



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 230 864 A1

3(51) C 07 C 15/16  
C 07 C 15/52  
C 07 C 39/21  
C 07 C 39/215  
C 07 D 309/04  
C 07 C 43/215

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 C / 251 216 1  
(31) 821879; 8218414

(22) 24.05.83  
(32) 27.05.82; 25.06.82

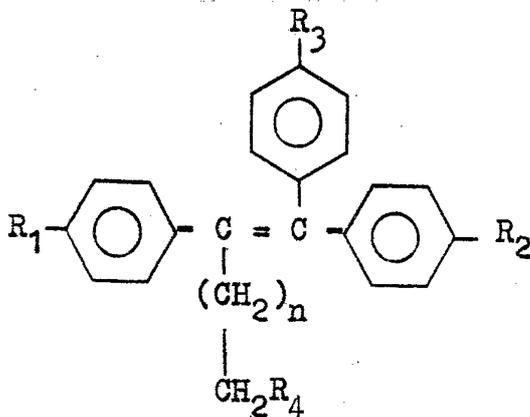
(44) 11.12.85  
(33) FI; GB

(71) Farnos Yhtymä OY, 20101 Turku 10, FI

(72) Toivola, Reijo J.; Karjalainen, Arto J.; Kurkela, Kauko O. A.; Södervall, Marja-Liisa; Kangas, Lauri V. M.; Blanco, Guillermo L.; Sundquist, Hannu K., FI

(54) Verfahren zur Herstellung neuartiger Alkan- und Alkenabkömmlinge

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuartiger Alkan- und Alkenabkömmlinge mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit Östrogen-, Antiöstrogen-, Progesteron- und Antitumor-Aktivität. Erfindungsgemäß werden neuartige Verbindungen der Formel



hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: n 0 bis 4, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> – gleich oder ungleich – H, OH, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, u. a.; R<sub>3</sub> H, OH, Halogen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen u. a.; sowie deren nichttoxischen pharmazeutisch annehmbaren Salze und Ester und deren Gemische.

Verfahren zur Herstellung von neuartigen Alkan- und Alkenderivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von neuartigen Alkan- und Alkenderivaten sowie deren nichttoxische pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester. Sie bezieht sich weiter auf diese Substanzen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie auf deren Anwendung.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel für Zwecke, bei denen eine Östrogen-, Antiöstrogen- oder Progesteron-Aktivität erforderlich ist. Insbesondere weisen die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen Antitumorwirkung auf.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind keine Angaben bekannt über Verbindungen mit Östrogen-, Antiöstrogen- oder Progesteron-Aktivität. Es sind auch keine Angaben bekannt über Verfahren zur Herstellung von Alkan- und Alkenderivaten.

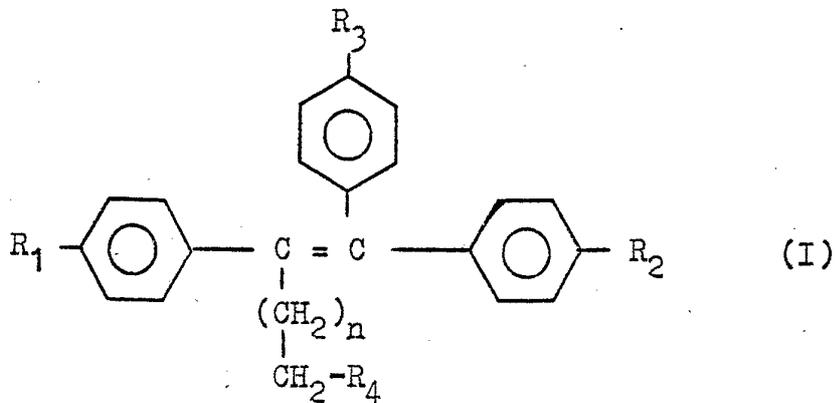
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit Antitumorwirkung.

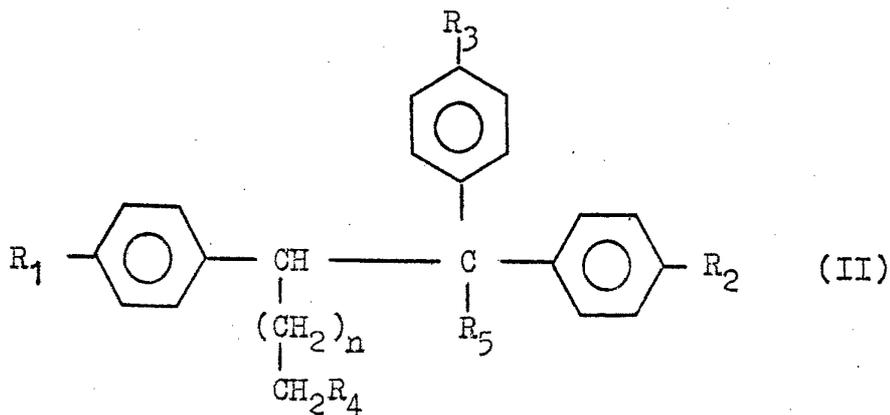
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel



oder



hergestellt, in welcher  $n$  für 0 bis 4 steht,  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  - einander gleich oder ungleich - repräsentieren H, OH, eine

- 3 -

Alkoxy-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy oder Methoxymethoxy;  $R_3$  ist H, OH, Halogen, eine Alkoxy-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy, Methoxymethoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy oder  $-O-(CH_2)_m-CH_2-N$   $\begin{matrix} \swarrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$ , wobei m

für 1 oder 2 steht und wobei  $R_6$  und  $R_7$  - einander gleich oder ungleich - für H oder eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen oder wobei  $-N$   $\begin{matrix} \swarrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$  einen N-hal-

tigen drei-, vier-, fünf- oder sechsgliedrigen heterozyklischen Ring bilden kann;  $R_4$  steht für OH, F, Cl, Br, J, Mesyloxy, Tosyloxy, Formyloxy, Alkylkarbonyloxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder aber  $CH_2R_4$  wird durch CHO ersetzt;  $R_5$  ist H oder OH; oder  $R_4$  und  $R_5$  bilden gemeinsam eine -O-Brücke zwischen den Kohlenstoffatomen, denen sie angelagert sind, und deren nichttoxische, pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester sowie deren Gemische, vorausgesetzt, daß

- a) wenn  $n = 0$ , dann sind  $R_2$  und  $R_3$  nicht beide gleichzeitig Wasserstoff oder Methoxy
- b)  $R_3$  nicht für ein Halogen steht, wenn  $n = 0$  ist
- c)  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  nicht alle gleichzeitig Wasserstoff sind, wenn  $n = 1$  ist und wenn  $R_4$  und  $R_5$  beide für OH stehen oder wenn beide gemeinsam eine -O-Brücke zwischen den Kohlenstoffatomen bilden, an die sie angelagert sind
- d)  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  nicht alle gleichzeitig Wasserstoff sind, wenn  $n = 2$  ist und wenn  $R_4$  und  $R_5$  gemeinsam eine -O-

Brücke zwischen den Kohlenstoffatomen bilden, an die sie angelagert sind.

Ein charakteristisches Merkmal der erfindungsgemäßen Verbindungen ist die an das Ende der Alkyl-Seitenkette des Triphenylethens oder des Triphenylethan-Skelettes angelagerte funktionelle Gruppe.

Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (I) oder (II) ist jene, bei der mindestens eines der Radikale  $R_1$ ,  $R_2$  oder  $R_3$  für Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy

oder  $O-(CH_2)_mCH_2-N \begin{matrix} \swarrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$  steht.

Bevorzugte heterozyklische Ringe, wenn  $R_4$  und  $R_5$  gemeinsam eine -O-Brücke zwischen den Kohlenstoffatomen bilden, an die sie angelagert sind, sind die Tetrahydrofuran- und Tetrahydropyran-Ringe. Handelt es sich bei  $R_6$  und/oder  $R_7$  um Alkyl-Gruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, dann ist eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen jene Gruppe, in welcher  $R_6$  und  $R_7$  für Methyl oder Ethyl stehen. Bildet  $-N \begin{matrix} \swarrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$  einen heterozyklischen Ring, dann gehören zu den bevorzugten Ringen beispielsweise Aziridinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidin- oder Morpholin-Radikale.

Bevorzugte Werte von n sind 1 und 2.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise:

1-Phenyl-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)-1-buten-4-ol  
 4-Bromo-1-phenyl-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)-1-buten  
 2-Phenyl-2,3-bis(4-hydroxyphenyl)tetrahydrofuran  
 1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-penten-5-ol  
 2,3-Diphenyl-2-(4-hydroxyphenyl)tetrahydropyran  
 1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-penten-5-ol  
 1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-butan-4-ol  
 2,3-Diphenyl-2-(4-hydroxyphenyl)tetrahydrofuran  
 1,2-Diphenyl-1-[4-2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1-  
 buten-4-ol  
 4-Chloro-1,2-diphenyl-1-[4-2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]-  
 phenyl]-1-buten  
 4-Chloro-1,2-diphenyl-1-[4-2-(1-aziridinyl)ethoxy]phenyl]-  
 1-buten  
 4-Bromo-1,2-diphenyl-1-[4-2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]-  
 phenyl]-1-buten  
 2,3-Diphenyl-2-[4-2-(N,N-diethylamino)ethoxy]phenyl]-  
 tetrahydrofuran  
 1-Phenyl-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)butan-4-ol  
 4-Bromo-1-phenyl-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)butan  
 1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)butan-4-ol  
 4-Chloro-1,2-diphenyl-1-[4-(2-piperidinoethoxy)phenyl]butan  
 1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)butan-1,4-diol  
 1-Phenyl-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)butan-1,4-diol  
 1,2-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-1-buten-4-ol  
 4-Bromo-1,2-diphenyl-1-[4-2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]-  
 phenyl]-1-buten  
 4-Chloro-1,2-diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)butan  
 4-Chloro-1,2-diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-buten  
 1,2-Diphenyl-1-[4-2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-  
 butan-1,4-diol

- 6 -

Die Erfindung umfaßt reine (Z)- und (E)-Isomere der Verbindungen und ihrer Gemische wie auch reine (RR,SS)- und (RS,SR)-Enantiomerpaare und deren Gemische.

Die Erfindung bezieht sich auf pharmazeutisch annehmbare Salze von aminosubstituierten Verbindungen mit organischen und anorganischen Säuren, wie beispielsweise mit Zitronensäure und Chlorwasserstoffsäure; die Erfindung umfaßt des weiteren quaternäre Ammoniumsalze wie beispielsweise Methiodid- und Benzochlorid-Salze wie auch N-Oxide, die aus den aminosubstituierten Verbindungen hergestellt werden können.

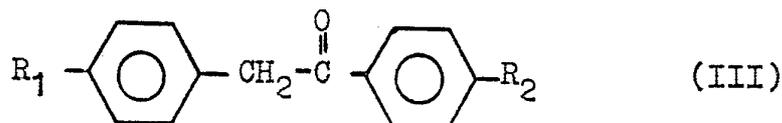
Die Erfindung beinhaltet pharmazeutisch annehmbare Salze, die aus den phenolischen Verbindungen durch Behandlung mit anorganischen Basen wie beispielsweise mit Natronlauge hergestellt werden können. Des weiteren beinhaltet die Erfindung Ester der phenolischen Verbindungen mit aliphatischen und aromatischen Karbonsäuren, wie z. B. die Essigsäureester und die Benzoessäureester.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen auf Grund ihrer Östrogen-, Antiöstrogen- oder Progesteron-Wirkungen pharmakologisch wertvolle Eigenschaften. Mithin eignen sich die Verbindungen für Zwecke, bei denen eine Östrogen-, Antiöstrogen- oder Progesteron-Aktivität bevorzugt wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind aktiv gegenüber hormonabhängigen Tumoren, sie sind speziell wertvoll bei der Behandlung von Brusttumoren.

- 7 -

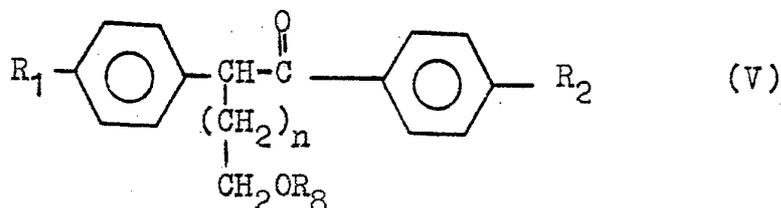
Gemäß einem der erfindungsgemäßen Merkmale können die Verbindungen der Formel (I) oder (II) mittels eines Verfahrens hergestellt werden, bei dem ein Desoxybenzoin oder ein Desoxybenzoin-Derivat der Formel



in welcher  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  - einander gleich oder ungleich - vorgenannter Bedeutung entsprechen oder ein gemischtes Azetal wie beispielsweise (Tetrahydropyran-2-yl)oxy darstellen, mit einem geschützten Haloalkohol der Formel



alkyliert wird, wobei in der letztgenannten Formel Hal für Halogen steht,  $n$  die bereits genannte Bedeutung trägt und  $\text{OR}_8$  entweder ein gemischtes Azetal wie (Tetrahydropyran-2-yl)oxy oder aber ein Benzyloxy-Radikal ist, um ein geschütztes Diphenyloxoalkanol der Formel



zu ergeben, in welchem  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  der vorgenannten Bedeutung

- 8 -

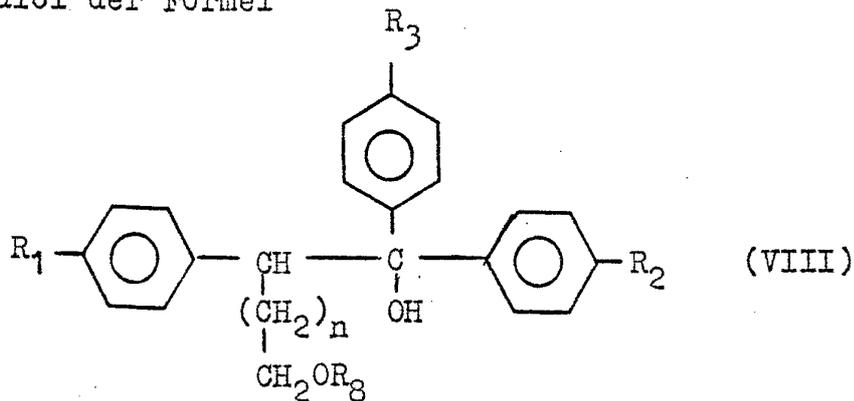
entsprechen oder ein gemischtes Azetal sind;  $R_3$  und  $n$  tragen die obengenannten Bedeutungen. Die zuletzt erwähnte Verbindung wird des weiteren vermittels einer Grignard-Reaktion mit einem Phenylmagnesiumhalogenid-Derivat der Formel



oder mit einer entsprechenden Lithiumverbindung der Formel



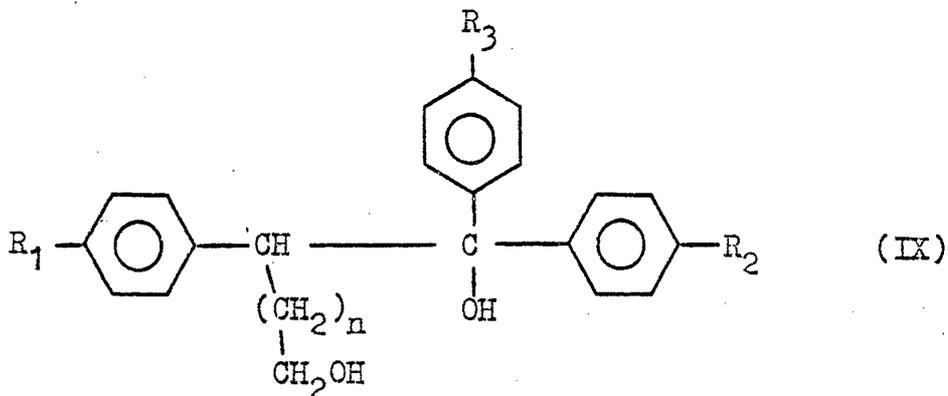
zur Reaktion gebracht;  $R_3$  entspricht in den Verbindungen VI und VII der bereits genannten Bedeutung, oder aber es handelt sich um ein gemischtes Azetal wie etwa (Tetrahydropyran-2-yl)oxy. Diese Reaktion ergibt ein geschütztes Triphenyldiol der Formel



- 9 -

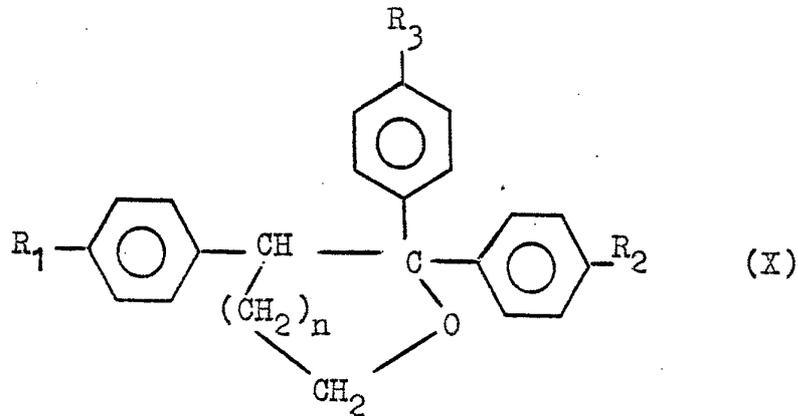
in welcher  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die bereits genannten Bedeutungen haben oder einem gemischten Azetal entsprechen;  $R_8$  und  $n$  tragen die obengenannten Bedeutungen.

Durch Austausch der Gruppen  $R_2$  und  $R_3$  des Zwischenproduktes (V) und der Reagenten (VI) oder (VII) wird das gleiche geschützte Triphenyldiol gewonnen. Handelt es sich bei  $OR_8$  um ein gemischtes Azetal, so kann die schützende Gruppe  $R_8$  beispielsweise durch einen passenden saueren Katalysator in Anwesenheit von Wasser beseitigt werden. Gleichzeitig wird eine möglicherweise in einem Phenylring vorhandene und aus einem gemischten Azetal bestehende schützende Gruppe entfernt werden. Die Reaktion ergibt ein Triphenyldiol der Formel

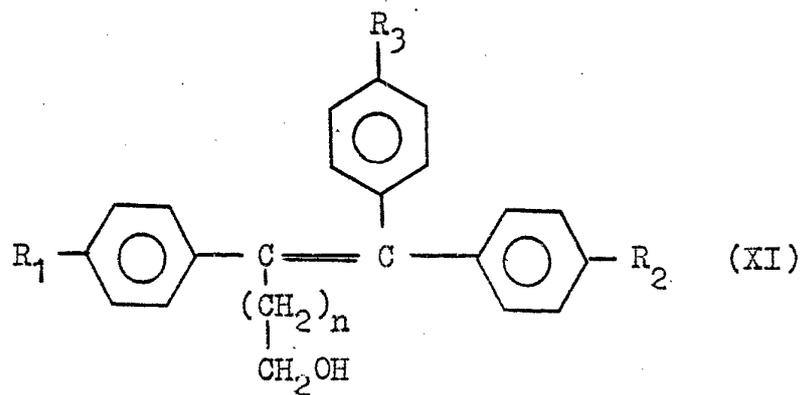


in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  die bereits genannten Bedeutungen besitzen. Das Triphenyldiol (IX) wird beispielsweise durch einen geeigneten Säurekatalysator dehydratisiert, entweder in Anwesenheit von Wasser oder aber unter Trockenbedingungen. Je nach den Reaktionsbedingungen und dem Wert von  $n$  ergibt die Reaktion entweder ein Triphenylzyklo-oxa-alkan der Formel

- 10 -



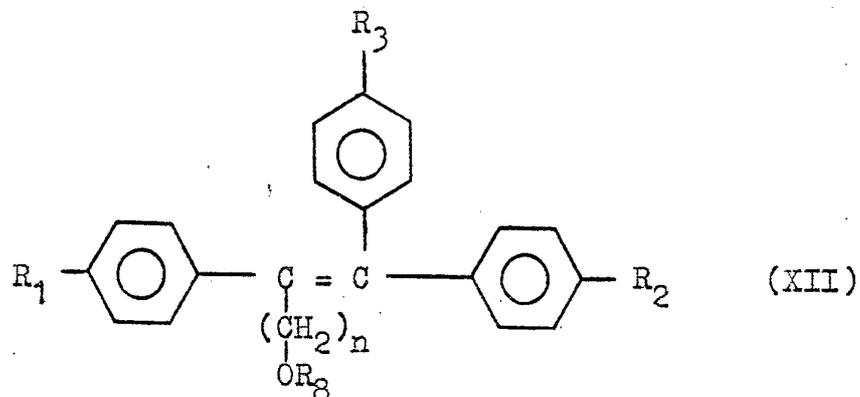
oder ein Triphenylalkenol der Formel



oder ein Gemisch von beiden, wobei  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  die bereits genannten Bedeutungen haben. Durch Kombinieren des Entfernens der schützenden Gruppe und der Dehydratisierung kann das Triphenylzyklo-oxa-alkan (X) oder das Triphenylalkenol (XI) oder ein Gemisch der beiden in einem Schritt aus dem geschützten Triphenyldiol (VIII) gewonnen werden. Durch Wahl der jeweils passenden Bedingungen kann das Triphenylalkenol (XI) auch aus dem Triphenylzyklo-oxa-alkan (X) gewonnen werden. Die Benzyl-Gruppe ( $R_3$ )

wird von dem geschützten Triphenyldiol (VIII) vorzugsweise durch katalytische Hydrierung entfernt. Sodann können durch Wahl der geeigneten Bedingungen die gleichen Produkte (IX - XI) gewonnen werden, wie sie durch die Beseitigung der gemischten Azetal-Gruppe gewonnen wurden. Gleichzeitig wird eine möglicherweise im Phenylring vorhandene und aus Benzyl bestehende schützende Gruppe entfernt werden.

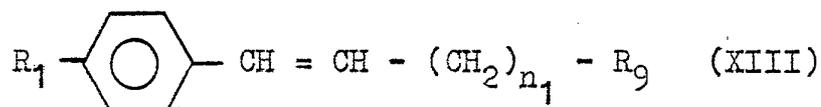
Die Beseitigung der schützenden Gruppe vom geschützten Triphenyldiol (VIII) und die Dehydratisierung können darüber hinaus auch in umgekehrter Reihenfolge folgendermaßen durchgeführt werden: Zunächst wird das geschützte Triphenyldiol (VIII) dehydratisiert, beispielsweise mit einem Gemisch aus Säureanhydrid und Säurechlorid zwecks Erbringung eines geschützten Triphenylalkenols der Formel



in welcher  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  den bereits genannten Bedeutungen entsprechen oder gemischtes Azetal darstellen und in welcher  $R_8$  und  $n$  die obigen Bedeutungen tragen. Sodann wird die das gemischte Azetal oder Ether schützende Gruppe in

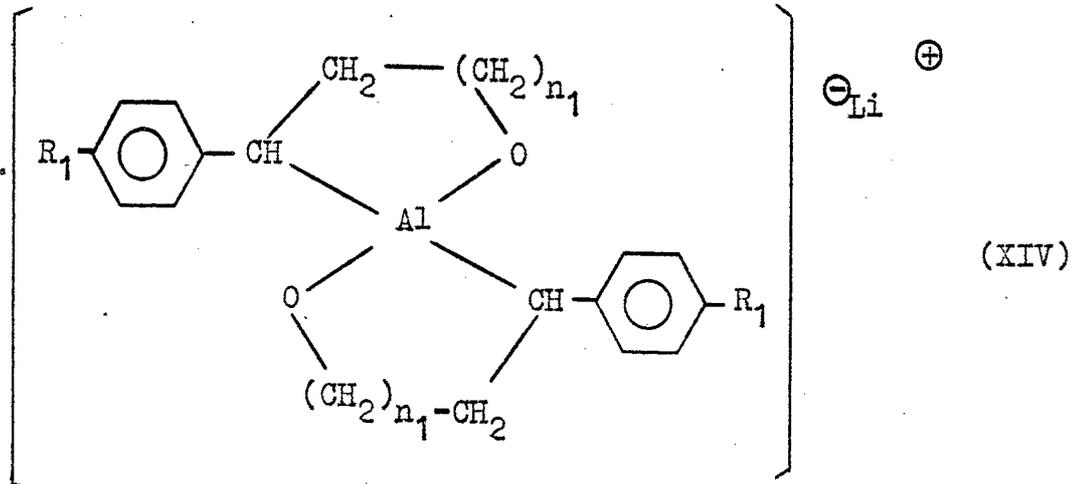
der oben beschriebenen Weise entfernt, um das Triphenylalkenol (XI) zu ergeben. Desgleichen kann Desoxybenzoin oder ein Desoxybenzoin-Derivat (III) mit einem ungeschützten Halogenalkohol (IV) - bei dem  $R_8$  Wasserstoff entspricht - alkyliert werden, um ein ungeschütztes Diphenyloxoalkanol (V) zu ergeben, in welchem  $R_8$  für Wasserstoff steht. In einer weiteren Reaktion wird das ungeschützte Diphenyloxoalkanol (V) mit einem Phenylmagnesiumhalogenid-Derivat (VI) oder mit einer entsprechenden Lithiumverbindung (VII) zur Reaktion gebracht. Diese Reaktion ergibt ein ungeschütztes Triphenyldiol (VIII), in welchem  $R_8$  für Wasserstoff steht. Das gleiche ungeschützte Triphenyldiol wird durch Austausch der Gruppen  $R_2$  und  $R_3$  des Zwischenproduktes und des Reagen- ten gewonnen. Die Dehydratisierung wie auch die Beseitigung einer möglicherweise vorhandenen, aus gemischtem Azetal bestehenden schützenden Gruppe vom Phenylring kann durch eine Anpassung der oben beschriebenen Verfahren vorgenommen werden.

Ein weiterer Prozeß zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen umfaßt die Hydroalumination eines "Styren"-Derivats der Formel



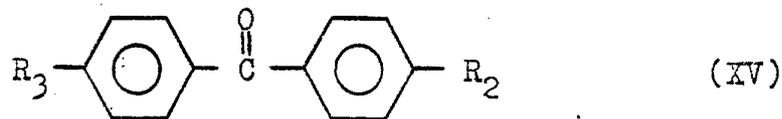
in welcher  $R_1$  der bereits gegebenen Definition entspricht,  $n_1$  ist 0...3 und  $R_9$  ist -CHO, -CH<sub>2</sub>OH, -COOH oder der entsprechende Ester, mit einem Aluminiumhydrid-Reduktionsmittel wie beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid, um einen Al-

Komplex der Formel



zu ergeben, in welcher  $R_1$  und  $n_1$  die vorstehend genannten Bedeutungen haben.

Das Reagieren dieses Komplexes mit einem Benzophenon-Derivat der Formel

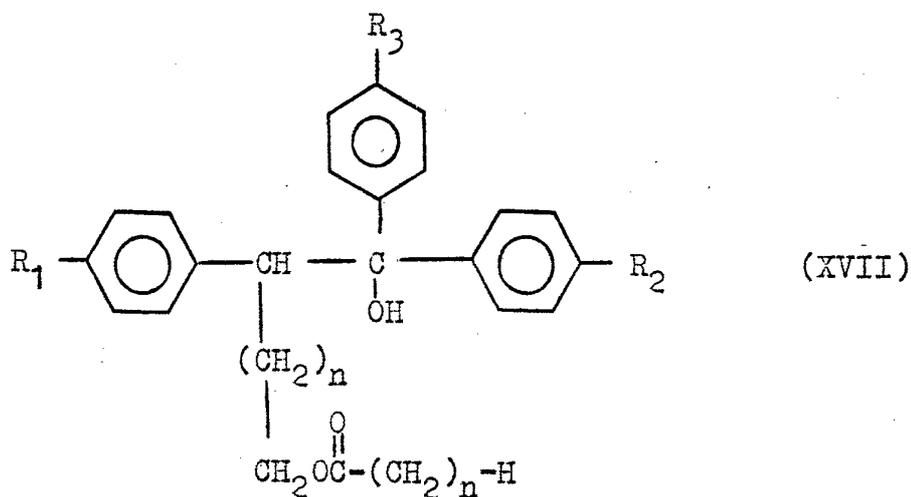


in welcher  $R_2$  und  $R_3$  vorgenannten Definitionen entsprechen, ergibt in einem einzelnen Schritt das Triphenyldiol (IX). Wird dieses beispielsweise mit einem Karbonsäureanhydrid der Formel

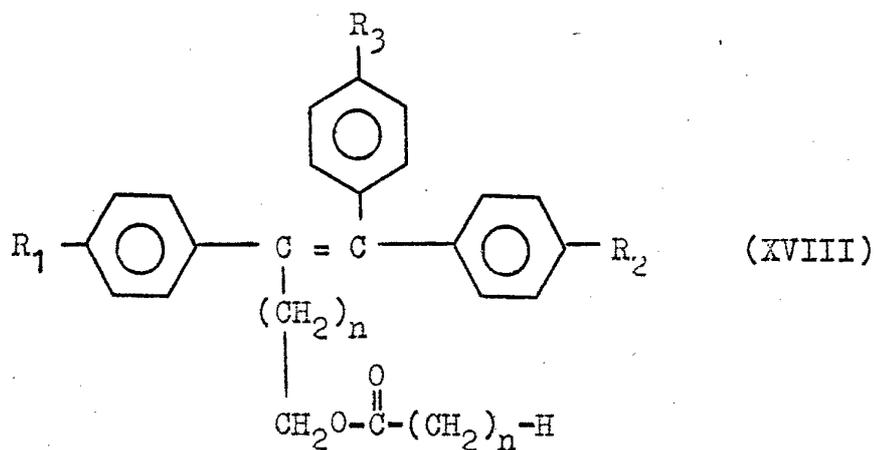


(in welcher  $n$  die bereits weiter oben genannte Bedeutung hat) oder der entsprechenden Karbonsäure zur Reaktion gebracht, so resultiert dies in der Veresterung der primären

Hydroxylgruppe und ergibt auf diese Weise einen Triphenyl-  
diol-Ester der Formel



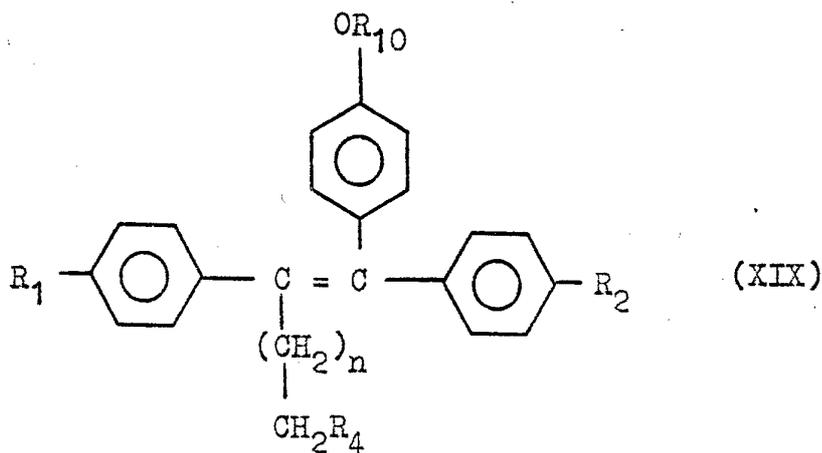
in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  die bereits genannten Bedeutungen  
haben. Sodann wird der Ester dehydratisiert, beispielsweise  
mit einem Karbonsäurechlorid, um einen Triphenylester der  
Formel



zu ergeben, in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  die vorgenannten

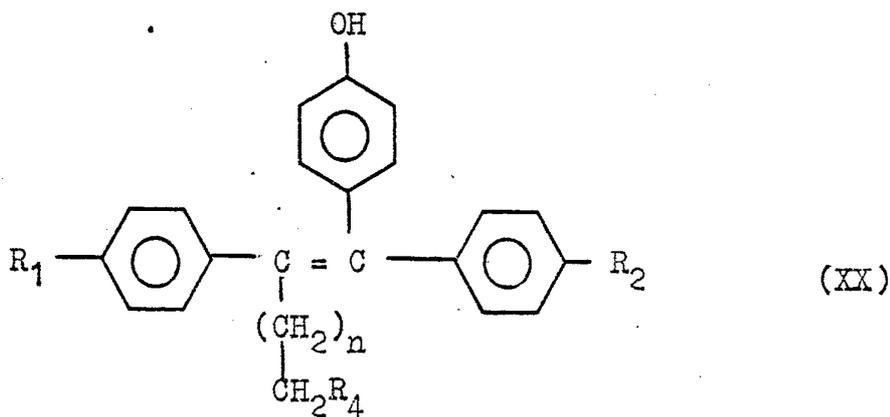
Bedeutungen haben. Sodann wird die Ester-Gruppe hydrolysiert, um das Triphenylalkenol (XI) zu ergeben. Das miteinander Reagieren des Triphenyldiols (IX), des Triphenylzyklo-oxa-alkans (X) oder des geschützten oder ungeschützten Triphenyldiols (VIII), wobei  $OR_8$  einem gemischten Azetal, einer Benzyloxy- oder einer Hydroxy-Gruppe entspricht, mit einem passenden Säurekatalysator in einer 1...5 Kohlenstoffatome enthaltenden Karbonsäure ergibt auf ähnliche Weise den Triphenylester (XVIII). Stärkere Reaktionsbedingungen brechen gleichzeitig eine mögliche Etherbindung auf und ergeben auf diese Weise das entsprechende Phenol. Der Triphenylester (XVIII) kann darüber hinaus beispielsweise dadurch gewonnen werden, daß das Triphenylalkenol (XI) in einer Karbonsäure von 1 bis 5 Kohlenstoffatomen unter Rückflußbedingungen erhitzt oder erwärmt wird.

Noch ein anderes Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen umfaßt die Dealkylierung eines Ethers der Formel



in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  und  $n$  obigen Definitionen entsprechen

und  $R_{10}$  einer Alkyl- oder Aralkyl-Gruppe entspricht, zwecks Erbringung des entsprechenden Phenols oder 4-Hydroxyphenyl-diphenylalkens der Formel



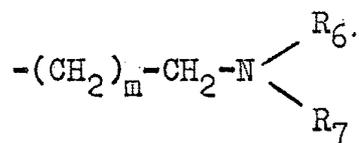
in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  und  $n$  den obigen Definitionen entsprechen. Auf die gleiche Weise kann die Abspaltung von Etherbindungen von den anderen zwei Phenyl-Gruppen vorgenommen werden. Darüber hinaus können mehrere Etherbindungen gleichzeitig gebrochen werden, um bis- oder trisphenole zu ergeben.

Noch ein weiteres Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen beinhaltet die Alkylierung des 4-Hydroxyphenyl-diphenylalkens (XX) beispielsweise entweder mit Diazomethan oder in alkalischen Bedingungen mit einem Alkylhalogenid-Derivat der Formel

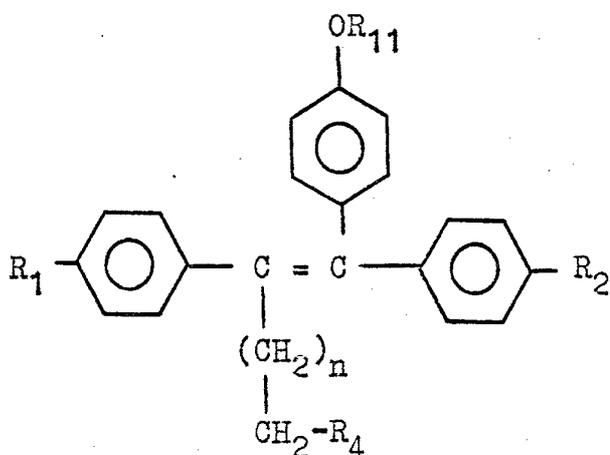


in welcher  $R_{11}$  einer Alkylgruppe mit 1...4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Methoxymethyl, 2,3-Dihydroxypropyl oder

- 17 -



(in welcher  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  und  $m$  obiger Definition entsprechen) entspricht - , um einen Triphenylalken-Ether der Formel



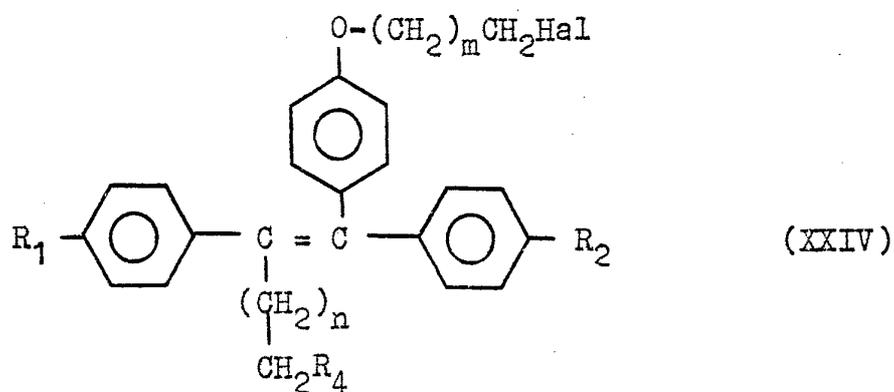
(XXII) .

zu ergeben, in welcher  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_{11}$  und  $n$  die vorgenannten Definitionen aufweisen. Gleichzeitig können eine oder mehrere phenolische OH-Gruppen alkyliert werden, um Mono-, Bis- oder Tris-Ether zu ergeben. Das 4-Hydroxyphenyl-diphenylalken (XX) kann darüber hinaus mit einem Dihaloalkan der Formel



alkyliert werden, wobei in der letztgenannten Formel  $m$  der obigen Bedeutung entspricht und Hal für Halogenatome - einander gleich oder ungleich - steht. Dies ergibt ein 4-(Haloalkoxy)-phenyl-diphenylalken der Formel

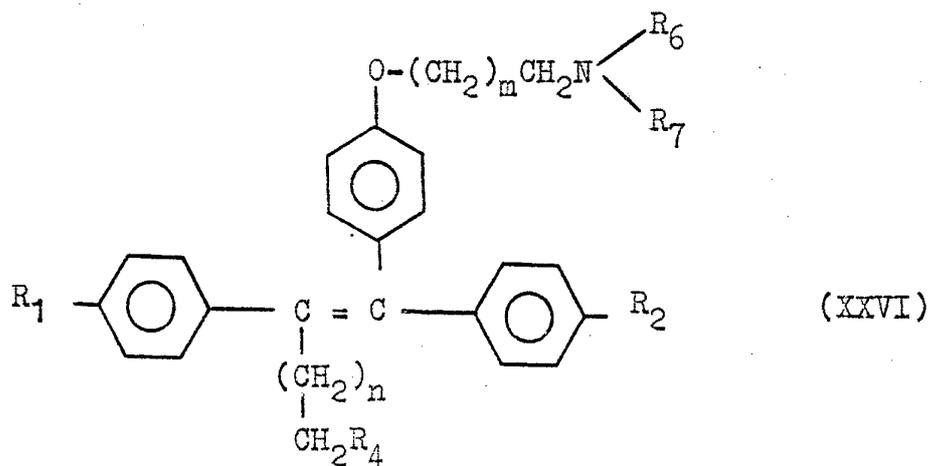
- 18 -



in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $n$ ,  $m$  und  $\text{Hal}$  die bereits genannten Bedeutungen tragen. Diese Verbindung wird mit einem Amin der Formel



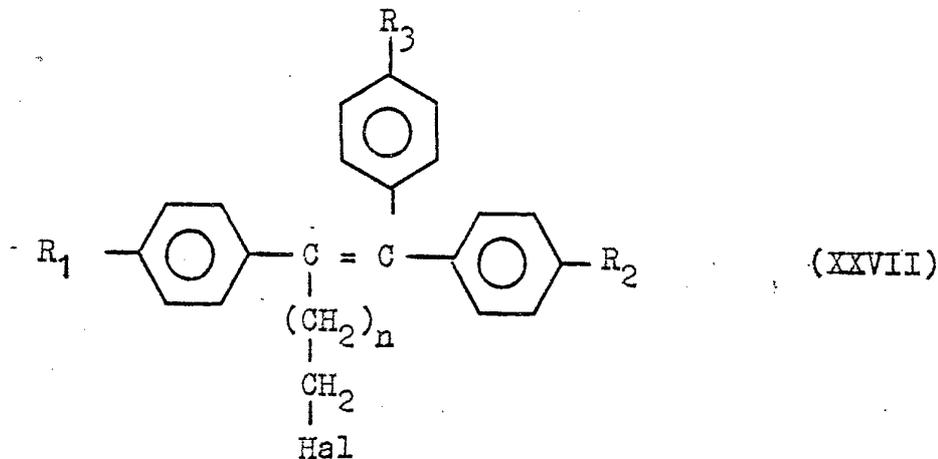
zur Reaktion gebracht, in welcher  $R_6$  und  $R_7$  die bereits genannten Bedeutungen haben, um auf diese Weise ein (4-Aminoalkoxy)phenyl-diphenylalken der Formel



zu ergeben, in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $m$  und  $n$  die bereits genannten Bedeutungen haben.

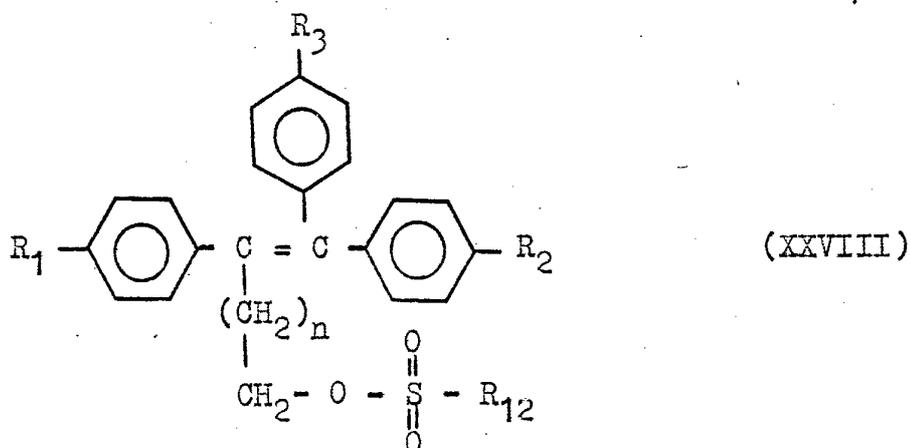
Die Herstellung der Formel (II) entsprechenden gesättigten Phenole durch deren Dealkylierung sowie deren Alkylierungen kann in der gleichen Weise erfolgen, wie dies weiter oben für die der Formel (I) entsprechenden ungesättigten Phenole beschrieben wurde (siehe Formeln XIX bis XXVI).

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen beinhaltet das Umwandeln des Triphenylalkenols (XI) mittels verschiedener Methoden in ein Triphenylhalogenid der Formel



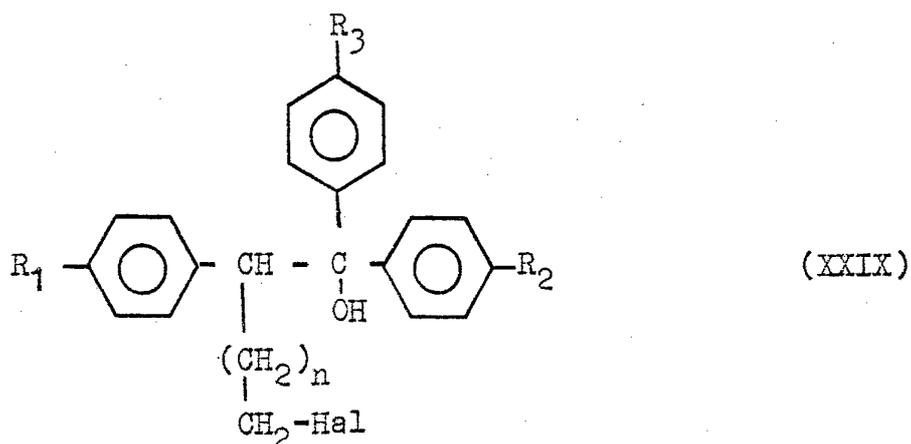
oder durch dessen Reagieren beispielsweise mit Sulfonsäurechlorid zum entsprechenden Triphenylsulfonat der Formel

- 20 -



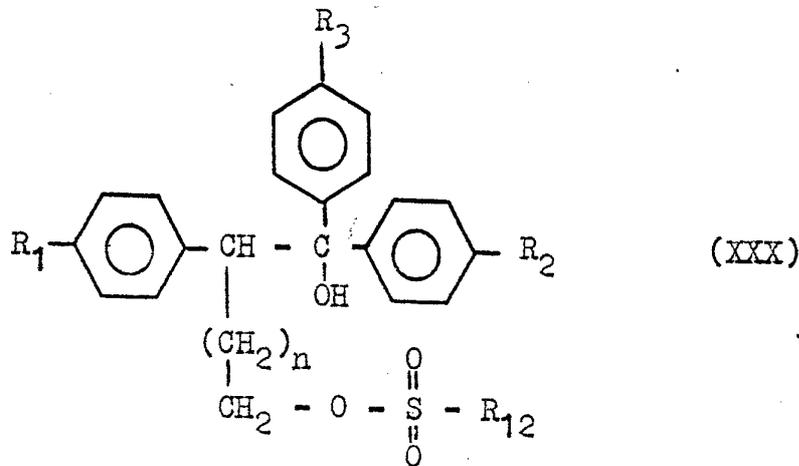
in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  die bereits genannten Bedeutungen tragen, Hal für Halogen steht und  $R_{12}$  Methyl oder 4-Tolyl ist.

Dementsprechend kann das Triphenyldiol (IX) entweder zu einem Triphenylhydroxyhalogenid der Formel



oder zu einem Triphenylhydroxysulfonat der Formel

- 21 -



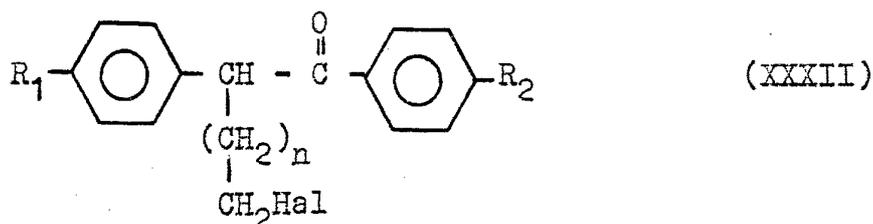
umgewandelt werden, in welchen  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_{12}$ ,  $n$  und Hal die vorgenannten Bedeutungen haben. Die Dehydratisierung des Triphenylhydroxyhalogenids (XXIX) und des Triphenylhydroxysulfonats (XXX) ergibt das entsprechende Triphenylhalogenid (XXVII) und Triphenylsulfonat (XXVIII). Des Weiteren kann das Triphenylhalogenid (XXVII) auch in einem Einzelreaktionsschritt aus dem Triphenyldiol (IX) wie auch aus dem Triphenylzyklo-oxa-alkan (X) gewonnen werden. Beispielsweise wird durch Behandeln des Triphenyldiols (IX) mit Thionylchlorid das Triphenylchlorid (XXVII, Hal = Cl) gewonnen. Die Halogenide (XXVII) können auch aus den entsprechenden Sulfonaten (XXVIII) oder aus anderen Halogeniden (XXVII) hergestellt werden.

Desoxybenzoin oder ein Desoxybenzoin-Derivat (III) können ebenfalls mit einem Dihaloalkan der Formel



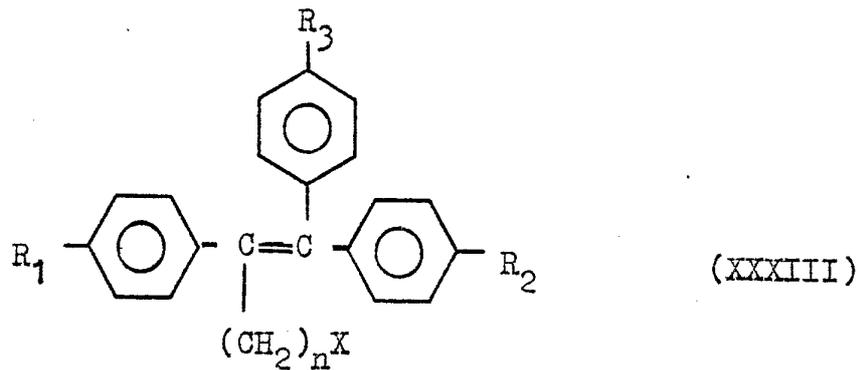
- 22 -

- in welcher n der vorgenannten Bedeutung entspricht, Hal für Halogenatome steht, welche einander gleich oder ungleich sein können - alkyliert werden, um ein Diphenyloxohalogenid der Formel



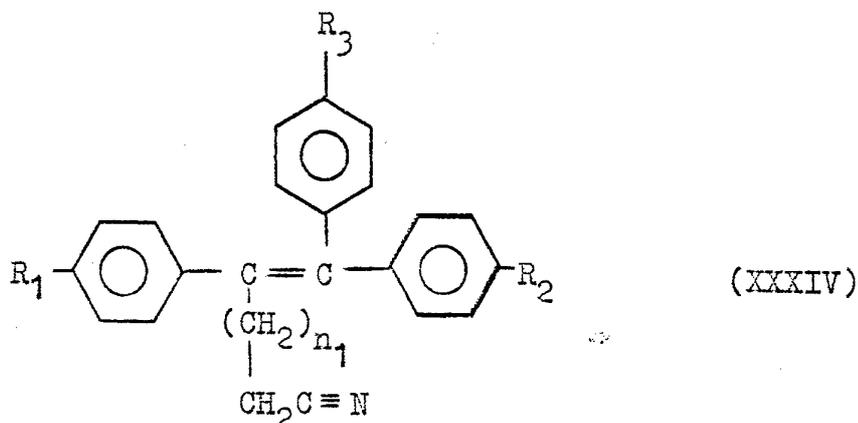
zu ergeben, in welcher  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  die vorgenannten Bedeutungen haben oder ein gemischtes Azetal darstellen und in welcher Hal und n die obigen Bedeutungen tragen. In einer weiteren Reaktion wird das Diphenyloxohalogenid (XXXII) mit einem Phenylmagnesiumhalogenid-Derivat (VI) oder mit einer entsprechenden Lithiumverbindung (VII) zur Reaktion gebracht. Diese Reaktion ergibt ein Triphenylhydroxyhalogenid (XXIX), bei dem  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  der vorgenannten Definition entsprechen oder gemischtes Azetal darstellen und bei dem Hal sowie n die obigen Bedeutungen tragen. Das gleiche Diphenylhydroxyhalogenid wird durch Austausch der Gruppen  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  der Zwischenverbindung und des Reagen- ten gewonnen. Das Beseitigen der möglicherweise aus einem gemischtem Azetal bestehenden schützenden Gruppe vom Phenyl- ring ergibt das Triphenylhydroxyhalogenid (XXIX). Durch Zu- sammenfassen der Beseitigung der möglichen schützenden Gruppe und der Dehydratisierung kann das Triphenylhalogenid (XXVII) in einer Einzelschritt-Reaktion aus Triphenyl- hydroxyhalogenid (XXIX) gewonnen werden, in welchem  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  der vorgenannten Definition entsprechen oder gemischtes Azetal sind und in welchem n die obengenannte Bedeutung trägt.

Noch ein anderes Verfahren zur Herstellung der erfindungs-  
gemäßen Verbindungen beinhaltet das Umwandeln eines Tri-  
phenylhalogenids der Formel

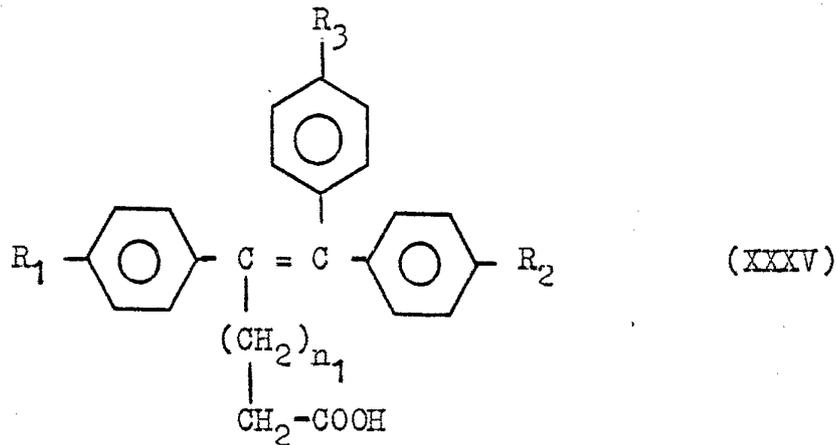


- in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  den vorgenannten Definitionen entsprechen und  $X$  für ein Halogen steht - in den entsprechenden Grignard-Komplex oder das entsprechende Lithium-Salz (XXXIII), wobei  $X$  für  $MgHal$  bzw.  $Li$  steht. Das Reagieren dieses Komplexes oder Salzes mit Formaldehyd, Ethylenoxid oder Trimethylenoxid ergibt ein Triphenylalkenol (XI), bei dem  $n$  für 1 bis 4 steht.

Das Reagieren eines Triphenylhalogenids (XXVII) oder eines Triphenylsulfonats (XXVIII) - wobei  $n$  für 0 bis 3 steht - mit einer Cyano-Gruppe ergibt ein Triphenylnitril der Formel

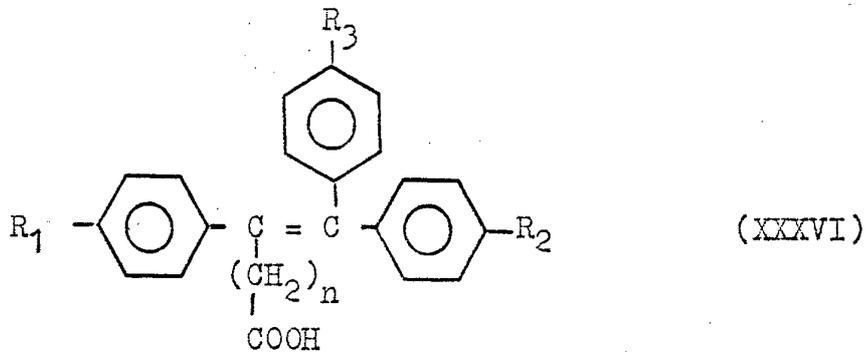


in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n_1$  den vorgenannten Definitionen entsprechen. Die Hydrolyse dieser Verbindung ergibt die entsprechende Triphenylkarbonsäure der Formel



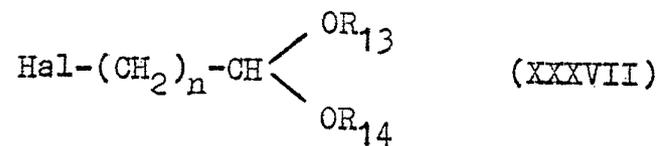
in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n_1$  die obigen Bedeutungen tragen. Die Triphenylkarbonsäure (XXXV) kann entweder in einem Schritt oder beispielsweise über ein Ester-Zwischenprodukt reduziert werden, um ein Triphenylalkenol (XI) zu ergeben, in welchem  $n$  für 1 bis 4 steht.

Nach einer anderweitigen Vorgehensweise wird der Grignard-Komplex oder das Lithiumsalz (XXXIII) mit Kohlendioxid zur Reaktion gebracht, um eine Triphenylkarbonsäure der Formel

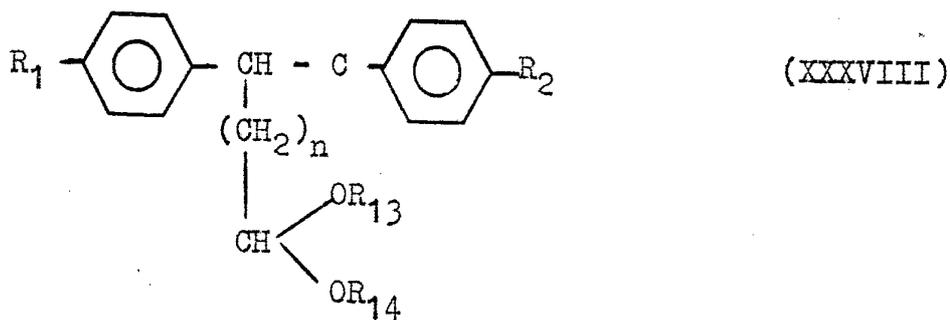


zu bilden, in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  obige Bedeutungen tragen. Die Verbindung (XXXVI) wird in der vorangehend beschriebenen Weise zu dem Triphenylalkenol (XI) reduziert.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht in der Alkylierung von Desoxybenzoin oder eines Desoxybenzoin-Derivats (III) mit einem Alkylierungsmittel, das aus einem durch Azetal oder gemischtes Azetal geschützten Haloaldehyd der Formel



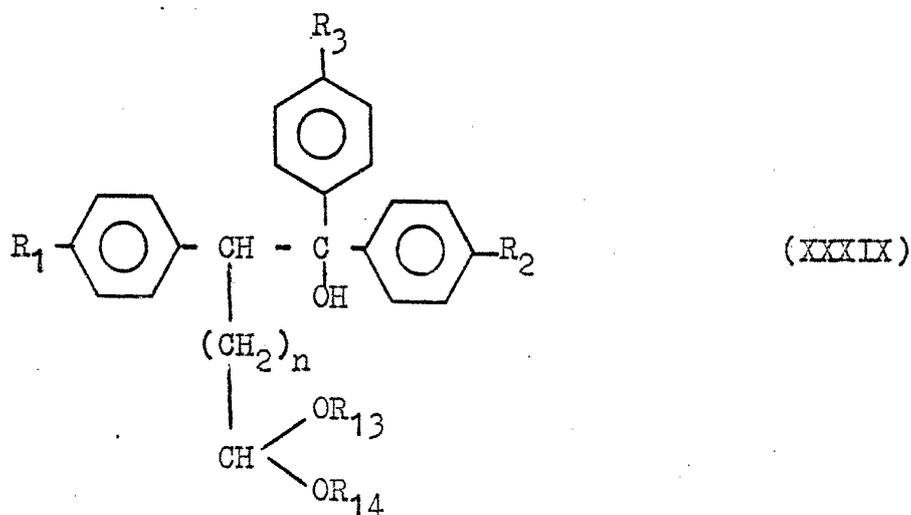
in welcher  $n$  die oben angegebene Bedeutung hat und in welcher  $R_{13}$  und  $R_{14}$  - einander gleich oder ungleich - beispielsweise Ethylgruppen sind oder aber gemeinsam eine Propylen-Brücke eines 1,3-Dioxolan-Ringes bilden. Bei dem dabei gewonnenen Reaktionsprodukt handelt es sich um ein geschütztes Diphenyloxoaldehyd der Formel



in welcher  $R_1$  und  $R_2$  die vorgenannten Bedeutungen haben

- 26 -

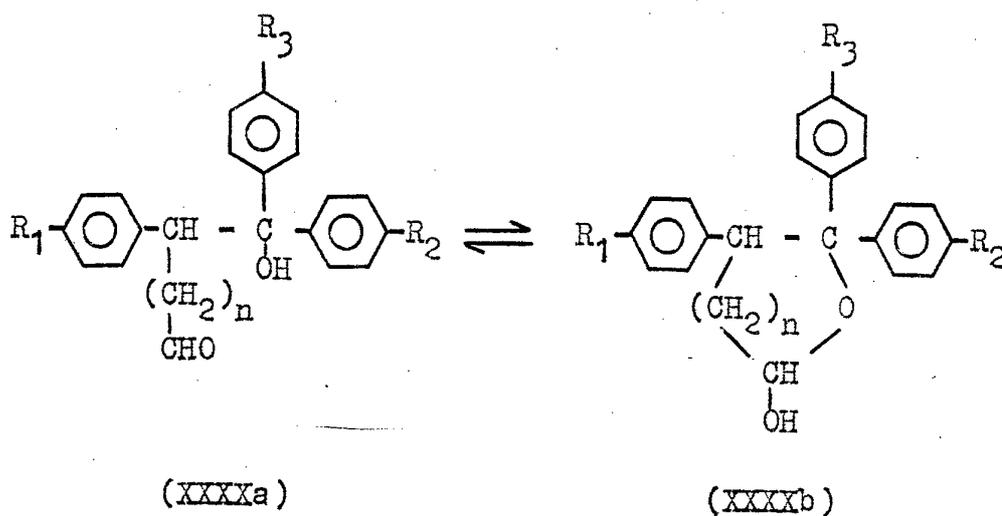
oder ein gemischtes Azetal darstellen und in welcher  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  und  $n$  die obigen Bedeutungen haben. Die Verbindung (XXXVIII) wird sodann mit einem Phenylmagnesiumhalogenid (VI) oder der entsprechenden Lithiumverbindung (VII) zur Reaktion gebracht. Die Reaktion ergibt ein geschütztes Triphenylhydroxyaldehyd der Formel



in welcher  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die vorgenannte Bedeutung haben oder für gemischtes Azetal stehen und in welcher  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  und  $n$  die bereits oben genannten Bedeutungen haben.

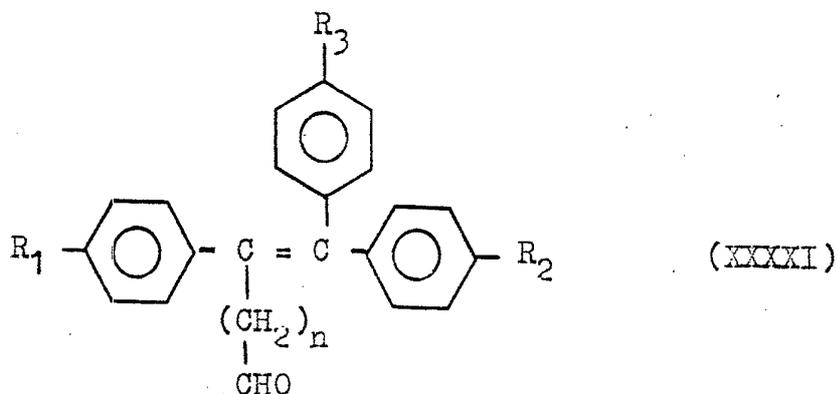
Durch Austausch der Gruppen  $R_2$  und  $R_3$  der Zwischenverbindung (XXXVIII) und der Reagenten (VI) oder (VII) wird das gleiche geschützte Triphenylhydroxyaldehyd (XXXIX) gewonnen. Die schützende Gruppe kann beispielsweise durch einen geeigneten Säurekatalysator in Anwesenheit von Wasser beseitigt werden. Im gleichen Schritt wird eine möglicherweise an den Phenylring angelagerte und aus gemischtem Azetal bestehende schützende Gruppe entfernt. Dies resultiert - in

Abhängigkeit vom Wert von  $n$  - entweder in einem Triphenylhydroxyaldehyd (XXXXa), dem entsprechenden zyklischen Hemiazetal (XXXXb) oder in einem Gemisch der beiden Substanzen

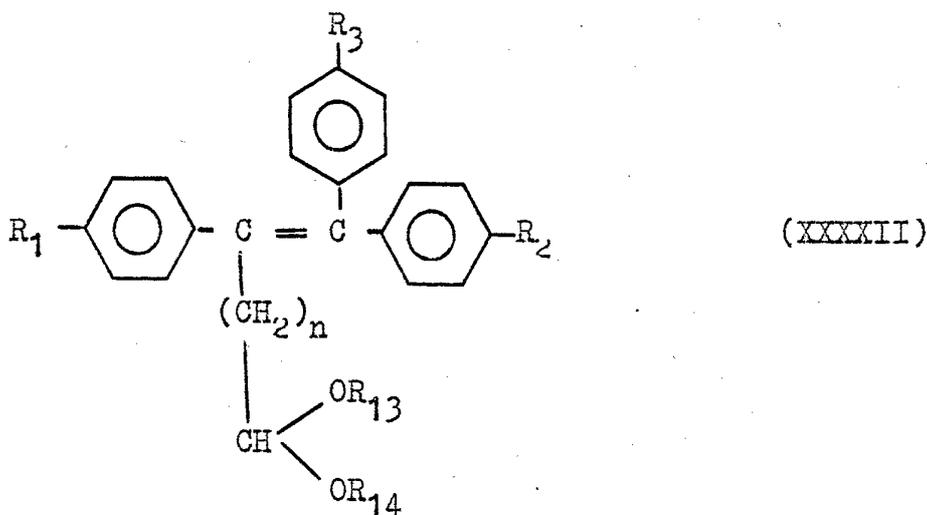


in welchem  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  den vorgenannten Definitionen entsprechen.

Die Dehydratisierung der Verbindung (XXXXa) oder der entsprechenden Verbindung (XXXXb) oder eines Gemisches der beiden Verbindungen resultiert in einem Triphenylaldehyd der Formel



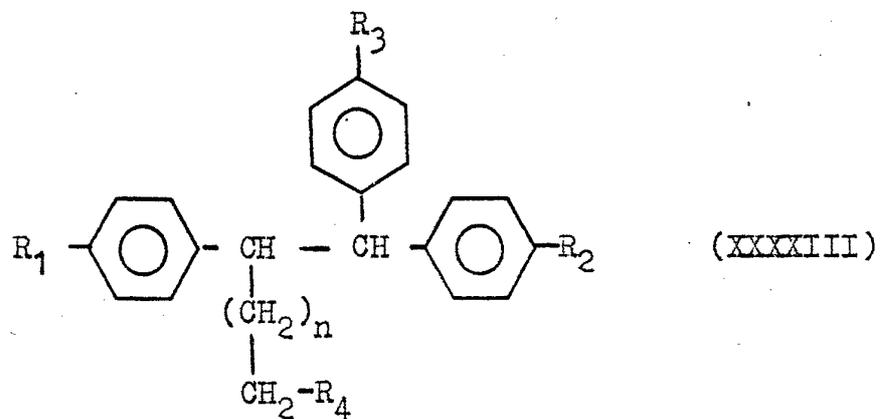
in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  den vorgenannten Definitionen entsprechen. Andererseits resultiert die Dehydratisierung eines geschützten Triphenylhydroxyaldehyds (XXXIX) in einem geschützten Triphenylaldehyd der Formel



in welcher  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  den vorgenannten Definitionen entsprechen oder gemischtes Azetal darstellen und in welcher  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  und  $n$  die oben genannten Bedeutungen haben. Die schützende Gruppe wird in der oben geschilderten Weise entfernt, worauf das Triphenylaldehyd (XXXXI) gewonnen wird. Das Triphenylaldehyd (XXXXI) kann des weiteren durch Oxydation des Triphenylalkenols (XI) oder durch Reduktion der Triphenylkarbonsäure (XXXVI) entweder in einem Einzelschritt oder über ein Zwischenprodukt gewonnen werden.

Das Triphenylaldehyd (XXXXI) kann in der gleichen - weiter oben beschriebenen - Weise wie die Alkohole (siehe Formeln XIX bis XXVI) dealkyliert und alkyliert werden.

Die erfindungsgemäßen Triphenylalkan-Verbindungen können durch katalytische Hydrierung des Triphenylalken-Derivats (I) - bei dem  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $n$  den vorgenannten Definitionen entsprechen -, oder aber eines Triphenylalkan-Derivats (II) - bei dem  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $n$  den vorgenannten Definitionen mit der Ausnahme entsprechen, daß  $R_5$  nicht Wasserstoff ist - hergestellt werden, um den entsprechenden Triphenylalkan-Abkömmling der Formel



zu ergeben, in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $n$  den vorgenannten Definitionen entsprechen. Die Triphenylalkan-Derivate (XXXXVIII) können in der gleichen Weise wie die bereits weiter vorn beschriebenen entsprechenden Triphenylalken-Derivate umgewandelt werden. Derartige Umwandlungsreaktionen sind beispielsweise eine Dealkylierung der Phenylether, Alkylierung der Phenole, Herstellung von Halogeniden und Sulfonaten, Ausdehnung der Seitenkette sowie Reduktions- und Oxydationsreaktionen.

Beim Bilden der Doppelbindung der Triphenylalken-Derivate

- 30 -

wird ein Gemisch aus den (Z)- und (E)-Isomeren gewonnen. Durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen kann ein Isomer-Gemisch gewonnen werden, welches hinsichtlich des einen oder des anderen der Isomere angereichert ist. Die Reaktionsbedingungen können aber auch derart ausgewählt werden, daß gleiche Mengenteile der Isomere gebildet werden.

Wird beispielsweise ein geschütztes Diphenyloxoalkanol (V) vermittels einer Grignard-Reaktion mit einem Phenylmagnesiumhalogenid-Derivat (VI) zur Reaktion gebracht, so wird auf Grund von asymmetrischer Induktion entweder das (RR,SS)- oder das (RS,SR)-Enantiomer-Paar gewonnen. Ein Austauschen von  $R_2$  und  $R_3$  zwischen dem Ausgangsmaterial und dem Reagen-ten hat das entgegengesetzte Enantiomer-Paar zum Ergebnis.

Das Reagieren des Aluminiumkomplexes von Formel (XIV) mit dem Benzophenon-Derivat (XV) ergibt gleiche Mengen an (RR,SS)- und (RS,SR)-Triphenyldiol (IX).

Die Herstellung von Triphenylzyklo-oxa-alkanen aus Triphenyldiolen (IX) ergibt nahezu ausschließlich das (RR,SS)-Paar vom (RR,SS)-Paar sowie ein Gemisch aus (RS,SR)- und (RR,SS)-Paaren aus dem (RS,SR)-Paar.

Die durch katalytische Hydrierung erfolgende Herstellung des Triphenylalkan-Derivats (II) - bei dem  $R_5$  Wasserstoff ist - aus dem Triphenylalken-Derivat ergibt das (RR,SS)-Enantiomer-Paar aus dem (Z)-Isomer und das (RS,SR)-Enantiomer-Paar aus dem (E)-Isomer.

Die Alkylierung von Phenolen ergibt im allgemeinen das

reine Isomer oder Enantiomer-Paar aus dem entsprechenden reinen Isomer oder Enantiomer-Paar, wenngleich es in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen auch zu einer gewissen Isomerisation kommen kann. Das Gemisch resultiert naturgemäß im entsprechenden Gemisch.

Die Konversion der funktionellen Gruppe am Ende der Alkan- oder der Alken-Kette ergibt in den meisten Fällen das reine Isomer oder Enantiomer-Paar aus dem entsprechenden reinen Isomer oder Enantiomer-Paar. Die Gemische erbringen selbstverständlich die entsprechenden Gemische.

Die reinen (Z)- und (E)-Isomere wie auch die reinen (RR,SS)- (RS,SR)-Enantiomer-Paare können aus dem Isomergemisch entweder durch fraktionierte Kristallisation, durch fraktioniertes Auflösen, chromatografisch oder durch eine Kombination dieser Vorgehensweisen isoliert werden. Die reinen (Z)- und (E)-Isomere der Amine wie auch die (RR,SS)- und (RS,SR)-Enantiomer-Paare können aus dem Gemisch von Isomeren isoliert werden, wenn es sich bei den Verbindungen sowohl um freie Basen handelt, als auch wenn sie in Salzform vorliegen.

Dementsprechend können die Isomere und Enantiomere der Phenole isoliert werden, wenn es sich bei den Phenolen sowohl um freie "Säuren" als auch um in Salzform vorliegende Verbindungen handelt.

Die Salze der Amine werden hergestellt, indem die Amine mit organischen oder anorganischen Säuren wie beispielsweise Zitronensäure oder Salzsäure zur Reaktion gebracht werden.

Die quaternären Ammoniumsalze werden gewonnen, indem die Amine mit alkylierenden Agenzien wie beispielsweise mit Methyljodid oder Benzylchlorid zur Reaktion gebracht werden. Die N-Oxide werden hergestellt, indem die Amine mit einem geeigneten Oxydierungsmittel wie beispielsweise Wasserstoffperoxid zur Reaktion gebracht werden.

Die Salze der Phenole werden gewonnen, indem die Phenole mit anorganischen Basen wie etwa mit Natriumhydroxid zur Reaktion gebracht werden. Des Weiteren werden Phenolester gewonnen, indem die Phenole mit einer aliphatischen oder aromatischen Karbonsäure, dem entsprechenden Säurechlorid oder Säureanhydrid zur Reaktion gebracht werden.

Wie bereits weiter oben bemerkt wurde, zeigen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und (II) sowie deren nichttoxische, pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester wertvolle pharmakologische Eigenschaften wie etwa Östrogen-, Antiöstrogen-, Progesteron- und Antitumor-Wirkung.

Die Verabreichung von isomerischen Verbindungen der Formel (I) und (II) sowie deren nichttoxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salzen oder Estern oder deren Gemischen kann parenteral, intravenös oder oral erfolgen. Typischerweise wird eine wirksame Menge des Derivats mit einem geeigneten pharmazeutischen Trägerstoff kombiniert. Der Begriff "wirksame Menge", wie er im vorliegenden Text gebraucht wird, umschließt jene Mengen, welche die gewünschte Aktivität erbringen, ohne dabei nachteilige Nebenwirkungen hervorzurufen. Die in einer speziellen Situation exakt

verwendete Menge hängt von zahlreichen Faktoren ab, so etwa von der Methode der Verabreichung, von der Säugtierart, vom Zustand, zu dessen Behebung der Abkömmling verabreicht wird und selbstverständlich von der Struktur des Abkömmlings.

Die im Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen Derivaten typischerweise verwendeten pharmazeutischen Trägerstoffe können fest oder flüssig sein, generell werden sie unter Berücksichtigung des vorgesehenen Verabreichungsweges gewählt werden. Zu den festen Trägerstoffen gehören mithin beispielsweise Laktose, Saccharose, Gelatine und Agar, während zu den flüssigen Trägerstoffen Wasser, Sirup, Erdnußöl und Olivenöl gezählt werden. Weitere geeignete Trägerstoffe sind dem Fachmann auf dem Gebiet pharmazeutischer Formulierungen geläufig. Die Kombination von Abkömmling und Trägerstoff kann in zahlreichen annehmbaren Formen aufgemacht werden, so beispielsweise als Tabletten, Kapseln, Suppositorien, Lösungen, Emulsionen und Pulvern.

Die Affinität zu Östrogen-Rezeptoren wurde durch die Fähigkeit der Moleküle bestimmt, mit  $^3\text{H}$ -markiertem 17- $\beta$ -Östradiol in einem Rattenuterus-Zytosol-Präparat zu konkurrieren. Nach der Inkubation wurden rezeptorgebundene und rezeptorungebundene Liganden mittels einer bekannten Dextran-Holzkohle-Methode separiert. (Korenman, S. G.: Comparative binding affinity of estrogens and its relation to estrogenic potency", Steroids 13: 163 - 177, 1969).

Die Östrogen-Antiöstrogen (Progesteron) Wirkung in vivo wurde folgendermaßen bestimmt:

Die Östrogen-Eigenschaften der Moleküle wurden ermittelt, indem die in Sesamöl suspendierten Moleküle an drei aufeinanderfolgenden Tagen subkutan an 21 Tage alte unreife Mäuse verabreicht wurden. Die Mäuse wurden am 40. Tag getötet, und der Uterus wurde gewogen. Östradiol (positive Kontrolle) steigert die Masse des Uterus. Die Masse korreliert mit der Östrogenwirkung der Moleküle.

Die Antiöstrogen-Wirkungen der Moleküle wurden in einer ähnlichen Weise an unreifen Mäusen bestimmt. In diesem Falle wurde ebenfalls die Fähigkeit der Moleküle erforscht, den durch Östrogen induzierten Uterus-Massezuwachs zu hemmen.

Die Progesteron-Wirkungen wurden vermittels ähnlicher Vorgehensweisen wie auch die Östrogen-Wirkungen untersucht. Medroxy-Progesteronazetat, welches die Uterusmasse verringert, wurde als Bezugnahme verwendet.

Die Antitumor-Wirkung wurde in vitro folgendermaßen untersucht:

Das Wachstum der MCF-7-Zelllinie (menschliches Brustdrüsen-Adenokarzinom, als östrogenabhängig bekannt) wurde bei Anwesenheit oder Abwesenheit von Östradiol, Medroxyprogesteronazetat oder den zu erforschenden Molekülen bewertet. Darüber hinaus wurden auch Kombinationen von Molekül plus Östradiol sowie Molekül plus Medroxyprogesteron untersucht. Die Menge an lebenden Zellen nach 4-, 24- und 48-stündigen Bebrütungen wurde vermittels Biolumineszenz-Assay (intrazelluläre ATP-Bestimmung) festgestellt.

In vivo wurde die Antitumor-Wirkung gegenüber DMBA-induzierten Brustdrüsen-Adenokarzinomen bei Ratten, gegenüber transplantierbarem Mamma- und Ovarial-Adenokarzinom und gegenüber transplantierbarem squamösen prostatistischem Zellkarzinom nach den folgenden Methoden untersucht:

Bei 35 bis 40 Tage alten weiblichen Ratten wurden vermittels DMBA Mamma-Adenokarzinome induziert. Die Behandlung mit den zu erforschenden Molekülen wurde gestartet, nachdem palpable Tumoren erschienen waren. Zweimal in der Woche wurden Tumorgröße und Anzahl der Tumoren ermittelt. Die Tumorgrößen in der mit Lösungsmittel behandelten Kontrollgruppe wurden mit den Prüfgruppen verglichen.

Die Aktivität der Moleküle gegenüber anderen Tumoren wurde untersucht, indem die Moleküle vermittels Magensonde an Tiere verabreicht wurden, die mit transplantierbarem Uterus-Sarkom (Mäuse) oder prostatistischem Adenokarzinom (Ratten) implantiert worden waren. Zur Anwendung gelangten Regimes mit täglicher bzw. zweimal wöchentlich erfolgender Verabreichung. Benutzt wurden NMRI-Mäuse (weiblich, etwa 20 g) und Fischer-344-Ratten (männlich, etwa 200 g). Als positive Kontrolle diente Östramustinphosphat.

Das transplantierbare Mamma-Adenokarzinom bei Ratten wurde entwickelt, indem Stücke von DMBA-induzierten Karzinomen subkutan gesunden, geschlechtsreifen weiblichen Ratten eingepft wurden. Ein malignes Wachstum zeigender Tumor wurde für weitere Transplantationen ausgewählt. Andere transplantierbare Tumoren wurden subkutan in Gestalt von gewaschenen Zellsuspensionen ( $10^7$  Zellen/Tier) geimpft.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besaßen gute Affinitäten gegenüber Östrogen-Rezeptoren, wie dies durch die Dextran-Holzkohle-Methode gemessen werden konnte. Die diesbezüglichen Resultate sind in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1

Affinität	Konzentration der Verbindung, bei der 50 %ige Kompetition (Inhibition) mit $^3\text{H}$ -Östradiol auftrat
+++	$10^{-6}\text{M}$ (Inhibition) - $10^{-7}\text{M}$ (schwache Affinität)
++	$10^{-5}\text{M}$ (Inhibition) - $10^{-6}\text{M}$ (schwache Affinität)
+	$10^{-4}\text{M}$ (Inhibition) - $10^{-5}\text{M}$ (schwache Affinität)
±	$10^{-4}\text{M}$ keine eindeutige Inhibition

Östrogen-Rezeptoraffinitäten von bestimmten Verbindungen der Formeln (I) und (II)

Untersuchte Verbindung Nr.	Bezeichnung	Affinität
1	1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-butan-1,4-diol, (RR,SS)-Enantiomerpaar	++
2	2,3-Diphenyl-2-(4-hydroxyphenyl)tetrahydrofuran, (RR,SS)-Enantiomerpaar	+++
3	1,2-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-1-butan-4-ol	++
4	1,2-Diphenyl-1-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1-butan-4-ol, (Z)-Isomer	++
5	2,3-Diphenyl-2-(4-hydroxyphenyl)tetrahydropyran, (RR,SS)-Enantiomerpaar	+++

6	1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-penten-5-ol, (Z,E)-Isomere	++(+)
7	4-Chloro-1,2-diphenyl-1-[4- $\sqrt{2}$ -(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1-buten, (Z)-Isomer	+++
8	1-Phenyl-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)butan-1,4-diol	++
9	2-Phenyl-2,3-bis(4-hydroxyphenyl)tetrahydrofuran	+++
10	1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-buten-4-ol, (E)-Isomer	+++
11	1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-buten-4-ol, (Z)-Isomer	++
12	1,2-Diphenyl-1-[4- $\sqrt{2}$ -(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1-buten-4-ol, (E)-Isomer	+
13	4-Bromo-1,2-diphenyl-1-[4- $\sqrt{2}$ -(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1-buten, (Z)-Isomer	+++
14	4-Chloro-1,2-diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)butan, (RR,SS)-Enantiomerpaar	+++
15	4-Chloro-1,2-diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-buten, (Z)-Isomer	++
16	2,3-Diphenyl-2-[4- $\sqrt{2}$ -(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]tetrahydrofuran, (RR,SS)-Enantiomerpaar	+
17	1,2-Diphenyl-1-[4- $\sqrt{2}$ -(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]butan-1,4-diol, (RR,SS)-Enantiomerpaar	+
18	4-Chloro-1,2-diphenyl-1-[4- $\sqrt{2}$ -(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]1-buten, (E)-Isomer	+

Die Östrogenwirkung der Verbindungen der Formel (I) und (II), gemessen anhand ihrer Fähigkeit, die Masse des Uterus von noch nicht geschlechtsreifen Mäusen zu erhöhen, war stets weit geringer als die entsprechende Fähigkeit von Östradiol, der positiven Kontrolle. Die Östrogenwirkung der Verbindungen 5, 7, 13 und 14 konnte lediglich bei den untersuchten höheren Konzentrationen wahrgenommen werden. Bei der Dosis von 5 mg/kg lag die Wirkung von Östrogen bei den erstgenannten Verbindungen um 41 % unter der Wirkung einer Östradiol-Dosis von 0,05 mg/kg. Bei den letztgenannten Verbindungen lagen die entsprechenden Werte bei etwa 50 %. Die Verbindungen 4 und 11 sowie die Verbindungen 2, 16 und 17 besaßen aus sich heraus keine Östrogenwirkungen bis zu Dosierungen von 5 mg/kg hinauf.

Die Verbindungen 4, 7 sowie 11, 13, 14 und 15 besaßen Antiöstrogenwirkungen, wie dies anhand ihrer Fähigkeit gemessen werden konnte, den durch Östradiol induzierten Massezuwachs des Uterus von noch nicht geschlechtsreifen Mäusen zu inhibieren. Die Verbindungen 4 und 7 bewirkten bei einer Dosis von 0,5 mg/kg und die Verbindungen 11, 13, 15 und 14 bei der Dosis von 5 mg/kg eine 12, 27, 31, 25, 25 bzw. 20 %ige Inhibition der durch Östradiol induzierten Wirkung auf den Mäuse-Uterus.

Die Progesteronwirkungen der Verbindungen wurden in der bereits weiter vorn beschriebenen Weise gemessen. Medroxyprogesteronazetat, die positive Kontrolle, rief eine bis zu 40 %ige Inhibition bei der Masse des Uterus von noch nicht geschlechtsreifen Mäusen hervor. Die Wirkungen der

Verbindung 2 konnten durchweg als Folge ihrer Progesteronwirkung angesehen werden. Die Verbindung hatte an sich weder eine Antiöstrogen-, noch eine Östrogenwirkung bis zu einer Dosis von 5 mg/kg. Bei der Dosis von 0,05 mg/kg wurde die Masse des Mäuse-Uterus um 50 % verringert, gleichzeitig wurde eine synergistische Wirkung mit Medroxyprogesteron beobachtet.

Die Verbindungen 4 und 11 vermochten bei alleiniger Verabreichung eine 38 %ige bzw. 56 %ige Verringerung der Uterusmasse von Mäusen hervorzurufen, eine Wirkung, die teilweise auf deren Antiöstrogen-Wirkungen zurückgeführt werden könnte. Von Verbindung 11 zeigte sich, daß sie eine synergistische Wirkung mit Medroxyprogesteron besitzt; Verbindung 4 bewirkte eine leichte Inhibition, wobei aber immerhin noch eine 17 %ige Reduzierung der Uterusmasse beobachtet wurde. Verbindung 5 der Formel (II) wies keine Antiöstrogen-Wirkung auf und vermochte die Uterusmasse auf Grund ihrer Progesteron-Wirkung um 34 % (0,05 mg/kg) zu verringern. Bei jener Dosis wurde keine Inhibition von Medroxyprogesteron beobachtet. Bei steigenden Dosierungen konnte indes eine schwache Östrogen-Wirkung festgestellt werden, wobei diese Wirkung jene des Medroxyprogestérons überwand. Es wurde eine geringfügige Zunahme der Uterusmasse erzielt. Bei Verbindung 7 zeigte sich, daß sie neben Antiöstrogen- und Östrogen-Wirkungen auch Progesteron-Wirkungen besitzt; sie rief bei der geringsten untersuchten Dosis eine leichte Medroxyprogesteron-Hemmung hervor.

- 40 -

In den Tabellen 2A und 2B ist eine Zusammenfassung der Östrogen/Antiöstrogen- und Progesteron-Wirkung dargestellt. Die angegebenen Prozentsätze beziehen sich auf die Zunahme/Verringerung der Uterusmasse von Mäusen.

Die Antitumor-Wirkungen von Verbindungen der Formel (I) und (II) sind in vitro gegenüber der Zelllinie MCF-7 des menschlichen Mamma-Adenokarzinoms sowie in vivo gegenüber DMBA-induzierten Mamma-Adenokarzinomen bei Ratten, ovarialem Karzinom bei Ratten, prostatischem Karzinom bei Ratten und gegenüber Uterussarkom bei Mäusen geprüft worden.

In Tabelle 3 können die Antitumor-Wirkungen von bestimmten Verbindungen der Formel (I) und (II) abgelesen werden. Die Ergebnisse sind folgendermaßen dargestellt:

Wirkung	IC <sub>50</sub> = Jene Konzentration der Verbindung, bei der 50 %ige Inhibition des Zellwachstums beobachtet werden konnte	
+++	10 <sup>-6</sup>	bis 5 x 10 <sup>-6</sup> M
++	5 x 10 <sup>-6</sup>	bis 10 <sup>-5</sup> M
+	10 <sup>-5</sup>	bis 5 x 10 <sup>-5</sup> M
-	5 x 10 <sup>-5</sup> M	

Tabelle 2A

Zusammenfassung der Östrogen-/Antiöstrogen- und Progesteron-Wirkungen von Verbindungen der Formel (I) und (II)

Ver- bin- dung Nr.	V e r a b r e i c h u n g		
	alleinig	mit Östradiol 0,05 mg/kg	mit Medroxyprogesteron, 0,06 mg/kg
2	Progesteron- Wirkung 50 % Reduktion	weder Syner- gismus noch Inhibition	synergistische Wir- kung, 53 %ige Reduk- tion im Vergleich zur Kontrolle
4	Antiöstrogen- Progesteron- Wirkung 31 % Reduktion	Antiöstrogen- Wirkung 21 % Reduktion	schwache Inhibition, 17 %ige Reduktion im gleich zur Kontrolle
5	Progesteron- Wirkung 34 % Reduktion	weder Syner- gismus noch Inhibition	keine Inhibition 34 % Reduktion
7	Östrogen- Progesteron- Wirkung	Antiöstrogen- Wirkung 27 % Reduktion	schwache Inhibition, 14 %ige Reduktion im Vergleich zur Kon- trolle
11	Antiöstrogen- Progesteron- Wirkung 56 % Reduktion	Antiöstrogen- Wirkung 31 % Reduktion	keine Inhibition 40 % Reduktion

Tabelle 2B

Zusammenfassung der Östrogen-/Antiöstrogen- und Progesteron-  
Wirkungen von Verbindungen der Formel (I) und (II)

Ver- bin- dung Nr.	alleinig	V e r a b r e i c h u n g	
		mit Östradiol 0,05 mg/kg	mit Medroxyprogesteron, 0,06 mg/kg
14	Östrogen- Wirkung 50 % Zunahme	Antiöstrogen- Wirkung 20 % Reduktion	
15	Östrogen- Wirkung 20 % Zunahme	Antiöstrogen- Wirkung 25 % Reduktion	
9	Östrogen- Wirkung 50 % Zunahme	keine Antiöstro- gen-Wirkung unter 10 % Reduktion	
13	Östrogen- Wirkung 50 % Zunahme	Antiöstrogen- Wirkung 25 % Reduktion	schwache Inhibition, 14 %ige Reduktion im Vergleich zur Kon- trolle
18	Östrogen- Wirkung 20 % Zunahme	keine Anti- östrogen- Wirkung unter 10 % Reduktion	keine Wirkung

Tabelle 3

Antitumor-Wirkung bestimmter Verbindungen der Formel (I) und (II) gegenüber der MCF-7-Zelllinie

Untersuchte Verbindung	Antitumor-Wirkung
4	+++
5	+++
7	+++
12	+++
13	+++
18	+++
2	++
14	++
15	++
16	++
6 (E)-Isomer	++

Es zeigt sich, daß die geprüften Verbindungen eine außerordentlich hohe in-vitro-Wirksamkeit gegen MCF-7-Brustdrüsenzellen besaßen; durch Steigern der Konzentration konnte der Tod der Zelllinie mit jeder Verbindung herbeigeführt werden.

Die Antitumor-Wirkung in vivo der Verbindungen 4 und 7 ist gegenüber dem DMBA-induzierten Brustdrüsen-Adenokarzinom der Ratte geprüft worden. Bei einer Dosis von 10 mg/kg bewirkte Verbindung 4 die Verlangsamung der Tumoren-Wachstumsgeschwindigkeit auf ein Achtel gegenüber

der bei den Kontrollvarianten beobachteten Wachstumsgeschwindigkeit. Die Antitumor-Wirkung der Verbindung 7 zeigte sich im Dosisbereich von 1,0 bis 30 mg/kg. In der höchsten geprüften Dosierung wurde ein Wachstumsstopp bei den Tumoren festgestellt (Tabelle 4).

Tabelle 4

Größe und Wachstum von DMBA-induzierten Tumoren während der Behandlung mit Verbindung 7 im Vergleich zur Kontrollgruppe

Tag der Behandlung	Kontrolle Tumorgröße	Wachstum	Verbindung 7 30 mg/kg Tumorgröße	Wachstum
1.	3,914	0	1,5188	0
3.	4,716	0,803	1,6739	0,1551
7.	8,509	4,596	1,3070	-0,2118
9.	11,622	7,708	1,0474	-0,4714
14.	16,176	12,262	0,1179	-0,5392
17.	17,473	12,826	0,0820	-0,5752
21.	22,695	18,049	0,0721	-0,5851
25.	29,542	24,896	0,0891	-0,5682
28.	35,115	30,469	0,09316	-0,5640
35.	32,803	28,156	0,1193	-0,5379

Die Größenangabe bezieht sich auf die Breite x Höhe des Tumors. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist eine Differenz zwischen Größen im Vergleich mit den Größen am ersten Behandlungstag. Eine geringere Antitumor-Wirkung als Ver-

bindung 7 gegenüber DMBA-induziertem Brustdrüsenkrebs wurde bei den Verbindungen 2, 12 und 13 beobachtet.

Die Wirkung der Verbindung 7 gegen Ovarialkarzinom der Ratte sowie Uterussarkom der Maus ist gegenüber transplantablen Tumoren nach den bereits weiter vorn beschriebenen Methoden geprüft worden. Nach zweiwöchiger Behandlung mit 100 mg/kg war die Größe des Uterussarkoms um 30 % kleiner als jene der Kontrolle; nach zehntägiger Behandlung mit 5 mg/kg war die Größe des Ovarialkarzinoms der Ratte im Vergleich zu Karzinomgröße bei der Kontrolle um 20 % kleiner.

Die Wirkung von Verbindung 2 gegenüber transplantierbaren prostatistischem Karzinom wurde nach der bereits weiter vorn beschriebenen Methode gemessen. Der 12 Tage lang mit Verbindung 2 behandelte Tumor (1 mg/kg) war um 29 % kleiner als der Tumor der Kontrollvariante.

Die akute Toxizität, LD<sub>50</sub> p.o., bei Mäusen variiert für die geprüften Verbindungen von 1000 bis 3200 mg/kg. Die klinischen Dosisbereiche für eine orale Verabreichung variieren von 10 bis 200 mg pro Tag und erwachsene Person.

Mit einem Perkin-Elmer R 24A oder einem Bruker WP 80 DS Instrument wurden die <sup>1</sup>H Kernmagnetischen Resonanz (NMR-) Spektren gemessen, wobei TMS als innerer Bezug verwendet wurde (Chemische Verschiebungen in  $\delta$ , ppm). Die Buchstaben s, d, t und m kennzeichnen ein Singulett, Dublett, Triplett bzw. Multiplett. Im gleichen Zusammenhang wird auch die Anzahl der Wasserstoffatome angegeben. Die

Massenspektren wurden mittels Kratos MS 80 RF aufgezeichnet, wobei ein direkter Einlaß und 70 EV Ionisationsspannung benutzt wurden.

### Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

#### Ausführungsbeispiel 1

##### 4-[(Tetrahydropyran-2-yl)oxyl]-1,2-diphenylbutan-1-on

Eine Mischung aus 19,6 g Desoxybenzoin, 20,9 g Tetrahydropyran-2-yl-ether - geschütztes Bromethanol, 1,0 g TEBAC und 50 ml 48 %ige Natriumhydroxid-Lösung wird 2 h lang bei 75 °C verrührt. Sodann wird Wasser zugesetzt und das Produkt in Toluol extrahiert. Die Toluol-Lösung wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Abschließend wird das Lösungsmittel abgedampft. Die Ausbeute ist quantitativ, das ölige Produkt enthält jedoch etwa 20 % O-Alkylierungs-Produkt.

#### Ausführungsbeispiel 2

##### a) 4-[(Tetrahydropyran-2-yl)oxyl]-1,1,2-triphenylbutan-1-ol

Zunächst wird ein Grignard-Komplex unter Trockenbedingungen hergestellt, indem 3,6 g Magnesiumdrehspänen in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran Gelegenheit gegeben wird, mit 23,6 g Brombenzen in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran zu reagieren. Sodann wird der in Ausführungsbeispiel 1 ge-

wonnene Evaporationsrückstand in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Die gekühlte Mischung wird in eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung geschüttet. Nach Schütteln wird die organische Schicht separiert. Die Extraktion wird mit Ether wiederholt. Sodann werden die organischen Schichten zusammengefaßt und über Natriumsulfat getrocknet. Abschließend wird das Lösungsmittel abgedampft.

b) 1,1,2-Triphenylbutan-1,4-diol

Der in Schritt a) gewonnene Evaporationsrückstand wird in einem Gemisch aufgelöst, welches aus 400 ml absolutem Ethanol, 10 g konzentrierter Schwefelsäure und 75 ml Wasser besteht. Das Gemisch wird 2 h lang bei Raumtemperatur verrührt. Die Lösung wird mit 2M Natriumhydroxid-Lösung neutralisiert, danach wird das Ethanol abgedampft. Dem Rückstand wird Wasser zugesetzt. Sodann wird das Produkt in Ethylazetat extrahiert. Die Ethylazetat-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird evaporiert. Das Produkt wird aus Toluol rekristallisiert. Die Ausbeute beträgt 16,5 g (52 % aus Desoxybenzoin), Schmelzpunkt 185 bis 187 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CO<sub>3</sub>OD): δ 2,06 (2H, q), 3,33 (2H, t), 3,92 (1H, t), 4,76 (2H, s), 6,85 bis 7,45 (13H, m), 7,68 (2H, dd).

c) 2,2,3-Triphenyltetrahydrofuran

Zunächst werden 31,8 g 1,1,2-Triphenylbutan-1,4-diol in

einer Mischung aus 400 ml absolutem Ethanol, 10 ml konzentrierter Schwefelsäure und 75 ml Wasser aufgelöst. Sodann wird das Gemisch 3 h lang bei 45 °C verrührt. Die Lösung wird mit 2M Natriumhydroxid-Lösung neutralisiert, sodann wird das Ethanol evaporiert. In den Rückstand wird Wasser hineingegeben, das Produkt wird in Toluol extrahiert. Die Toluol-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert. Die Rekrystallisation erfolgt aus Ethanol. Die Produktausbeute beträgt 26,4 g (88 %) bei einem Schmelzpunkt bei 112 bis 113 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,90 bis 2,60 (2H, m), 3,85 bis 4,55 (3H, m), 6,90 bis 7,45 (13H, m), 7,63 (2H, dd).

### Ausführungsbeispiel 3

#### a) 4-Azetoxy-1,1,2-triphenyl-1-buten

Zunächst werden 30,0 g 2,2,3-Triphenyltetrahydrofuran in 125 ml Essigsäure aufgelöst, sodann werden 25 ml 40 %ige Wasserstoffbromid-Essigsäure zugesetzt. Das Gemisch wird 1 h lang bei 75 °C verrührt. Das Lösungsmittel wird evaporiert, sodann wird 1M Natriumkarbonat-Lösung im Überschuß zugesetzt. Das Produkt wird in Toluol extrahiert. Die Toluol-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird evaporiert. Das Produkt wird aus wässrigem Methanol rekrystallisiert. Die Ausbeute beträgt 28,7 g (84 %) bei einem Schmelzpunkt bei 81 bis 83 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,82 (3H, s), 2,78 (2H, t), 4,02 (2H, t), 6,85 (5H, s), 7,02 (5H, s), 7,21 (5H, s).

MS: m/z 342 ( $M^+$ , 5), 282 (64), 205 (28), 191 (100), 167 (27), 91 (70)

b) 1,1,2-Triphenyl-1-buten-4-ol

34,2 g 4-Azetoxy-1,1,2-triphenyl-1-buten werden in 200 ml 94 %igem Ethanol aufgelöst, sodann werden 20 ml Wasser und 45 ml einer 20 %igen Natriumhydroxid-Lösung zugesetzt. Das Gemisch wird 1 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Die Lösung wird mit 2M Salzsäure neutralisiert, sodann wird das Ethanol evaporiert. Dem Rückstand wird Wasser zugesetzt. Das Produkt wird in Ethylazetat extrahiert, die Ethylazetat-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird evaporiert. Das Produkt wird aus einem Gemisch aus Wasser und Methanol rekristallisiert. Die Ausbeute beträgt 23,7 g (79 %) mit einem Schmelzpunkt bei 117 bis 119 °C.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,34 (1H, s), 2,73 (2H, t), 3,05 (2H, t), 6,90 (5H, s), 7,11 (5H, s), 7,25 (5H, s)

c) 4-Tosyloxy-1,1,2-triphenyl-1-buten

Die Reaktion wird unter Trockenbedingungen durchgeführt. Zunächst werden 30,0 g 1,1,2-Triphenyl-1-buten-4-ol in 100 ml trockenem Pyridin aufgelöst. Sodann werden unter Verrühren und Kühlen der Mischung auf Eis 57,0 g 4-Toluensulfonsäurechlorid in 50 ml trockenem Pyridin tropfenweise der Mischung zugesetzt. Die Mischung wird 6 h lang bei 0 °C verrührt. Sodann werden 250 ml eiskaltes Wasser und 750 ml kalte 2M Salzsäure zugesetzt. Der Niederschlag wird mittels Filtration gesammelt und dann mit Wasser gewaschen.

Abschließend wird das Produkt aus Ethanol rekristallisiert. Die Ausbeute beträgt 36,8 g (81 %); Schmelzpunkt 137 bis 139 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,32 (3H, s), 2,77 (2H, t), 3,92 (2H, t), 6,86 (5H, s), 6,98 (5H, s), 7,16 (2H, d), 7,21 (5H, s), 7,60 (2H, d).

#### Ausführungsbeispiel 4

4-[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]-2-phenyl-1-(4-methoxyphenyl)-butan-1-on

Die Verbindung wird nach der in Ausführungsbeispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise aus 22,6 g 4-Methoxydesoxybenzoin und 20,9 g Tetrahydropyran-2-yl-ether - geschütztem Bromoethanol hergestellt.

#### Ausführungsbeispiel 5

a) 4-[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]-1,2-diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-ol (RR,SS und RS,SR)

Die (RR,SS)-Isomere werden aus dem in Ausführungsbeispiel 1 gewonnenen Evaporationsrückstand sowie 28,1 g 4-Bromoanisol nach der in Ausführungsbeispiel 2a beschriebenen Vorgehensweise hergestellt.

Die (RS,SR)-Isomere werden aus dem in Ausführungsbeispiel 4 gewonnenen Evaporationsrückstand sowie aus 23,6 g Bromobenzen in der gleichen Weise wie die obigen (RR,SS)-Isomere hergestellt.

b) 1,2-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)butan-1,4-diol  
(RR,SS und RS,SR)

Die (RR,SS)-Isomere werden aus dem in Schritt a) erhaltenen Evaporationsrückstand der (RR,SS)-Isomere nach der in Ausführungsbeispiel 2b beschriebenen Vorgehensweise hergestellt. Das Produkt wird aus Toluol rekristallisiert. Die Ausbeute beträgt 13,9 g (40 % aus Desoxybenzoin); Schmelzpunkt 124 bis 126 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD): δ 2,06 (2H, q), 3,32 (2H, t), 3,77 (3H, s), 3,84 (1H, dd), 4,78 (2H, s), 6,80 bis 7,25 (12H, m), 7,56 (2H, d).

Die (RS,SR)-Isomere werden aus dem Evaporationsrückstand der in Schritt a) gewonnenen (RS,SR)-Isomere in der gleichen Weise wie die obigen (RR,SS)-Isomere hergestellt. Das Produkt wird aus Toluol rekristallisiert. Die Ausbeute beträgt 16,0 g (46 % aus 4-Methoxydesoxybenzoin); Schmelzpunkt 172 bis 174 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD): δ 2,03 (2H, q), 3,32 (2H, t), 3,63 (3H, s), 3,86 (1H, t), 4,75 (2H, s), 6,54 (2H, d), 6,95 bis 7,45 (10H, m), 7,65 (2H, dd).

c) 2,3-Diphenyl-2-(4-methoxyphenyl)tetrahydrofuran  
(RR,SS und RS,SR)

Die (RR,SS)-Isomere werden aus dem Evaporationsrückstand der in Schritt a) gewonnenen (RR,SS)-Isomere nach der in Ausführungsbeispiel 2c beschriebenen Vorgehensweise hergestellt. Das Produkt wird aus Isopropanol rekristallisiert.

Die Ausbeute beträgt 16,2 g (49 % aus Desoxybenzoin);  
Schmelzpunkt 116 bis 118 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,90 bis 2,60 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,80 bis 4,50 (3H, m), 6,85 (2H, d), 7,02 (10H, s), 7,52 (2H, d),

MS: m/z (M<sup>+</sup>, 13), 212 (85), 135 (87), 118 (93), 117 (100), 100 (44), 91 (42), 77 (50)

Die (RS,SR)-Isomere werden aus 34,8 g (RS,SR)-1,2-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)butan-1,4-diol in der gleichen Weise wie die obigen (RR,SS)-Isomere hergestellt, danach wird eine Mischung aus (RS,SR)- und (RR,SS)-Isomeren gewonnen. Der Evaporationsrückstand wird aus Isopropanol rekristallisiert. Das aus (RR,SS)-Isomeren bestehende Präzipitat wird durch Filtration beseitigt. Die Mutterlauge wird evaporiert, und der Evaporationsrückstand wird aus Methanol rekristallisiert. Die Produktausbeute beträgt 4,6 g (14 %) mit einem Schmelzpunkt bei 74 bis 76 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,95 bis 2,60 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,80 bis 4,55 (3H, m), 6,54 (2H, d), 6,90 bis 7,45 (10H, m), 7,59 (2H, dd).

#### Ausführungsbeispiel 6

a) 1,2-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-1-buten-4-ol (Z und E)

(Z)-Isomer: (Z)-1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-buten-4-ol (siehe Ausführungsbeispiel 13a) wird in Methanol aufgelöst, sodann wird ein Überschuß an Diazomethan zugesetzt. Nach Vollendung der Reaktion wird das Lösungsmittel eva-

poriert. Die Rekrystallisation wird aus Petrolether vorgenommen. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ, der Schmelzpunkt liegt bei 121 bis 123 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28 (1H, s), 2,73 (2H, t), 3,57 (2H, t), 3,65 (3H, s), 6,53 (2H, d), 6,80 (2H, d), 7,15 (5H, s), 7,29 (5H, s).

MS: m/z 330 (M<sup>+</sup>, 79), 299 (100), 221 (46), 191 (70), 121 (46), 91 (60)

(E)-Isomer: Das Produkt wird aus (E)-1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-buten-4-ol (siehe Ausführungsbeispiel 13a) in der gleichen Weise wie das entsprechende (Z)-Isomer hergestellt. Der Schmelzpunkt liegt bei 107 bis 110 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,31 (1H, s), 2,80 (2H, t), 3,61 (2H, t), 3,81 (3H, s), 6,80 bis 7,35 (14H, m).

(Z,E)-Isomergemisch: Die Reaktion wird unter Trockenbedingungen durchgeführt. Zunächst werden 34,8 g 1,2-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)butan-1,4-diol in 200 ml Essigsäureanhydrid aufgelöst. Sodann werden 30 ml Azetylchlorid zugesetzt. Die Mischung wird 2 h lang bei 100 °C gehalten, sodann wird das Lösungsmittel evaporiert. (Bei dem Zwischenprodukt handelt es sich um reines (Z,E)-4-Azetoxy-1,2-diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-1-(buten). Nunmehr werden dem Evaporationsrückstand 200 ml 94 %iges Ethanol, 20 ml Wasser und 45 ml 20 %ige Natriumhydroxid-Lösung zugesetzt. Das Gemisch wird 1 h lang unter Rück-

flußbedingungen erhitzt. Die Lösung wird mit 2M Salzsäure neutralisiert, sodann wird das Ethanol abgedampft. Dem Rückstand wird Wasser zugesetzt, und das Produkt wird in Ethylazetat extrahiert. Die Ethylazetat-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert. Die Ausbeute des reinen Isomer-Gemisches (Z:E 7:3) ist quantitativ, der Schmelzpunkt liegt bei 91 bis 105 °C. Der Evaporationsrückstand wird aus einer Mischung aus Hexan und Ethanol (95:5) rekrystallisiert, danach werden 14,5 g (44 %) (Z)-Isomer gewonnen.

b) 4-Bromo-1,2-diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-1-buten (Z)

Zunächst werden 33,0 g (Z)-1,2-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-1-buten-4-ol in 500 ml trockenem Azetonitril aufgelöst. Sodann werden unter Verrühren 39,3 g Triphenylphosphin und 49,8 g Tetrabromkohlenstoff zugesetzt. Das Verrühren wird über 1 h hinweg bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Lösungsmittel wird evaporiert, und der Evaporationsrückstand wird in heißem Petrolether aufgelöst. Das unlösliche Material wird durch Filtration beseitigt. Die Mutterlauge wird evaporiert, und der Evaporationsrückstand wird aus Methanol rekrystallisiert. Die Produktausbeute beträgt 26,7 g (68 %); Schmelzpunkt 116 bis 118 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,01 (2H, t), 3,28 (2H, t), 3,67 (3H, s), 6,54 (2H, d), 6,80 (2H, d), 7,17 (5H, s), 7,32 (5H, s).

MS: m/z 392/394 (M<sup>+</sup>, 86), 299 (65), 221 (79), 191 (94), 121 (100), 91 (50)

Ausführungsbeispiel 7

1,2-Diphenyl-1-(4-benzyloxyphenyl)butan-1,4-diol (RR,SS;  
RS,SR)

Das (RR,SS; RS,SR)-Isomergemisch wird gemäß der in Ausführungsbeispiel 9 beschriebenen Vorgehensweise aus 13,2 g Zinnsaldehyd und 28,8 g 4-Benzyloxybenzophenon hergestellt. Die Rekristallisation erfolgt aus Toluol. Die Ausbeute beträgt 32,5 g (77 %); Schmelzpunkt 109 bis 115 °C. Das Produkt enthält beide Isomer-Paare (RR,SS : RS,SR 1 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,88 bis 2,24 (2H, m), 3,3 (2H, t), 3,85 (1H, t), 4,76 (2H, s), 4,91 (1H, s), 5,07 (1H, s), 6,62 (1H, d), 6,86 bis 7,49 (16H, m), 7,57 (1H, d), 7,65 (1H, dd)

Ausführungsbeispiel 8

a) 1,2-Diphenyl-1-(4-benzyloxyphenyl)-1-buten-4-ol  
(Z und E)

Das (Z, E)-Isomergemisch wird aus 42,4 g 1,2-Diphenyl-1-(4-benzyloxyphenyl)butan-1,4-diol (RR,SS : RS,SR 1 : 1) nach der in Ausführungsbeispiel 6a beschriebenen Vorgehensweise hergestellt. (Bei dem Intermediärprodukt handelt es sich um reines (Z, E)-4-Azetoxy-1,2-diphenyl-1-(4-benzyloxyphenyl)-1-buten (Z:E, 7:3)).

## Isolation des (Z)-Isomers:

Nach der Hydrolyse-Stufe bildet sich ein Niederschlag, der durch Filtration gesammelt wird. Der Niederschlag wird aus Toluol-Petrolether (1:1) rekristallisiert, worauf 15,1 g (37 %) des (Z)-Isomers gewonnen werden. Schmelzpunkt bei 141 bis 143 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,30 (1H, s), 2,73 (2H, t), 3,57 (2H, t), 4,90 (2H, s), 6,60 (2H, d), 6,81 (2H, d), 7,15 (5H, s), 7,30 (5H, s), 7,31 (5H, s)

MS: m/z 406 (M<sup>+</sup>, 28), 91 (100)

## Isolation des (E)-Isomers:

Nach der Filtration der Hydrolyse-Lösung wird ein weiterer Niederschlag gebildet, welcher ebenfalls vermittels Filtration gesammelt wird. Die Rekristallisation des Niederschlages aus Toluol-Petrolether (1:4) ergibt 2,0 g (5 %) des (E)-Isomers. Schmelzpunkt 96 bis 98 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,30 (1H, s), 2,79 (2H, t), 3,59 (2H, t), 5,05 (2H, s), 6,84 bis 7,47 (19H, m)

MS: m/z 406 (M<sup>+</sup>, 5), 91 (100)

b) 4-Chloro-1,2-diphenyl-1-(4-benzyloxyphenyl)-1-buten  
(Z und E)

(Z)-Isomer: Zunächst werden 40,6 g (Z)-1,2-Diphenyl-1-(4-benzyloxyphenyl)-1-buten-4-ol in 400 ml trockenem Azetonitril aufgelöst. Sodann werden 32,8 g Triphenylfosfin und 76,9 g Tetrachlorkohlenstoff zugesetzt. Die Mischung wird

- 57 -

1 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Während des Abkühlens wird das Produkt ausgefällt und gefiltert. Die Rekristallisation erfolgt aus Ethanol. Die Ausbeute beträgt 39,5 g (93 %) bei einem Schmelzpunkt von 115 bis 116 °C/128 bis 129 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,91 (2H, t), 3,41 (2H, t), 4,91 (2H, s), 6,60 (2H, d), 6,81 (2H, d), 7,16 (5H, s), 7,32 (10H, s)

MS: m/z 424/426 (M<sup>+</sup>, 7/4), 91 (100)

(E)-Isomer: Das (E)-Isomer wird in der gleichen Weise wie das obige (Z)-Isomer hergestellt. Das Produkt wird aus Methanol rekristallisiert. Die Ausbeute beträgt 35,2 g (83 %); Schmelzpunkt 91 bis 93 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,97 (2H, t), 3,43 (2H, t), 5,06 (2H, s), 6,83 bis 7,48 (19H, m)

#### Ausführungsbeispiel 9

a) 1,2-Diphenyl-1-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-butan-1,4-diol (RR,SS und RS, SR)

Die Reaktion wird unter Trockenbedingungen vorgenommen. Zunächst werden 2,1 g Lithiumaluminiumhydrid und 50 ml trockenes Tetrahydrofuran in einen Kolben eingebracht. Sodann werden unter Verrühren und Halten der Temperatur bei 25 bis 35 °C 13,2 g Zinnamaldehyd in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran zugesetzt. Das Verrühren wird über weitere

- 58 -

30 min bei Raumtemperatur fortgesetzt. Sodann werden unter Verrühren 26,9 g 4-[2-(N,N-Dimethylamino)]ethoxybenzophenon in 70 ml trockenem Tetrahydrofuran zugesetzt. Die Temperatur wird während des Zusetzens bei 35 bis 45 °C gehalten. Nach zweistündigem Verrühren bei 40 °C wird das Reaktionsgemisch in 150 ml 25 %iger Ammoniumchlorid-Lösung hineingeschüttet, worauf das Aluminiumhydroxid ausfällt und abfiltriert wird. Das Filtrat wird in einen Scheidetrichter überführt, die organische Schicht wird separiert. Die wäßrige Schicht wird noch einmal mit 60 ml Ethylazetat extrahiert. Die organischen Schichten werden zusammengenommen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird evaporiert. Der Rückstand wird aus Toluol rekristallisiert. Die Ausbeute beträgt 27,5 g (68 %). Das Produkt enthält sowohl (RR,SS)- als auch (RS,SR)-Isomer-Paare, das (RR,SS)-Paar liegt auf Grund der Löslichkeitsunterschiede angereichert vor.

Isolation der (RR,SS)-Isomere:

Die Rekristallisation des obigen Produktes aus Azeton ergibt 13,8 g (34 %) des (RR,SS)-Isomer-Paares. Der Schmelzpunkt liegt bei 165 bis 167 °C (aus Toluol).

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OC): δ 2,07 (2H, q), 2,33 (6H, s), 2,76 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,86 (1H, dd), 4,10 (2H, t), 4,76 (2H, s), 6,80 bis 7,25 (12H, m), 7,58 (2H, d).

Isolation der (RS,SR)-Isomere:

Die obige Azeton-Stammlauge wird evaporiert. Die zweimalige Rekristallisierung des Rückstandes aus Azeton er-

ergibt 5,3 g (13 %) des (RS,SR)-Isomer-Paares. Schmelzpunkt 139 bis 141 °C (aus Toluol).

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD): δ 2,03 (2H, q), 2,27 (6H, s), 2,64 (2H, t), 3,32 (2H, t), 3,86 (1H, t), 3,93 (2H, t), 4,76 (2H, s), 6,56 (2H, d), 6,95 bis 7,45 (10H, m), 7,66 (2H, dd).

b) 2,3-Diphenyl-2-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-tetrahydrofuran (RR,SS)

Die Verbindung wird aus 40,5 g (RR,SS)-1,2-Diphenyl-1-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]butan-1,4-diol in der gleichen Weise wie 2,2,3-Triphenyltetrahydrofuran in Ausführungsbeispiel 2c hergestellt, wobei allerdings anstelle von 10 ml konzentrierter Schwefelsäure 15 ml konzentrierte Schwefelsäure eingesetzt werden. Die Rekrystallisation erfolgt aus Ethanol. Die Produktausbeute beträgt 29,8 g (77 %); Schmelzpunkt 83 bis 85 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,90 bis 2,50 (2H, m), 2,30 (6H, s), 2,68 (2H, t), 4,02 (2H, t), 3,85 bis 4,50 (3H, m), 6,87 (2H, d), 7,02 (10H, s), 7,51 (2H, d).

MS: m/z 387 (M<sup>+</sup>, 2 %), 269 (5%), 117 (22), 91 (7), 72 (10), 58 (100)

#### Ausführungsbeispiel 10

a) 4-Azetoxy-1,2-diphenyl-1-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1-buten (Z,E)

- 60 -

Die Reaktion wird unter Trockenbedingungen vorgenommen. Zunächst werden 40,5 g von entweder (RR,SS)- oder (RS,SR)-1,2-Diphenyl-1-[4- $\bar{2}$ -(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-butan-1,4-diol und 150 ml Essigsäureanhydrid in einen Kolben eingebracht. Sodann wird die Temperatur auf 90 °C gesteigert, wo sie gehalten wird, bis die primäre OH-Gruppe vollständig azetyliert ist.

[4-Azetoxy-1,2-diphenyl-1-[4- $\bar{2}$ -(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]butan-1-ol wird als Zwischenprodukt gewonnen; der Schmelzpunkt des (RR,SS)-Isomer-Paares liegt bei 97 bis 99 °C. Während des Verrührens des Reaktionsgemisches werden bei 90 °C 30 ml Azetylchlorid in 50 ml Essigsäureanhydrid zugesetzt. Das Verrühren wird bei dieser Temperatur über 2 h hinweg fortgesetzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft. Sodann werden 1M Natriumkarbonat-Lösung im Überschuß zugesetzt, worauf das Produkt in Toluol extrahiert wird. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert. Die Ausbeute des reinen Isomer-Gemisches (Z:E 2:1) ist quantitativ. Der Schmelzpunkt des (Z)-Isomers - aus dem entsprechenden (Z)-Alkohol durch Rückflußerhitzen in Essigsäure hergestellt - beträgt 67 bis 69 °C.

b) 1,2-Diphenyl-1-[4- $\bar{2}$ -(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1-buten-4-ol (Z und E)

Weg 1: Die Verbindung wird aus 44,7 g (Z,E) 4-Azetoxy-1,2-diphenyl-1-[4- $\bar{2}$ -(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1-buten (Z:E 2:1) in der gleichen Weise wie 1,1,2-Triphenyl-1-buten-4-ol in Ausführungsbeispiel 3b hergestellt. Die Ausbeute des reinen Gemisches der Isomere (Z:E 2:1) ist

quantitativ; Schmelzpunkt 93 bis 100 °C.

Weg 2: Entweder 40,5 g 1,2-Diphenyl-1- $\sqrt{4}$ - $\sqrt{2}$ -(N,N-dimethylamino)ethoxy/phenyl/butan-1,4-diol oder 38,7 g 2,3-Diphenyl-2- $\sqrt{4}$ - $\sqrt{2}$ -(N,N-dimethylamino)ethoxy/phenyl/tetrahydrofuran (entweder RR,SS)- oder (RS,SR)-Isomer-Paar) werden in 250 ml trockenem Ethanol aufgelöst, welches einen Überschuß an Wasserstoffchloridgas enthält. Das Gemisch wird 1 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt, sodann wird das Lösungsmittel evaporiert. Gewonnen wird ein Gemisch der (Z)- und (E)-Isomere in Gestalt von Hydrochlorid-Salzen. Das Produkt kann in der folgenden Weise aus der Salzform freigesetzt werden. Der Evaporationsrückstand wird in 1M Natriumkarbonat-Lösung suspendiert, danach wird das Produkt in Ethylazetat als eine freie Base extrahiert. Die Ethylazetat-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert. Die Ausbeute des Gemisches der Isomere (Z:E 2:1) ist quantitativ, die Mischung enthält jedoch als Verunreinigung 5 % 2,3-Diphenyl-2- $\sqrt{4}$ - $\sqrt{2}$ -(N,N-dimethylamino)ethoxy/phenyl/tetrahydrofuran.

Weg 3: Entweder 40,5 g 1,2-Diphenyl-1- $\sqrt{4}$ - $\sqrt{2}$ -(N,N-dimethylamino)ethoxy/phenyl/butan-1,4-diol oder 38,7 g 2,3-Diphenyl-2- $\sqrt{4}$ - $\sqrt{2}$ -(N,N-dimethylamino)ethoxy/phenyl/tetrahydrofuran (entweder (RR,SS)- oder (RS,SR)-Isomere) werden in 250 ml heißer konzentrierter Salzsäure aufgelöst. Das Gemisch wird 15 min lang bei 90 bis 100 °C verrührt. Die gekühlte Mischung wird mit 48 %iger Natriumhydroxid-Lösung neutralisiert, daran anschließend wird das Produkt in Ethylazetat extrahiert. Sodann wird die Ethylazetat-Lösung

- 62 -

über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird evaporiert. Die Ausbeute an Isomergemisch (Z:E 1:2) ist quantitativ, das Gemisch enthält jedoch als Verunreinigung etwa 5 % 2,3-Diphenyl-2-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]-phenyl]tetrahydrofuran.

Isolation des (Z)-Isomers als eine freie Base:

Das Isomergemisch ((Z:E 2:1) aus Weg 1) wird aus Toluol rekristallisiert, worauf 15,9 g (41 %) des (Z)-Isomers gewonnen werden; Schmelzpunkt 110 bis 112 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,23 (6H, s), 2,60 (2H, t), 2,71 (2H, t), 3,53 (2H, t), 3,89 (2H, t), 6,53 (2H, d), 6,78 (2H, d), 7,12 (5H, s), 7,28 (5H, s)

Isolation des (Z)-Isomers aus Hydrochlorid-Salz:

Das Isomergemisch (Z:E 2:1) aus Weg 1 wird in Ethanol aufgelöst und mit einem Überschuß an konzentrierter Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird evaporiert, daran anschließend wird der Rückstand zweimal aus Ethanol rekristallisiert, worauf 12,3 g (29 %) (Z)-Isomer als Hydrochlorid-Salz gewonnen werden. Schmelzpunkt beträgt 166 bis 168 °C (aus Azeton). Das Hydrochlorid-Salz des (Z)-Isomers kann darüber hinaus aus der (Z)-Isomerbase beispielsweise folgendermaßen hergestellt werden. Das (Z)-Isomer wird in Ethanol aufgelöst. Sodann wird Hydrochlorid-Gas in die Lösung eingeleitet. Abschließend wird das Lösungsmittel evaporiert.

Isolation des (E)-Isomers:

Die bei der Isolation des Hydrochlorid-Salzes des (Z)-

Isomers gewonnenen Stammlaugen werden zusammengegeben, und das Lösungsmittel wird evaporiert. Der Evaporationsrückstand wird aus Azeton rekristallisiert, worauf 9,7 g (23 %) des (E)-Isomers als Hydrochlorid-Salz gewonnen werden. Der Schmelzpunkt liegt bei 235 bis 237 °C. Das (E)-Isomer kann aus der Salzform in der gleichen Weise freigesetzt werden, wie das obige Isomergemisch. Der Schmelzpunkt des als freie Base vorliegenden (E)-Isomers liegt bei 129 bis 131 °C (aus Toluol).

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,31 (6H, s), 2,71 (2H, t), 2,78 (2H, t), 3,57 (2H, t), 4,05 (2H, t), 6,87 (2H, d), 6,94 (5H, s), 7,10 (5H, s), 7,21 (2H, d).

c) 4-Chloro-1,2-diphenyl-1-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1-butan (Z und E)

(Z)-Isomer: Die Reaktion wird unter Trockenbedingungen durchgeführt. Zunächst werden 42,4 g (Z)-1,2-Diphenyl-1-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1-buten-4-ol in 250 ml Chloroform aufgelöst. Sodann werden tropfenweise 23,8 g Thionylchlorid zugesetzt. Die Mischung wird 3 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Lösungsmittel wird evaporiert; daran anschließend wird das Produkt aus Ethylazetat rekristallisiert. Die Ausbeute an Hydrochlorid-Salz beträgt 36,7 g (83 %) bei einem Schmelzpunkt bei 194 bis 196 °C. Das Produkt kann aus der Salzform mit 1 M Natriumkarbonat-Lösung freigesetzt werden, daran anschließend wird das Produkt in Toluol extrahiert. Die Toluollösung wird getrocknet, und das Lösungsmittel wird evaporiert. Der Schmelzpunkt liegt bei 108 bis 110 °C (aus Azeton).

- 64 -

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{): } \delta$  2,27 (6H, s), 2,63 (2H, t), 2,91 (2H, t), 3,41 (2H, t), 3,92 (2H, t), 6,54 (2H, d), 6,79 (2H, d), 7,15 (5H, s), 7,31 (5H, s).

MS: m/z 405/407 ( $\text{M}^+$ , 7/3), 72 (20), 58 (100)

Das Zitronensäuresalz kann folgendermaßen zubereitet werden:

Zunächst werden 40,6 g des (Z)-Isomers in Gestalt freier Base in 175 ml warmem Azeton sowie 24,3 g Zitronensäure in 100 ml warmem Azeton aufgelöst. Sodann werden die Lösungen zusammengegeben, und die Mischung wird zum Abkühlen stehengelassen. Abschließend wird das Zitrat durch Filtration gesammelt. Der Schmelzpunkt liegt bei 160 bis 162 °C.

(E)-Isomer: Die Verbindung wird aus (E)-1,2-Diphenyl-1-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1-buten-4-ol in der gleichen Weise wie das entsprechende (Z)-Isomer hergestellt. Das Hydrochlorid-Salz wird aus Toluol kristallisiert. Die Ausbeute beträgt 35,8 g (81 %) bei einem Schmelzpunkt von 183 bis 185 °C. Das Produkt kann aus der Salzform in der gleichen Weise wie das entsprechende (Z)-Isomer freigesetzt werden. Der Schmelzpunkt beträgt dann 69 bis 71 °C (aus Hexan).

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{): } \delta$  2,34 (6H, s), 2,74 (2H, t), 2,97 (2H, t), 3,43 (2H, t), 4,08 (2H, t), 6,80 bis 7,30 (14H, m).

MS: m/z 405/407 ( $\text{M}^+$ , 7/3), 72 (19), 58 (100)

Ausführungsbeispiel 11

## a) 4-Benzylloxy-1,2-diphenylbutan-1-ol

Die Verbindung wird aus 19,6 g Desoxybenzoin und 21,5 g benzylether-geschütztem Bromoethanol gemäß der in Ausführungsbeispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise hergestellt.

Ausführungsbeispiel 12

## a) 4-Benzylloxy-1,2-diphenyl-1-[4-(tetrahydropyran-2-yl)-oxy]phenylbutan-1-ol (RR,SS)

Die Verbindung wird aus dem in Ausführungsbeispiel 11 gewonnenen Evaporationsrückstand und 38,6 g tetrahydropyran-2-yl-ether-geschütztem 4-Bromophenol nach der in Ausführungsbeispiel 2a beschriebenen Vorgehensweise hergestellt.

## b) 4-Benzylloxy-1,2-diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)butan-1-ol (RR,SS)

Die Verbindung wird aus dem in Schritt a) gewonnenen Evaporationsrückstand nach der in Ausführungsbeispiel 2b beschriebenen Vorgehensweise hergestellt.

## c) 1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)butan-1,4-diol (RR,SS)

Der in Schritt b) gewonnene Evaporationsrückstand wird in 300 ml 94 %igen Ethanol aufgelöst. Sodann werden 2 g 5 %iges Palladium-auf-Holzkohle zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre

- 66 -

verrührt, bis ein Äquivalent Wasserstoff verbraucht ist. Der Katalysator wird abgefiltert. Nach dem Evaporieren des Lösungsmittels wird das Produkt aus Toluol kristallisiert. Die Ausbeute beträgt 12,7 g (38 % aus Desoxybenzoin); Schmelzpunkt 192 bis 194 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD): δ 2,08 (2H, q), 3,34 (2H, t), 3,83 (1H, dd), 4,76 (3H, s), 6,76 (2H, d), 6,85 bis 7,25 (10H, m), 7,47 (2H, d)

d) 2,3-Diphenyl-2-(4-hydroxyphenyl)tetrahydrofuran  
(RR,SS und RS,SR)

Die (RR,SS)-Isomere werden aus 33,4 g (RR,SS)-1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)butan-1,4-diol gemäß der in Ausführungsbeispiel 2c beschriebenen Vorgehensweise hergestellt. Als Lösungsmittel in der Extraktionsstufe wird Ethylazetat verwendet. Das Produkt wird aus Isopropanol rekristallisiert. Die Ausbeute nach dem Trocknen beträgt 28,1 g (89 %) bei einem Schmelzpunkt von 137 bis 140 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,85 bis 2,60 (2H, m), 3,80 bis 4,45 (3H, m), 4,79 (1H, s), 6,75 (2H, d), 7,01 (10H, s), 7,44 (2H, d)

MS: 316 (M<sup>+</sup>, 6), 121 (25), 118 (100), 117 (52)

Die (RS,SR)-Isomere: Das Lösungsmittel der obigen Isopropanol-Mutterlauge wird evaporiert. Der Evaporationsrückstand wird aus Toluol rekristallisiert, worauf (RS,SR)-Isomere bei geringer Ausbeute gewonnen werden; Schmelzpunkt 119 bis 132 °C.

- 67 -

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CD}_3\text{OD): } \delta$  1,85 bis 2,50 (2H, m), 3,75 bis 4,45 (3H, m), 4,75 (1H, s), 6,41 (2H, d), 6,80 bis 7,45 (10H, m), 7,62 (12H, dd)

### Ausführungsbeispiel 13

a) 1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-buten-4-ol (Z und E)

Weg 1: Zunächst werden 31,6 g 2,3-Diphenyl-2-(4-hydroxyphenyl)tetrahydrofuran in 125 ml Essigsäure aufgelöst; daran anschließend werden 25 ml 40 %ige Wasserstoffbromid-Essigsäure zugesetzt. Sodann wird das Gemisch 1 h lang bei 75 °C verrührt. Das Lösungsmittel wird evaporiert. (Bei dem Zwischenprodukt handelt es sich um 4-Azetoxy-1-buten-Derivat). Der Evaporationsrückstand wird in einer aus 200 ml 94 %igem Ethanol, 20 ml Wasser und 60 ml 20 %iger Natriumhydroxid-Lösung bestehenden Mischung aufgelöst. Sodann wird die Mischung 1 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Die Lösung wird mit 2M Salzsäure neutralisiert, daran anschließend wird das Ethanol evaporiert. Dem Rückstand wird Wasser zugesetzt, und das Produkt wird in Ethylazetat extrahiert. Die Ethylazetat-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert. Der Evaporationsrückstand wird mit Holzkohle in Methanol behandelt.

Das Methanol wird evaporiert, und das Produkt wird aus Toluol kristallisiert. Die Ausbeute an reinem Isomergemisch (Z:E 1:1) beträgt 22,8 g (72 %); Schmelzpunkt 164 bis 167 °C.

- 68 -

Weg 2: Zunächst werden 33,0 g 2,3-Diphenyl-2-(4-methoxyphenyl)tetrahydrofuran in 100 ml Essigsäure aufgelöst; daran anschließend werden 50 ml 40 %ige Bromwasserstoff-Essigsäure zugesetzt. Das Gemisch wird 2 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Sodann werden 50 ml Bromwasserstoff-Essigsäure zugesetzt und die Erhitzung unter Rückflußbedingungen wird über weitere 2 h hinweg fortgesetzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft. (Das Intermediärprodukt ist 4-Azetoxy-1-buten-Derivat). Die Hydrolyse des Esters sowie die Reinigung werden gemäß der Vorgehensweise des obigen Weges 1 vollzogen. Die Ausbeute an reinem Isomergemisch (Z:E 1:1) beträgt 11,7 g (37 %).

Isolation des (E)-Isomers: Zunächst werden 20,0 g des Isomergemisches in warmem Methylenchlorid aufgelöst; sodann wird ein Überschuß an 2M Natriumhydroxid-Lösung zugesetzt. Nach Vermischen oder Schütteln wird das Gemisch gefiltert. Der Niederschlag, bei dem es sich um das (E)-Isomer in Gestalt eines Natrium-Salzes handelt, wird in 2M Salzsäure suspendiert. Sodann wird das (E)-Isomer als freies Phenol in Ethylazetat extrahiert. Die Ethylazetat-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert.

Abschließend wird das (E)-Isomer aus Wasser-Methanol (50:50) rekristallisiert. Die Ausbeute beträgt 7,2 g (36 %); Schmelzpunkt 165 bis 167 °C.

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CD}_3\text{COCD}_3\text{): } \delta$  2,78 (2H, t), 3,54 (2H, t), 6,83 (2H, d), 6,90 bis 7,35 (12H, m), 8,32 (1H, s)

MS: m/z 316 ( $M^+$ , 64), 285 (100), 207 (87), 191 (58), 107 (55), 91 (94)

Das Natriumsalz kann in der oben beschriebenen Weise hergestellt werden. Ein anderes Verfahren beinhaltet das Auflösen des reinen (E)-Isomers in Ethanol, das Zusetzen einer äquivalenten Menge von Natriumhydroxid in Ethanol sowie das Evaporieren des Lösungsmittels. Abschließend wird das Natriumsalz mit Azeton gewaschen. Schmelzpunkt 216 bis 226 °C.

Isolation des (Z)-Isomers: Die Natriumhydroxid-Methylenchlorid-Mutterlauge wird in einen Scheidetrichter überführt. Die Methylenchlorid-Schicht wird beseitigt. Die Wasserschicht wird mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert, worauf eine Ethylazetat-Extraktion vorgenommen wird. Die Ethylazetat-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird evaporiert. Abschließend wird das (Z)-Isomer aus Wasser-Methanol (50:50) rekristallisiert. Die Ausbeute beträgt 6,2 g (31 %); Schmelzpunkt 169 bis 171 °C.

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CD}_3\text{COCD}_3\text{): } \delta$  2,70 (2H, t), 3,52 (2H, t), 6,48 (2H, d), 6,74 (2H, d), 7,15 (5H, s), 7,32 (5H, s), 8,08 (1H, s)

MS: m/z ( $M^+$ , 35), 285 (38), 207 (54), 191 (37), 107 (50), 91 (100)

Das Natriumsalz des (Z)-Isomers wird in der für das (E)-Isomer beschriebenen Weise hergestellt. Schmelzpunkt 205 bis 217 °C.

- 70 -

b) 4-Chloro-1,2-diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-buten  
(Z und E)

(Z)-Isomer: Zunächst werden 42,5 g (Z)-4-Chloro-1,2-diphenyl-1-(4-benzyloxyphenyl)-1-buten in 800 ml einer 1:1-Mischung Ethylazetat und Ethanol aufgelöst. Sodann werden 4 g 5 %iges Palladium-auf-Holzkohle zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre verrührt, bis ein Äquivalent des Wasserstoffes verbraucht ist. Der Katalysator wird abfiltriert. Nach dem Evaporieren des Lösungsmittels wird das Produkt mit Petrolether gewaschen. Die Ausbeute ist quantitativ; Schmelzpunkt 85 bis 87 °C (aus Methanol).

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD): δ 2,87 (2H, t), 3,38 (2H, t), 4,76 (1H, s), 6,42 (2H, d), 6,70 (2H, d), 7,15 (5H, s), 7,30 (5H, s)

MS: m/z 334/336 (M<sup>+</sup>, 94/32), 285 (71), 207 (78), 191 (56), 183 (100), 107 (55), 91 (86)

(E)-Isomer: Das (E)-Isomer wird in der gleichen Weise wie das obige (Z)-Isomer hergestellt. Das Produkt wird mit Petrolether gewaschen. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ; Schmelzpunkt 109 bis 112 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD): δ 2,96 (2H, t), 3,42 (2H, t), 4,79 (1H, s), 6,79 (2H, d), 6,93 (5H, s), 7,12 (2H, d), 7,12 (5H, s)

Ausführungsbeispiel 14

4-Chloro-1,2-diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)butan (RR,SS und RS,SR)

(RR,SS)-Isomere werden aus 42,5 g (Z)-4-Chloro-1,2-diphenyl-1-(4-benzyloxyphenyl)-1-buten nach der in Ausführungsbeispiel 13b beschriebenen Vorgehensweise hergestellt, wobei allerdings 10 %iges Palladium-auf-Holzkohle sowie 800 ml Ethanol als Lösungsmittel verwendet werden. Die Reaktion wird gestoppt, wenn zwei Äquivalente Wasserstoff verbraucht worden sind. Nach der Evaporation des Lösungsmittels wird das Produkt mit Petrolether gewaschen und aus Methanol rekristallisiert. Schmelzpunkt 118 bis 120 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,62 bis 2,37 (2H, m), 2,94 bis 3,43 (2H, m), 3,66 (1H, td), 4,08 (1H, d), 4,64 (1H, s), 6,77 (2H, d), 7,03 (5H, s), 7,12 (5H, s), 7,28 (2H, d)

MS: m/z 336/338 (M<sup>+</sup> 1,1/0,4), 183 (100), 165 (13), 91 (14)

Das Benzoat wird folgendermaßen aus den (RR,SS)-Isomeren hergestellt: Zunächst werden 0,4 g TBAH in 5 ml Wasser aufgelöst. Sodann werden 3 ml 20 %ige Natriumhydroxid-Lösung sowie 3,4 g der (RR,SS)-Isomere zugesetzt. Das Gemisch wird 10 min lang bei Raumtemperatur verrührt. Sodann werden 1,7 g Benzoylchlorid in 30 ml Chloroform zugesetzt. Das Gemisch wird 2 h lang bei Raumtemperatur verrührt. Nunmehr wird Methylenchlorid zugesetzt. Nach dem Schütteln wird die Wasserschicht beseitigt und die organische Schicht mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Natrium-

sulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird evaporiert. Der Evaporationsrückstand wird mit Methanol gewaschen. Die Ausbeute ist quantitativ; Schmelzpunkt 202 bis 205 °C.

Die (RS,SR)-Isomere werden aus dem entsprechenden (E)-Isomer in der gleichen Weise wie die obigen (RR,SS)-Isomere hergestellt. Das Produkt wird aus Petrolether rekristallisiert. Die Ausbeute beträgt 62 %; Schmelzpunkt 133 bis 136 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,78 bis 2,21 (2H, m), 2,94 bis 3,44 (2H, m), 3,69 (1H, td), 4,08 (1H, d), 4,48 (1H, br s), 6,48 (2H, d), 6,96 (2H, d), 7,14 (5H, s), 7,33 (5H, br, s)

Das Benzoat wird aus den (RS,SR)-Isomeren in der obigen Weise hergestellt und aus Methanol rekristallisiert. Die Ausbeute beläuft sich auf 88 %; Schmelzpunkt 128 bis 131 °C.

#### Ausführungsbeispiel 15

4-[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]-1,2-bis[[4-(tetrahydropyran-2-yl)oxy]phenyl]butan-1-on

Die Verbindung wird gemäß der in Ausführungsbeispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise aus 39,6 g 4,4'-bis[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]desoxybenzoin und 20,9 g tetrahydropyran-2-yl-ether - geschütztem Bromoethanol hergestellt.

Ausführungsbeispiel 16

- a) 4-[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]-1-phenyl-1,2-bis[[4-(tetrahydropyran-2-yl)oxy]phenyl]butan-1-ol (RS,SR)

Die Verbindung wird aus dem in Ausführungsbeispiel 15 gewonnenen Evaporationsrückstand sowie 23,6 g Bromobenzen nach der in Ausführungsbeispiel 2a beschriebenen Vorgehensweise hergestellt.

- b) 1-Phenyl-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)butan-1,4-diol (RS,SR)

Die Verbindung wird aus dem in Schritt a) gewonnenen Evaporationsrückstand nach der in Ausführungsbeispiel 2b beschriebenen Vorgehensweise hergestellt. Das Produkt wird aus Toluol rekristallisiert. Die Ausbeute beträgt 8,4 g (24 % aus 4,4'-bis[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]desoxybenzoin); Schmelzpunkt 213 bis 215 °C.

- c) 2-Phenyl-2,3-bis(4-hydroxyphenyl)tetrahydrofuran (RR,SS)

Die Verbindung wird aus dem in Schritt a) gewonnenen Evaporationsrückstand in der gleichen Weise wie 2,2,3-Triphenyltetrahydrofuran in Ausführungsbeispiel 2c hergestellt, wobei allerdings anstelle von Toluol Ethylazetat für die Extraktion verwendet wird. Das Produkt wird aus Toluol rekristallisiert. Die Ausbeute beläuft sich auf 14,9 g (45 % aus 4,4'-bis[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]desoxybenzoin); Schmelzpunkt 194 bis 196 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,90 bis 2,45 (2H, m), 3,80

- 74 -

bis 4,45 (3H, m), 4,75 (2H, s), 6,48 (2H, d), 6,72 (2H, d),  
6,83 (2H, d), 6,80 bis 7,15 (5H, m), 7,41 (2H, d)

MS: m/z 332 ( $M^+$ , 4) 134 (100)

### Ausführungsbeispiel 17

5-Hydroxy-1,2-diphenylpentan-1-on

#### Verfahren 1:

Ein Gemisch aus 19,6 g Desoxybenzoin, 13,9 g 3-Bromopropen-1-ol, 1 g TBAH, 40 ml 48 %iger Natriumhydroxid-Lösung und 60 ml Toluol wird 24 h lang bei 45 °C verrührt. Sodann wird Wasser zugesetzt und das Produkt in Toluol extrahiert. Die Toluol-Lösung wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Abschließend wird das Lösungsmittel evaporiert. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ, das Produkt enthält jedoch etwa 10 bis 15 % des O-Alkylierungsproduktes. Der Schmelzpunkt der chromatografisch gereinigten Probe liegt bei 45 bis 48 °C.

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CD}_3\text{OCD}_3\text{): } \delta$  1,30 bis 2,49 (4H, m), 2,82 (1H, s), 3,55 (2H, t), 4,82 (1H, t), 7,03 bis 7,64 (8H, m), 8,04 (2H, dd)

#### Verfahren 2:

In der ersten Stufe werden 19,6 g Desoxybenzoin mit 15,8 g 3-Bromo-1-chloropropan gemäß der in Ausführungsbeispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise alkyliert, wobei allerdings die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt wird. Eine

Isolation ergibt ein Intermediärprodukt - 2,3-Diphenyl-4,5-dihydro-6H-pyran - bei quantitativer Ausbeute, wobei das Produkt allerdings etwa 10 % nichtzyklisches O-Alkylierungsprodukt enthält. Der Schmelzpunkt der chromatografisch gereinigten und aus Methanol rekristallisierten Probe liegt bei 119 bis 122 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,87 bis 2,17 (2H, m), 2,48 (2H, t), 4,16 (2H, dd), 7,02 bis 7,55 (10H, m)

In der zweiten Stufe wird das rohe Zwischenprodukt zunächst in 900 ml Ethanol aufgelöst. Sodann werden 100 ml Wasser und 5 ml konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt. Das Gemisch wird 3 Tage lang bei Raumtemperatur verrührt. Das zyklische Intermediärprodukt hydrolysiert zu 5-Hydroxy-12-diphenylpentan-1-on. Nach Neutralisieren des Reaktionsgemisches mit 2M Natriumhydroxid wird das Lösungsmittel evaporiert. Das Produkt wird in Toluol aufgelöst. Die Toluol-Lösung wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Sodann wird das Lösungsmittel evaporiert. Der Evaporationsrückstand wird mit heißem Petroläther behandelt, wobei das nichtzyklische O-Alkylierungsprodukt aus der ersten Stufe aufgelöst wird. Nach dem Kühlen wird das Lösungsmittel dekantiert, wobei das reine Produkt in Gestalt eines Öles zurückbleibt. Die Ausbeute beläuft sich auf 20,1 g (79 %).

#### Ausführungsbeispiel 18

##### 1,1,2-Triphenylpentan-1,5-diol

Die Verbindung wird gemäß der in Ausführungsbeispiel 2a

beschriebenen Vorgehensweise aus 6,0 g Magnesium-Drehspänen in 42 ml trockenem Tetrahydrofuran, 39,3 g Bromobenzen in 84 ml trockenem Tetrahydrofuran und 25,4 g 5-Hydroxy-1,2-diphenylpentan-1-on in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran hergestellt. Das Produkt wird aus Toluol rekrystallisiert. Die Ausbeute beträgt 14,9 g (45 %); Schmelzpunkt 120 bis 122 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,12 bis 1,52 (2H, m), 1,75 bis 2,12 (2H, m), 3,40 (2H, t), 3,71 (1H, t), 4,78 (2H, s), 6,90 bis 7,44 (13H, m), 7,65 (2H, dd)

#### Ausführungsbeispiel

##### a) 5-Azetoxy-1,1,2-triphenyl-1-penten

Die Verbindung wird gemäß der in Ausführungsbeispiel 10a beschriebenen Vorgehensweise aus 33,2 g 1,1,2-Triphenylpentan-1,5-diol hergestellt. Das Produkt wird aus Methanol rekrystallisiert. Die Ausbeute beträgt 22,1 g (62 %); Schmelzpunkt 80 bis 81 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,49 bis 1,89 (2H, m), 1,94 (3H, s), 2,44 bis 2,62 (2H, m), 3,96 (2H, t), 6,95 (5H, br, s), 7,12 (5H, s), 7,27 (5H, br, s)

##### b) 1,1,2-Triphenyl-1-penten-5-ol

Die Verbindung wird aus 35,6 g 5-Azetoxy-1,1,2-triphenyl-1-penten nach der in Ausführungsbeispiel 3b beschriebenen Vorgehensweise hergestellt. Das Produkt wird aus Toluol-

Petrolether rekrystallisiert. Die Ausbeute beträgt 12,6 g (40 %); Schmelzpunkt 128 bis 130 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,30 (1H, s), 1,44 bis 1,79 (2H, m), 2,44 bis 2,63 (2H, m), 3,51 (2H, t), 6,96 (5H, br, s), 7,13 (5H, s), 7,30 (5H, br, s)

MS: m/z 314 (M<sup>+</sup>, 34), 268 (13), 205 (25), 191 (60), 167 (42), 105 (21), 91 (100)

#### Ausführungsbeispiel 20

5-[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]-1,2-diphenylpentan-1-on

Die Verbindung wird aus 19,6 g Desoxybenzoin und 22,3 g tetrahydropyran-2-yl-ether - geschütztem 3-Bromopropanol nach der in Ausführungsbeispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise hergestellt.

#### Ausführungsbeispiel 21

a) 5-[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]-1,2-diphenyl-1-[[4-(tetrahydropyran-2-yl)oxy]phenyl]pentan-1-ol (RR, SS)

Die Verbindung wird aus dem in Ausführungsbeispiel 20 gewonnenen Evaporationsrückstand sowie 38,6 g tetrahydropyran-2-yl-ether - geschütztem 4-Bromophenol nach der in Ausführungsbeispiel 2a beschriebenen Vorgehensweise hergestellt.

## b) 1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)pentan-1,5-diol (RR,SS)

Die Verbindung wird aus dem in Schritt a) gewonnenen Evaporationsrückstand in der gleichen Weise wie 1,1,2-Triphenylbutan-1,4-diol in Ausführungsbeispiel 2b hergestellt. Das Produkt wird aus Toluol rekristallisiert. Die Ausbeute beträgt 11,1 g (32 % aus Desoxybenzoin); Schmelzpunkt 182 bis 184 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,10 bis 1,60 (2H, m), 1,65 bis 2,15 (2H, m), 3,38 (2H, t), 3,61 (1H, dd), 4,80 (3H, s), 6,72 (2H, d), 6,80 bis 7,25 (10H, m), 7,39 (2H, d)

## c) 2,3-Diphenyl-2-(4-hydroxyphenyl)tetrahydropyran (RR,SS)

Die Verbindung wird aus dem in Schritt a) gewonnenen Evaporationsrückstand in der gleichen Weise wie 2,2,3-Triphenyltetrahydrofuran in Ausführungsbeispiel 2c hergestellt. Bei der Extraktion wird Ethylazetat verwendet. Der Evaporationsrückstand wird aus Isopropanol rekristallisiert, um den Tetrahydropyran-Derivat zu ergeben. Die Ausbeute beträgt 7,3 g (22 % aus Desoxybenzoin); Schmelzpunkt 194 bis 196 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD): δ 0,95 bis 1,35 (1H, m), 1,55 bis 2,60 (3H, m), 3,55 bis 4,30 (3H, m), 4,80 (1H, s), 6,65 bis 7,55 (14H, m)

MS: m/z 330 (M<sup>+</sup>, 13), 198 (38), 121 (57), 104 (100)

Ausführungsbeispiel 22

a) 1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-penten-5-ol (Z und E)

Die in Ausführungsbeispiel 21c gewonnene Isopropanol-Mutterlauge wird evaporiert. Der Evaporationsrückstand wird aus Toluol rekristallisiert. Gewonnen wird ein Gemisch aus Pentenol-Derivaten (Z:E 1:1). Die Ausbeute beträgt 5,6 g (17 % aus Desoxybenzoin); Schmelzpunkt 157 bis 163 °C.

Die Isomere werden gemäß der für ihre Homologe in Ausführungsbeispiel 13a beschriebenen Weise separiert.

Das (E)-Isomer wird aus Wasser-Methanol (2:3) rekristallisiert. Schmelzpunkt 167 bis 169 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OC): δ 1,36 bis 1,74 (2H, m), 2,44 bis 2,67 (2H, m), 3,42 (2H, t), 4,75 (2H, s), 6,76 (2H, d), 6,91 (5H, br, s), 7,05 (2H, d), 7,09 (5H, s)

MS: m/z 330 (M<sup>+</sup>, 100), 285 (39), 207 (73), 183 (89), 107 (57), 91 (90)

Das (Z)-Isomer wird aus einem Wasser-Methanol-Gemisch (1:2) rekristallisiert; Schmelzpunkt 164 bis 167 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,35 bis 1,72 (2H, m), 2,37 bis 2,57 (2H, m), 3,39 (2H, t), 4,74 (2H, s), 6,40 (2H, d), 6,68 (2H, d), 7,12 (5H, s), 7,26 (5H, br, s)

- 80 -

MS: m/z 330 ( $M^+$ , 100), 285 (19), 207 (70), 183 (97), 115 (76), 91 (81)

b) 5-Azetoxy-1,2-diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-penten  
(Z,E)

Das Isomergemisch (Z:E 1:1) wird aus dem entsprechenden Alkoholgemisch (Z:E 1:1) vermittelt Ester-Austauschreaktion mit Ethylazetat unter Verwendung von konzentrierter Salzsäure als Katalysator hergestellt.

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CD}_3\text{OD)}$ :  $\delta$  1,34 bis 1,69 (2H, m), 1,79 (1,5H, s), 1,83 (1,5H, s), 2,29 bis 2,56 (2H, m), 3,79 (1H, t), 3,83 (1H, t), 4,67 (1H, s), 6,30 (1H, d), 6,59 (1H, d), 6,67 (1H, d), 6,94 (1H, d), 6,81 bis 7,24 (10H, m)

### Ausführungsbeispiel 23

5-Chloro-1,2-diphenylpentan-1-on

Die Verbindung wird aus 19,6 g Desoxybenzoin hergestellt, welches mit 15,8 g 3-Bromo-1-chloropropan nach der in Ausführungsbeispiel 17, Verfahren 1, beschriebenen Vorgehensweise alkyliert wird, wobei die Reaktionszeit allerdings lediglich 15 min bei Raumtemperatur beträgt. Das Produkt wird aus Methanol rekristallisiert. Die Ausbeute beträgt 16,6 g (61 %); Schmelzpunkt 72 bis 74 °C.

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3)$ :  $\delta$  1,54 bis 2,56 (4H, m), 3,50 (2H, t), 4,56 (1H, t), 7,21 bis 7,50 (8H, m), 7,94 (2H, dd)

Ausführungsbeispiel 24

## a) 5-Chloro-1,2-diphenyl-1-[[4-(tetrahydropyran-2-yl)oxyl]-phenyl]pentan-1-ol (RR,SS)

Zunächst wird unter Trockenbedingungen ein Grignard-Komplex hergestellt, indem 3,6 g Magnesium-Drehspäne in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran mit 38,6 g tetrahydropyran-2-yl-ether - geschütztem 4-Bromophenol in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran zur Reaktion gebracht werden. Sodann werden zwei Drittel der Komplexlösung in ein kochendes Gemisch aus 27,3 g 5-Chloro-1,2-diphenylpentan-1-on und 100 ml trockenes Tetrahydrofuran zugesetzt. Sodann wird die Komplexlösung portionsweise zugesetzt, bis das gesamte oder nahezu das gesamte Ausgangsmaterial - basierend auf Dünnschichtchromatografie - in Reaktion gegangen ist. Das Reaktionsgemisch wird 1 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Die Isolation wird in der gleichen Weise wie in Ausführungsbeispiel 2a vorgenommen.

## b) 5-Chloro-1,2-diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)pentan-1-ol (RR,SS)

Die Verbindung wird aus dem in Schritt a) gewonnenen Evaporationsrückstand gemäß der in Ausführungsbeispiel 2b beschriebenen Vorgehensweise hergestellt, wobei allerdings lediglich 5 g konzentrierte Schwefelsäure verwendet werden. Eine kleine Probe wird durch Rekrystallisation aus Toluol-Petrolether gereinigt; Schmelzpunkt 75 bis 78 °C.

- 82 -

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CD}_3\text{OD): } \delta$  1,30 bis 1,77 (2H, m), 1,85 bis 2,15 (2H, m), 3,37 (2H, t), 3,64 (1H, dd), 4,60 (2H, s), 6,78 (2H, d), 6,88 bis 7,22 (10H, m), 7,45 (2H, d)

#### Ausführungsbeispiel 25

5-Chloro-1,2-diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-penten (Z)

Der in Ausführungsbeispiel 24b gewonnene Evaporationsrückstand wird in 300 ml Ethanol aufgelöst, daran anschließend werden 10 ml konzentrierte Salzsäure zugesetzt. Das Gemisch wird 30 min lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Die Lösung wird mit Holzkohle behandelt. Nach der Filtration wird das Lösungsmittel evaporiert, wobei ein Gemisch aus (Z)- und (E)-Isomeren entsteht. Das Isomergemisch wird aus Petrolether rekristallisiert und ergibt 7,7 g (22 % aus 5-Chloro-1,2-diphenylpentan-1-on) des (Z)-Isomers; Schmelzpunkt 116 bis 118 °C.

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CD}_3\text{OD): } \delta$  1,56 bis 1,94 (2H, m), 2,47 bis 2,66 (2H, m), 3,35 (2H, t), 4,74 (1H, s), 6,41 (2H, d), 6,69 (2H, d), 7,13 (5H, s), 7,22 bis 7,41 (5H, m)

#### Ausführungsbeispiel 26

4,4-Diethoxy-1,2-diphenylbutan-1-on

Die Verbindung wird aus 19,6 g Desoxybenzoin und 19,7 g Bromazetaldehyd-diethylazetat nach der in Ausführungsbeispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise hergestellt. Die Reaktion wird jedoch bei 90 °C sowie unter Verwendung von

TBAH anstelle von TEBAC als Katalysator durchgeführt.

### Ausführungsbeispiel 27

a) 4,4-Diethoxy-1,2-diphenyl-1-[4-(2-morpholinoethoxy)-phenyl]-butan-1-ol

Die Verbindung wird aus dem in Ausführungsbeispiel 26 gewonnenen Evaporationsrückstand sowie 42,9 g 1-Bromo-4-(2-morpholinoethoxy)-benzen nach der in Ausführungsbeispiel 2b beschriebenen Vorgehensweise hergestellt.

b) 5-Hydroxy-2,3-diphenyl-2-[4-(2-morpholinoethoxy)phenyl]-tetrahydrofuran

Der in Schritt a) gewonnene Evaporationsrückstand wird in einem Gemisch aus 19,5 g konzentrierter Schwefelsäure, 150 ml Wasser und 400 ml Tetrahydrofuran aufgelöst. Die Mischung wird 3 h lang bei Raumtemperatur verrührt. Die Lösung wird mit 2M Natriumhydroxid-Lösung neutralisiert, und das Lösungsmittel wird evaporiert. Das Produkt wird in Ethylacetat enthaltendem Toluol extrahiert. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird evaporiert. Abschließend wird das Produkt aus Toluol rekristallisiert. Die Ausbeute beträgt 12,0 g (27 % aus Desoxybenzoin); Schmelzpunkt 150 bis 153 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,20 bis 2,55 (2H, m), 2,65 (4H, t), 2,86 (2H, t), 3,78 (4H, t), 4,14 (2H, t), 4,54 (1H, dd), 5,85 bis 6,05 (1H, m), 6,80 bis 7,30 (12H, m), 7,53 (2H, d)

Ausführungsbeispiel 28

4-Chlor-1,2-diphenyl-1-[4- $\sqrt{2}$ -(N,N-diethylamino)ethoxy]-phenyl]-1-buten (Z und E)

Zunächst werden 43,3 g 1,2-Diphenyl-1-[4- $\sqrt{2}$ -(N,N-diethylamino)ethoxy]-phenyl]-butan-1,4-diol (reine Enantiomer-Paare oder deren Gemisch; der Schmelzpunkt des (RR,SS)-Paares liegt bei 107 bis 109 °C) in 250 ml Toluol suspendiert, sodann werden 25 ml Toluol abdestilliert, um die Lösung zu trocknen. Das Gemisch wird durch Verrühren auf 0 °C gekühlt. Während des Verrührens und des Haltens der Temperatur bei 0 °C oder ein wenig darunter werden 47,6 g Thionylchlorid guter Qualität zugesetzt. Das Gemisch wird 1 h lang bei 0 °C verrührt, sodann wird der Temperatur gestattet, auf 22 °C zu steigen. Nunmehr wird die Mischung bei 80 °C verrührt, bis die Reaktion abgeschlossen ist (etwa 3 h). Daran anschließend wird Wasser zugesetzt, um den Überschuss an Thionylchlorid zu zersetzen, sodann wird 20 %ige Natriumhydroxid-Lösung hinzugegeben, um das Produkt von seinem Hydrochlorid-Salz freizusetzen. Die wässrige Schicht wird verworfen, die Toluol-Schicht wird mit Wasser gewaschen. Sodann wird das Lösungsmittel evaporiert, um die Mischung aus (Z)- und (E)-Isomer (Z:E 7:3) bei quantitativer Ausbeute in Gestalt eines Öles zurückzulassen.

(Z)-Isomer: Wegen des niedrigen Schmelzpunktes der freien Base wird das (Z)-Isomer aus dem obigen Isomergemisch als Hydrochlorid-Salz isoliert. Der Schmelzpunkt des Hydrochlorid-Salzes liegt bei 178 bis 180 °C. Das (Z)-Isomer wird aus seinem Salz mittels der normalen Methode freigesetzt.

- 85 -

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{): } \delta$  1,01 (6H, t), 2,57 (4H, q), 2,77 (2H, t), 2,91 (2H, t), 3,41 (2H, t), 3,90 (2H, t), 6,53 (2H, d), 6,78 (2H, d), 7,15 (5H, s), 7,31 (5H, s)

(E)-Isomer:

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{): } \delta$  1,07 (6H, t), 2,66 (4H, q), 2,89 (2H, t), 2,97 (2H, t), 3,42 (2H, t), 4,07 (2H, t), 6,90 bis 7,20 (10H, s)

#### Ausführungsbeispiel 29

1,2-Diphenyl-1-[4-[2-(4-pyrrolidinyl)ethoxy]phenyl]-1-buten-4-ol (Z und E)

Ein Gemisch aus 31,6 g (Z,E)-1,2-Diphenyl-1-(4-hydroxyphenyl)-1-buten-4-ol (Z:E 1:1), 25,5 g 1-(2-Chlorethyl)-pyrrolidinhydrochlorid, 48,3 g wasserfreies Kaliumkarbonat und 500 ml Butanon wird 3 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt, daran anschließend werden die anorganischen Salze durch Filtration beseitigt. Sodann wird das Lösungsmittel evaporiert, und der Evaporationsrückstand wird in einer Mischung aus Toluol und Ethylazetat (2:1) aufgelöst. Nach dem Waschen mit Wasser und dem Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel evaporiert, wobei die Produkte in Gestalt eines Öles zurückbleiben (Z:E 1:1).

(Z)-Isomer: Der obige Evaporationsrückstand wird in sein Hydrochlorid-Salz überführt und mit Azeton behandelt, nachdem sich das (Z)-Isomer als Hydrochlorid-Salz niedergeschlagen hat und mittels Filtration gesammelt wurde.

Das Produkt wird aus seinem Salz unter Anwendung herkömmlicher Maßnahmen freigesetzt und aus Toluol-Petrolether (1:1) freigesetzt. Auf diese Weise werden 15,3 g (37 %) des (Z)-Isomers gewonnen. Der Schmelzpunkt liegt bei 122 bis 125 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,65 bis 1,82 (4H, m), 2,55 (4H, t), 2,79 (4H, t), 3,56 (2H, t), 3,95 (2H, t), 6,53 (2H, d), 6,79 (2H, d), 7,14 (5H, s), 7,29 (5H, s)

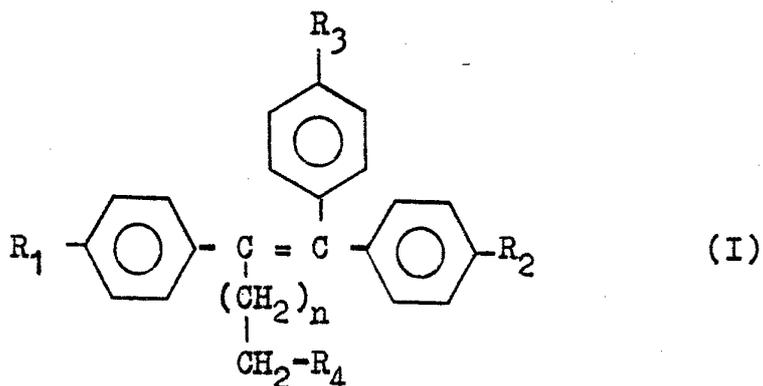
(E)-Isomer: Es wird aus der obigen Azeton-Mutterlauge isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,70 bis 1,89 (4H, m), 2,62 (4H, t), 2,79 (2H, t), 2,89 (2H, t), 3,58 (2H, t), 4,10 (2H, t), 6,80 bis 7,15 (10H, m)

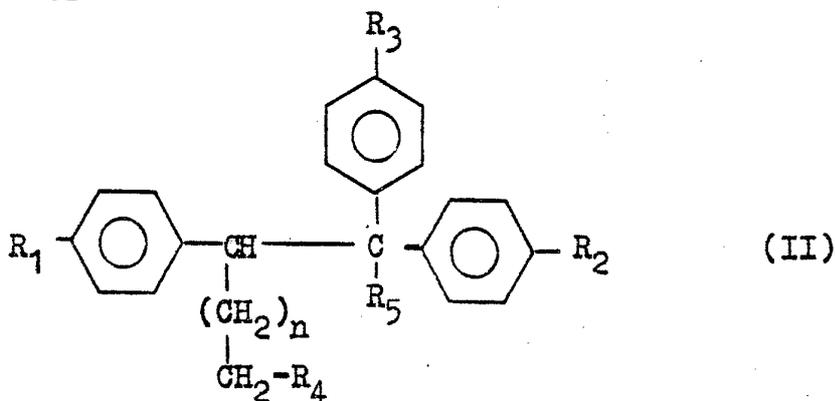
N-Oxid des (Z)-Isomers: Zunächst werden 4,13 g des (Z)-Isomers, 0,68 g 50 %iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Wasser und 40 ml Methanol 42 h lang bei Raumtemperatur verrührt. Sodann wird Wasser zugesetzt, und der Niederschlag wird abgefiltert. Der Schmelzpunkt beträgt 159 bis 161 °C.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel

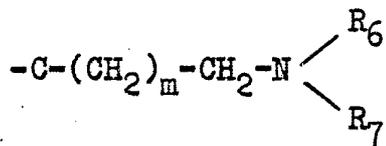


oder

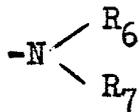


gekennzeichnet dadurch, daß  $n$  von 0 bis 4 reicht,  $R_1$  und  $R_2$  - einander gleich oder ungleich - für H, OH, eine Alkoxy-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl- oder Methoxymethoxy stehen;  $R_3$  ist H, OH, Halogen, eine Alkoxy-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl-, Methoxymethoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy oder

- 88 -



wobei m für 1 oder 2 steht,  $R_6$  und  $R_7$  - einander gleich oder ungleich - stehen für H oder eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder

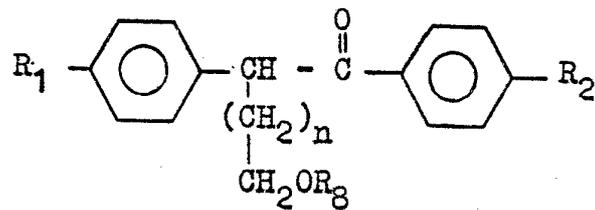


kann einen N-haltigen drei-, vier-, fünf- oder sechsgliedrigen heterozyklischen Ring bilden;  $R_4$  ist OH, F, Cl, Br, J, Mesyloxy, Tosyloxy, Formyloxy, Alkylkarbonyloxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder  $CH_2R_4$  wird durch CHO ersetzt;  $R_5$  ist H oder OH; oder  $R_4$  und  $R_5$  bilden gemeinsam eine -O- Brücke zwischen den Kohlenstoffatomen, an die sie angelagert sind, vorausgesetzt, daß

- a) wenn  $n = 0$  ist, dann sind  $R_2$  und  $R_3$  nicht beide gleichzeitig Wasserstoff oder Methoxy
- b) wenn  $n = 0$  ist, dann darf  $R_3$  nicht für ein Halogen stehen
- c) wenn  $n = 1$  ist und  $R_4$  und  $R_5$  stehen beide für OH oder bilden gemeinsam eine -O-Brücke zwischen den Kohlenstoffatomen, an die sie angelagert sind, dann sind  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  nicht alle gleichzeitig Wasserstoff
- d) wenn  $n = 2$  ist und  $R_4$  und  $R_5$  bilden gemeinsam eine -O-Brücke zwischen den Kohlenstoffatomen, an die sie angelagert sind, dann sind  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  nicht alle gleichzeitig Wasserstoff

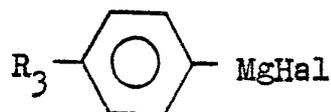
und ihrer nichttoxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze und Ester, gekennzeichnet durch die folgenden Reaktionen:

1) dem Reagieren einer Verbindung der Formel



in welcher  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  den obengenannten Definitionen entsprechen oder eine gemischte Azetal-Gruppe wie etwa (Tetrahydropyran-2-yl)oxy darstellen,  $n$  entspricht der obigen Definition und  $\text{OR}_8$  ist ein gemischtes Azetal, eine Benzyloxy- oder Hydroxy-Gruppe -

entweder vermittelt einer Grignard-Reaktion mit einem Phenylmagnesiumhalogenid-Derivat der Formel

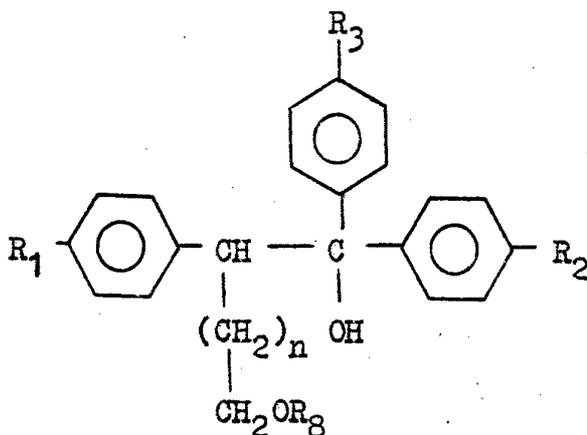


oder mit einer entsprechenden Lithiumverbindung der Formel



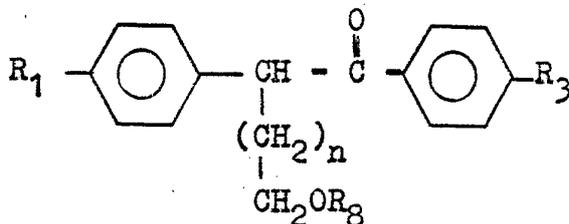
- 90 -

- in welcher  $R_3$  der obigen Definition entspricht oder aber eine gemischte Azetal-Gruppe wie etwa (Tetrahydropyran-2-yl)oxy ist - um ein geschütztes oder ungeschütztes Triphenyldiol der Formel



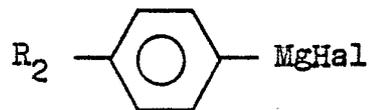
zu ergeben, aus welchem die wahrscheinlich schützende Gruppe  $R_8$  sowie eine möglicherweise schützende Gruppe in einem Phenylring entfernt werden, um eine Verbindung der Formel (II) zu ergeben, in welcher  $R_4$  und  $R_5$  für OH stehen

2) dem Reagieren einer Verbindung der Formel

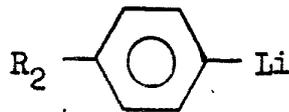


- in welcher  $R_1$  und  $R_3$  der obigen Definition entsprechen

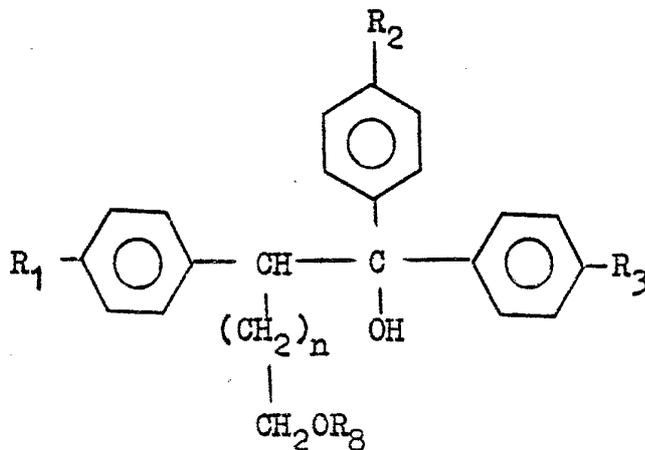
oder ein gemischtes Azetal sind und in welcher  $n$  der obigen Definition entspricht und  $OR_8$  für ein gemischtes Azetal, eine Benzyloxy- oder Hydroxy-Gruppe steht - entweder vermittelt einer Grignard-Reaktion mit einem Phenylmagnesiumhalogenid-Derivat der Formel



oder mit einer entsprechenden Lithium-Verbindung der Formel



- in welcher  $R_2$  der obigen Definition entspricht oder aber ein gemischtes Azetal darstellt - um ein geschütztes oder ungeschütztes Triphenyldiol der Formel



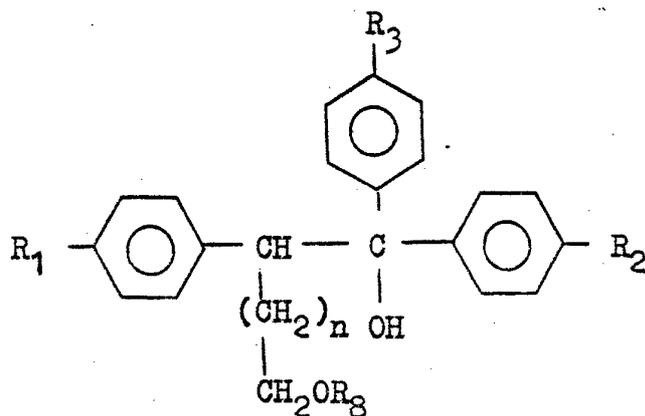
- 92 -

zu ergeben, aus welchem die wahrscheinlich schützende Gruppe  $R_3$  und eine möglicherweise schützende Gruppe in einem Phenylring entfernt werden, um eine Verbindung der Formel (II) zu ergeben, in welcher  $R_4$  und  $R_5$  OH sind,

3) dem Dehydratisieren einer Verbindung der Formel (II), in welcher  $R_4$  und  $R_5$  beide für OH stehen, um eine Verbindung der Formel (II) zu ergeben, in welcher  $R_4$  und  $R_5$  gemeinsam eine -O-Brücke zwischen den Kohlenstoffatomen bilden, an denen sie angelagert sind,

4) dem Dehydratisieren einer Verbindung der Formel (II), in welcher  $R_4$  und  $R_5$  für OH stehen, um eine Verbindung der Formel (II) zu ergeben, in welcher  $R_4$  OH ist,

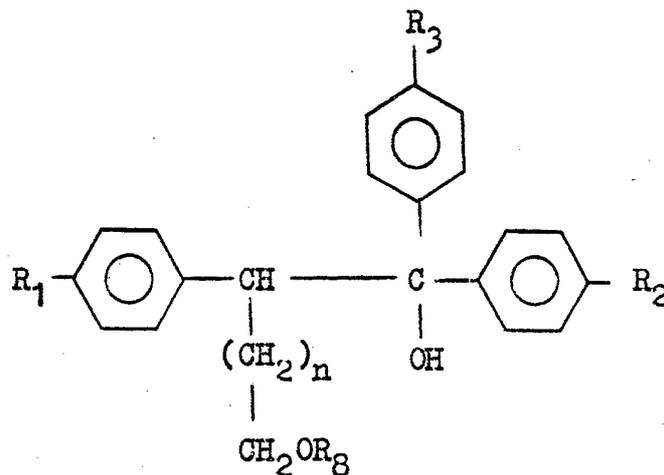
5) dem Entfernen der schützenden Gruppe  $R_3$ , bei der es sich nicht um Wasserstoff handelt, und/oder einer schützenden Gruppe in einem Phenylring sowie aus dem Dehydratisieren einer Verbindung der Formel



- in welcher  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  obigen Definitionen ent-

sprechen oder gemischtes Azetal darstellen, n der obigen Definition entspricht und  $OR_8$  ein gemischtes Azetal, Benzyloxy oder Hydroxy ist - um eine Verbindung der Formel (II) zu ergeben, in welcher  $R_4$  und  $R_5$  gemeinsam eine -O-Brücke zwischen den Kohlenstoffatomen bilden, an denen sie angelagert sind,

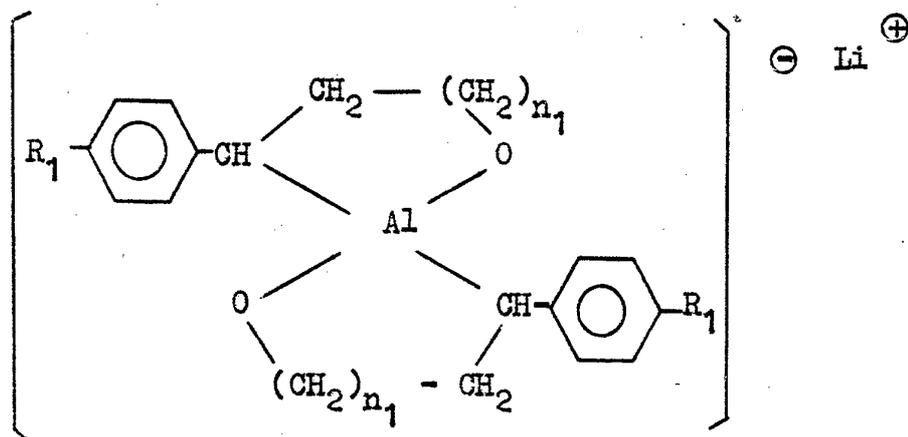
6) dem Entfernen der schützenden Gruppe  $R_8$ , bei der es sich nicht um Wasserstoff handelt, und/oder einer schützenden Gruppe in einem Phenylring sowie Dehydrieren einer Verbindung der Formel



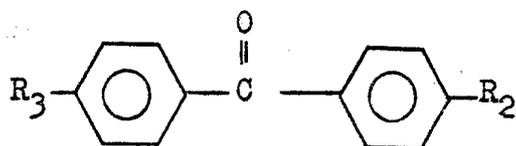
- in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  und  $OR_8$  den in Schritt 5) genannten Definitionen entsprechen - um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben, in welcher  $R_4$  für OH steht,

7) der Ringöffnung einer Verbindung der Formel (II), in welcher  $R_4$  und  $R_5$  gemeinsam eine -O-Brücke zwischen den Kohlenstoffatomen bilden, denen sie angelagert sind - um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben, in welcher  $R_4$  für OH oder Halogen steht,

8) dem Reagieren eines Al-Komplexes der Formel



- in welchem  $R_1$  der obigen Definition entspricht und  $n_1$  für 0 bis 3 steht - mit einem Benzophenon-Derivat der Formel



- in welcher  $R_2$  und  $R_3$  den obigen Definitionen entspricht - um eine Verbindung der Formel (II) zu ergeben, in welcher  $R_4$  und  $R_5$  für OH stehen,

9) der Veresterung einer Verbindung der Formel (I) oder (II) - in welcher  $R_4$  OH ist - mit einer Karbonsäure mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder mit dem entsprechenden Karbonsäureabkömmling, um eine Verbindung der Formel

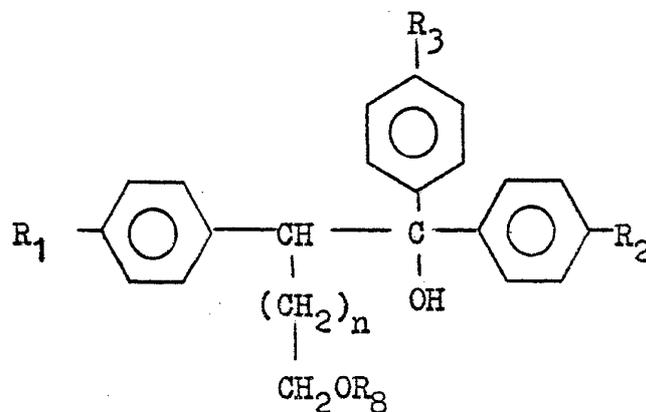
(I) oder (II) zu ergeben, in welcher  $R_4$  einer Alkylkarbonyl-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen entspricht,

10) der Dehydratisierung einer Verbindung der Formel (II), in welcher  $R_5$  für OH steht, um eine entsprechende Verbindung der Formel (I) zu ergeben,

11) dem Hydrolysieren einer Verbindung der Formel (I), in welcher  $R_4$  einer Alkylkarbonyloxy-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen entspricht, um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben, in welcher  $R_4$  OH ist,

12) dem Reagieren einer Verbindung der Formel (II) - in welcher  $R_4$  und  $R_5$  für OH stehen oder aber gemeinsam eine -O-Brücke zwischen den Kohlenstoffatomen bilden, an denen sie angelagert sind - mit einem geeigneten Säurekatalysator in einer 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthaltenden Karbonsäure, um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben, in welcher  $R_4$  einer Alkylkarbonyloxy-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen entspricht,

13) dem Reagieren einer Verbindung der Formel

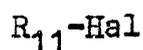


- 96 -

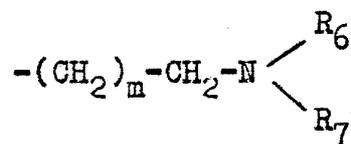
- in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $OR_3$  und  $n$  den in Schritt 1) und 2) gegebenen Definitionen entsprechen - mit einem geeigneten Säurekatalysator in einer 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthaltenden Karbonsäure, um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben, in welcher  $R_4$  einer Alkylkarbonyloxy-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen entspricht,

14) dem Dealkylieren einer Verbindung der Formel (I) oder (II), in welcher zumindest eines der Radikale  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  für eine Alkoxy- oder Aralkoxy-Gruppe steht, um eine Verbindung der Formel (I) oder (II) zu ergeben, in welcher mindestens eines der Radikale  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  OH ist,

15) dem Alkylieren einer Verbindung der Formel (I) oder (II), in welcher  $R_3$  für OH steht, mit Diazomethan oder einem Alkylhalogenid-Abkömmling der Formel



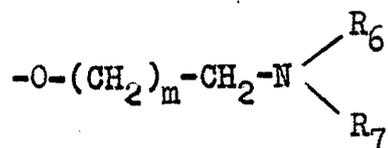
- in welcher  $R_{11}$  einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Methoxymethyl, 2,3-Dihydroxypropyl oder



entspricht, wobei  $R_6$ ,  $R_7$  und  $m$  die obengenannten Bedeutungen haben - um eine Verbindung der Formel (I) oder (II) zu ergeben, in welcher  $R_3$  einer Alkoxy-Gruppe mit

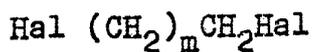
- 97 -

1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy, Methoxymethoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy oder

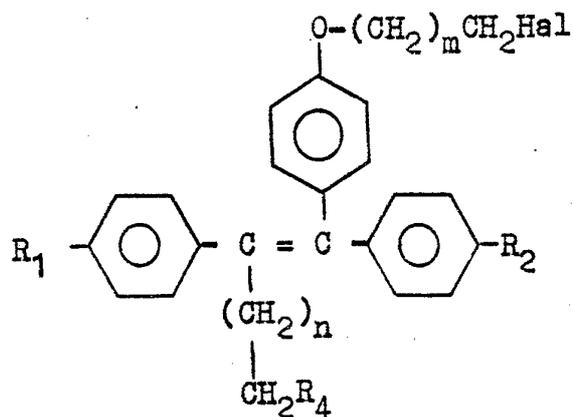


entspricht, wobei  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  und  $m$  die obengenannten Bedeutungen haben,

16) dem Alkylieren einer Verbindung der Formel (I), in welcher  $\text{R}_3$  für OH steht, mit einem Dihaloalkan der Formel



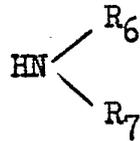
- in welcher  $m$  die obengenannte Bedeutung trägt und Hal für Halogenatome, einander gleich oder ungleich, steht - um ein 4-(Haloalkoxy)-phenyldiphenylalkan der Formel



zu ergeben, in welcher  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_4$  sowie  $n$  und  $m$  den obigen Definitionen entsprechen und Hal für Halogen

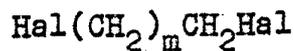
- 98 -

steht, welche des weiteren mit einem Amin der Formel

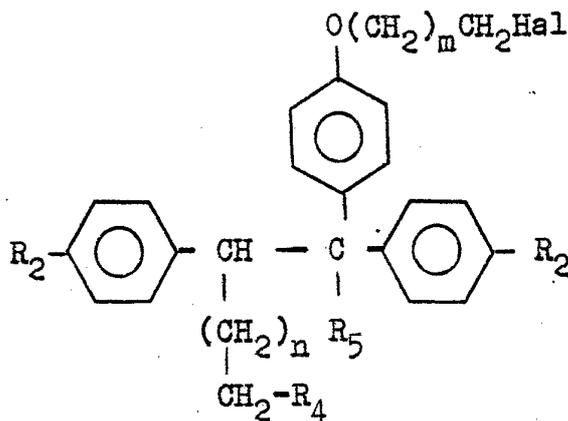


zur Reaktion gebracht wird, wobei  $\text{R}_6$  und  $\text{R}_7$  den obigen Definitionen entsprechen, um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben, in welcher  $\text{R}_3$  einer Aminoalkoxy-Gruppe gemäß obiger Definition entspricht,

17) dem Alkylieren einer Verbindung der Formel (II), in welcher  $\text{R}_3$  für OH steht, mit Dihaloalkan der Formel



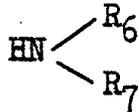
- in welcher  $m$  der obigen Definition entspricht und Hal für Halogenatome, einander gleich oder ungleich, steht - um ein 4-(Haloalkoxy)phenyldiphenylalkan der Formel



zu ergeben, in welcher  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $n$  und  $m$  den obigen Definitionen entsprechen und Hal für Halogen steht,

- 99 -

welches des weiteren mit einem Amin der Formel



- in welcher  $\text{R}_6$  und  $\text{R}_7$  obigen Definitionen entsprechen - zur Reaktion gebracht wird, um eine Verbindung der Formel (II) zu ergeben, in welcher  $\text{R}_3$  einer Aminoalkoxy-Gruppe gemäß obiger Definition entspricht,

18) dem Substituieren der Hydroxy-Gruppe  $\text{R}_4$  in einer Verbindung der Formel (I) oder (II) mit Halogen, um die entsprechende Verbindung der Formel (I) oder (II) zu ergeben, in welcher  $\text{R}_4$  für Halogen steht,

19) dem Reagieren einer Verbindung der Formel (I) oder (II), in welcher  $\text{R}_4$  OH ist, mit Methansulfonsäurechlorid oder Toluensulfonsäurechlorid, um eine Verbindung der Formel (I) oder (II) zu ergeben, in welcher  $\text{R}_4$  einer Mesyloxy- oder Tosyloxy-Gruppe entspricht,

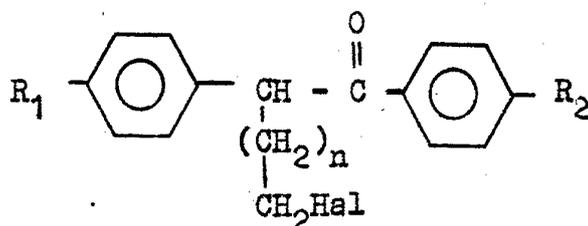
20) dem Dehydratisieren und Substituieren der Hydroxy-Gruppe einer Verbindung der Formel (II), in welcher  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  beide für OH stehen, um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben, in welcher  $\text{R}_4$  einem Halogen entspricht,

21) dem Behandeln einer Verbindung der Formel (II) - in welcher  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  beide für OH stehen - mit Thionylchlorid, um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben, in welcher  $\text{R}_4$  für Cl steht,

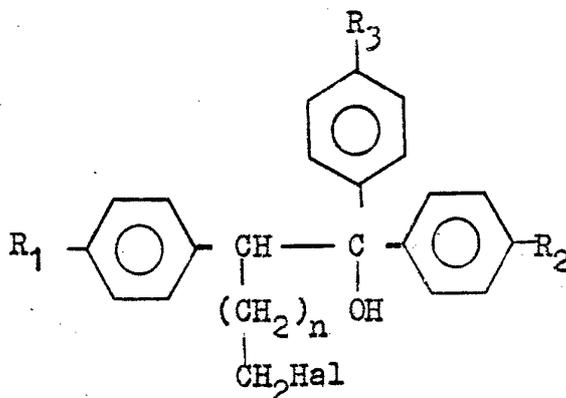
- 100 -

22) dem Substituieren einer Verbindung der Formel (I) oder (II) - in welcher  $R_4$  für Mesyloxy, Tosyloxy oder Halogen steht - mit Halogen, um eine Verbindung der Formel (I) oder (II) zu ergeben, in welcher  $R_4$  einem Halogen entspricht,

23) dem Reagieren einer Verbindung der Formel



in welcher  $R_1$  und  $R_2$  obigen Definitionen entsprechen oder gemischtes Azetal darstellen, in welcher  $n$  der obigen Definition entspricht und Hal für Halogen steht, entweder vermittelt einer Grignard-Reaktion mit einem Phenylmagnesiumhalogenid-Derivat oder mit der entsprechenden Lithium-Verbindung gemäß Definition in Schritt 1), um ein Triphenylhydroxyhalogenid der Formel

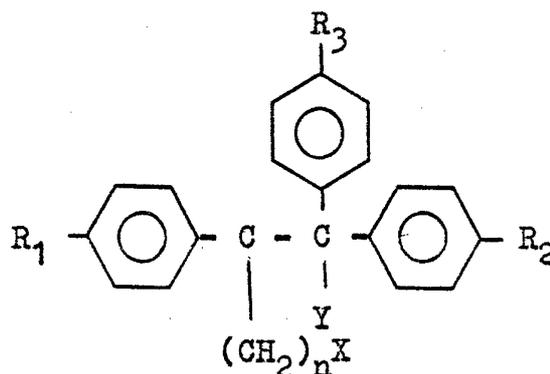


zu ergeben, von welchem eine möglicherweise schützende Gruppe in einem Phenylring entfernt wird, um eine Verbindung der Formel (II) zu ergeben, in welcher  $R_4$  für Halogen und  $R_5$  für Hydroxy steht,

24) dem Ausführen der gleichen Reaktionen wie in Schritt 23) mit dem Unterschied, daß die Gruppen  $R_2$  und  $R_3$  des Ausgangsmaterials und des Reagenten ausgetauscht werden, um eine Verbindung der Formel (II) zu ergeben, in welcher  $R_4$  für Halogen steht und  $R_5$  einer Hydroxy-Gruppe entspricht,

25) dem Dehydratisieren und Beseitigen einer möglicherweise schützenden Gruppe in einem Phenylring einer Verbindung der Formel (II), in welcher  $R_5$  OH ist und  $R_3$  der in Schritt 23) gegebenen Definition entspricht, um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben, in welcher  $R_3$  OH ist und  $R_4$  für Halogen steht,

26) dem Umwandeln einer Verbindung der Formel

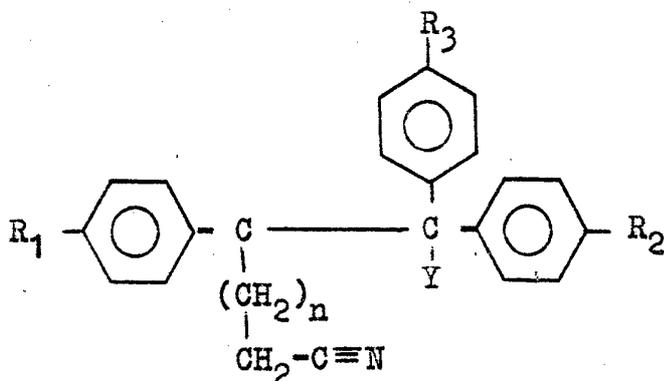


- in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  obigen Definitionen ent-

- 102 -

sprechen, in welcher Z für Wasserstoff steht, Y Wasserstoff oder OH ist oder Z und Y gemeinsam eine Bindung bilden und in welcher X einem Halogen entspricht - in den entsprechenden Grignard-Komplex oder das entsprechende Lithiumsalz, in welchem X für MgHal bzw. Li steht, und dem Reagieren dieses Komplexes oder Salzes mit Formaldehyd, Ethylenoxid oder Trimethylenoxid, um eine Verbindung der Formel (I) oder (II) zu ergeben, in welcher  $R_4$  für OH steht und n von 1 bis 4 reicht,

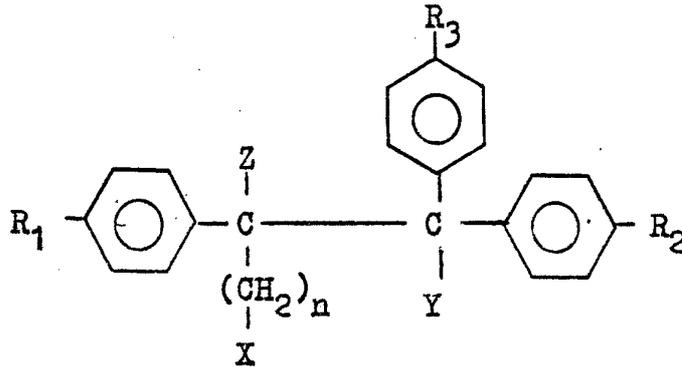
27) dem Reagieren einer Verbindung der Formel (I) oder (II), in welcher  $n_1$  von 0 bis 3 reicht und  $R_4$  für Halogen, Mesyloxy oder Tosyloxy steht, mit einer Zyano-Gruppe, um ein Triphenylnitril der Formel



- in welcher  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  obigen Definitionen entsprechen, in welcher Z und Y die in Schritt 26 genannten Bedeutungen tragen und in welcher n von 0 bis 3 reicht - sowie der Hydrolyse dieser Verbindung zur entsprechenden Triphenylkarbonsäure und der Reduktion der genannten Karbonsäure in einem Schritt oder über ein Intermediärprodukt, um eine Verbindung der Formel (I) oder (II)

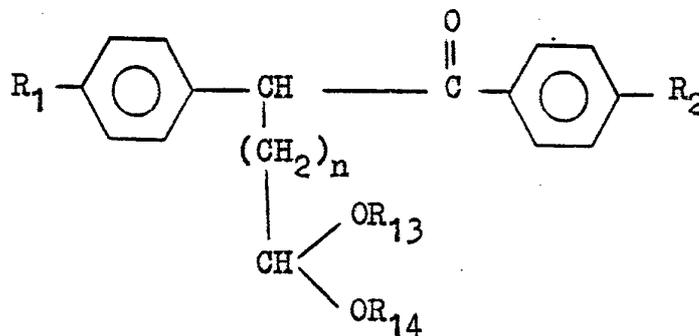
zu ergeben, in welcher  $R_4$  OH ist und n von 1 bis 4 reicht,

28) dem Umwandeln einer Verbindung der Formel



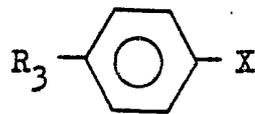
gemäß Definition in Schritt 26 - in welcher X für MgHal oder Li steht - mit Kohlendioxid, um die entsprechende Triphenylkarbonsäure zu ergeben, welche abschließend in einem Schritt oder über ein Zwischenprodukt reduziert wird, um eine Verbindung der Formel (I) oder (II) zu ergeben, in welcher  $R_4$  OH ist und n von 1 bis 4 reicht,

29) dem Reagieren eines geschützten Diphenyloxoaldehyds der Formel

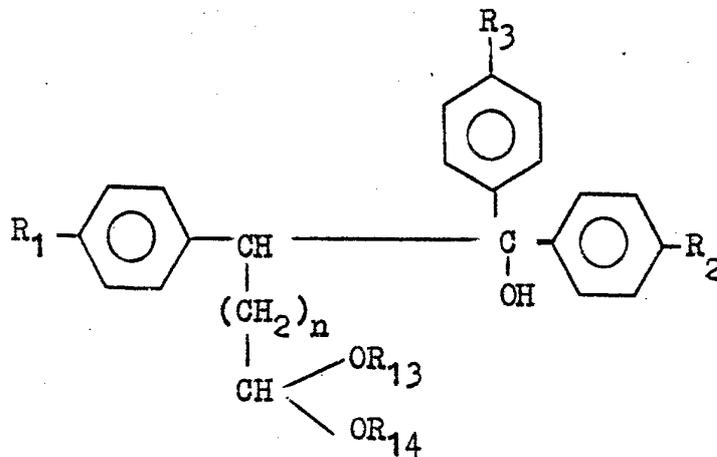


- 104 -

- in welcher  $R_1$ ,  $R_2$  und  $n$  obigen Definitionen entsprechen oder für gemischtes Azetal stehen und in welcher  $R_{13}$  und  $R_{14}$  - einander gleich oder ungleich - beispielsweise Ethyl-Gruppen sind oder aber gemeinsam eine 1,3-Propylen-Gruppe eines 1,3-Dioxolan-Ringes bilden - mit einer Verbindung der Formel



- in welcher  $R_3$  der obigen Definition entspricht oder für ein gemischtes Azetal steht und in welcher  $X$  für  $MgHal$  oder  $Li$  steht - um ein geschütztes Triphenylhydroxyaldehyd der Formel

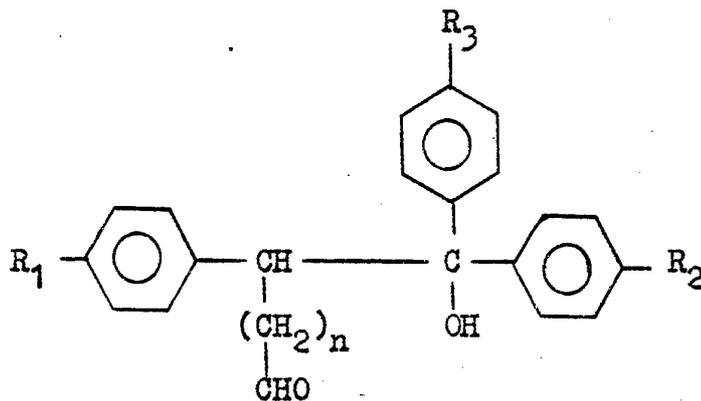


zu ergeben, sowie dem abschließenden Beseitigen der schützenden Gruppe - wenn eine möglicherweise schützende Gruppe in einem Phenylring ebenfalls entfernt wird -

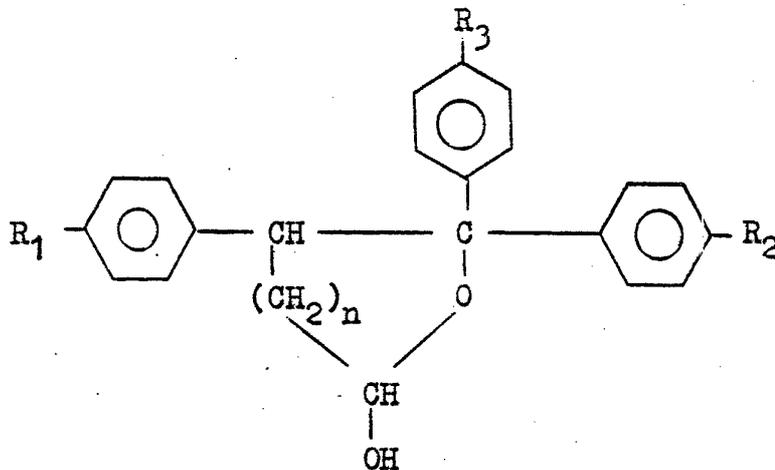
um eine Verbindung der Formel (II) zu ergeben, in welcher  $\text{CH}_2\text{R}_4$  durch CHO ersetzt ist und  $\text{R}_5$  für OH steht,

30) dem Ausführen der gleichen Reaktionen wie in Schritt 29) mit der Ausnahme, daß die Gruppen  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  des Ausgangsmaterials und des Reagenten ausgetauscht werden, um eine Verbindung der Formel (II) zu ergeben, in welcher  $\text{CH}_2\text{R}_4$  durch CHO ersetzt ist und  $\text{R}_5$  für OH steht,

31) dem Dehydratisieren einer Verbindung der Formel



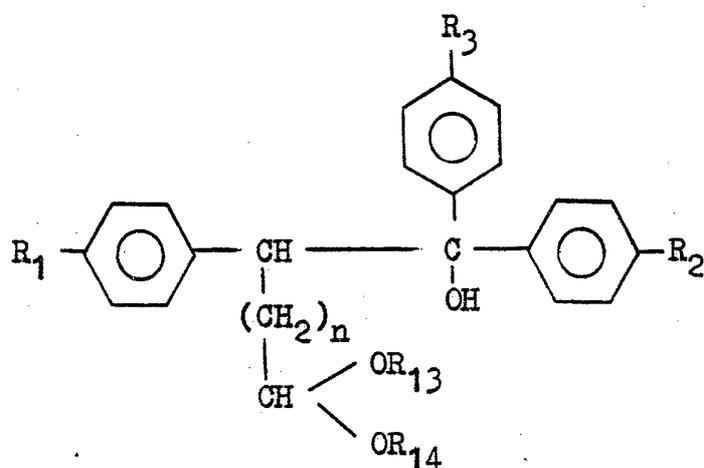
oder



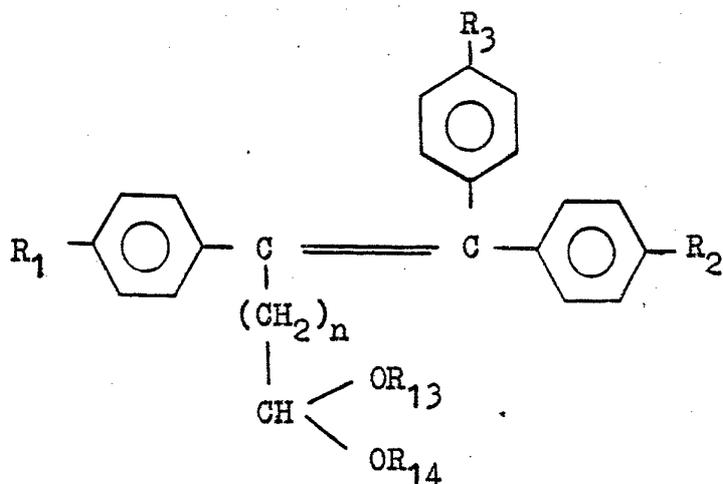
- 106 -

oder einem Gemisch der genannten Verbindungen, in welchen  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  obigen Definitionen entsprechen, um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben, in welcher  $CH_2R_4$  durch CHO ersetzt ist,

32) dem Dehydratisieren eines geschützten Triphenylaldehyds der Formel



- in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $R_{13}$  und  $R_{14}$  die in Schritt 29) genannten Bedeutungen haben - um eine Verbindung der Formel



zu ergeben sowie dem abschließenden Beseitigen der schützenden Gruppe von dieser Verbindung, um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben, in welcher  $\text{CH}_2\text{R}_4$  durch CHO ersetzt ist,

33) dem Oxydieren einer Verbindung der Formel (I) oder (II), in welcher  $\text{R}_4$  für OH steht, um eine Verbindung der Formel (I) oder (II) zu ergeben, in welcher  $\text{CH}_2\text{R}_4$  durch CHO ersetzt ist,

34) dem Reduzieren einer Verbindung der Formel (I) oder (II), in welcher  $\text{R}_4$  für COOH steht, in einem Einzelschritt oder über eine Intermediärverbindung, um eine Verbindung der Formel (I) oder (II) zu ergeben, in welcher  $\text{CH}_2\text{R}_4$  durch CHO ersetzt ist,

35) dem Hydrieren einer Verbindung der Formel (I) oder einer Verbindung der Formel (II), in welcher  $\text{R}_5$  nicht für Wasserstoff steht, um eine Verbindung der Formel (II) zu ergeben, in welcher  $\text{R}_5$  für Wasserstoff steht,

36) dem Alkylieren einer Verbindung der Formel (I) oder (II), in welcher mindestens eines der Radikale  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  für OH steht, mit einem Alkylhalogenid, um eine Verbindung der Formel (I) oder (II) zu ergeben, in welcher mindestens eines der Radikale  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  einer Alkoxy-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einer Benzyloxy- oder Methoxymethoxy-Gruppe entspricht,

woran sich gegebenenfalls ein Verfahren zur Separierung der reinen (Z)- und (E)-Isomere der Verbindung (I) aus ihren Gemischen wie auch der reinen (RR,SS)- und (RS,SR)-Enantiomer-Paare der Verbindung (II) aus den entsprechenden Gemischen anschließt, welches sich aus fraktionierter Kristallisation, fraktioniertem Auflösen, Chromatografie oder einer Kombination der genannten Methoden zusammensetzt.