

Chemie und Stereochemie der Iridoide, III¹⁾

Über die Synthese von 12-*epi*-Prostaglandinen

Klaus Weinges*, Gerold Braun und Bernd Oster

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg

Eingegangen am 16. Mai 1983

Es wird ein allgemein anwendbarer Syntheseweg zu 12-*epi*-Prostaglandinen beschrieben, die nach den bekannten Synthesen nur schwer herstellbar sind. Als Beispiel wird das 12-*epi*-PGF_{2β} (**11**) und sein 15*R*-Epimeres synthetisiert. Durch Abwandlung der Synthese kann auch das schon bekannte PGF_{2β} (**11a**) und sein 15*R*-Epimeres hergestellt werden. Die Konfigurationen der erhaltenen Prostaglandine werden chemisch und spektroskopisch bewiesen.

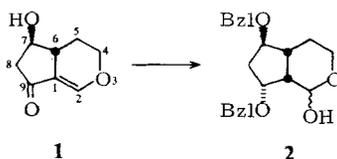
Chemistry and Stereochemistry of Iridoids, III¹⁾. – About the Synthesis of 12-*epi*-Prostaglandins

A general applicable synthetic route to 12-*epi*-prostaglandins, which are difficult to prepare by known syntheses, is described. As examples the 12-*epi*-PGF_{2β} (**11**) and its 15*R* epimer are synthesized. By alteration of the synthesis the already known PGF_{2β} (**11a**) and its 15*R* epimer can be prepared. The configurations of the obtained prostaglandins are established chemically and spectroscopically.

Die Synthesen optisch aktiver Naturstoffe und Pharmaka, die von natürlichen optisch aktiven Vorläufern ausgehen und daher weder eine Enantiomerentrennung noch die Einführung, Abspaltung oder Rückgewinnung von chiralen Hilfsstoffen erfordern, haben besondere Vorteile²⁾. Hierzu bietet uns die Natur eine Vielzahl von optisch aktiven Ausgangsverbindungen an. So haben wir aus dem in großen Mengen zugänglichen Catalpol, einem Iridoidglucosid, das (6*R*,7*R*)-(–)-7-Hydroxy-3-oxabicyclo[4.3.0]non-1-en-9-on^{*)} (**1**) hergestellt³⁾, das ein vielseitig verwendbares optisch aktives Zwischenprodukt ist. Durch die von uns beschriebenen Reaktionen¹⁾ läßt sich **1** mit guter Ausbeute in das (1*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-(–)-7,9-Bis(benzyloxy)-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-2-ol (**2**) überführen, bei dem die Hydroxy-Funktionen des Cyclopentanrings durch Benzylgruppen geschützt sind. Wie Vorversuche zeigten, findet bei der Umsetzung von **2** mit (2-Oxo-

*) Zur Nomenklatur: In Lit.¹⁾ haben wir das Grundgerüst der Iridoide als „Iridan“ bezeichnet, um die Nomenklatur einfacher und übersichtlicher zu gestalten. Die Bezeichnung „Iridan“ wurde aber schon von H. Strickler, G. Ohloff und E. sz. Kováts (Helv. Chim. Acta **50**, 759 (1967)) für das 1,2-Dimethyl-3-isopropylcyclopentan vorgeschlagen, was von uns leider übersehen worden war. Aus diesem Grund müssen wir nun die systematische Nomenklatur verwenden. Die Zwischenprodukte (z. B. **3**–**8**), die schon eine Seitenkette der Prostaglandine besitzen, werden nach der Nomenklatur bezeichnet, die von J. S. Bindra und R. Bindra in „Prostaglandin Synthesis“ (Academic Press Inc., New York, S. 29 (1977)) verwendet wird. Hierdurch wird der Vergleich der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren einfacher, da die Bezeichnung der C-Atome sich nicht ändert (s. Tab. 1–4).

heptyl)phosphonsäure-dimethylester nach Wittig-Horner keine Epimerisierung an C-1 statt, wie es an analogen Verbindungen beobachtet wurde⁴⁾, sondern es wird stereoselektiv nur das *cis*-Isomere **3** erhalten. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, **2** zur Herstellung verschiedener enantiomerenreiner 12-*epi*-Prostaglandine einzusetzen, um weitere Erkenntnisse über den Konfigurations-Wirkungsmechanismus zu erhalten. Da nach den bekannten Totalsynthesen die 12-*epi*-Prostaglandine nur schwer herzustellen sind, war es für uns von Interesse, zunächst aus **2** das 12-*epi*-PGF_{2β} (**11**) und sein 15*R*-Epimeres zu synthetisieren (Syntheseweg 1). Um die Epimerie an C-12 von **11** eindeutig beweisen zu können, wird durch Abwandlung der Synthese aus **2** das bekannte PGF_{2β} (**11a**) und sein 15*R*-Epimeres hergestellt (Syntheseweg 2). Beide Prostaglandine **11/11a** und ihre Methylester **12/12a** sowie die entsprechenden Verbindungen der 15*R*-Reihe werden ¹³C-NMR-spektroskopisch verglichen (Tab. 1 und 2).



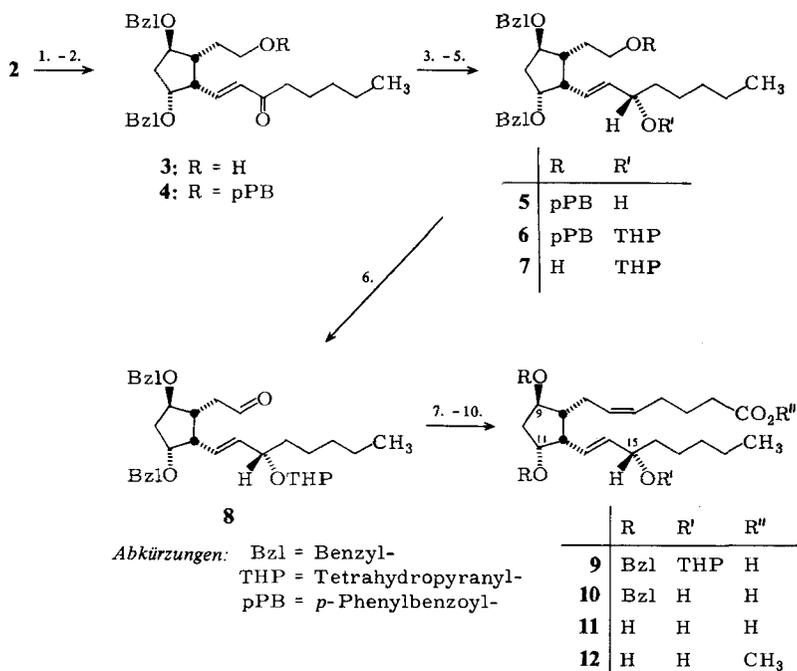
Da die schon 1974⁵⁾ beschriebenen physiologischen Wirkungen einiger 12-*epi*-Prostaglandine noch viele Fragen offen lassen, wurden 12-*epi*-PGF_{2β} und sein 15*R*-Epimeres in orientierenden Versuchen auf ihre Gefäßwirksamkeit geprüft⁶⁾. Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß die 12-*epi*-Prostaglandine vasokontrahierend wirken im Gegensatz zu PGF_{2β}, welches gefäßrelaxierende Eigenschaften besitzt. Es ist auffallend, daß zwischen dem (1*S*)- und (1*R*)-12-*epi*-Prostaglandin kein Unterschied in ihrer Wirksamkeit festzustellen ist.

Synthese des 12-*epi*-PGF_{2β} und seines 15*R*-Epimeren

Aus dem (1*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-(–)-7,9-Bis(benzyloxy)-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-2-ol (**2**) werden das 12-*epi*-PGF_{2β} (**11**) und sein 15*R*-Epimeres durch die im Syntheseweg 1 angegebenen Reaktionen 1–9 hergestellt. Die Zwischenprodukte **6**–**9**, bei denen die Hydroxygruppe an C-15 als Tetrahydropyranylether geschützt ist, werden gleich als Rohprodukte – deshalb nicht im einzelnen beschrieben – zur weiteren Reaktion eingesetzt. Dieses Verfahren ist zeitsparend und erhöht die Ausbeute. Außerdem sind die ¹H-NMR-Spektren von **6**–**9** wenig aussagekräftig, da sie wegen des durch die Tetrahydropyranylgruppe eingeführten Chiralitätszentrums als Diastereomeregemische vorliegen. Erst das 9,11-Dibenzyl-12-*epi*-PGF_{2β} (**10**) wird wieder analysenrein isoliert und spektroskopisch untersucht.

Bei den Reaktionen 2, 4, 5, 8 und 9 handelt es sich lediglich um die Einführung bzw. Abspaltung von Schutzgruppen, so daß sie nicht eingehend diskutiert werden müssen. Jedoch ist die Auswahl der verwendeten Schutzgruppen von Bedeutung, wie im folgenden beschrieben wird. Bei der Wittig-Horner-Reaktion 1 sind die Benzylgruppen in **2** z. B. wichtig, da bei Acyl-Schutzgruppen mindestens 30% Eliminierung am Cyclopentanring eintritt⁷⁾. Als Nebenprodukt bei der Reaktion 1 entsteht in ca. 10% Ausbeute **13**, das durch eine intramolekulare Michael-Addition aus **3** gebildet wird. Diese Neben-

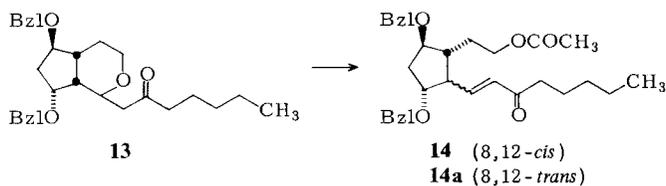
Syntheseweg 1



Reaktionen:

- (CH₃O)₂PO-CH₂-CO-[CH₂]₄-CH₃, NaH in wasserfreiem 1,2-Dimethoxyethan (DME) 4 h bei 40 °C Badtemp.
- p*-C₆H₅-C₆H₄-COCl in wasserfreiem Pyridin 1 h bei 0 °C und 1 h bei Raumtemp.
- Zn[BH₄]₂ in wasserfreiem DME 1.5 h bei -20 °C, 1 h bei 0 °C und 3 h bei Raumtemp.
- Dihydropyran in wasserfreiem CH₂Cl₂ und 2proz. Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure in THF 3 h bei Raumtemp.
- K₂CO₃ in Methanol 2.5 h bei 35 °C.
- Pyridinium-chlorochromat auf Al₂O₃ (neutral) und wasserfreiem Natriumacetat in wasserfreiem CH₂Cl₂ 3 h bei Raumtemp.
- (C₆H₅)₃P[⊕]-[CH₂]₄-CO₂H Br[⊖], Kalium-*tert*-butylat in wasserfreiem THF bei -78 °C bis 0 °C.
- Eisessig/Wasser/THF (6:3:1) 5 h bei 40 °C.
- Natrium in flüssigem NH₃/Diethylether 1 h.
- Etherische Diazomethanlösung bei 0 °C.

reaktionen haben schon andere Autoren beschrieben⁸⁾. **13** kann mit Trifluoressigsäure und Acetanhydrid zu einer Mischung der beiden C-12-Epimeren **14** (8,12-*cis*) und **14a** (8,12-*trans*) aufgespalten werden. **14/14a** sind im Gegensatz zu **4/4a** (Syntheseweg 2) wegen der unterschiedlichen Schutzgruppen an C-6 säulenchromatographisch nicht trennbar.



Die primäre Hydroxygruppe in **3** wird zum *p*-Phenylbenzoyl-ester **4** umgesetzt, da mit dieser Schutzgruppe nach Reduktion der Carbonylgruppe an C-15 eine quantitative Trennung von **5** und seinem 15*R*-Epimeren möglich ist. **5** und (15*R*)-**5** werden im Verhältnis 2:3 erhalten.

Nach den Reaktionen **4** und **5** wird die freie Hydroxygruppe in **7** mit Pyridiniumchlorochromat zum Aldehyd **8** oxidiert und direkt mit dem entsprechenden Wittig-Reagens, das mit Kalium-*tert*-butylat in Tetrahydrofuran hergestellt wird, stereoselektiv zum 5*Z*-Produkt **9** umgesetzt. Nach Abspaltung der Schutzgruppen wird das 12-*epi*-PGF_{2β} (**11**) durch Säulenchromatographie gereinigt. Da sowohl **11** als auch sein Methyl-ester (**11a**) durch Säulenchromatographie gereinigt. Da sowohl **11** als auch sein Methyl-ester als farblose Öle anfallen, wird zur besseren Charakterisierung der kristalline 9,11,15-Tris(*p*-phenylbenzoyl)-12-*epi*-PGF_{2β}-methyl-ester hergestellt. Die Ausbeute an **11** beträgt 13%, bezogen auf **2**. Auf dem gleichen Weg wird aus (15*R*)-**5** das kristalline (15*R*)-12-*epi*-PGF_{2β} [(15*R*)-**11**] in einer Ausbeute von 20%, bezogen auf **2**, synthetisiert.

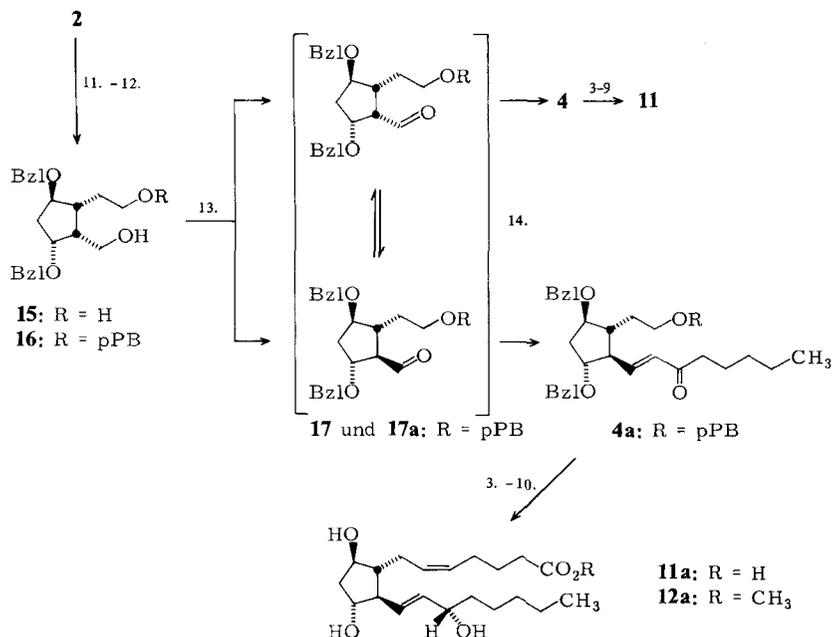
Synthese des PGF_{2β} und seines 15*R*-Epimeren

Mit Lithiumalanat wird **2** quantitativ zu dem gut kristallisierenden (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-(–)-1,4-Bis(benzyloxy)-2-(2-hydroxyethyl)-3-(hydroxymethyl)cyclopentan (**15**) reduziert. **15** wird mit der äquimolaren Menge *p*-Phenylbenzoylchlorid in 32% Ausbeute zu **16** verestert. Die als Nebenprodukte entstehenden anderen möglichen Ester können wieder zu **15** verseift werden. Durch Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat wird eine Mischung der diastereomeren Aldehyde **17/17a** hergestellt und direkt in die Wittig-Horner-Reaktion **14** (Syntheseweg **2**) eingesetzt. Die im Verhältnis 2:1 entstehenden Produkte **4/4a** werden säulenchromatographisch getrennt. **4a** wird analog **4** durch die im Syntheseweg **1** angegebenen Reaktionen **3** – **10** in das PGF_{2β} (**11a**) bzw. seinen Methyl-ester **12a** übergeführt. Die C-15-Diastereomeren können bei diesem Syntheseweg erst auf der Stufe der 9,11-Dibenzyl-Verbindungen **10a** und (15*R*)-**10a** getrennt werden.

Diskussion der Ergebnisse

Nach unserer Kenntnis ist das von uns hergestellte 12-*epi*-PGF_{2β} (**11**) das erste optisch aktive Prostaglandin der 12-*epi*-Reihe. Der Beweis für die angegebene Konstitution und absolute Konfiguration von **11** wird im folgenden chemisch und spektroskopisch erbracht. Durch das Ausgangsprodukt **2** sind die Chiralitätszentren C-8, -9 und -11 der Prostaglandine **11** und **11a** festgelegt¹⁾. Die Konfiguration an C-12 wird durch den Syntheseweg **2** zum bekannten PGF_{2β} bewiesen. Bei dieser Synthese entstehen aus **16** durch Oxidation die diastereomeren Aldehyde **17/17a**, die durch die Reaktion **14** die

Syntheseweg 2



Reaktionen:

11. LiAlH₄ in THF bei 0°C.
12. *p*-C₆H₅-C₆H₄-COCl, Pyridin bei 0°C bis Raumtemp.
13. Pyridinium-chlorochromat (PCC) in CH₂Cl₂ bei Raumtemp.
14. (CH₃O)₂PO-CH₂-CO-[CH₂]₄-CH₃, NaH in DME bei Raumtemp.
- 3.-10. Siehe Syntheseweg 1.

entsprechenden Wittig-Horner-Produkte **4/4a** ergeben. Nach Trennung von **4/4a** wird aus **4a** das PGF_{2β} (**11a**) erhalten, dessen physikalische Konstanten mit den in der Literatur angegebenen übereinstimmen. Die nach Syntheseweg 1 und 2 hergestellten Produkte **4** sind identisch. Da eine Epimerisierung auf der Stufe der Aldehyde **17/17a** nur an dem die Formylgruppe tragenden Kohlenstoff stattfinden kann, muß die „untere“ Seitenkette in **4** α-ständig sein, d. h. es kann nur eine 12-*epi*-Verbindung vorliegen. Dieses Ergebnis wird durch die ¹H-NMR-Kopplungskonstante *J*_{12/13} bestätigt, die in der Literatur zur Unterscheidung von C-12-Epimeren schon mehrfach herangezogen wurde^{4,9}. Auch wir finden vergleichbare Werte für **4** (8,12-*cis*; *J*_{12/13} = 10.6 Hz) und **4a** (8,12-*trans*; *J*_{12/13} = 8.9 Hz). Signifikant ist die Tieffeldverschiebung um Δδ = 0.7 für 12-H in **4** gegenüber **4a**, die auch in allen weiteren Verbindungen mit α-ständiger „unterer“ Seitenkette beobachtet wird.

Als Hinweis für die angegebene Konfiguration des PGF_{2β} (**11a**) und 12-*epi*-PGF_{2β} (**11**) können auch die ¹³C-NMR-Spektren angesehen werden, die exakt die 20 Kohlenstoff-Signale zeigen. Bei einem Diastereomergemisch sollten mehr als 20 Signale auftreten. Der Vergleich (Tab. 1 und 2) der ¹³C-NMR-chemischen Verschiebungen von **11/11a**

Tab. 1. ¹³C-Chemische Verschiebungen der Prostaglandine mit 15S-Konfiguration

C-	PGF _{2β} 11a	Δδ	12- <i>epi</i> - PGF _{2β} 11	PGF _{2β} - <i>me</i> - thylester ^{a)}	PGF _{2β} - <i>me</i> - thylester 12a	Δδ	12- <i>epi</i> -PGF _{2β} - methylester 12
1	176.6	+0.6	177.2	174.3	174.3	+0.3	174.6
2	33.5	-0.5	33.0	33.5	33.4	0.0	33.4
3	24.8	-0.2	24.6	24.9	24.8	-0.1	24.7
4	26.6	-0.2	26.4	26.7	26.6	+0.1	26.7
5	130.4	-0.7	129.7	130.2	130.2	-0.7	129.5
6	128.1	+1.6	129.7	128.1	128.2	+1.3	129.5
7	29.2	-1.5	27.7	29.2	29.3	-1.8	27.5
8	52.0	-1.3	50.7	52.5	51.9	-1.2	50.7
9	74.0	-0.8	73.2	74.5	74.0	-1.0	73.0
10	42.1	-0.1	42.0	42.4	42.1	-0.1	42.0
11	75.0	+0.6	75.6	75.1	74.7	+0.6	75.3
12	56.2	-5.3	50.9	56.4	56.1	-5.4	50.7
13	133.4	-7.8	125.6	132.9	133.6	-8.7	124.9
14	135.5	+2.3	137.8	135.8	135.7	+2.4	138.1
15	73.2	-0.9	72.1	73.2	73.1	-1.6	71.5
16	37.0	+0.2	37.2	37.2	37.0	+0.2	37.2
17	25.3	-0.1	25.2	25.3	25.3	-0.1	25.2
18	31.9	-0.1	31.8	31.8	31.8	+0.1	31.9
19	22.7	0.0	22.7	22.6	22.7	-0.1	22.6
20	14.0	+0.1	14.1	14.0	14.1	-0.1	14.0

^{a)} S. A. Mizsak und G. Slomp, Prostaglandins **10**, 812 (1975); 25.16-MHz-¹³C-NMR-Spektrum.

Tab. 2. ¹³C-Chemische Verschiebungen der Prostaglandine mit 15R-Konfiguration

C-	15R-PGF _{2β} (15R)-11a	Δδ	15R-12- <i>epi</i> - PGF _{2β} (15R)-11	15R-PGF _{2β} - methylester (15R)-12a	Δδ	15R-12- <i>epi</i> - PGF _{2β} - methylester (15R)-12
1	176.6	+0.3	176.9	174.4	0.0	174.4
2	33.4	0.0	33.4	33.3	+0.2	33.5
3	24.8	0.0	24.8	24.8	+0.1	24.9
4	26.5	+0.1	26.6	26.7	+0.1	26.8
5	130.4	-0.9	129.5	130.6	-1.0	129.6
6	128.2	+1.0	129.2	128.2	+1.1	129.3
7	29.2	-1.7	27.5	29.1	-1.4	27.7
8	52.3	-1.6	50.7	52.4	-1.6	50.8
9	74.2	-1.0	73.2	74.7	-1.6	73.1
10	42.4	-0.8	41.6	42.4	-0.3	42.1
11	75.1	+0.1	75.2	75.3	+0.2	75.5
12	55.7	-5.0	50.7	56.1	-5.2	50.9
13	131.7	-3.7	128.0	131.4	-3.6	127.8
14	135.0	+2.9	137.9	136.0	+2.3	138.3
15	72.3	+0.5	72.8	72.5	+0.4	72.9
16	37.1	-0.4	36.7	37.4	-0.4	37.0
17	25.3	0.0	25.3	25.2	+0.1	25.3
18	31.9	-0.1	31.8	31.8	0.0	31.8
19	22.7	0.0	22.7	22.6	+0.1	22.7
20	14.1	0.0	14.1	14.1	0.0	14.1

zeigt, daß sich die δ -Werte der Kohlenstoffatome 6–8 und 12–14 am meisten unterscheiden. Vergleichbare Verschiebungsunterschiede werden auch an *cis/trans*-1,2-disubstituierten Cyclopentanen beobachtet¹⁰. Die Zuordnung der Signale erfolgte: 1. durch die „off-resonance“-¹³C-NMR-Spektren, 2. durch die Korrelation der chemischen Verschiebungen in den ¹³C-NMR-Spektren der Zwischenprodukte (s. Tab. 3 und 4) und 3. durch Vergleich mit den Literaturwerten (s. Tab. 1, Lit.^a).

Zur Unterscheidung der (15*R*)- und (15*S*)-Prostaglandine wird in der Literatur¹¹) allgemein ihr chromatographisches Verhalten herangezogen. Dem weniger polaren Diastereomeren wird *R*- und dem stärker polaren *S*-Konfiguration zugeordnet. Während dies bei PGF_{2 β} (**11a**) und seinem 15*R*-Epimeren zutrifft, wird bei 12-*epi*-PGF_{2 β} (**11**) und seinem 15*R*-Epimeren aufgrund ozonolytischen Abbaus zu den entsprechenden 2-Hydroxyheptansäuren bewiesen, daß ihr chromatographisches Verhalten umgekehrt ist. Die erhaltene (*S*)-(+)-2-Hydroxyheptansäure aus **5** ist identisch mit der durch Partialsynthese aus D-(+)-Mannit hergestellten (*S*)-(+)-2-Hydroxyheptansäure¹²).

Wir danken der Fa. Dr. W. Schwabe, Karlsruhe, und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Bestimmung in Kapillaren, nicht korrigiert. – Spezif. Drehwerte: Polarimeter 141 (Perkin-Elmer), „Uvasol“-Lösungsmittel (Merck). – IR-Spektren: Perkin-Elmer 221. – Massenspektren: Vacuum Generators ZAB-2F (70 eV). – NMR-Spektren: Bruker WH-300; Varian CFT-20; TMS als interner Standard. – R_F -Werte: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck); Sprühreagens: konz. Schwefelsäure/Formalin (9:1); Entwicklung ca. 10 min bei 120 °C. – Säulenchromatographie: Glasdrucksäulen (Reichert Chemietechnik); Membranpumpen „Prominent“ (Chemie und Filter GmbH); Kieselsäure Mallinckrodt unter 100 mesh (Roth); die zu chromatographierende Substanz wird im Elutionsmittel gelöst, mit der 2- bis 4fachen Menge Celite (Roth) versetzt und bis zur Trockne i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird auf die Drucksäule gegeben; Substanzmenge/verwendete Säulengröße: bis 1 g/80 × 1 cm, bis 4 g/100 × 2 cm, bis 15 g/120 × 3 cm; Detektion erfolgt dünnenschichtchromatographisch.

Ausgangsverbindung 2

(1*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-(–)-2-(Benzylthio)-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-7,9-diol: Die Vorschrift^{1,3}) wird wie folgt vereinfacht: Zu einer Suspension von 15.0 g (395 mmol) LiAlH₄ in 2000 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden in kleinen Portionen 50.0 g (81.1 mmol) Hexaacetyl-dihydrocatalpol gegeben, und es wird 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige LiAlH₄ wird durch Zugabe von 150 ml Essigester und 500 ml Wasser zersetzt. Durch Einleiten von CO₂ wird neutralisiert (ca. 15 min). Die ausgefallenen anorganischen Salze werden abgesaugt und viermal in je 300 ml heißem Wasser aufgeschlämmt und erneut abgesaugt. Die vereinigten Lösungen werden i. Vak. auf ca. 1000 ml wäßrige Lösung eingengt. Zu dieser Lösung werden 81.0 g (378 mmol) Natriumperiodat gegeben, und es wird bei Raumtemp. 40 min gerührt. Unter Rühren werden 108 g Natriumhydrogencarbonat zugegeben, und es wird bis zum Ende der CO₂-Entwicklung gerührt. Die anorganischen Salze werden abfiltriert, und die Reaktionslösung wird mehrmals mit je 250 ml Essigester extrahiert (DC-Kontrolle der wäßrigen Lösung). Die Essigesterphasen werden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bei 30–35 °C Badtemp. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird im Vakuumexsikkator über P₂O₅ getrocknet. Das getrocknete (6*R*,7*R*)-(–)-7-Hydroxy-3-oxabicyclo[4.3.0]non-1-en-9-on (**1**) wird nicht umkristallisiert, sondern weiter umgesetzt. Ausb. ca. 11 g.

11 g **1** werden in einem 250-ml-Kolben nacheinander mit 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, 10 ml Phenylmethanthiol und 1 ml Triethylamin versetzt. Man rührt 5 h bei Raumtemp. Die Reaktionslösung wird i. Vak. bei 40°C Badtemp. eingedampft, bis das (1*S*,6*R*,7*R*)-(–)-2-(Benzylthio)-7-hydroxy-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-9-on fest ist. Das Produkt wird aus 600 ml Tetrachlormethan umkristallisiert. Ausb. ca. 16 g. Schmp. 118°C¹).

Die 16 g werden in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und innerhalb von 30 min bei 0°C zu einer Suspension von 2.2 g (58 mmol) LiAlH₄ in 1000 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran getropft. Man rührt 1.5 h bei 0°C und vernichtet dann überschüssiges LiAlH₄ mit 50 ml Essigester. Nach Zugabe von 500 ml Wasser wird die Lösung durch Einleiten von CO₂ neutralisiert. Die Reaktionslösung wird i. Vak. auf ca. 800 ml eingengt und viermal mit je 250 ml Essigester extrahiert. Die Essigesterphasen werden auf ca. 400 ml eingengt, von dem noch vorhandenen Wasser abgetrennt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Das erhaltene Diastereomergemisch¹⁾ wird säulenchromatographisch getrennt. Elution erfolgt nacheinander mit 1 l Toluol, 1 l Toluol/Aceton (98:2), 2 l Toluol/Aceton (95:5), 5 l Toluol/Aceton (9:1), 2 l Toluol/Aceton (8:2) und 2 l Toluol/Aceton (7:3). Man erhält zwei Fraktionen, die dünn-schichtchromatographisch ermittelt werden. Das (1*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-(–)-2-(Benzylthio)-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-7,9-diol ist ein farbloses Öl; $R_F = 0.38$ (CHCl₃/Methanol 9:1), Ausb. 11.3 g. Das Diastereomere kristallisiert aus Tetrachlormethan; $R_F = 0.32$ (CHCl₃/Methanol 9:1), Ausb. 3.0 g.

(1*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-(–)-7,9-Bis(benzyloxy)-2-(benzylthio)-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan: Zu einer Suspension von 7.5 g (250 mmol) Natriumhydrid in Weißöl (80% NaH) in 300 ml Dimethylformamid (DMF wird über Vigreux-Kolonne i. Vak. destilliert und 24 h über Molekularsieb 4 Å getrocknet) werden unter Stickstoffatmosphäre bei –10°C bis –5°C 11.3 g (1*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-(–)-2-(Benzylthio)-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-7,9-diol in 150 ml Dimethylformamid innerhalb von 2 h getropft. Man rührt 0.5 h bei –5°C, tropft innerhalb von 0.5 h 40 ml Benzylbromid zu und läßt die Reaktionslösung auf Raumtemp. erwärmen. Das Ende der Reaktion wird 3 h nach Benzylbromid-Zugabe dünn-schichtchromatographisch überprüft. Hat das Edukt abreagiert, wird erneut auf 0°C gekühlt und 150 ml wasserfreies Methanol zugetropft. Nach 1 h Rühren werden 300 ml Wasser zugegeben. Dabei fällt ein farbloser Niederschlag aus, der nach dem Absaugen aus ca. 600 ml *n*-Hexan/Cyclohexan (8:2) umkristallisiert wird. Farblose Kristalle, Ausb. 15.5 g (84%), Schmp. 89–90°C (*n*-Hexan/Cyclohexan 8:2), $R_F = 0.41$ (*n*-Hexan/Essigester 8:2), $[\alpha]_{589}^{20} = -222$ ($c = 1.0$ g in 100 ml CHCl₃). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.40–7.19 (15H, Aromaten-H), 5.38 (s; 1H, 2-H), 4.56–4.37 (4H, OCH₂C₆H₅), 4.09 (m_c; 1H, 4-H_A), 3.97 (m_c; 1H, 9-H), 3.82 (d; 1H, SCH₂C₆H₅), 3.80 (m_c; 1H, 7-H), 3.67 (m_c; 1H, 4-H_B), 3.66 (d; 1H, SCH₂C₆H₅), 2.42 (m_c; 1H, 6-H), 2.24 (m_c; 1H, 1-H), 2.15 (m_c; ²J = 14.7 Hz; 1H, 8-H_A), 1.96 (m_c; ²J = 14.7 Hz; 1H, 8-H_B), 1.74–1.56 (m; 2H, 5-H). – ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃): δ = 138.92 bis 126.78 (Aromaten-C), 84.36 (d; C-9), 80.60 (d; C-7), 77.96 (d; C-2), 71.52/71.01 (2 t; OCH₂C₆H₅), 58.55 (t; C-4), 44.04 (d; C-6), 39.71 (d; C-1), 38.41 (t; C-8), 34.42 (t; SCH₂C₆H₅), 27.11 (t; C-5).

C₂₉H₃₂O₃S (460.5) Ber. C 75.65 H 6.96 S 6.96 Gef. C 75.55 H 7.15 S 6.68

(1*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-7,9-Bis(benzyloxy)-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan-2-ol (**2**): Zu einer Lösung von 6.3 g (19.7 mmol) Quecksilber(II)-acetat in 170 ml Wasser werden 4.2 g (19.4 mmol) Quecksilber(II)-oxid gegeben und innerhalb von 20 min 15.5 g (33.7 mmol) (1*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-7,9-Bis(benzyloxy)-2-(benzylthio)-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan in 500 ml Aceton zugetropft. Man rührt 1 h. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und zweimal mit 100 ml Wasser/Aceton (1:1) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. auf ca. 250 ml eingengt und einmal mit 400 ml und zweimal mit 200 ml Essigester ausgeschüttelt. Die Essigesterphasen werden 2 h mit 40 g wasserfreiem Kaliumcarbonat gerührt. Die organische Phase wird dekantiert, ca. 12 h mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromato-

graphisch gereinigt. Die Elution wird nacheinander mit 1 l Toluol/Aceton (95:5) und 1 l Toluol/Aceton (9:1) ausgeführt. Farbloses Öl. Ausb. 10.8 g (90%), $R_F = 0.37$ (Benzol/Aceton 8:2). Da **2** in Lösung als C-2-Epimerengemisch vorliegt, werden das ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum nicht beschrieben.

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (354.4) Ber. C 74.58 H 7.34 Gef. C 74.79 H 7.52

Synthese von 12-epi-PGF_{2\beta} (11) aus 2

9,11-Dibenzyl-2-decarboxy-15-dehydro-6-hydroxy-2,3,4,5-tetranor-12-epi-PGF_{1\beta} (3): Zu einer Suspension von 420 mg (14 mmol) Natriumhydrid (80% in Weißöl) in 200 ml wasserfreiem 1,2-Dimethoxyethan werden bei Raumtemp. in einer mehrmals ausgeflamten Apparatur unter N_2 -Atmosphäre 3.7 ml (17.8 mmol) (2-Oxoheptyl)phosphonsäure-dimethylester gegeben. Man läßt 1 h rühren und tropft 4.1 g (11.5 mmol) **2** in 20 ml 1,2-Dimethoxyethan zu. Die Reaktionslösung wird 4 h bei 40°C Badtemp. kräftig gerührt. Durch Zugabe von 1.6 ml Eisessig wird überschüssiges Phosphonat zerstört. Die Lösung wird mit 160 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 120 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 100 ml 10proz. Natriumchloridlösung ausgeschüttelt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch getrennt. Elution mit Toluol/Aceton (96:4).

Fraktion 1: (1S,6R,7R,9R)-7,9-Bis(benzyloxy)-2-(2-oxoheptyl)-3-oxabicyclo[4.3.0]nonan (13) als farbloses Öl. Ausb. 630 mg (12%), $R_F = 0.63$ (Toluol/Aceton 8:2). – IR (Film): 1720 cm^{-1} (C=O). – ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40\text{--}7.27$ (10H, Aromaten-H), 4.60–4.37 (4H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.11 (m_c ; 2H, 2-H, 9-H), 3.87 (m_c ; 1H, 7-H), 3.75 (m_c ; 1H, 4-H_A), 3.42 (m_c ; 1H, 4-H_B), 3.08 (m_c ; 1H, 1'-H_A), 2.45 (m_c ; 1H, 1'-H_B), 2.30 (t; 2H, 3'-H), 2.14 (m_c ; 4H, 1-H, 6-H,

Tab. 3. ^{13}C -Chemische Verschiebungen von **13** und **14/14a**

C-	13 ^{a)}	14	14a
6	63.36	62.94	62.52
7	25.19	29.06	31.85
8	41.07	45.21	46.31
9	78.43	80.23	82.23
10	35.68	36.70	37.18
11	79.50	81.96	82.44
12	44.76	48.50	53.80
13	71.12	142.99	146.94
14	49.34 ^{b)}	133.19	130.88
15	209.67	199.93	200.23
16	43.38 ^{b)}	40.23	40.50
17	23.19	23.94	23.85
18	31.33	31.43	31.43
19	22.44	22.44	22.47
20	13.93	13.93	13.93
COCH ₃		20.88	20.88
OCH ₂ Ph	71.69	71.12	71.51
	71.90	71.75	71.81
aromat.	138.34–	138.10–	138.07–
C	127.29	127.50	127.59
COCH ₃		170.79	170.76

a) Prostaglandin-Beifferung. – b) Zuordnung ist auch umgekehrt möglich.

Tab. 4. ¹³C-Chemische Verschiebungen^{a)}

C-	3	4	4a	5	5a	(15R)-5 ^{c)}	(15R)-5a	10	10a	(15R)-10	(15R)-10a
1								176.90	178.20	177.83	177.26
2								32.56	33.11	33.13	32.98
3								24.42	24.46	24.60	24.63
4								26.33	26.37	26.60	26.36
5								130.07	129.90	129.06	129.98
6	61.26	63.54	62.98	63.72	63.42	63.72	63.30	128.91	127.99	129.59	128.34
7	33.34	29.30	31.95	29.12	32.05	29.35	32.05	27.74	29.01	27.59	29.27
8	45.45	45.48	46.38	44.79	46.49	44.95	46.25	48.50 ^{d)}	49.50	48.20 ^{d)}	50.18
9	79.90	80.41	82.24 ^{d)}	79.87	82.65 ^{d)}	80.15	82.50 ^{d)}	80.41	81.22	80.38	81.39
10	36.46	36.91	37.16	36.31 ^{d)}	37.12 ^{e)}	36.71 ^{d)}	37.09 ^{e)}	37.03 ^{e)}	37.19 ^{d)}	36.97 ^{e)}	37.48 ^{d)}
11	81.96	82.17	82.45 ^{d)}	81.90	82.71 ^{d)}	82.24	82.36 ^{d)}	82.20	82.72	82.05	82.59
12	49.43	48.62	53.69	47.96	53.80	48.24	54.01	48.68 ^{d)}	52.74	48.65 ^{d)}	53.86
13	143.26	142.96	146.83	^{b)}	132.17	^{b)}	132.74	^{b)}	132.42	^{b)}	134.06
14	133.22	133.22	130.83	137.83	135.17	137.57	135.53	135.88	133.98	136.60	134.63
15	200.17	200.11	200.15	72.71	72.56	72.89	72.83	73.40	72.66	72.59	73.64
16	40.23	40.53	40.36	37.12 ^{d)}	37.12 ^{e)}	37.19 ^{d)}	37.09 ^{e)}	37.18 ^{e)}	36.96 ^{d)}	36.79 ^{e)}	37.21 ^{d)}
17	23.97	24.00	23.71	25.10	25.19	25.24	25.13	25.10	25.05	25.16	25.22
18	31.46	31.52	31.32	31.84	31.78	31.82	31.78	31.76	31.68	31.78	31.84
19	22.44	22.50	22.33	22.59	22.61	22.64	22.59	22.56	22.57	22.62	22.71
20	13.93	13.93	13.82	14.08	14.05	14.03	14.05	14.05	14.00	14.05	14.11
CH ₂ Ph	71.18	71.30	71.43	70.94	71.60	70.99	71.69	70.94	71.25	70.94	71.30
	72.05	71.90	71.76	71.90	71.72	71.86	71.54	71.63	71.64	71.66	71.87
aromat.	138.04	145.74	145.51	145.65	145.62	145.65	145.62	138.52	138.47	138.49	138.64
C	127.56	127.11	126.91	126.35	127.05	126.92	127.02	127.48	127.51	126.99	127.59
C=O		166.40	166.15	166.56	166.44	166.46	166.59				

^{a)} Wenn nichts anderes angegeben: 75,46 MHz, CDCl₃, TMS interner Standard. — ^{b)} Signal durch Aromatensignale verdeckt. — ^{c)} 20-MHz-Spektrum. — ^{d)} ^{e)} Zuordnung in der vertikalen Spalte ist auch umgekehrt möglich.

8-H), 1.82 (m_c; 1H, 5-H_A), 1.62 (m_c; 1H, 5-H_B), 1.50 (m_c; 2H, 4'-H), 1.25 (m_c; 4H, 5'-H, 6'-H), 0.87 (t; 3H, 7'-H). – ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃): Tab. 3.

C₂₉H₃₈O₄ (450.6) Ber. C 77.30 H 8.50 Gef. C 77.55 H 8.70

Fraktion 2: 3 als farbloses Öl. Ausb. 4.3 g (83%), *R*_F = 0.35 (Toluol/Aceton 8:2). – IR (Film): 3450 (OH), 1670 (C=O), 1630 (C=C), 985 cm⁻¹ (C=C, *E*-ständig). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, H/D-Austausch): δ = 7.40–7.23 (10H, Aromaten-H), 6.74 (dd, *J*_{12/13} = 10.3 Hz, *J*_{13/14} = 16.2 Hz; 1H, 13-H), 6.16 (d, *J*_{13/14} = 16.2 Hz; 1H, 14-H), 4.56–4.39 (4H, OCH₂C₆H₅), 4.21 (m_c; 1H, 11-H), 3.96 (m_c; 1H, 9-H), 3.60 (m_c, *J* = 5.9 Hz; 2H, 6-H), 3.08 (m_c, *J*_{12/13} = 10.3 Hz; 1H, 12-H), 2.53 (t, *J* = 7.5 Hz; 2H, 16-H), 2.32–2.13 (m; 3H, 8-H, 10-H), 1.78–1.46 (m; 4H, 7-H, 17-H), 1.40–1.20 (m; 4H, 18-H, 19-H), 0.88 (t; 3H, 20-H). – ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃): Tab. 4.

C₂₉H₃₈O₄ (450.6) Ber. C 77.30 H 8.50 Gef. C 77.38 H 8.25

9,11-Dibenzyl-2-decarboxy-15-dehydro-6-(p-phenylbenzoyloxy)-2,3,4,5-tetranor-12-epi-PGF_{1β} (4): 4.3 g (9.55 mmol) **3** werden in 5 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, mit 2.3 g (10.5 mmol) *p*-Phenylbenzoylchlorid versetzt und 1 h bei 0 °C sowie 1 h bei Raumtemp. gerührt. Man gibt 100 ml Cyclohexan zu und extrahiert dreimal mit je 50 ml Wasser. Die Cyclohexanphase wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird zur Analyse säulenchromatographisch mit Petrolether (60–70 °C)/Aceton (95:5) als Elutionsmittel gereinigt. Zur weiteren Synthese kann das Rohprodukt verwendet werden. Farbloses Öl. Ausb. 5.6 g (93%), *R*_F = 0.39 (Toluol/Aceton 95:5). – IR (Film): 1720 (C=O), 1675 (C=O), 1630 (C=C), 985 cm⁻¹ (C=C, *E*-ständig). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.09–7.22 (19H, Aromaten-H), 6.84 (dd, *J*_{12/13} = 10.6 Hz, *J*_{13/14} = 15.5 Hz; 1H, 13-H), 6.23 (d, *J*_{13/14} = 15.5 Hz; 1H, 14-H), 4.55–4.43 (4H, OCH₂C₆H₅), 4.36 (m_c; 2H, 6-H), 4.21 (m_c; 1H, 11-H), 3.97 (m_c; 1H, 9-H), 3.16 (m_c; 1H, 12-H), 2.52 (t, *J* = 7.5 Hz; 2H, 16-H), 2.33 bis 2.21 (m; 2H, 8-H, 10-H_A), 2.16 (m_c; 1H, 10-H_B), 1.89 (m_c; 2H, 7-H), 1.60 (m_c; 2H, 17-H), 1.28 (m_c; 4H, 18-H, 19-H), 0.88 (t; 3H, 20-H). – ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): Tab. 4.

C₄₂H₄₆O₅ (630.8) Ber. C 79.90 H 7.40 Gef. C 79.79 H 7.42

*9,11-Dibenzyl-2-decarboxy-6-(p-phenylbenzoyloxy)-2,3,4,5-tetranor-12-epi-PGF_{1β} (5) und sein 15*R*-Diastereomer (15*R*)-5*: Zu einer Suspension von 7.35 g (54 mmol) Zinkchlorid in 11 ml wasserfreiem 1,2-Dimethoxyethan gibt man bei –5 °C portionsweise 1.75 g (41 mmol) Natriumborhydrid und rührt ca. 12 h unter Erwärmenlassen auf Raumtemp. Anschließend werden bei –20 °C 5.7 g (9.0 mmol) **4** in 15 ml 1,2-Dimethoxyethan zugetropft. Man rührt jeweils 1.5 h bei –20 °C, 1 h bei 0 °C und 3 h bei Raumtemp., zersetzt bei 0 °C mit 15 ml Wasser und fügt 500 ml Essigester zu. Der Niederschlag wird abgesaugt und zweimal mit je 50 ml Essigester gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 250 ml 10proz. Natriumchloridlösung ausgeschüttelt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Die Diastereomeren **5** und (15*R*)-**5** werden säulenchromatographisch getrennt. Elution mit Toluol/Aceton (96:4).

Fraktion 1: 5 als farbloses Öl. Ausb. 2.15 g (38%), *R*_F = 0.62 (Toluol/Aceton 8:2). – IR (Film): 3500 (OH), 1720 (C=O), 970 cm⁻¹ (C=C, *E*-ständig). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, H/D-Austausch): δ = 8.11–7.24 (19H, Aromaten-H), 5.69 (m_c, *J*_{13/14} = 15.3 Hz; 1H, 13-H oder 14-H), 5.59 (m_c, *J*_{13/14} = 15.3 Hz; 1H, 13-H oder 14-H), 4.57–4.38 (4H, OCH₂C₆H₅), 4.51 (m_c; 1H, 6-H_A), 4.25–4.11 (m; 3H, 6-H_B, 11-H, 15-H), 3.85 (m_c; 1H, 9-H), 3.03 (m_c; 1H, 12-H), 2.13 (m_c; 3H, 8-H, 10-H), 1.94 (m_c; 2H, 7-H), 1.55 (m_c; 2H, 16-H), 1.42–1.20 (m; 6H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.86 (t; 3H, 20-H). – ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃): Tab. 4.

C₄₂H₄₈O₅ (632.8) Ber. C 79.71 H 7.65 Gef. C 79.86 H 7.76

Fraktion 2: (15R)-5 als farbloses Öl. Ausb. 3.0 g (52%), $R_F = 0.57$ (Toluol/Aceton 8:2). – IR (Film): 3450 (OH), 1720 (C=O), 970 cm^{-1} (C=C, *E*-ständig). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , H/D-Austausch): $\delta = 8.10\text{--}7.25$ (19H, Aromaten-H), 5.59 (m_c , $J_{13/14} = 15.5\text{ Hz}$; 2H, 13-H, 14-H), 4.56–4.41 (4H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.35 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$; 2H, 6-H), 4.17 (m_c ; 1H, 11-H), 4.05 (q; 1H, 15-H), 3.87 (q; 1H, 9-H), 3.03 (dt; 1H, 12-H), 2.16 (m_c ; 3H, 8-H, 10-H), 1.90 (m_c ; 2H, 7-H), 1.50 (m_c ; 2H, 16-H), 1.36–1.20 (m; 6H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.83 (t; 3H, 20-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (20 MHz, CDCl_3): Tab. 4.

$\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{O}_5$ (632.8) Ber. C 79.71 H 7.65 Gef. C 79.81 H 7.93

9,11-Dibenzyl-12-epi-PGF₂ β (10): 6–9 werden als Rohprodukte zur weiteren Reaktion eingesetzt.

6: 3.0 g (4.75 mmol) **5** werden in 17 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit 1.3 g (15.4 mmol) Dihydropyran sowie 0.5 ml einer 2proz. Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure in Tetrahydrofuran versetzt. Es wird 3h gerührt und anschließend mit 1.1 ml Pyridin neutralisiert. Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingedampft und gleich zu **7** umgesetzt.

7: **6** wird in 30 ml Methanol mit 690 mg (5.0 mmol) Kaliumcarbonat 2.5h bei 35°C gerührt. Anschließend werden 150 ml Toluol zugegeben, und es wird zweimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird i. Vak. zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch gereinigt. Elution mit Toluol/Aceton (95:5). Ausb. 2.18 g (86%, bez. auf **5**).

8: 1.72 g (8.0 mmol) Pyridinium-chlorochromat werden mit 8 g Aluminiumoxid (neutral) in einer Reibschale gut vermischt und mit 132 mg (1.6 mmol) wasserfreiem Natriumacetat in 16 ml wasserfreiem Dichlormethan suspendiert. Man rührt 2h und gibt 2.18 g (4.06 mmol) **7** in 16 ml Dichlormethan zu. Nach 3h Rühren ist die Reaktion beendet. Man verdünnt mit 32 ml wasserfreiem Diethylether und dekantiert von den Salzen. Der Rückstand wird noch 8mal mit je 30 ml Diethylether versetzt, aufgerührt und die Lösung jeweils dekantiert. Die vereinigten Etherlösungen werden über $\text{Mg}_2\text{O}_8\text{Si}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ abgesaugt. Man spült mit 100 ml Ether nach und dampft die Etherlösungen i. Vak. zur Trockne ein. Ausb. 2.0 g (93%).

9: Die Herstellung des Ylids sowie die Wittig-Reaktion werden unter Stickstoffatmosphäre und unter Feuchtigkeitsabschluß in einem mehrmals ausgeflamten Reaktionsgefäß ausgeführt. Zu einer Suspension von 3.14 g (7.0 mmol) 5-(Triphenylphosphonio)pentansäure-bromid in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei Raumtemp. 1.51 g (13.5 mmol) Kalium-*tert*-butylat gegeben. Die Mischung wird 30 min gerührt. Zu der Lösung des Ylids werden bei -78°C 2.0 g (3.8 mmol) **8** in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran innerhalb von 10 min getropft. Es wird 5 min bei -78°C sowie 40 min bei 0°C gerührt. Man gibt soviel Citratpuffer (pH 4.5) zu, bis eine klare Lösung entsteht, verdünnt mit 120 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 70 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden i. Vak. eingedampft und gleich zu **10** umgesetzt.

10: **9** wird in 60 ml Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (6:3:1) gelöst und 5h bei 40°C gerührt. Danach wird die Reaktionslösung i. Vak. zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch gereinigt. Elution mit Toluol/Essigester/Eisessig (90:9:1). Farbloses Öl. Ausb. 1.5 g (59%), $R_F = 0.41$ (Toluol/Essigester/Methanol/Eisessig 80:20:5:1). – IR (Film): 3400 (OH), 1710 (C=O), 970 cm^{-1} (C=C, *E*-ständig). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , H/D-Austausch): $\delta = 7.36\text{--}7.22$ (10H, Aromaten-H), 5.67 (m_c , $J_{13/14} = 15.3\text{ Hz}$; 1H, 13-H oder 14-H), 5.55 (m_c , $J_{13/14} = 15.3\text{ Hz}$; 2H, 5-H oder 6-H, 13-H oder 14-H), 5.38 (m_c ; 1H, 5-H oder 6-H), 4.50–4.38 (4H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.12 (m_c ; 2H, 11-H, 15-H), 3.79 (m_c ; 1H, 9-H), 2.96 (m_c ; 1H, 12-H), 2.30 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$; 2H, 2-H), 2.28–2.01 (m; 7H, 4-H, 7-H, 8-H, 10-H), 1.64 (m_c ; 2H, 3-H), 1.50 (m_c ; 2H, 16-H), 1.28 (m_c ; 6H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.86 (t; 3H, 20-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.46 MHz, CDCl_3): Tab. 4.

$\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_5$ (534.7) Ber. C 76.37 H 8.67 Gef. C 76.15 H 8.73

12-epi-PGF_{2β} (**11**): 1.5 g (2.8 mmol) **10** in 30 ml wasserfreiem Diethylether werden zu einer Lösung von 700 mg Natrium in 100 ml Diethylether/120 ml Ammoniak innerhalb von 45 min getropft und 1 h gerührt. Zur Neutralisation werden 2.1 g Ammoniumchlorid zugegeben, und das Ammoniak wird verdampft. Man verdünnt mit 200 ml Ethanol, filtriert die anorganischen Salze ab und dampft die Reaktionslösung i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Toluol/Essigester/Methanol/Eisessig (30:64:4:2) als Elutionsmittel gereinigt. Farbloses Öl. Ausb. 0.75 g (82%), $R_F = 0.31$ (Essigester/Isopropylalkohol/Eisessig 80:10:2). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD 9:1): $\delta = 5.65$ (m_c, $J_{13/14} = 15.3$ Hz; 1H, 14-H), 5.57 (m_c, $J_{13/14} = 15.3$ Hz; 1H, 13-H), 5.50 (m_c; 2H, 5-H, 6-H), 4.36 (q; 1H, 11-H), 4.15 (m_c; 2H, 9-H, 15-H), 2.86 (m_c; 1H, 12-H), 2.31 (t; 2H, 2-H), 2.30–1.86 (m; 7H, 4-H, 7-H, 8-H, 10-H), 1.65 (quint; 2H, 3-H), 1.53 (m_c; 2H, 16-H), 1.30 (m_c; 6H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.89 (t; 3H, 20-H). – ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃): Tab. 1.

C₂₀H₃₄O₅ (354.5) Ber. C 67.77 H 9.67 Gef. C 67.03 H 9.31

12-epi-PGF_{2β}-methylester (**12**): **11** wird bei 0 °C mit einer etherischen Diazomethanlösung verestert. Farbloses Öl. $R_F = 0.31$ (Chloroform/Methanol 9:1). – IR (Film): 3370 (OH), 1735 (C=O), 970 cm⁻¹ (C=C, *E*-ständig). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, H/D-Austausch): $\delta = 5.69$ (m_c, $J_{13/14} = 15.5$ Hz; 1H, 14-H), 5.54 (m_c, $J_{13/14} = 15.5$ Hz; 1H, 13-H), 5.42 (m_c, $J_{5/6} = 11$ Hz; 2H, 5-H, 6-H), 4.34 (m_c; 1H, 11-H), 4.11 (m_c; 2H, 9-H, 15-H), 3.68 (s; 3H, CO₂CH₃), 2.87 (m_c; 1H, 12-H), 2.33 (t; 2H, 2-H), 2.25 (m_c; 1H, 7-H_A), 2.11–1.97 (m; 5H, 4-H, 7-H_B, 10-H), 1.84 (m_c; 1H, 8-H), 1.67 (m_c; 2H, 3-H), 1.51 (m_c; 2H, 16-H), 1.30 (m_c; 6H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.88 (t; 3H, 20-H). – ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃): Tab. 1.

C₂₁H₃₆O₅ (368.5) Ber. C 68.44 H 9.85 Gef. C 68.36 H 9.89

9,11,15-Tris(p-phenylbenzoyl)-12-epi-PGF_{2β}-methylester: **12** wird mit *p*-Phenylbenzoylchlorid/wasserfreiem Pyridin verestert. Farblose Kristalle aus Essigester. Schmp. 161–162 °C, $R_F = 0.58$ (Toluol/Aceton 95:5), $[\alpha]_{589}^{20} = -16$ ($c = 1.0$ g in 100 ml Chloroform). – IR (KBr): 1735 (C=O), 1705 (C=O), 980 cm⁻¹ (C=C, *E*-ständig). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.13$ –7.35 (m; 27H, Aromaten-H), 5.88 (m_c, $J_{13/14} = 15.5$ Hz; 1H, 13-H), 5.70 (m_c, $J_{13/14} = 15.5$ Hz; 1H, 14-H), 5.58 (m_c; 1H, 11-H), 5.51–5.32 (m; 4H, 5-H, 6-H, 9-H, 15-H), 3.57 (s; 3H, CO₂CH₃), 3.36 (m_c; 1H, 12-H), 2.63 (m_c; 1H, 7-H_A oder 10-H_A), 2.45–2.26 (m; 4H, 7-H_B/10-H oder 7-H/10-H_B, 8-H), 2.20 (t; 2H, 2-H), 2.02 (m_c; 2H, 4-H), 1.75–1.49 (m; 2H, 16-H), 1.60 (m_c; 2H, 3-H), 1.30 (m_c; 2H, 17-H), 1.16 (m_c; 4H, 18-H, 19-H), 0.77 (m_c; 3H, 20-H). – ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.8$ (s; C-1), 166.1, 165.7, 165.6 (s; C=O), 145.8–127.0 (Aromaten-C, C-5, C-6, C-13), 133.4 (d; C-14), 77.6 (d; C-11), 75.6, 75.0 (2d; C-9, C-15), 51.3 (q; CO₂CH₃), 48.4, 48.2, (2d; C-8, C-12), 37.7 (t; C-10), 34.5 (t; C-16), 33.3 (t; C-2), 31.6 (t; C-18), 26.9, 26.8 (2t; C-4, C-7), 24.8, 24.7 (2t; C-3, C-17), 22.4 (t; C-19), 14.0 (q; C-20).

C₆₀H₆₀O₈ (909.1) Ber. C 79.28 H 6.65 Gef. C 79.14 H 6.68

Synthese von (15*R*)-12-epi-PGF_{2β} [(15*R*)-**11**]

Die 15*R*-epimeren Verbindungen (15*R*)-**6** bis (15*R*)-**12** werden analog dem vorstehenden Syntheseweg für das 12-epi-PGF_{2β} (**11**) aus (15*R*)-**5** hergestellt.

(15*R*)-**9,11-Dibenzyl-12-epi-PGF_{2β}** [(15*R*)-**10**]: Farbloses Öl. Ausb. 60%, bez. auf (15*R*)-**5**, $R_F = 0.37$ (Toluol/Essigester/Methanol/Eisessig 80:20:5:1). – IR (Film): 3400 (OH), 1710 (C=O), 970 cm⁻¹ (C=C, *E*-ständig). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, H/D-Austausch): $\delta = 7.37$ –7.22 (10H, Aromaten-H), 5.59 (m_c; 2H, 13-H, 14-H), 5.40 (m_c; 2H, 5-H, 6-H), 4.50–4.37 (m; 4H, OCH₂C₆H₅), 4.09 (m_c; 2H, 11-H, 15-H), 3.77 (m_c; 1H, 9-H), 2.96 (m_c; 1H, 12-H), 2.28 (m_c; 2H, 2-H), 2.22–1.98 (m; 7H, 4-H, 7-H, 8-H, 10-H), 1.64 (m_c; 2H, 3-H), 1.51 (m_c; 2H, 16-H), 1.28 (m_c; 6H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.87 (t; 3H, 20-H). – ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃): Tab. 4.

C₃₄H₄₆O₅ (534.7) Ber. C 76.37 H 8.67 Gef. C 76.09 H 8.86

(15R)-12-*epi*-PGF_{2B} [(15R)-11]: Farblose Kristalle aus Essigester. Ausb. 76%, Schmp. 105 bis 106 °C, $R_F = 0.18$ (Essigester/Isopropylalkohol/Eisessig 80:10:2), $[\alpha]_{589}^{20} = -56$ ($c = 1.0$ g in 100 ml Methanol). – IR (KBr): 3460 (OH), 3270 (OH), 1715 (C=O), 980 cm^{-1} (C=C, *E*-ständig). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD 9:1): $\delta = 5.53$ (m_c , $J_{13/14} = 15$ Hz; 1 H, 14-H), 5.45 (m_c , $J_{13/14} = 15$ Hz; 1 H, 13-H), 5.45–5.33 (m; 2H, 5-H, 6-H), 4.34 (m_c ; 1 H, 11-H), 4.05 (m_c ; 2H, 9-H, 15-H), 2.82 (m_c ; 1 H, 12-H), 2.30 (t, $J = 7.1$ Hz; 2H, 2-H), 2.29 (m_c ; 1 H, 7-H_A), 2.16–1.91 (m; 5H, 4-H, 10-H, 7-H_B), 1.83 (m_c ; 1 H, 8-H), 1.66 (m_c ; 2H, 3-H), 1.59–1.41 (m; 2H, 16-H), 1.29 (m_c ; 6H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.88 (t; 3H, 20-H). – ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃/CD₃OD 9:1): Tab. 2.

C₂₀H₃₄O₅ (354.5) Ber. C 67.77 H 9.67 Gef. C 67.68 H 9.77

(15R)-12-*epi*-PGF_{2B}-methylester [(15R)-12]: Kristalle aus Diisopropylether. Ausb. 95%, Schmp. 81–82 °C, $R_F = 0.27$ (Chloroform/Methanol 9:1). $[\alpha]_{589}^{20} = -54$ ($c = 1.0$ g in 100 ml Methanol). – IR (KBr): 3240 (OH), 1740 (C=O), 960 cm^{-1} (C=C, *E*-ständig). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, H/D-Austausch): $\delta = 5.63$ (m_c , $J_{13/14} = 15.3$ Hz; 1H, 14-H), 5.54 (m_c , $J_{13/14} = 15.3$ Hz; 1H, 13-H), 5.50–5.47 (m; 2H, 5-H, 6-H), 4.37 (q; 1H, 11-H), 4.15 (m_c ; 1H, 9-H), 4.11 (m_c ; 1H, 15-H), 3.67 (s; 3H, CO₂CH₃), 2.87 (m_c ; 1H, 12-H), 2.32 (t, $J = 7.3$ Hz; 2H, 2-H), 2.26 (m_c ; 1H, 7-H_A), 2.15–2.00 (m; 5H, 4-H, 7-H_B, 10-H), 1.88 (m_c ; 1H, 8-H), 1.68 (quint, $J = 7.3$ Hz; 2H, 3-H), 1.56–1.45 (m; 2H, 16-H), 1.30 (m_c ; 6H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.90 (t; 3H, 20-H). – ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃): Tab. 2. – MS (70 eV): $m/z = 350$ (1.7%, M – H₂O, ber. 350.2455, gef. 350.3467), 332 (4.1%, C₂₁H₃₂O₃), 314 (1.9%, C₂₁H₃₀O₂), 278 (34.4%, C₁₈H₃₀O₂), 191 (14.9%, C₁₃H₁₉O), 165 (15%, C₁₁H₁₇O), 137 (41.2%, C₁₀H₁₇), 99 (42%, C₆H₁₁O), 67 (100%, C₅H₇).

C₂₁H₃₆O₅ (368.5) Ber. C 68.44 H 9.85 Gef. C 68.31 H 9.87

Ozonolyse von (15S)-5 und (15R)-12

(S)-(+)-2-Hydroxyheptansäure: (15S)-5 wird analog der Vorschrift zur Herstellung von 11 aus 10 entbenzyliert, wobei gleichzeitig der *p*-Phenylbenzylester verseift wird. Die Reinigung des Produkts erfolgt an Kieselgel mit Chloroform/Methanol (8:2) als Elutionsmittel. $R_F = 0.57$ (Chloroform/Methanol 7:3). Das DC-reine Produkt wird nach Vorschrift¹³) acetyliert, ozonisiert und oxidiert. Nach Abspaltung der Acetylgruppen wird die S-(+)-2-Hydroxyheptansäure an Kieselgel mit Toluol/Aceton/Eisessig (9:1:0.2) als Elutionsmittel gereinigt. $R_F = 0.21$ (Toluol/Aceton/Eisessig 8:2:0.5; Detektion durch Besprühen mit Bromkresolgrün). Kristalle aus *n*-Hexan. Schmp. 66–67 °C, $[\alpha]_{589}^{20} = +6.9$ ($c = 1.7$ g in 100 ml Chloroform). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, H/D-Austausch): $\delta = 4.16$ (dd, $J = 7.5, 4.4$ Hz; 1H, 2-H), 1.80 (m_c ; 1H, 3-H_A), 1.68 (m_c ; 1H, 3-H_B), 1.44 (m_c ; 2H, 4-H), 1.32 (m_c ; 4H, 5-H, 6-H), 0.89 (t, $J = 6.6$ Hz; 3H, 7-H).

(R)-(–)-2-Hydroxyheptansäure: (15R)-12 wird nach Vorschrift¹³) acetyliert, ozonisiert, oxidiert und verseift. Die erhaltene Säure: $[\alpha]_{589}^{20} = -6.0$ ($c = 1.0$ g in 100 ml Chloroform). Alle anderen physikalischen Eigenschaften stimmen mit denen der (S)-(+)-2-Hydroxyheptansäure überein.

Synthese von PGF_{2B} (11a) aus 2

(1R,2R,3R,4R)-(–)-1,4-Bis(benzyloxy)-2-(2-hydroxyethyl)-3-(hydroxymethyl)cyclopentan (15): 7.8 g (20 mmol) 2 werden in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und innerhalb von 0.5 h bei 0 °C zu einer Suspension von 1.5 g (39.5 mmol) LiAlH₄ in 300 ml Tetrahydrofuran getropft. Man läßt die Lösung unter Rühren innerhalb von 2 h auf Raumtemp. erwärmen. Zur Zerstörung von überschüssigem LiAlH₄ werden 50 ml Essigester und 300 ml Wasser zugegeben. Es wird mit CO₂ neutralisiert, abgesaugt und die Salze mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Lösung wird viermal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus 80 ml Toluol umkristalli-

sirt. Farblose Kristalle. Schmp. 101–102°C (Toluol), Ausb. 7.0 g (90%), $R_F = 0.5$ (Chloroform/Methanol 9:1), $[\alpha]_{589}^{20} = +83$ ($c = 1.0$ g in 100 ml Chloroform). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33\text{--}7.20$ (10H, Aromaten-H), 4.61–4.39 (4H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.30 (m_c ; 1H, 4-H), 3.92 (m_c ; 1H, 1-H), 3.75 (m_c ; 2H, CH_2OH), 3.65 (m_c ; 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.47 (m_c ; 1H, 3-H), 2.20–1.98 (m ; 3H, 2-H, 5-H), 1.75 (m_c ; 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.61 (m_c ; 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.46 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.0\text{--}127.56$ (Aromaten-C), 82.95 (d; C-4), 80.56 (d; C-1), 71.94 (t; $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 71.90 (t; $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 61.73 (t; CH_2OH), 59.90 (t; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 46.24 (d; C-3), 43.63 (d; C-2), 36.38 (t; C-5), 32.22 (t; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (356.5) Ber. C 74.13 H 7.92 Gef. C 74.40 H 7.79

(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-1,4-Bis(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)-2-[2-(*p*-phenylbenzoyloxy)ethyl]cyclopentan (**16**): Zu 6.7 g (18.8 mmol) **15** in 8 ml Pyridin werden unter Rühren 5.0 g (23.1 mmol) *p*-Phenylbenzoylchlorid innerhalb von 1 h zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h bei Raumtemp. gerührt und mit 100 ml Essigester versetzt. Die Lösung wird dreimal mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bis zur Trockne eingedampft. Die Reaktionsprodukte werden säulenchromatographisch getrennt. Mit Toluol/Aceton (98:2) werden die Fraktionen 1–3 und mit Toluol/Aceton (7:3) wird die Fraktion 4 erhalten. Die Fraktionen 1 und 3 enthalten die möglichen anderen Ester, die mit Kaliumcarbonat in Methanol wieder zu **15** verseift werden. Die Fraktion 4 enthält noch etwas Ausgangsmaterial **15**.

Fraktion 2: **16** als farbloses Öl. Ausb. 3.4 g (34%), $R_F = 0.48$ (Toluol/Aceton 8:2). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.10\text{--}7.24$ (19H, Aromaten-H), 4.60–4.44 (4H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.49–4.29 (m ; 3H, 4-H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OpPB}$), 3.93 (m_c ; 1H, 1-H), 3.83 (d, $J = 6.19$ Hz; 2H, CH_2OH), 2.55 (m_c ; 1H, 3-H), 2.24–2.04 (m ; 3H, 5-H, 2-H), 2.01–1.91 (m ; 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OpPB}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (20 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.5$ (s; C=O), 145.62–127.05 (Aromaten-C), 82.88 (d; C-4), 80.74 (d; C-1), 71.85 (t; $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 71.72 (t; $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 64.15 (t; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OpPB}$), 60.05 (t; CH_2OH), 45.58 (d; C-3), 43.21 (d; C-2), 36.75 (t; C-5), 28.37 (t; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OpPB}$).

$\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (536.6) Ber. C 78.33 H 6.76 Gef. C 78.14 H 6.73

9,11-Dibenzyl-2-decarboxy-15-dehydro-6-(*p*-phenylbenzoyloxy)-2,3,4,5-tetranor-PGF_{1 β} (**4a**) und sein C-12-Epimeres **4**: 2.9 g (13.5 mmol) Pyridinium-chlorochromat werden mit 13.5 g Aluminiumoxid (neutral) in einer Reibschale gut vermischt und in 28 ml wasserfreiem Dichlormethan suspendiert. Man rührt 2 h und gibt 3.4 g (6.35 mmol) **16** in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan zu. Nach 3 h Rühren ist die Reaktion beendet. Man verdünnt mit 60 ml wasserfreiem Diethylether und dekantiert die überstehende Lösung. Der Rückstand wird noch 8 mal mit je 20 ml Diethylether versetzt, aufgerührt und dekantiert. Die vereinigten Etherlösungen werden über $\text{Mg}_2\text{O}_8\text{Si}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ abgesaugt. Man spült mit 300 ml Ether nach und dampft die Etherlösung i. Vak. zur Trockne ein. Ausb. an **17/17a**: 3.1 g (91%).

Zu einer Suspension von 225 mg (7.5 mmol) Natriumhydrid (80% in Weißöl) in 60 ml wasserfreiem 1,2-Dimethoxyethan werden bei Raumtemp. in einer mehrmals ausgeflamten Apparat unter Stickstoffatmosphäre 1.625 ml (7.8 mmol) (2-Oxoheptyl)phosphonsäure-dimethylester gegeben. Man läßt 1 h rühren und tropft innerhalb von wenigen min 2.65 g (4.96 mmol) **17/17a** in 30 ml 1,2-Dimethoxyethan zu. Nach 4 h Rühren bei Raumtemp. wird der Überschuß des Phosphoniumsalzes mit 1.2 ml Eisessig zerstört, die Reaktionsmischung mit 100 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 100 ml Essigester ausgeschüttelt. Nach Trocknung des Essigesters mit wasserfreiem Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand säulenchromatographisch mit Cyclohexan/Essigester (95:5) als Elutionsmittel getrennt.

Fraktion 1: **4** als farbloses Öl. Ausb. 1.6 g (51%).

Fraktion 2: 4a kristallisiert aus Cyclohexan. Ausb. 0.9 g (29%), Schmp. 89–90°C (Cyclohexan), $R_F = 0.33$ (Toluol/Aceton 8:2), $[\alpha]_{589}^{20} = +51$ ($c = 1.0$ g in 100 ml Chloroform). – IR (KBr): 1720 (C=O), 1665 (C=O), 1610 (C=C), 980 cm^{-1} (C=C, *E*-ständig). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08\text{--}7.24$ (19H, Aromaten-H), 6.77 (dd, $J_{13/14} = 15.9$ Hz, $J_{12/13} = 8.8$ Hz; 1H, 13-H), 6.19 (d, $J_{13/14} = 15.9$ Hz; 1H, 14-H), 4.49 (4H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.39 (m_c; 2H, 6-H), 3.97 (q; 1H, 11-H), 3.90 (q; 1H, 9-H), 2.46 (t; 2H, 16-H), 2.44 (m_c; 1H, 12-H), 2.20–1.87 (m; 5H, 8-H, 7-H, 10-H), 1.58 (m_c; 2H, 17-H), 1.27 (m_c; 4H, 18-H, 19-H), 0.86 (t; 3H, 20-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.46 MHz, CDCl_3): Tab. 4.

$\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{O}_5$ (630.8) Ber. C 79.97 H 7.35 Gef. C 80.14 H 7.62

Die weiteren Reaktionen zu **11a** aus **4a** werden analog – wie bei der Synthese des 12-*epi*-PGF_{2β} (**11**) beschrieben – ausgeführt. Eine quantitative Trennung der C-15-Epimeren **5a** und (15*R*)-**5a** konnte säulenchromatographisch nicht erreicht werden, so daß die Trennung besser auf der Stufe der Verbindungen **10a**/(15*R*)-**10a** erfolgt.

9,11-Dibenzyl-2-decarboxy-6-(p-phenylbenzoyloxy)-2,3,4,5-tetranor-PGF_{1β} (5a): Farbloses Öl. $R_F = 0.58$ (Toluol/Aceton 8:2). – IR (Film): 3430 (OH), 1720 (C=O), 970 (C=C, *E*-ständig). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.10\text{--}7.24$ (19H, Aromaten-H), 5.63 (m_c; 2H, 13-H, 14-H), 4.56–4.43 (4H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.49 (m_c; 1H, 6-H_A), 4.34 (m_c; 1H, 6-H_B), 4.05 (m_c; 1H, 15-H), 3.86 (m_c; 2H, 9-H, 11-H), 2.28 (m_c; 1H, 12-H), 2.10–1.85 (m; 5H, 8-H, 7-H, 10-H), 1.65 (verbreitertes s; 1H, OH), 1.48 (m_c; 2H, 16-H), 1.35–1.15 (m; 6H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.82 (m_c; 3H, 20-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.46 MHz, CDCl_3): Tab. 4.

$\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{O}_5$ (632.8) Ber. C 79.71 H 7.65 Gef. C 79.76 H 7.72

(15*R*)-**5a**: Farbloses Öl. $R_F = 0.59$ (Toluol/Aceton 8:2). – IR (Film): 3440 (OH), 1720 (C=O), 970 cm^{-1} (C=C, *E*-ständig). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.10\text{--}7.24$ (19H, Aromaten-H), 5.63 (m_c, $J_{13/14} = 15.3$ Hz; 1H, 14-H), 5.33 (m_c, $J_{13/14} = 15.3$ Hz, 1H, 13-H), 4.56–4.43 (m; 5H, 6-H_A, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.35–4.27 (m; 1H, 6-H_B), 3.99 (m_c; 1H, 15-H), 3.82 (m_c; 2H, 9-H, 11-H), 2.28 (m_c; 1H, 12-H), 2.1–1.87 (m; 5H, 7-H, 8-H, 10-H), 1.7 (verbreitertes s; 1H, OH), 1.60–1.40 (m; 2H, 16-H), 1.40–1.20 (m; 6H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.86 (m_c; 3H, 20-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.46 MHz, CDCl_3): Tab. 4.

$\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{O}_5$ (632.8) Ber. C 79.71 H 7.65 Gef. C 79.53 H 7.85

9,11-Dibenzyl-PGF_{2β} (10a): Farbloses Öl. Ausb. 230 mg (30%). $R_F = 0.35$ (Toluol/Eisessig/Methanol/Eisessig 80:20:5:1). – IR (Film): 3400 (OH), 1710 (C=O), 970 cm^{-1} (C=C, *E*-ständig). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , H/D-Austausch): $\delta = 7.3$ (m_c; 10H, Aromaten-H), 5.59 (m_c, $J_{13/14} = 15.5$ Hz; 2H, 13-H, 14-H), 5.50–5.30 (m; 2H, 5-H, 6-H), 4.50–4.39 (m; 4H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.09 (q; 1H, 15-H), 3.86 (q; 1H, 11-H), 3.76 (m_c; 1H, 9-H), 2.30 (t; 2H, 2-H), 2.34–2.25 (m; 1H, 12-H), 2.23–1.77 (m; 7H, 4-H, 7-H, 8-H, 10-H), 1.65 (m_c; 2H, 3-H), 1.51 (m_c; 2H, 16-H), 1.28 (m_c; 6H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.86 (m_c; 3H, 20-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.46 MHz, CDCl_3): Tab. 4.

$\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_5$ (534.7) Ber. C 76.37 H 8.67 Gef. C 76.10 H 8.67

(15*R*)-**9,11-Dibenzyl-PGF_{2β} [(15*R*)-10a]**: Farbloses Öl. Ausb. 230 mg (30%), $R_F = 0.38$ (Toluol/Eisessig/Methanol/Eisessig 80:20:5:1). – IR (Film): 3400 (OH), 1710 (C=O), 970 cm^{-1} (C=C, *E*-ständig). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , H/D-Austausch): $\delta = 7.3$ (m_c; 10H, Aromaten-H), 5.60 (m_c; 2H, 13-H, 14-H), 5.60–5.35 (m; 2H, 5-H, 6-H), 4.55–4.38 (4H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.10 (m_c; 1H, 15-H), 3.85 (m_c; 1H, 11-H), 3.77 (m_c; 1H, 9-H), 2.42–2.28 (m; 3H, 2-H, 12-H), 2.19–1.43 (m; 11H, 3-H, 4-H, 7-H, 8-H, 10-H, 16-H), 1.25 (m; 6H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.86 (m_c; 3H, 20-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.46 MHz, CDCl_3): Tab. 4.

$\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_5$ (534.7) Ber. C 76.37 H 8.67 Gef. C 76.35 H 8.72

PGF_{2B} (**11a**): Farblose Kristalle aus Essigester. Schmp. 95°C, Ausb. 120 mg (79%), $R_F = 0.18$ (Essigester/Isopropylalkohol/Eisessig 80:10:2), $[\alpha]_{589}^{20} = -5$ ($c = 1.0$ g in 100 ml Methanol). – IR (KBr): 3460 (OH), 3270 (OH), 1710 (C=O), 970 cm^{-1} (C=C, *E*-ständig). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD 9:1): $\delta = 5.47$ (m_c; 4H, 5-H, 5-H, 13-H, 14-H), 4.02–3.85 (m; 3H, 9-H, 11-H, 15-H), 2.31 (t, $J = 7.3$ Hz; 2H, 2-H), 2.26–1.44 (m; 10H, 4-H, 7-H, 8-H, 10-H, 12-H, 16-H), 1.68 (quint; 2H, 3-H), 1.28 (m_c; 6H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.86 (m_c; 3H, 20-H). – ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃/CD₃OD 9:1): Tab. 1.

C₂₀H₃₄O₅ (354.5) Ber. C 67.77 H 9.67 Gef. C 67.77 H 9.71

PGF_{2B}-methylester (**12a**): Farblose Kristalle aus Diethylether. Ausb. 95%, Schmp. 90–91°C, $R_F = 0.26$ (Chloroform/Methanol 9:1), $[\alpha]_{589}^{20} = -4.3$ ($c = 1.0$ g in 100 ml Methanol). – IR (KBr): 3290 (OH), 1750 (C=O), 970 cm^{-1} (C=C, *E*-ständig). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, H/D-Austausch): $\delta = 5.51$ –5.38 (m; 4H, 5-H, 6-H, 13-H, 14-H), 4.03–3.93 (m; 3H, 9-H, 11-H, 15-H), 3.68 (s; 3H, CO₂CH₃), 2.33 (t; 2H, 2-H), 2.11–1.52 (m; 9H, 4-H, 7-H, 8-H, 10-H, 12-H, 16-H_A), 1.69 (quint; 2H, 3-H), 1.46 (m_c; 1H, 16-H_B), 1.29 (m_c; 6H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.88 (m_c; 3H, 20-H). – ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃): Tab. 1.

C₂₁H₃₆O₅ (368.5) Ber. C 68.45 H 9.85 Gef. C 68.34 H 9.94

(15*R*)-*PGF_{2B}* [(15*R*)-**11a**]: Farblose Kristalle aus Essigester. Ausb. 72%, Schmp. 75–76°C, $R_F = 0.29$ (Essigester/Isopropylalkohol/Eisessig 80:10:2), $[\alpha]_{589}^{20} = -11.6$ ($c = 1.0$ g in 100 ml Methanol). – IR (KBr): 3380 (OH), 1710 (C=O), 970 cm^{-1} (C=C, *E*-ständig). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD 9:1): $\delta = 5.58$ (m_c; 2H, 13-H, 14-H), 5.46 (m_c; 2H, 5-H, 6-H), 4.0 (m_c; 3H, 9-H, 11-H, 15-H), 2.32 (t; 2H, 2-H), 2.32–2.23 (m; 1H, 12-H), 2.15–1.38 (m; 9H, 4-H, 7-H, 8-H, 10-H, 16-H), 1.68 (quint; 2H, 3-H), 1.30 (m_c; 6H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.89 (m_c; 3H, 20-H). – ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃/CD₃OD 9:1): Tab. 2.

C₂₀H₃₄O₅ (354.5) Ber. C 67.77 H 9.67 Gef. C 67.22 H 9.41

Retro-Michael-Addition von **13**

6-Acetoxy-9,11-dibenzyl-2-decarboxy-15-dehydro-2,3,4,5-tetranor-12-epi-PGF_{1B} (**14**) und sein *C*-12-Diastereomer **14a**: 3.5 g (7.8 mmol) **13** werden in 25 ml Acetanhydrid und 0.25 ml Trifluoressigsäure gelöst und 16 h bei 80°C gerührt. Man gibt 100 ml Methanol und nach 30 min 200 ml Wasser zu. Die Lösung wird mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Toluol/Aceton (97:3) als Elutionsmittel getrennt. Ausb. an **14/14a**: 2.0 g (52%).

Fraktion 1: **14** als farbloses Öl. $R_F = 0.25$ (Toluol/Aceton 95:5). – IR (Film): 1740 (C=O), 1675 (C=O), 1630 (C=C), 980 cm^{-1} (C=C, *E*-ständig). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.38$ –7.22 (10H, Aromaten-H), 6.76 (dd, $J_{12/13} = 10.6$ Hz, $J_{13/14} = 15.9$ Hz; 1H, 13-H), 6.18 (d, $J_{13/14} = 15.9$ Hz; 1H, 14-H), 4.55–4.40 (4H, OCH₂C₆H₅), 4.18 (m_c; 1H, 11-H), 4.07 (m_c; 2H, 6-H), 3.98 (m_c; 1H, 9-H), 3.11 (m_c, $J_{12/13} = 10.6$ Hz; 1H, 12-H), 2.52 (m_c; 2H, 16-H), 2.17 (m_c; 3H, 8-H, 10-H), 2.02 (s; 3H, COCH₃), 1.80–1.55 (m; 4H, 7-H, 17-H), 1.30 (m_c; 4H, 18-H, 19-H), 0.88 (t; 3H, 20-H). – ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃): Tab. 3.

C₃₁H₄₀O₅ (492.7) Ber. C 75.58 H 8.18 Gef. C 75.35 H 8.22

Fraktion 2: **14a** als farbloses Öl. $R_F = 0.22$ (Toluol/Aceton 95:5). – IR (Film): 1740 (C=O), 1675 (C=O), 1630 (C=C), 980 cm^{-1} (C=C, *E*-ständig). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.38$ –7.24 (10H, Aromaten-H), 6.73 (dd, $J_{12/13} = 8.8$ Hz, $J_{13/14} = 15.9$ Hz; 1H, 13-H), 6.17 (d, $J_{13/14} = 15.9$ Hz; 1H, 14-H), 4.53–4.40 (4H, OCH₂C₆H₅), 4.09 (m_c; 2H, 6-H), 3.95 (q, $J = 7.1$ Hz; 1H, 11-H), 3.81 (m_c; 1H, 9-H), 2.50 (t, $J = 7.5$ Hz; 16-H), 2.36 (m_c; 1H, 12-H), 2.13 (m_c, $^2J = 13.7$ Hz; 1H, 10-H_A), 2.00 (s; 3H, COCH₃), 2.03–1.88 (m; 2H, 8-H, 10-H_B), 1.75

(m_c; 2H, 7-H), 1.61 (m_c; 2H, 17-H), 1.29 (m_c; 4H, 18-H, 19-H), 0.89 (t, *J* = 6.6 Hz; 3H, 20-H). – ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃): Tab. 3.

C₃₁H₄₀O₅ (492.7) Ber. C 75.58 H 8.18 Gef. C 75.41 H 8.26

- 1) II. Mitteilung: K. Weinges, H. von der Eltz und G. Hartz, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 872.
- 2) D. Seebach und H. O. Kalinowski, Nachr. Chem. Tech. **24**, 415 (1976).
- 3) K. Weinges, H. von der Eltz und D. Tran-Viet, Angew. Chem. **92**, 639 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **19**, 628 (1980).
- 4) W. F. Berkowitz, S. C. Choudhry und J. A. Hrabie, J. Org. Chem. **47**, 824 (1982).
- 5) Imperial Chemical Industries Ltd., London (Erf. E. D. Brown), D. O. S. 2 360 893 (12. Juni 1974), [Chem. Abstr. **81**, 120096e (1974)].
- 6) S. S. Chatterjee und B. Gabard, Privatmitteilung.
- 7) K. Weinges und W. Huber, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 8) ^{8a}) T. A. Eggelte, H. de Koning und H. O. Huisman, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1978**, 980. – ^{8b}) J. T. Harrison, R. Grayhan, T. Williams, A. Semenovski und J. H. Fried, Tetrahedron Lett. **1972**, 5151. – ^{8c}) M. Miyano und C. R. Dorn, J. Org. Chem. **37**, 1818 (1972).
- 9) ^{9a}) M. Miyano, C. R. Dorn und R. A. Mueller, J. Org. Chem. **37**, 1810 (1972). – ^{9b}) M. Naruto, K. Ohno, N. Naruse und H. Takeuchi, Tetrahedron Lett. **1979**, 251.
- 10) M. Christl, H. J. Reich und J. D. Roberts, J. Am. Chem. Soc. **93**, 3463 (1971).
- 11) ^{11a}) N. H. Andersen, J. Lipid Res. **10**, 316 (1969). – ^{11b}) E. L. Cooper und E. W. Yankee, J. Am. Chem. Soc. **96**, 5876 (1974). – ^{11c}) E. J. Corey, C. S. Shiner, R. P. Volante und C. R. Cyr, Tetrahedron Lett. **1975**, 1161.
- 12) K. Weinges und B. Mertz, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 13) ^{13a}) D. H. Nugteren, D. A. van Dorp, S. Bergström, M. Hamberg und B. Samuelsson, Nature (London) **212**, 38 (1966). – ^{13b}) S. Bergström, R. Ryhage, B. Samuelsson und J. Sjövall, J. Biol. Chem. **238**, 3555 (1963).

[120/83]