(19) DANMARK (11) **DK 174822 B1**

(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl⁷.: **C 07 D 257/04** **C 07 D 405/06**

(21) Patentansøgning nr: **PA 1988 00972**

(22) Indleveringsdag: **1988-02-24**

(24) Løbedag: **1988-02-24**

(41) Alm. tilgængelig: **1988-08-26**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **2003-12-08**

(30) Prioritet: **1987-02-25 US 018542** **1988-02-18 US 151513**

(73) Patenthaver: **Bristol-Myers Squibb Company, 345, Park Avenue, New York, N.Y. 10154, USA**

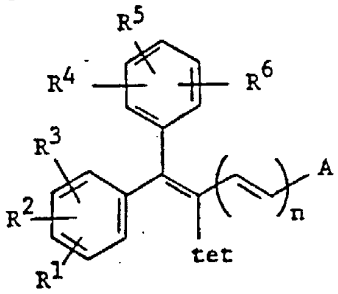
(72) Opfinder: **John J. Wright, 115 Dove Lane, Middleton, Connecticut 06457, USA**
Sing-Yuen Sit, 229 Catherine Drive, Meriden, Connecticut 06450, USA

(74) Fuldmægtig: **Budde, Schou & Ostenfeld A/S, Vester Søgade 10, 1601 København V, Danmark**

(54) Benævnelse: **Antihypercholesterolæmiske tetrazolforbindelser, mellemprodukter og fremgangsmåde til fremstilling deraf**

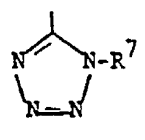
(57) Sammendrag:

Tetrazolforbindelser med formlen

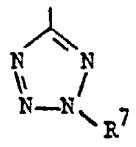


I

hvor
R^1 og R^4 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy eller trifluormethyl,
R^2, R^3, R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkoxy,
tet er

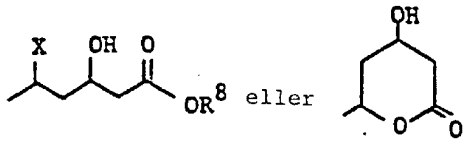


eller



n er 0, 1 eller 2,
A er

fortsættes

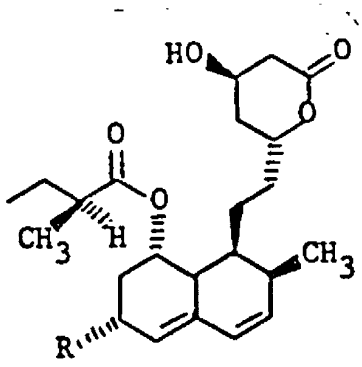


R^7 er hydrogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy-(lavere)alkyl eller (2-methoxy-ethoxy)methyl,
X er -OH eller =O, og
R^8 er hydrogen, en hydrolyserbar estergruppe eller en kation,
til dannelse af et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt, fremstilles.

Forbindelserne har antihypercholesterolæmisk aktivitet.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte tetrazolforbindelser, som er kraftige inhibitorer af enzymet 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A (HMG-CoA)-reduktase og derfor er nyttige ved behandlingen af eller til forhindring af hypercholesterolæmiske og hyper-lipoproteinæmiske sygdomme og atherosclerosis. Den foreliggende opfindelse tilvejebringer ligeledes nye fremgangsmåder til fremstilling af tetrazolkomponenter og visse mellemprodukter til fremstilling af disse.

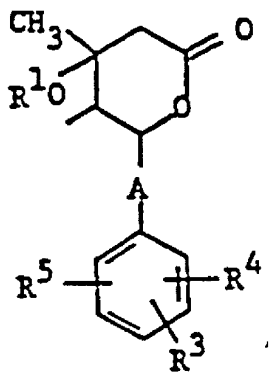
De naturlige fermentationsprodukter compactin (R=H) beskrevet af A. Endo et al., i Journal of Antibiotics, 29, 1346-1348 (1976), og mevinolin (R=CH_3) beskrevet af A.W. Alberts et al., i J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 3957 (1980), er meget aktive antihypercholesterolæmiske midler, som begrænser cholesterolbiosyntese ved inhibering af enzymet HMG-CoA-reduktase, som er det hastigheds-begrænsende enzym og naturlige punkt for cholesterogenese-regulering hos pattedyr, herunder mennesker. Compactin (R=H) og mevinolin (R=CH_3, også kendt som lovastatin) har følgende struktur



compactin, R=H
mevinolin, R=CH_3

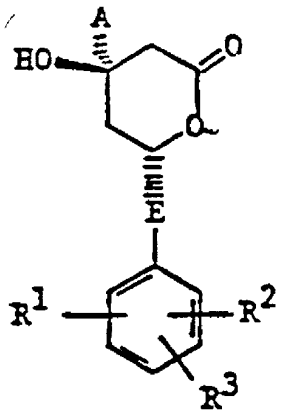
Et antal strukturelt beslægtede, syntetiske forbindelser, der er nyttige ved behandling af hypercholesterolæmi, er også blevet beskrevet i forskellige patentskrifter og andre publikationer. De fra teknikken kendte nærmest beslægtede syntetisk fremstillede forbindelser, er følgende:

I US-patent nr. 4.198.425 beskrives hidtil ukendte mevalonolactonderivater, der er nyttige ved behandling af hyperlipidæmi og som har den almene formel



hvor
A er en direkte binding, en methylen-, ethylen-, trimethylen- eller vinylengruppe, og
R^3, R^4 og R^5 er forskellige substituenter.

I EP-patentansøgning nr. 24.348 beskrives hidtil ukendte hypocholesterolæmiske og hypolipæmiske forbindelser med formlen

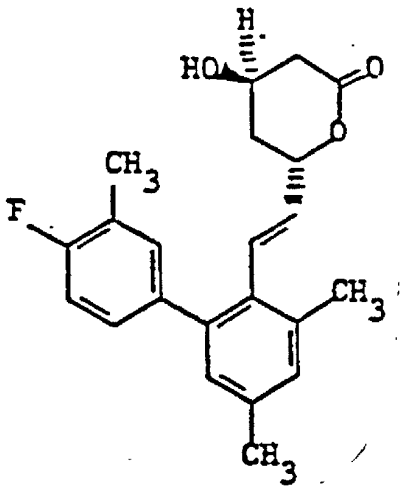


hvor
A er H eller methyl,
E er en direkte binding, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ eller -CH=CH-,
R^1, R^2 og R^3 hver især er forskellige substituenter,
samt de tilsvarende dihydroxysyrer, der stammer fra den hydrolytiske åbning af lactonringen.

US-patentskrift nr. 4.375.475 beskriver i alt væsentligt de samme

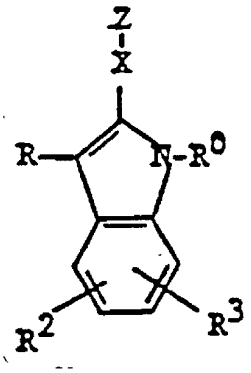
strukturer og stemmer overens med ovennævnte EP-patentansøgning nr. 24.348.

I EP-patentansøgning nr. 68.038 beskrives den opspaltede trans-enantiomer, en fremgangsmåde til fremstilling deraf samt farmaceutiske præparater deraf med formlen



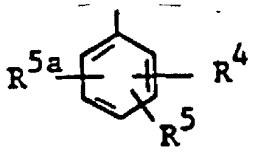
og den tilsvarende dihydroxysyre, eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

I PCT-ansøgning WO 84/02131 beskrives analoge af mevalonolacton med strukturen



hvor

en af R og R^0 er



og den anden er primært eller sekundært C_{1-6}-alkyl, C_{3-6}-cycloalkyl eller phenyl-$(CH_2)_n$-,

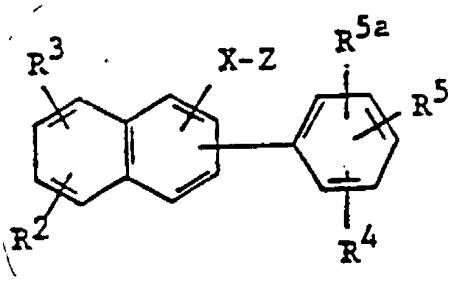
X er $-(CH_2)_n-$ eller -CH=CH-,

n er 0, 1, 2 eller 3,

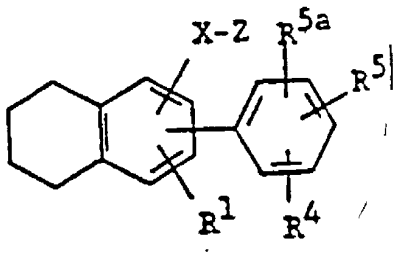
Z er $-CH(OH)-CH_2-C(R^6)(OH)-CH_2-COOH$, og

R^4, R^5, R^{5a} og R^6 er forskellige substituenter.

I PCT-ansøgning WO 84/02903 beskrives mevalonolactonanaloge med strukturerne

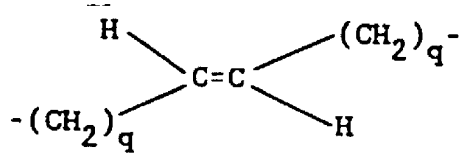


IA



IB

hvor X er $-(CH_2)_n-$



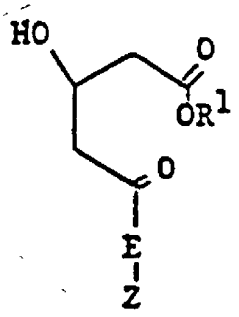
;

n er 0, 1, 2 eller 3, og

begge q er 0 eller én er 0 og den anden er 1, og

Z er $-CH(OH)-CH_2-C(R^6)(OH)-CH_2-COOH$.

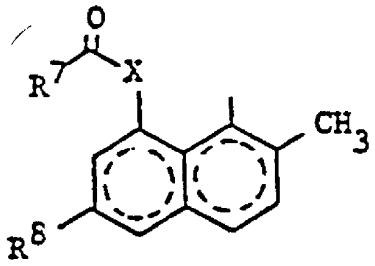
I EP-patentansøgning nr. 142.146 beskrives oxo-analoge af mevinolin-lignende antihypercholesterolæmiske midler med strukturen

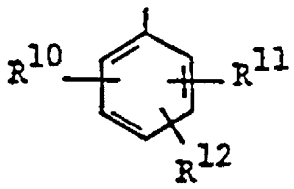


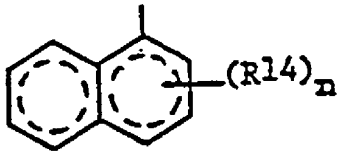
hvor

E er $-CH_2-CH_2$, -CH=CH- eller $-(CH_2)_3-$, og

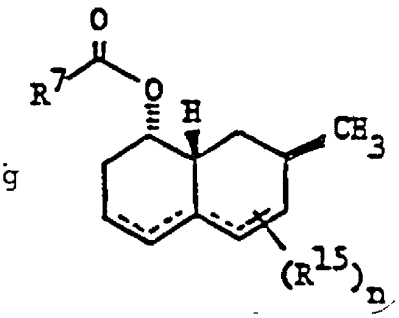
Z er







og

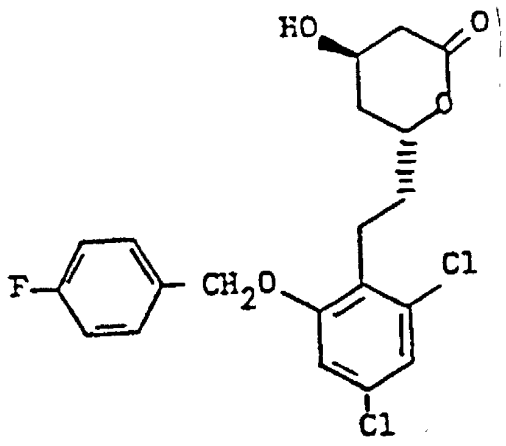


hvor de punkterede linier repræsenterer mulige dobbeltbindinger, idet der kan være 0, 1 eller 2 dobbeltbindinger.

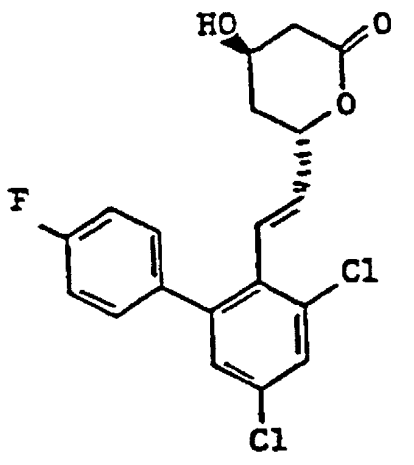
G.E. Stokker et al., beskriver i J. Med. Chem., 28, 347-358 (1985), fremstillingen og afprøvningen af en række 5-substituerede 3,5-

dihydroxypentansyrer og deres derivater.

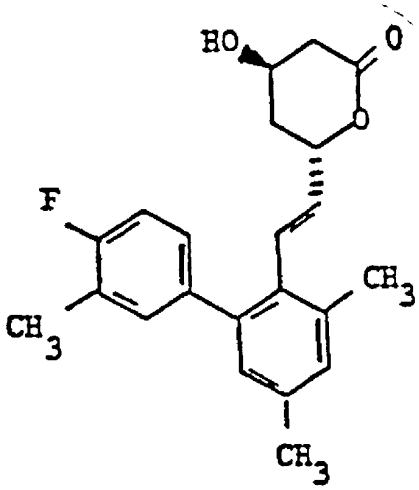
W.F. Hoffman et al., beskriver i J. Med. Chem., 29, 159-169 (1986), fremstillingen og afprøvningen af en række 7-(substitueret aryl)-3,5-dihydroxy-6-hepten-(heptan)syrer og deres lactonderivater. Én af de foretrukne forbindelser blandt de ovenfor beskrevne har strukturen



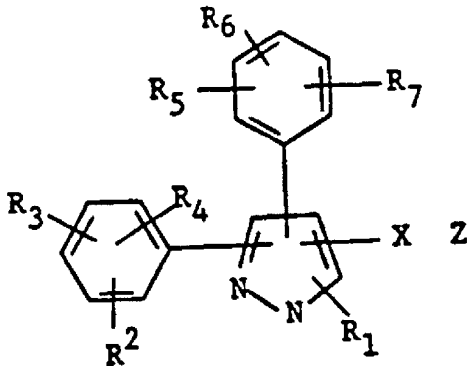
G.E. Stokker et al., beskriver i J. Med. Chem. 29, 170-181 (1986), syntesen af en række 7-[3,5-disubstitueret (1,1'-biphenyl)-2yl]-3,5-dihydroxy-6-heptensyrer og deres lactoner. To af de foretrukne forbindelser beskrevet i ovennævnte artikel har strukturerne



og



I US-patent nr. 4.613.601 beskrives pyrazolanaloge af mevalonolacton og derivater deraf, der er nyttige til behandling af hyperlipoproteinæmi og athereosclerosis, hvilke pyrazolanaloge har den almene formel



hvor

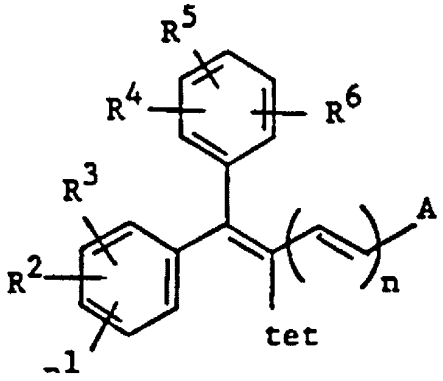
X er $-(CH_2)_n-$, -CH=CH-, -CH=CH-CH_2- eller -CH_2-CH=CH-,

n er 0, 1, 2 eller 3, og

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 og Z er forskellige substituenter.

Ingen af de ovenfor anførte patentskrifter eller artikler beskriver eller foreslår muligheden af fremstilling af forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse. Det enestående strukturmæssige træk bestående i, at en tetrazoldel inkorporeres i de omhandlede forbindelser afviger i væsentlig grad fra den kendte teknik, mens der opnås kraftig HMG-CoA-aktivitet.

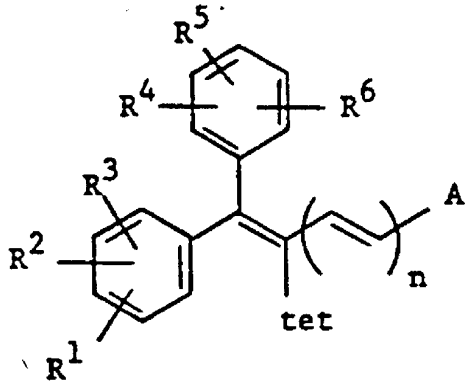
Ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebringes hidtil ukendte forbindelser med den almene formel (I)



I

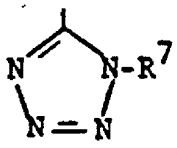
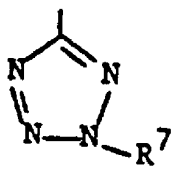
hvor
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, tet, n og A har de nedenfor anførte betydninger, hvilke forbindelser er kraftige inhibitorer af enzymet 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A (HMG-CoA)-reduktase, og er nyttige ved behandling af hypercholesterolæmi og hyperlipoproteinæmi samt atherosclerosis. Ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebringes også nyttige mellemprodukter, fremgangsmåder til fremstilling deraf samt fremgangsmåder til fremstilling af forbindelser med formel (I).

Den foreliggende opfindelse angår således hidtil ukendte tetrazolforbindelser, som er inhibitorer af enzymet HMG-CoA-reduktase, hvilke forbindelser er nyttige ved behandling af hypercholesterolæmi og hyperlipoproteinæmi sygdomme samt atherosclerosis, og hvilke forbindelser har formel (I)

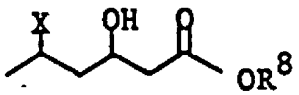
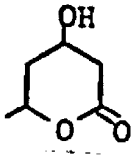


I

hvor
R^1 og R^4 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy eller trifluormethyl,
R^2, R^3, R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl eller C_{1-4} alkoxy,

tet er  eller 

n er 0, 1 eller 2,

A er  eller 

R^7 er hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4}-alkoxy-lavere alkyl eller (2-methoxyethoxy)methyl,

X er -OH eller =O, og

R^8 er hydrogen, alkyl, phenylmethyl, Na eller K til dannelse af et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt.

Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formel (I), hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 43 angivne, samt mellemprodukter ved fremstillingen af forbindelser med formel (I) og kendetegnet ved det i krav 26 og 37 angivene.

Udtrykkene "C_{1-4}-alkyl", "C_{1-6}-alkyl" og C_{1-4}-alkoxy", betegner i det foreliggende (medmindre andet er anført) uforgrenede eller forgrenede alkyl- eller alkoxygrupper, såsom methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, amyl, hexyl eller lignende. Disse grupper indeholder fortrinsvis 1-4 carbonatomer, især 1 eller 2 carbonatomer. Udtrykket "lavere alkyl" i substituenten "C_{1-4}-alkoxy-lavere alkyl" betegner i det foreliggende uforgrenede eller forgrenede alkylgrupper med 1-4 carbonatomer, fortrinsvis 2 carbonatomer. Medmindre andet er anført omfatter udtrykket "halogen" i det foreliggende chlor, fluor, brom eller iod, medens udtrykket "halogenid" i det foreliggende omfatter chlorid-, bromid- eller iodidanioner.

Medmindre andet er anført omfatter udtrykket alkyl i R^8 C_{1-6}-alkyl.

I forbindelserne med formel (I) er det hensigten, at alle dobbeltbindinger har trans-konfiguration, dvs. (E), som vist i de her anvendte strukturformler.

Da forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse kan indeholde et eller to asymmetriske carbonatomer omfatter den foreliggende opfindelse alle mulige enantiomere og diastereomere former af forbindelserne med formel (I) som beskrevet i det foreliggende. Forbindelserne med formel (I), som indeholder 2 asymmetriske centre kan frembringe 4 mulige stereoisomerer benævnt RR, RS, SR og SS enantiomerer. Alle fire stereoisomere former falder indenfor den foreliggende opfindelses rammer. De forbindelser med formel (I), som indeholder to asymmetriske carbonatomer, der bærer hydroxygruppen i 3- og 5-stilling kan frembringe fire mulige stereoisomerer, som benævnes (3R,5S), (3S,5R), (3R,5R) og (3S,5S) stereoisomerer. I det foreliggende omfatter udtrykket "(±)-erythro" en blanding af (3R,5S) og (3S,5R) enantiomerer, og udtrykket "(±)-threo" omfatter en blanding af (3R,5R) og (3S,5S) enantiomerer. Anvendelsen af en enkelt benævnelse, såsom (3R,5S) betegner oftest én stereoisomer. Lactonformerne af forbindelserne med formel (I) indeholder også 2 asymmetriske carbonatomer i 4- og 6-stillingen, og de resulterende 4 stereoisomerer kan benævnes som (4R,6S), (4S,6R), (4R,6R) og (4S,6S) stereoisomerer. I det foreliggende omfatter udtrykket "trans"-lacton en blanding af (4R,6S) og (4S,6R) enantiomerer, medens udtrykket "cis"-lacton omfatter en blanding af (4R,6R) og (4S,6S) enantiomerer. Blandinger af isomerer kan separeres i enkelte isomerer på kendt måde, f.eks. ved fraktioneret krystallisation, adsorptionschromatografi eller ved andre passende separationsmetoder. Resulterende racemater kan separeres i antipoder på gængs måde efter indførelse af passende saltdannende grupper, f.eks. ved dannelse af en blanding af diastereoisomere salte med optisk aktive saltdannende midler, separering af blandingen i diastereoisomere salte og omdannelse af de separerede salte til de frie forbindelser. De mulige enantiomere former kan også separeres ved fraktionering gennem chirale højtrykschromatografiske kolonner.

Hvis (+)-isomeren af forbindelserne med formel (I) ønskes fremstillet kan den syntetiske (±)-isomer ifølge den foreliggende opfindelse adskilles ved adskillelsesmetoder kendt i teknikken. Som et eksempel på en adskillelsesmetode for denne generelle klasse af forbindelser beskrives i US-patent nr. 4.375.475 adskillensen af et racemisk (±) translacton med et overskud af d-(+)-α-methylbenzylamin (eller den tilsvarende l-(-)-α-methylbenzylamin), separering af de to resulterende diastereoisomere aminer og hydrolysering til det tilsvarende salt, f.eks.

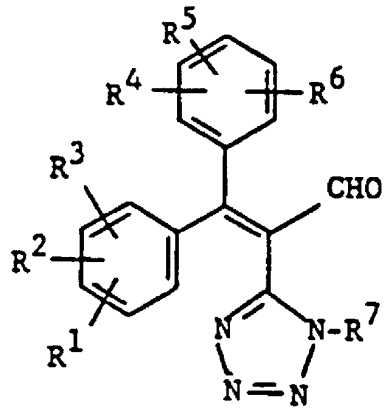
natriumsalt. Det resulterende salt kan derefter omdannes på konventionel måde til den tilsvarende syre, ester eller lacton. De optisk aktive enantiomerer af forbindelserne med formel (I) kan fortrinsvis fremstilles ved stereoselektive, syntetiske metoder, hvoraf nogle er beskrevet i det foreliggende. Anvendelsen af optisk aktive reagenser i kombination med det omhandlede, passende mellemprodukt vil frembringe den ønskede enantiomer af forbindelsen med formel (I).

Da forbindelserne med formel (I) synes at indeholde varierende mængder opløsningsmiddel, hvilket hovedsagligt bestemmes ved elementæranalyse, omfatter den foreliggende opfindelse solvater af forbindelserne med formel (I). I nogle tilfælde synes det som om produkterne kan være ægte solvater, mendens de i andre tilfælde blot tilbageholder tilfældigt opløsningsmiddel eller er en blanding af solvater og noget tilfældigt opløsningsmiddel. Solvatet er fortrinsvis vand, især 1-3 mol vand. I de nedenstående eksempler anføres mængden af opløsningsmiddel, hvor det er passende i analysen, og smeltepunkterne er anført for solvat-produkt, medmindre andet er anført.

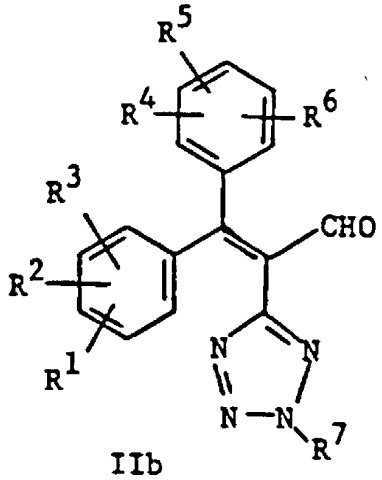
I forbindelserne med formel (I) er R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 fortrinsvis hver især uafhængigt hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkoxy. R^1 og R^4 er fortrinsvis hydrogen, og R^2, R^3, R^5 og R^6 er uafhængigt hydrogen, fluor, chlor, methyl eller methoxy, og mere foretrukkent er R^1 og R^4 hydrogen, og R^2, R^3, R^5 og R^6 uafhængigt hydrogen, fluor, methyl eller methoxy. n er fortrinsvis 0, 1 eller 2 og især 1. tet er fortrinsvis 1H-tetrazol-5-yl eller 1-substitueret-1H-tetrazol-5-yl. Mere foretrukkent er tet 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl, 1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl, 1-methylethyl-1H-tetrazol-5-yl eller 1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl, og specielt 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl. X er fortrinsvis -OH eller =O, især -OH. R^8 er fortrinsvis hydrogen, C_{1-6}-alkyl eller natrium eller kalium.

I de forbindelser med formel (I), hvor A indeholder 2 asymmetriske carbonatomer, der bærer hydroxygruppen foretrækkes erythro-isomeren og fortrinsvis (3R,5S)-isomeren. I de forbindelser med formel (I), hvor A indeholder 2 asymmetriske carbonatomer i lactonformen foretrækkes trans-isomeren og fortrinsvis (4R,6S)-isomeren.

Forbindelserne med formel (I) kan fremstilles ved forskellige metoder og fortrinsvis ud fra en forbindelse med formel (IIa) eller (IIb)



IIa

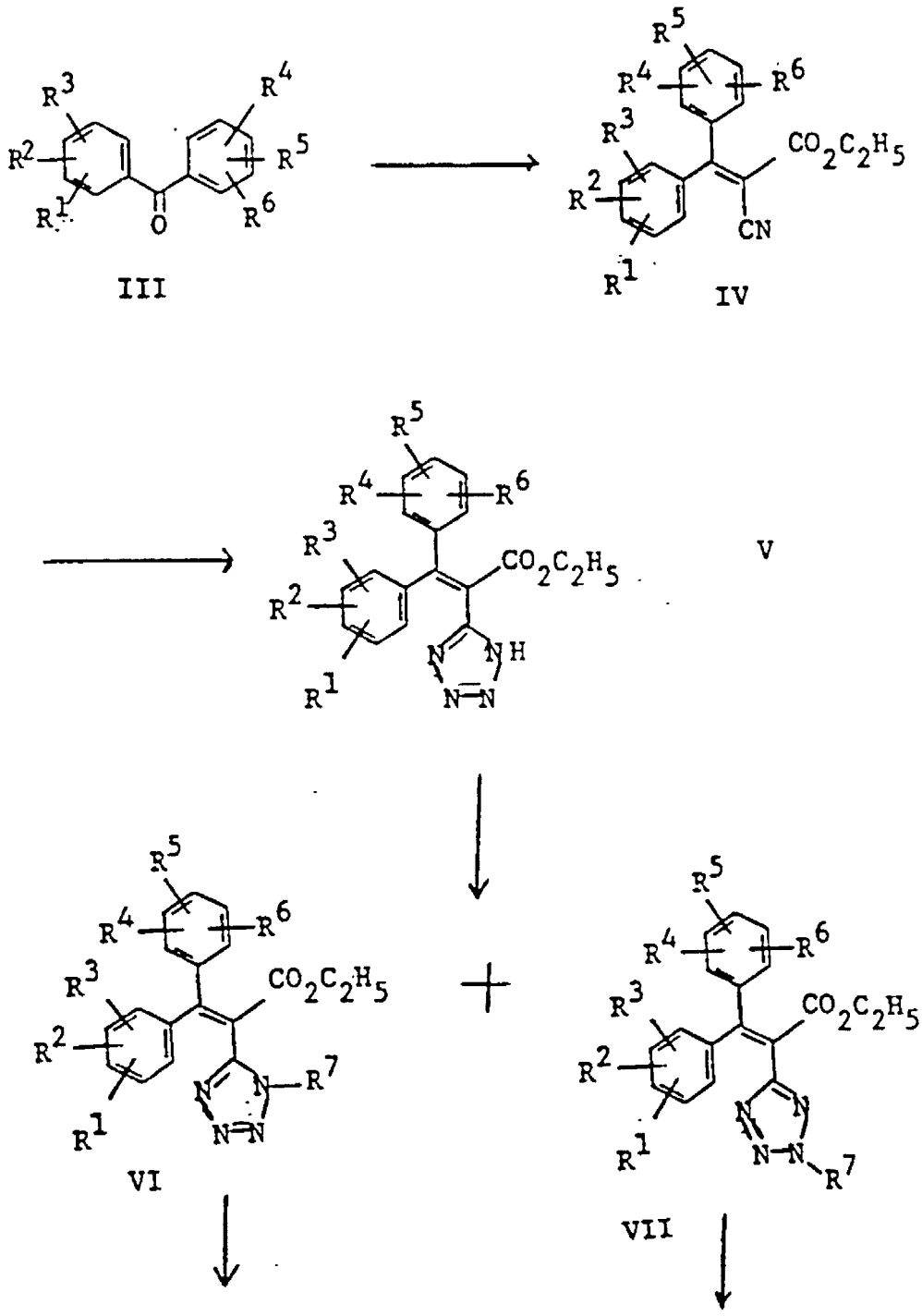


IIb

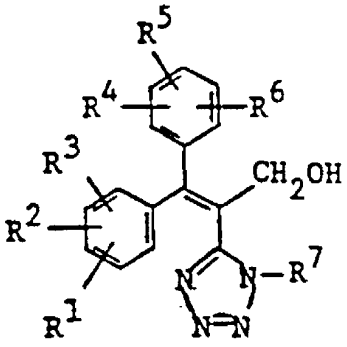
hvor
R^1 og R^4 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy eller trifluormethyl,
R^2, R^3, R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkoxy, og
R^7 er C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy-lavere alkyl, (2-methoxyethoxy)methyl, eller R^{7a}, hvor R^{7a} er triphenylmethyl.

Forbindelserne med formel (IIa) og (IIb) kan fremstilles ud fra de eventuelt substituerede benzophenoner (III) ved aldolkondensation til opnåelse af den tetrasubstituerede olefin (IV) og omdannelse til tetrazolesteren (V) efterfulgt af alkylering af tetrazoldelen og reduktion af estergruppen i forbindelserne (VI) og (VII) med efterfølgende oxidering af de resulterende alkoholer (VIII) og (IX) som vist i reaktionsskema 1.

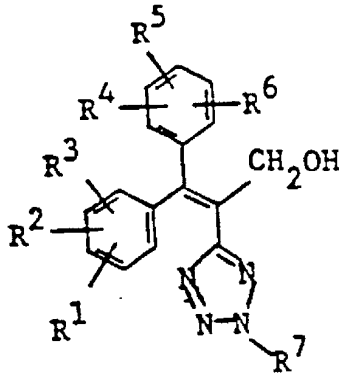
Reaktionsskema 1



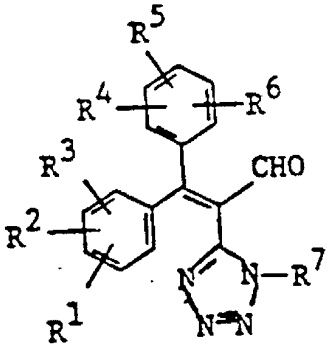
Reaktionsskema 1 (fortsat)



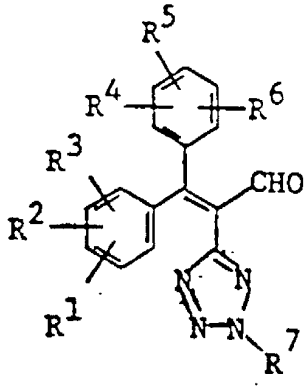
VIII



IX



IIa



IIb

I reaktionsskema 1 har R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 og R^7 den ovenfor angivne betydning. De eventuelt substituerede benzophenoner med formel (III) kan fremstilles ved hjælp af den generelle og velkendte Friedel Crafts-reaktion under anvendelse af en substitureret phenyl katalyseret med Lewis syre, f.eks. med aluminiumchlorid i carbontetrachlorid ved ca. 0°C. Der kendes et stort antal substituerede benzophenoner og deres fremstilling er beskrevet i teknikken, medens mange andre er kommercielt tilgængelige. Mange af udgangsmaterialerne med formel (III) er f.eks. beskrevet af G. Olah i Friedel Crafts and Related Reactions, bind. 3, del 1 og 2, Interscience Publishers, New York, 1964 og i deri indeholdte referencer. Friedel Crafts-reaktionen kan frembringe en blanding af benzophenoner, og i dette tilfælde kan blandingen adskilles på konventionel måde.

Den egnede benzophenon med formel (III) kan behandles med ethylcyanoacetat i en opløsningsmiddelblanding indeholdende iseddikesyre og et organisk opløsningsmiddel, såsom benzen eller toluen, i nærvær af en katalysator, fortrinsvis β-alanin. Reaktionen får lov at forløbe ved opløsningsmidlets tilbagesvalingstemperatur, og det vand, der produceres, fjernes azeotropt med en Dean-Stark fælde eller et lignende apparat, indtil produktionen af den tetrasubstituerede olefin (IV) praktisk taget er løbet til ende. Nitrilgruppen i forbindelse (IV) omdannes derefter til den heterocycliske tetrazoldel i forbindelse (V) ved omsætning med azidotributylstannan uden opløsningsmiddel eller i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom benzen, toluen eller xylen, ved opløsningsmidlet tilbagesvalingstemperatur.

1H-tetrazolforbindelsen med formel (V) kan derefter alkyleres med forskellige alkyleringsmidler på kendte måder. 1H-tetrazolen med formel (V) kan således behandles med en stærk base, såsom natriumhydrid, i et ikke-reaktivt opløsningsmiddel, f.eks. benzen, toluen, diethylether og N,N-dimethylformamid eller en blanding deraf ved en temperatur fra -30°C til ca. 50°C, og derefter med et alkyleringsmiddel, f.eks. methyliodid, ethyliodid, bromtriphenylmethan eller lignende, eller med isobutylen i nærvær af en stærk syre, såsom svovlsyre. Temperaturen er ikke kritisk og afhænger sædvanligvis af det anvendte alkyleringsmiddel. Denne ikke-specifikke alkyleringsmetode giver en isomer blanding af alkylerede produkter, som kan adskilles på konventionelle måder, såsom ved krystallisation eller chromatografi, til opnåelse af de ønskede 1-sub-

stituerede tetrazolforbindelser (VI) og 2-substituerede tetrazolforbindelser (VII).

Det er åbenbart for fagmanden, at kombinationen af reaktionsbetingelser og det specifikke alkyleringsmiddel, der anvendes, overvejende kan frembringe en isomer. Når forbindelsen med formel (V), hvor R^1 og R^4 er para-fluor, og R^2, R^3, R^5 og R^6 er hydrogen, f.eks. alkyleres med isobutylen giver dette primært den 2-isomere tetrazol, som vist i eksempel 32. Alternativt kan betingelserne for alkyleringsreaktionen varieres til fremstilling af de ønskede tetrazoler (VI) og (VII) i forhold på ca. 1:1 til ca. 5:1. Når det er ønskes at fremstille forbindelser med formel (I), hvor R^7 er hydrogen, foretrækkes alkylering af en forbindelse (V) med en beskyttende gruppe, såsom triphenylmethyl. I dette tilfælde fremstilles overvejende 2-isomeren af forbindelse (VII) som beskrevet i eksempel 106. Efterfølgende fjernelse af den beskyttende gruppe frembringer derefter en forbindelse med formel (I), hvor R^7 er hydrogen. Det er således åbenbart for fagmanden, at de relative mængder af alkylerede produkter (VI) og (VII) kan påvirkes af de anvendte reaktionsbetingelser og reagenser.

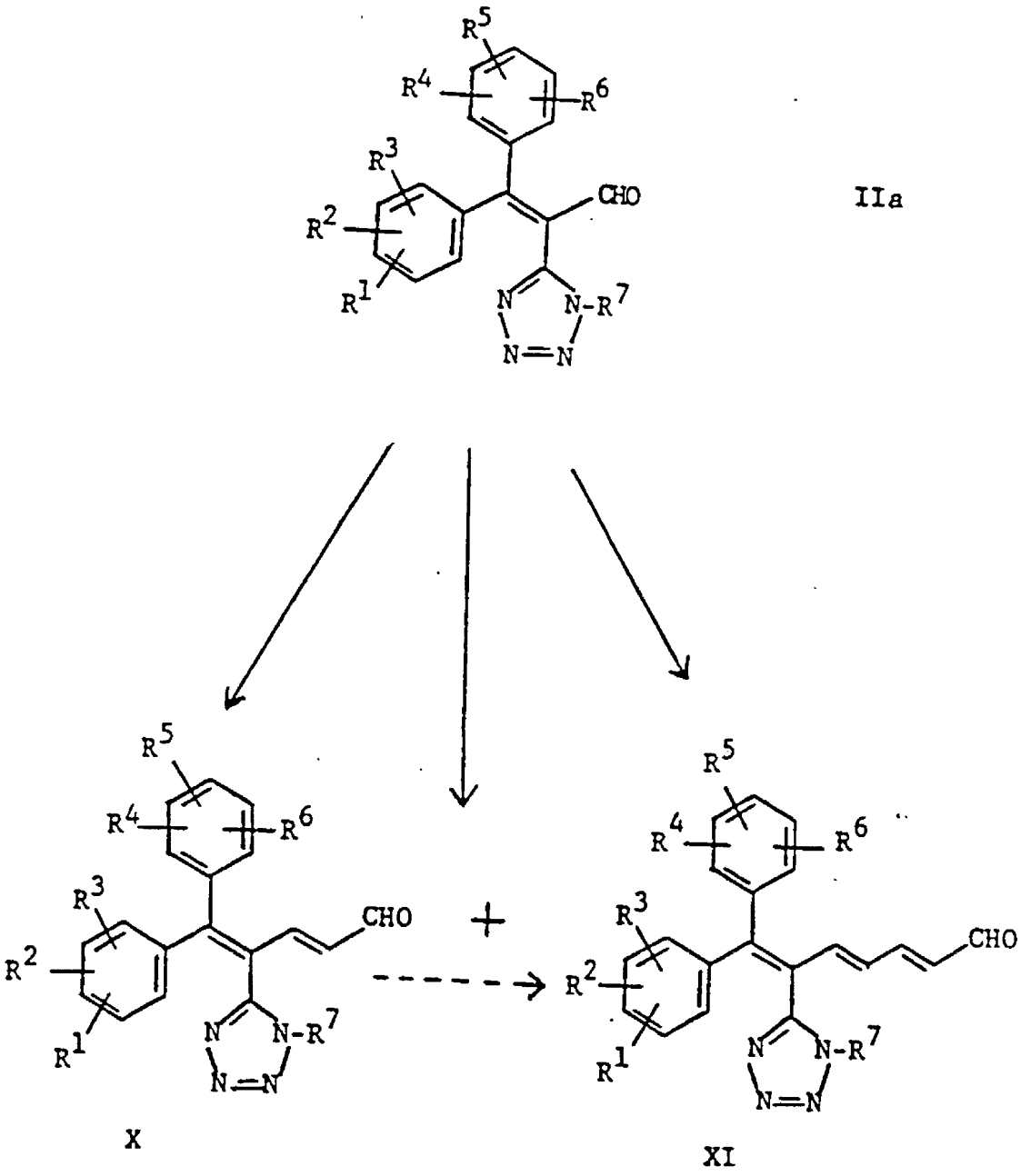
Tetrazolestrene med formel (VI) og (VII) kan derefter omdannes sammen som en blanding eller fortrinsvis individuelt efter adskillelse ved standardmetoder til de respektive alkoholer VIII og IX ved en række kendte reaktioner. Ifølge en reaktionsmåde hydrolyseres forbindelsen med formel (VI) først ved konventionelle metoder, såsom basehydrolyse, dvs. med lithiumhydroxid, kaliumhydroxid og natriumhydroxid. Den resulterende syre (dvs. eksempel 5) omdannes derefter til et acylchlorid (eksempel 6A) ved omsætning med et reagens, såsom oxalylchlorid i methylenchlorid, ved tilbagesvalingstemparatur, og det resulterende acylchlorid reduceres med et reduktionsmiddel, fortrinsvis lithiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran ved -78°C, til fremstilling af alkoholerne med formel (VIII). Alkoholerne med formel (IX) kan fremstilles ud fra esteren med formel (VII) ved en række lignende omsætninger, der anvendes til omdannelse af estrene (VI) til alkoholerne (VIII). Alternativt og mere foretrukkent kan alkoholerne (VIII) og (IX) fremstilles i et trin ud fra de tilsvarende estre (VI) og (VII) ved reduktion med reduktionsmidler, såsom diisobutylaluminiumhydrid, i et ikke-reducerbart inert opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid, ved lave temperaturer, fortrinsvis ca. -78°C.

Blandingen af allylalkoholer med formel (VIII) og (IX) kan ved om-

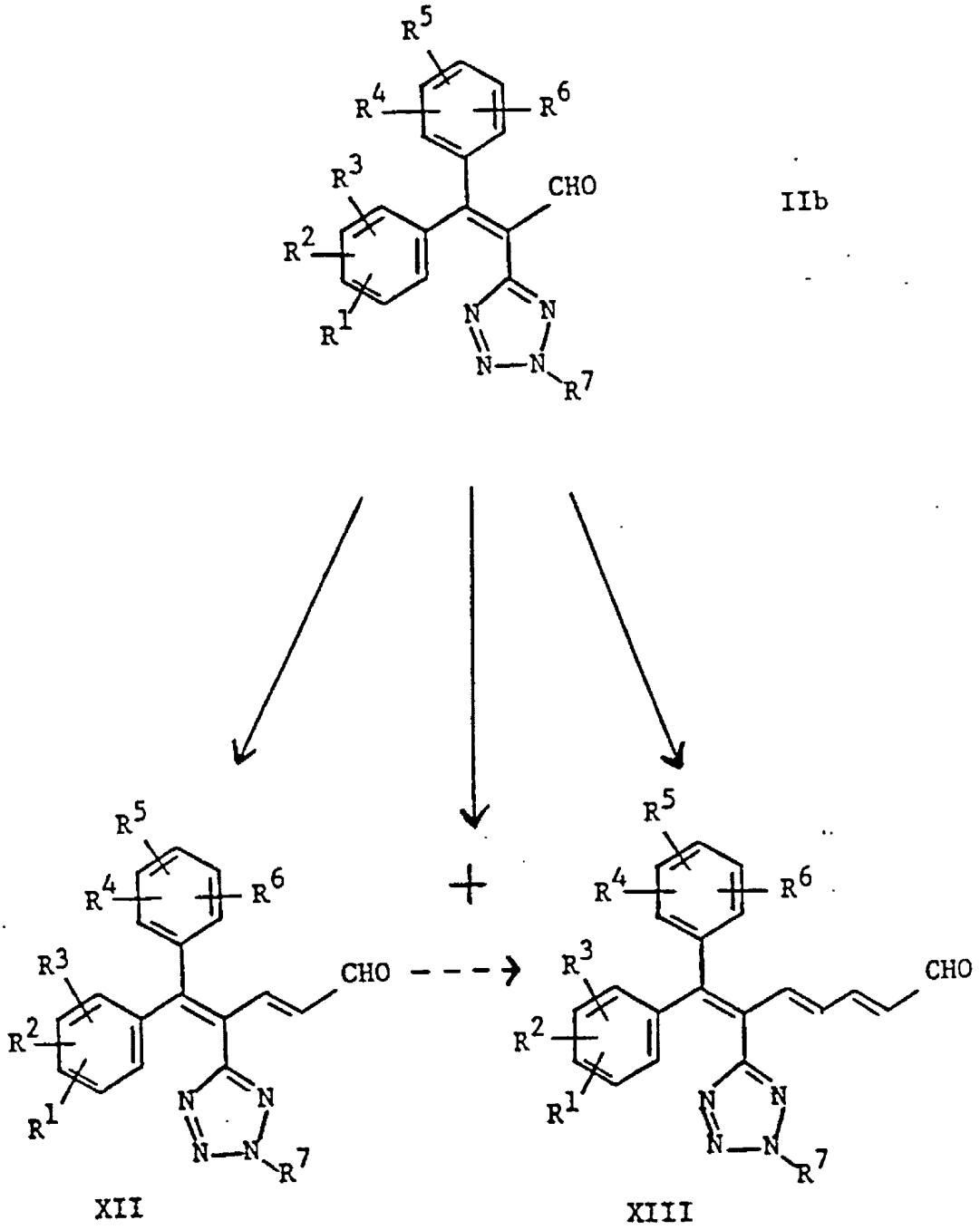
givelsestemperatur let oxideres ved hjælp af konventionelle oxidationsmidler, såsom pyridiniumchlorchromat, i et ikke-reaktivt opløsningsmiddel, fortrinsvis methylenchlorid. De separerede allylalkoholer med formel (VIII) og (IX) kan fortrinsvis oxideres individuelt på samme måde til fremstilling af de tilsvarende allylaldehyder med formel (IIa) og (IIb).

Forbindelserne med formel (I) kan fremstilles ud fra en forbindelse med formel (IIa) eller (IIb) ved forskellige alternative reaktionsforløb via forskellige klasser af hidtil ukendte mellemprodukter. Det vil være åbenbart for fagmanden, at fremstillingen af forbindelser med formel (I), hvor n er 0, 1 eller 2, nødvendigvis vil omfatte 3 hidtil ukendte aldehydmellemprodukter. Hvis det således er hensigten at fremstille forbindelser med formel (I), hvor n er 0, underkastes forbindelsen med formel (IIa) eller (IIb) en passende anionalkylering som beskrevet i det foreliggende. Hvis det imidlertid er hensigten at fremstille forbindelser med formel (I), hvor n er 1 eller 2, udføres der passende Wittig reaktioner til fremstilling af de nødvendige, hidtil ukendte, homologe aldehyder (X) og (XI) for 1-isomeren og aldehyder (XII) og (XIII) for 2-isomeren, som vist i reaktionsskema 2 hhv. 3.

Reaktionsskema 2



Reaktionsskema 3



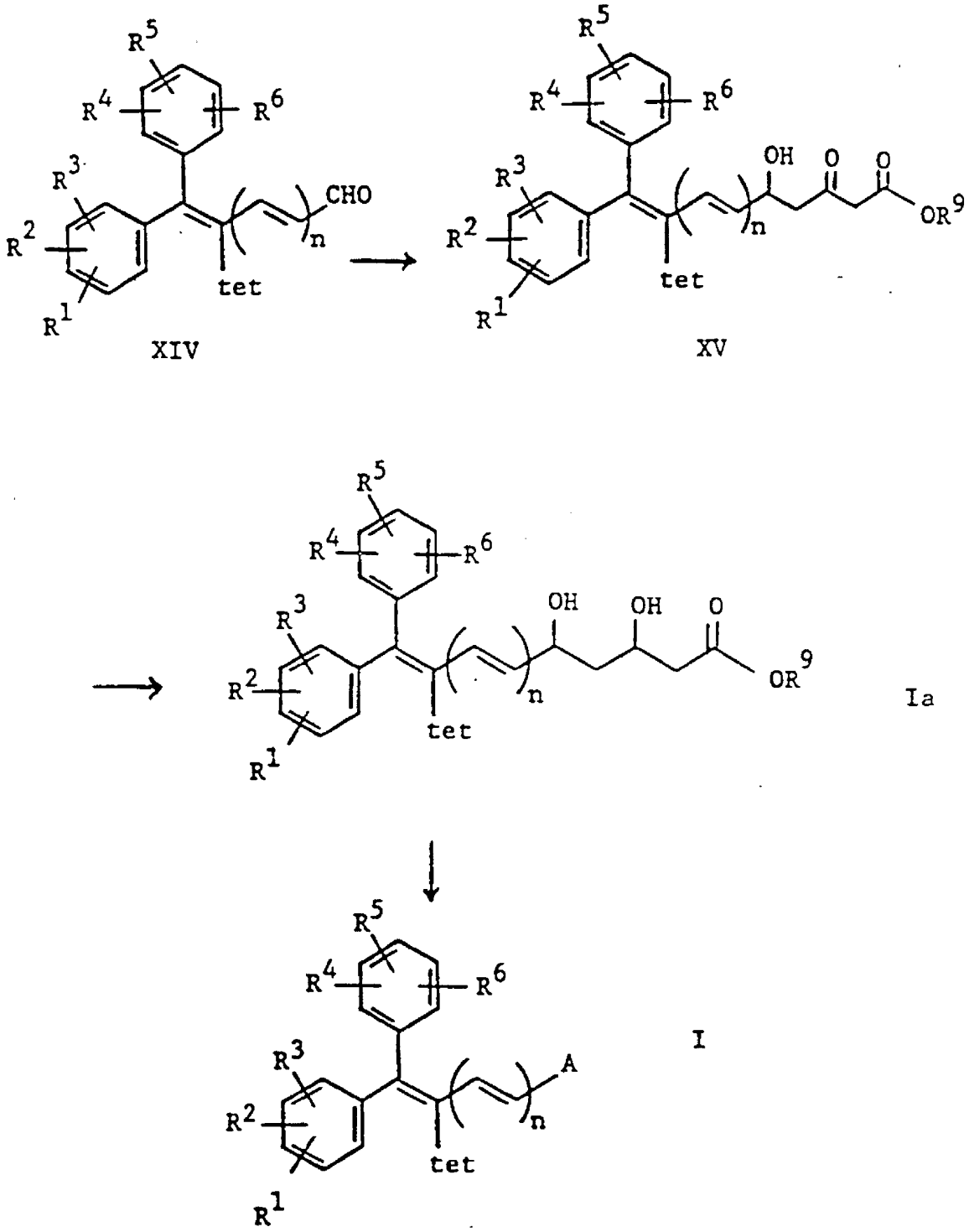
I reaktionsskema 2 og 3 har R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 og R^7 de ovenfor anførte betydninger, og R^7 kan også være R^{7a}, hvor R^{7a} er triphenylmethyl. I reaktionsskema 2 kan et allylaldehyd med formel (IIa) f.eks. behandles med triphenylphosphoranylidenacetaldehyd i et ikke-reaktivt opløsningsmiddel, såsom benzen, toluen, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan eller lignende. Reaktionstemperaturen er ikke kritisk og omsætningen kan udføres mellem omgivelsestemperatur og opløsningsmidlets tilbagesvalingstemperatur. Det foretrækkes hensigtsmæssigt at udføre omsætningen ved tilbagesvalingstemperatur. Det vil være åbenbart for fagmanden, at reaktionsbetingelserne og antallet af ækvivalenter af triphenylphosphoranylidenacetaldehyd, der anvendes pr. ækvivalent af en forbindelse med formel (IIa) er kritisk. Hvis der kun anvendes én eller lidt mere end én ækvivalent Wittig reagens og reaktionsbetingelserne ikke kontrolleres omhyggeligt, f.eks. tid, temperatur, tilsætningsmåde, etc., kan der fremstilles en blanding af dienaldehyd (X) og trienaldehyd (XI). Forholdet mellem aldehyderne (X) og (XI) afhænger naturligvis af de anvendte reaktionsbetingelser. I et specifikt eksempel beskrevet i det foreliggende, eksempel 8, frembringes et forhold på ca. 9:1 mellem aldehydet med den almene formel (X) og aldehydet med den almene formel (XI) ud fra det tilsvarende aldehyd med den almene formel (IIa). Wittig reaktionen kan også anvendes til hjælp ved den selektive omsætning og seperation af forbindelser ved anvendelse af mindre end 1 ækvivalent Wittig reagens til fremstilling af primært dienaldehydet (X). Anvendelsen af 1/2 ækvivalent Wittig reagens som beskrevet i eksempel 69 tilvejebringer f.eks. det ønskede dienaldehyd (X) og uomsatte aldehyd (IIa), som nu lettere kan frasepareres. Omsætningen udføres fortrinsvis med ca. 1 ækvivalent Wittig reagens under kontrollerede reaktionsbetingelser, f.eks. som beskrevet i eksempel 77 til fremstilling af det ønskede dienaldehyd (X) uden nogen påviselig mængde (ved NMR) af det homologe trienaldehyd. Hvis det imidlertid er hensigten at fremstille trienaldehyder med formel (XI) udføres omsætningen af aldehydet med formel (IIa) med mindst 2 ækvivalenter Wittig reagens eller alternativt omsættes dienaldehydet (X) med et yderligere ækvivalent Wittig reagens til fremstilling af trienaldehydet med formel (XI). Det vil således være åbenbart for fagmanden, at fremstillingen af de ønskede homologe aldehyder (X) og (XI), hvor n er henholdsvis 1 eller 2, kan kontrolleres som ønsket ved anvendelse af en passende mængde Wittig reagens og passende

reaktionsbetingelser.

Omdannelse af et aldehyd med formel (IIb) til det tilsvarende homologe dienaldehyd med formel (XII) og trienaldehyd med formel (XIII), som vist i reaktionsskema 3 kan udføres ved metoder, der er identiske med de metoder, der er beskrevet ovenfor for fremstilling af aldehyderne med formel (X) og (XI). Det er åbenbart, at nogle vinyloge aldehyder i reaktionsskema 2 og 3 let og hensigtsmæssigt kan isoleres, medens andre er mere vanskelige. I specielle tilfælde, hvor det var svært at separere aldehyderne med de anvendte chromatografiske systemer, anvendes blandingen af aldehyder, f.eks. aldehyder (X) og (XI) i næste trin, hvor adskillelse og isolering af dien- og trienforbindelser let kan udføres ved chromatografi eller anden konventionel teknik.

Forbindelserne med formel (I), hvor X er -OH, kan fremstilles ud fra en forbindelse med formel (IIa), (IIb), (X), (XI), (XII) eller (XIII) via en generel reaktionsvej vist i reaktionsskema 4. Alle aldehyder i reaktionsskema 2 og 3 er kombineret i en formel og betegnes som forbindelserne med formel (XIV), hvor n er 0, 1 eller 2, og R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 har de ovenfor anførte betydninger.

Reaktionsskema 4



I reaktionsskema 4 kan det næstsidste mellemprodukt med formel (XV), hvor R^9 er en methyl-, ethyl- eller t-butylgruppe, som sammen med det oxygenatom, hvortil det er bundet, danner en hydrolyserbar estergruppe, fremstilles ud fra det tilsvarende aldehyd med formel (XIV) ved omsætning af dianionen af en acetoacetatester fremstillet in situ, f.eks. som beskrevet i eksempel 10 og 90. Omsætningen kan udføres i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, ved lave temperaturer fra -78°C til ca. 0°C, fortrinsvis fra ca. -78°C til -40°C, indtil omsætningen praktisk taget er løbet til ende. Hvis en forbindelse med formel (XV) fremstilles ud fra en blanding af aldehyder med formel (XIV), kan forbindelserne med formel (XV), især hvor n er 1 og 2, med fordel separeres og isoleres på dette trin på konventionel måde.

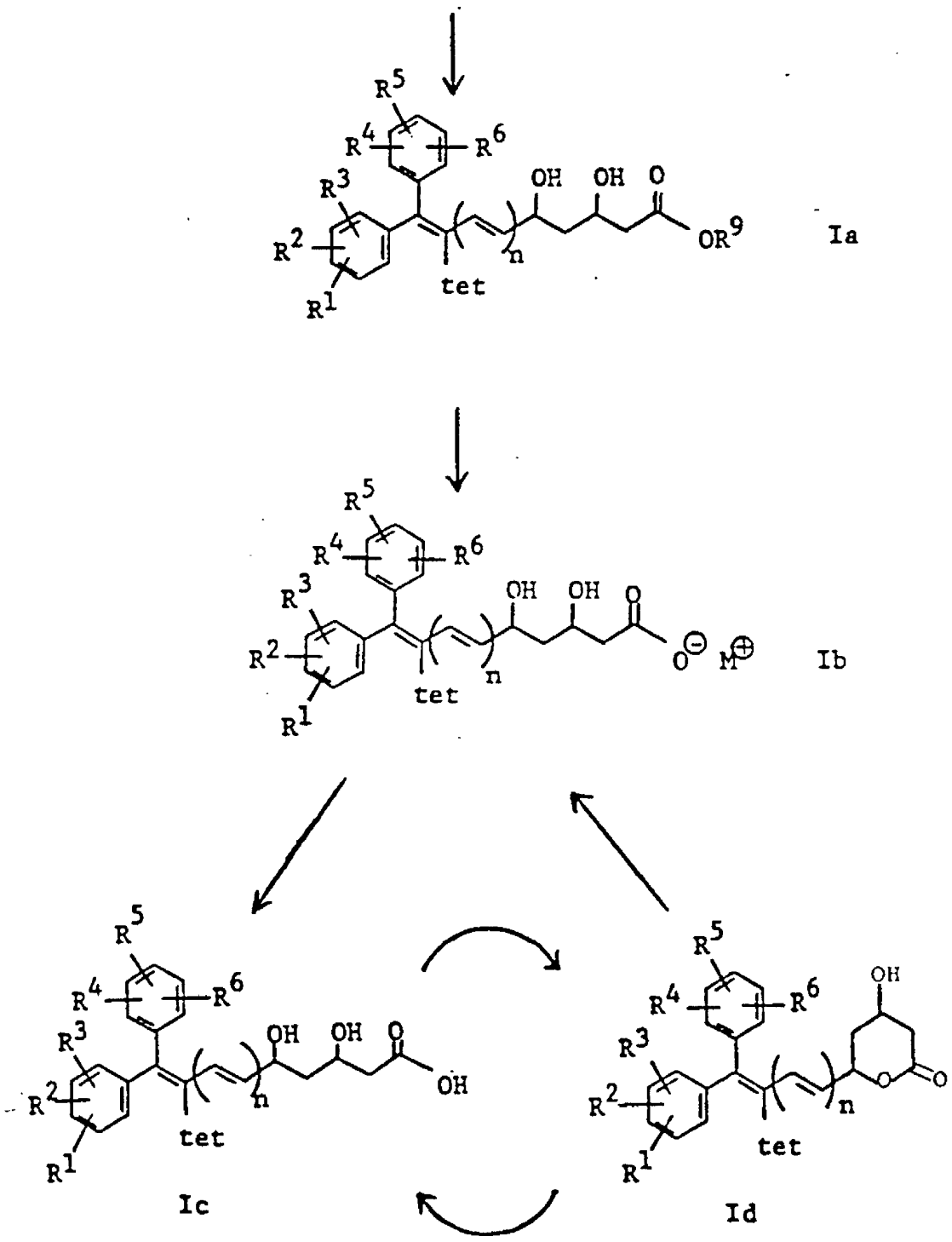
Ketonesteren med formel (XV) kan reduceres til en dihydroxyester med formel (Ia) ved reduktion af ketongruppen med reduktionsmidler, der er kendte i teknikken, f.eks. natriumborhydrid, natriumcyanoborhydrid, zinkborhydrid, disiamylboran, diboran, ammoniumboran, t-butylaminboran, pyridinboran, lithium-tri-s-butylborhydrid eller lignende reduktionsmidler, som hverken reducerer eller hydrolyserer carboxylsyreestergruppen. Omsætningen udføres fortrinsvis på stereospecifik måde ved en totrins stereospecifik reduktion til maksimal produktion af den foretrukne erythro-isomere af forbindelsen med formel (I). Den stereospecifikke reduktion af en forbindelse med formel (XV) udføres med trisubstituerede alkylboraner, fortrinsvis triethylboran, eller alkoxydialkylboraner, fortrinsvis methoxydiethylboran eller ethoxydiethylboran (Tetrahedron Letters, 28, 155 (1987)) ved en temperatur fra ca. -70°C til ca. omgivelsestemperatur. Det kompleks, der fremstilles reduceres derefter med natriumborhydrid ved en temperatur på ca. -50°C til ca. -78°C i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, diethylether eller 1,2-dimethoxyethan, fortrinsvis tetrahydrofuran. Reduktionen afsluttes ved tilsætning af methanol. Den resulterende forbindelse med formel (Ia) fremstillet ved den stereospecifikke reduktion indeholder to asymmetriske carbonatomer, der bærer hydroxygruppen i en erythro konfiguration. Reduktion af ketongruppen under de her anvendte betingelser frembringer således primært erythroisomerer af forbindelserne med formel (Ia) og kun en ringe mængde af de mindre foretrukne threo-isomerer. Forholdet mellem de fremstillede erythro og threo isomerer varierer afhængigt af den specifikke forbindelse og de reaktions-

betingelser, der anvendes. Dette forhold er almindeligvis ca. 9:1 til 9,8:0,2. Anvendelsen af en ikke-specifik reduktion vil imidlertid normalt give en 1:1 blanding af isomerer. Ikke desto mindre kan blandingen af isomerer separeres og renses på konventionel måde og derefter omdannes til forbindelserne med den almene formel (I) på en for fagmanden kendt konventionel måde.

Forbindelserne med formel (I), hvor X i gruppen A er -OH, og R^8 er hydrogen (Ic), en alkylgruppe eller phenylmethyl (Ia) eller Na eller K (Ib), eller hvor A danner en lacton (Id), kan fremstilles og om ønsket omdannes indbyrdes som vist i reaktionsskema 5.

Reaktionsskema 5

Forbindelser med formel (I)



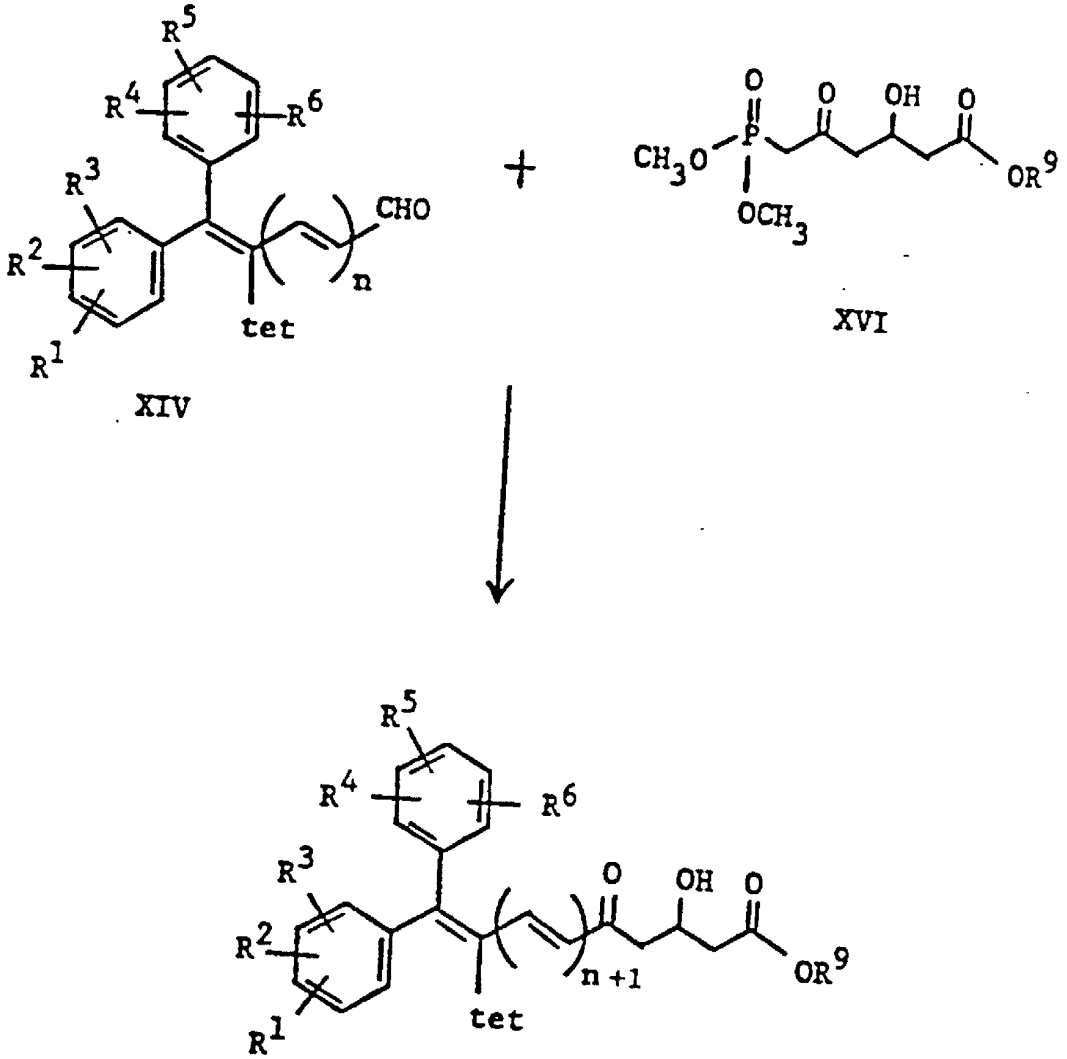
I reaktionsskema 5 har R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, tet og n de ovenfor anførte betydninger, R^9 er en alkyl- eller phenylmethylgruppe, som sammen med det oxygenatome, hvortil det er bundet, danner en hydrolyserbar estergruppe, og M^+ er en Na- eller K-kation. Fremstillingen af en forbindelse med formel (Ib) ud fra en forbindelse med formel (Ia) udføres fortrinsvis ved basehydrolyse med baser, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid eller lithiumhydroxid, i et organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, ethanol eller methanol, ved en temperatur fra 0-50°C. En kations form bestemmes almin-deligvis af den tilsvarende kation fra det anvendte hydroxid. Om ønsket kan kationen imidlertid ombyttes med en anden kation ved behandling med ionbytterharpikser.

Forbindelsen med formel (Ic) kan ringsluttes til den tilsvarende lacton med formel (Id) ved konventionelle lactondannelsesmetoder, f.eks. ved opvarmning af syren i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom benzen, toluen eller xylen, og azeotrop fjernelse af det vand, der dannes, eller ved behandling af forbindelsen med formel (Ic) i et inert organisk opløsningsmiddel, f.eks. toluen, benzen, diethylether eller methylenchlorid, med en syre, såsom p-toluensulfonsyre, i nærvær af et tørremiddel, f.eks. $NaSO_4$, $MgSO_4$ eller molekylsigter. Lactondannelsen udføres fortrinsvis ved aktivering af carboxylgruppen med et carbodiimid som beskrevet i eksemplerne, i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, og fortrinsvis i methylenchlorid eller ethylacetat, ved ca. omgivelsestemperatur til fremstilling af lactonen med formel (Id). Hvis den relative stereokemiske konfiguration af de 2 carbonatomer, der bærer hydroxygrupperne er anbragt som erythro i formel (Ic), frembringer lactondannelsen den ønskede trans-lacton med formel (Id), ellers frembringer lactondannelsen en blanding af trans- og cis-lactoner.

Den resulterende lacton med formel (Id) kan om ønsket hydrolyseres med base eller syre til fremstilling af forbindelser med hhv. formel (Ib) eller (Ic), eller lactonen kan hydrolyseres i nærvær af en alkohol til fremstilling af forbindelserne med formel (Ia).

Forbindelserne med formel (I), hvor X er O i definitionen for substituent A, kan fremstilles ved omsætning af et passende aldehyd med formel (XIV) med phosphonatforbindelsen med formel (XVI) som vist i reaktionsskema 6.

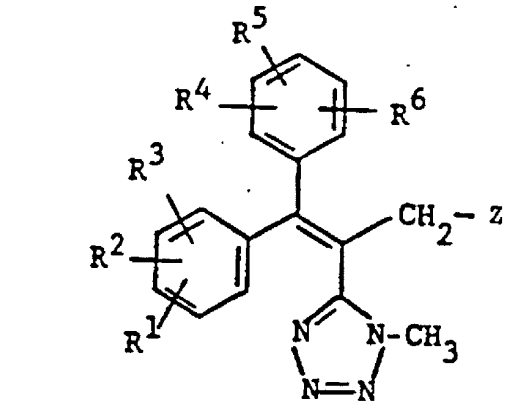
Reaktionsskema 6



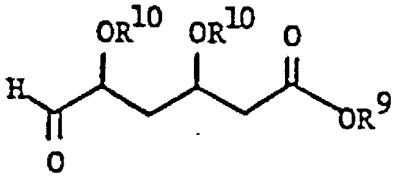
I reaktionsskema 6 har R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, tet og n de ovenfor anførte betydninger, og R^9 er en alkyl- eller phenylmethylgruppe, som sammen med det oxygenatom, hvortil det er bundet, danner en hydrolyserbar estergruppe. Fremstillingen af en forbindelse med formel (Ie) kan udføres som vist i reaktionsskema 6 i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom acetonitril, methylenchlorid, chloroform, tetrahydrofuran eller lignende, ved en temperatur fra 0°C til opløsningsmidlets tilbagesvalingstemperatur, fortrinsvis ved omgivelsestemperatur i nærvær af en egnet organisk base. Egnede organiske baser omnfatter tertiære aminer, såsom triethylamin, N-methylmorpholin, N-methylpiperidin, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan ("DABCO"), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en ("DBU"), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en ("DBN") eller lignende. Den resulterende forbindelse med formel (Ie), hvor R^9 er en hydrolyserbar estergruppe, kan om ønsket hydrolyseres på konventionel måde til fremstilling af forbindelser med formel (I), hvor R^9 er omdannet til R^8-substituenten som beskrevet i det foreliggende og vist i reaktionsskema 5.

Under et alternativt reaktionsforløb kan en foretrukket udformning af forbindelserne med formel (I), hvor n er 1, X er -OH, og tet er 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl, fremstilles ved metoden beskrevet i reaktionsskema 7.

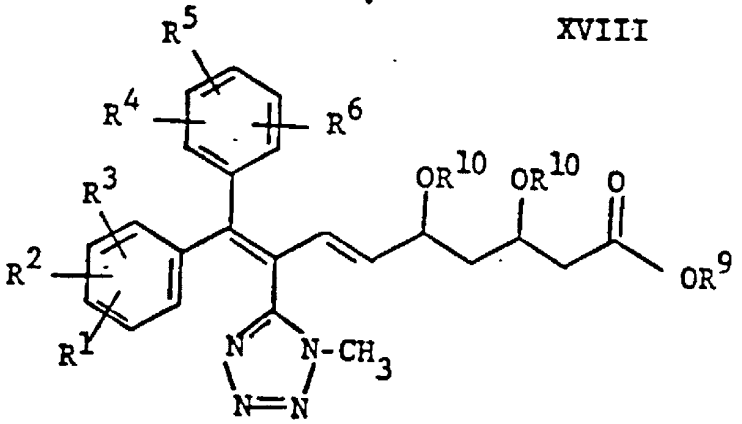
Reaktionsskema 7



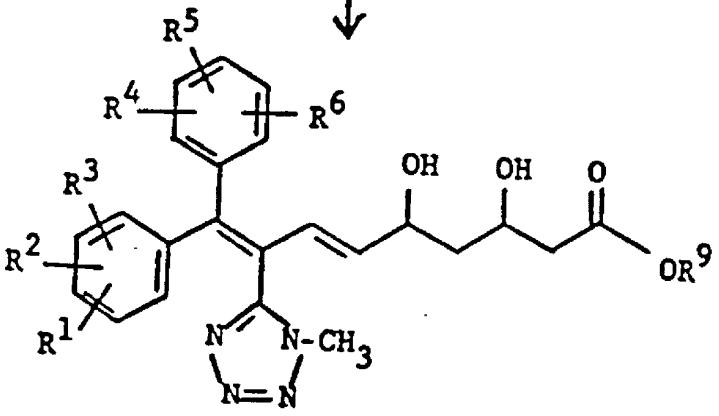
XVII eller XVIIa



XVIII

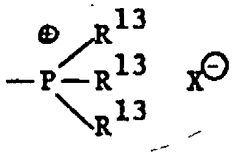


XIX



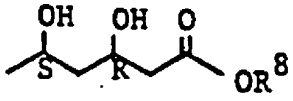
If

I reaktionsskema 7 har R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 de ovenfor anførte betydninger, R^9 er en alkyl- eller phenylmethylgruppe, som sammen med det oxygenatom, hvortil det er bundet, danner en hydrolyserbar estergruppe, R^{10} er t-butyldiphenylsilyl, og Z er $-\overset{\overset{O}{\|}}{P}-(OR^{12})_2$ eller

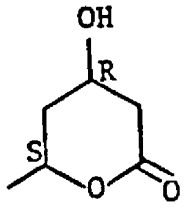


hvor R^{12} er C_{1-4}-alkyl, R^{13} er phenyl, som er usubstitueret eller substitueret med 1 eller 2 C_{1-4} alkyl- eller chlorsubstituenter, og X er brom, chlor eller iod. Phosphoniumsaltet med formel (XVII) eller phosphonatet med formel (XVIIa) som er beskrevet i det foreliggende, i sydafrikansk patent nr. 88/1279, kan omsættes med et silylbeskyttet aldehyd med formel (XVIII), som i sig selv fremstilles ved fremgangsmåder beskrevet i Tetrahedron Letters, 25, 2435 (1984) og i US-patentskrift nr. 4.571.428 til fremstilling af den silylbeskyttede forbindelse med formel (XIX). Omsætningen kan udføres i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran eller N,N-dimethylformamid, i nærvær af en stærk base, f.eks. lithiumdiisopropylamid, n-butyllithium eller kalium-t-butoxid, ved en temperatur på ca. -78°C til ca. 0°C. Forbindelsen med formel (XIX) kan derefter let desilyleres på velkendt måde, såsom med 48% flussyre eller fortrinsvis med tetrabutylammoniumfluorid i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran eller acetonitril, til fremstilling af erythroforbindelserne med formel (If), hvilket er en mere foretrukket udformning af forbindelserne med formel (Ia). R^9-substituenten kan derefter omdannes til R^8-substituenten som beskrevet i det foreliggende og belyst mned reaktionsskema 5.

Hvis det ønskes primært at fremstille en stereoisomer af en forbindelse med formel (I) anvendes fortrinsvis optisk rene udgangsmaterialer. De forskellige metoder, der kan anvendes til fremstilling af en isomer af en forbindelse med formel (I), hvor X er -OH, er belyst med reaktionsskema 8, 9 og 10. Den mest foretrukne isomere af en forbindelse med formel (I), hvor A er defineret som

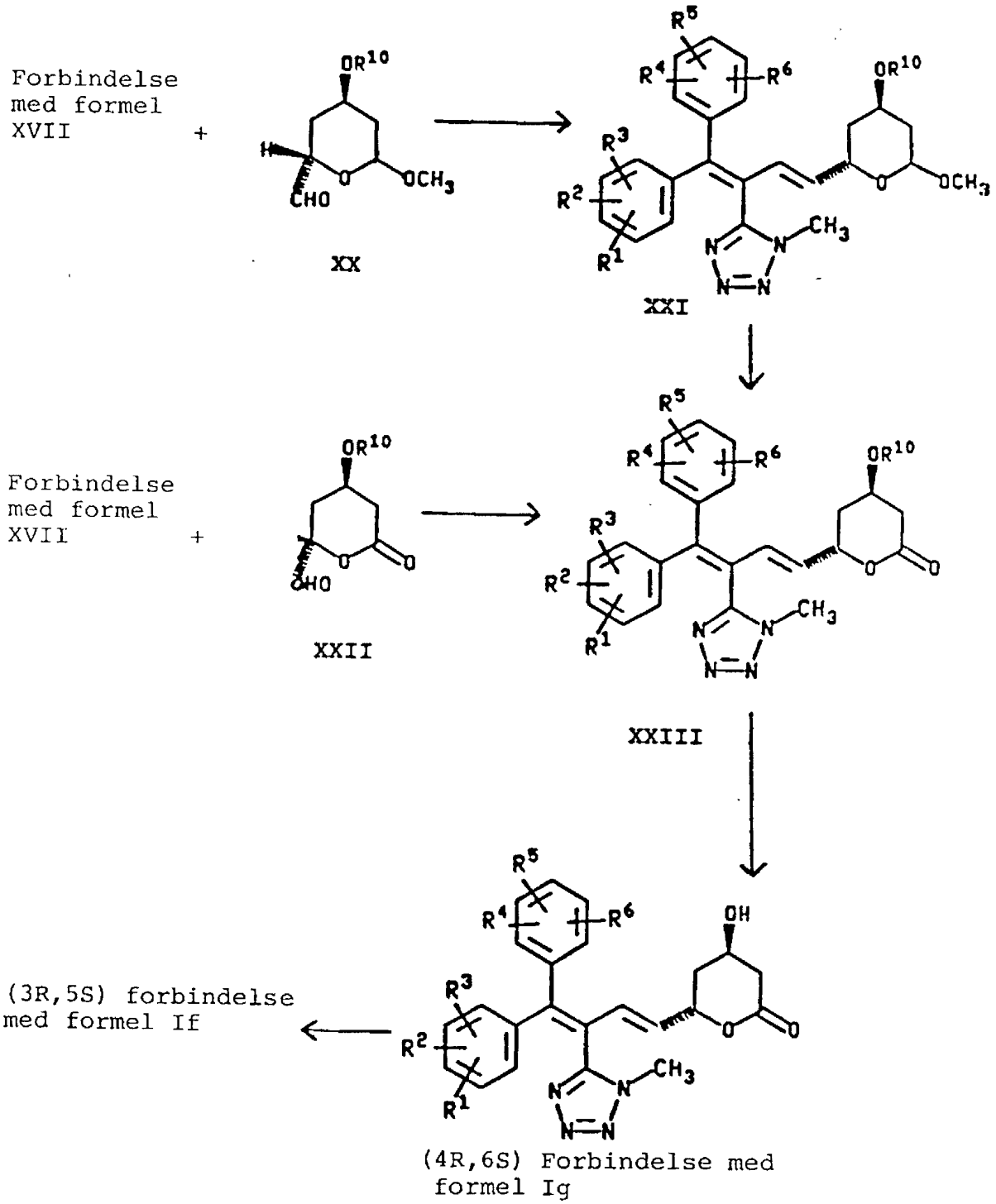


er (3S,5S) isomeren, og den mest foretrukne isomere af en forbindelse med formel (I), hvor A er defineret som



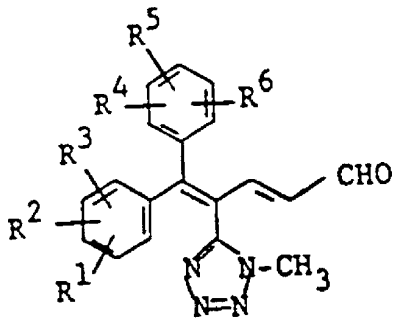
er (4R,6S) isomeren. Det er åbenbart, at det kun er nødvendigt at have én af ovennævnte definitioner for A for forbindelser med formel (I), da de kan indbyrdes kan omdannes som vist i reaktionsskema 5. Til illustration af anvendelsen af optisk rene udgangsmaterialer vises i reaktionsskema 8, 9 og 10 fremstillingen ad 3 syntese veje af en foretrukken udformning af forbindelserne med formel (I), såsom (3R,5S) isomeren af forbindelser med formel (If).

Reaktionsskema 8

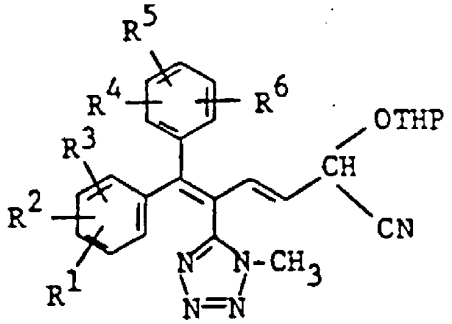


I reaktionsskema 8 har R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 de ovenfor anførte betydninger, og R^{10} er t-butyldiphenylsilyl. Udgangsmaterialerne (XX) og (XXII) er kendte og deres fremstilling er beskrevet i Tetrahedron Letters, 23, 4305 (1982) og US-patent nr. 4.613.610. Forbindelsen med formel (XVII) eller formel (XVIIa) kan omsættes med forbindelsen med formel (XX) i et inert organisk opløsningsmiddel til fremstilling af forbindelserne med formel (XXI), som derefter kan hydrolyseres med syre i en opløsningsmiddelblanding indeholdende eddikesyre, tetrahydrofuran og vand, efterfulgt af forsigtig oxidation med pyridiniumchlorchromat i methylenchlorid til fremstilling af den ønskede trans-lacton med formel (XXIII). Alternativt kan trans-lactonen med formel (XXIII) fremstilles direkte ved kondensation af en forbindelse med formel (XVII) og en forbindelse med formel (XXII). Desilylering med 48% flussyre i acetonitril og fortrinsvis med tetrabutylammoniumfluorid giver (4R,6S) enantiomeren af en forbindelse med formel (Ig), som derefter om ønsket kan omdannes til (3R,5S) enantiomeren af en forbindelse med formel (If).

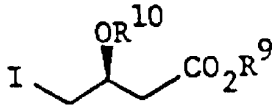
Reaktionsskema 9



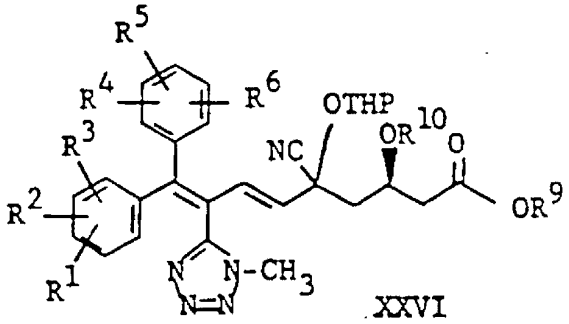
Xa



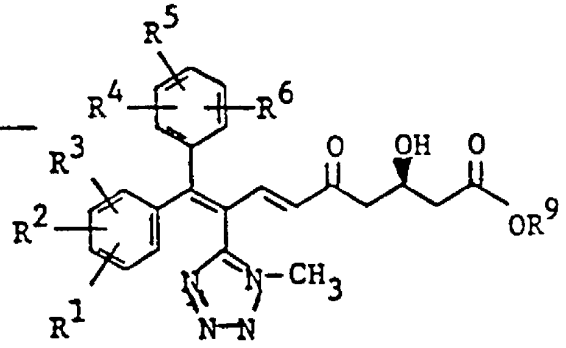
XXIV



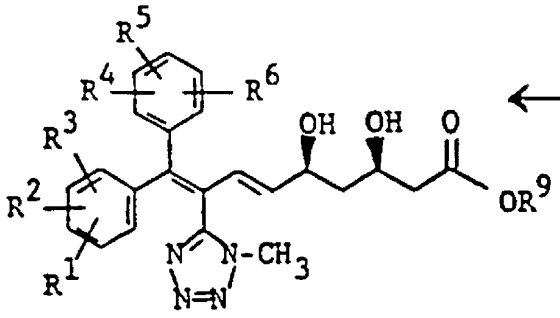
XXV



XXVI



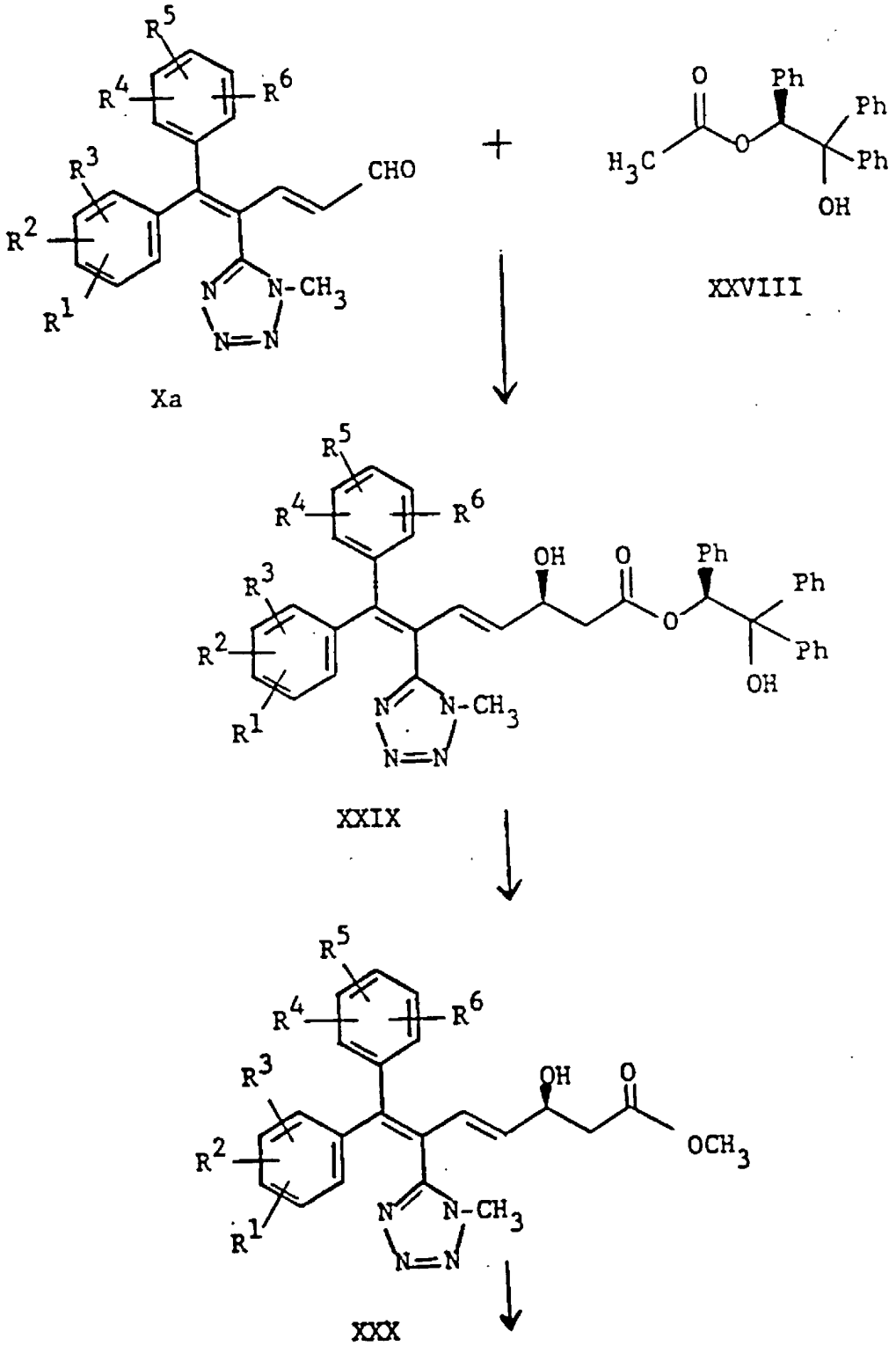
XXVII



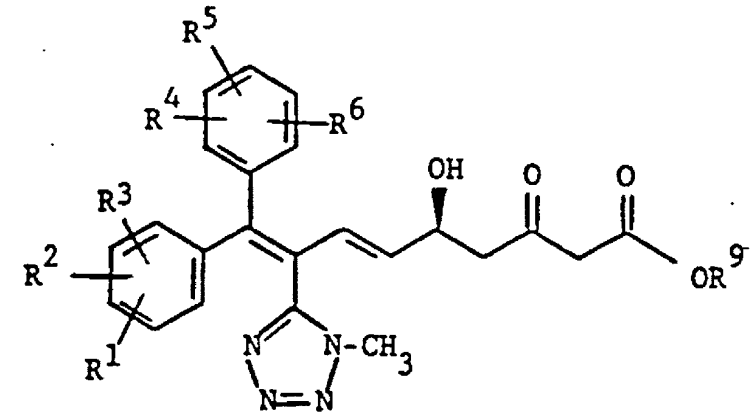
(3R,5S) forbindelse med formel If

Den anden stereospecifikke reaktionnsvej er vist i reaktionsskema 9, hvor R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 har de ovenfor anførte betydninger, R^9 er en alkyl- eller phenylmethylgruppe, som sammen med det oxygenatom, hvortil det er bundet, danner en hydrolyserbar estergruppe, og R^{10} er t-butyldimethylsilyl. Dienaldehydet med formel (Xa) kan behandles med natriumcycanid og det derved fremstillede cyanohydrin omdannes til et tetrahydropyranyl (THP) derivat med formel (XXIV). Forbindelsen med formel (XXVI) kan fremstilles ved omsætning af forbindelsen med formel (XXIV), som først behandles med en stærk base, såsom n-butyllithium, med en iodester med formel (XXV). Fremstilling af det optisk rene, beskyttede iodhydrin (XXV), hvor R^{10} er t-butyldimethylsilyl, og R^9 er methyl, er beskrevet i Tetrahedron Letters, 25, 2951 (1985). Fjernelse af beskyttelsesgruppen kan udføres ved syrehydrolyse til fremstilling af en ketoalkohol med formel (XXVII). Den stereospecifikke reduktion af en forbindelse med formel (XXVII) under anvendelse af natriumborhydrid-triethylboran eller natriumborhydrid-alkoxydialkylboran som beskrevet i det foreliggende kan anvendes til reduktion af 5-ketogruppen til den ønskede (5S)-stereokemi til fremstilling af (3R,5S) enantiomeren af forbindelsen med formel (If). Reaktionsskema 9 anviser således en fremgangsmåde til fremstilling af (3R,5S)-isomeren af en forbindelse med formel (I) under anvendelse af det optisk rene udgangsmateriale (XXV), som tilvejebringer det passende substituerede carbonatom i 3-stilling til dirigering af den stereospecifikke reduktion af 5-ketofunktionen.

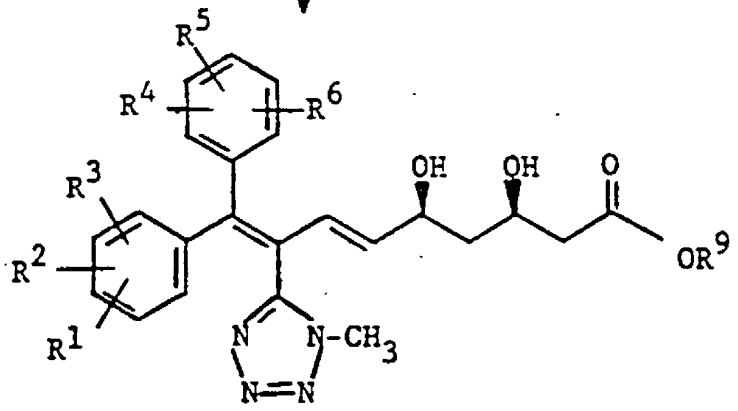
Reaktionsskema 10



Reaktionsskema 10 (fortsat)



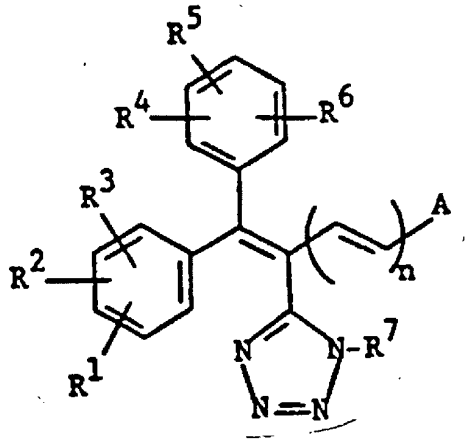
XXXI



(3R,5S) forbindelse med formel If

Den tredie stereospecifikke reaktionsvej er vist i reaktionsskema 10, hvor R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 og R^9 har de ovenfor anførte betydninger. Udgangsmaterialet med formel (XXVIII) er kendt og fremstillingen deraf er beskrevet i Tetrahedron Letters, 25, 5031 (1984). Forbindelsen med formel (XXVIII) behandles først med en ikke-nucleofil base, fortrinsvis lithiumdiisopropylamid i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, og det enolat, der dannes omsættes derefter med et allylaldehyd med formel (Xa) til fremstilling af en triphenylester med formel (XXIX). Ved behandling af forbindelsen med formel (XXIX) med natriummethoxid i methanol kan methylesteren med formel (XXX) isoleres. Ved omsætning af methylesteren med formel (XXX) med anionen af tert.-butylacetat, som fremstilles in situ, med en non-nucleofil base, såsom lithiumdiisopropylamid, fremstilles ketoesteren med formel (XXXI). Alternativt kan fremstillingen af en forbindelse med formel (XXXI) udføres ved direkte behandling af triphenylesteren med formel (XXIX) med anionen af tert.-butylester. Selektiv stereospecifik reduktion af den resulterende ketofunktion med formel (XXXI) med natriumborhydrid-triethylboran eller natriumborhydrid-alkoxydialkylboran som beskrevet i det foreliggende kan anvendes til fremstilling af (3R,5S) enantiomeren af en forbindelse med formel (If). Følgeligt anviser reaktionsskema 10 en metode til fremstilling af (3R,5S)-isomerer af en forbindelse med formel (I) ved anvendelse af det optisk rene udgangsmateriale (XXVIII), som tilvejebringer det passende substituerede carbonatom i 5-stilling til dirigering af den stereospecifikke reduktion af 3-ketofunktionen. I et specifikt eksempel ifølge opfindelsen, hvor R^1 og R^4 er fluor, og R^2, R^3, R^5 og R^6 er hydrogen, tilvejebringes en metode til fremstilling af en forbindelse med formel (If), som primært er (3R,5S) enantiomeren.

I en foretrukken udførelsesform for den foreliggende opfindelse har forbindelserne med formel (I) strukturen



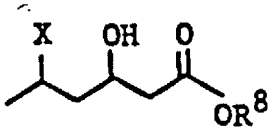
hvor

R^1 og R^4 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy eller trifluormethyl,

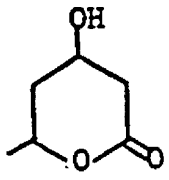
R^2, R^3, R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkoxy,

n er 0, 1 eller 2,

A er



eller

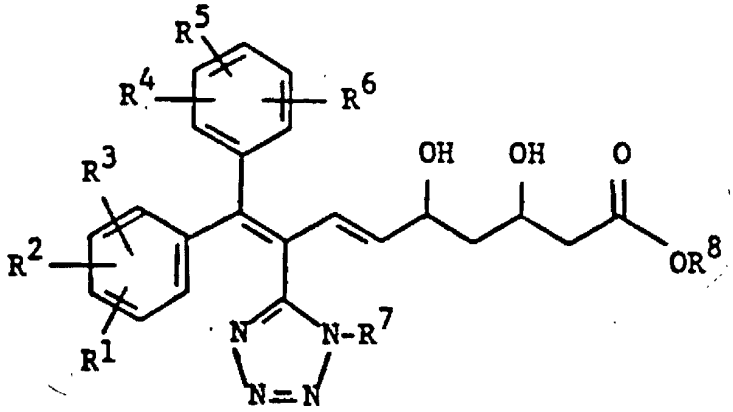


R^7 er hydrogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy-lavere alkyl eller (2-methoxyethoxy)methyl,

X er -OH eller =O, og

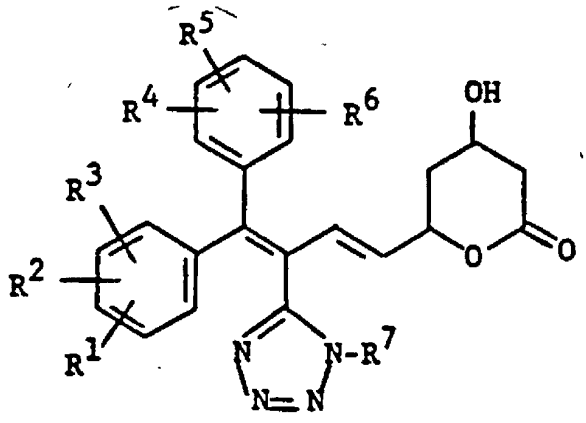
R^8 er hydrogen, C_{1-6}-alkyl, phenylmethyl, Na eller K til dannelse af et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt.

I en mere foretrukken udførelsesform for den foreliggende opfindelse har forbindelserne med formel (I) strukturen



hvor
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen, fluor, chlor, methyl eller methoxy,
R^7 er C_{1-4}-alkyl, og
R^8 er hydrogen, C_{1-6}-alkyl, Na eller K til dannelse af et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt. I en særligt foretrukken udførelsesform er R^7 methyl.

I en anden foretrukken udførelsesform for den foreliggende opfindelse har forbindelserne med formel (I) strukturen



hvor
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen, fluor, chlor, methyl eller methoxy, og
R^7 er C_{1-4}-alkyl.

I en særligt foretrukken udførelsesform er R^7 methyl.

Som specielt foretrukne forbindelser ifølge den foreliggende op-

findelse betragtes:

(a) ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat,

(b) 9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf,

(c) natrium-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat,

(d) (3R,5S) enantiomeren af 9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf,

(e) (3R,5S) enantiomeren af natrium-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat,

(f) trans-6-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on,

(g) (4R,6S) enantiomeren af trans-6-[4,4-bis-(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on,

(h) 11,11-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8,10-undecatriensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf,

(i) natrium-11,11-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8,10-undecatrienoat,

(j) trans-6-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on,

(k) 9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf,

(l) natrium-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat,

(m) 9,9-bis(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-oxo-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf,

(n) natrium-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-oxo-6,8-nonadienoat,

(o) 9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk ac-

ceptabelt salt deraf,

(p) natrium-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(1-methyl-ethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat,

(q) ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(1-methyl-ethyl)-1H-tetrazol-5-yl]6,8-nonadienoat,

(r) 9,9-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf,

(s) natrium-9,9-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat,

(t) 9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf,

(u) natrium-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat,

(v) 9,9-bis(2,4-dimethylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf,

(w) natrium-9,9-bis(2,4-dimethylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat,

(x) 9,9-bis(4-fluorophenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(2-methoxyethoxy)-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf,

(y) natrium 9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(2-methoxy-ethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat,

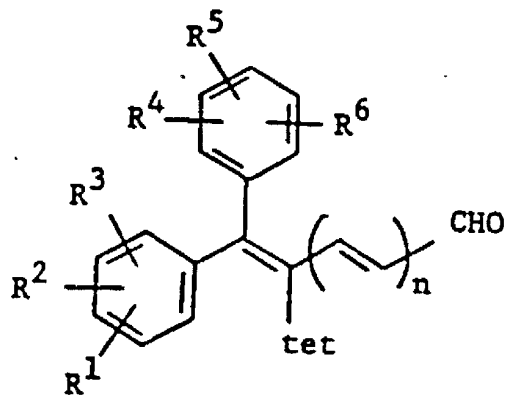
(z) 9,9-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf,

(aa) natrium-9,9-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat,

(bb) 9,9-bis(2-fluor-4-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf,

(cc) natrium 9,9-bis(2-fluor-4-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat.

I et andet aspekt tilvejebringer den foreliggende opfindelse hidtil ukendte mellemprodukter med formlen



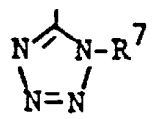
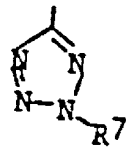
XIV

hvor

R^1 og R^4 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy eller trifluormethyl,

R^2, R^3, R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkoxy,

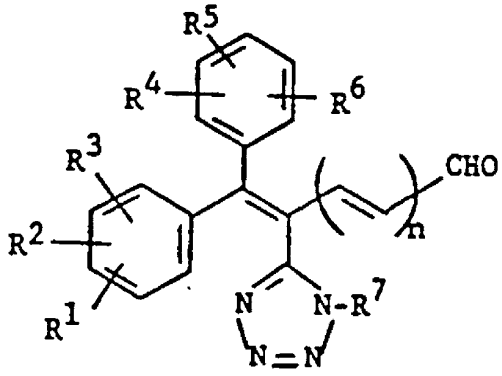
tet er

 eller  ;

n er 0, 1 eller 2, og

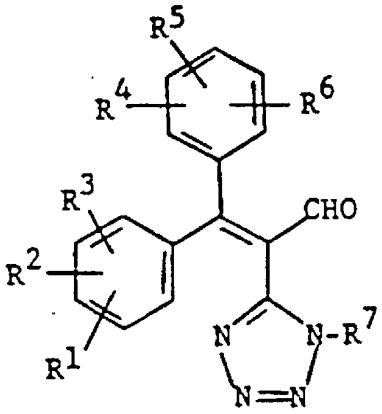
R^7 er C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy-lavere alkyl, (2-methoxyethoxy)methyl eller R^{7a}, hvor R^{7a} er triphenylmethyl.

I en foretrukken udførelsesform har forbindelserne med formel (XIV) følgende struktur



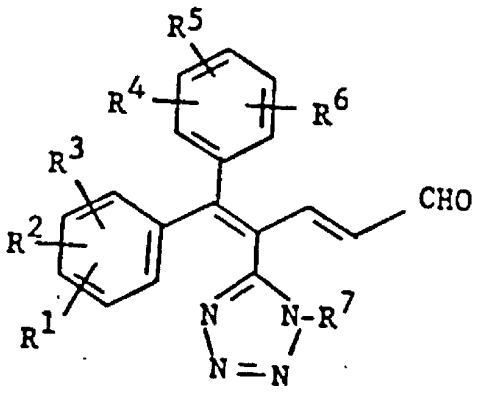
hvor
R^1 og R^4 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy eller trifluormethyl,
R^2, R^3, R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkoxy,
n er 0, 1 eller 2, og
R^7 er C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy-lavere alkyl eller (2-methoxyethoxy)-methyl.

I en mere foretrukken udførelsesform har forbindelserne med formel (XIV) følgende struktur



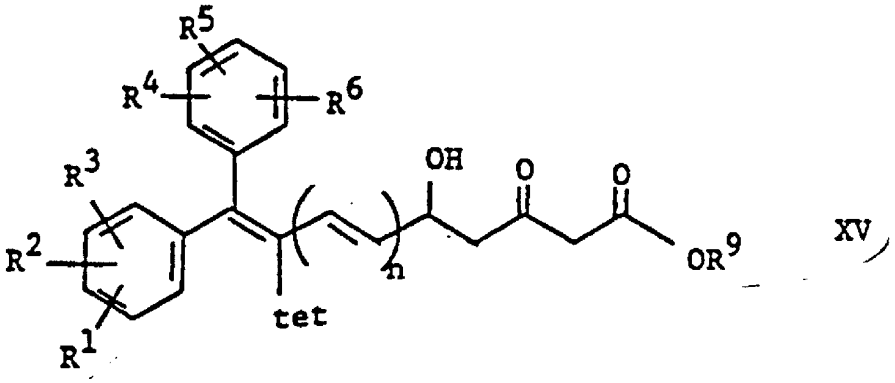
hvor
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen, fluor, chlor, methyl eller methoxy, og
R^7 er C_{1-4}-alkyl.I en særligt foretrukken udførelsesform er R^7 methyl.

I en anden særligt foretrukken udførelsesform har forbindelserne med formel (XIV) følgende struktur



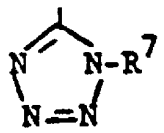
hvor
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen, fluor, chlor, methyl eller methoxy, og
R^7 er C_{1-4}-alkyl. I en særligt foretrukken udførelsesform er R^7 methyl.

I et andet aspekt tilvejebringer den foreliggende opfindelse hidtil ukendte mellemprodukter med formel (XV)



XV

hvor
R^1 og R^4 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy eller trifluormethyl,
R^2, R^3, R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkoxy,
n er 0, 1 eller 2,
tet er

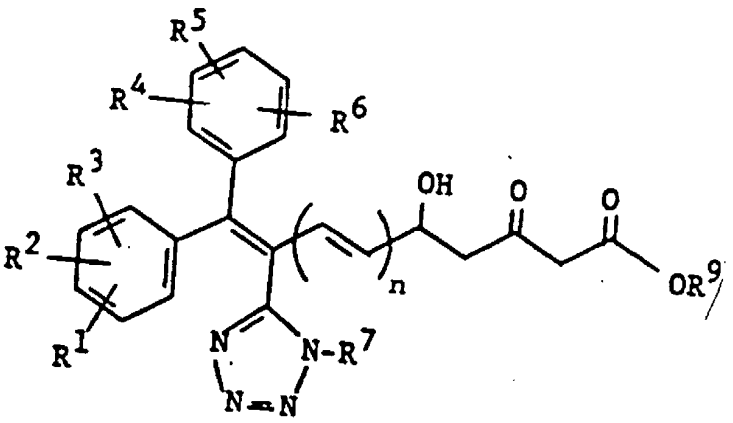


eller



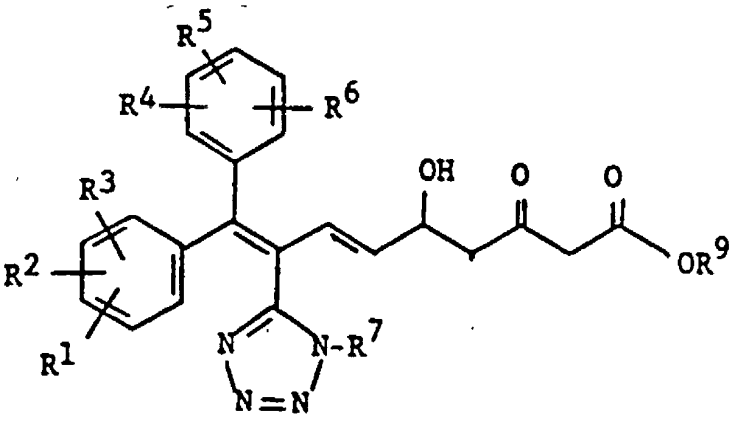
R^7 er C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy-lavere alkyl, (2-methoxyethoxy)methyl eller R^{7a}, hvor R^{7a} er triphenylmethyl, og
R^9 er hydrogen, alkyl, phenylmethyl, Na eller K.

I en foretrukken udførelsesform har forbindelserne med formel (XV) strukturen



hvor
R^1 og R^4 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy eller trifluormethyl,
R^2, R^3, R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkoxy,
n er 0, 1 eller 2,
R^7 er C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy-lavere alkyl eller (2-methoxyethoxy)-methyl, og
R^9 er hydrogen, alkyl, phenylmethyl, Na eller K.

I en mere foretrukken udførelsesform har forbindelserne med formel (XV) strukturen



hvor
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen, fluor, chlor,

methyl eller methoxy, og

R^7 er C_{1-4}-alkyl. I en særligt foretrukken udførelsesform er R^7 methyl.

Forbindelserne med formel (I) er kompetitive inhibitorer for enzymet 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA)-reduktase, hvilket er det hastighedsbegrænsende enzym ved cholesterolbiosynteser, og er derfor selektive suppressorer af cholesterolbiosynteser hos pattedyr, herunder mennesker. De er derfor nyttige ved behandling af hypercholesterolæmi og hyperlipoproteinæmi samt atherosclerosis. Den biologiske aktivitet af forbindelserne med formel (I) kan vises ved følgende tre forskellige biologiske forsøg.

Forsøg A

In vitro inhibering af mikrosomal HMG-CoA reduktase

Den intakte, fuldt ud aktiverede mikrosomale form af rottelever HMG-CoA reduktase (subunit MW ca. 100.000 daltons) fremstilledes som beskrevet af Parker et al., Biochem. Biophys. Res. Commun,. 125, 629-635 (1984) og blev anvendt som enzymkilde til aktivitetsbestemmelse. HMG-CoA reduktaseaktivitet bestemtes i alt væsentligt ved metoden ifølge Shapiro et al., Biochem. Biophys. Acta., 370, 369-377 (1974) med modifikationer som beskrevet af Ingebritsen og Gibson, Meth. Enzymol. 71, 486-497 (1981) med den undtagelse, at den den interne standard ^{3}H-mevalonolacton tilsattes efter afslutning af testen. Ved denne metode testedes enzymet ved måling af dannelsen af produktet ^{14}C-mevalonat ud fra substratet [3-^{14}C]-HMG-CoA i nærvær af NADPH. ^{14}C-mevalonatet omdannedes til lactonet deraf og isoleredes ved silicagel-tyndtlagschromatografi (Whatman, "LK5D", udviklet i 50:50 benzen:acetone) i nærvær af ^{3}H-mevalonolacton som en intern standard. Aktivitetsbestemmelsen udførtes under betingelser, hvor produktdannelse var lineær med hensyn til tid og enzymkoncentration.

Til måling af reduktaseinhibering inkuberedes testforbindelser, der var opløst i vand eller dimethylsulfoxid og fortyndet i puffer A (50 mM imidazol-HCl, 250 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 5 mM DTT, 20 µM leupetin, pH 7,2) med aliquoter af mikrosomer (80-160 µg protein i puffer A) efterfulgt af tilsætning af d,l-[3-^{14}C]-HMG-CoA (0,33 mM, 2,0 dpm/picomol) og NADPH (3,0 mM). 50%-inhiberingskoncentrationen (IC_{50}) for hver forbindelse i tabel I beregnedes ud fra den lineære regressionslinie for det procentvise fald (fra kontrol) i enzymaktivitet

overfor log koncentration af inhibitor, hvilket fald bestemtes ved dobbeltanalyse under anvendelse af mindst 4 fortyndinger af hver testforbindelse.

Tabel I

Inhibering af mikrosomal HMG-CoA reduktase

Forbindelse ifølge eksempel nr.	IC_{50} µmol
11	>330
12	0,037 ± 0,01
13	1,09 ± 0,29
15	5,7
44	0,16
65	1,6
92	0,029
99	0,58
120	0,044
126	0,19
132	1,4

Forsøg B

Isoleret hepatocyt cholesterolbiosyntesebestemmelse

Intakte parenchymale hepatocyter isoleredes fra Wistar-hanrotter (180-280 g) fodret med cholestyraminholdig eller normal diæt, i alt væsentligt under anvendelse af den collagenaseperfussionsmetode, der er beskrevet af Seglen i Methods in Cell Biology, (D. Prescot, ed.), bind 13, side 29-83, Academic Press, New York (1976). Cellepræparater anvendtes kun, hvis levedygtigheden (ekslusion af trypanblåt) oversteg 90%. Cholesterolbiosyntese bestemtes som inkorporeringen med hepatocyter af ^3H fra [^3H]-vand til den samlede mængde (celle plus medium) af 3β-hydroxysteroler som beskrevet af Ingrebritsen et al., J. Biol. Chem., 254, 9986-9989 (1979). Hepatocyte steroler og lipider isoleredes ved en modifikation af metoderne beskrevet af Kates i Techniques in Lipidology, (M. Kates, ed.), side 349, 360-363, North Holland Publ. Co., Amsterdam,

1972. Til isolering af steroler ekstraheredes celler med methanol:chloroform:vand (2:1:0,8), chloroformfasen fraseparereredes og ekstraheredes med benzen til fjernelse af spor af vand og tørredes derefter under nitrogen. Remanensen forsæbedes ved 75°C med 0,30 N NaOH i methanol:vand (9:1). Den alkaliske blanding ekstraheredes derefter 3 gange med petroleumsether til opnåelse af de ikke-forsæbelige lipider, som omfatter både frit og indledningsvist esterificeret cholesterol. Ekstrakten tørredes under nitrogen i nærvær af bærercholesterol (0,1 mg) og 10% benzen, og remanensen opløstes i acetone:ethanol (1:1). Slutteligt præcipiteredes 3β-hydroxysterolerne med et overskud af digo-tonin, præcipitatet vaskedes i acetone, tørredes under nitrogen og op-løstes i toluen:methanol (1:1). Mængden af ^{3}H-mærkede steroler bestemtes ved væskescintillation og korrigeredes for tællingseffektivitet. Ved nogle forsøg sattes ^{14}C-cholesterol til indledende ekstraktioner til bestemmelse af udvindingen, der i gennemsnit var 80 ± 3%.

Til måling af inhiberingen af cholesterolsyntese suspenderedes aliquoter til dobbelt eller tredobbeltbestemmelse af frisk isolerede celler (100 mg celle nettovægt i 2,0 ml) i Eagle's Minimal Essential Medium indeholdende bicarbonat og HEPES puffer, pH 7,35, samt 2% kvægserumalbumin under en 95% O_2 + 5% CO_2 atmosfære. Cellerne præinkuberedes i 10 minutter med eller uden aliquoter af testforbindelser tilsat som vandopløsninger af natriumsalte eller som dimethylsulfoxidopløsninger af lactoner. Kontrolgrupperne modtog kun vehiklet. Derefter sattes [^{3}H]-vand (1,0 mCi pr. ml inkubationsvolumen) eller 2-^{14}C-acetat (0,5 μCi pr. ml inkubationsvolumen) til hver opløsning og celler inkuberedes under konstant omrystning i 60 minutter ved 37°C. Disse betingelser gav tidslineær inkorporering af tritium eller ^{14}C i steroler. IC_{50} for inhibering af sterolsyntese med testforbindelser, vist i tabel II, beregnedes ud fra en lineær regeressionskurve af %inhibering (sammenlignet med kontroller) imod log koncentration under anvendelse af mindst 4 koncentrationer af inhibitor. I forsøg B måltes derfor testforbindelsernes evne til inhibering af den intracellulære syntese af cholesterol.

Tabel II

Inhibering af isoleret hepatocyt-cholesterolbiosyntese

Forbindelse ifølge eksempel nr.	IC_{50} mmol
12	23,0 ± 11
13	24,0
138	7.4
Mevinolin (lovastatin)	46,0 ± 26

Forsøg C

In vivo akut cholesterolbiosynteseinhibering i rotter

Wistar-hanrotter (160-200 g, 2 rotter pr. bur) holdtes på en normal diæt (Purina rottefoder og vand ad libitum) i mindst 7 dage i en tilstand med omvendt belysning (mørke fra 7 morgen til 5 aften). Foder fjernedes 15 timer før dosering. Forbindelserne administreredes kl 8 morgen ved intragastrisk intubation under anvendelse af 0,5-1,0 ml vand eller propylenglycolopløsninger af natriumsalte, lactoner eller estere af testforbindelserne. Kontrolgrupperne modtog samme volumener vehikel.

30 minutter efter administering af testforbindelserne injiceredes rotterne intraperitonealt med 0,9 ml 0,9% NaCl indeholdende ca. 120 μCi pr. kg. legemsvægt natrium [1-^{14}C]acetat (1-3 mCi/mmol). Efter en inkubationsperiode på 60 minutter aflivedes rotterne og der udtoges lever og blodprøver. Aliquoter af plasma (1,0 ml) opnået ved centrifugering af heparin + EDTA-behandlet blod og aliquoter af leverhomogenisater (ækvivalent med 0,50 g lever i våd vægt) udtoges til bestemmelse af radiomærkede 3β-hydroxy-steroler. Sterolisolering fulgte for leverprøverne metoden ifølge Kates beskrevet ovenfor for hepatocytmetoden (forsøg B), medens plasmaprøverne forsæbedes direkte efterfulgt af isolering af de digitoninpræciperbare steroler. Mængden af ^{14}C-mærkede steroler bestemtes ved væskescintillationstælling (korrigeret for effektivitet). Den gennemsnitlige procentvise inhibering af ^{14}C inkorporeret i lever- og plasmacholesterol beregnedes for grupper af behandlede dyr og sammenlig-

nedes med gennemsnitsværdier for kontrolforsøg, der udførtes samtidigt.

Forsøg C tilvejebringer derfor information om testforbindelsernes evne til at undertrykke de novo biosyntese af cholesterol in vivo i rotter ved oral dosering. Under udførelse af forsøg C gav f.eks. forbindelsen ifølge eksempel 12 en 50% inhibirotisk dosis (ED_{50}) på 0,08 mg/kg for både plasma- og levercholesterol, og for referencemidlet mevinolin opnåedes en ED_{50}-værdi på 0,04 mg/kg, hvilket var sammenligneligt med værdier opnået for mevinolin under anvendelse af en lignende metode (Alberts et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 77, 3957-3961 (1980)).

Resultaterne af ovennævnte in vitro og in vivo forsøg A, B og C viser, at forbindelserne med formel (I) inhiberer cholesterolbiosyntese, og at de derfor er nyttige ved behandling af hypercholesterolæmiske sygdomme.

I en anden udførelsesform omfatter den foreliggende opfindelse farmaceutiske præparater indeholdende mindst én forbindelse med formel (I) i kombination med en farmaceutisk bærer eller fortyndingsmiddel.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse kan således anvendes ved en metode til inhibering af cholesterolbiosyntese i et dyr, der har behov derfor, hvilken metode omfatter administrering til dyret af en virksom cholesterolinhibitoriske dosis af mindst én forbindelse med formel (I).

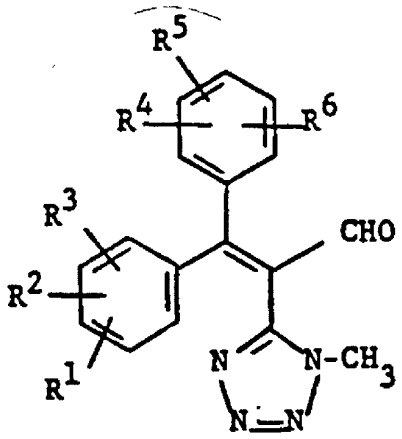
Til terapeutisk anvendelse administreres de farmakologisk aktive forbindelser med formel (I) almindeligvis som et farmaceutisk præparat indeholdende som den (eller en) essentielt aktiv ingrediens mindst én sådan forbindelse sammen med en fast eller flydende farmaceutisk acceptabel bærer og eventuelt med farmaceutisk acceptable hjælpestoffer og excipienser under anvendelse af standard og konventionel teknik.

De farmaceutiske præparater kan administreres oralt, parenteralt eller rektalt som suppositorie. Der kan anvendes mange forskellige farmaceutiske former. Hvis der anvendes en fast bærer kan præparatet således bringes på tabletform, anbringes i hårde gelatinekapsler i pulver- eller pelletform, eller udformes som trochisei eller pastiller. Den faste bærer kan indeholde konventionelle excipienser, såsom bindemidler, fyldstoffer, tableteringssmøremidler, disintegreringsmidler, befugtningsmidler eller lignende. Tabletten kan om ønsket overtrækkes på konventionel måde. Hvis der anvendes en flydende bærer kan præparatet være udformet som en sirup, emulsion, blød gelatinekapsel, sterilt vehikel

til injektion, en vandig eller ikke-vandig, flydende suspension, eller kan være et tørt produkt til rekonstituering med vand eller andre passende vehikler før anvendelse. Flydende præparater kan indeholde konventionelle additiver, såsom suspenderingsmidler, emulgeringsmidler, ikke-vandige vehikler (herunder spiseolier), konserveringsmidler samt aromastoffer og/eller farvestoffer. Til parenteral administrering omfatter et vehikel almindeligvis sterilt vand, i det mindste for en stor dels vedkommende, selvom saltopløsninger, glucoseopløsninger eller lignende kan anvendes. Injicebare suspensioner kan også anvendes, i hvilket tilfælde der anvendes konventionelle suspenderingsmidler. Konventionelle konserveringsmidler, puffermidler og lignende kan også sættes til de parenterale dosisformer. De farmaceutiske præparater fremstilles ved konventionel teknik, der er hensigtsmæssigt for det ønskede præparat, som indeholder passende mængder aktiv komponent, dvs. forbindelsen med formel (I) ifølge den foreliggende opfindelse.

Dosen af forbindelserne med formel (I) afhænger ikke kun af sådanne faktorer, som patientens vægt og adminstreringsmåde, men også af graden af den ønskede cholesterolbiosynteseinhibering og styrken af den særlige forbindelse, der anvendes. Afgørelsen med hensyn til den særlige dosis, der skal anvendes (og det antal gange, der skal administreres pr. dag) foretages af lægen, og kan varieres ved styrkeafpasning af dosis til de særlige omstændigheder til opnåelse af tilfredsstillende inhibering eller reduktion af cholesterolbiosyntese, idet hver oral dosisenhed indeholder den aktive ingrediens i en mængde fra ca. 0,01 mg/kg til ca. 10 mg/kg legemsvægt, fortrinsvis ca. 0,05-2 mg/kg legemsvægt. Den aktive ingrediens administreres fortrinsvis i lige store doser 1 til 4 gange dagligt. Sædvanligvis administreres imidlertid en mindre dosis, og dosen forøges gradvist indtil den optimale dosis for den vært, der behandles, er bestemt.

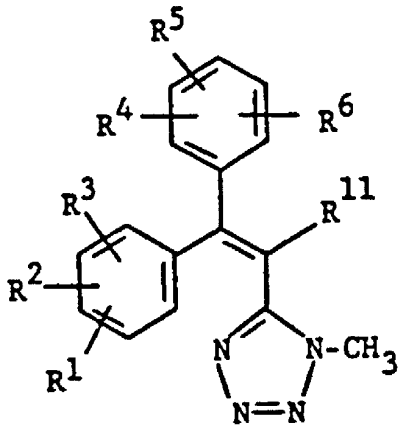
En særligt foretrukken metode til fremstilling af en foretrukken udførelsesform af en udgangsforbindelse ifølge den foreliggende opfindelse med formel (IIc)



IIc

hvor
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 har de ovenfor anførte betydninger, er beskrevet i sydafrikansk patent nr. 88/1279.

Forbindelserne med formel (IIc) kan fremstilles ved forskellige fremgangsmåder og fortrinsvis ud fra en forbindelse med formel (XXXII)



XXXII

hvor
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 har de ovenfor anførte betydninger, og R^{11} er hydrogen, C_{1-6}-alkoxycarbonyl eller methyl.

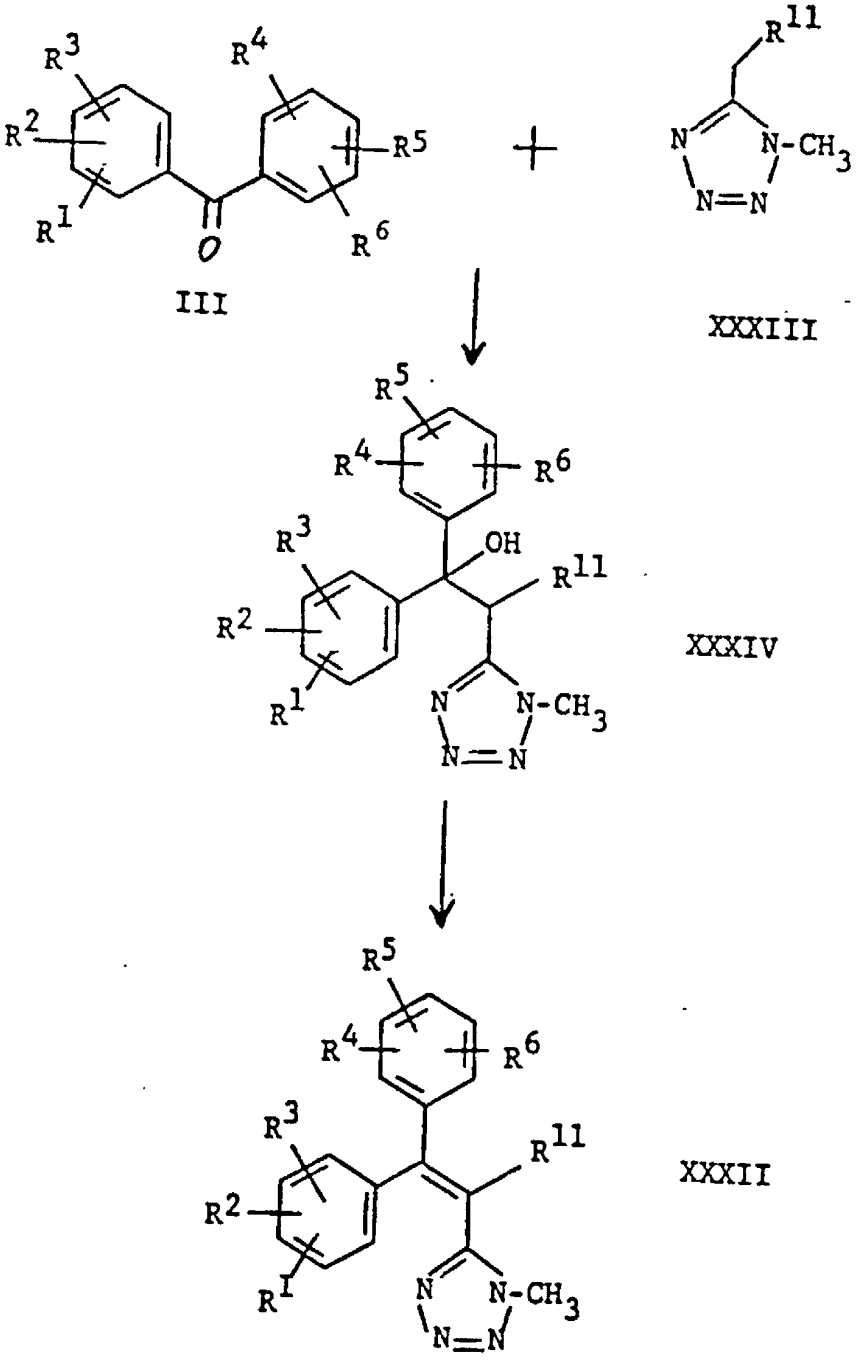
Anvendelsen af forbindelserne med formel (XXXII) tilvejebringer en virksom og selektive metode, hvorved de alkyleringsblandinger, der er beskrevet i reaktionsskema 1, undgås.

Forbindelserne med formel (XXXII) kan fremstilles ud fra eventuelt substituerede benzophenoner med formel (III) ved alkylkering med en hen-

sigtsmæssigt 5-substitueret 1-methyltetrazol med formel (XXXIII) efterfulgt af dehydrering af den resulterende tertiære alkohol med formel (XXXIV) som vist i reaktionsskema 11.

5

Reaktionsskema 11



I reaktionsskema 11 har R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 og R^{11} de ovenfor anførte betydninger. De eventuelt substituerede benzophenoner med formel (III) kan fremstilles ved den generelle og kendte Friedel Crafts reaktion. Udgangsmaterialet med formel (XXXIII), hvor R^{11} er hydrogen, er kommercielt tilgængeligt, medens udgangsmaterialerne, hvor R^{11} er C_{1-6}-alkoxycarbonyl eller methyl, kan fremstilles ved omsætning af 1,5-dimethyltetrazol med en stærk base, såsom butyllithium, ved en temperatur på ca. -70°C til ca. 0°C, og fortrinsvis sættes den resulterende anion deraf til eller behandles med henholdsvis ethylchlorformiat eller methyliodid, som beskrevet i det foreliggende.

Den passende 5-substituerede 1-methyltetrazol med formel (XXXIII) kan behandles med en stærk base, såsom n-butyllithium, ved lave temperaturer fra ca. -20°C til ca. -78°C, fortrinsvis fra ca. -40°C til -78°C, i et inert organisk opløsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, diethylether, 1,2-dimethoxyethan eller lignende. Den resulterende anion med formel (XXXIII) kan derefter behandles med den ønskede benzophenon med formel (III) til fremstilling af de tilsvarende tertiære alkoholer med formel (XXXIV).

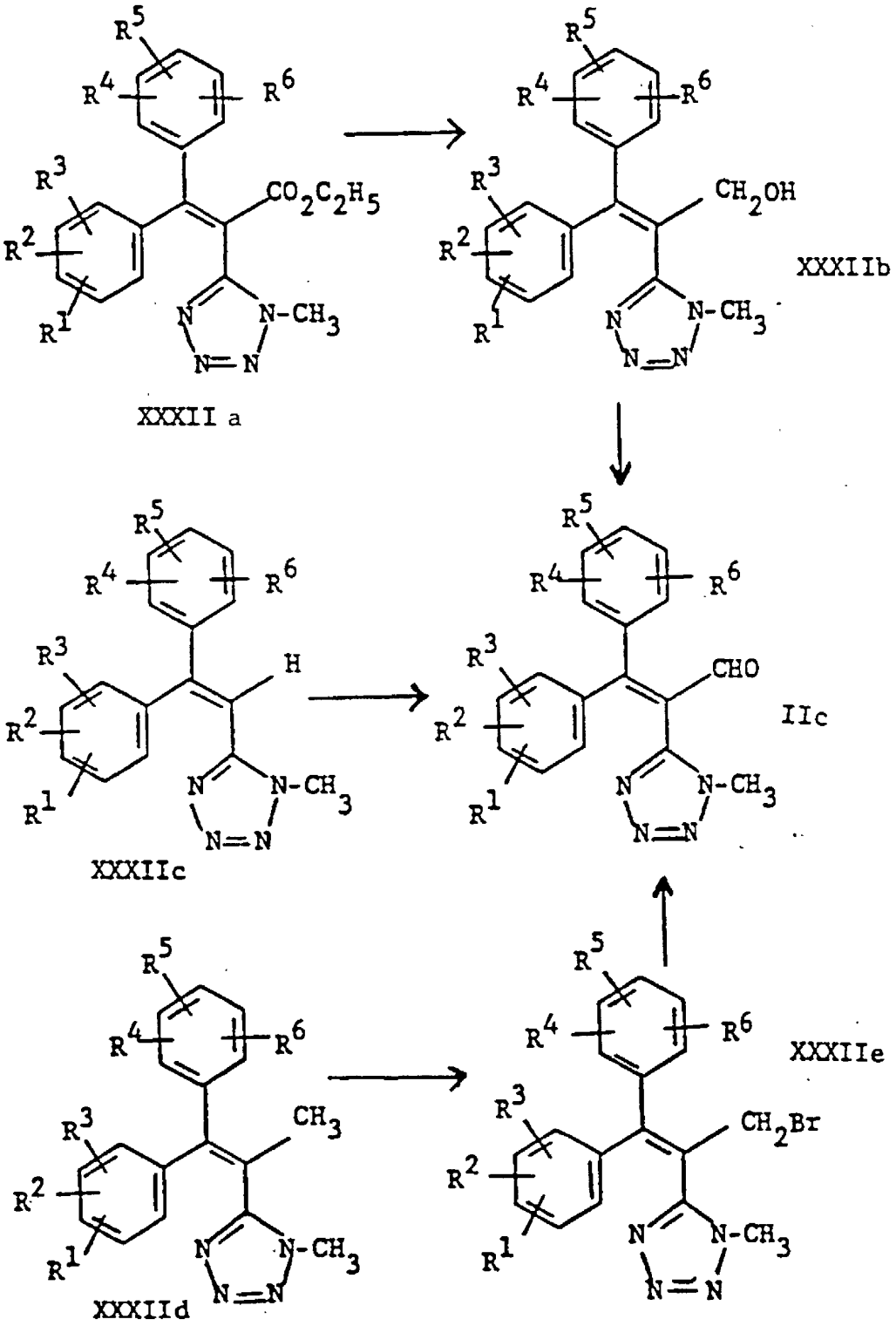
Forbindelserne med formel (XXXII) kan fremstilles ud fra forbindelserne med formel (XXXIV) ved konventionelle dehydreringsmetoder. Dehydreringen kan udføres ved opvarmning af alkoholen med formel (XXXIV) i et egnet inert organisk opløsningsmiddel, f.eks. toluen, benzen eller xylen, med en ringe mængde af en organisk syre eller en mineralsyre, såsom p-toluensulfonsyre eller svovlsyre, i nærvær af et tørringsmiddel, f.eks. Na_2SO_4, $MgSO_4$, molekylsigter, etc., eller fortrinsvis fjernes det vand, der dannes, azeotropt med en Dean Stark fælde eller et lignende apparat. Alternativt kan alkoholen med formel (XXXIV) simpelt hen opvarmes med kaliumhydrogensulfat ved en temperatur på ca. 190°C.

I det specifikke eksempel, hvor R^{11} er ethoxycarbonyl, kan omsætningen af ethyl-1-methyl-5-tetrazolylacetat med en benzophenon med formel (III) udføres i nærvær af titaniumtetrachlorid og carbontetrachlorid til direkte fremstilling, i ét trin, af den tilsvarende olefin med formel (XXXII).

De foretrukne aldehyder med formel (IIc) kan fremstilles ved forskellige metoder ud fra forbindelserne med formel (XXXII) afhængigt af, hvilken R^{11}-substituent, der anvendes ved fremgangsmåden. Det er således åbenbart for fagmænd, at forbindelserne med formel (XXXII), hvor R^{11} er

ethoxycarbonyl (XXXIIa), hydrogen (XXXIIc) eller methyl (XXXIId) kan omdannes til aldehyderne med formel (IIc), som vist i reaktionsskema 12.

Reaktionsskema 12

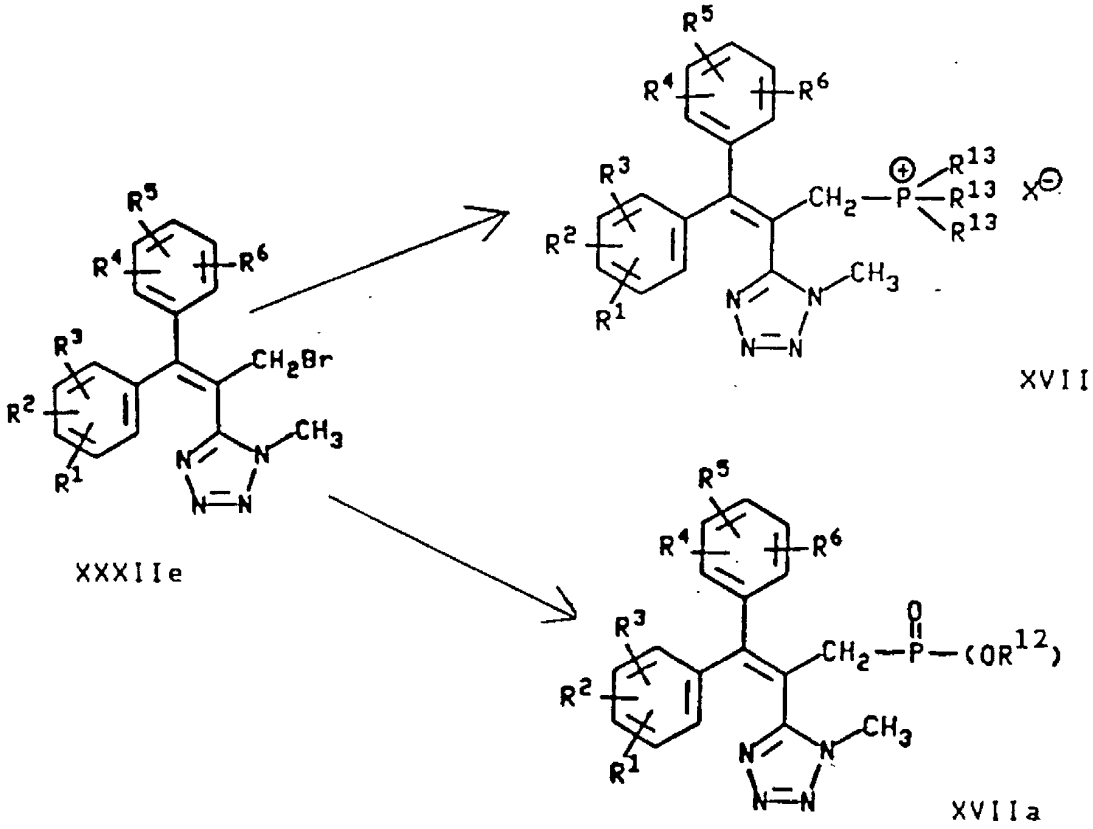


I reaktionsskema 12 har R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 de ovenfor anførte betydninger. Alkoholerne med formel (XXXIIb) kan fortrinsvis fremstilles på et trin ved reduktion af tetrazolesteren med formel (XXXIIa) med reduktionsmidler, såsom diisobutylaluminiumhydrid i et ikke-reducerbart inert opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid eller tetrahydrofuran, ved lave temperaturer, fortrinsvis ca. -78°C. De resulterende allylalkoholer med formel (XXXIIb) kan derefter let oxideres med konventionelle oxidationsmidler, såsom pyridiniumchlorchromat, i et ikke-reaktivt opløsningsmiddel, fortrinsvis methylenchlorid, ved omgivelsestemperatur til fremstilling af det ønskede aldehyd med formel (IIc). Forbindelserne med formel (XXXIIc) kan omdannes direkte til aldehyderne med formel (IIc) ved behandling af anionen med formel (XXXIIc), der fremstilles in situ i et inert organisk opløsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran eller 1,2-dimethoxyethan, med en stærk base, såsom n-butyllithium med ethylformiat.

Forbindelserne med formel (IIc) kan også fremstilles ud fra forbindelserne med formel (XXXIId) ved først at behandle forbindelserne med formel (XXXIId) med N-bromsuccinimid i nærvær af en katalysator, såsom azobis-isobutyronitril eller benzoylperoxid i carbontetrachlorid, og derefter omsætte det resulterende allylbromid med formel (XXXIIe) med 2-nitropropan ved den i det foreliggende og i Org. Syn. Coll., bind IV, 932 beskrevne almene metode. Alternativt kan allylbromidet med formel (XXXIIe) fremstilles ud fra alkoholen med formel (XXXIIb) ved behandling med carbontetrabromid og triphenylphosphin.

Ved en alternativ og foretrukken metode til fremstilling af forbindelser med formel (If) tilvejebringes mellemprodukter med formel (XVII) og (XVIIa) som vist i reaktionsskema 13.

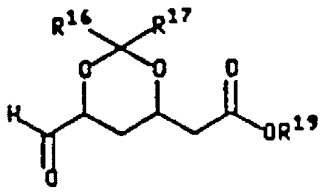
Reaktionsskema 13



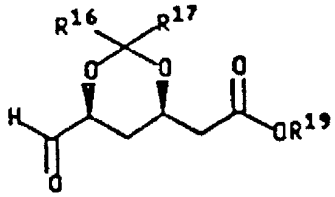
I reaktionsskema 13 har R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{12}, R^{13} og X de ovenfor anførte betydninger. Allylbromidet med formel (XXXIIe) kan omsættes på konventionel måde med phosphiner, såsom triphenylphosphin, i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom cyclohexan, til fremstilling af phosphoniumsaltet med formel (XVII). Alternativt kan allylbromidet med formel (XXXIIe) omsættes på konventionel måde med phosphiter, såsom trimethylphosphit eller triethylphosphit, enten uden opløsningsmiddel eller i et inert organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis uden opløsningsmiddel til fremstilling af phosphonater med formel (XVIIa).

Mellemprodukterne med formel (XVII) eller (XVIIa) kan derefter omdannes til forbindelserne med formel (If) ved en række reaktioner som vist i reaktionsskema 7.

En anden særligt foretrukken metode til fremstilling af forbindelserne med formel (If) og (Ig) ifølge den foreliggende opfindelse er anvendelsen af mellemprodukter med formel (XXXVa) eller (XXXVb)



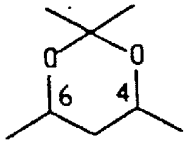
XXXVa



XXXVb

i alt væsentligt på cis-form, hvor R^{16} og R^{17} hver især er C_{1-4} alkyl, eller R^{16} og R^{17} sammen med det carbonatom, hvortil de er bundet, er cyclopentyl, cyclohexyl eller cycloheptyl, og R^{19} er hydrogen, C_{1-4}-alkyl eller en metalkation. Fremstillingen og anvendelsen af forbindelserne med formel (XXXVa) og (XXXVb) er beskrevet af William T. Han og John J. Wright.

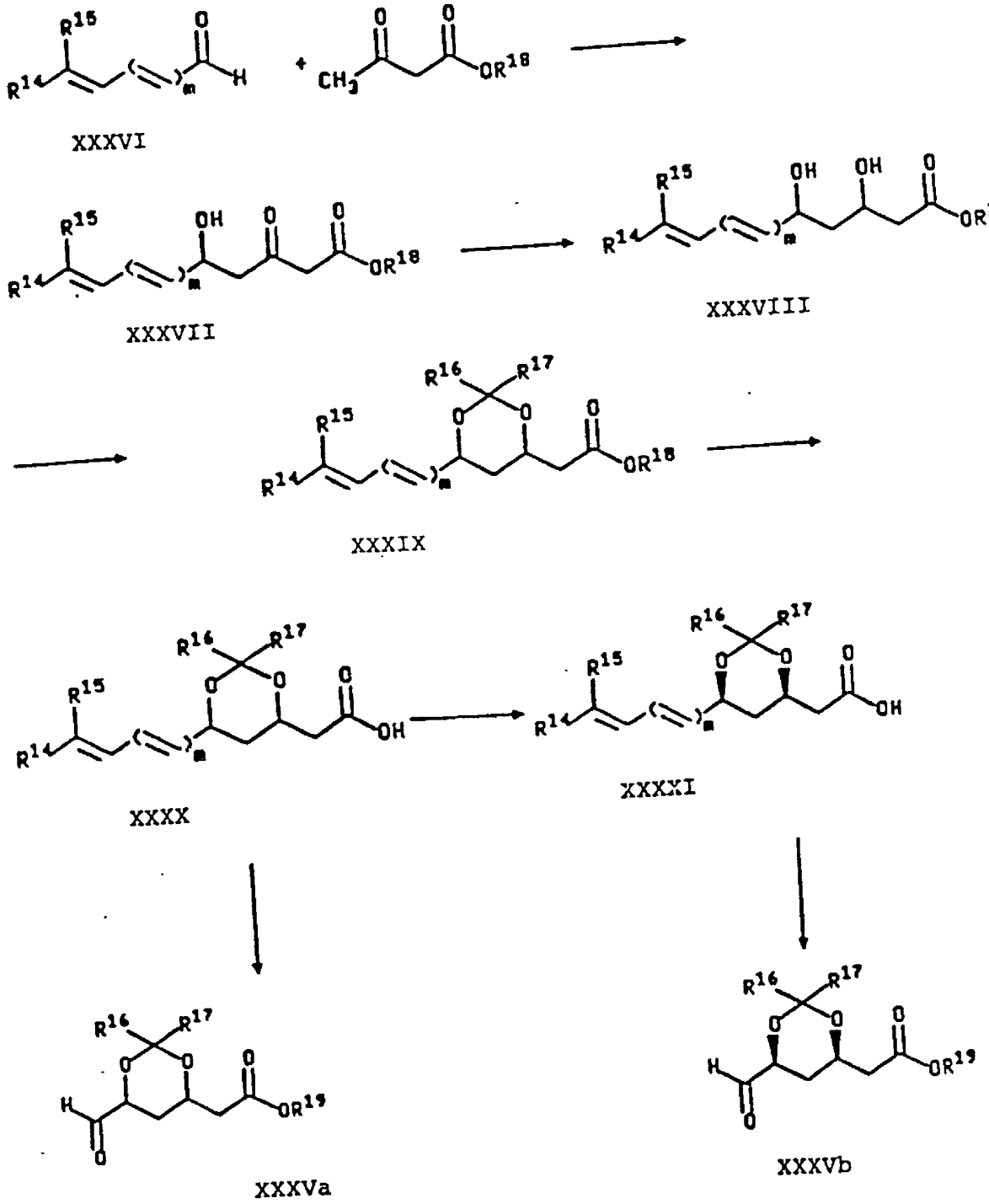
De substituerede 1,3-dioxanforbindelser med formel (XXXVa) eller (XXXVb) og andre tilsvarende forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse indeholder også 2 asymmetriske carbonatomer i 4- og 6-stillingen som vist nedenfor



og de resulterende fire stereoisomerer kan benævnes (4R,6S), (4S,6R), (4R,6R) og (4S,6S) stereoisomerer. I det foreliggende, omfatter udtrykket "trans"-1,3-dioxan en blanding af (4R,6R) og (4S,6S) enantiomerer, medens udtrykket "cis"-1,3-dioxan omfatter en blanding af (4R,6S) og (4S,6R) enantiomerer. Da den mest foretrukne enantiomer af laktonforbindelserne med formel (Ig) tilfældigvis har samme (4R,6S) stereoisomerbenævnelse som den mest foretrukne enantiomer af 1,3-dioxanmellemprodukterne er betegnelsen "trans" eller "cis" tilføjet for at undgå mulig forveksling.

Forbindelserne med formel (XXXVa) og (XXXVb) kan fremstilles ved at omsætte et aldehyd med formel (XXXVI) med en ester af acetoeddikesyre og derefter omsætte en keton eller en ketal med en forbindelse med formel (XXXVIII) efterfulgt af hydrolyse af den resulterende 1,3-dioxan med formel (XXXIX) og eventuelt opspaltning af syren med formel (XXXX) som vist i reaktionsskema 14.

Reaktionsskema 14



I reaktionsskema 14 er R^{14} og R^{15} hver især uafhængigt hydrogen, C_{1-6}-alkyl eller phenyl, som eventuelt er substitueret med én eller to substituenter udvalgt blandt C_{1-4}-alkyl, halogen, C_{1-4}-alkoxy eller trifluormethyl, R^{18} er en alkyl-, phenylmethyl- eller pivaloyloxymethylgruppe, som sammen med oxygenatomet, hvortil det er bundet, danner en hydrolyserbar estergruppe, m er 0 eller 1, og R^{16} og R^{17} har den ovenfor anførte betydning. Ketoesteren med formel (XXXVII) kan fremstilles ved at omsætte en ester af acetoeddikesyre med et aldehyd med formel (XXXVI) på kendt måde i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, ved temperaturer mellem ca. 0°C og -78°C i nærvær af en base, såsom natriumhydrid, lithiumdiisopropylamid og n-butyllithium.

Udgangsmaterialerne med formel (XXXVI), hvor m er 0 eller 1, er kendte eller kan let fremstilles ved kendte metoder. Udgangsmaterialer med formel (XXXVI), hvor m er 1, kan også fremstilles ved at omsætte forbindelser med formel (XXXVI), hvor m er 0, med Wittig reagenser, såsom triphenylphosphoranyliden-acetaldehyd, eller ved andre metoder, der er kendte i teknikken. Det er åbenbart for fagmanden, at den relative konfiguration af dobbeltbindingen, når m er 0, eller dobbeltbindinger, når m er 1, i udgangsmaterialerne med formel (XXXVI) kan være trans, cis eller blandinger deraf. De relative mængder af hver geometrisk isomer (E) eller (Z) bestemmes af kommerciel tilgængelighed eller af de reaktionsbetingelser, der anvendes ved fremstillingen. I et specifikt eksempel beskrevet i det foreliggende anvendes en blanding, der primært har et trans-(E)-isomerindhold. Selv om en ringe procentdel af den anden isomer kan være til stede ved den række reaktioner, der er vist i reaktionsskema 14, er det åbenbart for fagmanden, at den relative mængde isomerer ikke er kritisk, idet dobbeltbindingen oxideres og derved fjernes ved ozonolysereaktion.

Ketoesteren med formel (XXXVII) kan reduceres til dihydroxyesteren med formel (XXXVIII) ved reduktion af ketongruppen med reduktionsmidler, der er kendte i teknikken. Reduktionen udføres fortrinsvis på en stereospecifik måde ved en totrins stereospecifik reduktion til maksimering af produktionen af den foretrukne erythro isomer af dihydroxyesteren med formel (XXXVIII). Den stereospecifikke reduktion udføres med trisubstituerede alkylboraner, fortrinsvis triethylboran eller tri-n-butylboran, eller alkoxydialkylboraner, fortrinsvis methoxydiethylboran eller ethoxydiethylboran (Tetrahedron Letters, 28, 155 (1987)) ved en tempera-

tur fra ca. -70°C til ca. omgivelsestemperatur. Det kompleks, der fremstilles reduceres derefter med natriumborhydrid ved en temperatur mellem ca. -50°C og ca. -78°C i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, diethylether og 1,2-dimethoxyethan, fortrinsvis tetrahydrofuran. Reduktionen afsluttes så ved tilsætning af methanol med eller uden tilsætning af vandigt hydrogenperoxid og puffer. Nogle af forbindelserne med formel (XXXVIII) er kendte og er beskrevet i US-patent nr. 4.248.889 og 4.650.890.

Forbindelserne med formel (XXXIX) kan fremstilles ud fra forbindelserne med formel (XXXVIII) ved at omsætte en keton, såsom 2-propanon, 3-pentanon, cyclopentanon eller cyclohexanon, i et egnet inert organisk opløsningsmiddel, f.eks. toluen, benzen eller xylen, ved temperaturer fra ca. 20°C til tilbagesvalingstemperaturen for det anvendte opløsningsmiddel i nærvær af en lille mængde af en organisk syre, mineralsyre eller harpikssyre, f.eks. p-toluensulfonsyre eller svovlsyre, og eventuelt under fjernelse af det vand, der dannes, med et tørremiddel, f.eks. Na_2SO_4, $MgSO_4$ eller molekylsigter, eller ved azeotrop fjernelse med en Dean-Stark fælde eller et lignende apparat. Omsætningen af en forbindelse med formel (XXXVIII) med en keton kan også udføres uden opløsningsmiddel. Alternativt kan ovennævnte omsætning af forbindelser med formel (XXXIX) udføres med en ketal, såsom 2,2-dimethoxypropan, 1,1-dimethoxycyclohexan eller lignende.

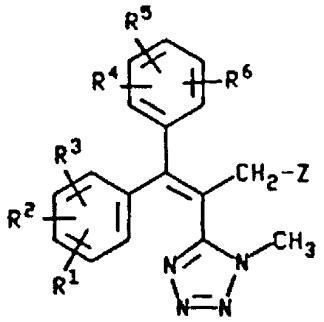
Forbindelserne med formel (XXXVa), hvor R^{19} er en hydrolyserbar estergruppe, fortrinsvis C_{1-4}-alkyl, kan fremstilles ud fra de tilsvarende forbindelser med formel (XXXIX) ved oxidering af olefingruppen til en aldehydgruppe på konventionel måde. Alternativt hydrolyseres en forbindelse med formel (XXXIX) ved basisk hydrolyse til en forbindelse med formel (XXXX), som derefter oxideres til opnåelse af en forbindelse med formel (XXXVa), hvor R^{19} er hydrogen. En særlig hensigtsmæssigt oxidationsmetode er omsætning af en forbindelse med formel (XXXIX) eller (XXXX) i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom methanol, ethylacetat eller methylenchlorid, med ozon ved temperaturer på ca. -50°C til ca. -78°C. Når omsætningen med ozon er afsluttet, hvilket fremgår af reaktionsblandingens farve, dekomponeres ozonidmellemproduktet ved tilsætning af et mildt reduktionsmiddel, f.eks. dimethylsulfid eller triphenylphosphin, til opnåelse af det ønskede aldehyd med formel (XXXVa).

De foretrukne cis-(4R,6S) aldehyder med formel (XXXVb) kan frem-

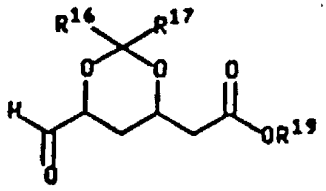
stilles ud fra den tilsvarende racemiske syre med formel (XXXX) ved konventionelle opspaltningsmetoder, såsom fraktioneret krystallisation efter indføring af en passende saltdannende gruppe. Den resulterende blanding af diastereoisomere salte, der dannes med et optisk aktivt saltdannende middel, såsom (1S,2R)-efedrin eller α-methylbenzylamin, separeres og det separerede, opspaltede salt omdannes til en forbindelse med formel (XXXVb). Det saltdannende middel er fortrinsvis (1S,2R)-efedrin og seperationsmetoden er fraktioneret krystallisation. Opspaltningen kan udføres i et inert organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis i en blanding af carbonhydrid-alkohol-opløsningsmidler, f.eks. en hexan-methanolblanding, hvor det opspaltede salt kan krystalliseres fra opløsningen. Hvis det er ønskeligt, kan syren med formel (XXXVb) omdannes til et salt, hvor R^{19} er en metalkation, eller til en hydrolyserbar estergruppe, hvor R^{19} er C_{1-4}-alkyl.

De mest foretrukne antihypercholesterolæmiske forbindelser med formel (XXXXIVa), (XXXXIVb) og (Ig) kan fremstilles ud fra en forbindelse med formel (XXXVa) eller (XXXVb) ved de almene metoder beskrevet i det foreliggende. Anvendelsen af aldehyderne med formel (XXXVa) er vist i reaktionsskema 15, og anvendelsen af chirale aldehyder med formel (XXXVb) er vist i reaktionsskema 16.

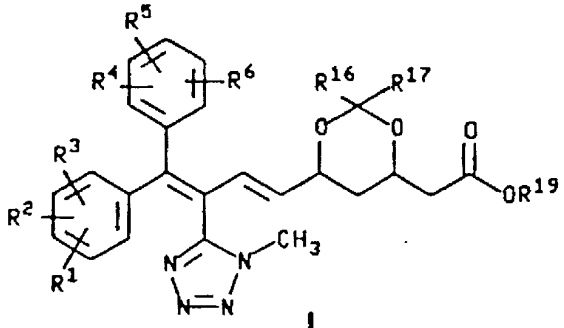
Reaktionsskema 15



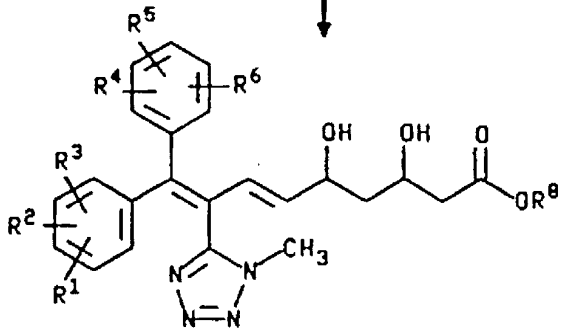
XVII eller XVIIa



XXXVa



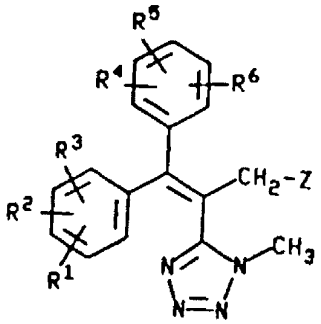
XXXXII



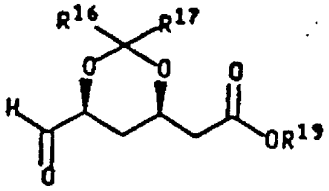
XXXXIVa

Forbindelse med formel Ig

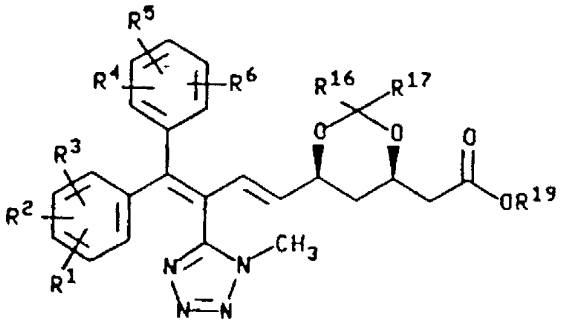
Reaktionsskema 16



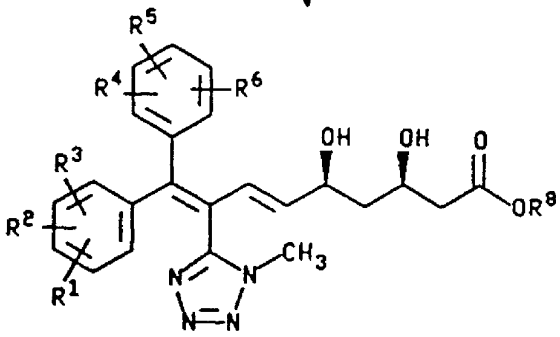
XVII eller XVIIa



XXXVb



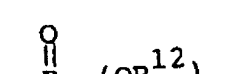
XXXXIII



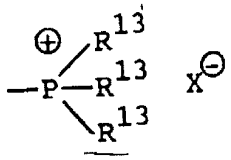
XXXXIVb

(4R,6S) forbindelse med formel Ig

I reaktionsskema 15 og 16 har R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{16}, R^{17} og R^{19} de ovenfor anførte betydninger, og Z er



eller



hvor R^{12} er C_{1-4}-alkyl, R^{13} er phenyl, som er usubstitueret eller substitueret med 1 eller 2 C_{1-4}-alkyl- eller chlorsubstituenter, og X er brom, chlor eller iod. Fremstillingen af phosphoniumsaltet med formel (XVII) og phosphonatet med formel (XVIIa) er beskrevet i det foreliggende og i skema 13. Omsætningen af en forbindelse med formel (XVII) eller (XVIIa) med en forbindelse med formel (XXXVa) eller (XXXVb) til fremstilling af en forbindelse med henholdsvis formel (XXXXII) eller (XXXXIII), hvor R^{19} er C_{1-4}-alkyl, kan udføres i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran og N,N-dimethylformamid, i nærvær af en stærk base, såsom N-butyllithium, ved en temperatur på ca. -50°C til ca. -78°C. Hvis reaktionen af en forbindelse med formel (XVII) eller (XVIIa) udføres med en forbindelse med formel (XXXVa) eller (XXXVb), hvor R^{19} er hydrogen, foretrækkes det at anvende 2 ækvivalenter af en stærk base, såsom n-butyllithium. Alternativt kan saltet af en forbindelse med formel (XXXVa) eller (XXXVb), som derefter behandles med en forbindelse med formel (XVII) eller (XVIIa) og en stærk base fremstilles. Additionsmetoderne, saltdannelse og ylidfremstilling er kendte i teknikken. Tetrazolforbindelserne med formel (XXXXII) eller (XXXXIII) kan let afbeskyttes ved kendte metoder, såsom med en mild syrebehandling, f.eks. med 0,2 N HCl eller 0,5 N HCl, i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, til fremstilling af erythro forbindelserne med formel (XXXXIVa) eller (3R,5S) forbindelserne med formel (XXXXIVb), som derefter kan omdannes til trans forbindelserne med formel (Ig) eller (4R,6S) forbindelser med formel (Ig) på konventionel måde.

I de følgende eksempler registreredes smeltepunkter på et Thomas-Hoover capilært smeltepunktsapparat og kogepunkter måltes ved specifikke tryk (mm Hg) og begge temperaturangivelser er ukorrigerede. Protonmagnetisk resonansspektrum (^{1}H NMR) registreredes på et Bruker "AM 300", Bruker "WM 360" eller Varian "T-60 CW"-spektrometer. Alle spektrer bestemtes i $CDCl_3$, DMSO-d_6 eller D_2O, medmindre andet er anført, og kemiske skift er noteret i δ enheder nedenfelts fra den interne standard tetramethylsilan (TMS), og interproton koblingskonstanter er registreret i Hertz (Hz). Opspaltningsmønstre benævnes som følger: s, singlet, d, doublet, t, triplet, q, kvartet, m, muliplet, br. bred top og dd, doublet af doublet. Carbon-13 kernemagnetiske resonansspektre (^{13}C NMR) registreredes på et Bruker "AM 300" eller Bruker "WM 360" spektrometer og var bredbånds-protondekoblet. Alle spektre bestemtes i $CDCl_3$, DMSO-d_6 eller D_2O, medmindre andet er anført med intern deuteriumlås, og kemiske skift registreredes i δ enheder nedenfelts fra tetramethylsilan. Infrarøde spektre (IR) bestemtes på et Nicolet "MX-1 FT" spektrometer fra 4000 cm^{-1} til 400 cm^{-1}, kalibreret til 1601 cm^{-1} absorption under anvendelse af en polystyrenfilm og registreredes i reciprokke centimeter (cm^{-1}). Relative intensiteter er angivet som følger: s (krafitg), m (medium) og w (svag). Optiske rotationer $[\alpha]_D^{25}$ bestemtes på et Perkin-Elmer 241 polarimeter i $CHCl_3$ ved de anførte koncentrationer.

Gaschromatografiske massespektrer (GC-MS) bestemtes på et Finnigan "4500" gaschromatografisk quadruple-massespektrometer ved et ioniseringspotentiale på 70 eV. Massespektrer registreredes også på et Kratos "Ms-50" instrument under anvendelse af en hurtig atombombardement -teknik(FAB). Massedata er udtrykt i formatet: stamion (M^+) eller protoneret ion $(M+H)^+$.

Analytisk tyndtlagschromatografi (TLC) udførtes på præ-overtrukne silicagelplader (60F-254) og visualiseredes under anvendelse af UV lys, ioddampe og/eller farvning med en af følgende reagenser: (a) methanolisk phosphormolybdensyre (2%) og opvarmning, (b) reagens (a) efterfulgt af 2% coboltsulfat i 5 mol H_2SO_4 og opvarmning. Kolonnechromatografi, også benævnt flashkolonnechromatografi, udførtes på en glaskolonne under anvendelse af findelt silicagel (32-63 m på silicgal-H) og tryk, der lå noget over atmosfærisk tryk med de anførte opløsningsmidler. Ozonolysereaktioner udførtes under anvendelse af en Welsbach ozonator af typen "T-23". Alle afdampninger af opløsningsmidler udførtes under formindsket

tryk. I det foreliggende betyder udtrykket "hexaner" en blanding af isomere C_6-carbonhydrider som specificeret af the Americal Chemical Society og udtrykket "inert" atmosfære en argon- eller nitrogenatmosfære, medmindre andet er anført.

Eksempel 1

Ethyl-2-cyano-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-propenoat (Reaktionsskema 1, IV)

En blanding af 20,0 g (92 mmol) 4,4'-difluorbenzophenon og 11,0 g (97 mmol) ethylcyanoacetat i et blandet opløsningsmiddel bestående af 100 ml tør benzen og 20 ml iseddikesyre indeholdende en katalytisk mængde β-alanin (0,9 g) tilbagesvaledes under vandseperation ved anvendelse af en Dean Stark vandfælde. Vandseperationen foregik hurtigt de første 2 timer (0,4 ml vandigt lag opsamledes), men derefter langsommere. Azeotrop destillering fortsattes i en periode på 14 dage. Ved analytisk TLC viste eluering med 10 vol% EtOAc i hexaner (Merck plade, 0,25 mm silicagel-F) to pletter ved R_f = 0,2 (ønsket produkt) og ved R_f = 0,45 (4,4'-difluorbenzophenon-udgangsmateriale). Den rå reaktionsblanding vaskedes med vand (40 ml x 2), og de kombinerede vandige vaskevæsker ekstraheredes med EtOAc (150 ml x 2). De organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes under formindsket tryk til krystallisering af produktet som lyse kubiske krystaller. Råproduktet opsamledes, vaskedes med 1:1 EtOAc i hexaner (volumen/volumen), og rekrystalliseredes derefter fra 8:1 (hexaner:ethylacetat, volumen/volumen) til opnåelse af 16,2 g (56,3%) analytisk ren titelforbindelse, smp. 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, $^2J_{C-F}$=22,7 Hz), 115,88 (d, $^2J_{C-F}$=22,7 Hz), 131,64 (d, $^3J_{C-F}$=9,1 Hz), 132,66 (d, $^3J_{C-F}$=9,1 Hz), 134,25, 134,31, 134,36, 164,01 (d, $^1J_{C-F}$=252,9 Hz), 164,52 (d, $^1J_{C-F}$=254,0 Hz), 166,65 ppm.

Analyse for $C_{18}H_{13}NO_2F_2$:

Beregnet: C: 69,01%, H: 4,15%, N: 4,47%.

Fundet: C: 68,91%, H: 4,15%, N: 4,62%.

Eksempel 2

Ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat (Reaktionsskema 1, V)

En tør 50 ml rundbundet kolbe tilrørtes 5,0 g (16,0 mmol) ethyl-2-cyano-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-propenoat efterfulgt af 8,0 g (24,1 mmol) azidotributylstannan (fremstillet som beskrevet i Rev. Trav. Chim., 81, 202-205 (1962)) og 2,0 ml toluen med reagensrenhed. Den heterogene blanding omrørtes og opvarmedes til tilbagesvaling (110°C) i et oliebad bag en sikkerhedsskærm. Det faste udgangsmateriale opløstes gradvist til dannelse af en bleggul tyk sirup, og den homogene blanding omrørtes og tilbagesvaledes i 20 timer. Ved analytisk TLC viste eluering med 20 vol% MeOH i $CHCl_3$ produktet ved R_f = 0,26 (stribe). Den rå reaktionsblanding fortyndedes med et tilsvarende volumen diethylether og udhældtes under kraftig omrøring i en mættet vandig opløsning af KF (200 ml indeholdende 2 ml 48% HBF_4). Et voluminøst præcipitat (Bu_3SnF) iagttoges hurtigt efter blanding, og hydrolysen fortsattes i 16 timer. Suspensionen filtreredes og filtratet ekstraheredes med EtOAc (100 ml x 2). De organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes under formindsket tryk. Titelforbindelsen krystalliseredes fra koncentratet til opnåelse af 4,54 g (77%) af et hvidt analytisk rent materiale, smp. 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, $^1J_{C-F}$=250,7 Hz), 163,46 (d, $^1J_{C-F}$=262,7 Hz), 157,14, 136,40, 134,74, 131,71 (d, $^2J_{C-F}$=67,2 Hz), 131,59 (d, $^2J_{C-F}$=66,4 Hz), 115,75 (d, $^3J_{C-F}$=18,9 Hz), 115,45 (d, $^3J_{C-F}$=18,1 Hz), 62,11, 13,47 ppm.

Analyse for $C_{18}H_{14}F_2N_4O_2$:

Beregnet: C: 60,27%, H: 4,06%, N: 15,50%.

Fundet: C: 60,67%, H: 3,96%, N: 15,72%.

Eksempel 3

Ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat og ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat (Reaktionsskema 1, VI og VII)

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

Til en opløsning af 0,5 g (1,40 mmol) ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat i 100 ml tør benzen ved 45°C under argon sattes natriumhydrid (100 mg, 60% i mineralolie, 2,5 mmol) i en enkelt portion. Den grålige suspension omrørtes ved 45°C i 30 minutter, og derefter tilsattes 1 ml (16,1 mmol) methyliodid, hvorefter kolben lukkedes med en gummiprop. Alkyleringsblandingen henstod ved 40-45°C i ialt 4 dage. Ved analytisk TLC viste eluering 2 gange med 20% EtOAc i hexaner kun to isomere produkter ved R_f = 0,16 (hovedisomer 4) og R_f = 0,22 (biisomer 5). Den rå reaktionsblanding vaskedes med et tilsvarende volumen vand, og den vandige fase ekstraheredes en gang med 50 ml diethylether. De organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af et råprodukt. Produktforholdet 1-isomer:2-isomer bestemtes til ca. 5,6:1 ved gaschromatografi og ^1H NMR-spektroskopi.

Råproduktblandingen (5,0 g), der fremstilledes som beskrevet ovenfor optoges i 20 ml varm ethylacetat, hvortil sattes 40 ml varm hexanblanding. Den klare opløsning afkøledes langsomt til stuetemperatur til opnåelse af 2,16 g (52%) af titelforbindelsen som farveløse, store nåle, smp. 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, $^1J_{C-F}$=250,7 Hz), 163,4 (d, $^1J_{C-F}$=252,9 Hz), 156,85, 152,37, 135, 88, 131,32 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 115,94 (d, $^9J_{C-F}$=21,9 Hz), 115,64 (d, $^2J_{C-F}$=22,7 Hz), 61,84, 33,76, 13,59 ppm.

Analyse for $C_{19}H_{16}F_2N_4O_2$:

Beregnet: C: 61,62%, H: 4,35%, N: 15,13%.

Fundet: C: 61,63%, H: 4,45%, N: 15,21%.

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

Remanensen (2,0 g) opnået fra rekrystallisationsfiltratet på trin A (indeholdende ca. ens mængder af 1- og 2-methylisomerene) rensedes ved chromatografi på silicagel (35 g). De behørige fraktioner opsamledes og inddampedes til opnåelse af et krystallinsk produkt. Rekrystallisation fra en blanding af hexaner:ethylacetat (9:1, volumen/volumen) gav titelforbindelsen, smp. 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, $^1J_{C-F}$=272,6 Hz), 163,03 (d, $^1J_{C-F}$=225,7 Hz), 162,80, 152,59, 137,03 (d, $^4J_{C-F}$= 4 Hz), 135,96 (d, $^4J_{C-F}$=3 Hz), 131,94 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,08 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 120,48, 115,37 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 115,26 (d, $^2J_{C-F}$=22,7 Hz), 61,41, 39,40, 13,61 ppm.

Analyse for $C_{19}H_{16}F_2N_4O_2$:

Beregnet: C: 61,62%, H: 4,35%, N: 15,13%.

Fundet: C: 61,77%, H: 4,44%, N: 15,38%.

Eksempel 4

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propensyre

Reaktionsskema 1, mellemprodukt VI-VIII)

Til en opløsning af ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat (4,0 g, 10,8 mmol) i en blanding indeholdende 20 ml methanol og 20 ml tetrahydrofuran ved 0°C (is-vandbad) sattes en 3 molær opløsning af lithiumhydroxid i H_2O (9 ml). Forsæbningsreaktionen gennemførtes natten over (ca. 16 timer) til dannelse af en klar homogen opløsning. Ved analytisk TLC viste eleuering 2 gange med 30 vol% ethylacetat i hexaner det ønskede produkt ved udgangspunktet. Den rå reaktionsblanding forsyredes ved tilsætning af 10 ml af en 3 molær HCl opløsning, og det organiske materiale ekstraheredes 2 gange i ethylacetat (20 ml x 2). De organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af produktet som et bleggult faststof. Rekrystallisation fra en EtOAc-hexanblanding (1:9,

volumen/volumen) gav 3,8 g (100%) af titelforbindelsen, smp. 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), 117, 115,7 (d, $^2J_{C-F}$=22,6 Hz), 115,4 (d, $^2J_{C-F}$=22,6 Hz), 33,6 ppm.

Analyse for $C_{17}H_{12}F_2N_4O_2$:

Beregnet: C: 59,05%, H: 3,53%, N: 16,37%.

Fundet: C: 59,54%, H: 3,58%, N: 16,27%.

Eksempel 5

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propensyre

(Reaktionsskema 1, mellemprodukt VII-IX)

Den almene fremgangsmåde i eksempel 4 gentoges med den undtagelse, at ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat erstattedes med ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat til opnåelse efter rekrystallisation fra ethylacetat:hexaner af titelforbindelsen i praktisk taget kvantitativt udbytte, smp. 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.

Analyse for $C_{17}H_{12}F_2N_4O_2$:

Beregnet: C: 59,65%, H: 3,53%, N: 16,37%.

Fundet: C: 59,56%, H: 3,59%, N: 16,36%.

Eksempel 6

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (Reaktionsskema 1, IIa)

A. 3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenylchlorid

Til en opløsning af tørt (0,1 mm Hg ved 80°C) 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propensyre (3,8 g, 11,0 mmol) i 20 ml tørt methylenchlorid sattes 4 ml (46,0 mmol) renset oxalylchlorid (redestilleret over CaH_2) i en enkelt portion. Reaktionsblandingen opvarmedes gradvist til tilbagesvalingstemperatur i 2 timer. Blandingen inddampedes under formindsket tryk til fjernelse af flygtigt opløsningsmiddel, derefter fjernedes overskydende oxalylchlorid under vakuum (20 mm Hg) ved omgivelsestemperatur i 1 time og under højvakuum (0,1 mm Hg) ved 50°C i 16 timer til opnåelse af titelforbindelsen.

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

Acylchloridet fremstillet på trin A opløstes i 150 ml tetrahydrofuran og afkøledes til -78°C under argon. Til denne lyst brunlige opløsning ved -78°C sattes 8,0 ml lithiumaluminiumhydrid i THF-opløsning (1,0 molær). Ved analytisk TLC viste sig efter 15 minutter kun en mobil plet med R_f = 0,23 (50 vol% EtOAc i hexaner. Den rå reaktionsblanding fortyndedes med 2 M H_2SO_4 (20 ml). Det vandige lag ekstraheredes med ethylacetat (40 ml x 2). De organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af 3,64 g (100%) af titelforbindelsen. Den rå allylalkoholforbindelse anvendtes umiddelbart på næste trin uden yderligere rensning.

MS (CI): m/e = 328 for $(M+H)^+$.

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 ombyttelig).

^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), 3,54 (3H, s) ppm.

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

Til en kraftigt omrørt opløsning af den rå allylalkoholforbindelse

(3,64 g) (fremstillet på trin B) i 40 ml methylenchlorid ved stuetemperatur sattes 2,6 g (12,0 mmol) pyridiniumchlorchromat i en enkelt portion. Analytisk TLC umiddelbart efter viste R_f = 0,34 ca. 50% af produktet sammen med R_f = 0,14 for udgangsmaterialet (eluering med 50% EtOAc:hexaner volumen/volumen). Oxidationen foregik ved stuetemperatur i ialt 16 timer, i løbet af hvilket tidsrum alt udgangsmateriale blev forbrugt kun produktet påvistes ved TLC. Den rå reaktionssuspension filtreredes gennem et leje af silicagel, vaskedes med 1 liter 10 vol% ethylacetat i hexaner og 1 liter 20 vol% ethylacetat i hexaner. Det ønskede produkt krystalliseredes ved koncentration under formindsket tryk til opnåelse af 2,7 g (74%) af titelforbindelsen, smp. 141-142°C.

MS (CI): m/e = 326 for $(M+H)^+$.

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).

^{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, $^3J_{C-F}$=8,3Hz), 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.

Analyse for $C_{17}H_{12}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 62,58%, H: 3,71%, N: 17,17%.

Fundet: C: 62,41%, H: 3,85%, N: 16,98%.

Eksempel 7

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (Reaktionsskema 1, IIb)

Den almene fremgangsmåde i trin A, B og C i eksempel 6 gentoges bortset fra, at 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propensyren i trin A erstattedes med 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propensyre (fremstillet i eksempel 5) til opnåelse af titelforbindelsen som et gummiagtigt faststof i et samlet udbytte på 76%.

MS (CI): m/e: 326 for $(M+H)^+$.

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}H 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.

Analyse for $C_{17}H_{12}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 62,58%, H: 3,71%, N: 17,17%.

Fundet: C: 62,27%, H: 4,22%, N: 15,83%.

Eksempel 8

5,5-Bis(4-fluorphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 2, V)

Til en tør blanding af 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (0,70 g, 2,1 mmol) og triphenylphosphoranyliden-acetaldehyd (0,72 g, 2,5 mmol) under argon ved omgivelsestemperatur sattes 20 ml tør benzen. Suspensionen opvarmedes til tilbagesvalingstemperatur under en argonatmosfære, og reaktionen forløb ved tilbagesvalingstemperatur i 30 minutter. Ved analytisk TLC viste eluering fire gange med 20 vol% ethylacetat i hexaner kun én plet for produktet ved R_f = 0,15. Den rå reaktionsblanding overførtes til en silicagelkolonne mættet med 20 vol% EtOAc i hexaner til opnåelse af 0,67 g (89%) af titelforbindelsen, som forekom homogen ved TLC-analyse.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ 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, J=7,4 Hz, J_2=15,7 Hz), 4,11 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,58 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz) ppm.

Proton NMR (300 MHz) for ovennævnte produkt viste, at det indeholdt ca. 10% 7,7-bis(4-fluorphenyl)-6-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4,6-heptatrienal som et biprodukt, som ikke let kunne fjernes. Dette materiale anvendtes ved næste fremstilling uden yderligere oprensning.

Eksempel 9

5,5-Bis(4-fluorphenyl)-4-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 3, XII)

Den almene fremgangsmåde i eksempel 8 gentoges bortset fra, at 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal erstattedes med 0,67 g (21,0 mmol) 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (fremstillet i eksempel 7). Omsætningen udførtes med 0,64 g (21,0 mmol) triphenylphosphoranyliden-acetaldehyd til opnåelse af 0,66

g (90,5%) af titelforbindelsen.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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.

Eksempel 10

Ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat og ethyl-11,11-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8,10-undecatrienoat

(Reaktionsskema 4, XV)

A. Ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat

Til en afkølet suspension (0°C, is-vandbad) af NaH (0,64 g, 16,0 mmol) (60% i mineralolie) i 20 ml tør tetrahydrofuran under argon sattes ethylacetoacetat (2,04 ml, 16,0 mmol) i 4 lige store portioner. Den homogene, klare opløsning omrørtes ved 0°C i 30 minutter efterfulgt af dråbevis tilsætning af 6,4 ml 2,5 molær n-BuLi (16,0 mmol) i løbet af 15 minutter. Den orangefarvede dianionopløsning omrørtes ved 0°C i yderligere 1 time. Is-vandbadet erstattedes med et acetone-tørisbad ved -78°C, og dianionen overførtes via en kanyle til en 20 ml tetrahydrofuranopløsning indeholdende 5,5-bis(4-fluorphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (2,82 g, 8,01 mmol). Analytisk TLC viste ved R_f = 0,15 (50% EtOAc i hexaner) det ønskede hovedprodukt og en mindre mængde af et andet produkt ved R_f = 0,2. Den rå reaktionsblanding fortyndedes med 40 ml 1 N HCl og det vandige lag ekstraheredes med ethylacetat (50 ml x 2). De organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes under formindsket tryk. Det ønskede produkt rensedes på silicagel ved flashkolonnechromatografi under eluering med 20 vol% EtOAc i hexaner til opnåelse af 2,26 g (58,5%) af titelforbindelsen.

MS (CI): m/e: 483 for $(M+H)^+$.

IR (KBr) ν_{max}: 3450 (v.br), 1738 (s), 1725 (s), 1606 (s), 1513 (vs), 1225 (s), 1163 (s), 844 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,4-6,8 (8H, m), 6,72 (1H, d, J=15,6 Hz), 4,63 (1H, m), 4,17 (2H, q, J=71, Hz), 4,13 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,52 (1H, d, J=3,9 Hz, D_2O ombyttelig), 3,47 (2H, s), 2,74 (2H, d, J=6,0 Hz), 1,26 ((3H, t, J=7,1 Hz) ppm.

^{13}H NMR ($CDCl_3$) δ: 164,21, 135,98, 132,34 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,45

(d, $^{3}J_{C-F}$=9,1 Hz), 115,74 (d, $^{2}J_{C-F}$=21,9 Hz), 115,74 (d, $^{2}J_{C-F}$=21,1 Hz), 100,86, 67,61, 61,58, 49,85, 49,07, 33,56, 14,10 ppm.

B. Ethyl 11,11-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8,10-undecatrienoat

Silicagelkolonnen fra ovennævnte trin A elueredes yderligere til opnåelse af et andet produkt (R_f = 0,2). Gentaget silicagelflashchromatografi med 20% EtOAc i hexaner som elueringsmiddel gav titelforbindelsen.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,4-7,1 (4H, m), 6,9-6,8 (4H, m), 6,58 (1H, d, J=15,5 Hz), 6,31 (1H, dd, J=10,7, 15,0 Hz), 5,80 (1H, dd, J=10,7, 15,4 Hz), 5,66 (1H dd, J=5,5, 15,1 Hz), 4,64 (1H, m), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,58 (3H, s), 3,46 (2H, s), 3,02 (1H, m), 2,75-2,72 (2H, m), 1,27 (3H, t, J=6,9 Hz) ppm.

Eksempel 11

Ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, Ia)

Til en opløsning af ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat (2,19 g, 4,53 mmol) (tørret under højvakuum ved 30°C i 48 timer) i 40 ml vandfri tetrahydrofuran ved 0°C (is-vandbad) under argon sattes en triethylboranopløsning i tetrahydrofuran (4,8 ml, 4,8 mmol) i en enkelt portion. Blandingen omrørtes under argon i 1 time. Det kølende is-vandbad erstattedes med et acetone-tørisbad, og til reaktionsblandingen sattes $NaBH_4$ (0,20 g, 5,3 mmol) i en portion. Reaktionssupensionen omrørtes ved -78°C i 2 timer til dannelse af en klar, homogen, bleggul opløsning. Den rå reaktionsblanding fortyndedes med 40 ml 1 N HCl efterfulgt af ekstraktion med EtOAc (40 ml x 2). De organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af produktet som en tyk sirup, som yderligere fortyndedes med 300 ml methanol, hvorefter opløsningen henstod ved stuetemperatur i 16 timer, før inddampning under formindsket tryk. Råproduktet rensedes på silicagel ved flashkolonnechromatografi under anvendelse af 2 liter 30% EtOAc i hexaner som elueringsmiddel. De behørige fraktioner opsamledes og inddampedes til opnåelse af 1,48 g (68%) af titelforbindelsen.

MS (CI): m/e: 485 for $(M+H)^+$.

IR (KBr) ν_{max}: 3438 (s), 1734 (s), 1600 (s), 1513 (s), 1225 (s), 1163 (s), 844 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,4-7,3 (4H, m), 7,04 (2H, t, J=8,9 Hz), 6,9-6,7 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J=1, 15,2 Hz), 5,16 (1H, dd, J=5,6, 15,7 Hz), 4,89 (1H, d, J=4,8 Hz), 4,72 (1H, d, J=5,5 Hz), 4,13 (1H, m), 4,04 (2H, q, J=7,2), 3,85 (1H, m), 3,75 (3H, s), 2,42 (1H, dd, J=4,6, 15 Hz), 2,28 (1H, dd, J=8,3, 15 Hz), 5,5 (1H, m), 4,2 (1H, m), 1,17 (3H, t, J=7,2 Hz).

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 171,02, 163,51, 163,05, 153,03, 145,34, 139,46, 136,34, 132,2 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,0 (d, $^{13}J_{C-F}$=9,1 Hz), 125,14, 121,64, 115,41 (d, $^2J_{C-F}$=20,4 Hz), 115,13 (d, $^2J_{C-F}$=21,1 Hz), 69,79, 64,76, 59,50, 44,10, 42,34, 33,44, 14,01 ppm.

Analyse for $C_{25}H_{26}F_2N_4O_4$:

Beregnet: C: 61,98%, H: 5,41%, N: 11,56%.

Fundet: C: 61,51%, H: 5,67%, N: 11,12%.

Eksempel 12

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

Til en opløsning af ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (1,231 g, 2,54 mmol) i 35 ml tetrahydrofuran ved 0°C sattes dråbevist en 1 N NaOH opløsning (2,54 ml, 1,0 ækvivalent). Tilsætningshastigheden var tilstrækkelig lav til at hindre reaktionsblandingen i at ændre farve til dybt ravfarvet eller rødlig. Reaktionsblandingen omrørtes i 30 minutter ved 0°C til dannelse af en klar homogen opløsning. Reaktionsblandingen opvarmedes til omgivelsestemperatur og forsæbning forløb i yderligere 1 time. Ved analytisk TLC viste eluering med 20 vol% MeOH i $CHCl_3$ det ønskede produkt ved R_f = 0,2. Det meste af det organiske opløsningsmiddel afdampedes ved ca. 10°C under formindsket tryk (20 mm Hg). Den resulterende tykke sirup fortyndedes med 4 ml vand, og opløsningen lyophiliseredes derefter ved 0,01 mm Hg til opnåelse af 1,126 g (100%) af titelforbindelsen som et natriumsalt, som syntes at indeholde ca. 1 mol vand, smp. >100°C (dekomponering.

IR (KBr) ν_{max}: 3400 (v.br), 1600 (s), 1575 (s), 1513 (s), 1438 (s), 1404 (s), 1225 (s), 1156 (s), 838 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,3-7,4 (4H, m), 7,06 (1H, br, D_2O ombyttelig),

7,00-7,06 (2H, m), 6,87-6,91 (2H, m), 6,49 (1H, d, J=15,7 Hz), 5,13 (1H, dd, J=5,4, 15,7 Hz), 5,05 (1H, br, D_2O ombyttelig), 4,14 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,62 (1H, m), 1,99 (1H, dd, J=3,7, 13,5 Hz), 1,80 (1H, dd, J=8,5, 13,5 Hz), 1,43 (1H, m), 1,30 (1H, m).

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 175,87, 161,85 (d, $^1J_{C-F}$=246,1 Hz), 161,37 (d, $^1J_{C-F}$=246,9 Hz), 153,08, 144,97, 139,88, 136,40, 135,51, 132,22 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 130,97 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 124,66, 121,74, 115,42 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 115,2 (d, $^2J_{C-F}$=23,4 Hz), 68,23, 65,71, 44,50, 43,55, 33,45 ppm.

Analyse for $C_{23}H_{21}F_2N_4O_4Na\ H_2O$:

Beregnet: C: 55,64%, H: 4,67%, N: 11,28%.

Fundet: C: 55,24%, H: 4,65%, N: 10,85%.

Eksempel 13

Trans-6-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on (Reaktionsskema 5, Id)

A. (±)-Erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre

En opløsning af ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (0,64 g, 1,32 mmol) i 25 ml tetrahydrofuran ved 0°C behandledes med 1,32 ml af en 1,0 molær NaOH opløsning. Den bleggule suspension omrørtes ved 0°C i 2 timer til dannelse af en klar, bleggul opløsning. Den rå reaktionsblanding fortyndedes med 5 ml af en 2 N vandig HCl opløsning, og organisk materiale ekstraheredes til ethylacetat (40 ml x 2). De organiske ekstrakter kombineredes, tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af en bleggul gummi. Den rå dihydroxysyre tørredes kraftigt under højvakuum (0,01 mm Hg) ved stuetemperatur i 24 timer, før den underkastedes næste trin.

B. Trans-6-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on

Den tørre syre fra ovennævnte trin A opløstes i 100 ml tørt methylenchlorid under argon ved stuetemperatur efterfulgt af tilsætning af 1,7 g (4,0 mmol) 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinoethyl)carbodiimid-metho-p-toluensulfonat. Lactondannelsen var løbet til ende efter mindre end 15

minutter, hvilket fremgik ved analytisk TLC (R_f = 0,12) efter eluering 3 gange med 50% ethylacetat i hexaner. Det meste opløsningsmiddel afdampedes under formindsket tryk, og remanensen vaskedes med vand (40 ml) efterfulgt af ekstraktion med ethylacetat (40 ml x 2). De organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af 0,54 g (89,7%) af produktet. En ren prøve af produktet opnåedes ved at lede det gennem et kort leje af silicagel ved eluering med 40 vol% ethylacetat i hexaner til opnåelse af titelforbindelsen, der syntes at indeholde 2 mol vand.

MS (CI): m/e = 438 for $(M+H)^+$.

IR (KBr) ν_{max}: 3425 (br), 1738 (v.s.), 1600 (s), 1513 (s), 1225 (vs), 1156 (s), 1038 (s), 838 (s) cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,26-7,21 (2H, m), 7,14 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,86 (4H, d, J=6,8 Hz), 6,72 (1H, dd, J=0,8, 15,6 Hz), 5,34 (1H, dd, J=7,1, 15,6 Hz), 5,18 (1H, m), 4,37 (1H, m), 3,57 (3H, s), 2,68 (1H, dd, J=4,5, 18 Hz), 2,60 (1H, dd, J=3,63, 2,5, 18 Hz), 2,44 (1H, d, J=2,6 Hz, D_2O ombyttelig), 2,00 (1H, dt, J=18, 1,7 Hz), 1,79 (1H, td, J=2,7, 18Hz) ppm.

^{13}C NMR ($DCDl_3$) δ: 169,20, 163, 162,5, 153,20, 148,81, 135,61, 134,95, 132,45 (d, $^3J_{C-F}$=8 Hz), 132,52, 131,51 (d, $^3J_{C-F}$=8 Hz), 130,04, 120,44, 115,95 (d), $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 115,83 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 75,67, 62,54, 38,58, 35,58, 33,64 ppm.

Analyse for $C_{23}H_{20}F_2N_4O_3$ $2H_2O$:

Beregnet: C: 58,22%, H: 5,10%, N: 11,81%.

Fundet: C: 59,06%, H: 4,45%, N: 11,25%.

En prøve af ovennævnte lacton krystalliseredes fra cyclohexan-benzen til opnåelse af titelforbindelsen som et krystallinske faststof indeholdende ca. 1 mol benzen, smp. 105-106°C.

Analyse for $C_{23}H_{20}F_2N_4O_3$ C_6H_6:
Beregnet: C: 67,48%, H: 5,07%, N: 10,85%.
Fundet: C: 67,44%, H: 5,23%, N: 10,59%.

Eksempel 14

Ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, Ia)

A. Ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat

Den almene fremgangsmåde i eksempel 10, trin A gentoges bortset fra, at 5,5-bis(4-fluorphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal erstattedes med 0,66 g (1,87 mmol) 5,5-bis(4-fluorphenyl)-4-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal, og derved fremstilledes 0,53 g (59%) af titelforbindelsen efter silicagelchromatografi.

B. Ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat

Produktet fra ovennævnte trin A behandledes med triethylboran og natriumborhydrid ved den almene fremgangsmåde beskrevet i eksempel 11 til opnåelse af 0,37 g (69,5%) af titelforbindelsen efter rensning ved silicagelchromatografi.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,30-7,22 (2H, m), 7,07 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,89-6,86 (2H, m), 6,78 (2H, t, J=8,7 Hz), 6,66 (1H, d, J=15,5 Hz), 5,39 (1H, dd, J=6,3, 15,5 Hz), 4,41 (1H, m), 4,2 (1H, m), 4,27 (3H, s), 4,18 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,92 (1H, br, D_2O ombyttelig), 3,69 (1H, br, D_2O ombyttelig), 2,47-2,42 (2H, m), 1,66-1,58 (2H, m), 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 172,29, 162,52 (d, $^1J_{C-F}$=249,9 Hz), 161,94 (d, $^1J_{C-F}$=248,4 Hz), 145,74, 137,9, 137,33, 136,87, 132,37 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,69 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 128,53, 124,90, 115,50 (d, $^2J_{C-F}$=21,1 Hz), 115,2 (d, $^2J_{C-F}$=20 Hz), 72,11, 68,07, 60,74, 42,52, 41,73, 39,42, 14,17 ppm.

Eksempel 15

Ethyl-(±)-erythro-11,11-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8,10-undecatrienoat og natrium-(±)-erythro-11,11-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8,10-undecatrienoat (Reaktionsskema 4, Ia og reaktionsskema 5, Ib)

A. Ethyl-(±)-erythro-11,11-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8,10-undecatrienoat

Den almene fremgangsmåde i eksempel 11 gentoges bortset fra, at ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat erstattedes med 0,12 g ethyl-11,11-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8,10-undecatrienoat (fremstillet i eksempel 10, trin B), og derved fremstilledes 50 mg (42%) af titelforbindelsen efter silicagelchromatografi.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,4-6,8 (8H, m), 6,57 (1H, d, J=15,4 Hz), 6,29 (1H, dd, J=10,8, 15,1 Hz), 5,80 (1H, dd, J=10,7, 15,4 Hz), 5,07 (1H, dd, J=5,7, 15,1 Hz), 4,44 (1H, q, J=5,8 Hz), 4,24 (1H, m), 4,16 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,83 (1H, br, D_2O ombyttelig), 3,65 (1H, br, D_2O ombyttelig), 3,58 (3H, s), 2,47 (2H, d, J=6,3 Hz), 1,62 (2H, m), 1,28 (3H, t, J=7,1 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 172,43, 162,87 (d, $^1J_{C-F}$=257,46 Hz), 162,47 (d, $^1J_{C-F}$=249,91 Hz), 153,45, 146,20, 138,62, 135,98, 135,50, 133,98, 132,39 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,48 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,18, 129,80, 129,16, 121,95, 115,75 (d, $^2J_{C-F}$=22,0 Hz), 115,67 (d, $^2J_{C-F}$=22,0 Hz), 71,72, 68,34, 60,82, 42,45, 41,57, 33,54, 14,16 ppm.

B. Natrium-(±)-erythro-11,11-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8,10-undecatrienoat

Produktet fra ovennævnte trin A forsæbedes ved den almene fremgangsmåde beskrevet i eksempel 12 til fremstilling af titelforbindelsen i kvantitativt udbytte.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,5-6,8 (8H, m), 6,44 (1H, d, J=15,5 Hz), 6,17 (1H, dd, J=11,4, 14,8 Hz), 5,7 (2H, m), 4,14 (1H, q, J=5,5 Hz), 3,7 (2H, br, D_2= ombyttelig), 3,67 (3H, s), 3,90 (1H, m), 2,02 (1H, d, J=11,7 Hz), 1,84 (1H, dd, J=8,6, 14,4 Hz), 1,46 (1H, m), 1,29 (1H, m) ppm.

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 176,12, 152,81, 141,50, 136,25, 135,62, 134,02, 132,35, 132,24, 127,72, 128,04, 122,17, 115,48 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 115,19 (d, $^2J_{C-F}$=21,1 Hz), 68,31, 65,73, 44,59, 43,57, 33,40 ppm.

Eksempel 16

Trans-6-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on (Reaktionsskema 5, Id)

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 13, trin A og B gentoges bortset fra, at ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat erstattedes med 370 mg ethyl 9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat, og derved fremstilledes 146 mg (44%) af titelforbindelsen efter silicagelchromatografi.

MS (CI): m/e = 439 for $(M+H)^+$.

IR (KBr) ν_{max}: 3438 (v.br), 1731 (s), 1600 (s), 1503 (vs), 1219 (vs), 1153 (s), 1056 (m), 1031 (m), 838 (s) cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,29-6,82 (8H, m), 6,69 (1H, d, J=15,6 Hz), 5,44 (1H, dd, J=9,0, 15,6 Hz), 5,24 (1H, m), 4,27 (3H, s), 4,30 (1H, m), 4,21 (1H, s, D_2O ombyttelig), 3,69 (1H, br.s D_2O ombyttelig), 2,6-2,4 (2H, m), 2,1-1,7 (2H, m).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 169,94, 162,70 (d, $^1J_{C-F}$=249,2 Hz), 162,12 (d, $^1J_{C-F}$=249,9 Hz), 147,68, 147,47, 137,27, 136,11, 132,36 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,71 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,17, 131,10, 130,88, 128,62, 124,28, 115,52 (d, $^2J_{C-F}$=20,4 Hz), 114,95 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 76,16, 62,33, 39,49, 38,66, 35,99 ppm.

Analyse for $C_{23}H_{20}F_2N_4O_3$ $2H_2O$:

Beregnet: C: 58,22%, H: 5,10%, N: 11,81%.

Fundet: C: 58,92%, H: 4,62%, N: 11,21%.

Eksempel 17

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

Den almene fremgangsmåde i eksempel 12 gentoges bortset fra, at ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat erstattedes med ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat, og derved fremstilledes efter lyophilisering et kvantitativt udbytte af titelforbindelsen som et natriumsalt indeholdende ca. 1 mol vand.

IR (KBr) ν_{max}: 3413 (v.br), 1600 (s), 1575 (s), 1500 (s), 1400 (s), 1219 (s), 1088 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,36-6,82 (8H, m), 6,50 (1H, d, J=15,5 Hz), 5,28 (1H, dd, J=5,8, 15,5 Hz), 5,0 (1H, br, D_2O ombyttelig), 4,9 (1H, br. D_2O ombyttelig), 4,28 (3H, s), 4,13 (1H, d, J=5,94 Hz), 3,64 (1H, m), 2,03 (1H, dd, J=3,6, 14,9 Hz), 1,85 (1H, dd, J=8,7, 14,9 Hz), 1,5-1,2 (2H, m).

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 176,25, 103,18, 161,47 (d, $^1J_{C-F}$=240 Hz), 143,15, 137,60, 136,40, 125,48, 115,12, 114,46, 68,52, 65,84, 44,61, 43,55 ppm.

Analyse for $C_{23}H_{21}F_2N_4O_4Na\ H_2O$:

Beregnet: C: 55,64%, H: 4,67%, N: 11,29%.

Fundet: C: 55,22%, H: 4,79%, N: 11,21%.

Eksempel 18

Phenylmethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-oxo-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 6, Ie)

3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)prop-2-enal (2,50 g, 7,7 mmol), phenylmethyl-6-(dimethylphosphono)-3-hydroxy-5-oxo-hexanoat (3,93 g, 11 mmol) og vandfrit lithiumbromid (1,40 g) kombineredes i acetonitril og behandledes med 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,2 ml, 8,0 mmol). Blandingen omrørtes under argon ved 23°C i 44 timer før koncentration i vakuum. Remanensen deltes mellem CH_2Cl_2 (50 ml) og iskoldt H_3PO_4 (100 ml). Det organiske lag vaskedes med vand (2 x 50 ml), tørredes over vandfrit Na_2SO_4 og inddampedes til opnåelse af 4,2 g orangefarvet skum. Det rå produkt præabsorberedes på silicagel og flashchromatograferedes 3 gange på en silicagelkolonne (10-40) med 40% ethylacetat/hexan som elueringsmiddel til opnåelse af 0,36 g af titelforbindelsen.

MS (CI): m/e = 545 for $(M+H)^+$.

IR (KBr) ν_{max}: 3440 (OH), 1735 cm^{-1} ($C(=O)OCH_2$.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ δ: 2,50 (d, 2H, C-2 eller C-4 CH_2, J=6,2 Hz), 2,63 (d, 2H, C-2 eller C-4 CH_2, J= 5,9 Hz), 3,33 (s, 1H, OH), 3,50 (2, 3H, NCH_3), 4,42 (m, 1H, CHOH), 5,09 (s, 2H, $-OCH_2$), 5,80 (d, 1H, c-5 olefin H, J=16 Hz), 6,85-7,34 (m, 13H, ArH), 7,52 (d, 1H, C-7 olefin H, J=16 Hz).

Eksempel 19

Natrium-(±)-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-oxo-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

Phenylmethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-oxo-6,8-nonadienoat (0,34 g, 0,62 mmol) opløstes i tetrahydrofuran (4 ml) og vand (1 ml). 1 N natriumhydroxid (0,62 ml, 0,62 mmol) tilsattes og opløsningen omrørtes i 6 timer ved 24°C. Blandingen fortyndedes med vand (10 ml) og vaskedes med diethylether (3 x 50 ml). Den vandige portion lyophiliseredes til opnåelse af 0,17 g (52%) af titelforbindelsen, smp. 166-180°C (dek.).

IR (KBr) ν_{max}: 1585 cm^{-1} (COO^-).

^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 1,76 (dd, 1H, C-4 CH, J=8,4, 16 Hz), 1,97 (dd, 1H, C-4 CH, J=3,5, 16 Hz), 2,42 (m, 1H, C-2 CH_2), 3,71 (s, 3H, NCH_3), 3,93 (m, 1H, CHOH), 5,80 (d, 1H, C-6 olefin H, J=16 Hz), 6,89-6,94 (m, 2H, ArH), 7,06-7,12 (m, 2H, ArH), 7,30 (d, 1H, C-7 olefin H, J=16 Hz), 7,38-7,41 (m, 4H, ArH).

Analyse for $C_{23}H_{19}F_2N_4O_4Na$ $3,5H_2O$:

Beregnet: C: 51,21%, H: 4,86%, N: 10,39%.

Fundet: C: 51,44%, H: 3,97%, N: 9,46%.

Eksempel 20

Ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat og ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat (Reaktionsskeam 1, VI og VII)

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

Til en afkølet (-78°C, tøris-acetone) opløsning af ethyl 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat (2,6 g, 7,3 mmol) (fremstillet i eksempel 2) i 20 ml tørret N,N-dimethylformamid under argon sattes NaH (0,44 g, 11,0 mmol, 60% i mineralolie) efterfulgt af 2-iodpropan (2,0 ml, 20,0 mmol) med reagensrenhed i en enkelt portion. Den tykke reaktionsblandingen omrørtes under argon ved -78°C i 30 minutter og blandingen opvarmedes langsomt til stuetemperatur i løbet af 16 timer. Ved analytisk TLC viste eluering en gang med 50% ethylacetat i hexan kun en plet ved R_f = 0,86. Den hvide suspension fortyndedes med 40 ml halvt mættet saltvand efterfulgt af 20 ml ethylacetat. Det vandige lag vaskedes med ethylacetat (2 x 20 ml). De organiske lag kombineredes,

tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes under formindsket tryk. Ved analytisk TLC viste eluering 4 gange med 8 vol% ethylacetat i hexaner to pletter ved R_f = 0,38 (21) og R_f = 0,49 (21a). De ønskede produkter rensedes ved silicagelkolonnechromatografi ved eluering med 8% EtOAc i hexaner. Produktet, der bevægede sig hurtigt opsamledes til opnåelse af 1,64 g (56,5%) af titelforbindelsen.

MS (CI): m/e = 399 for $(M+H)^+$.

^1H NMR ($CDCl_3$) 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).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 167,04, 163,20 (d, $^1J_{C-F}$=248,4 Hz), 162,82 (d, $^1J_{C-F}$=240 Hz), 152,65, 136,85, 136,19, 131,83 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,04 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 115,97, 115,85, 115,34 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 115,11 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 61,38, 56,48, 22,04, 13,68 ppm.

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

Silicagelkolonnen fra ovennævnte trin A elueredes yderligere med 8% EtOAc i hexaner til opnåelse af et produkt, der bevægede sig langsommere (R_f = 0,38). De behørige fraktioner opsamledes til opnåelse af 0,95 g (32,7%) af titelforbindelsen.

MS (CI): m/e = 399 for $(M+H)^+$.

^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, s, J=6,8 Hz), 1,01 (3H, t, J=7,1 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 165,6, 162,7 (d, $^1J_{C-F}$=200 Hz), 155,7, 135,8, 134,2, 132,1 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,0 (d, $^3J_{C-F}$=6,8 Hz), 115,8 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 115,7 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 61,81, 51,07, 22,18, 13,61 ppm.

Eksempel 21

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenal (Reaktionsskema 1, IIa)

A. 3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propensyre

Til en afkølet (0°) opløsning af ethyl 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat (0,95 g, 2,39 mmol) i 20 ml af en 1:1 (volumen/volumen) blanding af tetrahydrofuran og methanol sattes en vandig opløsning af LiOH (4,0 ml, 3 molær) i en enkelt portion. Reaktionsblandingen omrørtes ved 0°C i 15 minutter efterfulgt af opvarmning til omgivelsestemperatur. Forsæbning forløb ved stuetempe-

ratur i 4 timer til dannelse af en meget lys, klar opløsning. Den rå reaktionsblanding fortyndedes med 12 ml 2 M H_2SO_4, og produktet ekstraheredes i diethylether (40 ml x 2). De organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$, koncentreredes under formindsket tryk og tørredes så kraftigt under højvakuum (0,01 mm Hg) ved stuetemperatur i 24 timer til opnåelse af titelforbindelsen. Propensyren anvendtes derefter på næste trin uden yderligere rensning.

B. 3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenolchlorid

En opløsning af den tørrede syre fremstillet i trin A i 20 ml tørt methylenchlorid ved stuetemperatur behandledes med 4 ml oxalylchlorid (redestilleret over CaH_2). Blandingen tilbagesvaledes under argonatmosfære i 2 timer til dannelse af en lys, brunlig opløsning. De fleste flygtige opløsningsmidler afdampedes under formindsket tryk og de sidste spor af oxalylchlorid fjernedes under højvakuum (0,01 mm Hg) ved stuetemperatur i 12 timer til opnåelse af titelforbindelsen.

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

Syrechloridet fremstillet på trin B opløstes i 20 ml tør tetrahydrofuran efterfulgt af langsom tilsætning af 1,8 ml lithiumaluminiumhydrid (1,0 molær i tetrahydrofuran) under argonatmosfære ved -78°C. Ved analytisk TLC viste eleuering en gang med 30 vol% EtOAc i hexaner alkoholproduktet ved R_f = 0,46. Den rå reaktionsblanding udhældtes i fortyndet H_2SO_4 (2N i H_2O) og det ønskede produkt ekstraheredes med 3 portioner (40 ml x 3) diethylether. De organiske ekstrakter kombineredes, tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af 1,07 g af titelforbindelsen, som anvendtes uden yderligere rensning på næste trin.

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

Allylalkoholforbindelsen (0,96 g) fremstillet på trin C opløstes i 45 ml tørt methylenchlorid ved stuetemperatur, og til denne kraftigt omrørte opløsning sattes 0,64 g (2,96 mmol) pyridiniumchlorchromat i en enkelt portion. Efter omrøring af reaktionsblandingen i 4 timer viste analytisk TLC efter eluering en gang med 10 vol% EtOAc i hexaner og to

gange med 20 vol% EtOAc i hexaner en plet for hovedproduktet ved R_f = 0,22. Den rå blanding udhældtes på et leje af silicagel med en tykkelse på ca. 3,81 cm, og elueredes med 20% EtOAc i hexaner til opnåelse af 0,51 g (53%) af titelforbindelsen.

MS (CI): m/e = 355 for $(M+H)^+$.

Eksempel 22 (Reaktionsskema 1, IIb)

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

Den almene fremgangsmåde i eksempel 21, trin A, B, C og D gentoges bortset fra, at ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat erstattedes med ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat, og derved fremstilledes titelforbindelsen i et udbytte på 88%.

Eksempel 23 (Reaktionsskema 2 og reaktionsskema 4, XV)

Ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8-nonadienoat og ethyl-11,11-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-10-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8,10-undecatrienoat

A. 5,5-Bis(4-fluorphenyl)-4-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal og 7,7-bis(4-fluorphenyl)-6-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2,4,6-heptatrienal

Til en tør blanding af 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenal (0,51 g, 1,4 mmol) og triphenylphosphoranyliden-acetaldehyd (0,48 g, 1,6 mmol) under argon ved stuetemperatur sattes 24 ml tørt benzen. Den blegbrune suspension omrørtes kraftigt og opvarmedes i et oliebad ved ca. 120°C. Blandingen opvarmedes hurtigt og tilbagesvaling fortsatte natten over (ca. 16 timer). Ved analytisk TLC af den brunlig opløsning viste eluering fem gange med 20 vol% EtOAc i hexaner kun en plet ved R_f = 0,26, idet der ikke iagttoges spor af udgangsaldehydet. Den rå reaktionsblanding chromatograferedes på en silicagelkolonne og elueredes med ca. 1 liter 25 vol% EtOAc i hexaner. De behørige fraktioner gav 0,54 g (99%) af en blanding af titelforbindelserne, som viste sig homogen ved TLC. Dette materiale anvendtes på næste trin uden yderligere rensning.

B. Ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8-nonadienoat og ethyl-11,11-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-10-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8,10-undecatrienoat

Dianionen af ethylacetoacetat (0,36 ml, 2,8 mmol) i tetrahydrofuran (2,5 ml) frembragtes som beskrevet i eksempel 10 under anvendelse af NaH (0,11 g, 2,8 mmol) (60% i mineralolie) og 2,5 M n-BuLi i hexan (1,2 ml, 3,0 mmol) ved 0°C under argon. Dianionopløsningen overførtes efter afkøling til -78°C via en kanyle til en tetrahydrofuranopløsning (5 ml) ved -78°C og indeholdende 0,52 g (1,4 mmol) dienal- og trienal-forbindelser fremstillet på trin A. Reaktionsblandingen omrørtes ved -78°C under argon i 15 minutter. Ved analytisk TLC viste eluering med 50% EtOAc i hexaner i hovedsagen kun en plet ved R_f = 0,41 sammen med en mindre mængde af en komponent ved R_f = 0,47. Den blegbrune reaktionsblanding fortyndedes med 5 ml 2 M H_2SO_4 og ekstraheredes med EtOAc (40 ml x 2). De organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes under formindsket tryk. Produkterne rensedes og isoleredes ved silicagelkolonnechromatografi under anvendelse af 20 vol% EtOAc i hexaner som elueringsmiddel. De behørige fraktioner med R_f = 0,41 kombineredes og inddampedes til opnåelse af 0,29 g (41%) af titelforbindelsen ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8-nonadienoat.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,29-7,25 (2H, m), 7,12 (2H, t, J=8,64 Hz), 6,93-6,81 (4H, m), 6,75 (1H, d, J=15,5 Hz), 5,27 (1H, dd, J=5,64, 15,5 Hz), 4,62 (1H, br.q, J=5,7 Hz), 4,29 (1H, heptet, J=6,6 Hz), 4,17 (2H, q, J=9,1 Hz), 3,46 (2H, br.s), 2,72 (2H, d, J=6,0 Hz), 1,26 (3H, t, J=9,1 Hz), 1,3-1,2 (6H, br. pukkel) ppm.

De behørige fraktioner med R_f = 0,47 kombineredes og inddampedes til opnåelse af 0,13 g (17,3%) af titelforbindelsen ethyl-11,11-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-10-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8,10-undecatrienoat.

^{1}H NMR ($DCDl_3$) δ: 7,29-7,22 (2H, m), 7,20-7,10 (2H, m), 6,91-6,80 (4H, m), 6,59 (1H, d, J=15,4 Hz), 6,29 (1H, dd, J=10,7, 15,2 Hz), 5,70 (1H, dd, J=10,7, 15,4 Hz), 5,84 (1H, dd, J=9,9, 15,5 Hz), 4,62 (2H, br), 4,27 (1H, heptet, J=6,6 Hz), 4,17 (2H, q, J=7.0 Hz), 3,46 (2H, s), 3,1 (1H, br, D_2O ombyttelig), 2,75-2,69 (2H, m), 1,26 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,38-1,05 (6H, br. pukkel, hindret rotation på isopropylgruppe) ppm.

Eksempel 24 (Reaktionsskema 4, XV)
Ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8-nonadienoat og ethyl-7,7-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-6-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6-heptenoat

Den almene fremgangsmåde i eksempel 23, trin A, gentoges med den undtagelse, at 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenal erstattedes med 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal, og derved fremstilledes hovedsageligt 5,5-bis(4-fluorphenyl)-4-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal i et udbytte på 82%.

MS (CI): M/e = 381 for $(M+H)^+$.

Dette produkt underkastedes derefter den almene metode i eksempel 23, trin B, og derved fremstilledes ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8-nonadienoat indeholdende noget useparerbart ethyl-7,7-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-6-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6-heptenoat i et udbytte på 69,7%.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,31-7,11 (2H, m), 7,10-7,04 (2H, m), 6,91-6,78 (4H, m), 6,72 (1H, d, J=15,5 Hz), 5,46 (1H, dd, J=5,91, 15,7 Hz), 4,95 (1H, heptet, J=6,8 Hz), 4,64 (1H, br.s), 4,17 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,46 (2H, s), 2,75-2,72 (2H, m), 1,49 (6H, d, J=6,8 Hz), 1,28 (3H, t, J=7,2 Hz) ppm.

Eksempel 25
Ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, Ia)

En opløsning af ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8-nonadienoat (0,29 g, 0,57 mmol) i 6 ml tørt tetrahydrofuran ved 0°C (is-vandbad) under argon behandledes med 0,65 ml triethylboran i tetrahydrofuran (1,0 molær opløsning). Reaktionsblandingen omrørtes ved -5°C til 0°C i 1 time før afkøling til -78°C (tøris-acetonebad) under argon. Til denne bleggule opløsning sattes fast $NaBH_4$ (25 mg, 0,66 mmol), og reduktionen forløb ved -78°C i løbet af 2 timer. Reduktionen fremskyndedes ved tilsætning af 25 µliter absolut CH_3OH. Efter yderligere 1 time viste analytisk TLC ved eluering en gang med 1:1 (volumen/volumen) EtOAc i hexaner fuldstændig forsvinden af udgangsmaterialet. Den kolde reaktionsblanding fortyndedes med 20 ml, 1 M H_2SO_4, og det organiske materiale ekstraheredes med EtOAc

(40 ml x 2). De organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af en bleggul sirup. Siruppen genopløstes i 200 ml MeOH og opløsningen henstod ved stuetemperatur natten over. Ved analytisk TLC viste eluering to gange med 50% EtOAc i hexaner hovedsagligt en hovedplet ved R_f = 0,32. Rensning ved silicagel kolonnechromatografi under anvendelse af 30 vol% EtOAc i hexaner gav 0,23 g (79%) af titelforbindelsen.

IR (KBr) ν_{max}: 3438 (v.br), 1731 (s), 1600 (s), 1503 (s), 1225 (s), 1156 (s), 838 (s), 750 (s) cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,29-7,25 (2H, m), 7,12 (2H, t, J=8,6 Hz), 6,61-6,93 (4H, m), 6,73 (1H, d, J=15,8 Hz), 5,25 (1H, dd, J=15,8, 6,5 Hz), 4,42 (1H, q, J=5 Hz), 4,30 (1H, heptet, J=6,7 Hz), 4,22 (1H, m), 4,22 (2H, v.br. D_2O ombyttelig), 4,16 (2H, q, J=7,2 Hz), 2,47-2,45 (2H, m), 1,59-1,57 (2H, m), 1,26 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,4-1,0 (6H, br, hindret rotation på isopropylgruppen).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 172,26, 162,8 (d, $^1J_{C-F}$=250,7 Hz), 162,41 (d, $^1J_{C-F}$=250,7 Hz), 152,10, 146,19, 138,44, 137,88, 135,98, 135,40, 132,32 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,72 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 127,61, 121,81, 115,71 (d, $^2J_{C-F}$=21,1 Hz), 115,48 (d, $^2J_{C-F}$=21,1 Hz), 71,63, 68,20, 60,77, 50,78, 42,29, 41,68, 24-20 (meget br for isopropylsignal p.g.a. begrænset rotation), 14,4 ppm.

Analyse for $C_{27}H_{30}F_2N_4O_4$:

Beregnet: C: 59,11%, H: 6,25%, N: 10,21%.

Fundet: C: 60,40%, H: 5,66%, N: 9,91%.

Eksempel 26

Ethyl-(±)-erythro-11,11-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-10-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-6,8,10-undecatrienoat (Reaktionsskema 4, Ia)

Den almene fremgangsmåde i eksempel 25 gentoges med den undtagelse, at ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8-nonadienoat erstattedes med ethyl-11,11-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-10-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8,10-undecatrienoat (0,13 g, 0,24 mmol), og derved fremstilledes 140 mg af titelforbindelsen.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,29-7,22 (2H, m), 7,13 (2H, t, J=8,6 Hz), 6,92-6,80 (4H, m), 6,58 (1H, d, J=15,4 Hz), 6,27 (1H, dd, J=10,7, 15,1 Hz), 5,70 (1H, dd, J=10,6, 15,5 Hz), 5,66 (1H, dd, J=5,8, 15,4 Hz), 4,43 (1H, q, J=6,0 Hz), 4,27 (1H, heptet, J=6,5 Hz), 4,24 (1H, m), 4,15 (2H, q,

J=7,2 Hz), 3,91 (1H, br, D_2O ombyttelig), 3,78 (1H, br, D_2O ombyttelig), 2,48-2,43 (2H, m), 1,65-1,58 (2H, m), 1,42-1,32 og 0,97-0,67 (meget br. pukler for isopropylsignaler), 1,26 (3H, t, J=7,2 Hz) ppm.

Eksempel 27

Ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat og ethyl-(±)-erythro-7,7-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-6-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-6-heptenoat (Reaktionsskema 4, Ia)

Den almene fremgangsmåde i eksempel 25 gentoges med den undtagelse, at ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8-nonadienoat erstattedes med ethyl 9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8-nonadienoat indeholdende noget ethyl-7,7-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-6-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6-heptanoat (fremstillet i eksempel 24), og derved fremstilledes efter silicagelkolonne-chromatografi titelforbindelserne i udbytte på hhv. 53% og 38%.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,28-7,23 (2H, m), 7,07 (2H, t, J=8,6 Hz), 6,86-6,71 (4H, m), 6,66 (1H, d, J=15,7 Hz), 5,45 (1H, dd, J=6,4 15,8 Hz), 4,95 (1H, heptet, J=6,7 Hz), 4,43 (1H, br), 4,22 (1H, br), 4,16 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,90 (1H, br, D_2O ombyttelig), 3,64 (1H, br. D_2O ombyttelig), 2,47-2,43 (2H, m), 1,67-1,60 (2H, m), 1,148 (6H, d, J=6,7 Hz), 1,25 (3H, t, J=7,2 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 172,32, 163,77, 162,53 (d, $^1J_{C-F}$=248,4 Hz), 161,86 (d, $^1J_{C-F}$=247,6 Hz), 145,61, 137,88, 137,05, 136,28, 132,38 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,64 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,19, 131,08, 128,36, 125,42, 115,58 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 114,67 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 72,15, 68,08, 60,74, 56,41, 42,54, 41,73, 22,04, 14,17 ppm.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,30-7,26 (2H, m), 7,07 (2H, t, J=8,6 Hz), 6,94-6,70 (2H, m), 6,83-6,77 (2H, m), 4,92 (1H, heptet, J=6,7 Hz), 4,24 (1H, m), 4,92 (1H, m, methinproton nabostillet til én af hydroxygrupperne), 4,14 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,00 (1H, d, J=6,5 Hz, D_2O ombyttelig), 3,54 (1H, d, J=2,5 Hz), 2,45-2,42 (2H, m), 1,85 (2H, t, J=6,1 Hz), 1,48 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,47 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,25 (3H, t, J=7,1 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 172,18, 162,91, 162,51 (d, $^1J_{C-F}$=248,4 Hz), 162,00 (d, $^1J_{C-F}$=246,9 Hz), 146,44, 137,33, 135,98, 131,26 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,19 (d, $^1J_{C-F}$=8,3 Hz), 128,33, 115,52 (d, $^2J_{C-F}$=21,1 Hz), 114,73 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 71,31, 67,77, 60,65, 56,50, 41,85, 41,45, 21,98,

14,18 ppm.

Eksempel 28

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

Til en opløsning af ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat (230 mg, 0,45 mmol) i 10 ml tetrahydrofuran ved 0°C (is-vandbad) sattes 0,45 ml (1,0 ækvivalent) af en 1N NaOH opløsning. Emulsionen omrørtes ved 0°C i 1 time til dannelse af en klar homogen opløsning. Ved analytisk TLC viste eluering to gange med 50% EtOAc i hexaner kun en immobil plet ved begyndelsespunktet. De fleste flygtige opløsningsmidler fjernedes under formindsket tryk ved 10-15°C, og den vandige opløsning lyophiliseredes under højvakuum ved 0°C til opnåelse af titelforbindelsen i kvatitativt udbytte, smp. >120°C (dek.).

IR (KBr) ν_{max}: 3438 (meget br), 1600 (s), 1581 (s), 1513 (s), 1400 (s), 1225 (s), 1160 (s), 838 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,41-7,29 (4H, m), 7,07-6,91 (4H, m), 6,53 (1H, d, J=15,6 Hz), 5,06 (1H, dd, J=5,4, 15,7 Hz), 4,48 (1H, heptet, J=6,6 Hz), 4,14 (1H, q, J=5,9 Hz), 3,64 (1H, m), 3,8-3,2 (2H, br. pukkel), 2,02 (1H, dd, J=3,6, 15,0 Hz), 1,84 (1H, dd, J=8,4, 14,9 Hz), 1,5-1,3 (1H, m), 1,3-1,1 (1H, m), 1,15 (6H, br.s, isopropylsignaler viste begrænset rotation).

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 176,30, 161,82 (d, $^1J_{C-F}$=246,1 Hz), 161,41 (d, $^1J_{C-F}$=246,9 Hz), 151,53, 144,45, 139,87, 136,11, 135,45, 132,14 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,28 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 125,39, 122,23, 115,44 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 115,05 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 68,14, 65,68, 50,05, 44,48, 43,48, 22,06 ppm.

Analyse for $C_{25}H_{25}F_2N_4O_4Na\ 2H_2O$:

Beregnet: C: 55,35%, H: 5,39%, N: 10,32%.

Fundet: C: 54,63%, H: 4,79%, N: 9,35%.

Eksempel 29

Natrium-(±)-erythro-11,11-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-10-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-6,8,10-undecatrienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

Produktet i eksempel 26 behandledes ved den almene metode i eksempel 28, og derved fremstilledes titelforbindelsen i kvatitativt udbytte, smp. >100°C (dek.).

IR (KBr) ν_{max}: 3425 (meget br), 1600 (s), 1575 (sh, s), 1513 (s), 1400 (s), 1225 (s), 1163 (s), 838 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,42-7,30 (4H, m), 7,14-7,03 (2H, m), 6,92-6,87 (2H, m), 6,46 (1H, d, J=15,4 Hz), 6,17 (1H, dd, J=14,8, 15,4 Hz), 5,72 (1H, dd, J=5,2, 14,9 Hz), 5,61 (1H, dd, J=10,9, 15,3 Hz), 5,0 (1H, br), 4,48 (1H, heptet, J=6,6 Hz), 4,12 (1H, m), 3,64 (1H, br), 2,01 (1H, d, J=12,6 Hz), 1,83 (1H, dd, J=8,0, 14,3 Hz), 1,6-0,8 (6H, meget br pukkel, isopropylsignaler viste begrænset rotation).

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 175,93, 162 (d, $^1J_{C-F}$=250 Hz), 161 (d, $^1J_{C-F}$=250 Hz), 151,35, 144,71, 141,56, 136,09, 135,57, 133,82, 132,31 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,41 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 128,65, 127,61, 122,58, 115,46 (d, $^2J_{C-F}$=21,1 Hz), 115,14, (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 68,41, 65,83, 50,11, 44,65, 43,51, 22,07 (meget br signaler for isopropylcarbon) ppm.

Eksempel 30

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

Ethyl 9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoatet fremstillet i eksempel 27 behandledes ved den almene fremgangsmåde i eksempel 28, og derved fremstilledes titelforbindelsen i kvantitativt udbytte, smp. >120°C dek.

IR (KBr) ν_{max}: 3438 (meget br), 1600 (s), 1513 (s), 1483 (s), 1400 (m), 1321 (s, 1225 (s), 1188 (m), 1156 (s), 838 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,29-7,22 (4H, m), 6,95 (2H, t, J=8,8 Hz), 6,84-6,78 (2H, m), 6,53 (1H, d, J=15,6 Hz), 5,34 (1H, dd, J=5,6, 15,6 Hz), 5,02 (1H, heptet, J=6,7 Hz), 4,15 (1H, 1, J=5,9 Hz), 3,65 (1H, q, J=4,0 Hz), 3,37 (2H, br.s, D_2O ombyttelig), 2,04 (1H, dd, J=15,0, 3,5 Hz), 1,85 (1H, dd, J=8,6, 15,1 Hz), 1,40 (6H, d, J=6,7 Hz), 1,47-1,23 (2H, br. pukler).

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 176,28, 162,88, 161,59 (d, $^1J_{C-F}$=246,13 Hz), 160,94 (d, $^1J_{C-F}$=245,4 Hz), 143,20, 139,49, 137,81, 136,26, 132,06 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,30 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 130,93, 126,00, 125,85, 115,32 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 114,46 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 79,09, 68,53, 65,83, 55,72, 44,46, 43,53, 30,36, 21,69 ppm.

Analyse for $C_{25}H_{25}F_2N_4O_4Na\ 2H_2O$:

Beregnet: C: 55,35%, H: 5,39%, N: 10,32%.

Fundet: C: 55,96%, H: 4,86%, N: 10,27%.

Eksempel 31

Natrium-(±)-erythro-7,7-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-6-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-6-heptenoat (Reaktionsskema 5, Ib)

Ethyl-7,7-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-6-[2-(1-methylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-6-heptenoat fremstillet i eksempel 27 behandledes ved den almene fremgangsmåde i eksempel 28, og derved fremstilledes titelforbindelsen i kvantitativt udbytte, smp. >120°C (dek.).

IR (KBr) ν_{max}: 3438 (s, v.br), 1600 (s), 1575 (s), 1512 (s), 1406 (s), 1225 (s), 1156 (s), 838 cm^{-1}.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,41-7,36 (2H, m), 7,23 (2H, t, J=8,7 Hz), 6,93 (2H, t, J=8,8 Hz), 6,86-6,82 (2H, m), 4,98 (1H, heptet, J=6,7 Hz), 4,67 (1H, t, J=6,7 Hz), 3,76 (1H, m), 3,35 (br.S, D_2O ombyttelig), 1,99 (1H, dd, J=3, 15,0 Hz), 1,80-1,63 (3H, m), 1,41 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,38 (3H, d, J=6,5 Hz).

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 176,42, 161,34 (d, $^1J_{C-F}$=244,6 Hz), 160,7 (d, $^1J_{C-F}$=237,1 Hz), 162,25, 143,93, 137,88, 136,44, 131,11 (d, $^3J_{C-F}$=8,0 Hz), 130,85 (d, $^3J_{C-F}$=8,0 Hz), 114,97 (d, $^2J_{C-F}$=21,1 Hz), 114,33 (d, $^2J_{C-F}$=21,1 Hz), 67,76, 65,80, 55,40, 43,12, 42,89, 30,33, 21,78, 21,58 ppm (ikke-ækvivalente isopropylsignaler).

Analyse for $C_{23}H_{23}F_2N_4O_4Na\ H_2O$:

Beregnet: C: 55,42%, H: 5,05%, N: 11,24%.

Fundet: C: 56,01%, H: 4,94%, N: 10,79%.

Eksempel 32

Ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat (Reaktionsskema 1, VII)

Til en omrørt suspension af 10 g ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat i 250 ml tør diethylether afkølet til -50°C sattes langsomt 60 ml flydende isobutylen (forud kondenseret fra gasformigt materiale i et tøris-alkoholbad). Under fortsat omrøring og afkøling tilsattes 50 ml koncentreret H_2SO_4 langsomt og forsigtigt. Derefter forsegledes blandingen i en Parr beholder af rustfrit stål og omrørtes ved -30°C i 40 timer. Efter aflastning af tryk sattes blandingen langsomt og forsigtigt til et overskud af en mættet $NaHCO_3$-opløsning. Den vandige blanding ekstraheredes med diethylether, tørredes over Na_2SO_4 og koncentreredes i vakuum til opnåelse af 7,8 g (67,8%) af titelforbindelsen, smp. 143-144°C.

IR (KBr) ν_{max}: 3438 (meget 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.

Analyse for $C_{21}H_{22}F_4N_4O_2$:

Beregnet: C: 64,07%, H: 5,38%, N: 13,58%.

Fundet: C: 64,15%, H: 5,25%, N: 13,58%.

Eksempel 33

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal (Reaktionsskema 1, IIb)

A. 3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenol

Til en omrørt opløsning af ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat (2,0 g, 4,8 mmol) i tørt methylenchlorid (10 ml) under argon ved -78°C sattes 10 ml af en diisobutylaluminiumhydridopløsning (1,0 M opløsning i methylenchlorid) i løbet af 3 minutter. Reduktionen forløb ved -78°C under argon i 2 timer. Ved analytisk TLC viste eluering to gange med 20 vol% ethylacetat i hexaner intet udgangsmateriale ved R_f = 0,42 og en hovedplet ved R_f = 0,14 for det ønskede produkt. Den rå reaktionsblanding (ved -78°C) fortyndedes med 10 ml 2 N HCl efterfulgt af ekstraktioner med ethylacetat (2 x 40 ml). De organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$, inddampedes under formindsket tryk og tørredes under højvakuum ved stuetemperatur natten over til opnåelse af titelforbindelsen, som anvendtes uden yderligere rensning på næste trin.

^1H NMR (60 MHz) ($CDCl_3$) δ: 7,4-6,9 (8H, m), 9,7 (1/4 H, s, lille mængde aldehyd), 4,6 (2H, d, J=6 Hz), 1,56 (9H, s) ppm.

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

Den rå allylalkoholforbindelse fremstillet på trin A opløstes i 60 ml tørt methylenchlorid, og til denne kraftigt omrørte opløsning ved stuetemperatur og under argon sattes pyridiniumchlorchromat (1,2 g, 5,5 mmol) i en enkelt portion. Den let exoterme oxidation forløb ved stuetemperatur i 2 timer. Ved analytisk TLC viste eluering to gange med 20

vol% ethylacetat i hexaner aldehydet ved R_f = 0,35. Den rå reaktionsblanding chromatograferedes på en silicagelkolonne og elueredes med 1 liter 5 vol% ethylacetat i hexaner til opnåelse af 1,59 g (89%) af et TLC homogent produkt. Rekrystallisation fra en blanding af EtOAc og hexaner gav den rene titelforbindelse, smp. 131-133°C.

IR (KBr) ν_{max}: 3488 (m), 1669 (s), 1600 (s), 1508 (s), 1475 (m), 1231 (s), 1219 (s), 1156 (s), 850 (s) cm^{-1}.

^1H 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}C NMR ($CDCl_3$) δ: 190,14, 164,27 (d, $^1J_{C-F}$=246,1 Hz), 163,35 (d, $^1J_{C-F}$=240 Hz), 162,5, 160,9, 135,82, 133,58 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 132,26 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 128,4, 115,85 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 115,22 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 63,95, 29,24 ppm.

Analyse for $C_{20}H_{18}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 65,21%, H: 4,92%, N: 15,21%.

Fundet: C: 65,33%, H: 4,93%, N: 15,44%.

Eksempel 34

5,5-Bis(4-fluorphenyl)-4-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 3, XIII)

Til en varm, omrørt opløsning af 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal (1,59 g, 4,3 mmol) i 60 ml tør benzen under argon sattes triphenylphosphoranyliden-acetaldehyd (1,45 g, 4,7 mmol) i en enkelt portion. Reagenserne opløstes hurtigt i den varme (55°C) opløsning, og den homogene blanding opvarmedes gradvist til tilbagesvaling i 16 timer. Ved analytisk TLC viste eluering 5 gange med 20 vol% ethylacetat i hexaner det ønskede produkt ved R_f = 0,52. Den rå reaktionsblanding chromatograferedes på en silicagelkolonne og elueredes med 10 vol% ethylacetat i hexaner til opnåelse af 1,7 g produkt. Rekrystallisation fra en blanding af EtOAc og hexaner gav den rene titelforbindelse, smp. 171-174°C.

(IR) KBr) ν_{max}: 3000 (s), 1675 (s), 1669 (s), 1600 (s), 1508 (s), 1225 (s), 1159 (s), 1119 (s), 843 cm^{-1}.

^1H 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}C NMR ($CDCl_3$) δ: 193,38, 163,5 (d, $^1J_{C-F}$=240 Hz), 162,5 (d, $^1J_{C-}$

$_F$=240 Hz), 154,5, 151,5, 149,49, 137,0, 135,5, 132,81 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 132,05 (d, $^3J_{C-F}$=8 Hz), 115,80 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 114,98 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 64,3, 29,23 ppm.

Analyse for $C_{22}H_{20}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 66,99%, H: 5,10%, N: 14,18%.

Fundet: C: 67,14%, H: 5,17%, N: 14,55%.

Eksempel 35

Ethyl (±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, Ia)

A. Ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8-nonadienoat

En opløsning af dianionen af ethylacetoacetat (400 µliter, 3,1 mmol) i 8 ml tør tetrahydrofuran tilvejebragtes som beskrevet i eksempel 10 under anvendelse af 130 mg (3,2 mmol) NaH (60% i mineralolie) og 2,5 M n-BuLi i hexaner (1,27 ml, 3,2 mmol) ved 0°C under argon. Den orangefarvede dianionopløsning, overførtes efter afkøling til -78°C, via en kanyle til en 12 ml tetrahydrofuranopløsning ved -78°C indeholdende 5,5-bis(4-fluorphenyl)-4-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal (0,96 g, 2,4 mmol). Reaktionsblandingen omrørtes ved -78°C i 5 minutter. Ved analytisk TLC viste eluering en gang med 50 vol% EtOAc i hexaner en plet for hovedproduktet ved R_f = 0,35. Reaktionsblandingen fortyndedes med 20 ml 1 N HCl og det organiske materiale ekstraheredes med EtOAc (2 x 20 ml). De organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$, inddampedes under formindsket tryk og tørredes under højvakuum (0,001 mm Hg) ved omgivelsestemperatur natten over (16 timer) til opnåelse af titelforbindelsen, som anvendtes på næste trin uden yderligere rensning.

B. Ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat

Den rå keton fra trin A opløstes i 10 ml tør tetrahydrofuran under argon ved 0°C. Til denne blegbrune opløsning sattes 3,0 ml 1,0 molær triethylboran i tetrahydrofuran. Blandingen omrørtes ved 0°C i 1,5 timer før afkøling til -78°C (tøris-acetonebad). Til denne omrørte opløsning sattes 120 mg (3,2 mmol) $NaBH_4$, og reduktionen forløb ved -78°C i løbet

af 3 timer. Den kolde reaktionsblanding fortyndedes med 10 ml 1 N HCl og produktet ekstraheredes i ethylacetat (2 x 40 ml. De organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$ og inddampedes til tørhed. Det rå produkt genopløstes i 200 ml absolut methanol og opløsningen omrørtes i 16 timer. Ved analytisk TLC viste eluering en gang med 50 vol% ethylacetat i hexaner kun en hovedplet ved R_f = 0,31. Silicagel-kolonnechromatografi under anvendelse af 10-20% EtOAc i hexaner som elueringsmiddel gav 1,07 g (83,5%) af titelforbindelsen.

IR (KBr) ν_{max}: 3438 (s), 2988 (s), 1731 (s), 1600 (s), 1503 (v.s.), 1225 (s), 1156 (s), 838 (s), 750 (s) cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,28-7,24 (2H, m), 7,07 (2H, t, J=8,6 Hz), 6,86-6,73 (4H, m), 6,69 (1H, d, J=15,7 Hz), 5,48 (1H, dd, J=6,3, 15,8 Hz), 4,44 (1H, m), 4,23 (1H, m), 4,16 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,85 (1H, br, D_2O ombyttelig), 3,50 (1H, br. D_2O ombyttelig), 2,48-2,45 (2H, m), 1,69-1,54 (2H, m), 1,59 (9H, s), 1,26 (3H, t, J=7,0 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 172,38, 162,5 (d, $^1J_{C-F}$=249,2 Hz), 161,82 (d, $^1J_{C-F}$=248,4 Hz), 145,53, 137,96, 136,96, 136,29, 132,35 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,61 (d, $^3J_{C-F}$=7,6 Hz), 128,39, 125,58, 115,31 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 114,59 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 72,24, 68,10, 63,75, 60,75, 42,52, 41,62, 29,16, 14,15 ppm.

Analyse for $C_{28}H_{32}F_2N_4O_4$ H_2O:

Beregnet: C: 61,75%, H: 6,29%, N: 10,28%.

Fundet: C: 61,22%, H: 6,03%, N: 10,02%.

Eksempel 36

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

Til en opløsning af ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[2-(1,1-dimethylethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat (330 mg, 0,63 mmol) i 6 ml tetrahydrofuran ved 0°C sattes 630 µliter af en 1 molær NaOH opløsning. Den uklare suspension omrørtes ved 0°C i 30 minutter, og derefter ved omgivelsestemperatur i yderligere 2,5 timer til dannelse af en klar homogen opløsning. Ved analytisk TLC viste eluering én gang med 50 vol% ethylacetat i hexaner intet udgangsmateriale og kun en ubevægelige plet ved begyndelsespunktet. De fleste flygtige opløsningsmidler afdampedes under formindsket tryk ved ca. 10-15°C. Opløsningen af natriumsaltet af produktet lyophiliseredes under højvakuum til

opnåelse af 320 mg (kvantitativt) af titelforbindelsen, smp. >120°C (dek.).

IR (KBr) ν_{max}: 3413 (meget br), 1600 (s), 1575 (s), 1503 (s), 1338 (s), 1225 (s), 1156 (s), 838 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,29 (4H, d, J=7,2 Hz), 6,95 (2H, t, J=8,9 Hz), 6,83-6,78 (2H, m), 6,53 (1H, d, J=15,5 Hz), 5,37 (1H, dd, J=5,6, 15,5 Hz), 5,0 (1H, br. D_2O ombyttelig), 4,16 (1H, q, J=6,1 Hz), 3,67 (1H, m), 3,37 (1H, br D_2O ombyttelig), 2,05 (1H, dd, J=15,1, 3,5 Hz), 1,86 (1H, dd, J=8,6, 15,1 Hz), 1,53-1,29 (2H, m), 1,54 (9H, s).

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 176,40, 162,50, 161,54 (d, $^1J_{C-F}$=246,1 Hz), 160,98 (d, $^1J_{C-F}$=259,7 Hz), 143,15, 139,54, 137,87, 136,23, 132,0 (d, $^3J_{C-F}$=8,3 Hz), 131,25 (d, $^3J_{C-F}$=7,6 Hz), 125,91, 115,31 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 114,43 (d, $^2J_{C-F}$=21,9 Hz), 68,45, 65,75, 63,35, 44,64, 43,52, 28,53 ppm.

Analyse for $C_{26}H_{27}F_2N_4O_4Na\ H_2O$:

Beregnet: C: 56,11%, H: 5,61%, N: 10,07%.

Fundet: C: 56,96%, H: 5,06%, N: 9,99%.

Eksempel 37

4,4'-Difluor-3,3'-dimethylbenzophenon (Reaktionsskema 11, III)

2-Fluortoluen (8 ml, 73 mmol) sattes til en kraftigt omrørt blanding af aluminiumchlorid (61,43 g, 460 mmol) og carbontetrachlorid (135 ml) ved 0°C. Efter 10 minutter tilsattes 2-fluortoluen (92 ml, 837 mmol) i carbontetrachlorid (75 ml) dråbevist i løbet af 4 timer og blandingen omrørtes i 2 timer ved 0°C. Det skal som advarsel bemrækes, at en spontan, kraftig reaktion forekom efter tilsætning af 2-fluortoluen. Blandingen afkøledes til -20°C, og reaktionen standsedes med 2 N HCl (250 ml). Det organiske lag fraspareredes, vaskedes med saltvand og tørredes ($MgSO_4$). Opløsningsmidlet fjernedes ved afdampning og remanensen opløstes i benzen (200 ml) og behandledes med vand (200 ml) og eddikesyre (50 ml). Efter omrøring i 15 timer fraspareredes det organiske lag, tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Krystallisation fra ethanol gav 50 g (49%) af titelforbindelsen, smp. 128-130°C.

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).

Analyse for $C_{15}H_{12}F_2O$:
Beregnet: C: 73,16%, H: 4,91%.
Fundet: C: 72,96%, H: 4,80%.

Eksempel 38

1,1-Bis(4-fluor-3-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol (Reaktionsskema 11, XXXIV)

En opløsning af 1,5-dimethyltetrazol (2,55 g, 26 mmol) i tør tetrahydrofuran (15 ml) ved -78°C behandledes med n-butyllithium (12,5 ml af en 2,5 M opløsning i hexan, 31,2 mmol) og blandingen omrørtes i 15 minutter. 4,4'-difluor-3,3'-dimethylbenzophenon (5 g, 20,3 mmol) i tør tetrahydrofuran (20 ml) tilsattes, blandingen omrørtes i 1 time, og reaktionen standsedes derefter med 2 N HCl (250 ml). Den vandige fase ekstraheredes med ethylacetat (3 x 50 ml) og det kombinerede organiske lag tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Remanensen rensedes ved silicagelkolonnechromatografi under anvendelse af 20 vol% EtOAc:hexan som elueringsmiddel til opnåelse af af 3,7 g (52%) af produktet. Rekrystallisation fra EtOAc-hexaner gav titelforbindelsen, smp. 41-42°C.

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).

Analyse for $C_{18}H_{18}F_2N_4O$:
Beregnet: C: 62,79%, H: 5,27%, N: 16,27%.
Fundet: C: 62,73%, H: 5,32%, N: 16,16%.

Eksempel 39

1,1-Bis(4-fluor-3-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen (Reaktionsskema 11, XXXII)

En blanding af 1,1-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol (3,58 g, 10,9 mmol) og kaliumhydrogensulfat (530 mg) opvarmedes ved 195°C i 1,5 timer. Blandingen afkøledes til 70°C og chloroform (50 ml) tilsattes. Det uopløselige materiale fjernedes ved filtrering og filtratet inddampedes. Remanensen krystalliseredes fra EtOAc-hexan til opnåelse af 3,38 g (100%) af titelforbindelsen, smp. 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).

Analyse for $C_{18}H_{16}F_2N_4$:
Beregnet: C: 66,25%, H: 4,95%, N: 17,17%.
Fundet: C: 66,15%, H: 5,05%, N: 17,24%.

Eksempel 40

3,3-Bis(4-fluor-3-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (Reaktionsskema 12, IIc)

En opløsning af 1,1-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-2-(1-methyltetrazol-5-yl)ethen (3,58 g, 11,0 mmol) i tør tetrahydrofuran (20 ml) ved -78°C behandledes med n-butyllithium (5,3 ml af en 2,5 M opløsning i hexan, 13,25 mmol), og blandingen omrørtes ved -78°C i 0,5 timer. Ethylformiat (1,33 ml, 1,22 g, 16,5 mmol) tilsattes og blandingen opvarmedes til 23°C i løbet af 1 time, og reaktionen standsedes derefter med 2 N HCl (250 ml). Den vandige fase ekstraheredes med ethylacetat (3 x 50 ml) og de kombinerede organiske lag tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Remanensen rensedes ved chromatografi under anvendelse af 20% EtOAc-hexan som elueringsmiddel til opnåelse af 2,2 g (57%) af titelforbindelsen som et skum.

MS (CI): m/e = 355 for $(M+H)^+$.

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).

Analyse for $C_{19}H_{16}F_2N_4O$:
Beregnet: C: 64,41%, H: 4,56%, N: 15,82%.
Fundet: C: 64,60%, H: 4,70%, 6: 15,62%.

Eksempel 41

5,5-Bis(4-fluor-3-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 3, XII)

Til en blanding af 3,3-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (2,12 g, 5,98 mmol) og triphenylphosphoranyliden-acetaldehyd (1,89 g, 6,22 mmol) under argonatmosfære sattes tør benzen (26 ml). Suspensionen opvarmedes hurtigt til tilbagesvaling under argon i et oliebad. Faststofferne opløstes meget hurtigt ved tilbagesvalingstemperaturer og farven blev mørkebrunlig. Omsætningen forløb ved tilbagesvalingstemperatur i 60 minutter. Ved analytisk TLC viste eluering ti gange med 20 vol% ethylacetat i hexaner det ønskede produkt ved

R_f = 0,35. Den rå reaktionsblanding udhældtes over et tyndt leje af silicagel og elueredes med 2 liter 20 vol% ethylacetat i hexaner til opnåelse af 2,12 g (93,3%) af titelforbindelsen (TLC homogent).

MS (CI): M/e = 381 for $(M+H)^+$.

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).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 192,51, 162,4 (d, $^1J_{C-F}$=250,7 Hz), 162,0 (d, $^1J_{C-F}$=250 Hz), 156,23, 152,57, 147,82, 134,88, 134,83, 134,37, 133,77 (d, $^3J_{C-F}$=6,04 Hz), 133,19 (d, $^3J_{C-F}$=6,04 Hz), 131,94, 130,04 (d, $^3J_{C-F}$=8,31 Hz), 129,32 (d, $^3J_{C-F}$=8,31 Hz), 126,22, 126,00, 119,57, 115,66 (d, $^2J_{C-F}$=23,4 Hz), 115,59 (d, $^2J_{C-F}$=23,41 Hz), 33,64, 14,59, 14,36 ppm.

Analyse for $C_{21}H_{18}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 66,31%, H: 4,77%, N: 14,73%.

Fundet: C: 66,36%, H: 4,71%, N: 14,15%.

Eksempel 42

Ethyl-9,9-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, XV)

En opløsningen af dianionen af ethylacetoacetat (1,42 ml, 11,1 mmol) i tør tetrahydrofuran (15 ml) tilvejebragtes som beskrevet i eksempel 10 under anvendelse af 450 mg (11,3 mmol) NaH (60% i mineralolie) og 4,5 ml (11,1 mmol) 2,5 M n-BuLi i hexan ved 0°C under argon. Den orangefarvede dianionopløsning overførtes efter afkøling til -78°C via en kanyle til 15 ml af en tetrahydrofuranopløsning af 5,5-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (2,12 g, 5,6 mmol) ved -78°C. Reaktionsblandingen omrørtes ved -78°C i 15 minutter. Ved analytisk TLC viste eluering med 50 vol% ethylacetat i hexaner som elueringsmiddel et hovedprodukt ved R_f = 0,16. Reaktionsblandingen fortyndedes med 20 ml 1 N HCl, og de organiske remanenser ekstraheredes med ethylacetat (2 x 30 ml). De organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af en lys sirup. Det rå produkt chromatograferedes på en silicagelkolonne med 35 vol% ethylacetat i hexaner som elueringsmiddel til opnåelse af 1,39 g (48,7%) af titelforbindelsen.

MS (CI): m/e = 511 for $(M+H)^+$.

IR (KBr) ν_{max}: 3219 (v.s, br), 3000 (s), 1744 (s), 1719 (s), 1500 (s), 1325 (m), 1250 (s), 1231 (s), 1119 (s), 1035 (s), 735 (s) cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,1-7,0 (3H, m), 6,8-6,6 (3H, m), 6,68 (1H, d, J=15,63 Hz), 5,30 (1H, dd, J=5,76, 15,63 Hz), 4,63 (1H, br), 4,18 (2H, q, J=6,96 Hz), 3,54 (3H, s), 3,44 (2H, s), 2,93 (1H, br, D_2O ombyttelig), 2,65-2,75 (2H, m), 2,29 (3H, d, J=1,65 Hz), 2,08 (3H, d, J=1,41 Hz), 1,27 (3H, t, J=6,96 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 166,66, 161,52 (d, $^1J_{C-F}$=248,40 Hz), 161,13 (d, $^1J_{C-F}$=250,66 Hz), 153,53, 148,08, 135,64, 135,26, 135,03, 133,44 (d, $^3J_{C-F}$=4,53 Hz), 132,71 (d, $^3J_{C-F}$=4,53 Hz), 129,58 (d, $^3J_{C-F}$=8,31 Hz), 128,73 (d, $^3J_{C-F}$=7,55 Hz), 128,36, 125,33, 125,44, 120,47, 115,21 (d, $^2J_{C-F}$=21,90 Hz), 67,93, 61,59, 49,86, 49,07, 33,56, 14,46 (d, $^3J_{C-F}$=11,33 Hz), 14,33, 14,09 ppm.

Analyse for $C_{27}H_{28}F_2N_4O_4$ H_2O:

Beregnet: C: 61,36%, H: 5,72%, N: 10,60%.

Fundet: C: 62,47%, H: 5,59%, N: 8,23%.

Eksempel 43

Ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, Ia)

Ethyl-9,9-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat (1,39 g, 2,7 mmol) fremstillet i eksempel 42 opløstes i 30 ml tetrahydrofuran under argon ved 0°C (isvandbad). Til denne gule opløsning sattes 3 ml (3,0 mmol) af en triethylboranopløsning i tetrahydrofuran (1 M i tetrahydrofuran) i en enkelt portion. Opløsningen omrørtes ved 0°C i 1 time, før den afkøledes til -78°C (tøris-acetonebad). Til denne omrørte bleggule opløsning sattes tør $NaBH_4$ (0,12 g, 3,2 mmol) og omsætningen forløb ved -78°C i yderligere 1 time. Den rå reaktionsblanding fortyndedes ved -78°C med 20 ml 1 N HCl og den kolde suspension opvarmedes til stuetemperatur. De organiske remanenser ekstraheredes med ethylacetat (2 x 30 ml) og de organiske lag kombineredes, tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af en tyk sirup. Det rå materiale genopløstes i 250 ml methanol og opløsningen henstod ved stuetemperatur i 16 timer. Analytisk TLC af den methanoliske opløsning (eluering to gange med 50 vol% ethylacetat i hexaner) viste produktet ved R_f = 0,10. Pro-

duktet rensedes ved silicagelkolonnechromatografi med 20 vol% ethylacetat i hexaner som elueringsmiddel. De behørige fraktioner opsamledes til opnåelse af 0,95 g (68%) af titelforbindelsen.

MS (CI): m/e = 513 for $(M+H)^+$.

IR (KBr) ν_{max}: 3438 (s), 3000 (s), 1735 (s), 1500 (s), 1441 (s), 1250 (s), 1230 (s), 1119 (s) cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,08-7,02 (3H, m), 6,77 (1H, t, J=8,91 Hz), 6,69-6,63 (2H, m), 6,66 (1H, d, J=15,7 Hz), 5,31 (1H, dd, J=6,12, 15,7 Hz), 4,42 (1H, br), 4,22 (1H, br), 4,16 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,80 (1H, br. D_2O ombyttelig), 3,72 (1H, br. D_2O ombyttelig), 3,56 (3H, s), 2,45 (2H, d, J=6,12 Hz), 2,28 (3H, d, J=1,65 Hz), 2,08 (3H, d, J=1,5 Hz), 1,8-1,57 (2H, m), 1,26 (3H, t, J=7,2 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 172,47, 161,1 (d, $^1J_{C-F}$=248,4 Hz), 153,66, 147,5, 137,66, 137,31, 135,78, 133,36, 132,68 (d, $^3J_{C-F}$=6,04 Hz), 129,58 (d, $^3J_{C-F}$=8,31 Hz), 128,68 (d, $^3J_{C-F}$=8,31 Hz), 127,43, 125,50, 115,16 (d, $^2J_{C-F}$=22,65 Hz), 71,98, 68,40, 60,88, 42,37, 41,45, 33,56, 14,53, 14,33, 14,15 ppm.

Analyse for $C_{27}H_{30}F_2N_4O_4$:

Beregnet: C: 62,27%, H: 5,90%, N: 10,93%.

Fundet: C: 62,80%, H: 6,17%, N: 10,34%.

Eksempel 44

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

Til en opløsning af ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (0,80 g, 1,56 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ved 0°C under argon sattes en 1,0 N NaOH opløsning (1,56 ml) i en enkelt portion. Den bleggule emulsion omrørtes ved 0°C (is-vandbad) i 2 timer til dannelse af en lys gennemsigtig opløsning. Ved analytisk TLC viste eluering med 20 vol% methanol i $CHCl_3$ som elueringsmiddel et produkt ved R_f = 0,16. De fleste flygtige organiske opløsningsmidler afdampedes under formindsket tryk, og det ønskede produkt lyophiliseredes under højvakuum til opnåelse af 0,8 g (kvantitativt) af titelforbindelsen, som indeholdt ca. 1 mol vand.

IR (KBr) ν_{max}: 3425 (v.br), 1575 (s), 1500 (s), 1438 (s), 1400 (s), 1225 (s), 1116 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,26-7,19 (3H, m), 6,95 (1H, t, J=8,91 Hz),

6,78-6,70 (2H, m), 6,49 (1H, d, J=15,5 Hz), 5,13 (1H, dd, J=5,43, 15,5 Hz), 4,15 (1H, br. q, J=6,03 Hz), 3,68 (3H, s), 3,67 (1H, br), 3,45 (2H, v.br, D_2O ombyttelig), 2,26 (3H, br.s), 2,05 (3H, br. s), 2,05 (1H, br), 1,85 (1H, dd, J=8,37, 14 Hz), 1,55-1,25 (2H, m).

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 175,09, 159,03 (d, $^1J_{C-F}$=242,36 Hz), 160,08 (d, $^1J_{C-F}$=242,36 Hz), 151,84, 144,17, 138,35, 135,01 (d, $^3J_{C-F}$=3,78 Hz), 134,12 (d, $^3J_{C-F}$=3,02 Hz), 131,83 (d, $^3J_{C-F}$=4,53 Hz), 130,83 (d, $^3J_{C-F}$=3,78 Hz), 128,34 (d, $^3J_{C-F}$=8,31 Hz), 127,11 (d, $^3J_{C-F}$=8,31 Hz), 123,84, 123,52, 123,30, 123,10, 112,87, 120,49, 113,99 (d, $^2J_{C-F}$=22,65 Hz), 113,69 (d, $^2J_{C-F}$=23,41 Hz), 67,66, 65,12, 44,12, 43,24, 33,18, 14,0, 14,15 ppm.

Analyse for $C_{25}H_{25}F_2N_4O_4Na\ 2H_2O$:

Beregnet: C: 55,35%, H: 5,39%, N: 10,33%.

Fundet: C: 55,01%, H; 5,01%, N: 9,82%.

Eksempel 45

Ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat og ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat (Reaktionsskema 1, VI og VII)

A. Ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat

Til en opløsning af 10,0 g (0,028 mmol)-ethyl 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat (fremstillet i eksempel 2) i 75 ml N,N-dimethylformamid sattes 1,2 g 60% natriumhydrid (0,03 mol) i mineralolie. Efter omrøring i 1/2 time var natriumhydridet blevet opløst, og 8,5 g (0,056 mmol) iodethan tilsattes. Opløsningen omrørtes ved stuetemperatur i 16 timer, fortyndedes til 400 ml vand og ekstraheredes med CH_2Cl_2. Ekstrakterne tørredes og koncentreredes i vakuum. Remanensen triturerede med hexan til fjernelse af mineralolie. Remanensen absorberedes på silicagel ved opløsning i CH_2Cl_2 og tilsætning af tør silicagel, og koncentreredes derefter i vakuum til et tørt pulver. Dette materiale overførtes til toppen af en silicagelkolonne og elueredes med 10 vol% ethylacetat i hexan til opnåelse af 4,9 g (45,5%) af titelforbindelsen, smp. 113-114,5°C.

IR (KBr) ν_{max}: 1710 (s), 1601 (s), 1505 (s), 1160 (s), 596 (s), 550 (s), cm^{-1}.

^{1}H 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), 163,28 (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), 114,96 (d), 61,41, 48,31, 14,51, 13,70 ppm.

Analyse for $C_{20}H_{18}F_2N_4O_2$:

Beregnet: C: 62,50%, H: 4,73%, N: 14,58%.

Fundet: C: 62,28%, H: 4,72%, N: 14,51%.

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

De behørige fraktioner opnået fra fortsat eluering af silicagelkolonnen fra trin A med 10 vol% ethylacetat i hexan inddampedes til opnåelse af 5,1 g (47,4%) af titelforbindelsen, smp. 97-99°C.

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.

Analyse for $C_{20}H_{18}F_2N_4O_2$:

Beregnet: C: 62,50%, H: 4,73%, N: 14,58%.

Fundet: C: 62,27%, H: 4,73%, N: 14,51%.

Eksempel 46

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenol (Reaktionsskema 1, VIII)

Til en opløsning af ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat (1,0 g, 2,6 mmol) ved -78°C i CH_2Cl_2 sattes hurtigt 7,8 ml (7,8 mmol) af en diisobutylaluminiumhydridopløsning (1,0 molær i methylenchlorid). Efter omrøring i 45 minutter standsedes reaktionen med en 1 N HCl opløsning. Det organiske lag fraskilledes, tørredes ($MgSO_4$) og koncentreredes i vakuum. Den resterende olie trituredes med hexan til opnåelse af 0,9 g (100%) af titelforbindelsen, smp. 103-111°C.

^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.

Analyse for $C_{18}H_{16}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 63,16%, H: 4,72%, N: 16,37%.

Fundet: C: 62,99%, H: 4,73%, N: 16,40%.

Eksempel 47

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenol (Reaktionsskema 1, IX)

Den almene fremgangsmåde i eksempel 46 gentoges med den undtagelse, at ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat erstattedes med 1,0 g ethyl 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat, og derved fremstilledes 0,9 g af titelforbindelsen, smp. 82-84°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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.

Analyse for $C_{18}H_{16}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 63,16%, H: 4,72%, N: 16,37%.

Fundet: C: 63,22%, H: 4,74%, N: 16,41%.

Eksempel 48

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (Reaktionsskema 1, IIa)

Pyridiniumchlorchromat (0,9 g) sattes til en opløsning af 0,8 g (2,3 mmol) 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenol i methylenchlorid. Opløsningen blev lysegul og derefter mørkere under dannelse af et mørkt gummiagtigt præcipitat. Efter omrøring ved stuetemperatur i 16 timer, udhældtes blandingen direkte på en silicagelkolonne og elueredes med methylenchlorid til opnåelse af 0,65 g (83%) af titelforbindelsen, smp. 144-145°C.

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

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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.

Analyse for $C_{18}H_{14}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 63,53%, H: 4,15%, N: 16,47%.

Fundet: C: 62,90%, H: 4,13%, N: 16,37%.

Eksempel 49

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (Reaktionsskema 1, IIb)

Omsætningen af 4,0 g (12,0 mmol) 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenol med pyridiniumchlorchromat (4,5 g) udførtes ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 48, og derved fremstilledes 3,25 g (79,7%) af titelforbindelsen, smp. 138-139°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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.

Analyse for $C_{18}H_{14}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 63,53%, H: 4,15%, N: 16,47%.

Fundet: C: 63,53%, H: 4,11%, N: 16,74%.

Eksempel 50

5,5-Bis(4-fluorphenyl)-4-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 2, X)

En opløsning af 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (0,65 g, 1,9 mmol) og 0,64 g (2,1 mmol) triphenylphosphoranyliden-acetaldehyd i benzen opvarmedes ved tilbagesvalingstemperatur i 2 timer. Opløsningen koncentreredes i vakuum og remanensen rensedes ved silicagel-kolonnechromatografi under eluering med CH_2Cl_2 til opnåelse af 0,55 g (79,7%) af titelforbindelsen, smp. 163-165°C.

^{1}H 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.

Analyse for $C_{20}H_{16}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 65,57%, H: 4,41%, N: 15,30%.

Fundet: C: 65,32%, H: 4,77%, N: 14,76%.

Eksempel 51

5,5-Bis(4-fluorphenyl)-4-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 3, XII)

Fremgangsmåden i eksempel 50 gentoges under anvendelse af 3,25 g (9,5 mmol) 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-propenal og 3,05 g (10,0 mmol) triphenylphosporanyliden-acetaldehyd, og derved fremstilledes 3,3 g (95%) af titelforbindelsen, smp. 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).

^{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.

Analyse for $C_{20}H_{10}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 65,57%, H: 4,41%, N: 15,30%.

Fundet: C: 65,36%, H: 4,40%, N: 15,64%.

Eksempel 52

Ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, XV)

Til en opløsning af 0,5 g (1,4 mmol) 5,5-bis(4-fluorphenyl)-4-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal i tetrahydrofuran ved -50°C sattes 1,75 ml (1,4 mmol) af en frisk fremstillet 0,8 molær opløsning af ethylacetoacetatdianion (beskrevet i eksempel 10). Opløsningen omrørtes i 30 minutter ved -50°C, og opvarmedes derefter til -10°C i løbet af de næste 30 minutter. Reaktionen standsedes med 1 N HCl og opløsningen ekstraheredes med methylenchlorid. De organiske ekstrakter tørredes og koncentreredes i vakuum. Remanensen rensedes ved silicagel-kolonnechromatografi under eluering med chloroform til opnåelse af 0,4 g af titelforbindelsen som en olie.

MS (CI): m/e = 497 for $(M+H)^+$.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,29-7,11 (4H, m), 6,87-6,83 (4H, m), 6,72 (1H, d), 5,24 (1H, dd), 4,62 (1H, m), 4,16 (2H, q), 3,88 (2H, q), 3,44 (2H,

s), 3,30 (1H, d), 2,71 (2H, d), 1,25 (3H, t) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 166,69, 165,31, 164,92, 160,32, 159,95, 152,64, 146,82, 136,7, 135,98, 135,34, 135,26, 135,18, 132,38, 132,20, 131,62, 131,45, 128,26, 121,25, 115,92, 115,78, 115,48, 115,34, 91,48, 67,75, 61,51, 49,87, 49,14, 42,55, 14,27, 14,09 ppm.

Eksempel 53

Ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, XV)

Til en opløsning af 5,5-bis(4-fluorphenyl)-4-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (2,0 g) i 20 ml tetrahydrofuran ved -40°C sattes 6,9 ml (5,5 mmol) af en frisk fremstillet 0,8 molær opløsning af ethylacetoacetatdianionen (beskrevet i eksempel 10). Opløsningen omrørtes ved -40°C i 30 minutter, og opvarmedes derefter til -10°C. Efter 1 time standsedes reaktionen med 1 N HCl. Blandingen ekstraheredes med chloroform, tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes i vakuum. Remanensen rensedes ved silicagel-kolonnechromatografi til opnåelse af 0,4 g ren titelforbindelse.

MS (CI): m/e = 496 for M^+.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,29-7,22 (2H, m), 7,13-7,04 (2H, m), 6,90-6,78 (4H, m), 6,71 (1H, d), 4,68-4,48 (3H, m), 4,15 (2H, q), 3,45 (2H, s), 2,73 (3H, d med bred skulder), 1,49 (3H, t), 1,27 (3H, t) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 164,95, 164,28, 163,91, 159,99, 159,39, 145,98, 137,64, 137,56, 136,20, 136,06, 135,21, 132,42, 132,25, 131,71, 131,53, 128,90, 115,54, 115,10, 114,93, 114,48, 91,31, 68,11, 61,44, 49,93, 49,63, 48,28, 14,62, 14,10 ppm.

En yderligere mængde i form af 1,55 g rå titelforbindelse opnåedes og anvendtes uden yderligere rensning.

Eksempel 54

Ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, Ia)

Til en opløsning af ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat (0,5 g, 1,0 mmol) i tetrahydrofuran ved 0°C sattes 1,1 ml (1,1 mmol) af en triethylboranopløsning (1,0 M opløsning i tetrahydrofuran). Opløsningen omrørtes i 2,5 timer, og afkøledes derefter til -78°C. Natriumborhydrid (0,08 g, 2,0 mmol)

tilsattes efterfulgt af 0,5 ml methanol. Efter omrøring i 2,5 timer ved -78°C fortyndedes blandingen med et tilsvarende volumen hexan, og reaktionen standsedes med 1 N HCl efterfulgt af ekstraktioner med ethylacetat. De organiske ekstrakter tørredes ($MgSO_4$) og koncentreredes i vakuum, og opløstes derefter i methanol og omrørtes ved stuetemperatur i 16 timer. Opløsningen koncentreredes i vakuum og produktet rensedes ved silicagel-kolonnechromatografi under eluering med 2% methanol i chloroform til opnåelse af 0,3 g af titelforbindelsen som en olie.

MS (CI): m/e = 498 for M^+.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,27-7,13 (4H, m), 6,88-6,84 (4H, m), 6,71 (1H, d), 5,28 (1H, dd), 4,18 (1H, m), 4,17 (3H, q over bredt m), 3,88 (2H, q), 3,71 (2H, dd), 2,45 (2H, d), 1,59 (3H, t), 1,28 (3H, t) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 172,37, 165,26, 164,87, 160,31, 159,90, 146,38, 137,77, 135,89, 135,82, 135,28, 132,29, 132,17, 131,61, 131,43, 127,39, 121,48, 115,89, 115,75, 115,49, 115,30, 71,80, 60,86, 42,48, 42,25, 41,47, 14,26, 14,18 ppm.

Eksempel 55

Ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat og ethyl-(±)-erythro-7,7-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-6-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-6-heptenoat (Reaktionsskema 4, Ia)

A. Ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat

Til en opløsning af 1,55 g (3,0 mmol) råt ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat (fremstillet i eksempel 53) i tetrahydrofuran ved 0°C sattes 3,3 ml (3,3 mmol) af en 1 M triethylboranopløsning (1,0 M opløsning i tetrahydrofuran). Efter omrøring i 2,5 timer afkøledes opløsningen til -78°C, og 0,25 g (6,3 mmol) natriumborhydrid efterfulgt af 1,2 ml methanol tilsattes. Efter omrøring i yderligere 2,5 timer fortyndedes reaktionsblandingen med et tilsvarende volumen hexan, og reaktionen standsedes med 1 N HCl. Blandingen ekstraheredes med ethylacetat og den kombinerede organiske fase tørredes ($MgSO_4$) og koncentreredes i vakuum. Remanensen opløstes i methanol og omrørtes ved stuetemperatur i 16 timer. Methanolopløsningen koncentreredes i vakuum og remanensen rensedes ved silica-

gelchromatografi under eluering med 1% CH_3OH i $CHCl_3$. De behørige fraktioner kombineredes og inddampedes under formindsket tryk til opnåelse af 0,65 g af titelforbindelsen som en olie.

MS (EI): m/e = 498 for M^+.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,30-7,02 (4H, m), 6,80-6,72 (4H, m), 6,68 (1H, d), 5,45 (4H, dd), 4,52 (2H, q), 4,48 (1H, m), 4,15 (3H, q over m), 3,72 (1H, m), 2,45 (2H, dd), 1,67 (2H, m), 1,45 (3H, t), 1,25 (3H, t) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 164,92, 164,29, 164,11, 163,99, 159,98, 159,34, 145,65, 141,24, 137,69, 134,64, 136,83, 136,29, 136,21, 132,39, 132,23, 131,69, 131,51, 128,40, 125,09, 115,53, 115,10, 114,93, 114,51, 72,17, 68,09, 60,78, 48,26, 42,50, 41,66, 14,68, 14,19 ppm.

B. Ethyl-(±)-erythro-7,7-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-6-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-6-heptanoat

De behørige fraktioner fra elueringen af silicagelkolonnen i trin A kombineredes og inddampedes til opnåelse af 0,2 g af titelforbindelsen, smp. 124-128°C.

MS (EI): m/e = 473 for MH^+.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,32-6,78 (8H, m), 4,93 (1H, m), 4,55 (2H, q), 4,17 (3H, q over m), 3,88 (1H, d), 3,64 (1H, d), 2,45 (2H, dd), 1,83 (2H, m), 1,46 (3H, t), 1,27 (3H, t) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 177,18, 164,94, 164,44, 163,16, 160,01, 159,51, 146,58, 137,11, 137,05, 135,92, 135,86, 131,31, 131,15, 130,98, 127,98, 115,73, 115,31, 115,01, 114,58, 71,44, 68,56, 67,86, 65,28, 60,72, 48,33, 42,44, 41,74, 41,44, 41,36, 14,53, 14,21 ppm.

Analyse for $C_{24}H_{26}F_2N_4O_4$ 0,5 H_2O:

Beregnet: C: 59,87%, H: 5,66%, N: 11,64%.

Fundet: C: 59,62%, H: 5,62%, N: 11,21%.

Eksempel 56

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

En opløsning af 1,0 g (2,0 mmol) ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat og 2 ml (2,0 mmol) 1 N natriumhydroxid i 25 ml ethanol omrørtes i 45 minutter. Reaktionsblandingen koncentreredes i vakuum og remanensen opløstes i vand. Den vandige opløsning lyophiliseredes i vakuum til opnåelse af titelfor-

bindelsen, som indeholdt ca. 1 mol vand, smp. 193-203°C.

MS (FAB): m/e = 493 for $(M+H)^+$.

IR (KBr) ν_{max}: 3200 (v.br), 1650 (br), 1600 (s), 1580 (s), 1510 (s), 1410 (br), 1230 (s), 850 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,37-7,29 (4H, m), 7,05-6,88 (4H, m), 6,50 (1H, d), 5,08 (1H, dd), 4,12 (1H, m), 4,04 (2H, q), 3,62 (1H, m), 3,35 (2H), 2,03-1,78 (2H, m), 1,46-1,23 (3H, m), 1,18 (3H, t) ppm.

Analyse for $C_{24}H_{23}F_2N_4O_4Na\ H_2O$:

Beregnet: C: 56,48%, H: 4,94%, N: 10,98%.

Fundet: C: 56,28%, H: 4,96%, N: 10,56%.

Eksempel 57

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

En opløsning af 0,65 g (1,3 mmol) ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat og 1,3 ml (1,3 mmol) 1 N natriumhydroxidopløsning i 25 ml ethanol omrørtes i 1 time. Reaktionsopløsningen koncentreredes i vakuum og remanensen opløstes i vand. Den vandige opløsning lyophiliseredes i vakuum til opnåelse af titelforbindelsen, smp. 170-190°C.

MS (FAB): m/e = 493 for $(M+H)^+$.

IR (KBr) ν_{max}: 3200 (v.br), 1650 (br), 1605 (s), 1580 (s), 1512 (s), 1410 (br), 1230 (s), 850 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,34-6,79 (8H, m), 6,50 (1H, d), 5,31 (1H, dd), 5,0 (1H, br.m), 4,58 (2H, q), 4,13 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,35 (1H, br.m), 2,03-1,78 (2H, m), 1,46-1,21 (2H, m), 1,34 (3H, t) ppm.

Analyse for $C_{24}H_{23}F_2N_4O_4Na\ 1,3\ H_2O$:

Beregnet: C: 55,88%, H: 5,00%, N: 10,86%.

Fundet: C: 55,41%, H: 4,67%, N: 10,54%.

Eksempel 58

Natrium-(±)-erythro-7,7-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-6-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-6-heptenoat (Reaktionsskema 5, Ib)

En opløsning af 0,2 g (0,45 mmol) ethyl-(±)-erythro-7,7-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-6-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-6-heptenoat (fremstillet i eksempel 55, trin B) og 0,45 ml (0,45 mmol) 1 N natriumhydroxidopløsning i 10 ml ethanol omrørtes i 1 time. Reaktionsopløsnin-

gen koncentreredes under formindsket tryk og remanensen opløstes i methanol. Den vandige opløsning lyophiliseredes i vakuum til opnåelse af titelforbindelsen.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,3-6,7 (8H, m), 5,7 (2H, br.m), 4,8 (1H, m), 4,4 (2H, q), 3,9 (1H, m), 3,65 (1H, m), 2,7 (2H, m), 1,9 (2H, m), 1,2 (3H, t) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 179,64, 164,64, 164,26, 163,27, 163,59, 159,71, 159,35, 145,67, 137,52, 137,46, 136,06, 135,98, 131,34, 131,20, 129,12, 115,65, 115,22, 114,86, 114,44, 70,30, 58,26, 48,18, 18,41, 14,48 ppm.

Analyse for $C_{22}H_{21}F_2N_4O_4Na\ 2H_2O$:

Beregnet: C: 52,29%, H: 5,02%, N: 11,16%.

Fundet: C: 52,81%, H: 5,32%, N: 9,64%.

Eksempel 59

1,1-Bis(2,4-dimethylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol (Reaktionsskema 11, XXXIV)

En opløsning af 1,5-dimethyltetrazol (8,9 g, 91,0 mmol) i 100 ml tør tetrahydrofuran ved -60°C behandledes med n-butyllithium (48 ml af en 1,89 M opløsning, 91,0 mmol). Efter omrøring i 20 minutter tilsattes 2,2',4,4'-tetramethylbenzophenon (18 g, 76 mmol) (fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i J. Am. Chem. Soc., 81, 4858 (1959)) i 50 ml tør tetrahydrofuran, og opløsningen omrørtes i 1 time, hvorunder den opvarmedes til -20°C. Reaktionen standsedes med 1 N HCl, og opløsningen ekstraheredes så med chloroform. De kombinerede organiske ekstrakter tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes til opnåelse af 22 g af titelforbindelsen, smp. 175-177°C.

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

^{1}H 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.

Analyse for $C_{20}H_{24}N_4O$:

Beregnet: C: 71,41%, H: 7,20%, N: 16,67%.

Fundet: C: 70,82%, H: 7,26%, N: 16,45%.

Eksempel 60

1,1-Bis(2,4-dimethylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen (Reaktionsskema 11, XXXII)

En blanding af 1,1-bis(2,4-dimethylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethanol (1,8 g, 5,4 mmol) og kaliumhydrogensulfat (100 mg) anbragtes i et til 190°C forvarnet oliebad. Efter 15 minutter afkøledes smelten, og methylenchlorid sattes til remanensen. De uopløselige materialer fjernedes og opløsningen inddampedes. Remanensen krystalliseredes fra isopropylether til opnåelse af 1,2 g af titelforbindelsen, smp. 143-143,5°C.

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.

Analyse for $C_{20}H_{22}N_4$:

Beregnet: C: 75,45%, H: 6,97%, N: 17,60%.

Fundet: C: 75,04%, H: 7,03%, N: 17,63%.

Eksempel 61

3,3-Bis(2,4-dimethylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (Reaktionsskema 12, IIc)

En opløsning af 1,1-bis(2,4-dimethylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethen (1,0 g, 3,1 mmol) i 10 ml tør tetrahydrofuran behandledes med n-butyllithium (1,64 ml af en 1,89 M opløsning, 3,1 mmol) ved -78°C. Efter omrøring under afkøling i 30 minutter tilsattes ethylformiat (0,3 g, 4,0 mmol) og blandingen omrørtes under afkøling i 2 timer. Reaktionen standsedes med 1 N HCl, og opløsningen ekstraheredes med chloroform. De kombinerede organiske ekstrakter tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Remanensen rensedes ved kolonnechromatografi på silicagel under eluering med 10 vol% ethylacetat i hexan til opnåelse af 0,9 g produkt som en olie. Triturering af olien med isopropylether gav titelforbindelsen som et faststof, smp. 117-120°C.

MS (CI): m/e = 347 for $(M+H)^+$.

^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.

Analyse for $C_{21}H_{22}N_4O$:

Beregnet: C: 72,81%, H: 6,41%, N: 16,18%.

Fundet: C: 72,99%, H: 6,43%, N: 16,09%.

Eksempel 62

5,5-Bis(2,4-dimethylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 2, X)

En opløsning af 3,3-bis(2,4-dimethylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (4,5 g, 13,0 mmol) og triphenylphoshoranyliden-acetaldehyd (4,1 g, 13,0 mmol) i benzen opvarmedes ved tilbagesvalingstemperatur i 6 timer. Reaktionsblandingen inddampedes under formindsket tryk, og remanensen rensedes ved kolonnechromatografi på silicagel under eluering med 10 vol% ethylacetat i hexan til opnåelse af 5,9 g af titelforbindelsen som en olie.

MS (CI): m/e = 373 for $(M+H)^+$.

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.

Analyse for $C_{23}H_{24}N_4O$:

Beregnet: C: 74,17%, H: 6,50%, N: 15,05%.

Fundet: C: 72,82%, H: 6,85%, N: 13,33%.

Eksempel 63

Ethyl-9,9-bis(2,4-dimethylphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, XV)

Den almene fremgangsmåde i eksempel 42 gentoges bortset fra, at 5,5-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal erstattedes med 5,9 g (16,0 mmol) 5,5-bis(2,4-dimethylphenyl)-4-

(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal, og det rå materiale, der derved fremstilledes rensedes ved silicagelkolonnechromatografi under eluering med 1 vol% methanol i methylenchlorid til opnåelse af 4 g af titelforbindelsen.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,10-6,95 (3H, m), 6,83-6,75 (3H, m), 6,50 (1H, d), 5,30 (1H, dd), 4,60 (1H, m), 4,14 (2H, q), 3,60 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,0 (1H, bs), 2,70 (2H, d), 2,35 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,90 (3H, s), 1,28 (3H, t) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 202,15, 166,59, 153,39, 149,71, 138,17, 136,15, 135,98, 135,81, 135,32, 134,96, 131,63, 131,42, 130,34, 130,04, 128,22, 126,36, 126,21, 122,03, 67,91, 61,34, 49,79, 49,24, 33,76, 21,06, 20,89, 20,49, 20,28, 14,02 ppm.

Analyse for $C_{29}H_{34}N_4O$:

Beregnet: C: 69,31%, H: 6,82%, N: 11,15%.

Fundet: C: 68,29%, H: 6,91%, N: 10,88%.

Eksempel 64

Ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(2,4-dimethylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, Ia)

Den almene fremgangsmåde i eksempel 43 gentoges bortset fra, at ethyl-9,9-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat erstattedes med 4 g (8,0 mmol) ethyl-9,9-bis(2,4-dimethylphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat, og det derved fremstillede rå materiale rensedes ved silicagel-kolonnechromatografi under eluering med 1 vol% methanol i methylenchlorid til opnåelse af 2,5 g af titelforbindelsen.

MS (CI): m/e = 505 for $(M+H)^+$.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,10-6,90 (3H, m), 6,85-6,68 (3H, m), 6,43 (1H, d), 5,30 (1H, dd), 4,40 (1H, m), 4,35-4,08 (3H, q over m), 3,90 (1H, s), 3,78 (1H, s), 3,58 (3H, s), 2,47 (2H, d), 2,30 (3H, s), 2,15 (6H, s), 1,88 (3H, s), 1,60 (2H, m), 1,25 (3H, t) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 172,23, 153,67, 149,39, 149,31, 138,18, 136,87, 136,14, 135,95, 135,52, 131,75, 131,54, 130,17, 127,62, 126,47, 126,32, 122,37, 72,05, 68,26, 60,76, 42,48, 41,70, 33,86, 21,18, 21,00, 20,64, 20,40, 14,21 ppm.

Analyse for $C_{29}H_{36}N_4O_4$:

Beregnet: C: 69,03%, H: 7,20%, N: 11,11%.

Fundet: C: 68,13%, H: 7,25%, N: 10,84%.

Eksempel 65

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis(2,4-dimethylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

Til en opløsning af ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(2,4-dimethylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (2,5 g, 4,95 mmol) i ethanol sattes en natriumhydroxidopløsning (4,95 ml af en 1,0 N opløsning, 4,95 mmol). Efter omrøring i 1,5 timer viste analytisk TLC med 25 vol% ethylacetat i hexan som elueringsmiddel intet udgangsmateriale. Opløsningen koncentreredes i vakuum og det ønskede produkt lyophiliseredes under højvakuum til fremstilling af titelforbindelsen som et beigefarvet pulver.

MS (FAB): m/e = 498 for M^+.

IR (KBr) ν_{max}: 3200 (v.br), 1620 (skulder), 1580 (br), 1450, 1410, 705 (s), cm^{-1}.

^1H NMR (D_2O) δ: 6,93-6,41 (6H, m), 6,31 (1H, d), 5,21 (1H, dd), 4,23-4,17 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,59 (2H, q), 2,31-2,10 (2H, m), 2,01 (3H, s), 1,73 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,65-1,48 (1,5 H, m), 1,12 (2H, t) ppm.

Analyse for $C_{27}H_{31}N_4O_4Na$ 0,7 mol EtOH:
Beregnet: C: 64,27%, H: 6,69%, N: 10,56%.
Fundet: C: 64,48%, H: 6,84%, N: 10,56%.

Eksempel 66

Ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[1-(2-methoxyethoxy)-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat og ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat (Reaktionsskema 1, VI og VII)

Natriumhydrid (0,67 g, 60% i mineralolie, 14,0 mmol) sattes til en opløsning af ethyl 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat (5,0 g, 14,0 mmol) (fremstillet i eksempel 2) i dimethylformamid (50 ml) og blandingen omrørtes til opnåelse af en klar opløsning. MEM-chlorid (2-methoxyethoxymethylchlorid) (3,5 g, 28,0 mmol) tilsattes derefter, og blandingen omrørtes i 64 timer. Blandingen fortyndedes med vand (200 ml) og ekstraheredes med methylenchlorid. De organiske ekstrakter tørredes ($MgSO_4$) og opløsningen koncentreredes i vakuum til opnåelse af 6 g af titelforbindelserne som en olie i et forhold på ca.

1:1 ifølge bestemmelse ved ^{1}H NMR.

MS (CI): m/e = 445 for $(M+H)^+$.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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.

Eksempel 67

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenol og 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenol (Reaktionsskema 1, VIII og IX)

En opløsning af diisobutylaluminiumhydrid (65 ml af en 1 M opløsning, 65,0 mmol) i methylenchlorid sattes til en opløsning indeholdende ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat og ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat (6,0 g, 13,0 mmol) (fremstillet i eksempel 66) i methylenchlorid (50 ml) ved -78°C. Efter omrøring i 3 timer ved -78°C tilsattes reaktionsblandingen en overskydende mængde 1 N HCl til hydrolyse. Det vandige lag fraseparereredes og ekstraheredes med methylenchlorid. De kombinerede organiske ekstrakter tørredes og koncentreredes i vakuum til opnåelse af 5,2 g af titelforbindelserne som en olie i et forhold på ca. 1:1 ifølge bestemmelse ved ^{1}H NMR.

MS (EI): m/e = 402 for M^+.

Analyse for $C_{20}H_{20}F_2N_4O_3$:

Beregnet: C: 59,70%, H: 5,02%, N: 13,93%.

Fundet: C: 59,89%, H: 5,09%, N: 13,99%.

Eksempel 68

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenal og 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal (Reaktionsskema 1, IIa og IIb)

Pyridiniumchlorchromat (6,6 g) sattes til en opløsning indeholdende

3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenol og 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenol (5,2 g, 13,0 mmol) (fremstillet i eksempel 67) i methylenchlorid. Efter omrøring i 18 timer ved stuetemperatur blev reaktionsblandingen mærkere under dannelse af et gummiagtigt præcipitat. Reaktionsblandingen dekanteredes og methylenchloridopløsningen koncentreredes i vakuum. Remanensen rensedes ved kolonnechromatografi på silicagel under eluering med methylenchlorid til opnåelse af 3 g af titelforbindelserne som en olie i et forhold på ca. 1:1 ifølge bestemmelse ved ^1H NMR.

MS (EI): m/e = 400 for M^+.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 9,73 (1H, s), 9,60 (1H, s), 7,44-6,71 (9H, m), 5,92 (2H, s), 5,57 (2H, s), 3,68-3,38 (7H, m) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 189,62, 188,78, 116,87, 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, 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.

Analyse for $C_{20}H_{18}F_2N_4O_3$:

Beregnet: C: 60,00%, H: 4,54%, N: 13,99%.

Fundet: C: 58,11%, H: 4,65%, N: 13,19%.

Eksempel 69

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal og 5,5-bis(4-fluorphenyl)-4-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 2, X)

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

En opløsning indeholdende 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2-propenal og 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal (3,5 g, 8,75 mmol) (fremstillet i eksempel 68) og triphenylphosphoranyliden-acetaldehyd (1,33 g, 4,4 mmol) i benzen (50 ml) opvarmedes ved tilbagesvalingstemperatur i 6 timer. Reaktionsblandingen koncentreredes i vakuum og remanensen rensedes ved kolonnechromatografi på silicagel under elue-

ring med 15 vol% ethylacetat i hexan. Koncentrering af de behørige fraktioner gav en effektiv separation og isolering af uomsat titelforbindelse.

MS (CI): m/e = 401 for $(M+H)^+$.

^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).

^{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, 116,01, 115,91, 115,56, 115,14, 80,99, 70,91, 69,46, 58,89 ppm.

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

Fortsat eluering af silicagelkolonnen fra ovennævnte trin A gav det ønskede produkt. De behørige fraktioner kombineredes og inddampedes under formindsket tryk til opnåelse af 1,1 g af titelforbindelsen.

MS (CI): m/e = 427 for $(M+H)^+$.

^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.

^{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, 134,55, 134,48, 132,90, 132,73, 131,21, 132,04, 131,85, 119,94, 116,31, 116,08, 115,87, 115,64, 76,67, 71,01, 69,53, 58,96 ppm.

Eksempel 70

5,5-Bis(4-fluorphenyl)-4-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 3, XII)

En opløsning af 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal (1,4 g, 3,5 mmol) og triphenylphosphoranyliden-acetaldehyd (1,3 g, 4,3 mmol) (isoleret i eksempel 69, trin A) i 25 ml benzen opvarmedes ved tilbagesvalingstemperatur i 12 timer. Reaktionsblandingen inddampedes under formindsket tryk og remanensen rensedes ved kolonnechromatografi på silicagel under eluering med 20 vol% ethylacetat i hexan til opnåelse af 0,9 g af titelforbindelsen som en olie.

MS (CI): m/e = 427 for $(M+H)^+$.

^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.

^{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.

Eksempel 71

Ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, XV)

Ethyl-acetoacetatdianionen (2,6 ml af en frisk fremstillet 1 M opløsning som beskrevet i eksempel 10) sattes til en opløsning af 5,5-bis(4-fluorphenyl)-4-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal (1,1 g, 2,6 mmol) i 15 ml tetrahydrofuran ved -40°C. Efter omrøring i 2 timer viste analytisk TLC ved eluering med 25 vol% ethylacetat i hexan udgangsaldehydet, og derfor tilsattes yderligere 1,2 ml dianionopløsning. Reaktionsblandingen opvarmedes til 0°C, og reaktionen standsedes derefter med 1 N HCl. Blandingen ekstraheredes med methylenchlorid, tørredes ($MgSO_4$) og koncentreredes i vakuum. Remanensen renсedes ved kolonnechromatografi på silicagel under eluering med 1 vol% methanol i methylenchlorid til opnåelse af 0,9 g af titelforbindelsen som en olie.

MS (CI): m/e = 557 $(M+H)^+$.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,5-6,6 (9H, m), 5,43 (2H, s), 5,00 (1H, dd), 4,6 (1H, m), 3,7-3,4 (6H, s over m), 3,30 (3H, s), 2,72 (2H, d), 1,22 (3H, t) ppm.

Eksempel 72

Ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, XV)

Ethyl-acetoacetatdianionen (2,1 ml af en frisk fremstillet 1 M opløsning som beskrevet i eksempel 10) sattes til en opløsning af 5,5-bis(4-fluorphenyl)-4-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal (0,9 g, 2,0 mmol) i 15 ml tetrahydrofuran ved -50°C. Efter omrøring i 1 time tilsattes yderligere 1 ml dianionopløsning, og blandingen omrørtes i yderligere 30 minutter. Reaktionen standsedes med 1 N HCl, og blandingen ekstraheredes derefter med methylenchlorid. De orga-

niske ekstrakter tørredes ($MgSO_4$) og koncentreredes i vakuum. Remanensen rensedes ved kolonnechromatografi på silicagel under eluering med 1 vol% methanol i methylenchlorid til opnåelse af 0,55 g af titelforbindelsen.

MS (CI): m/e = 557 for $(M+H)^+$.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,30-7,05 (4H, m), 6,90-6,70 (5H, m), 5,85 (2H, s), 5,35 (1H, dd), 4,70-4,53 (1H, m), 4,17 (2H, q), 3,48 (4H, m), 3,38 (3H, s), 2,72 (2H, d), 1,26 (3H, t) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 202,03, 190,30, 166,60, 164,88, 164,36, 164,15, 159,92, 146,22, 137,49, 137,41, 135,13, 132,29, 132,13, 131,63, 131,47, 131,18, 131,05, 131,02, 130,93, 128,67, 124,46, 115,45, 115,03, 114,92, 114,51, 91,16, 80,80, 70,84, 69,28, 67,96, 61,37, 58,90, 49,82, 49,18, 14,01 ppm.

Eksempel 73

Ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, Ia)

Til en opløsning af ethyl 9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8-nonadienoat (0,9 g, 1,6 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ved -10°C sattes triethylboran (2,1 ml af en 1 M opløsning) og blandingen omrørtes i 45 minutter, hvorunder den indledningsvist gule opløsning blev farveløs. Opløsningen afkøledes til -78°C, og natriumborhydrid (0,13 g, 3,2 mmol) og methanol (0,75 ml) tilsattes. Efter 2 timer ved -78°C fortyndedes opløsningen med 50 ml hexan og tilsattes 1 N HCl til hydrolyse. Det vandige lag fraseparereredes og ekstraheredes med ethylacetat. De kombinerede organiske opløsninger tørredes ($MgSO_4$) og koncentreredes i vakuum. Remanensen opløstes i methanol (30 ml) og opløsningen omrørtes i 40 timer. Opløsningen koncentreredes i vakuum og remanensen rensedes ved kolonnechromatografi på silicagel under eluering med 1 vol% methanol i methylenchlorid til opnåelse af 0,4 g af titelforbindelsen.

MS (CI): m/e = 559 for $(M+H)^+$.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,4-6,8 (8H, m), 6,65 (1H, d), 5,40 (2H, s), 4,95 (1H, dd), 4,4-3,5 (8H, m), 3,30 (3H, s), 2,40 (2H, d), 1,80-1,35 (2H, m), 2,20 (3H, t) ppm.

Eksempel 74

Ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, Ia)

Til en opløsning af ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-6,8-nonadienoat (0,9 g, 1,6 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) ved 0°C sattes triethylboran (2,1 ml af en 1 M opløsning, 2,1 mmol) og opløsningen omrørtes i 1,5 timer, hvorunder den gule farve forsvandt. Blandingen afkøledes til -75°C, og natriumborhydrid (0,13 g, 3,2 mmol) og methanol (0,9 ml) tilsattes. Efter omrøring i 2 timer fortyndedes opløsningen med 50 ml hexan og tilsattes 1 N HCl til hydrolyse. Det vandige lag fraseparereredes og ekstraheredes med ethylacetat. De kombinerede organiske fraktioner tørredes ($MgSO_4$) og koncentreredes i vakuum. Remanensen opløstes i methanol og opløsningen omrørtes i 16 timer. Den methanoliske opløsning koncentreredes i vakuum og remanensen rensedes ved kolonnechromatografi på silicagel under eluering med 1,5 vol% methanol i methylenchlorid til opnåelse af 0,6 g af titelforbindelsen.

MS (CI): m/e = 559 for $(M+H)^+$.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,38-7,04 (4H, m), 6,92-6,65 (5H, m), 6,92 (2H, s), 6,40 (1H, dd), 4,45 (1H, m), 4,15 (3H, q over m), 3,43 (4H, s), 3,32 (3H, s), 2,45 (2H, d), 1,72-1,65 (2H, m), 1,25 (3H, t) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 172,45, 165,05, 164,69, 164,32, 160,12, 159,40, 146,06, 137,75, 137,70, 136,96, 136,13, 132,44, 132,28, 131,82, 131,66, 131,40, 131,25, 131,05, 128,32, 124,91, 115,65, 115,40, 115,23, 114,92, 114,69, 80,97, 72,25, 71,05, 69,48, 68,22, 60,90, 59,15, 42,53, 41,06, 14,27 ppm.

Eksempel 75

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(2-methoxyethoxy)methyl-1-H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

En opløsning af ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(2-methoxyethoxy)-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat (0,3 g, 0,54 mmol) og natriumhydroxid (0,54 ml af en 1 N opløsning, 0,54 mmol) i ethanol (15 ml) omrørtes i 3 timer. Opløsningen koncentreredes i vakuum og det ønskede produkt lyophiliseredes under højvakuum til opnåelse af 250 mg af titelforbindelsen, som indeholdt ca. 2 mol vand,

smp. 110-135°C.

MS (FAB): m/e = 553 for $(M+H)^+$.

^1H NMR (D_2O) δ: 7,38-7,33 (2H, m), 7,22-7,18 (2H, t), 6,98-6,89 (4H, m), 6,67 (1H, d), 5,50 (2H, s), 5,23 (1H, dd), 4,27 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,61-3,46 (4H, m), 3,28 (3H, s), 2,30-2,28 (2H, m), 1,68-1,50 (2H, m) ppm.

^{13}C NMR (D_2O) δ: 181,37, 165,49, 165,02, 162,75, 162,27, 149,52, 138,74, 137,38, 136,57, 133,84, 133,75, 132,97, 132,88, 129,29, 121,34, 116,98, 116,73, 116,49, 78,19, 72,00, 71,02, 70,74, 68,31, 59,58, 46,05, 44,11 ppm.

Analyse for $C_{26}H_{27}F_2N_4O_6Na\ 2H_2O$:

Beregnet: C: 53,06%, H: 5,31%, N: 9,53%.

Fundet: C: 53,36%, H: 5,04%, N: 9,02%.

Eksempel 76

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-8,9-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

En opløsning af ethyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[2-(2-methoxyethoxy)methyl-2H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat (0,45 g, 0,81 mmol) og natriumhydroxid (0,81 ml af en 1 N opløsning, 0,81 mmol) i ethanol (10 ml) omrørtes i 30 minutter. Opløsningen koncentreredes i vakuum og det ønskede produkt lyophiliseredes under højvakuum til fremstilling af 350 mg af titelforbindelsen som et orangefarvet pulver, smp. 175-190°C.

MS (FAB): m/e = 551 for $(M-H)^-$.

IR (KBr) ν_{max}: 3400 (v.br), 1603, 1585, 1515 (s), 1410 (br), 1230, 842 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (D_2O) δ: 7,17-7,11 (2H, m), 7,02-6,97 (2H, t), 6,81-6,58 (5H, m), 5,86 (2H, s), 5,35 (1H, dd), 4,26 (1H, m), 3,97-3,93 (1H, m), 3,41-3,24 (4H, m), 3,22 (3H, s), 2,33-2,21 (2H, m), 1,67-1,48 (2H, m) ppm.

Analyse for $C_{26}H_{27}F_2N_4O_6Na\ 0,5H_2O$:

Beregnet: C: 55,62%, H: 5,03%, N: 9,98%, H_2O: 1,60%.

Fundet: C: 55,46%, H: 5,03%, N: 9,79%, H_2O: 1,89%.

Eksempel 77

5,5-Bis(4-fluorphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 2, X)

Til en blanding af 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (71,6 g, 0,22 mmol) og triphenylphosphoranyliden-acetaldehyd (66,8 g, 0,22 mmol) sattes 1,1 liter tør benzen, og suspensionen opvarmedes til tilbagesvalingstemperatur i løbet af 30 minutter. Omsætningen forløb ved tilbagesvalingstemperatur i 2 timer. Ved analytisk TLC viste eluering 5 gange med 30 vol% ethylacetat i hexaner viste kun en hovedplet ved R_f = 0,37 for det ønskede produkt. Den rå, varme reaktionsblanding fortyndedes med et tilsvarende volumen hexan og den varme opløsning filtreredes hurtigt gennem et leje af aktivt kul. Filtratet henstod ved stuetemperatur, og 58,12 g (75,2%) af det ønskede produkt opsamledes. En anden krystallisation fra filtratet gav faktisk kun triphenylphosphinoxid. Koncentrering af filtratet gav en yderligere mængde af det ønskede produkt til opnåelse af ialt 71 g (91,8%) af titelforbindelsen. Det kombinerede materiale rekrystalliseredes fra ethylacetat:hexan til opnåelse af ren titelforbindelse, smp. 164-165°C. ^{1}H NMR-spektret for det rekrystalliserede materiale viste intet påviseligt dobbelthomologiserede produkt.

Analyse for $C_{19}H_{14}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 64,77%, H: 4,01%, N: 15,90%.

Fundet: C: 65,20%, H: 4,09%, N: 16,03%.

Eksempel 78

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-propenal (Reaktionsskema 11 og reaktionsskema 12, IIc)

A. 1,1-Bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol

Til en opløsning af 1,5-dimethyltetrazol (0,98 g, 10,0 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ved -30°C sattes n-butyllithium (4,7 ml af en 2,14 M opløsning, 10,0 mmol). Efter omrøring i 0,25 time afkøledes opløsningen til -50°, og 4,4'-difluorbenzophenon (1,74 g, 8,0 mmol) tilsattes. Efter omrøring i 1 time ved -50°C og 1 time ved -10°C, standsedes reaktionen med 1 N HCl. Blandingen ekstraheredes med methylenchlorid, tørredes og inddampedes i vakuum. Remanensen rensedes ved kolonnechromatografi på silicagel under eluering med 40 vol% ethyl-

acetat i hexan til opnåelse af 2,0 g af titelforbindelsen, smp. 116-118°C.

Analyse for $C_{16}H_{14}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 60,76%, H: 4,47%, N: 17,72%.

Fundet: C: 60,62%, H: 4,52%, H: 17,63%.

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

En blanding af 1,1-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol (4,2 g, 12,7 mmol) (fremstillet på trin A) og kaliumhydrogensulfat opvarmedes ved 195°C i 1/2 time. Efter afkøling opløstes blandingen i chloroform og vaskedes med vand. Det organiske lag tørredes og inddampedes i vakuum. Remanensen triturerede med diethylether til opnåelse af 3,9 g af titelforbindelsen, smp. 169-171°C.

Analyse for $C_{16}H_{12}F_2N_4$:

Beregnet: C: 64,43%, H: 4,06%, N: 18,88%.

Fundet: C: 63,93%, H: 4,00%, N: 19,25%.

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

Til en findelt suspension af 1,1-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen (1,0 g, 3,3 mmol) (fremstillet på trin B) i tetrahydrofuran (10 ml) ved -80°C sattes n-butyllithium (1,54 ml af en 2,14 M opløsning, 3,3 mmol), hvilker resuleterede i fremkomst af en mørklilla farve. Efter omrøring i 40 minutter ved -80°C tilsattes ethylformiat (0,32 g, 4,3 mmol) og blandingen omrørtes i 2,5 timer ved -80°C. Blandingen tilsattes 1 N HCl til hydrolyse og ekstraheredes med methylenchlorid. Ekstrakterne tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes i vakuum. Remanensen triturerede med diethylether til opnåelse af 0,77 g af et gult faststof, smp. 128-131°C. Faststoffet krystalliseredes fra isopropylacetat:hexan til opnåelse af 0,55 g af titelforbindelsen, smp. 130-132°C.

Analyse for $C_{17}H_{12}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 62,58%, H: 3,71%, N: 17,18%.

Fundet: C: 62,15% H: 3,82%, N: 16,75%.

Eksempel 79

5,5-Bis(4-fluorphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 2, X)

En opløsning af 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propenal (1,0 g, 3,07 mmol) og triphenylphosporanyliden-acetaldehyd (0,93 g, 3,07 mmol) i benzen opvarmedes ved tilbagesvaling i 1 time. Benzenen fjernedes i vakuum og remanensen rensedes ved kolonnechromatografi på silicagel under eluering med 15 vol% ethylacetat i hexan til opnåelse af 0,7 g af titelforbindelsen, smp. 156-157,5°C.

Analyse for $C_{19}H_{14}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 64,77%, H: 4,01%, N: 15,91%.

Fundet: C: 65,13%, H: 4,05%, N: 15,71%.

Eksempel 80

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (Reaktionsskema 11 og reaktionsskema 12, IIc)

A. 5-Ethyl-1-methyl-1H-tetrazol

Til en opslæmning af 1,5-dimethyltetrazol (4,9 g, 0,05 mol) i tør tetrahydrofuran (50 ml) sattes i løbet af 15 minutter ved -78°C under en inert atmosfære 2,5 M n-butyllithium i hexaner (20 ml, 0,05 mol). Blandingen omrørtes i 30 minutter og et gulligt præcipitat dannedes i dette tidsrum. Methyliodid (3,7 ml, 0,06 mol) tilsattes derefter i løbet af 15 minutter. Efter omrøring i yderligere 30 minutter fortyndedes den klare reaktionsblanding med vand og ekstraheredes med ethylacetat (3 x 50 ml). Det vandige lag vaskedes med chloroform (2 x 25 ml), og de kombinerede organiske lag tørredes over natriumsulfat og koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af en olie. Olien rensedes ved destillering til opnåelse af 5,2 g (92%) af titelforbindelsen, kogepunkt: 89-90°C ved 0,05 mm Hg.

^{1}H 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.

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

Til en opløsning af 5-ethyl-1-methyl-1H-tetrazol (5,6 g, 0,05 mol) (fremstillet på trin A) i 60 ml tør tetrahydrofuran sattes under en inert atmosfære ved -78°C (badtemperatur) i løbet af 5 minuttere 2,5 M

n-butyllithium (20 ml, 0,05 mol) i hexan. Blandingen omrørtes i 30 minutter og en opløsning af 4,4'-difluorbenzophenon (10,8 g, 0,5 mol) i 25 ml tør tetrahydrofuran tilsattes i løbet af 5 minutter. Blandingen omrørtes i yderligere 2 timer, medens badtemperaturen langsomt steg til -20°C. Reaktionen standsedes med 1 N HCl og ekstraheredes med ethylacetat (3 x 50 ml) og chloroform (3 x 50 ml). De kombinerede organiske lag tørredes over natriumsulfat og koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af et hvidt faststof. Faststoffet rensedes ved krystallisation fra ethanol-hexan til opnåelse af 10,8 g (65%) af titelforbindelsen, smp. 160-161°C.

IR (KBr) ν_{max}: 3400 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,8-7,02 (m, 8H), 5,95 (s, 1H), 4,65 (q, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,29 (d, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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, 144,38, 78,56, 36,99, 33,43, 14,52.

Analyse for $C_{17}H_{16}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 61,81%, H: 4,88%, N: 16,96%.

Fundet: C: 61,79%, H: 4,90%, N: 17,09%.

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

En opslæmning af 1,1-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propanol (8,25 g, 0,025 mmol) (fremstillet på trin B) og 100 mg p-toluensulfonsyre,monohydrat i xylen (60 ml) opvarmedes til tilbagesvaling under anvendelse af et Dean Stark vandopsamlingsapparat i 12 timer. Reaktionsblandingen vaskedes med 1 N NaOH (10 ml), medens den var varm, og med vand (100 ml). Koncentreringen af det organiske lag gav off-white krystaller af produktet. Dette rensedes ved rekrystallisation fra ethanol-hexan til opnåelse af 7,1 g (91%) af titelforbindelsen som hvide krystaller, smp. 146-147°C.

IR (KBr) ν_{max}: 1575, 1500 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,42-6,85 (m, 8H), 3,53 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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.

Analyse for $C_{17}H_{14}F_2N_4$:

Beregnet: C: 65,37%, H: 4,51%, N: 17,94%.

Fundet: C: 65,64%, H: 4,61%, N: 18,09%.

D. 3,3-Bis(4-fluorphenyl)-1-brom-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propen

En opslæmning af 1,1-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-propen (61,46 g, 0,197 mol) (fremstillet på trin C), N-bromsuccinamid (35,06 g, 0,197 mol) og en katalytisk mængde azobis-isobutyronitril eller benzoylperoxid i carbontetrachlorid (1,2 liter) opvarmedes til tilbagesvaling i en inert atmosfære i 2 timer. Reaktionsblandingen afkøledes til omgivelsestemperatur, og faststoffet fra reaktionsblandingen frafiltreredes. Filtratet koncentreredes under formindsket tryk, og det opnåede faststof rekrystalliseredes fra toluen-hexan til opnåelse af 72 g (93%) af titelforbindelsen som hvide krystaller, smp. 159-160°C.

IR (KBr) ν_{max}: 1600 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,5-7,1 (m, 8H), 4,44 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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.

Analyse for $C_{17}H_{13}F_2BrN_4$:

Beregnet: C: 52,19%, H: 3,34%, N: 14,32%.

Fundet: C: 52,58%, H: 3,47%, N: 14,49%.

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

Til en opløsning af natriumethoxid (3,93 g natriummetal, 0,17 mol) i 500 ml absolut ethanol sattes 2-nitropropan (16,66 g, 0,187 mol) langsomt i løbet af 5 minutter. Bromforbindelsen, der fremstilledes på ovennævnte trin D (67,1, 0,17 mol) tilsattes portionsvis i løbet af 10 minutter. Reaktionsblandingen omrørtes i 2 timer og ethanolen fjernedes i vakuum. Remanensen opløstes i CH_2Cl_2 (500 ml), vaskedes med vand (250 ml) og tørredes over natriumsulfat. Det organiske lag koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af en olie. Olien opløstes i varm toluen (350 ml), og triturering med hexan (350 ml) gav 50,6 g (91%) af titelforbindelsen som hvide krystaller, smp. 135-137°C.

Eksempel 81

[1,1-Bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-propen-3-yl]-triphenylphosphoniumbromid (Reaktionsskema 13, XVII)

En opslæmning af 3,3-bis(4-fluorphenyl)-1-brom-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propen (1,95 g, 0,005 mol) (fremstillet i eksempel 80, trin D) og triphenylphosphin (1,3 g, 0,005 mol) i cyclohexan (25 ml) opvarmedes til tilbagedsvaling. Reaktionsblandingen blev en klar opløsning efter 30 minutter, og et hvidt præcipitat fremkom efter 1 time. Blandingen opvarmedes i yderligere 8 timer, afkøledes til omgivelsestemperatur og faststoffet opsamledes ved filtrering og vaskedes med diethylether. Dette hvide pulver tørredes i vakuum ved 50°C til opnåelse af 3,0 g (92%) af titelforbindelsen, smp. 254-255°C.

IR (KBr) ν_{max}: 3450, 1600, 1500, 1425 cm^{-1}.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,92-6,80 (m, 23H), 4,94 (6d, 2H), 3,83 (s, 3H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 163,53, 163,36, 160,28, 160,87, 154,04, 153,89, 152,76, 135,11, 134,79, 134,16, 133,68, 133,54, 130,53, 130,45, 130,35, 130,21, 130,07, 118,02, 116,89, 116,18, 115,89, 115,62, 115,32, 111,43, 111,39, 34,22, 28,88, 28,22.

Analyse for $C_{35}H_{28}BrF_2N_4P$:

Beregnet: C: 64,31%, H: 4,32%, N: 8,57%.

Fundet: C: 64,02%, H: 4,37%, N: 8,89%.

Eksempel 82

Methyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 7, If)

Til en opslæmning af phosphoniumbromid (0,326 g, 0,5 mmol) (fremstillet i eksempel 81) og methyl erythro-3,5-bis(diphenyl-t-butylsilyloxy)-6-oxo-hexanoat (fremstillet ved de almene fremgangsmåder beskrevet af P. Kapa et al., Tetrahedron Letters, 2435-2438 (1984), og i US-patentskrift nr. 4.571.428) (0,26 g, 0,4 mmol) i tør dimethylformamid (1 ml) sattes under en inert atmosfære kalium-t-butoxid (0,067 g, 0,6 mmol) ved -20°C (badtemperatur). Opslæmningen blev til en rød opløsning og omrørtes i 18 time ved -10°C. Reaktionsblandingen oparbejdedes ved tilsætning af en ammoniumchloridopløsning (10 ml) og ekstraktion med methylenchlorid (2 x 30 ml). Det organiske lag tørredes over natriumsulfat og koncentreredes til opnåelse af en olie. Olien rensedes gennem

et lag af silicagel, og hovedfraktionen isoleredes som en olie (160 mg). Olien (160 mg) omrørtes med en 1 M tetra-n-butylammoniumfluoridopløsning i tetrahydrofuran (2 ml) og nogle få dråber iseddike i 18 timer. Reaktionsblandingen udhældtes i vand (10 ml) og ekstraheredes med ethylacetat (3 x 20 ml). Det organiske lag tørredes over natriumsulfat og koncentreredes til opnåelse af en olie. Olien rensedes ved silicagelflashkolonnechromatografi under eluering med ethylacetat:hexan (2:1) til opnåelse af 0,08 g (75%) af titelforbindelsen som en olie.

MS (CI): m/e = 471 for $(M+H)^+$.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,26-6,6 (m, 9H), 5,37 (dd, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,47 (d, 2H), 1,58 (m, 2H).

En mere polær fraktion isoleredes også (20 mg) og identificeredes som den tilsvarende trans-lacton.

Eksempel 83

4,4'-Difluor-2,2'-dimethylbenzophenon (Reaktionsskema 11, III)

Til en grundigt omrørt blanding af aluminiumchlorid (6,1 g, 46,0 mmol) i carbontetrachlorid (14 ml) ved 0°C sattes 3-fluortoluen (1 g af ialt 10 g, 90,0 mmol), og blandingen omrørtes i 10 minutter. Den resterende mængde 3-fluortoluen i 9 ml carbontetrachlorid tilsattes, og blandingen omrørtes ved 0°C i 4 timer. Blandingen afkøledes til -20°C og tilsattes 25 ml 1 N HCl til hydrolyse. Det organiske lag fraseparereredes og koncentreredes i vakuum. Remanensen omrørtes i 16 timer med en blanding af benzen (20 ml), vand (20 ml) og eddikesyre (5 ml). Det vandige lag fraseparereredes og ekstraheredes med diethylether. De kombinerede organiske fraktioner tørredes ($MgSO_4$) og koncentreredes i vakuum. Analytisk TLC af remanensen viste 3 pletter, R_f = 0,67, 0,59 og 0,56 (5 vol%) ethylacetat i hexan på silicagel). Kolonnechromatografi på silicagel med 0,5 vol% ethylacetat i hexan og opsamling af de behørige fraktioner indeholdende materiale med R_f = 0,67 (5 vol% ethylacetat i hexan) gav 1,3 g af titelforbindelsen, smp. 50-52°C.

MS (CI): m/e = 247 for $(M+H)^+$.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,26 (2H, dd), 6,96 (2H, dd), 6,87 (2H, dt), 2,42 (6H, s).

Analyse for $C_{15}H_{12}F_2O$:

Beregnet: C: 73,17%, H: 4,92%.

Fundet: C: 73,34%, H: 5,02%.

Eksempel 84

2,4'-Difluor-4,2'-dimethylbenzophenon (Reaktionsskema 11, III)

Koncentrering af de behørige fraktioner med materiale med R_f = 0,59 fra silicagel-kolonnechromatografien i eksempel 83 med gav 2,4 g af titelforbindelsen, smp. 29-31°C.

MS (CI): m/e = 347 for $(M+H)^+$.

^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).

Analyse for $C_{15}H_{12}F_2O$:

Beregnet: C: 73,17%, H: 4,92%.

Fundet: C: 73,34%, H: 4,86%.

Eksempel 85

2,2'-Difluor-4,4'-dimethylbenzophenon (Reaktionsskema 11, III)

Koncentrering af de behørige fraktioner med materiale med R_f = 0,56 fra silicagel-kolonnechromatografien i eksempel 83 og triturering af remanensen med hexan gav 1,2 g af titelforbindelsen, smp. 84-85,5°C.

^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).

Analyse for $C_{15}H_{12}F_2O$:

Beregnet: C: 73,17%, H: 4,92%.

Fundet: C: 73,19%, H: 4,88%.

Eksempel 86

1,1-Bis(4-fluor-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol (Reaktionsskema 11, XXXIV)

Til en suspension af 1,5-dimethyltetrazol (3,8 g, 39,0 mmol) i tetrahydrofuran (40 ml) ved -40°C sattes butyllithium (17,7 ml af en 2,2 M opløsning, 39,0 mmol). Efter omrøring i 10 minutter tilsattes 4,4'-difluor-2,2'-dimethylbenzophenon (8 g, 32,5 mmol), og opløsningen omrørtes i 3 timer. Reaktionen standsedes med 1 N HCl. Det vandige lag fraseparereredes og ekstraheredes med ethylacetat. De kombinerede organiske faser tørredes ($MgSO_4$) og koncentreredes i vakuum til opnåelse af 7,5 g af titelforbindelsen, smp. 186-188°C.

Analyse for $C_{18}H_{18}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 62,99%, H: 5,27%, N: 16,27%.

Fundet: C: 63,01%, H: 5,34%, N: 16,18%.

Eksempel 87

1,1-Bis(4-fluor-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen (Reaktionsskema 11, XXXII)

En blanding af 1,1-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol (0,5 g, 1,5 mmol) og p-toluensulfonsyre (0,2 g) opvarmedes ved tilbagesvaling i toluen (30 ml) i 16 timer. Blandingen afkøledes, fortyndedes med diethylether (50 ml) og ekstraheredes med en mættet natriumbicarbonatopløsning og vand. Det organiske lag tørredes ($MgSO_4$) og koncentreredes i vakuum. Remanensen triturerede med diethylether til opnåelse af 0,3 g af titelforbindelsen, smp. 120-125°C.

Analyse for $C_{18}H_{16}F_2N_4$:

Beregnet: C: 66,25%, H: 4,95%, N: 17,17%.

Fundet: C: 66,55%, H: 4,92%, N: 16,84%.

Eksempel 88

3,3-Bis(4-fluor-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (Reaktionsskema 12, IIc)

Til en opløsning af 1,1-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen (1,6 g, 5,0 mmol) i tetrahydrofuran ved -70°C sattes butyllithium (2,3 ml af en 2,2 M opløsning, 5,0 mmol). Efter omrøring i 0,25 timer tilsattes ethylformiat (0,44 g, 6,0 mmol), og blandingen omrørtes i 2 timer. Reaktionen standsedes med 1 N HCl og blandingen ekstraheredes med methylenchlorid. Ekstrakterne tørredes og koncentreredes i vakuum til opnåelse af 1,0 g af titelforbindelsen, smp. 135-136°C.

Analyse for $C_{19}H_{16}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 64,41%, H: 4,56%, N: 15,82%.

Fundet: C: 64,22%, H: 4,59%, N: 15,50%.

Eksempel 89

5,5-Bis(4-fluor-2-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 2, XI)

En opløsning af 3,3-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (0,88 g, 2,5 mmol) og triphenylphosphoranyliden-acetaldehyd (0,75 g, 2,5 mmol) i benzen (50 ml) opvarmedes ved til-

bagesvaling i 3 timer. Opløsningsmidlet fjernedes ved afdampning, og den rå remanens rensedes ved kolonnechromatografi på silicagel under eluering med 1 vol% methanol i methylenchlorid. Fraktionerne indeholdende materiale med R_f = 0,9 (1:20 (volumen/volumen) methanol:methylenchlorid) kombineredes og koncentreredes til opnåelse af 0,8 g af titelforbindelsen, smp. 75-95°C.

MS: M^+ = 380.

^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).

Analyse for $C_{21}H_{18}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 66,31%, H: 4,78%, N: 14,73%.

Fundet: C: 65,76%, H: 4,85%, N: 14,52%.

Eksempel 90

tert.-Butyl-9,9-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, XV)

Til en opløsning af 5,5-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (1,0 g, 2,5 mmol) i tetrahydrofuran ved -50°C sattes dianionen af t-butylacetoacetat (2,5 ml 1 M opløsning, 2,5 mmol) fremstillet ved tilsætning af t-butyl-acetoacetat (4,0 g, 25,0 mmol) i tetrahydrofuran (4 ml) til en suspension af natriumhydrid (1,0 g af en 60% dispersion, 25,0 mmol) i tetrahydrofuran ved -5°C efterfulgt af afkøling til -30°C og tilsætning af butyllithium (11,4 ml 2,2 M opløsning, 25 mmol). Efter omrøring i 1,5 timer viste analytisk TLC udgangsaldehydet, og yderligere 0,5 ml dianionopløsning tilsattes. Opløsningen omrørtes i yderligere 0,5 time og reaktionen standsedes med 1 N HCl. Blandingen ekstraheredes med methylenchlorid. Ekstrakterne tørredes og koncentreredes i vakuum. Remanensen rensedes ved kolonnechromatografi på silicagel under eluering med methanol i methylenchlorid til opnåelse af 0,6 g af titelforbindelsen, smp. 65-72°C.

Analyse for $C_{29}H_{32}F_2N_4O_4$:

Beregnet: C: 64,68%, H: 5,99%, N: 10,41%.

Fundet: C: 64,50%, H: 5,98%, N: 10,16%.

Eksempel 91

tert.-Butyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, Ia)

Til en opløsning af t-butyl 9,9-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat (2,5 g, 4,6 mmol) i tetrahyrofuran (30 ml) ved -5°C sattes triethylboran (6,0 ml af en 1 M opløsning, 6,0 mmol), og opløsningen omrørtes i 1 time. Efter afkøling til -78°C tilsattes natriumborhydrid (0,36 g, 9,0 mmol) og methanol (2 ml). Blandingen omrørtes ved -78°C i 2 timer og fortyndedes med hexan (15 ml). Blandingen tilsattes 1 N HCl til hydrolyse. Det vandige lag fraseparereredes og ekstraheredes med methylenchlorid. De kombinerede organiske opløsninger tørredes og koncentreredes i vakuum. Remanensen opløstes i methanol og opløsningen omrørtes i 18 timer. Opløsningen koncentreredes i vakuum og remanensen rensedes ved kolonnechromatografi på silicagel under eluering med 1 vol% methanol i methylenchlorid til fremstilling af 1,7 g af titelforbindelsen som et hvidt pulver, smp. 75-80°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,15-6,60 (7H, m), 6,43 (1H, d), 5,26 (1H, dd), 4,42 (1H, m), 4,18 (1H, m), 3,92 (1H, s), 3,64 (3H, s), 2,39 (2H, d), 2,26 (3H, bs), 2,04 (3H, s), 1,57 (2H, m), 1,43 (9H, s).

Analyse for $C_{29}H_{34}F_2N_4O_4$:

Beregnet: C: 64,44%, H: 6,34%, N: 10,37%.

Fundet (korrigeret for 0,28% H_2O): C: 64,14%, H: 6,41%, N: 10,16%.

Eksempel 92

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

Til en opløsning af t-butyl-9,9-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (1,65 g, 3,05 mmol) i ethanol (50 ml) sattes natriumhydroxid (3,05 ml 1 N opløsning, 3,05 mmol) og opløsningen omrørtes ved stuetemperatur i 3 timer og ved 50°C i 1 time. Opløsningen koncentreredes i vakuum til opnåelse af 1,3 g af titelforbindelsen, som indeholdt ca. 1 mol vand, smp. 215-225°C (dek.).

Analyse for $C_{25}H_{25}F_2N_4O_4Na\ H_2O$:

Beregnet: C: 57,26%, H: 5,19%, N: 10,69%.

Fundet: C: 57,30%, H: 5,20%, N: 10,00%.

Eksempel 93

1,1-Bis(2-fluor-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol (Reaktionsskema 11, XXXIV)

Til en opløsning af 1,5-dimethyltetrazol (4,6 g, 4,7 mmol) i tetrahydrofuran (40 ml) ved -50°C sattes en butyllithiumopløsning (21,4 ml 2,2 M opløsning, 4,7 mmol). Efter omrøring i 10 minutter tilsattes en opløsning af 2,2'-difluor-4,4'-dimethylbenzophenon i tetrahydrofuran (15 ml). Opløsningen omrørtes i 2,5 timer, medens den opvarmedes til -10°C. Reaktionen standsedes ved tilsætning af 1 N HCl. Lagene separeredes og det vandige lag ekstraheredes med methylenchlorid. De kombinerede organiske fraktioner tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Remanensen triturerede des med diethylether og krystalliseredes fra isopropylacetat til opnåelse af 8,0 g af titelforbindelsen, smp. 150-151°C.

MS: $M^+ = 344$.

Analyse for $C_{18}H_{18}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 62,79%, H: 5,27%, N: 16,27%.

Fundet: C: 62,84%, H: 5,23%, N: 16,28%.

Eksempel 94

1,1-Bis(2-fluor-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen (Reaktionsskema 11, XXXII)

En suspension af 1,1-bis(2-fluor-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol (7,3 g, 21,0 mmol) i toluen (200 ml) blandedes med p-toluensulfonsyre (3 g) og blandingen opvarmedes ved tilbagesvaling i 14 timer. Efter afkøling fortyndedes blandingen med diethylether og ekstraheredes med en mættet natriumbicarbonatopløsning og vand. Det organiske lag tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Remanensen triturerede des med isopropylether til opnåelse af titelforbindelsen, smp. 58-60°C.

Analyse for $C_{18}H_{16}F_2N_4$:

Beregnet: C: 66,25%, H: 4,95%, N: 17,17%.

Fundet: C: 66,27%, H: 4,94%, N: 16,93%.

Eksempel 95

3,3-Bis(2-fluor-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (Reaktionsskema 12, IIc)

Til en opløsning af 1,1-bis(2-fluor-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen (1,6 g, 5,0 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ved -78° sattes butyllithium (2,3 ml 2,2 M opløsning, 5 mmol). Efter omrøring i 15 minutter tilsattes ethylformiat (0,44 g, 6,0 mmol), og opløsningen omrørtes under afkøling i 2 timer. Reaktionen standsedes med 1 N HCl og blandingen ekstraheredes med diethylether. Ekstrakterne tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Remanensen krystalliseredes fra isopropylacetat til opnåelse af 0,66 g af titelforbindelsen, smp. 154-155°C.

Analyse for $C_{19}H_{16}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 64,41%, H: 4,56%, N: 15,82%.

Fundet: C: 64,44%, H: 4,63%, N: 15,58%.

Eksempel 96

5,5-Bis(2-fluor-4-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 2, X)

En opløsning af 3,3-bis(2-fluor-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal (1,35 g, 3,8 mmol) og triphenylphosphoranyliden-acetaldehyd (1,16 g, 3,8 mmol) i benzen opvarmedes ved tilbagesvaling i 3 timer. Opløsningsmidlet fjernedes og remanensen rensedes ved kolonnechromatografi på silicagel under eluering med 1 vol% methanol i methylenchlorid. Fraktionerne indeholdende materiale med R_f = 0,9 (methanol:methylenchlorid 1:20 (volumen/volumen)) kombineredes og koncentreredes til opnåelse af 1,3 g af titelforbindelsen, smp. 80-108°C.

Analyse for $C_{21}H_{18}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 66,31%, H: 4,78%, N: 14,73%.

Fundet: C: 66,34%, H: 4,96%, N: 14,37%.

Eksempel 97

tert-Butyl-9,9-bis(2-fluor-4-methylphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, XV)

Til en opløsning af 5,5-bis(2-fluor-4-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (1,3 g, 3,4 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) ved -50°C sattes dianionen af t-butylacetoacetat (3,4 ml af en 1 M opløsning, 3,4 mmol). Efter omrøring i 2 timer tilsattes yderligere 0,7

ml af en dianionopløsning, og opløsningen omrørtes i yderligere 1 time. Reaktionen standsedes med 1 N HCl og blandingen ekstraheredes med methylenchlorid. Ekstrakterne tørredes ($MgSO_4$) og koncentreredes. Remanensen rensedes ved kolonnechromatografi på silicagel under eluering med 1 vol% methanol i methylenchlorid til opnåelse af 1,3 g af titelforbindelsen, smp. 55-63°C.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,05-6,53 (7H, m), 5,28 (1H, dd), 4,60 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,35 (2H, s), 3,05 (1H, bs), 2,69 (2H, d), 2,39 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,45 (9H, s).

Analyse for $C_{29}H_{32}F_2N_4O_4$:

Beregnet: C: 64,68%, H: 5,99%, N: 10,41%.

Fundet (korrigeret for 0,21% H_2O): C: 64,33%, H: 6,07%, N: 10,21%.

Eksempel 98

t-Butyl-(±)-erythro-9,9-bis(2-fluor-4-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, Ia)

Til en opløsning af t-butyl-9,9-bis(2-fluor-4-methylphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat (1,3 g, 2,4 mmol) i tetrahydrofuran ved -5°C sattes triethylboran (3,1 ml af en 1 M opløsning, 3,1 mmol). Efter omrøring ved -5°C i 1 time afkøledes opløsningen til -75°C, og natriumborhydrid (0,2 g, 4,8 mmol) og methanol (1 ml) tilsattes. Efter omrøring ved -75°C i 2 timer fortyndedes blandingen med 10 ml hexan og tilsattes en overskydende mængde 1 N HCl til hydrolyse. Det vandige lag fraseparereredes og ekstraheredes med methylenchlorid. De kombinerede organiske opløsninger tørredes ($MgSO_4$) og koncentreredes i vakuum. Remanensen opløstes i methanol og opløsningen omrørtes ved stuetemperatur i 19 timer. Opløsningen koncentreredes i vakuum til opnåelse af 0,6 g af titelforbindelsen som et hvidt pulver, smp. 73-77°C.

Analyse for $C_{29}H_{34}F_2N_4O_4$:

Beregnet: C: 64,44%, H: 6,34%, N: 10,37%.

Fundet: C: 64,07%, H: 6,45%, N: 9,87%.

Eksempel 99

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis(2-fluor-4-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

Til en opløsning af t-butyl-9,9-bis(2-fluor-4-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (0,6 g, 1,1 mmol) i ethanol (20 ml) sattes natriumhydroxid (1,1 ml 1 M opløsning) og opløsningen omrørtes ved stuetemperatur i 3 timer og ved 50°C i 1 time. Opløsningen koncentreredes i vakuum til opnåelse af 0,44 g af titelforbindelsen, som indeholdt ca. 1 mol vand, smp. 200-205°C (dek.).

Analyse for $C_{25}H_{25}F_2N_4O_2Na\ H_2O$:

Beregnet: C: 57,26%, H: 5,19%, N: 10,69%.

Fundet: C: 57,00%, H: 5,27%, N: 10,05%.

Eksempel 100

Natrium-(3R,5S)-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-dienoat (Reaktionsskema 10 og reaktionsskema 5, Ib)

A. (1S)-2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethyl-(3S)-7,7-bis(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-6-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)hepta-4,6-dionat

En opløsning af diisopropylamin (5,33 ml, 3,85 g, 38,1 mmol) i tør tetrahydrofuran (40 ml) afkøledes til 0°C og behandledes med butyllithium (15,2 ml 2,5 M opløsning i hexan, 38 mmol) og blandingen opvarmedes til 23°C i løbet af 15 minutter. Denne opløsning afkøledes til -78°C og sattes til en suspension af (S)-(-)-1,2,2-triphenyl-2-hydroxyethylacetat (5,07 g, 19,2 mmol) (fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Tetrahedron Letters, 5031-5034 (1984)) i tør tetrahydrofuran (40 ml) ved -78°C. Blandingen opvarmedes til 0°C i løbet af 15 minutter. Den resulterende orangefarvede opløsning afkøledes til -78°C og behandledes med en opløsning af 5,5-bis(4-fluorphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal (8 g, 22,73 mmol) i tør tetrahydrofuran (30 ml). Efter omrøring ved -78°C i 20 minutter standsedes reaktionen med 2N HCl (80 ml) og opløsningsmidlet fjernedes ved inddampning. Remanensen ekstraheredes med ethylacetat (3 x 50 ml) og de kombinerede organiske lag tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes i vakuum. Remanensen rensedes ved silicagel-kolonnechromatografi under anvendelse af 30 vol% ethylacetat-hexan som elueringsmiddel til opnåelse af 9,4 g (90% baseret på chiralt acetat) af titelforbindelsen. $[\alpha]^D$ = 41,1° (c=1,16, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,45-6,80 (m, 23H, 6,54 (s, 1H), 6,50 (d, J=16,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,15 (dd, J=15,6 Hz, J'=5,2 Hz, 1H), 5,02 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,70 (s, 0,3H, bi-diastereomer), 3,65 (s, 2,7H hoved-diastereomer), 2,29 (m, 2H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 194,01, 170,16, 169,32, 163,64, 163,16, 160,36, 159,90, 153,00, 147,77, 145,95, 145,09, 144,50, 138,00, 136,88, 136,42, 135,40, 133,04, 132,28, 131,76, 131,00, 128,54, 127,38, 127,05, 126,61, 126,44, 125,74, 121,40, 115,94, 115,60, 115,40, 115,06, 78,74, 78,36, 67,50 (bi-diastereomer), 66,75 (hoved-diastereomer), 59,67, 41,97, 33,47, 20,68, 14,01.

B. Methyl-(3S)-7,7-bis(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-6-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)hepta-4,6-dienoat

En opløsning af triphenylesteren fremstillet på trin A (9,4 g, 13,74 mmol) i tør methanol (40 ml) sattes til en opløsning af natriummetal (2,1 g, 91 mmol) i tør methanol (300 ml) og den resulterende blanding omrørtes ved 23°C i 30 minutter. Reaktionen standsedes med 2N HCl (100 ml) og opløsningsmidlet fjernedes ved afdampning. Remanensen fortyndedes med vand (100 ml) og ekstraheredes med ethylacetat (3 x 70 ml). De kombinerede organiske lag tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Remanensen rensedes ved silicagel-kolonnechromatografi under anvendelse af 40 vol% ethylacetat-hexan som elueringsmiddel til opnåelse af 4,08 g (70%) af titelforbindelsen. $[\alpha]^D$ = +28,94° (c=0,85, CH_2Cl_2).

IR (film) ν_{max}: 3400 (br), 1735, 1500, 1220 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,30-6,60 (m, 8H), 6,725 (dd, J=15,8 Hz, J'=1,4 Hz, 1H), 6,34 (dd, J=15,9 Hz, J'=5,6 Hz, 1H), 4,56 (br s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,14 (br s, 1H), 2,50 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 172,27, 164,61, 164,20, 161,29, 160,88, 153,43, 147,46, 136,04, 136,26, 132,38, 132,26, 131,48, 131,37, 128,01, 120,96, 115,91, 115,56, 68,17, 51,85, 40,84, 33,57.

C. tert.-Butyl-(5S)-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-dienoat

En opløsning af diisopropylamin (2,77 ml, 2 g, 19,8 mmol) i tør tetrahydrofuran (15 ml) afkøledes til 0°C og behandledes med butyllithium (8,1 ml 2,5 M opløsning i hexan, 20,25 mmol) og den resulterende blanding opvarmedes til 23°C i 15 minutter. Opløsningen afkøledes til

0°C og t-butylacetat (2,55 ml, 2,2 g, 18,9 mmol) tilsattes og opløsningen omrørtes ved 0°C i 15 minutter, afkøledes til -78°C, og sattes derefter til en opløsning af methylesteren fremstillet på trin B (2 g, 4,69 mmol) i tør tetrahydrofuran (20 ml) ved -78°C. Den resulterende opløsning opvarmedes til 23°C i løbet af 30 minutter og reaktionen standsedes med 2N HCl (20 ml). Opløsningsmidlet fjernedes ved inddampning under formindsket tryk og remanensen fortyndedes med vand (30 ml) og ekstraheredes med ethylacetat (3 x 30 ml). De kombinerede organiske lag tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes i vakuum og remanensen rensedes ved silicagelkolonnechromatografi under anvendelse af 35 vol% ethylacetat i hexan som elueringsmiddel til opnåelse af 1,858 g (78%) af titelforbindelsen. $[\alpha]_D^{25} \equiv +19,44°$, (c = 1,08, CH_2Cl_2).

IR (film) ν_{max}: 3400 (br), 1735, 1710, 1595, 1510, 1220, 1155 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,30-6,80 (m, 8H), 6,72 (dd, J=15,6 Hz, J'=0,9 Hz, 1H), 5,30 (dd, J=15,6 Hz, J'=5,5 Hz, 1H), 4,61 (br, H), 3,56 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 202,88, 168,05, 164,61, 164,16, 161,29, 160,85, 153,50, 147,30, 136,01, 132,40, 132,29, 131,51, 131,39, 127,88, 121,00, 115,88, 115,83, 115,60, 115,54, 82,35, 67,85, 51,10, 49,10, 33,59, 27,99.

D. <u>tert.-Butyl-(3R,5S)-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat</u>

En opløsning af β-ketoesteren fremstillet på trin C (1,85 g, 3,62 mmol) i tør tetrahydrofuran (30 ml) behandledes med triethylboran (3,9 ml 1 M opløsning i THF, 3,9 mmol) og blandingen omrørtes ved 23°C i 1 time, medens tør luft bobledes gennem opløsningen. Methanol (600 l) tilsattes og blandingen afkøledes til -78°C og behandledes med natriumborhydrid (320 mg, 8,42 mmol) og blandingen omrørtes ved -78°C i 20 minutter. Reaktionen standsedes med 2 N HCl (20 ml) og opløsningsmidlet fjernedes ved inddampning. Remanensen fortyndedes med vand (30 ml) og ekstraheredes med ethylacetat (3 x 20 ml). De kombinerede organiske ekstrakter tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes og remanensen opløstes i methanol (30 ml) og henstod ved 23°C i 3 timer. Opløsningsmidlet fjernedes ved inddampning i vakuum og remanensen rensedes ved silicagelkolonnechromatografi under anvendelse af 40 vol% ethylacetat i hexan

som elueringsmiddel til opnåelse af 962 mg (52%) af titelforbindelsen.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,30-6,80 (8H, m), 6,71 (d, J=15,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J=15,6 Hz, J'=7 Hz, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,58 (s, 3H); 2,36 (d, J=6,1 Hz, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 172,00, 164,52, 164,12, 153,57, 146,79, 137,98, 132,38, 132,26, 131,46, 131,35, 127,00, 121,25, 115,85, 115,80, 115,57, 115,51, 81,66, 71,88, 68,54, 42,34, 42,36, 33,59, 28,10.

E. Natrium-(3R,5S)-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat

En opløsning af dihydroxyesteren fremstillet på trin D (35 mg, 0,068 mmol) i ethanol (2 ml) behandledes med en 1 N NaOH opløsning (68 l, 0,068 mmol) og blandingen omrørtes i 30 minutter ved 23°C. Opløsningsmidlet fjernedes ved inddampning i vakuum og remanensen opløstes i vand (2 ml) og lyophiliseredes til opnåelse af 36 mg (100%) af titelforbindelsen, smp. >110°C, dekomp. $[\alpha]_D^{25}$=22,2°, (c=0,32, H_2O). ^{1}H NMR og ^{13}C NMR er identiske med (±)-erythro-produktet fremstillet i eksempel 12.

Eksempel 101

Ethyl-1-methyl-5-tetrazolylacetat (Reaktionsskema 11, XXXIII)

Til en opløsning af 1,5-dimethyltetrazol (10 g) i 100 ml tør tetrahydrofuran og 20 ml hexamethylphosphoramid ved -78°C (tøris-acetone) under argonatmosfære sattes dråbevist 50 ml (1,2 ækvivalenter) n-butyllithium (2,5 M i hexan). Deprotoneringen af 1,5-dimethyltetrazol forløb ved -78°C i 40 minutter, derefter ved -20°C i 30 minutter. Anion-opløsningen genafkøledes til -78°C og overførtes via en kanyle i løbet af 45 minutter til en kold (-78°C) opløsning indeholdende 12 ml ethyl-chlorformiat i 50 ml tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen fortyndedes med vandig 2 N HCl og en mættet vandig opløsning af natriumchlorid og ekstraheredes derefter med ethylacetat. Remanensen fra den organiske ekstrakt rensedes ved silicagel-flashchromatografi. De behørige fraktioner kombineredes og inddampedes til opnåelse af 4 g produkt. Produktet rensedes yderligere ved krystallisation fra ethylacetat-hexan til opnåelse af 3,52 g (21%) af titelforbindelsen, smp. 64-66°C.

Analyse for $C_6H_{10}N_4O_2$:

Beregnet: C: 42,35%, H: 5,92%, N: 32,92%.

Fundet: C: 42,40%, H: 5,98%, N: 33,15%..

Eksempel 102

Ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat (Reaktionsskema 12, XXXIIa)

En blanding af titaniumtetrachlorid (2 ml) og carbontetrachlorid (2 ml) sattes til 15 ml tetrahydrofuran ved -78°C under argonatmosfære. Suspensionen omrørtes ved -78°C i 30 minutter før tilsætning af 0,2 g 4,4'-difluorbenzophenon. Efter omrøring i yderligere 30 minutter tilsattes dråbevist en opløsning af 0,15 g ethyl 1-methyl-5-tetrazolylacetat i 1 ml tør pyridin. Den mørkebrunlige suspension omrørtes ved -78°C i 15 minutter og opvarmedes derefter til 0°C til opnåelse af en tyk pasta. Blandingen henstod i 24 timer ved stuetemperatur, før den udhældtes i vand. Den vandige blanding ekstraheredes med ethylacetat til opnåelse af det rå produkt. Ved analytisk TLC viste eluering fem gang med 20 vol% ethylacetat i hexaner det ønskede produkt ved R_f = 0,3. Rensning ved præparativ chromatografi på to 20 x 20 cm^2 0,25 mm TLC-plader under eluering to gange med 20 vol% ethylacetat i hexaner gav titelforbindelsen, som var identisk med forbindelsen i eksempel 3, trin A.

Eksempel 103

Erythro-9,9-bis(fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre,hydrat (Reaktionsskema 2 og reaktionsskema 4, Ia)

A. 5,5-bis(4-fluorphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal

En blanding af 448 g (1,37 mol) 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenal og 445 g (1,46 ml) triphenylphosphoryliden-acetaldehyd i 5,5 liter toluen opvarmedes under omrøring til 55°C. Efter fjernelse af varmekilden steg temperaturen til 62°C. Efter 20 minutter tilførtes varme og 60°C bibeholdtes i 30 minutter. Analytisk TLC viste, at omsætningen var løbet til ende (50% ethylacetat i hexan). Lithiumbromid (128 g, 1,47 mol) tilsattes og blandingen omrørtes ved 60°C i 1 time. Reaktionsblandingen filtreredes og filtratet koncentreredes under formindsket tryk. Remanensen opløstes i 900 ml kogende, absolut ethanol. Til denne opløsning sattes langsomt 900 ml hexan. Efter 16 timer ved stuetemperatur og 2 timer ved dybfrysertemperatur filtreredes blandingen

til opnåelse af 418 g (86,6%) af titelforbindelsen, smp. 161-165°C.

Analyse for $C_{19}H_{14}N_4F_2O$:

Beregnet: C: 64,77%, H: 4,00%, N: 15,90%.

Fundet: C: 64,94%, H: 3,97%, N: 15,82%.

B. tert-Butyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat

En opløsning af 144 g (0,91 mol) t-butylacetoacetat i 400 ml tetrahydrofuran sattes dråbevist i løbet af 1,5 timer til en blanding af 44,0 g (1,10 mol) natriumhydrid (60% i mineralolie) i 100 ml hexan og 500 ml tetrahydrofuran under nitrogen ved 0°C. Efter tilsætningen omrørtes blandingen i 2,3 timer. En opløsning af 2,5 M n-butyllithium i hexan (360 ml, 0,91 mol) tilsattes dråbevist i løbet af 1 time. Efter omrøring ved 0°C i 1 time tilsattes på én gang 200 g (0,57 mol) af aldehydet fremstillet på trin A og temperaturen steg til 20°C. Efter omrøring i 1 time i et is-vandbad, tilsattes 1200 ml 10% vandig saltsyre i løbet af 1 time. Det organiske lag vaskedes med 2 x 300 ml vand, og 300 ml mættet natriumchloridopløsning, tørredes med vandfrit magnesiumsulfat og filtreredes. Filtratet inddampedes under formindsket tryk til opnåelse af titelforbindelsen, som anvendtes uden yderligere rensning.

C. tert.-Butyl-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat

Produktet fra trin B opløstes i 1 liter tetrahydrofuran, og 908 ml (0,908 mol) 1,0 M triethylboran i tetrahydrofuran tilsattes i løbet af 45 minutter. Luft bobledes gennem opløsningen i 5 minutter, hvilket gav en lysere farvet opløsning. Den resulterende opløsning omrørtes i 2 timer ved stuetemeratur. Blandingen afkøledes til -74°C og 4,0 g natriumborhydrid tilsattes. Efter 15 minutter tilsattes yderligere 32,0 g (36,0 g ialt, 0,951 mol) natriumborhydrid. Efter omrøring i 1 time tilsattes 540 ml methanol omhyggeligt i løbet af 1,5 timer. Reaktionsblandingen fortyndedes med 540 ml 10% vandig saltsyre og omrørtes så ved stuetemperatur i 16 timer. Vand (200 ml) tilsattes og det organiske opløsningsmiddel fjernedes under formindsket tryk. Den vandige blanding ekstraheredes med 2 x 500 ml methylenchlorid, hvorefter de organiske lag kombineredes og vaskedes med 2 x 400 ml vand. Den organiske fase inddampedes under formindsket tryk til opnåelse af titelforbindelsen, som anvendtes

uden yderligere rensning.

D. Erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre,hydrat

Produktet fra trin C opløstes i 1 liter 95% ethanol, behandledes med 1 liter 1N vandig natriumhydroxidopløsning og omrørtes ved stuetemperatur i 60 timer. Blandingen fortyndedes med 2 liter vand, vaskedes så med 2 x 800 ml hexan og 5 x 800 ml diethylether. Til det omrørte vandige lag sattes dråbevist 1,04 liter 1N saltsyre i løbet af 4 timer. Blandingen filtreredes, vaskedes med vand og tørredes til opnåelse af 245 g (91%) af titelforbindelsen som et monohydrat, smp. 111-120°C (dek.).

Analyse for $C_{23}H_{22}F_2N_4O_4.H_2O$:

Beregnet: C: 58,22%, H: 5,10%, N: 11,81%, H_2O: 3,80%.

Fundet: C: 59,28%, H: 5,12%, N: 11,53%, H_2O: 3,02%.

En prøve rekrystalliseredes fra 50% vandigt methanol. Opløsningen ved 74°C afkøledes langsomt og podedes. Efter omrøring ved omgivelsestemperatur i 16 timer opsamledes faststoffet ved filtrering, vaskedes med 50% vandig methanol og lufttørredes til opnåelse af titelforbindelsen, smp. 107-115°C. Dette produkt rekrystalliseredes fra 90% vandigt ethylacetat. Opløsningen ved tilbagesvalingstemperatur afkøledes langsomt og podedes ved 50°C. Efter omrøring ved stuetemperatur i 16 timer opsamledes faststoffet, vaskedes med koldt vandigt ethylacetat og lufttørredes til opnåelse af titelforbindelsen, smp. 122-128°C (dek.).

Eksempel 104

Kalium-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

Til en varm opløsning af erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre,hydrat (20,0 g, 42 mmol) i 200 ml 2-propanol tilsattes 3,0 g kaliumhydroxid i 50 ml 2-propanol. Blandingen inddampedes under formindsket tryk og remanensen opløstes i 100 ml 2-propanol, afkøledes og opløsningsmidlet dekanteredes. Remanensen opløstes så i 100 ml 2-propanol, hvorefter opløsningen opvarmedes til tilbagesvalingstemperatur og omrørtes under gradvis afkøling til omgivelsestemperatur. Efter 3 timer opsamledes faststoffet ved filtrering, vaskedes med 2-propanol og tørredes i vakuum ved 50°C.

Produktet pulveriseredes og tørredes ved 82°C under højvakuum i 16 timer til opnåelse af 10,5 g af titelforbindelsen, smp. 131-145°C (bliver blødt ved 127°C).

Analyse for $C_{23}H_{21}N_4O_4F_2K.0,3H_2O$:

Beregnet: C: 55,26%, H: 4,36%, N: 11,21%, H_2O: 1,08%.

Fundet: C: 55,44%, H: 4,47%, N: 11,05%, H_2O: 1,38%.

Eksempel 105

Trans-6-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on (Reaktionsskema 5, Id)

Metode A

En blanding af 308 g (0,649 mol) syre fremstillet i eksempel 103 og 149 g (0,724 mol) dicyclohexylcarbodiimid i 6,2 liter ethylacetat omrørtes ved stuetemperatur. Efter 6 timer filtreredes blandingen og opløsningsmidlet fjernedes under formindsket tryk. Remanensen i 500 ml toluen kombineredes med en lignende remanens i 500 ml toluen fremstillet ved et andet forsøg under anvendelse af 310 g af syren fremstillet i eksempel 103 og 148 g dicyclohexylcarbodiimid. Den kombinerede opløsning fortyndedes med 1 liter toluen og opvarmedes til 60°C. Efter omrøring af den podede blanding i 5,5 timer opsamledes faststoffet ved filtrering, vaskedes med 300 ml toluen og lufttørredes til opnåelse af 446 g (78,2%) af titelforbindelsen, smp. 146-148°C.

Analyse for $C_{23}H_{20}F_2N_4O_3$:

Beregnet: C: 63,01%, H: 4,60%, N: 12,78%.

Fundet: C: 62,93%, H: 4,81%, N: 12,78%.

Metode B

En blanding af 4,3 g af syren fremstillet i eksempel 103 i 40 ml toluen opvarmedes til tilbagesvaling og det vand, der produceredes, fjernedes under anvendelse af en Dean-Stark fælde. Efter 5 timer opsamledes produktet ved filtrering, vaskedes med toluen og lufttørredes til opnåelse af 3,5 g af titelforbindelsen, smp. 151-154°C.

Analyse for $C_{23}H_{20}F_2N_4O_3$:

Beregnet: C: 63,01%, H: 4,60%, N: 12,78%.

Fundet: C: 62,78%, H: 4,64%, N: 12,72%.

Eksempel 106

Ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl)]-2-propenoat (Reaktionsskema 1, VII)

Til ensuspension af 0,64 g (16 mmol) 50% natriumhydrid i 7,5 ml tørt dimethylformamid sattes 5,7 g (16 mmol) ethyl-3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propenoat og den resulterende blanding omrørtes i 30 minutter. Til den resulterende opløsning sattes 5,7 g (18 mmol) bromtriphenylmethan og blandingen omrørtes i 24 timer. Blandingen fortyndedes til 200 ml med vand, og de uopløselige stoffer opsamledes ved filtrering. Produktet rekrystalliseredes fra ethylacetat til opnåelse af 6,1 g af titelforbindelsen, smp. 161-162°C (dek.).

Analyse for $C_{37}H_{28}F_2N_4O_2$:

Beregnet: C: 74,24%, H: 4,72%, N: 9,36%.

Fundet: C: 74,31%, H: 4,74%, N: 9,63%.

Eksempel 107

3,3-Bis(4-fluorphenyl-2-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenol (Reaktionsskema 1, IX)

Til en omrørt opløsning af 3 g (5 mmol) ethyl 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenoat i 50 ml methylenchlorid ved -70°C sattes 10 ml (15 mmol) diisobutylaluminiumhydridopløsning (1,5 M i methylenchlorid), og opløsningen omrørtes i 3 timer. Reaktionen standsedes med vand og blandingen ekstraheredes med methylenchlorid. De kombinerede organiske fraktioner tørredes med magnesiumsulfat og koncentreredes i vakuum til opnåelse af 2,1 g af titelforbindelsen, smp. 176-178°C.

Analyse for $C_{35}H_{26}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 75,53%, H: 4,71%, N: 10,07%.

Fundet: C: 75,75%, H: 4,57%, N: 10,22%.

Eksempel 108

3,3-Bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal (Reaktionsskema 1, IIb)

Til en opløsning af 2,2 g (4,0 mmol) 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenol i 100 ml methylechlorid sattes 7 g aktivt mangandioxid. Efter omrøring af den resulterende blanding i 20 timer, fjernedes de uopløselige stoffer ved filtrering og fil-

tratet koncentreredes i vakuum til opnåelse af et kvantitativt udbytte af titelforbindelsen, smp. 208°C (dek.).

Analyse for $C_{35}H_{24}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 75,81%, H: 4,37%, N: 10,11%.

Fundet: C: 73,56%, H: 4,44%, N: 9,54%.

Eksempel 109

5,5-Bis(4-fluorphenyl)-4-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 3, XII)

Til en opløsning af 1,75 g (3,15 mmol) 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-propenal i 50 ml tør benzen sattes 0,96 g (3,15 mmol) triphenylphosphoranyliden-acetaldehyd, og opløsningen opvarmedes ved tilbagesvaling i 96 timer. Opløsningen koncentreredes i vakuum og remanensen rensedes ved chromatografi på aluminiumoxid (Alcoa Chemicals, renhed F-20) under eluering med 10% ethylacetat i hexan og gav koncentrering af de behørige fraktioner til at give 0,95 g titelforbindelse, smp. 122-124°C.

Analyse for $C_{37}H_{26}F_2N_4O$:

Beregnet: C: 76,54%, H: 4,52%, N: 9,65%.

Fundet: C: 75,84%, H: 4,86%, N: 9,46%.

Eksempel 110

tert.-Butyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-3-oxo-8-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 4, XV)

En opløsning af dianionen af tert.-butyl-acetoacetat (1,2 ml af en 0,5 M opløsning, 0,6 mmol) fremstillet som beskrevet i eksempel 90 sattes til en opløsning af 5,5-bis(4-fluorphenyl)-4-[2-(triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal i tetrahydrofuran ved -70°C. Efter omrøring i 2,5 timer ved -70°C standsedes reaktionen med en mættet opløsning af ammoniumchlorid. Blandingen ekstraheredes med diethylether, etheropløsningen tørredes ($MgSO_4$) og koncentreredes i vakuum til opnåelse af titelforbindelsen som en olie, der anvendtes uden rensning.

MS: m/e = 738 for (M^+).

Eksempel 111

Dinatrium-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 5, Ib)

A. tert.-Butyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat

Til en opløsning af tert.-butyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-3-oxo-8-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat (2,8 g, 3,8 mmol) i tetrahydrofuran ved 0°C sattes triethylboran (3,8 ml, 1 M opløsning) i tetrahydrofuran. Efter omrøring i ½ time afkøledes opløsningen til -70°C, og natriumborhydrid (0,4 g, 10 mmol) og methanol (2 ml) tilsattes. Efter omrøring i 3 timer ved -70°C standsedes reaktionen med vand og blandingen ekstraheredes med diethylether. Ekstrakterne tørredes over $MgSO_4$ og koncentreredes i vakuum. Den resterende gummi opløstes i 100 ml methanol og opløsningen omrørtes ved stuetemperatur natten over. Methanolopløsningen koncentreredes i vakuum til opnåelse af 3,0 g af titelforbindelsen, som en gummi, der anvendtes på næste trin uden yderligere rensning.

B. tert.-Butyl-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat

En opløsning af forbindelsen fremstillet på trin A (0,8 g, 1,08 mmol) i 50 ml methanol forsyredes med 3 ml 1 N saltsyre. Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer koncentreredes opløsningen i vakuum. Remanensen vaskedes flere gange med hexan og tørredes i vakuum til opnåelse af 0,5 g af titelforbindelsen som et gummiagtigt faststof, der anvendtes på næste trin uden yderligere rensning.

C. Dinatrium-(±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat

Produktet fra trin B opløstes i 50 ml ethanol, og 2 ml (2 mmol) 1 N natriumhydroxidopløsning tilsattes. Efter omrøring ved stuetemperatur i 16 timer koncentreredes opløsningen i vakuum. Remanensen opløstes i vand og ekstraheredes med diethylether. Den vandige opløsning koncentreredes i vakuum til opnåelse af 0,45 g af titelforbindelsen som et tørt pulver, smp. 100-105°C.

Eksempel 112

Dimethyl-[3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propen-1-yl]phosphonat (Reaktionsskema 13, XVII)

En opslæmning af 3,3-bis(4-fluorphenyl)-1-brom-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propen (1,17 g, 3,0 mmol) og trimethylphosphit (0,41 g, 3,3 mmol) opvarmedes ved 100°C i 5 minutter. Efter afkøling til omgivelsestemperatur fjernedes overskydende trimethylphosphit i vakuum til opnåelse af et lysegult faststof. Dette faststof rekrystalliseredes fra en blanding af ethylacetat/hexan til opnåelse af titelforbindelsen som et rent hvidt faststof, smp. 140-141°C.

IR (KBr) ν_{max}: 1604, 1511 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,7-6,8 (8H, m), 3,6 (3H, s), 3,5 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,2 (2H, d).

Analyse for $C_{19}H_{19}F_2O_3N_4P$:

Beregnet: C: 54,29%, H: 4,56%, N: 13,33%.

Fundet: C: 53,83%, H: 4,48%, N: 13,50%.

Eksempel 113

Methyl (±)-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat (Reaktionsskema 7, If)

Til en opløsning af phosphonatet (0,84 g, 2,0 mmol) fremstillet i eksempel 112 sattes 1 ækvivalent n-BuLi (2,0 mmol) ved -78°C (tøris/-acetone), og den resulterende dybrøde opløsning omrørtes ved -78°C i 15 minutter. Methyl-erythro-3,5-bis(diphenyl-t-butylsilyloxy)-6-oxo-hexanoat (fremstillet i overensstemmelse med de almene metoder beskrevet af P. Kapa et al., Tetrahedron Letters, 2435-2438 (1984) og i US-patentskrift nr. 4.571.428) (1,30 g, 2,0 mmol) i THF (2 ml) tilsattes og blandingen omrørtes i 24 timer. Reaktionsblandingen opvarmedes i dette tidsrum til stuetemperatur. Reaktionen standsedes ved tilsætning af 5 ml NH_4Cl og ekstraheredes derefter med ethylacetat (2 x 20 ml). Det organiske lag tørredes (Na_2SO_4) og inddampedes under formindsket tryk til en gul olie. Olien omrørtes i 24 timer med 1 M tetra-n-butylammonium-fluoridopløsning i tetrahydrofuran (4 ml) indeholdende nogle få dråber iseddike. Reaktionsblandingen udhældtes i vand (20 ml) og ekstraheredes med methylenchlorid (3 x 20 ml). Det organiske lag tørredes (Na_2SO_4), koncentreredes og olien rensedes ved silicagelkolonne-flashchromatografi under eluering med ethylacetat:hexan (2:1) til opnåelse af 0,284 g (41%)

af titelforbindelsen som en olie.

MS (CI): m/e = 471 for $(M+H)^+$.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,26-6,6 (9H, m), 5,29 (1H, dd), 4,42 (1H, m), 4,28 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,54 (3H, s), 2,42 (2H, d), 1,5 (2H, m).

Eksempel 114

1-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-phenyl-ethanol (Reaktionsskema 11, XXXIV)

En opløsning af 1,5-dimethyltetrazol (29,25 g, 0,298 mol) i tør THF (400 ml) afkøledes til -78°C og behandledes med n-butyllithium (133 ml af en 2,5 M opløsning i hexan, 0,3325 mol) i 30 minutter. Blandingen omrørtes ved -78°C i 30 minutter og behandledes med 4-fluorbenzophenon (50 g, 0,25 mol). Blandingen omrørtes ved -78°C i 30 minutter og opvarmedes til 23°C i løbet af 2 timer. Reaktionen standsedes med 2 N HCl (100 ml) og det organiske opløsningsmiddel fjernedes ved afdampning. Remanensen ekstraheredes med $CHCl_3$ (2 x 100 ml) og de kombinerede organiske lag tørredes (Na_2SO_4) og inddampedes til opnåelse af en brun olie. Rensning ved chromatografi under anvendelse af 20% EtOAc i hexan som elueringsmiddel gav titelforbindelsen som et hvidt faststof (46,3 g, 62%), smp. 113-114°C (krystallisation fra EtOAc-hexan).

MS (CI): m/e = 299 for $(M+H)^+$.

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.

^{13}C 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.

Analyse for $C_{16}H_{15}FN_4O$:

Beregnet: C: 64,42%, H: 5,07%, N: 18,79%.

Fundet: C: 64,32%, H: 5,05%, N: 18,84%.

Eksempel 115

(E)-1-(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-phenylethen og (Z)-1-(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-phenylethen (Reaktionsskema 12, XXXIIc)

En blanding af tetrazolylethanol (3,2 g, 10,74 mmol) (fremstillet i eksempel 114) og kaliumhydrogensulfat (800 mg) opvarmedes ved 195°C i 30 minutter. Efter afkøling til 100°C tilsattes chloroform (30 ml), og

blandingen triturereredes indtil næsten alt faststof var opløst. Det uopløselige uorganiske materiale fjernedes ved filtrering, og opløsningsmidlet fjernedes ved afdampning til opnåelse af en blanding af titelforbindelserne som et lysebrunt faststof (2,8 g, 93%). Produktet krystalliseredes fra EtOAc-hexan.

MS (CI): m/e = 281 for $(M+H)^+$.

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, 1,7 H), 3,43 (s, 1,3 H) ppm.

^{13}C 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.

Analyse for $C_{16}H_{13}FN_4$:

Beregnet: C: 68,56%, H: 4,68%, N: 19,99%.

Fundet: C: 68,63%, H: 4,77%, N: 20,37%.

Eksempel 116

(E)-3-(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-phenylpropenal og (Z)-3-(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-phenylpropenal (Reaktionsskema 12, IIc)

En suspension af olefinen (20 g, 71,43 mmol) (fremstillet i eksempel 115) i tør THF (200 ml) afkøledes til -78°C og behandledes med n-butyllithium (31,5 ml af en 2,5 M opløsning i hexan, 78,75 mmol), og den resulterende blanding omrørtes ved -78°C i 30 minutter. Ethylformiat (6,9 g, 93 mmol) tilsattes og blandingen omrørtes ved -78°C i 2 timer og opvarmedes til 23°C i 1 time. Reaktionen standsedes med 2 N HCl (100 ml), det organiske opløsningsmiddel fjernedes ved afdampning og remanensen ekstraheredes med EtOAc (3 x 75 ml). De kombinerede organiske lag tørredes ($MgSO_4$), inddampedes og remanensen rensedes ved chromatografi under anvendelse af 35% EtOAc i hexan som elueringsmiddel til opnåelse af titelforbindelsen som en blanding af aldehyder (7,75 g, 35%).

MS (CI): m/e = 309 for $(M+H)^+$.

^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.

Eksempel 117

(E),(E)-5-(4-fluorphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-phenyl-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 2, X)

En blanding af blandede aldehyder (5,1 g, 16,56 mmol) (fremstillet i eksempel 116) og formylmethylentriphenylphosphoran (5,05 g, 16,56 mmol) og benzen (200 ml) opvarmedes sammen under tilbagesvaling i nitrogenatmosfære i 2 timer. Opløsningsmidlet fjernedes ved afdampning og remanensen rensedes ved chromatografi under anvendelse af 30% EtOAC i hexan som elueringsmiddel til opnåelse af produktet som et orangefarvet skum (4,56 g). Fraktioneret krystallisation fra EtOAc-hexan gav titelforbindelsen som orangefarvede krystaller (0,93 g, 17%), smp. 137-138°C (krystalliseret fra EtOAc-hexan).

MS (CI): m/e = 335 for $(M+H)^+$.

^{1}H 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.

^{13}C NMR δ: 192,54, 147,86, 132,09, 131,97, 130,64, 130,41, 128,96, 116,17, 115,87, 33,62 ppm.

Eksempel 118

Ethyl-(E),(E)-9-(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-phenyl-3-oxonona-6,8-dienoat (Reaktionsskema 4, XV)

En suspension af natriumhydrid (175 mg, 80% dispersion, 5,83 mmol) i tør THF (10 ml) afkøledes til 0°C og behandledes med ethylacetoacetat (725 µl, 740 mg, 5,69 mmol) og omrørtes ved 0°C i 10 minutter. Butyllithium (2,3 ml 2,5 M opløsning, 5,75 mmol) tilsattes, og blandingen omrørtes ved 0°C i 15 minutter. En opløsning af aldehydet (860 mg, 2,57 mmol) (fremstillet i eksempel 117) i tør THF (10 ml) tilsattes, og blandingen omrørtes ved 0°C i 15 minutter. Reaktionen standsedes ved tilsætning af 2 N HCl (30 ml) og det organiske opløsningsmiddel fjernedes ved afdampning. Remanensen ekstraheredes med EtOAc og de kombinerede organiske ekstrakter tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Remanensen rensedes ved chromatografi under anvendelse af 40% EtOAc i hexan som elueringsmiddel til opnåelse af titelforbindelsen som en gul gummi (954 mg, 80%).

MS (CI): m/e = 465 for $(M+H)^+$.

IR (fim) ν_{max}: 3400 (br), 1730, 1600, 1510 cm^{-1}.

^{1}H NMR δ: 7,20-6,60 (m, 9H), 6,54 (d, J=15,6 Hz, 1H), 5,16 (dd, 1H), 4,40 (br, 1H), 4,00 (q og br, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 2,52

(m, 2H), 1,08 (t, 3H) ppm.

Eksempel 119

Ethyl-(±)-(E),(E)-erythro-9-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-phenylnona-6,8-dienoat (Reaktionsskema 4, Ia)

En opløsning af β-ketoesteren (950 mg, 2,045 mmol) (fremstillet i eksempel 118) i tør THF (20 ml) behandledes med en opløsning af triethylboran (2,25 ml 1 M opløsning i THF, 2,25 mmol) og omrørtes ved 23°C i 1 time. Methanol (400 µl) tilsattes, og blandingen afkøledes til -78°C og behandledes med $NaBH_4$ (200 mg, 5,26 mmol). Efter 1 time standsedes reaktionen ved tilsætning af 2 N HCl og det organiske opløsningsmiddel fjernedes ved afdampning. Remanensen ekstraheredes med EtOAc og de kombinerede organiske ekstrakter tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Remanensen rensedes ved chromatografi under anvendelse af 60% EtOAc i hexan som elueringsmiddel til opnåelse af titelforbindelsen som en gul gummi (330 mg, 35%).

MS (CI): m/e = 467 for $(M+H)^+$.

IR (KBr) ν_{max}: 3400 (br), 1725, 1600, 1500 cm^{-1}.

^1H NMR δ: 7,30-6,80 (m, 9H), 6,70 (dd, J=1,0 Hz, J'= 15,6 Hz, 1H), 5,35 (dd, J=5,9 Hz, J'= 15,7 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,25 (br s, 1H), 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,83 (br m, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,45 (d, J=6,1 Hz, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,26 (t, J=6,1 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR δ: 172,40, 164,47, 161,17, 153,66, 148,07, 139,94, 138,21, 137,75, 135,55, 132,40, 132,30, 130,36, 129,82, 129,46, 128,67, 128,47, 127,29, 121,05, 115,74, 115,45, 71,89, 69,35, 68,34, 60,83, 60,34, 42,34, 41,53, 41,22, 33,56, 14,13 ppm.

Eksempel 120

Natrium-(±)-(E),(E)-erythro-9-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-phenylnona-6,8-dienoat,hydrat (Reaktionsskema 5, Ib)

En opløsning af dihydroxyesteren (160 mg, 0,343 mmol) (fremstillet i eksempel 119) i EtOH (5 ml) behandledes med 1 N NaOH (343 µl, 0,343 mmol) og den resulterende opløsning omrørtes ved 23°C i 1 time. Opløsningsmidlet fjernedes ved afdampning og remanensen opløstes i vand (2 ml) og lyophiliseredes til opnåelse af titelforbindelsen som et lysebrunt faststof (155 mg), smp. 130-137°C.

IR (KBr) ν_{max}: 3400 (br), 1560, 1510 cm^{-1}.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,50-6,80 (m, 9H); 6,51 (d, J=15,7 Hz, 1H), 5,15 (dd, J=5,4 Hz, J'= 15,7 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (br, 1H), 3,35 (br, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,40 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 176,42, 163,42, 153,17, 146,07, 140,03, 139,73, 135,70, 135,64, 132,20, 132,09, 128,72, 128,42, 128,07, 127,98, 124,83, 121,51, 115,51, 115,22, 66,22, 65,69, 44,46, 43,59, 33,42 ppm.

Analyse for $C_{23}H_{22}FN_4O_4Na.H_2O$:

Beregnet: C: 57,74%, H: 5,06%, N: 11,72%.

Fundet: C: 58,70%, H: 5,10%, N: 11,16%.

Eksempel 121

2-(1-Methyltetrazol-5-yl)-1,1-diphenylethanol (Reaktionsskema 11, XXXIV)

En opløsning af 1,5-dimethyltetrazol (20 g, 0,204 mol) i tør THF (200 ml) afkøledes til -78°C og behandledes med n-butyllithium (91 ml 2,5 M opløsning i hexan, 0,227 mol), og blandingen omrørtes ved -78°C i 30 minutter. Benzophenon (31,1 g, 0,171 mol) tilsattes og blandingen omrørtes ved -78°C i 30 minutter og opvarmedes til 23°C og omrørtes i 15 timer. Reaktionen standsedes med 2 N HCl (100 ml) og blandingen ekstraheredes med EtOAc (3 x 150 ml). De kombinerede organiske lag tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Remanensen krystalliseredes fra EtOAc-hexan til opnåelse af titelforbindelsen som et hvidt faststof (10,5 g, 22%), smp. 175-176°C (krystalliseret fra EtOAc-hexan).

MS (CI): m/e = 281 for $(M+H)^+$.

IR (KBr) ν_{max}: 3300 (br), 1530, 1500 cm^{-1}.

^{1}H 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.

Analyse for $C_{16}H_{16}N_4O$:

Beregnet: C: 68,56%, H: 5,76%, N: 20,00%.

Fundet: C: 68,62%, H: 5,81%, N: 20,10%.

Eksempel 122

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

(Reaktionsskema 12, XXXIIc)

En blanding af 2-(1-methyltetrazol-5-yl)-1,1-diphenylethanol (2,15 g, 7,68 mmol) og $KHSO_4$ (300 mg) opvarmedes ved 200°C i 20 minutter. Den

afkølede blanding (50°C) triturerede med $CHCl_3$ (50 ml), og det organiske opløsningsmiddel dekanteredes fra den uorganiske remanens. Inddampning gav titelforbindelsen som et cremefarvet faststof (1,7 g, 85%), smp. 147-148°C (krystalliseret fra EtOAc-hexan).

MS (CI): m/e = 263 for $(M+H)^+$.

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.

Analyse for $C_{16}H_{14}N_4$:

Beregnet: C: 73,27%, H: 5,38%, N: 21,36%.

Fundet: C: 73,25%, H: 5,43%, N: 21,43%.

Eksempel 123

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

(Reaktionsskema 12, IIc)

En opløsning af 2,2-diphenyl-1-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen (3,75 g, 14,29 mmol) i tør THF (40 ml) afkøledes til -78°C og behandledes med n-butyllithium (6,3 ml af en 2,5 M opløsning i hexan, 15,75 mmol), og den resulterende blanding omrørtes ved -78°C i 30 minutter. Ethylformiat (1,5 ml, 18,58 mmol) tilsattes og blandingen omrørtes ved -78°C i 2 timer. Reaktionen standsedes med 2 N HCl og opløsningsmidlet fjernedes ved afdampning. Remanensen ekstraheredes med EtOAc (3 x 30 ml) og de kombinerede organiske lag tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Remanensen rensedes ved chromatografi under anvendelse af 25-35% EtOAc-hexan som elueringsmiddel til opnåelse af udgangsmaterialet (1,35 g, 36%) og den ønskede titelforbindelse (1,65 g, 39%), smp. 185-186°C (krystalliseret fra EtOAc-hexan).

MS (EI): m/e = 290 for 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.

Analyse for $C_{17}H_{14}N_4O$:

Beregnet: C: 70,34%, H: 4,87%, N: 19,30%,

Fundet: C: 70,63%, H: 4,99%, N: 19,33%.

Eksempel 124

(E)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5,5-bis(phenyl)-2,4-pentadienal (Reaktionsskema 2, X)

En opløsning af aldehydet (1,33 g, 4,57 mmol) (fremstillet i eksempel 123) og triphenylphosphoranyliden-acetaldehyd (1,5 g, 4,87 mmol) opvarmedes under tilbagesvaling i benzen (50 ml) i 24 timer. Opløsningsmidlet afdampedes, og remanensen rensedes ved chromatografi under anvendelse af 30% EtOAc-hexan som elueringsmiddel til opnåelse af titelforbindelsen som et gult skum (1 g, 71%).

MS (CI): m/e = 317 $(M+H)^+$.

^{1}H 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.

Eksempel 125

Methyl-(E)-9,9-diphenyl-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-nona-6,8-dienoat (Reaktionsskema 4, Ia)

Methylacetoacetat (0,525 ml, 4,87 mmol) sattes til en suspension af natriumhydrid (0,160 g, 80% dispersion i mineralolie) i THF ved 0°C og omrørtes i 10 minutter. N-butyllithium (2,14 ml, 2,5 M opløsning i hexaner) tilsattes, og reaktionsblandingen omrørtes i 15 minutter. Denne opløsning sattes til en opløsning af aldehydet (1,0 g, 3,2 mmol) (fremstillet i eksempel 124) i THF ved 0°C og omrørtes i 30 minutter. Opløsningen behandledes med 2 N HCl (30 ml) og ekstraheredes med EtOAc (3 x 15 ml). Det organiske lag tørredes med $MgSO_4$ og inddampedes. Den rå remanens triturereredes med hexan (3 x 25 ml), opløstes så i THF/CH_3OH (4:1, 20 ml) og behandledes med triethylboran (3,2 ml, 1 M opløsning i THF). Luft bobledes gennem opløsningen i 10 minutter og den omrørtes i yderligere 50 minutter. Derefter afkøledes opløsningen til -78°C og behandledes med natriumbohydrid (120 mg, 3,2 mmol) og omrørtes i 1 time. Reaktionen standsedes med 2 M HCl (100 ml) og ekstraheredes med EtOAc (3 x 20 ml). De organiske lag tørredes med $MgSO_4$ og inddampedes. Remanensen opløstes i CH_3OH (30 ml) og omrørtes i 15 minutter. Opløsningsmidlet afdampedes og remanensen rensedes ved chromatografi under anvendelse af 50% EtOAc i hexan som elueringsmiddel til opnåelse af titelforbindelsen som en gul olie (470 mg, 33%).

MS (CI): m/e = 435 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR δ: 7,80-6,80 (m, 10H), 6,71 (d, J=16 Hz, 1H), 5,34 (dd, J=16

Hz, J'=6 Hz, 1H), 4,60-4,10 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,45 (d, J=6 Hz, 2H), 1,70-1,50 (m, 2H) ppm.

Eksempel 126

Natrium-(±)-(E)-erythro-9,9-diphenyl-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-nona-6,8-dienoat,hydrat (Reaktionsskema 5, Ib)

Methylesteren (470 mg, 1,08 mmol) (fremstillet i eksempel 125) opløstes i ethanol (10 ml) og behandledes med 1 N NaOH (1,08 ml). Reaktionsblandingen omrørtes i 1 time. Opløsningsmidlet afdampedes og remanensen frysetørredes til opnåelse af et lysegult pulver (500 mg, 100%), smp. 145-150°C.

IR ν_{max}: 3400 (br), 1610, 1425, 1360 cm^{-1}.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,60-6,60 (m, 10H), 6,52 (d, J=16 Hz, 1H), 5,12 (dd, J=16 Hz, J'= 5,5 Hz, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 3,80-3,55 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,10 (br s, 2H), 2,10-1,10 (m, 5H) ppm.

Analyse for $C_{23}H_{23}N_4O_4Na.H_2O$:

Beregnet: C: 59,99%, H: 5,47%, N: 12,17%.

Fundet: C: 59,18%, H: 5,46%, N: 10,96%.

Eksempel 127

2,2-Bis(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen (Reaktionsskema 12, XXXIIc)

En opløsning af 1,5-dimethyltetrazol (20 g, 0,204 mol) i tør THF (200 ml) afkøledes til -78°C og behandledes med n-butyllithium (91 ml 2,5 M opløsning i hexan, 0,227 mol), og blandingen omrørtes ved -78°C i 30 minutter. 4,4'-dimethoxybenzophenon (41,3 g, 0,171 mol) tilsattes og blandingen omrørtes ved -78°C i 30 minutter, og opvarmedes til 23°C i løbet af 2 timer. Blandingen forsyredes med 2 N HCl (100 ml) og det organiske opløsningsmiddel fjernedes ved afdampning. Remanensen ekstraheredes med EtOAc (3 x 300 ml) og de kombinerede organiske lag tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Remanensen krystalliseredes fra EtOAc-hexan til opnåelse af et lysebrunt faststof. (48 g), som viste sig at være en blanding af det ønskede produkt og udgangs-aldoladduktet (1,1-bis(4-methoxyphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol). Blandingen opløstes i xylen (180 ml) og opvarmedes under tilbagesvaling i 1 time med p-toluensulfonsyre i et Dean-Stark apparat. Den afkølede blanding fortyndedes med ether (100 ml), og det resulterende faststof fjernedes ved

filtrering til opnåelse af titelforbindelsen som et cremefarvet faststof (40 g), smp. 146-147°C (omkrystalliseret fra EtOAc-hexan).

MS (CI): m/e = 323 for $(M+H)^+$.

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.

^{13}C 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.

Analyse for $C_{18}H_{18}N_4O_2$:

Beregnet: C: 67,07%, H: 5,63%, N: 17,38%.

Fundet: C: 66,93%, H: 5,63%, N: 17,05%.

Eksempel 128

3,3-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propenal (Reaktionsskema 12, IIc)

En opløsning af olefinen (4,6 g, 14,29 mmol) (fremstillet i eksempel 127) i tør THF (50 ml) afkøledes til -78°C og behandledes med n-butyllithium (6,3 ml af en 2,5 M opløsning i hexan, 15,75 mmol), og den resulterende opløsning omrørtes ved -78°C i 30 minutter. Ethylformiat (1,5 ml) tilsattes og blandingen omrørtes ved -78°C i 2 timer. Reaktionen standsedes med 2 N HCl og det organiske opløsningsmiddel fjernedes ved afdampning. Remanensen ekstraheredes med EtOAc (3 x 30 ml) og de kombinerede organiske lag tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Remanensen rensedes ved kolonnechromatografi under anvendelse af 25-35% EtOAc-hexan som elueringsmiddel til opnåelse af udgangsmaterialet (0,84 g, 18%). Yderligere eluering gav den ønskede titelforbindelse (1,78 g, 36%), smp. 130-131°C (krystalliseret fra EtOAc-hexan).

MS (CI): m/e = 351 for $(M+H)^+$.

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, 114,15, 55,80, 55,40, 33,94 ppm.

Analyse for $C_{19}H_{19}N_4O_3$:

Beregnet: C: 65,14%, H: 5,18%, N: 15,99%.

Fundet: C: 64,96%, H: 5,22%, N: 15,75%.

Eksempel 129

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

En opløsning af 3,3-bis(4-methoxyphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propenal (1,7 g, 4,86 mmol) i benzen (100 ml) behandledes med triphenylphosphoranyliden-acetaldehyd (1,55 g, 5,1 mmol) og opvarmedes under tilbagesvaling i 3 timer. Opløsningsmidlet fjernedes ved afdampning og remanensen rensedes ved chromatografi under anvendelse af 30% EtOAc-hexan som elueringsmiddel til opnåelse af titelforbindelsen som et gult skum (1,35 g, 74%).

MS (CI): m/e = 377 for $(M+H)^+$.

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, 114,81, 114,12, 55,49, 55,32, 33,61 ppm.

Eksempel 130

Ethyl-(E)-9,9-bis(4-methoxyphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxonona-6,8-dienoat (Reaktionsskema 4, XV)

Ethyl-acetoacetat (825 µl, 842 mg, 6,48 mmol) sattes til en suspension af NaH (206 mg, 80% dispersion, 6,86 mmol) i tør THF (20 ml) ved 0°C og den resulterende blanding omrørtes ved 0°C i 10 minutter. En opløsning af n-butyllithium (2,7 ml 2,5 M opløsning i hexan, 6,75 mmol) tilsattes, og blandingen omrørtes ved 0°C i 10 minutter. En opløsning af aldehydet (1,3 g, 3,46 mmol) (fremstillet i eksempel 129) i tør THF (20 ml) tilsattes, og blandingen omrørtes ved 0°C i 15 minutter. Efter tilsætning af 2 N HCl til standsning af reaktionen, fjernedes opløsningsmidlet ved afdampning. Remanensen fortyndedes med vand (30 ml), ekstraheredes med EtOAc (2 x 20 ml) og de kombinerede organiske lag tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Remanensen rensedes ved chromatografi under anvendelse af 40% EtOAc i hexan som elueringsmiddel til opnåelse af titel-

forbindelsen som et gult skum (1,165 g, 66%).

IR (KBr) ν_{max}: 3450 (br), 1750, 1710, 1610, 1510 cm^{-1}.

^1H NMR δ: 7,30-6,60 (m, 9H), 5,27 (dd, J=6,1 Hz, J'=15,9 Hz, 1H), 4,68 (brs, 1H), 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,17 (brs, 1H), 2,70 (d, J=6,0 Hz, 2H), 1,23 (t, J=6,0 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR δ: 202,48, 160,09, 159,70, 154,16, 149,40, 134,16, 132,57, 132,14, 131,99, 131,22, 129,08, 118,34, 113,79, 68,17, 61,47, 55,34, 55,17, 49,94, 49,33, 33,56, 14,09 ppm.

Eksempel 131

Ethyl-(±)-(E)-erythro-9,9-bis(4-methoxyphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat (Reaktionsskema 4, Ia)

En opløsning af β-ketoesteren (1 g, 1,97 mmol) (fremstillet i eksempel 130) i tør THF (50 ml) og methanol (300 μl) behandledes med en opløsning af triethylboran (2,15 ml 1M i THF) og blandingen omrørtes ved 23°C i 1 time. Opløsningen afkøledes til -78°C og behandledes med $NaBH_4$ (110 mg, 2,92 mmol). Efter 1 time ved -78°C standsedes reaktionen med 2 N HCl og opløsningsmidlet fjerndes ved afdampning. Remanensen fortyndedes med vand og ekstraheredes med EtOAc (3 x 30 ml). De kombinerede organiske ekstrakter tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes. Remanensen rensedes ved chromatografi til opnåelse af titelforbindelsen som en lys olie (136 mg).

IR (KBr) ν_{max}: 3450 (br), 1750, 1710, 1610, 1510 cm^{-1}.

^1H NMR δ: 7,70-6,50 (m, 9H), 5,80 (dd, 1H), 4,45 (br, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,26 (t, 3H) ppm.

^{13}C NMR δ: 172,38, 160,18, 159,29, 154,32, 148,92, 138,54, 136,19, 132,81, 132,29, 132,20, 132,11, 131,90, 131,51, 131,22, 128,59, 128,41, 128,36, 118,97, 113,90, 113,34, 72,15, 66,31, 60,75, 55,35, 55,20, 42,74, 42,14, 41,73, 41,48, 33,50, 14,18.

Eksempel 132

Natrium-(±)-(E)-erythro-9,9-bis(4-methoxyphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat,dihydrat (Reaktionsskema 5, Ib)

En opløsning af esteren (95 mg, 0,196 mmol) (fremstillet i eksempel 131) i ethanol (15 ml) behandledes med 1 N NaOH opløsning (196 μl) og

blandingen omrørtes ved 23°C i 1 time. Opløsningsmidlet fjernedes ved afdampning, og remanensen opløstes i vand (2 ml) og frysetørredes til opnåelse af titelforbindelsen som et brunt pulver (95 mg, 100%), smp. 175-180°C.

IR (KBr) ν_{max}: 3400 (br), 1600, 1575, 1510 cm^{-1}.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,70-6,65 (m, 9H), 6,55 (d, J=15,5 Hz, 1H), 5,08 (dd, J=5,6 Hz, J'=15,7 Hz, 1H), 4,14 (br, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,10-1,80 (br, 2H), 1,50-1,20 (br, 2H) ppm.

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 159,25, 158,80, 153,78, 138,13, 132,75, 131,88, 131,60, 131,42, 131,30, 130,41, 128,68, 128,53, 125,72, 113,74, 113,48, 68,56, 65,89, 55,14, 54,99, 44,68, 43,67, 33,34.

Analyse for $C_{25}H_{27}NaN_4O_6 \cdot 2H_2O$:

Beregnet: C: 55,76%, H: 5,81%, N: 10,41%.

Fundet: C: 54,43%, H: 5,04%, N: 8,15%.

Eksempel 133

Cis-2,2-dimethyl-6-(2-phenylethyl)-1,3-dioxan-4-eddikesyre-methylester (Reaktionsskema 14, XXXIX)

Methyl-3,5-dihydroxy-7-phenyl-6-enoat (98% diastereomer renhed) (2,37 g, 9,48 mmol) omrørtes med 2,2-dimethoxypropan (20 ml) og en katalytisk mængde p-toluensulfonsyre i 16 timer. Opløsningen deltes mellem diethylether og fortyndet vandig natriumbicarbonatopløsning. Det organiske lag tørredes (Na_2SO_4) og koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af et gult faststof. Efter rekrystallisation fra isopropylether opnåedes 1,70 g (62%) af titelforbindelsen som et hvidt faststof, smp. 84-86,5°C.

Alternativt sattes 0,2 g fast natriumcarbonat til opløsningen af 2,2-dimethoxypropan og opløsningen omrørtes kraftigt. Faststoffet filtreredes gennem et foldefilter. Overskydende 2,2-dimethoxypropan fjernedes under formindsket tryk til opnåelse af et gult faststof, som rekrystalliseredes fra isopropylether.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,37-7,19 (5H, m), 6,59 (1H, d, J=15,9 Hz), 6,14 (1H, dd, J=15,9, 6,4 Hz), 4,57-4,35 (1H, m), 4,42-4,35 (1H, m), 3,68 (3H, s), 2,58 (1H, d, J=15,6, 6,9 Hz), 2,14 (1H, dd, J=15,6, 6,3 Hz), 1,74-1,61 (1H, m), 1,52 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,45-1,35 (1H, m).

Analyse for $C_{17}H_{22}O_4$:

Beregnet: C: 70,32%, H: 7,63%.

Fundet: C: 70,24%, H: 7,69%.

Eksempel 134

Cis-2,2-dimethyl-6-(2-phenylethenyl)-1,3-dioxan-4-eddikesyre (Reaktionsskema 14, XXXX)

En opløsning af 2,2-dimethyl-6-(2-phenylethenyl)-1,3-dioxan-4-eddikesyre,methylester (8,5 g, 29,3 mmol) i 1 N NaOH (32 ml) og methanol (64 ml) opvarmedes til tilbagesvaling i 45 minutter. Efter inddampning under formindsket tryk vaskedes den vandige opløsning én gang med diethylether og forsyredes med 1 N HCl (33 ml). Præcipitatet opsamledes og rekrystalliseredes fra ethylacetat/isopropylether til opnåelse af 7,2 g (90%) af titelforbindelsen som et farveløst faststof, smp. 153-155°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,37-7,20 (5H, m), 6,60 (1H, d, J=16,0 Hz), 6,14 (1H, dd, J=16,0, 6,4 Hz), 4,59-4,54 (1H, m), 4,43-4,35 (1H, m), 2,62 (1H, dd, J=16,0, 7,2 Hz), 2,51 (1H, dd, J=16,0, 5,3 Hz), 1,77-1,72 (1H, m), 1,54 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,50-1,36 (1H, m).

Analyse for $C_{16}H_{20}O_4$:

Beregnet: C: 69,54%, H: 7,30%.

Fundet: C: 69,20%, H: 7,33%.

Eksempel 135

Spaltning af cis-2,2-dimethyl-6-(2-phenylethenyl)-1,3-dioxan-4-eddikesyre (Reaktionsskema 14, XXXXI)

Racemisk cis-2,2-dimethyl-6-(2-phenylethenyl)-1,3-dioxan-4-eddikesyre (0,31 g, 1,1 mmol) (fremstillet i eksempel 134) opløstes i en kogende opløsning af hexan/ethanol indeholdende (1S,2R)-ephedrin (0,2 g, 1,1 mmol). Den resulterende opløsning bragtes langsomt til stuetemperatur til opnåelse af 0,21 g (41,4%) farveløst chiralt salt (anvendelsen af diastereomert rene podekrystaller anbefales under opspaltningen), smp. 170-171°C.

Den chirale syre frigjortes ved oparbejdning med syre (se nedenfor) og den enantiomere renhed deraf bestemtes til 100% ved ^{1}H NMR under anvendelse af L-phenyltrifluormethyl-carbinol som chiralt opløsningsmiddel. $[\alpha]_D^{25}$= +5,45° (c=1, $CHCl_3$).

Eksempel 136

Cis-(4R,6S)-2,2-dimethyl-6-formyl-1,3-dioxan-4-eddikesyre (Reaktionsskema 14, XXXVb)

Det opspaltede salt af cis-2,2-dimethyl-6-(2-phenylethenyl)-1,3-dioxan-4-eddikesyre og (1S,2R)-ephedrin (6,6 g, 14,9 mmol) (fremstillet i eksempel 135) deltes mellem 0,5 N HCl (30 ml) og diethylether. Etherlaget vaskedes med saltvand, tørredes ($MgSO_4/Na_2SO_4$) og koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af 4,1 g (99,6%) fri syre. Syren opløstes i tørt methylenchlorid (100 ml), og ozon ledtes gennem opløsningen ved -78°C, indtil fremkomst af en dybblå farve. Overskydende ozon fjernedes ved rensning med nitrogen, og det ozonid, der dannedes, dekomponeredes ved tilsætning af CH_3SCH_3 (5 ml) og opvarmning af opløsningen til stuetemperatur og henstand i 16 timer. Opløsningen koncentreredes under formindsket tryk og remanensen opløstes i isoamylether (ca. 100 ml). Det benzaldehyd, der dannedes under ozonolysen, destilleredes azeotropt sammen med isoamylether under formindsket tryk til opnåelse af titelforbindelsen.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 9,57 (1H, s), 4,40-4,30 (2H, m), 2,60 (1H, dd, J=16,0, 7,0 Hz), 2,49 (1H, dd, J=16,0, 6,0 Hz), 1,88-1,83 (1H, m), 1,49 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,42-1,31 (1H, m).

Eksempel 137

Cis-(4R,6S)-6-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-eddikesyre (Reaktionsskema 16, XXXXIII)

Den rå, chirale syre fremstillet i eksempel 136 opløstes i tør THF (50 ml), og den resulterende opløsning overførtes til en 250 ml trehalset kolbe skyllet med nitrogen og udstyret med en mekanisk omrører. Efter kraftig omrøring af opløsningen og afkøling til -78°C, tilsattes dråbevist n-BuLi (2,5 M i hexan, 5,96 ml). Ved tilsætningens afslutning ændredes opløsningen til en suspension af en hvid faststoflignende gel.

En separat kolbe indeholdende dimethyl-[3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propen-1-yl]phosphonat (6,2 g, 14,7 mmol) (fremstillet i eksempel 112) i THF (50 ml) under nitrogenatmosfære afkøledes til -78°C, og n-BuLi (2,5 M i hexan, 5,96 ml) tilsattes langsomt. Den resulterende rød-brune opløsning omrørtes i 15 minutter ved -78°C. Opløsningen af phosphonatanion overførtes via en dobbeltendet kanyle til

ovennævnte, kraftigt omrørte suspension indeholdende lithiumsaltet af den chirale syre ved -78°C. Efter tilsætning omrørtes den resulterende brune opløsning i 30 minutter ved -78°C og 16 timer ved omgivelsestemperatur. THF-opløsningen deltes mellem 0,5 N HCl og ethylacetat. Den organiske fase vaskedes 2 gange med saltvand, tørredes (Na_2SO_4) og koncentreredes under formindsket tryk. Remanensen chromatograferedes på silicagel (66:33:1 diethylether:hexan:eddikesyre) til opnåelse af 3,80 g (51,6% udbytte fra udgangs-ephedrinsaltet, toluen anvendtes til azeotrop bortdestillation af den resterende eddikesyre) af titelforbindelsen som et gult skum.

$[\alpha]_D^{25}$= +106,1° (c=2,23, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,24-6,82 (8H, m), 6,62 (1H, d, J=15,0 Hz), 5,32 (1H, dd, J=15,0, 5,7 Hz), 4,42-4,37 (1H, m), 4,30-4,23 (1H, m), 3,51 (3H, s), 2,53 (1H, dd, J=15,9, 7,0 Hz), 2,42 (1H, dd, J=15,9, 5,6 Hz), 1,62-1,57 (1H, m), 1,46 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,30-1,20 (1H, m).

Eksempel 138

Trans-(4R,6S)-6-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on (Forbindelse Id)

Cis-(4R,6S)-6-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-eddikesyre (3,7 g, 7,45 mmol) opløstes i en opløsning af THF (90 ml) og 0,2 N HCl (60 ml) og henstod i 16 timer. Opløsningen deltes mellem ethylacetat og vand. Det organiske lag vaskedes 2 gange med saltvand, tørredes (Na_2SO_4) og koncentreredes under formindsket tryk. Remanensen opløstes i tørt methylenchlorid (60 ml) og omrørtes i 4 timer i nærvær af 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinomethyl)carbodiimid-metho-p-toluensulfonat (6,6 g, 15,6 mmol). Opløsningen koncentreredes under formindsket tryk og remanensen deltes mellem ethylacetat og vand. Det organiske lag tørredes (Na_2SO_4) og koncentreredes under formindsket tryk. Remanensen rensedes ved chromatografi på silicagel (1:1 ethylacetat:diethylether). Efter rekrystallisation fra ethylacetat-hexan opnåedes 1,33 g (40,1%) af titelforbindelsen som et hvidt faststof, smp. 172-173°C. $[\alpha]_D^{25}$= +237,8° (c=2,17, $CHCl_3$).

Eksempel 139

Methyl-3-hydroxy-5-oxo-6,8-decadienoat

Til en kold (-30°C) opløsning af methyl-acetoacetat (41,5 g, 357 mmol) i THF (500 ml) sattes lithiumdiisopropylamid (476 ml, 1,5 M opløsning i cyclohexan, 714 mmol). Den resulterende opløsning omrørtes i 15 minutter ved -30°C. Efter afkøling til -78°C tilsattes 2,4-hexadienal (34,3 g, 357 mmol) og opløsningen omrørtes i 10 minutter ved -78°C og i 16 timer ved omgivelsestemperatur. Opløsningen koncentreredes under formindsket tryk, og den resterende sirup deltes mellem 1 N HCl og ethylacetat. Det organiske lag vaskedes 2 gange med saltvand, tørredes (Na_2SO_4) og koncentreredes. Remanensen rensedes ved chromatografi på silicagel (diethylether:hexan 2:1) til opnåelse af 18,5 g (24,4%) af titelforbindelsen som en olie.

^1H NMR for (E) (E) isomer (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.3 (1H, dd, J=14,7, 11,9 Hz), 6,02 (1H, dd, J=14,7, 11,9 Hz), 5,75 (1H, dq, J=14,7, 6,4 Hz), 5,5 (1H, dd, J=18,7, 6,4 Hz), 4,74-4,5 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,51 (2H, s), 2,6 (2H, d, J=5,8 Hz), 1,77 (3H, d, J=6,4 Hz).

Eksempel 140

Methyl-3,5-dihydroxy-6,8-decadienoat

Til en kold (-15°C) opløsning af methyl-3-hydroxy-5-oxo-6,8-decadienoat (18,5 g, 86,9 mmol) i THF (300 ml) sattes triethylboran (1 M i THF, 113 ml, 113 mmol), og opløsningen omrørtes i 20 minutter. Efter afkøling af blandingen til -78°C tilsattes $NaBH_4$ (6 g, 159 mmol) og methanol (37,5 ml). Opløsningen omrørtes kraftigt i 30 minutter ved -78°C og ved omgivelsestemperatur i 3 timer. Opløsningsmidlet fjernedes under formindsket tryk, og remanensen deltes mellem 1 N HCl og ethylacetat. Det organiske lag tørredes (Na_2SO_4) og koncentreredes. Remanensen rensedes ved chromatografi på silicagel (diethylether:hexan, 3:1) til opnåelse af 7,95 g (42,7%) af titelforbindelsen som en gul olie.

^1H NMR for (E) (E) isomer (360 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,18 (1H, dd, J=15,1, 10,4 Hz), 6,00 (1H, dd, J=15,1, 10,4 Hz), 5,69 (1H, dq, J=15,1, 7,0 Hz), 5,52 (1H, dd, J=15,1, 6,7 Hz), 4,46-4,37 (1H, m), 4,29-4,22 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,60-2,42 (2H, m), 1,72 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,74-1,57 (2H, m).

Eksempel 141

Methyl cis-(4-(1,3-pentadienyl)-1,5-dioxaspiro[5,5]undecan-2-acetat

Methyl 3,5-dihydroxy-6,8-decadienoat (7,6 g, 35,5 mmol) og p-toluensulfonsyre (0,1 g) sattes til cyclohexanon (10 g, 100 mmol) og omrørtes i 16 timer ved omgivelsestemperatur. Den gule opløsning overførtes direkte til en silicagelkolonne og produktet elueredes med diethylether:hexan (1:4). De behørige fraktioner kombineredes til opnåelse af 3,52 g (33,6%) af titelforbindelsen som en farveløs olie.

^{1}H NMR for (E) (E) isomer (360 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,16 (1H, dd, J=15,1, 10,6 Hz), 6,00 (1H, dd, J=15,1, 10,6 Hz), 5,71-5,65 (1H, dd, J=15,1, 6,5 Hz), 5,47 (1H, dd, J=15,1, 6,4 Hz), 4,44-4,39 (1H, m), 4,35-4,30 (1H, m), 3,66 (3H, s), 2,52 (1H, dd, J=1,54, 7,9 Hz), 2,30 (1H, dd, J=15,4, 6,5 Hz), 2,1-1,18 (12H, m), 1,72 (3H, d, J=6,5 Hz).

Analyse for $C_{17}H_{26}O_4$:
Beregnet: C: 69,36%, H: 8,90%.
Fundet: C: 69,59%, H: 9,16%.

Eksempel 142

Cis-4-(1,3-pentadienyl)-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2-eddikesyre

Methyl-4-(1,3-pentadienyl)-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2-acetat (3,5 g, 12,4 mmol) opvarmedes til tilbagesvaling i en opløsning af 1 N NaOH (13 ml) og methanol (26 ml). Methanolen fjernedes under formindsket tryk, og den resterende vandige opløsning forsyredes med 1 N HCl og ekstraheredes med diethylether. Det organiske lag (tørrredes (Na_2SO_4) og koncentreredes. Den faste remanens rekrystalliseredes fra ethylacetat/-hexan til opnåelse af 2,0 g (55,9%) af titelforbindelsen som et farveløst faststof, smp. 144-146,5°C.

^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,18 (1H, dd, J=18,0, 12,5 Hz), 5,72 (1H, dq, J=18,0, 7,7 Hz), 5,99 (1H, dd, J=18,0, 12,5 Hz), 5,48 (1H, dd, J=18,0, 7,6 Hz), 4,45-4,37 (1H, m), 4,37-4,25 (1H, m), 2,56 (1H, dd, J=18,9, 8,8 Hz), 2,48 (1H, dd, J=18,9, 6,1 Hz), 2,60-1,30 (12H, m), 1,73 (3H, d, J=7,7 Hz).

Analyse for $C_{16}H_{24}O_4$:
Beregnet: C: 68,54%, H: 8,62%.
Fundet: C: 68,36%, H: 8,55%.

Eksempel 143

Cis-4-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2-eddikesyre

A. 4-Formyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2-eddikesyre

Ozon ledtes gennem en opløsning af 4-(1,3-pentadienyl)-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2-eddikesyre (570 mg, 2,0 mmol) i methylenchlorid (25 ml) ved -78°C. Efter at opløsningen havde antaget en blå farve, ledtes nitrogen gennem opløsningen til fjernelse af ovenskydende ozon. Dimethylsulfid (0,5 ml) tilsattes og opløsningen koncentreredes under formindsket tryk til opnåelse af titelforbindelsen som en viskos olie, der anvendtes på det efterfølgende trin uden yderligere rensning.

^{1}H NMR (60 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,57 (1H, s), 4,52-4,14 (2H, m), 2,60-2,31 (2H, m), 2,10-1,10 (12H, m).

B. Cis-4-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2-syre

Til en opløsning af dimethyl-[3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-propenyl]phosphonat (1,7 g, 4 mmol) i THF (20 ml) ved -78°C sattes n-BuLi (1,6 ml, 4 mmol, 2,5 M i hexan). Den resulterende rødbrune opløsning omrørtes i 30 minutter ved -78°C. Under anvendelse af en dobbeltendet kanyle overførtes denne opløsning til en opløsning indeholdende 4-formyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2-eddikesyre (fremstillet på trin A) i THF (10 ml) og temperaturen blev fastholdt ved -78°C. Efter at overførslen var bragt til ende, omrørtes den kombinerede reaktionsblanding ved -78°C i 1 time og ved omgivelsestemperatur i 4 timer. Derefter deltes opløsningen mellem 0,5 N HCl og ethylacetat. Det organiske lag vaskedes 2 gange med saltvand, tørredes (Na_2SO_4) og koncentreredes under formindsket tryk. Remanensen rensedes ved chromatografi på silicagel (diethylether:hexan:eddikesyre 50:20:1) til opnåelse af 342 mg (31,9% udbytte) af titelforbindelsen som et gult skum.

^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,25-6,84 (8H, m), 6,66 (1H, d, J=16,0 Hz), 5,32 (1H, dd, J=16,0, 5,10 Hz), 4,45-4,25 (2H, m), 3,52 (3H, s), 2,56 (1H, dd, J=16,0, 7,6 Hz), 2,44 (1H, dd, J=16,0, 5,1 Hz), 1,89-1,17 (12H, m).

Eksempel 144

Trans-6-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on (Forbindelse Id)

En blanding af 4-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2-eddikesyre (280 mg, 0,52 mmol) i 20 ml THF/0,5 N HCl (1:1) henstod ved omgivelsestemperatur i 26 timer. Opløsningen deltes mellem saltvand og ethylacetat. Det organiske lag vaskedes 2 gange med saltvand, tørredes (Na_2SO_4) og koncentreredes. Det resulterende skum (126 mg) opløstes i tørt methylenchlorid (10 ml) og behandledes med 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinomethyl)carbodiimid-metho-p-toluensulfonat (0,24 g). Efter 16 timer ved omgivelsestemperatur inddampedes opløsningen under formindsket tryk, og remanensen rensedes ved silicagelchromatografi under anvendelse af ethylacetat som elueringsmiddel. De behørige fraktioner gav 38 mg (16,6%) af titelforbindelsen som en farveløs olie, der er en racemisk blanding af forbindelsen i eksempel 7.

Eksempel 145

Methyl-2,2-dimethyl-6-formyl-1,3-dioxan-4-acetat

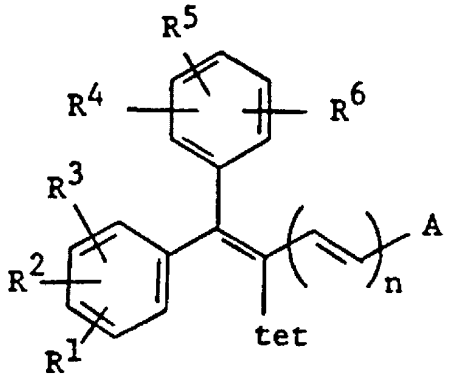
(Reaktionsskema 14, XXXVa)

Cis-2,2-dimethyl-6-(2-phenylethyl)-1,3-dioxan-4-eddikesyre-methylester (fremstillet i eksempel 133) opløstes i methanol (10 ml), og ozon ledtes gennem opløsningen ved -78°C indtil opløsningen blev blå. Reaktionsblandingen behandledes med nitrogen til fjernelse af overskydende ozon, hvorefter dimethylsulfid tilsattes, og temperaturen steg til stuetemperatur. Omsætningen inddampedes i vakuum og den resterende olie rensedes ved chromatografi på silicagel under anvendelse af diethylether-hexan (3:1) som elueringsmiddel til opnåelse af titelforbindelsen.

^1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,53 (1H, s), 4,40-4,23 (2H, m), 3,69 (3H, s), 2,53 (1H, dd, J=15,8, 7,02 Hz), 2,37 (1H, dd, J=15,8, 5,98 Hz), 1,85-1,76 (1H, m), 1,44 (3H, s), 1,40 (3H, s), 1,35-1,23 (1H, m).

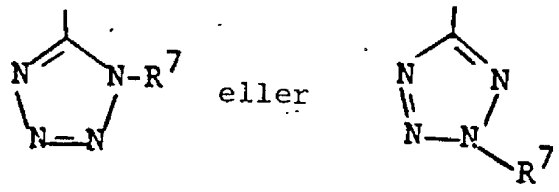
PATENTKRAV

1. Tetrazolforbindelse med den almene formel

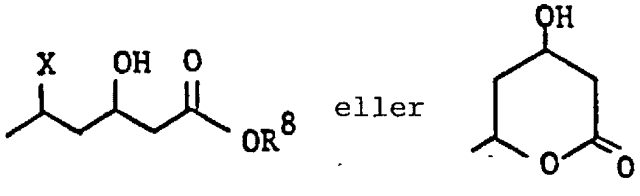


I

hvor
R^1 og R^4 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy eller trifluormethyl,
R^2, R^3, R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkoxy,
tet er

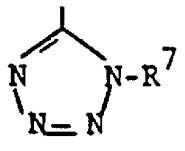


n er 0, 1 eller 2,
A er



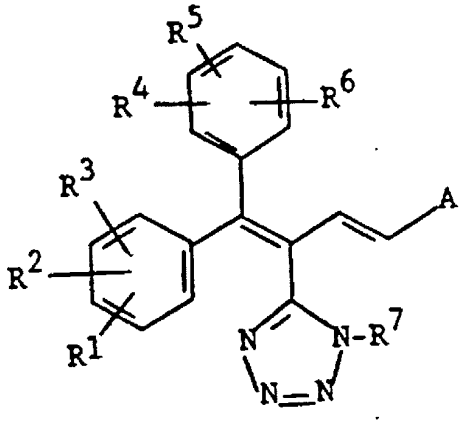
R^7 er hydrogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy-(lavere)-alkyl eller (2-methoxy-ethoxy)methyl,
X er -OH eller =O, og
R^8 er hydrogen, alkyl, phenylmethyl, Na eller K.

2. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at tet er

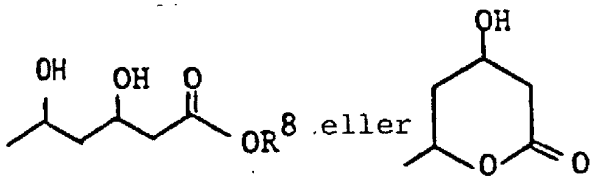


og n er 1.

3. Forbindelse ifølge krav 2, **KENDETEGNET** ved, at den har formlen



hvor
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen, fluor, chlor, methyl eller methoxy,
A er



R^7 er hydrogen eller C_{1-4}-alkyl, og
R^8 er hydrogen, C_{1-6}-alkyl, Na eller K til dannelse af et farmaceutisk acceptabelt salt.

4. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er ethyl-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat.

5. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt eller hydrat deraf.

6. Forbindelse ifølge krav 5, **KENDETEGNET** ved, at den er (3R,5S)-enantiomeren af 9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt eller et hydrat deraf.

7. Forbindelse ifølge krav 5, **KENDETEGNET** ved, at den er erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre,monohydrat.

8. Forbindelse ifølge krav 7, **KENDETEGNET** ved, at den er (3R,5S)-enantiomeren af 9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre,monohydrat.

9. Forbindelse ifølge krav 5, **KENDETEGNET** ved, at den er natrium-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat.

10. Forbindelse ifølge krav 9, **KENDETEGNET** ved, at den er (3R,5S)-enantiomeren af natrium-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat.

11. Forbindelse ifølge krav 5, **KENDETEGNET** ved, at den er kalium-erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat.

12. Forbindelse ifølge krav 11, **KENDETEGNET** ved, at den er (3R,5S)-enantiomeren af kalium-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-

(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat.

13. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er trans-6-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on.

14. Forbindelse ifølge krav 13, **KENDETEGNET** ved, at den er (4R,6S)-enantiomeren af 6-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on.

15. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er erythro-11,11-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8,10-undecatriensyre, trans-6-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-3-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on, erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre, 9,9-bis(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-oxo-6,8-nonadiensyre, erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadiensyre, ethyl erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(1-methylethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadienoat, erythro-9,9-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre, trans-6-[4,4-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on, erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre, erythro-9,9-bis(2,4-dimethylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller erythro-9,9-bis(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(2-methoxyethoxy)-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

16. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er erythro-9,9-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

17. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er (3R,5S)-enantiomeren af 9,9-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farma-

ceutisk acceptabelt salt deraf.

18. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er trans-6-[4,4-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on.

19. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er (4R,6S)-enantiomeren af 6-[4,4-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on.

20. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er erythro-9,9-bis(2-fluor-4-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

21. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er erythro-9-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-phenyl-nona-6,8-diensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

22. Forbindelse ifølge krav 21, **KENDETEGNET** ved, at den er (3R,5S)-enantiomer af 9-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-phenylnona-6,8-diensyre eller et ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

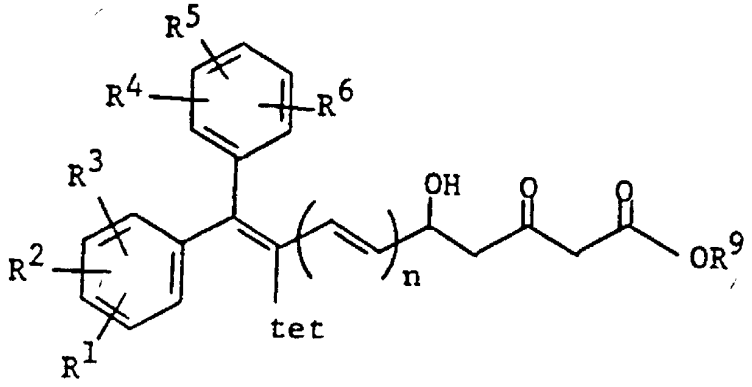
23. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er trans-6-[4-(4-fluorphenyl)-4-phenyl-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on.

24. Forbindelse ifølge krav 23, **KENDETEGNET** ved, at den er (4R,6S)-enantiomeren af 6-[4-(4-fluorphenyl)-4-phenyl-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on.

25. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er erythro-9,9-diphenyl-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller erythro-9,9-bis(4-methoxyphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensyre eller et ikke-toksisk

farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

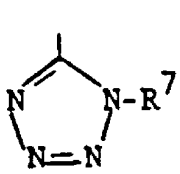
26. Tetrazolforbindelse med den almene formel



XV

hvor
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n og tet har samme betydning som i krav 1,
R^7 er C_{1-4} alkyl, C_{1-4}-alkoxy-(lavere)alkyl, (2-methoxyethoxy)methyl eller triphenylmethyl, og
R^9 er hydrogen, alkyl, phenylmethyl, Na eller K.

27. Forbindelse ifølge krav 26, **KENDETEGNET** ved, at tet er



og n er 1.

28. Forbindelse ifølge krav 27, **KENDETEGNET** ved, at R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 hver især er udvalgt fra gruppen bestående af hydrogen, fluor, chlor, methyl og methoxy, og R^7 er C_{1-4}-alkyl.

29. Forbindelse ifølge krav 26, **KENDETEGNET** ved, at den er ethyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat.

30. Forbindelse ifølge krav 29, **KENDETEGNET** ved, at den er ethyl-(5S)-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat.

31. Forbindelse ifølge krav 26, **KENDETEGNET** ved, at den er tert.-butyl-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat.

32. Forbindelse ifølge krav 31, **KENDETEGNET** ved, at den er tert.-butyl-(5S)-9,9-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat.

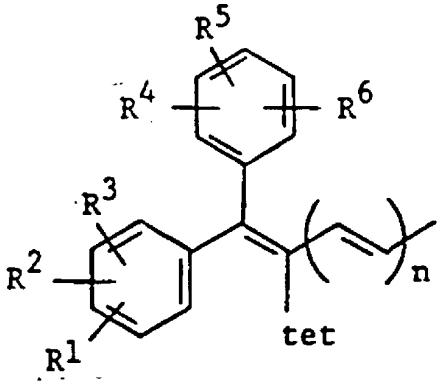
33. Forbindelse ifølge krav 26, **KENDETEGNET** ved, at den er ethyl-9,9-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat eller ethyl-9,9-bis(2,4-dimethylphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat.

34. Forbindelse ifølge krav 26, **KENDETEGNET** ved, at den er tert.-butyl-9,9-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat.

35. Forbindelse ifølge krav 34, **KENDETEGNET** ved, at den er tert.-butyl (5S)-9,9-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat.

36. Forbindelse ifølge krav 26, **KENDETEGNET** ved, at den er tert.-butyl-9,9-bis(2-fluor-4-methylphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat, ethyl-9-(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-phenyl-3-oxo-6,8-nonadienoat, methyl-9,9-diphenyl-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat eller ethyl-9,9-bis(4-methoxyphenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8-nonadienoat.

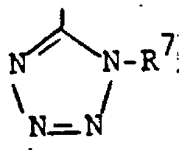
37. Forbindelse, **KENDETEGNET** ved, at den har formlen



XIV

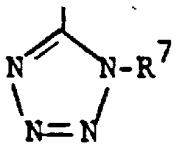
hvor
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n og tet har samme betydning som i krav 1, og R^7 er C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy-(lavere)alkyl, (2-methoxyethoxy)methyl eller triphenylmethyl.

38. Forbindelse ifølge krav 37, **KENDETEGNET** ved, at tet er



og n er 0.

39. Forbindelse ifølge krav 37, **KENDETEGNET** ved, at tet er



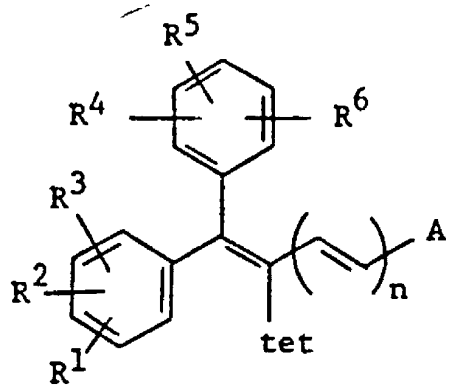
og n er 1.

40. Forbindelse ifølge krav 38 eller 39, **KENDETEGNET** ved, at R^7 er methyl.

41. Forbindelse ifølge krav 37, **KENDETEGNET** ved, at R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og R^6 hver især er udvalgt fra gruppen bestående af hydrogen, chlor, fluor, methyl og methoxy.

42. Forbindelse ifølge krav 37, **KENDETEGNET** ved, at den er 3,3-bis(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propenal, 5,5-bis(4-fluorphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal, 3,3-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-propenal, 5,5-bis(4-fluor-3-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal, 3,3-bis(2,4-dimethylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-propenal, 5,5-bis(2,4-dimethylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal, 3,3-bis(4-fluor-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-propenal, 5,5-bis-(4-fluor-2-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal, 3,3-bis(2-fluor-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-propenal, 5,5-bis-(2-fluor-4-methylphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal, 3,3-bis(4-fluorphenyl)-[2-(2-triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-propenal, 5,5-bis(4-fluorphenyl)-4-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2,4-pentadienal, 3-(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-phenylpropenal, 5-(4-fluorphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-phenyl-2,4-pentadienal, 3,3-diphenyl-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-propenal, 5,5-diphenyl-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal, 3,3-bis(4-methoxyphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-propenal eller 5,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,4-pentadienal.

43. Fremgangsmåde til fremstilling af en tetrazolforbindelse med formlen

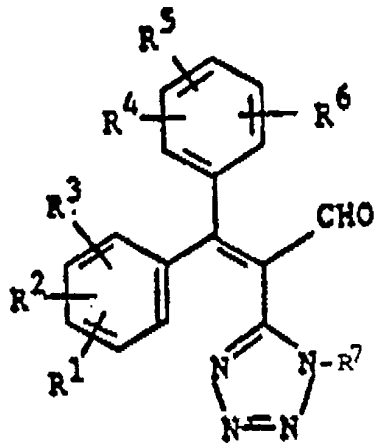


I

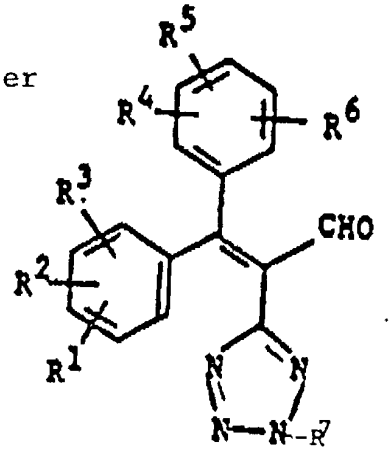
hvor R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, A, n og tet har samme betydning som i krav 1,

KENDETEGNET ved, at man

(a) omsætter en forbindelse med formlen

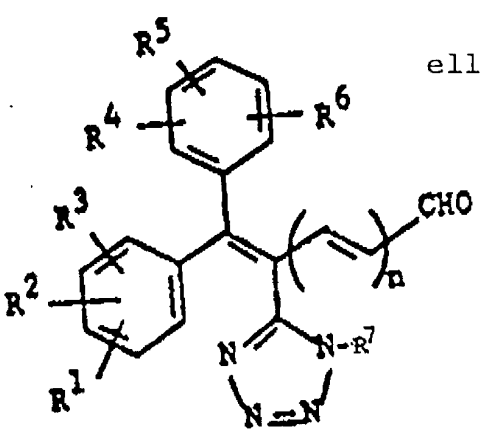


eller

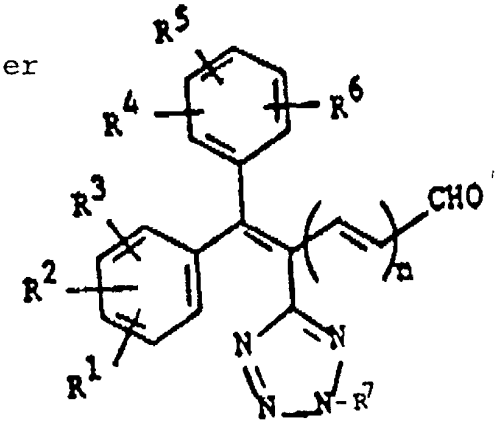


IIa IIb

hvor
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 og R^7 har den ovenfor anførte betydning,
med én eller to ækvivalenter triphenylphopshororanyliden-acetaldehyd til fremstilling af en forbindelse med formlen



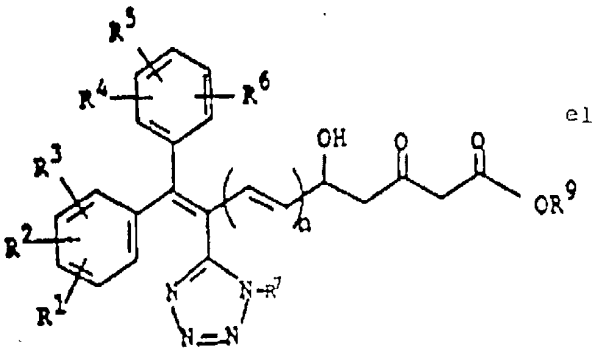
eller



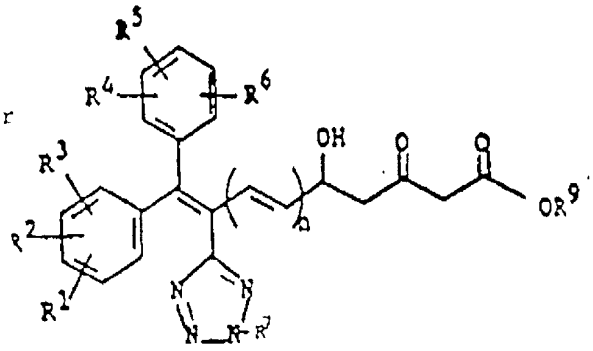
hvor
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 og R^7 har den ovenfor anførte betydning, og n er 1 eller 2,

(b) til fremstilling af forbindelser, hvori n = 0, omsætter en forbindelse med formel IIa eller IIb med dianionen af en acetoacetatester, eller til fremstilling af forbindelser, hvori n = 1 eller 2, omsætter slutprodukterne fra trin (a) med dianionen af en acetoacetatester til

fremstilling af en forbindelse med formlen



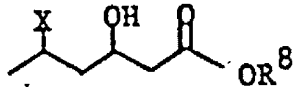
eller



hvor

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 og R^7 har den ovenfor anførte betydning, R^9 er alkyl eller phenylmethyl, og n er 0, 1 eller 2,

(c) reducerer ketoesteren fra trin (b) ved omsætning med en trisubstitueret alkylboran efterfulgt af natriumborhydrid og derpå methanol til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor

A er  og R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 og R^7 har den ovenfor anførte betydning, og R^8 betyder alkyl eller phenylmethyl,

(d) spalter R^8-esterfunktionen ved basehydrolyse i et organisk opløsningsmiddel til fremstilling af en tilsvarende forbindelse, hvor R^8 er O^-M+, hvor M+ er Na eller K,

(e) forsyrer produktet fra trin (d) til fremstilling af en tilsvarende forbindelse, hvor R^8 er hydrogen, og om ønsket

(f) ringslutter produktet fra trin (e) til fremstilling af en forbindelse med formel (I), hvor A er lactonen, ved aktivering af carboxylgruppen med et carbodiimid i et inert organisk opløsningsmiddel.