5,13-dien-1-säure (**13k**): Dargestellt analog **13d** aus **12d**, jedoch Laufmittel bei SC, DC: CH_3OH . Ausb. 85%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.18 - 5.73$ (m; 4H, CH=CH) und 3.70–4.31 (m; 3H, H an C-9, -11, -15). – IR (Film): $\nu = 1720\text{ cm}^{-1}$ (CO_2H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_7$ (384.5) Ber. C 62.48 H 8.39 Gef. C 62.10 H 8.40

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 11,15-Bis(2-tetrahydropranyloxy)-9-oxoprost-5,13-dien-1-säuren **14**: 12.8 mmol **12** löst man in 320 ml Aceton (über KMnO_4 destilliert) und tropft bei –20°C 17.8 ml einer Lösung von CrO_3 in verd. H_2SO_4 ein. (Zu 26.7 g CrO_3 gibt man 23 ml konz. H_2SO_4 und füllt mit H_2O auf 100 ml auf.) Nach 3stdg. Rühren bei –20°C versetzt man mit 50 ml 2-Propanol, stellt den pH durch Zugabe von 17 ml H_2O und NaHCO_3 auf pH 4.8 ein, dekantiert, dampft i. Vak. ein, nimmt in Ethylacetat auf und extrahiert den Rückstand mit Ethylacetat. Die organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Die Verbindungen **14** wurden ohne Reinigung zu **15** umgesetzt. Rohausb. bei **14a-1**: 100%, bei **14b**: 100% bei **14d-1**: 100%, bei **14e**: 100%, bei **14h-1**: 56% und bei **14h-2**: 68%.

(5*Z*,11 α ,13*E*)-19-tert-Butyloxycarbonyl-11,15-dihydroxy-9-oxo-20-norprosta-5,13-dien-1-säure (**15a-1**): 30.9 g (51 mmol) **14a-1** werden in Essigsäure/Wasser/THF (50:25:7.5) 4 h auf 42°C erwärmt. Man destilliert die Lösungsmittel i. Vak. schonend ab, chromatographiert den Rückstand (25.3 g) an 1.3 kg SiO_2 mit Chloroform/THF/Essigsäure (10:2:1) und erhält 7.1 g (32%) **15a-1** mit $R_F = 0.19$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.18 - 5.77$ (m; 4H, CH=CH), 3.72–4.43 (m; 2H, H an C-11, -15), 1.43 [s; 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 176.70$ (C-1), 130.92 (C-5),

126.78 (C-6), 53.41 (C-8), 214.55 (C-9), 72.70 oder 72.21 (C-11), 54.52 (C-12), 131.42 (C-13), 136.32 (C-14), 72.21 oder 72.70 (C-15), 173.56 (–CO₂–), 80.40 [C(CH₃)₃].

C₂₄H₃₈O₇ (438.5) Ber. C 65.73 H 8.73 O 25.54 Gef. C 65.90 H 8.50 O 26.10

(5Z,11α,13E)-19-tert-Butyloxycarbonyl-11,15-dihydroxy-16-methyl-9-oxo-20-norprosta-5,13-dien-1-säure (**15b**): Dargestellt aus **14b** analog **15a-1**, jedoch Laufmittel bei SC, DC: Chloroform/THF/Essigsäure (10:2:0.5). Man erhält **15b** (42%) als getrennte Diastereomere **15b-1** (50%) mit $R_F = 0.37$ und **15b-2** (50%) mit $R_F = 0.25$.

15b-1. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 177.50 (C-1), 130.84 (C-5), 126.94 (C-6), 53.33 (C-8), 214.83 (C-9), 72.12 (C-11), 54.82 (C-12), 131.22 und 131.82 (C-13), 133.91 und 135.13 (C-14), 76.17 (C-15, breit), 38.56 (C-16), 173.69 (–CO₂–), 80.44 [C(CH₃)₃], 15.00 (CH₃; Doppelsignal).

15b-2. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 177.60 (C-1), 130.94 (C-5), 126.80 (C-6), 53.54 (C-8), 214.92 (C-9), 72.23 (C-11), 54.54 (C-12), 132.10 und 132.42 (C-13), 134.38 (C-14; Doppelsignal), 76.39 (C-15, breit), 38.53 (C-16), 173.98 (–CO₂–), 80.68 [C(CH₃)₃], 14.87 und 15.23 (CH₃).

(5Z,11α,13E)-18-Cyan-11,15-dihydroxy-9-oxo-19,20-dinorprosta-5,13-dien-1-säure (**15d-1**): Dargestellt aus **14d-1** analog **15a-1**, jedoch Laufmittel bei SC, DC: Chloroform/THF/Essigsäure (10:5:3). Ausb. 62%; $R_F = 0.25$. – IR (Film): ν = 2260 (–C≡N), 1740 (CO), 1718 cm⁻¹ (CO₂H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 176.84 (C-1), 130.78 (C-5), 126.49 (C-6), 53.10 (C-8), 215.03 (C-9), 71.86 (C-11), 54.38 (C-12), 131.88 (C-13), 135.49 (C-14), 119.76 (–C≡N).

C₁₉H₂₇NO₅ (349.4) Ber. C 65.31 H 7.79 N 4.01 Gef. C 65.80 H 8.10 N 3.90

(5Z,11α,13E)-16-Benzyl-18-cyan-11,15-dihydroxy-9-oxo-19,20-dinorprosta-5,13-dien-1-säure (**15e**): Dargestellt aus **14e** analog **15d-1**. Verbindung **15e** (41%) liegt als getrenntes Diastereomerenpaar mit $R_F = 0.44$ (32%) für **15e-1** und $R_F = 0.35$ (68%) für **15e-2** vor.

15e-1. – IR (Film): ν = 1730 (CO) und 1710 cm⁻¹ (CO₂H).

15e-2. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.90–7.36 (m; 5H, Aromat), 5.16–5.71 (m; 4H, CH=CH), 3.73–4.41 (m; 2H, H, an C-11, -15).

C₂₆H₃₃NO₅ (439.5) Ber. C 71.04 H 7.57 Gef. C 71.20 H 7.60

(5Z,11α,13E)-15-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-yl)-11,15-dihydroxy-9-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprosta-5,13-dien-1-säure (**15h-1**): Dargestellt aus **14h-1** analog **15d-1**; Ausb. 71%. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.98–6.30 (m; 2H, Norbornen), 5.19–5.80 (m; 4H, CH=CH), 3.75–4.42 (m; 2H, H an C-11, -15).

C₂₂H₃₀O₅ (374.5) Ber. C 70.56 H 8.08 Gef. C 70.80 H 8.20

(5Z,11α,13E)-15-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-yl)-11,15-dihydroxy-9-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprosta-5,13-dien-1-säure (**15h-2**): Hergestellt aus **14h-2** analog **15d-1**; Ausb. 26%. – IR (Film): ν = 1730 (CO), 1710 cm⁻¹ (CO₂H).

C₂₂H₃₀O₅ (374.5) Ber. C 70.56 H 8.08 Gef. C 70.90 H 8.00

Darstellung von (5Z,11α,13E)-19-tert-Butyloxycarbonyl-15-hydroxy-9-oxo-20-norprosta-5,10,13-trien-1-säure (16a-1) als Beispiel für die Synthese von 16d, e, h: 0.25 g (0.57 mmol) **15a-1** löst man in 2 ml THF, säuert mit 1 N HCl auf pH 2 an und läßt die Lösung 2 d bei 20 °C stehen. Mit NaHCO₃ wird unter Zusatz von H₂O auf pH 4 eingestellt und i. Vak. eingedampft. Man nimmt in Ethylacetat auf, filtriert, trocknet mit Na₂SO₄ und chromatographiert den nach dem Verdampfen des Ethylacetats erhaltenen Rückstand an 40 g SiO₂ mit Chloroform/Essigsäure/THF (10:2:1). Ausb. 0.17 g (68%) **16a-1** mit $R_F = 0.50$. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.43 und

7.51 (d, d; 1H, H an C-11, $J = 2.5$ und 6 Hz), 6.12 und 6.21 (d, d; 1H, H an C-10, $J = 2$ und 6 Hz), 5.22–5.77 (m; 4H, CH=CH), 3.89–4.32 (m; 1H, H an C-15), 1.45 [s; 9H, C(CH₃)₃].

C₂₄H₃₆O₆ (420.5) Ber. C 68.54 H 8.63 Gef. C 68.50 H 8.90

Tab. 7. 15-Hydroxy-9-oxoprosta-5,10,13-trien-1-säuren **16**

16	Name	% Ausb. (<i>R_F</i> -Wert)	¹ H-NMR (δ-Werte, CDCl ₃)
d-1	(5Z,13E)-18-Cyan-15-hydroxy-9-oxo-19,20-dinorprosta-5,10,13-trien-1-säure	37 (0.35 ^{a)})	7.65 und 7.51 (d, d; 1H, H an C-11, $J = 2.5$ und 6 Hz), 6.09 und 6.19 (d, d; 1H, H an C-10, $J = 2$ und 6 Hz), 5.25–5.70 (m; 4H, CH=CH)
e-2	(5Z,13E)-16-Benzyl-18-cyan-15-hydroxy-9-oxo-19,20-dinorprosta-5,10,13-trien-1-säure	62 (0.62 ^{b)})	7.43 und 7.53 (d, d; 1H, H an C-11, $J = 2.5$ und 6 Hz), 6.13 und 6.23 (d, d; 1H, H an C-10, $J = 2$ und 6 Hz), 5.26–5.78 (m; 4H, CH=CH)
h-1	(5Z,13E)-15-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-yl)-15-hydroxy-9-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprosta-5,10,13-trien-1-säure	41 (0.80 ^{b)})	7.51 und 7.59 (d, d; 1H, H an C-11, $J = 2$ und 6 Hz), 6.19 (d; 0.5H, H an C-10, $J = 2$ Hz), 6.02–6.18 (m; 2.5H, Norbornen, 0.5H an C-10), 5.23–5.78 (m; 4H, CH=CH)

^{a)} Chloroform/THF/Essigsäure (10:2:1). – ^{b)} Chloroform/THF/Essigsäure (10:5:3); **16d-1**. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 176.70 (C-1), 130.83 (C-5), 126.67 (C-6), 49.51 (C-8), 211.00 (C-9), 131.18 (C-10), 165.49 (C-11), 52.08 (C-12), 133.27 (C-13), 134.11 (C-14), 71.37 (C-15), 119.60 (–C≡N).

- ¹⁾ J. S. Bindra und R. Bindra, Prostaglandin Synthesis, Academic Press, New York 1977.
- ²⁾ E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf und W. Huber, J. Am. Chem. Soc. **91**, 5675 (1969).
- ³⁾ E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker und N. M. Weinshenker, J. Am. Chem. Soc. **92**, 397 (1970).
- ⁴⁾ E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf und R. K. Varma, J. Am. Chem. Soc. **93**, 1491 (1971).
- ⁵⁾ Hoechst AG (Erf. G. Beck, R. Kunstmann, M. Babej und H. Teufel), D. O. S. 2416193 (3. Apr. 1974) [Chem. Abstr. **84**, P 135175r (1976)].
- ⁶⁾ E. J. Corey und G. T. Kwiatkowski, J. Am. Chem. Soc. **88**, 5654 (1966).
- ⁷⁾ D. Papa, E. Schwenk und H. Hankin, J. Am. Chem. Soc. **69**, 3018 (1947).
- ⁸⁾ L. F. Fieser und M. T. Leffler, J. Am. Chem. Soc. **70**, 3206 (1948).
- ⁹⁾ T. Haga, Nippon Kagaku Zasshi **81**, 1113 (1960) [Chem. Abstr. **56**, 5827 h (1962)].
- ¹⁰⁾ I. G. Farbenindustrie (Erf. H. Haussmann und R. Bäumlner), D. R. P. 707853 (3. Dezember 1938) [Chem. Abstr. **37**, P 2746⁹ (1943)].
- ¹¹⁾ H. A. Bruson, J. Am. Chem. Soc. **64**, 2457 (1942).
- ¹²⁾ Beecham Group Ltd. (Erf. K. Engel und D. E. Thorne), D. O. S. 2355195 (5. Nov. 1973) [Chem. Abstr. **81**, 63495h (1974)].
- ¹³⁾ Zum Vergleich siehe die Zuordnung beim *exo/endo*-5-Methylbicyclo[2.2.1]hept-2-en: J. B. Grutzner, M. Jautelat, J. B. Dence, R. A. Smith und J. D. Roberts, J. Am. Chem. Soc. **92**, 7107 (1970).
- ¹⁴⁾ E. J. Corey, K. B. Becker und R. K. Varma, J. Am. Chem. Soc. **94**, 8616 (1972).
- ¹⁵⁾ Die bei der Diastereomerentrennung erhaltenen Racemate wurden deshalb durch die den Kleinbuchstaben nachgestellten Indices 1 und 2 gekennzeichnet.
- ¹⁶⁾ J. Bowler, K. B. Mallion und R. A. Raphael, Synth. Commun. **4**, 211 (1974).
- ¹⁷⁾ H. J. Bestmann, W. Stransky und O. Vostrowsky, Chem. Ber. **109**, 1694 (1976).
- ¹⁸⁾ S. A. Mizsak und G. Slomp, Prostaglandins **10**, 807 (1975).
- ¹⁹⁾ G. Lukacs, F. Piriou, S. D. Gero und D. A. Van Dorp, Tetrahedron Lett. **1973**, 515.

[18/81]