



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 C 177/00

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



PATENT A5

11

623 036

21 Gesuchsnummer: 6403/76

22 Anmeldungsdatum: 21.05.1976

30 Priorität(en): 26.05.1975 DE 2523676
12.04.1976 DE 2616304

24 Patent erteilt: 15.05.1981

45 Patentschrift veröffentlicht: 15.05.1981

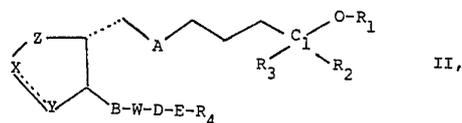
73 Inhaber:
Schering Aktiengesellschaft, Berlin & Bergkamen,
Berlin 65 (West)

72 Erfinder:
Dr. Werner Skuballa, Berlin (West)
Dr. Bernd Radüchel, Berlin (West)
Dr. Helmut Vorbrüggen, Berlin (West)
Dr. Walter Elger, Berlin (West)
Dr. Eckehard Schillinger, Berlin (West)
Dr. Olaf Loge, Berlin (West)

74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung neuer Prostanoderivate.

57 Es werden neue Prostanoderivate der folgenden Formel

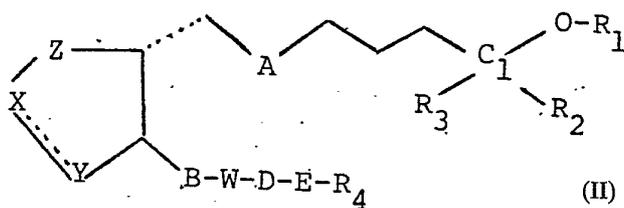


worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man entsprechende 1-OH-Verbindungen mit einem den Rest R₁ abgebenden Mittel verestert.

Die neuen Prostanoderivate können als keteolytisch wirkende Mittel verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Prostan-derivaten der Formel



worin

R_1 einen Acylrest einer organischen Carbon- oder Sulfon-

säure mit 1–15 C-Atomen oder eine $-C(=O)-NH-R_6$ -Gruppe bedeutet, wobei R_6 einen gegebenenfalls substituierten Alkyl- oder einen Acylrest darstellt und

R_2 und R_3 Wasserstoffatome oder Alkylgruppen mit 1–4 C-Atomen bedeuten,

A eines cis-CH=CH-Gruppen bedeutet,

B eine trans-CH=CH-Gruppe darstellt,

W eine freie oder durch Veresterung funktionell abgewandelte Hydroxymethylengruppe, eine freie Carbonyl- oder eine

$-C(=O)CH_3$ -Gruppe, wobei die OH-Gruppe α - oder β -ständig und durch Veresterung funktionell abgewandelt sein kann, bedeutet,

D und E gemeinsam eine direkte Bindung oder

D eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1–5 C-Atomen,

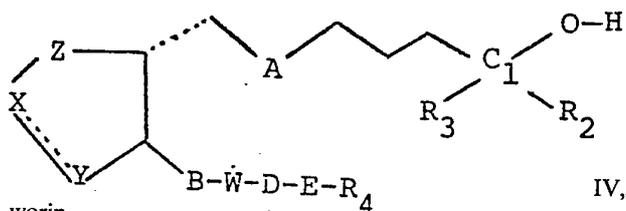
E ein Sauerstoffatom oder eine direkte Bindung bedeutet,

R_4 eine Alkylgruppe, eine Alkenyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe ist,

Z eine Carbonyl- oder eine freie oder durch Veresterung funktionell abgewandelte Hydroxymethylengruppe bedeutet und $X \cdots Y$ für $-CH_2-C(=O)H-$ oder $-CH_2-C(=O)-$ steht, wenn Z eine

Hydroxymethylengruppe bedeutet oder für $-CH_2-C(=O)H-$ oder

$-CH=CH-$ steht, wenn Z eine Carbonylgruppe darstellt, wobei der Rest R_5 eine Alkyl- oder eine freie oder durch Veresterung funktionell abgewandelte Hydroxygruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel



worin

A, Z, X, Y, B, W, D, E, R_2 , R_3 und R_4 die obenangegebene Bedeutung haben, mit einem den Rest R_1 abgebenden Mittel verestert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass anwesende freie Hydroxygruppen während der Veresterung intermediär geschützt sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen vorhandene freie Hydroxygruppen verestert.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen, in welchen W oder Z = OH bzw. $X \cdots Y = -CH_2-C(=O)H-$ ist, die Hydroxygruppe



zur Ketogruppe oxydiert.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen W oder Z = CO bzw. $X \cdots Y -CH_2-C(=O)-$ ist, die Ketogruppen zu den entsprechen-



den Hydroxygruppen reduziert.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen, in welchen $X \cdots Y$ die Bedeutung $-CH_2-C(=O)H-$ hat, Wasser abspaltet, wobei Ver-



bindungen mit einer Doppelbindung in 10,11-Stellung entstehen.

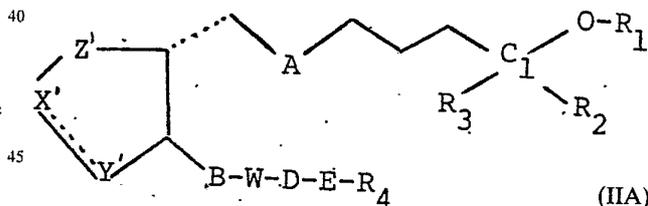
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen in die entsprechenden Epimeren auf trennt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (5Z,10Z,13E)-(8R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-15-hydroxy-16,16-dimethyl-5,10,13-prostatrien-9-on herstellt.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-16,16-dimethylprostadien-9,11,15-triol herstellt.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-11,15-dihydroxy-16,16-dimethyl-prostadien-9-on herstellt.

11. Verfahren zur Herstellung von neuen Prostan-derivaten der Formel



worin

R_1 einen Acylrest einer organischen Carbon- oder Sulfon-



säure mit 1–15 C-Atomen oder eine $-C(=O)-NH-R_6$ -Gruppe bedeutet, wobei R_6 einen gegebenenfalls substituierten Alkyl- oder einen Acylrest darstellt und

R_2 und R_3 Wasserstoffatome oder Alkylgruppen mit 1–4 C-Atomen bedeuten,

A eine cis-CH=CH-Gruppe bedeutet,

B eine trans-CH=CH-Gruppe darstellt,

W' eine durch Ketalisierung funktionell abgewandelte Carbonylgruppe bedeutet,

D und E gemeinsam eine direkte Bindung oder

D eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1–5 C-Atomen,

E ein Sauerstoffatom oder eine direkte Bindung bedeutet,

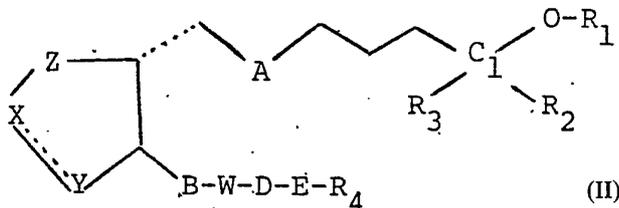
R_4 eine Alkylgruppe, eine Alkenyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe,

Z' eine durch Ketalisierung funktionell abgewandelte Carbonylgruppe ist, und

X'---Y' für eine durch Ketalisierung funktionell abgewandelte Gruppe $-\text{CH}_2-\text{C}-$ steht,



dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine Verbindung der Formel



herstellt, worin $R_1, R_2, R_3, R_4, A, B, D$ und E weiter oben definiert sind, und W und Z eine Ketogruppe bedeuten und $X'---Y'$ die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{C}-$ ist, und anschliessend die Ketogruppen ketalisiert.



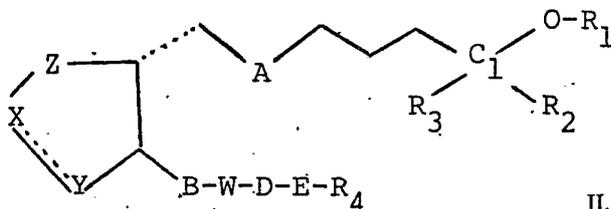
Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer Prostanerivate.

Es ist bekannt, dass die physiologischen Wirkungen der Prostaglandine sowohl im Säugetierorganismus als auch in vitro nur von kurzer Dauer sind, da sie rasch zu einer Vielzahl von pharmakologisch inaktiven Stoffwechselprodukten umgewandelt werden. Ausserdem ist es bekannt, dass die natürlichen Prostaglandine an sich keine biologische Spezifität besitzen, die für einen Arzneistoff notwendig ist.

Es war daher wünschenswert, Prostaglandin-analoga mit einem den natürlichen Prostaglandinen vergleichbaren Wirkungsspektrum zu entwickeln und Strukturveränderungen vorzunehmen, durch die die Dauer und Selektivität der Wirksamkeit gesteigert wird.

Es wurde nun gefunden, dass Prostan-1-ol-ester überraschenderweise eine hervorragende Wirkungsspezifität und eine längere Wirkungsdauer als natürliche Prostaglandine besitzen. So zeigen die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen beispielsweise eine sehr gute Wirkung auf den Uterus, während die Darm- und Gefässmuskulatur praktisch nicht beeinflusst wird.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen weisen die folgende Formel auf



worin

R_1 einen Acylrest einer organischen Carbon- oder



Sulfonsäure mit 1–15 C-Atomen oder eine $-\text{C}-\text{NH}-\text{R}_6$ -Gruppe bedeutet, wobei R_6 einen gegebenenfalls substituierten Alkyl- oder einen Acylrest darstellt und

R_2 und R_3 Wasserstoffatome oder Alkylgruppen mit 1–4 C-Atomen bedeuten,

A eine cis- $\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe bedeutet,

B eine trans- $\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe darstellt,

W eine freie oder durch Veresterung funktionell abgewandelte Hydroxymethylengruppe, eine freie Carbonyl- oder eine

5 $-\text{C}-$ Gruppe, wobei die OH-Gruppe α - oder β -ständig und



10 durch Veresterung funktionell abgewandelt sein kann, bedeutet, D und E gemeinsam eine direkte Bindung oder D eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1–5 C-Atomen,

E ein Sauerstoffatom oder eine direkte Bindung bedeutet,

15 R_4 eine Alkylgruppe, eine Alkenyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe,

Z eine Carbonyl- oder eine freie oder durch Veresterung funktionell abgewandelte Hydroxymethylengruppe bedeutet und

20 $X'---Y'$ für $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{H}$ oder $-\text{CH}_2-\text{C}-$ steht, wenn Z eine

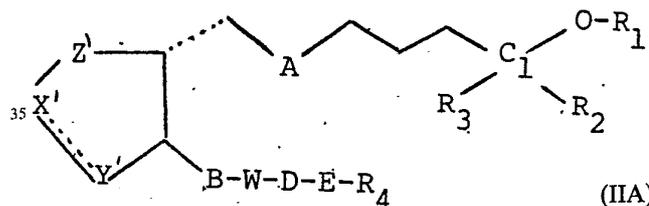


Hydroxymethylengruppe bedeutet oder für $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{H}$ oder



25 $-\text{CH}=\text{CH}-$ steht, wenn Z eine Carbonylgruppe darstellt, wobei der Rest R_5 eine Alkyl- oder eine freie oder durch Veresterung funktionell abgewandelte Hydroxygruppe bedeutet.

Weitere erfindungsgemäss herstellbare Verbindungen weisen die folgende Formel auf



40 worin $R_1, R_2, R_3, R_4, A, B, D$ und E weiter oben definiert sind und W' und Z' die durch Ketalisierung funktionell abgewandelte Ketogruppe bedeuten und die Ketogruppe $X'---Y'$ mit der Bedeutung $-\text{CH}_2-\text{C}-$, durch Ketalisierung funktionell abgewandelt ist.



45 Unter einer $-\text{C}-\text{NH}-\text{R}_6$ -Gruppe soll ein substituiertes Carbamoylrest verstanden werden. Die Carbaminsäure kann am Stickstoffatom substituiert sein durch einen Alkyl- oder Acylrest.

Als Alkylgruppen R_6 sind bevorzugt gerade oder verzweigte Alkylgruppen mit 1–10 C-Atomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Isobutyl, Butyl, Pentyl, Heptyl, 55 Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen R_6 können gegebenenfalls 1 bis mehrfach substituiert sein, vorzugsweise durch Halogenatome, Alkoxygruppen, gegebenenfalls substituierte Arylgruppen, Dialkylamine und Trialkylammonium.

60 Als Substituenten seien beispielsweise genannt Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Phenyl, Dimethylamin, Diäthylamin, Methoxy, Äthoxy.

Als bevorzugte Alkylgruppen R_6 ist Methyl, Äthyl, Propyl, Isobutyl, Butyl, Trichlormethyl, Trifluormethyl zu nennen.

65 Als Acylrest R_1 und R_6 kommen vor allem physiologisch verträgliche Säurereste in Frage. Bevorzugte Säuren sind organische Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1–15 Kohlenstoff-

atomen, die der aliphatischen, cyclo-aliphatischen, aromatischen, aromatisch-aliphatischen oder heterocyclischen Reihe angehören. Diese Säuren können gesättigt, ungesättigt und/oder mehrbasisch und/oder in üblicher Weise substituiert sein. Als Beispiele für die Substituenten seien Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Oxo- oder Aminogruppen oder Halogenatome erwähnt.

Beispielsweise seien folgende Carbonsäuren genannt: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Capronsäure, Önanthensäure, Caprylsäure, Pelargonsäure, Caprinsäure, Undecylsäure, Laurinsäure, Tridecylsäure, Myristinsäure, Pentadecylsäure, Trimethyllessigsäure, Diäthyllessigsäure, tert.-Butyllessigsäure, Cyclopentyllessigsäure, Cyclohexyllessigsäure, Cyclohexancarbonsäure, Phenyllessigsäure, Phenoxyessigsäure, Methoxyessigsäure, Äthoxyessigsäure, Mono-, Di- und Trichloroessigsäure, Aminoessigsäure, Diäthylaminoessigsäure, Piperidinoessigsäure, Morpholinoessigsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Benzoesäure, mit Halogen-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Carboxy-Gruppen substituierte Benzoesäuren, Nikotinsäure, Isonikotinsäure, Furan-2-carbonsäure, Cyclopentylpropionsäure. Als besonders bevorzugte Acylreste werden solche mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen betrachtet.

Als Sulfonsäuren kommen beispielsweise Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Isopropylsulfonsäure, -Chloräthansulfonsäure, Butansulfonsäure, Cyclopentansulfonsäure, Cyclohexansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, p-Chlorbenzolsulfonsäure, N,N-Dimethylaminosulfonsäure, N,N-Diäthylaminosulfonsäure, N,N-Bis(-Chloräthyl)-aminosulfonsäure, N,N-Diisobutylaminosulfonsäure, N,N-Dibutylaminosulfonsäure, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, N-Methylpiperazino- und Morpholinosulfonsäure in Frage.

Alkylgruppen R_2 und R_3 sind Alkylreste mit 1–4 Kohlenstoffatomen, die geradkettig oder verzweigt sein können, nämlich der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, und tert.-Butyl-Rest. Bevorzugt ist die Methyl- und Äthylgruppe.

Die Hydroxygruppen R_5 und in W und in Z können funktionell abgewandelt sein, nämlich durch Veresterung, wobei die freien oder abgewandelten Hydroxygruppen in W und in Z α - oder β -ständig sein können.

Als Acylreste kommen in den Verbindungen der Formel II die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind es die gleichen Reste wie für R_1 ; namentlich genannt seien beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl.

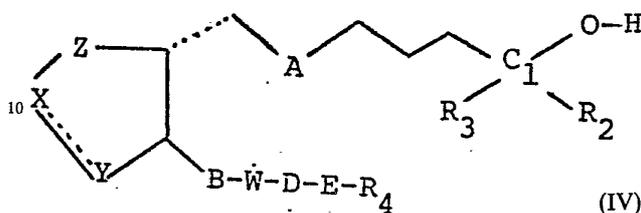
Bedeutet W eine Carbonylgruppe, so kann diese in den Verbindungen der Formel IIA nach den dem Fachmann bekannten Methoden funktionell durch Ketalisierung abgewandelt sein. Besonders geeignet ist die Herstellung von cyclischen Ketalen mit 1–3 C-Atomen im Ring, wie z.B. mit Äthylenglykol, Propandiol-(1,3), 2,2,-Dimethylpropandiol-(1,3), Cyclopentandiol-(1,2) oder Glycerin.

Als Alkylgruppe R_4 kommen gerad- und verzweigt-kettige Alkylreste oder Alkenylreste, vorzugsweise gesättigte, mit 1–10, insbesondere 1–6 C-Atomen, in Frage. Beispielsweise genannt seien Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, Tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Butenyl, Isobutenyl, Propenyl und Pentenyl.

Als substituierte bzw. unsubstituierte Arylgruppen R_4 kommen beispielsweise in Betracht: Phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl, die jeweils substituiert sein können durch 1–3 Halogenatome, eine Phenylgruppe, 1–3 Alkylgruppen mit jeweils 1–4 C-Atomen, eine Chlormethyl-, Fluormethyl-, Trifluormethyl-, Carboxyl-, Alkoxy- oder Hydroxygruppe. Bevorzugt ist die Substitution in 3- und 4-Stellung am Phenylring zum Beispiel durch Fluor, Chlor, Alkoxy oder Trifluormethyl oder in 4-Stellung durch Hydroxy.

Als Alkylrest R_5 kommen insbesondere Alkylreste mit 1–2 C-Atomen in Betracht, vorzugsweise der Methylrest.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Prostaglandine ist dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel



worin

A, Z, X, Y, B, W, D, E, R_2 , R_3 und R_4 die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem den Rest R_1 abgebenden Mittel verestert.

In erfindungsgemäßen erhaltenen Verbindungen der Formel II, in welchen W oder Z = OH bzw. $X_{\dots}Y = -CH_2-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{C}}H-$ ist,

ebenso kann man auch in den Verbindungen der Formel II, in welchen W oder Z = CO bzw. $X_{\dots}Y = -CH_2-\overset{\text{O}}{\underset{||}{C}}-$ bedeutet,

die Ketogruppen zu entsprechenden Hydroxygruppen reduzieren.

Es besteht auch die Möglichkeit, aus erhaltenen Verbindungen der Formel II, worin $X_{\dots}Y$ die Gruppe $-CH_2-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{C}}H-$ be-

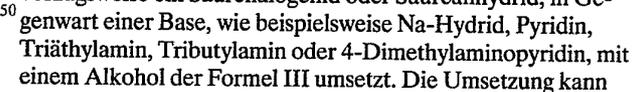
deutet, durch Wasserabspaltung Verbindungen mit einer Doppelbindung in 10,11-Stellung herzustellen.

Zusätzlich kann man in erhaltenen Verbindungen freie Hydroxygruppen verestern.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIA ist dadurch gekennzeichnet, dass man zuerst, wie weiter oben beschrieben, Verbindungen der Formel II herstellt, in welchen W und Z eine Ketogruppe bedeuten und $X_{\dots}Y$ der Formel $-CH_2-\overset{\text{O}}{\underset{||}{C}}-$ ist, und dann diese Verbindungen ketalisiert.

Die erfindungsgemäße Veresterung der Alkohole der Formel IV kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Zum Beispiel erfolgt die Veresterung dadurch, dass man ein Säurederivat, vorzugsweise ein Säurehalogenid oder Säureanhydrid, in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Na-Hydrid, Pyridin, Triäthylamin, Tributylamin oder 4-Dimethylaminopyridin, mit einem Alkohol der Formel III umsetzt. Die Umsetzung kann ohne Lösungsmittel oder in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton, Acetonitril, Dimethylacetamid, DMSO bei Temperaturen über oder unter Raumtemperatur, zum Beispiel zwischen -80°C bis 100°C , vorzugsweise bei Raumtemperatur, vorgenommen werden.

Ferner kann zum Beispiel ein Alkohol der Formel IV mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel V



worin R_6 die oben angegebene Bedeutung hat, gegebenenfalls unter Zusatz eines tertiärenamins, wie zum Beispiel Triäthylamin oder Pyridin, umgesetzt werden. Die Umsetzung kann ohne Lösungsmittel oder in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton, Acetonitril, Dimethylacetamid, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Äther, Benzol, Toluol, DMSO bei

Temperaturen über oder unter Raumtemperatur, zum Beispiel zwischen -80°C bis 100°C , vorzugsweise bei $0-30^{\circ}\text{C}$, vorgenommen werden.

Enthält das Ausgangsprodukt neben der 1-ständigen OH-Gruppe noch zusätzliche OH-Gruppen im Prostanrest, so werden diese OH-Gruppen nach dem erfindungsgemässen Verfahren im allgemeinen auch verestert. Werden letztlich Endprodukte gewünscht, deren zusätzliche Hydroxylgruppen im Prostanrest als freie Hydroxylgruppen vorliegen, geht man zweckmässigerweise von Ausgangsprodukten aus, in denen diese durch vorzugsweise leicht abspaltbare Ätherreste intermediär geschützt sind. Werden als Ausgangsprodukt z.B. Verbindungen eingesetzt, die im Prostanrest funktionell abgewandelte OH-Gruppen, beispielsweise durch Ätherbildung, haben, so können im Endprodukt, nach Freisetzung der funktionell abgewandelten OH-Gruppen, diese verestert werden, wobei man verschiedene Acylgruppen im Endprodukt einführen kann.

Die Freisetzung der funktionell abgewandelten Hydroxygruppen kann nach bekannten Methoden erfolgen. Beispielsweise wird die Abspaltung von Hydroxyschutzgruppen, wie beispielsweise des Tetrahydropyranylrestes, in einer wässrigen Lösung einer organischen Säure, wie zum Beispiel Essigsäure, Propionsäure u.a. oder in einer wässrigen Lösung einer anorganischen Säure, wie zum Beispiel Salzsäure oder Tetrabutylammoniumfluorid, durchgeführt. Zur Verbesserung der Löslichkeit wird zweckmässigerweise ein mit Wasser mischbares inertes organisches Lösungsmittel zugesetzt. Geeignete organische Lösungsmittel sind zum Beispiel Alkohole, wie Methanol und Äthanol, und Äther, wie Dimethoxyäthan, Dioxan und Tetrahydrofuran. Tetrahydrofuran wird bevorzugt angewendet. Die Abspaltung wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und 80°C durchgeführt.

Die Ketalisierung erfolgt gewöhnlich in an sich bekannter Weise. Beispielsweise wird mit Äthylenglykol in Gegenwart eines sauren Katalysators unter Wasserabscheidung erhitzt. Als saure Katalysatoren sind p-Toluolsulfonsäure und Perchlorsäure besonders geeignet.

Die Oxydation anwesender Hydroxygruppen kann nach an sich bekannten Methoden mit den üblichen Oxydationsmitteln vorgenommen werden. Beispielsweise kann die Oxydation der 9-Hydroxygruppe zum Keton mit Jones-Reagenz (J. Chem. Soc. 1953, 2555) erfolgen. Man arbeitet gewöhnlich mit einem Überschuss des Oxydationsmittels in einem geeigneten Verdünnungsmittel, wie Aceton, bei Temperaturen zwischen 0°C und -50°C , vorzugsweise bei -20°C . Die Reaktion ist allgemein nach 5 bis 30 Minuten beendet. Vorzugsweise erfolgt die Oxydation nach intermediärem Schutz der 11- und 15-Hydroxygruppe, zum Beispiel durch Silylierung (Chem. Comm. (1972), 1120). Die Silylierung wird beispielsweise mit N,N-Diäthyltrimethylsilylamin in Aceton bei -70°C bis $+20^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei -40°C bis 0°C , vorgenommen. Als weitere Oxydationsmittel sind Silbercarbonat auf «Celite» oder Collins-Reagenz geeignet (Tetrahedron Letters 1968, 3363).

Die regioselektive Oxydation von 9,11-Dihydroxyverbindungen, die in 15-Stellung keine oxydierbare Hydroxygruppe enthalten, kann nach den dem Fachmann bekannten Methoden vorgenommen werden. Zur Oxydation der 11 α -Hydroxygruppe verwendet man vorzugsweise Jones-Reagenz oder Collins-Reagenz, während die regioselektive Oxydation der 9 α -Hydroxygruppe insbesondere mit Fetizon-Reagenz (Tetrahedron 29, 2867 (1973)), Silbercarbonat oder Platin/Sauerstoff (Adv. in Carbohydrate Chem. 17, 169 (1962)) erfolgt. Die Oxydation mit Jones-Reagenz wird gewöhnlich bei -40°C bis $+20^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei -30°C bis -10°C oder mit Collins-Reagenz bei -20°C bis 30°C , vorzugsweise bei 0°C bis 20°C , in einem gegen das Oxydationsmittel inerten Lösungsmittel durchgeführt. Als Lösungsmittel können Methylenchlorid, Chloroform,

Äthylenchlorid, Pyridin u.a., vorzugsweise jedoch Methylenchlorid, verwendet werden.

Als Lösungsmittel für die Oxydation mit Fetizon-Reagenz, Silbercarbonat oder Platin mit Sauerstoff können Benzol, Toluol, Xylol, Essigester, Aceton, Tetrahydrofuran, Diäthyläther und Dioxan und andere inerte Lösungsmittel verwendet werden. Die Reaktionstemperaturen liegen insbesondere zwischen 20°C und 110°C bei der Silbercarbonat- oder Fetizon-Oxydation, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels. Bei der Oxydation mit Platin/Sauerstoff werden Temperaturen vorzugsweise $20^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$ angewandt.

Die Reduktion der 9-Ketogruppe kann mit üblichen Reduktionsmitteln durchgeführt werden, zum Beispiel wird mit Natriumborhydrid, Lithium-tri-tert.-butoxy-aluminiumhydrid, Zinkborhydrid, Aluminiumisopropylat in Gegenwart eines Alkohols, oder Kalium-tri-sec.-butyl-borhydrid reduziert, vorzugsweise mit Natriumborhydrid bei Temperaturen zwischen -50°C und $+50^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei 0°C bis 20°C , durchgeführt. Als Lösungsmittel für diese Reaktion kommen je nach verwendetem Reduktionsmittel in Frage Methanol, Äthanol, i-Propanol, Diäthyläther, Dioxan, Tetrahydrofuran. Bei der Reduktion mit Natriumborhydrid wird vorzugsweise Methanol, Äthanol oder Isopropanol verwendet. Das entstehende α - und β -OH-Epimerengemisch kann in üblicher Weise durch Säulen- oder Schichtchromatographie getrennt werden.

Sollen im Primärprodukt enthaltene $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindungen gewünschtenfalls reduziert werden, kann die Hydrierung nach an sich bekannten Methoden erfolgen.

Eine Hydrierung der 5,6-Doppelbindung wird z.B. in an sich bekannter Weise bei tiefen Temperaturen, vorzugsweise bei -20°C , in einer Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators durchgeführt. Als Katalysator ist zum Beispiel 10% Palladium auf Kohle geeignet.

Wird sowohl die 5,6- als auch die 13,14-Doppelbindung hydriert, so arbeitet man vor allem bei höherer Temperatur, vorzugsweise bei 20°C .

Eine Dehydratisierung der 9-Oxoverbindung, bei welcher die 11-Hydroxygruppe und ein Wasserstoffatom aus der 10-Stellung abgespalten werden zu einem Prostaglandin-A-Derivat, kann unter Bedingungen, wie sie dem Fachmann allgemein bekannt sind, durchgeführt werden. Im allgemeinen erfolgt die Dehydratisierung in einer Lösung einer organischen Säure, wie Essigsäure, oder einer anorganischen Säure, wie Salzsäure, bei Temperaturen zwischen 20°C und 80°C . Nach etwa 2 bis 17 Stunden ist die Reaktion beendet.

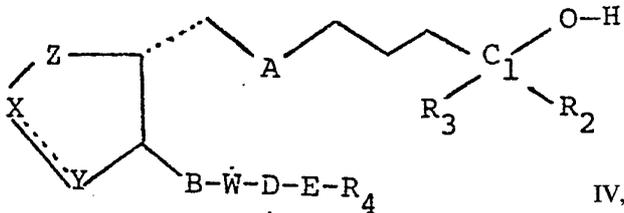
Eine bevorzugte Ausführungsform besteht darin, dass man die obengenannten Verbindungen mit Diazokohlenwasserstoffen, wie beispielsweise Diazomethan, Diazoäthan, Diazopropan, vorzugsweise mit Diazomethan, umsetzt. Die Reaktion wird beispielsweise in Gegenwart von Metallsalzen bei Temperaturen zwischen 20°C und -100°C , vorzugsweise bei 0°C , in einem inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Glyme, Diglyme, Dioxan, vorzugsweise in Diäthyläther, durchgeführt. Als Metallsalze können Kupferchlorid, Kupferacetat, Palladium-II-acetat, Palladium-II-chlorid, vorzugsweise Palladium-II-acetat, verwendet werden.

Die Trennung der Epimeren kann nach den dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen, wie beispielsweise durch Säulen- oder Schichtchromatographie oder durch fraktionierte Kristallisation.

Die Herstellung von neuen Verbindungen der Formel IV, worin R_2 und R_3 eine Alkylgruppe bedeuten, kann nach den üblichen Methoden erfolgen, beispielsweise durch Umsetzung eines Prostansäureesters mit Alkylolithium bei Temperaturen zwischen -10°C bis $+10^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei 0°C in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Äther und Tetrahydrofuranmischungen unter Ausbildung der tertiären Alkohole der allgemeinen Formel IV.

Werden im Endprodukt freie OH-Gruppen gewünscht, so ist es zweckmässig, vor der Reduktion zu den C₁-Alkoholen die gegebenenfalls anwesenden freien Hydroxyl- oder freien Oxo-Gruppen intermediär zu schützen, beispielsweise durch Verätherung bzw. Ketalisierung.

Die im erfindungsgemässen Verfahren eingesetzten neuen Ausgangsstoffe weisen die folgende Formel auf



worin

A, Z, X, Y, B, W, D, E und R₄ die oben angegebene Bedeutung haben und R₂ und R₃ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen darstellen.

Bevorzugte Verbindungen sind ausser den in den Beispielen genannten Verbindungen noch folgende:

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-prostadien-9,11,15-triol
 (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-11,15-dihydroxy-prostadien-9-on
 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S,16RS)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-16-methyl-prostadien-9,11,15-triol
 (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S,16RS)-1-(2-Carboxy-propionyl-oxy)-11,15-dihydroxy-16-methyl-prostadien-9-on
 (5Z,10Z,13E)-(8R,12S,15S)-1-Methoxyacetoxy-15-hydroxy-5,10,13-prostadien-9-on
 (5Z,10Z,13E)-(8R,12S,15S)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-15-hydroxy-5,10,13-prostadien-9-on
 (5Z,10Z,13E)-(8R,12S,15S,16RS)-1-(2-Carboxy-propionyl-oxy)-16-methyl-15-hydroxy-5,10,13-prostadien-9-on
 (5Z,10Z,13E)-(8R,12S,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-16,16-äthylen-15-hydroxy-5,10,13-prostadien-9-on
 (10Z,13E)-(8R,12S,15S)-1-Methoxyacetoxy-15-hydroxy-10,13-prostadien-9-on
 (10Z,13E)-(8R,12S,15S)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-15-hydroxy-10,13-prostadien-9-on
 (10Z,13E)-(8R,12S,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-15-hydroxy-16,16-dimethyl-10,13-prostadien-9-on
 (10Z,13E)-(8R,12S,15S,16RS)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-15-hydroxy-16-methyl-10,13-prostadien-9-on
 (5Z,10Z)-(8R,12S,15S)-1-Methoxyacetoxy-15-hydroxy-5,10-prostadien-9-on
 (5Z,10Z)-(8R,12S,15S)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-15-hydroxy-5,10-prostadien-9-on
 (5Z,10Z)-(8R,12S,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-15-hydroxy-16,16-dimethyl-5,10-prostadien-9-on
 (5Z,10Z)-(8R,12S,15R,16RS)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-15-hydroxy-16-methyl-5,10-prostadien-9-on
 (10Z)-(8R,12S,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-15-hydroxy-16,16-dimethyl-10-prosten-9-on
 (10Z)-(8R,12S,15R,16RS)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-15-hydroxy-16-methyl-10-prosten-9-on
 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyl-oxy)-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-9,11,15-triol
 (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-11,15-dihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-9-on
 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyl-

oxy)-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-9,11,15-triol
 (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-11,15-dihydroxy-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-9-on
 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyl-oxy)-16-(4-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-9,11,15-triol
 (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-11,15-dihydroxy-16-(4-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-9-on
 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyl-oxy)-16-(3-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-9,11,15-triol
 (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-11,15-dihydroxy-16-(3-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-9-on
 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyl-oxy)-16-(4-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-9,11,15-triol
 (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-11,15-dihydroxy-16-(4-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-9,11,15-triol
 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-(N-Acetylcarbamoyloxy)-5,13-prostadien-9,11,15-triol
 (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-(N-Acetylcarbamoyloxy)-11,15-dihydroxy-5,13-prostadien-9-on
 (5Z,13E)-(8R,12S,15S)-1-(N-Acetylcarbamoyloxy)-15-hydroxy-5,10,13-prostadien-9-on
 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-(N-Phenylcarbamoyloxy)-5,13-prostadien-9,11,15-triol
 (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-(N-Phenylcarbamoyloxy)-11,15-dihydroxy-5,13-prostadien-9-on
 (5Z,13E)-(8R,12S,15S)-1-(N-Phenylcarbamoyloxy)-15-hydroxy-5,10,13-prostadien-9-on
 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-15-methyl-5,13-prostadien-9,11,15-triol
 (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-11,15-dihydroxy-15-methyl-5,13-prostadien-9-on
 (40) (5Z,13E)-(8R,12S,15S)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-5,10,13-prostadien-9-on
 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S,16RS)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-16-methyl-5,13-prostadien-9,11,15-triol
 (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S,16RS)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-11,15-dihydroxy-16-methyl-5,13-prostadien-9-on
 (45) (5Z,13E)-(8R,12S,15S,16RS)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-15-hydroxy-16-methyl-5,10,13-prostadien-9-on
 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-16,16-dimethyl-5,13-prostadien-9,11,15-triol
 (50) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-11,15-dihydroxy-16,16-dimethyl-5,13-prostadien-9-on
 (5Z,13E)-(8R,12S,15R)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-15-hydroxy-16,16-dimethyl-5,10,13-prostadien-9-on
 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-9,11,15-triol
 (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-11,15-dihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-9-on
 (60) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-9,11,15-triol
 (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-11,15-dihydroxy-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-9-on
 (65) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-16-(4-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-9,11,15-triol

(8R,12S,15R)-1-(N-Acetylcarbamoxyloxy)-16,16-dimethyl-15-hydroxy-10-prosten-9-on
 (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-(N-Acetylcarbamoxyloxy)-15-hydroxy-11,15-dimethyl-5,13-prostadien-9-on
 (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-(N-Methylcarbamoxyloxy)-15-hydroxy-11,15-dimethyl-5,13-prostadien-9-on
 (13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-(N-Methylcarbamoxyloxy)-15-hydroxy-11,15-dimethyl-13-prosten-9-on

Die neuen Prostanerivate der Formel II sind wertvolle Pharmaka, da sie bei ähnlichem Wirkungsspektrum eine wesentlich stärkere und vor allem wesentlich längere Wirkung aufweisen als die entsprechenden natürlichen Prostaglandine.

Die neuen Prostaglandin-Analoga vom E-, D- und F-Typ wirken sehr stark luteolytisch, d.h. zur Auslösung einer Luteolyse benötigt man wesentlich geringere Dosierungen als bei den entsprechenden natürlichen Prostaglandinen.

Auch zur Auslösung von Aborten sind wesentlich geringere Mengen der neuen Prostaglandin-Analoga im Vergleich zu den natürlichen Prostaglandinen erforderlich. Die Untersuchungen wurden an graviden Ratten und Meerschweinchen nach den üblichen Methoden durchgeführt. So wurden gravide Ratten vom 4.-7. Tag der Trächtigkeit subcutan mit den erfindungsgemässen Verbindungen behandelt. Am 9. Tag wurden die Tiere getötet und die Uteri auf Implantationsstellen untersucht. Wie die nachfolgende Tabelle am Beispiel der Verbindungen 1-7 ausweist, sind die erfindungsgemässen Verbindungen in 3-100fach geringerer Dosis genauso gut abortiv wirksam im Vergleich zu 1 mg pro Tier PG F_{2a}. Ebenso ist beispielsweise (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-Acetoxy-11,15-dihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-prostadien-9-on im Vergleich zu 1 mg pro Tier PG E₂ in 100fach geringerer Dosis genauso gut abortiv wirksam.

Tabelle

Untersuchte Verbindung	relative Wirkung (PG F _{2a} = 1) auf Abort bei der Ratte
1 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-Acetoxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-prostadien-9,11,15-triol	100
2 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-15-methyl-prostadien-9,11,15-triol	10
3 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-9,11,15-triol	5
4 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-prostadien-9,11,15-triol	3
5 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-Acetoxy-16,16-dimethyl-prostadien-9,11,15-triol	3
6 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-[(Methoxy)-acetoxy]-prostadien-9,11,15-triol	3
7 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Isobutyryloxy-prostadien-9,11,15-triol	3

Bei der Registrierung der isotonischen Uteruskontraktion an der narkotisierten Ratte und am isolierten Rattenuterus zeigt sich, dass die erfindungsgemässen Substanzen wesentlich wirk-

samer sind und ihre Wirkungen länger anhalten als bei den natürlichen Prostaglandinen.

Die neuen Prostanerivate sind geeignet, nach einmaliger intrauteriner Applikation eine Menstruation zu induzieren oder eine Schwangerschaft zu unterbrechen. Dabei ist als therapeutischer Fortschritt anzusehen, dass – neben der überraschend guten Dissoziation antifertiler Eigenschaften – auch Effekte auf andere Organsysteme nahezu vollständig verhindert werden. Sie eignen sich ferner zur Synchronisation des Sexualzyklus bei weiblichen Säugetieren wie Affen, Kaninchen, Rindern, Schweinen usw.

Die gute Wirkungsdissoziation der erfindungsgemäss erhaltenen Substanzen zeigt sich bei der Untersuchung an anderen glattnuskulären Organen, wie beispielsweise am Meerschweinchen-Ileum oder an der isolierten Kaninchen-Trachea, wo eine wesentlich geringere Stimulierung zu beobachten ist als durch die natürlichen Prostaglandine.

Die neuen Wirkstoffe der PG E-Reihe zeigen an der isolierten Kaninchen-Trachea in vitro bronchodilatatorische Wirkung und hemmen stark die Magensäuresekretion und wirken regulierend bei Herzrhythmusstörungen. Die neuen Verbindungen der PG A- und PG E-Reihe senken ferner den Blutdruck und wirken diuretisch.

Die genannten Wirkstoffe der F-Reihe wirken weniger bronchokonstriktorisch als natürliches Prostaglandin F_{2a}, was für ihre therapeutische Anwendung von grossem Vorteil ist. Für die medizinische Anwendung können die Wirkstoffe in eine für die Inhalation, für orale oder parenterale Applikation geeignete Form überführt werden. Zur Inhalation werden zweckmässigerweise Aerosol- oder Spraylösungen hergestellt.

Für die orale Applikation sind beispielsweise Tabletten, Dragees oder Kapseln geeignet.

Für die parenterale Verabreichung werden sterile, injizierbare, wässrige oder ölige Lösungen benutzt.

Arzneimittel auf Basis der neuen Verbindungen können die üblichen Hilfs- und Trägerstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäss hergestellten Wirkstoffe sollen vor allem in Verbindung mit den in der Galenik bekannten und üblichen Hilfsstoffen, zum Beispiel zur Herstellung von Präparaten zur Auslösung eines Abortes, zur Zyklussteuerung oder zur Einleitung einer Geburt dienen. Für diesen Zweck können sterile, wässrige Lösungen, die 0,01-10 µg/ml der aktiven Verbindung enthalten, als intravenöse Infusion angewendet werden. Zur Herstellung wässriger isotonischer Lösungen sind die neuen Verbindungen besonders geeignet. Zur Steigerung der Löslichkeit können Alkohole, wie Äthanol, Äthylenglykol und Propylenglykol, hinzugefügt werden.

Beispiel 1

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-prostadien-9,11,15-triol

Eine Mischung aus 550 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien-1-ol, 2,5 ml Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid liess man 14 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man dampfte im Vakuum ein und erhielt 600 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien als hellgelbes Öl.

IR (CHCl₃): 1738, 1240 /cm

Das so erhaltene 1-Acetat rührte man 4 Stunden bei 50° C mit 15 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10), dampfte im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Äther/Essigester (8+2) erhielt man 290 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 3000, 2930, 2860, 1738, 1240, 972 /cm

NMR (CDCl₃): δ: 5,3–5,6 (4H,m); 4,06 (2H,t,J=6,5Hz); 3,85–4,28 (3H,m); 8,05 (3H,s); 0,90 (3H,t,J=7Hz)

Das Ausgangsmaterial für die obige Verbindung wurde wie folgt hergestellt:

a) *Prostaglandin F_{2α}-9,11,15-Tris(tetrahydropyran-2-yl)äther-methylester*

Zu einer Lösung von 153 mg PG F_{2α}-methylester in 6 ml Methylenchlorid fügte man bei 5° C 0,45 ml Dihydropyran und 2 mg p-Toluolsulfonsäure, rührte 30 Minuten bei 0° C, gab auf 3 ml gesättigte Natriumbicarbonatlösung, verdünnte mit Äther, schüttelte die organische Phase zweimal mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Filtration des Eindampfrückstandes über Kieselgel erhielt man mit Äther/Hexan (1+1) 216 mg der Titelverbindung als farbloses Öl. DC (Äther/Hexan 7+3): Rf-Wert 0,75

b) *(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien-1-ol*

Zu einer Suspension von 500 mg Lithiumaluminiumhydrid in 25 ml Äther tropfte man bei 10° C eine Lösung von 1 g der nach Beispiel 1 a) hergestellten Verbindung in 25 ml Äther und rührte 1,5 Stunden bei Raumtemperatur. Anschliessend zerstörte man überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid durch tropfenweise Zugabe von Essigester, fügte 2 ml Wasser zu, rührte 45 Minuten bei Raumtemperatur, filtrierte und dampfte im Vakuum ein. Nach Filtration des Rückstandes über Kieselgel erhielt man mit Hexan/Äther (3+2) 880 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 3000, 2938, 2860, 1600, 975 /cm

NMR (DMSO-d₆): δ: 5,2–5,55 (4H,m); 4,45–4,73 (3H,m); 4,3 (1,t,J=5Hz); 0,88 (3H,t,J=7Hz)

Beispiel 2

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Isobutyryloxy-prostadien-9,11,15-triol

Eine Mischung aus 300 mg der nach Beispiel 1 b) hergestellten Verbindung, 2 ml Pyridin und 0,5 ml Isobuttersäurechlorid rührte man 14 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Man dampfte im Vakuum ein und erhielt als Rohprodukt (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Isobutyryloxy-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien als gelbliches Öl, das man ohne weitere Reinigung mit 7 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 5 Stunden bei 50° C rührte. Nach Eindampfen und Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhielt man mit Äther/Essigester (8+2) 160 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 2938, 2860, 1725, 1160, 973 /cm

NMR (CDCl₃): δ: 5,23–5,56 (4H,m); 4,05 (2H,t,J=7Hz); 3,8–4,45 (3H,m); 1,16 (6H,d,J=7Hz); 0,90 (3H,t,J=6,5Hz)

Beispiel 3

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Benzoyloxy-prostadien-9,11,15 triol

Eine Mischung aus 500 mg der nach Beispiel 1 b) hergestellten Verbindung, 2 ml Pyridin und 0,5 ml Benzoylchlorid rührte man 14 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Anschliessend versetzte man mit 5 ml Wasser, rührte 2 Stunden bei Raumtemperatur, extrahierte dreimal mit Äther, schüttelte den organischen Extrakt zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, zweimal mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Man erhielt 545 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Benzoyloxy-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien als farbloses dünn-schichtchromatographisch völlig einheitliches Öl.

DC (Äther/Hexan 7+3): Rf-Wert 0,78

Das so erhaltene 1-Benzoat rührte man 5 Stunden bei 50° C mit 15 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10), dampfte im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgelplatten mit Äther/Dioxan (7+3) als Laufmittel. Man erhielt 254 mg der Titelverbindung als farblose Kristalle. Schmelzpunkt 42° C.

DC (Äther/Dioxan 8+2): Rf-Wert 0,27

IR (CHCl₃): 3600, 3420 (breit), 3000, 2938, 2860, 1710, 1600, 1278, 970 /cm

NMR (CDCl₃): δ: 7,4–7,6 (3H,m); 7,93–8,09 (2H,m); 5,25–5,58 (4H,m); 4,31 (2H,t,J=7Hz); 0,90 (3H,t,J=7Hz)

Beispiel 4

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Butyryloxy-prostadien-9,11,15-triol

Eine Mischung aus 300 mg der nach Beispiel 1 b) hergestellten Verbindung, 2 ml Pyridin und 0,5 ml Buttersäureanhydrid liess man 14 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Nach Eindampfen erhielt man als Rohprodukt (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Butyryloxy-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien als hellgelbes Öl, das man ohne weitere Reinigung mit 7 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 4 Stunden bei 50° C rührte. Nach Eindampfen und Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhielt man mit Äther/Essigester (8+2) 172 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 3000, 2930, 2860, 1737, 972 /cm

Beispiel 5

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Decanoyloxy-prostadien-9,11,15-triol

Eine Mischung aus 200 mg der nach Beispiel 1 b) hergestellten Verbindung, 1,4 ml Pyridin und 0,4 ml Decansäurechlorid liess man 14 Stunden bei Raumtemperatur stehen, versetzte mit 0,2 ml Wasser, liess weitere 2 Stunden stehen, verdünnte mit 50 ml Wasser und extrahierte dreimal mit je 30 ml Äther, schüttelte die organische Phase nacheinander mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Sole, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum zur Trockne. Das so erhaltene (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Decanoyloxy-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien wurde mit 5 ml einer Mischung von Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 5 Stunden bei 50° C gerührt. Nach Eindampfen chromatographierte man an Kieselgel mit Äther/Essigester (9+1) und erhielt 150 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 2930, 2860, 1730, 970 /cm

Beispiel 6

(5Z,13E)-8R,9S,11R,12R,15S)-1-[(Methoxy)-acetoxy]-prostadien-9,11,15-triol

Eine Mischung aus 310 mg der nach Beispiel 1 b) hergestellten Verbindung, 2 ml Pyridin und 0,5 ml Methoxyessigsäurechlorid rührte man 13 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Man dampfte im Vakuum ein und erhielt als Rohprodukt (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-(Methoxy)-acetoxy-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien als gelbliches Öl, das man ohne weitere Reinigung mit 7 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 5 Stunden bei 48° C rührte. Nach Eindampfen und Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhielt man mit Äther/Essigester (7+3) 158 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3435 (breit), 3000, 2930, 2865, 1740, 975 /cm

Beispiel 7

(5Z,13E)-(1R,8R,9S,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-1-methyl-prostadien-9,11,15-triol

Eine Mischung aus 700 mg (5Z,13E)-(1R,8R,9S,11R,12R,15S)-1-Methyl-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien-1-ol, 3,7 ml Pyridin und 1,5 ml Essigsäureanhydrid liess man 14 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man dampfte im Vakuum ein und erhielt 770 mg des dünn-schicht-chromatographisch einheitlichen (5Z,13E)-(1R,8R,9S,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-1-methyl-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien als farbloses Öl.

DC (Äther/Hexan 7+3): Rf-Wert 0,73

IR (CHCl₃): 3000, 2940, 2860, 1727, 1255, 978 /cm

Das so erhaltene 1-Acetat rührte man 14 Stunden bei Raumtemperatur mit 20 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10), dampfte im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Äther/Essigester (8+2) erhielt man 385 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Dioxan 8+2): Rf-Wert 0,29

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 3000, 2930, 2860, 1727, 1255, 978 /cm

Das Ausgangsmaterial für die obige Verbindung wurde wie folgt hergestellt:

a) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien-1-ol

Zu einer auf -65° C gekühlten Lösung von 1,68 g der nach Beispiel 1 a) hergestellten Verbindung in 80 ml Toluol tropfte man 12 ml einer 20%igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol, rührte 15 Minuten bei -65° C, zerstörte überschüssiges Reagenz durch tropfenweise Zugabe von Isopropanol, fügte 6 ml Wasser zu, liess auf 5° C erwärmen, rührte 1 Stunde, filtrierte vom Niederschlag ab und dampfte das Filtrat im Vakuum zur Trockne. Dabei erhielt man 1,68 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Hexan 7+3): Rf-Wert 0,68

IR (CHCl₃): 3000, 2942, 2860, 2730, 1721, 968 /cm

NMR (DMSO-d₆): δ: 9,63 (1H,t,J=2Hz); 5,15-5,55 (4H,m); 4,38-4,73 (3H,m); 0,85 (3H,t,J=6,5Hz)

b) (5Z,13E)-(1R,8R,9S,11R,12R,15S)-1-Methyl-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien-1-ol

Zu einer Lösung von 1,68 g des nach Beispiel 7 a) hergestellten Aldehyds in 57 ml Äther und 57 ml Tetrahydrofuran gab man bei 0° C unter Argon 2,84 ml einer ca. 2m-Lösung von Methylolithium in Äther, rührte 20 Minuten bei 0° C, fügte 50 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zu, extrahierte dreimal mit Äther, schüttelte den organischen Extrakt zweimal mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Dabei erhielt man 1,61 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Hexan 7+3): Rf-Wert 0,24

IR: 3600, 3450, 3000, 2940, 2860, 978 /cm

Beispiel 8

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-1,1-dimethyl-prostadien-9,11,15-triol

Eine Lösung von 980 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1,1-Dimethyl-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien-1-ol in 30 ml Methylenchlorid versetzte man mit 296 mg 4-Dimethylaminopyridin und 2,3 ml Essigsäureanhydrid und liess 4 Tage bei Raumtemperatur stehen. Nach Eindampfen im Vakuum filtrierte man den Rückstand mit Hexan/Äther (1+1) über Kieselgel und erhielt 985 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-1,1-dimethyl-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien als farbloses Öl.

DC (Äther/Hexan 7+3): Rf-Wert 0,75

IR (CHCl₃): 3000, 2940, 2860, 1723, 1260, 978 /cm

Das so erhaltene 1-Acetat rührte man 14 Stunden bei 25° C mit 18 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10), dampfte im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Äther/Essigester (8+2) erhielt man 380 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3440 (breit), 3000, 2935, 2860, 1724, 1260, 978 /cm

NMR (CDCl₃): δ: 5,2-5,6 (4H,m); 3,8-4,3 (3H,m);

1,98 (3H,s); 1,42 (6H,s); 0,88 (3H,t,J=7Hz)

Das Ausgangsmaterial für die obige Verbindung wurde wie folgt hergestellt:

a) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1,1-Dimethyl-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien-1-ol

Zu einer Lösung von 1,47 g der nach Beispiel 1 a) hergestellten Verbindung in 48 ml Äther und 48 ml Tetrahydrofuran gab man bei 0° C unter Argon 7 ml einer 2 molaren Lösung von Methylolithium in Äther. Nach 20 Minuten verdünnte man mit Äther, schüttelte mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknete mit Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Dabei erhielt man 1,53 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Hexan 7+3): Rf-Wert 0,31

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 3000, 2940, 2860, 978 /cm

Beispiel 9

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-15-methyl-prostadien-9,11,15-triol

Eine Mischung aus 310 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-15-Methyl-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien-1-ol, 2 ml Pyridin und 0,5 ml Essigsäureanhydrid liess man 14 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man dampfte im Vakuum ein und erhielt als Rohrprodukt (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-15-methyl-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien als gelbliches Öl.

IR (CHCl₃): 1738, 1240, 975 /cm

Das so erhaltene 1-Acetat rührte man 14 Stunden bei Raumtemperatur mit 8 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10), dampfte im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Äther/Essigester (8+2) erhielt man 152 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3595, 3430 (breit), 3000, 2935, 2860, 1738, 1240, 975 /cm

Das Ausgangsmaterial für die obige Verbindung wurde wie folgt hergestellt:

a) (15S)-15-Methyl-Prostaglandin F_{2α}-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yl)äther-methylester

Zu einer Lösung von 160 mg (15S)-15-methyl-PG F_{2α}-methylester [Journal of the American Chemical Society 96 (18), 5865 (1974)] in 6 ml Methylenchlorid fügte man bei 5° C 0,5 ml Dihydropyran (frisch destilliert) und 2 mg p-Toluolsulfonsäure, rührte 30 Minuten bei 5° C, gab auf 4 ml gesättigte Natriumbicarbonatlösung, verdünnte mit Äther, schüttelte die organische Phase zweimal mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Filtration des Eindampfrückstands über Kieselgel erhielt man mit Äther/Hexan (1+1) 210 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Hexan 7+3): Rf-Wert 0,78

IR (CDCl₃): 1736, 975 /cm

b) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-15-Methyl-9,11,15-Tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien-1-ol

Zu einer Suspension von 100 mg Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml Äther tropfte man bei 5° C eine Lösung von 0,2 g der nach Beispiel 9 a) hergestellten Verbindung in 5 ml Äther und rührte 2 Stunden bei 22° C. Anschliessend zerstörte man über-

schüssiges Lithiumaluminiumhydrid durch tropfenweise Zugabe von Essigester, fügte 0,5 ml Wasser zu, rührte 40 Minuten bei Raumtemperatur, filtrierte und dampfte im Vakuum ein. Nach Filtration des Rückstandes über Kieselgel erhielt man mit Hexan/Äther (3+2) 177 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 2998, 2940, 2860, 976 /cm

Beispiel 10

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-Acetoxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-prostadien-9,11,15-triol

Eine Mischung aus 195 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-16-phenoxy-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-17,18,19,20-tetranor-prostadien-1-ol, 1 ml Pyridin und 0,5 ml Essigsäureanhydrid liess man 14 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man dampfte im Vakuum ein und erhielt 206 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-Acetoxy-16-phenoxy-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3000, 2936, 2860, 1728, 1600, 1588, 1495, 1240, 973 /cm

Das so erhaltene 1-Acetat rührte man 14 Stunden bei Raumtemperatur mit 8 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10), dampfte im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch Schichtchromatographie an Kieselgelplatten. Mit Äther/Dioxan (8+2) erhielt man 72 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3595, 3440, 3000, 2940, 2860, 1728, 1600, 1588, 1495, 1240, 975 /cm

Das Ausgangsmaterial für die obige Verbindung wurde wie folgt hergestellt:

a) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-16-phenoxy-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylester

Zu einer Lösung von 140 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-16-phenoxy-9,11,15-trihydroxy-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylester (siehe Deutsche Offenlegungsschriften 2 223 365 und 2 322 673) in 4,5 ml Methylchlorid fügte man bei 5° C 0,14 ml Dihydropyran und 1,5 mg p-Toluolsulfonsäure, rührte 30 Minuten bei 5° C, gab auf 4 ml gesättigte Natriumbicarbonatlösung, verdünnte mit Äther, schüttelte die organische Phase zweimal mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Filtration des Rückstandes über Kieselgel erhielt man mit Äther/Hexan (1+1) 205 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Hexan 7+3): Rf-Wert 0,71

b) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-16-phenoxy-9,11,15-tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-17,18,19,20-tetranorprostadien-1-ol

Zu einer Suspension von 122 mg Lithiumaluminiumhydrid in 7 ml Äther tropfte man bei 5° C eine Lösung von 238 mg der nach Beispiel 10 a) hergestellten Verbindung in 7 ml Äther und rührte 2 Stunden bei Raumtemperatur. Anschliessend zerstörte man den Überschuss Reagenz durch tropfenweise Zugabe von Essigester, gab 0,8 ml Wasser zu, rührte 40 Minuten bei Raumtemperatur, filtrierte und dampfte im Vakuum ein. Nach Filtration des Rückstandes über Kieselgel erhielt man mit Äther/Hexan (3+2) 196 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430, 3000, 2940, 2860, 1600, 1588, 1495, 975 /cm

Beispiel 11

Verfährt man nach Beispiel 10, jedoch unter Verwendung von (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-16-(3-Trifluor methylphenoxy)-9,11,15-trihydroxy-17,18,19,20-tetranor-prostadiensäure-methylester (siehe Deutsche Offenlegungsschriften 2 223 365 und 2 322 673), so erhält man (5Z,13E)-(8R,9S,

11R,12R,15R)-1-Acetoxy-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranorprostadien-9,11,15-triol als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430, 3000, 2940, 2860, 1730, 1600, 1592, 1490, 1240, 975 /cm

Beispiel 12

Verfährt man nach Beispiel 10, jedoch unter Verwendung von (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-16-(4-Chlorphenoxy)-9,11,15-trihydroxy-17,18,19,20-tetranor-prostadiensäure-methylester (siehe Deutsche Offenlegungsschriften 2 223 365 und 2 322 673), so erhält man (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-Acetoxy-16-(4-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-prostadien-9,11,15-triol als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 3000, 2950, 2860, 1730, 1600, 1583, 1492, 1245, 975, 872, 828 /cm

Beispiel 13

Verfährt man nach Beispiel 10, jedoch unter Verwendung von (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-17-Phenyl-9,11,15-trihydroxy-18,19,20-trinor-prostadiensäuremethylester (Deutsche Offenlegungsschrift 2 234 709), so erhält man (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-9,11,15-triol als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400 (breit), 3000, 2960, 2860, 1732, 1600, 1250, 975 /cm

Beispiel 14

Verfährt man nach Beispiel 10, jedoch unter Verwendung von (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,15-Dihydroxy-11-methylprostadiensäuremethylester (siehe Chemistry and Industry 1973, 635), so erhält man (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-11-methyl-prostadien-9,15-diol als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 3000, 2950, 2860, 1725, 1260, 978 /cm

Beispiel 15

Verfährt man nach Beispiel 10, jedoch unter Verwendung von (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-16,16-Dimethyl-9,11,15-trihydroxy-prostadiensäuremethylester (siehe Deutsche Offenlegungsschrift 2 221 301), so erhält man (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-Acetoxy-16,16-dimethyl-prostadien-9,11,15-triol als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 3000, 2940, 2860, 1730, 1255, 978 /cm

Beispiel 16

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-11,15-dihydroxy-prostadien-9-on

Zu einer Lösung von 93 mg des nach Beispiel 1 hergestell- ten 1-Acétates in 4 ml absoluten Aceton gab man bei -45° C 1,2 ml N,N-Diäthyltrimethylsilylamin und rührte 6,5 Stunden bei -40° C. Anschliessend verdünnte man mit 30 ml Äther, den man vorher auf -70° C abgekühlt hatte, schüttelte einmal mit 5 ml eisgekühlter Natriumbicarbonatlösung und zweimal mit je 5 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Den auf diese Art erhaltenen 11,15-Bis(trimethylsilyläther) löste man in 16 ml absolutem Methylchlorid und versetzte bei +5° C mit einer Lösung von 665 mg Collins-Reagenz (Herstellung siehe Org. Syntheses Vol. 52, 5), rührte 10 Minuten, verdünnte mit 50 ml Äther, filtrierte und dampfte im Vakuum ein. Zur Abspaltung der Silylätherschutzgruppen rührte man den Rückstand mit einer Mischung aus 9 ml Methanol, 0,9 ml Wasser und 0,45 ml Eisessig 45 Minuten bei Raumtemperatur. Anschliessend verdünnte man mit 60 ml Äther, schüttelte mit 10 ml Natriumbicarbonatlösung, zweimal mit je 10 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Reinigung durch präparative Schichtchromatographie (Äther/

Dioxan 9+1 als Laufmittel) an Kieselgelplatten erhielt man 55 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Dioxan 9+1): Rf-Wert 0,35
 IR (CHCl₃): 3600, 3400 (breit) 2998, 2960, 2930, 2860, 1738, 1730, 1602, 973 /cm
 NMR (CDCl₃): δ: 5,50–5,68 (2H,m); 5,22–5,44 (2H,m); 4,03 (2H,t=J=7Hz); 3,93–4,18 (1H,m); 3,62–3,82 (1H,m); 2,05 (3H,s); 0,90 (3H,t,J=7Hz)

Beispiel 17

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-Isobutyryloxy-11,15-dihydroxyprostadien-9-on

In Analogie zu Beispiel 16 erhält man aus dem nach Beispiel 2 hergestellten 1-Isobutyrat die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 2998, 2938, 2860, 1740, 1725, 1160, 975 /cm

Beispiel 18

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-Benzoyloxy-11,15-dihydroxyprostadien-9-on

In Analogie zu Beispiel 16 erhält man aus dem nach Beispiel 3 hergestellten 1-Benzoat die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3425 (breit), 3000, 2940, 2860, 1740, 1712, 1600, 1278, 973 /cm

Beispiel 19

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-Decanoyloxy-11,15-dihydroxyprostadien-9-on

In Analogie zu Beispiel 16 erhält man aus dem nach Beispiel 5 hergestellten 1-Decanoat die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 3000, 2930, 2860, 1738, 1730, 970 /cm

Beispiel 20

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-Butyryloxy-11,15-dihydroxyprostadien-9-on

In Analogie zu Beispiel 16 erhält man aus dem nach Beispiel 4 hergestellten 1-Butyrat die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 3000, 2930, 2860, 1738 (breit) 974 /cm

Beispiel 21

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-[(Methoxy)-acetoxy]-11,15-dihydroxyprostadien-9-on

In Analogie zu Beispiel 16 erhält man aus dem nach Beispiel 6 hergestellten 1-Methoxyacetat die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3440 (breit), 3000, 2933, 2865, 1740 (breit) 975 /cm

Beispiel 22

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-11,15-dihydroxy-1-methylprostadien-9-on

In Analogie zu Beispiel 16 erhält man aus dem nach Beispiel 7 hergestellten 1-Methyl-1-acetat die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 3000, 2930, 2860, 1738, 1727, 1255, 978 /cm

Beispiel 23

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-11,15-dihydroxy-1,1-dimethylprostadien-9-on

In Analogie zu Beispiel 16 erhält man aus dem nach Beispiel 8 hergestellten 1,1-Dimethyl-1-acetat die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3595, 3410 (breit), 2960, 2930, 2860, 1738, 1720, 1600, 1265, 970 /cm

Beispiel 24

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-11,15-dihydroxy-15-methylprostadien-9-on

In Analogie zu Beispiel 16 erhält man aus dem nach Beispiel 5 hergestellten 1-Acetat die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 2930, 2860, 1738 (breit), 1245, 975 /cm

Beispiel 25

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-Acetoxy-11,15-dihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostadien-9-on

In Analogie zu Beispiel 16 erhält man aus dem nach Beispiel 10 hergestellten 1-Acetat die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3440 (breit), 2940, 2860, 1738, 1728, 151600, 1588, 1495, 1240, 975 /cm

Beispiel 26

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-Acetoxy-11,15-dihydroxy-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranorprostadien-9-on

In Analogie zu Beispiel 16 erhält man aus dem nach Beispiel 11 hergestellten 1-Acetat die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 3000, 2940, 2860, 1738, 1730, 1600, 1595, 1490, 1240, 975 /cm

Beispiel 27

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-Acetoxy-11,15-dihydroxy-16-(4-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranorprostadien-9-on

In Analogie zu Beispiel 16 erhält man aus dem nach Beispiel 12 hergestellten 1-Acetat die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 3000, 2945, 2860, 1738, 1730, 1600, 1583, 1492, 1245, 976, 875, 830 /cm

Beispiel 28

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-11,15-dihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinorprostadien-9-on

In Analogie zu Beispiel 16 erhält man aus dem nach Beispiel 13 hergestellten 1-Acetat die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400 (breit), 3000, 2960, 2860, 1738, 401731, 1600, 1250, 975 /cm

Beispiel 29

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-Acetoxy-15-hydroxy-11-methylprostadien-9-on

In Analogie zu Beispiel 16 erhält man aus dem nach Beispiel 14 hergestellten 1-Acetat die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3430 (breit), 3000, 2950, 2860, 1738, 1725, 1260, 978 /cm

Beispiel 30

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-Acetoxy-11,15-dihydroxy-16,16-dimethylprostadien-9-on

In Analogie zu Beispiel 16 erhält man aus dem nach Beispiel 15 hergestellten 1-Acetat die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3420 (breit), 2940, 2860, 1738, 1730, 1255, 975 /cm

Beispiel 31

(5Z,13E)-(8R,12S,15S)-1-Acetoxy-15-hydroxyprosta-
50 5,10,13-trien-9-on

Man rührte eine Mischung aus 100 mg des nach Beispiel 16 hergestellten 1-Acetats mit 8 ml einer 90%igen wässrigen Essigsäure 14 Stunden bei 60° C. Anschliessend dampfte man im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch präparative Schichtchromatographie (Äther) an Kieselgelplatten. Dabei erhielt man 68 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3460 (breit), 3000, 2960, 2935, 2860, 1735, 1702, 1240, 970 /cm

NMR (DCl₃): δ: 7,45 (1H,dd,J=6+2,5Hz); 6,13 (1H,dd,J=6+2Hz); 4,08 (2H,t,J=6,5Hz); 8,05 (3H,s); 0,90 (3H,t,J=6,5Hz)

Beispiel 32

(5Z,13E)-(8R,12S,15S)-1-Acetoxy-15-hydroxy-15-methyl-prosta-5,10,13-trien-9-on

Man rührte eine Mischung aus 95 mg des nach Beispiel 24 hergestellten 1-Acetats mit 8 ml einer 90%igen wässrigen Essigsäure 16 Stunden bei 60° C. Anschliessend dampfte man im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch präparative Schichtchromatographie (Äther) an Kieselgelplatten. Dabei erhielt man 60 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3450 (breit), 3000, 2960, 2935, 2860, 1735, 1702, 1240, 974 /cm

Beispiel 33

(5Z,13E)-(1RS,8R,9S,11R,12R,15S)-1,9,11,15-Tetraacetoxy-1-methyl-prostadien

Eine Mischung aus 530 mg (5Z,13E)-(1RS,8R,9S,11R,12R,15S)-1-Methyl-9,11,15-Tris(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien-1-ol (Herstellung siehe Beispiel 7 b) und 20 ml Essigsäure-Wasser-Tetrahydrofuran-Gemisch (65/35/10) rührte man 14 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Anschliessend dampfte man im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel. Mit Äther/Isopropanol (9+1) erhielt man 210 mg (5Z,13E)-(1RS,8R,9S,11R,12R,15S)-1,9,11,15-Tetrahydroxy-methyl-prostadien als farbloses Öl.

DC (Äther/Dioxan 7+3): 0,21

Das auf diese Art hergestellte Tetrol liess man 14 Stunden mit einer Mischung aus 0,2 ml Essigsäureanhydrid und 0,8 ml Pyridin bei Raumtemperatur stehen. Nach Eindampfen reinigte man das Tetra-Acetat durch Filtration über Kieselgel. Mit Äther/Hexan (8+2) erhielt man 280 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3000, 2960, 2935, 2860, 1735, 1240, 975 /cm

Beispiel 34

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-16,16-dimethyl-prostadien-9,11,15-triol

Man rührte 200 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyl)-9-tribenzylsilyloxy-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien in 10 ml einer Mischung aus Essigsig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 14 Stunden bei Raumtemperatur, dampfte im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Methylenchlorid/Isopropanol (7+3) erhielt man 72 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 2940, 1728, 976 /cm

Das Ausgangsmaterial für die obige Reaktion wurde wie folgt hergestellt:

3,6 g 16,16-Dimethyl-Prostaglandin F_{2α}-methylester, 1,15-bis(tetrahydropyranyl)äther (hergestellt nach Deutsche Offenlegungsschrift 2 221 301 aus der Säure mit Diazomethan), gelöst in 54 ml Pyridin versetzte man mit 2,82 g Tribenzylsilylchlorid und rührte 3 Stunden bei 48° C unter Argon. Man destillierte das Lösungsmittel im Vakuum bei 15 Torr ab und chromatographierte den Rückstand an Kieselgel. Mit Äther/Pentan-Gemischen eluierte man 4,2 g des entsprechend 9-Tribenzylsilyläther als farbloses Öl.

4,2 g des Silyläthers in 180 ml absolutem Äther versetzte man bei 20° C portionsweise mit 1,20 g Lithiumaluminiumhydrid, rührte 3 Stunden bei 20° C, zerstörte überschüssiges Reagenz durch tropfenweise Zugabe von Essigester, fügte 2,8 ml Wasser zu, rührte 1 Stunde, filtrierte und dampfte im Vakuum ein. Von dem so erhaltenen 1-Alkohol löste man 830 mg in 1,5

ml Pyridin, setzte 120 mg Bernsteinsäureanhydrid hinzu und rührte 16 Stunden bei 20° C. Anschliessend versetzte man mit 10 ml Wasser, rührte 15 Minuten, extrahierte mit Äther, schüttelte den Extrakt mit Sole, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum zur Trockne. Nach Filtrieren über Kieselgel mit Methylenchlorid erhielt man 530 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyl)-9-tribenzylsilyloxy-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 2940, 1728, 1600, 1495, 1165, 1020, 978 /cm

Beispiel 35

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-11,15-dihydroxy-16,16-dimethyl-prostadien-9-on

Man rührte 265 mg (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-16,16-dimethyl-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien-9-on mit 7 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 5 Stunden bei 40° C, dampfte anschliessend im Vakuum zur Trockne. Der ölige Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Methylenchlorid/Isopropanol (8+2) erhielt man 90 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 2940, 1738 (Schulter), 1728, 978 /cm

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Man rührte 750 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyl)-9-tribenzylsilyloxy-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadien und 223 mg Tetrabutylammoniumfluorid in 60 ml Tetrahydrofuran 2 Stunden bei 0° C, verdünnte mit Wasser, säuerte mit 10%iger Zitronensäure auf pH 5 an, extrahierte mit Äther, schüttelte den organischen Extrakt mit Sole, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum zur Trockne. Nach Filtration über Kieselgel mit Äther erhielt man 430 mg der 9-Hydroxy-Verbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3500 (breit), 2940, 1728, 1468, 1452, 1440, 1125, 1020, 978 /cm

Man löste 300 mg der oben erhaltenen 9-Hydroxy-Verbindung in 7 ml Aceton und tropfte bei -20° C 0,25 ml Jones-Reagenz zu. Nach 25 Minuten zerstörte man den Reagenzüberschuss durch Zugabe von Isopropanol, verdünnte mit Äther und schüttelte mit Sole neutral. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Eindampfen erhielt man 270 mg der 9-Ketoverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600 (breit), 2940, 1738 (Schulter), 1730, 978 /cm

Beispiel 36

(5Z,10Z,13E)-(8R,12S,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-15-hydroxy-16,16-dimethyl-5,10,13-prostatrien-9-on

Man rührte eine Mischung aus 200 mg (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-1-(2-Carboxy-propionyloxy)-11,15-dihydroxy-16,16-dimethyl-prostadien-9-on und 15 ml 90%ige Essigsäure 16 Stunden bei 60° C. Anschliessend dampfte man im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Isopropanol 9+1). Man erhielt 105 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3500 (breit), 2940, 1730, 1602, 976 /cm

Beispiel 37

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-(N-Methylcarbamoyl-oxy)-5,13-prostadien-9,11,15-triol

Zu einer Lösung von 300 mg des nach Beispiel 37b) erhaltenen 1-Alkohols in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran fügte man nacheinander 1,2 ml Methylisocyanat und 3 Tropfen Triäthylamin, liess über Nacht bei Raumtemperatur stehen, dampfte im Vakuum zur Trockne und reinigte den Rückstand durch Filtrieren über Kieselgel mit Äther/Pentan (1:1). Man erhielt 305 mg des entsprechenden Urethans als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3470, 2943, 1700, 1650, 1020, 975 /cm

Man rührte 250 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-11,15-bis-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-9-tribenzyl-silyloxy-5,13-prostadien in 15 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 5 Stunden bei 50° C, dampfte im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Äther/Dioxan (7+3). Man erhielt 105 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3605, 3470, 2935, 1700, 1650, 1512, 1080, 972, 947 /cm

NMR (CDCl₃): δ 5,3–5,6 m, 4H olefin. Protonen
3,8–4,3 m, 5H carbinol. Protonen und
–CH₂–CH₂–O
2,85 d, 7Hz }
2,78 d, 7Hz } –NH–CH₃
0,88 t, 7Hz 3 H, –CH₂–CH₃

Das Ausgangsmaterial für die obige Reaktion wurde folgendermassen hergestellt:

37 a) 1,80 g Prostaglandin F_{2α}-methylester -11,15-bis-(tetrahydropyranyl)äther (erhalten aus der entsprechenden Säure, siehe J. Amer. Chem. Soc. 91, 5675 (1969), mit Diazomethan) gelöst in 25 ml Pyridin versetzte man mit 1,40 g Tribenzylsilylchlorid und rührte 5 Stunden bei 50° C unter Argon. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum chromatographierte man den öligen Rückstand an Kieselgel mit Äther/Pentan-Gemischen. Dabei erhielt man 2,05 g des entsprechenden 9-Tribenzylsilyläthers als farbloses Öl.

37 b) 2,05 g des Silyläthers in 80 ml absolutem Äther versetzte man bei Raumtemperatur portionsweise mit 0,5 g Lithiumaluminiumhydrid, rührte 2 Stunden bei 20° C, zerstörte den Reagenzüberschuss mit Essigester, fügte 1,2 ml Wasser zu, rührte 1 Stunde bei 20° C, filtrierte und dampfte im Vakuum ein. Man erhielt 1,95 g des dünnstichtchromatographisch völlig einheitlichen (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-11,15-Bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-tribenzylsilyloxy-5,13-prostadien-1-ol.

Das IR-Spektrum (in Chloroform) zeigte keine Carbonylschwingung mehr.

Beispiel 38

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-11,15-dihydroxy-5,13-prostadien-9-on

Man rührte 300 mg (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5,13-prostadien-9-on mit 9 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 6 Stunden bei 40° C, dampfte anschliessend im Vakuum zur Trockne. Nach Reinigung des Rückstandes durch Chromatographie an Kieselgel (Äther/Essigester 7+3) erhielt man 145 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3605, 3470, 2940, 1735, 1700, 1650, 1512, 1085, 972, 948 /cm

Das Ausgangsmaterial für die obige Reaktion wurde folgendermassen hergestellt:

38 a) Eine Lösung von 370 mg des nach Beispiel 37 hergestellten Urethans und 110 mg Tetrabutylammoniumfluorid in 30 ml Tetrahydrofuran rührte man 2 Stunden bei 0° C, verdünnte mit Wasser, extrahierte mit Äther, schüttelte den organischen Extrakt mit Sole, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum zur Trockne. Nach Filtration über Kieselgel mit Äther erhielt man 205 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5,13-prostadien-9-ol als farbloses Öl.

38 b) Zu einer Lösung von 290 mg der vorstehend erhaltenen 9-Hydroxyverbindung in 8 ml Aceton tropfte man bei –20° C 0,25 ml Jones-Reagenz und rührte 25 Minuten bei –20° C, zerstörte den Reagenzüberschuss durch Zugabe von

Isopropanol, verdünnte mit Äther und schüttelte mit Sole neutral. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Eindampfen erhielt man 265 mg (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5,13-prostadien-9-on als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3470, 2945, 1735, 1700, 1650, 1080, 972, 948 /cm

Beispiel 39

(5Z,13E)-(8R,12S,15S)-1-(N-Methylcarbamoyloxy)-15-hydroxy-5,10,13-prostatrien-9-on

Man rührte 250 mg des nach Beispiel 38 hergestellten PGE-Derivates in 16 ml 90%iger Essigsäure 16 Stunden bei 60° C, dampfte im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel, Äther). Man erhielt 165 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3500 (breit), 2940, 1700, 1602, 978 /cm.

Beispiel 40

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-[(N-Methansulfonyl)-carbamoyloxy]-5,13-prostadien-9,11,15-triol

Zu einer Lösung von 405 mg des nach Beispiel 37b erhaltenen 1-Alkohols in 10 ml absolutem Toluol fügte man bei 0° C 145 mg Methansulfonylisocyanat und rührte 1 Stunde bei 20–25° C, versetzte mit Wasser, schüttelte mit Äther aus, wusch den Extrakt mit Sole, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Filtration des Rückstandes über Kieselgel mit Methylenchlorid erhielt man 390 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-[(N-Methansulfonyl)-carbamoyloxy]-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-tribenzylsilyloxy-5,13-prostadien-1-ol als farbloses Öl.

Aus 300 mg erhält man in Analogie zu Beispiel 37 120 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3380, 1720, 1400, 1346, 1020, 975 /cm.

Beispiel 41

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-[(N-Methansulfonyl)-carbamoyloxy]-11,15-dihydroxy-5,13-prostadien-9-on

In Analogie zu Beispiel 38 erhielt man aus 250 mg (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-[(N-Methansulfonyl)-carbamoyloxy]-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5,13-prostadien-9-on 112 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 2940, 1735 (Schulter), 1720, 1400, 1345, 1020, 976 /cm

Das Ausgangsmaterial für die obige Umsetzung wurde wie folgt hergestellt:

41a) In Analogie zu Beispiel 38a) erhielt man aus 400 mg der in Beispiel 4 hergestellten 9-Tribenzylsilyloxy-Verbindung und 120 mg Tetrabutylammoniumfluorid 210 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-1-[(N-Methansulfonyl)-carbamoyloxy]-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5,13-prostadien-9-ol als farbloses Öl.

41b) In Analogie zu Beispiel 38b) erhielt man aus 210 mg der vorstehend hergestellten Verbindung und 0,2 ml Jones-Reagenz 170 mg (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-1-[(N-Methansulfonyl)-carbamoyloxy]-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5,13-prostadien-9-on als farbloses Öl.

Beispiel 42

(5Z,13E)-(8R,12S,15S)-1-[(N-Methansulfonyl)-carbamoyloxy]-15-hydroxy-5,10,13-prostatrien-9-on

Man rührte 200 mg des nach Beispiel 41 hergestellten PGE-Derivat in 12 ml 90%iger Essigsäure 16 Stunden bei 60° C, dampfte im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Isopropanol 9+1). Man erhielt 105 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3500, 2944, 1710, 1603, 978 /cm