



(19) Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: AT 401 175 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 382/92

(51) Int.Cl.⁶ : C07D 257/04

(22) Anmeldetag: 24. 2.1988

(42) Beginn der Patentdauer: 15.11.1995

(45) Ausgabetag: 25. 7.1996

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 461/88

(30) Priorität:

25. 2.1987 US 018542 beansprucht.
18. 2.1988 US 151513 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
10154 NEW YORK (US).

(56) Entgegenhaltungen:

US 4621099A (LOEV) US 4054666A (SELLSTEDT)

(54) NEUE TETRAZOL-VERBINDUNGEN UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Die Tetrazolverbindungen der allgemeinen Formel XIV

worin

R¹ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy oder Trifluormethyl,

R², R³, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Alkoxy,

tet für

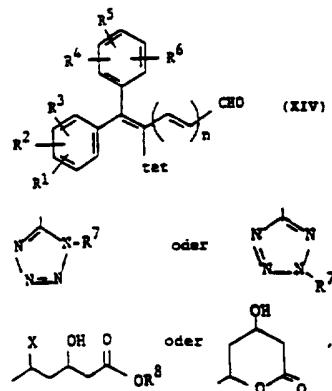
n für eine ganze Zahl von 0 bis inklusive 2,

R⁷ für C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy(niedrig)-alkyl oder (2-Methoxyethoxy)methyl oder Triphenylmethyl stehen

sind wertvolle Zwischenverbindungen bei der Herstellung antihypercholesterinämisch wirkender Substanzen, bei denen die Aldehydgruppe durch eine Gruppe der Formel

worin X = OH oder =O und R⁸ =H oder eine Estergruppe

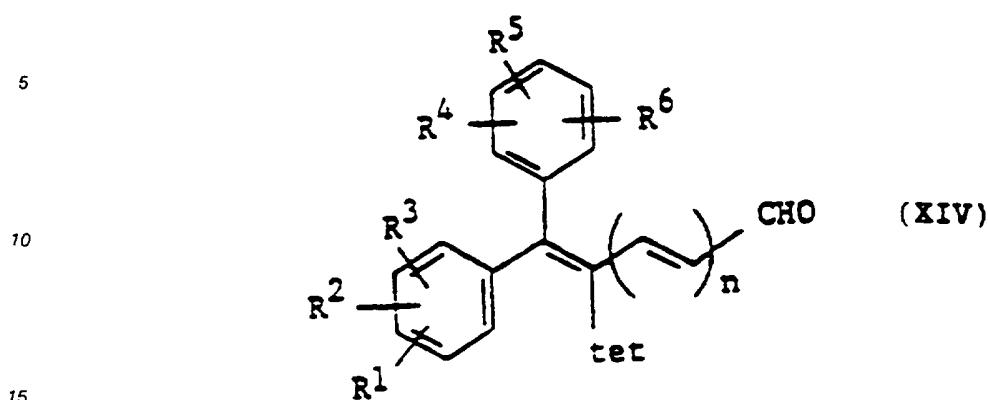
bedeutet, ersetzt ist.



B

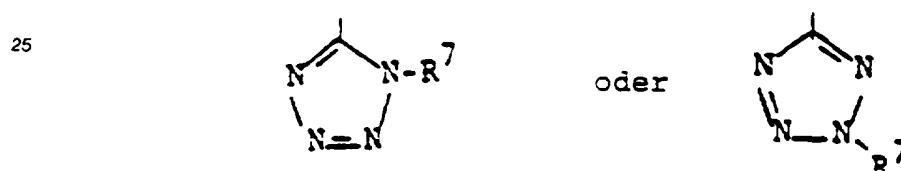
AT 401 175

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel



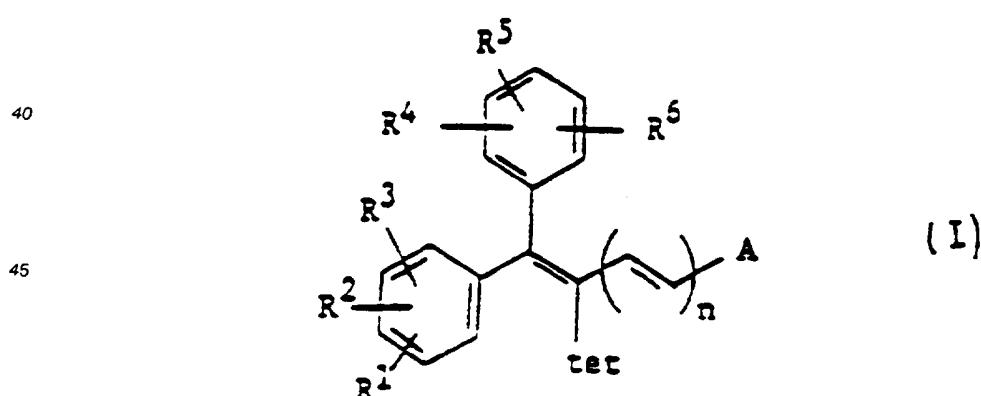
worin

- 20 R^1 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy oder Trifluormethyl,
 R^2 , R^3 , R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy,
 tet für



- n für eine ganze Zahl von 0 bis inklusive 2,
 R^7 für C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy(niedrig)-alkyl oder (2-Methoxyethoxy)methyl oder Tri-phenylmethyl stehen.

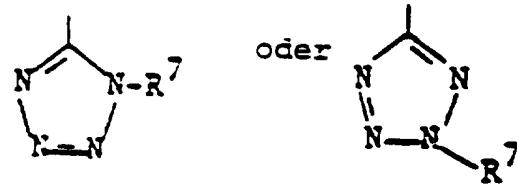
35 Diese Verbindungen stellen Ausgangsprodukte für die Herstellung der antihypercholesterinämisch wirkenden Tetrazolverbindungen der folgenden allgemeinen Formel I dar:



worin

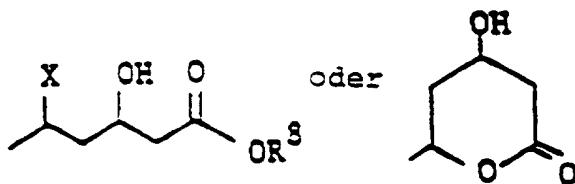
- 55 R^1 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy oder Trifluormethyl,
 R^2 , R^3 , R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy,
 tet für

5

10 n
A

für eine ganze Zahl von 0 bis inklusive 2,
für

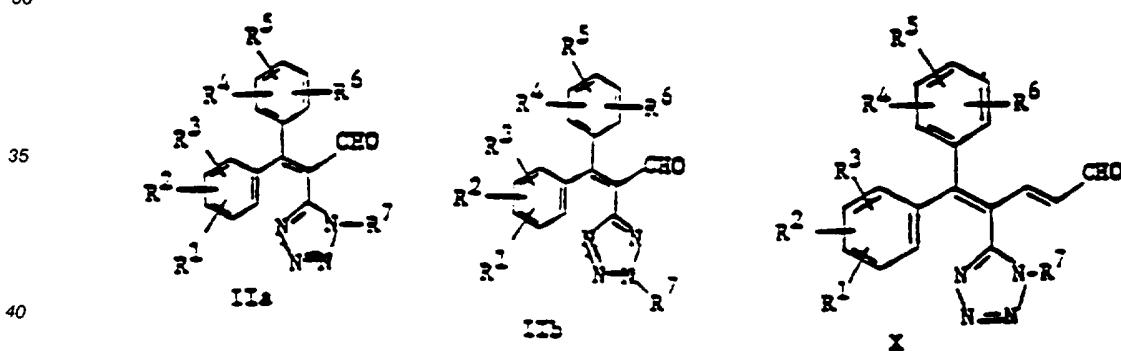
15



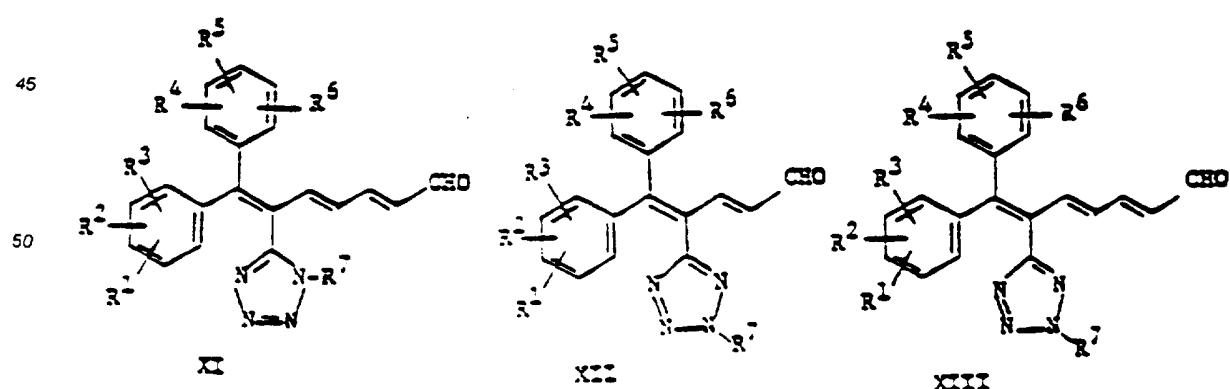
20 R7 für Wassersstoff, C1-4-Alkyl, C1-4-Alkoxy(niedrig)-alkyl oder (2-Methoxyethoxy)-methyl,
X für -OH oder =O und
R8 für Wassersstoff, eine hydrolysbare Estergruppe oder ein Kation zur Bildung eines nicht-toxischen pharmazeutischen Salzes stehen.

25 Diese Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Gegenstand der AT-PS 395 589. Sie sind kräftige Inhibitoren des Enzyms 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A-(HMG-CoA)-Reduktase und sind daher zur Behandlung oder Verhinderung von Hypercholesterinämie, Hyperlipoproteinämie und Atherosklerose verwendbar. Zu den erfindungsgemäßen Verbindungen XIV gehören je nach der Bedeutung von n (0, 1 oder 2) die folgenden Verbindungen:

30



45



55

in welchen Formeln die Substituenten R1 bis R7 die oben genannte Bedeutung haben.

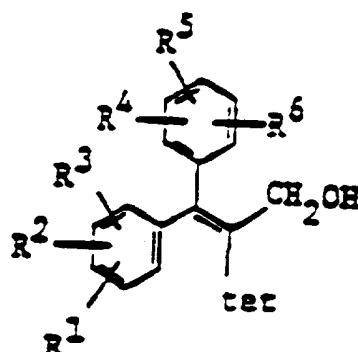
Die Ausdrücke "C₁₋₄-Alkyl" "C₁₋₆-Alkyl" und "C₁₋₄-Alkoxy" sollen so wie sie hier verstanden werden (außer es ist anders angegeben) unverzweigte oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Amyl, Hexyl etc. bedeuten. Vorzugsweise enthalten diese Gruppen 1-4 Kohlenstoffatome und insbesondere enthalten sie 1-2 Kohlenstoffatome. Der Ausdruck "niedrig

5 - Alkyl" in den Substituenten "C₁₋₄-Alkoxy(niedrig)alkyl" soll, wie er hier verstanden wird, unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 2 Kohlenstoffatomen, bedeuten.

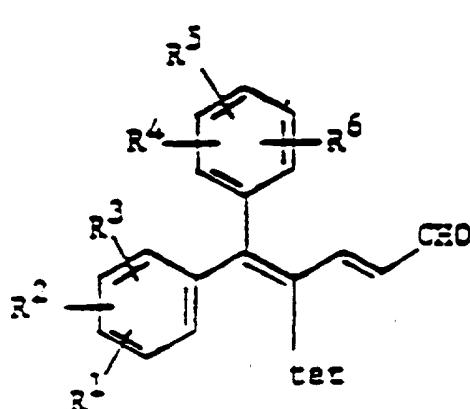
Wenn nicht anders an der jeweiligen Stelle angegeben, bedeutet der Ausdruck "Halogen" im Folgenden Chlor, Fluor, Brom und Jod, während der Ausdruck "Halogenid" so verstanden wird, daß er Chlorid-, Bromid- und Jodidion umfaßt. Der Ausdruck "ein Kation zur Bildung eines nichttoxischen, pharmazeutisch 10 verwendbaren Salzes" wird im Folgenden so verwendet, daß er nichttoxische Alkalimetallsalze, wie Natrium-, Kalium-, Kalzium- und Magnesium-, Ammoniumsalz und Salze mit nichttoxischen Aminen wie z.B. Trialkylaminen, Dibenzylamin, Pyridin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin und anderen Aminen, die zur Herstellung von karbonsauren Salzen verwendet wurden umfaßt. Wenn nicht anders angegeben, so soll der Ausdruck "eine hydrolysierbare Estergruppe" im Folgenden eine Estergruppe, die physiologisch 15 verwendbar und unter physiologischen Bedingungen hydrolysierbar ist, wie die C₁₋₆-Alkyl-, die Phenylmethyl- und die Pivaloyloxymethylgruppe bedeutet.

In den Verbindungen der Formel XIV sollen vorzugsweise alle Doppelbindungen in der trans-Konfiguration stehen, d.h. (E), wie dies bei den hier verwendeten Strukturformeln und in den Ansprüchen angegeben ist.

20 Die Verbindungen der Formel XIV können erfindungsgemäß dadurch hergestellt werden, daß eine Alkoholverbindung der allgemeinen Formel

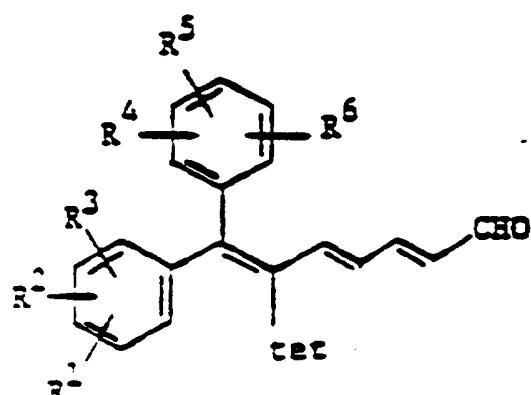


40 worin R¹ bis R⁶ und tet die oben genannte Bedeutung haben, durch Einwirkung eines Oxidationsmittels zu einer Verbindung XIV mit n = 0 oxidiert wird und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls über Wittig-Reaktionen, z.B. durch Umsetzung mit Triphenylphosphoranylid-Acetaldehyd unter Inertgasatmosphäre in benzolischer Lösung, in die Aldehyde



55 bzw.

AT 401 175 B



5

10

15

Übergeführt wird.

Dieses Verfahren ist in den folgenden Reaktionsschemata dargestellt:

20

25

30

35

40

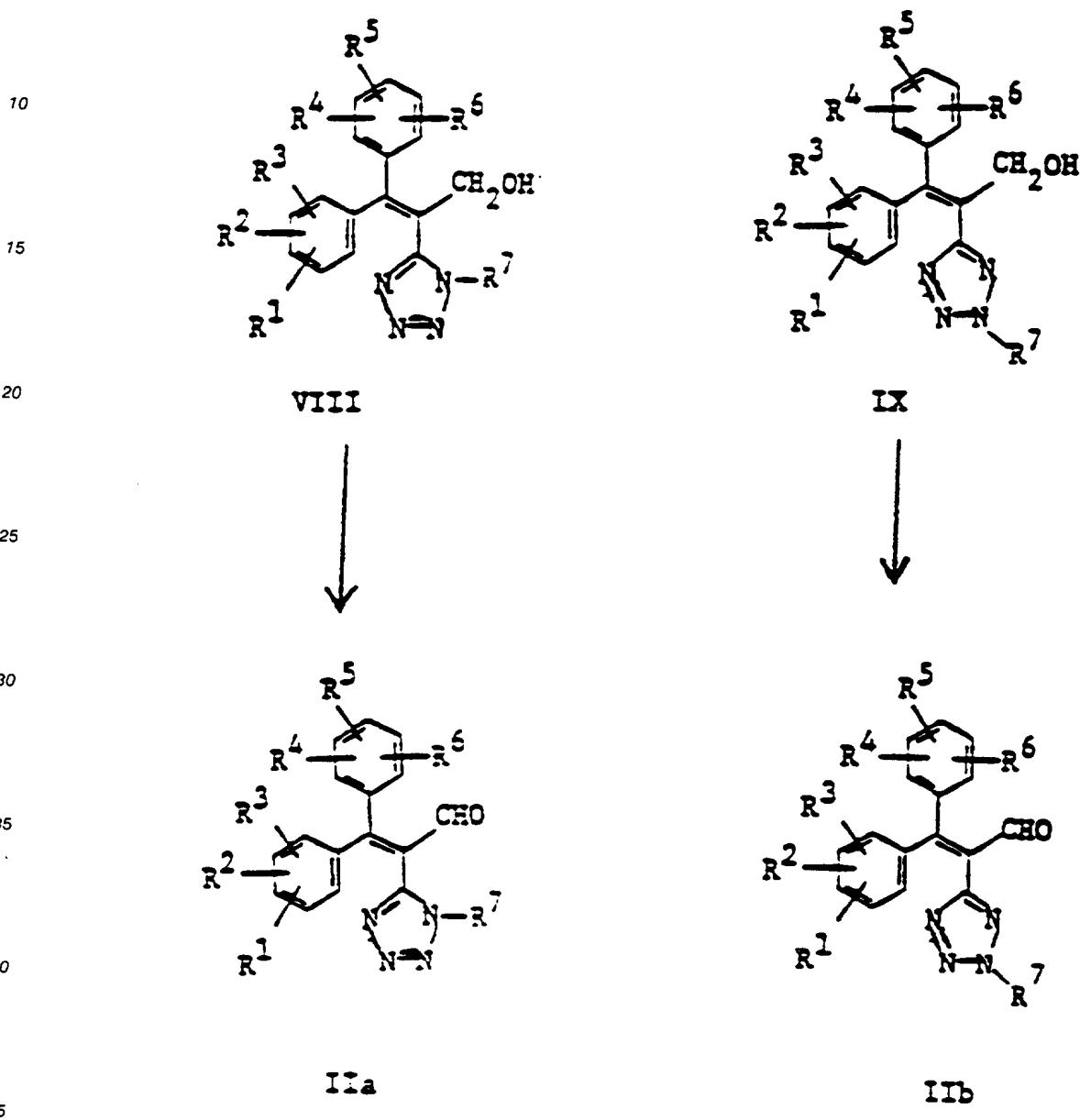
45

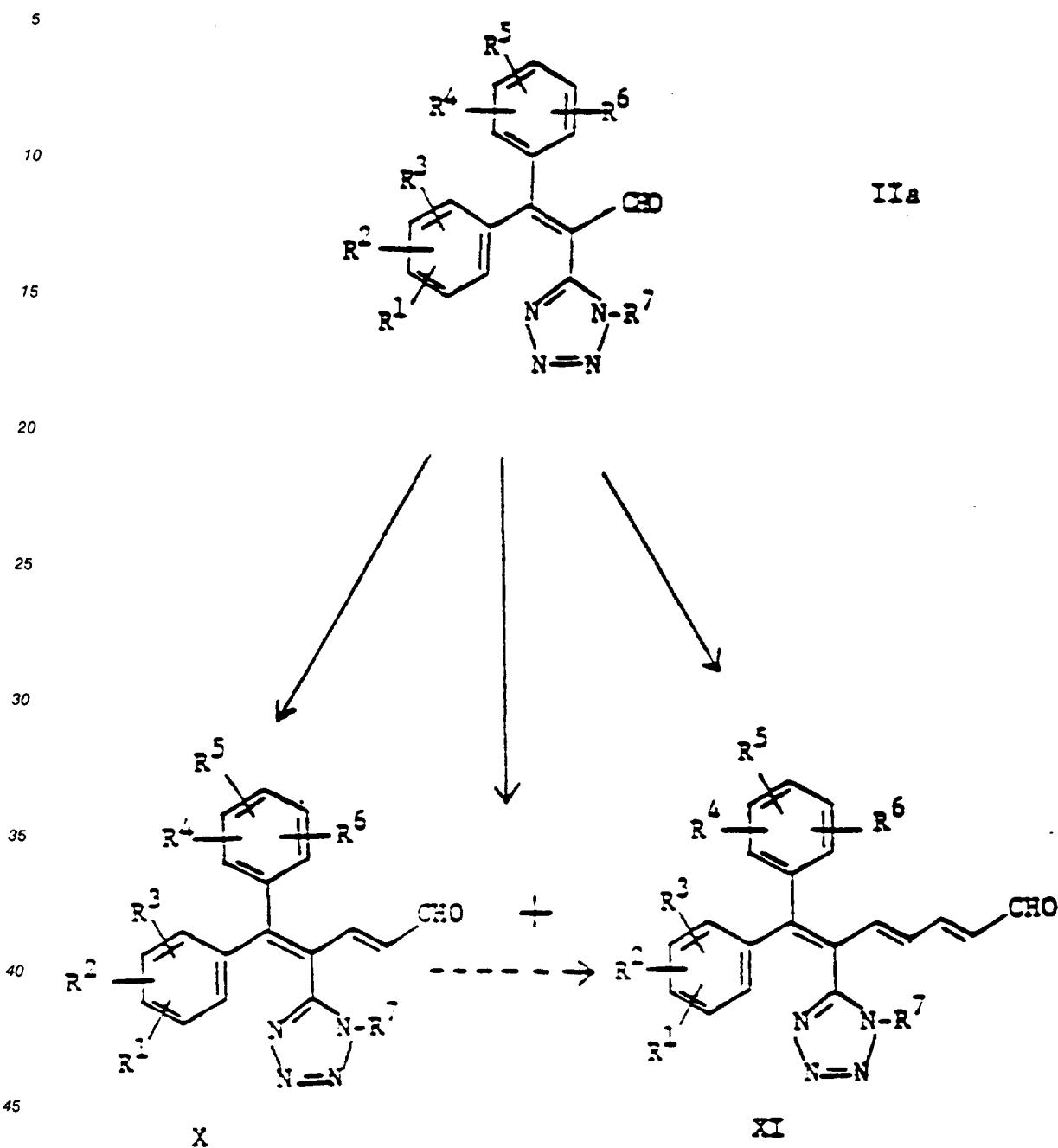
50

55

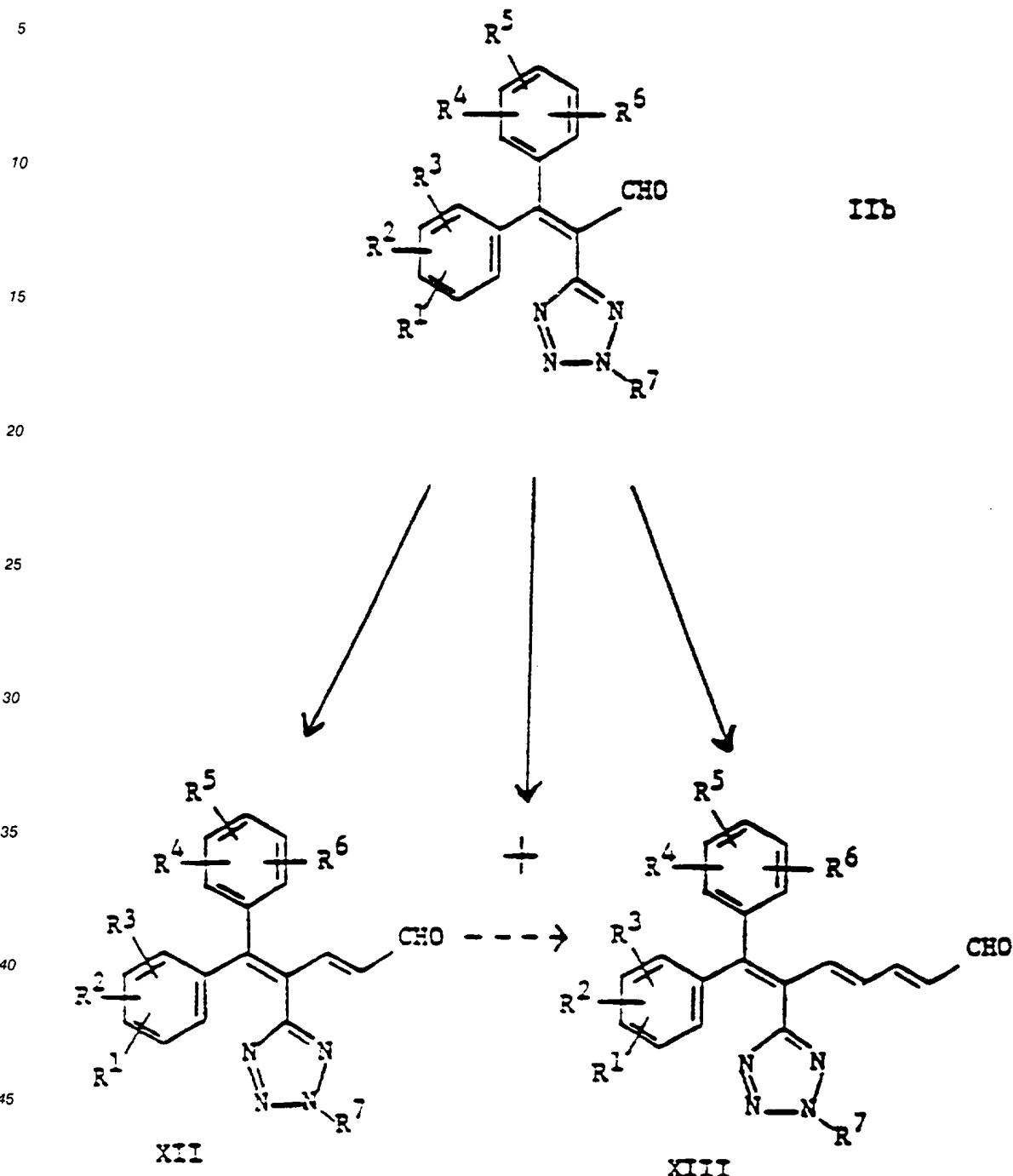
Reaktionsschema 1

5



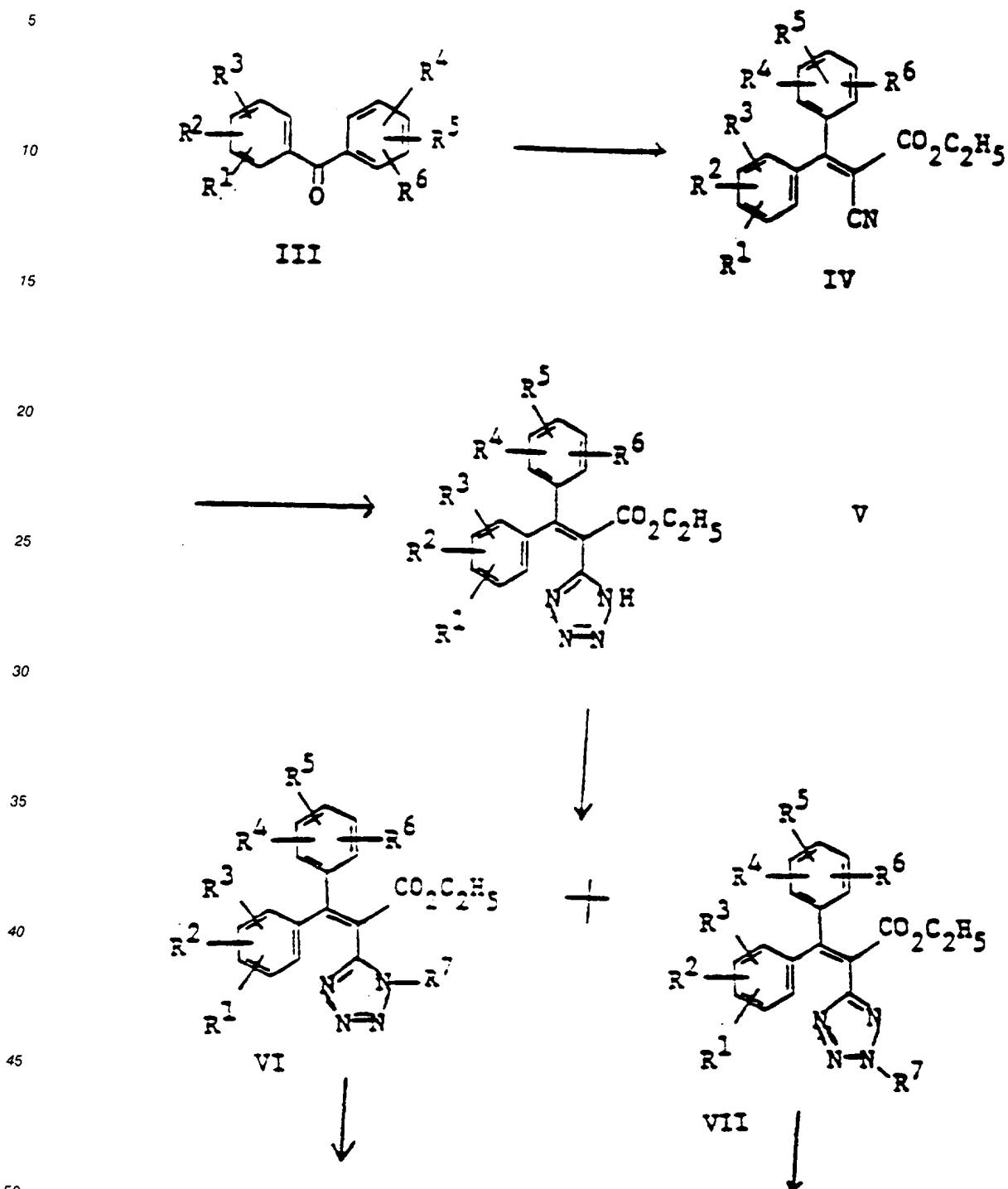
Reaktionsschema 2

Reaktionsschema 3



50 Insgesamt können die Verbindungen der Formel IIa und IIb aus den gegebenenfalls substituierten Benzophenonen III durch Aldolkondensation zu den tetrasubstituierten Olefinen IV und Umwandlung in den Tetrazolester V mit anschließender Alkylierung der Tetrazolgruppe und Reduktion der Estergruppe in den Verbindungen VI und VII mit darauffolgender Oxydation der entstehenden Alkohole VIII und IX hergestellt werden, wie in Reaktionsschema 4 dargestellt ist.

Reaktionsschema 4



In den Reaktionsschemata haben die Gruppen R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die oben genannte Bedeutung. Die gegebenenfalls substituierten Benzophenone der Formel III können hergestellt werden durch die allgemeine Friedel-Crafts-Reaktion eines substituierten Phenyls mit Katalyse durch Lewis-Säuren, z.B. mit Aluminiumchlorid in Tetrachlorkohlenstoff, bei etwa 0°C. Es ist eine große Anzahl substituierte Benzophenone bekannt und ihre Herstellung ist in der Fachliteratur beschrieben, wobei viele andere auch im Handel erhältlich sind. Beispielsweise sind viele Ausgangssubstanzen der Formel III von G. Olah in Friedel-Crafts and Related Reactions, Vol. 3, Part 1 and 2, Interscience Publishers, New York, 1964 und den

darin angegebenen Literaturstellen beschrieben. Die Friedel-Crafts-Reaktion kann eine Mischung von Benzophenonen erzeugen und, sofern dies der Fall ist, kann die Mischung durch bekannte Verfahren aufgetrennt werden.

- Das geeignete Benzophenon der Formel III kann mit Ethylcyanoacetat in einer Lösungsmittelmischung, die Eisessig und ein organisches Lösungsmittel, wie Benzol oder Toluol, enthält, in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise von β -Alanin, behandelt werden. Man läßt die Reaktion unter Rückflußtemperatur des Lösungsmittels ablaufen und entfernt das gebildete Wasser azeotrop mit einer Dean-Stark-Falle oder einer ähnlichen Vorrichtung, bis die Bildung des tetrasubstituierten Olefins IV im wesentlichen vollständig ist. Die Nitrilgruppe in Verbindung IV wird dann in die heterocyclische Tetrazolgruppe der Verbindung V umgewandelt, indem die Reaktion mit Azidotributylstannat in reiner Form oder in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol oder Xylol, bei der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels durchgeführt wird.

Die 1H-Tetrazolverbindung der Formel V kann damit verschiedenen Alkyliermitteln nach dem Fachmann wohlbekannten Verfahren alkyliert werden. So kann das 1H-Tetrazol der Formel V mit einer starken Base, wie Natriumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Benzol, Toluol, Diethylether und N,N-Dimethylformamid oder einer Mischung derselben, bei einer Temperatur von -30°C bis etwa 50°C und dann mit einem Alkyliermittel, z.B. Methyljodid, Ethyljodid, Bromtriphenylmethan u.dgl. oder mit Isobutylen in Gegenwart einer starken Säure, wie Schwefelsäure behandelt werden. Die Temperatur ist nicht kritisch und wird normalerweise von dem verwendeten Alkyliermittel abhängen. Diese nichtspezifische Alkylierung produziert eine Isomerenmischung der alkylierten Produkte, die durch übliche Verfahren, wie Kristallisation oder Chromatographie, aufgetrennt werden kann, um die gewünschten 1-substituierten Tetrazolverbindungen VI und 2-substituierten Tetrazolverbindungen VII zu ergeben.

Für den Fachmann ist es eindeutig, daß die Kombination der Reaktionsbedingungen mit dem speziellen Alkylierungsmittel hauptsächlich ein Isomer ergeben kann. Wenn beispielsweise die Verbindung der Formel V, in welcher R¹ und R⁴ für para-Fluor und R², R³, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen, mit Isobutylen alkyliert wird, entsteht hauptsächlich das 2-isomere Tetrazol, wie in Beispiel 32 gezeigt ist. Andererseits können die Alkylierungsbedingungen so variiert werden, daß die gewünschten Tetrazole VI und VII in Verhältnissen entstehen, die von etwa 1 : 1 bis etwa 5 : 1 variieren. Ist es gewünscht, Verbindungen der Formel I herzustellen, in welcher R⁷ für Wasserstoff steht, wird die Alkylierung der Verbindung V mit einer Schutzgruppe wie z.B. Triphenylmethyl bevorzugt. In diesem Fall überwiegt das 2-Isomer der Verbindung VII, wie in Beispiel 106 gezeigt ist. Anschließende Entfernung der Schutzgruppe ergibt dann eine Verbindung der Formel I, in welcher R⁷ für Wasserstoff steht. Daher ist es für den Fachmann selbstverständlich, daß die relativen Mengen der alkylierten Produkte VI und VII von den Reaktionsbedingungen und den verwendeten Reagentien beeinflußt sein können. Die Tetrazoester der Formel VI und VII können dann gemeinsam als Mischung oder vorzugsweise einzeln nach der Auftrennung durch Standardverfahren in einer Reihe bekannter Reaktionen in die Alkohole VIII bzw. IX umgewandelt werden. Gemäß einem Reaktionsweg wird die Verbindung der Formel VI zuerst auf übliche Weise hydrolysiert, z.B. durch Hydrolyse mit einer Base, wie Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Natriumhydroxid. Die entstehende Säure wird dann durch Reaktion mit einem Reagenz, wie z.B. Oxalylchlorid, in Methylenechlorid unter Rückflußtemperatur in ein Acylchlorid (Beispiel VIa) umgewandelt und das entstehende Acylchlorid mit einem Reduktionsmittel, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei -78°C reduziert, um die Alkohole der Formel VIII zu ergeben. Die Alkohole der Formel IX können aus dem Ester der Formel VII durch eine ähnliche Reihe von Reaktionen hergestellt werden, wie sie zur Umwandlung der Ester VI in die Alkohole VIII verwendet werden. Andererseits und insbesondere können die Alkohole VIII und IX in einer Stufe aus den entsprechenden Estern VI und VII durch Reduktion mit einem Reduktionsmittel wie Diisobutylaluminiumhydrid in einem nicht reduzierbaren inerten Lösungsmittel, wie z.B. Methylenchlorid, bei niedrigen Temperaturen, vorzugsweise bei etwa -78°C, hergestellt werden.

Die Mischung der allylischen Alkohole der Formeln VIII und IX kann leicht mit üblichen Oxydationsmitteln, wie Pyridiniumchlorochromat, in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Methylenchlorid, bei Raumtemperatur oxydiert werden. Insbesondere können die aufgetrennten allylischen Alkohole der Formel VIII und IX einzeln in gleicher Weise oxydiert werden, um die entsprechenden allylischen Aldehyde der Formeln IIa und IIb zu ergeben. Gemäß in Reaktionsschema 2 kann ein allylischer Aldehyd der Formel IIa mit Triphenylphosphoranylid-Acetaldehyd in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan und dergleichen, behandelt werden. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und kann von Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels reichen. Geeigneterweise wird es bevorzugt, die Reaktion bei Rückflußtemperatur durchzuführen. Es versteht sich und ist für den Fachmann einleuchtend, daß die Reaktionsbedingungen und die Anzahl der Äquivalente Triphenylphosphoranylid-Acetaldehyd, die pro Äquivalent einer Verbindung der Formel IIa verwendet werden, kritisch

sind. Wenn nur ein oder wenig mehr als ein Äquivalent Wittig-Reagenz verwendet wird, jedoch die Reaktionsbedingungen nicht sorgfältig kontrolliert sind, z.B. hinsichtlich Zeit, Temperatur, Zugabeart etc. dann kann eine Mischung von Dienaldehyd X und Trienaldehyd XI entstehen. Das Verhältnis der Aldehyde X und XI hängt natürlich von den Reaktionsbedingungen ab. Bei einem speziellen Beispiel wird ein 5 Verhältnis von etwa 9 : 1 eines Aldehyds der allgemeinen Formel X und XI hergestellt aus dem entsprechenden Aldehyd der allgemeinen Formel IIa. Die Wittig-Reaktion kann auch verwendet werden, um die selektive Reaktion und Trennung der Verbindungen durch Verwendung von weniger als einem Äquivalent Wittig-Reagenz zur hauptsächlichen Herstellung des Dienaldehyds X zu unterstützen. Beispielsweise ergab die Verwendung einer halben Menge Reagenz den gewünschten Dienaldehyd X und unumgesetzten Aldehyd IIa, die nun einfacher getrennt werden konnten. Vorzugsweise wird die Reaktion mit etwa 10 einem Äquivalent Wittig-Reagenz unter kontrollierten Reaktionsbedingungen durchgeführt.

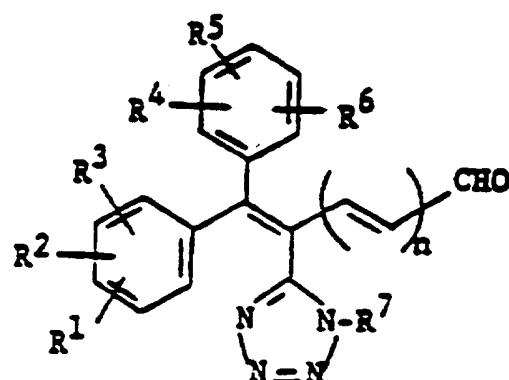
Wenn es jedoch erwünscht ist, die Trienaldehyde der Formel XI herzustellen, dann wird die Reaktion des Aldehyds der Formel IIa mit mindestens zwei Äquivalenten Wittig-Reagenz durchgeführt oder andererseits wird der Dienaldehyd X mit einem zusätzlichen Äquivalent Wittig-Reagenz umgesetzt, um den 15 Trienaldehyd der Formel XI zu gewinnen. Somit ist es leicht für den Fachmann einzusehen, daß die Herstellung der gewünschten homologen Aldehyde X und XI, worin n für 1 oder 2 steht, jeweils nach Bedarf durch Verwendung der geeigneten Menge Wittig-Reagenz und geeigneter Reaktionsbedingungen geregelt werden kann. Die Umwandlung eines Aldehyds der Formel IIb in den entsprechenden homologen Dienaldehyd der Formel XII und den Trienaldehyd der Formel XIII kann, wie aus Reaktionsschema 3 hervorgeht, 20 durch ähnliche Verfahren erfolgen, wie jene Umwandlungen, die für die Herstellung der Aldehyde der Formeln X und XI beschrieben sind. Es ist ersichtlich, daß manche vinylogen Aldehyde der Reaktionsschemata 2 und 3 leicht und günstig isoliert werden können, während dies bei anderen schwierig ist. In speziellen Fällen, wo die Trennung der Aldehyde durch chromatographische Systeme, wie sie hier verwendet wurden, schwierig war, werden die Mischungen der Aldehyde, beispielsweise der Aldehyde X 25 und XI, in der nächsten Stufe verwendet, wo die Trennung und Isolierung der Dien- und Trienverbindungen leichter durch Chromatographie oder andere übliche Verfahren durchgeführt werden kann.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform haben die Verbindungen der Formel XIV die Struktur

30

35

40



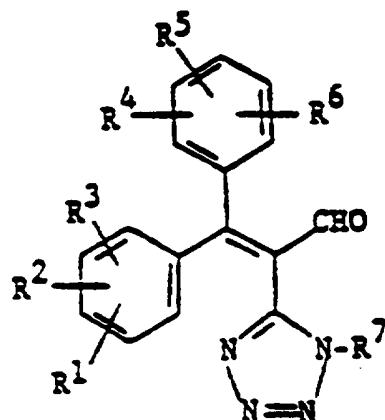
50

55

worin R¹ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁-4-Alkyl, C₁-4-Alkoxy oder Trifluormethyl, R², R³, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁-4-Alkyl oder C₁-4-Alkoxy, n für eine ganze Zahl von 0 bis inklusive 2 und R⁷ für C₁-4-Alkyl, C₁-4-Alkoxy(niedrig)alkyl oder (2-Methoxyethoxy)methyl stehen.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform haben die Verbindungen der Formel XIV die Struktur

5



10

15

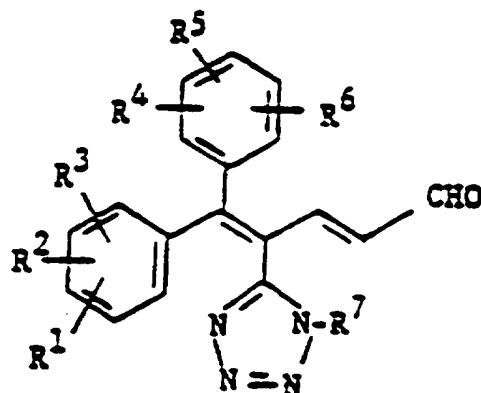
worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy und R⁷ für C₁₋₄-Alkyl stehen.

Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform steht R⁷ für Methyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform haben die Verbindungen der Formel XIV die Struktur

20

25



30

35

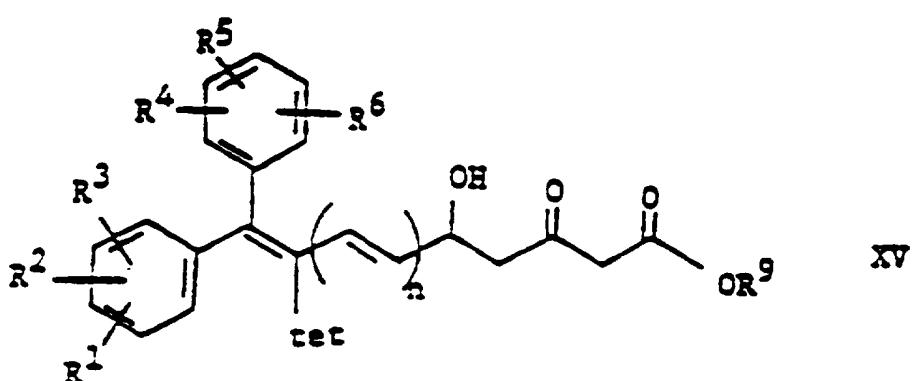
worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy und R⁷ für C₁₋₄-Alkyl stehen. Bei einer insbesondere bevorzugten Ausführungsform bedeutet R⁷ Methyl.

Diese Verbindungen können zur Herstellung der neuen Zwischenverbindungen der Formel XV

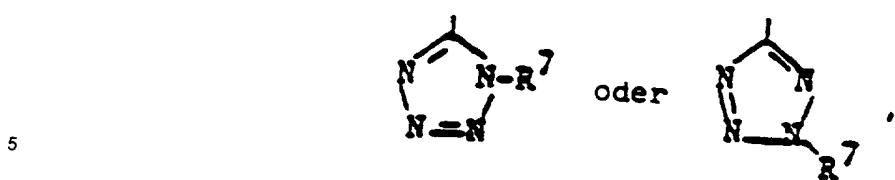
40

45

50

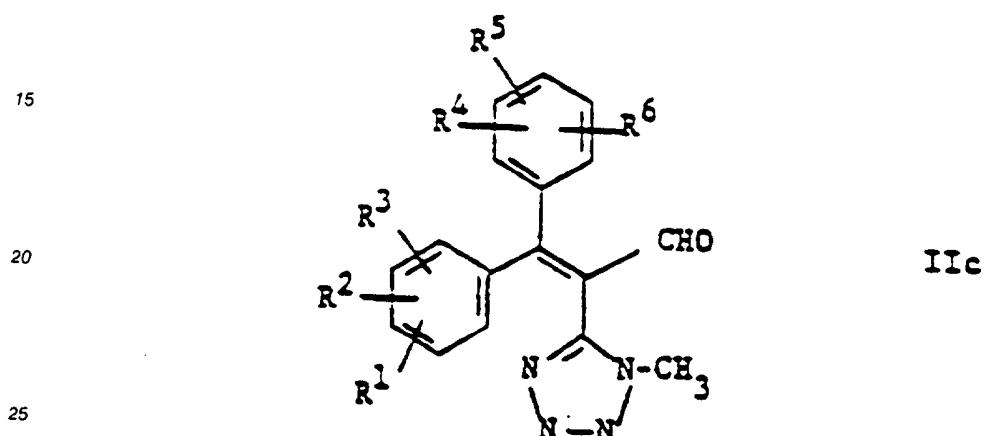


55 dienen, worin R¹ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy oder Trifluormethyl, R², R³, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Alkoxy, n für eine ganze Zahl von 0 bis inklusive 2, tet für

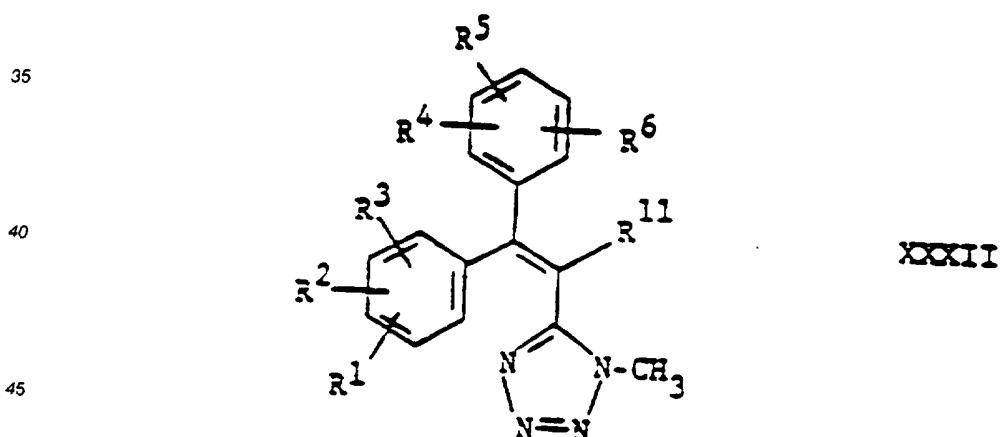


R⁷ für C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy(niedrig)alkyl, (2-Methoxyethoxy)methyl oder für R^{7a} stehen, wobei R^{7a} Triphenylmethyl bedeutet; R⁹ steht für eine hydrolysbare Estergruppe.

10 Ein besonders bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der bevorzugteren Verbindungen, die der Formel



entsprechen,
worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben genannte Bedeutung haben, ist in der US-PS 4 898 949 beschrieben.
30 Die Verbindungen der Formel IIc können durch verschiedene Methoden hergestellt werden, vorzugsweise ausgehend von einer Verbindung der Formel

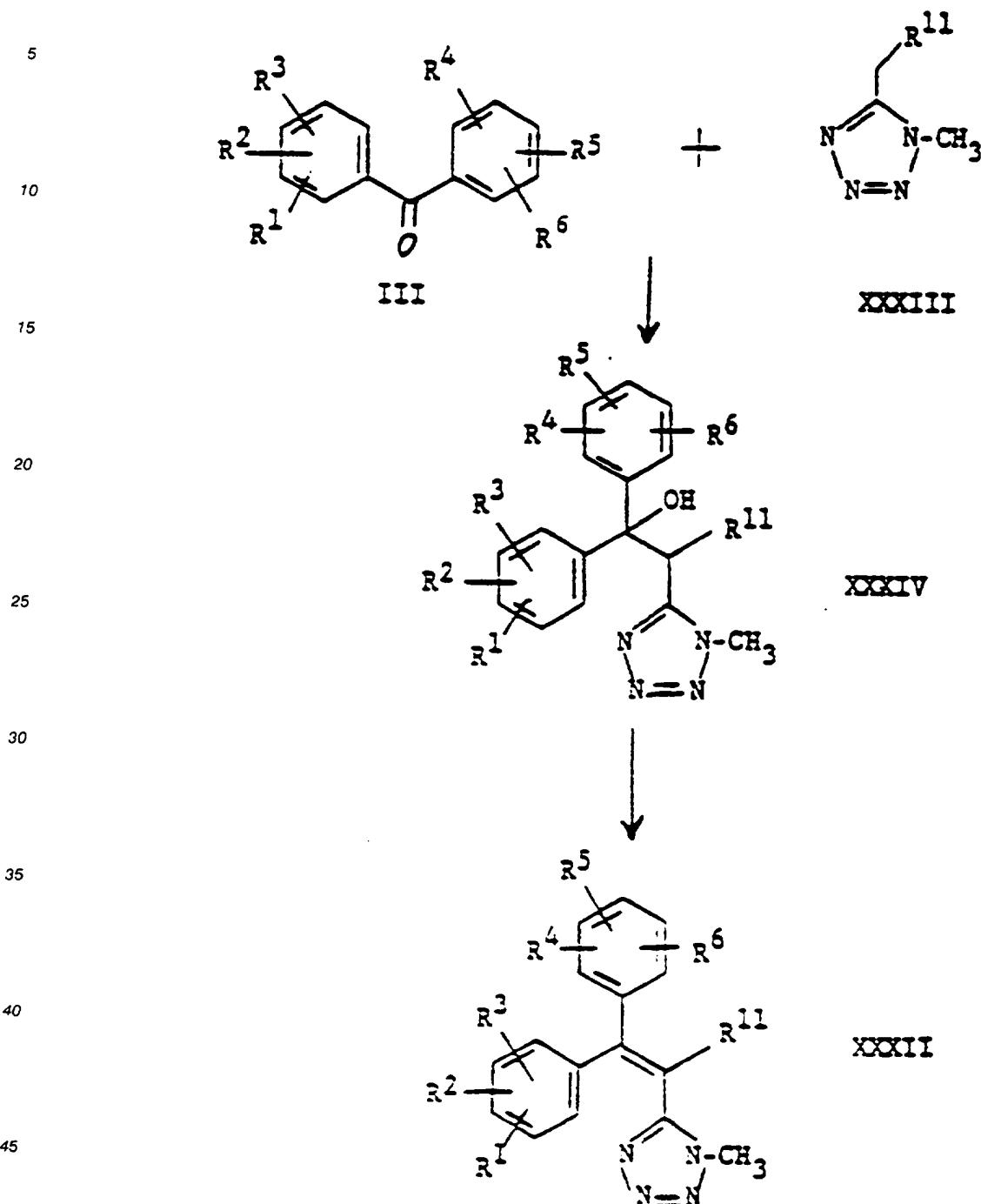


in welcher R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben genannte Bedeutung haben und R¹¹ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkoxykarbonyl oder Methyl steht.

Die Verwendung der Verbindungen der Formel XXXII ergibt ein wirksames und selektives Verfahren, bei welchem die in Reaktionsschema 4 beschriebenen Alkylierungsmischungen vermieden werden.

Die Verbindungen der Formel XXXII können aus den gegebenenfalls substituierten Benzophenonen der Formel III durch Alkylierung mit dem geeigneten 5-substituierten 1-Methyltetrazol der Formel XXXIII und anschließende Dehydrierung des entstehenden tertiären Alkohols der Formel XXXIV hergestellt werden, wie in Reaktionsschema 5 gezeigt ist.

Reaktionsschema 5



In Reaktionsschema 5 haben R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R¹¹ die oben genannte Bedeutung. Die gegebenenfalls substituierten Benzophenone der Formel III können durch das allgemeine und gut bekannte Friedel-Crafts-Verfahren hergestellt werden. Die Ausgangssubstanz der Formel XXXIII, in welcher R¹¹ für Wasserstoff steht, ist im Handel erhältlich, während die Ausgangssubstanzen, bei welchen R¹¹ für C₁–C₆-Alkoxykarbonyl oder Methyl steht, durch Reaktion von 1,5-Dimethyltetrazol mit einer starken Base, wie Butyllithium, bei einer Temperatur von etwa -70 °C bis etwa 0 °C hergestellt werden können, worauf das resultierende Anion derselben zu Ethylchloroformat oder Methyljodid zugesetzt oder vorzugsweise damit behandelt wird, wie hier beschrieben ist.

Das geeignete 5-substituierte 1-Methyltetrazol der Formel XXXIII kann mit einer starken Base, wie n-Butyllithium, bei niedrigen Temperaturen von etwa -20 °C bis etwa -78 °C und vorzugsweise von etwa

-40°C bis -78°C in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan und dergleichen behandelt werden. Das entstehende Anion der Formel XXXIII kann dann mit dem gewünschten Benzophenon der Formel III behandelt werden, um die entsprechenden tertiären Alkohole der Formel XXXIV zu erhalten.

- 5 Die Verbindungen der Formel XXXII können aus den Verbindungen der Formel XXXIV durch übliche Dehydrierungsverfahren gewonnen werden. Die Dehydrierung kann durch Erhitzen des Alkohols der Formel XXXIV in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Toluol, Benzol oder Xylol, mit einer geringen Menge einer organischen oder mineralischen Säure, wie p-Toluolsulfonsäure oder Schwefelsäure in Gegenwart eines Trocknungsmittels, z.B. Na_2SO_4 , MgSO_4 , Molekularsieben etc. vorgenommen werden, 10 oder das entstehende Wasser wird vorzugsweise mit Hilfe einer Dean-Stark-Falle oder einer ähnlichen Vorrichtung azeotrop entfernt. Andererseits kann der Alkohol der Formel XXXIV einfach mit Kaliumhydrogensulfat auf Temperaturen von etwa 190°C erhitzt werden.

In dem speziellen Beispiel, bei welchem R^{11} für Ethoxycarbonyl steht, kann die Reaktion von Ethyl-1-methyl-5-tetrazolylacetat mit einem Benzophenon der Formel III in Gegenwart von Titantrichlorid und 15 Kohlenstofftetrachlorid vorgenommen werden, um direkt in einer Stufe das entsprechende Olefin der Formel XXXII zu erhalten.

- Die bevorzugten Aldehyde der Formel IIc können auf verschiedene Weise aus den Verbindungen der Formel XXXII hergestellt werden, je nachdem welcher Substituent R^{11} in dem Verfahren eingesetzt wird. Somit ist es für den Fachmann ersichtlich, daß die Verbindungen der Formel XXXII, in welchen R^{11} für 20 Ethoxycarbonyl (XXXIIa), Wasserstoff (XXXIIc) oder Methyl (XXXIId) stehen, in die Aldehyde der Formel IIc umgewandelt werden können, wie in Reaktionsschema 6 dargestellt ist.

25

30

35

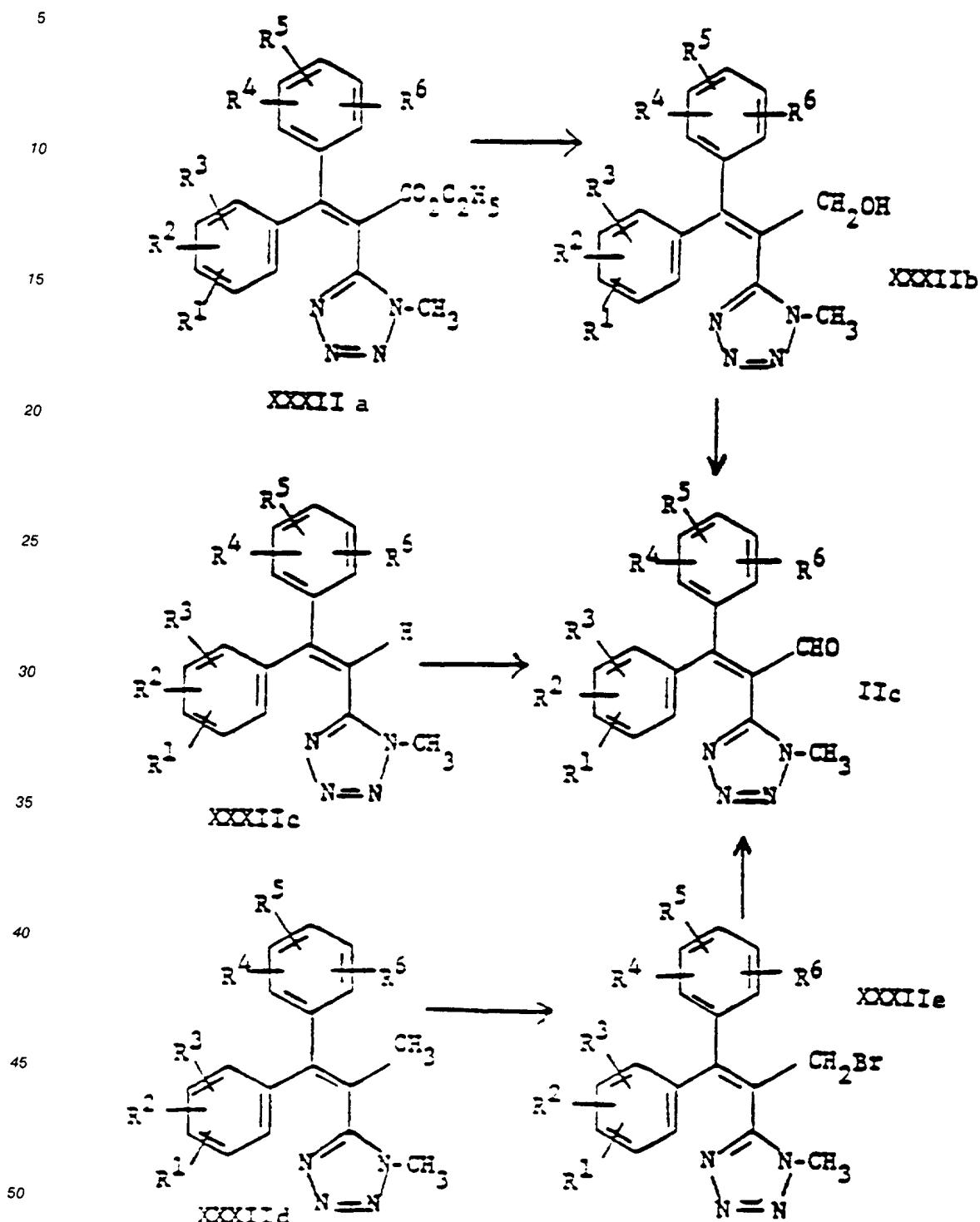
40

45

50

55

Reaktionsschema 5



In Reaktionsschema 6 haben R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben genannte Bedeutung. Die Alkohole der Formel XXXIIb können vorzugsweise in einer Stufe durch Reduktion des Tetrazolesters der Formel XXXIIa mit Reduktionsmitteln wie zum Beispiel Diisobutylaluminiumhydrid in einem nichtreduzierbaren, inerten Lösungsmittel, wie Methylenechlorid und Tetrahydrofuran, bei niedrigen Temperaturen, vorzugsweise bei etwa -78 °C hergestellt werden. Die entstehenden allylischen Alkohole der Formel XXXIIb können rasch

durch übliche Oxydationsmittel, wie Pyridiniumchlorochromat in einem nicht reaktiven Lösungsmittel, vorzugsweise Methylenechlorid, bei Raumtemperatur oxydiert werden, um den gewünschten Aldehyd der Formel IIc herzustellen. Die Verbindungen der Formel XXXIIC können direkt in die Aldehyde der Formel IIc umgewandelt werden, indem das Anion der Formel XXXIIC, das *in situ* in einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan mit einer starken Base, wie n-Butyllithium, hergestellt wird, mit Ethylformat umgesetzt wird.

Die Verbindungen der Formel IIc können auch aus den Verbindungen der Formel XXXIId gewonnen werden, indem zuerst die Verbindungen der Formel XXXIId mit N-Bromsuccinimid in Gegenwart eines Katalysators, wie von Azobisisobutyronitril oder Benzoylperoxid in Tetrachlorkohlenstoff behandelt werden und dann das entstehende allylische Bromid der Formel XXXIle mit 2-Nitropropan nach dem allgemeinen, in Org.Syn. Coll. Vol. IV, 932, beschriebenen Verfahren zur Reaktion gebracht wird. Andererseits kann das allylische Bromid der Formel XXXIle aus dem Alkohol der Formel XXXIib durch Behandlung mit Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphin hergestellt werden.

15 Beschreibung der speziellen Ausführungsformen

In den folgenden Beispielen sind sämtliche Temperaturangaben in °C. Die Schmelzpunkte wurden an einem Thomas-Hoover-Kapillarschmelzpunktgerät bestimmt und die Siedepunkte bei speziellen Drücken (Pa) gemessen. Beide Temperaturangaben sind nicht korrigiert. Die Protonenmagnetresonanzspektren (¹H NMR) wurden an einem der Spektrometer Bruker AM 300, Bruker WM 360 oder Varian T-60 CW aufgenommen. Alle Spektren wurden in CDCl₃, DMSO-d₆ oder D₂O bestimmt, wenn nicht anders angegeben. Die chemischen Verschiebungen sind in δ-Einheiten in Richtung zum kleineren Feld vom inneren Standard Tetramethylsilan (TMS) und die Interproton-Kopplungskonstanten in Hertz (Hz) angegeben. Die Aufspaltungen sind folgendermaßen bezeichnet: s Singulett; d Doublett; t Triplet; q Quartett; m Multiplett; (v)br (sehr) breiter Peak; dd Doublett-Doublett. Die kernmagnetischen Kohlenstoff-13-Spektren (¹³C NMR) wurden an einem Bruker AM 300 oder Bruker WM 360-Spektrometer aufgenommen und wurden Breitband-Protonen-entkoppelt. Alle Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, in CDCl₃, DMSO-d₆ oder D₂O mit internem Deuteriumlock bestimmt und die chemischen Verschiebungen sind in δ - Einheiten ab Tetramethylsilan zum kleineren Feld angegeben. Die Infrarotspektren (IR) wurden an einem Nicolet MX-1 FT-Spektrometer von 4000 cm⁻¹ bis 400 cm⁻¹, das auf 1601 cm⁻¹ Absorption eines Polystyrolfilms geeicht war, aufgenommen und sind in reziproken Zentimetern (cm⁻¹) angegeben. Die relativen Intensitäten sind wie folgt aufgezeigt: s (stark), m (mittel) und w (schwach). Die optischen Rotationen [α]_D²⁵ wurden an einem Perkin-Elmer 241 Polarimeter in CHCl₃ bei den angegebenen Konzentrationen bestimmt.

Die Gaschromatographie-Massenspektren (GC-MS) wurden an einem Finnigan 4500 Gaschromatographie-Quadrupol-Massenspektrometer bei einem Ionisatonspotential von 70 eV bestimmt. Die Massenspektren wurden auch an einem Kratos MS-50-Instrument unter Verwendung der schnellen Atombeschußtechnik (FAB) aufgenommen. Die Massendaten sind folgendermaßen ausgedrückt: Molekülion (M⁺) oder protoniertes Ion (M + H)⁺.

Die analytische Dünnschichtchromatographie (TLC) wurde an vorbeschichteten Silikagelplatten (60F-254) durchgeführt und unter Verwendung von UV-Licht Joddämpfen und/oder Färbungen mit einem der folgenden Reagentien sichtbar gemacht: (a) methanolische Phosphormolybdänsäure (2%) und Erhitzen; (b) Reagenz (a) mit anschließendem 2%igem Kobaltsulfat in 5M H₂SO₄ und Erhitzen. Die Säulenchromatographie, die auch als Flash-Säulenchromatographie bezeichnet wird, wurde mit einer Glassäule unter Verwendung von feinverteiltem Silikagel (32-63 m auf Silikagel-H) unter Drücken knapp oberhalb des Atmosphärendrucks mit den angegebenen Lösungsmitteln durchgeführt. Die Ozonolysereaktionen wurden unter Verwendung eines Welsbach-Ozonators vom Typ T-23 durchgeführt. Alle Lösungsmittelabdampfungen erfolgten unter verminderter Druck. Im Folgenden wird der Ausdruck Hexan als Mischung von isomeren C₆-Kohlenwasserstoffen nach der Spezifikation durch die American Chemical Society und der Ausdruck "inerte" Atmosphäre als Argon- oder Stickstoffatmosphäre verstanden, wenn nicht anders angegeben.

50 Anschließend wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. In den sog. Vorschriften werden praktische Angaben zur Herstellung von Vorstufen der erfindungsgemäßen Verbindungen angegeben.

Vorschrift 1: Ethyl-2-cyano-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-propanoat

55 Eine Mischung von 20,0 g (92 mMol) 4,4-Difluorbenzophenon und 11,0 g (97 mMol) Ethylcyanoacetat in einem gemischten Lösungsmittel aus 100 ml trockenem Benzol und 20 ml Eisessig mit einem Gehalt an einer katalytischen Menge von β-Alanin (0,9g) wurde unter Abtrennung des Wassers mit Hilfe einer Dean-Stark-Wasserfalle unter Rückfluß gekocht. Die Abtrennung des Wassers erfolgte rasch während der ersten 2

AT 401 175 B

h (es wurden 0,4 ml wässrige Schicht aufgefangen), geschah anschließend aber langsamer. Die azeotrope Destillation wurde während eines Zeitraumes von 14 Tagen fortgesetzt. Bei der analytischen TLC und Elution mit 10% EtOAc in Hexan (v/v) (Merck-Platte 0,25 mm Silikagel-F) ergaben sich zwei Flecken mit einem R_f = 0.2 (erwünschtes Produkt) und R_f = 0,45 (4,4'-Difluorobenzophenon-Ausgangsmaterial). Die rohe Reaktionsmischung wurde mit Wasser gewaschen (2 x 40 ml) und die vereinigten Waschwässer mit EtOAc extrahiert (2 x 150 ml). Die organischen Schichten wurden vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt, um das Produkt als blasses kubische Kristalle kristallisieren zu lassen. Das Rohprodukt wurde gesammelt, mit EtOAc 1 : 1 in Hexan (v/v) gewaschen und aus Hexan -Ethylacetat 8 : 1 (v/v) umkristallisiert, wobei 16,2 g (56,3%) der analytisch reinen Titelverbindung erhalten wurden; Schmp. 114-116 °C.

IR (KBr) ν_{max} : 3000 (s), 2225 (s), 1931 (vs), 1605 (s), 1513 (s), 1250 (s), 844 (s) cm^{-1} ;

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.08-7.15 (6H, m), 7.40-7.42 (2H, m);

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 13.75, 62.27, 104.05, 116.69, 115.53 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 22.7 Hz), 115.88 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 22.7 Hz), 131.64 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 9.1 Hz), 132.66 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 9.1 Hz), 134.25, 134.31, 134.36, 164.01 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 252.9 Hz), 164.52 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 254.0 Hz), 166.65 ppm.

20

Anal. Ber. für: $C_{18}H_{13}NO_2F_2$:	C, 69.01;	H, 4.15;	N, 4.47.
Gef.:	C, 68.91;	H, 4.15;	N, 4.62.

Vorschrift 2:

25 Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat

In einen trockenen 50 ml Rundbodenkolben wurden 5,0 g (16,0 mMol) Ethyl-2-cyano-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-propenoat und anschließend 8,0 g (24,1 mMol) Azidotributylstannan [hergestellt durch das in Rev. Trav. Chim. 31, 202-5 (1962) beschriebene Verfahren] sowie 2,0 ml Toluol der Reagenzqualität eingebracht. Die heterogene Mischung wurde gerührt und unter Rückfluß (110 °C) in einem Ölbad hinter einem Schutzschild erhitzt. Das feste Ausgangsmaterial löste sich langsam unter Bildung eines blaßgelblichen dicken Sirups und die homogene Mischung wurde gerührt und 20 h unter Rückfluß gekocht. Bei der analytischen TLC mit Elution mit 20% MeOH in $CHCl_3$ (v/v) zeigte das Produkt einen R_f von 0,26 (Streifen). Die rohe Reaktionsmischung wurde mit dem gleichen Volumen Diethylether verdünnt und in eine heftig gerührte gesättigte wässrige KF-Lösung (200 ml) mit einem Gehalt von 2 ml 48%iger HBF_4 eingegossen. Ein voluminöser Niederschlag (Bu_3SnF) wurde bald nach dem Mischen beobachtet und die Hydrolyse 16 h lang vor sich gehen gelassen. Die Suspension wurde filtriert und das Filtrat mit EtOAc extrahiert (2 x 100 ml). Die organischen Schichten wurden vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Die Titelverbindung kristallisierte aus dem Konzentrat und ergab 4,54 g (77%) eines weißen analytisch reinen Materials; Schmp. 159-161 °C.

IR (KBr) ν_{max} : 3438 (br), 1713 (vs), 1600 (s), 1510 (s), 1238 (s), 841 (s) cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.6 Hz), 3.98 (2H, q, J = 7.6 Hz), 7.3-6.7 (8H, m), 10 (1H, v.br.);

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 166.52, 163.54 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 250.7 Hz), 163.46, (d, $^{1}J_{C-F}$ = 262.7 Hz), 157.14, 136.40, 134.74, 131.71 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 67.2 Hz), 131.59 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 66.4 Hz), 115.75 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 18.9 Hz), 115.45 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 18.1 Hz) 62.11, 13.47 ppm.

50

Anal. Ber. für: $C_{18}H_{14}F_2N_4O_2$:	C, 60.27;	H, 4.06;	N, 15.50.
Gef.:	C, 60.67;	H, 3.96;	N, 15.72.

55

Vorschrift 3Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat und Ethyl 3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat

5

A. Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat

Zu einer Lösung von 0,5 g (1,40 mMol) Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat in 100 ml trockenem Benzol wurden unter Argon bei 45 °C 100 mg Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 2,5 mMol) auf einmal zugesetzt. Die graue Suspension wurde 30 min bei 45 °C gerührt, dann mit 1 ml (16,1 mMol) Methyljodid versetzt und der Kolben mit einem Gummistopfen verschlossen. Die Alkylierung wurde bei 40 - 45 °C während insgesamt 4 Tagen ablaufen gelassen. Die analytische TLC mit 2-maliger Elution mit 20%igem EtOAc in Hexan zeigte nur zwei isomere Produkte mit einem $R_f = 0,16$ (Hauptisomer 4) und $R_f = 0,22$ (Nebenisomer 5). Die rohe Reaktionsmischung wurde mit einem gleichen Volumen Wasser gewaschen und die wässrige Phase einmal mit 50 ml Diethylether rückextrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft, um das Rohprodukt zu ergeben. Das Produktverhältnis von 1-Isomer : 2-Isomer wurde mit etwa 5,6 : 1 durch Gaschromatographie und durch 1H NMR-Spektroskopie bestimmt.

Die rohe Produktmischung wurde nach der obigen Beschreibung hergestellt (5,0 g) und wurde in 20 ml heißem Ethylacetat aufgenommen, worauf 40 ml heißes Hexan zugesetzt wurde. Die klare Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und ergab 2,16 g (52%) der Titelverbindung in Form farbloser großer Nadeln; Schmp. 144-145 °C.

IR (KBr) ν_{max} : 1713 (vs), 1600 (s), 1513 (s), 1325 (s), 1163 (s), 838 (s) cm^{-1} ;
 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.4-6.8 (8H, m), 4.06 (2H, q, $J = 7.1$ Hz) 3.68 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J = 7.1$ Hz);
 ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 165.44, 163.6 (d, $^{1}J_{C-F} = 250.7$ Hz), 163.4 (d, $^{1}J_{C-F} = 252.9$ Hz) 156.85, 152.37, 135.88, 131.32 (d, $^{3}J_{C-F} = 8.3$ Hz), 115.94 (d, $^{9}J_{C-F} = 21.9$ Hz), 115.64 (d, $^{2}J_{C-F} = 22.7$ Hz), 61.84, 33.76, 13.59 ppm;

30

Anal. Ber. für: $C_{19}H_{16}F_2N_4O_2$:	C, 61.62;	H, 4.35;	N, 15.13
Gef.:	C, 61.63;	H, 4.45;	N, 15.21.

35

B. Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat

35

Der Rückstand (2,0g) aus dem Filtrat der Rekristallisation in Stufe A (mit einem Gehalt etwa gleicher Anteile von 1- und 2-Methylisomeren) wurde durch Silikagelchromatographie (35 g) gereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden aufgefangen und eingedampft, um das kristalline Produkt zu ergeben. Umkristallisation aus Hexan-Ethylacetat-Mischung (9:1; v/v) ergab die Titelverbindung; Schmp. 117-118 °C.

IR (KBr) ν_{max} : 1713 (vs), 1600 (s), 1506 (s), 1250 (sh), 1225 (vs), 850 (m) cm^{-1} ;
 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.4-6.8 (8H, m), 4.20 (3H, s), 4.06 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 0.99 (3H, t, $J = 7.1$ Hz);
 ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 167.12, 163.02 (d, $^{1}J_{C-F} = 272.6$ Hz), 163.03 (d, $^{1}J_{C-F} = 225.7$ Hz), 162.80, 152.59, 137.03 (d, $^{4}J_{C-F} = 4$ Hz), 135.96 (d, $^{4}J_{C-F} = 3$ Hz), 131.94 (d, $^{3}J_{C-F} = 8.3$ Hz), 131.08 (d, $^{3}J_{C-F} = 8.3$ Hz), 120.48, 115.37 (d, $^{2}J_{C-F} = 21.9$ Hz), 115.26 (d, $^{2}J_{C-F} = 22.7$ Hz) 61.41, 39.40, 13.61 ppm;

45

Anal. Ber. für: $C_{19}H_{16}F_2N_4O_2$:	C, 61.62;	H, 4.35;	N, 15.13.
Gef.:	C, 61.77;	H, 4.44;	N, 15.38.

50

Vorschrift 43,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propensaure

Zu einer Lösung von Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat (4,0 g, 10,8 mMol) in einer Mischung von 20 ml Methanol und 20 ml Tetrahydrofuran bei 0 °C (Eis-Wasserbad) wurde eine 3 molare Lithiumhydroxid-Lösung in Wasser (9 ml) zugesetzt. Die Verseifung wurde über Nacht ablaufen gelassen (ca. 16 h), wobei sich eine klare homogene Lösung bildete. Die TLC mit zweimaliger

AT 401 175 B

Elution mit 30%igem Ethylacetat in Hexan (v/v) zeigte das gewünschte Produkt am Ursprung. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Zusatz von 10 ml 3 molarer HCl-Lösung angesäuert und das organische Material zweimal in Ethylacetat (2 x 20ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft, wobei sich das Produkt als schwach gelber Feststoff ergab. Umkristallisation aus EtOAc-Hexan-Mischung (1:9; v/v) ergab 3,8 g (100%) der Titelverbindung; Schmp. 205-206 °C.

IR (KBr) ν_{max} : 3438 (br), 2900 (br), 1725 (s), 1713 (s), 1600 (s), 1501 (s), 1231 (vs), 1156 (s), 850 (s) cm^{-1} ;

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.9-6.4 (8H, m), 3.68 (3H, s);

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 166.57, 163.3 d, $^1J_{C-F} = 249.9$ Hz), 163.03 (d, $^1J_{C-F} = 250$ Hz), 155.68, 152.61, 135.58, 134.74, 131.75 (d, $^3J_{C-F} = 8.3$ Hz), 131.28 (d, $^3J_{C-F} = 9.1$ Hz) 117, 115.7 (d, $^2J_{C-F} = 22.6$ Hz), 115.4 (d, $^2J_{C-F} = 22.6$ Hz), 33.6 ppm;

15	Anal. Ber. für: $C_{17}H_{12}F_2N_4O_2$: Gef.:	C, 59,05; C, 59,54;	H, 3,53; H, 3,58;	N, 16,37. N, 16,27.
----	--	------------------------	----------------------	------------------------

Vorschrift 5

20

3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propensäure

Das allgemeine Verfahren von Vorschr.4 wurde wiederholt mit der Ausnahme, daß das Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat durch Ethyl-3,3-bis (4-fluorophenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat ersetzt wurde, wobei nach der Umkristallisation aus Ethylacetat-Hexan die Titelverbindung in ziemlich quantitativer Ausbeute erhalten wurde; Schmp. 154-155 °C.

IR (KBr) ν_{max} : 3438 (br), 3000 (br), 1675 (s), 1600 (s), 1503 (s), 1231 (s), 1225 (s), 1150 (s), 838 (s) cm^{-1} ;

1H NMR ($CDCl_3$ -DMSO- d_6) δ : 7.33-7.28 (2H, m), 7.05-6.96 (4H, m), 6.87 (2H, t, $J = 8.64$ Hz), 4.23 (3H, s);

^{13}C NMR ($CDCl_3$ -DMSO- d_6) δ : 168.70, 163.05 (d, $^1J_{C-F} = 248.4$ Hz), 163.07, 162.66 (d, $^1J_{C-F} = 249.9$ Hz), 151.81, 136.81, 136.22, 131.83 (d, $^3J_{C-F} = 8.3$ Hz), 131.20 (d, $^3J_{C-F} = 8.3$ Hz), 121.04, 115.24 (d, $^2J_{C-F} = 21.9$ Hz), 115.14 (d, $^2J_{C-F} = 21.1$ Hz) ppm;

35

Anal. Ber. für: $C_{17}H_{12}F_2N_4O_2$: Gef.:	C, 59,65; C, 59,56;	H, 3,53; H, 3,59;	N, 16,37. N, 16,36.
--	------------------------	----------------------	------------------------

40 Beispiel 1

3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal

A. 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenyl-chlorid

45

Zu einer Lösung von trockenem (13,3 Pa bei 80 °C) 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propensäure (3,8g, 11,0 mMol) in 20 ml trockenem Ethylenchlorid wurden 4 ml (46,0 mMol) gereinigtes Oxalylchlorid (über CaH_2 stilliert) auf einmal zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam während 2 h auf Rückflußtemperatur erwärmt. Die Mischung wurde unter verminderter Druck zur Abtrennung des flüchtigen Lösungsmittels eingedampft, dann wurde das überschüssige Oxalylchlorid unter Vakuum (2660 Pa) bei Raumtemperatur während 2 h und unter Hochvakuum (13,3 Pa) bei 50 °C während 16 h entfernt, um die Titelverbindung zu ergeben.

55

B. 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenol

Das in Stufe A hergestellte Acylchlorid wurde in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Argon auf -78 °C abgekühlt. Zu dieser schwach braunen Lösung wurden bei -78 °C 8,0 ml Lithiumaluminiumhydrid in THF-Lösungen (1,0-molar) zugesetzt. Die analytische TLC zeigte nach 15 min nur einen mobilen Fleck mit

AT 401 175 B

5 einem $R_f = 0.23$ (50% EtAOc in Hexan v/v). Die rohe Reaktionsmischung wurde mit 2M H_2SO_4 (20 ml) verdünnt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert (2x40 ml). Die organischen Schichten wurden vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt, um 3,64 g (100%) der Titelverbindung zu ergeben. Der rohe Allylalkohol wurde unmittelbar in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet. MS(Cl): m/e = 328 für $(M + H)^+$;
 10 IR (KBr) ν_{max} : 3388 (v.br), 1600 (s), 1501 (s), 1225 (s), 1156 (s), 838 (s), 750 (s), cm^{-1} ;
 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.5-6.9 (8H, m), 4.52 (2H, br), 3.42 (3H, s), 3.75 (1H, br, D_2O austauschbar);
 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 7.5-6.9 (8H, m), 5.23 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.27, (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 354 (3H, s) ppm;

10 C. 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal

15 Zu einer heftig gerührten Lösung des rohen Allylalkohols (3,64g, hergestellt nach Stufe B) in 40 ml Methylenechlorid wurden bei Raumtemperatur 2,6 g (12,0 mMol) Pyridiniumchlorochromat auf einmal zugesetzt. Die analytische TLC unmittelbar nachher zeigte etwa 50% des Produkts mit einem $R_f = 0,34$ gemeinsam mit dem Ausgangsmaterial, dessen $R_f = 0,4$ (Elution mit 50% EtOAc: Hexan v/v). Die Oxidation wurde bei Raumtemperatur während insgesamt 16 h ablaufen gelassen, während welcher Zeit das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht wurde und die TLC nur mehr ein Produkt zeigte. Die rohe Reaktionssuspension wurde durch ein Silikagelbett filtriert, mit 1 l 10%igem (v/v) Ethylacetat in Hexan und 1 l 20%igem (v/v) Ethylacetat in Hexan gewaschen. Das gewünschte Produkt kristallisierte nach der Einengung unter verminderter Druck und ergab 2,7 g (74%) der Titelverbindung; Schmp. 141-142 °C; MS (Cl): m/e = 326 für $(M + H)^+$;
 20 IR (KBr) ν_{max} : 3075 (m), 2875(m), 1675 (s), 1600 (s), 1501 (s), 1238 (s), 1156 (s), 850 (s), 750 (s), cm^{-1} ;
 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 9.63 (1H, s), 9.5-6.9 (8H, m), 3.74 (3H, s),
 25 ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 188.92, 165.44, 164.68 (d, $^1J_{C-F} = 254.4$ Hz), 164.10 (d, $^1J_{C-F} = 255.9$ Hz), 151.34, 134.31, 133.77 (d, $^3J_{C-F} = 8.3$ Hz), 132.69, 132.23 (d, $^3J_{C-F} = 7.5$ Hz) 123.70, 116.26 (d, $^2J_{C-F} = 21.9$ Hz), 116.18 (d, $^2J_{C-F} = 22.7$ Hz), 34.10 ppm;

30

Anal.Ber. für: $C_{17}H_{12}F_2N_4O$:	C, 62.58;	H, 3.71;	N, 17.17.
Gef.:	C, 62.41;	H, 3.85;	N, 16.98.

Beispiel 2

35 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenal

40 Das allgemeine Verfahren der Stufen A,B und C von Beispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß die in Beispiel A verwendete 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propensäure durch 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propensäure (hergestellt nach Beispiel 5) ersetzt wurde, um die Titelverbindung als gummiartigen Feststoff mit einer Gesamtausbeute von 76% zu ergeben. MS (Cl): m/e = 326 für $(M + H)^+$.
 45 IR (KBr) ν_{max} : 2863 (m), 2750 (w), 1681 (s), 1600 (s), 1503 (s), 1225 (s), 1156 (s), 838 (s), 752 (s), cm^{-1} ;
 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 9.65, 7.34-7.30 (2H, m), 7.15 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.01-6.96 (2H, m), 6.88 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.29 (3H, s);
 ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 190.08, 164.30 (d, $^1J_{C-F} = 254.4$ Hz), 163.5 (d, $^1J_{C-F} = 252.17$ Hz), 163.20, 161.37, 135.55, 133.49, 133.66 (d, $^3J_{C-F} = 7.6$ Hz), 132.38 (d, $^3J_{C-F} = 9.1$ Hz), 131.40, 127.54, 115.86 (d, $^2J_{C-F} = 26.4$ Hz), 115.57 (d, $^2J_{C-F} = 28.7$ Hz), 39.55 ppm;

50

Anal. Ber. für: $C_{17}H_{12}F_2N_4O$:	C, 62.58;	H, 3.71;	N, 17.17.
Gef.:	C, 62.27;	H, 4.22;	N, 15.83.

Beispiel 35,5-Bis(4-fluorophenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal

5 Zu einer trockenen Mischung von 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (0,70g, 2,1 mMol) und Triphenylphosphoranylid-Acetaldehyd (0,72 g, 2,5 mMol) wurden unter Argon bei Raumtemperatur 20 ml trockenes Benzol zugesetzt. Die Suspension wurde unter Argonatmosphäre auf Rückflußtemperatur erhitzt und die Reaktion dann bei Rückflußtemperatur 30 min lang ablaufen gelassen. Die analytische TLC mit viermaliger Elution mit 20% Ethylacetat in Hexan (v/v) zeigte nur einen Fleck für
 10 ein Produkt mit $R_f = 0,15$. Die rohe Reaktionsmischung wurde auf eine Silikagelsäule, die mit Hexan gesättigt war, gegossen. Das gewünschte Produkt wurde mit 1,5 l 20%igem EtOAc in Hexan (v/v) eluiert, um 0,67 g (89%) der Titelverbindung zu ergeben, die in der TLC homogen erscheint.

15 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 9.53 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.4-8.8, m), 5.80 (1H, dd, J₁ = 7.4 Hz, J₂ = 15.7 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.58 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm.

20 Die Protonen-NMR (300 MHz) des obigen Produktes zeigte, daß es etwa 10% 7,7-Bis(4-fluorophenyl)-6-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4,6-heptatrienal als Nebenprodukt enthielt, das nicht leicht zu entfernen war. Dieses Material wurde bei der nächsten Herstellung ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Beispiel 45,5-Bis(4-fluorophenyl)-4-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal

25 Das allgemeine Verfahren von Beispiel 3 wurde wiederholt mit der Ausnahme, daß das dort verwendete 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal durch 0,67 g (21,0 mMol) 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenal ersetzt wurde. Die Reaktion wurde mit 0,64 g (21,0 mMol) Triphenylphosphoranylid-Acetaldehyd durchgeführt, um 0,66 g (90,5%) der Titelverbindung zu erhalten.

30 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 9.57 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.3-6.8 (8H, m), 5.94 (1H, dd, J = 6.8, 16.5 Hz), 4.30 (3H, s) ppm.

30 Vorschrift 6Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat und Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat35 A. Ethyl 3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat

40 Zu einer gekühlten (-78 °C Trockeneis-Aceton) Lösung von Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat (2,6g, 7,3 mMol) [hergestellt nach Vorschr. 2] in 20 ml getrocknetem N,N-Dimethylformamid wurde unter Argon NaH (0,44 g, 11,0 mMol; 60%ig in Mineralöl) und anschließend 2-Jodpropan der Reagenzqualität (2,0 ml, 20,0 mMol) auf einmal zugesetzt. Die dicke Reaktionsmischung wurde bei -78 °C 30 min unter Argon gerührt und dann langsam während eines Zeitraums von 16 h bei Raumtemperatur anwärmen gelassen. Analytische TLC mit einmaliger Elution mit 50%igem Ethylacetat in Hexan zeigte nur einen Fleck mit $R_f = 0,86$. Die weiße Suspension wurde mit 40 ml halbgesättigter Salzlösung und anschließend mit 20 ml Ethylacetat verdünnt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (2 x 20 ml) gewaschen. 45 Die organischen Schichten wurden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Analytische TLC mit viermaliger Elution mit 8% (v/v) Ethylacetat in Hexan zeigte zwei Flecken mit $R_f = 0,38$ (21) und $R_f = 0,49$ (21a). Die gewünschten Produkte wurden durch Silikagel-Säulenchromatographie gereinigt, wobei mit 8% EtOAc in Hexan eluiert wurde. Das rasch wandernde Produkt wurde aufgefangen und ergab 1,64g (56,5%) der Titelverbindung. MS (Cl) m/e = 399 für (M + H)⁺;

50 ^1H NMR(CDCl₃) δ : 7.29-6.85 (8H, m), 4.94 (1H, heptet, J = 6.7 Hz), 4.09 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.50 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.01 (3H, t, J = 6.9 Hz);

55 ^{13}C NMR (CDCl₃) δ : 167.04, 163.20 (d, $^1\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 248.8$ Hz), 162.82 (d, $^1\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 240$ Hz), 152.65, 136.85, 136.19, 131.83 (d, $^3\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 8.3$ Hz), 131.04 (d, $^3\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 8.3$ Hz), 115.97, 115.85, 115.34 (d, $^2\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 21.9$ Hz), 115.11 (d, $^2\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 21.9$ Hz), 61.38, 56.48, 22.04, 13.68 ppm.

B. Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat

Die Silikagelsäure aus der obigen Stufe A wurde weiter mit 8% EtOAc in Hexan eluiert, um das langsamer wandernde Produkt ($R_f = 0,38$) zu ergeben. Die geeigneten Fraktionen wurden aufgefangen und 5 ergaben 0,95 g (32,7%) der Titelverbindung. MS (Cl): m/e = 399 für $(M + H)^+$;

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.25-6.85 (8H, m), 4.30 (1H, heptet, $J = 6.8$ Hz), 4.04 (2H q, $J = 7.1$ Hz), 1.26 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.01 (3H, t, $J = 7.1$ Hz);

15 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 165.6, 162.7 (d, $^1\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 200$ Hz), 155.7, 135.8, 134.2, 132.1 (d, $^3\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 8.3$ Hz), 131.0 (d, $^3\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 6.8$ Hz), 115.8 (d, $^2\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 21.9$ Hz), 115.7 (d, $^2\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 21.9$ Hz), 61.81, 51.07, 22.18, 13.61 ppm.

Beispiel 53,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenal15 A. 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propensäure

Zu einer gekühlten (0°C) Lösung von Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-10 yl]-2-propeonat (0,95 g, 2,39 mMol) in 20 ml einer 1 : 1 (v/v)-Mischung von Tetrahydrofuran und Methanol wurde eine wässrige Lösung von LiOH (4,0 ml, 3-molar) aufeinmal zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 50 min bei 0°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur anwärmen gelassen. Die Verseifung ging bei Raumtemperatur während 4 h vor sich und es bildete sich eine sehr helle klare Lösung. Die rohe Reaktionsmischung wurde mit 12 ml 2M H_2SO_4 verdünnt und das Produkt in Diethylether (2 x 40 ml) 20 extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet, unter verminderter Druck eingedampft und dann stark unter Hochvakuum (1,33 Pa) bei Raumtemperatur 24 h getrocknet, um die Titelverbindung zu ergeben. Die Propensäure wurde dann in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung eingesetzt.

25 B. 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenol chlorid

30 Eine Lösung der in Stufe A bereiteten getrockneten Säure in 20 ml trockenem Methylenchlorid wurde bei Raumtemperatur mit 4 ml Oxalylchlorid (über CaH_2 destilliert) behandelt. Die Mischung wurde unter einer Argonatmosphäre 2 h lang unter Rückfluß gekocht und bildete eine hell bräunliche Lösung. Die meisten der flüchtigen Lösungsmittel wurden unter verminderter Druck abgedampft und die letzten Spuren 35 Oxalylchlorid wurden unter Hochvakuum (1,33 Pa) während 12 h bei Raumtemperatur abgetrennt, wobei sich die Titelverbindung ergab.

C. 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenol

40 Das in Stufe B hergestellte Säurechlorid wurde in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und anschließend langsam mit 1,8 ml Lithiumaluminiumhydrid (1,0-molar in Tetrahydrofuran) unter Argonatmosphäre bei -78°C versetzt. Die analytische TLC mit einmaliger Elution mit 30%igem EtOAc in Hexan (v/v) zeigte das Alkoholprodukt mit einem $R_f = 0,46$. Die rohe Reaktionsmischung wurde in verdünnte H_2SO_4 (2N in H_2O) gegossen und das gewünschte Produkt wurde mit drei Anteilen (3 x 40 ml) Diethylether extrahiert. 45 Die organischen Extrakte wurden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt, wobei 1,07 g der Titelverbindung erhalten wurden, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurden.

D. 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenal

50 Der allylische Alkanol (0,96 g) aus Stufe C wurde in 45 ml trockenem Methylenchlorid bei Raumtemperatur gelöst und zu der heftig gerührten Lösung wurden 0,64 g (2,96 mMol, Pyridiniumchlorochromat auf einmal zugesetzt. Nach vier stündigem Rühren der Reaktionsmischung zeigte eine analytische TLC mit einmaliger Elution mit 10%igem EtOAc in Hexan (v/v) und zweimaliger Elution mit 20%igem EtOAc in Hexan (v/v) einen Fleck für das Hauptprodukt mit $R_f = 0,22$. Die rohe Mischung wurde auf eine Schicht Silikagel, die etwa 3,8 cm dick war, gegossen und mit 20% EtOAc in Hexan eluiert, wobei 0,51 g (53%) der Titelverbindung erhalten wurden. MS (Cl): m/e = 355 für $(M + H)^+$.

Beispiel 63,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal

- 5 Die allgemeine Vorschrift von Beispiel 5, Stufen A, B, C und D wurde mit der Ausnahme wiederholt, daß das dort verwendete Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat durch Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat ersetzt wurde, wobei die Titelverbindung in 88%iger Ausbeute erhalten wurde.

10 Beispiel 75,5-Bis(4-fluorophenyl)-4-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal und 7,7-Bis(4-fluorophenyl)-6-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2,4,6-heptatrienal

- 15 Zu einer trockenen Mischung von 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat (0,51 g, 1,4 mMol) und Triphenylphosphoranylidene-Acetaldehyd (0,48 g, 1,6 mMol) wurden unter Argon bei Raumtemperatur 24 ml trockenes Benzol zugesetzt. Die blaß-bräunliche Suspension wurde heftig gerührt und auf einem Ölbad auf etwa 120 °C erhitzt. Die Mischung wurde rasch erhitzt und weiter über Nacht (ca. 16 h) unter Rückfluß gekocht. Die analytische TLC der bräunlichen Lösung mit fünfmaliger Elution mit 20%igem EtOAc in Hexan (v/v) zeigte nur einen Fleck mit $R_f = 0,26$; es wurden keine Spuren des Ausgangsaldehyds festgestellt. Die rohe Reaktionsmischung wurde auf einer Silikagelsäule chromatographiert und mit etwa 1 l 25%igem EtOAc in Hexan (v/v) eluiert. Die geeigneten Fraktionen ergaben 0,54 g (99%) einer Mischung der Titelverbindungen, die in der TLC homogen war. Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

25 Beispiel 8Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat (Vorprodukt für Beispiel 9)

- 30 Zu einer gerührten Suspension von 10 g Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat in 250 ml trockenem Diethylether wurden unter Kühlung auf -50 °C langsam 60 ml flüssiges Isobutylen (vorher aus gasförmigem Material in einem Trockeneis-Alkohol-Bad kondensiert) zugesetzt. Unter kontinuierlichem Rühren und Kühlen wurden 50 ml konzentrierter H_2SO_4 langsam und sorgfältig zugesetzt. Die Mischung wurde dann in einem Parr-Behälter aus rostfreiem Stahl eingesiegelt und 40 h bei -30 °C gerührt. Nach dem Ablassen des Drucks wurde die Mischung langsam und sorgfältig in eine überschüssige gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung eingetragen. Die wässrige Mischung wurde mit Diethylether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet im Vakuum eingeengt, wobei 7,8 g (67,8%) der Titelverbindung mit dem Schmp. 143-144 °C erhalten wurden.

- 40 IR (KBr) ν_{max} : 3438 (v.br.), 1738 (s), 1625 (s), 1600 (s), 1240 (s), 1225 (s), 842 (s) cm^{-1} ;
 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.29-7.24 (2H, m), 7.07-6.84 (6H, m), 4.10 (2H, q), 1.59 (9H, s), 1.03 (3H, t) ppm.

45

Anal. Ber. für $C_{21}H_{22}F_4N_4O_2$:	C, 64.07;	H, 5.38;	N, 13.58.
Gef.:	C, 64.15;	H, 5.25;	N, 13.58.

Beispiel 950 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenalA. 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenol

- 55 Zu einer gerührten Lösung von Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat (2,0 g, 4,8 mMol) in trockenem Methylchlorid (10 ml) wurden unter Argon bei -78 °C 10 ml Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1,0-molare Lösung in Methylchlorid) während eines Zeitraumes von 3 min zugesetzt. Die Reduktion wurde 2 h lang bei -78 °C unter Argon ablaufen gelassen. Die analytische TLC mit zweimaliger Elution mit 20 % (v/v) Ethylacetat in Hexan zeigte kein Ausgangsmaterial mit $R_f = 0,42$

AT 401 175 B

und einen hauptsächlichen Fleck bei $R_f = 0.14$ für das gewünschte Produkt. Die rohe Reaktionsmischung (bei -78°C) wurde mit 10 ml 2N HCl verdünnt und anschließend mit Ethylacetat (2x 40 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet, unter verminderterem Druck eingedampft und in Hochvakuum bei Raumtemperatur über Nacht getrocknet, um die Titelverbindung zu erhalten, die 5 ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.
 $^1\text{H NMR}$ (60 MHz) (CDCl_3) δ : 7.4-6.9 (8H,m), 9.7 (= 1/4H, s, geringe Mengen Aldehyd), 4.6 (2H,d, $J = 6$ Hz), 1.56 (9H,s)ppm.

B. 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal

10 Der rohe, in Stufe A hergestellte allytische Alkohol wurde in 60 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Argon bei Raumtemperatur wurde zu der heftig gerührten Lösung Pyridiniumchlorochromat (1,2 g, 5,5 mMol) auf einmal zugesetzt. Die schwach exotherme Oxidation wurde bei Raumtemperatur 2 h lang ablaufen gelassen. Die analytische TLC mit zweimaliger Elution mit 20% (v/v) Ethylacetat in Hexan zeigte 15 den Aldehyd bei $R_f = 0.35$. Die rohe Reaktionsmischung wurde über Silikagel säulenchromatographiert und mit 1 l 5%igem (v/v) Ethylacetat in Hexan eluiert, um 1,59 g (89%) eines in der TLC homogenen Produkts zu ergeben. Die Umkristallisation aus EtOAc -Hexan-Mischung ergab die reine Titelverbindung; Schmp. 131-133 °C.

13 IR (KBr) ν_{max} : 3488 (m), 1669 (s), 1600 (s), 1508 (s), 1475 (m), 1231 (s), 1219 (s), 1156 (s), 850 (s) 20 cm^{-1} ;
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.72 (1H, s), 7.38-7.33 (2H, m), 7.17 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.00-6.84 (4H, m), 1.63 (9H, s);
 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 190.14, 164.27 (d, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 246.1$ Hz), 163.35 (d, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 240$ Hz), 162.5, 160.9, 135.82, 133.58, (d, $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 132.26 (d, $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 128.4, 115.85 (d, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 115.22 (d, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 63.95, 29.24 ppm;

Anal. Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$: Gef.:	C, 65.21; C, 65.33;	H, 4.92; H, 4.93;	N, 15.21. N, 15.44.
--	------------------------	----------------------	------------------------

30

Beispiel 10

5,5-Bis(4-fluorophenyl)-4-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal

35 Zu einer warmen gerührten Lösung von 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal (1,59 g, 4,3 mMol) in 60 ml trockenem Benzol wurde unter Argon - Triphenylphosphoranylid-Acetaldehyd (1,45g, 4,7 mMol) auf einmal zugesetzt. Die Reagenzien lösten sich rasch in der warmen (55 °C) Lösung und die homogene Mischung wurde langsam auf Rückflußtemperatur erhitzt und dort 16 h 40 belassen. Die analytische TLC mit fünfmaliger Elution mit 20% (v/v) Ethylacetat in Hexan zeigte das gewünschte Produkt bei $R_f = 0.52$. Die rohe Reaktionsmischung wurde über eine Silikagelsäule chromatographiert und mit 10%igem (v/v) Ethylacetat in Hexan eluiert, um 1,7 g des Produkts zu liefern. Die Umkristallisation aus EtOAc -Hexan-Mischung ergab die reine Titelverbindung; Schmp. 171-174 °C.

45 IR (KBr) ν_{max} : 3000 (s), 1675 (s), 1669 (s), 1600 (s), 1508 (s), 1225 (s), 1159 (s), 1119 (s), 843 (s) cm^{-1} ;
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.55 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.33-7.26 (2H, m), 7.18-7.13 (2H, m), 6.92-6.79 (4H, m), 5.96 (1H, dd, $J = 7.5, 15.6$ Hz), 1.63 (9H, s);
 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 193.38, 163.5 (d, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 240$ Hz), 162.5 (d, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 240$ Hz), 154.5, 151.5, 149.49, 137.0, 135.5, 132.81 (d, $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 132.05 (d, $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 8$ Hz), 115.80 (d, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 114.98 (d, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 64.3, 29.23 ppm;

Anal. Ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$: Gef.:	C, 66.99; C, 67.14;	H, 5.10; H, 5.17;	N, 14.18. N, 14.55.
--	------------------------	----------------------	------------------------

55

AT 401 175 B

Vorschrift 7

4,4'-Difluoro-3,3'-dimethylbenzophenon

- 5 2-Fluorotoluol (8 ml, 73 mMol) wurde zu einer heftig gerührten Mischung von Aluminiumchlorid (61,43 g, 460 mMol) und Tetrachlorkohlenstoff (135 ml) bei 0°C zugesetzt. Nach 10 min wurde 2-Fluorotoluol (92 ml, 837 mMol) in Tetrachlorkohlenstoff (75 ml) während 4 h zugetropft und die Mischung 2 h bei 0°C gerührt.
Es trat eine spontane heftige Reaktion nach dem Zusatz von 2-Fluorotoluol auf.
- 10 Die Mischung wurde auf -20°C abgekühlt und mit 2N HCl (250 ml) versetzt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Salzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand in Benzol (200 ml) gelöst und mit Wasser (200 ml) und Essigsäure (50 ml) behandelt. Nach 15 h Röhren wurde die organische Schicht abgetrennt, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Die Kristallisation aus Ethanol ergab 50 g (49%) der Titelverbindung; Schmp. 128-130°C.
- 15 IR (KBr) ν_{max} : 1650 cm^{-1} .
 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.66 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H).

20

Anal. Ber. für $C_{15}H_{12}F_2O$:	C, 73.16;	H, 4.91.
Gef.:	C, 72.96;	H, 4.80.

Vorschrift 8

1,1-Bis(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) ethanol

- 25 Eine Lösung von 1,5-Dimethyltetrazol (2,55 g, 26 mMol) in trockenem Tetrahydrofuran (15ml) wurde bei -78°C mit n-Butyllithium (12,5 ml einer 2,5 M Lösung in Hexan, 31,2 mMol) behandelt und die Mischung 15 min lang gerührt. 4,4'-Difluoro-3,3-dimethylbenzophenon (5g, 20,3 mMol) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde zugesetzt, die Mischung 1 h gerührt, dann mit 2N HCl (250 ml) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert und die organischen Schichten getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Silikal-Säulenchromatographie gereinigt, wobei 20% (v/v) EtOAc-Hexan als Eluiermittel verwendet wurden und 3,7g (52%) des Produkts anfielen. Umkristallisation aus EtOAc-Hexan ergab die Titelverbindung; Schmp. 41-42°C
- 30 IR (KBr) ν_{max} : 3400 (br) cm^{-1} ;
 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.20 (d, J = 7.1 Hz, 2M), 7.10 (m, 2H), 6.88 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.20 (s, 6H);
- 35

40

Anal. Ber. für $C_{18}H_{18}F_2N_4O$:	C, 62.79;	H, 5.27;	N, 16.27.
Gef.:	C, 62.73;	H, 5.32;	N, 16.16.

Vorschrift 9

45

1,1-Bis(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen

- 50 Eine Mischung von 1,1-Bis(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol (3,58 g, 10,9 mMol) und Kaliumhydrogensulfat 530 mg wurde 1,5 h lang auf 195°C erhitzt. Die Mischung wurde auf 70°C abgekühlt und mit Chloroform (50ml) versetzt. Das unlösliche Material wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde aus EtOAc-Hexan kristallisiert und lieferte 3,38g (100%) der Titelverbindung; Schmp. 138-139°C.

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.20-6.80 (m, 6H), 6.65 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

55

Anal. Ber. für $C_{18}H_{16}F_2N_4$:	C, 66.25;	H, 4.95;	N, 17.17.
Gef.:	C, 66.15;	H, 5.05;	N, 17.24.

Beispiel 113,3-Bis(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal

- 5 Eine Lösung von 1,1-Bis(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-(1-methyltetrazol-5-yl)ethen (3,58 g, 11,0 mMol) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde bei -78 °C mit n-Butyllithium (5,3 ml 2,5 molare Lösung in Hexan; 13,25 mMol) behandelt und die Mischung 0,5 h bei -78 °C gerührt. Ethylformat (1,33 ml; 1,22 g, 16,5 mMol) wurde zugesetzt und die Mischung auf 23 °C während 1 h anwärmen gelassen, worauf mit 2N HCl (250 ml) versetzt wurde. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x50 ml) extrahiert und die vereinigten 10 organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt, wobei 20% EtOAc-Hexan als Eluiermittel verwendet wurde und 2,2g (57%) der Titelverbindung in Form eines Schaums erhalten wurden. MS (Cl): m/e = 355 für $(M + H)^+$;
- 15 IR (KBr) ν_{max} : 1660 cm^{-1} ;
¹H NMR (CDCl_3) δ : 9.62 (s, 1H), 7.25-7.05 (m, 3H), 6.85-6.65 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Anal. Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:	C, 64.41;	H, 4.56;	N, 15.82.
Gef.:	C, 64.60;	H, 4.70;	N, 15.62.

20

Beispiel 125,5-Bis(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal

- 25 Zu einer Mischung von 3,3-Bis(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (2,12g, 5,98mMol) und Triphenylphosohoranylideneacetaldehyd (1,89 g, 6,22 mMol) wurde unter Argonatmosphäre trockenes Benzol (26 ml) zugesetzt. Die Suspension wurde rasch auf einem Ölbad unter Argon auf Rückflußtemperatur erwärmt. Die Feststoffe lösten sich sehr rasch bei der Rückflußtemperatur und die 30 Farbe wurde dunkelbraun. Die Reaktion wurde unter Rückflußtemperatur insgesamt 60 min lang ablaufen gelassen. Die analytische TLC mit zehnmaliger Elution mit 20% (v/v) Ethylacetat in Hexan zeigte das gewünschte Produkt mit $R_f = 0,35$. Die rohe Reaktionsmischung wurde über ein kurzes Silikagelbett gegossen und mit 2 l 20%igem (v/v) Ethylacetat in Hexan eluiert, um 2,12 (93,3%) der Titelverbindung zu ergeben (TLC-homogen). MS (Cl): m/e = 381 für $(M + H)^+$;
- 35 IR (KBr) ν_{max} : 1679 (s), 1606 (s), 1591 (s), 1500 (s), 1438 (m), 1250 (s), 1231 (s), 1138 (s), 1125 (s) cm^{-1} ;
¹H NMR (CDCl_3) δ : 9.53 (1H, d, $J = 7.47$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.15-7.09 (3H, m), 6.9-6.7 (3H, m), 5.80 (1H, dd, $J = 15.6$, 7.44 Hz), 3.55 (3H, s), 2.33 (3H, d, $J = 1.9$ Hz), 2.11 (3H, d, $J = 1.8$ Hz);
¹³C NMR (CDCl_3) δ : 192.51, 162.4 (d, ${}^1\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 250.7$ Hz) 162.0 (d, ${}^1\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 250$ Hz), 156.23, 152.57, 40 147.82, 134.88, 134.83, 134.37, 133.77 (d, ${}^3\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 6.04$ Hz), 133.19, (d, ${}^3\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 6.04$ Hz), 131.94, 130.04 (d, ${}^3\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 8.31$ Hz), 129.32 (d, ${}^3\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 8.31$ Hz), 126.22, 126.00, 119.57, 115.66 (d, ${}^2\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 23.4$ Hz), 115.59 (d, ${}^2\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 23.41$ Hz), 33.64, 14.59, 14.36 ppm;

45

Anal. Ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:	C, 66.31;	H, 4.77;	N, 14.73.
Gef.:	C, 66.36;	H, 4.71;	N, 14.15.

Beispiel 13Ethyl 3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat und Ethyl 3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat (Vorprodukt für Beispiel 14, 15; Ausgangsstoff für Vorschrift 10, 11)A. Ethyl 3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat

55

- Zu einer Lösung von 10,0 g (0,028 Mol) Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat (hergestellt nach Vorschrift 2) in 75 ml N,N-Dimethylformamid wurden 1,2 g 60%iges Natriumhydrid (0,03 Mol) in Mineralöl zugesetzt. Nach einer Rührzeit von 0,5 h war das Natriumhydrid gelöst und es wurden 8,5

AT 401 175 B

g (0,056 Mol) Jodethan zugesetzt. Die Lösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser auf 400 ml verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Hexan verrieben, um das Mineralöl zu entfernen. Der Rückstand wurde auf Silikagel 5 absorbiert, indem er in CH_2Cl_2 gelöst und mit trockenem Silikagel versetzt wurde, worauf im Vakuum zu einem trockenem Pulver eingedampft wurde. Diese Substanz wurde in den oberen Bereich einer Silikagelsäule übertragen und mit 10% (v/v) Ethylacetat in Hexan eluiert, wodurch 4.9g (45,5%) der Titelverbindung erhalten wurden; Schmp. 113-114,5 °C.

10 IR (KBr) ν_{max} : 1710 (s), 1601 (s), 1505 (s), 1160 (s), 596 (s), 550 (s) cm^{-1} ;
 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.31-7.28 (m, 2H), 7.11-6.85 (m, 6H), 4.56 (q, 2H), 4.10 (q, 2H), 1.51 (t, 3H), 1.02 (t, 3H) ppm;
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 167.03, 165.62 (d), 165.28 (d), 162.64, 160.64 (d), 160.34 (d), 152.76, 136.86 (d), 136.00 (d), 131.92 (d), 131.75 (d), 131.10 (d), 130.92 (d), 115.53 (d), 115.35 (d), 115.13 (d), 114.96 (d), 61.41, 48.31, 14.51, 13.70 ppm;

15

Anal. Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$:	C, 62.50;	H, 4.73;	N, 14.58.
Gef.:	C, 62.28;	H, 4.72;	N, 14.51.

20 B. Ethyl 3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat

Die geeigneten Fraktionen, die aus der fortgesetzten Eluierung der Silikagelsäule von Stufe A mit 10% (v/v) Ethylacetat in Hexan erhalten wurden, wurden eingedampft und ergaben 5,1 g (47,4%) der Titelverbindung; Schmp. 97-99 °C

25 IR (KBr) ν_{max} : 1720 (s), 1605 (s), 1507 (s), 1160 (s), 845 (s), 540 (s) cm^{-1} ;
 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.40-6.90 (m, 8H), 4.00 (q, 2H), 3.88 (q, 2H), 1.16 (t, 3H), 1.00 (t, 3H) ppm;

30

Anal. Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$:	C, 62.50;	H, 4.73;	N, 14.58.
Gef.:	C, 62.27;	H, 4.73;	N, 14.51.

Vorschrift 10

35 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenol

Zu einer Lösung von Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat (1,0 g, 2,6 mMol) in CH_2Cl_2 wurden bei -78 °C 7,8 ml (7,8 mMol) Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1,0 molar in Methylenechlorid) zugesetzt. Nach einer Rührzeit von 45 min wurde die Mischung mit 1N HCl-Lösung 40 abgeschreckt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (MgSO_4) und in Vakuum eingeengt. Das zurückbleibende Öl wurde mit Hexan verrieben und lieferte 0,9 g (100%) der Titelverbindung; Schmp. 103-111 °C.

1.21 (t, 3H) ppm;
 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.41-7.34 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 4H), 4.7 (s, 2H), 3.80 (q, 2H), 1.21 (t, 3H) ppm;
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 166.04, 165.91 (d), 165.47 (d), 161.08, 160.84, 156.02, 135.78 (d), 134.22 (d), 131.73 (d), 131.69 (d), 131.55 (d), 131.51 (d), 116.01 (d), 115.94 (d), 115.57 (d), 115.50 (d), 61.91, 42.85, 14.13 ppm;

50

Anal. Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:	C, 63.16;	H, 4.72;	N, 16.37.
Gef.:	C, 62.99;	H, 4.73;	N, 16.40.

Vorschrift 113,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenol

5 Das allgemeine Verfahren von Vorschr.10 wurde mit der Ausnahme wiederholt, daß das dort verwendete Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat durch 1,0 g Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat ersetzt wurde, wobei 0,9g der Titelverbindung erhalten wurden; Schmp. 82-84 °C.

10 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 7.30-7.33 (m, 2H), 7.08-6.87 (m, 6H), 4.57 (d, 2H), 4.48 (d, 2H), 2.88 (t, 1H), 1.43 (t, 1H);

13C NMR (CDCl₃) δ : 165.04, 164.82 (d), 164.67 (d), 160.12, 159.78, 147.08, 137.56(d), 136.45 (d), 131.47 (d), 131.43 (d), 131.34 (d), 131.25 (d), 115.53 (t), 115.13 (t), 114.72 (d), 62.89, 48.24, 14.40 ppm;

15	Anal. Ber. für C ₁₈ H ₁₆ F ₂ N ₄ O: Gef.:	C, 63.16; C, 63.22;	H, 4.72; H, 4.74;	N, 16.37. N, 16.41.
----	--	------------------------	----------------------	------------------------

Beispiel 143,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal

20 0,9 g Pyridiniumchlorochromat wurde zu einer Lösung von 0,8 g (2,3 mMol) von 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenol in Methylenechlorid zugesetzt. Die Lösung wurde strahlend 25 gelb und dunkelte dann unter Bildung eines dunklen gummiartigen Niederschlags nach. Nach 16 h Rührzeit bei Raumtemperatur wurde die Mischung direkt auf eine Siliakagelsäule gegossen und mit Methylenechlorid eluiert, wobei 0,65 g (83%) der Titelverbindung erhalten wurden; Schmp. 144-145 °C.

25 IR (KBr) ν_{max} : 1680 (s), 1600 (s), 1515 (s), 1135 (s), 855 (s), 840 (s);

30 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 9.65 (1H, s), 7.36-7.20 (4H, m), 7.05-6.88 (4H,m), 4.01 (2H, q), 1.38 (3H, t);

35 ^{13}C NMR (CDCl₃) δ : 189.02, 167.07 (d), 166.51 (d), 164.68, 162.04, 150.41, 133.65 (d), 133.49 (d), 132.34 (d), 132.18 (d), 124.11, 116.46 (d), 116.34 (d), 116.02 (d), 115.90 (d), 43.00, 14.34 ppm;

35	Anal. Ber. für C ₁₈ H ₁₄ F ₂ N ₄ O: Gef.:	C, 63.53; C, 62.90;	H, 4.15; H, 4.13;	N, 16.47. N, 16.37.
----	--	------------------------	----------------------	------------------------

Beispiel 153,3-Bis(4-Fluorophenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenal

40 Die Reaktion von 4,0 g (12,0 mMol) 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenol mit Pyridiniumchlorochromat (4,5g) wurde nach der in Beispiel 48 beschriebenen Vorschrift durchgeführt, wobei 45 3,25 g (79,7%) der Titelverbindung erhalten wurden; Schmp. 138-139 °C.

45 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 9.70 (1H, s), 7.39-7.32 (2H, m), 7.23-7.14 (2H, m), 7.04-6.86 (4H, m), 4.62 (2H, q), 1.56 (3H, t);

50 ^{13}C NMR (CDCl₃) δ : 190.04, 166.71 (d), 165.86 (d), 163.01, 161.68, 161.16 (d), 160.86 (d), 135.62 (d), 135.55 (d), 133.69 (d), 133.53 (d), 132.37 (d), 137.19 (d), 127.74, 116.06 (t), 115.59 (t), 115.17 (t), 48.45, 14.59 ppm;

55	Anal. Ber. für C ₁₈ H ₁₄ F ₂ N ₄ O: Gef.:	C, 63.53; C, 63.53;	H, 4.15; H, 4.11;	N, 16.47. N, 16.74.
----	--	------------------------	----------------------	------------------------

Beispiel 165,5-Bis(4-fluorophenyl)-4-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal

5 Eine Lösung von 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (0,65 g, 1.9 mMol) und 0,64 g (2,1 mMol) Triphenylphosphoranylidene-acetaldehyd in Benzol wurde 2 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt, wobei mit CH_2Cl_2 eluiert wurde; es wurden 0,55 g (79.7%) der Titelverbindung erhalten: Schmp. 163-165 °C.

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.54 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.42-6.96 (8H, m), 5.76 (1H, dd), 8.89 (2H, q), 1.27 (3H, t);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 192.41, 166.21 (d), 165.77 (d), 161.18, 160.71, 155.04, 151.58, 150.10, 148.34, 148.27, 147.91, 138.90, 134.97, 134.53, 132.77, 132.60, 132.20, 132.03, 120.35, 116.43, 116.26, 116.03, 115.78, 42.66, 14.30 ppm;

15

Anal. Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:	C, 65.57;	H, 4.41;	N, 15.30.
Gef.:	C, 65.32;	H, 4.77;	N, 14.76.

20

Beispiel 175,5-Bis(4-fluorophenyl)-4-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal

25 Das Verfahren von Beispiel 16 wurde unter Verwendung von 3,25 g (9,5 mMol) 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenal und 3,05 g (10,0 mMol) Triphenylphosphoranylidene-Acetaldehyd wiederholt, wobei 3,3 g (95%) der Titelverbindung erhalten wurden; Schmp. 117-120 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.54 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.34-7.11 (4H, m), 7.00-6.78 (4H, m), 5.94 (1H, dd), 4.60 (2H, q), 1.52 (3H, t);

30 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 193.23, 165.83, 165.08, 162.91, 160.83, 160.10, 154.47, 151.28, 149.46, 140.21, 132.89, 132.72, 132.13, 132.00, 130.56, 116.00, 115.56, 115.28, 114.89, 48.46, 14.63 ppm;

35

Anal. Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:	C, 65.57;	H, 4.41;	N, 15.30.
Gef.:	C, 65.36;	H, 4.40;	N, 15.64.

Vorschrift 121,1-Bis(2,4-dimethylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol

40 Eine Lösung von 1,5-Dimethyltetrazol (8,9 g, 91,0 mMol) in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde bei -60 °C mit n-Butyllithium (48 ml, 1,89M Lösung, 91,0 mMol) versetzt. Nach einer Rührzeit von 20 min wurde 2,2',4,4'-Tetramethylbenzophenon (18g, 76 mMol) [hergestellt nach dem in J. Am. Chem. Soc., 81, 4858 (1959) beschriebenen Verfahren] in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran zugesetzt und die Lösung 1 h weiter gerührt, während welcher Zeit sie auf -20 °C anwärmen gelassen wurde. Die Reaktion wurde mit 1N HCl abgestoppt, dann mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und eingedampft, wobei 22g der Titelverbindung erhalten wurden. Schmp. 175-177 °C.

IR (KBr) ν_{max} : 3390 (br), 1620 (s), 1460 (s), 1200 (s), 820 (s) cm^{-1} ;

45 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.26 (2H, d), 6.95-6.83 (4H, m), 4.00 (1H, s), 3.82 (2H, s), 3.41 (3H, s), 2.23 (6H, s), 1.83 (6H, s) ppm;

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 152.34, 139.28, 137.32, 135.79, 133.24, 126.26, 125.92, 77.47, 35.04, 32.99, 21.28, 20.76 ppm;

55

Anal. Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$:	C, 71.41;	H, 7.20;	N, 16.67.
Gef.:	C, 70.82;	H, 7.26;	N, 16.45.

Vorschrift 131,1-Bis(2,4-dimethylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen

5 Eine Mischung von 1,1-Bis(2,4-dimethylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol (1,8 g, 5,4 mMol) und Kaliumhydrogensulfat (100 mg) wurde in ein auf 190 °C vorgeheiztes Ölbad eingebracht. Nach 15 min wurde die Schmelze abgekühlt und der Rückstand mit Methylenchlorid versetzt. Die unlöslichen Substanzen wurden abgetrennt und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde aus Isopropylether umkristallisiert und ergab 1,2 g der Titelverbindung. Schmp. 143-143,5 °C.

10 IR (KBr) ν_{max} : 2930 (s), 1635 (s), 1620 (s), 1510 (s), 1450 (s), 820 (s), 740 (s) cm^{-1} ;
 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.15-6.80 (6H, m), 6.60 (1H, s), 3.40 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.85 (3H, s) ppm;
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 154.18, 152.21, 138.54, 138.38, 138.06, 135.67, 135.40, 135.18, 131.78, 131.72, 129.90, 129.66, 126.77, 126.55, 111.99, 33.65, 21.02, 20.69, 19.95 ppm;

15

Anal. Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4$:	C, 75.45;	H, 6.97;	N, 17.60.
Gef.:	C, 75.04;	H, 7.03;	N, 17.63.

20

Beispiel 183,3-Bis(2,4-dimethylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal

25 Eine Lösung von 1,1-Bis(2,4-dimethylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen (1,0 g, 3,1 mMol) in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde mit n-Butyllithium (1,64 ml einer 1,89 M Lösung, 3,1 mMol) bei -78 °C behandelt. Nach Röhren und Kühlen während 30 min wurde Ethylformat (0,3 g, 4,0 mMol) zugesetzt und die Mischung unter weiterem Kühlen 2 h lang gerührt. Die Reaktion wurde mit 1N HCl abgestoppt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet (MgSO_4) und eingedampft.

30 Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Silikagel gereinigt, wobei mit 10% (v/v) Ethylacetat in Hexan gerührt wurde, um 0,9 g des Produkts in Form eines Öls zu ergeben. Ein Verreiben des Öls mit Isopropylether ergab die Titelverbindung als Feststoff; Schmp. 117-120 °C. MS (Cl): m/e = 347 für $(\text{M} + \text{H})^+$;

35 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.58 (1H, s), 7.25-6.78 (7H, m), 3.70 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.90 (3H, s) ppm;
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 189.49, 168.80, 151.05, 140.87, 140.26, 137.06, 135.86, 134.87, 133.28, 132.04, 129.60, 126.62, 125.28, 34.17, 21.21, 21.06, 20.37, 20.07 ppm;

40

Anal. Ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$:	C, 72.81;	H, 6.41;	N, 16.18;
Gef.:	C, 72.99;	H, 6.43;	N, 16.09.

45

Beispiel 195,5-Bis(2,4-dimethylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal

50 Eine Lösung von 3,3-Bis(2,4-dimethylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (4,5 g, 13,0 mMol) und Triphenylphosphoranylidene-Acetaldehyd (4,1 g, 13,0 mMol) in Benzol wurde 6 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde unter verminderter Druck eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie über Silikagel gereinigt, wobei mit 10% (v/v) Ethylacetat in Hexan eluiert wurde, um 5,9 g der Titelverbindung als Öl zu erhalten. MS (Cl): m/e = 373 für $(\text{M} + \text{H})^+$;

55 IR (KBr) ν_{max} : 1742 (s), 1680, 1615, 1450 (s), 1130 (s), 830 (s), 810 (s) cm^{-1} ;
 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.42 (1H, d), 7.3 (1H, d), 7.14-6.85 (6H, m), 5.80 (1H, dd), 3.52 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.20 (6H, s), 1.85 (3H, s) ppm;
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 192.53, 158.44, 152.18, 150.60, 148.18, 139.45, 139.25, 136.14, 135.98, 135.18, 134.63, 131.78, 131.70, 131.28, 130.10, 126.45, 126.25, 121.26, 33.61, 20.90, 20.71, 20.18, 20.11 ppm;

Anal. Ber. für C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O:	C, 74.17;	H, 6.50;	N, 15.05.
Gef.:	C, 72.82;	H, 6.85;	N, 13.33.

5

Vorschrift 14

Ethyl 3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat und Ethyl 3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat

10

Natriumhydrid (0,67 g, 60% in Mineralöl, 14,0 mMol) wurde zu einer Lösung von Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat (5,0 g, 14,0 mMol) [hergestellt nach Vorschr. 2] in Dimethylformamid (50 ml) zugesetzt und die Mischung bis zur Bildung einer klaren Lösung gerührt. MEM-Chlorid (2-Methoxyethoxymethylchlorid) (3,5g, 28,0 mMol) wurde dann zugesetzt und die Mischung 64h gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt (200 ml) und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösung im Vakuum eingeengt, um 6g der Titelverbindungen als Öl im ungefähren Verhältnis 1 : 1 zu erhalten, wie durch ¹H NMR festgestellt wurde. MS (Cl): m/e = 445 für (M + H)⁺:

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.29-6.84 (8H, m), 5.84 (2H, s), 5.43 (2H, s), 4.06 (2H, m), 3.53-3.40 (4H, m), 3.37 (3H, s), 0.99 (3H, m) ppm;

¹³C NMR (CDCl₃) δ : 166.23, 165.90, 165.78, 165.59, 165.12, 163.15, 162.34, 160.93, 160.77, 160.62, 160.20, 157.36, 153.61, 152.20, 136.66, 136.61, 135.94, 135.88, 134.53, 134.45, 132.20, 132.03, 131.88, 131.73, 131.19, 131.03, 130.87, 120.04, 115.85, 115.66, 115.49, 115.42, 115.22, 115.05, 114.96, 95.54, 92.21, 80.97, 76.79, 71.69, 71.10, 70.95, 69.53, 69.09, 67.37, 66.73, 61.70, 61.38, 58.89, 36.35, 31.30, 27.80, 26.76, 17.65, 13.60, 13.52 ppm;

Vorschrift 15

3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenol und 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenol

Eine Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (65 ml in 1M Lösung, 65,0 mMol) in Methylenchlorid wurde zu einer Lösung von Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat und Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat (6,0 g, 13,0 mMol) [hergestellt in Vorschr. 14] in Methylenchlorid (50 ml) bei -78 °C zugesetzt. Nach einer Rührzeit von 3 h bei -78 °C wurde die Reaktion durch Zusatz von überschüssigem 1N HCl hydrolysiert. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 5,2 g der Titelverbindungen als Öl im ungefähren Verhältnis 1:1 erhalten wurden, wie durch ¹H NMR festgestellt. MS (EI): m/e = 402 für M⁺:

40

Anal. Ber. für C ₂₀ H ₂₀ F ₂ N ₄ O ₃ :	C, 59.70;	H, 5.02;	N, 13.93.
Gef.:	C, 59.89;	H, 5.09;	N, 13.99.

45

Beispiel 20

3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenal und 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal

50

Pyridiniumchlorochromat (6,6 g) wurde zu einer Lösung von 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenal und 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal (5,2 g, 13,0 mMol) [hergestellt in Vorschr. 15] in Methylenchlorid zugesetzt. Nach einer Rührzeit von 18 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung durch Bildung eines gummiartigen Niederschlags dunkler. Die Reaktionsmischung wurde abgegossen und die Methylenchlorid-Lösung im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Silikalgel gereinigt, wobei mit Methylenchlorid eluiert wurde und 3 g der Titelverbindungen als Öl im ungefähren Verhältnis 1 : 1 erhalten wurden, wie durch ¹H NMR festgestellt. MS (EI): m/e = 400 für M⁺:

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.73 (1H, s), 9.60 (1H, s), 7.44-6.91 (9H, m), 5.92 (2H, s), 5.57 (2H, s), 3.68-3.38 (7H, m) ppm;

15 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 189.62, 188.78, 166.87, 166.57, 166.34, 165.68, 165.60, 163.17, 161.85, 161.65, 161.55, 161.29, 160.66, 151.11, 134.39, 134.33, 133.43, 133.55, 133.37, 133.08, 132.42, 132.25, 132.06, 5 129.34, 129.19, 128.96, 127.22, 123.65, 116.12, 115.94, 115.69, 115.50, 115.26, 115.07, 80.92, 77.01, 70.87, 69.40, 69.26, 68.83, 62.06, 58.78, 50.23, 46.41 ppm;

10

Anal. Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$:	C, 60.00;	H, 4.54;	N, 13.99.
Gef.:	C, 58.11;	H, 4.65;	N, 13.19.

Beispiel 21

15 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal und 5,5-Bis(4-fluorophenyl)-4-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal

20 A. 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal

25 Eine Lösung von 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenal und 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal (3,5 g, 8,7 mMol) [hergestellt in Beispiel 19] und Triphenylphosphoranylidene-Acetaldehyd (1,33 g, 4,4 mMol) in Benzol (50 ml) wurde 6 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie über Silikagel gereinigt, wobei mit 15% (v/v) Ethylacetat in Hexan eluiert wurde. Die Einengung der geeigneten Fraktionen ergab eine wirksame Trennung und Isolierung der unumgesetzten Titelverbindung. MS (Cl): m/e = 401 für $(\text{M} + \text{H})^+$;

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.70 (1H, s), 7.40-6.80 (9H, m), 5.85 (2H, s), 3.60-3.40 (4H, m), 3.35 (3H, s) ppm;

15 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 189.66, 166.66, 165.76, 163.21, 161.72, 163.21, 161.72, 161.64, 160.75, 149.10, 135.46, 135.38, 133.61, 133.44, 133.27, 133.16, 132.79, 132.64, 132.31, 132.14, 131.94, 131.86, 127.32, 30 116.01, 115.91, 115.56, 115.14, 80.99, 70.91, 69.46, 58.89 ppm;

20 B. 5,5-Bis(4-fluorophenyl)-4-[1-(2-methoxyethoxy)-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal

25 Weitere Elution der Silikagelsäule aus der obigen Stufe A ergab das gewünschte Produkt. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt und unter verminderterem Druck abgedampft, wobei 1,1 g der Titelverbindung erhalten wurden. MS (Cl): m/e = 427 für $(\text{M} + \text{H})^+$;

30 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.60 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.38-6.80 (8H, m), 5.70 (1H, dd), 5.30 (2H, s), 3.68-3.40 (4H, m) 3.30 (3H, s) ppm;

35 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 192.42, 166.17, 165.72, 161.16, 160.70, 155.23, 152.49, 147.96, 135.04, 134.96, 40 134.55, 134.48, 132.90, 132.73, 132.21, 132.04, 131.85, 119.94, 116.31, 116.08, 115.87, 115.64, 76.67, 71.01, 69.53, 58.96 ppm.

Beispiel 22

45 5,5-Bis(4-fluorophenyl)-4-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal

50 Eine Lösung von 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal (1,4 g, 3,5 mMol) und Triphenylphosphoranylidene-Acetaldehyd (1,3 g, 4,3 mMol) [Isoliert nach Beispiel 20, Stufe A] in 25 ml Benzol wurde 12 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde unter verminderterem Druck eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie über Silikagel gereinigt, wobei mit 20% (v/v) Ethylacetat in Hexan eluiert wurde und 0,9 g der Titelverbindung als Öl erhalten wurden. MS (Cl): m/e = 427 für $(\text{M} + \text{H})^+$;

55 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.52 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.32-7.10 (4H, m), 6.92-6.75 (4H, m), 5.85 (3H, s over dd), 3.6-3.5 (4H, m), 3.35 (3H, s) ppm;

60 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 193.07, 165.85, 165.04, 163.50, 160.85, 160.07, 154.72, 149.12, 136.61, 136.59, 135.29, 135.24, 133.64, 133.47, 132.84, 132.67, 132.35, 132.13, 131.96, 131.91, 123.79, 115.99, 115.55, 115.35, 114.93, 81.12, 70.96, 69.55, 58.98 ppm.

Beispiel 235,5-Bis(4-fluorophenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal

5 Zu einer Mischung von 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (71,6 g, 0,22 Mol) und Triphenylphosphoranylid-Acetaldehyd (66,8 g, 0,22 Mol) wurden 1,1 l trockenes Benzol zugesetzt und die Suspension 30 min auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Reaktion wurde 2 h lang bei Rückflußtemperatur fortgesetzt. Die analytische TLC mit fünffacher Elution mit 30% (v/v) Ethylacetat in Hexan zeigte nur einen größeren Fleck bei $R_f = 0,37$ für das gewünschte Produkt. Die rohe heiße
10 Reaktionsmischung wurde mit einem gleichen Volumen Hexan verdünnt und die warme Mischung rasch durch ein Bett aus aktivierter Aktivkohle filtriert. Das Filtrat wurde bei Raumtemperatur stehen gelassen und 58,12 g, (75,2%) des gewünschten Produktes daraus gewonnen. Eine zweite Kristallisation aus dem Filtrat ergab hauptsächlich Triphenylphosphinoxid. Eine Einengung des Filtrats ergab eine zusätzliche Menge des gewünschten Produkts, sodaß insgesamt 71 g (91,8%) der Titelverbindung erhalten wurden. Das vereinigte
15 Material wurde aus Ethylacetat-Hexan umkristallisiert und ergab die reine Titelverbindung; Schmp. 164-165 °C; ein ¹H NMR des umkristallisierten Materials zeigte kein feststellbares doppelt homologes Produkt.

20

Anal. Ber. für C ₁₉ H ₁₄ F ₂ N ₄ O: Gef.:	C, 64.77; C, 65.20;	H, 4.01; H, 4.09;	N, 15.90. N, 16.03.
--	------------------------	----------------------	------------------------

Beispiel 243,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-propenalA. 1,1-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol

Zu einer Lösung von 1,5-Dimethyltetrazol (0,98 g, 10,0 mMol) in Tetrahydrofuran (20 ml) bei -30 °C wurde n-Butyllithium (4,7 ml einer 2,14M Lösung, 10,0 mMol) zugesetzt. Nach einer Rührzeit von 0,25 h wurde die Lösung auf -50 °C abgekühlt und mit 4,4'-Difluorobenzophenon (1,74 g, 8,0 mMol) versetzt. Nach einer Rührzeit von 1 h bei -50 °C und 1 h bei -10 °C wurde die Reaktion mit 1N Chlorwasserstoffsäure abgestoppt. Die Mischung wurde mit Methylchlorid extrahiert, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Silikagel gereinigt, wobei mit 40% (v/v) Ethylacetat in Hexan eluiert wurde, um 2,0 g der Titelverbindung zu erhalten; Schmp. 116-118 °C.

40

Anal. Ber. für C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₄ O: Gef.:	C, 60.76; C, 60.62;	H, 4.47; H, 4.52;	N, 17.72. N, 17.63.
--	------------------------	----------------------	------------------------

B. 1,1-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen

Einen Mischung von 1,1-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol (4,2 g, 12,7 mMol) [hergestellt in Stufe A] und Kaliumhydrogensulfat wurde 0,5h lang auf 195 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung in Chloroform gelöst und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben und ergab 3,9 g der Titelverbindung; Schmp. 169-171 °C.

50

Anal. Ber. für C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₄ : Gef.:	C, 64.43; C, 63.93;	H, 4.06; H, 4.00;	N, 18.88. N, 19.25.
---	------------------------	----------------------	------------------------

55 C. 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propenal

Zu einer feinverteilten Suspension von 1,1-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethen (1,0 g, 3,3 mMol) [hergestellt in Stufe B] in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde bei -80 °C n-Butyllithium (1,54 ml einer

2,14M Lösung, 3,3 mMol) unter Bildung einer dunkel violetten Farbe zugesetzt. Nach einer Rührzeit von 40 min bei -80 °C wurde Ethylformat (0,32 g, 4,3 mMol) zugesetzt und die Mischung 2,5 h bei -80 °C gerührt. Die Mischung wurde mit 1N Chlorwasserstoffsäure hydrolysiert und mit Methylchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben und ergab 0,77 g eines gelben Feststoffs, Schmp. 128-131 °C. Der Feststoff wurde aus Isopropylacetat-Hexan umkristallisiert und ergab 0,55 g der Titelverbindung; Schmp. 130-132 °C.

10

Anal. Ber. für $C_{17}H_{12}F_2N_4O$:	C, 62.58;	H, 3.71;	N, 17.18.
Gef.:	C, 62.15;	H, 3.82;	N, 16.75.

Beispiel 2515 5,5-Bis(4-fluorophenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal

Eine Lösung von 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propenal (1,0 g, 3,07 mMol) und Triphenylphosphoranylidene-Acetaldehyd (0,93 g, 3,07 mMol) in Benzol wurde 1 h lang auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Benzol wurde in Vakuum abgewogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie über 20 Silikagel gereinigt, wobei mit 15% (v/v) Ethylacetat in Hexan eluiert wurde, um 0,7 g der Titelverbindung zu erhalten; Schmp. 156-157,5 °C.

25

Anal. Ber. für $C_{19}H_{14}F_2N_4O$:	C, 64.77;	H, 4.01;	N, 15.91.
Gef.:	C, 65.13;	H, 4.05;	N, 15.71.

Beispiel 2630 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenalA. 5-Ethyl-1-methyl-1H-tetrazol

Zu einer Aufschämmung von 1,5-Dimethyltetrazol (4,9 g, 0,05 Mol) in trockenem Tetrahydrofuran (50 ml) wurden 2,5M n-Butyllithium in Hexan (20 ml, 0,05 Mol) während eines Zeitraumes von 15 min bei -78 °C unter inerter Gasatmosphäre zugesetzt. Diese Mischung wurde 30 min gerührt und ein gelblicher Niederschlag bildete sich währenddessen. Methyljodid (3,7 ml, 0,06 Mol) wurde dann während eines Zeitraumes von 15 min zugesetzt. Nach weiteren 30 min Rührzeit wurde die klare Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit Chloroform (2 x 25 ml) gewaschen, die organischen Schichten vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft, wobei ein Öl erhalten wurde. Das Öl wurde durch Destillation gereinigt und lieferte 5,2 g (92%) der Titelverbindung; Siedepunkt 89-90 °C bei 6,65 Pa.

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 4.05 (s, 3H), 2.86 (q, 2H), 1.41 (t, 3H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 156.0, 33.24, 16.75, 11.20.

45

B. 1,1-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propanol

Zu einer Lösung von 5-Ethyl-1-methyl-1H-tetrazol (5,6 g, 0,05 Mol) [hergestellt in Stufe A] in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden 2,5M n-Butyllithium (20 ml, 0,05 Mol) in Hexan während 5 min bei -78 °C (Badtemperatur) unter Inertgasatmosphäre zugesetzt. Die Mischung wurde 30 min lang gerührt und eine Lösung von 4,4'-Difluorobenzophenon (10,8 g, 0,5 Mol) in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde während 5 min zugesetzt. Diese Mischung wurde weitere 2 h gerührt, wobei die Badtemperatur langsam auf -20 °C erhöht wurde. Die Reaktion wurde mit 1N HCl unterbrochen und mit Ethylacetat (3 x 50 ml) und Chloroform (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft, um ein weißes Pulver zu ergeben. Der Feststoff wurde durch Kristallisation aus Ethanol-Hexan gereinigt und ergab 10,8 g (65%) der Titelverbindung; Schmp. 160-161 °C.

IR (KBr) ν_{max} : 3400 cm^{-1} ;

AT 401 175 B

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.8-7.02 (m, 8H), 5.95 (s, 1H), 4.65 (q, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.29 (d, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ : 162.57, 162.37, 159.14, 156.71, 142.48, 140.54, 128.25, 128.13, 127.52, 127.42, 114.67, 114.41, 114.38, 78.56, 36.99, 33.43, 14.52.

5

Anal. Ber. für C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ O:	C, 61.81;	H, 4.88;	N, 16.96.
Gef.:	C, 61.79;	H, 4.90;	N, 17.09.

10 C. 1,1-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-propen

Eine Aufschlämmung von 1,1-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propanol (8,25 g, 0,025 Mol) [hergestellt in Stufe B] und 100 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in Xylol (60 ml) wurde zum Rückfluß erhitzt, wobei 12 h lang mit einer Dean - Stark-Wasserfalle gearbeitet wurde. Die Reaktionsmischung wurde solange sie warm war, mit 1N NaOH (10 ml) und mit Wasser (100 ml) gewaschen. Eine Einengung der organischen Schicht ergab ein Produkt aus schmutzigweißen Kristallen. Dieses wurde durch Umkristallisation aus Ethanol-Hexan gereinigt und lieferte 7,1 g (91%) der Titelverbindung in Form von weißen Kristallen; Schmp. 146-147 °C.

IR (KBr) ν_{max}: 1575; 1500 cm⁻¹.

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.42-6.85 (m, 8H), 3.53 (s, 3H), 2.14 (s, 3H);

¹³C NMR (CDCl₃) δ : 163.37, 163.08, 160.13, 155.61, 144.60, 145.34, 136.47, 136.42, 136.24, 136.19, 131.65, 131.54, 131.11, 131.01, 119.53, 115.51, 115.27, 115.22, 33.50, 21.20.

25

Anal. Ber. für C ₁₇ H ₁₄ F ₂ N ₄ :	C, 65.37;	H, 4.51;	N, 17.94.
Gef.:	C, 65.64;	H, 4.61;	N, 18.09.

30 D. 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-1-bromo-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propen

30

Eine Aufschlämmung von 1,1-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-propen (61,46 g, 0,197 Mol) [hergestellt in Stufe C], N-Bromsuccinimid (35,06 g, 0,197 Mol) und katalytischen Mengen von Azo-bis-isobutyronitril oder Benzoylperoxid in Tetrachlorkohlenstoff (1,2 l) wurde in Tetrachlorkohlenstoff unter Inertgasatmosphäre 2 h lang zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der gebildete Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde unter verminderter Druck eingedampft und der erhaltene Feststoff aus Toluol-Hexan umkristallisiert, um 72 g (93%) der Titelverbindung in Form von weißen Kristallen zu erhalten; Schmp. 159-160 °C.

IR (KBr) ν_{max}: 1600 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.5-7.1 (m, 8H), 4.44 (s, 2H), 3.53 (s, 3H).

40 ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 163.94, 163.74, 160.60, 160.45, 143.42, 149.68, 135.20, 135.15, 134.69, 131.43, 131.31, 130.90, 130.80, 119.57, 115.94, 115.77, 115.65, 115.50.

45

Anal. Ber. für C ₁₇ H ₁₃ F ₂ BrN ₄ :	C, 52.19;	H, 3.34;	N, 14.32.
Gef.:	C, 52.58;	H, 3.47;	N, 14.49.

50 E. 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal

Zu einer Lösung von Natriummethoxid (3,93g Natriummétall, 0,17 Mol) in 500 ml absolutem Alkohol wurde 2-Nitropropan (16,66 g, 0,187 Mol) langsam während 5 min zugesetzt. Die oben in Stufe B hergestellte Bromverbindung (67,1 g, 0,17 Mol) wurde portionsweise während eines Zeitraumes von 10 min zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h gerührt und das Ethanol im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (500 ml) gelöst, mit Wasser (250 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde unter verminderter Druck eingedampft und ergab ein Öl. Das Öl wurde im heißen Toluol (350 ml) gelöst und mit Hexan (350 ml) verrieben, um 50,6 g (91%) der Titelverbindung in Form von weißen Kristallen zu ergeben; Schmp. 135-137 °C.

Vorschrift 164,4'-Difluoro-2,2'-dimethylbenzophenon

5 Zu einer gut gerührten Mischung von Aluminiumchlorid (6,1 g, 46,0 mMol) in Tetrachlorkohlenstoff (14 ml) wurde bei 0 °C 3-Fluorotoluol (1 g von insgesamt 10 g, 90,0 mMol) zugesetzt und die Mischung 10 min gerührt. Das restliche 3-Fluorotoluol in 9 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde zugesetzt und die Mischung 4 h bei 0 °C gerührt. Die Mischung wurde auf -20 °C gekühlt und durch Zusatz von 25 ml 1N Chlorwasserstoffsäure hydrolysiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde 16 h mit einer Mischung aus Benzol (20 ml), Wasser (20 ml) und Essigsäure (5 ml) gerührt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingedampft. Die analytische TLC des Rückstands zeigte drei Flecken: R_f = 0,67, 0,59 und 0,56 [5% (v/v) Ethylacetat in Hexan auf Silikagel]. Säulenchromatographie über Silikagel mit 0,5% (v/v) Ethylacetat in Hexan und Auffangen der geeigneten Fraktionen, die eine Substanz mit R_f Wert = 0,67 enthalten [5% (v/v) Ethylacetat in Hexan] ergab 1,3 g der Titelverbindung; Schmp. 50-52 °C. MS (Cl): m/e = 247 für $(M + H)^+$;

10 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.26 (2H, dd), 6.96 (2H, dd), 6.87 (2H, dt), 2.42 (6H, s).

15

20	Anal. Ber. für $C_{15}H_{12}F_2O$: Gef.:	C, 73.17; C, 73.34;	H, 4.92. H, 5.02.
----	--	------------------------	----------------------

Vorschrift 172,4'-Difluoro-4,2'-dimethylbenzophenon

25 Einengung der geeigneten Fraktionen aus der Silikagel-Säulenchromatographie von Beispiel 83 mit der Substanz R_f = 0,59 lieferte 2,4 g der Titelverbindung; Schmp. 29-31 °C; MS (Cl): m/e = 347 ($M + H$) $^+$;

30 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.53 (1H, t), 7.39 (1H, dd), 7.19-6.85 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.39 (3H, s).

Anal. Ber. für $C_{15}H_{12}F_2O$: Gef.:	C, 73.17; C, 73.34;	H, 4.92. H, 4.86.
--	------------------------	----------------------

35

Vorschrift 182,2'-Difluoro-4,4'-dimethylbenzophenon

40 Die Einengung der geeigneten Fraktionen aus der Silikagel-Säulenchromatographie von Vorschr. 16 mit dem Material R_f = 0,56 und Verreiben des Rückstandes mit Hexan lieferten 1,2 g der Titelverbindung; Schmp. 84-85,6 °C.

45 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.57 (2H, t, J_{H-H} = 8 Hz, J_{FH} = 8 Hz), 7.02 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz), 6.89 (2H, d, J_{FH} = 8 Hz), 2.39 (6H, s).

Anal. Ber. für $C_{15}H_{12}F_2O$: Gef.:	C, 73.17; C, 73.19;	H, 4.92. H, 4.88.
--	------------------------	----------------------

50

Vorschrift 191,1-Bis(4-fluoro-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol

55 Zu einer Suspension von 1,5-Dimethyltetrazol (3,8 g, 39,0 mMol) in Tetrahydrofuran (40 ml) bei -40 °C wurde Butyllithium (17,7 ml) einer 2M Lösung, 39,0 mMol, zugesetzt. Nach einer Rührzeit von 10 min wurde 4,4'-Difluoro-2,2'-dimethylbenzophenon (8 g, 32,5 mMol) zugesetzt und die Lösung 3 h gerührt. Die

Reaktion wurde mit 1N Chlorwasserstoffsäure abgestoppt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit Ethylacecat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt, wobei 7,5 g der Titelverbindung erhalten wurden; Schmp. 186-188 °C.

5

Anal. Ber. für $C_{18}H_{18}F_2N_4O$:	C: 62.99;	H, 5.27;	N, 16.27
Gef.:	C, 63.01;	H, 5.34;	N, 16.18.

10 Vorschrift 201,1-Bis(4-fluoro-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen

15 Eine Mischung von 1,1-Bis(4-fluoro-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol (0,5 g, 1,5 mMol) und p-Toluolsulfonsäure (0,2 g) wurde 16h in Toluol (30 ml) unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde gekühlt, mit Diethylether (50 ml) verdünnt und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben und ergab 0,3 g der Titelverbindung. Schmp. 120-125 °C.

20

Anal. Ber. für $C_{18}H_{16}F_2N_4$:	C, 66.25;	H, 4.95;	N, 17.17.
Gef.:	C, 66.55;	H, 4.92;	N, 16.84.

25 Beispiel 273,3-Bis(4-fluoro-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal

30 Zu einer Lösung von 1,1-Bis(4-fluoro-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen (1,6 g, 5,0 mMol) in Tetrahydrofuran bei -70 °C wurde Butyllithium (2,3 ml einer 2,2M Lösung, 5,0 mMol) zugesetzt. Nach einer Rührzeit von 0,25h wurde Ethylformat (0,44 g, 6,0 mMol) zugesetzt und die Mischung 2h gerührt. Die Reaktion wurde mit 1N Chlorwasserstoffsäure abgeschreckt und mit Methylenechlorid extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei 1,0g der Titelverbindung erhalten wurden; Schmp. 135-136 °C.

35

Anal. Ber. für $C_{19}H_{16}F_2N_4O$:	C, 64.41;	H, 4.56;	N, 15.82.
Gef.:	C, 64.22;	H, 4.59;	N, 15.50.

40

Beispiel 285,5-Bis(4-fluoro-2-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal

45 Eine Lösung von 3,3-Bis(4-fluoro-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (0,88 g, 2,5 mMol) und Triphenylphosphoranylidene-Acetaldehyd (0,75g, 2,5 mMol) in Benzol (50 ml) wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der rohe Rückstand durch Säulenchromatographie über Silikagel gereinigt. Elution mit 1 % (v/v) Methanol in Methylenchlorid. Die die Substanz mit dem $R_f = 0,9$ enthaltenden Fraktionen [1 : 20 (v/v) Methanol : Methylenchlorid] wurden vereinigt und eingeengt, wobei 0,8 g der Titelverbindung erhalten wurden; Schmp. 75-95 °C. MS: $M^+ = 380$;

50 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 9.52 (1H, d), 7.30-6.67 (7H, m), 5.82 (1H, dd), 3.62 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.00 (3H, s).

55

Anal. Ber. für $C_{21}H_{18}F_2N_4O$:	C, 66.31;	H, 4.78;	N, 14.73.
Gef.:	C, 65.76;	H, 4.85;	N, 14.52.

Vorschrift 211,1-Bis(2-fluoro-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol

- 5 Zu einer Lösung von 1,5-Dimethyltetrazol (4,6g, 4,7 mMol) in Tetrahydrofuran (40 ml) wurde bei -50 °C Butyllithium-Lösung (21,4 ml einer 2,2M Lösung, 4,7 mMol) zugesetzt. Nach einer Rührzeit von 10 min wurde eine Lösung von 2,2-Difluoro-4,4'-dimethylbenzophenon in Tetrahydrofuran (15 ml) zugesetzt. Die Lösung wurde 2,5 h gerührt, während welcher Zeit sie auf -10 °C anwärmen gelassen wurde. Die Reaktion wurde durch Zusatz von 1N Chlorwasserstoffsäure abgeschreckt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben und aus Isopropylacetat umkristallisiert, wobei 8,0 g der Titelverbindung erhalten wurden; Schmp. 150-151 °C. MS: $M^+ = 344$.
- 10

15

Anal. Ber. für $C_{18}H_{18}F_2N_4O$:	C, 62.79;	H, 5.27;	N, 16.27.
Gef.:	C, 62.84;	H, 5.23;	N, 16.28.

Vorschrift 221,1-Bis(2-fluoro-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen

- 20 Eine Suspension von 1,1-Bis-(2-fluoro-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol (7,3g, 21,0 mMol) in Toluol (200 ml) wurde mit p-Toluolsulfonsäure (3g) behandelt und die Mischung 14h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Diethylether verdünnt und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Isopropylether verrieben und ergab die Titelverbindung; Schmp. 58-60 °C.
- 25

30

Anal. Ber. für $C_{18}H_{16}F_2N_4$:	C, 66.25;	H, 4.95;	N, 17.17.
Gef.:	C, 66.27;	H, 4.94;	N, 16.93.

35

Beispiel 293,3-Bis(2-fluoro-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal

- 40 Zu einer Lösung von 1,1-Bis(2-fluoro-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen (1,6 g, 5,0 mMol) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde bei -78 °C Butyllithium (2,3 ml einer 2,2M Lösung, 5 mMol) zugesetzt. Nach einer Rührzeit von 15 min wurde Ethylformat (0,44 g, 6,0 mMol) zugesetzt und die Lösung 2h unter Kühlung gerührt. Die Reaktion wurde mit 1N Chlorwasserstoffsäure abgeschreckt und die Mischung mit Ethylether extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Isopropylacetat umkristallisiert und ergab 0,66 g der Titelverbindung; Schmp. 154-155 °C.
- 45

50

Beispiel 305,5-Bis(2-fluoro-4-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal

55

- Eine Lösung von 3,3-Bis(2-fluoro-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (1,35 g, 3,8 mMol) und Triphenylphosphoranylid-*Acetaldehyd* (1,16 g, 3,8 mMol) in Benzol wurde 3h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie über Silikagel

AT 401 175 B

gereinigt, wobei mit 1% (v/v) Methanol in Methylenechlorid eluiert wurde. Die Fraktionen, die die Substanz mit $R_f = 0,9$ enthielten [Methanol-Methylenechlorid 1 : 20 (v/v)], wurden vereinigt und eingedampft und ergaben 1,3g der Titelverbindung; Schmp. 88-108 °C.

5

Anal. Ber. für $C_{21}H_{18}F_2N_4O$:	C, 66.31;	H, 4.78;	N, 14.73.
Gef.:	C, 66.34;	H, 4.96;	N, 14.37.

10 Beispiel 31

5,5-Bis(4-fluorophenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal

15 Eine Mischung von 448 g (1,37 Mol) 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal und 445 g (1,46 Mol) Triphenylphosphoranylidene-Acetaldehyd in 5,5 l Toluol wurde unter Röhren auf 55 °C erhitzt. Nach dem Abschalten der Wärmequelle stieg die Temperatur auf 62 °C an. Nach 20 min mußte wieder erwärmt werden und eine Temperatur von 60 °C wurde 30 min lang beibehalten. Die analytische TLC (50% Ethylacetat in Hexan) zeigte, daß die Reaktion vollständig war. Lithiumbromid (128 g, 147 Mol) wurde zugesetzt und die Mischung 1h bei 60 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das 20 Filtrat unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in 900 ml siedendem absolutem Alkohol gelöst. Zu dieser Lösung wurden langsam 900 ml Hexan zugesetzt. Nach 16h bei Raumtemperatur und 2h bei Tiefkühltemperatur wurde die Mischung filtriert und ergab 418g (86,6%) der Titelverbindung; Schmp. 161-165 °C.

25

Anal. Ber. für $C_{19}H_{14}N_4F_2O$:	C, 64.77;	H, 4.00;	N, 15.90
Gef.:	C, 64.94;	H, 3.97;	N, 15.82.

30 Vorschrift 23

Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat

35 Zu einer Suspension von 0,64 g (16 mMol) 50%igem Natriumhydrid in 7,5 ml trockenem Dimethylformamid wurden 5,7 g (16 mMol) Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat zugesetzt und die entstehende Mischung 30 min gerührt. Zu der entstandenen Lösung wurden 5,7 g (18 mMol) Bromtriphenylmethan zugesetzt und die Mischung 24 h gerührt. Die Mischung wurde auf 200 ml mit Wasser verdünnt und die unlöslichen Anteile abfiltriert. Das Produkt wurde aus Ethylacetat umkristallisiert und ergab 6,1 g der Titelverbindung; Schmp. 161-162 °C (Zers.).

40

Anal. Ber. für $C_{37}H_{28}F_2N_4O_2$:	C, 74.24;	H, 4.72;	N, 9.36
Gef.:	C, 74.31;	H, 4.74;	N, 9.63

45

Vorschrift 24

3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenol

50 Zu einer gerührten Lösung von 3 g (5 mMol) Ethyl-3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-[2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat in 50 ml Methylenechlorid wurden bei -70 °C 10 ml (15 mMol) Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1,5M in Methylenechlorid) zugesetzt und die Lösung 3 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser abgeschreckt und die Mischung mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, um 2,1 g der Titelverbindung zu ergeben; Schmp. 176-178 °C.

Anal. Ber. für C ₃₅ H ₂₆ F ₂ N ₄ O:	C, 75.53;	H, 4.71;	N, 10.07.
Gef.:	C, 75.75;	H, 4.57;	N, 10.22.

5

Beispiel 323,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal

10 Zu einer Lösung von 2,2 g (4,0 mMol), 3,3-Bis-(4-fluorophenyl)-2-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal in 100 ml Methylenechlorid wurden 7 g aktiviertes Mangandioxid zugesetzt. Nachdem die entstehende Mischung 20 h gerührt worden war, wurden die unlöslichen Anteile abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt, um eine quantitative Ausbeute der Titelverbindung zu ergeben: Schmp. 208 °C (Zers.).

15

Anal. Ber. für C ₃₅ H ₂₄ F ₂ N ₄ O:	C, 75.81;	H, 4.37;	N, 10.11
Gef.:	C, 73.56;	H, 4.44;	N, 9.54.

20 Beispiel 335,5-Bis(4-fluorophenyl)-4-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal

Zu einer Lösung von 1,75 g (3,15 mMol) 3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal in 50 ml trockenem Benzol wurde 0,96 g (3,15 mMol) Triphenylphosphoranylid-Acetaldehyd zugesetzt und die Lösung 96h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie über Aluminiumoxid (Alcoa Chemical, Qualität F-20) gereinigt, wobei mit 10% Ethylacetat in Hexan eluiert wurde, um nach Einengung der geeigneten Fraktionen 0,95g der Titelverbindung zu gewinnen; Schmp. 122-124 °C.

30

Anal. Ber. für C ₃₇ H ₂₆ F ₂ N ₄ O:	C, 76.54;	H, 4.52;	N, 9.65
Gef.:	C, 75.84;	H, 4.86;	N, 9.46

35

Vorschrift 251-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-phenylethanol

40 Eine Lösung von 1,5-Dimethyltetrazol (29,25g, 0,898 Mol) in trockenem THF (400 ml) wurde auf -78 °C gekühlt und mit n-Butyllithium (133 ml einer 2,5M Lösung in Hexan, 0,0325 Mol) während 30 min behandelt. Die Mischung wurde 30 min bei -78 °C gerührt und mit 4-Fluorobenzophenon (50g, 0,25 Mol) behandelt. Die Mischung wurde 30 min bei -78 °C gerührt und während 2h auf 23 °C anwärmen gelassen. Die Reaktion wurde mit 2N HCl (100 ml) abgebrochen und das organischen Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde mit CHCl₃ (2x100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft, wobei ein braunes Öl erhalten wurde. Die Reinigung durch Chromatographie unter Verwendung von 20% EtOAc-Hexan als Eluiermittel ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (46,3 g, 62%); Schmp. 113-114 °C (kristallisiert aus EtOAc-Hexan). MS (Cl): m/e = 299 für (M + H)⁺;

50 IR (KBr) ν_{max} : 3300 (br), 1605, 1510 cm⁻¹;

¹H NMR δ : 7.34-7.15 (m, 7H), 6.93 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.67 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR δ : 163.57, 160.29, 152.28, 144.94, 141.12, 141.08, 128.43, 127.87, 127.75, 127.67, 125.76, 115.25, 114.96, 77.03, 35.82, 33.45 ppm;

55

Anal. Ber. für C ₁₆ H ₁₅ FN ₄ O:	C, 64.42;	H, 5.07;	N, 18.79
Gef.:	C, 64.32;	H, 5.05;	N, 18.84

Vorschrift 26(E)-1-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-phenylethen und (Z)-1-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-phenylethen

5

Eine Mischung von Tetrazolylethanol (3,2g; 10,74 mMol) [hergestellt in Vorschr. 26] und Kaliumhydrogensulfat (800 mg) wurde 30 min bei 195 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen aus 100 °C wurde Chloroform (30 ml) zugesetzt und die Mischung verrieben, bis sich der Feststoff fast zur Gänze gelöst hatte. Das unlösliche anorganische Material wurde anfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft, um eine Mischung der Titelverbindungen als hellbraunen Feststoff zu ergeben (2,8 g, 93%). Kristallisation aus EtOAc-Hexan. MS (Cl): m/e = 281 für (M + H)⁺:

IR (KBr) ν_{max} : 1640, 1600, 1510, 1445, 1220 cm⁻¹;
¹H NMR δ : 7.50-6.90 (m, 9H), 6.75 (s, 1H), 3.60 (s, 1.7H), 3.43 (s, 1.3H) ppm;
¹³C NMR δ : 165.19, 164.58, 161.26, 153.14, 152.97, 152.22, 152.13, 140.53, 137.81, 136.71, 133.99, 133.94, 131.74, 131.62, 130.38, 129.67, 129.29, 128.85, 128.65, 128.38, 115.97, 115.74, 115.66, 115.45, 108.29, 108.15, 33.70 ppm;

20

Anal. Ber. für C ₁₆ H ₁₃ FN ₄ :	C, 68.56;	H, 4.68;	N, 19.99
Gef.:	C, 68.63;	H, 4.77;	N, 20.37

Beispiel 34(E)-3-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-phenylpropenal und (Z)-3-(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-phenylpropenal

Eine Suspension des Olefins (20g, 71,43 mMol) [hergestellt in Vorschr. 27] in trockenem THF (200 ml) wurde auf -78 °C gekühlt und n-Butyllithium (31,5 ml) einer 2,5M Lösung in Hexan, 78,75 mMol) behandelt. 30 Die entstehende Mischung wurde 30 min bei -78 °C gerührt. Ethylformat (6,9 g, 93 mMol) wurde zugesetzt und die Mischung 2h bei -78 °C gerührt und dann 1h lang auf 23 °C anwärmen gelassen. Die Reaktion wurde mit 2N HCl (100 ml) abgebrochen, das organische Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit EtOAc extrahiert (3 x 75 ml). Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO₄), eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie unter Verwendung von 35% EtOAc-Hexan als Eluiermittel gereinigt, wodurch die Titelverbindung als Mischung der Aldehyde erhalten wurde (7,75 g, 35%). MS (Cl): m/e = 309 für (M + H)⁺:

¹H NMR δ : 9.67 (s, 0.66H), 9.64 (s, 0.33H), 7.70-6.90 (m, 9H), 3.74 (s, 1H), 3.68 (s, 2H) ppm;

Beispiel 35

40

(E),(E)-5-(4-Fluorophenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-phenyl-2,4-pentadienal

Eine Mischung der gemischten Aldehyde (5,1g, 16,56 mMol) (hergestellt in Beispiel 24) und Formylmethylentriphenylphosphoran (5,05 g, 16,56 mMol) und Benzol (200 ml) wurde gemeinsam 2h unter Stickstoffatmosphäre und unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt, wobei 30% EtOAc-Hexan als Eluiermittel verwendet wurden. Es wurde das Produkt als orangefarbener Schaum (4,56 g) erhalten. Fraktionierte Kristallisation aus EtOAc-Hexan ergab die Titelverbindung als orangefarbene Kristalle (0,93 g, 17%); Schmp. 137-138 °C (kristallisiert aus EtOAc-Hexan). MS (Cl): m/e = 335 für (M + H)⁺:

50 ¹H NMR δ : 9.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.35-6.80 (m, 9H), 5.84 (dd, J = 7.4 Hz, J' = 15.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR δ : 192.54, 147.86, 132.09, 131.97, 130.64, 130.41, 128.96, 116.17, 115.87, 33.62 ppm.

Vorschrift 272(1-Methyltetrazol-5-yl)-1,1-diphenylethanol

- 5 Eine Lösung von 1,5-Dimethyltetrazol (20g, 0,204 Mol) in trockenem THF (200 ml) wurde auf -78°C gekühlt und mit n-Butyllithium (91 ml einer 2,5 molaren Lösung in Hexan, 0,227 Mol) behandelt. Die Mischung wurde 30 min bei -78°C gerührt. Benzophenon (31,1 g, 0,171 Mol) wurde zugesetzt und die Mischung 30 min bei -78°C gerührt. Dann wurde sie auf 23°C anwärmen gelassen und 15 h weitergerührt. Die Reaktion wurde mit 2N HCl (100 ml) abgebrochen und mit EtOAc (3x150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO_4) und abgedampft. Der Rückstand wurde aus EtOAc-Hexan kristallisiert und ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (10,5 g, 22%); Schmp. 175-176°C (kristallisiert aus EtOAc-Hexan). MS (Cl): m/e = 281 für $(M + H)^+$;
 IR (KBr) ν_{max} : 3300 (br), 1530, 1500 cm^{-1} ;
 ^1H NMR δ : 7.50-7.20 (m, 10H), 5.45 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.80 (s, 3H) ppm;
 ^{13}C NMR δ : 152.36, 145.63, 128.16, 127.28, 126.05, 125.94, 77.70, 35.90, 33.76 ppm;
- 10
- 15

Anal. Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$:	C, 68.56;	H, 5.76;	N, 20.00
Gef.:	C, 68.62;	H, 5.81;	N, 20.10.

20

Vorschrift 282,2-Diphenyl-1-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen

- 25 Eine Mischung von 2(1-Methyltetrazol-5-yl)-1,1-diphenylethanol (2,15 g, 7,68 mMol) und KHSO_4 (300 mg) wurde 20 min auf 200°C erhitzt. Die gekühlte Mischung (50°C) wurde mit CHCl_3 (50 ml) verrieben und das organische Lösungsmittel aus dem anorganischen Rückstand dekantiert. Durch Eindampfung wurde die Titelverbindung als cremiger Feststoff erhalten (1,7 g, 85%); Schmp. 147-148°C (kristallisiert aus EtOAc-Hexan). MS (Cl): m/e = 263 für $(M + H)^+$;
 IR (KBr) ν_{max} : 1640, 1500, 1445 cm^{-1} ;
 ^1H NMR δ : 7.50-7.00 (m, 10H), 6.78 (s, 1H), 3.43 (s, 3H) ppm;
 ^{13}C NMR δ : 153.94, 152.18, 140.40, 137.83, 129.54, 129.37, 128.94, 128.59, 128.38, 128.28, 108.22, 33.56 ppm.
- 30
- 35

Anal. Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4$:	C, 73.27;	H, 5.38;	N, 21.36
Gef.:	C, 73.25;	H, 5.43;	N, 21.43.

40

Beispiel 363,3-Diphenyl-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propenal

- 45 Eine Lösung von 2,2-Diphenyl-1-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethen (3,75g, 14,29 mMol) in trockenem THF (40 ml) wurde auf -78°C gekühlt und mit n-Butyllithium behandelt (6,3 ml einer 2,5M Lösung in Hexan, 15,75 mMol). Die entstehende Mischung wurde 30 min bei -78°C gerührt. Ethylformat (1,5 ml, 18,58 mMol) wurde zugesetzt und die Mischung 2h bei -78°C gerührt. Die Reaktion wurde mit 2N HCl abgebrochen und das Lösungsmittel durch Eindampfen entfernt. Der Rückstand wurde mit EtOAc (3x30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt, wobei 25-35% EtOAc-Hexan als Eluiermittel verwendet wurden. Das Ausgangsmaterial (1,35g, 36%) und die gewünschte Verbindung (1,65g, 39%) wurden erhalten. Schmp. 185-186°C (kristallisiert aus EtOAc-Hexan). MS (EI): m/e = 290 für M^+ ;
 IR (KBr) ν_{max} : 1675, 1600, 1445 cm^{-1} ;
 ^1H NMR δ : 9.66 (s, 1H), 7.70-6.90 (m, 10H), 3.66 (s, 3H) ppm;
 ^{13}C NMR δ : 189.45, 167.79, 151.44, 138.35, 136.65, 131.54, 131.34, 130.96, 129.63, 128.71, 123.55, 33.91 ppm.
- 50
- 55

Anal. Ber. für C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O:	C, 70.34;	H, 4.87;	N, 19.30
Gef.:	C, 70.63;	H, 4.99;	N, 19.33.

5

Beispiel 37(E)-4-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5,5-bis(phenyl)-2,4-pentadienal

- 10 Eine Lösung des Aldehyds (1,33 g, 4,57 mMol) (hergestellt in Beispiel 26) und Triphenylphosphoranylid-
den-Acetaldehyd (1,5 g, 4,87 mMol) wurde unter Rückfluß in Benzol (50 ml) 24h erhitzt. Das Lösungsmittel
wurde abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt, wobei 30% EtOAc-Hexan als
Eluiermittel verwendet wurden. Die Titelverbindung wurde als gelber Schaum erhalten (1g, 71%). MS (Cl):
m/e = 317 (M + H)⁺;
- 15 ¹H NMR δ : 9.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55-7.10 (m, 10H), 6.69 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 16 Hz,
J' = 7.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H) ppm.

Vorschrift 2920 2,2-Bis(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen

- Eine Lösung von 1,5-Dimethyltetrazol (20g, 0,204 Mol) in trockenem THF (200 ml) wurde auf -78°C
gekühlt und mit n-Butyllithium (91 ml einer 2,5M Lösung in Hexan, 0,227 Mol) behandelt. Die Mischung
wurde 30 min bei -78°C gerührt. 4,4'-Dimethoxybenzophenon (41,3 g, 0,171 Mol) wurde zugesetzt, die
25 Mischung 30 min bei -78°C gerührt und während 2h auf 23°C anwärmen gelassen. Die Mischung wurde
mit 2N HCl (100 ml) angesäuert und das organische Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde mit
EtOAc (3x300 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Schichten getrocknet (MgSO₄) und einge-
dampft. Der Rückstand wurde aus EtOAc-Hexan kristallisiert und ergab einen hellbraunen Feststoff (48 g),
30 von dem gefunden wurde, daß er eine Mischung des gewünschten Produktes und des Ausgangs-
aidoladucts (1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol) ist. Diese Mischung wurde in Xylo-
l (180 ml) gelöst und unter Rückfluß 1h mit p-Toluolsulfonsäure in einer Dean-Stark-Vorrichtung erhitzt. Die
gekühlte Mischung wurde mit Ether (100 ml) verdünnt und der entstehende Feststoff durch Filtration
abgetrennt, um die Titelverbindung als cremigen Feststoff (40 g) zu ergeben. Schmp. 146-147°C (kristalli-
siert aus EtOAc-Hexan). MS (Cl): m/e = 323 für (M + H)⁺;
- 35 IR (KBr) ν_{max}: 1605, 1520, 1250 cm⁻¹;
¹H NMR δ : 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J =
8.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (s, 3H) ppm;
¹³C NMR δ : 160.79, 160.16, 153.29, 133.33, 131.25, 130.32, 129.95, 127.36, 114.14, 113.69, 105.57,
55.40, 55.28, 33.71 ppm.

40

Anal. Ber. für C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂ :	C, 67.07;	H, 5.63;	N, 17.38
Gef.:	C, 66.93;	H, 5.63;	N, 17.05.

45

Beispiel 383,3-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propenal

- 50 Eine Lösung dieses Olefins (4,6g, 14,29 mMol) (hergestellt in Vorschr. 30) in trockenem THF (50 ml)
wurde auf -78°C gekühlt und mit n-Butyllithium (6,3 ml einer 2,5M Lösung in Hexan, 15,75 mMol)
behandelt. Die entstehende Lösung wurde 30 min bei 78°C gerührt. Ethylformat (1,5 ml) wurde zugesetzt
und die Mischung 2h bei -78°C gerührt. Die Reaktion wurde mit 2N HCl abgebrochen und das organische
Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde mit EtOAc (3x30 ml) extrahiert und die vereinigten
55 organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulen-
chromatographie gereinigt, wobei 25-35% EtOAc-Hexan als Eluiermittel verwendet wurde. Dabei wurde das
Ausgangsmaterial (0,84g, 18%) gewonnen. Weitere Elution ergab die gewünschte Titelverbindung (1,78g,
36%) mit dem Schmp. 130-131°C (kristallisiert aus EtOAc-Hexan). MS (Cl): m/e = 351 für (M + H)⁺;

IR (KBr) ν_{max} : 1675, 1605, 1515, 1260 cm^{-1} ; ^1H NMR δ : 9.59 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR δ : 189.51, 167.47, 162.59, 161.98, 152.30, 133.91, 132.29, 130.79, 129.35, 121.05, 114.20, 5 114.15, 55.80, 55.40, 33.94 ppm.

Anal. Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$:	C, 65.14;	H, 5.18;	N, 15.99
Gef.:	C, 64.96;	H, 5.22;	N, 15.75.

10

Beispiel 395,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal

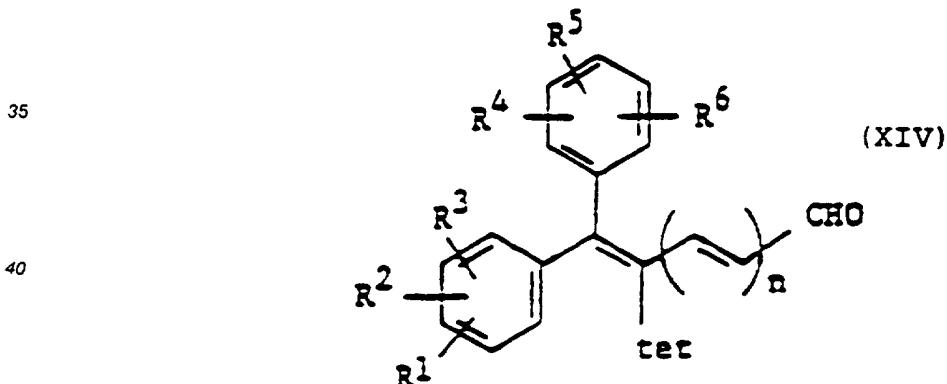
15

Eine Lösung von 3,3-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propenal (1,7g, 4,86 mMol) in Benzol (100 ml) wurde mit Triphenylphosphoranylid-Acetaldehyd (1,55g, 5,1 mMol) behandelt und 3h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt, wobei 30% EtOAc-Hexan als Eluiermittel verwendet wurden. Die Titelverbindung wurde als gelber Schaum (1,35 g, 74%) erhalten. MS (Cl): m/e = 377 für $(\text{M} + \text{H})^+$;

10 IR (KBr) ν_{max} : 1675, 1590, 1510 cm^{-1} ;
 ^1H NMR δ : 9.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 7.6 Hz, J' = 15.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.50 (s, 3H) ppm;
 ^{13}C NMR δ : 192.89, 161.40, 160.97, 157.91, 153.29, 149.41, 133.90, 132.77, 132.29, 132.00, 131.71, 131.65, 131.25, 130.81, 117.21, 114.18, 114.12, 55.49, 55.32, 33.61 ppm.

Patentansprüche

30 1. Verbindungen der Formel



45

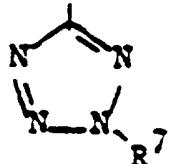
worin

R¹ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁-4-Alkyl, C₁-4-Alkoxy oder Trifluormethyl,R², R³, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁-4-Alkyl oder C₁-4-Alkoxy,

50 tet für

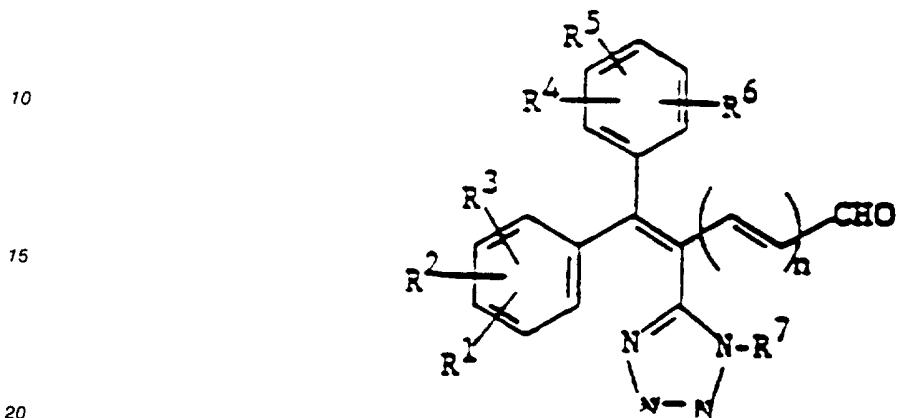


oder



R^7 für eine ganze Zahl von 0 bis inklusive 2,
für C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy(niedrig)-alkyl oder (2-Methoxyethoxy)methyl oder Triphenylmethyl stehen.

5 2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel



worin

R¹ und R⁴

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy oder Trifluormethyl

25 R^2 , R^3 , R^5 und R^6 Alkoxy oder Trifluormethyl, jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy

四

für eine ganze Zahl von 0 bis inklusive 2 und

für eine ganze Zahl von 0 bis inklusive 2 und
 für C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy(niedrig)-alkyl oder (2-Methoxyethoxy)methyl stehen.

30

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei $a = 0$

4 Verbindung nach Anspruch 3, wie in Abb. 1

35. 5. Verbindung nach Anspruch 3, wobei R² für Methyl steht

6 Verbindung nach Anspruch 4, wobei D^2 für M die Form

7. Verbindung nach Anspruch 5, wobei R1, R2, R3, R4, R5

40 sind aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, Methyl und Methoxy.

sind aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, Methyl und Methoxy.

Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 3,3-BIS-(4-fluorophenyl)-2-(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)propenal.

10. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 5,5-Bis-(4-fluorophenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-penta-dienal.

50 11. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 3,3-Bis-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-propenal.

12. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 5,5-Bis-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal.

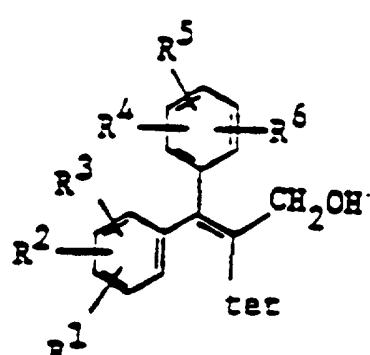
55 13. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 3,3-Bis-(2,4-dimethylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-propenal.

14. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 5,5-Bis-(2,4-dimethylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal.
- 5 15. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 3,3-Bis-(4-fluoro-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-propenal.
16. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 5,5-Bis-(4-fluoro-2-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal.
- 10 17. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 3,3-Bis-(2-fluoro-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-propenal.
- 15 18. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 5,5-Bis-(2-fluoro-4-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal.
19. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 3,3-Bis-(4-fluorophenyl)-2-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-propenal.
- 20 20. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 5,5-Bis-(4-fluorophenyl)-4-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal.
21. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 3-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-phenylpropanal.
- 25 22. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 5-(4-Fluorophenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-phenyl-2,4-pentadienal.
23. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 3,3-Diphenyl-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propenal.
- 30 24. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 5,5-Diphenyl-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal.
25. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 3,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propenal.
- 35 26. Verbindung nach Anspruch 1 und zwar 5,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal.
27. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen (XIV) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Alkoholverbindung der allgemeinen Formel

40

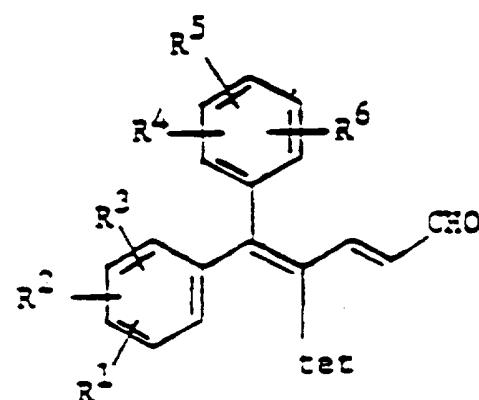
45

50



worin R¹ bis R⁶ und tet die oben genannte Bedeutung haben, durch Einwirkung eines Oxidationsmittels zu einer Verbindung XIV mit n = 0 oxidiert wird und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls über Wittig-Reaktionen, z.B. durch Umsetzung mit Triphenylphosphoranylid-Acetaldehyd unter Inertgasatmosphäre in benzolischer Lösung, in die Aldehyde

5



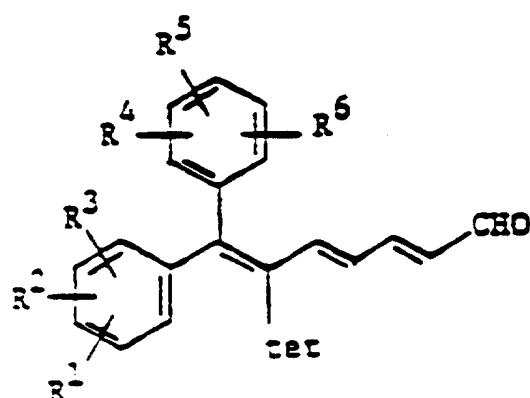
10

bzw.

20

25

30



Übergeführt wird.

35

40

45

50

55