



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 279 880 A5

5(51) C 07 D 257/04

C 07 D 405/06

A 61 K 31/41

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 313 201 2

(31) 018,542

151,513

(22) 25.02.88

(32) 25.02.87

18.02.88

(44) 20.06.90

(33) US

(71) siehe (73)

(72) Wright, John J.; Sit, Sing-Yuen, US

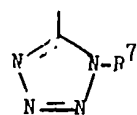
(73) Bristol-Myers Company New York, US

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

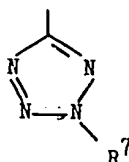
(54) Verfahren zur Herstellung von Tetrazolverbindungen

(55) Tetrazolverbindungen-Herstellung; Arzneimittel;
 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzym A-(HMG-CoA)-reduktase;
 Hypercholesterolemie; Hyperlipoproteinämie; Arteriosklerose
 (57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer
 Tetrazolverbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ und R⁴
 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen,
 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder Trifluormethyl sind; R², R³, R⁵ und
 R⁶ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen,
 C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy sind;

tet



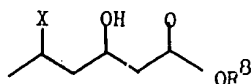
oder



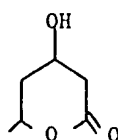
ist;

n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist;

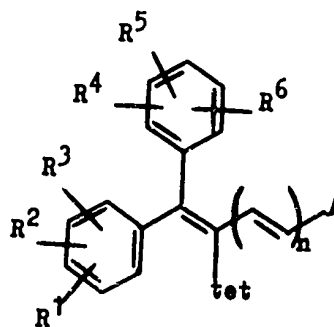
A



oder

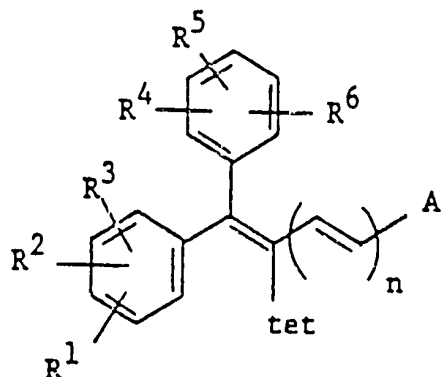


ist;



I

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy(niederes)Alkyl oder
 2-Methoxy-ethyl-oxyethyl ist; X - OH oder = O ist und R⁸
 Wasserstoff, eine hydrolysierbare Estergruppe oder ein Kation ist,
 welches ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz
 bildet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirksame
 Inhibitoren des Enzyms 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzym
 A-(HMG-CoA)-reduktase und werden als Arzneimittel zur
 Behandlung von Hypercholesterolemie, Hyperlipoproteinämie und
 Arteriosklerose verwendet. Formel I

Patentansprüche:**1. Verfahren zur Herstellung neuer Tetrazolverbindungen der allgemeinen Formel I,**

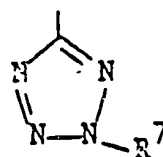
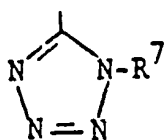
worin R¹ und R⁴ unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder Trifluormethyl sind;

R², R³, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy sind;

tet

oder

ist;

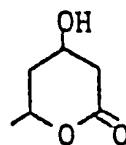
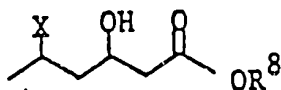


n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist;

A

oder

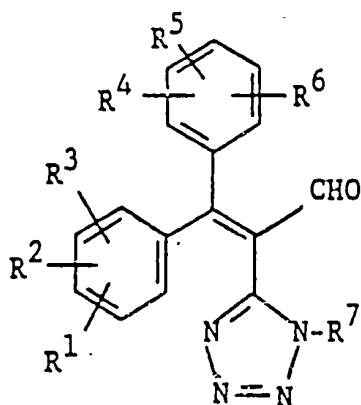
ist



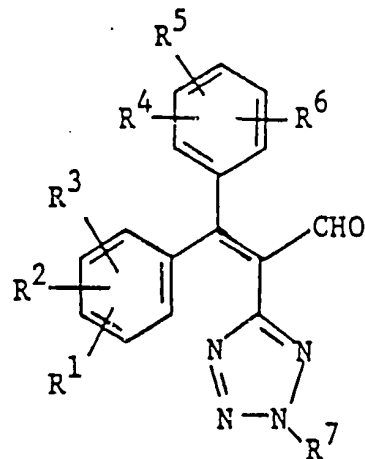
R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy (niederes) Alkyl oder 2-Methoxy-ethoxymethyl ist;
X -OH oder =O ist und

R⁸ Wasserstoff, eine hydrolysierbare Estergruppe oder ein Kation ist, das ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz bildet; **dadurch gekennzeichnet**, daß entweder

(1) (a) eine Verbindung der Formel IIa oder IIb



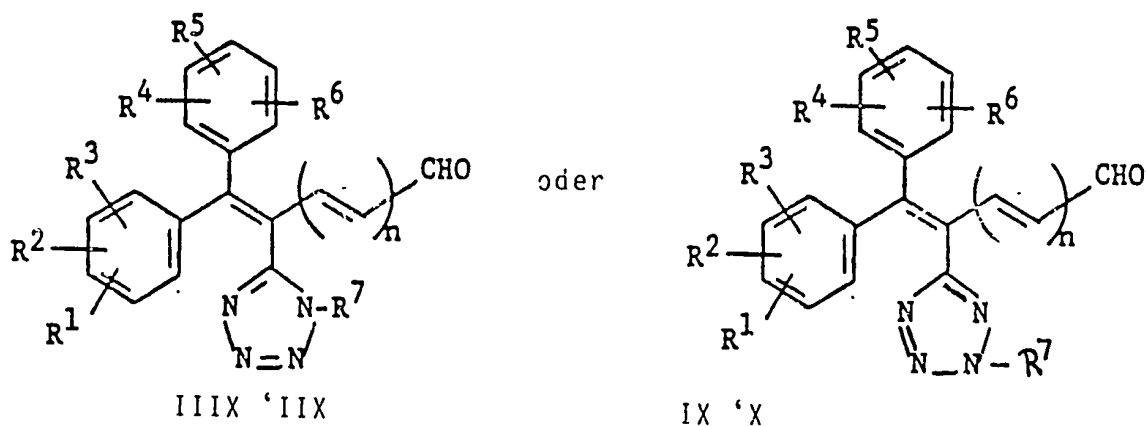
oder



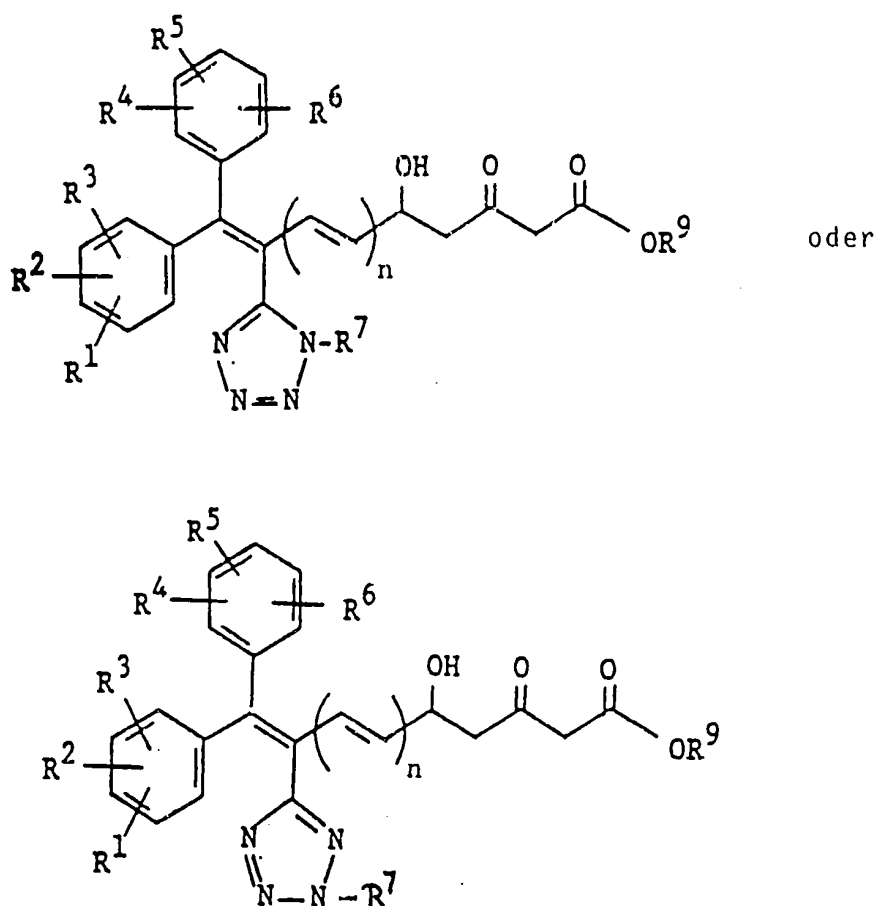
IIa

IIb,

worin $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ wie oben definiert sind und R^7 Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy-(niederes)Alkyl, 2-Methoxy-ethoxymethyl oder R^{7a} ist, worin R^{7a} Triphenylmethyl ist, mit Triphenylphosphoranylidenacetaldehyd unter Bildung einer Verbindung der Formel



worin $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ und R^7 wie oben definiert sind und $n = 1$ oder 2 ist, umgesetzt wird, dann (b) das Anfangs- oder Endprodukt von Stufe (a) mit dem Dianion eines Acetoacetates zu einer Verbindung der Formel



worin R^1 – R^7 wie oben definiert sind und R^9 eine hydrolysierbare Estergruppe ist und n 0 bis 2 ist, umgesetzt wird, und anschließend

(c) der Ketonester von Stufe (b) durch Reduktionsmittel, die die Carbonsäureestergruppe weder reduzieren noch hydrolysieren, zu einem Dihydroxyester der Formel I reduziert wird, und ggf.

(d) der Dihydroxyester von Stufe (c) durch basische Hydrolyse in einem organischen Lösungsmittel zu einem Salz der Formel I umgesetzt wird, worin R^8 ein Kation ist, das ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz bildet, und ggf.

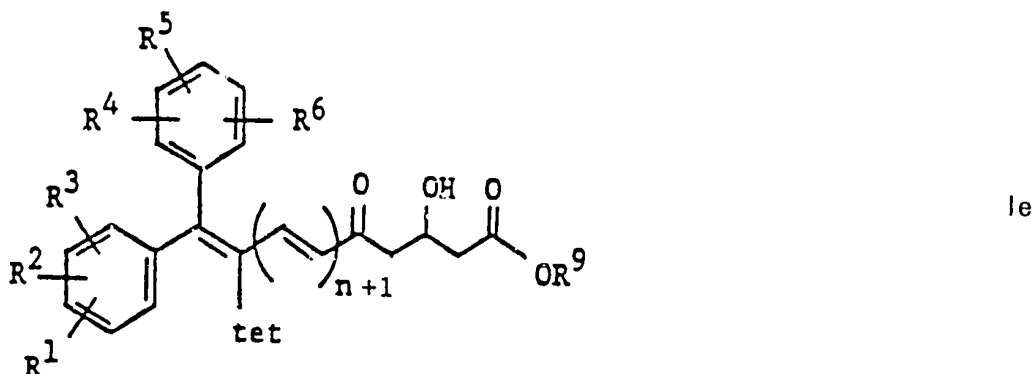
(e) das Produkt von Stufe (d) angesäuert wird und eine Verbindung der Formel I entsteht, worin R^8 Wasserstoff ist, und ggf.

(f) das Produkt von Stufe (e) durch Lactonisierung in einem inerten organischen Lösungsmittel zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt wird, worin A ein Lacton ist;
oder daß

(2) (a) das Anfangs- oder Endprodukt von Stufe (1) (a) mit einer Posphonatverbindung der Formel



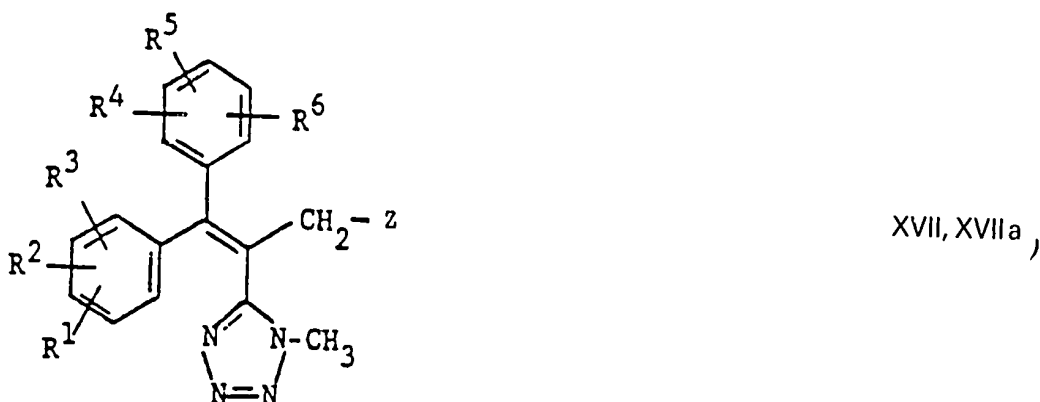
worin R^9 eine hydrolysierbare Estergruppe ist, in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer organischen Base zu einer Verbindung der Formel I



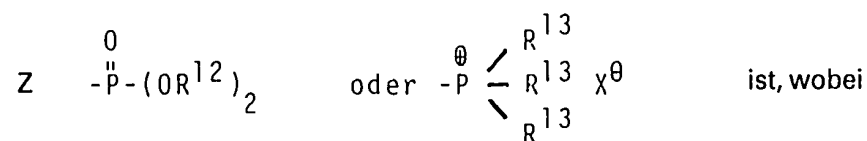
umgesetzt wird, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , tet und n wie oben definiert sind und R^9 eine hydrolysierbare Estergruppe ist, und dann

(b) ggf. die Verbindung aus Stufe (2) (a) unter Ersatz des Substituenten R^9 durch den Substituenten R^8 , wobei R^8 wie oben definiert ist, durch Durchführung der Schritte (1) (c) bis (1) (f) zu weiteren Verbindungen der Formel I hydrolysiert wird;
oder daß

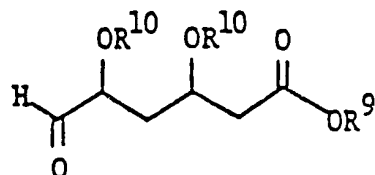
(3) (a) eine Verbindung der Formel



worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^6 wie oben definiert sind

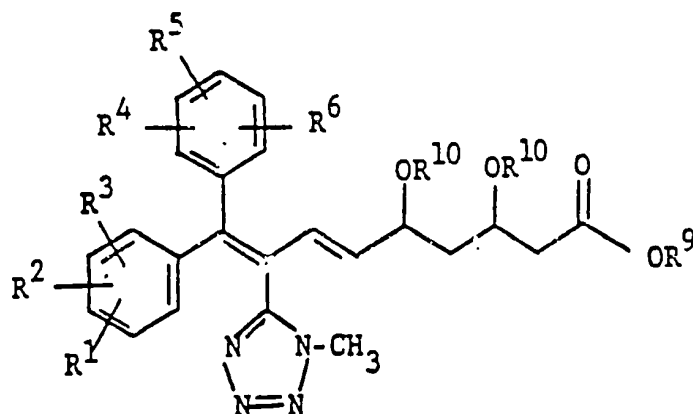


R^{12} C_1 - C_4 -Alkyl, R^{13} Phenyl, welches unsubstituiert oder durch ein oder zwei C_1 - C_4 -Alkyl- oder Chlorsubstituenten substituiert ist, und X Brom, Chlor oder Jod ist, mit einem silylgeschützten Aldehyd der Formel



XVIII ,

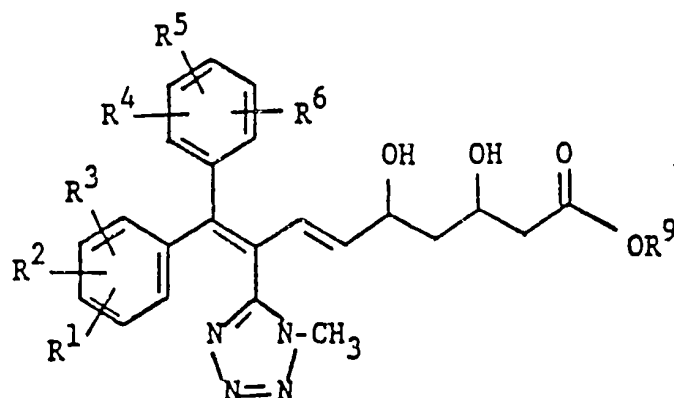
worin R^9 eine hydrolysierbare Estergruppe und R^{10} tert-Butyldiphenylsilyl ist, in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer starken Base zu einer silylgeschützten Verbindung der Formel



XIX

umgesetzt wird, und anschließend

(b) die aus Stufe (3) (a) entstehende Verbindung zu einer Verbindung der Formel I

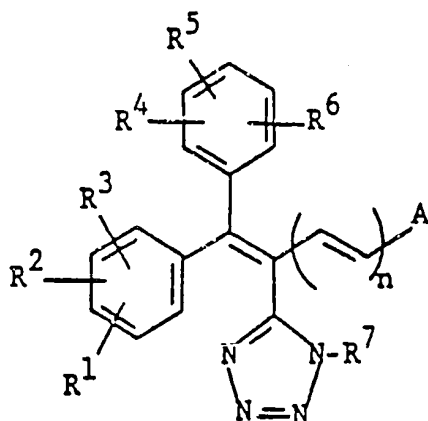


If

desilyliert wird, und dann

(c) ggf. die Verbindung aus Stufe (3) (b) unter Ersatz des Substituenten R^9 durch den Substituenten R^8 , wobei R^8 wie oben definiert ist, durch Durchführung der Schritte (1) (c) bis (1) (f) zu weiteren Verbindungen der Formel I hydrolysiert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel,

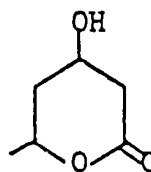
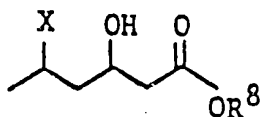


worin R^1 und R^4 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl sind; R^2 , R^3 , R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy sind; n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist;

A

oder

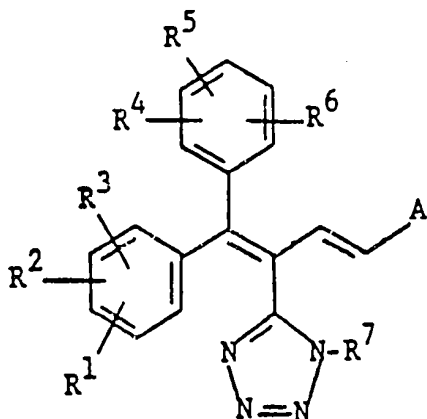
ist



R^7 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy (niederes) Alkyl oder 2-Methoxy-ethoxymethyl ist; $X-OH$ oder $=O$ ist und

R^8 Wasserstoff, eine hydrolysierbare Estergruppe oder ein Kation ist, das ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz bildet, hergestellt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung, worin $n = 1$ ist, hergestellt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel,

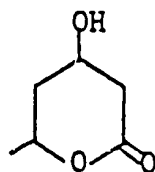
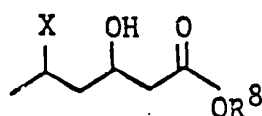


worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy sind;

A

oder

ist;



R^7 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl ist und R^8 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder ein Kation ist, das ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz bildet, hergestellt wird.

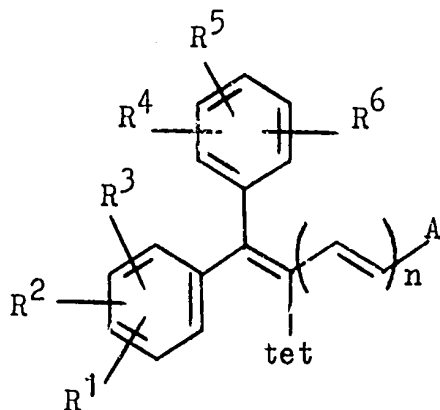
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-9,9-Bis-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester hergestellt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-9,9-Bis-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz oder Hydrat davon hergestellt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das (3R, 5S)-Enantiomer von 9,9-Bis-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz oder Hydrat davon, hergestellt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-9,9-Bis-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäuremonohydrat hergestellt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß das (3R, 5S)-Enantiomer von 9,9-Bis-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäuremonohydrat hergestellt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung Natrium-erythro-9,9-bis-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat hergestellt wird.
11. Verfahren nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß das (3R, 5S)-Enantiomer von Natrium-9,9-bis-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat hergestellt wird.
12. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung Kalium-erythro-9,9-bis-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat hergestellt wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß das (3R, 5S)-Enantiomer von Kalium-9,9-bis-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat hergestellt wird.
14. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung, welche trans-6-[4,4-Bis-(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on hergestellt wird.
15. Verfahren nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß das (4R, 6S)-Enantiomer von 6-[4,4-Bis-(4-fluorphenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on hergestellt wird.
16. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-11,11-Bis-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)- und eca-6,8,10-triensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
17. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung trans-6-[4,4-Bis-(4-fluorphenyl)-3-(2-methyl-2 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on hergestellt wird.
18. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-9,9-Bis-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-2 H-tetrazol-5-yl) nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
19. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung 9,9-Bis-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)-5-oxo-nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
20. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-9,9-Bis-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-isopropyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
21. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-9,9-Bis-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-isopropyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester hergestellt wird.
22. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-9,9-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
23. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung trans-6-[4,4-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on hergestellt wird.
24. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-9,9-Bis-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-ethyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.

25. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-9,9-Bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
26. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1 H-tetrazol-5-yl]-nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
27. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-9,9-Bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
28. Verfahren nach Anspruch 27, **dadurch gekennzeichnet**, daß das (3R, 5S)-Enantiomer von 9,9-Bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
29. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung trans-6-[4,4-Bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on hergestellt wird.
30. Verfahren nach Anspruch 29, **dadurch gekennzeichnet**, daß das (4R, 6S)-Enantiomer von 6-[4,4-Bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on hergestellt wird.
31. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-9,9-Bis-(2-fluor-4-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
32. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-9-(4-Fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)-9-phenyl-nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
33. Verfahren nach Anspruch 32, **dadurch gekennzeichnet**, daß das (3R, 5S)-Enantiomer von 9-(4-Fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)-9-phenyl-nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
34. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung trans-6-[4-(4-Fluor-phenyl)-4-phenyl-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)-buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on hergestellt wird.
35. Verfahren nach Anspruch 34, **dadurch gekennzeichnet**, daß das (4R, 6S)-Enantiomer von 6-[4-(4-Fluor-phenyl)-4-phenyl-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)-buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on hergestellt wird.
36. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-9,9-Diphenyl-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
37. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung erythro-9,9-Bis-(4-methoxy-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)-nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.

Anwendungsbereich der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Tetrazolverbindungen mit folgender allgemeiner Formel I,

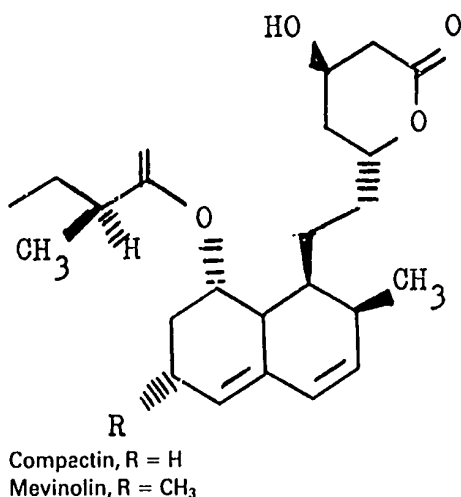


worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶, tet, n und A wie unten definiert sind, die wirksamen Inhibitoren des Enzyms 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym-A- (HMG-CoA)-reduktase sind und als Arzneimittel zur Behandlung von Hypercholesterlämie, Hyperlipoproteinämie und Arteriosklerose verwendet werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

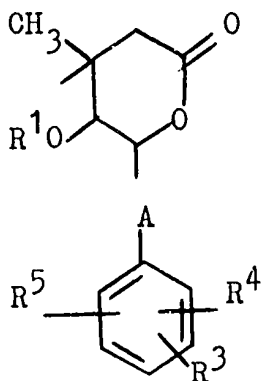
Diese Anmeldung ist eine teilweise Fortsetzung unserer früheren gleichzeitigen Anmeldung Nr. 018,542, registriert am 25. Februar 1987.

Die natürlichen Gärungsprodukte Compactin ($R = H$), entdeckt von A. Endo et. al. in Journal of Antibiotica, 29, 1346-1348 (1976) und Mevinolin ($R = CH_3$), entdeckt von A. W. Alberts et al. in J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 3957 (1980) sind sehr aktive antihypercholesterolämische Mittel, die die Biosynthese von Cholesterol beschränken, indem sie das Enzym HMG-CoA-Reductase inhibieren, welches das geschwindigkeitshemmende Enzym und der natürliche Punkt der Cholesterogeneseregulierung in Säugetieren einschließlich Menschen ist. Compactin ($R = H$) und Mevinolin ($R = CH_3$, Synonym Lovastatin) haben folgende Struktur:



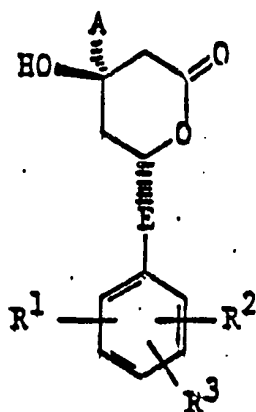
Außerdem wurde eine Anzahl strukturverwandter synthetischer Verbindungen, die zur Behandlung von Hypercholesterolämie brauchbar sind, in Patenten und anderen Veröffentlichungen beschrieben. Nachfolgend ist die Literatur angegeben, die die am meisten verwandten Synthesen beschreibt.

USA-Patent Nr. 4, 198, 425, erteilt am 15. April 1980 an S. Mistui et al., beschreibt neue Mevalonolactonderivate, die zur Behandlung von Hyperlipidämie brauchbar sind und folgende allgemeine Formel haben:



worin A eine Einfachbindung, Methylen, Ethylen, Trimethylen oder Vinylen bedeutet und R^3 , R^4 und R^5 verschiedene Substituenten bedeuten.

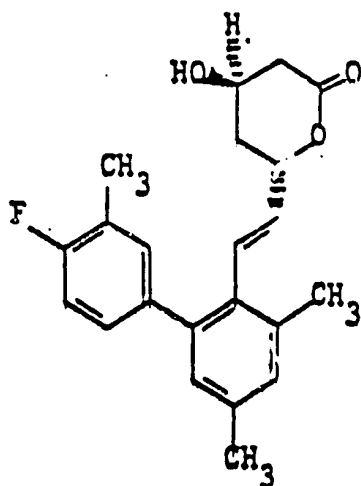
Die Europäische Patentanmeldung EP-24,348, veröffentlicht am 4. März 1981, beschreibt neue hypocholesterolämische und hypolipämische Verbindungen mit folgender Struktur:



worin A H oder Methyl ist, E eine Einfachbindung, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ ist, R^1 , R^2 und R^3 jeweils verschiedene Substituenten bedeuten; sowie die entsprechenden Dihydroxysäuren, die bei der hydrolytischen Öffnung des Lactonringes gebildet werden.

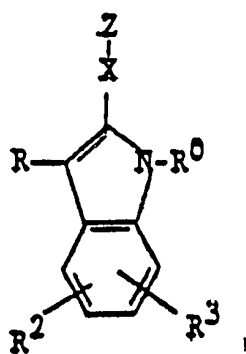
Das USA-Patent Nr. 4,375,475, herausgegeben am 1. März 1983 an A. K. Willard et al. beschreibt genau dieselben Strukturen und ist dem obengenannten EP-24,348 analog.

Die Europäische Patentanmeldung EP-68,038, veröffentlicht am 5. Januar 1983, beschreibt und beansprucht das isolierte trans-Isomer, Verfahren zu seiner Darstellung und pharmazeutische Zubereitungen desselben mit der Struktur

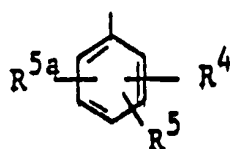


sowie die entsprechende Dihydroxysäure oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

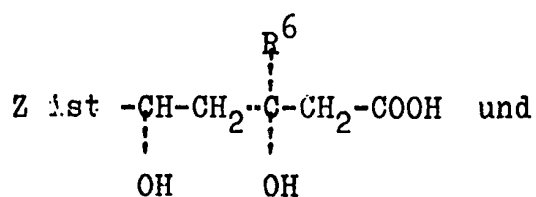
Die Internationale Patentanmeldung WO 84/02131, veröffentlicht am 7. Juni 1984, beschreibt Mevalonolactone-Analoga mit folgender Struktur:



worin einer der Substituenten R oder R^0 ist

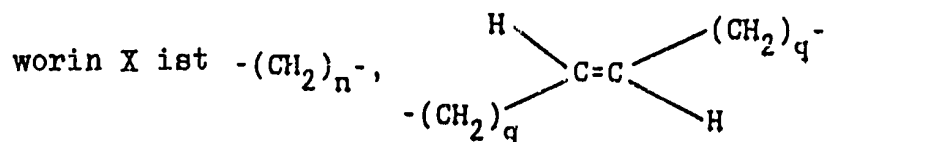
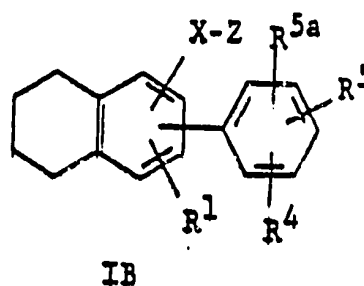
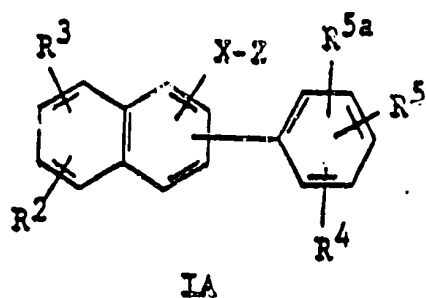


und der andere ist primäres oder sekundäres C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder Phenyl- $(\text{CH}_2)_n-$; n ist 0, 1, 2 oder 3;

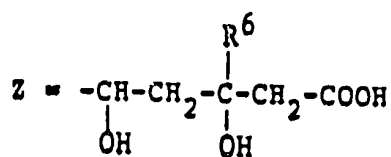


R⁴, R⁵ und R⁶ bedeuten verschiedene Substituenten.

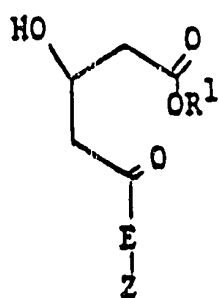
Die Internationale Patentanmeldung WO 84/02903, veröffentlicht am 2. August 1984, beschreibt Mevalonolacton-Analoga mit der Struktur



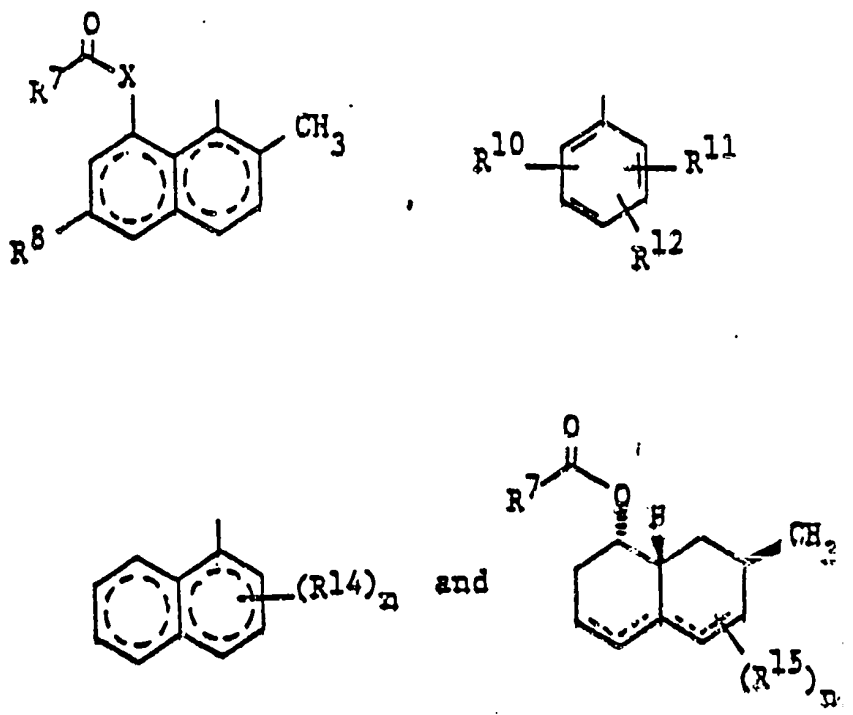
n = 0, 1, 2 oder 3 und beide q sind 0 oder eines ist 0 und das andere 1, und



Europäische Patentanmeldung EP-142,146, veröffentlicht am 22. Mai 1985, beschreibt Oxo-Analoga von mevinolinartigen antihypercholesterolämischen Mitteln mit der Struktur,



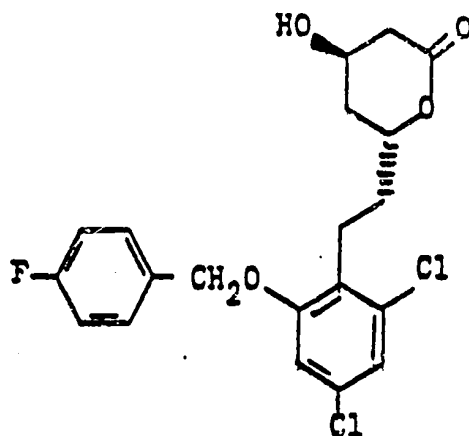
worin E ist $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $(\text{CH}_2)_3-$; und Z ist



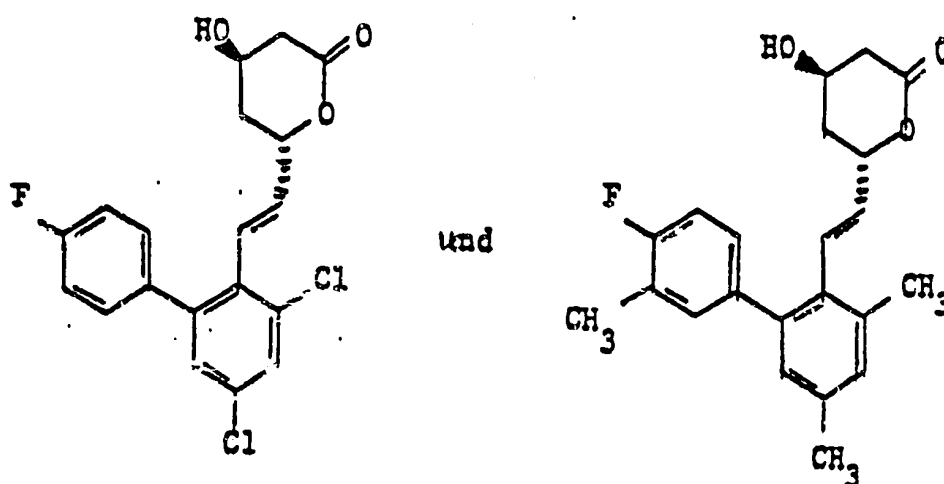
worin die gestrichelten Linien 0, 1 oder 2 mögliche Doppelbindungen bedeuten.

In J. Med. Chem. 28, 347-358 (1985) beschreiben G. E. Stokker et al. die Darstellung und Testung einer Reihe 5-substituierter 3,5-Dihydroxy-pentansäuren und ihrer Derivate.

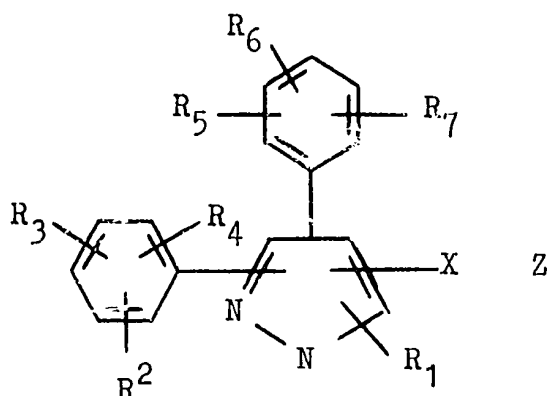
In J. Med. Chem. 29, 159-169 (1986) beschreiben W. F. Hoffmann et al. die Darstellung und Testung einer Reihe von: 7-(substituiertes Aryl)-3,5-dihydroxy-hept-6-ensäuren (-heptansäuren) und ihrer Lactone. Eine der bevorzugten Verbindungen in der zitierten Reihe hat die Struktur



In J. Med. Chem. 29, 170-181 (1986) berichten G. E. Stokker et al. über die Synthese einer Reihe von 7-(3,5-disubstituierten 1,1'-Biphenyl-2-yl)-3,5-dihydroxy-hept-6-ensäuren und ihrer Lactone. Zwei der bevorzugten Verbindungen, die in diesem Artikel genannt werden, haben die Struktur



Im USA-Patent-Nr. 4,613,610, ausgegeben am 23. September 1986 an J. R. Wareing, werden für die Behandlung von Hyperlipoproteinämie und Arteriosklerose brauchbare Pyrazolanaloge von Mevalonolacton und seinen Derivaten mit folgender allgemeiner Formel beschrieben,



worin X ist $-(CH_2)_n-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$ oder $-CH_2-CH=CH-$; n ist 0, 1, 2, oder 3, und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und Z bedeuten verschiedene Substituenten.

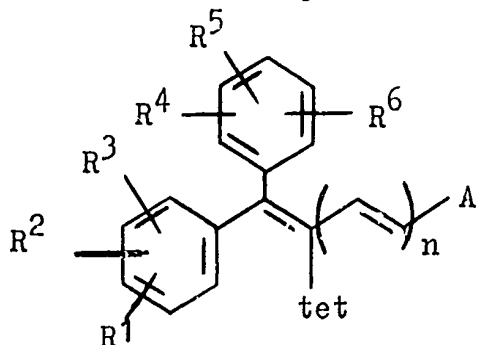
Keines der zitierten Patente und Artikel beschreibt oder schlägt vor die Möglichkeit der Darstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Das einmalige Strukturmerkmal in den vorliegenden Verbindungen, ein Tetrazolring, unterscheidet sich wesentlich von der zitierten Literatur und zeigt dabei deutliche HMG-CoA-Wirkung.

Ziel der Erfindung

Mit der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung neuer Tetrazolverbindungen bereitgestellt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirksame Inhibitoren des Enzyms 3-Hydroxy-3-methyl-glutarylcoenzym A (HMG-CoA)-Reduktase und werden als Arzneimittel zur Behandlung und Verbeugung von Hypercholesterolemie, Hyperlipoproteinämie und Arteriosklerose verwendet.

Darlegung des Wesens der Erfindung

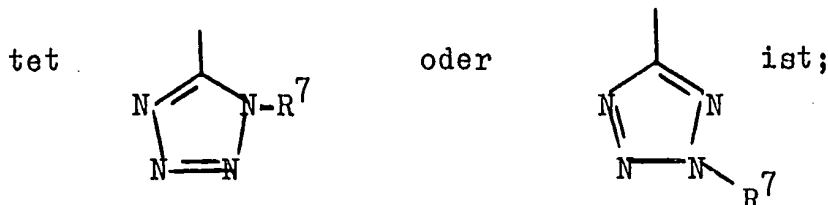
Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung neuer Tetrazolverbindungen zur Verfügung zu stellen, die Inhibitoren des Enzyms HMG-CoA-Reduktase sind und zur Behandlung von Hypercholesterolemie, Hyperlipoproteinämie und Arteriosklerose verwendet werden können. Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der Formel I hergestellt,



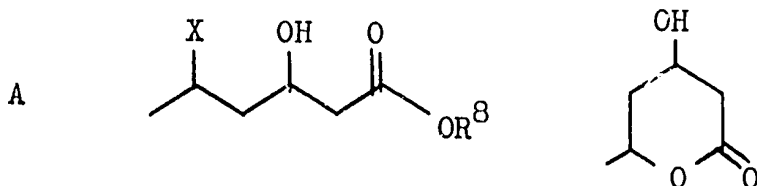
worin

R^1 und R^4 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl sind;

R^2 , R^3 , R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy sind;



n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist;



R^7 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy-(niederes)Alkyl oder 2-Methoxy-ethoxymethyl ist;

X -OH oder =O ist und

R^8 Wasserstoff, eine hydrolysierbare Estergruppe oder ein Kation, das ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz bildet, ist.

Die Begriffe „ C_1 - C_4 -Alkyl“, „ C_1 - C_6 -Alkyl“ und „ C_1 - C_4 -Alkoxy“, die hier und in den Ansprüchen verwendet werden (wenn nicht anders angegeben) bedeuten Alkyl- oder Alkoxygruppen mit gerader oder verzweigter Kette wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, usw. Vorzugsweise enthalten diese Gruppen 1 bis 4 Kohlenstoffatome, am meisten bevorzugt 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Der Begriff „(niederes) Alkyl“ in dem Substituenten „ C_1 - C_4 -Alkoxy-(niederes)Alkyl“, der hier und in den Ansprüchen verwendet wird, bedeutet Alkylgruppen mit unverzweigter oder verzweigter Kette, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, vorzugsweise mit 2 Kohlenstoffatomen. Wenn nicht im Einzelfall anders angegeben, bedeuten der Begriff „Halogen“, der hier und in den Ansprüchen verwendet wird, Chlor, Fluor, Brom oder Iod, und der Begriff „Halogenid“ Chlorid-, Bromid- oder Iodid-anion. Der Begriff „ein Kation, das ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz bildet“, der hier und in den Ansprüchen verwendet wird, soll einschließen nichttoxische Alkalimetallsalze wie Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium, das Ammoniumsalz und Salze mit nichttoxischen Aminen wie Trialkylaminen, Dibenzylamin, Pyridin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin und andere Amine, die verwendet wurden, um Salze von Carbonsäuren zu bilden. Wenn nicht anders angegeben, soll der Begriff „eine hydrolysierbare Estergruppe“ der hier und in den Ansprüchen verwendet wird, einschließen eine Estergruppe, die physiologisch verträglich und unter physiologischen Bedingungen hydrolysierbar ist, wie C_1 - C_6 -Alkyl, Benzyl und Pivaloyloxymethyl.

In den Verbindungen der Formel I sollen alle Doppelbindungen in der trans-Konfiguration d. h. (E) vorliegen, wie in den hier und in den Ansprüchen verwendeten Strukturformeln angegeben.

Da die Verbindungen der vorliegenden Erfindung ein oder zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten können, schließt die Erfindung alle möglichen Enantiomeren und diastereomeren Formen der Verbindung der Formel I, wie sie hier und in den Ansprüchen beschrieben werden, ein. Die Verbindungen der Formel I, die zwei Asymmetriezentren enthalten, können vier mögliche Stereoisomere erzeugen, die als (R, R)-, (R, S)-, (S, R)- und (S, S)-Enantiomere bezeichnet werden; alle vier Stereoisomere werden im Rahmen dieser Verbindung in Betracht gezogen. Speziell können die Verbindungen der Formel I, die Hydroxygruppen in 3- und 5-Stellung tragen, vier mögliche Stereoisomere bilden, die als (2R, 5S)-, (3S, 5R)-, (3R, 5R)- und (3S, 5S)-Stereoisomer bezeichnet werden. Hier und in den Ansprüchen soll der Begriff „(±)-erythro“ das Gemisch der (3R, 5S)- und (3S, 5R)-Enantiomeren und der Begriff „(±)-threo“ das Gemisch der (3R, 5R)- und (3S, 5S)-Enantiomeren bezeichnen. Die Verwendung einer einzelnen Bezeichnung wie (3R, 5S)- soll hauptsächlich ein Stereoisomer bezeichnen. Die Verbindungen der Formel I haben ebenfalls zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, und zwar in 4- und 6-Stellung, und die entstehenden vier Stereoisomere können als (4R, 6S)-, (4S, 6R)-, (4R, 6R)- und (4S, 6S)-Stereoisomer bezeichnet werden. Hier und in den Ansprüchen soll der Begriff „trans“-Lacton ein Gemisch der (4R, 6S)- und (4S, 6R)-Enantiomeren und der Begriff „cis“-Lacton ein Gemisch der (4R, 6R)- und (4S, 6S)-Enantiomeren bedeuten. Die Isomeregemische können nach bekannten Methoden in die einzelnen Isomere aufgetrennt werden, z. B. durch fraktionierte Kristallisation, Adsorptionschromatographie oder andere geeignete Trennverfahren. Gebildete Racemate können in herkömmlicher Weise nach Einführung geeigneter salzbildender Gruppen in die Antipoden aufgetrennt werden, z. B. durch Bildung eines diastereomeren Salzgemisches mit optisch aktiven salzbildenden Reagenzien, Auftrennung des Gemisches in diastereomere Salze und Umwandlung der aufgetrennten Salze in die freien Verbindungen. Die möglichen enantiomeren Formen können auch durch Fraktionierung an chiralen Hochdruck-Flüssigkeitschromatographiesäulen getrennt werden.

Wenn es gewünscht wird, das (+)-Isomer der Verbindungen der Formel I herzustellen, kann das synthetische (±)-Isomer der vorliegenden Verbindung nach bekannten Trennverfahren aufgelöst werden. Als Beispiel eines Trennverfahrens in dieser allgemeinen Verbindungsklasse beschreibt das USA-Patent Nr. 4,375,475, erteilt am 1. März 1983 an A. K. Willard et al., die Auftrennung eines racemischen (±)-trans-Lactons mit überschüssigem (+)-1-Phenyl-ethylamin (oder dem entsprechenden (-)-1-Phenylethylamin), Auftrennung der entstehenden zwei diastereomeren Amine und Hydrolyse z. B. zu dem entsprechenden Natriumsalz. Das entstehende Salz kann dann auf herkömmliche Weise in die entsprechende Säure, den Ester und das Lacton umgewandelt werden. Vorzugsweise können die optisch aktiven Enantiomeren der Verbindungen der Formel I nach stereoselektiven Syntheseverfahren dargestellt werden, von denen einige hier beschrieben werden. Die Verwendung optisch aktiver Reagenzien in Verbindung mit der hier beschriebenen geeigneten Vorstufe führt zu dem gewünschten Enantiomer der Verbindung der Formel I.

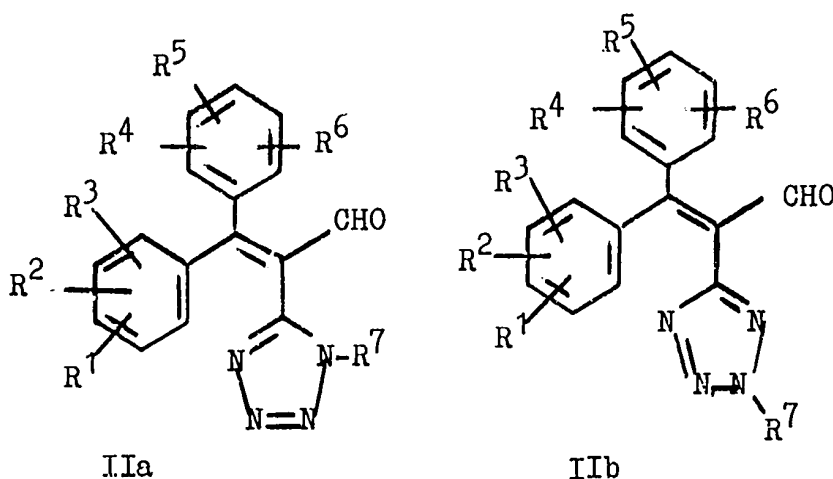
Da die Verbindungen der Formel I unterschiedliche Mengen Lösungsmittel zu enthalten scheinen, wie meistens durch die Elementaranalyse ausgewiesen, soll die vorliegende Erfindung auch die Solvate der Verbindungen der Formel I umfassen. In einigen Fällen scheint es, daß die Punkte echte Solvate sind, in anderen Fällen können die Produkte lediglich anhaftende Lösungsmittel enthalten oder ein Gemisch des Solvats mit etwas anhaftendem Lösungsmittel sein. Vorzugsweise ist das Solvat Wasser, insbesondere 1-3 Mol Wasser. Die nachfolgenden Beispiele geben die Lösungsmittelmenge wenn möglich in der Analyse an. Die Schmelzpunkte sind die der solvatisierten Produkte, wenn nicht anders angegeben.

In den Verbindungen der Formel I sind R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander vorzugsweise Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy. Mehr bevorzugt sind als R^1 und R^4 Wasserstoff und als R^2 , R^3 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy, und am meisten bevorzugt sind als R^1 und R^4 Wasserstoff und als R^2 , R^3 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy. Vorzugsweise ist n 0, 1 oder 2, mehr bevorzugt als n ist 1. Vorzugsweise ist tet 1H-Tetrazol-5-yl oder 1-substituiertes 1H-Tetrazol-5-yl. Mehr bevorzugt als tet ist 1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl, 1-Ethyl-1H-tetrazol-5-yl, 1-Isopropyl-1H-tetrazol-5-yl oder 1-(2-Methoxy-ethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl, und am meisten bevorzugt als tet ist 1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl. Vorzugsweise ist X -OH oder =O, am meisten bevorzugt als X ist -OH.

Vorzugsweise ist R^8 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder ein pharmazeutisch verträgliches Kation. Am meisten bevorzugt als R^8 ist ein pharmazeutisch verträgliches Kation, speziell Natrium oder Kalium.

Bei den Verbindungen der Formel I, worin A zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, die Hydroxygruppen tragen, ist das erythro-Isomer bevorzugt; am meisten bevorzugt ist das (3R, 5S)-Isomer. Bei den Verbindungen der Formel I, worin A zwei asymmetrische Kohlenstoffatome in der Lactonform enthält, ist das trans-Isomer bevorzugt; am meisten bevorzugt ist das (4R, 6S)-Isomer.

Die Verbindungen der Formel I können nach verschiedenen Verfahren hergestellt werden, vorzugsweise ausgehend von einer Verbindung der Formel IIa oder IIb,

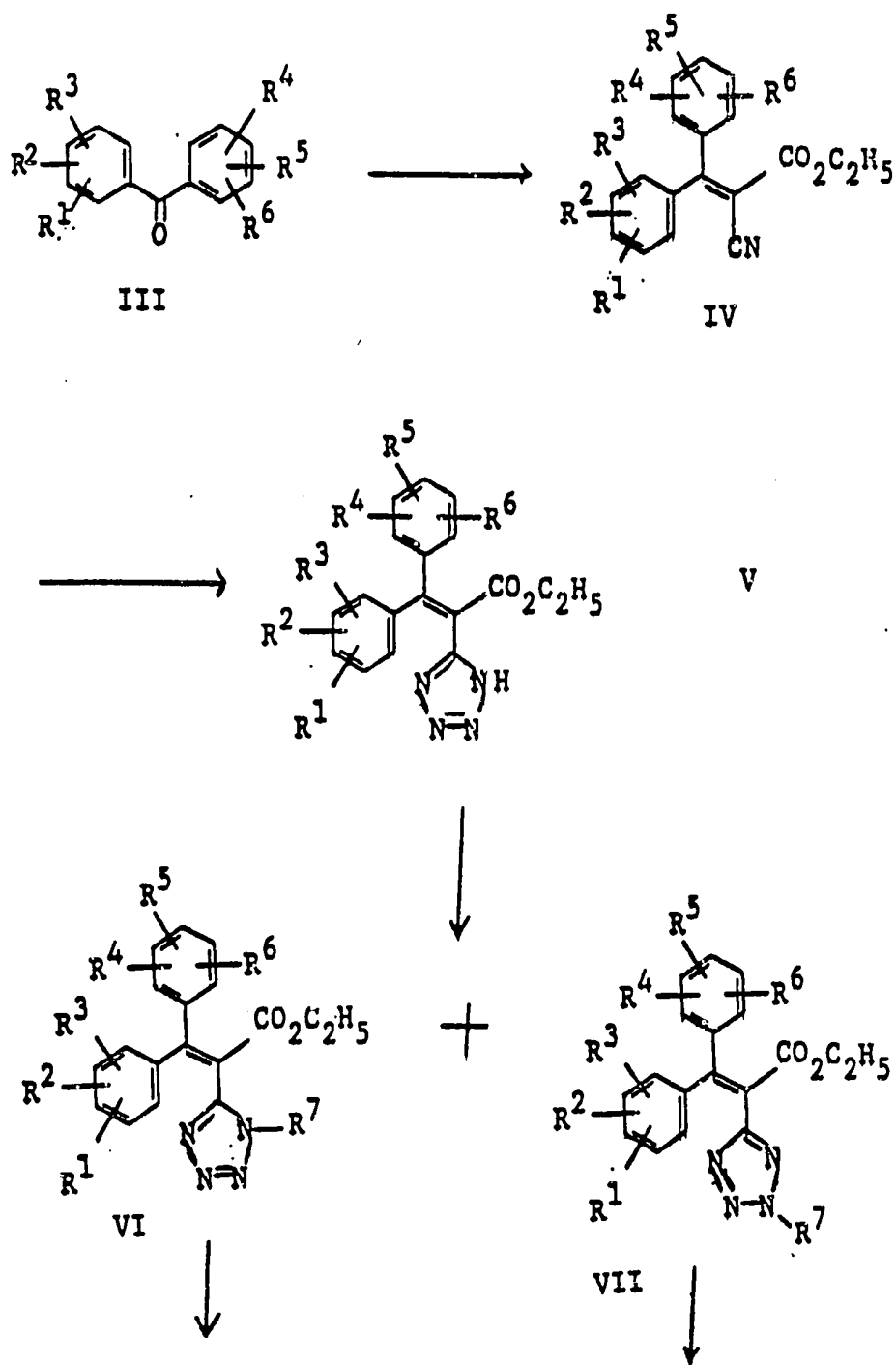


worin R^1 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl sind; R^2 , R^3 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy sind und R^7 C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- (niederes) Alkyl, 2-Methoxy-ethoxymethyl oder R^{7a} ist, worin R^{7a} Triphenylmethyl ist.

Die Verbindungen der Formeln IIa und IIb können aus gegebenenfalls substituierten Benzophenonen III durch Aldolkondensation zu dem tetrasubstituierten Olefin IV und Umwandlung in den Tetrazolester V, anschließende Alkylierung der Tetrazoleinheit und Reduktion der Estergruppe in den Verbindungen VI und VII mit anschließender Oxydation der entstehenden Alkohole VIII und IX erhalten werden, wie im Reaktionsschema 1 angegeben.

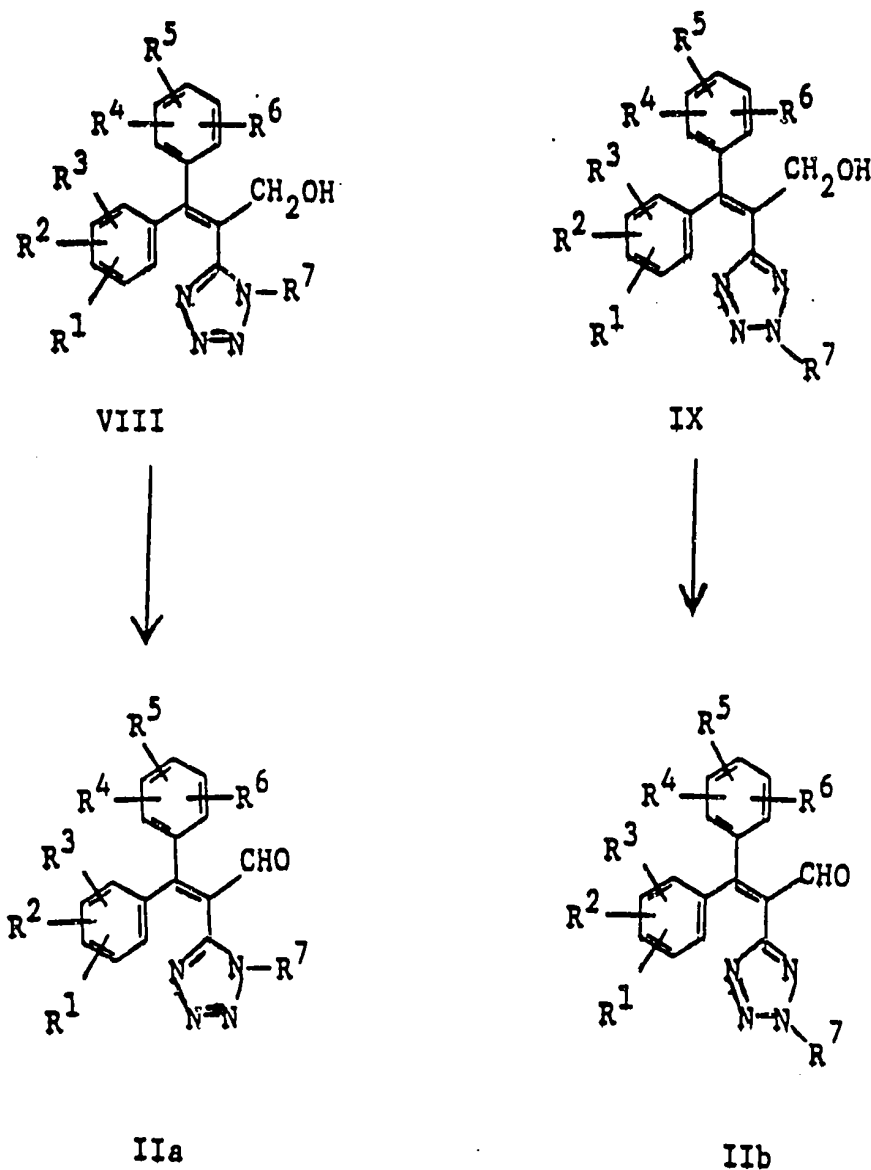
Reaktionsschema 1

Reaction Scheme 1



Reaktionsschema 1 (Fortsetzung)

Reaction Scheme 1 (Continued)



Im Reaktionsschema 1 sind R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 wie oben definiert. Die gegebenenfalls substituierten Benzophenone der Formel III können nach der allgemeinen und bekannten Friedel-Crafts-Reaktion eines durch Lewis-Säuren katalysierten Phenyls hergestellt werden, z.B. mit Aluminiumchlorid in Tetrachlorkohlenstoff bei etwa 0°C. Eine große Anzahl substituerter Benzophenone ist bekannt, und ihre Herstellung ist beschrieben, während viele andere käuflich zu erhalten sind. Beispielsweise sind viele der Ausgangsmaterialien der Formel III beschrieben in G. Olah, *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. 3, Part 1 und 2, Interscience Publishers, New York, 1964, sowie dort angegebene Literaturstellen. Die Friedel-Crafts-Reaktion kann zu einem Gemisch von Benzophenonen führen, und wenn ein solches entsteht, kann dieses nach herkömmlichen Verfahren getrennt werden.

Das entsprechende Benzophenon der Formel III kann mit Cyanessigester in einem Lösungsmittelgemisch, welches Eisessig und ein organisches Lösungsmittel wie Benzen oder Toluol enthält, in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise β -Alanin, behandelt werden. Die Reaktion wird bei der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels durchgeführt, und das gebildete Wasser wird azeotrop mit einer Dean-Stark-Falle oder einer ähnlichen Vorrichtung entfernt, bis die Bildung des tetrasubstituierten Olefins IV im wesentlichen vollständig ist. Die Nitrilgruppe in Verbindung IV wird dann in die heterocyclische Tetrazoleinheit der Verbindung V umgewandelt durch Umsetzung mit Azidotributylstannan in reiner Form oder in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Benzen, Toluol oder Xylen bei der Rückflußtemperatur dieses Lösungsmittels.

Die 1-H-Tetrazolverbindung der Formel V kann dann mit verschiedenen Alkylierungsmitteln nach bekannten Methoden alkyliert werden. So kann das 1-H-Tetrazol der Formel V mit einer starken Base wie Natriumhydrid in einem nicht reagierenden Lösungsmittel, z.B. Benzen, Toluol, Diethylether und N,N-Dimethylformamid oder einem Gemisch davon bei einer Temperatur zwischen -30°C und etwa 50°C und dann mit einem Alkylierungsmittel, z.B. Methyljodid, Ethyljodid, Bromtriphenylmethan usw. versetzt werden oder mit Isobutylen in Gegenwart einer starken Säure wie Schwefelsäure umgesetzt werden. Die Temperatur ist

nicht entscheidend und richtet sich üblicherweise nach dem verwendeten Alkylierungsmittel. Diese nichtspezifische Alkylierung führt zu einem Isomerengemisch von Alkylierungsprodukten, die nach herkömmlichen Methoden wie Kristallisation oder Chromatographie in die gewünschten 1-substituierten Tetrazolverbindungen VI und die 2-substituierten Tetrazolverbindungen VII getrennt werden können.

Bekanntlich kann durch Kombination von Reaktionsbedingungen mit einem speziellen Alkylierungsmittel vorwiegend ein Isomer erhalten werden. Beispielsweise wird bei der Alkylierung der Verbindung V, worin R^1 und R^4 p-Fluor sind und R^2 , R^3 , R^5 und R^6 Wasserstoff sind, mit Isobutylen vorzugsweise das 2-substituierte Tetrazol erhalten, wie in Beispiel 32 gezeigt.

Andererseits können die Alkylierungsbedingungen so variiert werden, daß das Mengenverhältnis der gebildeten Tetrazole VI und VII zwischen 1:1 und 5:1 schwankt. Wenn Verbindungen der Formel I hergestellt werden sollen, bei denen R^7 Wasserstoff ist, wird die Alkylierung der Verbindung V mit einer Schutzgruppe wie Triphenylmethyl vorgezogen. In diesem Falle wird vorwiegend das 2-Isomer der Verbindung VII gebildet, wie in Beispiel 106 gezeigt. Anschließend Entfernung der Schutzgruppe führt dann zu einer Verbindung der Formel I, worin R^7 Wasserstoff ist. So können die relativen Mengen der Alkylierungsprodukte VI und VII durch die Reaktionsbedingungen und die verwendeten Reagenzien beeinflusst werden.

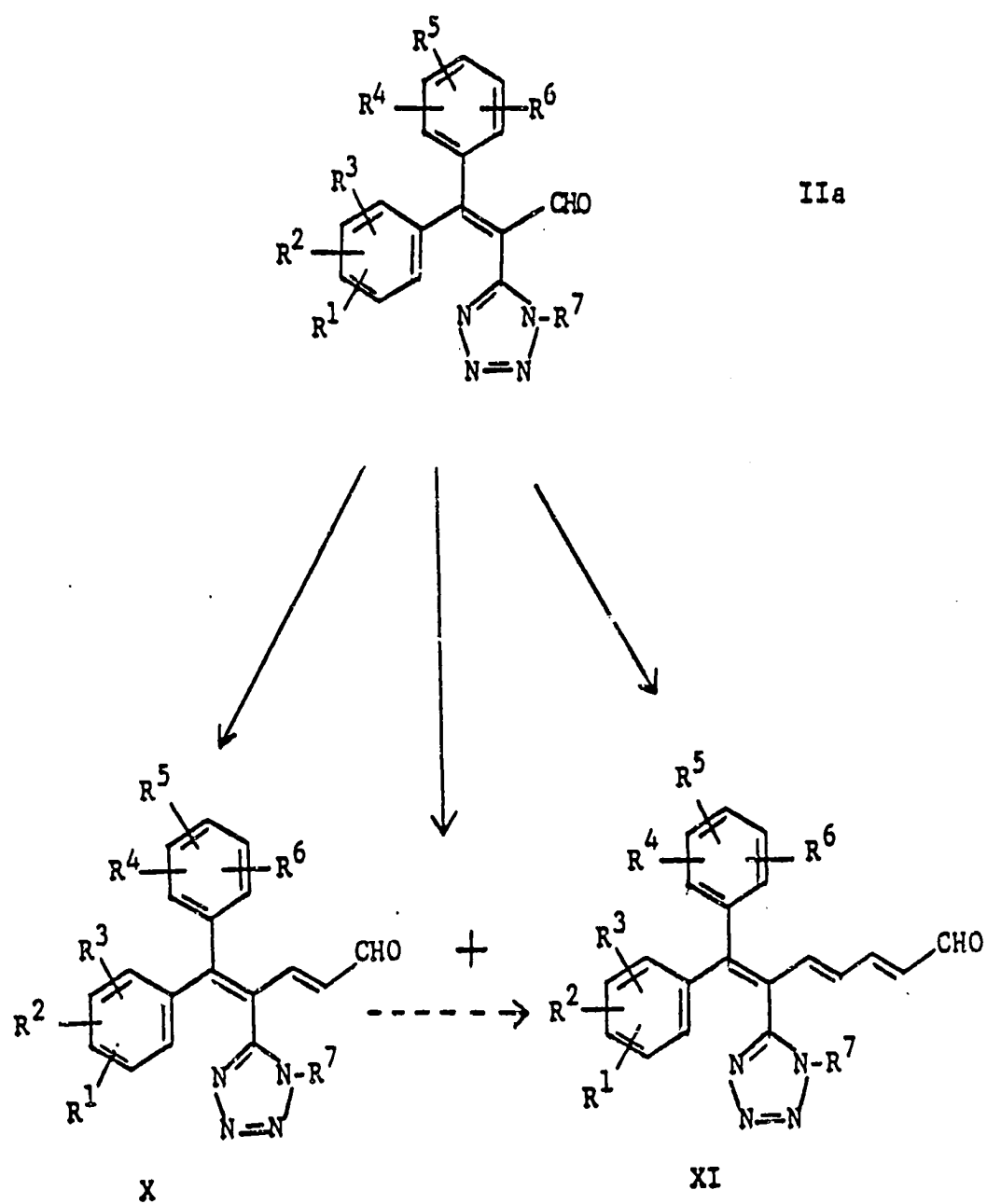
Die Tetrazolester der Formeln VI und VII können dann als Gemisch oder vorzugsweise nach Auftrennung nach Standardverfahren einzeln durch die Reihe bekannter Reaktionen in die Alkohole VIII und IX umgewandelt werden. Nach einem Reaktionsweg wird die Verbindung der Formel VI zuerst nach herkömmlichen Methoden hydrolysiert, z. B. durch basische Hydrolyse mit Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Natriumhydroxid. Die entstehende Säure (Beispiel 5) wird dann durch Umsetzung mit einem Reagenz wie Oxalylchlorid in Methylenchlorid bei Rückflußtemperatur in ein Acylchlorid umgewandelt (Beispiel 6A), und dieses wird mit einem Reduktionsmittel, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei -73°C zu den Alkoholen der Formel VIII reduziert. Die Alkohole der Formel IX können aus dem Ester der Formel VII durch eine ähnliche Reihe von Reaktionen hergestellt werden. Alternativ und mehr bevorzugt können die Alkohole VIII und IX aus den entsprechenden Estern VI und VII durch Reduktion mit Reduktionsmitteln wie Diisobutylaluminiumhydrid in einem nicht reduzierbaren inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid bei niedrigen Temperaturen, vorzugsweise bei etwa -78°C in einer Stufe hergestellt werden.

Das Gemisch der Allylalkohole der Formeln VIII und IX läßt sich mit herkömmlichen Oxydationsmitteln wie Pyridiniumchlorochromat in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Methylenchlorid bei Raumtemperatur leicht oxydieren. Mehr bevorzugt wird jedoch, die getrennten Allylalkohole der Formeln VIII und IX auf die gleiche Weise einzeln zu den entsprechenden Allylaldehyden der Formeln IIa und IIb zu oxydieren.

Die Verbindungen der Formel I können aus einer Verbindung der Formel IIa oder IIb nach verschiedenen alternativen Reaktionsschemata über verschiedene Klassen neuer Zwischenprodukte hergestellt werden. Die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin n 0, 1 oder 2 ist, muß notwendigerweise zu drei neuen Aldehyd-Zwischenprodukten führen. So wird, wenn Verbindungen der Formel I mit n = 0 dargestellt werden sollen, die Verbindung der Formel IIa oder IIb der entsprechenden anionischen Alkylierung, wie im folgenden beschrieben, unterworfen. Wenn jedoch Verbindungen der Formel I mit n = 1 oder 2 hergestellt werden sollen, werden die entsprechenden Wittig-Reaktionen durchgeführt, um die notwendigen neuen homologen Aldehyde X und XI für das 1-Isomer und die Aldehyde XII und XIII für das 2-Isomer herzustellen, wie in den Reaktionsschemata 2 und 3 gezeigt.

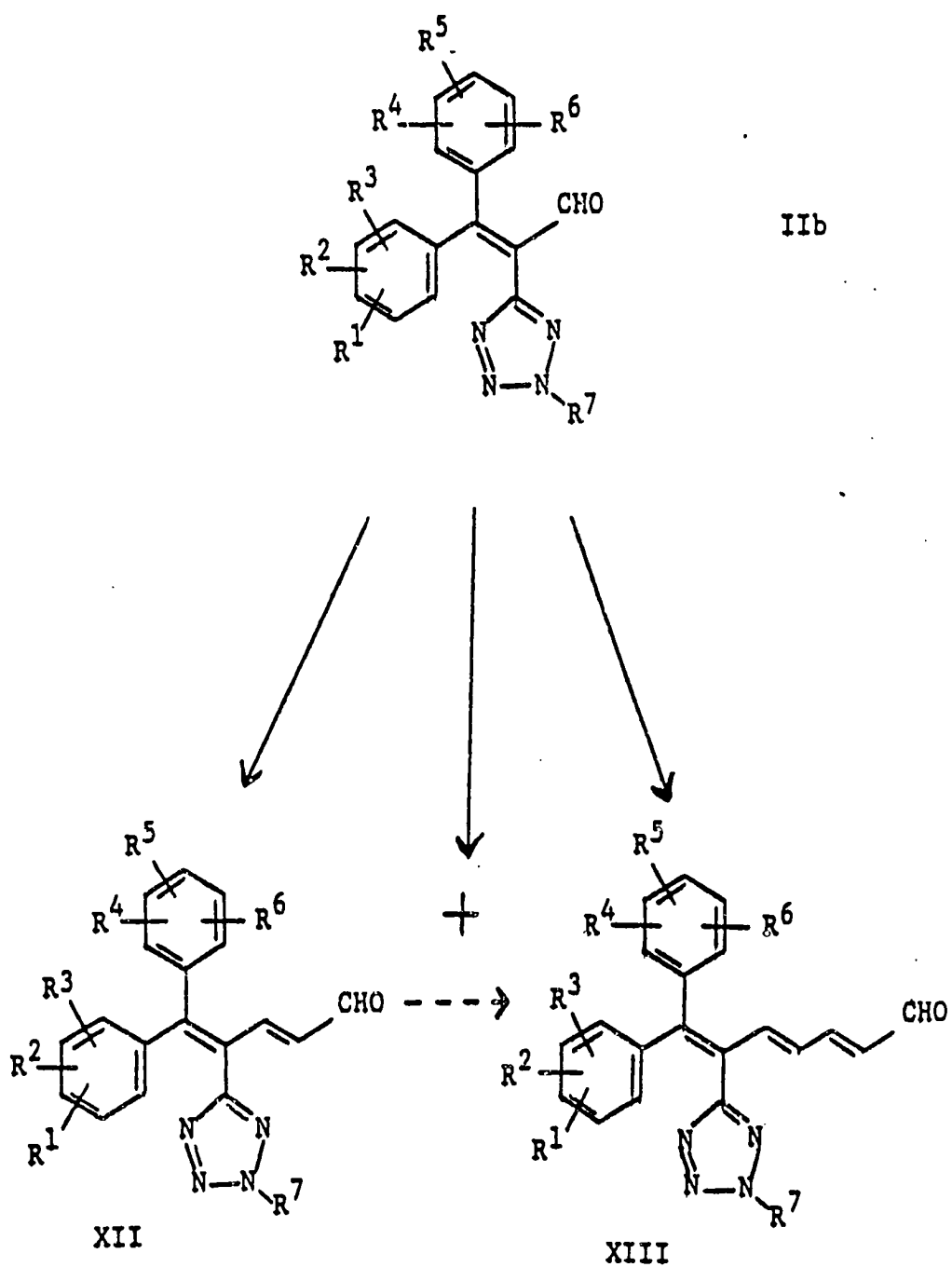
Reaktionsschema 2

Reaction Scheme 2



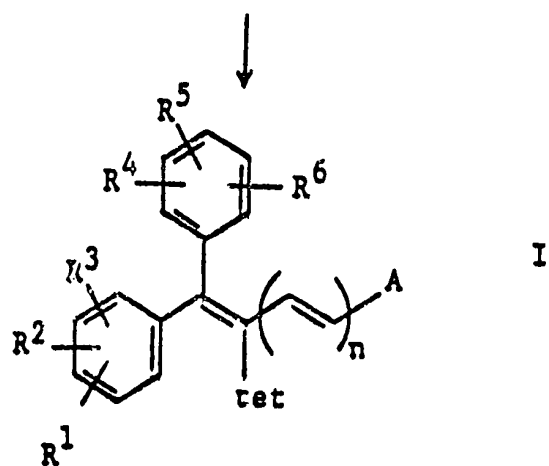
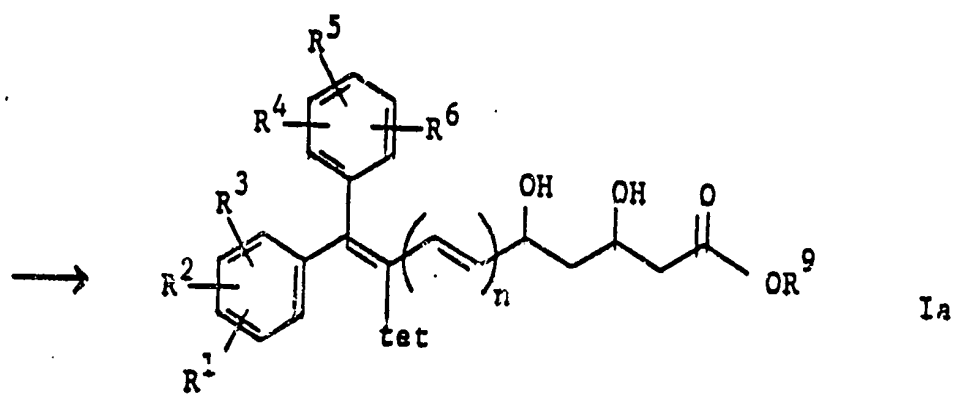
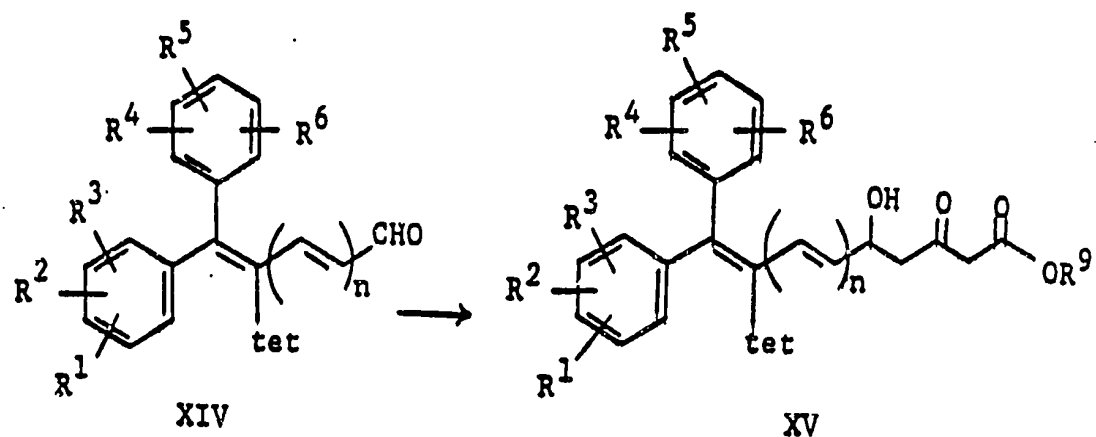
Reaktionsschema 3

Reaction Scheme 3



In den Reaktionsschemata 2 und 3 sind R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 wie oben definiert; R^7 kann auch R^{7a} sein, welches Triphenylmethyl ist. Im Reaktionsschema 2 kann beispielsweise ein Allylaldehyd der Formel IIa mit Triphenylphosphoranylidencetaldehyd in einem inerten Lösungsmittel wie Benzen, Toluol, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan oder Ähnlichem behandelt werden. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und kann zwischen Raumtemperatur und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels gehalten werden. Aus Bequemlichkeit bevorzugen wir, die Reaktion bei Rückflußtemperatur zu führen. Die Reaktionsbedingungen und die Zahl der Äquivalente Triphenylphosphoranylidencetaldehyd je Äquivalent einer Verbindung der Formel IIa ist natürlich von entscheidender Bedeutung. Wenn nur ein oder etwas mehr als ein Äquivalent Wittig-Reagenz angewendet wird, jedoch die Reaktionsbedingungen nicht sorgfältig kontrolliert werden, z. B. Zeit, Temperatur, Zugabeweise usw., kann ein Gemisch aus dem Dienaldehyd X und dem Trienaldehyd XI entstehen. Das Verhältnis der Aldehyde X und XI hängt natürlich von den Reaktionsbedingungen ab. Bei einem speziellen Beispiel, Beispiel 8, wird ein Mengenverhältnis von etwa 9:1 der Aldehyde der allgemeinen Formeln X und XI aus dem entsprechenden Aldehyd der allgemeinen Formel IIa gebildet. Die Wittig-Reaktion kann auch benutzt werden, um die selektive Reaktion und Trennung von Verbindungen zu unterstützen, indem weniger als ein Äquivalent des Wittig-Reagenzes eingesetzt wird, wobei vorwiegend der Dienaldehyd X gebildet wird. Die Verwendung von $1/2$ Äquivalent Wittig-Reagenz, wie in Beispiel 69 beschrieben, liefert den gewünschten Dienaldehyd X und nicht umgesetzten Aldehyd IIa, die leicht getrennt werden können. Vorzugsweise wird die Reaktion mit etwa einem Äquivalent Wittig-Reagenz unter kontrollierten Reaktionsbedingungen durchgeführt, z. B. wie in Beispiel 77 beschrieben, wobei der gewünschte Aldehyd X erhalten wird, ohne daß NMR-spektroskopisch der homologe Trienaldehyd nachweisbar war. Wenn jedoch die Trienaldehyde der Formel XI hergestellt werden sollen, wird die Reaktion des Aldehyds der Formel IIa mit mindestens zwei Äquivalenten Wittig-Reagenz durchgeführt, oder der Dienaldehyd X wird mit einem weiteren Äquivalent Wittig-Reagenz zu dem Trienaldehyd XI umgesetzt. Demgemäß kann die Bildung der gewünschten homologen Aldehyde X und XI, worin n 1 oder 2 ist, nach Wunsch kontrolliert werden, indem die entsprechende Menge Wittig-Reagenz und die entsprechenden Reaktionsbedingungen angewendet werden. Die Umwandlung eines Aldehyds der Formel IIb in die entsprechenden homologen Dienaldehyde der Formel XII und Trienaldehyde der Formel XIII, wie in Reaktionsschema 3 dargestellt, kann nach ähnlichen Methoden erfolgen wie oben für die Herstellung der Aldehyde der Formeln X und XI beschrieben. Einige der vinylogenen Aldehyde der Reaktionsschemata 2 und 3 lassen sich leicht und bequem isolieren, während dies bei anderen schwieriger ist. In speziellen Fällen, in denen die Aldehyde mit Hilfe der hier verwendeten Chromatographiesysteme schwer zu trennen sind, wird das Aldehydgemisch, z. B. die Aldehyde X und XI für den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt, nach dem die Trennung und Isolierung von Dien- und Trienverbindungen durch Chromatographie oder andere herkömmliche Verfahren leichter sein kann. Die Verbindungen der Formel I, worin X-OH ist, können aus einer Verbindung der Formel IIa, IIb, X, XI, XII oder XIII nach dem in Reaktionsschema 4 gezeigten allgemeinen Reaktionsweg hergestellt werden. Zum Zwecke der Diskussion sind alle Aldehyde der Reaktionsschemata 2 und 3 zu einer Formel XIV zusammengefaßt, worin n 0, 1 oder 2 ist und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind.

Reaktionsschema 4



Im Reaktionsschema 4 kann das vorletzte Zwischenprodukt der Formel XV, worin R^9 eine hydrolysierbare Estergruppe wie Methyl-, Ethyl oder tert-Butylester ist, aus dem entsprechenden Aldehyd der Formel XIV durch Reaktion mit dem in situ erzeugten Dianion des entsprechenden Acetessigesters hergestellt werden, wie z. B. in den Beispielen 10 und 90 beschrieben. Die Reaktion kann in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bei niedrigen Temperaturen zwischen -78°C und 0°C , vorzugsweise zwischen etwa -78°C und -40°C durchgeführt werden, bis die Reaktion nahezu vollständig ist. Wenn eine Verbindung der Formel XV aus einem Aldehydgemisch der Formel XIV hergestellt wurde, können die verschiedenen Verbindungen der Formel XV, worin n 1 bzw. 2 ist, in diesem Stadium vorteilhaft nach herkömmlichen Methoden getrennt und isoliert werden.

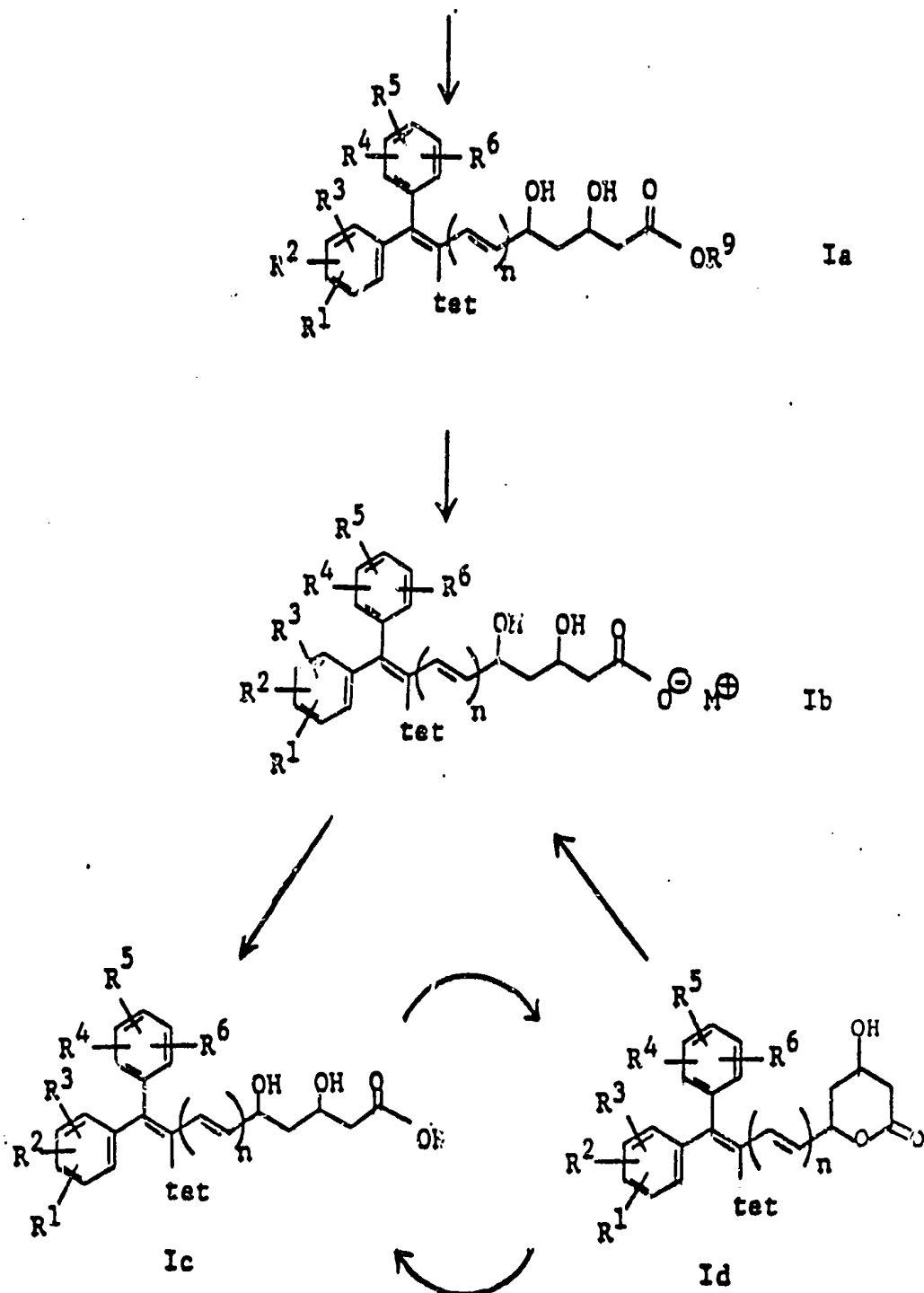
Der Ketonester der Formel XV kann durch Reduktion des Ketonradikals mit bekannten Reduktionsmitteln, z. B. Natriumborhydrid, Natrium-cyanoborhydrid, Zinkborhydrid, Disiamylboran, Diboran, Ammoniak-Boran, tert-Butylamin-Boran, Pyridin-Boran, Lithium-tri-sec-butylborhydrid oder ähnliche Reduktionsmittel, die die Carbonsäureestergruppe weder reduzieren noch hydrolysieren, zu dem Dihydroxyester der Formel Ia reduziert werden. Vorzugsweise erfolgt die Reduktion stereospezifisch als stereospezifische Zweistufenreaktion, um die Bildung des bevorzugten erythro-Isomers der Verbindung der Formel I zu maximieren. Die stereospezifische Reduktion einer Verbindung der Formel XV erfolgt mit trisubstituierten Alkylboranen, vorzugsweise Triethylboran, oder Alkoxydialkylboranen, vorzugsweise Methoxydiethylboran oder Ethoxydiethylboran (Tetrahedron Letters, 28, 155 (1987)) bei einer Temperatur zwischen etwa -70°C und Raumtemperatur. Der gebildete Komplex wird dann mit Natriumborhydrid bei einer Temperatur zwischen etwa 50°C und etwa -78°C in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Diethylether oder 1,2-Dimethoxy-ethan, vorzugsweise Tetrahydrofuran, reduziert. Die Reduktion wird dann durch Zugabe von Methanol vervollständigt. Die durch die stereospezifische Reaktion gebildete Verbindung der Formel Ia enthält zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, die die Hydroxygruppen in erythro-Konfiguration tragen. Die Reduktion des Ketonradikals unter den hier verwendeten Reaktionsbedingungen führt also vorwiegend zu den erythro-Isomeren der Verbindungen der Formel Ia, während nur kleine Mengen der weniger bevorzugten threo-Isomere gebildet werden. Das Verhältnis erythro/threo der gebildeten Verbindungen variiert entsprechend der speziellen verwendeten Verbindung und den angewendeten Reaktionsbedingungen. Normalerweise liegt dieses Verhältnis bei etwa 9:1 bis 98:2. Dagegen führt eine nichtspezifische Reduktion normalerweise zu einem 1:1-Isomerengemisch. Trotzdem kann das Isomerengemisch noch nach herkömmlichen Methoden getrennt und gereinigt werden und nach bekannten Methoden in die Verbindungen der allgemeinen Formel I umgewandelt werden.

Die Verbindungen der Formel I, bei denen A durch einen Substituenten definiert ist, in dem X und R^8 vorkommen, und X-OH und R^8 Wasserstoff ist (1c), oder R^8 eine hydrolysierbare Estergruppe ist (1a) oder ein Kation, das ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz bildet (1b), oder bei denen A in Lactonform vorliegt (1d), können gemäß Reaktionsschema 5 hergestellt und nach Wunsch ineinander umgewandelt werden.

Reaktionsschema 5

Reaction Scheme 5

Compounds of Formula I



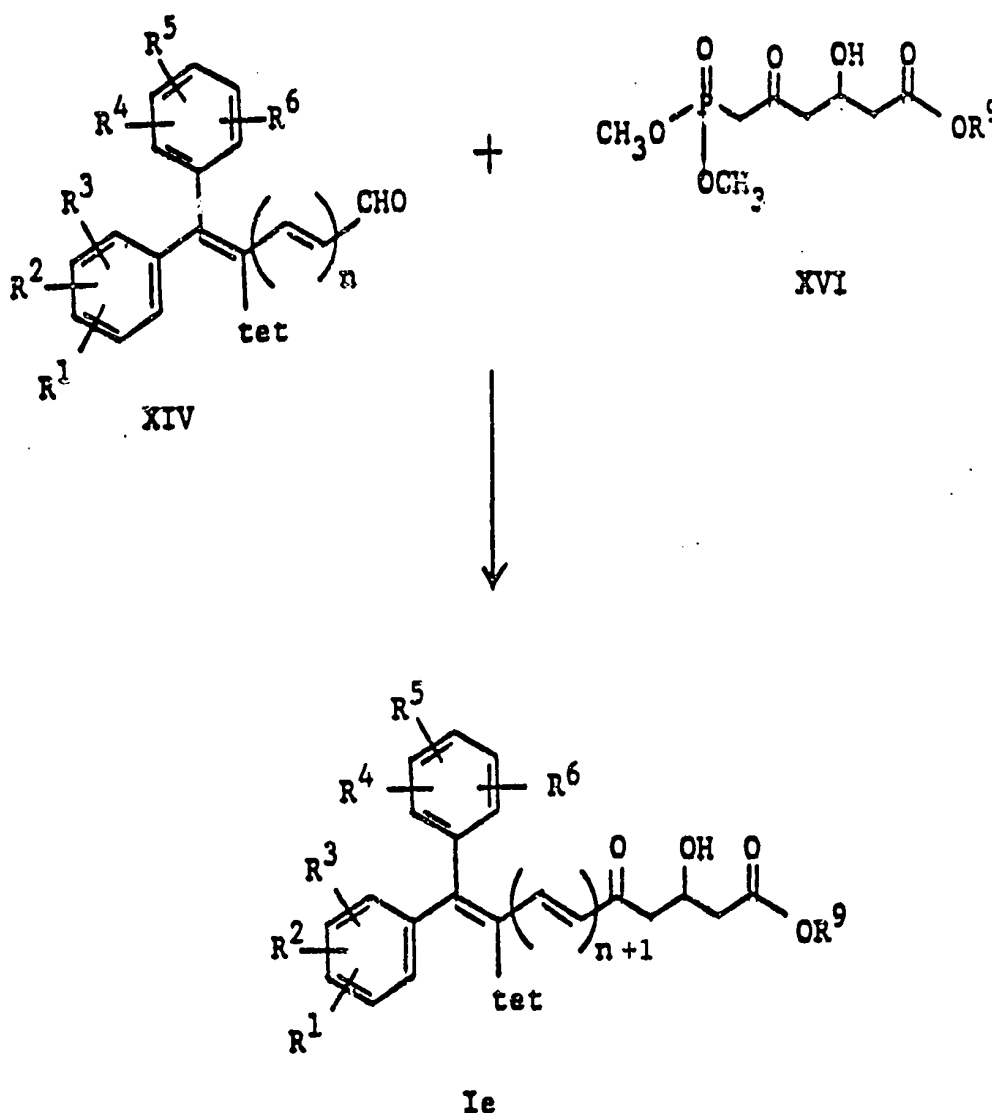
Im Reaktionsschema 5 sind $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$, tet und n wie oben definiert, R^9 ist eine hydrolysierbare Estergruppe und $M^{\oplus}$ ist ein Kation. Die Herstellung einer Verbindung der Formel Ib aus einer Verbindung der Formel Ia erfolgt vorzugsweise durch basische Hydrolyse mit Basen wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und Lithiumhydroxid in einem organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Ethanol und Methanol bei einer Temperatur zwischen 0°C und etwa 50°C . Das Kation ist normalerweise bestimmt durch das verwendete Hydroxid. Wenn gewünscht, kann das Kation jedoch auch mit Hilfe von Ionenaustauscherharzen gegen ein anderes Kation ausgetauscht werden.

Die Verbindung der Formel Ic kann nach herkömmlichen Lactonisierungsmethoden zu dem entsprechenden Lacton der Formel Id cyclisiert werden, z. B. durch Erhitzen der Säure in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Benzen, Toluol und Xylen und azeotrope Abtrennung des gebildeten Wassers oder durch Behandlung der Verbindung der Formel Ic in einem inerten organischen Lösungsmittel, z. B. Toluol, Benzen, Diethylether oder Methylenchlorid mit einer Säure wie p-Toluensulfonsäure in Gegenwart eines Trockenmittels, z. B. Na_2SO_4 , MgSO_4 oder Molekularsieben. Vorzugsweise erfolgt die Lactonisierung durch Aktivierung des Carboxylrests mit einem Carbodiimid, wie in den Beispielen beschrieben, in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Methylenchlorid oder Essigester bei Raumtemperatur, wobei das Lacton der Formel Id gebildet wird. Wenn die relative stereochemische Konfiguration der beiden Kohlenstoffatome, die die Hydroxygruppen tragen, in Formel Ic als erythro festgestellt ist, führt die Lactonisierung zu dem bevorzugten trans-Lacton der Formel Id, anderenfalls führt die Lactonisierung zu einem Gemisch des trans- und cis-Lactons.

Das gebildete Lacton der Formel Id kann, wenn gewünscht, mit Basen oder Säuren zu den Verbindungen der Formel Ib bzw. Ic hydrolysiert werden, oder das Lacton kann in Gegenwart eines Alkohols zu den Verbindungen der Formel Ia hydrolysiert werden. Die Verbindungen der Formel I, worin X im Substituenten A = 0 ist, können durch Reaktion eines entsprechenden Aldehyds der Formel XIV mit der Phosphonatverbindung der Formel XVI hergestellt werden, wie in Reaktionsschema 6 gezeigt.

Reaktionsschema 6

Reaction Scheme 6

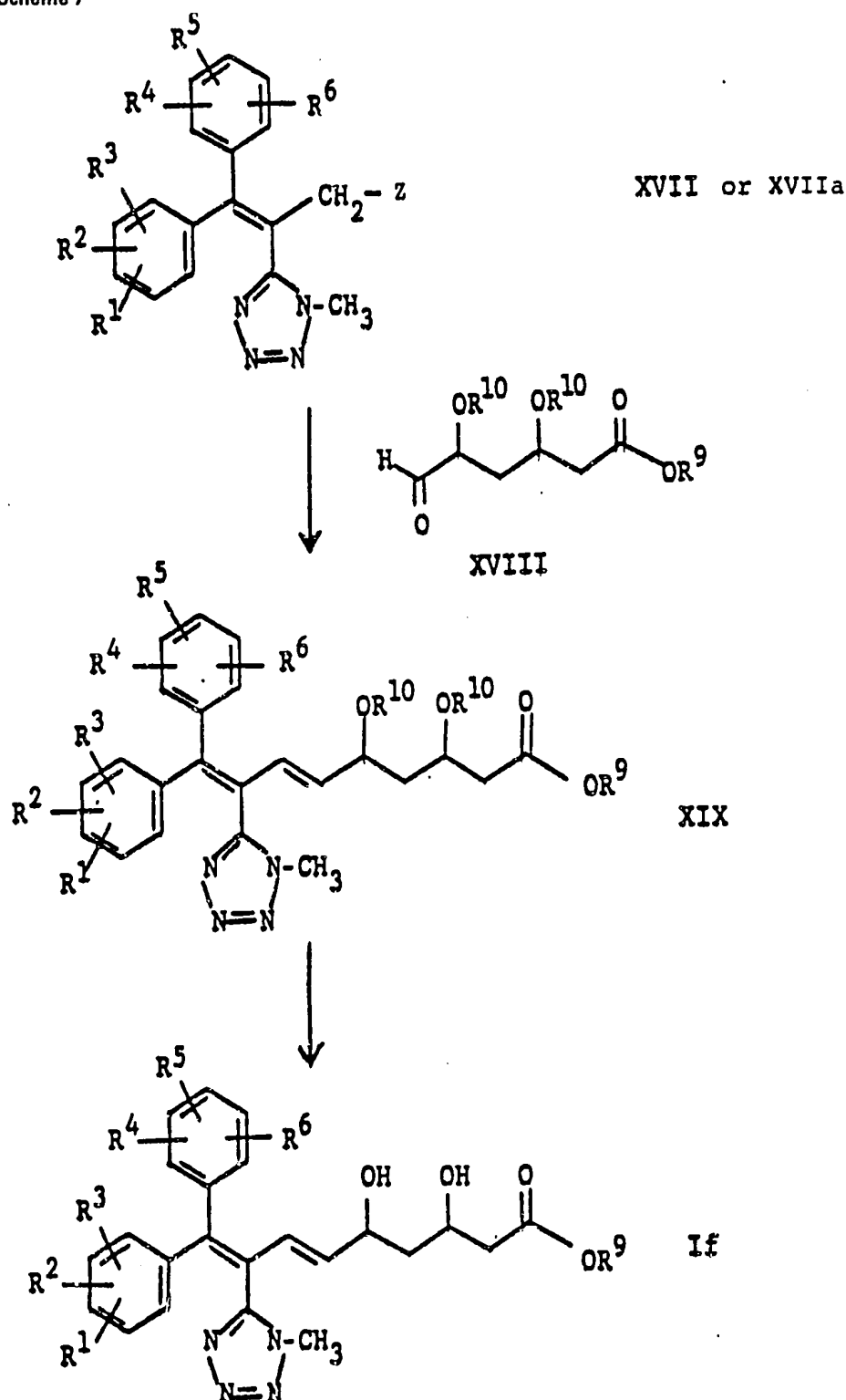


Im Reaktionsschema 6 sind R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , tet und n wie oben definiert und R^9 ist eine hydrolysierbare Estergruppe. Die Herstellung einer Verbindung der Formel Ie kann erfolgen, wie in Reaktionsschema 6 illustriert, in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Acetonitril, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrahydrofuran usw. bei einer Temperatur zwischen 0°C und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Raumtemperatur in Gegenwart einer geeigneten organischen Base. Geeignete organische Basen sind tertiäre Amine wie Triethylamin, N-Methyl-morpholin, N-Methyl-piperidin, 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) usw. Die entstehende Verbindung der Formel Ie, worin R^9 eine hydrolysierbare Estergruppe ist, kann, wenn gewünscht, nach herkömmlichen Methoden zu Verbindungen der Formel I hydrolysiert werden, worin R^9 durch den Substituenten R^8 ersetzt ist, wie hier in Reaktionsschema 5 beschrieben ist.

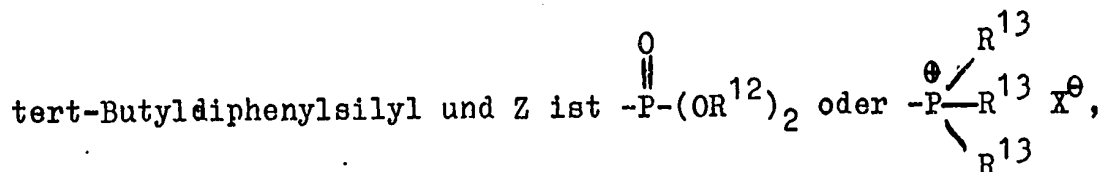
In einem alternativen Reaktionsweg kann eine bevorzugte Verkörperung der Verbindungen der Formel I, worin $n = 1$ ist, X-OH ist und tet 1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl ist, nach dem in Reaktionsschema 7 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Reaktionsschema 7

Reaction Scheme 7



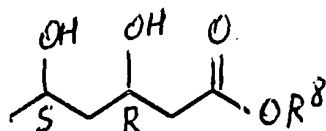
In Reaktionsschema 7 sind R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert, R^9 ist eine hydrolysierbare Estergruppe, R^{10} ist



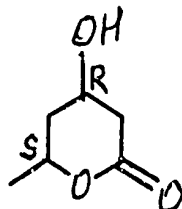
worin R^{12} C_1 - C_4 -Alkyl ist, R^{13} Phenyl ist, welches unsubstituiert oder durch ein oder zwei C_1 - C_4 -Alkyl- oder Chlorsubstituenten substituiert ist, und X Brom, Chlor oder Iod ist. Das Phosphoniumsalz der Formel XVII oder Phosphonat der Formel XVIIa, das in der USA-Patentanmeldung Serial No. 018,580, registriert am 25. Februar 1987, und in der teilweisen Fortsetzung U.S.A.-Patentanmeldung Serial No. _____ (CT-1890A), registriert am _____ (gleichzeitig) durch uns und unsere Kollegen Neelakantan Balasubramanian und Peter J. Brown, beschrieben ist, kann mit dem silylgeschützten Aldehyd der Formel XVIII, der seinerseits nach dem in Tetrahedron Letters 25, 2435 (1984) und im USA-Patent 4,571,428 beschriebenen Verfahren hergestellt werden kann, zu der silylgeschützten Verbindung der Formel XIX umgesetzt werden. Die Reaktion kann in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethyl-formamid in Gegenwart einer starken Base, z. B. Lithiumdiisopropylamid, Butyllithium oder Kalium-tert-butylat bei einer Temperatur zwischen -78°C und etwa 0°C durchgeführt werden.

Die Verbindung der Formel XIX läßt sich dann leicht nach bekannten Verfahren desilylieren, z. B. durch 48%ige Fluorwasserstoffsäure und vorzugsweise mit Tetrabutylammoniumfluorid in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Acetonitril, wobei die Erythro-Verbindungen der Formel If gebildet werden, einer mehr bevorzugten Verkörperung der Verbindungen der Formel Ia. Der Substituent R^9 kann dann in den Substituenten R^8 umgewandelt werden, wie hier in Reaktionsschema 5 beschrieben und illustriert.

Wenn vorwiegend ein Stereoisomer einer Verbindung der Formel I hergestellt werden soll, werden vorzugsweise optisch reine Ausgangsmaterialien verwendet. Die verschiedenen Verfahren zur Herstellung eines Isomers einer Verbindung der Formel I, worin X-OH ist, sind in den Reaktionsschemata 8, 9 und 10 illustriert. Das am meisten bevorzugte Isomer einer Verbindung der Formel I, worin A definiert ist als



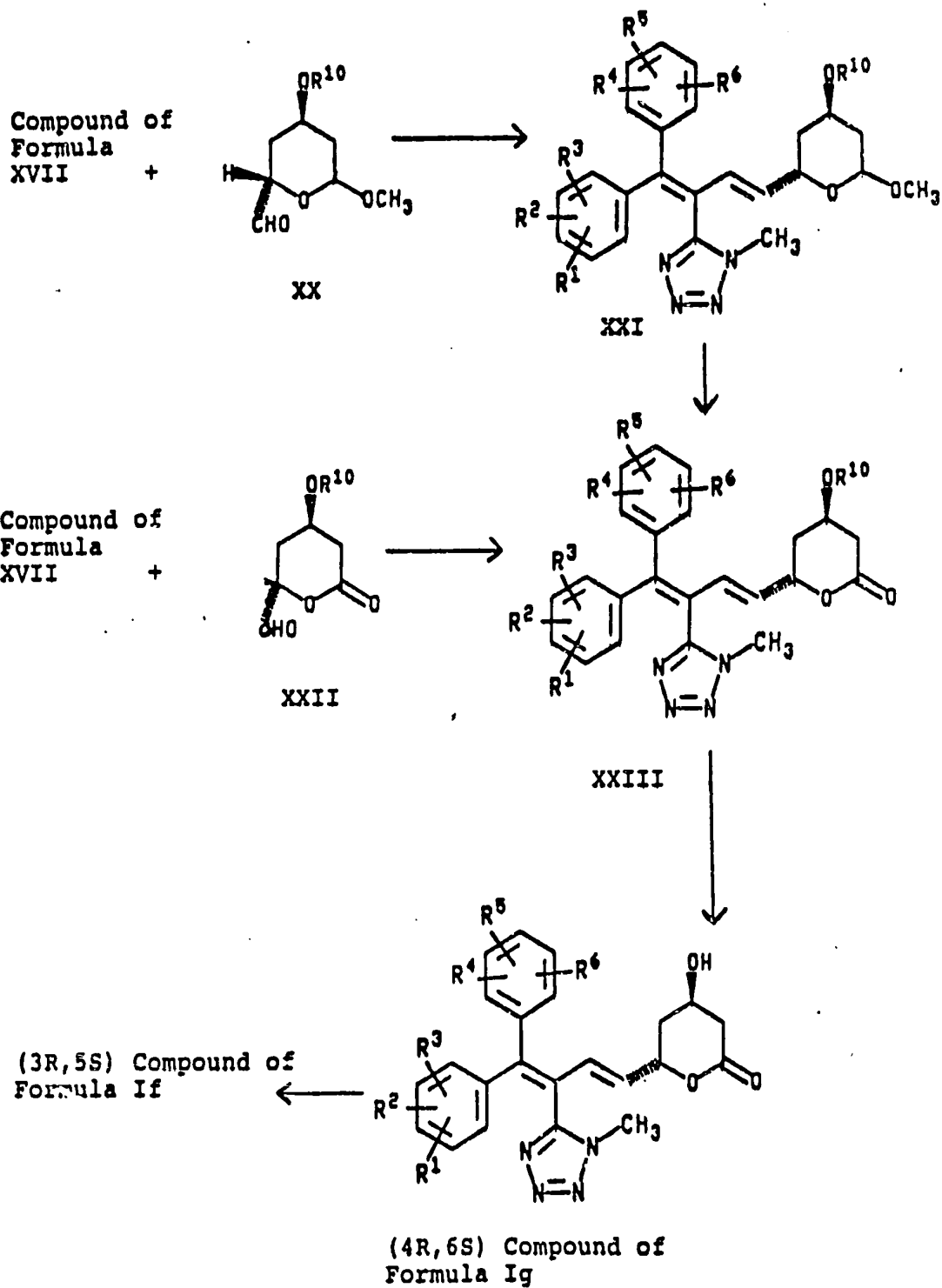
ist das (3R,5S)-Isomer, und das am meisten bevorzugte Isomer einer Verbindung der Formel I, worin A definiert ist als



ist das (4R,6S)-Isomer. Man benötigt eigentlich nur eine der beiden obigen Definitionen von A für Verbindungen der Formel I, da diese, wie in Reaktionsschema 5 gezeigt, ineinander umgewandelt werden können. Zur Illustration der Verwendung optisch reiner Ausgangsmaterialien wird die Herstellung einer bevorzugten Verkörperung einer Verbindung der Formel I wie des (3R,5S)-Isomers einer Verbindung der Formel If auf drei Synthesewegen in den Reaktionsschemata 8, 9 und 10 gezeigt.

Reaktionschema 8

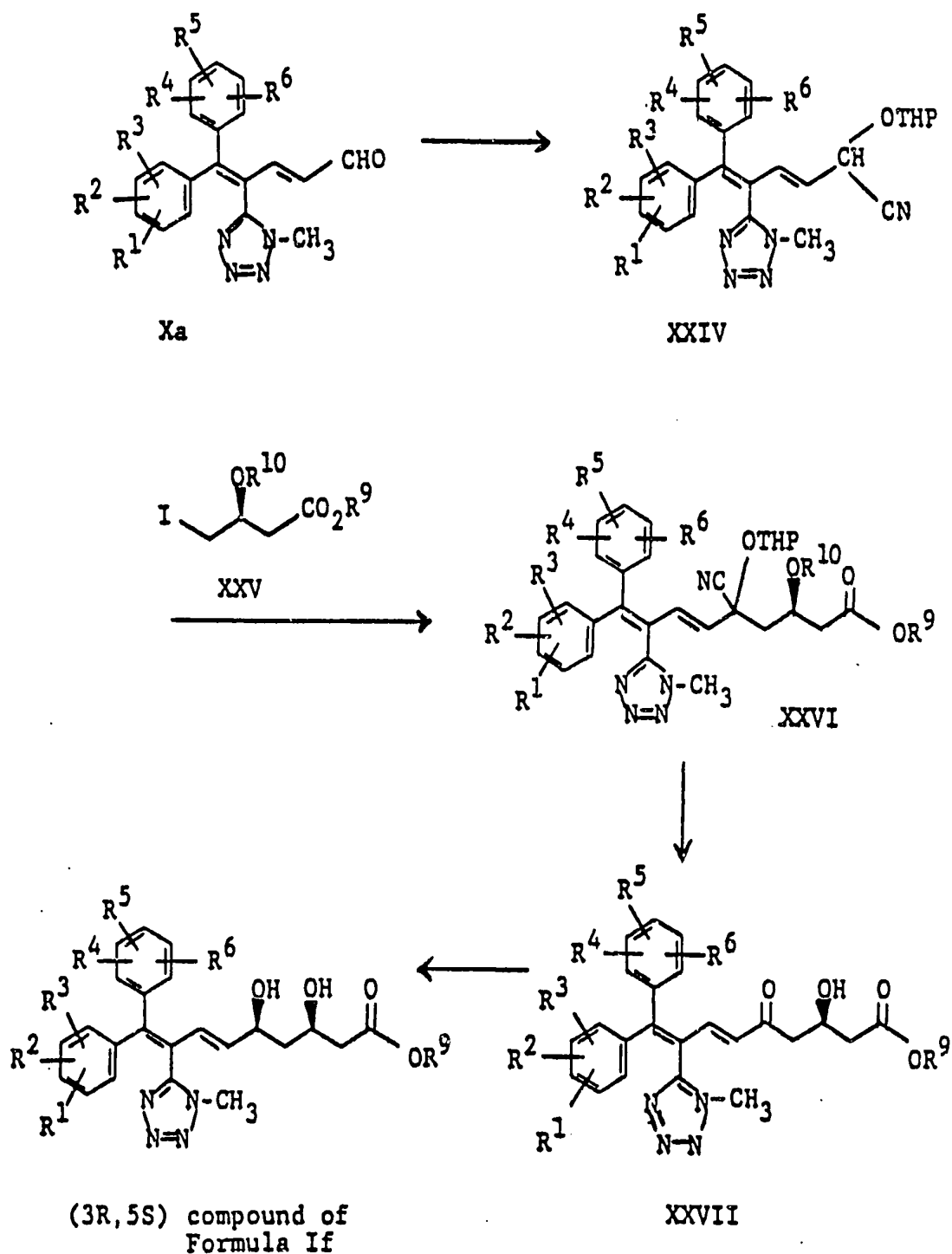
Reaction Scheme 8



Im Reaktionsschema 8 sind $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ wie oben definiert und R^{10} ist tert-Butyldiphenylsilyl. Die Ausgangsmaterialien XX und XXII sind bekannt, und ihre Herstellung ist beschrieben in Tetrahedron Letters 23, 4305 (1982) und USA-Patent 4,613,610. Die Verbindung der Formel XVII oder XVIIa kann mit der Verbindung der Formel XX in einem inerten Lösungsmittel zu den Verbindungen der Formel XXI umgesetzt werden, die dann mit Säure in einem Lösungsmittelgemisch, das Essigsäure, Tetrahydrofuran und Wasser enthält, hydrolysiert werden kann, woran sich eine milde Oxydation mit Pyridiniumchlorochromat in Methylenchlorid zu dem gewünschten trans-Lacton der Formel XXIII anschließt. Alternativ kann das trans-Lacton der Formel XXIII auch direkt durch Kondensation einer Verbindung der Formel XVII und einer Verbindung der Formel XXII hergestellt werden. Desilylierung mit 48%iger Fluorwasserstoffsäure in Acetonitril, aber vorzugsweise mit Tetrabutylammoniumfluorid liefert das (4R,6S)-Isomer einer Verbindung der Formel Ig, die dann, wenn gewünscht, in das (3R,5S)-Isomer einer Verbindung der Formel If umgewandelt werden kann.

Reaktionsschema 9

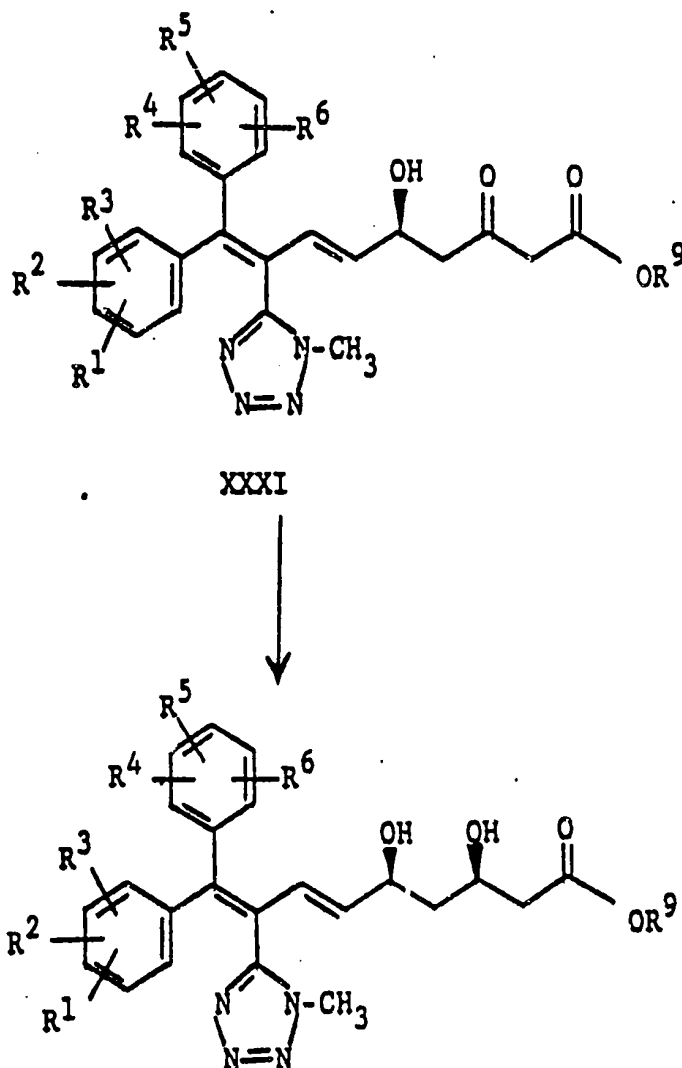
Reaction Scheme 9



Der zweite stereospezifische Weg ist in Reaktionsschema 9 angegeben, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind, R^9 eine hydrolysierbare Estergruppe und R^{10} tert-Butyldimethylsilyl ist. Der Dienaldehyd der Formel Xa kann mit Natriumcyanid behandelt werden, und das dabei erhaltene Cyanhydrin wird in das Tetrahydropyranyl-(THP)-Derivat der Formel XXIV umgewandelt. Die Verbindung der Formel XXVI kann hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung der Formel XXIV, die vorher mit einer starken Base wie Butyllithium behandelt wird, mit dem Iodester der Formel XXV. Die Herstellung des optisch reinen geschützten Iodhydrins XXV, worin R^{10} tert-Butyldimethylsilyl und R^9 Methyl ist, ist in Tetrahedron Letters **25**, 2951 (1985) beschrieben. Die Entfernung der Schutzgruppen kann durch saure Hydrolyse zu dem Ketoalkohol der Formel XXVII erfolgen. Die stereospezifische Reduktion einer Verbindung der Formel XXVII mit Natriumborhydrid/Triethylboran oder Natriumborhydrid/Alkoxydialkylboran, wie hier beschrieben, kann angewendet werden, um die 5-Oxogruppe zur gewünschten (5S)-Stereochemie zu reduzieren, so daß das (3S,5R)-Enantiomer der Verbindung der Formel If erhalten wird. So bietet Reaktionsschema 9 eine Methode zur Herstellung des (3R,5S)-Isomers einer Verbindung der Formel I durch Anwendung des optisch reinen Ausgangsmaterials XXV, das über das entsprechend substituierte Kohlenstoffatom in 3-Stellung verfügt, das die stereospezifische Reduktion der 5-Oxo-Funktion lenkt.

Reaktionsschema 10 (Fortsetzung)

Reaction Scheme 10 (Continued)

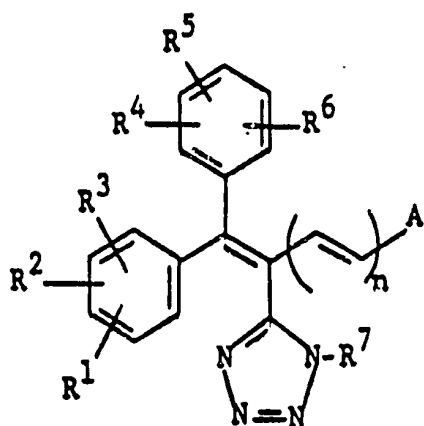


(3R,5S) Compound of Formula If

Der dritte stereospezifische Weg ist in Reaktionsschema 10 dargestellt, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^9 wie oben definiert sind. Das Ausgangsmaterial der Formel XXVIII ist bekannt. Seine Herstellung ist in Tetrahedron Letters 25, 5031 (1984) beschrieben. Die Verbindung der Formel XXVIII wird zuerst mit einer nicht nucleophilen Base, vorzugsweise Lithiumdiisopropylamid, in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran behandelt, und das gebildete Enolat wird dann mit einem Allylaldehyd der Formel Xa zum Triphenylester der Formel XXIX umgesetzt.

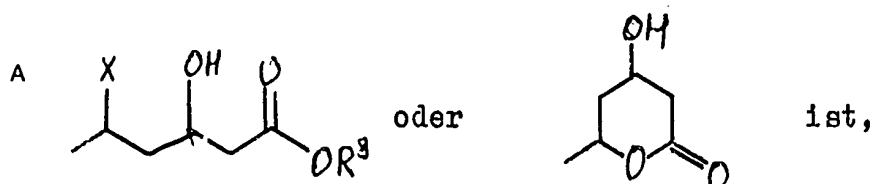
Wenn die Verbindung der Formel XXIX mit Natriummethylat in Methanol behandelt wird, kann der Methylester der Formel XXX isoliert werden. Wenn der Methylester der Formel XXX mit dem Anion von tert-Butylacetat umgesetzt wird, welches in situ mit einer nicht nucleophilen Base wie Lithiumdiisopropylamid erzeugt wird, entsteht der Ketoester der Formel XXXI. Alternativ kann die Herstellung einer Verbindung der Formel XXXI auch durch direkte Behandlung des Triphenylesters der Formel XXIX mit dem Anion von tert-Butylester erfolgen. Durch selektive stereospezifische Reduktion der gebildeten Ketofunktion von Formel XXXI mit Natriumborhydrid-Triethylboran oder Natriumborhydrid-Alkoxydialkylboran, wie hier beschrieben, kann das (3R,5S)-Enantiomer einer Verbindung der Formel If erhalten werden. So liefert Reaktionsschema 10 eine Methode zur Herstellung der (3R,5S)-Isomere einer Verbindung der Formel I durch Einsatz des optisch reinen Ausgangsmaterials XXVIII, das ein entsprechend substituiertes Kohlenstoffatom in 5-Stellung zur Verfügung stellt, welches die stereospezifische Reduktion der 3-Oxo-Funktion lenkt. In einem hier beschriebenen speziellen Beispiel, worin R^1 und R^4 Fluor sind und R^2 , R^3 , R^5 und R^6 Wasserstoff sind, wird eine Methode zur Herstellung einer Verbindung der Formel If vorgelegt, welche vorwiegend das (3R,5S)-Enantiomer ist.

In einer bevorzugten Verkörperung der Erfindung haben die Verbindungen der Formel I die Struktur,



worin

R¹ und R⁴ unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder Trifluormethyl sind,
R², R³, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy sind,
n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist,

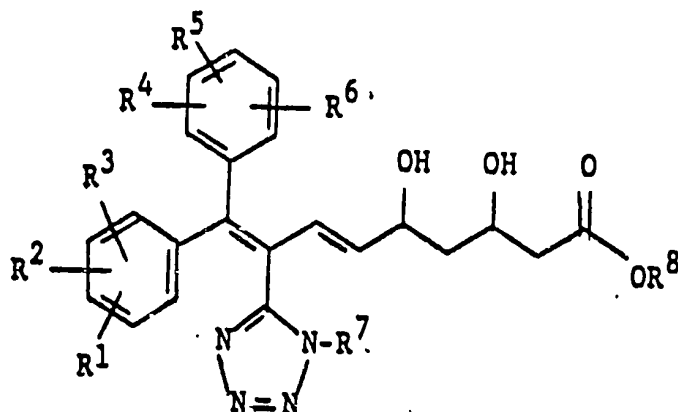


R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy(niederes)Alkyl oder 2-Methoxy-ethoxymethyl ist,

X -OH oder =O ist und

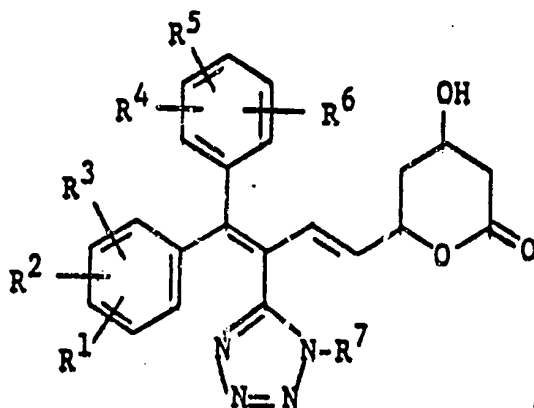
R⁸ Wasserstoff oder eine hydrolysierbare Estergruppe oder ein Kation, das ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz bildet, ist.

In einer mehr bevorzugten Verkörperung der Erfindung haben die Verbindungen der Formel I die Struktur



worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy sind; R⁷ C₁-C₄-Alkyl ist und R⁸ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder ein Kation, das ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz bildet, ist. In einer speziell bevorzugten Verkörperung ist R⁷ Methyl.

In einer weiteren mehr bevorzugten Verkörperung der Erfindung haben die Verbindungen der Formel I die Struktur

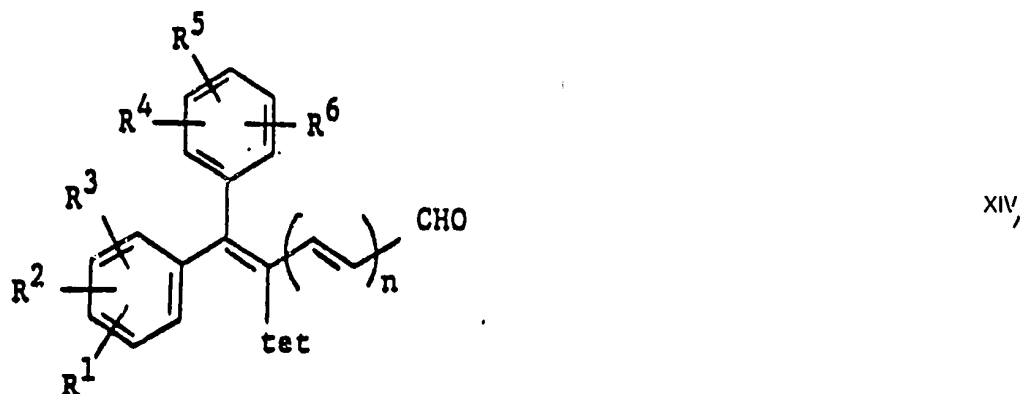


worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy sind und R^7 C_1 - C_4 -Alkyl ist. In einer speziell bevorzugten Verkörperung ist R^7 Methyl.

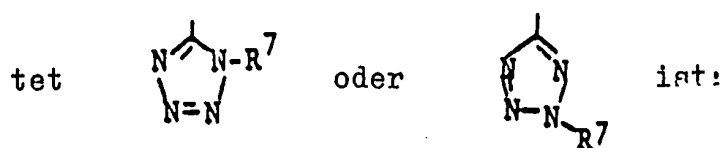
Speziell bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind

- (a) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensäureethylester,
- (b) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz,
- (c) Natrium-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat,
- (d) (3R,5S)-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz,
- (e) (3R,5S)-Natrium-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat,
- (f) trans-6-[4,4-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
- (g) (4R,6S)-trans-6-[4,4-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
- (h) 11,11-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)undeca-6,8,10-triensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz,
- (i) Natrium-11,11-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)undeca-6,8,10-trienoat,
- (j) trans-6-[4,4-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
- (k) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz,
- (l) Natrium-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat,
- (m) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-oxo-nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz,
- (n) Natrium-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-oxo-nona-6,8-dienoat,
- (o) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadiensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz,
- (p) Natrium-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat,
- (q) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester,
- (r) 9,9-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz,
- (s) Natrium-9,9-bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat,
- (t) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz,
- (u) Natrium-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat,
- (v) 9,9-Bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz,
- (w) Natrium-9,9-bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat,
- (x) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz,
- (y) Natrium-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]nona-6,8-dienoat,
- (z) 9,9-Bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz,
- (aa) Natrium-9,9-bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat,
- (bb) 9,9-Bis-(2-fluor-4-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure oder ein nichttoxisches pharmazeutisch verträgliches Salz,
- (cc) Natrium-9,9-bis-(2-fluor-4-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadienoat.

In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung neue Zwischenprodukte mit folgender Formel vor:

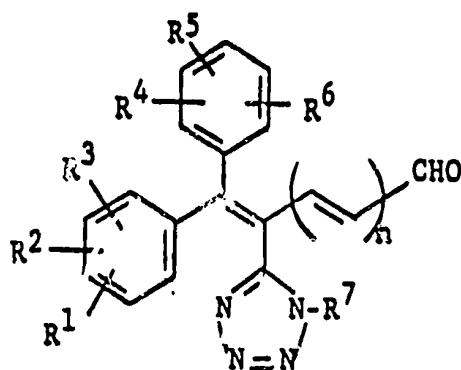


worin R¹ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder Trifluormethyl sind; R², R³, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy sind;



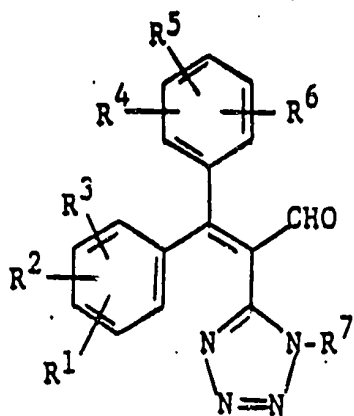
n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist und R⁷ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy(niederes)Alkyl, 2-Methoxy-ethoxymethyl oder R^{7a} ist, wobei R^{7a} Triphenylmethyl ist.

In einer bevorzugten Verkörperung haben die Verbindungen der Formel XIV die Struktur,



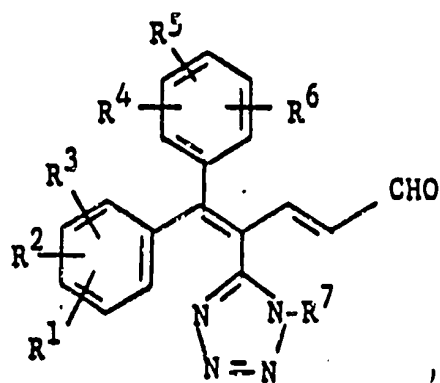
worin R¹ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder Trifluormethyl sind; R², R³, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy sind; n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist und R⁷ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy(niederes)Alkyl oder 2-Methoxy-ethoxymethyl ist.

In einer mehr bevorzugten Verkörperung haben die Verbindungen der Formel XIV die Struktur,

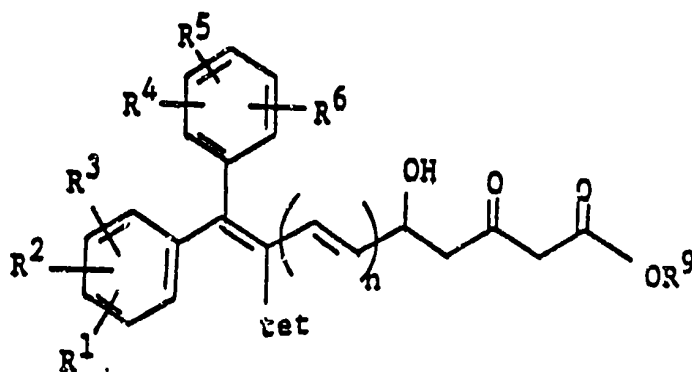


worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy sind und R⁷ C₁-C₄-Alkyl ist. In einer speziell bevorzugten Verkörperung ist R⁷ Methyl.

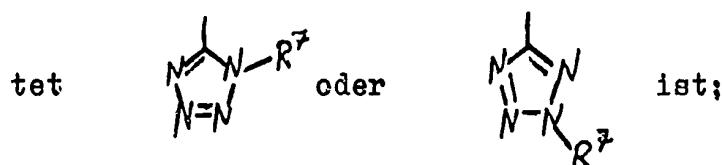
In einer weiteren mehr bevorzugten Verkörperung haben die Verbindungen der Formel XIV die Struktur



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy sind und R^7 C_1 - C_4 -Alkyl ist. In einer speziell bevorzugten Verkörperung ist R^7 Methyl.
In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung neue Zwischenprodukte der folgenden Formel vor,

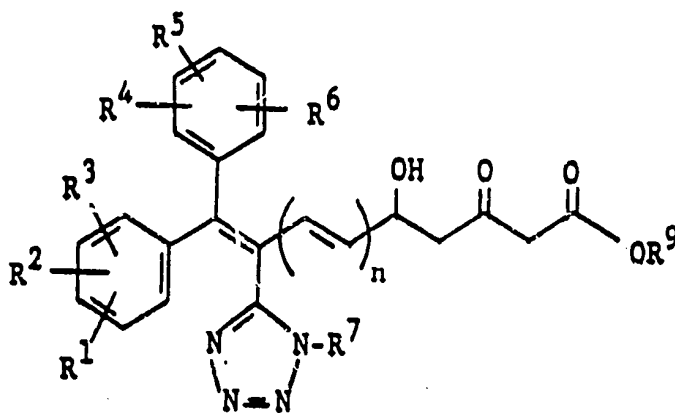


worin R^1 und R^4 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl sind; R^2 , R^3 , R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy sind; n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist;



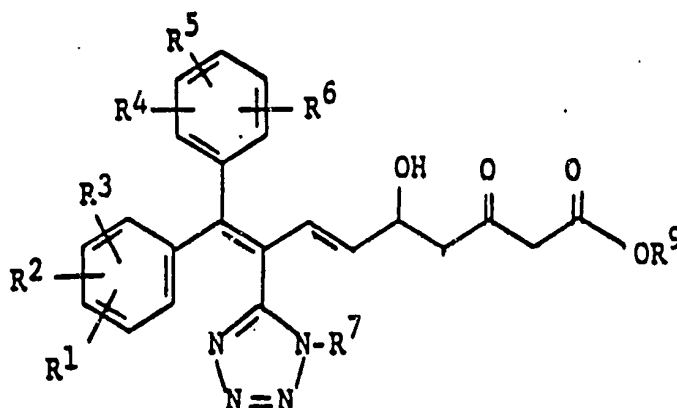
R^7 C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy(niederes)Alkyl, 2-Methoxy-ethoxymethyl oder R^{7a} ist, wobei R^{7a} Triphenylmethyl ist und R^9 eine hydrolysierbare Estergruppe ist.

In einer bevorzugten Verkörperung haben die Verbindungen der Formel XV die Struktur,



worin R^1 und R^4 unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl sind; R^2 , R^3 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy sind; n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist; R^7 C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy(niederes)Alkyl oder 2-Methoxy-ethoxymethyl ist und R^9 eine hydrolysierbare Estergruppe ist.

In einer mehr bevorzugten Verkörperung haben die Verbindungen der Formel XV die Struktur,



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy sind und R^7 C_1 - C_4 -Alkyl ist. In einer speziell bevorzugten Verkörperung ist R^7 Methyl.

Die Verbindungen der Formel I sind konkurrierende Inhibitoren des Enzyms 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzym A-(HMG-CoA)-Reduktase, des geschwindigkeitsbegrenzenden Enzyms bei der Cholesterol-Biosynthese und sind daher selektive Unterdrücker der Cholesterol-Biosynthese in Tieren einschließlich Menschen. Folglich sind sie brauchbar zur Behandlung von Hypercholesterolämie, Hyperlipoproteinämie und Arteriosklerose.

In einer anderen Verkörperung umfaßt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die mindestens eine Verbindung der Formel I in Kombination mit einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel enthält.

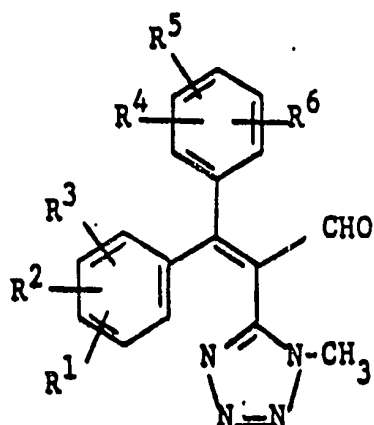
In einer weiteren Verkörperung betrifft die vorliegende Erfindung eine Methode zur Inhibierung der Cholesterol-Biosynthese an bedürftigen Tieren, bestehend in der Verabreichung einer wirksamen cholesterolinhibierenden Dosis mindestens einer der Verbindungen von Formel I an das genannte Tier.

Für therapeutische Zwecke werden die pharmakologisch aktiven Verbindungen der Formel I normalerweise als pharmazeutische Zubereitung verabreicht, die als der wesentlichen Bestandteil mindestens eine solche Verbindung zusammen mit einem festen oder flüssigen pharmazeutisch verträglichen Träger und gegebenenfalls mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen und Bindemitteln enthält und nach standardisierten und herkömmlichen Verfahren hergestellt werden.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können oral, parenteral oder rektal als Suppositorien verabreicht werden. Es kann eine große Vielzahl pharmazeutischer Formen verwendet werden. So kann bei Verwendung eines festen Trägers das Präparat in Tabletten gepreßt werden, als Pulver oder Pellet in Hartgelatine kapseln verpackt werden oder als Pastille geformt werden. Der feste Träger kann herkömmliche Zusatzstoffe wie Bindemittel, Füllstoffe, Tablettengleitmittel, Trennmittel, Netzmittel usw. enthalten. Die Tablette kann auf Wunsch nach herkömmlichen Verfahren filmüberzogen werden. Wenn ein flüssiger Träger verwendet wird, kann das Präparat in Form eines Sirups, einer Emulsion, einer Weichgelatine kapsel, eines sterilen Vehikels zur Injektion, einer wäßrigen oder nichtwäßrigen flüssigen Suspension vorliegen oder ein Trockenprodukt zur Wiederherstellung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Vehikel vor der Verwendung sein. Flüssige Präparate können herkömmliche Zusätze enthalten wie Suspensionsmittel, Emulsionsmittel, nichtwäßrige Vehikel (einschließlich eßbarer Öle), Konservierungsmittel sowie Geschmacksstoffe und/oder Farbstoffe. Zur parenteralen Verabreichung enthält das Vehikel normalerweise steriles Wasser, zumindest in der Hauptsache, jedoch können auch Salzlösungen, Glucoselösungen usw. verwendet werden. Es können auch injizierbare Suspensionen verwendet werden, wobei herkömmliche Suspensionsmittel verwendet werden können. Herkömmliche Konservierungsmittel, Puffer usw. können den parenteralen Dosierungsformen ebenfalls zugesetzt werden. Die pharmazeutischen Zubereitungen können nach herkömmlichen Verfahren je nach dem gewünschten Präparat mit der geeigneten Menge des Wirkstoffs, d. h. der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, hergestellt werden.

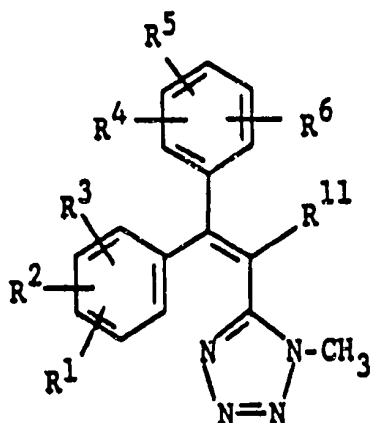
Die Dosierung der Verbindungen der Formel I hängt nicht nur von solchen Faktoren wie dem Gewicht des Patienten und der Verabreichungsweise ab, sondern auch von dem gewünschten Grad der Inhibierung der Cholesterol-Biosynthese und der Wirksamkeit der verwendeten Verbindung ab. Die Entscheidung über die Einzeldosis und die Zahl der täglichen Gaben obliegt dem Arzt und kann variiert werden durch Anpassung der Dosis an die speziellen Umstände dieser Erfindung für die befriedigende Inhibierung oder Verminderung der Cholesterol-Biosynthese, wobei jede orale Dosis den Wirkstoff in einer Menge von etwa 0,01 mg/kg bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht, am meisten bevorzugt von etwa 0,05 mg/kg bis etwa 2 mg/kg Körpergewicht enthalten kann. Der Wirkstoff soll vorzugsweise in ein bis vier gleichen Tagesdosen verabreicht werden. Es wird jedoch normalerweise eine kleine Dosis verabreicht und diese schrittweise gesteigert, bis die optimale Dosis für den behandelten Patienten festgestellt ist.

Eine speziell bevorzugte Methode zur Herstellung der am meisten bevorzugten Verkörperung der vorliegenden Erfindung mit der Formel



IIc,

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind, ist in der USA-Patentanmeldung lfd. Nr. 018,558, registriert am 25. Februar 1987 und in der teilweisen Fortsetzung USA-Patentanmeldung lfd. Nr. _____ (CT-1890A), registriert am _____ (gleichzeitig) durch uns und unsere Kollegen Neelakantan Balasubramanian und Peter J. Brown beschrieben. Die Verbindungen der Formel IIc können nach verschiedenen Verfahren dargestellt werden, vorzugsweise aus einer Verbindung der Formel

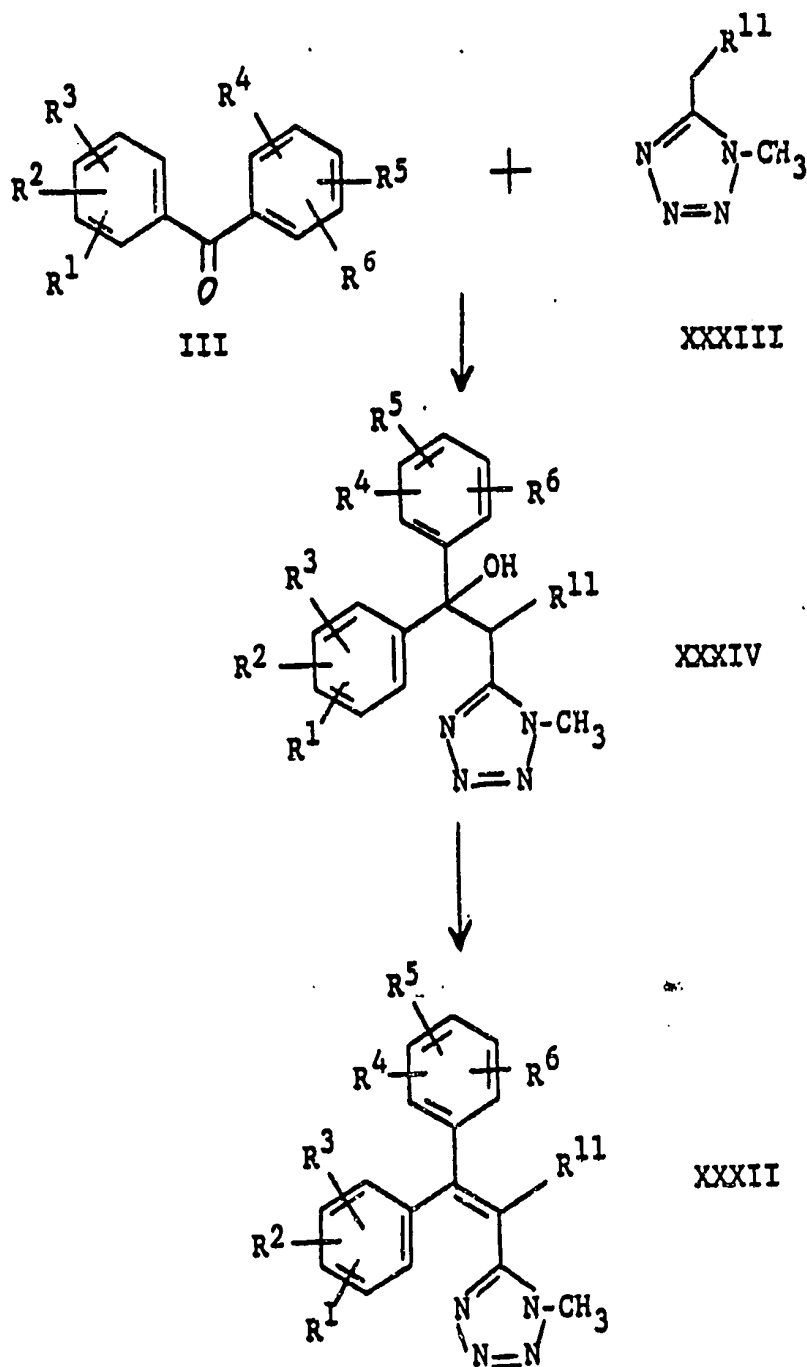


XXXII,

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 wie oben definiert sind und R^{11} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl oder Methyl ist. Die Verwendung der Verbindungen der Formel XXXII ist ein wirksames und selektives Verfahren, bei dem die Alkylierungsgemische, wie sie im Reaktionsschema 1 beschrieben werden, vermieden werden. Die Verbindungen der Formel XXXII können aus den gegebenenfalls substituierten Benzophenonen der Formel III durch Alkylierung mit dem entsprechenden 5-substituierten 1-Methyl-tetrazol der Formel XXXIII und anschließende Dehydratisierung des entstehenden tertiären Alkohols der Formel XXXIV hergestellt werden, wie in Reaktionsschema 11 gezeigt.

Reaktionsschema 11

Reaction Scheme 11



Im Reaktionsschema 11 sind R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R¹¹ wie oben definiert. Die gegebenenfalls substituierten Benzophenone der Formel III können nach der allgemeinen und bekannten Friedel-Crafts-Reaktion hergestellt werden. Das Ausgangsmaterial der Formel XXXIII, worin R¹¹ Wasserstoff ist, ist käuflich zu erhalten, während die Ausgangsmaterialien, worin R¹¹ C₁-C₆-Alkoxycarbonyl oder Methyl ist, können hergestellt werden durch Umsetzung von 1,5-Dimethyl-tetrazol mit einer starken Base wie Butyllithium bei einer Temperatur zwischen: etwa -70°C und etwa 0°C und Reaktion des entstehenden Anions mit vorzugsweise Chlorameisensäureethylester oder Methyljodid, wie hier beschrieben.

Das entsprechende 5-substituierte 1-Methyl-tetrazol der Formel XXXIII kann mit einer starken Base wie Butyllithium bei niedrigen Temperaturen zwischen etwa -20°C und etwa 78°C, vorzugsweise zwischen etwa -40°C und -78°C in einem organischen Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, Diethylether, 1,2-Dimethoxy-ethan usw. behandelt werden. Das entstehende Anion der Formel XXXIII kann dann mit dem gewünschten Benzophenon der Formel III zu den entsprechenden tertiären Alkoholen der Formel XXXIV umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel XXXII können aus den Verbindungen der Formel XXXIV nach herkömmlichen Dehydratisierungsverfahren hergestellt werden. Die Dehydratisierung kann durch Erhitzen des Alkohols der Formel XXXIV in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Toluol, Benzen oder Xylen mit einer kleinen Menge einer organischen oder Mineralsäure wie p-Toluensulfonsäure oder Schwefelsäure in Gegenwart eines Trockenmittels, z.B. Na₂SO₄,

MgSO₄, Molekularsieben usw. erfolgen, oder das gebildete Wasser wird vorzugsweise azeotrop mit einer Dean-Stark-Falle oder einer ähnlichen Apparatur abgetrennt.

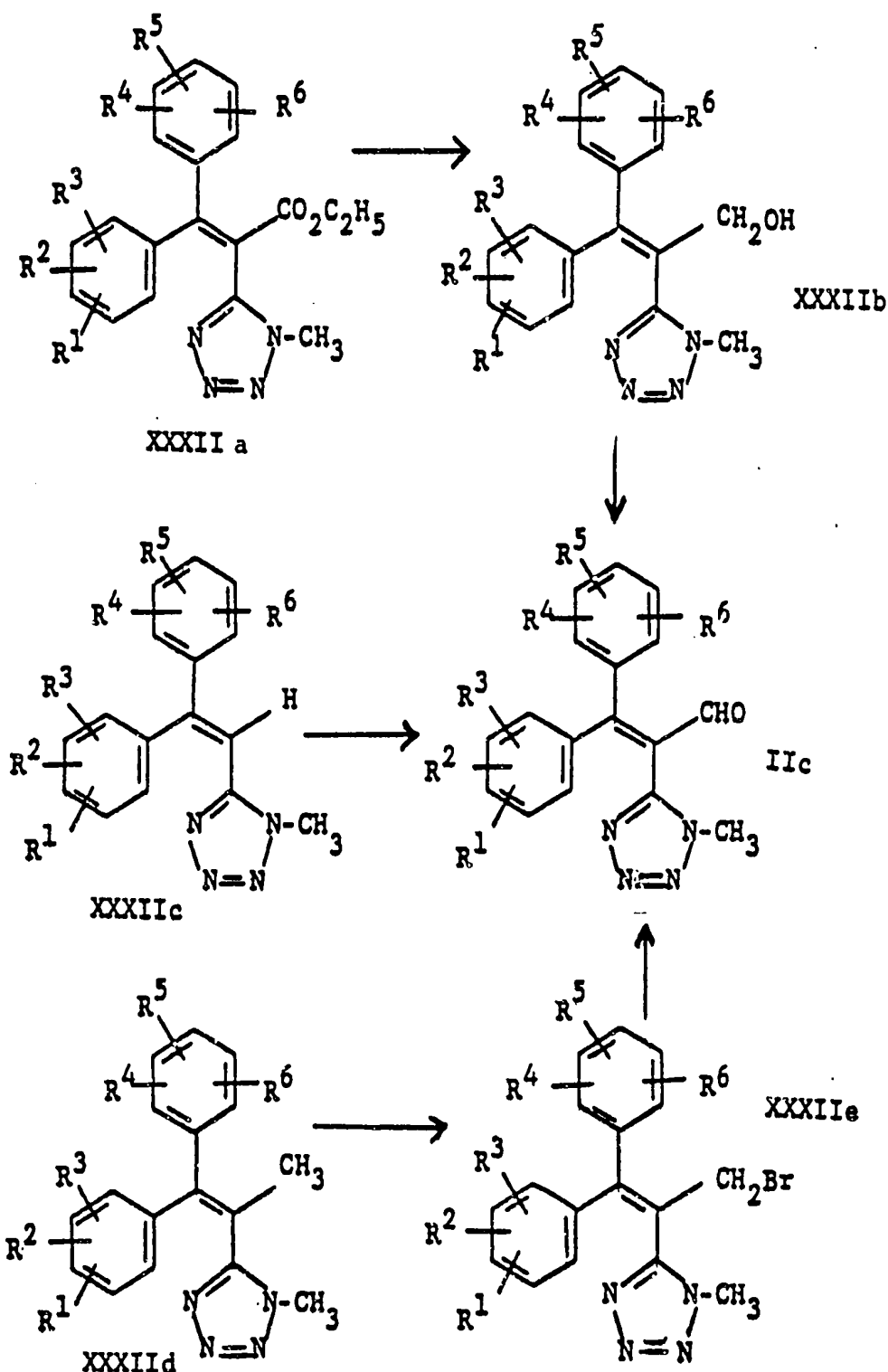
Alternativ kann der Alkohol der Formel XXXIV einfach mit Kaliumhydrogensulfat bei Temperaturen von etwa 190°C erhitzt werden.

In dem speziellen Beispiel, worin R¹¹ Ethoxycarbonyl ist, kann die Reaktion von 1-Methyl-tetrazol-5-yl-essigsäureethylester mit einem Benzophenon der Formel III in Gegenwart von Titaniumtetrachlorid und Tetrachlorkohlenstoff zur direkten einstufigen Bildung des entsprechenden Olefins der Formel XXXII geführt werden.

Die bevorzugten Aldehyde der Formel IIc können nach verschiedenen Verfahren aus den Verbindungen der Formel XXXII hergestellt werden, je nachdem welcher Substituent R¹¹ in dem Verfahren vorkommt. So können die Verbindungen der Formel XXXII, worin R¹¹ Ethoxycarbonyl (XXXIIa), Wasserstoff (XXXIIc) oder Methyl (XXXIId) ist, entsprechend dem Reaktionsschema 12 in die Aldehyde der Formel IIc umgewandelt werden.

Reaktionsschema 12

Reaction Scheme 12

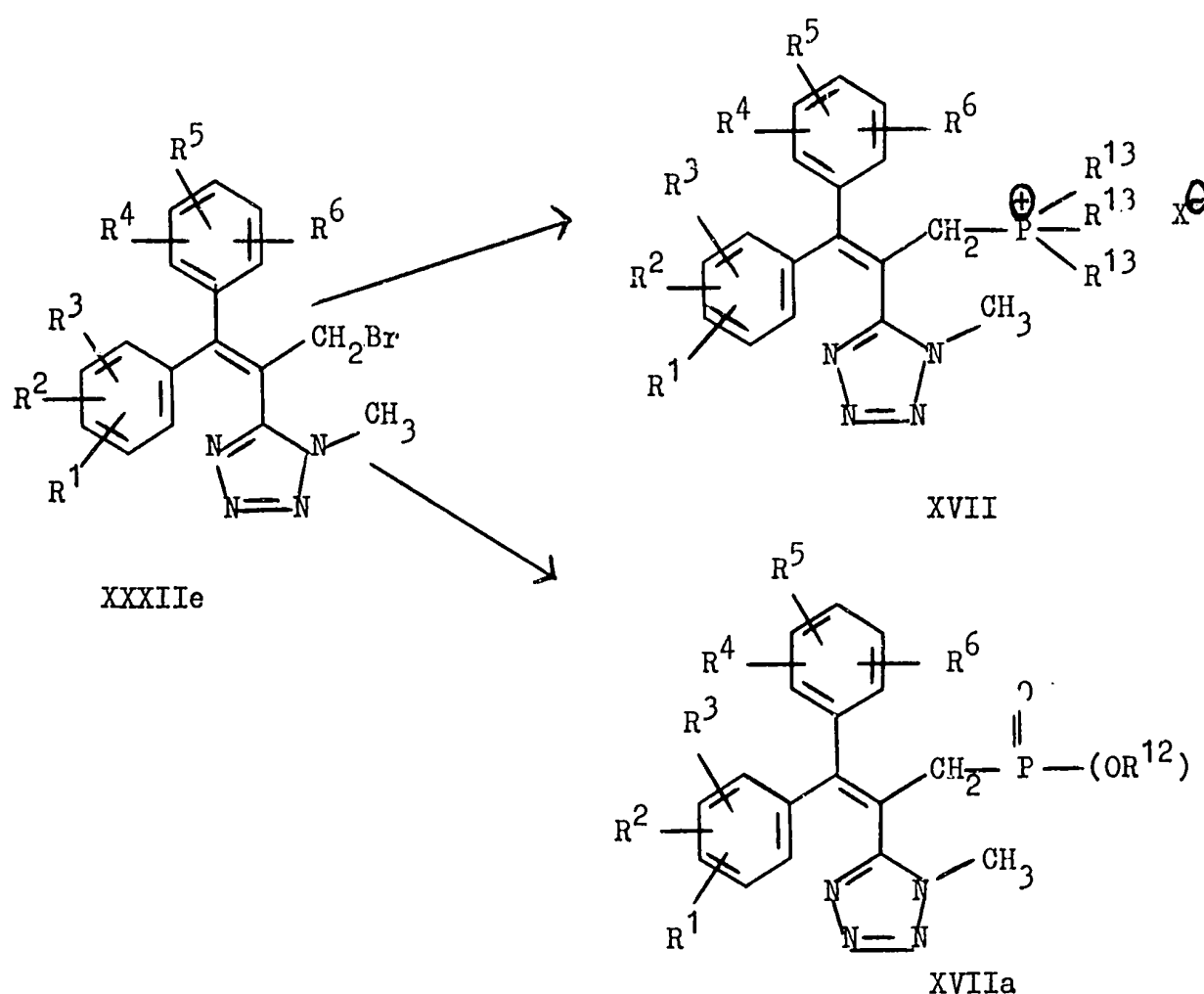


Im Reaktionsschema 12 ins R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert. Die Alkohole der Formel XXXIIb können vorzugsweise in einer Stufe durch Reduktion der Tetrazolester der Formel XXXIIa mit Reduktionsmitteln wie Diisobutylaluminiumhydrid in einem nicht reduzierbaren inerten Lösungsmittel wie Methylchlorid und Tetrahydrofuran bei niedrigen Temperaturen, vorzugsweise bei etwa -78°C , hergestellt werden. Die gebildeten Allylalkohole der Formel XXXIIb lassen sich leicht mit konventionellen Oxydationsmitteln wie Pyridinium-chlorochromat in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Methylchlorid, bei Raumtemperatur zu dem gewünschten Aldehyd der Formel IIc oxydieren. Die Verbindungen der Formel XXXIIc können direkt in die Aldehyde der Formel IIc umgewandelt werden, indem das Anion der Formel XXXIIc, das in situ in einem inerten organischen Lösungsmittel, z. B. Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxy-ethan, mit einer starken Base wie Butyllithium erzeugt wird, mit Ameisensäureethylester umgesetzt wird.

Die Verbindungen der Formel IIc können auch aus den Verbindungen der Formel XXXII d durch Behandlung derselben mit N-Brom-succinimid in Gegenwart eines Katalysators wie Azcisobutyronitril oder Libenzoylperoxid in Tetrachlorkohlenstoff und anschließende Umsetzung des entstehenden Allylbromids der Formel XXXIIe mit 2-Nitro-propan nach dem allgemeinen Verfahren, das hier und in Org. Syn. Coll. Vol. IV, 932 beschrieben ist, hergestellt werden. Alternativ kann das Allylbromid der Formel XXXIIe aus dem Alkohol der Formel XXXIIb durch Behandlung mit Kohlenstofftetrabromid und Triphenylphosphin hergestellt werden.

In einem alternativen und bevorzugten Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I werden Zwischenprodukte der Formeln XVII und XVIIa entsprechend Reaktionsschema 13 vorgestellt.

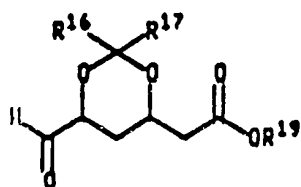
Reaktionsschema 13



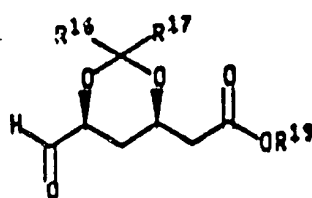
In Reaktionsschema 13 sind R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{13} und X wie oben definiert. Das Allylbromid der Formel XXXIIe kann in herkömmlicher Weise mit Phosphinen wie Triphenylphosphin in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Cyclohexan zum Phosphoniumsalz der Formel XVII umgesetzt werden. Alternativ kann das Allylbromid der Formel XXXIIe in herkömmlicher Weise mit Phosphiten wie Trimethylphosphit und Triethylphosphit entweder in reiner Form oder in einem inerten organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in reiner Form, zu den Phosphonaten der Formel XVIIa umgesetzt werden.

Die Zwischenprodukte der Formeln XVII und XVIIa können dann durch eine Serie von Reaktionen, die in Reaktionsschema 7 dargelegt ist, in die Verbindungen der Formel I umgewandelt werden.

Eine andere speziell bevorzugte Methode zur Herstellung der Verbindungen der Formeln I und Ig der vorliegenden Erfindung besteht in der Verwendung von Zwischenprodukten der Formeln



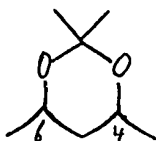
XXXVa



XXXVb

im wesentlichen in der cis-Form, worin R^{16} und R^{17} jeweils C_1 - C_4 -Alkyl oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl sind und R^{19} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder ein Metallkation ist. Die Herstellung und Verwendung der Verbindungen der Formeln XXXVa und XXXVb ist in der USA-Patentanmeldung, Lfd. Nr. _____ (CT-1928), registriert am _____ (gleichzeitig) durch William T. Han und John J. Wright, beschrieben.

Die substituierten 1,3-Dioxanverbindungen der Formeln XXXVa, XXXVb und andere hier beschriebene ähnliche Verbindungen enthalten ebenfalls zwei asymmetrische Kohlenstoffatome in 4- und 6-Stellung, wie unten angegeben,

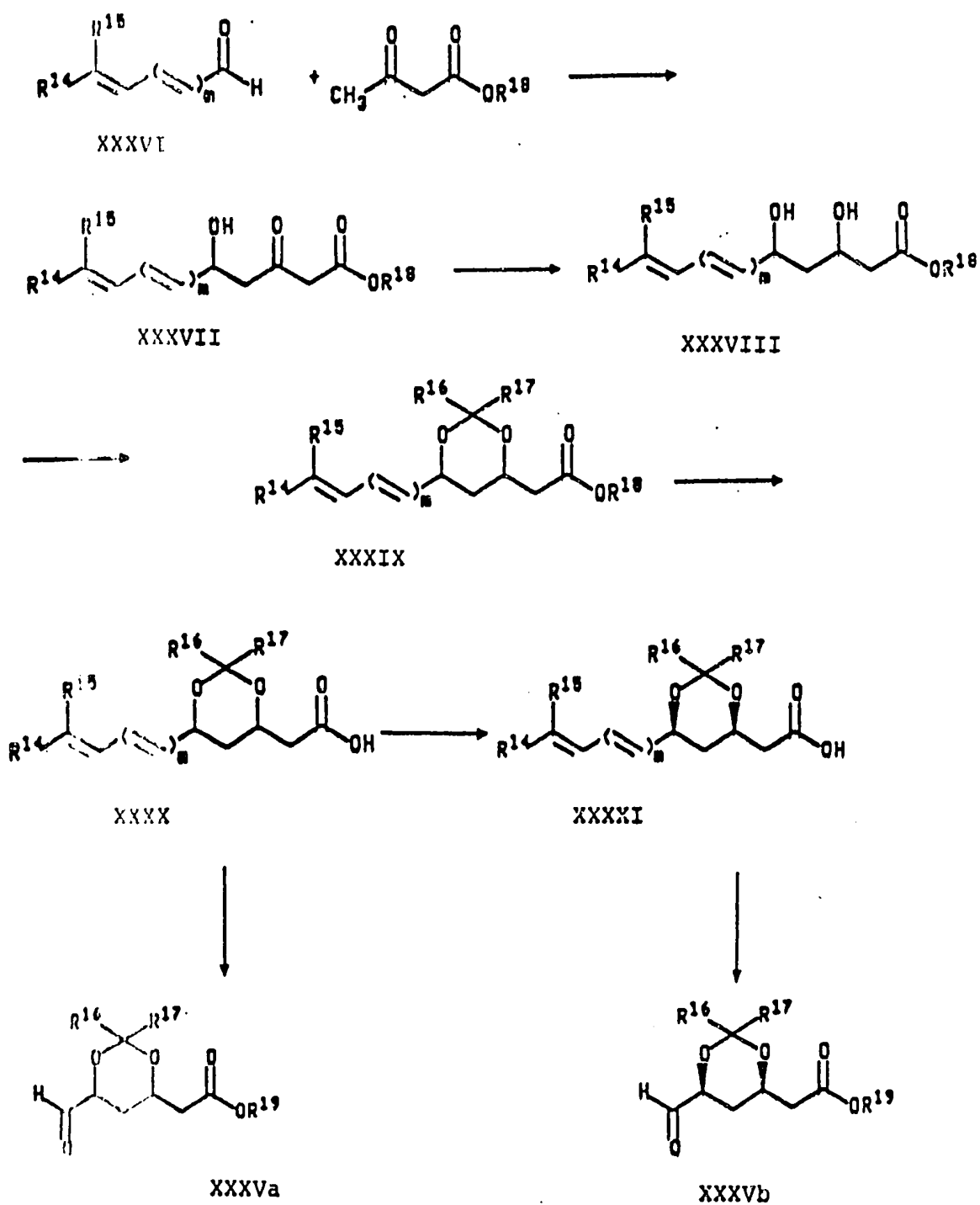


und die möglichen Stereoisomere können als (4R, 6S), (4S, 6R), (4R, 6R) und (4S, 6S) bezeichnet werden. Im folgenden bedeutet der Begriff trans-1,3-Dioxan ein Gemisch der (4R, 6R)- und (4S, 6S)-Enantiomere, während der Begriff cis-1,3-Dioxan ein Gemisch der (4R, 6S)- und (4S, 6R)-Enantiomere bedeuten soll. Da das am meisten bevorzugte Enantiomer der Lactonverbindungen der Formel Ig zufällig die gleiche (4R, 6S)-Konfiguration hat wie das am meisten bevorzugte Enantiomer der 1,3-Dioxan-Zwischenprodukte, wurde die zusätzliche Bezeichnung trans und cis eingeführt, um Verwechslungen zu vermeiden.

Die Verbindungen der Formeln XXXVa und XXXVb können hergestellt werden durch Reaktion eines Aldehyds der Formel XXXVI mit einem Acetessigsäureester und danach Umsetzung eines Ketons oder Ketals mit einer Verbindung der Formel XXXVIII mit anschließender Hydrolyse des entstehenden 1,3-Dioxans der Formel XXXIX und gegebenenfalls Auflösung der Säure der Formel XXXX, wie in Reaktionsschema 14 angegeben.

Reaktionsschema 14

Reaction Scheme 14



In Reaktionsschema 14 sind R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl, welches mit einer oder zwei C_1 - C_4 -Alkyl- Halogen-, C_1 - C_4 -Alkoxy- oder Trifluor-methylgruppen substituiert sein kann; R^{18} ist eine hydrolysierbare Estergruppe, m ist 0 oder 1 und R^{16} und R^{17} sind wie oben definiert. Der Ketoester der Formel XXXVII kann durch Reaktion eines Acetessigsäureesters mit einem Aldehyd der Formel XXXVI nach bekannten Verfahren in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen von etwa 0°C bis etwa -78°C in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Lithiumdiisopropylamid oder Butyllithium hergestellt werden.

Die Ausgangsmaterialien der Formel XXXVI, worin $m = 0$ oder 1 sind bekannt und können leicht nach bekannten Methoden hergestellt werden. Die Ausgangsmaterialien der Formel XXXVI, worin $m = 1$ können auch durch Reaktion von Verbindungen der Formel XXXVI, worin $m = 0$ mit Wittig-Reagenzien wie Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd oder andere bekannte Methoden hergestellt werden. Der relative Konfiguration der Doppelbindung ($m = 0$) oder Doppelbindungen ($m = 1$) kann trans, cis oder ein Gemisch davon sein. Die relativen Mengen der geometrischen Isomere (E) und (Z) hängen von der Verfügbarkeit der käuflichen Produkte oder den verwendeten Darstellungsbedingungen ab. In einem hier beschriebenen speziellen Beispiel wird ein Gemisch, das hauptsächlich das trans-Isomer (E) enthält, verwendet. Selbst wenn eine kleine Menge des anderen Isomers in dem gesamten in Reaktionsschema 14 dargestellten Reaktionsablauf vorhanden ist, ist es klar, daß die relative Menge der Isomeren nicht kritisch ist, da die Doppelbindung oxydiert wird und daher bei der Ozonolyse beseitigt wird.

Der Ketoester der Formel XXXVII kann mit bekannten Reduktionsmitteln zu dem Dihydroxyester der Formel XXXVIII reduziert werden. Vorzugsweise erfolgt die Reduktion stereospezifisch in einer zweistufigen Reaktion, um die Bildung des bevorzugten erythro-Isomers des Dihydroxyesters der Formel XXXVIII zu maximieren. Die stereospezifische Reduktion erfolgt mit trisubstituierten Alkylboranen, vorzugsweise Triethylboran oder Tributylboran, oder Alkoxydialkylboranen, vorzugsweise Methoxydiethylboran oder Ethoxydiethylboran (Tetrahedron Letters, 28, 155 [1987]) bei einer Temperatur zwischen etwa -70°C und Raumtemperatur. Der gebildete Komplex wird dann mit Natriumborhydrid bei einer Temperatur zwischen etwa -50°C und etwa -78°C in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Diethylether oder 1,2-Dimethoxyethan, vorzugsweise Tetrahydrofuran, reduziert. Die Reaktion wird dann durch Zugabe von Methanol mit oder ohne Zusatz von wäßrigem Wasserstoffperoxid und einem Puffer vervollständigt. Einige der Verbindungen der Formel XXXVII sind bekannt und in den USA-Patenten Nr. 4,248,889 (ausgegeben am 3. Februar 1981) und Nr. 4,650,890 (ausgegeben am 17. März 1987) beschrieben.

Die Verbindungen der Formel XXXIX können aus den Verbindungen der Formel XXXVIII durch Reaktion mit einem Keton wie Aceton, Pentan-3-on, Cyclopentanon oder Cyclohexanon in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel, z. B. Toluol, Benzen oder Xylen bei Temperaturen von etwa 20°C bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels in Gegenwart einer kleinen Menge einer organischen, Mineral- oder Harzsäure, z. B. p-Toluensulfonsäure oder Schwefelsäure und gegebenenfalls unter Entfernung des gebildeten Wassers mit einem Trockenmittel, z. B. Na_2SO_4 , MgSO_4 und Molekularsiebe oder durch azeotrope Entfernung mit einer Dean-Stark-Falle oder einer ähnlichen Apparatur hergestellt werden. Die Reaktion einer Verbindung der Formel XXXVIII mit einem Keton kann auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Alternativ kann die obige Reaktion der Verbindungen der Formel XXXIX mit einem Ketal wie 2,2-Dimethoxy-propan, 1,1-Dimethoxy-cyclohexan usw. durchgeführt werden.

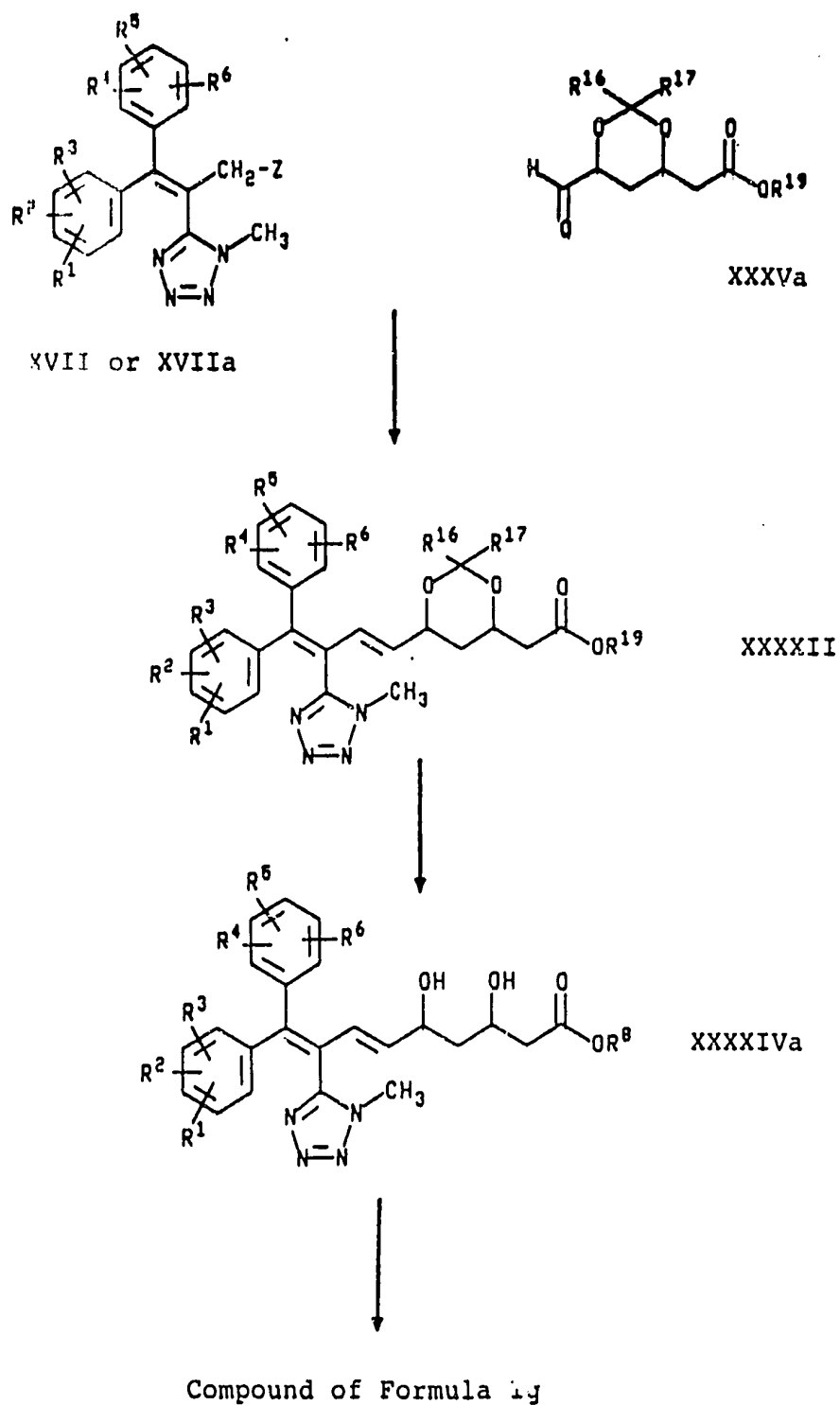
Die Verbindungen der Formel XXXVa, worin R^{19} eine hydrolysierbare Estergruppe, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl ist, können aus den entsprechenden Verbindungen der Formel XXXIX durch Oxydation der olefinischen Gruppe zu einer Aldehydgruppe nach konventionellen Methoden hergestellt werden. Alternativ wird eine Verbindung der Formel XXXIX zuerst durch basische Hydrolyse in eine Verbindung der Formel XXXX umgewandelt, die dann zu einer Verbindung der Formel XXXVa, worin R^{19} Wasserstoff ist, oxydiert wird. Eine besonders bequeme Oxydationsmethode ist die Reaktion einer Verbindung der Formel XXXIX oder XXXX in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Methanol, Essigester oder Methylenchlorid mit Ozon bei Temperaturen zwischen etwa -50°C und etwa -78°C . Wenn die Reaktion mit Ozon vollständig ist, wie aus der Farbe des Reaktionsgemisches zu erkennen ist, wird das intermediäre Ozonid durch Zugabe eines milden Reduktionsmittels, z. B. Dimethylsulfid oder Triphenylphosphin zu dem gewünschten Aldehyd der Formel XXXVa zersetzt.

Die bevorzugten cis-(4R,6S)-Aldehyde der Formel XXXVb können aus der entsprechenden racemischen Säure der Formel XXXX nach herkömmlichen Trennmethode wie fraktionierte Kristallisation nach Zugabe einer geeigneten salzbildenden Gruppe gewonnen werden. Das bei der Zugabe eines optisch aktiven salzbildenden Reagenzes wie (1R,2S)-Ephedrin oder 1-Phenyl-ethylamin entstehende diastereomere Salzgemisch wird getrennt und die getrennten Salze in Verbindungen der Formel XXXVb umgewandelt. Vorzugsweise ist das salzbildende Reagenz (1S,2R)-Ephedrin und die Trennmethode ist fraktionierte Kristallisation. Die Auflösung kann in einem inerten organischen Lösungsmittel erfolgen, vorzugsweise in einem Kohlenwasserstoff-Alkohol-Gemisch, z. B. Hexan-Methanol, worin die aufgetrennten Salze aus der Lösung kristallisieren können. Wenn gewünscht, kann die Säure der Formel XXXVb in ein Salz umgewandelt werden, worin R^{19} ein Metallkation ist, oder in eine hydrolysierbare Estergruppe, worin R^{19} C_1 - C_4 -Alkyl ist.

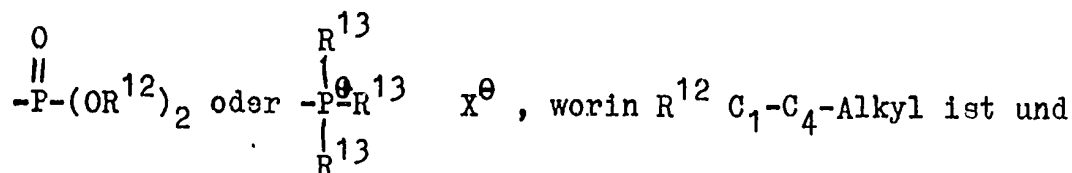
Die am meisten bevorzugten antihypercholesterolemischen Verbindungen der Formeln XXXXIVa, XXXXIVb und Ig können aus einer Verbindung der Formel XXXVa oder XXXVb nach den hier und im USA-Patentanmeldung Lfd. Nr. _____ (CT-1928), registriert am _____ (gleichzeitig) durch William T. Han und John J. Wright, beschriebenen allgemeinen Verfahren hergestellt werden. Die Verwendung der Aldehyde der Formel XXXVa ist in Reaktionsschema 15 und die Verwendung der chiralen Aldehyde der Formel XXXVb ist in Reaktionsschema 16 dargestellt.

Reaktionsschema 15

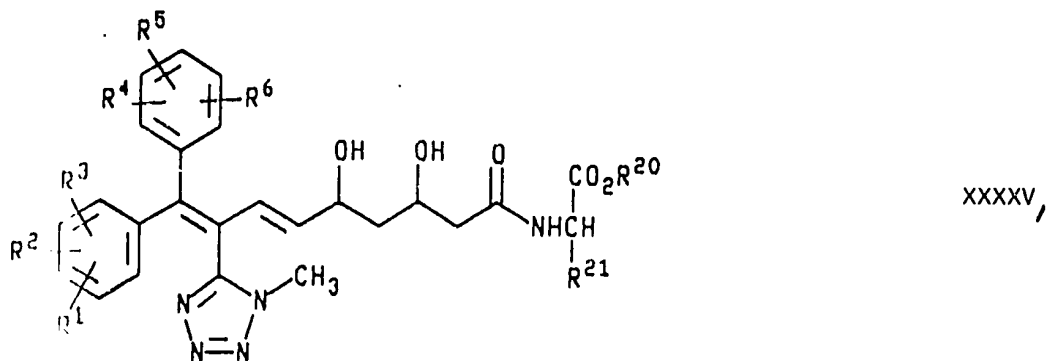
Reaction Scheme 15



In den Reaktionsschemata 15 und 16 sind $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{16}, R^{17}$ und R^{19} wie oben definiert und Z ist



R^{13} Phenyl, das unsubstituiert oder mit einem oder zwei $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ - oder Chlorsubstituenten substituiert ist und X Brom, Chlor oder Iod ist. Die Herstellung der Phosphoniumsalze der Formel XVI und des Phosphonats der Formel XVIIa wird hier und in Schema 13 beschrieben. Die Reaktion einer Verbindung der Formel XVII oder XVIIa mit einer Verbindung der Formel XXXVa oder XXXVb zu einer Verbindung der Formel XXXXII oder XXXXIII, worin R^{19} $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ist, kann in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid in Gegenwart einer starken Base wie Butyllithium bei einer Temperatur zwischen etwa -50°C und etwa -78°C erfolgen. Wenn die Reaktion einer Verbindung der Formel XVII oder XVIIa mit einer Verbindung der Formel XXXVa oder XXXVb, worin R^{19} Wasserstoff ist, durchgeführt wird, werden vorzugsweise zwei Äquivalente einer starken Base wie Butyllithium verwendet. Alternativ kann das Salz einer Verbindung der Formel XXXVa oder XXXVb hergestellt werden, das dann mit einer Verbindung der Formel XVII oder XVIIa und einer starken Base behandelt wird. Die Methoden der Zugabe, Salzbildung und Ylid-Herstellung sind bekannt. Die Tetrazolverbindungen der Formel XXXXII oder XXXXIII können leicht nach bekannten Verfahren geschützt werden, wie z. B. mit einer milden Säure, z. B. 0,2n HCl und 0,5n HCl in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, wobei die erythro-Verbindungen der Formel XXXXIVa oder die (3R,5S)-Verbindungen der Formel XXXXIVb gebildet werden, die dann in die trans-Verbindungen der Formel Ig oder in die (4R,6S)-Verbindungen der Formel Ig in herkömmlicher Weise umgewandelt werden können. In einem weiteren Aspekt liefert die vorliegende Erfindung Arzneimittelvorformen der bevorzugten Vorkörperungen der Verbindungen der Formel I mit der Struktur



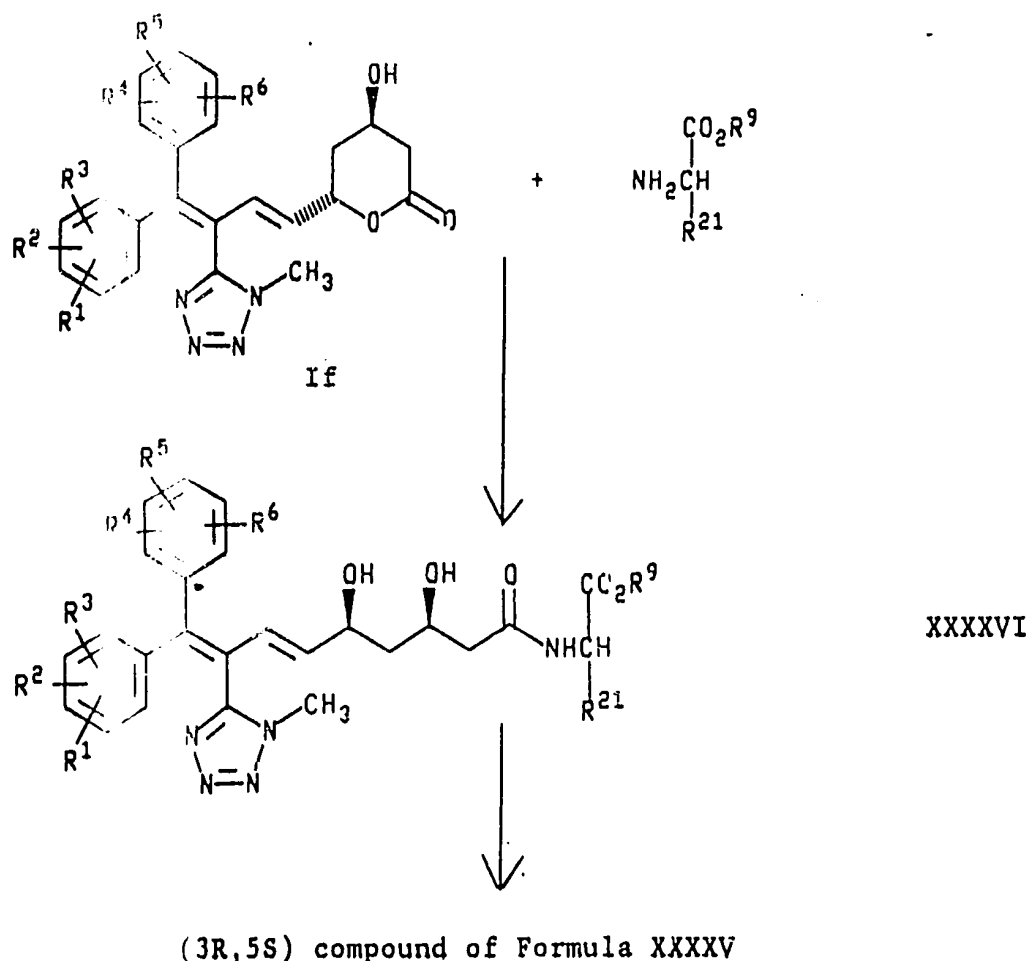
worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^6 wie oben definiert sind, R^{20} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder ein Metallkation ist und R^{21} $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Hydroxy- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Hydroxy-phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Amido- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-carbonyl-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Imidazol-4-yl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylthio-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ oder Indol-3-yl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ ist, worin der Amidoesterteil die L-Konfiguration hat.

In den Verbindungen der Formel XXXXV sind R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^6 unabhängig voneinander vorzugsweise Wasserstoff, Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$. Mehr bevorzugt sind R^1 und R^4 Wasserstoff und R^2, R^3, R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy, und am meisten bevorzugt sind R^1 und R^4 Wasserstoff und R^2, R^3, R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy. Vorzugsweise ist R^{20} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-Alkyl}$ oder ein Metallkation. Vorzugsweise ist R^{21} $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Hydroxy- $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-alkyl}$, Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-Alkoxy-carbonyl-}\text{C}_1\text{-C}_2\text{-alkyl}$, Imidazol-4-yl- $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-Alkylthio-}\text{C}_1\text{-C}_2\text{-alkyl}$ oder Indol-3-yl- $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-alkyl}$, worin der Amidoesterteil die L-Konfiguration hat. Das Stereoisomer der Formel XXXXV, das zwei asymmetrische Kohlenstoffatome hat, an denen sich die Hydroxygruppen in 3- und 5-Stellung befinden, ist vorzugsweise erythro, und das am meisten bevorzugte Stereoisomer ist das (3R,5S)-Isomer der Formel XXXXV.

Die Verbindungen der Formel XXXXV sind Arzneimittelvorstufen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die nach systemischer Verabreichung biologisch umgewandelt werden zu brauchbaren antihypocholesterolemischen Mitteln. Die am meisten bevorzugten Amidosäure- und Amidoesterderivate der Formel XXXXV können aus den (4R,6S)-Verbindungen der Formel If nach dem allgemeinen Verfahren hergestellt werden, das im USA-Patent 4678806 (7. Juli 1987 an Baldwin et al.) beschrieben ist und im Reaktionsschema 17 für das am meisten bevorzugte Isomer illustriert ist.

Reaktionsschema 17

Reaction Scheme 17



Im Reaktionsschema 17 sind R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^{21} wie oben definiert, und R^9 ist eine hydrolysierbare Estergruppe. Die Verbindungen der Formel If, die hier beschrieben sind, können mit einem Ester der entsprechenden L-Aminosäure in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran vorzugsweise bei Rückflußtemperatur des Lösungsmittels zu einer Verbindung der Formel XXXXVI umgesetzt werden. Wenn es gewünscht wird, Verbindungen der Formel XXXXV herzustellen, worin R^{20} Wasserstoff oder ein Metallkation ist, kann die Verbindung der Formel XXXXV unter kontrollierten Bedingungen mit verdünntem Alkalihydroxid wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in herkömmlicher Weise zu einer Verbindung der Formel XXXXV hydrolysiert werden.

Die Arzneimittelvorstufen der vorliegenden Erfindung können parenteral oder vorzugsweise oral in Form von Kapseln, Tabletten, injizierbaren Präparaten oder in einer für die Verbindungen der vorliegenden Erfindung hier beschriebenen Form verabreicht werden. Die orale Dosis enthält den Wirkstoff in einer Menge zwischen 0,01 und etwa 10 mg/kg Körpergewicht, die in ein bis vier gleichen Dosen täglich verabreicht werden kann.

Die Verbindungen der Formel XXXXV können auch zusammen mit pharmazeutisch verträglichen nichttoxischen kationischen Polymeren, welche Gallensäuren in nichtreabsorbierbarer Form im Magen-Darm-Trakt binden können, z. B. Cholestyramin, Colestipol und Poly[methyl-(3-trimethylemino-propyl)iminotrimethylen-dihalogenuid], verabreicht werden. Die relative Menge von Polymer und Verbindung der vorliegenden Erfindung liegt zwischen etwa 10:1 und etwa 10000:1.

Ausführungsbeispiele

In den folgenden Beispielen wurden die Schmelzpunkte mit einem Thomas-Hoover-Kapillar-Schmelzpunktapparat bestimmt, und Siedepunkte bei bestimmten Drücken (mm Hg) gemessen. Beide Temperaturen sind unkorrigiert. Protonenmagnetische Resonanzspektren ($^1\text{H-NMR}$) wurden auf einem Bruker AM 300, Bruker WM 360 oder Varian T-60 CW-Spektrometer aufgezeichnet. Alle Spektren wurden bestimmt in CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ oder D_2O , wenn nicht anders angegeben. Die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte nach niederen Feldstärken gegenüber dem internen Standard Tetramethylsilan (TMS) angegeben. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Aufspaltungsmuster sind wie folgt bezeichnet: s Singulett; d Dublett; t Triplett; q Quartett; m Multipllett; br breiter Peak; dd Duplett von Dupletts. Die Kohlenstoff-13-kernmagnetischen Resonanzspektren ($^{13}\text{C-NMR}$) wurden auf einem Bruker AM 300 oder Bruker WM 360-Spektrometer aufgezeichnet und wurden Breitband-protonen gekoppelt. Alle Spektren wurden in CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ oder D_2O mit interner

Deuteriumspere aufgenommen, wenn nicht anders angegeben. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Einheiten nach niedrigen Feldstärken gegenüber Tetramethylsilan angegeben. Die Infrarotspektren (IR) wurden auf einem Nicolet MX-1 FT-Spektrometer zwischen 4000 cm^{-1} und 400 cm^{-1} , geeicht auf die 1601 cm^{-1} -Absorption eines Polystyrenfilms und sind angegeben in razierten Zenti Metern (cm^{-1}). Die relativen Intensitäten sind folgendermaßen angegeben: s stark, m mittel und w schwach. Die optischen Rotationen $[\alpha]_D^{25}$ wurden auf einem Perkin-Elmer 241-Polarimeter in CHCl_3 bei den angegebenen Konzentrationen bestimmt.

Die Gaschromatographie-Massenspektren (GC-MS) wurden auf einem Finnigan 4500-Gaschromatographie-Vierfach-Massenspektrometer bei einem Ionisationspotential von 70 eV bestimmt. Massenspektren wurden auch auf einem Kratos MS-50-Instrument mit einer Beschleunigung mit schnellen Atomen (FAB) aufgezeichnet. Die Massendaten sind in dem Format Molekulation (M^+) oder protoniertes Ion ($M + H^+$) angegeben.

Analytische Dünnschichtchromatographie (TLC) wurde an vorher überzogenen Kieselgelplatten (60F-254) durchgeführt und mit UV-Licht, Ioddämpfen und/oder Anfärben mit einem der folgenden Reagenzien sichtbar gemacht: (a) methanolische Phosphomolybdänsäure (2%) und Erhitzen; (b) Reagenz (a), dann 2% Cobaltsulfat in 5M H_2SO_4 und Erhitzen.

Säulenchromatographie, auch als Flash-Säulenchromatographie bezeichnet, erfolgte in Glassäulen mit feinverteiltem Kieselgel (32–63 μm auf Kieselgel-H) und Drücken etwas über Atmosphärendruck mit den angegebenen Lösungsmitteln. Ozonolysen erfolgten mit einem Welsbach-Ozonisator Typ T-23. Alle Verdampfungen von Lösungsmitteln erfolgten unter vermindertem Druck. Mit Hexan wird ein Gemisch von isomeren Kohlenwasserstoffen bezeichnet, wie von der American Chemical Society angegeben, und der Begriff Inertatmosphäre bedeutet eine Argon- oder Stickstoffatmosphäre, wenn nicht anders angegeben.

Beispiel 1

2-Cyan-3,3-bis-(4-fluor-phenyl)acrylsäureethylester

Ein Gemisch von 20,0 g (92 mmol) 4,4'-Difluor-benzophenon, 11,0 g (97 mmol) Cyanessigsäureethylester in einem Lösungsmittelgemisch aus 100 ml trockenem Benzen und 20 ml Eisessig, das eine katalytische Menge β -Alanin enthält (0,9 g), wird unter Rückfluß gekocht, wobei mit einer Dean-Stark-Wasserfalle Wasser abgeschieden wird. In den ersten 2 Stunden war die Wasserabscheidung stark (0,4 ml wäßrige Schicht abgetrennt), wurde dann aber langsamer. Die azeotrope Destillation wurde 14 Tage fortgesetzt. Die analytische TLC, die mit 10% Essigester in Hexan (Vol.-%) (Merck-Platte, 0,25 mm Silicagel F) eluiert wurde, zeigte zwei Flecken bei $R_f = 0,2$ (gewünschtes Produkt) und $R_f = 0,45$ (Ausgangsmaterial 4,4'-Difluor-benzophenon). Das rohe Reaktionsgemisch wird mit $2 \times 40\text{ ml}$ Wasser gewaschen und die vereinigten Waschwässer mit $2 \times 150\text{ ml}$ Essigester extrahiert. Die organischen Schichten werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt, bis das Produkt als helle kubische Kristalle kristallisiert. Das Rohprodukt wird abgetrennt, mit Essigester/Hexan (1:1 Vol.) gewaschen und aus Hexan/Ethylacetat (8/1 Vol.) umkristallisiert, wobei 16,2 g (56,3%) der analytisch reinen Titelverbindung, F. 114–116°C, erhalten werden.

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, $^2J_{\text{C-F}} = 22,7\text{ Hz}$), 115,88 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22,7\text{ Hz}$), 131,64 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9,1\text{ Hz}$), 132,66 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9,1\text{ Hz}$), 134,25, 134,31, 134,36, 164,01 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 252,9\text{ Hz}$), 164,52 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 254,0\text{ Hz}$), 166,65 ppm.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{F}_2$:

C, 69,01; H, 4,15; N, 4,47.

Found: C, 68,91; H, 4,15; N, 4,62.

Beispiel 2

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester

In einen trockenen 50-ml-Rundkolben werden 5,0 g (16,0 mmol) 2-Cyan-3,3-bis-(4-fluor-phenyl)acrylsäureethylester und anschließend 8,0 g (24,1 mmol) Azidotributylstannan (dargestellt nach Rev. Trav. Chim. 81, 202–5 [1962]) und 2,0 ml analysenreines Toluol gegeben. Das heterogene Gemisch wird unter Rühren hinter einem Schuttschild in einem Ölbad unter Rückfluß (110°C) gekocht. Das feste Ausgangsmaterial löst sich allmählich und bildet einen gelblichen dicken Sirup. Dieses homogene Gemisch wird unter Rühren 20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Analytische TLC, eluiert mit 20 Vol.-% MeOH in CHCl_3 , zeigt das Produkt bei $R_f = 0,26$ (Streifen). Das rohe Reaktionsgemisch wird mit einem gleichen Volumen Diethylether verdünnt und in eine heftig gerührte gesättigte wäßrige Lösung von KF (200 ml mit 2 ml 48%iger HBF_4) gegeben. Bald nach dem Mischen erscheint ein voluminöser Niederschlag (Bu_3SnF), und die Hydrolyse wird 16 Stunden fortgesetzt. Die Suspension wird filtriert und das Filtrat mit EtOAc ($2 \times 100\text{ ml}$) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Titelverbindung kristallisiert aus dem Konzentrat und liefert 4,54 g (77%) weißes analytisch reines Material, F. 159 bis 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), 7,3–7,7 (8H, m), 10 (1H, v.br.);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 156,52, 163,54 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 250,7\text{ Hz}$), 163,46 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 262,7\text{ Hz}$), 157,14, 136,40, 134,74, 131,71, (d, $^2J_{\text{C-F}} = 67,2\text{ Hz}$), 131,59 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 66,4\text{ Hz}$), 115,75 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 18,9\text{ Hz}$), 115,45 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 18,1\text{ Hz}$) 62,11, 13,47 ppm.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$:

C, 60,27; H, 4,06; N, 15,50.

Found: C, 60,67; H, 3,96; N, 15,72.

Beispiel 3**3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester und 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester****A. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester**

Zu einer Lösung von 0,5 g (1,40 mmol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester in 100 ml trockenem Benzen werden bei 45°C unter Argon 100 mg (2,5 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) in einer Portion zugegeben. Die graufarbene Suspension wird 30 Minuten bei 45°C gerührt, dann wird 1 ml (16,1 mmol) Methyljodid zugegeben und der Kolben mit einem Gummistopfen verschlossen. Die Alkylierung erfolgt bei 40–45°C über einen Zeitraum von 4 Tagen. Die analytische TLC zeigt bei zweimaliger Elution mit 20% EtOAc in Hexan nur zwei isomere Produkte bei $R_f = 0,16$ (überwiegendes Isomer 4) und $R_f = 0,22$ (geringeres Isomer 5). Das rohe Reaktionsgemisch wird mit einem gleichen Volumen Wasser gewaschen und die wässrige Phase einmal mit 50 ml Diethylether rückextrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum zu einem Rohprodukt eingeeengt. Das Produktverhältnis Isomer 1:Isomer 2 wird zu etwa 5,6:1 durch Gaschromatographie und 1H -NMR-Spektroskopie bestimmt.

Das rohe Produktgemisch (5,0 g) wird in 20 ml heißem Essigester aufgenommen, zu dem 40 ml heißes Hexan zugegeben werden. Die klare Lösung lässt man langsam auf Raumtemperatur abkühlen, wobei 2,16 g (52%) der Titelverbindung als grobe farblose Nadeln erhalten werden; F. 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), 161.4 (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, $^2J_{C-F} = 21.9$ Hz), 115.64 (d, $^2J_{C-F} = 22.7$ Hz), 61.84, 33.76, 15.59 ppm;

Anal. Calcd. for $C_{19}H_{16}F_2N_4O_2$:

C, 61.62; H, 4.35; N, 15.13

Found: C, 61.63; H, 4.45; N, 15.21.

B. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester

Der Rückstand (2,0 g) aus dem Filtrat der Umkristallisation in Stufe A (der ungefähr gleiche Mengen des 1- und 2-Methyl-Isomers enthält), wird durch Kieselgelchromatographie (35 g) gereinigt. Die Fraktionen werden gesammelt und zu kristallinen Produkten eingedampft. Umkristallisation aus Hexan-Essigester-Gemisch (9:1 Vol.) liefert die Titelverbindung; F. 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;

Anal. Calcd. for $C_{19}H_{16}F_2N_4O_2$:

C, 61.62; H, 4.35; N, 15.13.

Found: C, 61.77; H, 4.44; N, 15.38.

Beispiel 4**3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylsäure**

Zu einer Lösung von 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester (4 g, 10,8 mmol) in einem Gemisch aus 20 ml Methanol und 20 ml Tetrahydrofuran bei 0°C (Eisbad) werden 9 ml einer Lösung von 3 m Lithiumhydroxid zugegeben. Die Verseifung erfolgt über Nacht (etwa 16 Stunden), wobei eine klare homogene Lösung entsteht. Analytische TLC, zweimal mit 30 Vol.-% Essigester in Hexan eluiert, zeigt das gewünschte Produkt am Start. Das rohe Reaktionsgemisch wird mit 10 ml 3 m HCl angesäuert und das organische Material mit 2 $\times$ 20 ml Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei das Produkt als hellgelber Feststoff erhalten wird. Umkristallisation aus EtOAc/Hexan (1:9 Vol.) liefert 3,8 g (100%) der Titelverbindung; F. 205–206°C.

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

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

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

Anal. Calcd. for $C_{17}H_{12}F_2N_4O_2$:

C, 59.05; H, 3.53; N, 16.37.

Found: C, 59.54; H, 3.58; N, 16.27.

Beispiel 5**3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylsäure**

Das allgemeine Verfahren von Beispiel 4 wird wiederholt, wobei der 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester durch 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester ersetzt wird, wodurch nach Umkristallisation aus Essigester/Hexan die Titelverbindung in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten wird; F. 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, $J = 8.64\text{ Hz}$), 4.23 (3H, s);

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

Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$:

C, 59.65; H, 3.53; N, 16.37.

Found: C, 59.56; H, 3.59; N, 16.36.

Beispiel 6

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd

A. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acryloylchlorid

Zu einer Lösung von trockener (0,1 mm Hg bei 80°C) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylsäure (3,8 g, 11,0 mmol) in 20 ml trockenem Methylenchlorid werden 4 ml (46,0 mmol) gereinigtes Oxalylchlorid (redistilliert über CaH_2) in einer Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird allmählich für 2 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Gemisch wird im Vakuum zur Entfernung des flüchtigen Lösungsmittels eingedampft, das überschüssige Oxalylchlorid im Vakuum (20 mm Hg) innerhalb von 2 Stunden bei Raumtemperatur und im Hochvakuum (0,1 mm Hg) innerhalb von 16 Stunden bei 50°C entfernt, so daß die Titelverbindung erhalten wird.

B. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)allylalkohol

Das in der Stufe A dargestellte Acylchlorid wird in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Argon auf -78°C gekühlt. Zu dieser hellbraunen Lösung werden bei -78°C 8,0 ml Lithiumaluminiumhydrid in THF (0,1 M) zugegeben. Nach 15 Minuten zeigt die analytische TLC nur einen beweglichen Fleck bei $R_f = 0,23$ (50 Vol.-% EtOAc in Hexan). Das rohe Reaktionsgemisch wird mit 20 ml $2\text{ M H}_2\text{SO}_4$ verdünnt. Die wäßrige Phase wird mit $2 \times 40\text{ ml}$ Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert und liefert 3,64 g (100%) der Titelverbindung. Der rohe Allylalkohol wird unmittelbar ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. MS (CI): $m/e = 328$ für $(\text{M} + \text{H})^+$;

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 -austauschbar);

^1H NMR (DMSO- d_6): 7.5–6.9 (8H, m), 5.23 (1H, t, $J = 5.5\text{ Hz}$), 4.27, (2H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 3.54 (3H, s) ppm;

C. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd

Zu einer heftig gerührten Lösung von 3,64 g des in Stufe B dargestellten rohen Allylalkohols in 40 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 2,6 g (12,0 mmol) Pyridinium-chlorochromat in einer einzigen Portion zugegeben. Die analytische TLC unmittelbar nach der Zugabe zeigt etwa 50% Produkt bei $R_f = 0,34$ neben dem Ausgangsmaterial bei $R_f = 0,14$ (eluiert mit 50 Vol.-% EtOAc/Hexan). Die Oxydation wird 16 Stunden bei Raumtemperatur durchgeführt, währenddessen alles Ausgangsmaterial verbraucht wird und die TLC nur Produkt ausweist. Die rohe Reaktions-Suspension wird durch ein Kieselgelbett gefiltert, mit 1 l Essigester in Hexan (10 Vol.-%) und 1 l Essigester in Hexan (20 Vol.-%) gewaschen. Das gewünschte Produkt kristallisiert beim Eindampfen unter vermindertem Druck zu 2,7 g (74%) der Titelverbindung; F. $141\text{--}142^\circ\text{C}$. MS (CI) $m/e = 326$ für $(\text{M} + \text{H})^+$;

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, $^1J_{\text{C-F}} = 254.4\text{ Hz}$), 164.10 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 255.9\text{ Hz}$), 151.34, 134.31, 133.77 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3\text{ Hz}$), 132.69, 132.23 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.5\text{ Hz}$), 123.70, 116.26 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9\text{ Hz}$), 116.18 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.7\text{ Hz}$), 34.10 ppm;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:

C, 62.58; H, 3.71; N, 17.17.

Found: C, 62.41; H, 3.85; N, 16.98.

Beispiel 7

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd

Das allgemeine Verfahren der Stufen A, B und C von Beispiel 6 wird wiederholt, wobei 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylsäure durch 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylsäure ersetzt wird (dargestellt in Beispiel 5) und die Titelverbindung als gummiartiger Feststoff in einer Gesamtausbeute von 76% erhalten wird. MS (CI): $m/e = 326$ für $(\text{M} + \text{H})^+$.

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, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.01–6.96 (2H, m), 6.88 (2H, t, $J = 8.4\text{ Hz}$), 4.29 (3H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 190.08, 164.30 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 254.4\text{ Hz}$), 163.5 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 252.17\text{ Hz}$), 163.20, 161.37, 135.55, 133.49, 133.66 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.6\text{ Hz}$), 132.38 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9.1\text{ Hz}$), 131.40, 127.54, 115.86 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 26.4\text{ Hz}$), 115.57 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 28.7\text{ Hz}$), 39.55 ppm;

Anal. Calcd. for $C_{17}H_{12}F_2N_4O$:
 C, 62.58; H, 3.71; N, 17.17.
 Found: C, 62.27; H, 4.22; N, 15.83.

Beispiel 8

5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal

Zu einem trockenen Gemisch von 0,70 g (2,1 mMol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd und 0,72 g (2,5 mMol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd werden unter Argon bei Raumtemperatur 20 ml trockenes Benzen zugegeben. Die Suspension wird unter einer Argonatmosphäre auf Rückflusstemperatur erhitzt und die Reaktion 30 Minuten bei Rückflusstemperatur durchgeführt. Die analytische TLC (viermal mit 20 Vol.-% Ethylacetat in Hexan eluiert) zeigt nur einen Fleck für das Produkt bei $R_f = 0,15$. Das rohe Reaktionsgemisch wird auf eine mit Hexan gesättigte Kieselgelsäule gegossen. Das gewünschte Produkt wird mit 1,5 l 20 Vol.-% EtOAc in Hexan eluiert und liefert 0,67 g (89%) der Titelverbindung, die in der TLC homogen erscheint.

1H 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, $J_1 = 7.4$ 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.

Das 300 MHz- 1H -NMR-Spektrum des obigen Produkts zeigt, daß es etwa 10% 7,7-Bis-(4-fluor-phenyl)-6-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-hepta-2,4,6-trienal als Nebenprodukt enthält, das sich nicht leicht entfernen läßt. Dieses Material wird ohne weitere Reinigung für die nächste Darstellung verwendet.

Beispiel 9

5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal

Das Verfahren von Beispiel 8 wird wiederholt, wobei 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd durch 0,67 g (21,0 mMol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd (dargestellt in Beispiel 7) ersetzt wird. Die Reaktion wird mit 0,64 g (21,0 mMol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd durchgeführt, wobei 0,66 g (90,5%) der Titelverbindung erhalten werden.

1H 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.

Beispiel 10

9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester und 11,1-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-6,8,10-undecatriensäureethylester

A. 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester

Zu einer gekühlten Suspension (0°C, Eisbad) von 0,64 g (16,0 mMol) NaH (60% in Mineralöl) in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran unter Argon werden 2,04 ml (16,0 mMol) Acetessigsäureethylester in 4 gleichen Portionen zugegeben. Die klare homogene Lösung wird 30 Minuten bei 0°C gerührt, dann werden tropfenweise 6,4 ml einer 2,5 M Lösung von Butyllithium (16,0 mMol) innerhalb von 15 Minuten zugegeben. Die orangefarbene Lösung des Dianions wird eine weitere Stunde bei 0°C gerührt. Das Eisbad wird durch ein Aceton-Trockeneis-Bad von -78°C ersetzt und das Dianion mittels einer Kanüle in eine Lösung von 2,82 g (8,01 mMol) 5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal in 20 ml Tetrahydrofuran übertragen. Die analytische TLC zeigt das gewünschte Hauptprodukt bei $R_f = 0,15$ (50% EtOAc in Hexan) und ein Nebenprodukt bei $R_f = 0,2$. Das rohe Reaktionsgemisch wird mit 40 ml 1 N HCl verdünnt und die wäßrige Phase mit 2 $\times$ 50 ml Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das gewünschte Produkt wird durch Flash-Kieselgel-Säulenchromatographie durch Elution mit 20 Vol.-% EtOAc in Hexan gereinigt und liefert 2,26 g (58,5%) der Titelverbindung. MS (CI): m/e 483 für $(M + H)^+$.

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

1H 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, $J = 7.1$ Hz), 4.13 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.52 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, D_2O -austauschbar), 3.47 (2H, s), 2.74 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz) ppm;

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 164.21, 135.98, 132.34 (d, $^3J_{C-F} = 8.3$ Hz), 131.45 (d, $^3J_{C-F} = 9.1$ Hz), 115.74 (d, $^2J_{C-F} = 21.9$ Hz), 115.74 (d, $^2J_{C-F} = 21.1$ Hz), 100.86, 67.61, 61.58, 49.85, 49.07, 33.56, 14.10 ppm.

B. 11,11-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-undeca-6,8,10-triensäureethylester

Die Kieselgelsäule aus der obigen Stufe A wird weiter eluiert und liefert das Nebenprodukt ($R_f = 0,2$). Wiederholte Flash-Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc in Hexan als Elutionsmittel liefert die Titelverbindung.

1H 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.

Beispiel 11

($\pm$ -erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester

Zu einer Lösung von 2,19 g (4,53 mMol) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester (48 h bei 30°C im Hochvakuum getrocknet) in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei 0°C (Eisbad) unter Argon 4,8 ml (4,8 mMol) Triethylboran-Lösung in Tetrahydrofuran in einer Portion zugegeben. Das Gemisch wird unter Argon insgesamt 1 Stunde gerührt. Das Eisbad wird durch ein Aceton-Trockeneis-Bad ersetzt und zu dem Reaktionsgemisch 0,20 g (5,3 mMol) Na^+H^- in einer Portion zugegeben. Die Reaktions-Suspension wird bei -78°C 2 Stunden gerührt, wobei sich

eine klare homogene hellgelbe Lösung bildet. Das rohe Reaktionsgemisch wird mit 40 ml 1 n HCl verdünnt und dann mit 2×40 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei das Produkt als dicker Sirup erhalten wird. Dieser wird mit 300 ml Methanol verdünnt, die Lösung 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Kieselgel-Säulenchromatographie mit 21:30% EtOAc in Hexan als Elutionsmittel gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen werden aufgefangen und eingedampft und liefern 1,48 g (68%) der Titelverbindung. MS (CI): $m/e = 485$ für $(M + H)^+$;

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

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.4–7.3 (4 H, m), 7.04 (2 H, t, $J = 8.9$), 6.9–6.7 (2 H, m), 6.52 (1 H, dd, $J = 1, 15.2$ Hz), 5.16 (1 H, dd, $J = 5.6, 15.7$ Hz), 4.89 (1 H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.72 (1 H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.13 (1 H, m), 4.04 (2 H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.85 (1 H, m), 3.75 (3 H, s), 2.42, (1 H, dd, $J = 4.6, 15$ Hz), 2.28 (1 H, dd, $J = 8.3, 15$ Hz), 5.5 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 1.17 (3 H, t, $J = 7.2$ Hz);

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 171.02, 163.51, 163.05, 153.03, 145.34, 139.46, 136.34, 132.2 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 131.0 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9.1$ Hz), 125.14, 121.64, 115.41 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 20.4$ Hz), 115.13 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 21.1$ Hz), 67.79, 64.76, 59.50, 44.10, 42.34, 33.44, 14.01 ppm;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$:

C, 61.98; H, 5.41; N, 11.56.

Found: C, 61.51; H, 5.67; N, 11.12.

Beispiel 12

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat

Zu einer Lösung von 1,23 g (2,54 mmol) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester in 35 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C 2,54 ml (1 Äquivalent) 1 n NaOH-Lösung tropfenweise zugegeben. Die Zugabegeschwindigkeit muß so langsam sein, daß sich die Farbe des Reaktionsgemisches nicht nach dunkelbernsteinfarben oder rötlich verändert. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei 0°C gerührt und bildet eine klare homogene Lösung. Dann läßt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und läßt eine weitere Stunde stehen, wobei die Verseifung fortschreitet. Die analytische TLC nach Elution mit 20 Vol.-% MeOH in CHCl_3 zeigt das gewünschte Produkt bei $R_f = 0,2$. Die größte Menge des organischen Lösungsmittels wird bei etwa 10°C im Vakuum (20 mm Hg) abgedampft. Der entstehende dicke Sirup wird mit 4 ml Wasser verdünnt und dann die Lösung bei 0,01 mm Hg gefriergetrocknet, wobei 1,126 (100%) der Titelverbindung als Natriumsalz erhalten wird, welche etwa 1 Mol Wasser enthält; $F > 100^\circ\text{C}$ unter Zersetzung.

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 ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.3–7.4 (4 H, m), 7.06 (1 H, br, D_2O exchangeable), 7.00–7.06 (2 H, m), 6.87–6.91 (2 H, m), 6.49 (1 H, d, $J = 15.7$ Hz), 5.13 (1 H, dd, $J = 5.4, 15.7$ Hz), 5.05 (1 H, br, D_2O -austauschbar), 4.14 (1 H, m), 3.74 (3 H, s), 3.62 (1 H, m), 1.99 (1 H, dd, $J = 3.7, 13.5$ Hz), 1.80 (1 H, dd, $J = 8.5, 13.5$ Hz), 1.43 (1 H, m), 1.30 (1 H, m);

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 175.87, 161.85 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246.1$ Hz), 161.37 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246.9$ Hz), 153.08, 144.97, 139.88, 135.40, 135.51, 132.22 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 130.97 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 124.66, 121.74, 115.42 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 115.12 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.4$ Hz), 68.23, 65.71, 44.50, 43.55, 33.45 ppm;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

C, 55.64; H, 4.67; N, 11.28.

Found: C, 55.24; H, 4.65; N, 10.85.

Beispiel 13

trans-6-[4,4-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on

A. (±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure

Zu einer Lösung von 0,64 g (1,32 mmol) (±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester in 25 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C 1,32 ml 1,0 m NaOH-Lösung zugegeben. Die hellgelbe Suspension wird zwei Stunden bei 0°C gerührt, wobei sich eine klare hellgelbe Lösung bildet. Das rohe Reaktionsgemisch wird mit 5 ml 2 n wäßriger HCl-Lösung verdünnt, und das organische Material wird mit 2×40 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum zu einem hellgelben Gummi konzentriert. Die rohe Dihydroxysäure wird im Hochvakuum (0,01 mm Hg bei Raumtemperatur für 24 Stunden) scharf getrocknet und dann in der nächsten Stufe eingesetzt.

B. trans-6-[4,4-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on

Die trockene Säure aus der obigen Stufe A wird in 100 ml trockenem Methylenchlorid unter Argon bei Raumtemperatur gelöst und anschließend werden 1,7 g (4,0 mmol) 1-Cyclohexyl-3-(2-morpholino-ethyl)carbodiimid-metho-p-toluensulfonat zugegeben. Nach Ausweis der analytischen TLC ($R_f = 0,12$; dreimal mit 50% Essigester in Hexan eluiert) ist die Lactonisierung nach 15 Minuten vollständig. Die Hauptmenge des Lösungsmittels wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 40 ml Wasser gewaschen und anschließend mit 2×40 ml Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 0,54 g (89,7% des Produkts) erhalten werden. Eine reine Probe des Produkts wird erhalten durch Überleiten durch ein kurzes Kieselgelbett, das zweimal mit 40 Vol.-% Essigester in Hexan eluiert wird, wobei die Titelverbindung erhalten wird, die offenbar 2 Mol Wasser enthält. MS (CI): $m/e = 438$ für $(M + H)^+$;

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 (2 H, m), 7.14 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (4 H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.72 (1 H, dd, $J = 0.8, 15.6$ Hz), 5.34 (1 H, dd, $J = 7.1, 15.6$ Hz), 5.18 (1 H, m), 4.37 (1 H, m), 3.57 (CH, s), 2.68 (1 H, dd, $J = 4.5, 18$ Hz), 2.60 (1 H, ddd, $J = 3.63, 2.5, 18$ Hz), 2.44 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz, D_2O -austauschbar), 2.00 (1 H, dt, $J = 18, 1.7$ Hz), 1.79 (1 H, td, $J = 2.7, 18$ Hz) ppm;

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 169.20, 163, 162.5, 153.20, 148.81, 135.61, 134.95, 132.45 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8\text{ Hz}$), 132.52, 131.51, (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8\text{ Hz}$), 130.04, 120.44, 115.95, (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9\text{ Hz}$), 115.83 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9\text{ Hz}$), 75.67, 62.54, 38.58, 35.58, 33.64 ppm;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

C, 58.22; H, 5.10; N, 11.81.

Found: C, 59.06; H, 4.45; N, 11.25.

Eine Probe des obigen Lactons wird aus Cyclohexan-Benzol umkristallisiert und liefert die Titelverbindung als Kristalle, die etwa 1 Mol Benzol enthalten; F. 105–106°C.

Anal. Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$:

C, 67.48; H, 5.07; N, 10.85.

Gefunden: C, 67.44; H, 5.23; N, 10.59.

Beispiel 14

(±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester

A. 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester

Das allgemeine Verfahren von Beispiel 10, Stufe A, wird wiederholt, jedoch wird das 5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal durch 0,66 g (1,87 mmol) 5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal ersetzt, wobei 0,53 g (59%) der Titelverbindung nach Kieselgel-Chromatographie erhalten werden.

B. (±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester

Das Produkt der obigen Stufe A wird entsprechend dem in Beispiel 11 beschriebenen allgemeinen Verfahren mit Triethylboran und Natriumborhydrid behandelt, wobei nach Reinigung durch Kieselgel-Chromatographie 0,37 g (69,5%) der Titelverbindung erhalten werden.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.30–7.22 (2H, m), 7.07 (2H, t, $J = 6.7\text{ Hz}$), 6.89–6.86 (2H, m), 6.78 (2H, t, $J = 8.7\text{ Hz}$), 6.66 (1H, d, $J = 15.5\text{ Hz}$), 5.39 (1H, dd, $J = 6.3, 15.5\text{ Hz}$), 4.41 (1H, m), 4.2 (1H, m), 4.27 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 3.92 (1H, br, D_2O -austauschbar), 3.69 (1H, br, D_2O -austauschbar), 2.47–2.42 (2H, m), 1.66–1.58 (2H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 172.29, 162.52 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249.9\text{ Hz}$), 161.94 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 248.4\text{ Hz}$), 145.74, 137.59, 137.33, 136.87, 132.37 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3\text{ Hz}$), 131.69 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3\text{ Hz}$), 128.53, 124.90, 115.50 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.1\text{ Hz}$), 115.2 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 20\text{ Hz}$), 72.11, 68.07, 60.74, 42.52, 41.73, 39.42, 14.17 ppm.

Beispiel 15

(±)-erythro-11,11-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)undeca-6,8,10-triensäureethylester und

Natrium-(±)-erythro-11,11-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)undeca-6,8,10-trienoat

A. (±)-erythro-11,11-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)undeca-6,8,10-triensäureethylester

Das allgemeine Verfahren von Beispiel 11 wird wiederholt, wobei der 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester durch 0,12 g 11,11-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-undeca-6,8,10-triensäureethylester (dargestellt in Beispiel 10, Stufe B) ersetzt wird und dabei nach Kieselgel-Chromatographie 50 mg (42%) der Titelverbindung erhalten werden.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.4–6.8 (8H, m), 6.57 (1H, d, $J = 15.4\text{ Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J = 10.8, 15.1\text{ Hz}$), 5.80 (1H, dd, $J = 10.7, 15.4\text{ Hz}$), 5.07 (1H, dd, $J = 5.7, 15.1\text{ Hz}$), 4.44 (1H, q, $J = 5.8\text{ Hz}$), 4.24 (1H, m), 4.16 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 3.83 (1H, br, D_2O -austauschbar), 3.65 (1H, br, D_2O -austauschbar), 3.58 (3H, s), 2.47 (2H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$), 1.62 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 172.43, 162.87 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 257.46\text{ Hz}$), 162.47 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249.91\text{ Hz}$), 153.45, 146.20, 138.62, 135.98, 135.50, 133.98, 132.39 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3\text{ Hz}$), 131.48 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3\text{ Hz}$), 131.18, 129.80, 129.16, 121.95, 115.75 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.0\text{ Hz}$), 115.67 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.0\text{ Hz}$), 71.72, 68.34, 60.82, 42.45, 41.57, 33.54, 14.16 ppm

B. Natrium-(±)-erythro-11,11-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)undeca-6,8,10-trienoat

Das Produkt der obigen Stufe A wird nach der in Beispiel 12 beschriebenen allgemeinen Methode verseift, wobei die Titelverbindung in quantitativer Ausbeute erhalten wird.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.5–6.8 (8H, m), 6.44 (1H, d, $J = 15.5\text{ Hz}$), 6.17 (1H, dd, $J = 11.4, 14.8\text{ Hz}$), 5.7 (2H, m), 4.14 (1H, q, $J = 5.5\text{ Hz}$), 3.7 (2H, br, D_2O -austauschbar), 3.67 (3H, s), 3.90 (1H, m), 2.02 (1H, d, $J = 11.7\text{ Hz}$), 1.84 (1H, dd, $J = 8.6, 14.4\text{ Hz}$), 1.46 (1H, m), 1.29 (1H, m) ppm.

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9\text{ Hz}$), 115.19 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.1\text{ Hz}$), 68.31, 65.73, 44.59, 43.57, 33.40 ppm.

Beispiel 16

trans-6-[4,4-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on

Das allgemeine Verfahren von Beispiel 13, Stufe A und B, wird wiederholt, wobei der (±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester durch 370 mg 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester ersetzt wird und 143 mg (44%) der Titelverbindung nach Kieselgel-Chromatographie erhalten werden. MS (CI): $m/e = 439$ für $(M + H)^+$;

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, $J = 15.6\text{Hz}$), 5.44 (1H, dd, $J = 9.0, 15.6\text{Hz}$), 5.24 (1H, m), 4.27 (3H, s), 4.30 (1H, m), 4.21 (1H, s, D_2O -austauschbar), 3.69 (1H, br. s D_2O -austauschbar), 2.6–2.4 (2H, m), 2.1–1.7 (2H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 169.94, 162.70 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249.2\text{Hz}$), 162.12 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249.9\text{Hz}$), 147.68, 147.47, 137.27, 136.11, 132.36 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3\text{Hz}$), 131.71 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3\text{Hz}$), 131.17, 131.10, 130.88, 128.62, 124.28, 115.52 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 20.4\text{Hz}$), 114.95 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9\text{Hz}$), 76.16, 62.33, 39.49, 38.66, 35.99 ppm;

Anal. Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

C, 58.22; H, 5.10; N, 11.81.

Gefunden: C, 58.92; H, 4.62; N, 11.21.

Beispiel 17

Natrium-($\pm$)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat

Das allgemeine Verfahren von Beispiel 12 wird wiederholt, wobei der ($\pm$)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester durch 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester ersetzt wird und nach Gefriertrocknung die Titelverbindung als Natriumsalz erhalten wird, die etwa 1 Mol Wasser zu enthalten scheint.

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

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.36–6.82 (8H, m), 6.50 (1H, d, $J = 15.5\text{Hz}$), 5.28 (1H, dd, $J = 5.8, 15.5\text{Hz}$), 5.0 (1H, br, D_2O -austauschbar), 4.9 (1H, br, D_2O -austauschbar), 4.28 (3H, s), 4.13 (1H, d, $J = 5.94\text{Hz}$), 3.64 (1H, m), 2.03 (1H, dd, $J = 3.6, 14.9\text{Hz}$), 1.85 (1H, dd, $J = 8.7, 14.9\text{Hz}$), 1.5–1.2 (2H, m);

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 176.25, 103.18, 161.47, (d, $^1J_{\text{C-F}} = 240\text{Hz}$), 143.15, 137.60, 136.40, 125.48, 115.12, 114.46, 68.52, 65.84, 44.61, 43.55 ppm.

Anal. Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

C, 55.64; H, 4.67; N, 11.29.

Gefunden: C, 55.22; H, 4.79; N, 11.21.

Beispiel 18

9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-oxo-nona-6,8-diensäurebenzylester

2,5g (7,7 mMol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd, 3,93g (11 mMol) 6-Dimethoxyphosphoryl-3-hydroxy-5-oxo-hexansäurebenzylester und 1,40g wasserfreies Lithiumbromid werden in Acetonitril mit 1,2ml (8,0 mMol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en versetzt. Das Gemisch wird unter Argon 44 Stunden bei 23°C erhitzt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird zwischen 50ml CH_2Cl_2 und 100ml eiskalter H_3PO_4 verteilt. Die organische Phase wird mit 2 $\times$ 50ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft, wobei 4,2g eines orangefarbenen Schaums erhalten werden. Das Rohprodukt wird an Kieselgel vorabsorbiert und an einer Kieselgelsäule (10–40) dreimal chromatographiert, wobei mit 40% Essigester/Hexan als Elutionsmittel benutzt wird und 0,36g der Titelverbindung erhalten werden. MS (CI): $m/e = 545$ für $(M + H)^+$;

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

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.50 (d, 2H, C-2 or C-4 CH_2 , $J = 6.2$), 2.63 (d, 2H, C-2 or C-4 CH_2 , $J = 5.9$), 3.33 (s, 1H, OH), 3.50 (s, 3H, NCH_3), 4.42 (m, 1H, CHOH), 5.09 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), 5.80 (d, 1H, C-5 olefinisches H, $J = 16$), 6.85–7.34 (m, 13H, ArH), 7.52 (d, 1H, C-7 olefinisches H, $J = 16$).

Beispiel 19

Natrium-(+)-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-oxo-nona-6,8-dienoat

0,34g (0,62 mMol) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-oxo-nona-6,8-diensäurebenzylester werden in 4ml Tetrahydrofuran und 1ml Wasser gelöst. 0,62ml (0,62 mMol) 1n Natriumhydroxid-Lösung wird zugegeben und die Lösung 6h bei 24°C gerührt. Das Gemisch wird mit 10ml Wasser verdünnt und mit 3 $\times$ 50ml Diethylether gewaschen. Die wäßrige Phase wird gefriergetrocknet und liefert 0,17g (52%) der Titelverbindung; F. 166–180°C (Zers.).

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

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.76 (dd, 1H, C-4 CH , $J = 8.4, 16$), 1.97 (dd, 1H, C-4 CH , $J = 3.5, 16$), 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 olefinisches H, $J = 16$), 6.89–6.94 (m, 2H, ArH), 7.06–7.12 (m, 2H, ArH), 7.30 (d, 1H, C-7 olefinisches H, $J = 16$), 7.38–7.41 (m, 4H, ArH).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Na} \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$:

C, 51.21; H, 4.86; N, 10.39.

Found: C, 51.44; H, 3.97; N, 9.46.

Beispiel 20

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester und 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester

A. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-acrylsäureethylester

Zu einer gekühlten Lösung (-78°C , Trockeneis-Aceton) von 2,6g (7,3 mMol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester (dargestellt in Beispiel 2) in 20ml trockenem Dimethylformamid werden unter Argon 0,44g (11,0 mMol)

NaH (60% in Mineralöl) und anschließend 2,0 ml (20,0 mmol) analysenreines 2-Iod-propan in einer einzigen Portion zugegeben. Das dickflüssige Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei -78°C unter Argon gerührt. Dann läßt man langsam innerhalb von 16 Stunden das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen. Die analytische TLC, die einmal mit 50% Essigester in Hexan eluiert wird, zeigt nur einen Fleck bei $R_f = 0,86$. Die weiße Suspension wird mit 40 ml halbgemäßigtem Bimsstein und anschließend mit 20 ml Essigester verdünnt. Die wäßrige Phase wird mit 2×20 ml Essigester gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die analytische TLC, viermal mit 8 Vol.-% Essigester in Hexan eluiert, zeigt zwei Flecke mit $R_f = 0,38$ (21) und $R_f = 0,49$ (21 a). Die gewünschten Produkte werden durch Kieselgel-Säulenchromatographie, eluiert mit 8% EtOAc in Hexan, gereinigt. Das schnell fließende Produkt ergibt 1,64 g (56,5%) der Titelverbindung. MS (CI): $m/e = 399$ für $(M + H)^+$;

^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, $^1J_{\text{C-F}} = 248.4$ Hz), 162.82 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 240$ Hz), 152.65, 136.85, 136.19, 131.83 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 131.04 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 115.97, 115.85, 115.34 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 115.11 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 61.38, 56.48, 22.04, 13.68 ppm.

B. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-acrylsäureethylester

Die Kieselgelsäule aus der obigen Stufe A wird weiter mit 8% EtOAc in Hexan eluiert und liefert das langsamer laufende Produkt ($R_f = 0,38$). Die entsprechenden Fraktionen werden aufgefangen und liefern 0,95 g (32,7%) der Titelverbindung. MS (CI): $m/e = 399$ für $(M + H)^+$;

^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, d, $J = 6.8$ Hz), 1.01 (3H, t, $J = 7.1$ Hz);

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

Beispiel 21

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd

A. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-acrylsäure

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester (0,95 g, 2,39 mmol) in 20 ml eines 1:1 (Vol.-%) Gemisches von Tetrahydrofuran und Methanol werden 4 ml einer 3 M wäßrigen Lösung von LiOH in einer einzigen Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei 0°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Die Verseifung wird 4 Stunden bei Raumtemperatur durchgeführt, wobei sich eine sehr helle klare Lösung bildet. Das rohe Reaktionsgemisch wird mit 12 ml 2 M H_2SO_4 verdünnt und das Produkt mit 2×40 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingedampft und dann im Hochvakuum (0,01 mm Hg) bei Raumtemperatur 24 Stunden scharf getrocknet, wobei die Titelverbindung erhalten wird. Die Acrylsäure wird dann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

B. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-acryloylchlorid

Eine Lösung der in Stufe A dargestellten getrockneten Säure in 20 ml trockenem Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur mit 4 ml Oxalylchlorid (redestilliert über CaH_2) versetzt. Das Gemisch wird unter einer Argonatmosphäre 2 Stunden unter Rückfluß gekocht, wobei sich eine hellbräunliche Lösung bildet. Die Hauptmenge der flüchtigen Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und die letzten Spuren Oxalylchlorid innerhalb von 12 Stunden bei Raumtemperatur im Hochvakuum entfernt, wobei die Titelverbindung erhalten wird.

C. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-allylalkohol

Das in Stufe B dargestellte Säurechlorid wird in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und anschließend langsam 1,5 ml einer 1,0 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran unter einer Argonatmosphäre bei -78°C zugegeben. Die analytische TLC, eluiert mit 30 Vol.-% EtOAc in Hexan, zeigte das Alkoholprodukt bei $R_f = 0,46$. Das rohe Reaktionsgemisch wird in verdünnte H_2SO_4 (2 N in H_2O) gegossen und das gewünschte Produkt mit 3×40 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 1,07 g der Titelverbindung erhalten werden, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

D. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-acrylaldehyd

Der in Stufe C dargestellte Allylalkohol (0,96 g) wird bei Raumtemperatur in 45 ml trockenem Methylenchlorid gelöst. Zu dieser heftig gerührten Lösung werden 0,64 g (2,96 mmol) Pyridiniumchlorochromat in einer einzigen Portion zugegeben. Nach vierstündigem Rühren des Reaktionsgemisches zeigt die analytische TLC nach einmaliger Entwicklung mit 10 Vol.-% EtOAc in Hexan und zweimal mit 20 Vol.-% EtOAc in Hexan ein Hauptprodukt bei $R_f = 0,22$. Das rohe Gemisch wird auf ein etwa $1\frac{1}{2}$ “ dickes Kieselgelbett gegeben und mit 20% EtOAc in Hexan eluiert, wobei 0,51 g (53%) der Titelverbindung erhalten werden. MS (CI): $m/e = 355$ für $(M + H)^+$.

Beispiel 22

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd

Das allgemeine Verfahren von Beispiel 21, Stufe A, B, C und D wird wiederholt, wobei der 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester durch 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester ersetzt wird und die Titelverbindung in 88%iger Ausbeute erhalten wird.

Beispiel 23

9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester und 11,11-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-10-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-undeca-3,8,10-triensäureethylester

A. 5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal und 7,7-Bis-(4-fluor-phenyl)-6-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)hepta-2,4,6-trienal

Zu einem trockenen Gemisch von 0,51 g (1,4 mMol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd und 0,48 g (1,6 mMol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd werden unter Argon bei Raumtemperatur 24 ml trockenes Benzen zugegeben. Die hellbräunliche Lösung wird unter starkem Rühren in einem Ölbad auf etwa 120°C erhitzt. Das Gemisch wird schnell erhitzt und über Nacht (etwa 16 Stunden) unter Rückfluß gekocht. Die analytische TLC der bräunlichen Lösung, fünfmal eluiert mit 20 Vol.-% EtOAc in Hexan, zeigt nur einen Fleck bei $R_f = 0,26$; der Ausgangs-Aldehyd ist nicht nachweisbar. Das rohe Reaktionsgemisch wird an einer Kieselgelsäule chromatographiert und mit etwa 11 25 Vol.-% EtOAc in Hexan eluiert. Die entsprechenden Fraktionen liefern 0,54 g (99%) eines Gemisches der Titelverbindung, das gemäß TLC homogen war. Dieses Material wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

B. 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester und 11,11-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-10-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-undeca-6,8,10-triensäureethylester

0,36 ml (2,8 mMol) Acetessigesterethylester-Dianion in 2,5 ml Tetrahydrofuran werden wie in Beispiel 10 mit 0,11 g (2,8 mMol) NaH (60% in Mineralöl) und 1,2 ml (3,0 mMol) 2,5 M BuLi in Hexan bei 0°C unter Argon erzeugt. Die Lösung des Dianions wird nach Kühlung auf -78°C mittels einer Kanüle in eine auf -78°C gekühlte Lösung von 0,52 g (1,4 mMol) der in Stufe A dargestellten Dienal- und Trienalverbindungen in 5 ml Tetrahydrofuran übertragen. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten unter Argon bei -78°C gerührt. Die analytische TLC, zweimal eluiert mit 50% EtOAc in Hexan zeigt einen Hauptfleck bei $R_f = 0,41$ sowie eine geringere Komponente bei $R_f = 0,47$. Das hellbräunliche Reaktionsgemisch wird mit 5 ml 2 M H_2SO_4 verdünnt und mit 2 x 40 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Die Produkte werden durch Kieselgelchromatographie mit 20 Vol.-% EtOAc in Hexan als Elutionsmittel gereinigt. Die Fraktionen mit $R_f = 0,41$ werden vereinigt und eingedampft und liefern 0,29 g (41%) der Titelverbindung 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester.

1H 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. Maximum) ppm.

Die Fraktionen mit $R_f = 0,47$ werden vereinigt und eingedampft und liefern 0,13 g (17,3%) der Titelverbindung 11,11-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-10-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-undeca-6,8,10-triensäureethylester.

1H NMR ($CDCl_3$) 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), 5.48 (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 -austauschbar), 2.75–2.69 (2H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.38–1.05 (6H, br. Maxima, gehinderte Rotation an der Isopropylgruppe) ppm.

Beispiel 24

9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester und 7,7-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-6-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-hept-6-ensäureethylester

Das allgemeine Verfahren von Beispiel 23, Stufe A, wird wiederholt, wobei das 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)acrolein durch 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)acrolein ersetzt wird und hauptsächlich 5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal in 82%iger Ausbeute gebildet wird; Ms (CI): $m/e = 381$ für $(M + H)^+$. Dieses Produkt wird dann dem allgemeinen Verfah: an von Beispiel 23, Stufe B, unterworfen, wobei in 69%iger Ausbeute 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester, der wenig nicht abtrennbaren 7,7-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-6-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-hept-6-ensäureethylester enthält, erhalten wird.

1H 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 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz) ppm.

Beispiel 25

(±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester

Eine Lösung von 0,29 g (0,57 mMol) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester in 6 ml Tetrahydrofuran (Eisbad bei 0°C unter Argon) wird mit 0,65 ml einer 1,0 M Lösung von Triethylboran in Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei -5 bis 0°C gerührt und dann unter Argon in einem Aceton-Trockeneis-Bad auf -78°C gekühlt. Diese hellgelbe Lösung wird mit 25 mg (0,66 mMol) festem $NaBH_4$ versetzt und die Reduktion 2 Stunden bei -78°C fortgesetzt. Die Reduktion wird beschleunigt durch Zugabe von 25 μ l absolutem CH_3O . Nach einer weiteren Stunde zeigt die analytische TLC, einmal eluiert mit 1:1 (Vol.) EtOAc in Hexan, das vollständige Verschwinden des Ausgangsmaterials an. Das kalte Reaktionsgemisch wird mit 20 ml 1 M H_2SO_4 verdünnt und das organische Material mit 2 x 40 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum zu einem hellgelben Sirup konzentriert. Der Sirup wird in 200 ml MeOH rückgelöst und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die analytische TLC, zweimal mit 50% EtOAc in Hexan eluiert, zeigt einen Hauptfleck bei $R_f = 0,32$. Reinigung durch Kieselgelchromatographie mit 30 Vol.-% EtOAc in Hexan ergibt 0,23 g (79%) der Titelverbindung.

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), 5.15 (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 exchangeable), 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, gehinderte Rotation an der Isopropylgruppe);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 172.26, 162.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 250.7$ Hz), 162.41 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 250.7$ Hz), 152.10, 146.19, 138.44, 137.88, 135.98, 135.40, 132.32 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 131.72 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 127.61, 121.81, 115.71 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.1$ Hz), 115.48 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.1$ Hz), 71.63, 68.20, 60.77, 50.78, 42.29, 41.68, 24–20 (v.br. für Isopropylsignal wegen eingeschränkter Rotation), 14.14 ppm;

Anal. Calcd.	for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$:
	C, 59.11; H, 6.25; N, 10.21.
Found:	C, 60.40; H, 5.66; N, 9.91.

Beispiel 26

(±)-erythro-11,11-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)undeca-6,8,10-triensäureethylester
Das allgemeine Verfahren von Beispiel 25 wird wiederholt, wobei der 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester durch 11,11-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-10-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-undeca-6,8,10-triensäureethylester (0,13 g, 0,24 mMol) ersetzt wird und 140 mg der Titelverbindung erhalten werden.

^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), 5.79 (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 -austauschbar), 3.78 (1H, br, D_2O -austauschbar), 2.48–2.43 (2H, m), 1.65–1.58 (2H, m), 1.42–1.32 and 0.97–0.67 (v.br. Maxima für Isopropylsignale), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz) ppm.

Beispiel 27

(±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester und (±)-erythro-7,7-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-6-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)hept-6-ensäureethylester
Das allgemeine Verfahren von Beispiel 25 wird wiederholt, wobei der 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester durch 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester, der wenig 7,7-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-6-(2-isopropyl-tetrazol-5-yl)-3-oxo-hept-6-ensäureethylester enthält (dargestellt in Beispiel 24), ersetzt wird, wobei nach Kieselgel-Säulenchromatographie die Titelverbindungen in 53%iger bzw. 38%iger Ausbeute erhalten werden.

^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 -austauschbar), 3.64 (1H, br, D_2O austauschbar), 2.47–2.43 (2H, m), 1.67–1.60 (2H, m), 1.48 (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, $^1J_{\text{C-F}} = 248.4$ Hz), 161.86 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 247.6$ Hz), 145.61, 137.88, 137.05, 136.28, 132.88 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 131.64 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 131.19, 131.08, 128.36, 125.42, 115.58 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 114.67 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 72.15, 68.08, 60.74, 56.41, 42.54, 41.73, 22.04, 14.17 ppm and

^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 neben einer Hydroxygruppe), 4.14 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.00 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, D_2O -austauschbar), 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 : 172.16, 162.91, 162.51, (d, $^1J_{\text{C-F}} = 248.4$ Hz), 162.00 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246.9$ Hz), 146.44, 137.33, 135.98, 131.26 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 131.19 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 128.33, 115.52 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.1$ Hz), 114.73 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 71.31, 67.77, 60.65, 56.50, 41.85, 41.45, 21.98, 14.18 ppm, respectively.

Beispiel 28

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat

Zu einer Lösung von 230 mg (0,45 mMol) (±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-nona-6,8-diensäureethylester in 10 ml Tetrahydrofuran bei 0°C (Eisbad) werden 450 μl (1,0 Äquivalent einer 1 N NaOH-Lösung) zugegeben. Die Emulsion wird 1 Stunde bei 0°C gerührt und bildet eine klare homogene Lösung. Die analytische TLC, zweimal mit 50% EtOAc in Hexan eluiert, zeigt nur einen unbeweglichen Fleck am Start. Die Hauptmenge der flüchtigen Lösungsmittel wird bei 10–15°C im Vakuum abgedampft, und die wäßrige Lösung wird im Hochvakuum bei 0°C gefriergetrocknet und liefert die Titelverbindung in quantitativer Ausbeute; $F > 120^\circ\text{C}$ (unter Zersetzung).

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

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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), 3.93.2 (2H br. Maxima), 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, Isopropylsignale mit eingeschränkter Rotation);

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 176.35, 161.82 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246.1$ Hz), 161.41 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246.9$ Hz), 151.53, 144.45, 139.87, 136.11, 135.45, 132.14 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 131.28 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 125.39, 122.23, 115.44 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 115.05 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 68.14, 65.68, 50.05, 44.48, 43.48, 22.06 ppm;

Anal. Ber. für $C_{25}H_{25}F_2N_4O_4Na \cdot 2H_2O$:
C, 55.35; H, 5.39; N, 10.32.
Gefunden C, 54.63; H, 4.79; N, 9.35.

Beispiel 29

Natrium-(±)-erythro-11,11-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-10-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)undeca-6,8,10-trienoat

Das Produkt von Beispiel 26 wird dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 28 unterworfen, wobei die Titelverbindung in quantitativer Ausbeute erhalten wird; F. > 100°C unter Zersetzung.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3425 (v. 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), 1.84 (1H, dd, J = 8.0, 14.3 Hz), 1.6–0.9 (6H, v. br. Maximum, Isopropylsignale mit eingeschränkter 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 (v. br. Signale für Isopropylkohlenstoff) ppm.

Beispiel 30

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat

Der 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester aus Beispiel 27 wird dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 28 unterworfen, wobei die Titelverbindung in quantitativer Ausbeute erhalten wird; F. > 120°C unter Zersetzung.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3438 (v. br.), 1600 (s), 1513 (s), 1483 (m), 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, q, J = 5.9 Hz), 3.65 (1H, q, J = 4.0 Hz), 3.37 (2H, br. S, D_2O -austauschbar), 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. Maxima);

^{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, 44.64, 43.53, 30.36, 21.69 ppm.

Anal. Calcd. for $C_{25}H_{25}F_2N_4O_4Na \cdot 2H_2O$:
C, 55.35; H, 5.39; N, 10.32;
Found: C, 55.96; H, 4.86; N, 10.27.

Beispiel 31

Natrium-(±)-erythro-7,7-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-6-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)hept-6-enoat

Der in Beispiel 27 dargestellte 7,7-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-6-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)hept-6-ensäureethylester wird dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 28 unterworfen, wobei die Titelverbindung in quantitativer Ausbeute erhalten wird; F. > 120°C unter Zersetzung.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3438 (s, v. br), 1600 (s), 1575 (s), 1512 (s), 1406 (s), 1225 (s), 1156 (s), 838 (s) 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 -austauschbar), 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, 137.89, 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 (nichtäquivalente Isopropylsignale);

Anal. Calcd. for $C_{23}H_{23}F_2N_4O_4Na \cdot H_2O$:
C, 55.42; H, 5.05; N, 11.24;
Found: C, 56.1; H, 4.94; N, 10.79.

Beispiel 32

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-tert-butyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester

Zu einer auf –50°C gekühlten gerührten Lösung von 10 g 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester in 250 ml trockenem Diethylether werden langsam 60 ml flüssiges Isobutylen, das aus gasförmigem Material in einem Trockeneis-Alkohol-Bad kondensiert wurde, zugegeben. Unter ständigem Rühren und Kühlen werden vorsichtig und langsam 50 ml konzentrierte H_2SO_4 zugegeben. Das Gemisch wird dann in einem Parr-Container aus Edelstahl eingeschlossen und 40 Stunden bei –30°C gerührt. Nach Druckausgleich wird das Gemisch langsam und vorsichtig in überschüssige gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung gegeben. Das wäßrige Gemisch wird mit Diethylether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei 7,8 g (67,8%) der Titelverbindung, F. 143–144°C, erhalten werden.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3438 (v. br.), 1738 (s), 1625 (s), 1600 (s), 1240 (s), 1225 (s), 842 (s) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.29–7.24 (2H, m), 7.07–6.84 (6H, m), 4.10 (2H, q), 1.59 (9H, s), 1.03 (3H, t) ppm.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$:
C, 64.07; H, 5.38; N, 13.58.
Found: C, 64.15; H, 5.25; N, 13.58.

Beispiel 33

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-tert-butyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd

A. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-tert-butyl-2H-tetrazol-5-yl)-allylalkohol

Zu einer gerührten Lösung von 2,0 g (4,8 mmol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-tert-butyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester in 10 ml trockenem Methylenchlorid werden bei -78°C unter Argon 10 ml Diisobutylaluminiumhydridlösung (1,0 M Lösung in Methylenchlorid) innerhalb von 3 Minuten zugegeben. Die Reduktion wird 2 Stunden bei -78°C unter Argon fortgesetzt. Die analytische TLC, zweimal mit 20 Vol.-% Essigester in Hexan eluiert, zeigt kein Ausgangsmaterial bei $R_f = 0,42$, jedoch einen Hauptfleck bei $R_f = 0,14$, der dem gewünschten Produkt entspricht. Das rohe Reaktionsgemisch wird bei -78°C mit 10 ml 2 N HCl verdünnt und dann mit 2×40 ml Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum über Nacht bei Raumtemperatur getrocknet, wobei die Titelverbindung erhalten wird, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

^1H NMR (60 MHz) (CDCl_3) δ : 7.4–6.9 (6H, m), 9.7 (–1/4H, s, small amount of aldehyde), 4.6 (2H, d, $J = 6$ Hz), 1.56 (9H, s) ppm.

B. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-tert-butyl-2H-tetrazol-5-yl)-acrylaldehyd

Der in Stufe A dargestellte rohe Allylalkohol wird in 60 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Argon bei Raumtemperatur zu der heftig gerührten Lösung 1,2 g (5,5 mmol) Pyridiniumchlorochromat in einer einzigen Portion zugegeben. Die leicht exotherme Oxydation wird 2 Stunden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die analytische TLC, zweimal mit 20 Vol.-% Essigester in Hexan eluiert, zeigt den Aldehyd bei $R_f = 0,35$. Das rohe Reaktionsgemisch wird an einer Kieselgelsäule chromatographiert und mit 115 Vol.-% Essigester in Hexan eluiert, wobei 1,59 g (89%) eines TLC-einheitlichen Produkts erhalten werden. Umkristallisation aus EtOAc-Hexan liefert die reine Titelverbindung; F. 131 – 133°C .

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 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

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 190.14, 164.27 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246.1$ Hz), 163.35 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 240$ Hz), 162.5, 160.9, 133.58, (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 132.26 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 128.4, 115.85 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 115.22 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 63.95, 29.24 ppm;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:
C, 65.21; H, 4.92; N, 15.21.
Found: C, 65.33; H, 4.93; N, 15.44.

Beispiel 34

5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(2-tert-butyl-2H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal

Zu einer warmen gerührten Lösung von 1,59 g (4,3 mmol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-tert-butyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd in 60 ml trockenem Benzen werden unter Argon 1,45 g (4,7 mmol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd in einer einzigen Portion zugegeben. Die Reagenzien lösen sich rasch in der 55°C warmen Lösung, und das homogene Gemisch wird langsam weiter erhitzt und 16 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die analytische TLC, fünfmal eluiert mit 20 Vol.-% Essigester in Hexan, zeigt das gewünschte Produkt bei $R_f = 0,52$. Das rohe Reaktionsgemisch wird an einer Kieselgelsäule chromatographiert und mit 10 Vol.-% Essigester in Hexan eluiert, wobei 1,7 g Produkt erhalten werden. Umkristallation aus EtOAc-Hexan liefert die reine Titelverbindung; F. 171 – 174°C .

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3000 (s), 1675 (s), 1669 (s), 1600 (s), 1508 (s), 1225 (s), 1159 (s), 1119 (s), 843 (s) 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, $^1J_{\text{C-F}} = 240$ Hz), 162.5 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 240$ Hz), 154.5, 151.5, 149.49, 137.0, 135.5, 132.81 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 132.05 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8$ Hz), 115.80 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 114.98 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 64.3, 29.23 ppm;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:
C, 66.99; H, 5.10; N, 14.18.
Found: C, 67.14; H, 5.17; N, 14.55.

Beispiel 35

(±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-tert-butyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester

A. 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(2-tert-butyl-2H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester

Eine Lösung von 400 μl (3,1 mmol) Acetessigsäureethylester-Dianon in 8 ml trockenem Tetrahydrofuran wird wie in Beispiel 10 beschrieben aus 130 mg (3,2 mmol) NaH (60% in Mineralöl) und 1,27 ml (3,2 mmol) 2,5 M BuLi in Hexan bei 0°C unter Argon

dargestellt. Die orangefarbene Dianionlösung wird mit einer Kanüle bei -78°C in eine ebenso gekühlte Lösung von 0,96 g (2,4 mmol) von 5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(2-tert-Butyl-2H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal in 12 ml Tetrahydrofuran übergeführt. Das Reaktionsgemisch wird 5 Minuten bei -78°C gerührt. Analytische TLC, einmal eluiert mit 50 Vol.-% EtOAc in Hexan, zeigt den Fleck für das Hauptprodukt bei $R_f = 0,35$. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 ml 1 n HCl verdünnt und das organische Material mit 2×20 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum (0,001 mm Hg) über Nacht (16 Stunden) bei Raumtemperatur getrocknet, wobei die Titelverbindung erhalten wird, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

B. ($\pm$)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-tert-butyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester

Das rohe Keton aus Stufe A wird bei 0°C unter Argon in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser hellbräunlichen Lösung werden 3,0 ml 0,1 M Triethylboran in Tetrahydrofuran zugegeben. Das Gemisch wird 1,5 Stunden bei 0°C gerührt und dann auf -78°C gekühlt (Trockeneis-Aceton-Bad). Zu dieser gerührten Lösung werden 120 mg (3,2 mmol) NaBH_4 zugegeben und die Reduktion wird 3 Stunden bei -78°C durchgeführt. Das kalte Reaktionsgemisch wird mit 10 ml 1 n HCl verdünnt und das Produkt mit 2×40 ml Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird in 200 ml absolutem Methanol rückgelöst und die Lösung 16 Stunden gerührt. Die analytische TLC, einmal mit 50 Vol.-% Essigester in Hexan eluiert, zeigt nur einen Hauptfleck bei $R_f = 0,31$. Kieselgel-Säulenchromatographie mit 10–20% EtOAc in Hexan als Elutionsmittel liefert 1,07 g (83,5%) der Titelverbindung.

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), 4.15 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.85 (1H, br, D_2O -austauschbar) 3.50 (1H, br, D_2O -austauschbar) 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, $^1J_{\text{C-F}} = 249.2$ Hz), 161.82 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 248.4$ Hz), 145.53, 137.96, 136.96, 136.29, 132.35 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 131.61 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.6$ Hz), 128.39, 125.58, 115.31 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 114.59 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 72.24, 68.10, 63.75, 60.75, 42.52, 41.62, 29.16, 14.15 ppm.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

C, 61.75; H, 6.29; N, 10.28.

Found: C, 61.22; H, 6.03; N, 10.02.

Beispiel 36

Natrium-($\pm$)-erythro-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-tert-butyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester

Zu einer Lösung von ($\pm$)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-tert-butyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester (330 mg, 0,63 mmol) in 6 ml Tetrahydrofuran bei 0°C werden 630 μl einer 1 M NaOH-Lösung zugegeben. Die trübe Suspension wird 30 Minuten bei 0°C und anschließend weitere 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine klare homogene Lösung entsteht. Die analytische TLC, einmal eluiert mit 50 Vol.-% Essigester in Hexan zeigt kein Ausgangsmaterial, nur einen unbeweglichen Fleck am Start. Die Hauptmenge der flüchtigen Lösungsmittel wird bei etwa 10 – 15°C im Vakuum abgedampft. Die Lösung des Natriumsalzes wird im Hochvakuum gefriergetrocknet und liefert 320 mg (quantitative Ausbeute) der Titelverbindung; $F. > 120^{\circ}\text{C}$ unter Zersetzung.

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

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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, $J = 5.6, 15.6$ Hz), 5.0 (1H, br, D_2O -austauschbar) 4.16 (1H, q, $J = 6.1$ Hz), 3.67 (1H, m), 3.37 (1H, br, D_2O -austauschbar), 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 ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 176.40, 162.50, 161.54 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246.1$ Hz), 160.98 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 259.7$ Hz), 143.15, 139.54, 137.87, 136.23, 132.0 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 131.25 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.6$ Hz), 125.91, 115.31 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 114.43 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 68.45, 65.75, 63.35, 44.64, 43.52, 28.53 ppm.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

C, 56.11; H, 5.61; N, 10.07.

Found: C, 56.96; H, 5.06; N, 9.99.

Beispiel 37

4,4'-Difluor-3,3'-dimethyl-benzophenon

8 ml (73 mmol) 2-Fluor-toluen werden zu einem heftig gerührten Gemisch aus 61,43 g (460 mmol) und 135 ml Tetrachlorkohlenstoff bei 0°C zugegeben. Nach 10 Minuten werden 92 ml (837 mmol) 2-Fluor-toluen in 75 ml Tetrachlorkohlenstoff bei 0°C innerhalb von 4 Stunden tropfenweise zugegeben und die Lösung weitere 2 Stunden gerührt.

Achtung: Nach der Zugabe des 2-Fluor-toluens erfolgt eine spontane heftige Reaktion. Das Gemisch wird auf -20°C gekühlt und die Reaktion mit 250 ml 2 n HCl abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Bimsstein gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand in 200 ml Benzen gelöst und mit 200 ml Wasser und 50 ml Essigsäure behandelt. Nach 15stündigem Rühren wird die organische Phase abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Kristallisation aus Ethanol liefert 50 g (49%) der Titelverbindung; $F. 128$ – 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).

Anal. Calcd. for $C_{15}H_{12}F_2O$:
C, 73.16; H, 4.91.
Found: C, 72.96; H, 4.80.

Beispiel 38**1,1-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol**

Eine Lösung von 2,55 g (26 mmol) 1,5-Dimethyl-tetrazol in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran wird bei -78°C mit 12,5 ml einer 2,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan (31,2 mmol) versetzt und 15 Minuten gerührt. Dann werden 5 g (20,3 mmol) 4,4'-Difluor-3,3'-dimethyl-benzophenon in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran zugegeben, das Gemisch 1 Stunde gerührt, dann mit 250 ml 2 N HCl die Reaktion abgebrochen. Die wässrige Phase wird mit 3×50 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Kieselgel-Säulenchromatographie mit 20 Vol.-% EtOAc-Hexan als Elutionsmittel gereinigt, wobei 3,7 g (52%) Produkt erhalten werden. Umkristallisation aus EtOAc-Hexan liefert die Titelverbindung; F. $41-42^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr) ν_{max} : $3400 (\text{br}) \text{ cm}^{-1}$;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.20 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.88 (t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.20 (s, 6H);

Anal. Calcd. for $C_{18}H_{18}F_2N_4O$:
C, 62.79; H, 5.27; N, 16.27.
Found: C, 62.73; H, 5.32; N, 16.16.

Beispiel 39**1,1-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen**

Ein Gemisch von 3,58 g (10,9 mmol) 1,1-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol und 530 mg Kaliumhydrogensulfat wird 1,5 Stunden auf 195°C erhitzt. Das Gemisch wird auf 70°C abgekühlt und 50 ml Chloroform zugesetzt. Das unlösliche Material wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird aus EtOAc-Hexan umkristallisiert und liefert 3,38 g (100%) der Titelverbindung; F. $138-139^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (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)

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

Beispiel 40**3,3-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd**

Eine Lösung von 3,58 g (11,0 mmol) 1,1-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran wird mit 5,3 ml einer 2,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan (13,25 mmol) bei -78°C versetzt und das Gemisch 0,5 Stunden bei -78°C gerührt. Dann werden 1,33 ml (1,22 g, 16,5 mmol) Ameisensäureethylester zugegeben und das Gemisch innerhalb 1 Stunde auf 23°C erwärmen gelassen und anschließend mit 250 ml 2 N HCl die Reaktion abgebrochen. Die wässrige Phase wird mit 3×50 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit 20% EtOAc-Hexan als Elutionsmittel gereinigt, wobei 2,2 g (57%) der Titelverbindung als Schaum erhalten werden. MS (CI): $m/e = 355$ für $(M + H)^+$;

IR (KBr) ν_{max} : 1660 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.62 (s, 1H), 7.25–7.05 (m, 3H), 6.85–6.65 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Anal. Calcd. for $C_{19}H_{16}F_2N_4O$:
C, 64.41; H, 4.56; N, 15.82.
Found: C, 64.60; H, 4.70; N, 15.62.

Beispiel 41**5,5-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal**

Zu einem Gemisch von 2,12 g (5,98 mmol) 3,3-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd und 1,89 g (6,22 mmol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd werden unter einer Argon-Atmosphäre 26 ml trockenes Benzen zugegeben. Die Suspension wird in einem Ölbad unter Argon rasch bis zur Rückflusstemperatur erwärmt. Die Feststoffe lösen sich bei der Rückflusstemperatur sehr schnell, und die Farbe wird dunkelbräunlich. Die Reaktion wird insgesamt 60 Minuten bei der Rückflusstemperatur durchgeführt. Die analytische TLC, zehnmal mit 20 Vol.-% Essigester in Hexan eluiert, zeigt das gewünschte Produkt bei $R_f = 0,35$. Das rohe Reaktionsgemisch wird auf ein kurzes Kiesel säurebett gegeben und mit 2 l 20 Vol.-% Essigester in Hexan eluiert, wobei 2,12 g (93,3%) der Titelverbindung erhalten werden (gemäß TLC homogen). MS (CI): $m/e = 381$ für $(M + H)^+$;

IR (KBr) ν_{max} : 1679 (s), 1606 (s), 1591 (s), 1500 (s), 1438 (m), 1250 (s), 1231 (s), 1138 (s), 1125 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.53 (1H, d, $J = 7.47 \text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J = 16.0 \text{ Hz}$), 7.15–7.09 (3H, m), 6.9–6.7 (3H, m), 5.80 (1H, dd, $J = 15.6, 7.44 \text{ Hz}$), 3.55 (3H, s), 2.33 (3H, d, $J = 1.9 \text{ Hz}$), 2.11 (3H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 192.51, 162.4 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 250.7\text{ Hz}$), 162.0 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 250\text{ Hz}$), 156.23, 152.57, 147.82, 134.88, 134.83, 134.37, 133.77 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 6.04\text{ Hz}$), 133.19, (d, $^3J_{\text{C-F}} = 6.04\text{ Hz}$), 131.94, 130.04 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.31\text{ Hz}$), 129.32 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.31\text{ Hz}$), 126.22, 126.00, 119.57, 115.66 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 7.14\text{ Hz}$), 115.59 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.41\text{ Hz}$), 33.64, 14.59, 14.36 ppm;

Anal. Ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:

C, 66.31; H, 4.77; N, 14.73.

Gefunden C, 66.36; H, 4.71; N, 14.15.

Beispiel 42

9,9-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester

Eine Lösung von 1,42 ml (11,1 mMol) von Acetessigsäureethylester-Dianion in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran wird wie in Beispiel 10 beschrieben aus 450 mg (11,3 mMol) NaH (60% in Mineralöl) und 4,5 ml (11,1 mMol) 2,5 M BuLi in Hexan bei 0°C unter Argon erzeugt. Die orangefarbene Lösung des Dianions wird nach Kühlung auf –78°C mit einer Kanüle in eine auf –78°C gekühlte Lösung von 5,5-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal 2,12 g, 5,6 mMol in 15 ml Tetrahydrofuran übergeführt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei –78°C gerührt. Die analytische TLC, einmal mit 50 Vol.-% Essigester in Hexan eluiert, zeigt ein Hauptprodukt bei $R_f = 0,16$. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 ml 1 n HCl verdünnt und die organischen Rückstände werden mit $2 \times 30\text{ ml}$ Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum zu einem hellen Sirup konzentriert. Das Rohprodukt wird an einer Kieselsäule chromatographiert und mit 35 Vol.-% Essigester extrahiert, wobei 1,39 g (48,7%) der Titelverbindung erhalten werden. MS (CI): $m/z = 511$ für $(M + H)^+$;

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, $J = 15.63\text{ Hz}$), 5.30 (1H, dd, $J = 5.76, 15.63\text{ Hz}$), 4.63 (1H, br), 4.18 (2H, q, $J = 6.96\text{ Hz}$), 3.54 (3H, s), 3.44 (2H, s), 2.93 (1H, br, D_2O -austauschbar) 2.65–2.75 (2H, m), 2.29 (3H, d, $J = 1.65\text{ Hz}$), 2.08 (3H, d, $J = 1.41\text{ Hz}$), 1.27 (3H, t, $J = 6.96\text{ Hz}$);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 166.66, 161.52 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 248.0\text{ Hz}$), 161.13 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 250.66\text{ Hz}$), 153.53, 148.08, 135.64, 135.26, 135.03, 133.44 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.53\text{ Hz}$), 132.71 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.53\text{ Hz}$), 129.58 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.31\text{ Hz}$), 128.73 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.55\text{ Hz}$), 128.36, 125.33, 125.44, 120.47, 115.21 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.90\text{ Hz}$), 67.93, 61.59, 49.86, 49.07, 33.56, 14.46 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 11.33\text{ Hz}$), 14.33, 14.09 ppm;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

C, 61.36; H, 5.72; N, 10.60.

Found: C, 62.47; H, 5.59; N, 8.23.

Beispiel 43

(±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester

Der in Beispiel 42 dargestellte 9,9-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester (1,39 g, 2,7 mMol) wird bei 0°C (Eisbad) unter Argon in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser gelben Lösung werden 3 ml (3,0 mMol) einer 1 M Lösung von Triethylboran in Tetrahydrofuran in einer einzigen Portion zugegeben. Die Lösung wird 1 Stunde bei 0°C gerührt und dann im Aceton-Trockeneis-Bad auf –78°C gekühlt. Zu dieser hellgelben Lösung wird unter Rühren 0,12 g (3,2 mMol) trockenes NaBH_4 zugegeben und die Reaktion bei –78°C eine Stunde fortgesetzt. Das rohe Reaktionsgemisch wird bei –78°C mit 20 ml 1 n HCl verdünnt und die kalte Suspension auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die organischen Rückstände werden mit $2 \times 30\text{ ml}$ Essigester extrahiert und die organischen Phasen vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum zu einem dicken Sirup konzentriert. Das Rohmaterial wird in 250 ml Methanol rückgelöst und die Lösung bei Raumtemperatur 16 Stunden stehengelassen. Die analytische TLC der methanolischen Lösung (zweimal mit 50 Vol.-% Essigester in Hexan eluiert) zeigt das Produkt bei $R = 0,10$. Das Produkt wird durch Kieselgel-Säulenchromatographie, eluiert mit 20 Vol.-% Essigester in Hexan, gereinigt. Die jeweiligen Fraktionen werden vereinigt und liefern 0,95 g (68%) der Titelverbindung.

MS (CI): $m/z = 513$ für $(M + H)^+$;

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, $J = 8.91\text{ Hz}$), 6.69–6.63 (2H, m), 6.66 (1H, d, $J = 15.7\text{ Hz}$), 5.31 (1H, dd, $J = 6.12, 15.7\text{ Hz}$), 4.42 (1H, br), 4.22 (1H, br), 4.16 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 3.80 (1H, br, D_2O -austauschbar), 3.72 (1H, br, D_2O -austauschbar), 3.56 (3H, s), 2.45 (2H, d, $J = 6.12\text{ Hz}$), 2.28 (3H, d, $J = 1.65\text{ Hz}$), 2.08 (3H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 1.8–1.57 (2H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 172.47, 161.1 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 248.4\text{ Hz}$), 153.66, 147.5, 137.66, 137.31, 135.78, 133.36, 132.68 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 6.04\text{ Hz}$), 129.58 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.31\text{ Hz}$), 128.68 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.31\text{ Hz}$), 127.43, 125.50, 115.16 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.65\text{ Hz}$), 71.99, 68.40, 60.88, 42.37, 41.45, 33.56, 14.53, 14.33, 14.15 ppm;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$:

C, 63.27; H, 5.90; N, 10.93.

Found: C, 62.80; H, 6.17; N, 10.34.

Beispiel 44

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat

Zu einer Lösung von 0,80 g (1,56 mMol) (±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester in 20 ml Tetrahydrofuran bei 0°C unter Argon werden 1,56 ml einer 1,0 n NaOH-Lösung einer einzigen Portion zugegeben. Die hellgelbe Emulsion wird zwei Stunden bei 0°C (Eisbad) gerührt, wobei sich eine helle

ducksichtige Lösung bildet. Die analytische TLC, eluiert mit 20 Vol.-% Methanol in CHCl_3 zeigt das Produkt bei $R_f = 0,16$. Die Hauptmenge der flüchtigen organischen Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und das gewünschte Produkt wird im Hochvakuum gefriergetrocknet, wobei 0,8 g (quantitative Ausbeute) der Titelverbindung erhalten werden, die wahrscheinlich etwa 1 Mol Wasser enthält.

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

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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 -austauschbar), 2.26 (3H, br. s), 2.05 (3H, br. s), 2.06 (1H, br), 1.85 (1H, $J = 8.37, 14$ Hz), 1.55–1.25 (2H, m);

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 175.09, 159.03 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 242.36$ Hz), 160.08 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 242.36$ Hz), 151.84, 144.17, 138.35, 135.91 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.78$ Hz), 134.12 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.02$ Hz), 131.83 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.53$ Hz), 130.83 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.78$ Hz), 128.34 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.31$ Hz), 127.11 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 6.31$ Hz), 123.84, 123.52, 123.30, 123.10, 112.87, 120.49, 113.99 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.65$ Hz), 113.69 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.41$ Hz), 67.66, 65.12, 44.12, 43.24, 33.18, 14.0, 14.15 ppm;

Anal. Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Na} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

C, 55.35; H, 5.39; N, 10.33.

Gefunden C, 55.01; H, 5.01; N, 9.82.

Beispiel 45

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylsäure-ethylester und 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester

A. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester

Zu einer Lösung von 10,0 g (0,028 Mol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester (dargestellt in Beispiel 2) in 75 ml Dimethylformamid werden 1,2 g (0,03 Mol) 60%iges Natriumhydrid in Mineralöl zugegeben. Nach 0,5 Stunden Rühren hat sich das Natriumhydrid gelöst, und 8,5 g (0,056 Mol) Iodmethan werden zugegeben. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser auf 400 ml verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und im Vakuum konzentriert. Zur Entfernung des Mineralöls wird der Rückstand mit Hexan verrieben. Durch Lösen in CH_2Cl_2 und Zugabe von trockenem Kieselgel wird der Rückstand an Kieselgel absorbiert und dann im Vakuum zu einem trockenen Pulver konzentriert. Dieses Material wird auf eine Kieselgelsäule gegeben und mit 10 Vol.-% Essigester in Hexan eluiert, wobei 4,9 g (45,5%) der Titelverbindung, F. 113–114,5°C, erhalten werden.

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

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.31–7.28 (m, 2H), 7.11–6.85 (m, 6H), 4.56 (q, 2H), 4.10 (q, 2H), 1.51 (t, 3H), 1.02 (t, 3H) ppm;

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 167.03, 165.62 (d), 165.28 (d), 162.11, 160.64 (d), 160.34 (d), 152.76, 136.86 (d), 136.00 (d), 131.92 (d), 131.75 (d), 131.10 (d), 130.92 (d), 115.53 (d), 115.35 (d), 115.13 (d), 114.96 (d), 61.41, 48.31, 14.51, 13.70 ppm;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$:

C, 62.50; H, 4.73; N, 14.58.

Found: C, 62.28; H, 4.72; N, 14.51.

B. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester

Die entsprechenden Fraktionen aus der fortgesetzten Elution der Kieselgelsäule von Stufe A mit 10 Vol.-% Essigester in Hexan werden eingedampft und liefern 5,1 g (47,4%) der Titelverbindung; F. 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;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$:

C, 62.50; H, 4.73; N, 14.58.

Found: C, 62.27; H, 4.73; N, 14.51.

Beispiel 46

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)allylalkohol

Zu einer Lösung von 1,0 g (2,6 mmol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester in CH_2Cl_2 werden bei –78°C rasch 7,8 ml (7,8 mmol) einer 1,0 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Methylenchlorid zugegeben. Nach 45 Minuten Rühren wird das Gemisch zur Beendigung der Reaktion mit 1 n HCl-Lösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das verbleibende Öl wird mit Hexan verrieben und liefert 0,9 g (100%) der Titelverbindung, F. 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;

Anal. Calcd. for $C_{18}H_{16}F_2N_4O$:
 C, 63.16; H, 4.72; N, 16.37.
 Found: C, 62.99; H, 4.73; N, 16.40.

Beispiel 47**3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)allylalkohol**

Das allgemeine Verfahren von Beispiel 46 wird wiederholt, wobei der 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-acrylsäureethylester durch 1,0 g 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester ersetzt wird, wobei 0,9 g der Titelverbindung, F. 82–84°C, erhalten werden

1H 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;

Anal. Calcd. for $C_{18}H_{16}F_2N_4O$:
 C, 63.16; H, 4.72; N, 16.37.
 Found: C, 63.22; H, 4.74; N, 16.41.

Beispiel 48**3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd**

Zu einer Lösung von 0,8 g (2,3 mMol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)allylalkohol in Methylenchlorid werden 0,9 g Pyridiniumchlorochromat zugegeben. Die Lösung wird hellgelb und dann immer dunkler, wobei sich ein dunkler, gummiartiger Niederschlag bildet. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Gemisch direkt auf eine Kieselgelsäule gegeben und mit Methylenchlorid eluiert, wobei 0,65 g (83%) der Titelverbindung, F. 144–145°C, erhalten werden.

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

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 9.65 (1 H, s), 7.36–7.20 (4 H, m), 7.05–6.88 (4 H, m), 4.01 (2 H, q), 1.38 (3 H, 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;

Anal. Calcd. for $C_{18}H_{14}F_2N_4O$:
 C, 63.53; H, 4.15; N, 16.47.
 Found: C, 62.90, H, 4.13; N, 16.37.

Beispiel 49**3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd**

Nach dem in Beispiel 48 beschriebenen Verfahren werden 4,0 g (12,0 mMol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)allylalkohol mit 4,5 g Pyridiniumchlorochromat umgesetzt, wobei 3,25 g (79,7%) der Titelverbindung, F. 138–139°C, erhalten werden.

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 9.70 (1 H, s), 7.39–7.32 (2 H, m), 7.23–7.14 (2 H, m), 7.04–6.86 (4 H, m), 4.62 (2 H, q), 1.56 (3 H, 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;

Anal. Calcd. for $C_{18}H_{14}F_2N_4O$:
 C, 63.53; H, 4.15; N, 16.47.
 Found: C, 63.53, H, 4.11; N, 16.74.

Beispiel 50**5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal**

Eine Lösung von 0,65 g (1,9 mMol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd und 0,64 g (2,1 mMol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd in Benzen wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie, eluiert mit CH_2Cl_2 , gereinigt, wobei 0,55 g (79,7%) der Titelverbindung, F. 163–165°C, erhalten werden.

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

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 192.41, 166.21 (d), 165.77 (d), 161.18, 160.71, 155.04, 151.58, 155.58, 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;

Anal. Calcd. for $C_{20}H_{16}F_2N_4O$:
 C, 65.57; H, 4.41; N, 15.30.
 Found: C, 65.32; H, 4.77; N, 14.76.

Beispiel 51**5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal**

Das Verfahren von Beispiel 50 wird mit 3,25 g (9,5 mMol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd und 3,05 g (10,0 mMol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd wiederholt, wobei 3,3 g (95%) der Titelverbindung, F. 117–120°C, erhalten werden.

$^1\text{H NMR}$ (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);

$^{13}\text{C NMR}$ (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;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:

C, 65.57; H, 4.41; N, 15.30.

Found: C, 65.36; H, 4.40; N, 15.64.

Beispiel 52**9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester**

Zu einer Lösung von 0,5 g (1,4 mMol) 5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal in Tetrahydrofuran bei -50°C werden 1,75 ml (1,4 mMol) einer frisch hergestellten 0,8 M Lösung von Acetessigsäureethylester-Dianion (beschrieben in Beispiel 10) zugegeben. Die Lösung wird 30 Minuten bei -50°C gerührt und dann in den nächsten 30 Minuten auf -10°C erwärmt. Die Reaktion wird mit 1 n HCl abgebrochen und die Lösung mit Methylechlorid extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Kieselgel-Säulenchromatographie gereinigt (eluiert mit Chloroform) und liefert 0,4 g der Titelverbindung als Öl. Ms (CI): $m/e = 497$ für $(\text{M} + \text{H})^+$;

$^1\text{H NMR}$ (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), 3.44 (2H, s), 3.30 (1H, d), 2.71 (2H, d), 1.25 (3H, t) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (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, 135.12, 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.

Beispiel 53**9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester**

Zu einer Lösung von 2,0 g 5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal in 20 ml Tetrahydrofuran werden bei -40°C 6,9 ml (5,5 mMol) einer frisch hergestellten 0,8 M Lösung von Acetessigsäureethylester-Dianion (beschrieben in Beispiel 10) zugegeben. Die Lösung wird 30 Minuten bei -40°C gerührt und dann auf -10°C erwärmt. Nach insgesamt 1 Stunde wird die Reaktion mit 1 n HCl abgebrochen. Das Gemisch wird mit Chloroform extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Kieselgel-Säulenchromatographie gereinigt und liefert 0,4 g reine Titelverbindung. MS (EI): $m/e = 496$ für M^+ ;

$^1\text{H NMR}$ (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 mit breiter Schulter), 1.49 (3H, t) 1.27 (3H, t) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (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, 49.36, 48.28, 14.62, 14.10 ppm;

Darüber hinaus werden 1,55 g rohe Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

Beispiel 54**(±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester**

Zu einer Lösung von 0,5 g (1,0 mMol) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-Hydroxy-8-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxona-6,8-diensäureethylester in Tetrahydrofuran werden bei 0°C 1,1 ml (1,1 mMol) einer 1,0 M Triethylboran-Lösung in Tetrahydrofuran zugegeben. Die Lösung wird 2,5 Stunden gerührt und dann auf -78°C gekühlt. Dann werden 0,08 g (2,0 mMol) Natriumborhydrid und anschließend 0,5 ml Methanol zugegeben. Nach 2,5 Stunden Rühren bei -78°C wird das Gemisch mit einem gleichen Volumen Hexan verdünnt, die Reaktion mit 1 n HCl unterdrückt und anschließend mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum konzentriert, in Methanol gelöst und dann bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und das Produkt durch Kieselgel-Säulenchromatographie, eluiert mit 2% Methanol in Chloroform, gereinigt, wobei 0,3 g der Titelverbindung als Öl erhalten werden. MS (EI): $m/e = 498$ für M^+ ;

$^1\text{H NMR}$ (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 über breitem m) 3.88 (2H, q), 3.71 (2H, dd), 2.45 (2H, d), 1.59 (3H, t), 1.28 (3H, t), ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (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.

Beispiel 55**(±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester und (±)-erythro-7,7-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-6-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)hept-6-ensäureethylester**

A. (±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester
Zu einer Lösung von 1,55 g (3,0 mMol) rohem 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester (dargestellt in Beispiel 53) in Tetrahydrofuran bei 0°C werden 3,3 ml (3,3 mMol) einer 1 M Lösung von

Triethylboran in Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 2,5 Stunden Rühren wird die Lösung auf -78°C gekühlt und 0,25 g (6,3 mMol) Natriumborhydrid und anschließend 1,2 ml Methanol zugegeben. Nach weiteren 2,5 Stunden Rühren wird das Reaktionsgemisch mit dem gleichen Volumen Hexan verdünnt und die Reaktion mit 1 n HCl unterbrochen. Das Gemisch wird mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Methanol gelöst und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die methanolische Lösung wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie, eluiert mit 1 % CH_3OH in CHCl_3 , gereinigt und im Vakuum eingedampft, wobei 0,65 g der Titelverbindung als Öl erhalten werden. MS (EI): $m/e = 498$ für 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 über 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. ($\pm$)-erythro-7,7-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-6-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)hept-6-ensäureethylester

Die entsprechenden Fraktionen aus der Elution der Kieselgelsäule von Stufe A werden vereinigt und eingedampft und liefern 0,2 g der Titelverbindung; 124–128 $^{\circ}\text{C}$. MS (EI) $m/e = 473$ für M^+ ;

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.32–6.78 (8H, m), 4.93 (1H, m), 4.55 (2H, q), 4.17 (3H, q über 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 : 117.18, 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, 61.72, 48.33, 42.44, 41.74, 41.44, 41.36, 14.53, 14.21 ppm;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$:

C, 59.87; H, 5.66; N, 11.64.

Found: C, 59.62; H, 5.62; N, 11.21.

Beispiel 56

Natrium-($\pm$)-erythro-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat

Eine Lösung von 1,0 g (2,0 mMol) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester und 2 ml (2,0 mMol) 1 n Natriumhydroxid in 25 ml Ethanol wird 45 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand in Wasser gelöst. Die wäßrige Lösung wird im Vakuum gefriergetrocknet und liefert die Titelverbindung, die wahrscheinlich 1 Mol Wasser enthält; F. 193 bis 203 $^{\circ}\text{C}$. MS (FAB): $m/e = 493$ für $(\text{M} + \text{H})^+$;

IR (KBr) ν_{max} : 3200 (v. br), 1650 (br), 1600 (s), 1570 (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 (2H, m), 1.18 (3H, t) ppm;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

C, 56.48; H, 4.94; N, 10.98.

Found: C, 56.28; H, 4.96; N, 10.56.

Beispiel 57

Natrium-($\pm$)-erythro-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat

Eine Lösung von 0,65 g (1,3 mMol) ($\pm$)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester und 1,3 ml (1,3 mMol) 1 n Natriumhydroxid in 25 ml Ethanol wird 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand in Wasser gelöst. Die wäßrige Lösung wird im Vakuum gefriergetrocknet und liefert die Titelverbindung; F. 170–190 $^{\circ}\text{C}$. MS (FAB): $m/e = 493$ für $(\text{M} + \text{H})^+$;

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 ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.34–6.79 (8H, m), 6.50 (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.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Na} \cdot 1.3 \text{H}_2\text{O}$:

C, 55.88; H, 5.00; N, 10.86.

Found: C, 55.41; H, 4.67; N, 10.54.

Beispiel 58

Natrium-($\pm$)-erythro-7,7-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-6-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)hept-6-enoat

Eine Lösung von 0,2 g (0,45 mMol) ($\pm$)-erythro-7,7-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-6-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)hept-6-ensäureethylester (dargestellt in Beispiel 55, Stufe B) und 0,45 ml (0,45 mMol) 1 n Natriumhydroxid in 10 ml Ethanol wird 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand in Methanol gelöst. Die wäßrige Lösung wird im Vakuum gefriergetrocknet und liefert die Titelverbindung.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.3–6.7 (8H, m), 5.7 (2H, br. m), 2.7 (2H, m), 1.9 (2H, m), 1.2 (3H, t) ppm;

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 179.64, 164.94, 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;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Na} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

C, 52.59; H, 5.02; N, 11.16.

Found: C, 52.81; H, 5.32; N, 9.64.

Beispiel 59

1,1-Bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethanol

Eine Lösung von 8,9 g (91,0 mmol) 1,5-Dimethyl-tetrazol in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran wird bei -60°C mit 48 ml (91,0 mmol) einer 1,89 M Lösung von Butyllithium versetzt. Nach 20 Minuten Rühren werden 18 g (76 mmol) 2,2',4,4'-Tetramethyl-benzophenon (dargestellt nach dem in J. Amer. Chem. Soc. **81**, 4853 [1959] beschriebenen Verfahren) in 50 ml Tetrahydrofuran zugegeben und die Lösung 1 Stunde gerührt, währenddessen sie auf -20°C erwärmt wird. Die Reaktion wird mit 1 n HCl unterbrochen und die Lösung mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet und eingedampft und liefern 22 g der Titelverbindung; F. $175\text{--}177^\circ\text{C}$

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

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

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

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$:

C, 71.41; H, 7.20; N, 16.67.

Found: C, 70.82; H, 7.26; N, 16.45.

Beispiel 60

1,1-Bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethen

Ein Gemisch von 1,1-Bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol (1,8 g, 5,4 mmol) und 100 mg Kaliumhydrogensulfat wird in ein auf 190°C vorgeheiztes Ölbad gegeben. Nach 15 Minuten wird die Schmelze abgekühlt, und dem Rückstand Methylenchlorid zugesetzt. Die ungelösten Bestandteile werden abgetrennt und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird aus Diisopropylether umkristallisiert und liefert 1,2 g der Titelverbindung; F. $143\text{--}143,5^\circ\text{C}$.

IR (KBr) ν_{max} : 2930 (s), 1635 (s), 1620 (s), 1510 (s), 1450 (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;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4$:

C, 75.45; H, 6.97; N, 17.60.

Found: C, 75.04; H, 7.03; N, 17.63.

Beispiel 61

3,3-Bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-acrylaldehyd

Eine Lösung von 1,0 g (3,1 mmol) 1,1-Bis-(2,3-dimethyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran wird mit 1,64 ml (3,1 mmol) einer 1,89 M Lösung von Butyllithium bei -78°C versetzt. Nach 30 Minuten Rühren unter Kühlung werden 0,3 g (4,0 mmol) Ameisensäureethylester zugegeben und die Mischung unter Kühlung 2 Stunden gerührt. Die Reaktion wird mit 1 n HCl unterbrochen und die Lösung mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit 10 Vol.-% Essigester in Hexan, gereinigt und liefert 0,9 g Produkt in Form eines Öls. Verreiben des Öls mit Diisopropylether liefert die Titelverbindung als Feststoff; F. $117\text{--}120^\circ\text{C}$. MS (CI): $m/e = 347$ für $(M + H)^+$;

^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;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$:

C, 72.81; H, 6.41; N, 16.18;

Found: C, 72.99; H, 6.43; N, 16.09.

Beispiel 62

5,5-Bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-penta-2,4-dienal

Eine Lösung von 4,5 g (13,0 mmol) 3,3-Bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd und 4,1 g (13,0 mmol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd in Benzen wird 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie hier an Kieselgel, eluiert mit 10 Vol.-% Essigester in Hexan, gereinigt, wobei 5,9 g der Titelverbindung als Öl erhalten werden. MS (CI): $m/e = 373$ für $(M + H)^+$;

IR (KBr) ν_{max} : 1742 (s), 1680, 1650, 1450 (s), 1130 (s), 830 (s), 810 (s) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) δ : 9,42 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,14–6,85 (6H, m), 5,80 (1H, dd), 3,52 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,20 (6H, s), 1,85 (3H, s) ppm;

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 192,53, 158,44, 152,18, 150,60, 148,18, 139,45, 139,25, 136,14, 135,98, 135,18, 134,63, 131,78, 131,70, 131,28, 130,10, 126,45, 126,25, 121,26, 33,61, 20,90, 20,71, 20,18, 20,11 ppm;

Anal.: Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$:

C, 74,17; H, 6,50; N, 15,05.

Found: C, 72,82; H, 6,85; N, 13,33.

Beispiel 63

9,9-Bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester

Das allgemeine Verfahren von Beispiel 42 wird wiederholt, wobei das 5,5-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal durch 5,9g (16,0mMol) 5,5-Bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal ersetzt wird und das erhaltene Rohmaterial durch Kieselgel-Säulenchromatographie, eluiert mit 1 Vol.-% Methanol in Methylenchlorid, gereinigt wird, wobei 4g der Titelverbindung erhalten werden.

^1H 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;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$:

C, 69,31; H, 6,82; N, 11,15.

Found: C, 68,29; H, 6,91; N, 10,88.

Beispiel 64

(±)-erythro-9,9-Bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester

Das allgemeine Verfahren von Beispiel 43 wird wiederholt, wobei der 9,9-Bis-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester durch 4g (8,0mMol) 9,9-Bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester ersetzt wird und das gebildete Rohmaterial durch Kieselgel-Säulenchromatographie, eluiert mit 1 Vol.-% Methanol in Methylenchlorid, gereinigt wird, wobei 2,5g der Titelverbindung erhalten werden. MS (CI): $m/e = 505$ für $(M + H)^+$;

^1H 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;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$:

C, 69,03; H, 7,20; N, 11,11.

Found: C, 68,13; H, 7,25; N, 10,84.

Beispiel 65

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat

Zu einer Lösung von 2,5g (4,95mMol) (±)-erythro-9,9-Bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-nona-6,8-diensäureethylester in Ethanol werden 4,95ml (4,95mMol) einer 1,0n Natriumhydroxidlösung zugegeben. Nach 1,5 Stunden Rühren ist durch analytische TLC, eluiert mit 25 Vol.-% Essigester in Hexan kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und das gewünschte Produkt im Hochvakuum gefriergetrocknet, wobei die Titelverbindung als beigefarbenes Pulver erhalten wird. MS (FAB): $m/e = 498$ für M^+ ;

IR (KBr) ν_{max} : 3300 (v.br), 1620 (shoulder), 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 (1,5H, m), 1,12 ($\approx$ 2H, t) ppm;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4 \text{ Na}$ 0,7 mole EtOH:

C, 64,27; H, 6,69; N, 10,56

Found: C, 64,48; H, 6,84; N, 10,56.

Beispiel 66

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]acrylsäureethylester und 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]acrylsäureethylester

0,67g Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 14,0mMol) werden zu einer Lösung von 5,0g (14,0mMol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester (dargestellt in Beispiel 2) in 50ml Dimethylformamid gegeben und das Gemisch gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Dann werden 3,5g (28,0mMol) 2-Methoxy-ethoxymethylchlorid zugegeben und das Gemisch 64 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit 200ml Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte

werden über MgSO_4 getrocknet und die Lösung im Vakuum konzentriert, wobei 6 g der Titelverbindungen als Öl im ungefähren Verhältnis 1:1 erhalten werden, wie die ^1H -NMR ausweist. MS (CI): $m/e = 445$ für $(M + H)^+$;

^1H 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, 131.13, 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, 67.73, 66.73, 61.70, 61.38, 58.89, 36.35, 31.30, 27.80, 26.76, 17.65, 13.60, 11.52 ppm;

Beispiel 67

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-[1-(2-methoxyethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]allylalkohol und 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]allylalkohol

Eine Lösung von 65 ml (65,0 mmol) einer 1 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Methylenchlorid wird zu einer Lösung von 6,0 g (13,0 mmol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-[1-(2-methoxyethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]acrylsäureethylester und 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-acrylsäureethylester in 50 ml Methylenchlorid bei -78°C zugegeben. Nach 3 Stunden Rühren bei -78°C wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von überschüssiger 1 N HCl hydrolysiert. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und im Vakuum konzentriert und liefern 5,2 g der Titelverbindungen als Öl im Verhältnis von etwa 1:1, wie die ^1H -NMR ausweist. MS (EI): $m/e = 402$ für M^+ ;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$:

C, 59.70; H, 5.02; N, 13.93.

Found: C, 59.89; H, 5.09; N, 13.99.

Beispiel 68

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]acrylaldehyd und 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]acrylaldehyd

Zu einer Lösung von 5,2 g (13,0 mmol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]allylalkohol und 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]allylalkohol (dargestellt in Beispiel 67) in Methylenchlorid werden 6,6 g Pyridinium-chlorochromat zugegeben. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch unter Bildung eines gummiartigen Niederschlags dunkel. Das Reaktionsgemisch wird dekantiert und die Methylenchlorid-Lösung wird im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Kieselgel-Säulenchromatographie, eluiert mit Methylenchlorid, gereinigt und liefert 3 g der Titelverbindungen im Verhältnis von etwa 1:1, die durch ^1H -NMR nachgewiesen wird. MS (EI): $m/e = 400$ für M^+ ;

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

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 189.62, 188.78, 166.87, 166.57, 166.34, 165.68, 165.60, 163.17, 161.85, 161.65, 161.55, 161.29, 160.66, 151.11, 134.39, 134.33, 133.43, 133.55, 133.37, 133.08, 132.42, 132.25, 132.06, 129.37, 129.19, 128.96, 127.22, 123.65, 116.12, 115.84, 115.69, 115.50, 115.26, 115.07, 80.92, 77.01, 70.87, 59.40, 69.26, 68.83, 62.03, 58.78, 50.23, 46.41 ppm;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$:

C, 60.00; H, 4.54; N, 13.99.

Found: C, 58.11; H, 4.65; N, 13.19.

Beispiel 69

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]acrylaldehyd und 5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]penta-2,4-dienal

A. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]acrylaldehyd

Eine Lösung von 3,5 g (8,75 mmol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]acrylaldehyd und 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]acrylaldehyd und 1,33 g (4,4 mmol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd in 50 ml Benzen wird 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit 15 Vol.-% Essigester in Hexan, gereinigt. Einengen der entsprechenden Fraktionen führt zu einer wirksamen Trennung und Isolierung der nicht umgesetzten Titelverbindung. MS (CI): $m/e = 401$ für $(M + H)^+$;

^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) ppm;

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 189.66, 166.66, 165.76, 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-fluor-phenyl)-4-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]penta-2,4-dienal

Fortgesetzte Eluierung der Kieselgelsäule aus der obigen Stufe A liefert das gewünschte Produkt. Die entsprechenden Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum eingedampft und liefern 1,1 g der Titelverbindung. MS (CI): $m/e = 427$ für $(M + H)^+$;

^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, 132.21, 132.04, 131.85, 119.94, 116.31, 116.08, 115.87, 115.64, 76.67, 71.01, 69.53, 58.96 ppm.

Beispiel 70

5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]penta-2,4-dienal

Eine Lösung von 1,4 g (3,5 mmol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]acrylaldehyd (isoliert in Beispiel 69, Stufe A) und 1,3 g (4,3 mmol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd in 25 ml Benzen wird 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit 20 Vol.-% Essigester in Hexan, gereinigt, wobei 0,9 g der Titelverbindung als Öl erhalten werden. MS (CI) m/e = 427 für $(M + H)^+$.

^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 über 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, 144.12, 136.61, 136.59, 135.29, 135.24, 133.64, 133.47, 132.64, 132.67, 132.35, 132.13, 131.96, 131.91, 123.79, 115.99, 115.55, 115.35, 114.93, 81.12, 70.96, 69.55, 58.98 ppm.

Beispiel 71

9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester

2,6 ml einer frisch bereiteten 1 M Lösung von Acetessigsäureethylester-Dianion, dargestellt wie in Beispiel 10, werden zu einer Lösung von 1,1 g (2,6 mmol) 5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]penta-2,4-dienal in 15 ml Tetrahydrofuran bei -40°C zugegeben. Nach 2 Stunden Rühren zeigt die analytische TLC, eluiert mit 25 Vol.-% Essigester in Hexan, nur den Ausgangs-Aldehyd. Deshalb werden 1,2 ml weitere Dianionlösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C erwärmt und die Reaktion mit 1 n HCl unterbrochen. Das Gemisch wird mit Methylenchlorid extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit 1 Vol.-% Methanol in Methylenchlorid, gereinigt, wobei 0,9 g der Titelverbindung als Öl erhalten werden. MS (CI): m/e = 557 für $(M + H)^+$;

^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 über m), 3.30 (3H, s), 2.72 (2H, d), 1.27 (3H, t) ppm.

Beispiel 72

9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester

2,1 ml einer frisch bereiteten 1 M Lösung von Acetessigsäureethylester-Dianion (dargestellt wie in Beispiel 10) wird zu einer Lösung von 0,9 g (2,0 mmol) 5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]penta-2,4-dienal in 15 ml Tetrahydrofuran bei -50°C zugegeben. Nach einstündigem Rühren wird noch 1 ml Dianionlösung zugegeben und das Gemisch weitere 30 min gerührt. Die Reaktion wird mit 1 n HCl abgebrochen und das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit 1 Vol.-% Methanol in Methylenchlorid, gereinigt und liefert 0,55 g der Titelverbindung. MS (CI): m/e = 557 für $(M + H)^+$;

^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, 130.95, 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.

Beispiel 73

(±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]nona-6,8-diensäureethylester

Zu einer Lösung von 0,9 g (1,6 mmol) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester in 20 ml Tetrahydrofuran bei -10°C werden 2,1 ml einer 1 M Lösung von Triethylboran zugegeben und das Gemisch 45 min gerührt, wobei die anfangs gelbe Lösung farblos wird. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und 0,13 g (3,2 mmol) Natriumborhydrid und 0,75 ml Methanol werden zugegeben. Nach 2 h bei -78°C wird die Lösung mit 50 ml Hexan verdünnt und mit 1 n HCl hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in 30 ml Methanol gelöst und die Lösung 40 h gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit 1 Vol.-% Methanol in Methylenchlorid, gereinigt, wobei 0,4 g der Titelverbindung erhalten werden. MS (CI): m/e = 559 für $(M + H)^+$;

^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.

Beispiel 74

(±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]nona-6,8-diensäureethylester

Zu einer Lösung von 0,9 g (1,6 mmol) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester in 15 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C 2,1 ml (2,1 mmol) einer 1 M Lösung von Triethylboran zugegeben und die Lösung 1,5 h gerührt, wobei die gelbe Farbe verschwindet. Das Gemisch wird auf -75°C gekühlt und 0,13 g (3,2 mmol) Natriumborhydrid und 0,9 ml Methanol zugesetzt. Nach 2 h Rühren wird die Lösung mit 50 ml Hexan verdünnt und

durch Zugabe von 1 n HCl hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Methanol gelöst und die Lösung 16 h gerührt. Die methanolische Lösung wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit 1,5 Vol.-% Methanol in Methylenchlorid, gereinigt, wobei 0,6 g der Titelverbindung erhalten werden. MS (CI): $m/e = 559$ für $(M + H)^+$;

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.38–7.04 (4H, m), 6.92–6.65 (5H, m), 6.92 (2H, s), 5.40 (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.

Beispiel 75

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]nona-6,8-dienoat
Eine Lösung 0,3 g (0,54 mMol) (±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]nona-6,8-diensäureethylester und 0,54 ml (0,54 mMol) einer 1 n Natriumhydroxid-Lösung in 15 ml Ethanol wird 3 h gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und das gewünschte Produkt im Hochvakuum gefriergetrocknet, wo bei 250 mg der Titelverbindung, die offenbar 2 Mol Wasser enthält, erhalten werden; F. 110–135°C. MS (FAB): $m/e = 553$ für $(M + H)^+$;

^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;

Anal. Calcd. for	$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6 \text{ Na } 2\text{H}_2\text{O}$:
	C, 53.06; H, 5.31; N, 9.53.
Found:	C, 53.36; H, 5.04; N, 9.02.

Beispiel 76

Natrium-(±)-erythro-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]nona-6,8-dienoat
Eine Lösung von 0,45 g (0,81 mMol) (±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2H-tetrazol-5-yl]nona-6,8-diensäureethylester und 0,81 ml (0,81 mMol) einer 1 n Natriumhydroxid-Lösung in 10 ml Ethanol wird 30 min gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und das gewünschte Produkt wird im Hochvakuum gefriergetrocknet, wobei 350 mg der Titelverbindung als orangefarbenes Pulver erhalten werden; F. 175–190°C. MS (FAB): $m/e = 551$ für $(M + H)^+$;

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,

Anal. Berechnet für	$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6 \text{ Na } 0.5\text{H}_2\text{O}$:
	C, 55.62; H, 5.03; N, 9.98; H_2O , 1.60.
Gefunden:	C, 55.46; H, 5.03; N, 9.79; H_2O , 1.89.

Beispiel 77

5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal
Zu einem Gemisch von 71,6 g (0,22 Mol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd und 66,8 g (0,22 Mol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd werden 1,1 l trockenes Benzen zugegeben und die Suspension 30 min unter Rückfluß gekocht. Die Reaktion wird 2 h bei Rückflußtemperatur fortgesetzt. Die analytische TLC, fünfmal eluiert mit 30 Vol.-% Essigester in Hexan zeigt nur einen Hauptfleck bei $R_f = 0,37$ für das gewünschte Produkt. Das rohe heiße Reaktionsgemisch wird mit dem gleichen Volumen Hexan verdünnt und das warme Gemisch wird rasch über ein Aktivkohlebett filtriert. Das Filtrat wird bei Raumtemperatur stehengelassen, woraus 58,12 g (75,2%) des gewünschten Produktes gewonnen werden. Eine zweite Kristallisation aus dem Filtrat liefert hauptsächlich Triphenylphosphinoxid. Einengen des Filtrats liefert eine zusätzliche Menge des gewünschten Produktes, insgesamt 71 g (91,8%) der Titelverbindung. Das vereinigte Material wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert, wobei die reine Titelverbindung erhalten wird; F. 164–165°C. Eine ^1H -NMR-Untersuchung des unkristallisierten Materials zeigt kein nachweisbares doppelt homologisiertes Produkt.

Anal. Berechnet für	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:
	C, 64.77; H, 4.01; N, 15.90.
Gefunden:	C, 65.20; H, 4.09; N, 16.03.

Beispiel 78

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acryl-aldehyd

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

Zu einer Lösung von 0,98 g (10,0 mMol) 1,5-Dimethyl-tetrazol in 20 ml Tetrahydrofuran bei –30°C werden 4,7 ml (10,0 mMol) einer 2,14 M Lösung von Butyllithium zugegeben. Nach 0,25 h Rühren wird die Lösung auf –50°C gekühlt und 174 g (8,0 mMol)

4,4'-Difluor-bezophenon zugegeben. Nach einstündigem Rühren bei -50°C und einstündigem Rühren bei -10°C wird die Reaktion mit 1 n Salzsäure unterbrochen. Das Gemisch wird mit Methylenchlorid extrahiert, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit 40 Vol.-% Ethylacetat in Hexan, gereinigt und liefert 2,0 g der Titelverbindung, F. $116\text{--}118^{\circ}\text{C}$.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:

C, 60.76; H, 4.47; N, 17.72.

Gefunden: C, 60.62; H, 4.52; N, 17.63.

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

Ein Gemisch von 4,2 g (12,7 mmol) 1,1-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol (dargestellt in Stufe A) und Kaliumhydrogensulfonat wird 0,5 h auf 115°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch in Chloroform gelöst und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und liefert 3,9 g der Titelverbindung, F. $169\text{--}171^{\circ}\text{C}$.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4$:

C, 64.43; H, 4.06; N, 18.88.

Gefunden: C, 63.93; H, 4.00; N, 19.25.

C. 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd

Zu einer feinverteilten Suspension von 1,0 g (3,3 mmol) 1,1-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen (dargestellt in Stufe B) in 10 ml Tetrahydrofuran bei -80°C werden 1,54 ml (3,3 mmol) einer 2,14 M Lösung von Butyllithium zugegeben, wobei eine dunkelviolette Färbung auftritt. Nach 40 min Rühren bei -80°C werden 0,32 g (4,3 mmol) Ameisensäureethylester zugegeben und das Gemisch 2,5 h bei -80°C gerührt. Das Gemisch wird mit 1 n Salzsäure hydrolysiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und liefert 0,77 g eines gelben Feststoffs, F. $128\text{--}131^{\circ}\text{C}$. Der Feststoff wird aus Isopropylacetat-Hexan umkristallisiert und liefert 0,55 g der Titelverbindung, F. $130\text{--}132^{\circ}\text{C}$.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:

C, 62.58; H, 3.71; N, 17.18.

Gefunden: C, 62.15; H, 3.82; N, 16.75.

Beispiel 79

5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal

Eine Lösung von 1,0 g (3,07 mmol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd und 0,93 g (3,07 mmol) Triphenylphosphoranylidenacetaldehyd in Benzen wird 1 h unter Rückfluß gekocht. Das Benzen wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit 15 Vol.-% Essigester in Hexan, gereinigt, wobei 0,7 g der Titelverbindung, F. $156\text{--}157,5^{\circ}\text{C}$, erhalten werden.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:

C, 64.77; H, 4.01; N, 15.91.

Gefunden: C, 65.13; H, 4.05; N, 15.71.

Beispiel 80

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd

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

Zu einer Aufschlämmung von 4,9 g (0,05 mol) 1,5-Dimethyl-tetrazol in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 20 ml (0,05 mol) 2,5 M Butyllithium in Hexan unter einer Inertatmosphäre bei -78°C innerhalb von 15 min zugegeben. Dieses Gemisch wird 30 min gerührt, wobei sich ein gelblicher Niederschlag bildet. Dann werden innerhalb von 15 min 3,7 ml Methyljodid (0,06 mol) zugegeben. Nach weiteren 30 min Rühren wird das klare Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit 3×50 ml Essigester extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 2×25 ml Chloroform gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem Öl konzentriert. Das Öl wird durch Destillation gereinigt und liefert 5,2 g (92%) der Titelverbindung, Kp. $89\text{--}90^{\circ}\text{C}$ bei 0,05 mm Hg.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.05 (s, 3H), 2.8 (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-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propan-1-ol

Zu einer Lösung von 5,6 g (0,05 mmol) 5-Ethyl-1-methyl-1H-tetrazol (dargestellt in Stufe A) in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 20 ml (0,05 mol) 2,5 M Butyllithium in Hexan innerhalb von 5 min bei -78°C (Badtemperatur) unter einer Inertatmosphäre zugegeben. Das Gemisch wird 30 min gerührt und eine Lösung von 10,8 g (0,5 mol) 4,4'-Difluor-benzophenon in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran innerhalb von 5 min zugegeben. Dieses Gemisch wird weitere 2 h gerührt und dabei die Badtemperatur langsam auf -20°C erwärmt. Die Reaktion wird mit 1 n HCl unterbrochen und das Reaktionsgemisch mit 3×50 ml Essigester und mit 3×50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei ein weißer Feststoff erhalten wird. Der Feststoff wird durch Umkristallisation aus Ethanol-Hexan gereinigt und liefert 10,8 g (65%) der Titelverbindung; F. $160\text{--}161^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr) ν_{max} : 3400 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (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).

$^{13}\text{C NMR}$ (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, 114.38, 78.56, 36.99, 33.43, 14.52.

Anal. Calcd. for	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:
	C, 61.81; H, 4.88; N, 16.96.
Found:	C, 61.79; H, 4.90; N, 17.09.

C. 1,1-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propan-1-ol

Eine Aufschlammung von 8,25 g (0,025 Mol) 1,1-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propan-1-ol (dargestellt in Stufe B) und 100 mg p-Toluensulfonsäuremonohydrat in 60 ml Xylen wird 12 h an einem Dean & Stark-Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit 10 ml 1 n NaOH warm gewaschen und dann mit 100 ml Wasser gewaschen. Eindampfen der organischen Phase liefert grauweiße Kristalle. Diese werden durch Umkristallisation aus Ethanol-Hexan gereinigt, wobei 7,1 g (91 %) der Titelverbindung als weiße Kristalle erhalten werden; F. 146–147 °C.

IR (KBr) ν_{max} : 1575; 1500 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42–6.85 (m, 8H), 3.53 (s, 3H), 2.14 (s, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (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.

Anal. Calcd. for	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4$:
	C, 65.37; H, 4.51; N, 17.94.
Found:	C, 65.64; H, 4.61; N, 18.09.

D. 1,1-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-brom-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propan

Eine Aufschlammung von 61,46 g (0,197 Mol) 1,1-Bis-(4-fluorphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propan (dargestellt in Stufe C), 35,06 g N-Brom-succinimid (0,197 Mol) und einer katalytischen Menge Azoisobutyronitril oder Benzoylperoxid in 1,21 Tetrachlorkohlenstoff wird 2 h in einer Inertatmosphäre unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und das feste Reaktionsprodukt abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und der erhaltene Feststoff aus Toluol-Hexan umkristallisiert, wobei 72 g (93 %) der Titelverbindung als weiße Kristalle erhalten werden; F. 159–160 °C.

IR (KBr) ν_{max} : 1600 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.5–7.1 (m, 8H), 4.44 (s, 2H), 3.53 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (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.

Anal. Calcd. for	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{BrN}_4$:
	C, 52.19; H, 3.34; N, 14.32.
Found:	C, 52.58; H, 3.47; N, 14.49.

E. 3,3-Bis(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd

Zu einer Lösung von Natrium-ethylat aus 3,93 g metallischem Natrium (0,17 Mol) in 500 ml absolutem Ethanol werden 16,66 g (0,187 Mol) 2-Nitro-propan langsam innerhalb von 5 min zugegeben. 67,1 g (0,17 Mol) der in der Stufe D dargestellten Bromverbindung werden portionsweise innerhalb von 10 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h gerührt und das Ethanol im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird in 500 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit Wasser gewaschen (250 ml) und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird im Vakuum eingedampft und liefert ein Öl. Das Öl wird in 350 ml heißem Toluol gelöst, und nach Zugabe von 350 ml Hexan werden 50,6 g (91 %) der Titelverbindung als weiße Kristalle erhalten; F. 135–137 °C.

Beispiel 81

[3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)allyl]-triphenylphosphonium-bromid

Eine Aufschlammung von 1,95 g (0,005 Mol) 1,1-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-brom-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propan (dargestellt in Beispiel 80, Stufe D) und 1,3 g (0,005 Mol) Triphenylphosphinin in 25 ml Cyclohexan werden unter Rückfluß gekocht. Nach 30 min bildet sich eine klare Lösung und nach 1 h erscheint ein weißer Niederschlag. Das Gemisch wird weitere 8 h erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und der Feststoff abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Dieses weiße Pulver wird bei 50 °C im Vakuum getrocknet und liefert 3,0 g (92 %) der Titelverbindung; F. 254–255 °C.

IR (KBr) ν_{max} : 3450, 1600, 1500, 1452 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.92–6.80 (m, 23H), 4.94 (6d, 2H), 3.83 (s, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 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, 115.89, 116.18, 115.62, 115.32, 111.43, 111.39, 34.22, 28.88, 28.22.

Anal. Calcd. for	$\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{P}$:
	C, 64.31; H, 4.32; N, 8.57.
Found:	C, 64.02; H, 4.37; N, 8.89.

Beispiel 82**(±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-8,8-diensäuremethylester**

Zu einer Aufschlammung von 0,326 g (0,5 mMol) des in Beispiel 81 dargestellten Phosphoniumbromids und 0,26 g (0,4 mMol) erythro-3,5-Bis-(diphenyl)-tert-butylsiloxyl-6-oxo-hexansäuremethylester (dargestellt nach den in P. Kapa et al., Tetrahedron Letters, 2435–2438 [1984] und in USA-Patent Nr. 4,571,428, ausgegeben am 18. Februar 1986 an P. K. Kapa beschriebenen allgemeinen Verfahren) in 1 ml trockenem Dimethylformamid werden 0,067 g (0,6 mMol) Kalium-tert-butylat bei –20°C (Badtemperatur) in einer Inertatmosphäre zugegeben. Die Aufschlammung verwandelt sich in eine rote Lösung, die 18 h bei –10°C gerührt wird. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von 10 ml Ammoniumchloridlösung und Extraktion mit 2 × 30 ml Methylenchlorid aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl konzentriert. Das Öl wird durch Überleiten über eine Kieselgelschicht gereinigt und die Hauptfraktion als Öl (160 mg) isoliert. Dieses Öl wird mit 2 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und einigen Tropfen Eisessig 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 10 ml Wasser gegossen und mit 3 × 20 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl konzentriert. Das Öl wird durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit Essigester/Hexan (2/1), gereinigt und liefert 0,08 g (75%) der Titelverbindung als Öl. MS (CI): m/e = 471 für (M + H)⁺;

¹H NMR (CDCl₃) 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).

Es wird auch eine polarere Fraktion (20 mg) isoliert und als das entsprechende trans-Lacton identifiziert.

Beispiel 83**4,4'-Difluor-2,2'-dimethyl-benzophenon**

Zu einem gut gerührten Gemisch von 6,1 g (46,0 mMol) Aluminiumchlorid in 14 ml Tetrachlorkohlenstoff bei 0°C wird 1 g einer Gesamtmenge von 10 g (90,0 mMol) 3-Fluor-toluen zugegeben und das Gemisch 10 min gerührt. Dann wird der Rest des 3-Fluortoluens in 9 ml Tetrachlorkohlenstoff zugegeben und das Gemisch bei 0°C 14 h gerührt. Das Gemisch wird auf –20°C gekühlt und durch Zugabe von 15 ml 1 n Salzsäure hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird 15 Stunden mit einem Gemisch von 20 ml Benzen, 20 ml Wasser und 5 ml Essigsäure gerührt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Die analytische TLC des Rückstandes zeigt 3 Flecken: R_f = 0,67, 0,59 und 0,56 (5 Vol.-% Essigester in Hexan an Kieselgel). Die Säulenchromatographie an Kieselgel mit 0,5 Vol.-% Essigester in Hexan und Vereinigung der Fraktionen, die Material mit dem R_f = 0,67 (5 Vol.-% Essigester in Hexan) enthalten, liefert 1,3 g der Titelverbindung; F. 50–52°C. MS (CI): m/e = 247 für (M + H)⁺;

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.26 (2H, dd), 6.96 (2H, dd), 6.87 (2H, dt), 2.42 (6H, s).

Anal. Calcd. for	C ₁₅ H ₁₂ F ₂ O:
	C, 73.17; H, 4.92.
Found:	C, 73.34; H, 5.02.

Beispiel 84**2,4'-Difluor-2',4-dimethyl-benzophenon**

Eindampfen der entsprechenden Fraktionen aus der Kieselgel-Säulenchromatographie von Beispiel 83, welche Material mit dem R_f = 0,59 enthalten, liefert 2,4 g der Titelverbindung; F. 29 bis 31°C. MS (CI): m/e = 347 für (M + H)⁺;

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.53 (1H, t), 7.39 (1H, dd), 7.19–6.85 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.39 (3H, s).

Anal. Calcd. for	C ₁₅ H ₁₂ F ₂ O:
	C, 73.17; H, 4.92
Found:	C, 73.34; H, 4.86.

Beispiel 85**2,2'-Difluor-4,4'-dimethyl-benzophenon**

Eindampfen der entsprechenden Fraktionen aus der Kieselgel-Säulenchromatographie von Beispiel 83, welche Material mit dem R_f = 0,56 enthalten, und Verreiben des Rückstandes mit Hexan liefert 1,2 g der Titelverbindung; F. 84–85,5°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.57 (2H, t, J_{H-H} = 8 Hz, J_{FH} = 8 Hz), 7.02 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz), 6.89 (2H, d, J_{FH} = 8 Hz), 2.39 (6H, s).

Anal. Calcd. for	C ₁₅ H ₁₂ F ₂ O:
	C, 73.17; H, 4.92.
Found:	C, 73.19; H, 4.88.

Beispiel 86**1,1-Bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol**

Zu einer Lösung von 3,8 g (39,0 mMol) 1,5-Dimethyl-tetrazol in 40 ml Tetrahydrofuran bei –40°C werden 17,7 ml (39,0 mMol) einer 2,2 M Lösung von Butyllithium zugegeben. Nach 10 min Rühren werden 8 g (32,5 mMol) 4,4'-Difluor-2,2'-dimethyl-benzophenon zugegeben und die Lösung 3 h gerührt. Die Reaktion wird mit 1 N Salzsäure unterbrochen. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei 7,5 g der Titelverbindung erhalten werden; F. 186–188°C.

Anal. Berechnet für	C ₁₈ H ₁₈ F ₂ N ₄ O:
	C, 62.99; H, 5.27; N, 16.27
Gefunden:	C, 63.01; H, 5.34; N, 16.18

Beispiel 87**1,1-Bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen**

Ein Gemisch von 0,5 g (1,5 mMol) 1,1-Bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol und 0,2 g p-Toluensulfonsäure in 30 ml Toluol wird 16 h unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird abgekühlt, mit 50 ml Diethylether verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und liefert 0,3 g der Titelverbindung; F. 120–125°C.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4$:

C, 66.25; H, 4.95; N, 17.17

Gefunden: C, 66.55; H, 4.92; N, 16.84

Beispiel 88**3,3-Bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd**

Zu einer Lösung von 1,6 g (5,0 mMol) 1,1-Bis-(4-fluor-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen in Tetrahydrofuran werden bei –70°C 2,3 ml (5,0 mMol) einer 2,2 M Lösung von Butyllithium zugegeben. Nach 0,25 h Rühren werden 0,44 g (6,0 mMol) Ameisensäureethylester zugegeben und das Gemisch 2 Stunden gerührt. Die Reaktion wird mit 1 n Salzsäure unterbrochen und das Gemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei 1,0 g der Titelverbindung erhalten werden; F. 135–136°C.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:

C, 64.41; H, 4.56; N, 15.82

Gefunden: C, 64.22; H, 4.59; N, 15.50

Beispiel 89**5,5-Bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal**

Eine Lösung von 0,88 g (2,5 mMol) 3,3-Bis-(4-fluor-2-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd und 0,75 g (2,5 mMol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd in 50 ml Benzen wird 3 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der rohe Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit 1 Vol.-% Methanol in Methylenchlorid, gereinigt. Die Fraktionen mit R_f 0,9 (Methanol/Methylenchlorid 1/20 Vol.%) werden vereinigt und konzentriert und liefern 0,8 g der Titelverbindung; F. 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).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$:

C, 66.31; H, 4.78; N, 14.73.

Found: C, 65.76; H, 4.85; N, 14.52.

Beispiel 90**9,9-Bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäure-tert-butylester**

Zu einer Lösung von 1,0 g (2,5 mMol) 5,5-Bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal in Tetrahydrofuran werden bei –50°C 2,5 ml (2,5 mMol) einer 1 M Lösung des Dianions von Acetessigsäure-tert-butylester, dargestellt durch Zugabe von 4,0 g (25,0 mMol) in 4 ml Tetrahydrofuran zu einer Suspension von 1,0 g (25,0 mMol) einer 60%igen Dispersion von Natriumhydrid in Tetrahydrofuran bei –5°C, anschließendes Kühlen auf –30°C und Zugabe von 11,4 ml (25 mMol) einer 2,2 M Lösung von Butyllithium, zugegeben. Nach 1,5 h Rühren zeigt die analytische TLC nur den Ausgangsaldehyd. Daraufhin werden weitere 0,5 ml der Dianionlösung zugegeben. Die Lösung wird weitere 0,5 h gerührt und die Reaktion mit 1 n Salzsäure unterbrochen. Das Gemisch wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und im Vakuum extrahiert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit Methanol in Methylenchlorid, gereinigt und ergibt 0,6 g der Titelverbindung; F. 65–72°C.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$:

C, 64.68; H, 5.99; N, 10.41

Gefunden: C, 64.50; H, 5.98; N, 10.16

Beispiel 91**(±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure-tert-butylester**

Zu einer Lösung von 2,5 g (4,6 mMol) 9,9-Bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäure-tert-butylester in 30 ml Tetrahydrofuran werden bei –5°C 6,0 ml (6,0 mMol) einer 1 M Lösung von Triethylboran zugegeben und die Lösung 1 h gerührt. Nach Abkühlen auf –78°C werden 0,36 g (9,0 mMol) Natriumborhydrid und 2 ml Methanol zugegeben. Das Gemisch wird 2 h bei –78°C gerührt und mit 15 ml Hexan verdünnt. Das Gemisch wird mit 1 n Salzsäure hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Methanol gelöst und die Lösung 18 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie, eluiert mit 1 Vol.-% Methanol in Methylenchlorid, gereinigt und liefert 1,7 g der Titelverbindung als weißes Pulver; F. 75–80°C.

¹H NMR (CDCl₃) 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);

Anal. Calcd. for C₂₉H₃₄F₂N₄O₄:
C, 64.44; H, 6.34; N, 10.37.

Found
(corr. for 0.28% H₂O):
C, 64.14; H, 6.41; N, 10.16.

Beispiel 92

Natrium-(±-erythro-9,9-bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat

Zu einer Lösung von 1,65 g (3,05 mMol) 9,9-Bis-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure-tert-butylester in 50 ml Ethanol werden 3,05 ml (3,05 mMol) einer 1 n Natriumhydroxidlösung zugegeben und die Lösung 3 h bei Raumtemperatur und 1 h bei 50°C gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und liefert 1,3 g der Titelverbindung, die wahrscheinlich 1 Mol Wasser enthält; F. 215–225°C (Zers.).

Anal. Berechnet für C₂₅H₂₅F₂N₄O₄ Na H₂O:
C, 57.26; H, 5.19; N, 10.69

Gefunden: C, 57.30; H, 5.20; N, 10.00

Beispiel 93

1,1-Bis-(2-fluor-4-methyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol

Zu einer Lösung von 4,6 g (4,7 mMol) 1,5-Dimethyl-tetrazol in 40 ml Tetrahydrofuran werden bei –50°C 21,4 ml (4,7 mMol) einer 2,2 M Lösung von Butyllithium zugegeben. Nach 10 min Rühren wird eine Lösung von 2,2'-Difluor-4,4'-dimethyl-benzophenon in 15 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Die Lösung wird 2,5 h gerührt und dabei auf –10°C erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1 n Salzsäure unterbrochen. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und aus Essigester umkristallisiert, wobei 8,0 g der Titelverbindung erhalten werden; F. 150–151°C. MS: M⁺ = 344.

Anal. Berechnet für C₁₈H₁₈F₂N₄O:
C, 62.79; H, 5.27; N, 16.27

Gefunden: C, 62.84; H, 5.23; N, 16.28

Beispiel 94

1,1-Bis-(2-fluor-4-methyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen

Eine Suspension von 7,3 g (21,0 mMol) 1,1-Bis-(2-fluor-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethanol in 200 ml Toluol wird mit 3 g p-Toluensulfonsäure versetzt und das Gemisch 14 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit Diethylether verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Isopropylether verrieben und liefert die Titelverbindung; F. 58–60°C.

Anal. Berechnet für C₁₈H₁₆F₂N₄:
C, 66.25; H, 4.95; N, 17.17

Gefunden: C, 66.27; H, 4.94; N, 16.93

Beispiel 95

3,3-Bis-(2-fluor-4-methyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd

Zu einer Lösung von 1,6 g (5,0 mMol) 1,1-Bis-(2-fluor-4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen in 20 ml Tetrahydrofuran werden bei –78°C 2,3 ml (5 mMol) einer 2,2 M Lösung von Butyllithium zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren werden 0,44 g (6,0 mMol) Ameisensäureethylester zugegeben und das Gemisch unter Kühlung 2 h gerührt. Die Reaktion wird mit 1 n Salzsäure unterbrochen und das Gemisch mit Diethylether extrahiert. Die Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäurepropylester umkristallisiert und liefert 0,66 g der Titelverbindung; F. 154–155°C.

Anal. Berechnet für C₁₉H₁₆F₂N₄O:
C, 64.41; H, 4.56; N, 15.82

Gefunden: C, 64.44; H, 4.63; N, 15.58

Beispiel 96

5,5-Bis-(2-fluor-4-methyl-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal

Eine Lösung von 1,35 g (3,8 mMol) 3,3-Bis-(2-fluor-4-methyl-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd und 1,16 g (3,8 mMol) Triphenylphosphoranylidenacetaldehyd in Benzen wird 3 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit 1 Vol.-% Methanol in Methylenchlorid, gereinigt. Die Fraktionen mit R_f 0,9 (Methanol/Methylenchlorid 1/20 Vol.%) werden vereinigt und konzentriert und liefern 1,3 g der Titelverbindung; F. 88–108°C.

Anal. Berechnet für C₂₁H₁₈F₂N₄O:
C, 66.31; H, 4.78; N, 14.73

Gefunden: C, 66.34; H, 4.96; N, 14.37

Beispiel 97**9,9-Bis-(2-fluor-4-methyl-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäure-tert-butylester**

Zu einer Lösung von 1,3 g (3,4 mMol) 5,5-Bis-(2-fluor-4-methyl-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-penta-2,4-dienal in 15 ml Tetrahydrofuran werden 3,4 ml (3,4 mMol) einer 1 M Lösung des Dianions von Acetessigsäure-tert-butylester bei -50°C zugegeben. Nach 2 h Rühren werden weitere 0,7 ml der Dianionlösung zugegeben und die Lösung eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktion wird mit 1 n Salzsäure unterbrochen und das Gemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit 1 Vol.-% Methanol in Methylenchlorid, gereinigt und liefert 1,3 g der Titelverbindung, F. $55-63^{\circ}\text{C}$.

^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).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$:
C, 64.68; H, 5.99; N, 10.41.

Found
(corr. for 0.21% H_2O):
C, 64.33, H, 6.07; N, 10.21.

Beispiel 98**(±)-erythro-9,9-Bis-(2-fluor-4-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure-tert-butylester**

Zu einer Lösung von 1,3 g (2,4 mMol) 9,9-Bis-(2-fluor-4-methyl-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäure-tert-butylester in Tetrahydrofuran werden bei -5°C 3,1 ml (3,1 mMol) einer 1 M Lösung von Triethylboran zugegeben. Nach 1 h Rühren bei -5°C wird die Lösung auf -75°C gekühlt und 0,2 g (4,8 mMol) Natriumborhydrid und 1 ml Methanol zugegeben. Nach 2 h Rühren bei -75°C wird das Gemisch mit 10 ml Hexan verdünnt und mit überschüssiger 1 n Salzsäure hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Methanol gelöst und die Lösung 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und liefert 0,6 g der Titelverbindung als weißes Pulver; F. $73-77^{\circ}\text{C}$.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$:
C, 64.44; H, 6.34; N, 10.37

Gefunden: C, 64.07; H, 6.45; N, 9.87

Beispiel 99**Natrium-(±)-erythro-9,9-bis-(2-fluor-4-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat**

Zu einer Lösung von 0,6 g (1,1 mMol) 9,9-Bis-(2-fluor-4-methyl-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure-tert-butylester in 20 ml Ethanol werden 1,1 ml (1,1 mMol) einer 1 n Natriumhydroxidlösung zugegeben und die Lösung 3 Stunden bei Raumtemperatur und 1 Stunde bei 50°C gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und liefert 0,44 g der Titelverbindung, die wahrscheinlich etwa 1 Mol Wasser enthält; F. $200-205^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

Anal. Berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$:
C, 57.26; H, 5.19; N, 10.69

Gefunden: C, 57.00; H, 5.27; N, 10.05

Beispiel 100**Natrium-(3R,5S)-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat****A. (3S)-7,7-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-6-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)hepta-4,6-diensäure-(1S)-2-hydroxy-1,2,2-triphenylethylester**

Eine Lösung von 5,33 ml (3,85 g; 38,1 mMol) Diisopropylamin in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran wird auf 0°C gekühlt und mit 15,2 ml (39 mMol) einer 2,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan versetzt und das Gemisch innerhalb 15 Minuten auf 23°C erwärmt. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und zu einer Suspension von 5,07 g (19,2 mMol) (–)-(S)-1,2,2-Triphenyl-2-hydroxyethyl-acetat (dargestellt nach dem in Tetrahedron Letters, 5031–5034 [1984] beschriebenen Verfahren) in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran bei 78°C zugegeben. Die entstehende orangefarbene Lösung wird auf -78°C gekühlt und mit einer Lösung von 8 g (22,73 mMol) 5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt. Nach 20 Minuten Rühren bei -78°C wird die Reaktion mit 80 ml 2 n HCl unterbrochen und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird mit 3×50 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit 30 Vol.-% Essigester in Hexan, gereinigt und liefert 9,4 g (90%, bezogen auf das chirale Acetat) der Titelverbindung. $[\alpha]_D = 41,1^{\circ}$ ($c = 1,16$, CH_2Cl_2).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.45–6.80 (m, 2H), 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, 0,3 H geringeres Diastereomer), 3.65 (s, 2,7 H überwiegendes Diastereoisomer), 2.29 (m, 2H).

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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 (geringeres Diastereomer), 66.75 (überwiegendes Diastereomer), 59.67, 41.97, 33.47, 20.68, 14.01.

B. (3S)-7,7-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-6-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)hepta-4,6-diensäuremethylester

Eine Lösung von 9,4 g (13,74 mMol) des in Stufe A dargestellten Triphenylesters in 40 ml trockenem Methanol wird zu einer Lösung von 2,1 g (91 mMol) metallischem Natrium in 300 ml trockenem Methanol zugesetzt und das entstehende Gemisch 30 Minuten bei 23°C gerührt. Die Reaktion wird mit 100 ml 2 n HCl unterbrochen und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird mit 100 ml Wasser verdünnt und mit 3× 70 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Kieselgelsäulenchromatographie, eluiert mit 40 Vol.-% Essigester in Hexan, gereinigt, wobei 4,08 g (70%) der Titelverbindung erhalten werden. $[\alpha]_D^{25} = +28,94^\circ$ (c = 0,85; CH₂Cl₂).

IR (Film) $\nu_{\max}$: 3400 (br), 1735, 1500, 1220 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) 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).

¹³C NMR (CDCl₃) δ : 172.27, 164.61, 164.20, 161.29, 160.88, 153.43, 147.46, 136.04, 135.26, 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. (5S)-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäure-tert-butylester

Eine Lösung von 2,77 ml (2 g; 19,8 mMol) Diisopropylamin in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran wird auf 0°C gekühlt, und mit 8,1 ml (20,25 mMol) einer 2,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan versetzt und das entstehende Gemisch innerhalb von 15 Minuten auf 23°C erwärmt. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und 2,55 ml (2,2 g; 18,9 mMol) tert-Butylacetat zugegeben und die Lösung 15 Minuten bei 0°C gerührt und dann auf –78°C gekühlt, danach die Lösung des in Stufe B dargestellten Methylesters (2 g; 4,69 mMol) in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran bei –78°C zugesetzt. Die entstehende Lösung wird innerhalb von 30 Minuten auf 23°C erwärmt und die Reaktion mit 20 ml 2 n HCl unterbrochen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 30 ml Wasser verdünnt und mit 3× 30 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie, eluiert mit 35 Vol.-% Essigester in Hexan, gereinigt, wobei 1,858 g (78%) der Titelverbindung erhalten werden. $[\alpha]_D^{25} = +19,44^\circ$ (c = 1,08; CH₂Cl₂).

IR (Film) $\nu_{\max}$: 3400 (br), 1735, 1710, 1595, 1510, 1220, 1155 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.30–6.80 (m, 8H), 6.72 (dd, J = 16.5 Hz, J' = 0.9 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 15.6 Hz, J' = 5.5 Hz, 1H), 4.61 (br, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

¹³C NMR (CDCl₃) 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. (3R, 5S)-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-5,8-diensäure-tert-butylester

Eine Lösung von 1,85 g (3,62 mMol) des in Stufe C dargestellten β -Ketoesters in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran wird mit 3,9 ml (3,9 mMol) einer 1 M Lösung von Triethylboran in THF versetzt und das Gemisch unter Durchblasen von trockener Luft 1 Stunde bis 23°C gerührt. Dann werden 600 μ l Methanol zugesetzt, das Gemisch auf –78°C gekühlt und mit 320 mg (8,42 mMol) Natriumborhydrid versetzt und das Gemisch 20 Minuten bei –78°C gerührt. Die Reaktion wird mit 20 ml 2 n HCl unterbrochen und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird mit 30 ml Wasser verdünnt und mit 3× 20 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft und der Rückstand in 30 ml Methanol gelöst und 3 Stunden bei 23°C stehengelassen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie, eluiert mit 40 Vol.-% Essigester in Hexan, gereinigt, wobei 962 mg (53%) der Titelverbindung erhalten werden.

¹H NMR (CDCl₃) 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).

¹³C NMR (CDCl₃) 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-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat

Fine Lösung von 35 mg (0,068 mMol) des in Stufe D dargestellten Dihydroxyesters in 2 ml Ethanol wird mit 68 μ l (0,068 mMol) einer 1 n Natriumhydroxidlösung behandelt und das Gemisch 30 Minuten bei 23°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand in 2 ml Wasser gelöst und gefriergetrocknet, wobei 36 mg (100%) der Titelverbindung erhalten werden; F. > 110°C (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = -22,2^\circ$ (c = 0,32, H₂O). Das ¹H-NMR-Spektrum und das ¹³C-NMR-Spektrum sind mit dem in Beispiel 12 dargestellten ($\pm$)-erythro-Produkt identisch.

Beispiel 101**1-Methyl-tetrazol-5-yllessigsäureethylester**

Zu einer Lösung von 10 g 1,5-Dimethyl-tetrazol in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran und 20 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid werden unter einer Argon-Atmosphäre bei –78°C (Trockeneis-Aceton) tropfenweise 50 ml (1,2 Äquivalente) Butyllithium (2,5 M in Hexan) zugegeben. Die Deprotonierung des 1,5-Dimethyl-tetrazols erfolgt 40 Minuten bei –78°C, danach 30 Minuten bei –20°C. Die Anionlösung wird erneut auf –78°C gekühlt und über eine Kanüle innerhalb von 45 Minuten in eine auf –78°C gekühlte Lösung von 12 ml Chlorameisensäureethylester in 50 ml Tetrahydrofuran übergeführt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2 n wässriger Salzsäure und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung verdünnt und mit Essigester extrahiert. Der Rückstand aus dem organischen Extrakt wird durch Kieselgel-Flash-Chromatographie gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft und liefern 4 g Produkt. Das Produkt wird durch Umkristallisation aus Essigester-Hexan weiter gereinigt und liefert 3,52 g (21%) der Titelverbindung; F. 64–66°C.

Anal. Berechnet für $C_6H_{10}N_4O_2$:
C, 42,35; H, 5,92; N, 32,92
Gefunden: C, 42,40; H, 5,98; N, 33,15

Beispiel 102

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester

Ein Gemisch von 2 ml Titaniumtetrachlorid und 2 ml Tetrachlorkohlenstoff wird bei -78°C unter einer Argonatmosphäre zu 15 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Die Suspension wird 30 Minuten bei -78°C gerührt und dann 0,2 g 4,4'-Difluor-benzophenon zugesetzt. Nach weiteren 30 Minuten Rühren wird eine Lösung von 0,15 g 1-Methyl-tetrazol-5-yllessigsäureethylester in 1 ml trockenem Pyridin tropfenweise zugesetzt. Die dunkelbräunliche Suspension wird 15 Minuten bei -78°C gerührt und dann auf 0°C erwärmt, wobei sich eine zähe Paste bildet. Das Gemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen und dann in Wasser gegossen. Das wäßrige Gemisch wird mit Essigester extrahiert und liefert ein Rohprodukt. Die analytische TLC, fünfmal eluiert mit 20 Vol.-% Essigester in Hexan, zeigt das gewünschte Produkt bei $R_f = 0,3$. Reinigung durch präparative Chromatographie auf zwei $20\text{ cm} \times 20\text{ cm}$ 0,25 mm-TLC-Platten, zweimal eluiert mit 20 Vol.-% Essigester in Hexan liefert die Titelverbindung, die mit der Verbindung von Beispiel 3, Stufe A, identisch ist.

Beispiel 103

erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure-hydrat

A. 5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal

Ein Gemisch von 448 g (1,37 Mol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd und 445 g (1,46 Mol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd in 5,5 l Toluol wird unter Rühren auf 55°C erhitzt. Nach Entfernen der Heizquelle steigt die Temperatur auf 62°C . Nach 20 Minuten wird weiter geheizt und die Temperatur 30 Minuten auf 60°C gehalten. Nach Ausweis der analytischen TLC (50% Essigester in Hexan) ist die Reaktion vollständig. 128 g (1,47 Mol) Lithiumbromid werden zugesetzt und das Gemisch 1 Stunde bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 900 ml siedendem absoluten Ethanol gelöst. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur und 2 Stunden im Kühlschrank wird das Gemisch filtriert und liefert 418 g (86%) der Titelverbindung; F. $161\text{--}165^\circ\text{C}$.

Anal. Berechnet für $C_{19}H_{14}N_4F_2O$:
C 64,77; H 4,00; N 15,90
Gefunden: C 64,94; H 3,97; N 15,82

B. 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäure-tert-butylester

Eine Lösung von 144 g (0,91 Mol) Acetessigsäure-tert-butylester in 400 ml Tetrahydrofuran wird innerhalb von 1,5 Stunden tropfenweise zu einem Gemisch von 44,0 g (1,10 Mol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) in 100 ml Hexan und 500 ml Tetrahydrofuran unter Stickstoff bei 0°C zugegeben. Nach der Zugabe wird das Gemisch 2,3 Stunden gerührt. Dann wird innerhalb 1 Stunde tropfenweise eine Lösung von 360 ml (0,91 Mol) 2,5 M Butyllithium in Hexan zugegeben. Nach einstündigem Rühren bei 0°C werden 200 g (0,57 Mol) des in Stufe A dargestellten Aldehyds auf einmal zugegeben, wodurch die Temperatur auf 20°C steigt. Nach einstündigem Rühren in einem Eisbad werden innerhalb 1 Stunde 1200 ml 10%ige wäßrige Salzsäure zugegeben. Die organische Phase wird mit $2 \times 300\text{ ml}$ Wasser und dann mit 300 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und liefert die Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

C. erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure-tert-butylester

Das Produkt von Stufe B wird in 1 l Tetrahydrofuran gelöst und innerhalb von 45 Minuten 908 ml (0,908 Mol) 1,0 M Triethylboran in Tetrahydrofuran zugegeben. Durch die Lösung wird 5 Minuten lang Luft geblasen, wodurch diese eine hellere Färbung erhält. Die entstehende Lösung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird auf -74°C gekühlt und 4,0 g Natriumborhydrid zugesetzt. Nach 15 Minuten werden weitere 32,0 g (insgesamt 36,0 g, 0,951 Mol) Natriumborhydrid zugesetzt. Nach einstündigem Rühren werden vorsichtig innerhalb von 1,5 Stunden 540 ml Methanol zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 540 ml 10%iger wäßriger Salzsäure verdünnt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 200 ml Wasser zugesetzt und das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das wäßrige Gemisch wird mit $2 \times 500\text{ ml}$ Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte vereinigt und mit $2 \times 400\text{ ml}$ Wasser gewaschen. Die organische Phase wird im Vakuum eingedampft und liefert die Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

D. erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure-hydrat

Das Produkt von Stufe C wird in 1 l 95%igem Ethanol gelöst, mit 1 l 1 n wäßriger Natriumhydroxidlösung versetzt und 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 2 l Wasser verdünnt und mit $2 \times 800\text{ ml}$ Hexan und $5 \times 800\text{ ml}$ Diethylether gewaschen. Zu der gerührten wäßrigen Phase werden tropfenweise innerhalb von 4 Stunden 1,04 l 1 n Salzsäure zugegeben. Das Gemisch wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet und liefert 245 g (91%) der Titelverbindung als Monohydrat; F. $111\text{--}120^\circ\text{C}$ (Zers.).

Anal. Berechnet für $C_{23}H_{22}F_2N_4O_4 \cdot H_2O$
C 58,22; H 5,10; N 11,81; H_2O 3,80
Gefunden: C 59,28; H 5,12; N 11,53; H_2O 3,02.

Eine Probe wird aus 50%igem wäßrigem Methanol umkristallisiert. Die Lösung wird von 74°C langsam abgekühlt und geimpft. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Feststoff abfiltriert, mit 50%igem wäßrigem Methanol gewaschen und luftgetrocknet und liefert die Titelverbindung; F. $107\text{--}115^\circ\text{C}$. Dieses Produkt wird aus 90%igem wäßrigem Essigester umkristallisiert.

Die siedende Lösung wird langsam abgekühlt und bei 50°C geimpft.

Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Feststoff abgetrennt, mit kaltem wäßrigem Essigester gewaschen und luftgetrocknet, wobei die Titelverbindung erhalten wird; F. 122 bis 128°C (Zers.).

Beispiel 104

Kalium-(±)-erythro-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat

Zu einer heißen Lösung von 20,0 g (42 mMol) erythro-3,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-nona-6,8-diensäure-hydrat in 200 ml Propan-2-ol werden 3,0 g Kaliumhydroxid in 50 ml Propan-2-ol zugesetzt. Das Gemisch wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 100 ml Propan-2-ol gelöst, abgekühlt und das Lösungsmittel abdekantiert. Der Rückstand wird dann in 100 ml Propan-2-ol gelöst, zum Sieden erhitzt und unter Rühren allmählich auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Nach 3 Stunden wird der Feststoff abfiltriert, mit Propan-2-ol gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Das Produkt wird gepulvert und 16 Stunden im Hochvakuum bei 82°C getrocknet, wobei 10,5 g der Titelverbindung erhalten werden; F. 131–145°C (unter Erweichen bei 127°C).

Anal. Berechnet für $C_{23}H_{21}F_2KN_4O_4 \cdot 0,3H_2O$:
C 55,26; H 4,36; N 11,21; H₂O 1,08
Gefunden: C 55,44; H 4,47; N 11,05; H₂O 1,38.

Beispiel 105

trans-6-[4,4-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on

Methode A. Ein Gemisch von 308 g (0,649 Mol) der in Beispiel 103 dargestellten Säure und 149 g (0,724 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid in 6,2 l Essigester werden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach 8 Stunden wird das Gemisch filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand, gelöst in 500 ml Toluol, wird mit dem Rückstand eines zweiten Ansatzes aus 310 g der in Beispiel 103 dargestellten Säure und 148 g Dicyclohexylcarbodiimid, ebenfalls in 500 ml Toluol, vereinigt. Die vereinigte Lösung wird mit 1 l Toluol verdünnt und auf 60°C erhitzt. Nach 5,5 Stunden Rühren des geimpften Gemisches wird der Feststoff abfiltriert, mit 300 ml Toluol gewaschen und luftgetrocknet, wobei 446 g (78,2%) der Titelverbindung erhalten werden; F. 146–148°C.

Anal. Berechnet für $C_{23}H_{20}F_2N_4O_3$:
C 63,01; H 4,60; N 12,78
Gefunden: C 62,93; H 4,81; N 12,78.

Methode B. Ein Gemisch von 4,3 g der in Beispiel 103 dargestellten Säure in 40 ml Toluol wird unter Rückfluß gekocht und das gebildete Wasser mit einem Dean-Stark-Wasserabscheider entfernt. Nach 5 Stunden wird das Produkt abfiltriert, mit Toluol gewaschen und luftgetrocknet und liefert 3,5 g der Titelverbindung; F. 151–154°C.

Anal. Berechnet für $C_{23}H_{20}F_2N_4O_3$:
C 63,01; H 4,60; N 12,78
Gefunden: C 62,78; H 4,64; N 12,72.

Beispiel 106

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester

Zu einer Suspension von 9,64 g (16 mMol) 50%igem Natriumhydrid in 7,5 ml trockenem Dimethylformamid werden 5,7 g (16 mMol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester zugegeben und das entstehende Gemisch 30 Minuten gerührt. Zu der entstehenden Lösung werden 5,7 g (18 mMol) Bromtriphenylmethan zugesetzt und das Gemisch 24 h gerührt. Das Gemisch wird mit 200 ml Wasser verdünnt und die unlöslichen Bestandteile abfiltriert. Das Produkt wird aus Essigester umkristallisiert und liefert 6,1 g der Titelverbindung; F. 161 bis 162°C (Zers.).

Anal. Berechnet für $C_{37}H_{28}F_2N_4O_2$:
C 74,24; H 4,72; N 9,36
Gefunden: C 74,31; H 4,74; N 9,63.

Beispiel 107

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)-allylalkohol

Zu einer gerührten Lösung von 3 g (5 mMol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylsäureethylester in 50 ml Methylenchlorid werden bei –70°C 10 ml (15 mMol) einer 1,5 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydridlösung in Methylenchlorid zugesetzt und die Lösung 3 Stunden gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser unterbrochen und das Gemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert und liefern 2,1 g der Titelverbindung; F. 176–178°C.

Anal. Berechnet für $C_{25}H_{26}F_2N_4O$:
C 75,53; H 4,71; N 10,07
Gefunden: C 75,75; H 4,57; N 10,22.

Beispiel 108

3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd

Zu einer Lösung von 2,2 g (4,0 mMol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)allylalkohol in 100 ml Methylenchlorid werden 7 g aktiviertes Mangandioxid zugesetzt. Nach 20 Stunden Rühren des entstehenden Gemisches werden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert, wobei die Titelverbindung in quantitativer Ausbeute erhalten wird; F. 208°C (Zers.).

Anal. Berechnet für $C_{35}H_{24}F_2N_4O$:
C 75.81; H 4.37; N 10.11
Gefunden: C 73.56; H 4.44; N 9.54.

Beispiel 109**5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal**

Zu einer Lösung von 1,75 g (3,15 mMol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)acrylaldehyd in 50 ml trockenem Benzen werden 0,96 g (3,15 mMol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd zugesetzt und die Lösung 96 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Chromatographie an Aluminiumoxid (Alcoa Chemicals, grade F-20), eluiert mit 10% Essigester in Hexan, gereinigt. Durch Eindampfen der entsprechenden Fraktionen werden 0,95 g der Titelverbindung erhalten; F. 122–124°C.

Anal. Berechnet für $C_{37}H_{26}F_2N_4O$:
C 76,54; H 4,52; N 9,65
Gefunden: C 75,84; H 4,86; N 9,46.

Beispiel 110**9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-3-oxo-8-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure-tert-butylester**

1,2 ml einer 0,5 M Lösung (0,6 mMol) des Dianions von Acetessigsäure-tert-butylester, dargestellt wie in Beispiel 90, wird zu einer Lösung von 5,5-Bis-(4-fluor-phenyl)-4-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal in Tetrahydrofuran bei –70°C zugegeben. Nach 2,5 Stunden Rühren bei –70°C wird die Reaktion mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung unterbrochen. Das Gemisch wird mit Diethylether extrahiert, die etherische Lösung über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei die Titelverbindung als Öl erhalten wird, das ohne Reinigung eingesetzt wird. MS: $m/e = 738$ für M^+ .

Beispiel 111**Dinatrium-(±)-erythro-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat****A. (±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure-tert-butylester**

Zu einer Lösung von 2,8 g (3,8 mMol) 9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-3-oxo-8-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure-tert-butylester in Tetrahydrofuran werden bei 0°C 3,8 mL einer 1 M Lösung von Triethylboran in Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 0,5 Stunden Rühren wird die Lösung auf –70°C gekühlt und 0,4 g (10 mMol) Natriumborhydrid und 2 ml Methanol zugesetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei –70°C wird die Reaktion mit Wasser unterbrochen und das Gemisch mit Diethylether extrahiert. Die Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der verbleibende Gummi wird in 100 ml Methanol gelöst und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die methanolische Lösung wird im Vakuum konzentriert und liefert 3,0 g der Titelverbindung als Gummi, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

B. (±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäure-tert-butylester

Eine Lösung von 0,8 g (1,08 mMol) der in Stufe A dargestellten Verbindung in 50 ml Methanol wird mit 3 ml 1 n Salzsäure angesäuert. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mehrmals mit Hexan gewaschen und der Rückstand im Vakuum getrocknet, wobei 0,5 g Titelverbindung als gummiartiger Feststoff erhalten werden, welcher in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

C. Dinatrium-(±)-erythro-9,9-bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat

Das Produkt von Stufe B wird in 50 ml Ethanol gelöst und 2 ml (2 mMol) 1 n Natriumhydroxidlösung zugesetzt. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und mit Diethylether extrahiert. Die wäßrige Lösung wird im Vakuum konzentriert und liefert 0,45 g der Titelverbindung als trockenes Pulver; F. 100 bis 105°C.

Beispiel 112**3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)allylphosphonsäuredimethylester**

Eine Aufschlämmung von 1,17 g (3,0 mMol) 1,1-bis-(4-fluor-phenyl)-1-brom-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propan und 0,41 g (3,3 mMol) trimethylphosphit wird 5 Minuten auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird überschüssiges Trimethylphosphit im Vakuum eingedampft, und es bleibt ein hellgelber Feststoff. Dieser Feststoff wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert und liefert die Titelverbindung als reinen Feststoff; F. 140 bis 141°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 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);

Anal. Calcd. for $C_{19}H_{19}F_2O_3N_4P$:
C, 54.29; H, 4.56; N, 13.33
Found: C, 53.83; H, 4.48; N, 13.50.

Beispiel 113**(±)-erythro-9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäuremethylester**

Zu einer Lösung von 0,84 g (2,0 mMol) des in Beispiel 112 dargestellten Phosphonats wird bei –78°C (Trockeneis/Aceeton) 1 Äquivalent (2,0 mMol) Butyllithium zugesetzt. Die entstehende tiefrote Lösung wird 15 Minuten bei –78°C gerührt. 1,30 g (2,0 mMol) erythro-3,5-Bis(diphenyl-tert-butylsiloxy)-6-oxohexansäuremethylester (dargestellt nach dem allgemeinen Verfahren von P. Kapa et al. in Tetrahedron Letters, 2435–2438 [1984] und im USA-Patent Nr. 4,571,428, ausgegeben am

18. Februar 1986 an P. Kapa) in 2 ml THF werden zugesetzt und das Gemisch 24 Stunden gerührt. Inzwischen wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 5 ml NH_4Cl unterbrochen und das Gemisch mit 2×20 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum zu einem gelben Öl eingedampft. Das Öl wird mit 4 ml 1 M Tetrabutylammoniumfluoridlösung in Tetrahydrofuran, die einige Tropfen Eisessig enthält, 24 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 20 ml Wasser gegossen und mit 3×20 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, konzentriert und das entstehende Öl durch Kieselgel-Flash-Säulenchromatographie, eluiert mit Essigester/Hexan $2/1$, gereinigt, wobei 0,284 (41%) der Titelverbindung als Öl erhalten werden. MS (CI): $m/e = 471$ für $(M + H)^+$;

^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).

Beispiel 114

1-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-phenylethanol

Eine Lösung von 29,25 g (0,298 Mol) 1,5-Dimethyl-tetrazol in 400 ml trockenem THF wird auf -78°C gekühlt und mit 133 ml (0,3325 Mol) einer 2,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan 30 Minuten behandelt. Das Gemisch wird bei -78°C 30 Minuten gerührt und mit 50 g (0,25 Mol) 4-Fluor-benzophenon behandelt. Das Gemisch wird bei -78°C 30 Minuten gerührt und innerhalb 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird mit 100 ml 2 n HCl unterbrochen und das organische Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird mit 2×100 ml CHCl_3 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft zu einem braunen Öl. Reinigung durch Chromatographie mit 20% EtOAc in Hexan als Elutionsmittel liefert die Titelverbindung als weißen Feststoff (46,3 g; 62%). F. 113 bis 114°C (umkristallisiert aus EtOAc-Hexan). MS (CI): $m/e = 299$ für $(M + H)^+$;

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;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$:

C, 64.42; H, 5.07; N, 18.79

Found: C, 64.32; H, 5.05; N, 18.84

Beispiel 115

(E)-1-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-phenylethen und (Z)-1-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-phenylethen

Ein Gemisch von 3,2 g (10,74 mMol) des in Beispiel 114 dargestellten Tetrazolyethanols und 800 ml Kaliumhydrogensulfat wird 30 Minuten auf 195°C erhitzt. Nach Abkühlen auf 100°C werden 30 ml Chloroform zugegeben und das Gemisch verrieben, bis sich der größte Teil des Festkörpers gelöst hat. Das unlösliche anorganische Material wird abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft, wobei ein Gemisch der Titelverbindungen als hellbrauner Feststoff erhalten wird (2,8 g; 93%). Das Gemisch wird aus EtOAc-Hexan umkristallisiert. MS (CI): $m/e = 281$ für $(M + H)^+$;

IR (KBr) ν_{max} : 1640, 1600, 1510, 1445, 1220 cm^{-1} ;

^1H NMR δ : 7.50–6.90 (m, 9H), 6.75 (s, 1H), 3.60 (s, 1.7H), 3.43 (s, 1.3H) ppm;

^{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;

Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_4$:

C, 68.56; H, 4.68; N, 19.99

Found: C, 68.63; H, 4.77; N, 20.37

Beispiel 116

(E)-3-(4-Fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-phenylpropenal und (Z)-3-(4-Fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-phenylpropenal

Eine Suspension von 20 g (71,43 mMol) des in Beispiel 115 dargestellten Olefins in 200 ml trockenem THF wird auf -78°C gekühlt und mit 31,5 ml (78,75 mMol) einer 2,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan behandelt und das entstehende Gemisch 30 Minuten bei -78°C gerührt. Dann werden 6,9 g (93 mMol) Ameisensäureethylester zugesetzt und das Gemisch 2 Stunden bei -78°C gerührt und anschließend innerhalb 1 Stunde auf 23°C erwärmt. Die Reaktion wird mit 100 ml 2 n HCl unterbrochen, das organische Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit 3×75 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie mit 35% EtOAc in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, wobei die Titelverbindung als Gemisch der Aldehyde erhalten wird (7,75 g; 35%). MS (CI): $m/e = 309$ für $(M + H)^+$;

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

Beispiel 117

(E,E)-5-(4-Fluor-phenyl)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5-phenyl-penta-2,4-dienal

Ein Gemisch aus 5,1 g (16,56 mMol) des in Beispiel 116 dargestellten Aldehydgemisches und 5,05 g (16,56 mMol) Formylmethylen-triphenylphosphoran in 200 ml Benzen wird 2 Stunden unter Rückfluß in einer Stickstoffatmosphäre erhitzt. Das

Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie mit 30% EtOAc in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, wobei das Produkt als orangefarbener Schaum erhalten wird (4,56 g). Fraktionierte Kristallisation aus EtOAc-Hexan liefert die Titelverbindung als orangefarbene Kristalle (0,93 g; 17%); F. 137–138°C (umkristallisiert aus EtOAc-Hexan). MS (CI): m/e = 335 für (M + H)⁺;

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

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

Beispiel 118

(E, E)-9-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-phenyl-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester

Eine Suspension von 175 mg (0,83 mmol) einer 80%igen Dispersion von Natriumhydrid in 10 ml trockenem THF wird auf 0°C gekühlt und mit 725 µl (740 mg; 5,69 mmol) Acetessigester versetzt und 10 Minuten bei 0°C gerührt. 2,3 ml (5,75 mmol) einer 2,5 M Lösung von Butyllithium werden zugesetzt und die Lösung 15 Minuten bei 0°C gerührt. Dann wird eine Lösung von 860 mg (2,57 mmol) des in Beispiel 117 dargestellten Aldehyds in 10 ml trockenem THF zugesetzt und das Gemisch 15 Minuten bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 30 ml 2 n HCl unterbrochen und das organische Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit 40% EtOAc in Hexan als Elutionsmittel gereinigt und liefert die Titelverbindung als gelben Gummi (954 mg; 80%). MS (CI): m/e = 465 für (M + H)⁺;

IR (film) ν_{max} : 3400 (br), 1730, 1600, 1510 cm⁻¹;

¹H 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 und br, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.08 (t, 3H) ppm.

Beispiel 119

(±)-(E,E)-erythro-9-(4-Fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-phenyl-nona-6,8-diensäureethylester

Eine Lösung von 950 mg (2,045 mmol) des in Beispiel 118 dargestellten β-Ketoesters in 20 ml trockenem THF wird mit 2,25 ml (2,25 mmol) einer 1 M Lösung von Triethylboran in THF behandelt und 1 Stunde bei 23°C gerührt. Dann werden 400 µl Methanol zugesetzt und die Lösung auf -78°C gekühlt und mit 200 mg (5,26 mmol) NaBH₄ behandelt. Nach 1 Stunde wird die Reaktion durch Zugabe von 2 n HCl unterbrochen und das organische Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit 60% EtOAc/40% Hexan als Elutionsmittel gereinigt und ergibt die Titelverbindung als gelben Gummi (330 mg; 35%). MS (CI): m/e = 467 für (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;

¹³C 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.

Beispiel 120

Natrium-(±)-(E,E)-erythro-9-(4-Fluor-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-phenyl-nona-6,8-dienoat-hydrat

Eine Lösung von 160 mg (0,343 mmol) des in Beispiel 119 dargestellten Dihydroxyesters in 5 ml EtOH wird mit 343 µl (0,343 mmol) 1 n NaOH versetzt und die entstehende Lösung 1 Stunde bei 23°C gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand in 2 ml Wasser gelöst und gefriergetrocknet, wobei die Titelverbindung als hellbrauner Feststoff (155 mg) erhalten wird; F. 130–137°C.

IR (KBr) ν_{max} : 3400 (br), 1560, 1510 cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) 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;

¹³C NMR (DMSO-d₆) 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.

Anal. Calcd. for C₂₃H₂₂FN₄Na · H₂O:

C, 57.74; H, 5.06; N, 11.72

Found: C, 58.70; H, 5.10; N, 11.16.

Beispiel 121

2-(1-Methyl-tetrazol-5-yl)-1,1-diphenyl-ethanol

Eine Lösung von 20 g (0,204 mol) 1,5-Dimethyl-tetrazol in 200 ml trockenem THF wird auf -78°C gekühlt und mit 91 ml (0,227 mol) einer 2,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan versetzt und das Gemisch 30 Minuten bei -78°C gerührt. Dann werden 31,1 g (0,171 mol) Benzophenon zugesetzt und das Gemisch 30 Minuten bei -78°C gerührt, auf 23°C erwärmt und 15 Stunden gerührt.

Die Reaktion wird mit 100 ml 2 n HCl unterbrochen und das Gemisch mit 3 × 150 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus EtOAc-Hexan umkristallisiert und liefert die

Titelverbindung als weißen Feststoff (10,5 g; 22%); F. 175–176°C (umkristallisiert aus EtOAc-Hexan). MS (CI): m/e = 281 für (M + H)⁺;

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3300 (br), 1530, 1500 cm⁻¹;

¹H NMR δ : 7.50–7.20 (m, 10H), 5.45 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.80 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR δ : 152.36, 145.63, 128.16, 127.28, 126.05, 125.94, 77.70, 35.90, 33.76 ppm;

Anal. Calcd. for C₁₆H₁₆N₄O:

C, 68.56; H, 5.76; N, 20.00

Found: C, 68.62; H, 5.81; N, 20.10.

Beispiel 122

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

Ein Gemisch von 2,15 g (7,68 mMol) 2-(1-Methyl-tetrazol-5-yl)-1,1-diphenyl-ethanol und 300 mg KHSO₄ wird 20 Minuten auf 200°C erhitzt. Die auf 50°C abgekühlte Mischung wird mit 50 ml CHCl₃ verrieben und das organische Lösungsmittel von dem anorganischen Rückstand abdekantiert. Durch Eindampfen wird die Titelverbindung als cremefarbener Feststoff erhalten (1,7 g; 85%); F. 147–148°C (umkristallisiert aus EtOAc-Hexan). MS (CI): m/e = 263 für (M + H)⁺;

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 1640, 1500, 1445 cm⁻¹;

¹H NMR δ : 7.50–7.00 (m, 10H), 6.78 (s, 1H), 3.43 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR δ : 153.94, 152.18, 140.40, 137.83, 129.54, 129.31, 128.94, 128.59, 128.38, 128.28, 108.22, 33.56 ppm.

Anal. Calcd. for C₁₆H₁₄N₄:

C, 73.27; H, 5.38; N, 21.36

Found: C, 73.25; H, 5.43; N, 21.43.

Beispiel 123

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

Eine Lösung von 3,75 g (14,29 mMol) 2,2-Diphenyl-1-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen in 40 ml trockenem THF wird auf –78°C gekühlt und mit 63 ml (15,75 mMol) einer 2,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan versetzt. Das entstehende Gemisch wird 30 Minuten bei –78°C gerührt. Dann werden 1,5 ml (18,58 mMol) Ameisensäureethylester zugesetzt und das Gemisch weitere 2 Stunden bei –78°C gerührt. Die Reaktion wird mit 2 n HCl unterbrochen und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird mit 3 × 30 ml EtOAc extrahiert und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit 25–35% EtOAc in Hexan als Elutionsmittel gereinigt und liefert 1,35 g (36%) Ausgangsmaterial und 1,65 g (39%) der gewünschten Titelverbindung; F. 185–186°C (umkristallisiert aus EtOAc-Hexan). MS (EI): m/e = 290 für M⁺;

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 1675, 1600, 1445 cm⁻¹;

¹H NMR δ : 9.66 (s, 1H), 7.70–6.90 (m, 10H), 3.66 (s, 3H) ppm;

¹³C 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.

Anal. Calcd. for C₁₇H₁₄N₄O:

C, 70.34; H, 4.87; N, 19.30

Found: C, 70.63; H, 4.99; N, 19.33.

Beispiel 124

(E)-4-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-5,5-diphenyl-penta-2,4-dienal

Eine Lösung von 1,33 g (4,57 mMol) des in Beispiel 123 dargestellten Aldehyds und 1,5 g (4,87 mMol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd wird in 50 ml Benzen 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie mit 30% EtOAc in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, wobei die Titelverbindung als gelber Schaum erhalten wird (1 g; 71%). MS (CI): m/e = 317 (M + H)⁺;

¹H NMR δ : 9.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55–7.10 (m, 10H), 6.69 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 16 Hz, J' = 7.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H) ppm

Beispiel 125

(E)-9,9-Diphenyl-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-nona-6,8-diensäuremethylester

0,525 ml (4,87 mMol) Acetessigsäuremethylester werden zu einer Suspension von 0,160 g einer 80%igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl in THF bei 0°C zugesetzt und 10 Minuten gerührt. Dann werden 2,14 ml einer 2,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan zugesetzt und das Reaktionsgemisch 15 Minuten gerührt. Diese Lösung wird zu einer Lösung von 1,0 g (3,2 mMol) des in Beispiel 124 dargestellten Aldehyds in THF bei 0°C zugesetzt und 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 30 ml 2 n HCl behandelt und mit 3 × 15 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der rohe Rückstand wird mit 3 × 25 ml Hexan verrieben, dann in 20 ml THF/CH₃OH (4:1) gelöst und mit 3,2 ml einer 1 M Lösung von Triethylboran in THF behandelt. Dann wird 10 Minuten Luft durch die Lösung geblasen und die Reaktionsmischung weitere 50 Minuten gerührt. Dann wird die Lösung auf –78°C gekühlt und mit 120 mg (3,2 mMol) Natriumborhydrid behandelt und 1 Stunde gerührt. Die Reaktion wird mit 100 ml 2 M HCl unterbrochen und das Gemisch mit

3× 20 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 30 ml CH_3OH gelöst und 15 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie mit 50% EtOAc-Hexan als Elutionsmittel gereinigt, wobei die Titelverbindung als gelbes Öl erhalten wird (470 mg; 33%).
MS (CI): $m/e = 435$ ($M + H$)⁺;

¹H 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.

Beispiel 126

Natrium-(±)-(E)-erythro-9,9-diphenyl-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat-hydrat
470 mg (1,08 mmol) des in Beispiel 125 dargestellten Methylesters werden in 10 ml Ethanol gelöst und mit 1,08 ml 1 n NaOH behandelt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand gefriergetrocknet und liefert ein hellgelbes Pulver (500 mg; 100%); F. 145–150°C.

IR ν_{max} : 3400 (br), 1610, 1425, 1360 cm^{-1} ;

¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$:
C, 59.99; H, 5.47; N, 12.17
Found: C, 59.18; H, 5.46; N, 10.96.

Beispiel 127

2,2-Bis-(4-methoxy-phenyl)-1-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)ethen

Eine Lösung von 20 g (0,204 Mol) 1,5-Dimethyl-tetrazol in 200 ml trockenem THF wird auf –78°C gekühlt und mit 91 ml (0,227 Mol) einer 2,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan versetzt und das Gemisch 30 Minuten bei –78°C gerührt. Dann werden 41,3 g (0,171 Mol) 4,4'-Dimethoxy-benzophenon zugesetzt und das Gemisch 30 Minuten bei –78°C gerührt und anschließend innerhalb von 2 Stunden auf 23°C erwärmt. Das Gemisch wird mit 100 ml 2 n HCl angesäuert und das organische Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird mit 3× 300 ml EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus EtOAc-Hexan umkristallisiert und liefert 48 g eines hellbraunen Feststoffs, der sich als Gemisch des gewünschten Produkts und des anfänglichen Aldoladdukts 1,1-Bis-(4-methoxy-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethanol erwies. Dieses Gemisch wird in 180 ml Xylen gelöst und mit p-Toluensulfonsäure in einem Dean-Stark-Apparat 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Das abgekühlte Gemisch wird mit 100 ml Ether verdünnt und der entstehende Feststoff abfiltriert, wobei 40 g der Titelverbindung als cremefarbener Feststoff erhalten werden; F. 146 bis 147°C (umkristallisiert aus EtOAc-Hexan). MS (CI): $m/e = 323$ für ($M + H$)⁺;

IR (KBr) ν_{max} : 1605, 1520, 1250 cm^{-1} ;

¹H NMR δ : 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR δ : 160.79, 160.16, 153.29, 133.33, 131.25, 130.32, 129.95, 127.36, 114.14, 113.63, 105.57, 55.40, 55.28, 33.1 ppm.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$:
C, 67.07; H, 5.63; N, 17.38
Found: C, 66.93; H, 5.63; N, 17.05.

Beispiel 128

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

Eine Lösung von 4,6 g (14,29 mmol) des in Beispiel 127 dargestellten Olefins in 50 ml trockenem THF wird auf –78°C gekühlt und mit 6,3 ml (15,75 mmol) einer 2,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan behandelt und die entstehende Lösung 30 Minuten bei –78°C gerührt. Dann werden 1,5 ml Ameisensäureethylester zugesetzt und das Gemisch weitere 2 Stunden bei –78°C gerührt. Die Reaktion wird mit 2 n HCl unterbrochen und das organische Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird mit 3× 30 ml EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie mit 25–35% EtOAc in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, wobei 0,84 g (18%) Ausgangsmaterial erhalten werden. Weitere Elution liefert die gewünschte Titelverbindung (1,78 g; 36%); F. 130–131°C (umkristallisiert aus EtOAc-Hexan). MS (CI): $m/e = 351$ für ($M + H$)⁺;

IR (KBr) ν_{max} : 1675, 1605, 1515, 1260 cm^{-1} ;

¹H NMR δ : 9.59 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 3H) ppm;

¹³C 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.

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

Beispiel 129**5,5-Bis-(4-methoxy-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)penta-2,4-dienal**

Eine Lösung von 1,7 g (4,86 mMol) 3,3-Bis-(4-methoxy-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propenal in 100 ml Benzen wird mit 1,55 g (5,1 mMol) Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd behandelt und 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie mit 30% EtOAc in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, wobei die Titelverbindung als gelber Schaum erhalten wird (1,35 g; 74%). MS (CI): m/e: 377 für (M + H)⁺;

IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$: 1675, 1590, 1510 cm⁻¹;

¹H NMR δ : 9.52 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 14.2 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 5.83 (dd, J = 7.6 Hz, J' = 15.7 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H) ppm;

¹³C NMR δ : 192.89, 161.40, 160.97, 157.91, 153.29, 149.41, 133.90, 132.77, 132.29, 132.00, 131.71, 131.65, 131.25, 130.81, 117.21, 114.18, 114.12, 55.49, 55.32, 33.61 ppm.

Beispiel 130**(E)-9,9-Bis-(4-methoxy-phenyl)-5-hydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-oxo-nona-6,8-diensäureethylester**

Zu einer Suspension von 206 mg einer 80%igen Dispersion von NaH (6,86 mMol) in 20 ml trockenem THF werden bei 0°C 825 μ l (842 mg; 6,48 mMol) Acetessigester zugegeben und das entstehende Gemisch 10 Minuten bei 0°C gerührt. Dann werden 2,7 ml (6,75 mMol) einer 2,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan zugegeben und das Gemisch weitere 10 Minuten bei 0°C gerührt. Danach wird eine Lösung von 1,3 g (3,46 mMol) des in Beispiel 129 dargestellten Aldehyds in 20 ml trockenem THF zugesetzt und das Gemisch weitere 15 Minuten bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 2 n HCl zur Unterbrechung der Reaktion wird das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird mit 30 ml Wasser verdünnt, mit 2 $\times$ 20 ml EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit 40% EtOAc in Hexan als Elutionsmittel gereinigt und liefert die Titelverbindung als gelben Schaum (1,165 g; 66%).

IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$: 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)

¹³C 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, 55.17, 49.94, 49.33, 33.56, 14.09 ppm.

Beispiel 131**($\pm$)-(E)-erythro-9,9-Bis-(4-methoxy-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-diensäureethylester**

Eine Lösung von 1 g (1,97 mMol) des in Beispiel 130 dargestellten β -Ketoesters in 50 ml trockenem THF und 300 μ l Methanol wird mit 2,15 ml einer 1 M Lösung von Triethylboran in THF behandelt und das Gemisch 1 Stunde bei 23°C gerührt. Dann wird die Lösung auf -78°C gekühlt und mit 110 mg (2,92 mMol) NaBH₄ behandelt. Nach 1 Stunde bei -78°C wird die Reaktion mit 2 n HCl unterbrochen und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit 3 $\times$ 30 ml EtOAc extrahiert.

Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie gereinigt und liefert die Titelverbindung als helles Öl (136 mg).

IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$: 3.450 (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;

¹³C 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.

Beispiel 132**Natrium-($\pm$)-(E)-erythro-9,9-bis-(4-methoxy-phenyl)-3,5-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)nona-6,8-dienoat-dihydrat**

Eine Lösung von 95 mg (0,196 mMol) des in Beispiel 131 dargestellten Esters in 15 ml Ethanol wird mit 196 μ l einer 1 n NaOH-Lösung behandelt und das Gemisch 1 Stunde bei 23°C gerührt. Dann wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in 2 ml Wasser gelöst und gefriergetrocknet, wobei die Titelverbindung als braunes Pulver erhalten wird (95 ml; 100%); F. 175–180°C.

IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$: 3400 (br), 1600, 1575, 1510 cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) 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;

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 159.25, 158.80, 153.78, 138.13, 132.75, 131.86, 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, 43.68, 33.34.

Anal. Calcd. for C₂₆H₂₇NaN₄O₆ $\cdot$ 2 H₂O:

C, 55.76; H, 5.81; N, 10.41

Found: C, 54.43; H, 5.04; N, 8.15.

Beispiel 133**cis-2,2-Dimethyl-6-(2-phenyl-ethyl)-1,3-dioxan-4-yllessigsäuremethylester**

2,37 g (9,48 mmol) 3,5-Dihydroxy-7-phenyl-hept-6-ensäuremethylester (98% Diastereomerenreinheit) werden mit 2,2-Dimethoxypropan (20 ml) und einer katalytischen Menge p-Toluensulfonsäure 16 Stunden gerührt. Die Lösung wird zwischen Diethylether und verdünnter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt.

Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei ein gelber Feststoff erhalten wird. Nach Umkristallisieren aus Diisopropylether werden 1,70 g (62%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten; F. 84–86,5°C.

Es können auch 0,2 g festes Natriumcarbonat zu der 2,2-Dimethoxypropan-Lösung zugesetzt werden und die Lösung heftig gerührt werden. Die Lösung wird durch eine angefeuchtete Filterpapier filtriert. Das überschüssige 2,2-Dimethoxypropan wird im Vakuum abgedampft, und es wird ein gelber Feststoff erhalten, der aus Diisopropylether umkristallisiert wird.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37–7.19 (5H, m), 6.59 (1H, m), 4.42–4.35 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.58 (1H, d, $J = 15.6, 6.9\text{ Hz}$), 2.14 (1H, dd, $J = 15.6, 6.3\text{ Hz}$), 1.74–1.61 (1H, m), 1.52 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.45–1.35 (1H, m).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$:

C, 70.32; H, 7.63

Found: C, 70.24; H, 7.69.

Beispiel 134**cis-2,2-Dimethyl-6-(2-phenyl-ethyl)-1,3-dioxan-4-yllessigsäure**

Eine Lösung von 8,5 g (29,3 mmol) 2,2-Dimethyl-6-(2-phenyl-ethyl)-1,3-dioxan-4-yllessigsäuremethylester in 32 ml 1 n NaOH und 64 ml Methanol wird 45 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum wird die wäßrige Lösung einmal mit Diethylether gewaschen und mit 33 ml 1 n HCl angesäuert. Der Niederschlag wird abgetrennt und aus Essigester-Diisopropylether umkristallisiert, wobei 7,2 g (90%) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten werden; F. 153–155°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37–7.20 (5H, m), 6.60 (1H, d, $J = 16.0\text{ Hz}$), 6.14 (1H, dd, $J = 16.0, 6.3\text{ Hz}$), 4.59–4.54 (1H, m), 4.43–4.35 (1H, m), 2.62 (1H, dd, $J = 16.0, 7.2\text{ Hz}$), 2.51 (1H, dd, $J = 16.0, 5.3\text{ Hz}$), 1.77–1.72 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.50–1.36 (1H, m).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$:

C, 69.54; H, 7.30

Found: C, 69.20; H, 7.33.

Beispiel 135**Auftrennung von cis-2,2-Dimethyl-6-(2-phenyl-ethyl)-1,3-dioxan-4-yllessigsäure**

0,31 g (1,1 mmol) der in Beispiel 134 dargestellten racemischen cis-2,2-Dimethyl-6-(2-phenyl-ethyl)-1,3-dioxan-4-yllessigsäure werden in einer siedenden Lösung von (1S, 2R)-Ephedrin (0,2 g, 1,1 mmol) in Hexan-Ethanol gelöst. Die entstehende Lösung wird langsam auf Raumtemperatur abgekühlt und liefert 0,21 g (41,4%) farbloses chirales Salz (Bei der Auflösung wird die Verwendung eines diastereomerenreinen Impfkristalls empfohlen); F. 170 bis 171°C.

Die chirale Säure wird durch saure Aufarbeitung (siehe unten) freigesetzt und die Enantiomerenreinheit durch $^1\text{H-NMR}$ mit L-Phenyltrifluormethylcarbinol als chirales Lösungsmittel zu 100% bestimmt. $[\alpha]_D^{25} + 5,45^\circ$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).

Beispiel 136**cis-(4R,6S)-2,2-Dimethyl-6-formyl-1,3-dioxan-4-yllessigsäure**

6,6 g (14,9 mmol) des in Beispiel 135 dargestellten aufgelösten Salzes von (1S, 2R)-Ephedrin und cis-2,2-Dimethyl-6-(2-phenylethyl)-1,3-dioxan-4-yllessigsäure wird zwischen 30 ml 0,5 n HCl und Diethylether verteilt. Die etherische Phase wird mit Bimsstein gewaschen, über $\text{MgSO}_4/\text{Na}_2\text{SO}_4$ getrocknet und im Vakuum konzentriert und liefert 4,1 g (99,6%) der freien Säure. Diese Säure wird in 100 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und bei -78°C Ozon durch diese Lösung geleitet, bis eine dunkelblaue Farbe auftritt. Überschüssiges Ozon wird durch Spülen mit Stickstoff entfernt und das gebildete Ozonid durch Zusatz von 5 ml Dimethylsulfid und Erwärmen der Lösung auf Raumtemperatur zersetzt und das Gemisch 16 Stunden stehengelassen. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand in Diisopentylether (etwa 100 ml) gelöst. Der bei der Ozonolyse gebildete Benzaldehyd wird zusammen mit dem Diisopentylether im Vakuum azeotrop abdestilliert, so daß die Titelverbindung verbleibt.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.57 (1H, s), 4.40–4.30 (2H, m), 2.60 (1H, dd, $J = 16.0, 7.0\text{ Hz}$), 2.49 (1H, dd, $J = 16.0, 6.0\text{ Hz}$), 1.88–1.83 (1H, m), 1.49 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.42–1.31 (1H, m).

Beispiel 137**cis-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yllessigsäure**

Die in Beispiel 136 dargestellte rohe chirale Säure wird in 50 ml trockenem THF gelöst und die Lösung in einen mit Stickstoff gespülten 250-ml-Dreihalskolben mit Rührer gegeben. Nach Kühlen auf -78°C wird unter heftigem Rühren tropfenweise 5,96 ml einer 2,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan zugegeben. Gegen Ende der Zugabe verwandelt sich die Lösung in eine weiße gelartige Suspension.

Zu einem zweiten Kolben, in dem sich 6,2 g (14,7 mmol) des in Beispiel 112 dargestellten 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)allylphosphonsäuredimethylesters in 50 ml THF unter einer Stickstoffatmosphäre befinden, werden langsam bei -78°C 5,96 ml einer 2,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan zugegeben. Die entstehende rotbraune Lösung wird 15 Minuten bei -78°C gerührt. Diese Lösung des Phosphonatanions wird über eine Kanüle bei -78°C in die heftig gerührte Suspension des Lithiumsalzes der chiralen Säure übergeführt. Nach der Zugabe wird die entstehende braune Lösung 30 Minuten bei -78°C und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung in THF wird zwischen 0,5 n HCl und Essigester verteilt. Die organische Phase wird 2× mit Bimsstein gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird an Kieselgel (Diethylether/Hexan/Essigsäure 66/33/1) chromatographiert und liefert 3,8 g (51,6% Gesamtausbeute, bezogen auf das

Ausgangs-Ephedrin Salz; der Essigsäurerückstand wird mit Toluol azeotrop abdestilliert) der Titelverbindung als gelben Schaum.

$[\alpha]_D^{25} = +106,1^\circ$ ($c = 2,23$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (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).

Beispiel 138

trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on
3,7 g (7,45 mmol) cis-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-ylessigsäure werden in einem Gemisch von 90 ml THF und 60 ml 0,2 n HCl gelöst und 16 Stunden stengelassen. Die Lösung wird zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird 2× mit Bimsstein gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in 60 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und 4 Stunden in Gegenwart von 6,6 g (15,6 mmol) 1-Cyclohexyl-3-(2-morpholino-ethyl)carbodiimidmetho-p-toluensulfonat gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Essigester/Diethylether 1/1) gereinigt. Nach Umkristallisieren aus Essigester-Hexan werden 1,33 g (40,1%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten; F. 172–173°C. $[\alpha]_D^{25} = +237,8^\circ$ ($c = 2,17$, CHCl_3).

Beispiel 139

3-Hydroxy-5-oxo-deca-6,8-diensäuremethylester

Zu einer kalten Lösung (-30°C) von 41,5 g (357 mmol) Acetessigsäuremethylester in 500 ml THF werden 476 ml einer 1,5 M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Cyclohexan (714 mmol) zugegeben. Die entstehende Lösung wird 15 Minuten bei -30°C gerührt. Nach Kühlen auf -78°C werden 34,3 g (357 mmol) Hexa-2,4-dienal zugegeben und die Lösung 10 Minuten bei -78°C und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und der verbleibende Sirup zwischen 1 n HCl und Essigester verteilt. Die organische Phase wird 2× mit Bimsstein gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan 2/1) gereinigt und liefert 18,5 g (24,4%) der Titelverbindung als Öl.

$^1\text{H NMR}$ für (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).

Beispiel 140

3,5-Dihydroxy-deca-6,8-diensäuremethylester

Zu einer kalten Lösung (-15°C) von 18,5 g (86,9 mmol) 3-Hydroxy-5-oxo-deca-6,8-diensäuremethylester in 300 ml THF werden 113 ml (113 mmol) einer 1 M Lösung von Triethylboran in THF zugegeben und die Lösung 20 Minuten gerührt. Nach Kühlen des Gemisches auf -78°C werden 6 g (159 mmol) NaBH_4 und 37,5 ml Methanol zugegeben. Die Lösung wird 30 Minuten heftig bei -78°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand zwischen 1 n HCl und Essigester verteilt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan 3/1) gereinigt und liefert 7,95 g (42,7%) der Titelverbindung als gelbes Öl.

$^1\text{H NMR}$ für (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).

Beispiel 141

cis-4-(Penta-1,3-dienyl)-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2-ylessigsäuremethylester

7,6 g (35,5 mmol) 3,5-Dihydroxy-deca-6,8-diensäuremethylester und 0,1 g p-Toluensulfonsäure werden zu 10 g (100 mmol) Cyclohexanol zugesetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Lösung wird direkt auf eine Kieselgelsäule gegeben und das Produkt mit Diethylether/Hexan 1/4 eluiert. Die entsprechenden Fraktionen werden vereinigt und liefern 3,52 g (33,6%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$ für (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).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$:

C, 69.36; H, 8.90

Found: C, 69.59; H, 9.16.

Beispiel 142

cis-4-(Penta-1,3-dienyl)-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2-ylessigsäure

3,5 g (12,4 mmol) 4-(Penta-1,3-dienyl)-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2-ylessigsäure werden in einer Lösung von 13 ml 1 n NaOH und 26 ml Methanol unter Rückfluß gekocht. Das Methanol wird im Vakuum abgedampft und die verbleibende wäßrige Lösung mit 1 n HCl angesäuert und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Der verbleibende Feststoff wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert und liefert 2,0 g (55,9%) der Titelverbindung als farblosen Feststoff; F. 144–146,5°C.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) 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).

Anal. Calcd. for C₁₆H₂₄O₄:

C, 68.54; H, 8.62

Found: C, 68.36; H, 8.55.

Beispiel 143

cis-4-[4,4-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-buta-1,3-dienyl]-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2-yllessigsäure
A. 4-Formyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2-yllessigsäure

Durch eine Lösung von 570 mg (2,0 mmol) 4-(Penta-1,3-dienyl)-1,5-dioxaspiro 5.5 undecan-2-yllessigsäure in 25 ml Methylenchlorid wird bei –78°C Ozon durchgeleitet. Wenn die Lösung blau geworden ist, wird Stickstoff durch die Lösung geleitet, um überschüssiges Ozon zu beseitigen. Dann werden 0,5 ml Dimethylsulfid zugesetzt und die Lösung im Vakuum konzentriert, wobei die Titelverbindung als viskoses Öl erhalten wird, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) 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-fluor-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2-yllessigsäure

Zu einer Lösung von 1,7 g (4 mmol) 3,3-Bis-(4-fluor-phenyl)-2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)allylphosphonsäuredimethylester in 20 ml THF werden bei –78°C 1,6 ml (4 mmol) einer 2,5 M Lösung von Butyllithium in Hexan zugesetzt. Die entstehende braune Lösung wird 30 Minuten bei –78°C gerührt. Mit einer Kanüle wird diese Lösung in eine Lösung der in Stufe A dargestellten 4-Formyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2-yllessigsäure in 10 ml THF übergeführt und 1 Stunde bei –78°C und weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird dann zwischen 0,5 n HCl und Essigester verteilt. Die organische Phase wird zweimal mit Bimsstein gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan/Essigsäure 50/20/1) gereinigt und liefert 342 mg (31,9% Gesamtausbeute) der Titelverbindung als gelben Schaum.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ: 7.25–6.84 (8H, m), 6.66 (1H, d, J = 16.0 Hz), 5.32 (1H, dd, J = 16.0, 5.1 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).

Beispiel 144

trans-6-[4,4-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on

Ein Gemisch von 4-[4,4-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-1,5-dioxaspiro 5.5 undecan-2-yllessigsäure (280 mg, 0,52 mmol) in 20 ml THF/0,5 n HCl (1:1) wird 26 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Lösung wird zwischen Salzwasser und Essigester verteilt. Die organische Phase wird 2× mit Salzwasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Der entstehende Schaum (126 mg) wird in 10 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 0,24 g 1-Cyclohexyl-3-(2-morpholino-ethyl)carbodiimid-metho-p-toluensulfonat behandelt. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen liefern 38 mg (16,6%) der Titelverbindung als farbloses Öl, welches ein racemisches Gemisch der Verbindung von Beispiel 7 darstellt.

Beispiel 145

2,2-Dimethyl-6-formyl-1,3-dioxan-4-yllessigsäuremethylester

Der in Beispiel 33 dargestellte cis-2,2-Dimethyl-6-(2-phenylethenyl)-1,3-dioxan-4-yllessigsäuremethylester wird in 10 ml Methanol gelöst und bei –78°C Ozon durch die Lösung geleitet, bis diese blau wird. Das Reaktionsgemisch wird mit Stickstoff gespült, um überschüssiges Ozon zu entfernen. Dann wird Dimethylsulfid zugesetzt und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und das verbleibende Öl durch Chromatographie an Kieselgel mit Diethylether/Hexan (3/1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei die Titelverbindung erhalten wird.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) 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).

Beispiel 146

Die allgemeinen Verfahren von Beispiel 80, Stufe B, C und D und Beispiel 112, 137 und 138 werden jeweils nacheinander wiederholt, wobei das 4,4'-Difluor-benzophenon aus Beispiel 80, Stufe B, ersetzt wird durch eine äquimolare Menge von

- 2,2',4,4'-Tetramethoxy-benzophenon,
- 3,3',4,4'-Tetramethoxy-benzophenon,
- 2,2',4,4'-Tetramethyl-benzophenon,
- 3,3',4,4'-Tetramethyl-benzophenon,
- 3,3',5,5'-Tetramethyl-benzophenon,
- 4'-Fluor-2,4,6-trimethyl-benzophenon,
- 2,2',3,3',4,4'-Hexamethoxy-benzophenon,
- 2,2',4,4',6,6'-Hexamethyl-benzophenon,
- 4'-Methoxy-2,5-dimethyl-benzophenon,
- 4'-Methoxy-2,4,6-trimethyl-benzophenon,
- 2,2',4,4'-Tetrachlor-benzophenon,
- 2,2',5,5'-Tetrachlor-benzophenon,
- 2,2',6,6'-Tetrachlor-benzophenon,

- (n) 3,3'-Dichlor-benzophenon,
 - (o) 4,4'-Dichlor-benzophenon,
 - (p) 2,2'-Dichlor-4,4'-dimethoxy-benzophenon,
 - (q) 2,4-Dichlor-4'-trifluormethyl-benzophenon,
 - (r) 2,2'-Difluor-benzophenon,
 - (s) 3,3'-Difluor-benzophenon,
 - (t) 2,2'-Dimethoxy-benzophenon,
 - (u) 2,2'-Dimethoxy-3,3'-dimethyl-benzophenon,
 - (v) 2,2'-Dimethoxy-5,5'-dimethyl-benzophenon,
 - (w) 2,4-Dimethoxy-2'-trifluormethyl-benzophenon,
 - (x) 2,4-dimethoxy-4'-trifluormethyl-benzophenon,
 - (y) 2',4'-Dimethoxy-2,4,6-trimethyl-benzophenon,
 - (z) 2,2'-Dimethyl-benzophenon,
 - (aa) 3,3'-Dimethyl-benzophenon,
 - (bb) 4,4'-Dimethyl-benzophenon,
 - (cc) 4'-Fluor-2,4-dimethoxy-benzophenon,
 - (dd) 4,4'-Bis(trifluormethyl)benzophenon,
 - (ee) 4'-Chlor-2,4,6-trimethyl-benzophenon,
 - (ff) 4,4'-Dibrom-benzophenon,
 - (gg) 2,2'-Dibrom-4,4'-dimethoxy-benzophenon,
 - (hh) 2-Chlor-4,4'-dimethoxy-benzophenon oder
 - (ii) 2,2'-Dichlor-benzophenon,
- wobei erhalten werden
- (a) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (b) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (c) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (d) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(3,4-dimethyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (e) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(3,5-dimethyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (f) trans-(4R,6S)-6-[4-fluor-phenyl]-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (g) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(2,4,6-trimethoxy-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (h) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (i) trans-(4R,6S)-6-[4-(4-Methoxy-phenyl)-4-(2,5-dimethyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (j) trans-(4R,6S)-6-[4-(4-Methoxy-phenyl)-4-(2,4,6-trimethylphenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (k) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(2,4-dichlor-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (l) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(2,5-dichlor-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (m) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(2,6-dichlor-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (n) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(3-chlor-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (o) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(4-chlor-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (p) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(2-chlor-4-methoxy-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (q) trans-(4R,6S)-6-[4-(2,4-Dichlorphenyl)-4-(4-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (r) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(2-fluor-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (s) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(3-fluor-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (t) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(2-methoxy-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (u) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(2-methoxy-3-methyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (v) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (w) trans-(4R,6S)-6-[4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-4-(2-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (x) trans-(4R,6S)-6-[4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-4-(4-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (y) trans-(4R,6S)-6-[4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
 - (z) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(2-methyl-phenyl)-3-(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,

- (aa) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(3-methyl-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
- (bb) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(4-methyl-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
- (cc) trans-(4R,6S)-6-[4-(4-Fluor-phenyl)-4-(2,4-dimethoxy-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
- (dd) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(4-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
- (ee) trans-(4R,6S)-6-[4-(4-Chlor-phenyl)-4-(2,4,6-trimethylphenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
- (ff) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(4-brom-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
- (gg) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(2-brom-4-methoxy-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on,
- (hh) trans-(4R,6S)-6-[4-(2-Chlor-4-methoxy-phenyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on und
- (ii) trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(2-chlor-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on.

Beispiel 147**N-[9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3(R),5(S)-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-oxo-nona-6,8-dienyl]-L-leucinmethylester**

Durch Kochen unter Rückfluß einer Lösung von trans-(4R,6S)-6-[4,4-Bis-(4-fluor-phenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)buta-1,3-dienyl]-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-on in Tetrahydrofuran mit mindestens einem Äquivalent L-Leucin-methylester (in situ aus dem Hydrochlorid dargestellt) wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 148

Das allgemeine Verfahren von Beispiel 147 oder von Beispiel 1 im USA-Patent 4,678,806 wird wiederholt, wobei der L-Leucin-methylester ersetzt wird durch eine äquimolare Menge von

- (a) L-Serin-methylester,
- (b) L-Phenylalanin-methylester oder
- (c) L-Tyrosin-methylester,

wobei erhalten werden

- (a) N-[9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3(R),5(S)-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-oxo-nona-6,8-dienyl]-L-serin-methylester,
- (b) N-[9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3(R),5(S)-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-oxo-nona-6,8-dienyl]-L-phenylalanin-methylester und
- (c) N-[9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3(R),5(S)-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-oxo-nona-6,8-dienyl]-L-tyrosin-methylester.

Beispiel 149**N-[9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3(R),5(S)-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-oxo-nona-6,8-dienyl]-L-leucin**

Durch Behandeln einer Lösung der Verbindung von Beispiel 147 in Dioxan-Wasser mit 1n NaOH bei 0°C und Ansäuern nach Aufarbeitung wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 150

Das allgemeine Verfahren von Beispiel 149 oder Beispiel 2 im USA-Patent 4,678,806 wird wiederholt, wobei die Verbindung von Beispiel 147 ersetzt wird durch die Verbindungen von Beispiel 148, wobei erhalten werden

- (a) N-[9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3(R),5(S)-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-oxo-nona-6,8-dienyl]-L-serin,
- (b) N-[9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3(R),5(S)-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-oxo-nona-6,8-dienyl]-L-phenylalanin und
- (c) N-[9,9-Bis-(4-fluor-phenyl)-3(R),5(S)-dihydroxy-8-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-oxo-nona-6,8-dienyl]-L-tyrosin.

Die biologische Wirkung der Verbindungen der Formel I wird in den folgenden drei verschiedenen biologischen Tests gezeigt.

Test A. In-vitro-Inhibierung von mikrosomaler HMG-CoA-Reduktase

Die intakte, voll aktivierte mikrosomale Form von Rattenleber-HMG-CoA-Reduktase (Untereinheit MW etwa 100000 Dalton) wird nach Parker et al., Biochem. Biophys. Commun. 125, 629-635 (1984) hergestellt und als Enzymquelle für Untersuchungen verwendet. Die HMG-CoA-Reduktaseaktivität wird hauptsächlich nach der Methode von Shapiro et al., Biochem. Biophys. Acta 370, 369-377 (1974) mit Modifizierungen nach Ingabritsen und Gibson, Meth. Enzymol. 71, 486-497 (1981) bestimmt, mit der Ausnahme, daß der interne Standard ³H-Mevalonolacton nach Beendigung der Probe zugegeben wird. Bei diesem Verfahren wird das Enzym durch Messung der Bildung des Produkts ¹⁴C-Mevalonat aus dem Substrat [3-¹⁴C]HMG-CoA in Gegenwart von NADPH bewertet. Das ¹⁴C-Mevalonat wird in sein Lacton umgewandelt und durch Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (Whatman LK5D, entwickelt mit Benzen: Aceton 50:50) in Gegenwart von ³H-Mevalonolacton als interner Standard isoliert. Die Bewertungen wurden unter Bedingungen durchgeführt, bei denen die Produktbildung bezüglich Zeit und Enzymkonzentration linear war.

Zur Messung der Reduktaseinhibierung wurden die Testverbindungen in Wasser oder Dimethylsulfoxid gelöst und in Puffer A verdünnt (50 mMol Imidazol-HCl, 250 mMol NaCl, 1 mMol EDTA, 1 mMol EGTA, 5 mMol DTT, 20 µMol Leupeptin, p_H = 7,2) und mit aliquoten Teilen von Mikrosomen (80-160 µg Eiweiß in Puffer A) inkubiert, und anschließend wurde dl-[3-¹⁴C]HMG-CoA (0,33 mMol, 2,0 dpm/Picomol) und NADPH (3,0 mMol) zugegeben. Die 50%-Inhibitionskonzentration (IC₅₀) für die Verbindungen in Tabelle 1 wurde aus der linearen Regressionslinie des prozentualen Abfalls (gegenüber der Kontrolle) der Enzymaktivität gegen den Logarithmus der Inhibitorkonzentration berechnet, bestimmt aus mindestens 4 Verdünnungen jeder Testverbindung, die jeweils zweimal durchgeführt wurden.

Tabelle 1
Inhibierung mikrosomaler HMG-CoA-Reduktase

Verbindung von	IC ₅₀
Beispiel Nr.	μmolar
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	0,019
132	1,4

Test B. Bewertung der Cholesterol-Biosynthese isolierter Hepatocyten

Intakte Parenchym-Hepatocyten werden aus männlichen Wistar-Ratten (180–280 g) isoliert, welche mit cholestyraminhaltiger oder normaler Nahrung gefüttert waren, unter Verwendung der Collagenase-Perfusionsmethode, im wesentlichen wie von Selgen in *Methods in Cell Biology* (Hrsg. D. Prescott), Bd. 13, S. 29–83, Academic Press, New York (1976) beschrieben. Zellpräparate wurden nur benutzt, wenn die Lebensfähigkeit (Trypanblau-Ausschluß) 90% überstieg. Die Cholesterol-Biosynthese wurde bestimmt als Einlagerung von ³H aus [³H]Wasser in die gesamten (zellularen und aus dem Medium) 3β-Hydroxysterole durch Hepatocyten nach Ingebritsen et al., *J. Biol. Chem.* **254**, 9986–9989 (1979). Die Hepatocyten-Sterole und -Lipide wurden isoliert durch Modifizierung der Methoden von Kates, *Techniques in Lipidology* (Hrsg. M. Kates), S. 349, 360–363, North Holland Publ. Co., Amsterdam, 1972. Zur Isolierung der Sterole werden die Zellen mit Methanol: Chloroform: Wasser (2:1:0,8) extrahiert, die Chloroformphase abgetrennt und zur Entfernung von Wasser: puren mit Benzen extrahiert und dann unter Stickstoff getrocknet. Der Rückstand wird bei 75°C mit 0,30 N NaOH in Methanol: Wasser (9:1) verseift. Das alkalische Gemisch wird dann dreimal mit Petrolether extrahiert und liefert die unverseifbaren Lipide, die das freie sowie das anfangs veresterte Cholesterol enthalten. Der Extrakt wird unter Stickstoff in Gegenwart von Cholesterol (0,1 mg) als Träger und 10% Benzen getrocknet und der Rückstand in Aceton: Ethanol (1:1) gelöst. Schließlich werden die 3β-Hydroxy-sterole mit einem Überschuß von Digitonin ausgefällt, der Niederschlag in Aceton gewaschen, unter Stickstoff getrocknet und in Toluol: Methanol (1:1) gelöst. Die ³H-markierten Sterole werden durch Flüssigkeits-Szintillation bestimmt und für die Zählwirksamkeit korrigiert. Bei einigen Versuchen wurde ¹⁴C-Cholesterol zu den ursprünglichen Extrakten als Rückgewinnungsindex zugegeben, welcher durchschnittlich 80 ± 3% betrug.

Zur Messung der Inhibierung der Cholesterol-synthese wurden doppelte oder dreifache aliquote Teile frisch isolierter Zellen (100 mg Zellen Nettogewicht in 2,0 ml) in Eagle's Minimal Essential Medium, das Bicarbonat und HEPES-Puffer, pH 7,35, sowie 2% Rinderserumalbumin enthält, unter einer Atmosphäre von 95% O₂ + 5% CO₂ suspendiert. Die Zellen wurden 10 Minuten mit oder ohne Aliquote der Testverbindungen, die als wäßrige Lösungen der Natriumsalze oder als Lösungen der Lactone in Dimethylsulfoxid zugegeben wurden, vorinkubiert. Die Kontrollversuche enthielten nur das Vehikel. Dann wurde [³H]Wasser (1,0 mCi je ml Inkubationsvolumen) oder [2-¹⁴C]Acetat (0,5 μCi je ml Inkubationsvolumen) jeweils zugegeben und die Zellen unter gleichmäßigem Schütteln 60 Minuten bei 37°C inkubiert. Diese Bedingungen führten zum zeitlich linearer Einbau von Tritium oder ¹⁴C in die Sterole. Der IC₅₀-Wert der Inhibierung der Sterolsynthese durch die Testverbindungen, der in Tabelle 2 angegeben ist, wurde berechnet aus der linearen Regressionskurve der prozentualen Inhibierung (gegenüber Vergleichsproben) gegen den Logarithmus der Konzentration, wobei mindestens 4 Konzentrationen des Inhibitors verwendet wurden. Im Test B wird damit die Fähigkeit der Testsubstanzen gemessen, die intrazelluläre Cholesterol-synthese zu inhibieren.

(Tabelle 2)
Inhibierung der Cholesterol-Biosynthese durch isolierte Hepatocyten

Verbindung von	IC ₅₀
Beispiel Nr.	nmolar
12	23,0 ± 11
13	24,0
138	7,4
Mevinolin (Lovastatin)	46,0 ± 26

Test C. In-vivo-Inhibierung der akuten Cholesterol-Biosynthese in Ratten

Männliche Wistar-Ratten (160–200 g, je 2 in einem Käfig) wurden bei normaler Ernährung (Purina Rat Chow und Wasser nach Belieben) mindestens 7 Tage nach einem umgekehrten Belichtungsverhältnis gehalten (7.00 bis 17.00 Uhr dunkel). 15 Stunden vor der Dosierung wurde die Nahrung entzogen. Die Verbindungen wurden um 8.00 Uhr durch intragastrische Intubation von 0,5 bis 1,0 ml einer Lösung der Natriumsalze, Lactone oder Ester der Testverbindungen in Wasser oder Propylenglycol verabreicht. Die Kontrolltiere erhielten gleiche Volumina des Vehikels. 30 Minuten nach Verabreichung der Testsubstanzen wurde den Ratten intraperitoneal 0,9 ml 0,9%iger NaCl-Lösung, die etwa 120 μCi Natrium-[1-¹⁴C]acetat (1–3 mCi/mMol) je kg Körpergewicht injiziert. Nach 60 Minuten wurden die Ratten geopfert und Leber- und Blutproben entnommen. Zur Bestimmung der radioaktiv markierten 3β-Hydroxy-sterole wurden aliquote Plasmaproben (1,0 ml), erhalten durch Zentrifugieren von heparin- und EDTA-behandeltem Blut, und aliquote Proben von Leberhomogenaten (äquivalent zu 0,50 g Leber-Naßgewicht) gewonnen. Die Isolierung der Sterole für die Leberproben erfolgte nach der Methode von Kates, wie oben für das Hepatocytenverfahren (Test B) beschrieben, während die Plasmaproben direkt verseift wurden und anschließend die mit Digitonin fällbaren Sterole isoliert wurden. Die ¹⁴C-markierten Sterole wurden durch Szintillationszählung bestimmt (Wirksamkeit korrigiert). Die mittlere

prozentuale Inhibierung des in Leber- und Plasma-Cholesterol eingebauten ^{14}C wurde für Gruppen behandelter Tiere berechnet und mit den mittleren Werten für die gleichzeitig durchgeführten Kontrollen verglichen.

Test C liefert somit Informationen über die Fähigkeit der Testsubstanzen, die neue Biosynthese von Cholesterol in vivo in Ratten bei oraler Verabreichung zu unterdrücken. In Test C ergab z. B. die Verbindung von Beispiel 12 eine 50%ige Inhibitionsdosis (ED_{50}) von 0,08 mg/kg sowohl für Plasma- als auch für Leber-Cholesterol, und für das Vergleichsmittel Mevinolin wurde ein ED_{50} -Wert von 0,04 mg/kg erhalten, der vergleichbar war mit Werten, bei denen Mevinolin in einem ähnlichen Test eingesetzt wurde (Alberts et al., Proc. Acad. Sci. **77**, 3957–3961 [1980]).

Die Ergebnisse der obigen in-vitro- und in-vivo-Tests A, B und C zeigen, daß die Verbindungen der Formel I die Cholesterol-Biosynthese inhibieren und daher zur Behandlung von Hypercholesterolämie brauchbar sind.