

98. Synthese stereoisomerer Pinanthromboxane und Evaluation der Verbindungen als Plättchenaggregationsinhibitoren

von Yves Bounameaux^{a)}, John W. Coffey^{b)}, Margaret O'Donnell^{b)}, Klaus Kling^{a)}, Ronald J. Quinn^{a)}¹⁾, Peter Schönholzer^{a)}, André Szente^{a)}, Lawrence D. Tobias^{b)}, Thomas Tschopp^{a)}, Ann F. Welton^{b)} und Albert Fischli^{a)}²⁾

a) Pharmazeutische Forschungsabteilung und zentrale Forschungseinheiten der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, CH-4002 Basel

b) Biological Research Department, *Hoffmann-La Roche Inc.*, Nutley, New Jersey, 07110, USA

Herrn Professor Dr. A. Hürlimann zum 60. Geburtstag gewidmet

(9. II. 83)

Synthesis of Stereoisomeric Pinanthromboxane Derivatives and Evaluation of the Compounds as Platelet Aggregation Inhibitors

Summary

Starting from the two enantiomeric myrtenols ((-)-1 and (+)-1; *cf. Scheme 1*), the synthesis of twelve stereoisomeric pinanthromboxane derivatives ((+)- and (-)-10, -11, -14, -15, -21 and -22) is described (*cf. Schemes 1-4*). Biological data from the evaluation as platelet aggregation inhibitors (*cf. Table 6 and 7*), thromboxane synthetase inhibitors (*cf. Table 8*) and from the assessment as antagonists of leukotriene E₄ induced bronchoconstriction (*cf. Table 9*) are presented.

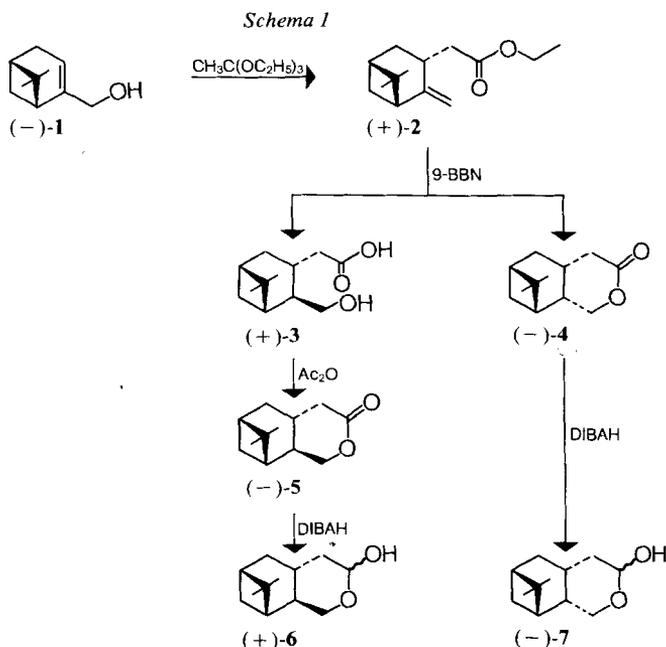
1. Einleitung. – Thromboxan A₂ (TXA₂) ist ein unstabiles Produkt der Arachidonsäurekaskade [1], dem die bekannte oxabicyclische, durch die Gegenwart von zwei Prostaglandin-Seitenketten charakterisierte Struktur zugewiesen wurde [2]. Thromboxan A₂ wird bei Stimulierung von Blutplättchen über Endoperoxide aus Arachidonsäure synthetisiert und freigesetzt [1]. Thromboxan A₂ seinerseits führt schon in geringen Konzentrationen (50 nM) zur Plättchenaggregation. Es wirkt ausserdem stark vasokonstriktorisch. Die Bedeutung von TXA₂ für die Thrombose ist aber noch nicht klar. Trotzdem erhofft man von Thromboxan-Synthesesemmern und/oder Thromboxan-Rezeptorantagonisten prophylaktisch oder therapeutisch eine antithrombotische Wirkung. Eine entgegengesetzte biologische Antwort wird durch Prostacyclin (PGI₂) hervorgerufen, das in der Gefässwand entsteht und durch starke vasodilatatorische und thrombolytische Effekte gekennzeichnet ist [3]. Die vorliegende Arbeit beschreibt die Synthese von zwölf stereoisomeren Pinan-

¹⁾ Derzeitige Adresse: Griffith University Nathan, Brisbane, Queensland 4111, Australia.

²⁾ Korrespondenzautor.

thromboxanen³⁾ sowie deren biologische Evaluierung auf den Gebieten der Plättchenaggregationsinhibition, der Thromboxansynthetase-Inhibition sowie der Leukotrien-E₄-induzierten [4] Bronchokonstriktion.

2. Synthese der intermediären cyclischen Halbacetale 6 und 7. – Als Ausgangspunkte wurden (–)-Myrtenol ((–)-1) bzw. (+)-Myrtenol ((+)-1⁴⁾) eingesetzt, die sich beide nach [6] aus dem entsprechenden α -Pinen⁵⁾ herstellen lassen. Das bicyclische Pinenskelett in (–)-Myrtenol ((–)-1) enthält nur eine zur Kettenverlängerung geeignete C₁-Ansatzstelle. Strukturelle Aspekte legen nahe, dieses C₁-Seitenkettenrudiment als Anknüpfungspunkt für die methylterminale Seitenkette zu verwenden. Durch Oxydation lässt sich formell eine Aldehydfunktion herstellen, die sich als elektrophiler Partner für eine *Wittig-Horner*-Kondensation anbietet. Damit kann auf einfache Weise die gesamte ω -Seitenkette ans Myrtenolgerüst gesetzt werden. Als Problem verbleibt, ein Seitenkettenbruchstück in Stellung 3 am bicyclischen Skelett anzubringen. Vorteilhaft ist das Ansetzen einer C₂-Seitenkette, da damit nach entsprechender Umwandlung eine Verlängerung durch *Wittig*-Reaktion zur carboxyterminalen Seitenkette möglich wird. Diese Betrachtung legt es nahe, die benötigte C₂-Seitenkette durch eine *Claisen*-Kondensation mit Orthoessigester am gewünschten Orte einzuführen.



3) Vgl. *Tabelle 6*; die Synthese und biologische Eigenschaften ähnlicher Pinenderivate sind in [5] beschrieben.

4) Wie die in *Tabelle 6* (s. unten) zusammengestellten Endprodukte zeigen, wurden beide antipodalen Reihen synthetisch erschlossen. Im *Allgem. Teil* werden die einzelnen Syntheseschritte nur anhand der (–)-Myrtenolreihe diskutiert. Der *Exper. Teil* enthält auch chiroptische Daten aus der (+)-Myrtenolreihe.

5) (+)-(1*R*)- α -Pinen \rightarrow (+)-Myrtenol, (–)-(1*S*)- α -Pinen \rightarrow (–)-Myrtenol.

Ausgehend von (–)-Myrtenol ((–)-1) wurde mit Orthoessigsäure-äthylester das benötigte C₂-Rudiment in Stellung 3 eingeführt (vgl. *Schema 1*). Der Äthylester (+)-2 wurde in 96% Ausbeute und in Form eines einzigen Epimeren isoliert. Erwartungsgemäss bildete sich (*R*)-Konfiguration am neu erzeugten Asymmetriezentrum⁶). Ein zweites epimeres Produkt der *Claisen*-Kondensation konnte nicht nachgewiesen werden. Die *anti-Markownikoff*-Hydratisierung mit Borabicyclononan und eine anschliessende oxydative Behandlung führte zu einem ca. (1:1)-Gemisch von (+)-3 und (–)-4. Die ursprünglich gebildete, an C(2) und C(3) *cis*-konfigurierte Hydroxysäure hatte sich offenbar spontan cyclisiert, während das *trans*-konfigurierte Epimere ((+)-3 in offener Form vorlag. Auf extraktivem Wege konnte deshalb das Lacton (–)-4 leicht abgetrennt werden. Das Vorgehen gestattete, die Hydroxysäure (+)-3 in 32% und das Lacton (–)-4 in 37% Ausbeute zu isolieren. Mit Essigsäureanhydrid wurde die *trans*-Hydroxysäure (+)-3 in 69%

Tab. 1. Koordinaten der Atome (Standardabweichungen) von Lacton (–)-5

Atome	x	y	z
C(1)	0,1285 (2)	–0,1057 (7)	0,9474 (7)
C(2)	0,1693 (2)	0,0503 (6)	0,8541 (6)
C(3)	0,1439 (2)	0,2666 (7)	0,8593 (7)
C(4)	0,0772 (2)	0,2672 (7)	0,8435 (8)
C(5)	0,0516 (2)	0,0687 (8)	0,9292 (7)
C(6)	0,0872 (2)	–0,0125 (8)	1,0999 (7)
C(7)	0,0740 (2)	–0,1151 (8)	0,8180 (8)
C(8)	0,1093 (2)	0,1310 (10)	1,2534 (7)
C(9)	0,0546 (2)	–0,1875 (10)	1,2002 (8)
C(10)	0,2294 (2)	0,0624 (7)	0,9349 (7)
C(11)	0,1773 (2)	0,3939 (8)	0,7158 (7)
C(12)	0,2415 (2)	0,3799 (9)	0,7474 (7)
O(13)	0,2645 (1)	0,2156 (6)	0,8343 (5)
O(14)	0,2749 (2)	0,5077 (6)	0,6936 (7)
H(1)–C(1)	0,1565	–0,2317	0,9851
H(1)–C(2)	0,1729	–0,0082	0,7132
H(1)–C(3)	0,1502	0,3389	0,9937
H(1)–C(4)	0,0602	0,3986	0,9176
H(2)–C(4)	0,0651	0,2767	0,6979
H(1)–C(5)	0,0062	0,1056	0,9450
H(1)–C(7)	0,0484	–0,2530	0,8309
H(2)–C(7)	0,0825	–0,0848	0,6720
H(1)–C(8)	0,1362	0,2549	1,2038
H(2)–C(8)	0,1354	0,0226	1,3302
H(3)–C(8)	0,0759	0,1917	1,3438
H(1)–C(9)	0,0357	–0,3051	1,1132
H(2)–C(9)	0,0210	–0,1132	1,2804
H(3)–C(9)	0,0857	–0,2562	1,2942
H(1)–C(10)	0,2500	–0,0859	0,9235
H(2)–C(10)	0,2266	0,1058	1,0804
H(1)–C(11)	0,1640	0,5523	0,7270
H(2)–C(11)	0,1675	0,3375	0,5774

⁶) Die Röntgenanalyse des Lactons (–)-5 gestattet eine Festlegung der Konfiguration an C(3).

Ausbeute zum Lacton (–)-5 umgesetzt. Die weiter unten angeführte Röntgenanalyse von (–)-5 legt die relative Konfiguration an C(2) und C(3) fest. Die Lactone (–)-4 und (–)-5 wurden anschliessend mit Diisobutylaluminiumhydrid in die Halbacetale (+)-6 bzw. (–)-7 übergeführt. Die am anomeren Zentrum in beiden epimeren Formen vorliegenden Halbacetale wurden jeweils als Rohprodukte in die nachfolgende *Wittig*-Olefinierung eingesetzt.

3. Röntgenanalyse des Lactons (–)-5. – Die wichtigsten Resultate wie Atomkoordinaten, Bindungslängen, sowie einige Torsionswinkel [7] sind in den *Tabellen 1–5* zusammengestellt. Aus den *Figuren 1* und *2* geht insbesondere hervor, dass die Verknüpfung der Ringe an C(2) und C(3) *trans*-Konfiguration aufweist.

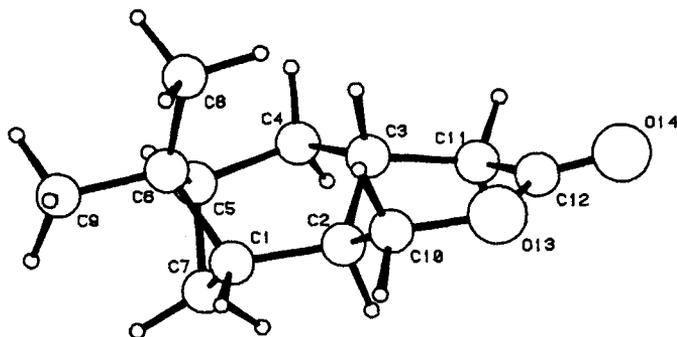


Fig. 1. Projektion von (–)-5 mit Numerierung

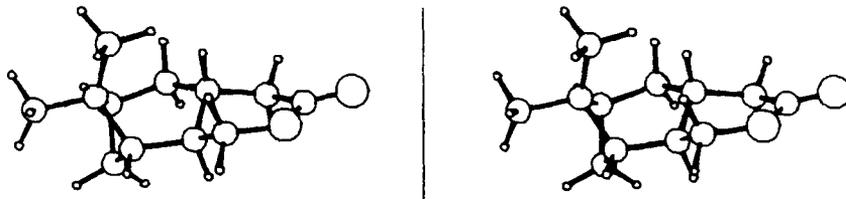


Fig. 2. PLUTO-Stereoprojektion [8] von (–)-5

4. Synthese der *trans*-substituierten Endprodukte 10 und 11. – Das Halbacetal (+)-6 wurde als Rohprodukt mit dem aus (4-Carboxybutyl)triphenylphosphoniumbromid hergestellten Ylid in Dimethylsulfoxid umgesetzt. Als Base zur Herstellung des Phosphor-ylids wurde überschüssiges Kalium-*t*-butylat eingesetzt (vgl. *Schema 2* und [9]). Die resultierende (5*Z*)-konfigurierte Hydroxysäure wurde anschliessend mit Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid nach [10] zum Aldehyd oxydiert. Dieser – wiederum als Rohprodukt eingesetzt – wurde mit (2-Oxoheptyl)phosphonsäuredimethylester nach [9] und [11] in 37% Ausbeute – bezogen aufs Lacton (–)-5 (vgl. *Schema 1*) – ins α,β -ungesättigte Keton (+)-9 übergeführt. Die *Wittig-Horner*-

Tab. 2. Anisotrope Temperaturfaktoren von Lacton (–)-5 $T = \exp - (B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{23}kl + B_{13}hl + B_{12}hk)$

Atome	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{23}	B_{13}	B_{12}
C(1)	0,0017	0,0155	0,0181	–0,0038	0,0001	0,0007
C(2)	0,0015	0,0186	0,0129	–0,0021	0,0001	0,0002
C(3)	0,0015	0,0189	0,0149	0,0004	–0,0005	0,0001
C(4)	0,0015	0,0221	0,0218	0,0008	–0,0010	0,0026
C(5)	0,0012	0,0250	0,0228	–0,0059	–0,0007	–0,0000
C(6)	0,0015	0,0226	0,0190	–0,0025	0,0009	–0,0017
C(7)	0,0019	0,0231	0,0234	–0,0073	–0,0004	–0,0026
C(8)	0,0021	0,0326	0,0150	–0,0035	0,0020	–0,0013
C(9)	0,0021	0,0324	0,0291	0,0059	0,0044	–0,0033
C(10)	0,0015	0,0253	0,0209	0,0064	0,0010	0,0003
C(11)	0,0022	0,0213	0,0197	0,0031	0,0004	–0,0001
C(12)	0,0023	0,0269	0,0196	–0,0009	0,0025	–0,0036
O(13)	0,0015	0,0313	0,0235	0,0034	0,0016	–0,0022
O(14)	0,0033	0,0422	0,0436	0,0242	0,0053	–0,0104

Tab. 3. Bindungslängen (Standardabweichungen) in Å von Lacton (–)-5

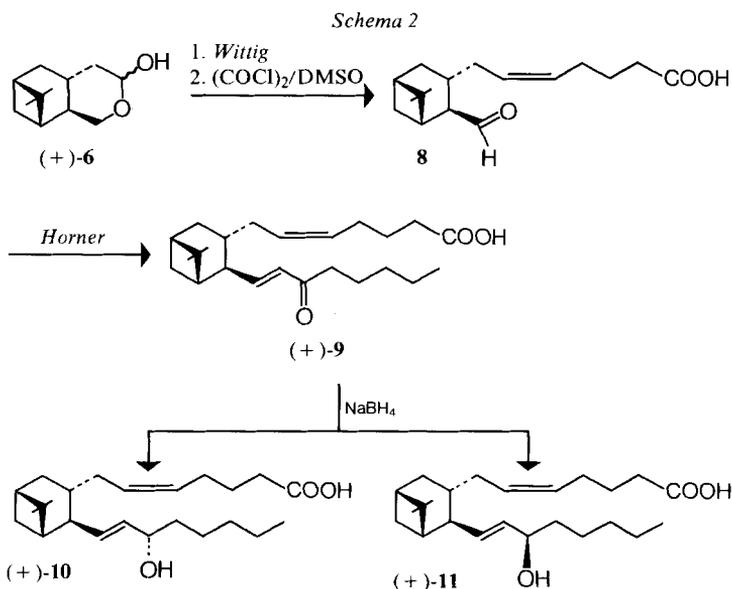
Bindung	Länge	Bindung	Länge
C(2)–C(1)	1,538 (0,006)	C(6)–C(5)	1,564 (0,006)
C(6)–C(1)	1,570 (0,006)	C(7)–C(5)	1,528 (0,007)
C(7)–C(1)	1,561 (0,006)	C(8)–C(6)	1,529 (0,007)
C(3)–C(2)	1,527 (0,006)	C(9)–C(6)	1,543 (0,007)
C(10)–C(2)	1,506 (0,006)	O(13)–C(10)	1,473 (0,005)
C(4)–C(3)	1,544 (0,006)	C(12)–C(11)	1,501 (0,007)
C(11)–C(3)	1,528 (0,006)	O(13)–C(12)	1,347 (0,006)
C(5)–C(4)	1,549 (0,007)	O(14)–C(12)	1,199 (0,006)

Tab. 4. Bindungswinkel (Standardabweichungen) von Lacton (–)-5

Winkel	Grad	Winkel	Grad
C(6)–C(1)–C(2)	114,7 (0,4)	C(5)–C(6)–C(1)	84,7 (0,3)
C(7)–C(1)–C(2)	105,2 (0,4)	C(8)–C(6)–C(1)	122,2 (0,4)
C(7)–C(1)–C(6)	86,5 (0,3)	C(8)–C(6)–C(5)	121,9 (0,4)
C(3)–C(2)–C(1)	111,4 (0,3)	C(9)–C(6)–C(1)	109,4 (0,4)
C(10)–C(2)–C(1)	115,7 (0,4)	C(9)–C(6)–C(5)	110,9 (0,4)
C(10)–C(2)–C(3)	107,2 (0,4)	C(9)–C(6)–C(8)	106,3 (0,4)
C(4)–C(3)–C(2)	112,5 (0,4)	C(5)–C(7)–C(1)	86,2 (0,3)
C(11)–C(3)–C(2)	106,9 (0,4)	O(13)–C(10)–C(2)	110,8 (0,4)
C(11)–C(3)–C(4)	116,9 (0,4)	C(12)–C(11)–C(3)	111,3 (0,4)
C(5)–C(4)–C(3)	110,5 (0,4)	O(13)–C(12)–C(11)	120,4 (0,4)
C(6)–C(5)–C(4)	113,0 (0,4)	O(14)–C(12)–C(11)	123,0 (0,6)
C(7)–C(5)–C(4)	108,6 (0,4)	O(14)–C(12)–O(13)	116,5 (0,5)
C(7)–C(5)–C(6)	87,9 (0,4)	C(12)–O(13)–C(10)	123,2 (0,4)

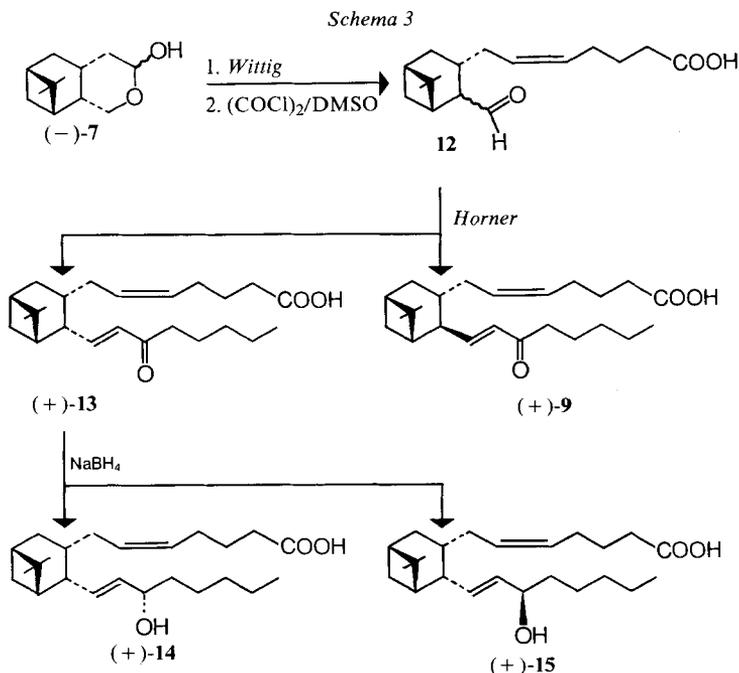
Tab. 5. Einige Torsionswinkel von Lacton (–)-5

Torsionswinkel	Grad	Torsionswinkel	Grad
C(1) (C(2)–C(3)) C(4)	– 33,5	C(6) (C(5)–C(7)) C(1)	– 28,7
C(2) (C(3)–C(4)) C(5)	30,1	C(5) (C(7)–C(1)) C(6)	28,6
C(3) (C(4)–C(5)) C(7)	– 62,2	C(7) (C(1)–C(6)) C(5)	– 28,0
C(4) (C(5)–C(7)) C(1)	84,9	C(2) (C(3)–C(11)) C(12)	– 53,0
C(5) (C(7)–C(1)) C(2)	– 86,0	C(3) (C(11)–C(12)) O(13)	25,3
C(7) (C(1)–C(2)) C(3)	66,9	C(11) (C(12)–O(13)) C(10)	– 12,3
C(3) (C(4)–C(5)) C(6)	33,5	C(12) (O(13)–C(10)) C(2)	27,7
C(4) (C(5)–C(6)) C(1)	– 80,7	O(13) (C(10)–C(2)) C(3)	– 55,3
C(5) (C(6)–C(1)) C(2)	77,1	C(10) (C(2)–C(3)) C(11)	69,4
C(6) (C(1)–C(2)) C(3)	– 26,2	C(1) (C(2)–C(3)) C(11)	– 163,8
C(1) (C(6)–C(5)) C(7)	28,6		



Kondensation konnte in wässrigem Milieu mit Natriumhydroxid als Base durchgeführt werden. Eine Natriumborhydrid-Reduktion führte in 90% Ausbeute zu einem (1:1)-Gemisch der beiden epimeren Hydroxysäuren (+)-10 und (+)-11. Durch Säulenchromatographie wurden diese beiden, der (–)-Myrtenolreihe angehörenden Pinanthromboxan-Endprodukte getrennt. Die Konfiguration des allylischen Alkohols wurde nach [12] über die mit (–)-Ephedrin hergestellten Oxazolidine bestimmt. In Übereinstimmung mit der für dieses Epimerenpaar existierenden Konvention [13] zeigte das (*S*)-Epimere (+)-10 im DC. einen kleineren Retentionsfaktor. Dem im DC. schneller laufenden (+)-11 konnte (*R*)-Konfiguration am hydroxy-substituierten Zentrum zugeordnet werden.

5. Synthese der *cis*-substituierten Pinanthromboxan-Derivative 14 und 15. – Nach der bereits weiter oben beschriebenen Wittig-Olefinierung mittels (4-Carboxybutyl)-

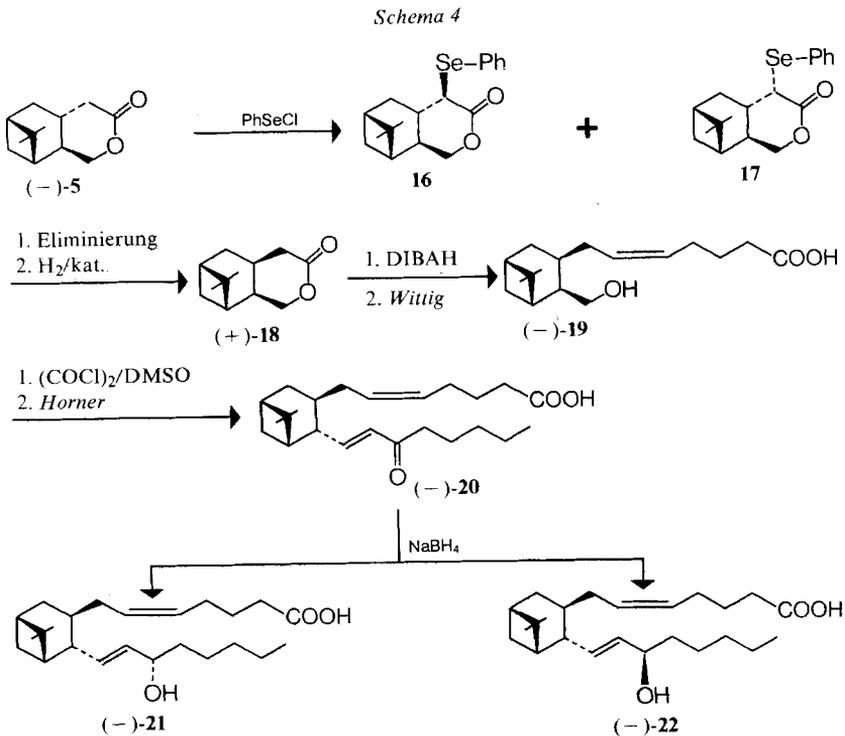


triphenylphosphoniumbromid wurde das in roher Form vorliegende Halbacetal $(-)-7$ in eine (*Z*)-konfigurierte ungesättigte Hydroxysäure übergeführt, welche anschliessend mittels Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid [10] zum Aldehyd **12** umgesetzt wurde (vgl. *Schema 3*). Nach [9] und [11] wurde **12** mit dem schon weiter oben genannten ω -Seitenkettenbaustein in ein Gemisch der beiden α, β -ungesättigten Ketone $(+)-9$ und $(+)-13$ übergeführt. Die *cis*-konfigurierte Ketosäure wurde in 45% Ausbeute, berechnet auf das Lacton $(-)-4$, chromatographisch abgetrennt. In 5% Ausbeute liess sich die Ketosäure $(+)-9$ isolieren. Nach Natriumborhydrid-Reduktion von $(+)-13$ entstand ein (1:1)-Gemisch der beiden epimeren Hydroxysäuren $(+)-14$ und $(+)-15$ in 90% Ausbeute. Nach chromatographischer Trennung wurde die Konfiguration am hydroxy-substituierten C-Atom nach [12] bestimmt. Der Konvention [13] entgegengesetzt zeigte das im DC. schneller laufende $(+)-14$ (*S*)-Konfiguration am hydroxy-substituierten Zentrum, während das langsamer laufende Derivat (*R*)-Konfiguration aufwies.

6. Inversion der Konfiguration an C(3) des Bicyclus und Herstellung der *trans*-substituierten Endprodukte **21 und **22**.** – Um eine weitere Serie stereoisomerer Pinanthromboxane herstellen zu können, wurde eine Inversion der Konfiguration an C(3) anvisiert. Die Wahl fiel auf eine Synthesesequenz, die in einem ersten Takt ein sp^2 -konfiguriertes C(3) entstehen lässt, welches anschliessend unter Inversion der ursprünglichen Konfiguration wieder zu einem sp^3 -Zentrum reduziert werden kann. Der Umsatz des aus $(-)-5$ durch Abstraktion eines Protons α zur Carbonylgruppe hergestellten Carbanions mit Benzolselenenylchlorid führte zu den zwei

erwarteten Epimeren **16** und **17** (vgl. *Schema 4*). Nach Oxydation wurden beide Verbindungen zum α,β -ungesättigten Lacton mit sp^2 -Konfiguration an C(3) umgesetzt. Dieses Lacton wurde mittels katalytischer Reduktion zu einem neuen, mit (–)-**4** und (–)-**5** nicht identischen, aber zu diesen zwei Verbindungen epimeren Lacton (+)-**18** reduziert. Verbindung (+)-**18** muss demzufolge inverse Konfiguration an C(3) besitzen, d.h. die an C(3) angesetzte Essigsäure-Seitenkette ist *cis* zum geminal methylsubstituierten Brücken-C-Atom angebracht. Wir nehmen an, dass die Konfiguration an C(2) erhalten bleibt und weisen dem auf diesem Wege hergestellten Lacton (+)-**18** die im *Schema 4* gezeigte Struktur zu. Eine Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid gefolgt von einer *Wittig*-Olefinierung mit dem aus (4-Carboxybutyl)triphenylphosphoniumbromid hergestellten Ylid führte zur Hydroxysäure (–)-**19**, die nach dem oben beschriebenen Standard-procedure zum α,β -ungesättigten Keton (–)-**20** umgesetzt wurde. Während des Aufbaus der zweiten Kette tritt Inversion der Konfiguration an C(2) ein, was sich mit dem weiter unten beschriebenen Experiment beweisen liess. Durch einfache Natriumborhydrid-Reduktion wurde das α,β -ungesättigte Keton (–)-**20** zu den beiden epimeren allylischen Hydroxyverbindungen (–)-**21** und (–)-**22** reduziert, deren Konfiguration am hydroxy-substituierten Zentrum wiederum nach [12] bestimmt wurde.

Dass während des Aufbaus der methylterminalen Seitenkette Inversion der Konfiguration an C(2) erfolgt sein musste, konnte durch folgende Umwandlungen



bewiesen werden. Das Lacton (+)-**18** wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zum entsprechenden Dialkohol reduziert. Eine Ozonolyse gefolgt von einer Aufarbeitung mittels Natriumborhydrid ausgehend von (-)-**22** führte zu einem nicht identischen, aber isomeren Dialkohol. Da im Laufe der Reaktionsfolge (+)-**18** → (-)-**22** keine Änderung der Konfiguration an C(3) möglich ist, muss Inversion an C(2) im Schritt (-)-**19** → (-)-**20** erfolgt sein. Sowohl beim intermediären Aldehyd wie auch beim α, β -ungesättigten Keton (-)-**20** ist eine derartige Inversion leicht zu erklären. Durch diesen Befund wird auch die Annahme der *cis*-Konfiguration beim Lacton (+)-**18** gestützt; d. h. Erhaltung der Konfiguration an C(2) nach der Einführung und der Reduktion der Doppelbindung. Erst eine derartige Orientierung mit sterischer Kompression der Substituenten auf einer Seite des Pinanskelettes erlaubt eine vollständige Epimerisierung zum sterisch deutlich weniger gehinderten Substitutionsmuster des Ketons (-)-**20**.

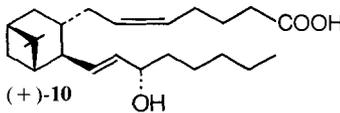
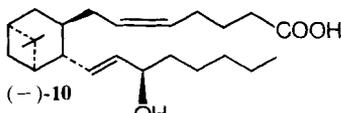
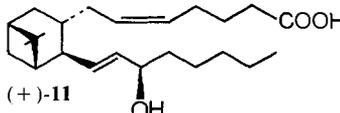
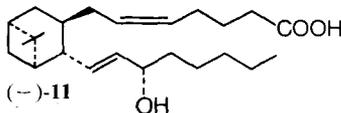
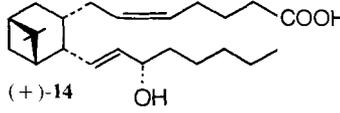
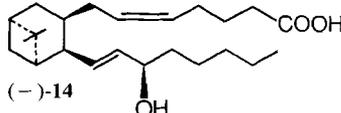
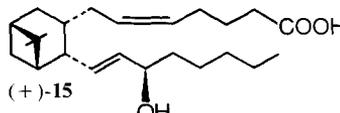
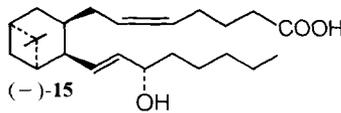
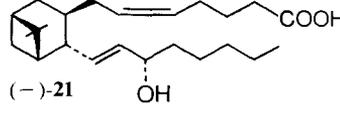
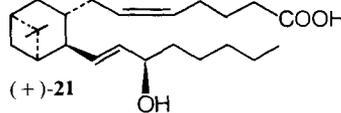
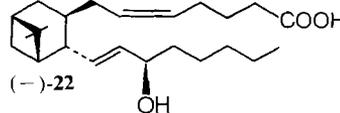
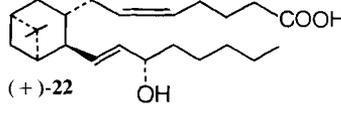
7. Evaluation als Plättchenaggregationsinhibitoren. – *Methode.* Blut von freiwilligen Spendern wurde mit 1/10 Volumen 90mM Natriumcitrat antikoaguliert. Anschliessende Zentrifugierung bei 1500 g für 3 Min. ergab plättchenreiches Plasma (PRP). Verschiedene Konzentrationen der zu prüfenden Substanzen oder ein gleiches Volumen an Lösungsmittel (0,1N NaOH) wurden in je 500 μ l PRP für 10 Min. bei 37° inkubiert. Durch Zugabe eines Agonisten (siehe unten) wurde die Plättchenaggregation ausgelöst. Die Messung der Aggregation erfolgte in einem *Bryston*-Aggregometer (*Instrumentengesellschaft*, Zürich, Schweiz). Als Mass der Aggregation diente die maximale Aggregationsgeschwindigkeit, gemessen als prozentuale Änderung der Lichttransmission pro Min.: Dafür wurde der Unterschied zwischen der Lichttransmission von PRP und plättchenfreiem Plasma als 100% Referenzwert einbezogen. Als Agonisten wurden folgende Reagentien verwendet: 1) 4 μ l Kollagenreagenz *Horm* (*Hormon-Chemie* München, BRD; 100 μ g/ml), 2) 5 μ l Adenosindiphosphat (*Sigma*; 10^{-4} M), 3) 20 μ l Adrenalin (*Fluka*)/Natriumarachidonat (*Sigma*) ($2,5 \times 10^{-5}$ M bzw. $2,5 \times 10^{-2}$ M), 4) 3 μ l Thrombinreagenz (*Roche*; 50 Einheiten/ml) und 5) 5 μ l PAF ('platelet-activating factor'; 10^{-5} M in 0,9proz. NaCl-Lösung enthaltend 0,1% 'bovines serum albumin').

Aus den mit verschiedenen Konzentrationen der zu prüfenden Substanzen erhaltenen Aggregationsdosiswirkungskurven wurden die für eine 50proz. Hemmung notwendige Konzentration (IC_{50}) graphisch ermittelt.

Resultate. Die beiden Pinanthromboxane (+)-**14** und (+)-**15** hemmten die kollagen-induzierte Aggregation im humanem PRP von je 3 Freiwilligen deutlich mit einer IC_{50} von 14,6 und 52,4 μ M (*Tabelle 6*). Weitere 4 Vertreter dieser Klasse ((+)-**11**, (-)-**11**, (-)-**14** und (-)-**21**) hemmten die kollagen-induzierte Aggregation schwach (IC_{50} um die 200 μ M). Die 6 übrigen geprüften Pinanthromboxane erwiesen sich bezüglich der kollagen-induzierten Aggregation inaktiv, d. h. sie hemmten die Aggregation überhaupt nicht, oder die IC_{50} war grösser als 500 μ M (*Tabelle 6*). Für sich allein getestet zeigte keines der geprüften Thromboxan-Derivate eine agonistische, d. h. eine plättchenaggregierende Wirkung.

Um einen Anhaltspunkt über den möglichen Wirkungsmechanismus der beobachteten Aggregationshemmung zu erhalten, wurde der Hemmeffekt der beiden aktiven Pinanthromboxane auch bezüglich weiterer Aggregationsinduktoren untersucht. In diesen Versuchen mit PRP von je 4 Freiwilligen hemmte (+)-**14** sowohl die Kollagen- als auch die Adrenalin/Arachidonsäure-induzierte Aggregation deutlich, insgesamt aber schwächer als in den Vorversuchen (*Tabelle 7*). Verbindung (+)-**15** war deutlich weniger wirksam. Keine der beiden Verbindungen hemmte die ADP-, Thrombin- oder PAF-induzierte Aggregation in Konzentrationen von 300 μ M (*Tabelle 7*).

Tab. 6. Effekt von 12 stereoisomeren Pinanthromboxanen auf die kollagen-induzierte Plättchenaggregation in menschlichem Plasma

	$IC_{50}[\mu M]^a)$		$IC_{50}[\mu M]^a)$
 (+)-10	inaktiv	 (-)-10	inaktiv
 (+)-11	206	 (-)-11	207
 (+)-14	14,6	 (-)-14	249
 (+)-15	52,4	 (-)-15	797
 (-)-21	218	 (+)-21	inaktiv
 (-)-22	inaktiv	 (+)-22	inaktiv

a) Die angegebenen Werte sind Mittelwerte bezogen auf je 3 Blutspender. Inaktiv bedeutet $IC_{50} \geq 500 \mu M$.

8. Evaluation als Thromboxansynthetase-Inhibitoren. – Zur Prüfung der Thromboxansynthetase-Inhibition *in vitro* wurde ein Humanplättchenmikrosomalsystem [14] herangezogen. Bei dieser kürzlich beschriebenen Methode [15] wird $[1-^{14}C]PGH_2$ enzymatisch zu $[1-^{14}C]TXB_2$ und (12*S*)-12-Hydroxy- $[1-^{14}C]$ -5,8,10-heptadecatriencarbonsäure (HHT) [16] umgesetzt. Die Auftrennung der Reaktionsprodukte erfolgte mittels Dünnschichtchromatogramm gemäss [17].

In einem typischen Versuch zur Ermittlung der Thromboxansynthetase-Inhibition – jeweils in einem silyliertem Reagenzglas (12 × 75 mm) durchgeführt – wurde $[1-^{14}C]PGH_2$ (0,5 μg , 0,01 μCi), gelöst in 200 μl gepufferter (Phosphatpuffer) NaCl-Lösung (PGH_2 Endkonzentration: 10 μM), mit 50 μl Humanplättchenmikrosomen (ca. 150 μg Protein) versetzt. Die Lösung wurde 2 Min. bei 25° inkubiert (Wasserbad), anschliessend mit 2 ml Äther und Zitronensäure (50 μM) versetzt, heftig durchgeschüttelt und in einem Trockeneis/Acetonbad abgekühlt. Die Ätherphase wurde von der erstarrten wässrigen Phase abgetrennt und portionenweise in ein 1-ml-Eindampfgefäss eingetragen. Im N_2 -Strom wurde das Volumen

auf 50–100 µl reduziert. Der Rückstand wurde dünnschichtchromatographisch aufgetrennt (i. TLC, Typ SG⁷, Glasfaserplättchen (Gelman Instrument Co., Ann Arbor, MI); Eluiergemisch: Isooctan/Methyläthylketon/Essigsäure 100:19:1). Die luftgetrockneten Plättchen wurden mit einem radiochromatographischen Scannersystem (Berthold LB) analysiert. Die Rahmenbedingungen des Versuches wurden so gewählt, dass bei einer Konversion des Ausgangsproduktes von 85–95% drei Hauptpeaks in der radiochromatographischen Analyse nachweisbar waren ([1-¹⁴C]TXB₂, [1-¹⁴C]HHT und der Reaktant [1-¹⁴C]PGH₂). Der Blindversuch in Abwesenheit des Enzyms oder in Gegenwart eines mittels Hitze denaturierten Enzymsystems führte nur in 10–15% zum Abbau von [1-¹⁴C]PGH₂. Die Produkte des enzymatischen Abbaus ([1-¹⁴C]TXB₂, [1-¹⁴C]HHT) konnten im Blindversuch nicht beobachtet werden. Die Resultate sind in *Tabelle 8* zusammengefasst.

Tab. 7. In vitro Effekt von (+)-14 und (+)-15 auf die Plättchenaggregation in menschlichem Plasma. Ein Vergleich mit Acetylsalicylsäure (ASA)

Substanz	IC ₅₀ [µM] ^{a)}	Adrenalin/Na-Arachidonat (0,8 µg/ml)	ADP (1 µM)	Thrombin (0,3 U/ml)	PAF (100 nM)
(+)-14	41 ± 3	14 ± 5	> 300	> 300	> 300
(+)-15	255 ± 21	> 300	> 300	> 300	> 300
ASA ^{b)}	32	9	> 300	> 300	> 300

^{a)} Die angegebenen Werte sind Mittelwerte ± S.E.M. (n = 4).

^{b)} Die Werte für ASA stammen aus früheren Untersuchungen. Die aggregationshemmende Wirkung der Substanzen wurde in Konzentrationen von 0,3, 1, 3, 10, 30, 100 und 300 µM getestet. Die Ermittlung der IC₅₀ erfolgte nach dem Vergleich der Dosiswirkungskurve mit der entsprechenden Kontrolle (Lösungsmittel) auf graphischem Wege.

Tab. 8. Thromboxansynthetase-Inhibition

Substanz	Konzentration	% Inhibition der humanen Plättchentromboxan-Synthetase
(+) -10	100 µM	< 5
	10 µM	inaktiv
(+) -11	100 µM	15
	10 µM	inaktiv
(+) -14	100 µM	57
	10 µM	inaktiv
(+) -15	100 µM	13
	10 µM	6

9. Leukotrien-E₄-induzierte Bronchokonstriktion, Beeinflussung des basalen Trachealdruckes und des systemischen Blutdruckes. - Durch intraperitoneale Applikation von Urethan (2 g/kg) wurden 300 bis 500 g schwere männliche Meerschweinchen (Hartley) anaesthetisiert. Zur Wirkstoffapplikation wurde eine Polyäthylenkanüle in die Halsvene eingeführt. Eine zweite Kanüle zur Bestimmung des systemischen Blutdruckes wurde in der Halsschlagader plaziert. Mit einer Trachealkanüle, gekoppelt über einen Statham-Drucküberträger, konnte die Druckentwicklung in der Luftröhre verfolgt werden.

Meerschweinchen wurden mit 0,1 mg/kg Propranolol *i. v.* vorbehandelt. Nach 5 Min. wurde eine maximal konstringierende Dosis Leukotrien E₄ (LTE₄) (25 µg/kg *i. v.*) injiziert [18]. Die durchschnittliche Bronchokonstriktion von 5 Tieren, gemessen in cm H₂O, welche 30 Sek. vor dem LTE₄-Stoß mit der zu untersuchenden Wirksubstanz behandelt worden waren (10 mg/kg *i. v.*), wurde mit den Daten von 3 Kontrolltieren verglichen (nur LTE₄-Stoß). Die Resultate sind in *Tabelle 9* in prozentualer Form zusammengestellt. Die statistische Signifikanz wurde mit dem Student's «t»-Test ermittelt.

Tab. 9. Inhibition der Leukotrien- E_4 -induzierten Bronchokonstriktion im Meerschweinchen

Substanz	% Inhibition der LTE_4 -induzierten Bronchokonstriktion in Meerschweinchen (\pm S.E.M.)
(+)- 10	6,9 \pm 5,7
(+)- 11	20,0 \pm 12,8
(+)- 14	16,6 \pm 11,9
(+)- 15	32,9 \pm 17,8

Da die Pinanthromboxane strukturell eine Verwandtschaft zu Thromboxan A_2 aufwiesen, wurde am gleichen Tiermodell die Beeinflussung des Trachealdruckes oder des systolischen wie auch des diastolischen Blutdruckes gemessen (10 mg/kg, *i. v.*; Lösungsmittel: DMSO). Die Erfassung dieser Daten erfolgte jeweils vor dem LTE_4 -Stoss, der zur Evaluation der oben diskutierten Bronchokonstriktionsinhibition notwendig ist. Keine der untersuchten Verbindungen führte zu einem Anstieg des Trachealdruckes oder des Blutdruckes, was auf einen thromboxan-agonistischen Effekt hingewiesen hätte. Sowohl der basale Trachealdruck wie auch der systemische Blutdruck blieben unbeeinflusst.

10. Diskussion. – Das Pinanthromboxanderivat (+)-**14** zeigt ein mit Acetylsalicylsäure vergleichbares Wirkungsspektrum bei der Plättchenaggregation. Die vier Stereoisomeren (+)-**10**, (+)-**11**, (+)-**14** und (+)-**15** zeigten weder einen thromboxansynthetase-inhibierenden Effekt noch eine nennenswerte Inhibition der LTE_4 -induzierten Bronchokonstriktion. Der basale Trachealdruck wie auch der systemische Blutdruck am Meerschweinchen wurden durch die vier Pinanthromboxane (+)-**10**, (+)-**11**, (+)-**14** und (+)-**15** nicht beeinflusst.

Die mit (+)-**14** beobachtete Hemmung der Plättchenaggregation kann wahrscheinlich auf einen Thromboxan- A_2 -Antagonismus zurückgeführt werden.

Wir möchten den zentralen Forschungseinheiten (Leitung Prof. Dr. *W. Boguth*) bestens für alle analytischen und spektroskopischen Daten danken. Im besonderen richten wir unseren Dank an Dr. *A. Dirschel* (Mikroanalysen), Dr. *M. Vecchi* (GC.), Dr. *L. Chopard* (IR.), Dr. *G. Englert* (NMR.), Dr. *W. Arnold* (NMR.) und Herrn *Meister* (MS.).

Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit von *P. Jakob*)

Allgemeine Bemerkungen. Die Schmelzpunkte (Smp.) wurden in offener Glaskapillare in einem *Tottoli*-Schmelzpunktbestimmungsapparat (*Büchi*, Flawil, Schweiz) gemessen, wobei die Temperatur mit einem Bimetall-Thermometer bestimmt wurde. Die Dünnschichtchromatogramme wurden mittels DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} (*Merck*) durchgeführt. Der Nachweis erfolgte durch Visualisierung mit UV-Licht (254 nm und 366 nm), durch Einwirkung von Ioddampf oder durch Besprühen mit 50proz. Schwefelsäure, 3proz. Vanillin in EtOH und anschliessendem Erhitzen. Für die Säulenchromatographie und für die Mitteldrucksäulenchromatographie⁷⁾ wurde Kieselgel *Merck* (Korngrösse 0,04–0,063 mm) verwendet. Das Reaktionsprodukt wurde mit 30–100facher Menge Kieselgel getrennt. Alle Verhältnisanangaben bei Lösungsmittelgemischen beziehen sich auf Volumenteile. Die Lösungen wurden im Rotationsverdampfer (*Büchi*, Flawil) bei etwa 10–15 Torr eingedampft. Für die Bestimmung der optischen Drehungen wurde ein automatisch arbeitendes *Perkin-Elmer*-Polarimeter 341 mit optischem Nullabgleich gebraucht. Die 1H -NMR.-Spektren wurden bei 60 oder 100 MHz auf *Varian*-Geräten (*A60*, *HA100*), bei 80, 270 und 400 MHz auf Geräten der Fa. *Bruker-Spektrospin* gemessen, wobei die δ -Werte in ppm, bezogen auf internes Tetramethylsilan, angegeben sind. – Abkürzungen: HV. = Hochvakuum, RV. = Rotationsverdampfer, RT. = Raumtemperatur, DMSO =

⁷⁾ Stickstoffdruck: 0,8–1,4 kp/cm².

Dimethylsulfoxid, THF = Tetrahydrofuran. Nicht kristalline Verbindungen wurden 18 Std. bei $50^{\circ}/10^{-2}$ Torr im Büchi-GKR-50-Glasrohröfen getrocknet.

1. Synthese der Pinanthromboxanderivative 10 und 11. – Herstellung von (+)-(1R,3R,5S)-2(10)-Pinen-3-essigsäure-äthylester ((+)-2) aus (-)-Myrtenol ((-)-1). Eine Lösung von 160 g (1,05 mol) (-)-Myrtenol⁸⁾ in 400 ml Orthoessigsäure-triäthylester wurde mit 600 mg Hydrochinon versetzt und bei einer Ölbadtemp. von 175° unter N_2 gerührt. EtOH wurde fortlaufend abdestilliert. Während weiteren 76 Std. wurden 350 ml Orthoessigsäure-triäthylester kontinuierlich zugegeben. Die Rückflusstemp. der Mischung stieg dabei regelmässig, die Ölbadtemp. wurde entsprechend erhöht. Am Schluss wurde das Gemisch unter Wasserstrahlpumpenvakuum (12 Torr) fraktioniert destilliert und ergab 196,3 g (96%) (+)-2, Sdp. $138^{\circ}/12$ Torr, Rf 0,59 (Äther/Hexan 1:5), t_R (GC., CP-TM_{wax} 20 m, 100°) 13,48 Min., $n_D^{20} = 1,4783$, $[\alpha]_D^{20} = +31^{\circ}$ ($c = 1$, CH_3OH). – IR. (Film): 3080 ($C = CH_2$), 1739 ($C = O$, Ester), 1640 ($C = C$). – ¹H-NMR. (400 MHz, $CDCl_3$): 0,76 (s, CH_3); 1,20 (d, $J = 10$, 1 H); 1,24 (s, CH_3); 1,27 (t, $J = 7$, 3 H, CH_3CH_2O); 1,53 ($J = 13,5$, 3,75, 3,75, 1 H); 2,00 (m, 1 H, H-C); 2,19 ($J = 13,5$, 10, 2, 2, 1 H); 2,37 ($J = 10,5$, 6, 6, 2, 1 H); 2,46 ($d \times d$, $J = 15,5$, 10,5, 1 H); 2,47 (t, $J = 5,5$, 1 H); 2,66 ($d \times d$, $J = 15,5$, 5, 1 H); 3,1 (m, 1 H); 4,16 (qa, $J = 7$, 2 H, OCH_2CH_3); 4,7 (t, $J = 1,4$, 1 H). – MS.: 222 (3, M^+), 207 (4), 193 (4), 177 (6), 149 (16), 134 (53), 119 (100), 105 (93), 88 (75), 69 (65), 41 (48).

$C_{14}H_{22}O_2$ (222,33) Ber. C 75,63 H 9,97% Gef. C 75,65 H 10,21%

Ausgehend von (+)-Myrtenol⁹⁾ ((+)-1) wurde das Enantiomere (-)-2, $[\alpha]_D^{20} = -29^{\circ}$ ($c = 1$, CH_3OH), synthetisiert.

Hydroborierung von (+)-2. Herstellung von (+)-(1S,2R,3R,5S)-10-Hydroxy-3-pinanessigsäure ((+)-3) und von (-)-(4aR,6S,8S,8aS)-7,7-Dimethyl-6,8-methano-perhydroisochroman-3-on ((-)-4). Eine Lösung von 25 g (0,11 mol) (+)-2 in 100 ml abs. THF wurde mit 270 ml 9-BBN 0,5M in THF innert 90 Min. versetzt. Die Mischung wurde bei RT. unter Ar 1 Std. gerührt. Darauf wurden 30 ml H_2O und 100 ml 3M NaOAc-Lösung zugegeben. Unter Eiskühlung wurden langsam 90 ml 30proz. H_2O_2 -Lösung¹⁰⁾ so zugegeben, dass die Temp. 30° nicht überstieg. Dann wurde $1\frac{1}{2}$ Std. bei $40-45^{\circ}$ gerührt. Nach Abkühlen wurde mit Et_2O extrahiert (3mal 500 ml) und die Et_2O -Lösung mit einer ges. Na_2SO_3 -Lösung unter Eiskühlung so lange gewaschen, bis die Et_2O -Lösung peroxidfrei war. Dann wurde die org. Phase mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft (37 g). Der Rückstand wurde in 170 ml CH_3OH gelöst, mit 170 ml 25proz. NaOH-Lösung versetzt und bei RT. über Nacht gerührt. Die Lösungsmittel wurden i.RV. abgedampft und der Rückstand in H_2O und CH_2Cl_2 gelöst. Die wässrige Lösung wurde 3mal mit 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert, mit konz. Salzsäure angesäuert und mit 3mal 150 ml CH_2Cl_2 gewaschen. Die CH_2Cl_2 -Lösung wurde mit 100 ml H_2O und mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Petroläther (tiefsiedend) kristallisiert und lieferte 8,4 g (38%) (-)-4. Die wässrige $NaHCO_3$ -Lösung wurde mit konz. Salzsäure angesäuert, mit CH_2Cl_2 extrahiert, die org. Phase mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Eine Kristallisierung aus Hexan ergab (+)-3 (7,8 g, 32%), Smp. $104-107^{\circ}$ (Et_2O /Hexan), $[\alpha]_D^{20} = +36^{\circ}$ ($c = 1$, CH_3OH). – IR.: 3370 (OH), 2670 (COOH), 1710 ($C = O$). – ¹H-NMR. (80 MHz, $(D_6)DMSO$): 0,80 (d, $J = 9$, 1 H); 0,94 (s, 3 H, CH_3); 1,23 (s, 3 H, CH_3); 1,3-2,7 (m, 9 H); 3,36 (d, $J = 7$, 2 H); 4,14 (br., 1 H); 11,9 (br., 1 H). – MS.: 194 ($M^+ - H_2O$), 179 (13), 152 (22), 134 (38), 121 (56), 105 (47), 93 (62), 79 (88), 41 (100).

$C_{12}H_{20}O_3$ (212,29) Ber. C 67,89 H 9,50% Gef. C 67,38 H 9,38%

Ausgehend von (-)-2 wurde das Enantiomere (-)-3, $[\alpha]_D^{20} = -43^{\circ}$ ($c = 0,8$, CH_3OH), hergestellt.

Daten von (-)-4: Smp. $125-126^{\circ}$ (Petroläther,iefsiedend), Sdp. $130^{\circ}/4 \cdot 10^{-2}$ Torr, Rf 0,71 (AcOEt/Hexan 3:2), t_R (GC., SE-30, 20 m, $100 \rightarrow 260^{\circ}$) 14,4 Min., $[\alpha]_D^{20} = -107^{\circ}$ ($c = 1$, CH_3OH). – IR.: 1755 ($C = O$). – ¹H-NMR. (270 MHz, $(D_6)DMSO$): 0,87 (s, 3 H, CH_3); 1,21 (s, 3 H, CH_3); 1,26 (d, $J = 10,3$, 1 H); 1,39 ($d \times d$, $J = 10,5$, 3,5, 1 H); 1,71 ($d \times t$, $J = 6, 6$ und 2, 1 H); 1,88 (m, 1 H); 2,1-2,5 (m, 5 H); 2,57 (t, $J = 13$, 1 H); 4,11 ($d \times d$, $J = 11$, 6, 1 H); 4,16 (t, $J = 11$, 1 H). – ¹³C-NMR. (67,89 MHz,

⁸⁾ Aldrich 18841-7, $[\alpha]_D^{20} = -46^{\circ}$ ($c = 1$, CH_3OH).

⁹⁾ $[\alpha]_D^{20} = +46^{\circ}$ ($c = 1$, CH_3OH) [6].

¹⁰⁾ Um eine einwandfreie Oxydation mit Wasserstoffperoxid durchführen zu können, muss diese Reaktion unter N_2 gemacht werden.

(D₆)DMSO): 173,39 (s); 68,61 (t); 41,83 (d); 40,42 (d); 38,97 (s); 38,89 (t); 34,71 (d); 32,96 (t); 26,00 (qa); 25,87 (t); 23,03 (d); 20,27 (qa). – MS.: 194 (3, M⁺), 179 (9), 166 (12), 152 (16), 134 (24), 121 (38), 107 (44), 93 (52), 79 (100).

C₁₂H₁₈O₂ (194, 27) Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 74,07 H 9,54%

Ausgehend von (–)-2 wurde das Enantiomere (+)-4, $[\alpha]_D^{20} = +101^\circ$ (c = 1, CH₃OH), synthetisiert.

Cyclisierung der Säure (+)-3 zu (–)-(4aR, 6S, 8S, 8aR)-7,7-Dimethyl-6,8-methano-perhydroisochroman-3-on ((–)-5). Eine Suspension von 30 g (141 mmol) (+)-3 in 500 ml Ac₂O wurde bei RT. i. rotierenden RV. unter Wasserstrahlpumpenvakuum bis zur vollständigen Auflösung des Reaktanten (45 Min.) behandelt. Die Lösung wurde dann auf 50° erwärmt und eingedampft. Nach Lösen des Rückstandes in Petroläther (tiefsiedend), Filtrieren und Kristallisieren wurden 12 g (–)-5 isoliert. Die Mutterlaugen wurden durch eine Kieselgelsäule mit Hexan und Hexan/AcOEt 3:2 chromatografiert. Die Umkristallisation der Gesamtmenge aus Et₂O/Hexan ergab 19 g (69%) (–)-5, Smp. 74–75°, $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ$ (c = 0,9, CH₃OH). – IR.: 1734 (C=O). – ¹H-NMR. (270 MHz, CDCl₃): 0,87 (d, J = 9,7, 1 H); 1,13 (s, 3 H, CH₃); 1,30 (s, 3 H, CH₃); 1,50 (d × d × d, J = 13, 10, 1, 1 H); 1,98 (t, J = 5,8, 1 H); 2,04–2,27 (m, 3 H); 2,27 (d × d, J = 17,3, 13,1, 1 H); 2,6 (m, 2 H); 2,84 (d × d, J = 17,3, 4,2, 1 H); 4,22 (d × d, J = 12,3, 9,9, 1 H); 4,32 (d × d, J = 9,9, 4,9, 1 H). – ¹³C-NMR. (100,62 MHz, (D₆)DMSO): 169,78 (s); 73,94 (t); 45,95 (d); 42,31 (d); 42,27 (d); 40,49 (t); 38,9 (s); 38,35 (t); 32,24 (t); 29,43 (qa); 29,15 (d); 23,29 (qa). – MS.: 194 (2, M⁺), 152 (19), 122 (64), 107 (49), 79 (100). – MS. (CI.): 212 (100, [M + NH₄]⁺), 195 (77, [M + H]⁺), 179 (6).

C₁₂H₁₈O₂ (194, 27) Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 74,25 H 9,39%

Ausgehend von (–)-3 wurde das Enantiomere (+)-5, $[\alpha]_D^{20} = +74^\circ$ (c = 1, CH₃OH), isoliert.

Diisobutylaluminiumhydrid-Reduktion von (–)-4 zu (–)-(4aR, 6S, 8S, 8aS)-7,7-Dimethyl-6,8-methano-perhydroisochroman-3-ol ((–)-7). Eine Lösung von 21,6 g (0,11 mol) (–)-4 in 100 ml Toluol unter Ar wurde bei –60° tropfenweise innert 1 Std. mit 100 ml Diisobutylaluminiumhydridlösung (1,2M, in Toluol) versetzt. Die Mischung wurde eine weitere ½ Std. gerührt, mit 20 ml H₂O und 150 ml Et₂O versetzt und auf RT. erwärmt. Filtrieren der Mischung über Hyflo Supercel, Trocknen mit Na₂SO₄, Filtrieren und Einengen ergaben 22 g (–)-7, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde. Analytische Probe von (–)-7 aus Hexan, Smp. 71–73°, Sdp. 118°/4 · 10⁻² Torr, $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ (c = 1, CH₃OH). – IR.: 3360, 3300 (OH). – ¹H-NMR. (270 MHz, CDCl₃): 5,2 (komplex, OCHO). – ¹³C-NMR. (22,63 MHz, (D₆)DMSO): Diastereomer I: 92,29 (d); 60,47 (t); 42,34 (d); 41,20 (d); 39,26 (s); 39,15 (t); 35,84 (d); 32,82 (t); 26,11 (qa); 25,55 (t); 22,18 (d); 19,97 (qa); Diastereomer II: 91,59 (d); 62,90 (t); I/II ca. 4. – MS.: 178 (14), 121 (45), 109 (62), 79 (100).

C₁₂H₂₀O₂ (196,29) Ber. C 73,43 H 10,27% Gef. C 72,98 H 10,58%

Ausgehend von (+)-4 wurde das Enantiomere (+)-7, $[\alpha]_D^{20} = +47^\circ$ (c = 1, CH₃OH) isoliert.

Herstellung von (+)-(4aR, 6S, 8S, 8aR)-7,7-Dimethyl-6,8-methano-perhydroisochroman-3-ol ((+)-6). In Analogie zur Herstellung von (–)-7 wurde (+)-6 synthetisiert. Analytische Probe von (+)-6 aus Hexan, Smp. 91–92°, $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$ (c = 1, CH₃OH). – IR.: 3356 (OH). – ¹H-NMR. (80 MHz, (D₆)DMSO): Halbacetal: 3,36 (d × d, J = 10, 3,5, 1 H); 3,79 (d × d, J = 12, 10, 1 H); 5,16 (t, J = 3,5, 1 H); 5,9 (d, J = 3,5, 1 H); Aldehyd: 3,4 (m, 1 H); 4,46 (t, J = 5,5, 1 H); 5,89 (d, J = 3,5, 1 H); 9,69 (m, 1 H). – ¹³C-NMR. (100,62 MHz, CDCl₃): 203,27 (d, CHO); 90,83 (d, OCHO); 65,58 (t, OCH₂); 64,78 (t, OCH₂); 54,82; 50,74; 44,24; 43,00; 42,59; 41,35; 40,15; 38,34; 37,96; 34,34; 33,46; 32,70; 29,92; 27,59; 27,24; 26,13; 23,88; 22,89. – MS.: 152 (31), 121 (100), 79 (71). – MS. (CI.): 214, (59, [M + NH₄]⁺), 197 (18, [M + H]⁺), 196 (17), 179 (100).

Ausgehend von (+)-5 konnte das Enantiomere (–)-6, $[\alpha]_D^{20} = -69^\circ$ (c = 1, CH₃OH), synthetisiert werden.

Wittig-Reaktion von (+)-6 und Oxydation zum Aldehyd 8. – a) *Herstellung von (Z)-7-[(1S,2R,3S,5S)-10-Hydroxy-3-pinanyl]-5-heptensäure.* Eine Lösung von 15 g Kalium-*t*-butylat in 80 ml DMSO wurde unter Ar, bei RT. mit 18 g (4-Carboxybutyl)triphenylphosphoniumbromid in 100 ml DMSO versetzt. Die rötliche Mischung wurde noch ½ Std. gerührt. Das rohe (+)-6, 6 g in 50 ml DMSO, wurde schnell zugegeben und das Gemisch noch 3 Std. gerührt, mit 15 ml Ameisensäure in 50 ml Et₂O versetzt und

die Mischung mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Lösung wurde mit H₂O, dann mit ges. NaOAc-Lösung gewaschen und mit 3N NaOH extrahiert. Die wässr. Phase wurde mit Et₂O gewaschen, mit AcOH angesäuert und mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Lösung wurde mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft (8,5 g). Der Rückstand wurde durch eine *Sephadex-LH-20*-Kolonie (MeOH/CH₂Cl₂ 1:1) chromatographiert (7,2 g, 85% Hydroxysäure).

b) *Herstellung von (Z)-7-[(1S,2R,3S,5S)-2-Formyl-10-norpinan-3-yl]-5-heptensäure (8)*. Eine Lösung von 4 ml Oxalylchlorid in 100 ml CH₂Cl₂ wurde unter Ar auf –60° gekühlt [10], mit 8,18 g DMSO in 60 ml CH₂Cl₂ versetzt und 5 Min. gerührt. Von der aus (+)-6 synthetisierten rohen Hydroxysäure wurden 13,1 g (0,047 mol) in 50 ml CH₂Cl₂ tropfenweise innert 30 Min. gegeben. Die Mischung wurde noch ½ Std. gerührt, mit 35 ml Triäthylamin in 50 ml CH₂Cl₂ versetzt und auf RT. erwärmt. Die Lösung wurde mit H₂O, 1N HCl und 10proz. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (**8**, 13,6 g) wurde bei 20°/0,01 Torr 1 Std. getrocknet und in die nächsten Stufe direkt eingesetzt. Das instabile **8** konnte bei –15° unter Ar aufbewahrt werden. Analytische Probe von **8**. – ¹H-NMR. (270 MHz, CDCl₃): 0,74 (s, 3 H, CH₃); 1,05 (d, J=9,7, 1 H); 1,22 (s, 3 H, CH₃); 1,2–2,67 (m); 5,44 (m, 2 H); 9,7 (s, 1 H). – ¹³C-NMR. (22,63 MHz, CDCl₃): 204,56 (d); 178,61 (s); 130,42 (d); 128,73 (d); 59,77 (d); 43,06 (d); 41,82 (d); 39,05 (t); 38,75 (s); 33,44 (t); 33,12 (t); 31,39 (t); 27,43 (d); 26,95 (qa); 26,87 (t); 24,74 (t); 22,85 (qa).

Ausgehend von (–)-6 wurde das enantiomere Derivat **8'** isoliert.

Horner-Reaktion von 8 zu (+)-(Z)-7-[(1S,2S,3S,5S)-2-((1E)-3-Oxo-1-octenyl)-10-norpinan-3-yl]-5-heptensäure ((+)-9). Bei RT. wurden 7 g (2-Oxoheptyl)phosphonsäure-dimethylester und 12 ml 28proz. NaOH-Lösung in 50 ml H₂O 10 Min. gerührt und mit 10,8 g (0,039 mol) **8** in 10 ml 28proz. NaOH-Lösung und 50 ml H₂O versetzt. Die Mischung wurde 30 Min. bei RT. gerührt, mit AcOH angesäuert und mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Lösung wurde mit 10proz. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft (11 g). Der Rückstand wurde durch eine *Sephadex-LH-20*-Kolonie (MeOH/CH₂Cl₂ 1:1) und dann eine Kieselgelkolonne (Pentan/EtOH 20:1) gereinigt: 5,4 g (37%) (+)-9, [α]_D²⁰ = +55° (c=1, CH₃OH). – IR. (Film): 2672 (COOH), 1738, 1709, 1676 (C=O), 1623 (C=C). – ¹H-NMR. (270 MHz, CDCl₃): 0,89 (t, J=7, 3 H); 0,92 (d, J=10, 1 H); 0,98 (s, 3 H); 1,22 (s, 3 H); 1,25–1,4 (m, 4 H); 1,5–1,8 (m, 5 H); 1,9–2,5 (m, 10 H); 2,37 (t, J=7,5, 2 H); 2,53 (t, J=7,5, 2 H); 5,44 (m, 2 H); 6,05 (d×d, J=16, 1,5, 1 H); 6,93 (d×d, J=16, 7,5, 1 H); 10,3 (br., 1 H). – ¹³C-NMR. (22,63 MHz, CDCl₃): 201,27 (s); 178,20 (s); 152,14 (d); 130,15 (d); 129,00 (d); 128,94 (d); 51,04 (d); 47,24 (d); 42,09 (d); 40,48 (t); 38,75 (s); 37,67 (t); 34,06 (d); 33,87 (t); 33,47 (t); 33,09 (t); 31,64 (t); 27,76 (qa); 26,89 (t); 24,82 (t); 24,31 (t); 23,28 (qa); 22,47 (t); 13,82 (qa). – HR.-MS.: 374,2818 (7,7, C₂₄H₃₈O₃, 374,2820), 359,2604 (4,9, C₂₃H₃₅O₃, 359,2585), 356,2725 (11, C₂₄H₃₆O₂, 356,2715), 305,2117 (10, C₁₉H₂₉O₃, 305,2116), 275,2007 (11, C₁₈H₂₇O₂, 275,2010), 260,1763 (12, C₁₇H₂₄O₂, 260,1775), 247,2053 (12, C₁₇H₂₇O, 247,2061), 99,0798 (19, C₆H₁₁O, 99,0809), 43 (100).

Ausgehend von **8'** wurde das Enantiomere (–)-9, [α]_D²⁰ = –53° (c=1, CH₃OH), erhalten.

Natriumborhydrid-Reduktion von (+)-9 zu (+)-(Z)-7-[(1S,2S,3S,5S)-2-((1E,3S)-3-Hydroxy-1-octenyl)-10-norpinan-3-yl]-5-heptensäure ((+)-10) und (+)-(Z)-7-[(1S,2S,3S,5S)-2-((1E,3R)-3-Hydroxy-1-octenyl)-10-norpinan-3-yl]-5-heptensäure ((+)-11). Eine Lösung von 1,7 g NaBH₄ in 100 ml abs. CH₃OH wurde bei –40° unter Ar mit einer Lösung von 5,7 g (15,2 mmol) (+)-9 in 50 ml abs. CH₃OH innert 30 Min. versetzt. Die Lösung wurde noch 1 Std. bei –30° gerührt, danach mit 400 mg NaBH₄ versetzt, die Temp. langsam auf –5° erhöht und die Mischung 15 Min. bei –5° gerührt. Darauf wurde mit 4 g Citronensäure in 20 ml abs. CH₃OH, angesäuert, die Mischung mit H₂O/CH₂Cl₂ versetzt und die wässr. Lösung 3mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft (5,8 g). Die Epimeren wurden durch mehrmalige Chromatographie an Kieselgelkolonnen (Petroläther (hochsiedend)/EtOH 32:1) aufgetrennt: 2,6 g (45%) (+)-10 und 2,7 g (45%) (+)-11. – *Daten von (+)-10*: Öl, [α]_D²⁰ = +41° (c=1, CH₃OH). – IR. (Film): 3366 (OH), 2664, 1711 (COOH). – ¹H-NMR. (270 MHz, CDCl₃): 0,88 (m, 4 H); 0,98 (s, 3 H); 1,2 (s, 3 H); 1,2–2,4 (m); 4,09 (qa, 1 H); 5,3 (m, 1 H); 5,38 (d×d, J=16, 6, 1 H); 5,5 (m, 1 H); 5,74 (d×d, J=16, 8, 1 H); 6,65 (m, 2 H). – ¹³C-NMR. (22,63 MHz, (D₆)DMSO): 174,14 (s); 134,57 (d); 133,40 (d); 129,78 (d); 128,93 (d); 71,23 (d); 50,81 (d); 47,24 (d); 41,73 (d); 38,28 (s); 37,70 (t); 36,71 (t); 34,38 (d); 33,55 (t); 33,38 (t); 33,09 (t); 31,54 (t); 27,87 (qa); 26,56 (t); 24,74 (2 t); 23,01 (qa); 22,21 (t); 13,81 (qa). – MS.: 376 (0,4), 374 (0,7), 358 (7), 315 (7), 289 (8), 231 (35), 99 (77), 69 (100).

C₂₄H₄₀O₃ (376,58) Ber. C 76,55 H 10,71% Gef. C 76,46 H 10,97%

Ausgehend von (–)-9 wurde das Enantiomere (–)-10, [α]_D²⁰ = –41° (c=1, CH₃OH), synthetisiert.

Daten von (+)-**11**: Öl, $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH). – IR. (Film): 3380 (OH), 2656, 1711 (COOH). – ¹H-NMR. (270 MHz, CDCl₃): 0,88 (*m*, 4 H); 1,00 (*s*, 1 H); 1,19 (*s*, 3 H); 1,2–2,3 (*m*); 2,34 (*t*, *J* = 7, 2 H); 4,07 (*qa*, *J* = 7, 1 H); 5,4 (*m*, 1 H); 5,53 (*m*, 1 H); 5,72 (*d* × *d*, *J* = 16, 8, 1 H); 6,86 (*m*, 2 H). – ¹³C-NMR. (22,63 MHz, CDCl₃): 177,78 (*s*); 137,45 (*d*); 132,02 (*d*); 129,61 (*d*); 129,42 (*d*); 73,29 (*d*); 51,64 (*d*); 47,95 (*d*); 42,22 (*d*); 38,67 (*s*); 37,41 (*t*); 37,10 (*t*); 34,98 (*d*); 33,89 (*t*); 33,60 (*t*); 33,38 (*t*); 31,83 (*t*); 28,02 (*qa*); 26,75 (*t*); 25,10 (*t*); 24,86 (*t*); 23,28 (*qa*); 22,63 (*t*); 13,94 (*qa*). – MS.: 376 (0,5, M⁺), 374 (1), 358 (18), 315 (18), 289 (18), 261 (18), 231 (79), 187 (28), 161 (36), 149 (70), 105 (63), 91 (100).

Ausgehend von (–)-**9** wurde das Enantiomere (–)-**11**, $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH), hergestellt.

2. Synthese der Pinanthromboxanderivative 14 und 15. – Herstellung von (Z)-7-[(1S,2S,3S,5S)-2-Formyl-10-norpinan-3-yl]-5-heptensäure (**12**) aus (–)-**7**. In Analogie zur Herstellung von **8** wurde **12** synthetisiert. Analytische Probe von **12**: IR. (Film): 2712, 1715. – ¹H-NMR. (400 MHz, CDCl₃): 0,93 (*s*, 3 H); 1,25 (*s*, 3 H); 1,43 (*d*, *J* = 10,5, 1 H); 1,6–1,75 (*m*, 3 H); 1,9–2,5 (*m*, 12 H); 2,97 (*d* br., *J* = 10,5, 1 H); 5,35 (*d* × *t*, *J* = 11, 6,5, 6,5, 1 H); 5,42 (*d* × *t*, *J* = 11, 7, 7, 1 H); 9,88 (*d*, *J* = 4, 1 H). – ¹³C-NMR. (22,63 MHz, CDCl₃): 205,42 (*d*); 178,77 (*s*); 130,42 (*d*); 129,67 (*d*); 52,63 (*d*); 42,71 (*d*); 41,04 (*d*); 39,18 (*s*); 34,71 (*t*); 33,63 (*t*); 33,41 (*t*); 29,35 (*t*); 27,59 (*t*); 27,00 (*t*); 26,62 (*qa*); 24,63 (*d*); 20,80 (*qa*); *cis/trans*, 93:7 aufgrund der Signalhöhen bei 52,63 und 59,82. – MS.: 278 (2, M⁺), 277 (3), 263 (4), 260 (4), 208 (37), 121 (52), 41 (100). – MS. (CI.): 296 (21, [M + NH₄]⁺), 279 (29, [M + H]⁺), 261 (13), 35 (100).

Ausgehend von (+)-**7** wurde das Enantiomere **12'** synthetisiert.

Horner-Reaktion von **12** zu (+)-(Z)-7-[(1S,2R,3S,5S)-2-((1E)-3-Oxo-1-octenyl)-10-norpinan-3-yl]-5-heptensäure ((+)-**13**). Eine Suspension von 11 g (40 mmol) **12** und 31,8 g (100 mmol) Bu₄NBr in 150 ml H₂O wurde 1 Std. bei RT. gerührt und danach mit einer Lösung von 22 g (100 mmol) (2-Oxoheptyl)phosphonsäure-dimethylester in 99 ml (99 mmol) 1N NaOH und 50 ml Wasser tropfenweise 30 Min. versetzt. Nach 5 Std. wurde die Mischung mit 12 ml AcOH angesäuert und mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Lösung wurde mit einer ges. NaOAc-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft (22 g). Anal. HPLC. (Lichrosorb Si 60, 8 μm, 1% EtOH und 0,12% CH₃COOH in Hexan) gab (+)-**13**/(+)-**9** = 9:1. Der Rückstand wurde durch eine Sephadex-LH-20-Kolonnen MeOH/CH₂Cl₂ 1:1) und eine Kieselgelkolonne (Pentan/EtOH 20:1) gereinigt: 6,6 g (45%) öliges (+)-**13**, $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH). – IR. (Film): 2684, 1780, 1710, 1670. – ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl₃): 0,89 (*t*, *J* = 5, 3 H); 0,95 (*s*, 3 H); 1,22 (*s*, 3 H); 1,2–2,3 (*m*); 2,36 (*t*, *J* = 7, 2 H); 2,54 (*t*, *J* = 7, 2 H); 3,03 (br. *t*, *J* = 9, 1 H); 5,36 (br. *t*, *J* = 5, 2 H); 6,06 (*d*, *J* = 16, 1 H); 7,02 (*d* × *d*, *J* = 16, 10, 1 H); 8,63 (br., 1 H). – MS.: 374 (2), 356 (1), 331 (1), 287 (6), 275 (5), 260 (20), 217 (11), 161 (29), 99 (59), 91 (21), 81 (23), 71 (41), 43 (100).

Ausgehend von **12'** wurde das Enantiomere (–)-**13**, $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH), hergestellt.

Natriumborhydrid-Reduktion von (+)-**13** zu (+)-(Z)-7-[(1S,2R,3S,5S)-2-[(1E,3S)-3-Hydroxy-1-octenyl]-10-norpinan-3-yl]-5-heptensäure ((+)-**14**) und (+)-(Z)-7-[(1S,2R,3S,5S)-2-[(1E,3R)-3-Hydroxy-1-octenyl]-10-norpinan-3-yl]-5-heptensäure ((+)-**15**). In Analogie zur Herstellung von (+)-**11** wurden (+)-**14** und (+)-**15** synthetisiert. – Daten von (+)-**14**: Öl, $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH). – IR.: 3400, 2660, 1715 (COOH). – ¹H-NMR. (270 MHz, CDCl₃): 0,88 (*t*, *J* = 6, 3 H); 0,93 (*s*, 3 H); 1,17 (*d*, *J* = 10, 1 H); 1,19 (*s*, 3 H); 1,3–2,0 (*m*, 15 H); 2,1 (*m*, 5 H); 2,31 (*t*, *J* = 6,5, 2 H); 2,35 (*m*, 1 H); 2,87 (br. *t*, *J* = 9, 1 H); 4,13 (*qa*, *J* = 7, 1 H); 5,35 (*m*, 1 H); 5,37 (*d* × *d*, *J* = 15, 7,5, 1 H); 5,5 (*d* × *t*, *J* = 11, 6,5, 1 H); 5,81 (*d* × *d*, *J* = 15, 10,5, 1 H); 6,7 (br., 1 H). – ¹³C-NMR. (100,62 MHz, CDCl₃): 177,45 (*s*); 134,67 (*d*); 132,09 (*d*); 131,25 (*d*); 128,87 (*d*); 73,75 (*d*); 48,09 (*d*); 43,87 (*d*); 41,38 (*d*); 38,86 (*s*); 37,22 (*t*); 35,30 (*t*); 33,58 (*t*); 32,60 (*t*); 31,77 (*t*); 30,84 (*d*); 27,38 (*t*); 26,75 (*qa*); 26,45 (*t*); 25,16 (*t*); 24,41 (*t*); 22,64 (*t*); 20,72 (*qa*); 14,02 (*qa*). – MS.: 376 (0,4, M⁺), 374 (1), 358 (12), 343 (3), 315 (10), 287 (15), 261 (14), 231 (26), 161 (22), 99 (80), 69 (100), 55 (62), 43 (89).

C₂₄H₄₀O₃ (376,58) Ber. C 76,55 H 10,71% Gef. C 76,10 H 11,01%

Ausgehend von (–)-**13** wurde das Enantiomere (–)-**14**, $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH), hergestellt. – Daten von (+)-**15**: Öl, $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH). – IR. (Film): 3400, 2660, 1715 (COOH). – ¹H-NMR. (270 MHz, CDCl₃): 0,88 (*t*, *J* = 7, 3 H); 0,93 (*s*, 3 H); 1,19 (*s*, 3 H); 1,2–2,3 (*m*); 2,33 (*t*, *J* = 7, 2 H); 2,88 (br. *t*, *J* = 9, 1 H); 4,12 (*qa*, *J* = 6, 1 H); 5,38 (*m*, 2 H); 5,41 (*d* × *d*, *J* = 16, 6,5, 1 H); 5,83 (*d* × *d*, *J* = 16, 10, 1 H); 6,02 (br., 2 H). – ¹³C-NMR. (100,62 MHz, CDCl₃): 178,36 (*s*); 133,69 (*d*); 132,31 (*d*); 131,25 (*d*); 128,89 (*d*); 73,06 (*d*); 47,69 (*d*); 43,42 (*d*); 41,28 (*d*); 38,81 (*s*); 37,20 (*t*); 35,41 (*t*); 33,46 (*t*); 33,18 (*t*);

31,83 (*t*); 30,68 (*d*); 27,47 (*t*); 26,76 (*qa*); 26,68 (*t*); 25,18 (*t*); 24,57 (*t*); 22,64 (*t*); 20,70 (*qa*); 14,04 (*qa*). – MS.: 376 (0,4, M^+), 358 (6), 315 (6), 287 (8), 261 (10), 231 (17), 161 (18), 149 (26), 99 (58), 79 (64), 69 (100).

$C_{24}H_{40}O_3$ (376,58) Ber. C 76,55 H 10,71% Gef. C 76,79 H 10,94%

Ausgehend von (–)-**13** wurde das Enantiomere (–)-**15**, $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$ ($c = 1$, CH_3OH), hergestellt.

3. Synthese der Pinanthromboxanderivative 21 und 22. – Herstellung von (4*R*, 4*aS*, 6*R*, 8*S*, 8*aS*)-7, 7-Dimethyl-4-(phenylseleno)-6, 8-methano-perhydroisochroman-3-on (**16**) und von (4*S*, 4*aS*, 6*R*, 8*S*, 8*aS*)-7, 7-Dimethyl-4-(phenylseleno)-6, 8-methano-perhydroisochroman-3-on (**17**). Eine Lösung von 90 ml Diisopropylamin in 500 ml THF wurde auf -78° gekühlt, mit 195 ml Butyllithium (2*M* in Hexan) innert 15 Min. versetzt, 10 Min. gerührt, mit 35,3 g (0,18 mol) (–)-**5** in 150 ml THF innert 10 Min. versetzt, noch 5 Min. gerührt und mit 43 g Benzolselenenylchlorid in 80 ml THF innert 5 Min. versetzt. Dann wurde die Lösung 15 Min. gerührt, mit 120 ml 0,1*N* HCl versetzt und auf RT. erwärmt. Das Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die CH_2Cl_2 -Lösung mit ges. NaCl-Lösung, verd. Salzsäure und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft (53 g). Trennung über eine Kieselgelkolonne (CH_2Cl_2) gab **16** und **17**, total 50,6 g (80%). In die nächste Stufe, wurde das Gemisch der beiden Epimeren eingesetzt.

Daten von **16**. – 1H -NMR. (270 MHz, $CDCl_3$): 0,81 (*s*, 3 H); 0,83 (*d*, $J = 10$, 1 H); 1,23 (*s*, 3 H); 1,57 (*m*, 1 H); 1,89 (*t*, $J = 6$, 1 H); 2,12 (*m*, 2 H); 2,37 (*m*, 2 H); 2,59 (*m*, $J = 10$, 6, 6, 1, 5, 1 H); 3,57 (*d*, $J = 12$, 1, 1 H); 3,93 ($d \times d$, $J = 12$, 1, 9, 7, 1 H); 4,17 ($d \times d$, $J = 9, 7$, 4, 2, 1 H); 7,32 (*m*, 3 H); 7,69 (*m*, 2 H). – MS.: 350 (38, M^+), 348 (19), 346 (7), 193 (49), 175 (6), 157 (28), 147 (16), 135 (21), 125 (14), 115 (6), 105 (29), 95 (68), 91 (41), 79 (57), 69 (93), 67 (44), 65 (16), 55 (34), 51 (16), 41 (100).

$C_{18}H_{22}O_2Se$ (349,33) Ber. C 61,89 H 6,35% Gef. C 62,16 H 6,61%

Ausgehend von (+)-**5** wurden die Enantiomeren **16'** und **17'** synthetisiert.

Daten von **17**: Smp. $82-83^\circ$ (CH_2Cl_2/Et_2O). – 1H -NMR. (400 MHz, $CDCl_3$): 1,11 (*s*, 3 H); 1,13 (*d*, $J = 10$, 1 H); 1,29 (*s*, 3 H); 1,95 ($J = 6$, 5, 5); 2,03 ($J = 13$, 9, 4, 5, 2, 1 H); 2,13 ($J = 6$, 5, 5, 4, 5, 1, 5, 1 H); 2,22 ($J = 13$, 9, 1, 5, 1 H); 2,3 ($d \times t$, $J = 12$, 11, 5, 1 H); 2,6 ($J = 10$, 6, 6, 2, 1 H); 2,94 ($J = 11$, 9, 9, 3, 5, 1 H); 3,94 ($d \times d$, $J = 3, 5$, 0, 5, 1 H); 4,23 ($d \times d$, $J = 12$, 10, 1 H); 4,33 ($d \times d$, $J = 10$, 5, 1 H); 7,31 (*m*, 3 H); 7,74 (*m*, 2 H). – MS.: 350 (18, M^+), 349 (3), 348 (10), 347 (4), 346 (3), 193 (52), 175 (8), 157 (24), 147 (26), 135 (70), 133 (24), 119 (21), 105 (47), 91 (65), 79 (71), 69 (100).

$C_{18}H_{22}O_2Se$ (349,33) Ber. C 61,89 H 6,35% Gef. C 62,26 H 6,52%

Herstellung von (–)-(6*R*, 8*S*, 8*aS*)-7, 7-Dimethyl-6, 8-methano-4, 4*a*-didehydro-4*a*, 5, 6, 7, 8, 8*a*-hexahydroisochroman-3-on. Die Lösung von 19,1 g (55 mmol) **16/17** in 200 ml Et_2O wurde mit 9 ml Pyridin versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Dann wurden 35 ml 30proz. H_2O_2 -Lösung so zugegeben, dass die Mischung dauernd unter Rückfluss blieb. Nach Beendigung der Zugabe von Wasserstoffperoxid wurde die org. Lösung mit $NaHCO_3$ -Lösung, ges. Na_2SO_3 -Lösung, verd. Salzsäure, ges. $NaHCO_3$ -Lösung und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft: 10,1 g (98%). Ohne weitere Reinigung wurde dieses Produkt in die nächste Stufe eingesetzt. Analytische Probe, Smp. $52-54^\circ$ (Petroläther), $[\alpha]_D^{20} = -89^\circ$ ($c = 1$, CH_3OH).

Herstellung von ((+)-(4*aS*, 6*S*, 8*S*, 8*aR*)-7, 7-Dimethyl-6, 8-methano-perhydroisochroman-3-on ((+)-**18**). Eine Lösung von 16,6 g (86 mmol) des aus **16/17** hergestellten Rohlactons in AcOH wurde mit 1,6 g PtO_2 versetzt und mit H_2 reduziert (RT. 760 Torr). Der Katalysator wurde über Hyflo Supercell filtriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und die org. Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 gelöst, mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft: 15,7 g (94%) (+)-**18**, Smp. $89-90^\circ$ (Petroläther, tiefsiedend), $[\alpha]_D^{20} = +62^\circ$ ($c = 1$, CH_3OH). – IR.: 1754, 1731 (C=O). – 1H -NMR. (270 MHz, $CDCl_3$): 0,98 (*s*, 3 H); 1,23 (*s*, 3 H); 1,28 (*d*, $J = 10$, 1 H); 1,60 (*m*, 1 H); 2,01 (*m*, 2 H); 2,23–2,34 (*m*, 1 H); 2,38 ($J = 10$, 6, 6, 2, 1 H); 2,47–2,74 (*m*, 4 H); 4,08 (*d*, $J = 11, 5$, 1 H); 4,46 (*d*, $J = 12$, 11, 1 H). – ^{13}C -NMR. (67,89 MHz, $CDCl_3$): 172,94 (*s*); 69,38 (*t*); 43,18 (*d*); 41,26 (*d*); 41,08 (*d*); 38,94 (*s*); 36,12 (*t*); 33,01 (*t*); 29,91 (*t*); 27,73 (*qa*); 23,75 (*qa*); 22,66 (*d*). – MS.: 194 (1, M^+), 179 (8), 166 (11), 152 (19), 134 (27), 122 (39), 107 (44), 93 (58), 79 (100).

$C_{12}H_{18}O_2$ (194,27) Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 74,07 H 9,38%

Ausgehend von **16/17** wurde das Enantiomere (–)-**18**, $[\alpha]_D^{20} = -62^\circ$ ($c = 1$, CH_3OH), hergestellt.

Herstellung von (4aS, 6S, 8S, 8aR)-7,7-Dimethyl-6,8-methano-perhydroisochroman-3-ol. In Analogie zur Herstellung von (-)-7 wurde (+)-18 zum Halbacetal reduziert.

Synthese von (Z)-7-[(1S, 2R, 3R, 5S)-10-Hydroxy-3-pinanyl]-5-heptensäure ((-)-19). In Analogie zur Herstellung von (Z)-7-[(1S, 2R, 3S, 5S)-10-Hydroxy-3-pinanyl]-5-heptensäure wurde (-)-19 erhalten, $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH). – IR. (Film): 3368, 2650, 1712 (COOH). – ¹H-NMR. (270 MHz, CDCl₃): 0,83 (s, 3 H); 1,18 (s, 3 H); 1,39 (d, $J = 9,5$, 1 H); 1,36–1,52 (m, 1 H); 1,66–1,77 (m, 2 H); 1,86–1,91 (m, 1 H); 1,94–2,21 (m, 6 H); 2,27–2,52 (m, 5 H); 3,58 ($d \times d$, $J = 11, 5$, 1 H); 4,00 ($d \times d$, $J = 11, 6,5$, 1 H); 5,45 (m, 2 H); 6,3 (br., 2 H). – ¹³C-NMR. (100,6 MHz, CDCl₃): 178,67 (s); 130,61 (d); 129,04 (d); 63,90 (t); 46,43 (d); 45,43 (d); 40,79 (d); 38,91 (s); 33,35 (t); 32,68 (t); 29,76 (t); 29,25 (d); 27,61 (qa); 27,11 (t); 26,68 (t); 24,62 (t); 22,82 (qa). – MS.: 280 (1, M⁺), 265 (1), 262 (1), 249 (14), 247 (5), 209 (23), 161 (14), 135 (36), 121 (56), 93 (75), 69 (100).

C₁₈H₂₈O₃ (280,41) Ber. C 72,82 H 10,07% Gef. C 72,37 H 10,08%

Ausgehend von (-)-18 wurde das Enantiomere (+)-19, $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH), synthetisiert.

Synthese des Methylesters von (-)-19: (Z)-7-[(1S, 2R, 3R, 5S)-10-Hydroxy-3-pinanyl]-5-heptensäure-methylester. Eine Lösung von 39 g (0,139 mol) (-)-19 (roh) in 250 ml Dimethylacetamid wurde mit 20 g gemahlenem K₂CO₃ und 17 ml CH₃I versetzt und 45 Min. bei RT. gerührt. Die unlöslichen Salze wurden filtriert, mit Et₂O gewaschen und die vereinigte org. Lösung i. HV. eingedampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelsäule (2 kg, Hexan/AcOEt 2:1) gereinigt: 31,8 g (77%), $[\alpha]_D^{20} = -13^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH).

Oxydation des Methylesters von (-)-19 zum Aldehyd. Eine Lösung von 2,8 ml Oxalylchlorid in 100 ml CH₂Cl₂ wurde unter Ar auf -60° gekühlt, mit 5,6 ml DMSO in 50 ml CH₂Cl₂ unter Rühren langsam versetzt und 5 Min. gerührt. Dann wurden 8 g (0,027 mol) Methylester von (-)-19 in 50 ml CH₂Cl₂ tropfenweise innert 30 Min. zugegeben. Die Mischung wurde langsam (45 Min.) auf -20° erwärmt, noch ½ Std. gerührt, mit 24 ml Triäthylamin in 50 ml CH₂Cl₂ versetzt und auf RT. erwärmt. Die org. Phase wurde mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrennt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt (9,2 g). Der Rückstand wurde bei 20°/0,01 Torr 1 Std. getrocknet und direkt in die nächste Stufe eingesetzt. Der instabile Aldehyd konnte bei -15° unter Ar. aufbewahrt werden.

Horner-Reaktion mit dem Aldehyd aus (-)-19 zum (Z)-7-[(1S, 2R, 3R, 5S)-2-[(1E)-3-Oxo-1-octenyl]-10-norpinan-3-yl]-5-heptensäure-methylester (= Methylester von (-)-20). Die Lösung von 5 g tBuOK in 90 ml (CH₃)₃COH wurde unter Ar und Rühren mit einer Lösung von 9 g (2-Oxoheptyl)phosphonsäure-dimethylester in 20 ml (CH₃)₃COH versetzt und 15 Min. bei RT. gerührt. Zur Mischung wurden 10 g des entsprechenden Aldehyds in 20 ml (CH₃)₃COH in einer Portion gegeben. Nach 10 Min. war die Reaktion beendet. Die Mischung wurde mit 3 ml AcOH gepuffert, das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand mit Et₂O und ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Die org. Phase wurde getrennt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft (14 g). Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Hexan/EtOAc 2:1, und dann eine Kieselgelsäule mit Hexan/Et₂O 9:1, ergab 1,7 g (13%) (-)-20 und 7,8 g (57%) Methylester von (-)-20 mit $[\alpha]_D^{20} = -62^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH).

Daten von (-)-20: $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH). – IR. (Film): 2680, 1740, 1714 (COOH), 1680, 1629. – ¹H-NMR. (270 MHz, CDCl₃): 0,84 (s, 3 H); 0,89 (t, $J = 7, 3$ H); 1,22 (s, 3 H); 1,31 (m, 4 H); 1,5 (d, $J = 10, 1$ H); 1,55–2,46 (m, 17 H); 2,53 (t, $J = 7,5, 2$ H); 5,41 (m, 2 H); 6,09 (d, $J = 16, 1$ H); 6,78 ($d \times d$, $J = 16, 8,5, 1$ H). – ¹³C-NMR. (100,62 MHz, CDCl₃): 201,82 (s); 178,94 (s); 150,41 (d); 129,52 (d); 129,03 (d); 128,54 (d); 45,33 (d); 45,45 (d); 40,59 (d); 40,50 (t); 39,67 (s); 33,35 (t); 32,64 (d); 31,98 (t); 31,50 (t); 30,96 (t); 26,72 (qa); 26,56 (t); 24,61 (t); 24,07 (t); 23,82 (t); 22,47 (t); 20,04 (qa); 13,93 (qa). – MS.: 374 (7, M⁺), 359 (7), 333 (10), 305 (16), 287 (13), 275 (16), 260 (16), 247 (21), 194 (81), 99 (100).

C₂₄H₃₈O₃ (374,57) Ber. C 76,96 H 10,23% Gef. C 77,34 H 10,47%

Ausgehend von (+)-19 wurde das Enantiomere (+)-20, $[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH), hergestellt.

Natriumborhydrid-Reduktion des Methylesters von (-)-20. In Analogie zur Herstellung von (+)-11 wurde der Methylester von (-)-20 zum Epimerengemisch der Methylester der Hydroxysäuren (-)-21 und (-)-22 reduziert.

Hydrolyse der Methylester von (-)-21/(-)-22 und Isolierung von (-)-(Z)-7-[(1S, 2R, 3R, 5S)-2-[(3S, 1E)-3-Hydroxy-1-octenyl]-10-norpinan-3-yl]-5-heptensäure ((-)-21) und von (-)-(Z)-7-[(1S, 2R, 3R, 5S)-2-[(3R, 1E)-3-Hydroxy-1-octenyl]-10-norpinan-3-yl]-5-heptensäure ((-)-22). Eine

Lösung von 1,5 g Methyl ester von (-)-21/(-)-22 in 25 ml CH₃OH wurde bei RT. mit 2,2 ml 28proz. NaOH-Lösung versetzt und gerührt. Nach 30 Min. wurde die Mischung bis auf die Hälfte des Volumens eingengt, mit H₂O verdünnt und mit 1N HCl angesäuert. Die ausgefallenen Säuren wurden mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch aufgetrennt.

Daten von (-)-21. Öl. $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH). – IR. (Film): 3380, 2650, 1716 (COOH). – ¹H-NMR. (270 MHz, CDCl₃): 0,81 (s, 3 H); 0,88 (t, $J = 6$, 3 H); 1,19 (s, 3 H); 1,29–2,17 (m, 27 H); 2,33 (t, $J = 7$, 2 H); 4,08 (qa, $J = 7$, 1 H); 5,35–5,61 (m, 4 H); 7,3 (m, 2 H). – ¹³C-NMR. (100,62 MHz, CDCl₃): 177,74 (s); 135,93 (d); 131,60 (d); 129,45 (d); 129,14 (d); 73,50 (d); 46,68 (d); 45,64 (d); 40,79 (d); 39,63 (s); 37,24 (t); 33,92 (d); 33,02 (t); 31,77 (t); 31,60 (t); 30,82 (t); 26,36 (qa); 25,12 (t); 24,91 (t); 24,70 (t); 23,75 (t); 22,62 (t); 20,00 (qa); 14,03 (qa). – MS.: 358 (13, M⁺ – H₂O), 343 (7), 315 (14), 301 (5), 287 (19), 269 (5), 231 (11), 209 (11), 195 (10), 175 (6), 161 (6), 150 (6), 145 (6), 117 (11), 99 (78), 93 (38), 92 (33), 91 (28), 81 (44), 69 (100).

C₂₄H₄₀O₃ (376,58) Ber. C 76,55 H 10,71% Gef. C 76,40 H 10,95%

Ausgehend von (+)-20 wurde das Enantiomere Produkt (+)-21, $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH), hergestellt.

Daten von (-)-22. Öl, $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH). – IR. (Film): 3380, 2664, 1716 (COOH), 974 (CH=CH, *trans*). – ¹H-NMR. (270 MHz, CDCl₃): 0,82 (s, 3 H); 0,89 (t, $J = 7$, 3 H); 1,19 (s, 3 H); 1,2–2,4 (m, ca. 26 H); 4,12 (qa, $J = 7$, 1 H); 5,36 (m, 1 H); 5,43 ($d \times d$, $J = 15$, 6, 1 H); 5,49 (m, 1 H); 5,63 ($d \times d$, $J = 15$, 8, 1 H); 6,90 (m, 2 H). – ¹³C-NMR. (100,62 MHz, CDCl₃): 178,19 (s); 135,24 (d); 131,18 (d); 129,52 (d); 129,14 (d); 73,04 (d); 46,29 (d); 45,06 (d); 40,75 (d); 39,56 (s); 37,23 (t); 33,69 (d); 33,14 (t); 31,78 (t); 31,73 (t); 30,91 (t); 26,82 (qa); 26,41 (t); 25,16 (t); 24,63 (t); 23,79 (t); 22,63 (t); 20,00 (qa); 14,02 (qa). – MS.: 376 (3, M⁺), 358 (18, M⁺ – H₂O), 315 (15), 209 (20), 99 (28), 69 (100).

C₂₄H₄₀O₃ (376,58) Ber. C 76,55 H 10,71% Gef. C 76,64 H 10,91%

Ausgehend von (+)-20 wurde das Enantiomere (+)-22, $[\alpha]_D^{20} = +47^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH), synthetisiert.

4. Röntgenanalytische Daten. – Kristalldaten des Lactons (-)-5. Formel: C₁₂H₁₈O₂, $M = 194,28$; Smp. 71°; Lösungsmittel: Hexan; Raumgruppe: P₂1₂1₂; $Z = 4$; Zellkonstanten: $a = 23,081$ (9), $b = 6,517$ (3), $c = 7,151$ (3) Å; $V = 1075,64$ Å³; Berechnete Dichte = 1200 kgm⁻³; $\mu = 90$ m⁻¹ ($\lambda = 0,71069$ Å); Kristallgrösse: 0,33 × 0,33 × 0,15 mm³.

Diffraktometerdaten. Die zur Strukturanalyse verwandten Beugungsintensitäten wurden mit einem Vierkreisdiffraktometer Hilger & Watts Y290/PDP8 gemessen. Strahlung: MoK_α (Zr-Filter); $\lambda = 0,71069$ Å; Messbereich $\theta = 0$ –26°; mit $\omega/2\theta$ -Scan°.

Strukturbestimmung. Zur Berechnung der Struktur mit MULTAN [19] wurden 1528 unabhängige Reflexe verwandt. Die Verfeinerung der Atomparameter [20] erfolgte mit 929 Reflexen ($I > 2,5\sigma(I)$). Das 'full matrix least squares' konvergierte unter Verwendung anisotroper Temperaturfaktoren bei einem R -Wert von 0,064. Die Wasserstofflagen wurden berechnet.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. A. Johnson, R. C. Kelly & N. A. Nelson, Chem. Eng. News, Aug. 16, 30 (1982).
- [2] M. Hamberg, J. Svensson & B. Samuelsson, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 72, 2994 (1975).
- [3] S. Moncada, R. J. Gryglewski, S. Bunting & J. R. Vane, Nature 263, 663 (1976); S. Moncada & J. R. Vane, J. Med. Chem. 23, 59 (1980).
- [4] M. Rosenberger & C. Neukomm, J. Am. Chem. Soc. 102, 5426 (1980); N. Cohen, B. L. Banner & R. J. Lopresti, Tetrahedron Lett. 21, 4163 (1980); I. Ernest, A. J. Main & R. Menasse, Tetrahedron Lett. 23, 167 (1982).
- [5] K. C. Nicolau, R. L. Magolda, J. B. Smith, D. Ahorony, E. F. Smith & A. M. Lefer, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 76, 2566 (1979); A. M. Lefer, H. Araki, J. B. Smith, K. C. Nicolau & R. L. Magolda, Prostaglandins 3, 139 (1979); K. C. Nicolau, R. L. Magolda & D. A. Claremon, J. Am. Chem. Soc. 102, 1404 (1980); A. M. Lefer, E. F. Smith, H. Araki, J. B. Smith, D. Ahorony, D. A. Claremon, R. L. Magolda & K. C. Nicolau, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77, 1706 (1980); K. Schroer, E. F. Smith,

- M. Bickerton, J. B. Smith, K. C. Nicolau, R. Magolda & A. M. Lefer*, *Am. J. Physiol.* **238**, H87 (1980); *K. C. Nicolau, R. L. Magolda & D. A. Claremon*, 'Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research', Ed. B. Samuelson, P. W. Ramwell & R. Paoletti, Raven Press, New York vol. 6, 481 (1980); *ibid.*, 489, *ibid.*, 835.
- [6] *L. M. Harwood & M. Julia*, *Synthesis* **1980**, 456.
- [7] *W. Klyne & V. Prelog*, *Experientia* **16**, 521 (1960).
- [8] *W. D. S. Motherwell*, Programm PLUTO, Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Cambridge, UK; User Manual, April 1978.
- [9] *E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker & N. M. Weinschenker*, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 397 (1970); *E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf & R. K. Varma*, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1491 (1971) und dort zitierte Referenzen.
- [10] *K. Omura & D. Swern*, *Tetrahedron* **34**, 1651 (1978); *A. J. Mancuso, S. L. Huang & D. Swern*, *J. Org. Chem.* **43**, 2480 (1978).
- [11] *E. J. Corey, I. Vlattas, N. H. Andersen & K. Harding*, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3247 (1968).
- [12] *G. Just & H. Oh*, *Tetrahedron Lett.* **21**, 3667 (1980).
- [13] *E. J. Corey, S. Terashima, P. W. Ramwell, R. Jessup, N. M. Weinschenker, D. M. Floyd & G. A. Gosby*, *J. Org. Chem.* **40**, 206 (1975).
- [14] *L. D. Tobias & J. G. Hamilton* in 'Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research', eds. B. Samuelsson, P. W. Ramwell & R. Paoletti, **6**, 453, 1980, Raven Press New York.
- [15] *A. F. Welton, W. C. Hope, L. D. Tobias & J. G. Hamilton*, *Biochem. Pharmacol.* **30**, 1378 (1981).
- [16] *L. S. Wolfe*, *J. of Neurochemistry* **38**, 1 (1982).
- [17] *J. G. Hamilton & L. D. Tobias*, *Prostaglandins* **13**, 1019 (1977).
- [18] *A. F. Welton, H. J. Crowley, D. A. Miller & B. Yaremko*, *Prostaglandins* **21**, 287 (1981).
- [19] *G. Germain, P. Main & M. M. Woolfson*, *Acta Cryst.* **A27**, (1971) 368.
- [20] *G. M. Sheldrick*, Universität Göttingen, SHELX-System 1977.