

SYNTHESE VON (8*RS*,9*SR*,11*RS*,13*E*,15*R*)-(±)-1,2,3,4-TETRANOR-9,11,15-TRIHYDROXY-16,16-DIMETHYL-18-OXA-13-PROSTENSÄURE

Wilhelm BARTMANN^a, Gerhard BECK^a, Wolfram FEHLHABER^a und Jiří PROTIVA^b

^a Hoechst Aktiengesellschaft, D-6230 Frankfurt am Main 80, B.R.D. und

^b Karls-Universität, Lehrstuhl der organischen Chemie, 128 40 Prag 2, Tschechoslowakei

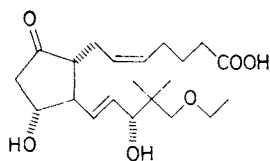
Eingegangen am 29. Januar 1988

Angenommen am 4. April, 1988

Ausgehend von (1*SR*, 5*RS*, 6*RS*, 7*RS*)-(±)-6-((1*E*)-4,4-Dimethyl-3-oxo-6-oxa-1-octenyl)-7-hydroxy-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on (*II*) wird in einer siebenstufigen Synthese (8*RS*,9*SR*,11*RS*,13*E*,15*R*)-(±)-1,2,3,4-Tetranor-9,11,15-trihydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-13-prostensäure (*XII*) dargestellt. Die Säure *XII* ist ein urinärer Hauptmetabolit des PGE₂-Analog Dimoxaprost (*I*).

Von den natürlich vorkommenden Prostaglandinen hemmt das Prostaglandin E₂ (PGE₂) dosisabhängig, sowohl die basale als auch die durch Histamin, Pentagastrin oder Nahrungsaufnahme induzierte Säuresekretion des Magens. Analoga des Prostaglandins E₂, wie z.B. Misoprostol¹ und Enprostil² werden inzwischen therapeutisch zur Behandlung von Magen- und Duodenumulcera genutzt.

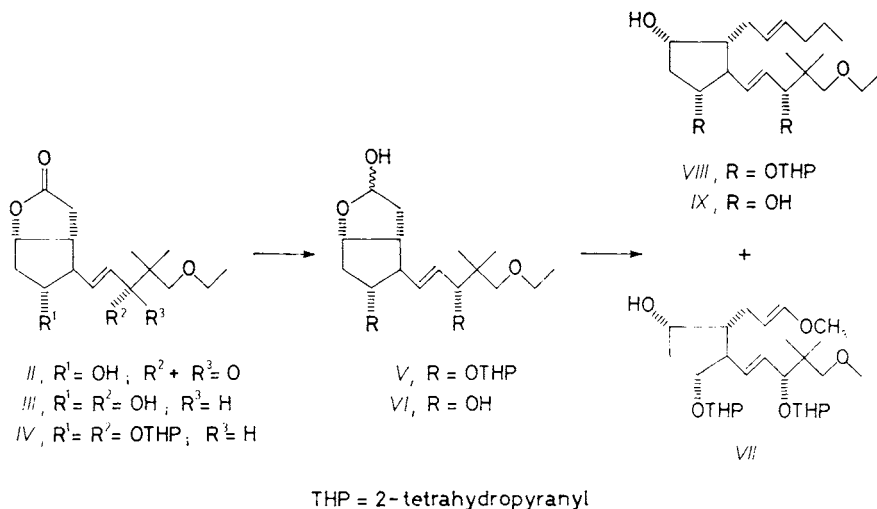
PGE₂ wirkt nach oraler Gabe wegen der raschen Metabolisierung nur relativ schwach cytoprotektiv und magensaftsekretionshemmend. Mit dem PGE₂ – Analog Dimoxaprost³ *I* ist es gelungen, eine Verbindung zu synthetisieren, die nach oraler Gabe länger und stärker wirksam ist, sowie einen günstigeren therapeutischen Split zwischen sekretionshemmender und Diarrhoe erzeugender Wirkung besitzt. Vor der klinischen Prüfung dieser Verbindung wurde der Metabolismus von *I* in verschiedenen Tierspezies untersucht. Dazu wurde markiertes [¹⁴C]-Dimoxaprost p.o. bzw. i.v. verabreicht und das Metabolitenmuster im Urin und Faeces mittels GC-MS bestimmt⁴.



I

Die Totalsynthese eines urinären Hauptmetaboliten *XII* ist Gegenstand dieser Arbeit. Die Synthese von *XII* beginnt mit dem kristallinen (*E*)-Hydroxy-enon⁵ *II*

(Schema 1), das sich mit Diisobutylaluminium-2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenolat nach Yamamoto⁶ und in Analogie mit Lit.⁵ in das Diol⁵ *III* mit *R*-Konfiguration an C-15 (Prostaglandin-Nomenklatur⁷) überführen lässt. Als Nebenprodukt der Reduktion konnten wir mit 5% Ausbeute das Dihydroxylactol *VI* isolieren. Das

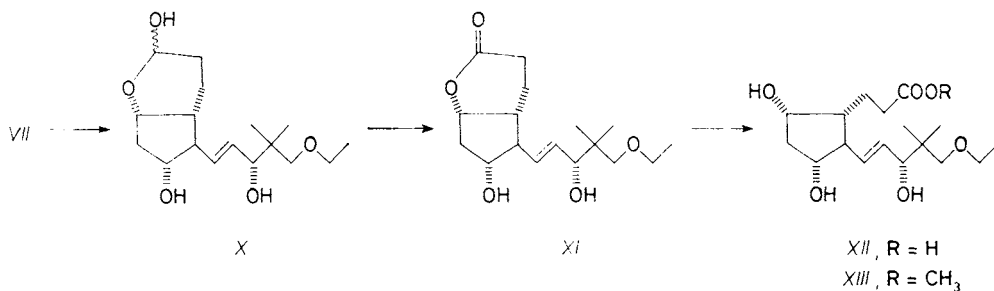


SCHEMA 1

Diol *III* wird mit Dihydropyran in Dichlormethan unter Zugabe einer katalytischen Menge an *p*-Toluolsulfonsäure bei Raumtemperatur zum Tetrahydropyranylether *IV* umgesetzt und dann mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol bei -70°C unter Argon zum Lactol⁵ *V* reduziert.

Die Wittig-Reaktion des Lactols *V* mit dem Phosphorylid aus Methoxymethyl-triphenylphosphoniumchlorid und Butyllithium in Tetrahydrofuran führt nach der Flash-Chromatographie an Kieselgel zum Enolether *VII* mit der α -Seitenkette (Ausbeute 60%). Als Nebenprodukt der Reaktion haben wir das 2-Hexenylderivat *VIII* in 21% Ausbeute isoliert. Nach Abspaltung der Tetrahydropyranylschutzgruppen in *VIII* mit wässriger Essigsäure bei 50°C und anschließender Chromatographie an Kieselgel erhält man das Triol *IX*. Die Strukturen von *VIII* und *IX* wurden durch Aufnahme von $^1\text{H-NMR}$ und MS Spektren bewiesen. Wir erklären die Bildung von *VIII* aus der direkten Addition von Butyllithium an das Lactol *V* und anschließender Wasserabspaltung.

Die Behandlung des Enolethers *VII* mit wässriger Essigsäure führt zum Dihydroxylactol *X* (Schema 2). Die nachfolgende selektive Oxidation der Lactol-OH-Gruppe mit *N*-Jodsuccinimid und Tetrabutylammoniumjodid in Dichlormethan⁸ ergab das



SCHEMA 2

Dihydroxylacton *XI*. Die Öffnung des Lactons mit Kaliumcarbonat in Äthanol führt zur Zielverbindung – der Trihydroxysäure *XII*, welche mit Diazomethan in den Methyl ester *XIII* überführt wurde. Die EI- und CI-Massenspektren des Tris-trimethylsilylethers von *XIII* sind identisch mit einem urinären Hauptmetaboliten von Dimoxaprost *I*.

EXPERIMENTELLER TEIL

¹H-NMR Spektren: Bruker HX 270 (270 MHz) in CDCl₃ und TMS als intern Standard. Massenspektren: Massenspektrometer Kratos MS 80. Infrarotspektren: Perkin Elmer 683. Dünnschichtchromatographie: Fertigplatten mit Kieselgel 60 F 254 (Riedel-de Haen). Alle in der Reaktionen angewandten Lösungsmittel wurden getrocknet (mit Natriumhydrid – 55% Dispersion in Öl, bzw. durch Chromatographie über basische Aluminiumoxid) und destilliert. Die bezeichnete Reaktionen erfolgten unter Argon als Schutzgas.

(1*SR*,5*SRS*,6*RS*,7*RS*)-(±)-7-Hydroxy-6-((1*E*,3*R*)-3-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxa-1-octenyl)-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on (*III*) und (1*SR*,5*SRS*,6*RS*,7*RS*)-(±)-6-((1*E*,3*R*)-3-Hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxa-1-octenyl)-2-oxabicyclo[3.3.0] octan-3,7-diol (*VI*)

Zu 270 ml (0,32 mol) einer 20% Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid gibt man unter Rühren bei 0°C eine Lösung von 93 g (0,41 mol) 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol in 400 ml Toluol. Man rührt noch 1 h bei 0°C. Dann wird das Gemisch auf –70°C abgekühlt. Bei maximal –55°C werden 20 g (0,066 mol) *II* (Lit.⁵) portionsweise während etwa 20 min. eingetragen. Man rührt 2 h bei –55°C, 2 h bei –40°C und 5 h bei 20°C. Zur Aufarbeitung wird mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung unter Eiskühlung hydrolysiert und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Vom ausgefallenen Niederschlag wird abgesaugt, der Filtrückstand zwei mal mit je 100 ml Wasser und Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet mit Magnesiumsulfat und eingedampft. Der ölige Rückstand wird zur Entfernung von 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol mehrfach mit je 50 ml Hexan geschüttelt und die Hexanphase abgetrennt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Cyklohexan-Ethylacetat, 8 : 2). Fraktion 15–20: 14,80 g (74%) *III*; Fraktion 22–28: 0,90 g (5%) *VI*, farbloses Öl, *R_F* 0,2 (Ethylacetat). ¹H NMR: 0,90 s, 6 H (2 CH₃); 1,20 t, *J* = 6, 3 H (OCH₂CH₃); 1,9–2,7 m, 8 H; 3,3dd, *J* = 7, *J* = 12, 2 H (CH₂O); 3,48 q, *J* = 6, 2 H (OCH₂CH₃); 3,85–3,95 m, 2 H (2 CHOH); 4,4–4,7 m, 2 H; 5,4–5,7 m, 3 H (CH=CH, OH). MS (EI, Tris(trimethylsilylether)) *m/z* (%): 501 (2, M –

— CH₃), 415 (28, M — 101 = M — C(CH₃)₂CH₂OC₂H₅); 325 (50, M — 101 — HOSi(CH₃)₃); 235 (100, M — 101 — 2 HOSi(CH₃)₃). MS (CI, Isobutan; Tris(trimethylsilylether)) *m/z* (%): 515 (55, M — H); 501 (36); 483 (27); 427 (20, M + H — HOSi(CH₃)₃); 415 (66); 353 (65); 341 (46); 337 (90, M + H — 2 HOSi(CH₃)₃); 325 (77); 309 (33); 291 (24); 247 (100, M + H — 3 HOSi(CH₃)₃). Für C₁₆H₂₈O₅ (300,4) berechnet: 63,96% C, 9,39% H; gefunden: 63,59% C, 9,28% H.

(1*SR*,5*RS*,6*RS*,7*RS*)-(±)-6-((1*E*,3*R*)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydro-2-pyraniloxy)-6-oxa-1-octenyl)-7-(tetrahydro-2-pyraniloxy)-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on (*IV*):

Diol *III* (4,00 g, 14 mmol) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (2,47 g, 29 mmol) zugegeben. Unter Rühren setzt man *p*-Toluolsulfonsäure (5 mg) zu. Nach etwa 10 min kommt es zu einem Temperaturanstieg auf 40°C. Bei Raumtemperatur wird noch 1 h weitergerührt. Dann wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung säurefrei gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wird in Toluol-Ethylacetat (1 : 1) gelöst, über Kieselgel filtriert und eingedampft. Ausbeute 5,49 g (88%) hellgelbes Öl, *R_F* (Toluol-Ethylacetat 1 : 1) = 0,52 und 0,57 (Diastereomerenmisch der Tetrahydropyranylether *IV*). ¹H-NMR: 0,89 s, 3 H (CH₃); 0,90 s, 3 H (CH₃); 1,2 t, 3 H, *J* = 6 (OCH₂CH₃); 1,3–1,9 m, 12 H (CH₂); 2,0–2,9 m, 6 H (CH, CH₂); 3,32 s, 2 H (CH₂O); 3,41 q, 2 H, *J* = 6 (OCH₂CH₃); 3,5–4,1 m, 6 H; 4,5–4,8 m, 2 H (OCH); 4,9–5,1 m, 1 H (CHOCO); 5,3–5,6 m, 2 H (CH=CH). MS (DCI, Isobutan) *m/z* (%): 467 (5, M + H), 383 (29), 365 (39), 282 (20), 263 (22), 204 (8), 167 (4), 85 (100). Für C₂₆H₄₂O₇ (466,6) berechnet: 66,92% C, 9,07% H; gefunden: 66,60% C, 8,91% H.

(1*SR*,5*RS*,6*RS*,7*RS*)-(±)-6-((1*E*,3*R*)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydro-2-pyraniloxy)-6-oxa-1-octenyl)-7-(tetrahydro-2-pyraniloxy)-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-ol (*V*)

Lacton *IV* (5,40 g, 11 mmol) werden in 80 ml Toluol gelöst. Bei –70°C werden unter Argon 10 ml (12 mmol) einer Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol langsam zugetropft. Anschliessend wird noch 2 h bei –70°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird zunächst durch vorsichtige Zugabe von 5 ml Isopropanol bei –50°C das überschüssige Reagens hydrolysiert. Danach werden 20 ml halbgesättigte Natriumchlorid-Lösung zugesetzt, wobei man die Temperatur auf 0°C ansteigen lässt. Der Ansatz wird stark gerührt, bis alles Aluminiumhydroxid ausgefallen ist. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt und mit 50 ml Methanol und anschliessend mit 50 ml Ethylacetat nachgewaschen. Die organische Phase des Filtrats wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Ausbeute 3,80 g (70%) *V*, helles Öl, *R_F* 0,40 (Toluol-Ethylacetat, 1 : 1). ¹H NMR: 0,89 s, 3 H (CH₃); 0,91 s, 3 H (CH₃); 1,15 t, 3 H, *J* = 6 (OCH₂CH₃); 1,3–1,9 m, 12 H (CH₂); 2,0–2,9 m, 6 H (CH, CH₂); 3,3 s 2 H (CH₂O); 3,4 q, 2 H, *J* = 6 (OCH₂CH₃); 3,5–4,1 m, 6 H; 4,5–4,8 m, 2 H (OCH); 5,3–5,6 m, 2 H (CH=CH). MS (DCI, Isobutan) *m/z* (%): 451 (4, M + 1 — H₂O), 367 (32), 349 (38), 331 (5), 283 (24), 265 (100), 247 (91), 221 (31), 206 (19), 85 (100). Für C₂₆H₄₄O₇ (468,6) berechnet: 66,63% C, 9,46% H; gefunden: 66,43% C, 9,21% H.

(1*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*)-(±)-5-((1*E*,3*R*)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydro-2-pyraniloxy)-6-oxa-1-octenyl)-4-(4-oxa-2-pentenyl)-1-(tetrahydro-2-pyraniloxy)-3-cyclopentanol (*VII*)
und (1*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*)-(±)-5-((1*E*,3*R*)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydro-2-pyraniloxy)-6-oxa-1-octenyl)-4-(2-hexenyl)-1-(tetrahydro-2-pyraniloxy)-3-cyclopentanol (*VIII*)

Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (68,0 g, 0,2 mol, bei 100°C im Hochvakuum getrocknet) werden unter Argon und KOH-Trockenrohr in 300 ml Tetrahydrofuran suspendiert

und auf -15°C abgekühlt. Dann werden unter Rühren 130 ml (0,2 mol) Butyllithium (15% Lösung in Hexan) langsam zugetropft. Es bildet sich ein tiefrotes Phosphorylid. Nach 30 min werden 19,7 g (42 mmol) *V* in 130 ml Tetrahydrofuran zugetropft und noch 2 h gerührt wobei die Temperatur auf 25°C ansteigen darf. Nach Stehen über Nacht wird das Reaktionsgemisch in 500 g Eis-Wasser eingerührt und dreimal mit 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der ölige Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Cyklohexan-Ethylacetat) an Kieselgel getrennt.

Fraktion 22–25: 4,30 g (21%) *VIII*, farbloses Öl, R_F 0,5 (Cyklohexan-Ethylacetat, 1 : 1). $^1\text{H-NMR}$: 0,82–1,0 m, 9 H (3 CH_3); 1,16 t, 3 H, $J = 6$ (OCH_2CH_3); 1,37 m, 2 H, $J = 6$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,35–2,3 m, 26 H; 2,4–2,55 m, 2 H; 3,15–3,32 m, 2 H; 3,35–3,5 m, 4 H (2 OCH_2); 3,75–3,9 m, 2 H; 3,92–4,1 m, 2 H; 4,15 s, 1 H; 4,6–4,75 m, 2 H; 5,3–5,6 m, 4 H (2 $\text{CH}=\text{CH}$). IR cm^{-1} : 3 470 (OH), 1 665 ($\text{C}=\text{C}$). Für $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_6$ (508) berechnet: 70,97% C, 10,32% H; gefunden: 70,77% C, 9,87% H.

Fraktion 27–33: 12,9 g (60%) *VII*, farbloses Öl, R_F 0,37 (Cyklohexan-Ethylacetat, 1 : 1). $^1\text{H-NMR}$: 0,89 s, 3 H (CH_3); 0,97 s, 3 H (CH_3); 1,17 t, 3 H, $J = 6$ (OCH_2CH_3); 3,48 s, 3 H (OCH_3); 5,3–5,6 m, 2 H ($\text{CH}=\text{CH}$); 5,95 d, 0,5 H, $J = 8$; 6,34 d, 0,5 H, $J = 13$. IR cm^{-1} : 3 470 (OH); 1 670, 1 655 ($\text{C}=\text{C}$). Für $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_7$ (496) berechnet: 67,71% C, 9,74% H; gefunden: 67,59% C, 9,52% H.

(1*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*)-(\pm)-5((1*E*,3*R*)-4,4-Dimethyl-3-hydroxy-6-oxa-1-octenyl)-4-(2-hexenyl)-1,3-cyclopentandiol (*IX*)

Der Tetrahydropyranylether *VIII* (508 mg, 1 mmol) wird in 5 ml Tetrahydrofuran mit 5 ml 66% Essigsäure 16 h auf 50°C erwärmt. Dann wird das Gemisch mehrmals mit 10 ml Toluol abgedampft und das Produkt *IX* durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat gereinigt. Ausbeute 275 mg (81%), farbloses Öl, R_F 0,22 (Ethylacetat). $^1\text{H-NMR}$: 0,90 m, 9 H (3 CH_3); 1,2 t, 3 H, $J = 6$ (OCH_2CH_3); 1,36 m, 2 H, $J = 6$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,5–2,4 m, 11 H; 3,31 dd, 2 H, $J_1 = 8$, $J_2 = 15$; 3,48 q, 2 H, $J = 6$ (OCH_2CH_3); 3,9 d, 1 H, $J = 6$; 3,99 m, 1 H; 4,22 m, 1 H; 5,4–5,6 m, 4 H (2 $\text{CH}=\text{CH}$). MS (EI, Tris(trimethylsilyl)ether), m/z (%): 541 (2, M – CH_3), 466 (1, M – $\text{HOSi}(\text{CH}_3)_3$), 455 (100, M – 101), 365 (83, M – 101 – $\text{HOSi}(\text{CH}_3)_3$), 339 (25), 275 (21, M – 101 – 2 $\text{HOSi}(\text{CH}_3)_3$), 249 (20), 191 (39), 147 (27), 129 (42), 103 (15). Für $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (339,5) berechnet: 70,75% C, 10,39% H; gefunden: 70,63% C, 10,01% H.

(1*SR*,6*RS*,7*RS*,8*RS*)-(\pm)-7-((1*E*,3*R*)-4,4-Dimethyl-3-hydroxy-6-oxa-1-octenyl)-2-oxabicyclo[4,3,0]nonan-3,8-diol (*X*)

Der Enolether *VII* (5,0 g, 0,01 mol) wird in 25 ml Tetrahydrofuran mit 20 ml 66% Essigsäure 20 h auf 50°C erwärmt. Dann wird das Gemisch mehrmals mit 20 ml Toluol abgedampft und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat gereinigt. Ausbeute 2,5 g (81%), farbloses Öl *X*, R_F 0,16 (Ethylacetat). $^1\text{H-NMR}$: 0,88 s, 3 H (CH_3); 0,90 s, 3 H (CH_3); 1,2 t, 3 H, $J = 6$ (OCH_2CH_3); 3,30 dd, 2 H, $J_1 = 8$, $J_2 = 16$ (OCH_2); 3,47 q, 2 H, $J = 6$ (OCH_2); 5,52–5,6 m, 2 H, ($\text{CH}=\text{CH}$). MS (DCI, Isobutan) m/z (%): 297 (32, M + H – H_2O), 279 (75), 233 (75), 195 (68), 149 (20), 131 (33), 101 (100), 73 (38). Für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (326,4) berechnet: 66,23% C, 9,26% H; gefunden: 65,95% C, 9,21% H.

(1*SR*,6*RS*,7*RS*,8*RS*)-(\pm)-7-((1*E*,3*R*)-4,4-Dimethyl-3-hydroxy-6-oxa-1-octenyl)-8-hydroxy-2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-3-on (*XI*)

Das Lactol *X* (1,57 g, 5 mmol) in 25 ml Dichlormethan wird unter Rühren und 0°C zu 5,6 g

(25 mmol) N-Jodsuccinimid und 1,84 g (5 mmol) Tetrabutylammoniumjodid in 20 ml Dichlormethan gegeben und das Gemisch 1 h bei 0°C weiter gerührt. Zur Aufarbeitung werden 20 ml gesättigte Natriumthiosulfat Lösung zugegeben, die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat wird das Lacton *XI* gereinigt. Ausbeute 1,35 g (86,5%), farbloses Öl, R_F 0,24 (Ethylacetat). $^1\text{H NMR}$: 0,89 s, 3 H (CH_3); 0,90 s, 3 H (CH_3); 1,20 t, 3 H, $J = 6$ (OCH_2CH_3); 3,31 dd, 2 H, $J_1 = 7$, $J_2 = 9$ (OCH_2); 3,49 q, 2 H, $J = 6$ (OCH_2); 3,83 m, 2 H (2 CHOH); 4,69 m, 1 H (CHOCO); 5,2 m und 5,52 m, 2 H ($\text{CH}=\text{CH}$). MS (EI, Bis(trimethylsilyl-ether)) m/z (%): 529 (10, M + $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 441 (39, M - CH_3), 412 (25), 355 (61, M - 101), 299 (15), 265 (80, M - 101 - $\text{HOSi}(\text{CH}_3)_3$), 147 (28), 129 (46), 73 (100). Für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (324,40) Berechnet: 66,64% C, 8,70% H; Gefunden: 66,24% C, 8,57% H.

(8*RS*,9*SR*,11*RS*,13*E*,15*R*)-(±)-1,2,3,4-Tetranor-9,11,15-trihydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-13-prostensäure (*XII*)

Das Lacton *XI* (324 mg, 1 mmol) wird mit Kaliumcarbonat (200 mg) in 10 ml Ethanol bei 80°C 3 h gerührt. Dann wird das Gemisch abgekühlt, mit 2*M*-Essigsäure auf pH 5 eingestellt, mit 20 ml Wasser verdünnt und zweimal mit 20 ml Ether extrahiert. Die etherische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Säure *XII* wird als farbloses Öl isoliert (300 mg, 91%), R_F 0,24 (Ethylacetat-Äthanol, 1 : 1). $^1\text{H-NMR}$: 0,89 s, 3 H (CH_3); 0,90 s, 3 H (CH_3); 1,18 t, 3 H, $J = 6$ (OCH_2CH_3); 3,29 dd, 2 H, $J_1 = 7$, $J_2 = 12$ (OCH_2); 3,47 q, 2 H, $J = 6$ (OCH_2); 3,88 m, 2 H (2 CHOH); 4,13 m, 1 H (CHOH); 5,42–5,71 m, 2 H ($\text{CH}=\text{CH}$). MS (EI, Tetrakis(trimethylsilyl-ether)) m/z (%): 603 (2, M - CH_3), 529 (0,9), 517 (2, M - 101), 513 (2), 427 (14, M - 101 - $\text{HOSi}(\text{CH}_3)_3$), 355 (89, M - 101 - $\text{HOSi}(\text{CH}_3)_3$ - $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ - H), 337 (100, M - 101 - 2 $\text{HOSi}(\text{CH}_3)_3$), 265 (95, M - 101 - 2 $\text{HOSi}(\text{CH}_3)_3$ - $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ - H), 147 (22), 129 (35). Für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_6$ (328,4) berechnet: 62,17% C, 8,59% H; gefunden: 61,91% C, 8,33% H.

(8*RS*,9*SR*,11*RS*,13*E*,15*R*)-(±)-1,2,3,4-Tetranor-9,11,15-trihydroxy-16,16-dimethyl-18-oxa-13-prostensäuremethylester (*XIII*)

Das Lacton *XI* (157 mg, 0,25 mmol) wird mit Kaliumcarbonat (100 mg) in 10 ml Methanol bei 80°C 3 h gerührt. Dann wird das Gemisch abgekühlt, mit 2*M*-Essigsäure auf pH 5 eingestellt und mit einer Diazomethan-Lösung in Diethylether-Methanol versetzt. Nach 20 min werden die Lösungsmittel und überschüssiges Diazomethan im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst (2 ml), filtriert und eingedampft. Der Methylester *XIII* (155 mg, 95%) wird als farbloses Öl isoliert; R_F 0,14 (Ethylacetat), R_F 0,33 (Ethylacetat-Ethanol, 9 : 1). $^1\text{H-NMR}$: 0,89 s, 3 H (CH_3); 0,90 s, 3 H (CH_3); 1,20 t, 3 H, $J = 6$ (OCH_2CH_3); 3,29 dd, 2 H, $J_1 = 7$, $J_2 = 12$ (CH_2O); 3,47 q, 2 H, $J = 6$ (CH_2O); 3,68 s, 3 H (OCH_3); 3,91 m, 2 H (2 CHOH); 4,11 m, 1 H (CHOH); 5,47–5,73 m, 2 H ($\text{CH}=\text{CH}$). MS (EI, Tris(trimethylsilyl-ether)) m/z (%): 545 (1, M - CH_3), 529 (0,5), 459 (3, M - 101), 455 (4), 369 (22, M - 101 - $\text{HOSi}(\text{CH}_3)_3$), 279 (100, M - 101 - 2 $\text{HOSi}(\text{CH}_3)_3$), 253 (22), 191 (61). MS (CI, Isobutan, Tris(trimethylsilyl-ether)) m/z (%): 545 (1, M - CH_3), 471 (4, M + H - $\text{HOSi}(\text{CH}_3)_3$), 455 (2), 381 (28, M + H - 2 $\text{HOSi}(\text{CH}_3)_3$), 369 (12), 335 (11), 291 (36, M + H - 3 $\text{HOSi}(\text{CH}_3)_3$), 279 (100), 245 (16), 191 (29). Für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (342,42) berechnet: 63,13% C, 8,83% H; gefunden: 63,04% C, 8,61% H.

LITERATUR

1. Gugler F., My Guigan J. F., Soderquist K.: *Proc. 2nd Int. Symp. Prostaglandins in the Upper Gastrointestinal Tract — Focus on Misoprostol Digestive Diseases and Science*, New Ser., Vol. 31, p. 1, 1986.
2. Hillier K.: *Drugs Fut.* 7, 812 (1982).
3. Beck G.: *Drugs Fut.* 21, 1101 (1987).
4. Gantz D., Gross G., Schmidt D., Fehlhaber H. W., Beck G.: *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* (1988), im Druck.
5. Bartmann W., Beck G., Jähne G., Lerch U., Wess G.: *Liebigs Ann. Chem.* 1987, 321.
6. Yguchi S., Nakai H., Hayashi M., Yamamoto H.: *J. Org. Chem.* 44, 1363 (1979).
7. Newton R. F., Roberts S. M.: *Prostaglandins. Thromboxanes*. Butterworth, London 1982.
8. Hanessian S., Wing D. H., Therien M.: *Synthesis* 1981, 394.