



## AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2508 696  
(31) 8213702(22) 12.05.83  
(32) 12.05.82(44) 15.08.84  
(33) GB

(71) siehe (73)  
 (72) BREWSTER, ANDREW G.; CAULKETT, PETER W. R.; GB;  
 (73) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC; LONDON, GB

## (54) 1,3-DIOXAN-5-YLALKENSAEURE-DERIVATE

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dioxan-5-yl-alkensäure-Derivaten für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen, die einem oder mehreren Effekten von TXA<sub>2</sub> entgegenwirken. Erfindungsgemäß werden 4-Phenyl-1,3-dioxan-5-yl-alkensäure-Derivate der allgemeinen Formel I hergestellt mit cis-relativer stereochemischer Anordnung an den Positionen 4 und 5 des Dioxanringes, wobei Ra und Rb verschiedenerweise für Wasserstoff, Alkyl, Halogenalkyl, Alkenyl sowie wahlweise substituiertes Aryl oder Arylalkyl stehen; Rc ist Hydroxy, Alkoxy oder Alkansulfonamido; n ist 1 oder 2; A ist Ethylen oder Vinylen; Y ist wahlweise durch Alkyl substituiertes (2...5C)Polymethylen; bei dem Benzenring B handelt es sich um wahlweise substituiertes Phenyl oder — wenn Rc für Hydroxy steht. Formel I

- 1 -

Berlin, den 5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

## Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dioxan-5-yl-alkansäure-Derivaten

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dioxan-5-yl-alkansäure-Derivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen wirken insbesondere einem oder mehreren der Effekte von Thromboxan A<sub>2</sub> (im folgenden mit "TXA<sub>2</sub>" bezeichnet) entgegen.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Bekanntlich ist TXA<sub>2</sub> ein wirkungsstarkes Mittel zur Aggregation von Blutplättchen sowie ein kraftvoller Vasokonstriktor. TXA<sub>2</sub> ist darüber hinaus ein wirkungsvoller Konstriktor der glatten bronchialen und trachealen Muskulatur. TXA<sub>2</sub> kann daher in einer breiten Vielfalt von Krankheitszuständen eingesetzt werden, so beispielsweise bei ischämischen Herzkrankheiten wie etwa Myokard-Infarkt und Angina pectoris, bei zerebrovaskulären Erkrankungen wie etwa bei vorübergehender zerebraler Ischämie, Migräne und Schlaganfall, bei peripheren Gefäßerkrankungen wie etwa Arteriosklerose, Mikroangiopathie, Oberdruck sowie Blutgerinnungsstörungen infolge Lipid-Uausgeglichenheit sowie bei pulmonalen Erkrankungen wie etwa bei pulmonaler Embolie, Asthma bronchiale, Bronchitis, Lungenentzündung, Dyspnoe und Emphysem.

Dementsprechend kann von den Verbindungen, welche den Effek-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 2 -

ten von TXA<sub>2</sub> entgegenwirken, angenommen werden, daß sie therapeutischen Wert bei der Verhütung oder Behandlung irgendeiner oder mehrerer der oben genannten Krankheiten oder irgendwelcher anderweitiger Krankheitszustände besitzen, bei denen es wünschenswert ist, den Effekten von TXA<sub>2</sub> entgegenzuwirken.

Bestimmte 4-substituierte 1,3-Dioxan-trans-5-yl-Alkan-säuren, die durch die Verbindung der Formel A (gemeinsam mit den anderen hier genannten Strukturformeln auf den beiliegenden Formelbögen ausgedrückt) verkörpert werden, sind als Inhibitoren jenes Enzyms bekannt (UK-Patentanmeldung Nr. 8 004 647, als Seriennummer 2046733 A veröffentlicht), welches für die Synthese von TXA<sub>2</sub> verantwortlich ist.

Ähnlicherweise sind bestimmte 6-Alkynyl-1,3-dioxan-cis-4-yl-Alkansäuren, wie sie durch die Verbindung der Formel B verkörpert werden, dafür bekannt (Fried et al., Adv. Prostaglandin and Thromboxan Research, 1980, 6, 427 bis 436), daß sie verschiedene Enzyme in der Arachidonsäure-Kaskade inhibieren. Weder die eine noch die andere dieser Gruppen von 1,3-Dioxanalkansäuren ist indes bisher dagehend beschrieben worden, daß sie antagenistische Wirkung gegenüber den Effekten von TXA<sub>2</sub> ausübt.

#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, die insbesondere einem oder mehreren Effekten von TXA<sub>2</sub> entgegenwirken.

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 3 -

62 471/12

Darlegung des Wesens der Erfindung

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

Wir haben nunmehr herausgefunden, daß die neuartigen, chemisch eigenständigen 4-substituierten 1,3-Dioxan-5-yl-Alkansäuren sowie ihre Abkömmlinge der Formel I weiter unten unerwarteterweise die Eigenschaft besitzen, einem oder mehreren Effekten von TXA<sub>2</sub> entgegenzuwirken.

Erfindungsgemäß wird ein 4-Phenyl-1,3-dioxan-*cis*-5-yl-Alkan-säureabkömmling der Formel I dargestellt, in welcher Ra und Rb unabhängig voneinander für Wasserstoff, (2...6C)Alkenyl, (1...8C)-Alkyl mit wahlweise bis zu drei Halogen-Substituenten, Pentafluorphenyl, Aryl oder Aryl-(1...4C)Alkyl stehen, wobei die beiden letztgenannten Gruppen wahlweise bis zu drei Substituenten tragen können, welche unter Halogen, (1...6C)Alkyl, (1...6C)Alkoxy, (1...4C)Alkyldioxy, Trifluormethyl, Zyan, Nitro, Hydroxy, (2...6C)Alkanoyloxy, (1...6C)Alkylthio, (1...6C)Alkansulfonyl, (1...6C)Alkanoyl-amino und Oxapolymethylen mit 2...4 Kohlenstoffatomen ausgewählt werden, wobei vorausgesetzt wird, daß für den Fall von Ra und Rb = Alkyl oder Alkenyl die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in Ra und Rb zusammen genommen 8 oder weniger ausmacht; oder aber Ra und Rb bilden zusammen eine Polymethylen-Gruppe mit 2...7 Kohlenstoffatomen, welche wahlweise einen oder zwei (1...4C)Alkyl-Substituenten trägt; Rc entspricht einer Hydroxy-, (1...6C)Alkoxy- oder (1...6C)Alkansulfonamido-Gruppe; n ist das Ganzzahlige 1 oder 2; A ist

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 4 -

62 471/12

Vinylen; Y entspricht Polymethylen mit 2...5 Kohlenstoffatomen, welches wahlweise als Substituenten (1...4C)-Alkyl trägt; der Benzenring B trägt wahlweise einen oder zwei Substituenten, die unter Halogen, (1...6C)Alkyl, (1...6C)Alkoxy, Hydroxy, (2...6C)Alkanoyloxy, (1...6C)-Alkanoylamino, Trifluormethyl und Nitro ausgewählt sind; die Substituenten in den 4- und 5-Stellungen des Dioxanringes weisen eine cis-relative stereochemische Anordnung auf; bei jenen Verbindungen, bei denen R<sub>c</sub> einer Hydroxy-Gruppe entspricht, umfaßt die Erfindung auch ein Salz der betreffenden Verbindung mit einer Base, welche ein physiologisch annehmbares Kation hervorbringt.

Es wird deutlich, daß die Verbindungen der Formel I mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome (d. h. bei C<sub>4</sub> und C<sub>5</sub> des Dioxanringes), enthalten und daß die Verbindungen mithin in razemischen und optisch aktiven Formen existieren und isoliert werden können. Zusätzlich existieren jene Verbindungen der Formel I, bei denen A für Vinylen steht; sie können in separaten stereoisomeren Formen ('E' und 'Z') hinsichtlich jener Gruppe isoliert werden. Es versteht sich, daß die vorliegende Erfindung jedwede razemische, optisch aktive oder stereoisomere Form (oder deren Gemische) umfaßt, welche in der Lage ist, einem oder mehreren Effekten von TXA<sub>2</sub> entgegenzuwirken, wobei es im Fachgebiet wohlbekannt ist, auf welche Weise einzelne optische Isomere (beispielsweise durch Synthese aus optisch aktiven Ausgangsstoffen oder durch Auflösung einer razemischen Form) wie auch individuelle 'E'- und 'Z'-Stereoisomere (beispielsweise durch chromatografische Trennung eines ihrer

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 5 -

62 471/12

Gemische) hergestellt werden und auf welche Weise die TXA<sub>2</sub>-Antagonisten-Eigenschaften unter Anwendung des weiter unten beschriebenen Standard-Tests bestimmt werden.

In der vorliegenden Beschreibung dienen die Begriffe Ra, Rb und Rc usw. der Kennzeichnung von generischen Radikalen, sie haben keine anderweitige Bedeutsamkeit.

Speziell stehen Ra oder Rb - wenn es sich um (1...8C)Alkyle handelt - beispielsweise für Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Oktyl; handelt es sich um ein bis zu drei Halogenatome tragendes (1...8C)-Alkyl, so kann dies beispielsweise Chlormethyl, 2-Chlorethyl, Trifluormethyl oder 2,2,2-Trifluorethyl sein.

Speziell stehen Ra oder Rb - wenn es sich um Aryl handelt - beispielsweise für Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl; wenn es sich um Aryl(1...4C)Alkyl handelt, trifft dies beispielsweise für Benzyl, 1-Phenylethyl oder 2-Phenylethyl zu; stehen Ra und Rb für ein (2...6C)Alkenyl, so kann dies beispielsweise Vinyl, Allyl oder 2-Methylallyl sein.

Spezielle Bedeutungsinhalte für wahlweise Substituenten, welche auf dem Benzenring B oder an einer aromatischen Komponente anwesend sein können, welche gemäß obiger Definition Ra oder Rb bildet oder Teil von Ra oder Rb ist, sind beispielsweise:

für Halogen: Fluor, Chlor, Brom oder Iod;

für (1...6C)Alkyl: Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl;

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

für (1...6C)Alkoxy: Methoxy, Ethoxy oder Propoxy;  
für (1...4C)Alkylendioxy: Methylendioxy, Ethylenedioxy oder Isopropylendioxy;  
für (1...6C)Alkylthio: Methylthio oder Ethylthio;  
für (1...6C)Alkansulfonyl: Methansulfonyl oder Ethansulfonyl;  
für (1...6C)Alkanoylamino: Formamid, Azetamid oder Propionamid;  
für (2...6C)Alkanoyloxy: Azetoxy oder Propionyloxy; und  
für Oxapolymethylen mit 2...4 Kohlenstoffatomen: eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ .

Für den Fall, daß eines der Radikale Ra bzw. Rb für Wasserstoff steht, wird generell bevorzugt, daß das andere Radikal dergestalt angeordnet ist, daß es hinsichtlich der Substituenten an den 4- und 5-Stellungen des Dioxanringes ein cis-relatives stereochemisches Arrangement aufweist.

Ein spezieller Wert für Ra und Rb, wenn diese gemeinsam Polymethylen mit 2...7 Kohlenstoffatomen bilden, ist beispielsweise Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen oder Hexamethylen; und ein spezieller Wert für einen wahlweise darauf substituierten (1...4C)Alkyl-Substituenten ist beispielsweise Methyl.

Ein spezieller Wert für Rc - wenn dieses Radikal für (1...6C)-Alkansulfonamid steht - ist beispielsweise Methansulfonamid; Ethansulfonamid, Propansulfonamid oder 1-Methylethansulfonamid.

Ein spezieller Wert für Rc - wenn dieses Radikal für (1...6C)Alkoxy steht - ist beispielsweise Methoxy oder Ethoxy.

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 7 -

Ein spezieller Wert für Y ist beispielsweise Ethylen, Trimethylen oder Tetramethylen; und ein spezieller Wert für einen darauf befindlichen wahlweisen Substituenten ist beispielsweise Methyl.

Spezifische Beispiele für Ra und Rb sind beispielsweise Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Oktyl, Vinyl, Allyl, 2-Methylallyl, Trifluormethyl, Chlormethyl, 2-Chlorethyl, wahlweise einen Fluor-, Chlor-, Brom-, Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Methylthio-, Methansulfonyl-, Nitro-, Hydroxy-, Zyan-, Azetamid-, Methylendioxy- oder einen Methylenoxymethylen (-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-)- Substituenten tragendes Phenyl, Dichlorphenyl, Dimethylphenyl, Pentafluorphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl oder Benzyl; bilden Ra und Rb gemeinsam ein Polymethylen, dann kann es sich hierbei speziell um Trimethylen, Pentamethylen oder Hexamethylen handeln, die wahlweise einen Methyl-Substituenten tragen.

Spezifische Werte für den Benzenring B sind - wenn es sich hierbei um Phenyl handelt - beispielsweise 2-Methylphenyl, 2-Ethylphenyl, 2-Isopropylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Bromophenyl, 2-Hydroxyphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Methylphenyl oder 2,6-Difluorphenyl.

Ein bevorzugter Wert für Rc ist beispielsweise Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Methansulfonamid oder Ethansulfonamid, worunter wiederum der Hydroxy-Gruppe spezieller Vorrang eingeräumt wird.

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 8 -

Ein bevorzugter Wert für A ist Vinylen; für Y ist es beispielsweise Trimethylen. Ein bevorzugter Wert für n ist die ganze Zahl 1.

Generell wird - wenn A Vinylen ist - bevorzugt, daß die angrenzenden Kohlenstoffatome eine cis-relative stereochemische Anordnung, d. h. die 'Z'-Konfiguration aufweisen.

Ein bevorzugter Wert für den Benzenring B ist - sofern nicht-substituiert vorliegend - die Ortho-Substitution durch Fluor, Chlor, Methyl, Hydroxy, Methoxy, Ethyl oder Isopropyl, oder die Meta-Substitution durch Fluor oder Chlor.

Eine bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäßen Säurederivaten umfaßt jene Verbindungen der Formel Ia, in denen Ra und Rb bedeuten:

- (i) unabhängig voneinander Wasserstoff oder (1...4C)Alkyl, wahlweise 1 bis 3 Halogensubstituenten tragend;
- (ii) eines der beiden Radikale ist Wasserstoff oder (1...4C)-Alkyl, und das andere Radikal steht für Phenyl, Naphthyl oder Phenyl-(1...4C)Alkyl, wahlweise 1.. oder 2 Substituenten tragend, die unter Halogen, (1...4C)Alkyl, (1...4C)Alkoxy, (1...4C)Alkylendioxy, Trifluormethyl, Zyan, Nitro, Hydroxy, (2...4C)Alkanoyloxy, (1...4C)Alkylthio, (1...4C)Alkan-sulfonyl, (1...4C)Alkanoylamino und Oxapolymethylen mit 2...4 Kohlenstoffatomen oder Pentafluorphenyl ausgewählt sind;
- (iii) eines der beiden Radikale steht für Wasserstoff und das andere repräsentiert (5...8C)Alkyl oder (2...6C)-Alkenyl; oder
- (iv) beide Radikale bilden gemeinsam Polymethylen mit 2...7

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 9 -

Kohlenstoffatomen, wahlweise einen (1...4C)Alkyl-Substituenten tragend;

Rc ist Hydroxy, (1...4C)Alkoxy oder (1...4C)Alkansulfonamido; und der Benzenring B trägt wahlweise einen an der 2-Position lokalisierten einzelnen Substituenten, welcher unter Halogen, (1...4C)Alkyl, (1...4C)Alkoxy, Hydroxy, (2...4C)Alkanoyloxy, (1...4C)Alkanolamino und Trifluormethyl ausgewählt wird, oder aber er trägt einen 3-Halogen-Substituenten; und die Substituenten an den Positionen 4 und 5 des Dioxanringes weisen eine cis-relative stereochemische Anordnung auf; bei jenen Verbindungen, bei denen Rc einer Hydroxy-Gruppe entspricht, umfaßt die Erfindung auch ein Salz der betreffenden Verbindung mit einer Base, welche ein physiologisch annehmbares Kation hervorbringt.

Spezielle Werte für die verschiedenen Substituenten in der obigen bevorzugten Gruppe sind beispielsweise:

für (1...4C)Alkyl: Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl;

für (5...8C)Alkyl: Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Oktyl;

für (1...4C)Alkoxy: Methoxy oder Ethoxy;

für (1...4C)Alkyl; welches 1 bis 3 Halogen-Substituenten trägt: Chlormethyl, 2-Chlorethyl, 2,2,2-Trifluormethyl oder Trifluormethyl;

für Phenyl-(1...4C)Alkyl: Benzyl, 2-Phenylethyl oder 1-Phenylethyl;

für Halogen: Fluor, Chlor oder Brom;

für (1...4C)Alkylendioxy: Methylendioxy, Ethylenedioxy oder Isopropylendioxy;

für (2...4C)Alkanoyloxy: Azetoxy oder Propionyloxy;

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 10 -

62 471/12

für (1...4C)Alkylthio: Methylthio oder Ethylthio;  
für (1...4C)Alkansulfonyl: Methansulfonyl oder Ethansulfonyl;  
für (1...4C)Alkanoylamino: Azetamido oder Propionamid; und  
für Oxapolymethylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen: Methylen-  
oxymethylen ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ) oder Ethylenoxy ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ).

Bevorzugte spezifische Kombinationen von Ra und Rb sind  
beispielsweise:

- (i) Ra und Rb sind beide Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl,  
Butyl oder Trifluormethyl;
- (ii) eines der Radikale steht für Wasserstoff und das andere  
ist Trifluormethyl, Chlormethyl, Benzyl, Isopropyl, Hexyl,  
Oktyl, Phenyl (wahlweise 1 oder 2 Fluor, Chlor, Brom, Methyl,  
Methoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Zyno, Methylthio oder  
Azetamid tragend), Methylendioxy oder Methylenoxymethylen  
 $(-\text{CH}_2\text{OCH}_2-)$  tragendes Phenyl, Pentafluorphenyl, 1-Naphthyl  
oder 2-Naphthyl; und
- (iii) Ra und Rb bilden gemeinsam Trimethylen, Tetramethylen,  
Pentamethylen, Hexamethylen oder eine Gruppe der Formel:  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot\text{CHCH}_3\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

Spezifisch bevorzugte Inhalte für Ra oder Rb - wenn es sich  
bei diesen um ein mono- oder disubstituiertes Phenyl handelt  
- sind beispielsweise 2-Fluor-, 3-Fluor-, 4-Fluor-, 2-Chlor-,  
3-Chlor-, 4-Chlor-, 2-Brom-, 3-Brom-, 4-Brom-, 2-Methyl-,  
3-Methyl-, 4-Methyl-, 2-Methoxy-, 3-Methoxy-, 4-Methoxy-,  
2-Trifluormethyl-, 3-Trifluormethyl-, 4-Trifluormethyl-,  
3-Hydroxy-, 4-Zyano-, 4-Methylthio-, 4-Azetamid-, 3,4-Di-  
chlor-, 2,4-Dimethyl-, 3,4-Methylendioxy-, und 3,4-(Methylen-  
oxymethylen)-Phenyl.

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 11 -

62 471/12

Speziell bevorzugte Werte für den Benzenring B sind - falls es sich um Phenyl handelt - beispielsweise 2-Fluor-, 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Methyl-, 2-Ethyl-, 2-Isopropyl-, 2-Methoxy-, 2-Hydroxy-, 3-Fluor- oder 3-Chlorphenyl.

Eine weitere bevorzugte Gruppe der erfindungsgemäßen Säuren umfaßt Verbindungen der Formel Ib, in welcher:

- (i) Ra und Rb beide für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Trifluormethyl stehen;
- (ii) oder die beiden Radikale bilden gemeinsam Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen oder eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot\text{CHCH}_3\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ; oder
- (iii) Ra steht für (3...8C)Alkyl, Trifluormethyl, Chlor-methyl, 2-Chlorethyl, Pentafluorphenyl oder Phenyl, Benzyl, oder Naphthyl - die drei letztgenannten Gruppen können wahlweise 1 oder 2 Halogen-, (1...4C)Alkyl-, (1...4C)Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Zyno-, (1...4C)Alkylthio- oder (1...4C)Alkanoylamino-Substituenten tragen oder einen Methylendioxy- oder Methylenoxymethylen-Substituenten aufweisen, und Rb ist Wasserstoff; der Benzenring B ist nicht-substituiert oder entspricht einem 2-Halogen-, 2-(1...4C)-Alkyl-, 2-(1...4C)Alkoxy-, 2-Hydroxy- oder 3-Halogen-Phenyl;

Ra und die Substituenten an den 4- und 5-Positionen des Dioxanringes weisen eine cis-relative stereochemische Anordnung auf; die der Vinylen-Gruppe benachbarten Kohlenstoffatome weisen die bezeichnete cis-relative stereochemische Anordnung auf, oder ein Salz der genannten Verbindungen mit einer Base, welche ein physiologisch annehmbares Kation hervorbringt; oder ein davon abgeleiteter Methyl- oder

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 12 -

62 471/12

Ethylester; oder ein davon abgeleiteter Methansulfonamid-, Ethansulfonamid- oder 1-Methylethansulfonamid-Abkömmling.

Ein bevorzugter Wert für Ra - falls es sich hierbei um ein (3...8C)Alkyl handelt - ist beispielsweise Isopropyl, Butyl, Hexyl, oder Oktyl.

Bevorzugte Werte für Substituenten auf Ra - sofern dieses Radikal für Phenyl, Benzyl oder Naphthyl steht - sind beispielsweise:

für Halogen: Fluor, Chlor oder Brom;

für (1...4C)Alkyl: Methyl;

für (1...4C)Alkoxy: Methoxy;

für (1...4C)Alkylthio: Methylthio; und

für (1...4C)Alkanoylamino: Azetamido.

Bevorzugte Werte für Substituenten auf dem Benzenring B sind beispielsweise:

für 2-Halogen: 2-Fluor, 2-Chlor, oder 2-Brom;

für 3-Halogen: 3-Fluor oder 3-Chlor;

für 2-(1...4C)Alkyl: 2-Methyl, 2-Ethyl oder 2-Isopropyl; und

für 2-(1...4C)Alkoxy: 2-Methoxy.

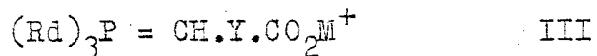
Spezielle Salze der Verbindungen der Formel I - in welcher R<sub>c</sub> einer Hydroxy-Gruppe entspricht - sind beispielsweise Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalze wie etwa Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Calcium-Salze, Aluminium- und Ammoniumsalze sowie Salze mit organischen Aminen oder physiologisch annehmbare Kationen bildenden quaternären Basen wie etwa Salze mit Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin,

Ethylendiamin, Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Piperazin, Ethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglukamin, Tetramethylammoniumhydroxid und Benzyltrimethylammoniumhydroxid.

Spezifische erfindungsgemäße Verbindungen sind in den beiliegenden Ausführungsbeispielen beschrieben: eine spezielles Interesse verdienende Verbindung ist aus diesem Kreis 5(Z)-7-(2,2-Diethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)-Heptensäure oder ein daraus abgeleitetes pharmazeutisch annehmbares Salz.

Die Verbindungen der Formel I können durch herkömmliche Verfahren der organischen Chemie hergestellt werden, wie sie im Fachgebiet für die Herstellung von analogen Verbindungen wohlbekannt sind. Das Verfahren besteht darin, daß

a) ein Aldehyd der allgemeinen Formel II mit einem Wittig-Reagens der Formel



umgesetzt wird, worin Rd Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Aryl darstellt und  $M^+$  ein Alkalimetallkation ist;

b) ein erythro-Diol-Derivat der allgemeinen Formel XIII, worin entweder Qa oder Qb Wasserstoff ist und der andere Wasserstoff, Alkansulfonyl, Arensulfonyl oder eine Gruppe der Formel  $-CRR^1 \cdot OH$  ist, worin R und  $R^1$  gleich oder verschieden sind und jeweils Alkyl darstellen, mit einer Carboxylverbindung der Formel RaRb-CO, oder einem Acetal, Hemiacetal oder Hydrat dieser Verbindung umgesetzt wird;

c) ein Alkohol der allgemeinen Formel XVI oxydiert wird;

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel XVII hydrolysiert wird; worin W Alkoxy carbonyl, Phenoxy carbonyl, Benzyloxy carbonyl, Cyan oder Carbamoyl darstellt;

wonach zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin die entsprechende Säure der Formel I

oder deren reaktionsfähiges Derivat, unter üblichen Verfahrensbedingungen verestert wird,  $R_c$  Hydroxy bzw. Alkansulfonamido ist und  $R_a$ ,  $R_b$ , der Benzolring B, N, A und Y die oben genannte Bedeutung haben bzw. die entsprechende Säure der Formel I, mit dem entsprechenden Alkansulfonamid mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in Anwesenheit eines dehydrierenden Mittels umgesetzt wird, oder ein reaktionsfähiges Derivat der genannten Säure der Formel I mit dem entsprechenden Alkansulfonamid mit 1 bis 6 C-Atomen oder dessen Alkalimetallsalz umgesetzt wird; zur Herstellung eines Salzes einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin  $R_c$  Hydroxy darstellt, die Verbindung mit der entsprechenden, ein physiologisch annehmbares Kation liefernden Base umgesetzt wird; und zur Herstellung einer optisch aktiven Form einer Verbindung der allgemeinen Formel I entweder eines der vorgenannten Verfahren unter Einsatz eines optisch aktiven Ausgangsmaterials durchgeführt wird, oder eine razemische Form einer Verbindung der Formel I, worin  $R_c$  Hydroxy ist, mit einer optisch aktiven Form einer geeigneten organischen Base umgesetzt wird, mit anschließender Trennung des so erhaltenen diastereoisomeren Gemisches und Freisetzung der gewünschten optisch aktiven Form der Verbindung der Formel I durch eine Säurebehandlung, und, wenn  $R_c$  einen anderen Substituenten als Hydroxy darstellt, anschließender Veresterung oder Amidierung wie vorher beschrieben.

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 14 -

62 471/12

Das Verfahren erzeugt generell Verbindungen der Formel I, in welcher die dem Vinylen benachbarten Kohlenstoffatome vorwiegend die cis-relative stereochemische Anordnung aufweisen, d. h. dem "Z"-Isomer entsprechen. In dem Verfahren werden allerdings auch die Verbindungen der Formel I mit trans-relativer stereochemischer Anordnung (d. h. das "E"-Isomer) erzeugt; sie können durch konventionelle Separierung des zunächst gewonnenen Gemisches aus "Z"- und "E"-Isomeren dargestellt werden.

Das Verfahren wird geeigneterweise in einem hierzu tauglichen Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel wie beispielsweise einem aromatischen Lösungsmittel wie etwa Benzen, Toluol oder Chlorbenzen, einem Ether wie etwa 1,2-Dimethoxyethan, Dibutylether, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid oder Trimethylensulfon oder in einem Gemisch aus einem oder mehreren dieser Lösungs- oder Verdünnungsmittel realisiert. Die Verfahrensdurchführung erfolgt im allgemeinen bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise -80...40 °C, bequemerweise erfolgt die Realisierung bei oder nahe Raumtemperatur, d. h. im Bereich von 15...35 °C. Sofern gewünscht, kann der Anteil des Verfahrensproduktes mit trans-relativer stereochemischer Anordnung um die Doppelbindung herum häufig durch die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels wie beispielsweise Tetramethylensulfon und/oder das Zusetzen eines Alkali-halogenids wie beispielsweise Lithiumbromid zum Reaktionsgemisch gesteigert werden.

Die Ausgangs-Wittig-Reagenzien der Formel III sind im Fachgebiet im allgemeinen wohlbekannt oder können durch analoge

5.10.1983  
AP C 07 D/250 869  
62 471/12

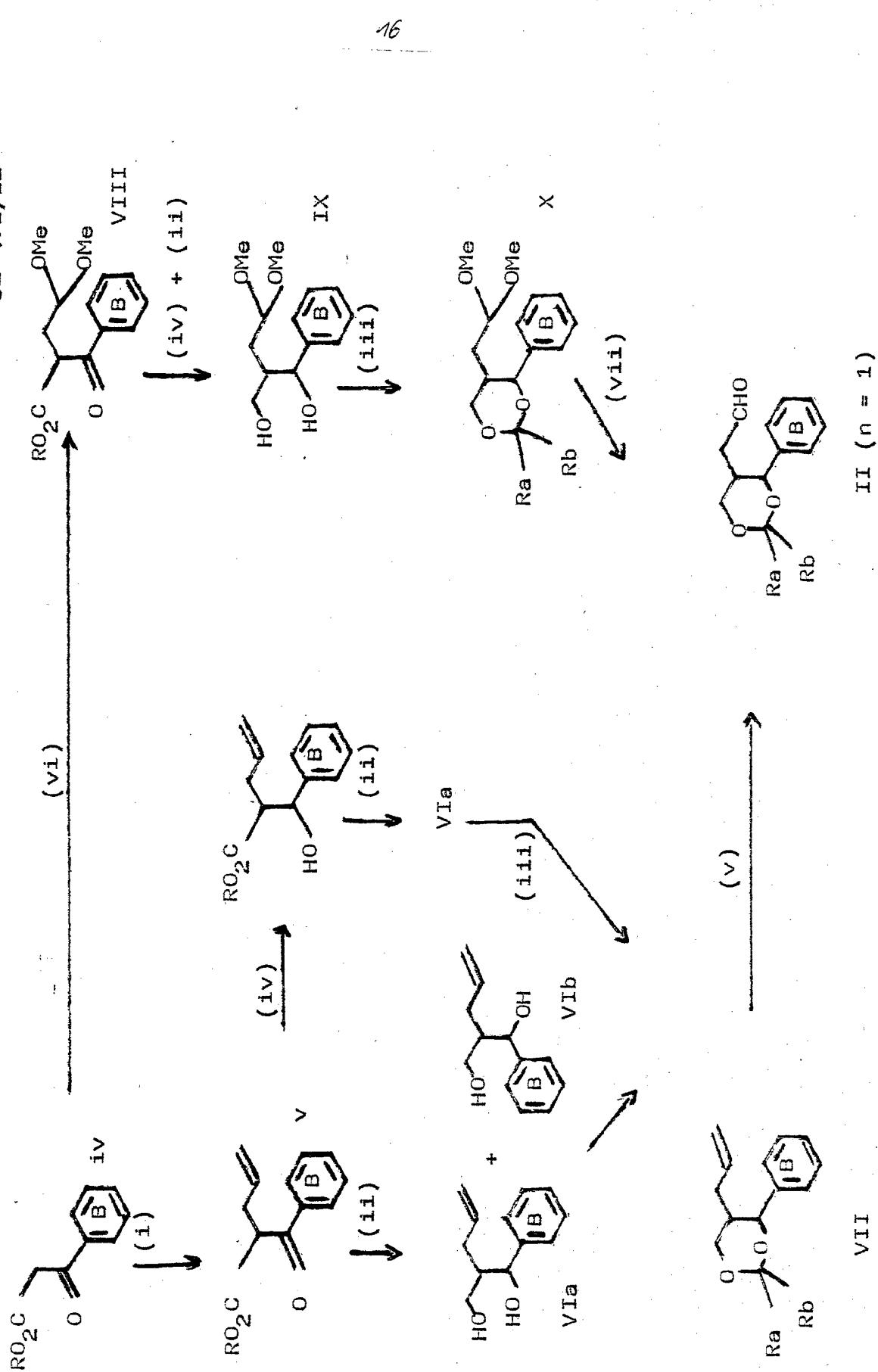
- 15 -

Verfahren gewonnen werden. Im allgemeinen werden sie durch Behandlung der entsprechenden Phosphoniumhalogenide mit einer starken Base wie etwa Natriumhydrid, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-t-butoxid oder Butyllithium in einem geeigneten Lösungsmittel wie etwa jenem zubereitet, welches für das Verfahren an sich verwendet wird. Die Zubereitung erfolgt im allgemeinen in situ unmittelbar vor der Durchführung des Verfahrens (a).

Die Ausgangsstoffe der Formel II können durch die in den Schemata 1 oder 2 dargestellten Abläufe gewonnen werden (nachstehend angefügt; viele dieser Abläufe werden in den nachfolgenden Ausführungsbeispielen veranschaulicht).

5.10.1983  
AP C 07 D/250 869  
62 471/12

## SCHEMA I



5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 17 -

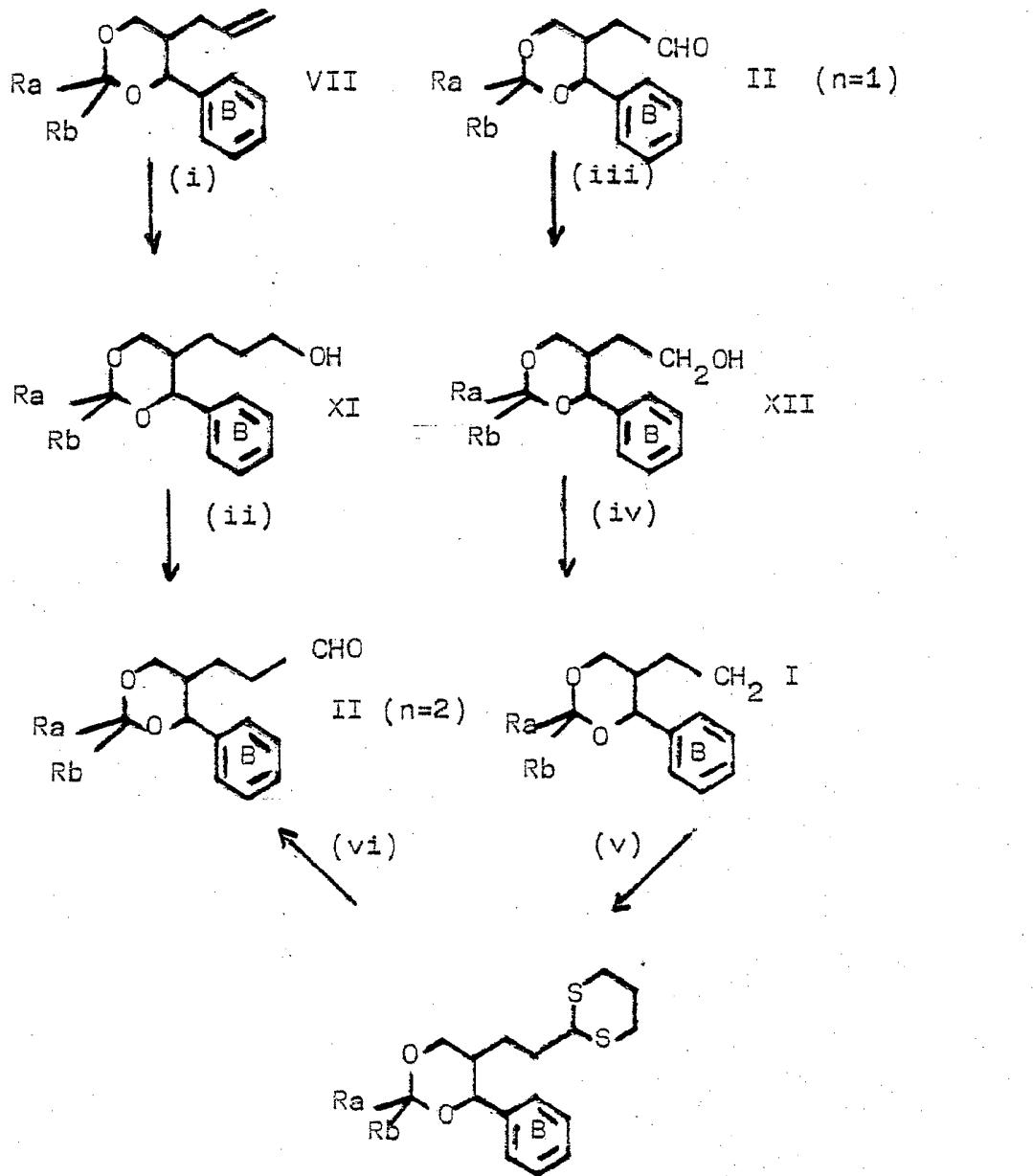
62 471/12

- Reagenten:
- (i) NaOEt, EtOH, Allylbromid
  - (ii) LiAlH<sub>4</sub> oder LiBH<sub>4</sub>, THF
  - (iii) p-TsOH, RaRb.CO oder RaRb.C(OMe)<sub>2</sub>
  - (iv) ZnBH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O
  - (v) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, dann Ph<sub>3</sub>P; oder  
OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, t-BuOH, H<sub>2</sub>O
  - (vi) NaH, DMSO, BrCH<sub>2</sub>CH(OMe)<sub>2</sub>
  - (vii) H<sup>+</sup>, H<sub>2</sub>O

Anmerkungen: R = (1...4C)Alkyl, beispielsweise Me oder Et.

5.10.1983  
AP C 07 D/250 869  
62 471/12

SCHEMA II



Reagenten:

- |   |   |
|---|---|
| (i) $\text{B}_2\text{H}_6$ ; dann $\text{H}_2\text{O}_2$                                  | (iv) $p\text{-TeCl}$ , Pyridin;<br>dann $\text{NaI}$ , Azeton,<br>$\Delta \text{H}$ |
| (ii) Pyridiniumchlorochromat, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;<br>oder DCCI, DMSO, Pyridin, TFA | (v) 1,3-Dithian,<br>Lithiumdiisopropylamide, THF,<br>$-78^\circ\text{C}$            |
| (iii) $\text{NaBH}_4$ , EtOH  | (vi) Zerammoniumnitrat<br>$0^\circ\text{C}$   |

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 19 -

62 471/12

Diese Sequenzen beinhalten selektive Umwandlungen von funktionellen Gruppen, wie sie aus der Synthese strukturell analoger Verbindungen wie etwa der Prostaglandine und ihrer Analoga weithin bekannt sind; sie beziehen sich darüber hinaus im allgemeinen auf Reaktionsbedingungen, die den im Fachgebiet weithin bekannten im allgemeinen ähneln. Sollen beispielsweise Alkylthio-Substituenten vorliegen, dann wird eine passende Sequenz angewendet, welche einen nichtspezifischen Oxydationsschritt vermeidet (z. B. Schritt (v) von Schema I und Schritt (vi) von Schema 2. Soll ähnlich erweise ein Hydroxy-Substituent auf dem Benzenring B anwesend sein, dann kann ein Ausgangsstoff der Formel IV verwendet werden, bei dem der Hydroxy-Substituent beispielsweise als sein Trimethylsilyl-Ether geschützt worden ist. Die schützende Gruppe wird dann beispielsweise durch Reaktion mit Tetrabutylammoniumfluorid in einer herkömmlichen Weise als ein abschließender Schritt vor der Durchführung des Verfahrens (a) entfernt. Soll ähnlich erweise ein Azyloxy-Substituent auf dem Benzenring B vorliegen, dann kann dies durch Azylierung des entsprechenden Hydroxy-Abkömlings der Formel II unter Anwendung einer konventionellen Vorgehensweise als ein abschließender Schritt erzeugt werden.

Es wird sich zeigen, daß gemäß Schema I generell eine Mischung von Stereoisomeren auf den Positionen 4, 5 des Dioxanringes gewonnen wird und daß es erforderlich ist, das geforderte cis-Stereoisomer unter Anwendung einer konventionellen Prozedur wie etwa der Chromatografie – passenderweise nach der Zyklisierung der 5-Allyl-1,3-dioxane VII – herauszutrennen.

Die 5-Allyl-1,3-dioxane VII können darüber hinaus durch eine

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 20 -

62 471/12

Azetal-Austauschreaktion analog der in Verfahren (b) beschriebenen gewonnen werden, so etwa durch Reagieren von [4,5-cis]-5-Allyl-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan mit einem Überschuß des entsprechenden Ketons oder Aldehyds der Formel RaRb.CO (oder seines Dimethyl-Azetals oder -Ketals) in Anwesenheit von p-Toluensulfinsäure. Dieser Vorgang und die damit in Beziehung stehenden Alternativen werden in den beiliegenden Ausführungsbeispielen beschrieben.

Die Keto-Ester IV können durch konventionelle organische Synthesevorgänge gewonnen werden, wie sie in den beiliegenden Ausführungsbeispielen veranschaulicht sind.

(b) Reagieren eines Erythro-Diol-Derivates der Formel XIII, in welcher eines der Radikale Qa und Qb Wasserstoff ist und das andere für Wasserstoff, Alkansulfonyl, Arensulfonyl oder eine Gruppe der Formel  $-CRR^1.OH$  (in welcher R und R<sup>1</sup> gleichen oder unterschiedlichen Alkyl-Gruppen entsprechen) steht, mit einer Karbonyl-Verbindung der Formel RaRb.CO oder einem Azetal, Hemiazaetal oder einem davon abgeleiteten Hydrat.

Ein geeigneter Wert für Qa oder Qb - wenn es sich um Alkan-sulfonyl handelt - ist beispielsweise Methansulfonyl oder Ethansulfonyl; handelt es sich um Arensulfonyl, dann eignen sich beispielsweise Benzensulfonyl oder p-Toluensulfonyl. Ein geeigneter Wert für R oder R<sup>1</sup> ist beispielsweise Methyl oder Ethyl.

Die Karbonyl-Verbindung der Formel RaRb.CO (oder deren Hydrat oder deren Azetal oder Hemiazaetal mit einem (1...4C)Alkanol wird vorzugsweise im Überschuß eingesetzt.

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 21 -

62 471/12

In Abhängigkeit von der Natur von Qa und Qb sind unterschiedliche Reaktionsbedingungen erforderlich. So wird dann, wenn beide Radikale Qa und Qb für Wasserstoff stehen oder aber eines für Wasserstoff und das andere für eine Gruppe der Formel  $-CR_1R^2OH$  steht, die Reaktion in Anwesenheit eines Säurekatalysators wie beispielsweise Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure,  $p$ -Toluensulfinsäure oder der anionischen Form eines sulfonierten Polystyren-Katalysators passenderweise in einem geeigneten Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel wie beispielsweise einem Ether, wie etwa Diethylether, Dibutylether, 1,2-Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran sowie in einem Temperaturbereich von beispielsweise 10...120 °C durchgeführt. Der Säurekatalysator kann aber auch durch die innewohnende Azidität des Ausgangsmaterials der Formel XIII, in welcher Rc einer Hydroxy-Gruppe entspricht, bereitgestellt werden, wie dies im nachfolgenden Ausführungsbeispiel 8 veranschaulicht ist.

Ähnlicherweise wird, wenn eines der Radikale Qa und Qb für Alkansulfonyl oder Arensulfonyl steht und das andere Wasserstoff darstellt, die Reaktion zunächst in Anwesenheit eines Säurekatalysators beispielsweise unter den oben beschriebenen Bedingungen durchgeführt, um ein Intermediärprodukt der Formel XIII zu erzeugen, in welcher eines der Radikale Qa und Qb für Alkansulfonyl oder Arensulfonyl steht und das andere einer Gruppe der Formel  $-CR_aR_bOH$  entspricht. Das letztgenannte Zwischenprodukt kann sodann in situ zur geforderten Verbindung der Formel I zyklisiert werden, indem beispielsweise bei einer Temperatur im Bereich von etwa 30...100 °C eine starke Base wie beispielsweise Natrium-

5.10.1983

AP C 0 7 D/250 869

62 471/12

hydrid oder Butyllithium in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel wie z. B. in dem für den obigen säure-katalysierten Schritt verwendeten Ether-Lösungsmittel zugesetzt wird.

Es wird geschätzt, daß das oben erwähnte Zwischenprodukt zwecks Erlangung einer Verbindung der Formel I auch unter dem Einfluß einer starken Base isoliert, charakterisiert und separat zyklisiert werden kann. Eine derartige Vorgehensweise liegt innerhalb des Geltungsbereiches der Erfindung.

Jene Ausgangsstoffe der Formel XIII, bei denen Qa und Qb beide für Wasserstoff stehen (dies ist ein Erythro-Diol der Formel XIII) können durch milde Hydrolyse oder Alkoholyse des Dioxanringes beispielsweise einer solchen - durch anderweitige hier beschriebene Verfahren erzeugte-Verbindung der Formel I gewonnen werden, bei der Ra und Rb beide Methyl- oder Ethyl-Radikale entsprechen. Diese Reaktion wird normalerweise bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 25...100 °C und vorzugsweise im Bereich von 30...60 °C unter Einsatz einer wäßrigen Mineralsäure wie etwa Salzsäure in einem alkoholischen Lösungsmittel wie etwa Ethanol oder 2-Propanol durchgeführt werden. Jene Ausgangsstoffe der Formel XIII, bei denen das eine der Radikale Qa und Qb einer Gruppe der Formel -CRR<sup>1</sup>.OH entspricht und das andere für Wasserstoff steht, werden im allgemeinen als Intermediärprodukte bei der oben erwähnten Bildung des Erythro-Diols der Formel XIII (Qa=Qb=H) gewonnen und normalerweise nicht isoliert oder charakterisiert. Mithin vermittelt die Erfindung darüber hinaus ein Verfahren, welches das Reagieren

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 23 -

62 471/12

einer Verbindung der Formel I - in welcher Ra und Rb Methyl oder Ethyl sind - mit einem Überschuß an einer Verbindung der Formel RaRb.CO in Anwesenheit eines Säurekatalysators (wie etwa des oben erwähnten) beinhaltet, wobei die Reaktion bequemerweise in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel (wie etwa einen oben erwähnten Ether) sowie bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10...120 °C durchgeführt wird.

Jene Ausgangsstoffe der Formel XIII, bei denen das eine der Radikale Qa und Qb für Alkansulfonyl oder Arensulfonyl steht und das andere Wasserstoff ist, können aus dem entsprechenden Erythro-Diol der Formel XIII ( $Q_a=Q_b=H$ ) durch Reaktion mit einem molekularen Äquivalent des passenden Alkansulfonyl- oder Arensulfonyl-Halogenids wie beispielsweise Methansulfonylchlorid oder  $\rho$ -Toluensulfonylchlorid in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel (wie etwa einem Ether oder Dichlormethan) sowie in Anwesenheit einer Base wie etwa Pyridin oder Triethylamin gewonnen werden.

Die Erythro-Diole der Formel XIII ( $Q_a=Q_b=H$ , A = Vinylen,  $R_c = OH$ ) können andererseits mittels Durchführen der weiter oben dargestellten Wittig-Reaktion in Verfahren (a) gewonnen werden, indem ein trimethylsilyliertes Aldehyd der Formel XIV (seinerseits hergestellt beispielsweise durch Ersetzen von Schritt (iii) in Schema 1 durch einen konventionellen Silylierungsvorgang) eingesetzt wird und sodann die Trimethylsilyl schützenden Gruppen auf eine herkömmliche Weise - z. B. mit Tetrabutylammoniumfluorid - aus dem Wittig-Reaktionsprodukt der Formel XV entfernt werden. Wird ein

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 24 -

Ausgangsmaterial der Formel XIII benötigt, bei dem Rc nicht für eine Hydroxy-Gruppe steht, dann kann die Karbonsäure-Gruppe des Wittig-Reaktionsproduktes XV vor der Beseitigung der Trimethylsilyl schützenden Gruppen durch die im folgenden beschriebenen Vorgehensweisen hergeleitet werden.

Die Ausgangsstoffe der Formel XIII, bei denen A für Ethylen steht, können durch herkömmliche Hydrierung jener entsprechenden Verbindungen gewonnen werden, bei denen A Vinylen entspricht.

Verfahren (b) eignet sich normalerweise nicht zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, bei denen sowohl Ra als auch Rb für Trifluormethyl stehen.

Handelt es sich in den Ausgangsstoffen der Formel XIII bei Rc um eine Hydroxy-Gruppe, dann kann unter bestimmten Umständen ein gewisser Grad der begleitenden Veresterung während des Prozesses (b) (siehe Ausführungsbeispiel 83 weiter unten) vorkommen, so daß sich eine Hydrolyse (gemäß Prozeß (d) weiter unten) des Reaktionsproduktes erforderlich machen kann, um jene erforderliche Verbindung der Formel I zu gewinnen, in welcher Rc einer Hydroxy-Gruppe entspricht.

Die notwendigen Ausgangs-Ketone der Formel RaRb.CO sowie deren Derivate sind im allgemeinen bereits bekannt oder können doch ohne weiteres durch Standardtechniken der organischen Chemie gewonnen werden.

(c) Oxydieren eines Alkohols der Formel XVI für eine Verbindung der Formel I, in welcher Rc einer Hydroxy-Gruppe entspricht.

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 25 -

62 471/12

Zur Verwendung in diesem Prozeß eignet sich eine Reihe von Oxydierungsmitteln, so beispielsweise Chromiumtrioxid in wäßriger Schwefelsäure und Azeton; Platin und Sauerstoff in wäßrigem Azeton oder Tetrahydrofuran; oder alkalisches Persulfat in Anwesenheit von Rutheniumtrichlorid. Praktischerweise kann ein mit dem Oxydierungsstoff verträgliches geeignetes Lösungs- oder Verdünnungsmittel verwendet werden.

Das Verfahren kann bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10...50 °C durchgeführt werden; vorzugsweise wird es jedoch bei oder nahe Raumtemperatur durchgeführt, um die Gefahr der Oxydation anderer empfindlicher Substituenten im Molekül zu minimieren. Wo derartige Substituenten vorhanden sind, kann das Verfahren gleichermaßen günstigerweise unter Einsatz von zwei Oxydierungsstoffen in zwei Schritten durchgeführt werden, d. h. durch Zwischenproduktbildung des entsprechenden Aldehyds der Formel XVII unter Verwendung eines Oxydierungsmittels wie etwa Pyridinchlorchromat (vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie etwa Dichlormethan) oder des Pfitzner-Moffatt-Reagenzien (Dicyclohexylkarbodiimid und Dimethylsulfoxid in Anwesenheit eines Säurekatalysators wie beispielsweise Pyridintrifluorazetat) - in beiden Fällen bei oder nahe Raumtemperatur. Das Aldehyd der Formel XVII kann sodann separat zu der benötigten Karbonsäure der Formel I ( $R_c = OH$ ) oxydiert werden, dies durch Reaktion mit einem milden Oxydierungsmittel wie etwa Silberoxid in Anwesenheit eines Alkalimetallhydrids wie etwa Natriumhydroxid, praktischerweise in einem Lösungs- oder Verdünnungsmittel wie beispielsweise einem (1...4°C)-Alkanol wie etwa Ethanol sowie bei oder nahe Raumtemperatur.

5.10.1983

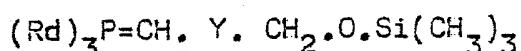
AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 26 -

Auch dieser letztgenannte Prozeß wird als ein Merkmal der vorliegenden Erfindung vermittelt.

Die Ausgangsstoffe der Formel XVI, in denen A ein Vinylen-Radikal darstellt, können analog zum Verfahren (a) gewonnen werden, wobei allerdings ein Wittig-Reagens der Formel:



(in welcher Rd die weiter oben angegebene Bedeutung trägt) sowie ein Aldehyd der Formel II eingesetzt werden, worauf die Trimethylsilyl schützende Gruppe in einer konventionellen Weise vom Produkt beseitigt wird, um den benötigten Alkohol der Formel XVI zu ergeben. Ähnlicherweise können jene Ausgangsstoffe der Formel XVI, bei denen A Ethylen ist, durch herkömmliche Hydrierung der entsprechenden Verbindungen der Formel XVI gewonnen werden, bei denen A für Vinylen steht.

(d) Für eine Verbindung der Formel I, in welcher Rc einer Hydroxy-Gruppe entspricht, Hydrolysieren einer Verbindung der Formel XVIII, in welcher W für Alkoxykarbonyl, Phenoxykarbonyl, Benzyloxykarbonyl, Zyno oder Karbamoyl steht.

Ein spezieller Wert für W - wenn es sich hierbei um Alkoxykarbonyl handelt - ist Methoxykarbonyl oder Ethoxykarbonyl.

Die Hydrolyse wird praktischerweise unter dem Einfluß einer Base wie beispielsweise eines Alkalimetall-Hydroxids (wie etwa Natrium- oder Kaliumhydroxid) in einem geeigneten wäß-

5.10.1983

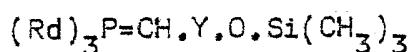
AP C 07 D/250 869

- 27 -

62 471/12

rigen Lösungsmittel wie beispielsweise einem (1...4C)-Alkanol (wie etwa Methanol oder Ethanol) oder einem Glykol (wie etwa Ethylenglykol) bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 15...150 °C vorgenommen. Generell werden höhere Reaktionstemperaturen - beispielsweise im Bereich von 80...150 °C - benötigt, wenn es sich bei W um eine Zyan- oder Karbamoyl-Gruppe handelt.

Die Ausgangsstoffe der Formel XVIII, in welchen W eine Zyan-Gruppe darstellt, können durch Reaktion eines Alkohols der Formel XIX mit Methansulfonylchlorid in einem geeigneten Lösungsmittel wie etwa Dichlormethan in Anwesenheit einer Base wie etwa Triethylamin gewonnen werden, um das Mesylat der Formel XX zu ergeben, welches sodann mit Kaliumzyanid in Dimethylsulfoxid bei 50...100 °C zur Reaktion gebracht wird. Die Ausgangs-Alkohole der Formel XIX können ihrerseits analog zu jenen der Formel XVI im vorstehenden Prozeß (c) unter Verwendung eines Wittig-Reagens der Formel



gewonnen werden, bei dem Rd die bereits genannte Bedeutung trägt. Steht A für Ethylen, so kann der Alkohol der Formel XIX vor der Reaktion mit Methansulfonylchlorid hydriert werden.

Die notwendigen Ausgangsstoffe der Formel XVIII können in Analogie zu den anderen hier beschriebenen Verfahren gewonnen werden.

(e) Für eine Verbindung der Formel I, in welcher Ra, Rb oder

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 28 -

62 471/12

der Benzenring B einen Hydroxy-Substituenten tragen:  
Entschützen eines entsprechenden Derivates der genannten Verbindung, in welchem der Hydroxy-Substituent durch eine schützende Trimethylsilyl-, (1...6C)Alkyl- (wie etwa Methyl oder Ethyl) oder Azyl- (wie etwa Azetoxy oder Benzyloxy)- Gruppe geschützt wird.

Die erforderlichen Bedingungen zur Aufhebung der Schutzfunktion richten sich notwendigerweise nach den betreffenden schützenden Gruppen. Handelt es sich also beispielsweise um Methyl oder Ethyl (d. h. das Ausgangsmaterial ist die entsprechende Methoxy- oder Ethoxy-Verbindung der Formel I), dann kann die Schutzaufhebung beispielsweise durch Erhitzen mit Natriumthioethoxid in einem geeigneten Lösungsmittel (wie etwa N,N-Dimethylformamid) bei erhöhter Temperatur - beispielsweise 90...160 °C - durchgeführt werden.

Handelt es sich bei der schützenden Gruppe um eine Azyloxy- Gruppe, so kann die Schutzfunktion ähnlicherweise z. B. durch Hydrolyse in Anwesenheit einer Base (wie etwa Natrium- oder Kaliumhydroxid) in einem geeigneten wässrigen Lösungsmittel (wie etwa einem (1...4C)Alkanol oder einem Glykol) bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10...60 °C aufgehoben werden. Ähnlicherweise kann die Beseitigung der Schutzfunktion im Falle von Trimethylsilyl als schützender Gruppe beispielsweise dadurch aufgehoben werden, daß in konventioneller Weise eine Reaktion mit wässrigem Tetrabutylammoniumfluorid oder Natriumfluorid vorgenommen wird.

Die notwendigerweise geschützten Derivate der Verbindungen der Formel I können in Analogie mit den anderweitigen hier beschriebenen Prozessen hergestellt werden.

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 29 -

62 471/12

(f) Für eine Verbindung der Formel I, in welcher Ra und Rb beide Wasserstoff darstellen: Reagieren eines Erythro-Diols der Formel XIII, bei dem Qa und Qb beide Wasserstoff sind, mit Methylenbromid in Anwesenheit einer Base.

Eine speziell geeignete Base ist beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Natriumhydrid.

Der Prozeß wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel wie etwa Dimethylsulfoxid sowie bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10...40 °C -praktischerweise bei oder nahe Raumtemperatur - durchgeführt.

Wird eine Verbindung der Formel I benötigt, bei der Rc einer (1...6C)Alkoxy-Gruppe entspricht, so werden die entsprechenden Säure der Formel I, bei der Rc für eine Hydroxy-Gruppe steht oder aber ein davon abgeleiteter reaktiver Abkömmling unter Anwendung einer konventionellen Vorgehensweise verestert.

So kann beispielsweise eine Säure der Formel I, bei der Rc einer Hydroxy-Gruppe entspricht, oder aber einer ihrer reaktiven Abkömmlinge durch Reaktion mit dem passenden (1...6C)Alkanol verestert werden.

Es wird davon ausgegangen, daß bei Verwendung einer freien Säure der Formel I im Rahmen des Verfahrens während der Reaktion Wasser erzeugt wird. Folglich ist es in solchen Fällen besonders zweckmäßig, den Prozeß in Anwesenheit eines

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 30 -

62 471/12

geeigneten Dehydratisierungsmittels wie beispielsweise Dicyclohexylkarbodiimid sowie in Anwesenheit eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Azeton, Methylchlorid oder 1,2-Dimethoxyethan bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10...50 °C, vorzugsweise aber bei oder nahe Raumtemperatur, zu realisieren.

Ein geeignetes reaktives Derivat einer Säure der Formel I ist beispielsweise ein Säurechlorid, -bromid, -anhydrid, ein gemischtes Anhydrid mit Ameisensäure oder ein Azid, welches aus der freien Säure in herkömmlicher Weise hergestellt werden kann. Wird im Rahmen des Prozesses ein derartiges Derivat verwendet, so ist kein zusätzliches Dehydratisierungsmittel erforderlich, und das (1...6C)Alkanol wird zweckmäßigerweise in großem Überschuß, wahlweise verdünnt mit einem geeigneten Verdünnungs- oder Lösungsmittel wie etwa einem Ether wie z. B. Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan eingesetzt.

Wird ein reaktives Derivat einer Säure der Formel I verwendet, so ist im allgemeinen keine externe Heizung der Reaktion notwendig.

Wird eine Verbindung der Formel I benötigt, bei der Rc einer (1...6C)Alkansulfonamido-Gruppe entspricht, so werden die entsprechende Säure der Formel I, bei der Rc für eine Hydroxy-Gruppe steht oder aber ein davon abgeleiteter reaktiver Abkömmling mit dem passenden (1...6C)Alkansulfonamid zur Reaktion gebracht.

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 31 -

62 471/12

So kann beispielsweise eine freie Säure der Formel I, in welcher R<sub>c</sub> für eine Hydroxy-Gruppe steht, mit einem geeigneten Dehydratisierungsmittel wie beispielsweise Dicyclohexylkarbodiimid wahlweise gemeinsam mit einer organischen Base - beispielsweise 4-Dimethylaminopyridin - in Anwesenheit eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels wie beispielsweise Methylenchlorid bei einer Temperatur im Bereich von 10...50 °C - vorzugsweise jedoch bei oder nahe Raumtemperatur - zur Reaktion gebracht werden. Andernfalls kann ein reaktives Derivat einer Säure der Formel I, bei dem R<sub>c</sub> einer Hydroxy-Gruppe entspricht, also beispielsweise ein Säurehalogenid (wie etwa das Säurechlorid) mit einem Alkalimetallsalz (wie etwa dem Natriumsalz) des passenden (1...6C)-Alkansulfonamids zweckmäßigerweise bei oder nahe Raumtemperatur sowie in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel wie beispielsweise einem Ether, N,N-Dimethylformamid oder Methylenchlorid zur Reaktion gebracht werden.

Wird eine Verbindung der Formel I benötigt, bei der A für Ethylen steht, so wird die entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher A Vinylen ist, in Anwesenheit eines Katalysators hydriert.

Die Hydrierung kann in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel wie beispielsweise einem (1...4C)Alkanol (wie etwa Ethanol oder 2-Propanol) wahlweise in Anwesenheit von Wasser sowie bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 15...35 °C unter Anlegen von Wasserstoff mit einem Druck von beispielsweise 1...2 Atmosphären durchgeführt werden.

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 32 -

62 471/12

Ein geeigneter Katalysator ist beispielsweise ein Edelmetallkatalysator wie etwa Palladiummetall zweckmä<sup>ß</sup>igerweise auf einem inerten Trägerstoff wie etwa Kohlenstoff, Bariumsulfat oder Bariumkarbonat.

Wird ein Salz einer Verbindung der Formel I benötigt, bei dem R<sub>c</sub> einer Hydroxy-Gruppe entspricht, so wird dies durch Reaktion mit der ein physiologisch annehmbares Kation hervorbringenden passenden Base oder durch irgendeine andere herkömmliche Vorgehensweise gewonnen.

Wird des weiteren eine optisch aktive Form von einer Verbindung der Formel I benötigt, so wird eines der vorgenannten Verfahren unter Einsatz eines optisch aktiven Ausgangsmaterials durchgeführt. Handelt es sich anderenfalls bei R<sub>c</sub> um eine Hydroxy-Gruppe, so kann eine razemische Form der genannten Verbindung mit einer optisch aktiven Form einer geeigneten organischen Base - beispielsweise Ephedrin, N,N,N-Trimethyl-(1-phenylethyl)ammoniumhydroxid oder 1-Phenylethylamin - zur Reaktion gebracht werden, worauf sich eine konventionelle Trennung des auf diese Weise erhaltenen diastereoisomeren Gemisches von Salzen beispielsweise in Gestalt einer fraktionierten Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel wie beispielsweise einem (1...4C)-Alkanol anschließt; daran anschließend kann die optisch aktive Form der genannten Verbindung der Formel I durch Behandlung mit Säure unter Anwendung einer konventionellen Vorgehensweise wie beispielsweise durch Einsatz einer wässrigen Mineralsäure wie etwa verdünnter Salzsäure freigesetzt werden.

5.10.1983  
AP C 07 D/250 869  
62 471/12

- 33 -

Wird eine optisch aktive Form einer Verbindung der Formel I benötigt, in welcher R<sub>c</sub> nicht für eine Hydroxy-Gruppe steht, so kann diese durch Anwendung der vorerwähnten Veresterungs-Amidisierungs-Prozeduren unter Einsatz der passenden optisch aktiven Form der genannten Säure gewonnen werden.

Die weiter oben definierten Zwischenprodukte der Formel II und VII sind neuartig und werden als weitere separate Merkmale der Erfindung vermittelt.

Wie bereits eingangs erwähnt, sind die Verbindungen der Formel I Antagonisten von einer oder mehreren Wirkungen von TXA<sub>2</sub>, so beispielsweise von bestimmten seiner Wirkungen auf Blutplättchen, das Gefäßsystem und/oder die Lunge. Der Antagonismus kann in dem einen oder anderen der folgenden Tests demonstriert werden:

- (a) Das von Piper und Vane (Nature, 1969, 233, 29-36) entwickelte Standard-Kaninchenaorta-Streifenmodell, bei dem als Agonist eine frisch zubereitete TXA<sub>2</sub>-Probe verwendet wird, welche hergestellt wird, indem Arachidonsäure (25 µg) zu zitratbehandeltem plättchenreichem Kaninchenplasma (250µg) zugesetzt und dem Gemisch Gelegenheit gegeben wird, über 90 s vor der Verwendung hinweg vollständig zu gerinnen;
- (b) Ein Standard-Blutplättchengerinnungstest auf der Basis des von Born (Nature, 1962, 194, 927-929) beschriebenen Tests, wobei die durch eine submaximale Konzentration (im Bereich von 25...100 µg/ml) Arachidonsäure induzierte Gerinnung von zitratbehandeltem plättchenreichem Menschenblutserum in ihrer Hemmung durch eine Prüfverbindung gemessen wird; und

5.10.1983  
AP C 07 D/250 869  
62 471/12

- 34 -

(c) Ein Standard-Bronchienverengungstest, bei dem die im Konzett-Rossler-Meerschweinmodell (in seiner Modifikation durch Collier und James, Brit. J. Pharmacol., 1967, 30, 283-307) induzierte Bronchienverengung infolge intravenöser Verabreichung des mimetischen TXA<sub>2</sub>-Agens U 46619 in einer Dosis von 1...1,5 µg/kg in ihrer Inhibition durch eine Prüfverbindung gemessen wird.

Lediglich zum Zwecke der Illustration seien die Eigenschaften angegeben, welche die Verbindung der Formel I 5(Z)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure in den obigen Tests zeigte:

- (a) pA<sub>2</sub> 6,28;
- (b) IC<sub>50</sub> ca  $6,7 \times 10^{-5}$  M; und
- (c) 90%ige Reduzierung der Bronchienverengung bei 5 mg/kg i.v.

Generell zeigen andere Verbindungen der Formel I ähnliche oder bessere Aktivitätspegel in Test (a) [pA<sub>2</sub> > 5,0] sowie in mindestens einem der Tests (b) und (c) ohne irgendwelche Zeichen offener Toxizität bei der aktiven Dosis in Test (c).

Ahnlicherweise zeigt die nachstehende repräsentative Gruppe von Säuren der Formel Ib signifikante Wirksamkeit in Test (a) [ $pA_2 \geq 5,9$ ] sowie orale Wirksamkeit bei 50 mg/kg (oder auch viel weniger) in Test (c) ohne irgendwelche Zeichen von offener Toxizität:

5.10.1093  
AP C-07 D/250 869  
62 471/12

- 35 -

<u>Verbin-</u>	<u>dung</u>	<u>Ra</u>	<u>Rb</u>	<u>Benzerring B</u>
1	Ethyl		Ethyl	Phenyl
2		Pentamethylen		Phenyl
3	Methyl		Methyl	3-Fluorophenyl
4	Methyl		Methyl	3-Chlorophenyl
5	Methyl		Methyl	2-Methoxyphenyl
6	Methyl		Methyl	Phenyl <sup>x</sup>
7	Ethyl		Ethyl	2-Fluorophenyl
8		Hexamethylen		Phenyl
9		(3-Methyl)pentamethylen		Phenyl
10	Trifluormethyl		H	Phenyl
11	2-Chlorophenyl		H	Phenyl
12	3-Chlorophenyl		H	Phenyl
13	4-Chlorophenyl		H	Phenyl
14	3-Fluorophenyl		H	Phenyl
15	4-Fluorophenyl		H	Phenyl
16	2-Methylphenyl		H	Phenyl
17	2-Ethylphenyl		H	Phenyl
18	4-Methoxyphenyl		H	Phenyl
19	3-Methylthiophenyl		H	Phenyl
20	Isopropyl		H	Phenyl
21	3,4-Methylendioxyphenyl		H	Phenyl
22	3,4-(Methylenoxymethylen)-phenyl		H	Phenyl
23	Methyl		H	Phenyl
24	Methyl		Methyl	2-Methylphenyl

<sup>x</sup>  
Methansulfonamido-Derivat

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 36 -

62 471/12

Die Gegenwirkung zu den Effekten von TXA<sub>2</sub> auf das Gefäßsystem kann in der folgenden Weise demonstriert werden:

Männliche Ratten (der Linie Alderley Park) werden mit Na-triumpentobarbital anästhesiert, und der Blutdruck wird an der Karotide gemessen. Das unter der Bezeichnung U46619 bekannte mimetische TXA<sub>2</sub>-Agens (z. B. R. L. Jones et al. in "Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of Prostanoids", Hrsg. S. M. Roberts und F. Scheinmann, auf Seite 211; Pergamon Press, 1979) wird intravenös über die Drosselader verabreicht, wobei eine ED<sub>50</sub> (erforderliche Dosis, um 50 % der maximalen hypertonischen Wirkung zu erzielen) etabliert wird (n=3). Die ED<sub>50</sub> für U46619 beträgt ungefähr 5 µg/kg. Sodann wird eine Prüfverbindung entweder intravenös über die Drosselader oder oral über eine Kanüle direkt in den Magen verabreicht, worauf das Tier mit einer ED<sub>50</sub>-Dosis U46619 fünf Minuten nach Dosierung mit Prüfverbindung und danach aufeinanderfolgend alle zehn Minuten provoziert wird, bis die hypertonische Wirkung von U46619 nicht länger blockiert wird.

Lediglich zum Zwecke der Veranschaulichung sei genannt, daß in diesem Test die linksdrehende Form von 5(Z)-(2,2-Diethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure eine signifikante Reduzierung (über 30 %) der hypertonischen Wirkungen des TXA<sub>2</sub>-Mimetikums U46619 über eine Zeitspanne von 120 min nach oraler Verabreichung von 50 mg/kg zeigte. Im allgemeinen zeigen die bevorzugten Verbindungen der Formel I jedoch eine signifikante Reduktion der hypertonischen Wirkung von U46619 beispielsweise für mindestens 60 min Zeitdauer nach

5.10.1983  
AP C 07 D/250 869  
62 471/12

- 37 -

intravenöser Verabreichung von 10 mg/kg oder darunter, ohne daß irgendwelche Anzeichen offener Toxizität bei der wirksamen Dosis zu bemerken sind. Weitere illustrative erfundungsgemäße Verbindungen für den Nachweis einer beträchtlichen Verringerung der hypertonischen Wirkungen von U46619 über mindestens 60 min hinweg nach oraler Verabreichung im obigen Test sind beispielsweise die Verbindungen 1, 2, 3, 5, 11, 13, 20, 21, 23 und 24 in der obigen Liste.

Wie bereits festgestellt, können die Verbindungen der Formel I bei der Therapie oder Prävention von Krankheiten oder nachteiligen Bedingungen bei Warmblütern eingesetzt werden, wenn es wünschenswert erscheint, einem oder mehreren Effekten von TXA<sub>2</sub> entgegenzuwirken. Zu diesem Zweck wird eine Verbindung der Formel I im allgemeinen über einen oralen, rektalen, intravenösen, subkutanen, intramuskulären oder inhalatorischen Weg verabreicht werden, so daß eine Dosis im Bereich von beispielsweise 0,5 ... 20 mg/kg Körpermasse bis zu viermal pro Tag verabreicht wird, wobei dies je nach Verabreichungsweg, Schwere des Erkrankungszustandes wie auch in Abhängigkeit von Größe und Alter des in Behandlung befindlichen Patienten variiieren wird.

Im allgemeinen werden die Verbindungen der Formel I in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung eingesetzt werden, welche eine Verbindung der Formel I oder - sofern zweckdienlich - eines ihrer Salze gemäß weiter oben gegebener Definition gemeinsam mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Trägerstoff enthält. Derartige Zusammensetzungen werden als ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung vermittelt und können in einer Varietät von Do-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

sierungsformen vorliegen. So können sie beispielsweise als Tabletten, Kapseln, Lösungen oder Suspensionen für die orale Verabreichung; als Suppositorien für eine rektale Verabreichung; als sterile Lösungen oder Suspensionen für eine Verabreichung durch intravenöse oder intramuskuläre Injektion; in Form von Aerosolen oder Vernebelungslösungen oder Suspensionen zur Verabreichung durch Inhalieren; sowie als Puder gemeinsam mit pharmazeutisch annehmbaren inerten festen Verdünnungsstoffen wie etwa Laktose für eine Verabreichung durch Einblasen vorliegen.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können durch herkömmliche Vorgehensweisen unter Anwendung pharmazeutisch annehmbarer Verdünnungs- und Trägerstoffe gewonnen werden, wie sie im Fachgebiet hinlänglich bekannt sind. Tabletten und Kapseln für die orale Verabreichung können praktischerweise mit einer enterischen Beschichtung gebildet werden, die beispielsweise Zelluloseazetatphthalat enthalten, um den Kontakt des Wirkstoffes von Formel I mit den Magensäuren zu minimieren.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können darüber hinaus ein oder mehrere Agenzien enthalten, von dem/denen bekannt ist, daß sie hinsichtlich der zu behandelnden Krankheit oder Zustände von Bedeutung sind. So kann beispielsweise in einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Behandlung einer Herz- oder Gefäßerkrankung ein bereits bekannter Blutplättchen-Gerinnungsinhibitor, ein hypolipidemisches Agens, ein blutdrucksenkendes Agens, ein beta-adrenergischer Blocker oder ein gefäßweiternder Stoff

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 39 -

62 471/12

nutzbringend anwesend sein. Ähnlicherweise kann zum Beispiel in einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zum pharmazeutischen Einsatz bei der Behandlung einer Lungenerkrankung ein Antihistamin, Steroid (wie etwa Beclomethasondipropionat), Natriumcromoglyzat, ein Phosphodiesterase-Inhibitor oder ein betaadrenergisches Stimulans nutzbringend anwesend sein.

Zusätzlich zu ihrer Anwendung in der therapeutischen Medizin dienen die Verbindungen der Formel I darüber hinaus als pharmakologische Werkzeuge bei der Entwicklung und Standardisierung von Prüfsystemen zur Bewertung der Wirkungen von TXA<sub>2</sub> bei Laborversuchstieren wie etwa Katzen, Hunden, Kaninchen, Affen, Ratten und Mäusen als Teil der Suche nach neuen therapeutischen Agenzien. Auf Grund ihrer TXA<sub>2</sub>-Antagonisteneigenschaften können die Verbindungen der Formel I auch dazu verwendet werden, zu helfen, die Lebensfähigkeit von Blut und Blutgefäßen bei Warmblütern (oder deren Teilen) aufrechtzuerhalten, die einer künstlichen, außerhalb des Körpers liegenden Blitzirkulation wie etwa während Glied- oder Organtransplantationen ausgesetzt sind. Bei derartigen Einsatzzwecken wird eine Verbindung der Formel I oder deren physiologisch annehmbares Salz im allgemeinen in einer Weise verabreicht werden, daß eine dynamische Gleichgewichtskonzentration im Bereich von beispielsweise 0,5...50 mg pro Liter im Blut erreicht wird.

#### Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nunmehr in den folgenden, nicht einschränkenden Ausführungsbeispielen veranschaulicht, bei denen -

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 40 -

62 471/12

sofern nicht anders angegeben -

- (i) Evaporationen durch Rotationsevaporation in vacuo erfolgten;
- (ii) die Arbeitsgänge bei Raumtemperatur, d. h. im Bereich von 18...26 °C vorgenommen wurden;
- (iii) die säulenchromatografischen Untersuchungen an Merck Kieselgel 60 (Art. 7734) unter Einsatz von ungefähr 50...70 g SiO<sub>2</sub> pro Gramm Probe vorgenommen wurden; die Prozeßaufzeichnung erfolgte dünnenschichtchromatografisch an Merck 0,25 mm Kieselgelplatten 60F 254 (Art. 5715; die Verdampfungschromatografie erfolgte in Merck Kieselgel (Art. 9385); diese Materialien wurden von der Firma E. Merck, Darmstadt, BRD, bezogen;
- (iv) Ausbeuten werden lediglich zur Veranschaulichung angegeben, sie entsprechen nicht notwendigerweise den maximal erreichbaren Ausbeuten;
- (v) NMR-Spektren wurden normalerweise bei 90 MHz in CDCl<sub>3</sub> unter Verwendung von Tetramethylsilan (TMS) als ein innerer Standard bestimmt und als chemische Verschiebungen (Delta-Werte) relativ zu TMS unter Anwendung der folgenden Abkürzungen zur Bezeichnung von Hauptgipfeln ausgedrückt: s, Singulett; m, Multiplett; t, Triplet; br, breit; d, Dublett. Wird für ein Multiplett (m) ein einzelner Wert der chemischen Verschiebung angegeben, so entspricht dieser dem Mittelpunkt des das Multiplett ~~ausmachenden~~ Signals;

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 41 -

62 471/12

(vi) sämtliche Endprodukte als Razemate isoliert wurden;  
und

(vii) jene Verbindungen der Formel I, bei denen A für  
Vinylene steht, 3...5 Masseprozent der E-stereoisomeren Form  
enthalten können.

#### Ausführungsbeispiel 1

(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)azetaldehyd  
(2,0 g) wurde unter Argon sowie unter Verrühren und Eis-  
kühlung einer Lösung des aus (4-Karboxybutyl)triphenyl-  
phosphoniumbromid (11,25 g) und Dimesyl-Natrium (5,4 g) in  
trockenem Dimethylsulfoxid (150 ml) hergestellten Ylids  
zugesetzt, worauf das Gemisch über Nacht verrührt wurde.  
Vorsichtiges Zusetzen von Wasser (200 ml) sowie anschlie-  
ßende Extraktion mit Ether (3 x 150 ml) beseitigte die  
Masse des neutralen Materials; Azidifikation der wäßrigen  
Schicht auf pH 5...6 mit wäßriger Oxalsäure sowie anschlie-  
ßende Extraktion mit Ether, Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und Ein-  
dampfung ergab das Rohprodukt in Gestalt eines gelben Öles.  
Säulenchromatografisches Eluieren mit Toluol/Ethylazetat/  
Essigsäure (80 : 20 : 2 V/V) erbrachte 5(Z)-7-(2,2-Dimethyl-  
4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure in Gestalt eines  
Öles (1,8 g), welches sich beim Stehenlassen verfestigte  
und ein Material mit einem Schmelzpunkt bei 76...78 °C er-  
gab; NMR: 1,55 (6H, s), 1,3...2,6 (9H, m), 3,7...4,3 (2H, m),  
5,1...5,5 (3H, m), 7,3 (5H, br, s) und 9,59 (1H, s) ppm.

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen gewonnen:

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 42 -

62 471/12

Eine Lösung von Ethyl-2-allyl-3-oxo-3-phenylpropionat \* (10 g) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde über 5 min hinweg unter Argon sowie unter Verrühren einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (2 g) in Tetrahydrofuran (130 ml) zugesetzt. Der Mischung wurde Zeit gelassen, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen, sie wurde über 6 h hinweg verrührt und daran anschließend mit Ethylacetat (25 ml) sowie gesättigter wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) behandelt. Filtration, Extraktion der wäßrigen Phase mit Ether (3 x 150 ml), Trocknen der Etherschicht ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) sowie Evaporation ergaben ein blaßbraunes Öl (10 g). Säulenchromatografisches Eluieren mit Chloroform/Ethylacetat (9 : 1 V/V) ergab 2-Allyl-1-phenyl-1,3-propandiol in Gestalt eines farblosen Öles (5,4 g); NMR: 1,6...2,2 (3H, m), 3,0 (1H, s), und 7,3 (5H, br s).

Eine Lösung von 2-Allyl-1-phenyl-1,3-propandiol (5,4 g) in 2,2-Dimethoxypropan (250 ml) wurde mit  $\text{p-Toluensulfonsäure}$  (25 mg) behandelt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Zusetzen von Triethylamin (5 Tropfen) und anschließende Evaporation ergab ein braunes Öl, welches bei säulenchromatografischem (Kieselgel 30 : 1 pro Gramm Probe masse) Eluieren mit Toluol/Hexan (1 : 1 V/V) (4,5-cis)-5-Allyl-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan in Gestalt eines farblosen Öls (2,1 g) ergab, welches sich wiederum beim Stehenlassen verfestigte und ein Material mit einem Schmelz punkt bei 41...43 °C erbrachte; NMR: 1,55 (6H, s), 1,2...1,6 (3H, m), 3,8...4,2 (2H, m), 4,8...5,9 (3H, m), 5,2 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz) und 7,3 (5H, br s) ppm; des weiteren gewonnen wurde (4,5-trans)-5-Allyl-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 43 -

62 471/12

als farbloses Öl (1,8 g), welches ebenfalls beim Stehen fest wurde und ein Material mit einem Schmelzpunkt bei 31...34 °C erbrachte; NMR: 1,4 (3H, s), 1,5 (3H, s), 1,3...2,2 (3H, m), 3,5...4,0 (2H, m), 4,5 (1H, d, J = 10 Hz), 4,7...5,8 (3H, m) und 7,3 (5H, br s) ppm. Durch eine Lösung von (4,5-cis)-5-Allyl-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan (2,1 g) in Methylenechlorid (200 ml) wurde bei -78 °C Ozon hindurchgeleitet, bis sich eine bleibende blaue Färbung entwickelte. Die Lösung wurde bis zur Farblosigkeit mit Argon gespült. Sodann wurde eine Lösung von Triphenylphosphin (2,1 g) in Dichlormethan (40 ml) zugesetzt, worauf die Mischung bis zur Erwärmung auf Raumtemperatur stehenglassen wurde. Evaporation und anschließende säulenchromatografische Reinigung durch Eluieren mit Chloroform/Ethylacetat (19 : 1 V/V) erbrachte (2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)acetaldehyd in Gestalt eines weißen Feststoffes (2,0 g), Schmelzpunkt bei 67...69 °C; NMR: 1,55 (6H, s), 2,0...3,1 (3H, m), 3,7...4,4 (2H, m), 5,2 (1H, d, J = 2,0 Hz) und 7,3 (5H, br s) ppm.

[\* Als ein Öl vermittels eines Verfahrens gewonnen, welches dem von C. S. Marvel und F. D. Hager, Organic Synthesis, Coll., Vol. I, S. 248 analog ist].

#### Ausführungsbeispiel 2

Diazomethan wurde in eine Lösung von 5(Z)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (320 mg) in trockenem Ether (10 ml) unter Eiskühlung destilliert, bis im Gemisch eine gelbgrüne Färbung bestehen blieb. Eine Lösung

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 44 -

62 471/12

von Essigsäure in Ether (10%ig V/V) wurde zugesetzt, bis das Moussieren aufhörte. Das Gemisch wurde konzentriert, mit Tetrachlormethan (20 ml) verdünnt, mit Aktivkohle bei Raumtemperatur entfärbt und evapiert, um Methyl-5(Z)-7-(2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptenoat in Gestalt eines farblosen Öles zu ergeben (300 mg); NMR: 1,5 (6H, s), 1,4...2,4 (9H, m), 3,65 (3H, s), 3,7...4,3 (2H, m), 5,2 (3H, m) und 7,3 (5H, s) ppm; m/e 332 ( $M^+$ ).

#### Ausführungsbeispiel 3

In ähnlicher Weise wie in Ausführungsbeispiel 1, allerdings unter Verwendung von (4-Karboxypentyl)triphenylphosphoniumbromid anstelle von (4-Karboxybutyl)triphenylphosphoniumbromid, wurde 6(Z)-8-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)oktensäure in Gestalt eines farblosen Öles (2,2 g) gewonnen; NMR: 1,5 (6H, s), 1,2...3,5 (11H, m), 3,7...4,3 (2H, m) und 7,3 (5H, m) ppm; m/e 404 [ $M^+ + (CH_3)_3Si$ ].

#### Ausführungsbeispiel 4

Ähnlich wie in Ausführungsbeispiel 1, aber ausgehend von (2,2-Diethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)acetaldehyd wurde 5(Z)-7-(2,2-Diethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure in Gestalt eines farblosen Öles mit 45%iger Ausbeute gewonnen; NMR: 0,7...1,2 (6H, m), 1,3...2,6 (13H, m), 3,7...4,3 (2H, m), 5,1...5,5 (3H, m) und 7,3 (5H, br s) ppm; m/e 347 ( $M^+ + H$ ) und 317 ( $M^+ - C_2H_5$ ).

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen gewonnen:

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 45 -

62 471/12

Eine Lösung von (4,5-cis)-5-Allyl-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan (20 g) in Tetrahydrofuran (400 ml) wurde mit einer Lösung von Salzsäure (2M, 10 ml) in Wasser (100 ml) behandelt, und die resultierende Lösung wurde 3 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Gemisch wurde evaporiert. Das so gewonnene braune Öl wurde in Ethylacetat (200 ml) aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen (3 x 100 ml), getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und evaporiert, um rohes Erythro-2-allyl-1-phenyl-1,3-propandiol (17 g) in Gestalt eines farblosen Öles zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Eine 3-Pantanone (10 g) und  $p$ -Toluensulfonsäure (50 mg) enthaltende Lösung von rohem Erythro-2-allyl-1-phenyl-1,3-propandiol (17 g) in Toluol (200 ml) wurde 4 h lang unter Rückflußbedingungen unter Einsatz eines Dean- und Stark-Apparates zur Beseitigung von Wasser erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Toluol (100 ml) verdünnt, mit wäßrigem Natrimhydroxid (2M, 50 ml) und daran anschließend mit Wasser (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und evaporiert, um ein braunes Öl zu ergeben, welches bei säulenchromatografischer Behandlung und Eluieren mit Toluol (4,5-cis)-5-Allyl-2,2-diethyl-4-phenyl-1,3-dioxan (5,8 g) als ein farbloses Öl erbrachte; NMR: 0,7...1,2 (6H, m), 1,4...2,6 (7H, m), 3,7...4,3 (2H, m), 4,7...5,9 (3H, m), 5,2 (1H, d,  $J = 3$  Hz) und 7,3 (5H, m) ppm.

Durch eine Lösung von (4,5-cis)-5-Allyl-2,2-diethyl-4-phenyl-1,3-dioxan (5,8 g) in Dichlormethan (600 ml) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  Ozon durchgeleitet, bis sich eine bleibende blaue

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 46 -

62 471/12

Färbung entwickelte. Die Lösung wurde bis zur Farblosigkeit mit Argon gespült. Sodann wurde eine Lösung von Triphenylphosphin (7,5 g) in Dichlormethan (150 ml) zugesetzt, worauf das Gemisch über Nacht bei -20 °C und weitere 3 h lang bei Raumtemperatur verrührt wurde. Das Gemisch wurde evaporiert, der Rückstand wurde einer säulenchromatografischen Reinigung unter Eluieren mit Chlороform/Ethylacetat (19 : 1 V/V) unterzogen, um (2,2-Diethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)-acetaldehyd in Gestalt eines farblosen Öles (4,3 g) zu ergeben; NMR: 0,7...1,2 (6H, m), 1,6...3,0 (7H, m), 3,6...4,4 (2H, m), 5,2 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,3 (5H, br s) und 9,5 (1H, s) ppm.

#### Ausführungsbeispiel 5

Ähnlich wie in Ausführungsbeispiel 1, aber ausgehend von [2,2-Dimethyl-4-(2-methylphenyl)-1,3-dioxan-cis-5-yl]-acetaldehyd, wurde 5(Z)-7-[2,2-Dimethyl-4-(2-methylphenyl)-1,3-dioxan-cis-5-yl]heptensäure in Gestalt eines weißen Feststoffes gewonnen (0,69 g); Schmelzpunkt 72...75 °C; NMR: 1,55 (6H, s), 2,3 (3H, s), 1,3...2,7 (9H, m), 3,7...4,3 (2H, m), 5,0...5,6 (3H, m) und 7,1...7,6 (4H, m) ppm; m/e: 333 (M<sup>+</sup> + H).

Das Ausgangsmaterial wurde als ein Öl analog zu der in Ausführungsbeispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise gewonnen; NMR: 1,5 (3H, s), 1,6 (3H, s), 1,8...2,9 (3H, m), 2,4 (3H, s), 3,6...5,2 (2H, m), 4,9 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1...7,6 (4H, m), und 9,45 (1H, s) ppm; ausgehend von Ethyl-2-allyl-3-(2-methylphenyl)-3-oxopropionat, welches seinerseits nach

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 47 -

62 471/12

einer ähnlichen Vorgehensweise wie der bei C. S. Marvel und F. D. Hager, Organic Synthesis Coll. Vol.I, S. 248 beschriebenen als ein Öl gewonnen wurde.

Die folgenden Intermediärprodukte wurden analog zu jenen des Ausführungsbeispiels 1 isoliert:

- (a) 2-Allyl-1-(2-methylphenyl)-1,3-propandiol in Gestalt eines farblosen Öles; NMR: 1,6...2,6 (3H, m), 2,3 (3H, s), 3,7 (2H, d), 4,8...6,0 (4H, m) und 7,0...7,7 (4H, m) ppm;
- (b) (4,5-cis)-5-Allyl-2,2-dimethyl-4-(2-methylphenyl)-1,3-dioxan in Gestalt eines Öles; NMR: 1,3...2,6 (3H, m), 1,55 (6H, s), 2,3 (3H, s), 3,7...4,3 (2H, m), 4,8...5,8 (3H, m), 5,3 (1H, d,  $\delta$  = 2,7 Hz) und 7,0...7,7 (4H, m) ppm.

#### Ausführungsbeispiel 6

Ähnlich wie in Ausführungsbeispiel 1, aber ausgehend von (4-Phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)acetaldehyd, wurde gewonnen: 5(Z)-7-(4-Phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure in Gestalt eines farblosen Öles mit 61%iger Ausbeute, wobei sich das Öl verfestigte, um ein Material mit einem Schmelzpunkt bei 42...46 °C zu ergeben; NMR: 1,5...2,6 (9H, m), 3,7...4,3 (2H, m), 4,8...5,6 (5H, m) und 7,3 (5H, br s) ppm; m/e 290 ( $M^+$ ).

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen gewonnen:

Eine Dimethoxymethan (5 ml) und p-Toluensulfonsäure (25 mg) enthaltende Lösung von rohem Erythro-2-allyl-3-phenyl-1,3-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 48 -

62 471/12

propandiol (50 g) in Toluol (100 ml) wurde unter Rückflußbedingungen 2 h lang erhitzt. Weiteres Dimethoxymethan (2 ml) wurde zugesetzt, und das Erhitzen wurde über 1 h hinweg fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und mit Wasser (2 x 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und evaporiert. Das so gewonnene braune Öl wurde säulenchromatografisch durch Eluieren mit Toluol gereinigt, um (4,5-*cis*)-5-Allyl-4-phenyl-1,3-dioxan (A) (520 mg) in Gestalt eines farblosen Öles zu ergeben; NMR: 1,5...2,6 (3H, m), 3,7...4,3 (2H, m), 4,8...5,9 (5H, m), 5,3 (1H, d,  $J = 6\text{Hz}$ ) und 7,3 (5H, br s) ppm.

Eine Lösung von A (500 mg) in *t*-Butylalkohol (5 ml) wurde einer Lösung zugesetzt, welche Natriumperiodat (1,2 g), Wasser (5 ml), *t*-Butylalkohol (35 ml) und Osmiumtetroxid (5 mg) enthielt. Das Gemisch wurde 3 h lang verrührt. Um den Niederschlag aufzulösen, wurde Wasser (100 ml) zugesetzt; die so erhaltene wässrige Lösung wurde mit Toluol (3 x 50 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und evaporiert und ergaben nach säulenchromatografischer Reinigung unter Eluieren mit Chloroform/Ethylacetat (19 : 1 V/V) (4-Phenyl-1,3-dioxan-*cis*-5-yl)acetaldehyd in Gestalt eines farblosen Öles (200 mg); NMR: 2,1...3,2 (3H, m), 4,1 (2H, m), 4,9...5,4 (3H, m), 7,3 (5H, br s) und 9,5 (1H, br s) ppm.

#### Ausführungsbeispiel 7

Eine Lösung von 3-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-*cis*-5-yl)propionaldehyd (500 mg) in trockenem Dimethylsulfoxid

5.10.1983  
AP C 07 D/250 869  
62 471/12

- 49 -

(5 ml) wurde bei Eiskühlung unter Argon einer verrührten Lösung des aus (4-Karboxypropyl)triphenylphosphoniumbromid (2,4 g) und Dimsyl-Natrium (1,2 g) hergestellten Ylids in trockenem Dimethylsulfoxid (20 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 18 h lang verrührt. Sodann wurde Wasser (50 ml) zugesetzt und das wäßrige Gemisch mit Ether (3 x 50 ml) extrahiert, um die Masse des neutralen Materials zu beseitigen. Die wäßrige Schicht wurde auf pH 5...6 azidifiziert (2M Salzsäure) und mit Ether (4 x 50 ml) extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und evaporiert. Das verbleibende gelbe Öl wurde einer säulenchromatografischen Reinigung bei Eluieren mit Toluol/Ethylacetat/Essigsäure (80/20/2 V/V) unterzogen, um 4(Z)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure in Gestalt eines Öles (300 mg) zu ergeben; NMR: 1,5 (6H, s), 1,3...2,6 (9H, m), 3,7...4,3 (2H, m), 4,9...5,4 (3H, m) und 7,3 (5H, br s) ppm; m/e 191, 107 und 91.

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen gewonnen:

Eine Lösung von Boran in Tetrahydrofuran (1M, 11 ml) wurde über 10 min hinweg unter Argon einer eisgekühlten verrührten Lösung von (4,5-cis)-5-Allyl-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan (2,32 g) in trockenem Tetrahydrofuran (60 ml) zugesetzt. Das Verrühren wurde 30 min lang fortgesetzt, die Mischung wurde afeinanderfolgend mit wäßrigem Natriumhydroxid (1M, 20 ml) und Wasserstoffperoxid (30%ig M/V; 5 ml) behandelt. Nach weiteren 30 min wurde gesättigte Salzsole (100 ml) zugesetzt, worauf die Mischung mit Ethylacetat (3 x 70 ml) extrahiert wurde. Die Extrakte wurden ge-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 50 -

62 471/12

trocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und evaporiert, um 3-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)-1-propanol (B) (2,6 g) in Gestalt eines farblosen Öles zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde. Eine Suspension von Pyridiniumchlorochromat (1,62 g) in Dichlormethan (25 ml) wurde mit einer Lösung von B (1,25 g) in Dichlormethan (10 ml) behandelt. Das Gemisch wurde 40 min lang verrührt. Sodann wurde Ether (100 ml) zugesetzt, worauf die Lösung durch eine aktiviertes Magnesiumsilikat (25 g, 60er bis 100er Maschenweite) enthaltende kurze Säule geschüttet wurde. Die Säule würde gründlich mit Ether eluiert, und das Eluat wurde evaporiert. Das restliche Öl wurde einer säulenchromatografischen Reinigung unter Eluieren mit Chloroform/Ethylacetat (9 : 1 V/V) unterzogen, um 3-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)propionaldehyd in Gestalt eines farblosen Öles (550 mg) zu ergeben; NMR: 1,55 (6H, s), 1,2...2,3 (5H, m), 3,7...4,3 (2H, m), 5,2 (1H, br s), 7,3 (5H, br s) und 9,55 (1H, s) ppm.

#### Ausführungsbeispiel 8

Eine Lösung von Erythro-5(Z)-9-Hydroxy-8-hydroxymethyl-9-phenylnonensäure (140 mg), p-Toluensulfonsäure (5 mg) sowie Phenylacetaldehyd-Dimethylacetal (125 ml) in trockenem Tetrahydrofuran (5 ml) wurde über 24 h hinweg auf 60...65 °C erhitzt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde evaporiert, und der Rückstand wurde mit Ether (10 ml) verdünnt. Die so gewonnene Lösung wurde mit Wasser(5 ml), gesättigtem wäßrigem Natriumbikarbonat (5 ml); Wasser (5 ml) sowie gesättigter Salzsole (5 ml) gewaschen, sodann getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 51 -

62 471/12

evaporiert, um ein gelbes Öl zu ergeben, welches säulen-chromatografisch durch Eluieren mit Dichlormethan/Methanol (19 : 1 V/V) gereinigt wurde, um 5(Z)-7-(2-Benzyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure in Gestalt eines blaßgelben Öles (100 mg) zu ergeben; NMR: 1,3...2,6 (9H, m), 3,0 (2H, d), 3,7...4,3 (2H, m), 4,8...5,5 (4H, m) und 7,3 (5H, br s) ppm; Mikroanalyse, gefunden: C, 75,7; H, 7,6 %; berechnet: C, 75,79; H, 7,37 %.

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen gewonnen:

Eine Lösung von 5(Z)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (5,2 g), Wasser (20 ml) und wäßriger Salzsäure (2M, 3 ml) in Tetrahydrofuran (180 ml) wurde 3 h lang auf 60...70 °C erhitzt und dann evaporiert. Der gewonnene Rückstand wurde mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt, mit Wasser gewaschen (3 x 100 ml), getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und evaporiert, um rohe Erythro-5(Z)-9-hydroxy-8-hydroxymethyl-9-phenyl-5-nonensäure in Gestalt eines farblosen Öles (4,5 g) zu gewinnen, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

#### Ausführungsbeispiel 9

In einer ähnlichen Vorgehensweise wie bei Ausführungsbeispiel 8, jedoch ausgehend von Cyclohexanon-Diethylacetal, wurde 5(Z)-7-(4'-Phenyl-[cyclohexanspiro-2'-1,3-dioxan]-cis-5'-yl)heptensäure in Gestalt eines farblosen Öles gewonnen, welches sich beim Stehen verfestigte, um ein Material mit einem Schmelzpunkt bei 76...79 °C zu ergeben; NMR: 1,3...2,7

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 52 -

62 471/12

(19H, m), 3,7...4,3 (2H, m), 5,2...5,6 (3H, m) und 7,3 (5H, br s) ppm; m/e 358 ( $M^+$ ).

### Ausführungsbeispiele 10...22

Nach ähnlicher Vorgehensweise wie in Ausführungsbeispiel 1, jedoch ausgehend von dem passenden Aldehyd der Formel II (n=1) und dem Ylid von (4-Karboxybutyl)triphenylphosphoniumbromid, wurden die folgenden Verbindungen der Formel Ib (Ra=Rb=Methyl) hergestellt:

Aus-f.-b.	Subst. Ring B	Schmelz-pkt., °C	NMR (Ring B-1H) ppm	Masse-spektrum m/e	Base/ Aus-beute (%)
10	2-Cl	58...62	7,28 (3H, m) 7,75 (1H, m)	(M + H) 353	D/53
11	2-F	71...74	7,07 (3H, m) 7,5 (1H, m)	(M + H) 337	D/35
12	2-CF <sub>3</sub>	01	7,55 (4H, m)	(M + H) 387	D/33
13	2-OMe	112...114	7,1 (4H, m) 3,7 (3H, s; OMe)	(M + H) 349	T/59
14	2-Pr <sup>i</sup>	01	7,2 (3H, m) 7,3 (1H, m) 3,03 (1H, m) 1,21 (6H, d)	(M + H) 361	D/32
15	2-Et	01	7,17 (3H, m) 7,46 (1H, m) 2,57 (2H, q) 1,16 (3H, t)	(M + H) 347	T/81
16	2,6-F <sub>2</sub>	01	6,86 (3H, m) 7,19 (1H, m)	(M + H) 355	T/44
17	3-F	50...53	6,8...7,5 (4H, m)	(M-Me) 321. 150	D/27
18	4-Me	94...99	7,1...7,28 (4H, m) 2,3 (3H, s; CH <sub>3</sub> )	(M + H) 333	T/80
19	3-CF <sub>3</sub>	55...58	7,4...7,58 (4H, m)	(M-Me) 386. 1698	T/93
20	3-Cl	01	7,0...7,3 (4H, m)	(M-Me) 337. 120	T/60
21	4-NO <sub>2</sub>	01	7,4...8,4 (4H, m)	(M) 363. 1671	B/69
22	4-F	74...77	6,9...7,4 (4H, m)	(M + H) 337	T/75

5.10.1983

AP C 07 D/250 869  
62 471/12

- 53 -

Anmerkungen:

(i) NMR: bestimmt bei 90 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ; sämtliche Spektren enthielten die folgenden zusätzlichen Signale: 1,55 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,3...2,6 (9H, m;  $\text{CH}_2$ , CH), 3,7...4,3 (2H, m,  $\text{OCH}_2$ ) und 5,1...5,5 (3H, m;  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{OCHPh}$ ).

(ii) Für die Erzeugung von Ylid verwendete Basen:

D=Dimsyl-Natrium + Dimethylsulfoxid;

T=Kalium-t-butoxid + Tetrahydrofuran;

B=Butyllithium + Tetrahydrofuran.

Das für die Erzeugung des Ylids verwendete Lösungsmittel wurde für die Reaktion zwischen dem Ylid und dem Aldehyd der Formel II verwendet.

(iii) Bei Ausführungsbeispiel 21 wurde das Ylid einer Lösung des Aldehyds in Tetrahydrofuran bei  $-70^\circ\text{C}$  zugesetzt.

Die erforderlichen Ausgangs-Aldehyde der Formel II ( $\text{Ra}=\text{Rb}=\text{CH}_3$ ,  $n=1$ ) wurden in 56...95%igen Ausbeuten aus den entsprechenden Derivaten der Formel VII ( $\text{Ra}=\text{Rb}=\text{Methyl}$ ) analog der in Ausführungsbeispiel 1 beschriebenen Weise ausgehend vom geeigneten Ethyl-2-allyl-3-(substituiertes Phenyl)-3-oxopropionat der Formel V ( $\text{R}=\text{Ethyl}$ ) gewonnen. Die Aldehyde hatten die nachstehenden Eigenschaften:

Nr.	Subst. Ring B	NMR <sub>1</sub> (RingB- <sup>1</sup> H)	IR (-CHO) $\text{cm}^{-1}$	Physikalische Form
10a	2-Cl	7,25 (3H, m) 7,55 (1H, m)	1720	Öl
11a	2-F	xx	1720	Öl
12a	2-CF <sub>3</sub>	xx	1720	Öl
13a	2-OMe	xx	1720	Öl
14a	2-Pr <sup>1</sup>	xx	1720	Öl
15a	2-Et	xx	1720	Öl
16a	2,6-F <sub>2</sub>	7,12 (3H, m)	1720	Feststoff Schmelzp. 46..47 $^\circ\text{C}$
17a	3-F	xx	1720	Öl
18a	4-Me	xx	1720	Öl
19a	3-CF <sub>3</sub>	xx	1720	Öl
20a	3-Cl	xx	1720	Öl
21a	4-NO <sub>2</sub>	7,4...8,4 (4H, m)	1715	Öl
22a	4-F	xx	1720	Öl

5.10.1983

AP C 07 D/250 869  
62 471/12

- 54 -

Anmerkungen: IR: Die Infrarot-Spektren wurden generell als flüssige Filme auf Steinsalzplättchen bestimmt.

NMR: Sämtliche Spektren enthielten die folgenden zusätzlichen Signale: 1,55 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,0...3,1 (3H, m,  $\text{CH}-\text{CH}_2\text{CHO}$ ). 3,7 (2H, m,  $\text{OCH}_2$ ) und 5,2 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ ,  $\text{OCHPh}$ ).

xx: NMR-Spektrum nicht bestimmt; Material lag infolge Dünnschichtchromatografie ( $\text{SiO}_2$ : 1 : 9 V/V Ethylacetat/Chloroform) im wesentlichen rein vor.

Die folgenden intermediären (4,5-cis)-5-Allyl-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxane der Formel VII (Ra=Rb=Methyl) wurden isoliert (etwaiges isomeres (4,5-trans)-5-Allyl-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan wurde durch Chromatografie entfernt):

Nr.	Subst. Ring B	NMR (Ring B- $^1\text{H}$ )	Ausbeute (%)	Physikalische Form
10b	2-Cl	7,27 (3H, m) 7,61 (1H, m)	38	Öl
11b	2-F	7,07 (3H, m) 7,49 (1H, m)	24	Öl
12b	2-CF <sub>3</sub>	7,52 (4H, m)	10	Öl
13b	2-OMe	7,11 (4H, m) 3,82 (3H, s, OMe)	56	Feststoff Schmelzp. 77-79 °C
14b	2-Pr <sup>i</sup>		21	Öl
15b	2-Et	7,17 (3H, m) 7,42 (1H, m) 1,21 (3H, m, Me)	42	Öl
16b	2,6-F <sub>2</sub>	6,95 (2H, m) 7,31 (1H, m)	80	Öl
17b	3-F	6,8...7,45 (4H, m)	28	Öl
18b	4-Me	7,0...7,25 (4H, m) 2,3 (3H, s, $\text{CH}_3$ )	21	Öl
19b	3-CF <sub>3</sub>	7,4...7,65 (4H, m)	30	Öl
20b	3-Cl <sub>3</sub>	7,1...7,35 (4H, m)	26	Öl
21b	4-NO <sub>2</sub>	7,4...8,4 (4H, m)	33	Öl
22b	4-F <sub>2</sub>	6,9...7,4 (4H, m)	39	Öl

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 55 -

62 471/12

Anmerkungen: NMR: Die folgenden NMR-Signale waren sämtlichen Verbindungen gemeinsam: 1,55 (6H, s), 1,2...1,6 (3H, m), 3,8...4,2 (2H, m), 4,8...5,9 (3H, m) und 5,2 (1H, d,  $\delta = 2,7$  Hz).

Ausbeuten: Die angegebenen Ausbeuten stammen von dem 2-Allyl-3-(substituierten Phenyl)-3-oxo-propionat der Formel V ( $R_a=R_b=Methyl$ ,  $R=Ethyl$ ). Jene für Nr. 16b angegebene Ausbeute stammt von im wesentlichen reinem Erythro-2-allyl-1-(2,6-difluorphenyl)-1,3-propandiol und jene für Nr. 13b angegebene Ausbeute stammt von 4 : 1 Erythro- bis threo-2-Allyl-1-(2-methoxyphenyl)-1,3-propandiol.

Die 5-Allyl-1,3-dioxan-Derivate der Formel VII ( $R_a=R_b=Methyl$ ) wurden ihrerseits durch Zyklisierung der Erythro-Form des passenden 2-Allyl-1-(substituierten Phenyl)-1,3-propandiols der Formel VIa ( $R_a=R_b=Methyl$ ) in Anwesenheit von 2,2-Dimethoxypropan analog der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 1 gewonnen. Die benötigten Erythro-Diole der Formel VIa wurden generell gemeinsam mit den entsprechenden threo-Diolen der Formel VIb als Öle durch Lithium-Aluminiumhydrid- oder Lithium-Borhydrid-Reduktion des Ethyl-2-allyl-3-(substituiertes Phenyl)-3-oxopropionats der Formel V gewonnen und ohne spezielle Reinigung oder Charakterisierung verwendet.

Andererseits kann das Erythro-Diol der Formel VIa in im wesentlichen vom threo-Isomer VIb freien Zustand durch ein Zweistufen-Reduktionsverfahren gewonnen werden, bei dem zuerst Zink-Borhydrid und daran anschließend Lithium-Aluminimumhydrid verwendet wird. Die letztgenannte Vorgehens-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 56 -

62 471/12

weise sei durch Herstellung von Erythro-2-Allyl-1-(2,6-di-fluorphenyl)-1,3-propandiol veranschaulicht:

(a) Eine Lösung von wasserfreiem Zinkchlorid (1,7 g) in wasserfreiem Ether (20 ml) wurde einer verrührten Suspension von Natriumborhydrid (1,1 g) in wasserfreiem Ether (40 ml) zugesetzt, worauf das Gemisch 18 h lang verrührt wurde. Festes Material wurde durch Filtration beseitigt. Sodann wurde dem Filtrat, welches auf 0 °C gekühlt worden war, eine Lösung von Ethyl-2-allyl-3-(2,6-difluorphenyl)-3-oxopropionat (1,4 g) in wasserfreiem Ether (10 ml) über 5 min hinweg zugesetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 45 min lang bei 0 °C verrührt. Sodann wurde 2M Salzsäure zugesetzt, bis die Gasentwicklung aufhörte. Die organische Phase wurde separiert, mit gesättigter Salzsole gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert. Das gewonnene Öl (1,3 g) wurde durch Verdampfungs-Säulenchromatografie auf Kieselgel (40 g) unter Verwendung von 15%igem V/V Ethylacetat in Petroleumether (Siedepunkt 60...80 °C) als Eluat gereinigt, um Ethyl-erythro-2-allyl-3-(2,6-difluorphenyl)-3-hydroxypropionat (A) (400 mg) in Gestalt eines Öles zu ergeben; NMR: 1,02 (3H, t), 2,58 (3H, m), 3,12 (1H, m), 3,90 (2H, q), 5,13 (3H, m), 5,83 (1H, m), 6,83 (2H, m) und 7,24 (1H, m) ppm.

(b) Eine Lösung des Esters (A) (340 mg) in wasserfreiem Ether (10 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre über 3 min hinweg einer verrührten Suspension von Lithium-Aluminiumhydrid (120 mg) in wasserfreiem Ether (30 ml) bei 0 °C zugesetzt. Das Gemisch wurde unter Rückflußbedingungen 30 min

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 57 -

lang erhitzt und dann durch Eiswasser gekühlt. Sodann wurde Ethylacetat (2 ml) in wasserfreiem Ether (10 ml) zugesetzt, worauf anschließend gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (25 ml) zugegeben wurde. Das so gewonnene Gemisch wurde durch Filtration separiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Salzsole gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert, um Erythro-2-allyl-1-(2,6-difluorphenyl)-1,3-propandiol in Gestalt eines Öles (252 mg) zu ergeben; NMR: 2,30 (5H, m), 3,60 (2H, d), 5,18 (3H, m), 5,9 (1H, m), 6,95 (2H, m) und 7,30 (1H, m) ppm.

Das Lithium-Borhydrid-Verfahren sei im folgenden anhand der Herstellung von 2-Allyl-1-(2-ethylphenyl)-1,3-propan-diol veranschaulicht:

Eine Lösung von 2-Allyl-3-(2-ethylphenyl)-3-oxopropionat (7,3 g) in trockenem Tetrahydrofuran (THF) (40 ml) wurde über 10 min hinweg einer verrührten Suspension von Lithium-Borhydrid (1,32 g) in trockenem THF (40 ml) bei 0 °C unter einer Stickstoffatmosphäre zugesetzt. Das Gemisch wurde sodann bei Raumtemperatur 18 h lang verrührt, auf 0...5 °C gekühlt und mit Wasser (40 ml) versetzt. Das wässrige Gemisch wurde auf pH 2 gesäuert (konzentrierte Salzsäure) und mit Ethylacetat (3 x 120 ml) extrahiert. Die zusammengegebenen Extrakte wurden mit gesättigter Salzsole gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert. Das zurückbleibende Öl (6,1 g) wurde chromatografisch auf Kieselgel (180 g) unter Einsatz von 3 : 7 V/V Ethylacetat/Petroleum-ether (Siedepunkt 60...80 °C) gereinigt, um 2-Allyl-1-(2-ethylphenyl)propan-1,3-diol (ungefähr im Verhältnis 4 : 1

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 58 -

62 471/12

Erythro- und Threo-Formen enthaltend) in Gestalt eines Öles (4,0 g) zu ergeben; NMR: 1,19 (3H, m), 2,04 (5H, m), 2,59 (2H, m), 3,76 (2H, m), 5,02 (3H, m), 5,67 (1H, m), 7,17 (3H, m) und 7,47 (1H, m) ppm.

Die als Ausgangsstoffe dienenden Ethyl-2-allyl-3-(substituiertes Phenyl)-3-oxopropionate der Formel V (R=Ethyl) können als Öle durch Allylierung des passenden 3-(substituiertes Phenyl)-3-oxopropionates unter Anwendung der allgemeinen Vorgehensweise nach Marvel und Hager gewonnen werden. Beispiele für auf diese Weise gewonnene Ester der Formel V sind jene, in denen der Benzenring B für 2-Chlor-, 3-Chlor-, 3-Fluor-, 2-Methoxy-, 2-Isopropyl-, 2-Trifluormethyl-, 3-Trifluormethyl- und 4-Methyl-Phenyl steht. Die notwendigen Ausgangs-3-Oxopropionate wurden unter Anwendung einer der folgenden, weithin bekannten Standard-Prozeduren zubereitet:

- (a) Reaktion des geeignet substituierten Benzoylchlorids mit t-Butylethylmalonat und Magnesiummethoxid, um das entsprechende Butylethyl-2-(substituiertes Benzoyl)malonat zu ergeben, welches dann bei 100 °C in vacuo in Anwesenheit von p-Toluensulfonsäure thermolysiert wird (z. B. jene 3-Oxopropionate, bei denen der Benzenring B 2-Chlor-, 2-Methoxy-, 2-Isopropyl- und 2-Trifluormethyl-phenyl) ist); oder
- (b) Reaktion des geeignet substituierten Benzoylchlorids mit dem Dilithium-Salz von Monoethylmalonat (gewonnen aus zwei molekularen Äquivalenten Butyllithium in Hexan bei -70 °C), bei -65 °C und anschließender Azidifikation bei

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 59 -

62 471/12

gleichzeitiger Dekarboxylierung bei Raumtemperatur (z. B. jene 3-Oxopropionate, in denen der Benzenring B 3-Fluor-, 3-Chlor-, 3-Trifluormethyl- und 4-Methyl-phenyl ist).

Andererseits können die als Ausgangsstoffe dienenden 2-Allyl-3-(substituiertes Phenyl)-3-oxopropionate der Formel V (R=Ethyl) auf die im folgenden illustrierte Weise aus t-Butyl-Ethylmalonat gewonnen werden.

(a) Kaliumkarbonat (28,0 g) wurde einer verrührten Lösung von t-Butyl-Ethylmalonat (37,6 g) in trockenem N,N-Dimethylformamid (DMF) (100 ml) zugesetzt. Nach 1 h wurde Allyl-bromid (34 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde über 66 h hinweg auf 70 °C gehalten, auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser (900 ml) verdünnt. Die so gewonnene Mischung wurde mit Ethylacetat (3 x 200 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert. Das gewonnene Öl wurde unter Anwendung der Verdampfungs-Säulenchromatografie gereinigt, wobei als Eluent 1 : 15 V/V Ethylacetat/Petroleum-ether (Siedepunkt 60...80 °C) benutzt wurde. Auf diese Weise wurde t-Butyl-Ethyl-2-allylmalonat als ein farbloses Öl (15,6 g), Siedepunkt 70...72 °C bei 0,2 mm Hg dargestellt; NMR: 1,21 (3H, t), 1,42 (9H, s), 2,66 (2H, m), 3,28 (1H, m), 4,16 (2H, q), 5,06 (2H, m) und 5,76 (1H, m) ppm.

(b) Natriumhydrid (2,8 g, 50%ige Dispersion M/M in Mineralöl) wurde über 15 min hinweg unter Stickstoffatmosphäre einer eisgekühlten Lösung von t-Butyl-Ethyl-2-allylmalonat (13,4 g) in trockenem DMF (120 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 45 min lang bei Raumtemperatur verrührt und auf 0 °C abge-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 60 -

62 471/12

kühlt. Sodann wurde über 2 min hinweg 2-Ethylbenzoylchlorid (10,1 g) zugesetzt, und das Gemisch wurde 18 h lang bei Raumtemperatur verrührt. Das DMF wurde evaporiert, der Rückstand wurde mit Wasser (100 ml) und Ethylacetat (200 ml) geschüttelt. Die Ethylacetat-Phase wurde separiert, mit gesättigter Salzsäure gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert. Das so gewonnene Öl (21,8 g) wurde vermittels Verdampfungs-Säulenchromatografie auf Kieselgel (650 g) gereinigt, wobei als Eluent Toluol benutzt wurde, um auf diese Weise t-Butyl-Ethyl-2-allyl-2-(2-ethylbenzoyl)-malonat (14,3 g) in Gestalt eines Öles zu gewinnen; NMR: 1,25 (15H, m), 2,7 (2H, q), 2,9 (2H, d), 4,12 (2H, q), 5,31 (2H, m), 6,05 (1H, m) und 7,35 (4H, m) ppm.

(c) Eine Mischung aus t-Butyl-Ethyl-2-allyl-2-(2-ethylbenzoyl)-malonat (14,3 g), Essigsäureanhydrid (4 ml) sowie p-Toluensulfinsäure (100 mg) in Essigsäure (200 ml) wurde über 75 min unter Stickstoffatmosphäre auf 140 °C erhitzt und dann evaporiert. Der Rückstand wurde mit einem Gemisch aus gesättigter Natriumbikarbonat-Lösung (100 ml) und Ethylacetat (100 ml) geschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert. Das so gewonnene Öl (9,3 g) wurde vermittels Verdampfungs-Säulenchromatografie (280 g) unter Verwendung von Toluol als Eluent gereinigt, um so Ethyl-2-allyl-3-(2-ethylphenyl)-3-oxopropionat (7,4 g) in Gestalt eines blaßgelben Öles zu ergeben; NMR: 1,19 (6H, m), 2,74 (4H, m), 4,15 (3H, m), 5,05 (2H, m), 5,79 (1H, m), 7,30 (3H, m) und 7,61 (1H, m) ppm.

Analog zur Vorgehensweise in (a) bis (c) weiter oben wurde zusätzlich bei der Herstellung folgender Verbindungen verfahren:

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 61 -

(i) Ethyl-2-allyl-3-(2,6-difluorphenyl)-3-oxopropionat,  
gewonnen in Gestalt eines Öles; NMR: 1,2 (3H, t), 2,70  
(2H, m), 4,17 (3H, m), 4,92 (2H, m), 5,73 (1H, m), 6,95  
(2H, m) und 7,26 (1H, m) ppm; und

(ii) Ethyl-2-allyl-3-(2-fluorphenyl)-3-oxopropionat, ge-  
wonnen als ein Öl; NMR: 1,23 (3H, t), 2,67 (2H, m), 4,20  
(3H, m), 5,04 (2H, m), 5,83 (1H, m), 7,09 (2H, m), 7,37  
(1H, m) und 7,73 (1H, m) ppm.

Für andere repräsentative 2-Allyl-3-oxopropionate der Formel  
V (R=Ethyl), die als Öle durch direkte Natriummethoxid-  
Allylierung des entsprechenden Ethyl-3-(substituiertes  
Phenyl)-3-oxopropionates gewonnen wurden, gelten die fol-  
genden charakteristischen NMR-Daten:

(i) Ethyl-2-allyl-3-(2-trifluormethylphenyl)-3-oxopropionat;  
NMR: 1,21 (3H, m), 2,75 (2H, m), 4,14 (3H, m), 5,04 (2H, m),  
5,90 (1H, m) und 7,59 (4H, m) ppm;

(ii) Ethyl-2-allyl-3-(2-chlorphenyl)-3-oxopropionat; NMR:  
1,20 (3H, m), 2,71 (2H, m), 4,18 (3H, m), 4,93 (2H, m), 5,73  
(1H, m) und 7,34 (4H, m) ppm; und

(iii) Ethyl-2-allyl-3-(2-methoxyphenyl)-3-oxopropionat; NMR:  
1,17 (3H, m), 2,69 (2H, m), 4,10 (6H, m), 5,00 (2H, m), 5,81  
(1H, m), 6,95 (2H, m), 7,38 (1H, m) und 7,51 (1H, m) ppm.

#### Ausführungsbeispiele 23...24

Unter Anwendung einer Vorgehensweise ähnlich der in Aus-  
führungsbeispiel 1 beschriebenen wurden die folgenden Säuren  
der Formel I gewonnen:

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 62 -

62 471/12

(Ausführungsbeispiel 23): 5(Z)-7-([2,4,5-cis]-2-Methyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)heptensäure als Feststoff mit 55%iger Ausbeute, Schmelzpunkt bei 31...32 °C; NMR: 1,0...2,4 (12H, m), 3,7...4,3 (2H, m), 4,7...5,0 (2H, m), 5,1...5,5 (2H, m) und 7,1...7,5 (5H, m) ppm; ausgehend von (2,4,5-cis]-2-Methyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)acetaldehyd sowie unter Verwendung von Kalium-t-butoxid und Tetrahydrofuran anstelle von Dimsyl-Natrium und Dimethylsulfoxid;

(Ausführungsbeispiel 24): 5(Z)-7-(2,2-Dipropyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure als ein Öl mit 60%iger Ausbeute; NMR: 0,8...2,8 (23H, m), 3,6...4,3 (2H, m), 5,0..5,6 (3H, m), 7,1...7,6 (5H, m) und 9,3 (1H, br s) ppm, ausgehend von (2,2-Dipropyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)-acetaldehyd.

Das Ausgangs-Acetaldehyd für Ausführungsbeispiel 23 wurde als ein Öl gewonnen [NMR: 1,45 (3H, d, J=5,0 Hz), 2,1..3,1 (3H, m), 4,05 (2H, s), 4,7...5,1 (2H, m), 7,1...7,5 (5H, m), und 9,55 (1H, s) ppm], und zwar in 89%iger Ausbeute durch Oxydation von (2,4,5-cis-5-Allyl-2-methyl-4-phenyl-1,3-dioxan, welches seinerseits als ein Öl [NMR: 1,45 (3H, d, J = 5,0 Hz), 1,5..2,6 (3H, m), 3,7...4,3 (2H, m), 4,8..5,1 (4H, m), 5,3...5,8 (1H, m) und 7,1...7,5 (5H, m) ppm] in 79%iger Ausbeute durch Zyklisierung der Erythro-Form von 2-Allyl-1-phenyl-1,3-propandiol mit Acetaldehyd unter Anwendung von gegenüber Ausführungsbeispiel 1 analogen Vorgehensweisen gewonnen wurde.

Das Ausgangs-Acetaldehyd für Ausführungsbeispiel 24 wurde

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 63 -

62 471/12

als ein Öl in 95%iger Ausbeute durch Oxydation von (4,5-cis)-5-Allyl-2,2-dipropyl-4-phenyl-1,3-dioxan unter Anwendung einer ähnlichen Vorgehensweise wie in Ausführungsbeispiel 4 gewonnen. Das letztgenannte Dioxan wurde einerseits als ein Öl [NMR: 0,7...2,7 (17H, m), 3,7...4,2 (2H, m), 4,7...5,8 (4H, m) und 7,0...7,4 (5H, m) ppm] in 42%iger Ausbeute durch Reagieren von Erythro-2-allyl-1-phenyl-1,3-propandiol mit 3-Pantanon unter Anwendung einer Vorgehensweise gewonnen, welche der in Ausführungsbeispiel 4 für die entsprechende Verbindung beschriebenen Vorgehensweise ähnelte.

#### Ausführungsbeispiele 25...29

Ein Gemisch aus Cyclopentanon (0,165 ml), Erythro-5(Z)-9-hydroxy-8-hydroxymethyl-9-phenylnonensäure (0,52 g), Triethyl-Orthoformiat (0,4 ml) und p-Toluensulfonsäure (5 mg) wurde 3 h lang verrührt. Sodann wurde Ether (25 ml) zugesetzt, worauf die Lösung mit einer Lösung von Kaliumhydroxid (0,21 g) in Wasser (10 ml) extrahiert wurde. Der basische Extrakt wurde mit Ether (10 ml) gewaschen und dann auf pH 4 gesäuert (2M Salzsäure). Die resultierende Emulsion wurde mit Ether (2 x 30 ml) extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte wurden mit Wasser (3 x 20 ml) und gesättigter Salzsole (20 ml) gewaschen, sodann getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert. Das so gewonnene Öl wurde vermittels Verdampfungs-Säulenchromatografie gereinigt, wobei als Eluent 80:20:2 V/V Toluol/Ethylacetat/Essigsäure verwendet wurde, um auf diese Weise 5(Z)-7-(4'-Phenyl-[cyclopentanspiro-2'-1,3-dioxan]-cis-5-yl)heptensäure (Ausführungsbeispiel 25) in Gestalt

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

eines farblosen Öles (400 mg) zu erbringen; NMR: 1,4...2,5 (17H, m), 3,7...4,2 (2H, m), 5,1 (1H, d, J=2 Hz), 5,2..5,5 (2H, m) und 7,1...7,5 (5H, m); m/e: 344 ( $M^+$ ).

Nach ähnlicher Vorgehensweise, allerdings ausgehend von dem passenden Keton, wurden die folgenden Säuren der Formel Ib gewonnen, in denen der Benzenring B nichtsubstituiert vorliegt:

(Ausführungsbeispiel 26): Ra + Rb = Trimethylen; als Öl in 37%iger Ausbeute; NMR: 1,3...2,7 (15H, m), 3,7...4,1 (2H, m), 5,0 (1H, d, J=2 Hz), 5,1...5,5 (2H, m), 7,1...7,4 (5H, m) und 9,0 (1H, br s) ppm; m/e: 330  $M^+$ .

(Ausführungsbeispiel 27): Ra + Rb = Hexamethylen; als ein Öl in 42%iger Ausbeute; NMR: 1,2...2,6 (21H, m), 3,6...4,3 & 2H, m), 5,1...5,5 (3H, m) und 7,1...7,5 (5H, m) ppm; m/e: 372  $M^+$ .

(Ausführungsbeispiel 28): Ra = Rb=Butyl; als ein Öl in 10%iger Ausbeute; NMR: 0,7...2,6 (27H, m), 3,7...4,2 (2H, m), 5,1...5,4 (3H, m) und 7,1...7,4 (5H, m) ppm.

Ausführungsbeispiel 29): Ra = Phenyl, Rb = Methyl; als ein Öl in 40%iger Ausbeute; NMR: 1,65 (3H, s), 7,0...7,6 (10H, m) und 7,7...8,7 (1H, br s) ppm; m/e: 380 ( $M^+$ ).

#### Ausführungsbeispiele 30...32

Nach ähnlicher Vorgehensweise wie in Ausführungsbeispiel 8, allerdings Phenylacetaldehyd-Dimethylacetal durch

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 65 -

62 471/12

(a) 1,1-Dimethoxyheptan ersetzend, wurde 5(Z)-7-[2,4,5-cis]-2-hexyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)heptensäure (Ausführungsbeispiel 30) als ein Feststoff, Schmelzpunkt bei 60...62 °C, in 74%iger Ausbeute gewonnen; NMR: 0,9 (3H, t), 1,1...2,6 (17H, m), 3,7...4,2 (2H, m), 2,7 (1H, t, J=4,0 Hz), 4,9 (1H, d, J=3,0 Hz), 5,1...5,5 (2H, m) und 7,1...7,4 (5H, m) ppm; und

(b) 1,1-Diethoxypropan ersetzend, wurde 5(Z)-7-[2,4,5-cis]-2-ethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)heptensäure (Ausführungsbeispiel 31) als ein Öl in 63%iger Ausbeute gewonnen; NMR: 1,0 (3H, m), 1,3...2,6 (11H, m), 3,7...4,3 (2H, m), 4,7 (1H, t, J=5,0 Hz), 4,9 (1H, d, J = 3,0 Hz), 5,1...5,5 (2H, m), 7,1...7,4 (5H, m) und 8,2 (1H, br s) ppm.

Ähnlicherweise wurde durch Anwendung des Verfahrens von Ausführungsbeispiel 8 mit Erythro-5(Z)-9-hydroxy-8-hydroxy-methyl-9-(2-methylphenyl)nonensäure (A) und 3,3-Dimethoxy-pentan 5(Z)-7-(2,2-Diethyl-4-(2-methylphenyl)-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (Ausführungsbeispiel 32) als ein Öl in 65%iger Ausbeute gewonnen; NMR: 0,7...1,3 (6H, m), 1,4..2,6 (13H, m), 2,13 (3H, s), 3,6...4,2 (2H, m), 4,9...5,4 (3H, m) und 7,0...7,6 (4H, m).

Die notwendige Ausgangssäure (A) wurde als ein Öl in ähnlicher Weise wie das für Ausführungsbeispiel 8 beschriebene 9-Phenyl-Analogon gewonnen, wobei allerdings von 5(Z)-7-[2,2-Dimethyl-4-(2-methylphenyl)-1,3-dioxan-cis-5-yl]-heptensäure ausgegangen wurde; NMR: 1,1...2,5 (9H, m), 2,3 (3H, s), 3,8 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,6...5,6 (3H, m) und 7,0...7,7 (4H, m) ppm.

5.10.1983  
AP C 07 D/250 869  
62 471/12

- 66 -

### Ausführungsbeispiel 33

5(Z)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (191 mg, 0,6mM) wurde in trockenem Toluol (10 ml) aufgelöst, sodann wurden frisch destilliertes Benzaldehyd (212 mg, 1,2 mM) und p-Toluensulfonsäure (3 mg) zugesetzt. Das Gemisch wurde unter Verrühren auf 100 °C erhitzt, während es für 1 bis 2 Stunden vor der Atmosphäre geschützt wurde (Trockenröhre), bis die Vollendung der Reaktion durch Dünn-schichtchromatografie angezeigt wurde. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde vermittels Verdampfungs-Säulenchromatografie auf Kieselgel (20 g) sowie Eluieren mit 5%igem Methanol V/V in Methylenechlorid gereinigt. Auf diese Weise wurde 5(Z)-7-(2,4,5-cis]-2,4-diphenyl-1,3-dioxan-5-yl)-heptensäure in Gestalt eines viskosen Öles (254 mg) gewonnen; NMR: 1,4...2,8 (9H, m), 4,1...4,3 (2H, m), 5,1...5,5 (3H, m), 5,75 (1H, s), 7,2...7,7 (10H, m), ppm; m/e: 366 ( $M^+$ ), 348 ( $M-H_2O$ ), 279  $M-(CH_2)_3\cdot CO_2H$ , 260 ( $M-PhCHO$ ).

### Ausführungsbeispiele 34...64

Nach ähnlicher Vorgehensweise wie in Ausführungsbeispiel 33, aber Benzaldehyd durch das passend substituierte Aldehyd der Formel Ra. $\cdot$ CHO ersetzend, wurden die folgenden Säuren der Formel Ib (Benzerring B ist nicht substituiert, Rb=H) in Ausbeuten von 37...92 % gewonnen, wobei für die Verdampfungschromatografie als Eluent entweder 10%iges V/V Methanol in Methylenechlorid, 40%iges V/V Aceton in Methylenchlorid oder 40:10:1 (Volumenanteile) Toluol/Ethylacetat/Essigsäure verwendet wurde.

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 67 -

62 471/12

Ausf.- bepl.	Ra	Form	$^1\text{H-NMR}$ (ppm)	Massen- spektrum (m/e M $^+$ )
34	4 Cl-Ph	ö1	7,2...7,7 (9H,m) 5,70 (1H,s)	400, 402 (3:1)
35	4 F-Ph	ö1	6,95...7,65 (9H,m) 5,70 (1H,s)	384
36	2 Cl-Ph	ö1	7,8...8,0 (1H,m) 7,25...7,6 (8H,m) 6,17 (1H,s)	400, 402 (3:1)
37	3 Cl-Ph (iii)	ö1	7,0...7,6 (9H,m) 5,7 (1H,s)	400, 402 (3:1)
38	3 Cl-Ph (iv)	ö1	7,0...7,6 (9H,m) 5,7 (1H,s)	400, 402 (3:1)
39	3 Cl-Ph (v)	ö1	7,0...7,6 (9H,m) 5,7 (1H,s)	400, 402 (3:1)
40	2 Me-Ph	ö1	7,7 (1H,dd,J 10,3) 7,0...7,5 (8H,m) 5,85 (1H,s) 2,5 (3H,s)	380
41	4 Me-Ph	Feststoff Schmelzp. 93..95°C	7,0...7,5 (9H,m) 5,65 (1H,s) 2,35 (3H,s)	380
42	4 NO <sub>2</sub> -Ph	ö1	8,25 (2H,d,J8) 7,7 (2H,d,J8) 7,25 (5H,s) 5,75 (1H,s)	429 <sup>x</sup>
43	4 MeO-Ph	ö1	7,6...8,2 (1H,CO <sub>2</sub> H) 7,5 (2H,d,J8,5) 7,35 (5H,s) 6,9 (2H,d,J8,5) 5,6 (1H,s) 3,8 (3H,s)	396

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 68 -

Ausf.- bspl.	Ra	Form	$^1\text{H-NMR}$ (ppm)	Massen- spektrum $m/e M^+$
44	3 Br-Ph	O1	7,15...8,2 (10H,m) Aromat + $\text{CO}_2\text{H}$ ) 5,65 (1H,s)	462, 464 <sup>x</sup>
45	1-Naphth	O1	8,25 (1H,m) 8,0...7,7 (3H,m) 7,2...7,7 (9H,m; Aromat + $\text{CO}_2\text{H}$ )	416
46	2-Naphth	Feststoff	7,0...8,0 (13H,m)	416
		Schmelzp.	Aromat + $\text{CO}_2\text{H}$ )	
47	3-Me-Ph	118...119 °C O1	5,85 (1H,s) 7,1...7,5 (10H,m; Aromat + $\text{CO}_2\text{H}$ ) 5,85 (1H,s)	
48	3,4 Cl <sub>2</sub> -Ph	O1	7,1...8,5 (9H,m; Aromat + $\text{CO}_2\text{H}$ ) 5,65 (1H,s)	452, 454 <sup>x</sup>
49	4 CF <sub>3</sub> -Ph	O1	7,75 (4H,s) 7,3 (5H,s) 5,8 (1H,s)	434
50	3 CF <sub>3</sub> -Ph	O1	7,0...8,8 (10H,m) Aromat + $\text{CO}_2\text{H}$ ) 5,75 (1H,s)	452 <sup>x</sup>
51	3 MeO-Ph	O1	9,0...10,0 (1H, br $\text{CO}_2\text{H}$ ) 7,05...7,5 (8H,m) 6,85 (1H, dd, J8,2) 5,7 (1H,s) 3,8 (3H,s)	396

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 69 -

Ausf.- bspl.	Ra	Form	$^1\text{H-NMR}$ (ppm)	Massen- spektrum (m/e M $^+$ )
52	2 F-Ph	O1	8,0...9,4 (1H, br CO <sub>2</sub> H) 7,75 (1H,m) 6,95...7,5 (8H,m) 6,05 (1H,s)	402 <sup>x</sup>
53	2 MeO-Ph	O1	7,8.(1H,dd,J8,2) 7,2...7,5 (6H,m) 7,05 (1H,dt, J 1,5,8) 6,9 (1H,dd, J1,5, 8) 6,07 (1H,s) 3,85 (3H,s)	396
54	4 Br-Ph	O1	7,5 (4H,m) 7,2 (5H,m) 5,7 (1H,s)	462, 464 <sup>x</sup>
55	4 CN-Ph	O1	8,0...9,2 (1H, br CO <sub>2</sub> H) 7,7 (4H,m) 7,3 (5H,m) 5,75 (1H,s)	409 <sup>x</sup>
56	3 F-Ph	O1	8,0...9,0 (1H,br CO <sub>2</sub> H) 6,8...7,4 (9H,m) 5,7 (1H,s)	384
57	2 CF <sub>3</sub> -Ph	O1	7,3...8,7 (1H, br CO <sub>2</sub> H) 8,1 (1H,d,J8) 7,2...7,8 (8H,m) 6,05 (1H,s)	452 <sup>x</sup>

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 70 -

62 471/12

Ausf.- bspl.	Ra	Form	$^1\text{H-NMR}$ (ppm)	Massen- spektrum (m/e M <sup>+</sup> )
58	4 MeS-Ph	O1	8,3...9,2 (1H, br CO <sub>2</sub> H) 7,5 (d, J8) 7,35 (s) -9H 7,25 (d, J8) 5,7 (1H, s) 2,5 (3H, s)	412
59	3 HO-Ph	O1	6,65...7,5 (9H, m) 6,0...6,85 (2H, br s)	382
60	4 AcNH-Ph Feststoff	O1	8,9 (1H, br NH) Schmelzp. 7,4...7,7 (4H, m) 157..159°C 7,1...7,4 (5H, m) 5,65 (1H, s) 2,1 (3H, s)	441 <sup>x</sup>
61	F-Ph	O1	10,2...10,6 (1H, br CO <sub>2</sub> H) 7,1...7,6 (5H, m) 6,1 (1H, s)	456
62	3,4-OCH <sub>2</sub> O-Ph	O1	7,2...7,4 (5H, m) 7,1 (1H, br s) 7,05 (1H, dd, J8,2) 6,8 (1H, dd, J 8,2) 5,95 (2H, s) 5,65 (1H, s)	410
63	2,4-Me <sub>2</sub> Ph	O1	7,55 (1H, d, J 8) 7,2...7,4 (5H, m) 7,05 (1H, dd, J 8,2) 7,0 (1H, br s) 5,8 (1H, s) 2,4 (3H, s) 2,3 (3H, s)	394

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62-471/12

- 71 -

Ausf.- bspl.	Ra	Form	$^1\text{H-NMR}$ (ppm)	Massen- spektrum (m/e M <sup>+</sup> )
64	3,4-(CH <sub>2</sub> - OCH <sub>2</sub> )-Ph	Ol	7,1...7,6 (8H, m) 5,75 (1H, s) 5,2 (4H, s)	408

Anmerkungen:

- (i) NMR: Sämtliche Protonen-NMR wurde in CDCl<sub>3</sub> bei 90 MHz bestimmt, lediglich Ausführungsbeispiel 60 wurde in d<sub>6</sub>-Aceton bestimmt; Signale werden in der Tabelle für Ring-B-Protonen und das Fragment Ra.CH angegeben, die Spektren enthalten jedoch zusätzlich noch Signale bei 1,4...2,8 (9H, m), 4,1...4,3 (2H, m) und 5,1...5,5 (3H, m) ppm; die Kopplungskonstanten (J) sind in Hz angegeben;
- (ii) Massenspektrum: Sämtliche Massenspektren enthielten zusätzliche charakteristische Signale entsprechend m/e = M-Ra.CHO; Ionisation unter Einsatz von Ammoniak sowie eher entsprechend m/e = M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup> als entsprechend m/e = M bestimmt; die relativen Stärken der Isotopen-Werte sind in Klammern angegeben;
- (iii) razemische (±) Form;
- (iv) rechtsdrehendes (+) Enantiomer:  $[\alpha]_D^{20} = + 88^\circ$   
(c. 2,05, MeOH)
- (v) linksdrehendes (-) Enantiomer:  $[\alpha]_D^{20} = - 92^\circ$   
(c. 1,52, MeOH).

Das Aldehyd-Ausgangsmaterial für Ausführungsbeispiel 64 wurde folgendermaßen gewonnen:

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 72 -

Eine Lösung von 1,3-Dihydro(5-benzo [c] furyl)methanol (1,265 g) in trockenem Methylchlorid (10 ml) wurde Pyridiniumdichromat (3,23 g) in einer Portion zugesetzt. Das dunkle Gemisch wurde 90 min lang verrührt und mit Ether (100 ml) verdünnt. Die so gewonnene Suspension wurde mittels Filtration durch Diatomeenerde separiert. Der Rückstand wurde mit Ether (50 ml) gewaschen, die Kombination von Filtrat und Wäschchen wurde evaporiert. Das den Rückstand bildende Öl wurde vermittels Verdampfungschromatografie gereinigt, wobei als Eluent 40%iges V/V Ethylacetat/Hexan verwendet wurde, um 1,3-Dihydro-(5-benzo [c] furyl)-karboxyaldehyd als eine halbfeste Masse (0,66 g) zu ergeben; NMR: 9,95 (1H,s), 7,7...7,8 (2H,m), 7,3 (1H,d, J=8H) und 5,1 (4H,s) ppm.

#### Ausführungsbeispiele 65...69

Bei ähnlichem Vorgehen wie in Ausführungsbeispiel 33, jedoch ausgehend von den passenden Aldehyden der Formel Ra·CHO, wurden die folgenden Säuren der Formel Ib in Ausbeuten von 30...80 % gewonnen:

(Ausführungsbeispiel 65): Ra = Isopropyl, Rb = H, Benzenring B ist nicht substituiert; als ein Öl; NMR: 10,0 (1H, br s), 7,1...7,5 (5H,m), 5,0...5,6 (2H,m), 4,9 (1H,d, J=1 Hz), 4,5 (1H,d, J=3 Hz), 3,8...4,2 (2H,m), 1,3...2,7 (10H,m), und 1,05 (6H,d, J=8 Hz) ppm; m/e: 331 ( $M^+ + H$ ); unter Verwendung von Isobutyraldehyd anstelle von Benzaldehyd bei Raumtemperatur über 3 Tage hinweg;

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 73 -

62 471/12

(Ausführungsbeispiel 66): Ra = Pentyl, Rb = H, Benzenring B ist nicht substituiert; als ein Öl; NMR: 7,2...7,4 (5H,m), 5,2...5,5 (2H,m), 4,9 (1H,d,J=2 Hz), 4,7 (1H,t,J=3 Hz), 3,7...4,2 (2H,m) und 0,7...2,6 (20H,m) ppm; m/e 359 ( $M^+ + H$ ); unter Verwendung von Hexanal anstelle von Benzaldehyd;

(Ausführungsbeispiel 67): Ra = Oktyl, Rb = H, Benzenring B ist nicht substituiert; als ein Öl; NMR: 7,1...7,4 (5H,m), 5,1...5,5 (2H,m), 4,9 (1H,d,J=1 Hz), 4,75 (1H,t,J=3 Hz), 3,7...4,2 (2H,m), 1,05...2,6 (23H,m) und 0,85 (3H, br t) ppm; m/e: 403 ( $M^+ + H$ ); ausgehend von 1-Nonanal anstelle von Benzaldehyd;

(Ausführungsbeispiel 68): Ra = 2-Chlorphenyl, Rb = H, Benzenring B ist 2-Fluorphenyl; als ein Öl; NMR: 1,4...2,8 (9H,m), 4,1...4,3 (2H,m), 5,1...5,5 (3H,m), 6,05 (1H,s), 7,22 (7H,m) und 7,82 (1H,m) ppm; ausgehend von 2-Chlorbenzaldehyd und 5(Z)-7-[2,2-Dimethyl-4-(2-fluorphenyl)-1,3-dioxan-cis-5-yl]heptensäure;

(Ausführungsbeispiel 69): Ra = 2-Methylphenyl, Rb = H, Benzenring B ist 2-Methoxyphenyl; als ein Öl; NMR: 1,4...2,8 (9H,m), 2,44 (3H,s), 3,85 (3H,s), 4,0...4,3 (2H,m), 5,1...5,5 (3H,m), 5,87 (1H,s) und 7,28 (8H,m) ppm; ausgehend von 2-Methylbenzaldehyd und 5(Z)-7-[2,2-Dimethyl-4-(2-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-cis-5-yl]heptensäure.

#### Ausführungsbeispiel 70

Unter Anwendung einer Verfahrensweise, die der in Ausführungsbeispiel 4 beschriebenen ähnelt, wurde 5(Z)-7-[2,2-Diethyl-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 74 -

62 471/12

4-(2-fluorphenyl)-1,3-dioxan-cis-5-yl]heptensäure - NMR:  
0,7...1,2 (6H,m), 1,3...2,6 (13H,m), 3,7...4,3 (2H,m),  
5,1...5,5 (3H,m); 7,11 (3H,m) und 7,52 (1H,m) ppm - mit  
54%iger Ausbeute in Gestalt eines Öles aus [2,2-Diethyl-4-  
(2-fluorphenyl)-1,3-dioxan-cis-5-yl]acetaldehyd gewonnen,  
wobei letzteres seinerseits mit 64%iger Ausbeute als ein  
Öl mit IR-Absorption bei  $1720 \text{ cm}^{-1}$  durch Oxydation von  
(4,5-cis)-5-Allyl-2,2-diethyl-4-(2-fluorphenyl)-1,3-dioxan  
gewonnen wurde. Die letztgenannte Verbindung zeigte signifi-  
kante NMR-aromatische Protonensignale bei 7,15 (3H,m) und  
7,58 (1H,m) ppm und wurde in 23%iger Ausbeute aus Erythro-  
2-Allyl-1-(2-fluorphenyl)-1,3-propandiol entsprechend der  
Vorgehensweise für das entsprechende Ausgangsmaterial in  
Ausführungsbeispiel 4 gewonnen, wobei allerdings von (4,5-  
cis)-5-Allyl-2,2-diethyl-4-(2-fluorphenyl)-1,3-dioxan aus-  
gegangen wurde.

#### Ausführungsbeispiel 71

In einer Ausführungsbeispiel 1 ähnelnden Weise, jedoch aus-  
gehend von [2,2-bis(Trifluormethyl)-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-  
5-yl]acetaldehyd, wurde 5(Z)-7-[2,2-bis(Trifluormethyl)-4-  
phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl]heptensäure als ein farbloses Öl  
mit 65 % Ausbeute gewonnen; NMR: 1,3...2,6 (9H,m), 4,0...4,5  
(2H,m), 4,9...5,6 (3H,m) und 7,1...7,5 (5H,m) ppm; m/e: 426  
(M<sup>+</sup>).

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen gewonnen:

- (a) Eine Lösung von p-Toluensulfonylchlorid (15,8 g) in  
Methylenchlorid (50 ml) wurde über eine Stunde hinweg einer

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 75 -

verrührten Lösung von Triethylamin (12,0 ml) enthaltendem rohem Erythro-2-Allyl-1-phenyl-1,3-propandiol (15,4 g) in Methylenechlorid (150 ml) zugesetzt und bei 4 °C gehalten. Die Mischung wurde eine weitere Stunde bei 4 °C verrührt und daran anschließend 64 h lang bei Raumtemperatur verrührt, bevor sie mit Ether (500 ml) verdünnt wurde. Das so erhaltene Gemisch wurde auseinanderfolgend mit Wasser (100 ml), 5%iger M/V Natriumhydrogenkarbonat-Lösung (100 ml), Wasser (2 x 100 ml) sowie gesättigter Salzsole (100 ml) gewaschen, sodann getrocknet ( $MgSO_4$ ) und konzentriert, um ein Öl zu ergeben, welches bei säulenchromatografischer Behandlung und dabei Eluieren mit 10%igem V/V Ethylacetat/Hexan 3-(Erythro-2-Allyl-1-phenyl-1,3-propandiol)-*p*-toluensulfonat-Ester (X) als ein farbloses Öl in 69%iger Ausbeute ergab, NMR: 1,8...2,3 (4H, m), 2,4 (3H, s), 3,7...4,2 (2H, m), 4,7.. 5,0 (3H, m), 5,35...5,8 (1H, m), 7,2...7,4 (7H, m) und 7,75 ((2H, d,  $J=8$  Hz) ppm.

(b) Eine Lösung des Esters (X) (3,46 g) in *p*-Toluensulfinsäure (5 mg) enthaltendem trockenem Ether (10 ml) wurde über 10 min hinweg bei -70 °C einer verrührten Lösung von Hexafluoraceton (hergestellt aus 3,0 ml des Sesquihydrates) zugesetzt. Das Gemisch wurde 2½ Stunden lang bei -70 °C verrührt und dann unter 16stündigem Verrühren auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde evapiert, und das verbleibende Öl in wasserfreiem Ether (50 ml) aufgelöst und portionsweise mit Natriumhydrid (0,36 g) versetzt. Das verrührte Gemisch wurde unter Rückflußbedingungen 1 h lang erhitzt, gekühlt und mit Ethanol (2 ml) sowie Ether (50 ml) behandelt. Dieses Gemisch nun wurde mit Wasser ge-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 76 -

waschen (4 x 15 ml), getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert. Das verbleibende Öl ergab nach säulenchromatografischer Reinigung und Eluieren mit 1,5%igem V/V Ethylacetat/Hexan (4,5-cis)-5-Allyl-2,2-bis-(trifluormethyl)-4-phenyl-1,3-dioxan (Y) in Gestalt eines kristallinen Feststoffes (61 %); Schmelzpunkt 34...35 °C; NMR: 1,6...2,5 (3H, m), 4,1...4,5 (2H, m), 4,8...5,7 (4H, m) und 7,1...7,4 (5H, m) ppm; m/e: 340 ( $M^+$ ).

(c) Ozon wurde durch eine Lösung des Dioxans (Y) (1,70 g) in Ethylacetat (100 ml) bei -78 °C hindurchgeleitet, bis sich eine bleibende blaue Färbung entwickelte. Die Lösung wurde sodann mit Argon bis zum Erreichen von Farblosigkeit gespült. Nunmehr wurde eine Lösung von Triphenylphosphin (1,97 g) in Ethylacetat (20 ml) zugesetzt, worauf das Gemisch 1 h lang bei -78 °C und sodann über Nacht bei 4 °C verrührt wurde. Dieses Gemisch wurde evapiert, und der Rückstand wurde säulenchromatografisch gereinigt, wobei mit 15%igem V/V Ethylacetat/Hexan eluiert wurde, um [2,2-bis-(trifluormethyl)-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl]acetaldehyd in Gestalt eines kristallinen Feststoffes, Schmelzpunkt bei 52,5...53,5 °C, in 93%iger Ausbeute zu ergeben; NMR: 2,15...3,1 (3H, m), 4,0...4,7 (2H, m), 5,55 (1H, br s), 7,15..7,55 (5H, m) und 9,55 (1H, s) ppm; m/e: 342 ( $M^+$ ).

#### Ausführungsbeispiele 72...73

Ähnlich der in Ausführungsbeispiel 71 beschriebenen Weise wurde hergestellt:

5(Z)-7-[2,4,5-cis]-2-trifluormethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 77 -

yl)heptensäure (Ausführungsbeispiel 72) in Gestalt eines kristallinen Feststoffes - Schmelzpunkt bei 87,5 ... 88,5 °C - in 76%iger Ausbeute; NMR: 1,2...2,7 (9H,m), 3,8...4,3 (2H,m), 4,95...5,6 (4H,m), 7,1...7,4 (5H,m) und 9,25 (1H, br s) ppm; m/e: 357 ( $M^+$  - H); und

5(Z)-7-([2,4-trans-4,5-cis]-2-Trifluormethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)heptensäure (Ausführungsbeispiel 73) in Gestalt eines kristallinen Feststoffes - Schmelzpunkt bei 62...64 °C - in 96%iger Ausbeute; NMR: 1,5...2,6 (9H,m), 3,85...4,5 ((2H,m), 5,05...5,6 (4H,m), 7,1...7,5 (5H,m) und 9,85 (1H, br s) ppm; m/e: 358 ( $M^+$ ).

Die folgenden Intermediärprodukte wurden gewonnen:

(i) [2,4,5-cis]-2-Trifluormethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)acetaldehyd als ein Öl in 96%iger Ausbeute; NMR: 2,15,.. 3,2 (3H,m), 4,0...4,2 (2H,m), 5,0...5,2 (2H,m), 7,15...7,5 (5H,m) und 9,6 (1H,s) ppm; m/e: 274 ( $M^+$ ); und

(ii) [2,4-trans-4,5-cis]-2-Trifluormethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)acetaldehyd als ein kristalliner Feststoff, Schmelzpunkt bei 62...63 °C, in 92%iger Ausbeute; NMR: 2,2...3,05 (3H,m), 3,8...4,65 (2H,m), 5,1...5,55 (2H,m), 7,15...7,5 (5H,m) und 9,6 (1H,s) ppm.

Diese Aldehyde wurden durch Oxydation der entsprechenden 5-Allyl-1,3-dioxane gewonnen, wie dies für Ausführungsbeispiel 71 beschrieben ist. Diese Dioxane ihrerseits wurden gemeinsam gewonnen durch Substituieren von Trifluoracet-aldehyd für Hexafluoraceton in Vorgehensweise (b) von Aus-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 78 -

62 471/12

führungsbeispiel 71, sowie anschließende chromatografische Trennung auf Kieselgel, wobei als Eluent 2%iges V/V Ethylacetat/Hexan verwendet wurde; dies resultierte in der Isolation von:

(iii) [2,4,5-cis]-5-Allyl-2-trifluormethyl-4-phenyl-1,3-dioxan in 49%iger Ausbeute als ein kristalliner Feststoff, Schmelzpunkt bei 60...61 °C; NMR: 1,6...1,95 (2H,m), 2,1...2,6 (1H,m), 3,9...4,4 (2H,m), 4,8...5,15 (4H,m) 5,3...5,8 (1H,m) und 7,2...7,4 (5H,m) ppm; m/e: 272 ( $M^+$ ); und

(iv) [2,4-trans,4,5-cis]-5-Allyl-2-trifluormethyl-4-phenyl-1,3-dioxan in 15%iger Ausbeute in Gestalt eines kristallinen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt bei 78...79 °C; NMR: 1,65...,2,45 (3H,m), 3,9...4,5 (2H,m), 4,8...5,8 (5H,m) und 7,25...7,45 (5H,m) ppm; m/e: 272 ( $M^+$ ).

#### Ausführungsbeispiel 74

Einer Lösung von Methyl-5(Z)-7-([2,4,5-cis]-2-chlormethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)heptenoat (300 mg) in Methanol (10 ml) wurde wässriges Kaliumhydroxid (2M, 2,6 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 4½ h lang verrührt und mit Wasser (50 ml) verdünnt, sodann wurde mit Ether (2 x 20 ml) extrahiert, worauf die Extrakte verworfen wurden. Die wässrige Schicht wurde auf pH 5 gesäuert (2M Salzsäure) und mit Ether (3 x 20 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert, um ein Öl zu ergeben, welches bei säulenchromatografischem Eluieren mit 85:12:2 (Volumenannteile) Toluol/Ethylacetat/Essigsäure 5(Z)-7-([2,4,5-cis]-2-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869  
62 471/12

- 79 -

Chlormethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)heptensäure in 92%iger Ausbeute als kristallinen Feststoff ergab; Schmelzpunkt 58...61 °C; NMR: 1,4...2,7 (9H,m), 3,65 (2H,d,J=4 Hz), 3,85...4,3 (2H,m), 4,85...5,55 (4H,m), 7,2...7,4 (5H,m) und 8,4 (1H, br s) ppm.

#### Ausführungsbeispiel 75

Eine Lösung aus Methyl-5(Z)-erythro-9-hydroxy-8-hydroxy-methyl-9-phenylnonenoat (584 mg), p-Toluensulfonsäure (10 mg) und 2-Chloro-1,1-dimethoxyethan (2 ml) wurde 18 h lang auf 100 °C erhitzt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Ether (80 ml) verdünnt, nacheinander mit 5%iger M/M Natriumhydrogenkarbonat-Lösung (2 x 10 ml), Wasser (3 x 10 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x 10 ml) gewaschen, sodann getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert, um ein Öl zu ergeben, welches bei säulenchromatografischer Behandlung mit 2%igem V/V Ethylacetat/Toluol als Eluent Methyl-5-(Z)-7-[2,4,5-cis]-2-chlormethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)heptenoat als ein farbloses Öl in 52%iger Ausbeute erbrachte; NMR: 1,4...2,65 (9H,m), 3,6...3,8 (5H,m), 3,8...4,25 (2H,m), 4,85...5,55 (4H,m) und 7,2...7,45 (5H,m) ppm; m/e: 351 ( $M^+ - H$ ).

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen gewonnen:

Eine etherische Lösung von Diazomethan wurde einer Lösung von 5(Z)-Erythro-9-Hydroxy-8-hydroxymethyl-9-phenylnonensäure (3,99 g) in trockenem Ether (50 ml) bei 4 °C zugesetzt, bis eine gelbe Färbung in der Mischung bestehen blieb,

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 80 -

62 471/12

Sodann wurden einige wenige Tropfen Essigsäure zugesetzt, bis das Moussieren aufhörte. Das Gemisch wurde evaporiert, um ein Öl zu ergeben, welches bei säulenchromatografischer Behandlung mit 70:30:2 (Volumenanteile) Toluol/Ethylacetat/Essigsäure als Eluent Methyl-5(Z)-erythro-9-hydroxy-8-hydroxymethyl-9-phenylnonenoat in 81%iger Ausbeute als ein farbloses Öl erbrachte; NMR: 1,4...2,4 (9H,m), 2,6...3,1 (2H, br s), 3,55...3,8 (5H,m), 4,9...5,55 (3H,m) und 7,15...7,45 (5H,m) ppm.

#### Ausführungsbeispiele 76...79

Bei ähnlicher Vorgehensweise wie in Ausführungsbeispiel 74 wurden die nachstehenden Verbindungen durch Hydrolyse der entsprechenden Methylester gewonnen:

(Ausführungsbeispiel 76): 5(Z)-7-([2,4,5-cis]-2-Chlorethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)heptensäure in Gestalt eines kristallinen Feststoffes - Schmelzpunkt bei 54...54,5 °C - in 92%iger Ausbeute; NMR: 1,4...2,6 (11H,m), 3,75 (2H,t, J=7 Hz), 3,8...4,2 (2H,m), 4,9...5,55 (4H,m), 7,2...7,4 (5H,m) und 9,8 (1H, br s) ppm;

(Ausführungsbeispiel 77): 5(Z)-7-(4'-Phenyl-[4-methylcyclohexanspiro-2'-1,3-dioxan]-cis-5'-yl)heptensäure (Isomer A<sup>X</sup>) als ein farbloses Öl in 81%iger Ausbeute; NMR: 0,7...2,9 (21H,m), 3,6...4,2 (2H,m), 4,9...5,6 (3H,m) und 7,1...7,5 (5H,m) ppm; m/e: 372 (M<sup>+</sup>); und

(Ausführungsbeispiel 78): 5(Z)-7-(4'-Phenyl-[4-methylcyclohexanspiro-2'-1,3-dioxan]-cis-5'-yl)heptensäure (Isomer B<sup>X</sup>)

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 81 -

62 471/12

als ein farbloses Öl in 53%iger Ausbeute; NMR: 0,7...2,9 (21H,m), 3,6...4,4 (2H,m), 5,0...5,5 (3H,m) und 7,1...7,5 (5H,m) ppm; m/e: 372 ( $M^+$ ); [x] Die Isomere A und B wurden jeweils durch Hydrolyse der weniger polaren und der mehr polaren Isomere von Methyl-5(Z)-7-(4'-phenyl-[4-methylcyclohexanspiro-2'-1,3-dioxan]-cis-5'-yl)heptenoat gewonnen, wie dies in der Analyse vermittels Dünnschichtchromatografie in 10%igem V/V Ethylacetat/Hexan zu ersehen ist].

(Ausführungsbeispiel 79): 5(Z)-7-(2,4,5-cis]-2-Vinyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)heptensäure in Gestalt eines Feststoffes, Schmelzpunkt bei 40...43 °C; in 80%iger Ausbeute; NMR: 1,4...2,7 (9H,m), 3,8...4,3 (2H,m), 5,05 (1H,d,J=3 Hz), 5,1...5,55 (4H,m), 5,6...5,7 (1H,m), 5,8...6,3 (1H,m), 7,2...7,4 (5H,m) und 7,7 (1H, br s) ppm; m/e: 316 ( $M^+$ ).

### Ausführungsbeispiele 80...82

Bei ähnlicher Vorgehensweise wie in Ausführungsbeispiel 75 wurden die nachstehenden Ester aus Methyl-5(Z)-erythro-9-hydroxy-8-hydroxymethyl-9-phenylnonenoat gewonnen:

(Ausführungsbeispiel 80): Methyl-5(Z)-7-(2,4,5-cis]-2-chlorethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)heptenoat als ein farbloses Öl in 63%iger Ausbeute; NMR: 1,4...2,6 (11H,m), 3,55...4,3 (7H,m), 4,85...5,5 (4H,m) und 7,15...7,45 (5H,m) ppm; unter Ersetzen von 2-Chlor-1,1-dimethoxyethan mit 3-Chlor-1,1-dimethoxypropan. Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur über 16 h hinweg sowie säulenchromatografische Reinigung auf Kieselgel mit 10%igem V/V Ethylacetat/Hexan als Eluent;

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 82 -

(Ausführungsbeispiel 81): Methyl-5(Z)-7-(4'-phenyl-[4-methylcyclohexanspiro-2'-1,3-dioxan]-cis-5'-yl)heptenoat  
(weniger polares Isomer auf Dünnschichtchromatografie: SiO<sub>2</sub>, 10%iges V/V Ethylacetat/Hexan), als ein farbloses Öl in 38%iger Ausbeute; NMR: 0,9 (3H,d), 1,0...2,7 (18H,m), 3,6 (3H,s), 3,8 (1H,m), 4,05 (1H,m), 5,1...5,4 (3H,m) und 7,1...7,4 (5H,m) ppm;

(Ausführungsbeispiel 82): Methyl-5(Z)-7-(4'-phenyl-[4-methylcyclohexanspiro-2'-1,3-dioxan]-cis-5'-yl)heptenoat  
(mehr polares Isomer auf Dünnschichtchromatografie: SiO<sub>2</sub>, 10%iges V/V Ethylacetat/Hexan) als ein farbloses Öl in 28%iger Ausbeute; NMR: 0,9 (3H,d), 1,0...2,7 (18H,m), 3,6 (3H,s), 3,7 (1H,d), 4,2 (1H,d), 5,15 (1H,d), 5,2 (1H,m), 5,3 (1H,m) und 7,2...7,4 (5H,m) ppm;

[Die Substanzen sowohl von Ausführungsbeispiel 81 als auch von Ausführungsbeispiel 82 wurden in der gleichen Reaktion durch Ersetzen von 2-Chlor-1,1-dimethoxyethan durch 4-Methylcyclohexanon (0,27 ml) sowie Trimethyl-Orthoformiat (0,29 ml) gewonnen, wobei die Reaktion bei Raumtemperatur über 2 h hinweg durchgeführt wurde; das rohe Produkt wurde säulenchromatografisch gereinigt, wobei als Eluent 10%iges V/V Ethylacetat/Hexan verwendet wurde].

### Ausführungsbeispiel 83

Eine Lösung aus 5(Z)-Erythro-9-Hydroxy-8-hydroxymethyl-9-phenylnonenoat (222 mg), p-Toluensulfonsäure (5 mg) und 3,3-Dimethoxy-*i*-propen (0,2 ml) in Toluol (1 ml) wurde 3 h

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 83 -

62 471/12

lang verrührt. Sodann wurde Wasser (20 ml) zugesetzt, worauf das Gemisch mit Ether (3 x 10 ml) extrahiert wurde. Die zusammengefaßten organischen Extrakte wurden nacheinander mit Wasser (2 x 10 ml) und gesättigter Salzsole (1 x 50 ml) gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert, um ein Öl zu ergeben, welches bei säulenchromatografischer Behandlung und Eluieren mit 20%igem V/V Ethylacetat/Hexan Methyl-5(Z)-7-(*[2,4,5-cis]*)-2-vinylphenyl-1,3-dioxan-5-yl)heptenoat in Gestalt eines farblosen Öles in 48%iger Ausbeute erbrachte, wobei die Substanz laut dünnenschichtchromatografischer Analyse im wesentlichen rein vorlag.

#### Ausführungsbeispiel 84

Eine Lösung aus 5(Z)-Erythro-9-Hydroxy-8-hydroxymethyl-9-(2-methylphenyl)nonensäure (2,75 g) und pulverisiertem Kaliumhydroxid (4,19 g) in Dimethylsulfoxid (23 ml) wurde bei Verrühren unter Argon-Atmosphäre mit Dibrommethan (3,26 g) behandelt. Das Verrühren wurde über Nacht fortgesetzt. Das Gemisch wurde sodann in Eiswasser (70 ml) geschüttet, auf pH 5 (2M Salzsäure) gesäuert und mit Ethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter Salzsole gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert, um ein Öl zu ergeben, welches säulenchromatografisch unter Verwendung von 80:20:2 (Volumenanteile) Toluol/Ethylacetat/Essigsäure gereinigt wurde, um auf diese Weise 5(Z)-(4-[2-Methylphenyl]-1,3-dioxan-*cis*-5-yl)heptensäure (1,0 g) in Gestalt eines Öles zu erbringen, welches beim Stehenlassen fest wurde und einen kristallinen Feststoff ergab; Schmelzpunkt 83...86 °C; NMR:

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 84 -

62 471/12

7,1...7,5 (4H,m), 4,9...5,4 (5H,m), 3,8...4,1 (2H,m),  
1,5...2,65 (9H,m) und 2,25 (3H,s) ppm.

### Ausführungsbeispiel 85

Eine Lösung aus Natriummethoxid (aus metallischem Natrium, 0,095 g) in Ethanol (20 ml) wurde mit einer Lösung aus 5(Z)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (0,12 g) in Ethanol (20 ml) behandelt; das Gemisch wurde 2 h lang verrührt. Das Lösungsmittel wurde evaporiert, um ein weißes Pulver zu hinterlassen, welches bei Kristallisation aus Dichlormethan/Hexan Natrium-5(Z)-7-(2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptenoat in Gestalt weißer Kristalle erbrachte; Schmelzpunkt 160...169 °C (Zersetzung); Mikroanalysenwerte: gefunden: C, 66,1; H, 7,5 %; berechnet: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>Na + 1/4 H<sub>2</sub>O): C, 66,2; H, 7,4 %.

### Ausführungsbeispiele 86...92

Eine Lösung aus 5(Z)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (318 mg), 4-Dimethylaminopyridin (122 mg) und Methansulfonamid (95 mg) in trockenem Dichlormethan (20 ml) wurde mit einer Lösung von Dicyclohexylkarbodiimid (206 mg) in Dichlormethan (2 ml) behandelt. Das Gemisch wurde über Nacht verrührt und gefiltert; das Filtrat wurde evaporiert. Das verbleibende Öl wurde zwischen gesättigter wäßriger Natriumkarbonat-Lösung (50 ml) und Ether (50 ml) aufgeteilt, und die wäßrige Phase wurde mit mehr Ether (2 x 25 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit Salzsäure (2M) gesäuert und mit Ethylacetat (3 x 25 ml) extrahiert.

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 85 -

62 471/12

Die zusammengefaßten Extrakte wurden mit gesättigter Salzsole gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert, um ein Öl zu ergeben, welches bei säulenchromatografischer Behandlung und Eluieren mit Toluol/Ethylacetat/Essigsäure (80:20:2 V/V) N-Methansulfonyl-5(Z)-7-(2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptenamid in Gestalt eines farblosen Öles (100 mg) erbrachte; NMR: 1,2...2,5 (9H,m), 1,55 (6H,s), 3,25 (3H,s), 3,7...4,3 (2H,m), 5,1...5,5 (3H,m), 7,1...7,4 (5H, br s) und 8,4 (1H, br s) ppm.

Unter Anwendung einer ähnlichen Vorgehensweise können die folgenden N-Alkansulfonylheptenamide gewonnen werden, wobei von der jeweils geeigneten Heptensäure der Formel Ib auszugehen ist:

(Ausführungsbeispiel 87): N-Methansulfonyl-5(Z)-7-(4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptenamid in Gestalt eines Feststoffes Schmelzpunkt bei 85...87 °C - in 71%iger Ausbeute; NMR: 1,2...2,5 (9H,m), 3,25 (3H,s), 3,7...4,3 (2H,m), 4,8...5,5 (5H,m), 7,1...7,4 (5H, br s) und 8,4 (1H, br s) ppm; m/e: 368 ( $M^+ + H$ );

(Ausführungsbeispiel 88): N-Methansulfonyl-5(Z)-7-(2,2-diethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptenamid als ein Öl in 70%iger Ausbeute; NMR: 0,7...1,3 (6H,m), 1,2...2,5 (13H,m), 3,25 (3H,s), 3,7...4,3 (2H,m), 5,1...5,5 (3H,m), 7,1...7,4 (5H, br s) und 8,5 (1H, br s) ppm; m/e: 424 ( $M^+ + H$ );

(Ausführungsbeispiel 89): N-Ethansulfonyl-5(Z)-7-[4-(2-fluorophenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-cis-5-yl]heptenamid als ein

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 86 -

62 471/12

Ol in 77%iger Ausbeute; NMR: 1,35 (3H,t), 2,15 (15H,m), 3,45 (2H,q), 4,03 (2H,m), 5,34 (3H,m), 7,12 (4H,m) und 7,50 (1H,m) ppm; m/e: 428 ( $M^+ + H$ );

(Ausführungsbeispiel 90): N-Ethansulfonyl-5-(Z)-7-[4-(2-ethylphenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-cis-5-yl]heptenamid in Gestalt eines Oles in 74%iger Ausbeute; NMR: 1,32 (6H,m), 1,64 (8H,m), 2,33 (9H,m), 3,46 (2H,1), 4,07 (2H,m), 5,30 (3H,m), 7,23 (4H,m), und 7,50 (1H,m) ppm; m/e: 438 ( $M^+ + H$ );

(Ausführungsbeispiel 91): N-Methansulfonyl-5(Z)-7-[4-(2-ethylphenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-cis-5-yl]heptenamid als ein Ol in 81%iger Ausbeute; NMR: 1,13 (3H,t), 2,05 (17H,m), 3,16 (1H,s), 3,83 (2H,m), 5,15 (3H,m), 7,1 (4H,m) und 7,37 (1H,m) ppm; m/e: 424 ( $M^+ + H$ );

(Ausführungsbeispiel 92): N-(1-Methylethansulfonyl)-5(Z)-[4-(2-ethylphenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-cis-5-yl]heptenamid in Gestalt eines Oles in 73%iger Ausbeute; NMR: 1,4 (15H,m), 2,27 (11H,m), 3,83 (3H,m), 5,18 (3H,m), 7,10 (4H,m) und 7,46 (1H,m) ppm; m/e: 452 ( $M^+ + H$ ).

#### Ausführungsbeispiel 93

Eine Lösung aus Erythro-9-Hydroxy-8-hydroxymethyl-9-phenylnonansäure (250 mg), 2,2-Dimethoxypropan (93 mg) und p-Toluensulfonsäure (3 mg) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) wurde 30 min lang verrührt und dann über Nacht stehengelassen. Sodann wurde Triethylamin (2 Tropfen) zugesetzt, worauf die Mischung zwischen Ether (50 ml) und Wasser (50 ml) aufgeteilt wurde. Die organische Schicht

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 87 -

62 471/12

wurde mit gesättigter Salzsäule (20 ml) gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert, um ein Öl zu ergeben. Die säulen-chromatografische Behandlung mit Eluieren mit Toluol/Ethyl-acetat/Essigsäure (80:20:2 Volumenanteile) erbrachte 7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-*cis*-5-yl)heptensäure (180 mg) in Gestalt eines farblosen Öles; NMR: 1,55 (6H, d), 0,9...2,4 (13H, m), 3,7...4,3 (2H, m), 5,15 (1H, br s) und 7,3 (5H, br s) ppm.

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen gewonnen:

Hydrierung einer Lösung von 5(Z)-Erythro-9-Hydroxy-8-hydroxymethyl-9-phenylnonensäure (320 mg) in Ethylacetat (20 ml) unter Verwendung von Adam's Katalysator (30 mg) über 2 h hinweg bei atmosphärischem Druck sowie anschließende Filtration und Evaporation ergab Erythro-9-Hydroxy-8-hydroxymethyl-9-phenylnonansäure (317 mg) in Gestalt eines Öles, welches laut dünnenschichtchromatografischer Analyse im wesentlichen rein war und ohne Charakterisierung verwendet wurde.

#### Ausführungsbeispiel 94

5(Z)-7-[2,2-Dimethyl-4-(2-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-*cis*-5-yl]-heptensäure (104 mg) wurde unter Stickstoffatmosphäre mit einer Teilmenge (2,1 ml) einer 0,5M Lösung von Natrium-thioethoxid in N,N-Dimethylformamid versetzt. Die Mischung wurde unter Rückflußbedingungen 1,1 h lang erhitzt und dann mit Eiswasser auf ein Gesamtvolumen von 25 ml verdünnt. Das wässrige Gemisch wurde mit Essigsäure auf pH 4 gesäuert und

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

mit Ethylacetat (2 x 15 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigter Salzsole gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert. Das auf diese Weise gewonnene Öl wurde säulenchromatografisch auf Kieselgel (12 g) gereinigt, wobei als Eluent Toluol/Ethylacetat/Essigsäure 80:20:2 (Volumenanteile) verwendet wurde. Dies ergab 5(Z)-7-[2,2-Dimethyl-4-(2-hydroxyphenyl)-1,3-dioxan-cis-5-yl]heptensäure in Gestalt eines Öles (25 mg); NMR: 1,50 (6H,s), 2,22 (9H,m), 3,97 (2H,m), 5,31 (3H,m), 6,98 (4H,m) und 8,38 (2H,s) ppm.

#### Ausführungsbeispiel 95

Kalium-t-butoxid (7,4 g) wurde einer verrührten Mischung von (4-Karboxybutyl)triphenylphosphoniumbromid (14,7 g) und THF (170 ml) bei 0...5 °C unter Stickstoffatmosphäre zugesetzt. Dieses Gemisch wurde über 10 min hinweg tropfenweise einer verrührten Lösung von (2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)acetaldehyd (3,1 g) in THF (50 ml) bei 0...5 °C zugegeben. Das Gemisch wurde 18 h lang verrührt und auf Eis (400 g) geschüttet, worauf das Lösungsmittel evaporiert wurde. Der wässrige Rückstand wurde mit Ethylacetat gewaschen, das unlösliche Material wurde über Filtration durch Diatomeenerde beseitigt. Das Filtrat wurde auf 0 °C gekühlt und durch Zusetzen einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogentartrat (160 ml) auf pH 4 gesäuert. Die resultierende Emulsion wurde mit einem 1:1-Gemisch aus Ether und Pentan extrahiert.

Die zusammengefaßten Extrakte wurden mit gesättigter Salzsole gewaschen, getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und evaporiert, um ein Öl zu ergeben, welches nach chromatografischer Reinigung

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 89 -

62 471/12

unter Verwendung von einem 3:1 V/V-Gemisch aus Hexan und Ether als Eluent 5(Z)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure in Gestalt eines ölichen Feststoffes (2,6 g) erbrachte; Schmelzpunkt 79...85 °C (2,6 g); welcher aus Hexan kristallisiert wurde (dreimal), um Material mit einem Schmelzpunkt bei 86...86,5 °C zu ergeben; <sup>1</sup>H-NMR: 1,55 (6H, s), 1,4...2,7 (9H, m), 3,80 (1H, dd), 4,15 (1H, br d), 5,0...5,5 (3H, m), 7,30 (5H, s) und 11,0 (1H, br s) ppm; und <sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 22,5 MHz): 19,02 (axial  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}7^X$ , cis), 24,49 ( $\text{C}3^X$ ), 26,28 ( $\text{C}4^X$ , cis), 29,64 (äquatorial  $\text{CH}_3$ ), 33,37 ( $\text{C}2^X$ ), 39,66 (Dioxan-C5), 62,52 (Dioxan-C6), 73,08 (Dioxan-C4), 76,93 ( $\text{CDCl}_3$ ), 98,98 (Dioxan-C2), 125,08 (Phenyl-C2), 126,72 (Phenyl-C4), 127,96 (Phenyl-C3), 128,99 ( $\text{C}6^X$ ), 130,18 ( $\text{C}5^X$ ), 140,80 (Phenyl-C1) und 179,05 ( $\text{C}1^X$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ) ppm (relativ zu TMS). [ $\text{C}^X$  bezieht sich auf Heptensäure-Kohlenstoffatome, d. h. im wesentlichen frei von 5(E)-Isomeren].

Das Ausgangs-Aldehyd wurde folgendermaßen gewonnen:

Einer verrührten Lösung von (4,5-cis)-5-Allyl-4-phenyl-1,3-dioxan (3,6 g) in THF (160 ml) wurde eine Lösung von Osmiumtetroxid (47 mg) in Wasser (6,0 ml) zugesetzt. Nachdem die Lösung eine braune Färbung angenommen hatte (5 min), wurde sie über 30 min hinweg tropfenweise mit einer Lösung von Natriumperiodat (13,7 g) in Wasser (90 ml) behandelt. Das Gemisch wurde weitere 2 h lang verrührt. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt. Der Filterkuchen wurde zunächst mit THF (15 ml) und dann mit Hexan (200 ml) gewaschen. Die wässrige Phase des Filtrats wurde mit Hexan gewaschen, die

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 90 -

62 471/12

Hexan-Wäschen wurden mit der organischen Phase des Filtrats zusammengegeben. Die so gewonnene Lösung wurde in vacuo auf ein niedriges Volumen konzentriert, das verbleibende Material wurde weiter mit Hexan verdünnt. Die so gewonnene Lösung wurde mit 10%iger M/V Natriumsulfid-Lösung und dann mit gesättigter Salzsole gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und evaporiert. Das zurückbleibende Öl wurde säulenchromatografisch gereinigt, wobei als Eluent ein 1:1 (V/V)-Gemisch aus Hexan und Ether verwendet wurde. Auf diese Weise wurde (2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)acetaldehyd in Gestalt eines Feststoffes gewonnen; Schmelzpunkt 69...70 °C (nach Rekristallisation aus Hexan); NMR: 1,56 (6H,s), 2,09...2,45 (2H,m), 2,87 (1H,m), 3,80 (1H,dd), 4,33 (1H,dt), 5,24 (1H,d), 7,33 (5H,s) und 9,59 (1H,s) ppm.

#### Ausführungsbeispiele 96...97

Bei ähnlicher Vorgehensweise wie in Ausführungsbeispiel 95, jedoch ausgehend von (+)-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)acetaldehyd, wurde (+)-5(Z)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (Ausführungsbeispiel 96) als ein Sirup in 62%iger Ausbeute gewonnen,  $[\alpha]_D^{20} + 99,5^{\circ}$  (c, 4,00 MeOH), mit einem NMR-Spektrum, welches mit jenem Spektrum identisch war, welches für die razemische Form in Ausführungsbeispiel 95 beschrieben wurde, sowie ungefähr 4 % des 5(E)-Isomers enthaltend, wie durch  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie nachzuweisen war.

Ähnlicherweise wurde (-)-5(Z)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (Ausführungsbeispiel 97) in

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 91 -

62 471/12

65%iger Ausbeute als ein Sirup gewonnen,  $[\alpha]_D^{20} - 101^\circ$  (c, 4,24, MeOH), mit einem NMR-Spektrum, welches dem für die razemische Form in Ausführungsbeispiel 95 beschriebenen entsprach, sowie etwa 5 % des (E)-Isomers enthaltend, wie die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie zeigte; Ausgangsstoff war (-)-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)acetaldehyd.

Die enantiomeren Ausgangs-Aldehyde wurden folgendermaßen gewonnen:

- (i) Eine Lösung von rekristallisiertem ( $\pm$ )-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)acetaldehyd (14,0 g, Schmelzpunkt 69...70 °C) und (-)-Ephedrin (9,9 g) in Benzol (200 ml) wurde unter Rückflußbedingungen unter Einsatz einer Dean- und Stark-Apparatur für die azeotrope Beseitigung von Wasser 2,5 h lang erhitzt. Die Lösung wurde sodann evapotiert, das verbleibende Öl wurde mit Hexan verrieben, um einen Feststoff zu ergeben, der wiederum aus Hexan und Petroleumether (Siedepunkt 30...40 °C) rekristallisiert wurde, um (-)-[2,4,5-cis]-3,4-Dimethyl-2-[ $(2,2\text{-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-} \text{cis-5-yl)methyl]$ ]-5-phenyloxazolidin-(A) als einen kristallinen Feststoff (5,9 g) zu erbringen; Schmelzpunkt 104...105 °C,  $[\alpha]_D^{20} -46^\circ$  (c, 4,23, Aceton); Mikroanalyse, gefunden: C, 75,5; H, 8,3; N, 3,7 %;  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3$  erfordert: C, 75,5; H, 8,2; N, 3,7 %; m/e: 382 ( $M^+ + H$ ).
- (ii) Eine Lösung von wasserfreier (+)-Tartarsäure (2,98 g) in Aceton (299 ml) - 1 % V/V Wasser enthaltend - wurde einer Lösung des (-)-Enantiomere (A), weiter oben) (7,6 g) in Aceton (50 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 18 h lang ver-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 92 -

62 471/12

röhrt, der aus Ephedrintartrat bestehende Niederschlag wurde durch Filtration separiert. Der Rückstand wurde mit Aceton gewaschen, die zusammengefaßten Wäschchen und das Filtrat wurden evaporiert. Dieser Rückstand wurde zwischen Ether und Wasser aufgeteilt. Die etherische Phase wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und evaporiert. Das resultierende Öl wurde säulenchromatografisch gereinigt, wobei als Eluent ein 3:1-Gemisch (V/V) aus Hexan und Ether verwendet wurde. Auf diese Weise wurde (-)-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)acetaldehyd in Gestalt eines Sirups (4,3 g) gewonnen;  $[\alpha]_D^{20} -58^\circ$  ( $c$ , 4,20, MeOH) mit einem NMR-Spektrum, welches mit jenem identisch war, welches für das razemische Aldehyd in Ausführungsbeispiel 95 beschrieben wurde.

(iii) Bei ähnlicher Vorgehensweise wie in (i) weiter oben, jedoch unter Verwendung von (+)-Ephedrin und ausgehend von 12,9 g des razemischen Aldehyds wurde (+)-(2,4,5-cis]-3,4-Dimethyl-2-[(2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)-methyl]-5-phenyloxazolidin (B) als ein kristalliner Feststoff (4,5 g) gewonnen; Schmelzpunkt 104...105 °C;  $[\alpha]_D^{20} +46^\circ$  ( $c$ , 4,02, Aceton); Mikroanalyse, gefunden: C, 75,9; H, 8,0; N, 3,8 %,  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3$  erfordert: C, 75,5; H, 8,2; N, 3,7 %; m/e: 382 (M<sup>+</sup> + H).

(iv) Bei ähnlicher Vorgehensweise wie in (ii) weiter oben, jedoch unter Verwendung von (+)-Tartarsäure sowie des (+)-Enantiomers (B, weiter oben) (7,9 g) wurde (+)-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)acetaldehyd in Gestalt eines Sirups (4,4 g) gewonnen;  $[\alpha]_D^{20} +57^\circ$  ( $c$ , 4,20, MeOH) mit einem NMR-Spektrum, welches mit jenem identisch ist, das

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 93 -

62 471/12

für das razemische Aldehyd in Ausführungsbeispiel 95 beschrieben wurde.

### Ausführungsbeispiele 98...99

Eine Lösung aus (+)-5(Z)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (6,0 g) Schmelzpunkt 84...84,5 °C und (-)- $\alpha$ -Methylbenzylamin (1,14 g) in Ether (100 ml) wurde mit Kristallen von Salz X (siehe weiter unten) geimpft. Die sich abscheidenden Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, die Stammlauge (A) wurde zurückgehalten.

Die Kristalle,  $[\alpha]_D^{20} + 45$  °C ( $c$ , 3,08, MeOH), wurden durch Auflösen im Minimum-Volumen siedendem Methanols und anschließendes Zusetzen von Ether (30 ml/g Kristalle) rekristallisiert. Nach vier Rekristallisationen wurde das reine Salz X in Gestalt von Nadeln (B) (1,6 g) mit einer konstanten spezifischen Rotation  $[\alpha]_D^{20} + 68,8$  ° ( $c$ , 3,14, MeOH) und einem Schmelzpunkt bei 123...128 °C gewonnen. Die Rekristallisations-Stammflüssigkeiten ergaben weitere Ausbeuten an Salz X von variierender Reinheit  $[\alpha]_D^{20} + 44$  bis + 68 ° und Stammflüssigkeiten (C).

Die zusammengefaßten Mutterlaugen (A) und (C) wurden evapiert. Der Rückstand wurde im Mindestvolumen an kaltem Methanol aufgelöst. Die gewonnene Lösung wurde mit Ether verdünnt, dreimal mit McIlvaine-Puffer von pH 4,0 sowie fünfmal mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und evapiert. Der verbleibende ölige Feststoff 4,0 g,  $[\alpha]_D^{20} - 29,9$  ° ( $c$ , 3,60, MeOH) wurde in (+)- $\alpha$ -Methylbenzylamin

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 94 -

62 471/12

(1,0 g) enthaltendem Ether (100 ml) aufgelöst. Die Lösung wurde mit Salz Y (siehe unten) geimpft. Die sich abscheiden- den Kristalle 3,2 g,  $[\alpha]_D^{21} -55,3^\circ$  (c, 3,05, MeOH) wurden viermal in der Weise rekristallisiert, wie sie für Salz X weiter oben beschrieben wurde, um das reine Salz Y als Nadeln (D) (1,72 g) von konstanter spezifischer Rotation  $[\alpha]_D^{20} -68,7^\circ$  (c, 3,10, MeOH) und einem Schmelzpunkt bei  $123\dots128^\circ\text{C}$  zu ergeben.

Die Nadeln D (1,7 g, Salz Y) wurden im Mindestvolumen Methanol aufgelöst, und die Lösung wurde mit Ether verdünnt. Die Lösung wurde sodann dreimal mit McIlvaine-Puffer (pH 4,0) und fünfmal mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und evaporiert. Eine Lösung des Rückstandes in Pentan (15 ml) wurde sodann durch Kieselgel (0,6 g) per- koliert. Das Filtrat und die Wäschchen wurden zusammenge- faßt und evaporiert, um (-)-5(Z)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (Ausführungsbeispiel 98) als ein Sirup (1,02 g),  $[\alpha]_D^{20} -105^\circ$  (c, 3,99, MeOH) mit einem NMR-Spektrum zu ergeben, welches mit jenem der in Ausführungsbeispiel 95 beschriebenen razemischen Säure identisch ist.

Eine ähnliche Behandlung der Nadeln B (1,6 g, Salz X) er- brachte (+)-5(Z)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (Ausführungsbeispiel 99) in Gestalt eines Sirups (0,95 g),  $[\alpha]_D^{20} + 106^\circ$  (c, 4,1, MeOH) mit einem NMR-Spektrum, welches mit jenem der in Ausführungsbeispiel 95 beschriebenen razemischen Säure identisch ist.

Die Ausgangs-Impfkristalle wurden folgendermaßen gewonnen:

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 95 -

62 471/12

Eine Lösung aus der (+)-Säure (Ausführungsbeispiel 96) (163 mg) und (-)- $\alpha$ -Methylbenzylamin (62 mg) in Ether (2 ml) schied das entsprechende Salz X als Prismen (201 g) ab, Schmelzpunkt 123...128 °C (unbestimmt),  $[\alpha]_D^{20} + 67,8^\circ$  (c, 3,17, MeOH).

Ähnlicherweise schied eine Lösung der (-)-Säure (Ausführungsbeispiel 97) (187 mg) und (+)- $\alpha$ -Methylbenzylamin (71 mg) in Ether (2 ml) das entsprechende Salz Y als Prismen (221 mg) ab, Schmelzpunkt 123...128 °C (unbestimmt),  $[\alpha]_D^{20} - 67,9^\circ$  (c, 2,78, MeOH).

#### Ausführungsbeispiele 100...101

Eine Mischung aus (-)-5(Z)-Erythro-9-Hydroxy-8-hydroxy-methyl-9-phenylnonensäure (1,2 g), 3,3-Diethoxypentan (5 ml) und p-Toluensulfonsäuremonohydrat (ein Kristall) wurde 18 h lang verrührt. Das Gemisch wurde mit Ether verdünnt, mit Triethylamin (2 Tropfen) behandelt und in vacuo evaporiert. Eine etherische Lösung des Rückstandes wurde dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und evaporiert, um ein Öl (1,4 g) zu ergeben. Dieses wurde auf Kieselgel chromatografiert. Das Eluieren der Säule mit Gemischen aus Hexan und Ether (10:1 bis 3:1) erbrachte (-)-5(Z)-(2,2-Diethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (Ausführungsbeispiel 100) in Gestalt eines Oles (0,68 g),  $[\alpha]_D^{20} -82,5^\circ$  (c, 4,22, MeOH) (laut  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie (2,8 % des entsprechenden 5(E)-Isomers enthaltend);  $^1\text{H}$ -NMR: 0,86 (3H,s), 1,08 (3H,s), 1,45...1,95 (10H,m), 2,23 (2H,t), 2,45 (1H,m), 3,80 (1H,dd), 4,13 (1H, br d), 5,10 (1H, d), 5,02...5,52 (2H,m), 7,32 (5H,s) und 10,05 (1H br s) ppm.

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 96 -

62 471/12

In einer ähnlichen Vorgehensweise wurde ausgehend von (+)-5(Z)-Erythro-9-Hydroxy-8-hydroxymethyl-9-phenylnonensäure (0,6 g) (+)-5(Z)-(2,2-Diethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (Ausführungsbeispiel 101) in Gestalt eines Öles (0,4 g) gewonnen,  $[\alpha]_D^{20} + 82,7^\circ$  (c, 4,26, MeOH) (laut  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie weniger als 3 % des entsprechenden 5(E)-Isomers enthaltend), wobei im wesentlichen das gleiche  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum wie im folgenden Ausführungsbeispiel 100 vorlag.

Die notwendigen Ausgangsstoffe wurden folgendermaßen gewonnen:

(i) Eine Lösung von (-)-5(Z)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (1,45 g) in einem Gemisch aus THF (45 ml) und 1M Salzsäure (1,1 ml) wurde bei Umgebungs-temperatur 18 h lang stehengelassen und dann evapiert. Eine etherische Lösung des Rückstandes wurde wiederholt mit Wasser gewaschen, bis kein ionisches Chlorid mehr in den Wäschchen vorhanden war, sodann wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und evapiert, um (-)-5(Z)-Erythro-9-Hydroxy-8-hydroxymethyl-9-phenylnonensäure in Gestalt eines Sirups (1,23 g)  $[\alpha]_D^{20} -32^\circ$  (c, 2,14, Methanol) zu ergeben.  $^1\text{H}$ -NMR: 1,4..2,2 (7H,m), 2,86 (2H,t) J= 7 Hz, 3,68 (2H,d), 4,8 (3H, br), 4,99 (1H,d,J=3,6 Hz), 5,2...5,6 (2H,m) und 7,33 (5H,s) ppm.

(ii) In ähnlicher Weise, allerdings ausgehend von (+)-5(Z)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (1,26 g) wurde (+)-5(Z)-Erythro-9-Hydroxy-8-hydroxymethyl-9-phenylnonensäure in Gestalt eines Sirups (1,1 g) gewonnen,  $[\alpha]_D^{20} + 32^\circ$  (c, 2,16, MeOH); mit einem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum,

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

62 471/12

- 97 -

welches mit jenem im wesentlichen identisch war, das für das (-)-Isomer in (i) weiter oben beschrieben wurde.

Die obigen Vorgehensweisen wurden auch dazu angewandt, die razemische (+) Form von 5(Z)-(2,2-Diethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure mit dem gleichen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wie die (-)- oder (+)-Enantiomere (Ausführungsbeispiele 100, 101) zu gewinnen, wobei von razemischer 5(Z)-Erythro-9-Hydroxy-8-hydroxymethyl-9-phenylnonensäure ausgegangen wurde.

#### Ausführungsbeispiel 102

Eine Lösung von 5(Z)-7-[2,4,5-cis]-2-Methyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure (500 mg) in absolutem Ethanol (10 ml), welches 5%iges M/M Palladium auf Holzkohle-Katalysator (100 mg) enthielt, wurde unter Wasserstoffatmosphäre von atmosphärischem Druck 3 h lang verrührt. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Kieselgur abgeschieden, das Filtrat wurde evapiert, um 5(Z)-7-[2,4,5-cis]-2-Methyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure als ein farbloses Öl in 99%iger Ausbeute zu gewinnen; NMR: 0,8...1,8 (14H, m), 2,2 (2H, t, J=8 Hz), 3,8..., 4,25 (2H, m), 4,75...5,0 (2H, m), 7,14...7,4 (5H, m) und 8,5...9,3 (1H, br) ppm; m/e: 307 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

#### Ausführungsbeispiel 103

Wäßriges Kaliumhydroxid (34 ml), 40%ige M/V-Lösung) wurde einer verrührten Lösung von 5(E)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 98 -

62 471/12

1,3-dioxan-cis-5-yl)heptenonitril (831 mg) in frisch destilliertem Ethylenglykol (34 ml) unter einer Argonatmosphäre zugesetzt, worauf die Mischung unter Rückflußbedingungen 3,5 h lang erhitzt wurde. Das abgekühlte Gemisch wurde mit Wasser (100 ml) und Methylchlorid (100 ml) verdünnt, dann verrührt und auf pH 5 gesäuert (2M Salzsäure). Die organische Phase wurde separiert, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evapiert. Der Rückstand wurde vermittels Verdampfungschromatografie gereinigt, wobei als Eluent ein 1:99-Gemisch (V/V) aus Essigsäure und Ethylacetat verwendet wurde, um auf diese Weise 5(E)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure in Gestalt eines Öles (454 mg) zu erlangen;  $^1H$ -NMR: 8,7...9,6 (1H, br,  $CO_2H$ ), 7,0...7,5 (5H, m), 4,85...5,5 (3H, m), 4,0 (2H, q,  $J=12$  Hz) und 1,35...2,55 (1H, m; s bei 1,52 und 1,54 einschließend) ppm;  $^{13}C$ -NMR: ( $CDCl_3$ : 22,5 MHz) 178,94 ( $C1^X$ ), 140,80 (Ph,  $C1$ ), 130,78 ( $C5^X$ ), 129,70 ( $C6^X$ ), 128,02 ( $C6^X$ ), 128,02 (Ph,  $C3$ ), 126,77 (Ph,  $C4$ ), 125,42 (Ph,  $C2$ ), 99,03 (Dioxan,  $C2$ ), 78,39 + 76,93 + 75,52 ( $CDCl_3$ ), 73,08 (Dioxan,  $C4$ ), 62,63 (Dioxan,  $C6$ ), 39,55 (Dioxan,  $C5$ ), 33,21 ( $C2^X$ ), 31,70 ( $C4^X$ ), 29,58 (äquatoriales  $CH_3$ ), 27,09 ( $C7^X$ ), 24,38 ( $C3^X$ ) und 19,13 (axiales  $CH_3$ ) ppm; [Anmerkung: Mit  $^X$  versehene Werte beziehen sich auf die Heptensäure-Komponente]: m/e: ( $M^+$ ), 303 ( $M-CH_3$ ) und 260  $M-(CH_3)_2CO$ .

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen gewonnen:

Eine Lösung von 2-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)-acetaldehyd (518 mg) in trockenem THF (10 ml) wurde über 30 min hinweg einer verrührten Lösung von Vinalmagnete-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 99 -

62 471/12

siumbromid (3,4 ml einer 1,3M-Lösung in Tetrahydrofuran) in Tetrahydrofuran (5 ml) bei 0 °C unter einer Argon-Atmosphäre zugesetzt. Nach weiterem einstündigem Verrühren bei 0 °C wurde gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugesetzt, um die Reaktion abzulösen. Das so gewonnene Gemisch wurde separiert, und die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert. Die zusammengefaßten organischen Phasen wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert. Der Rückstand wurde mittels Verdampfungschromatografie gereinigt, wobei als Eluent ein 1:1-Gemisch (V/V aus Ethylacetat und Hexan verwendet wurde, um auf diese Weise eine epimere Mischung von 3-Hydroxy-4-(2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-*cis*-5-yl)but-1-en (A) in Gestalt eines Öles (564 mg) zu gewinnen; NMR: 7,3 (5H,s), 5,35...5,9 (1H,m), 4,8...5,3 (3H,m) und 0,8...2,2 (10H,m), einschließlich 2 s bei 1,55 m + OH) ppm.

Propionsäure (7,4 Mikromol) wurden einer Lösung von A (433 mg) in Triethylorthoacetat (2,2 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde bei 140...145 °C verrührt, wobei Ethanol mittels einer einstündigen Destillation beseitigt wurde. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde evaporiert, der Rückstand wurde durch Verdampfungschromatografie gereinigt, wobei als Eluent ein 15:85-Gemisch (V/V) aus Ethylacetat und Hexan verwendet wurde, um auf diese Weise Ethyl-4(E)-6-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-*cis*-5-yl)-hexenoat (B) als ein Öl (329 mg) zu gewinnen; NMR: 7,3 (5H,s), 5,1...5,5 (3H,m), 3,75...4,2 (4H,m), einschließlich q bei 4,1, J=7Hz), 2,0...2,6 (6H,m), 1,4...1,8 (7H,m); einschließlich s bei 1,55 und 1,25 (3H,t,J=7 Hz) ppm.

Eine Lösung von B (2,593 g) in wasserfreiem Ether (15 ml)

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 100 -

62 471/12

wurde tropfenweise einer verrührten Suspension von Lithium-Aluminiumhydrid (297 mg) in wasserfreiem Ether (60 ml), die auf 5 °C gekühlt worden war, zugesetzt. Das Gemisch wurde bei 5 °C eine weitere Stunde gerührt. Sodann wurde vorsichtig Wasser (40 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde separiert, und die wäßrige Phase wurde mit Ether (4 x 60 ml) extrahiert. Die zusammengefaßten etherischen Phasen wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert. Der Rückstand wurde mittels Verdampfungschromatografie gereinigt, wobei als Eluent ein 3:2 (V/V)-Gemisch aus Ethylacetat und Hexan verwendet wurde, um auf diese Weise 4(E)-6-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)hexenol (C) als ein Öl (2,22 g) zu ergeben; NMR: 7,1...7,45 (5H,m), 5,0...5,6 (3H,m), 3,95 (2H,q,J=12 Hz), 3,05 (2H,t,J=9 Hz), 1,8...2,6 (4H,m) und 1,4...1,8 (10H,m) ppm.

Methansulfonylchlorid (0,57 ml) wurde tropfenweise einer verrührten Lösung von Triethylamin (1,0 ml) und C (2,083 g) in Methylenechlorid (25 ml) frisch durch eine kurze Säule von basischem Aluminiumoxid gefiltert) unter Kühlung auf 5 °C zugesetzt. Dem verrührten Gemisch wurde sodann Gelegenheit gegeben, sich während zweier Stunden auf Raumtemperatur zu erwärmen. Sodann wurde Ether (100 ml) zugesetzt. Die Mischung wurde nacheinander mit Wasser und gesättigter Salzsole gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert. Der Rückstand wurde mittels Verdampfungschromatografie gereinigt, wobei als Eluent ein 3:2-Gemisch (V/V) aus Ethylacetat/Hexan verwendet wurde, um auf diese Weise 4(E)-6-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)hexenol-O-methansulfonat als ein Öl (D) (2,176 g) zu ergeben; NMR:

5,10,1983

AP C 07 D/250 869

- 101 -

62 471/12

7,3 (5H,s), 5,0...5,55 (3H,m), 4,15 (2H,t,J=6 Hz), 3,85 (2H,q,J=12 Hz), 2,95 (3H,s) und 1,4...2,65 (13H,m; einschließlich 2 s bei 1,55) ppm.

Kaliumcyanid (405 mg) wurde portionsweise unter Argon-Atmosphäre einer Lösung von D (1,115 g) in wasserfreiem Dimethylsulfoxid (20 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 2 h lang bei 75 °C verrührt und sodann mit Wasser (15 ml) verdünnt. Die resultierende Mischung wurde mit Ether extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigter Salzsole gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und evaporiert. Der Rückstand wurde verdampfungschromatografisch gereinigt und mit einem 3:7-Gemisch (V/V) Ethylacetat/Hexan eluiert, um 5(E)-7-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptenonitril in Gestalt eines Öles (687 mg) zu ergeben; NMR: 7,3 (5H,s), 5,0...5,5 (3H,m), 4,0 (2H,q,J=11 Hz), 1,9...2,5 (5H,m) und 1,3...1,9 (10H,m, einschließlich 2 s bei 1,50) ppm.

#### Ausführungsbeispiel 104

Die Herstellung einer oral zu verabreichenden Dosierungsform wird durch die folgende Tablettenformulierung veranschaulicht: 5(Z)-7-(2,2-Diethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)-heptensäure (300 Teile);

Laktose (56 Teile);

Maisstärke (30 Teile);

Polyvinylpyrrolidon (10 Teile); und

Magnesiumstearat (4 Teile)

wurden unter Anwendung eines Standard-Feuchtgranulierungs-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 102 -

62 471/12

und Kompaktierungsverfahrens gewonnen (alle Anteile als Masseanteile). Die Laktose kann durch einen anderweitigen Füllstoff wie etwa Calciumphosphat ersetzt werden; desgleichen kann die Maisstärke durch einen anderen Zerfallstoff wie etwa Calciumkarboxymethylzellulose und das Polyvinylpyrrolidon durch einen anderweitigen Bindestoff wie etwa Gelatine bei Bedarf ersetzt werden.

Ähnlicherweise kann der Wirkstoff durch eine anderweitige Verbindung der Formel I, wie sie hier beschrieben wurde, ersetzt werden. Die Tabletten können unter Anwendung herkömmlicher Mittel enterisch umhüllt werden, indem beispielsweise eine Umhüllung aus Zelluloseacetat-phthalat aufgetragen wird.

-103-

15.03.1984

AP C 07 D/250 869

62 471/12

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung eines 4-Phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl-alkensäure-Derivates der allgemeinen Formel I, worin Ra und Rb unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkenyl, mit 2 bis 6 C-Atomen, Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen und gegebenenfalls drei Halogensubstituenten, Pentafluorphenyl, Aryl oder Arylalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkylteil ist, wobei die beiden letzteren gegebenenfalls bis zu drei Substituenten aufweisen, ausgewählt unter Halogen, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkylendioxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Hydroxy, Alkanoyloxy mit 2 bis 6 C-Atomen, Alkylthio mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkansulfonyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkanoylamino mit 1 bis 6 C-Atomen und Oxapoly-methylen mit 2 bis 4 C-Atomen, mit der Maßgabe, daß, wenn sowohl Ra als auch Rb Alkyl oder Alkenyl darstellen, die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in Ra und Rb zusammen acht oder weniger beträgt; oder Ra und Rb bilden zusammen einen Polymethylenrest mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls einen oder zwei Alkylsubstituenten mit 1 bis 4 C-Atomen aufweist; Rc ist Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen oder Alkansulfonamido mit 1 bis 6 C-Atomen; n ist 1 oder 2; A ist Vinylen; Y ist ein Polymethylenrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist; der Benzolring B weist gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten auf, ausgewählt unter Halogen, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen; Alkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen, Hydroxy, Alkanoyloxy mit 2 bis 6 C-Atomen

-104-

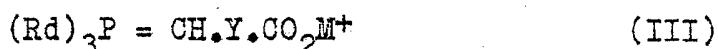
15.03.1984

AP C 07 D/250 869

62 471/12

Alkanoylamino mit 1 bis 6 C-Atomen, Trifluormethyl und Nitro; und die Substituenten in Stellung 4 und 5 des Dioxanringes weisen cis-relative Stereochemie auf; oder für jene Verbindungen, in denen Re Hydroxy ist, deren Salze mit einem physiologisch annehmbaren Kation, gekennzeichnet dadurch, daß

(a) ein Aldehyd der allgemeinen Formel II mit einem Wittig-Reagens der Formel



umgesetzt wird, worin Rd Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Aryl darstellt und  $M^+$  ein Alkalimetallkation ist;

(b) ein erythio-Diol-Derivat der allgemeinen Formel XIII, worin entweder Oa oder Ob Wasserstoff ist und der andere Wasserstoff, Alkansulfonyl, Arensulfonyl oder eine Gruppe der Formel  $-CRR^1 \cdot OH$  ist, worin R und  $R^1$  gleich oder verschieden sind und jeweils Alkyl darstellen, mit einer Carbonylverbindung der Formel RaRb-CO, oder einem Acetal, Hemiacetal oder Hydrat dieser Verbindung umgesetzt wird;

(c) ein Alkohol der allgemeinen Formel XVI oxydiert wird;

(d) eine Verbindung der allgemeinen Formel XVII hydrolysiert wird; worin W Alkoxycarbonyl, Phenoxy carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Cyan oder Carbamoyl darstellt;

15.03.1984

AP C 07 D/250 869

62 471/12

wonach zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin die entsprechende Säure der Formel I oder deren reaktionsfähiges Derivat, unter üblichen Verfahrensbedingungen verestert wird, Rc Hydroxy bzw. Alkansulfonamido ist und Ra, Rb, der Benzolring B, N, A und Y die oben genannte Bedeutung haben bzw. die entsprechende Säure der Formel I, mit dem entsprechenden Alkansulfonamid mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in Anwesenheit eines dehydrierenden Mittels umgesetzt wird, oder ein reaktionsfähiges Derivat der genannten Säure der Formel I mit dem entsprechenden Alkansulfonamid mit 1 bis 6 C-Atomen oder dessen Alkalimetallsalz umgesetzt wird;

zur Herstellung eines Salzes einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin Rc Hydroxy darstellt, die Verbindung mit der entsprechenden, ein physiologisch annehmbares Kation liefernden Base umgesetzt wird; und zur Herstellung einer optisch aktiven Form einer Verbindung der allgemeinen Formel I entweder eines der vorgenannten Verfahren unter Einsatz eines optisch aktiven Ausgangsmaterials durchgeführt wird, oder eine razemische Form einer Verbindung der Formel I, worin Rc Hydroxy ist, mit einer optisch aktiven Form einer geeigneten organischen Base umgesetzt wird, mit anschließender Trennung des so erhaltenen diastereoisomeren Gemisches der Salze und Freisetzung der gewünschten

15.03.1984

AP C 07 D/250 869

62 471/12

optisch aktiven Form der Verbindung der Formel I durch eine Säurebehandlung, und, wenn R<sub>c</sub> einen anderen Substituenten als Hydroxy darstellt, anschließender Veresterung oder Amidierung wie vorher beschrieben.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß Ra und Rb unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Oktyl, Vinyl, Allyl, 2-Methylallyl, Chlormethyl, Trifluormethyl oder 2,2,2-Trifluormethyl, Pentafluormethyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Benzyl, 1-Phenylethyl, 2-Phenylethyl oder Phenyl sein können, wobei die sechs letztgenannten gegebenenfalls bis zu drei Substituenten aufweisen können, ausgewählt unter Fluor, Chlor, Brom, Jod, Methyl, Ethyl,

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 107 -

62 471/12

Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methylendioxy, Ethylendioxy, Isopropylidendioxy, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Methylthio, Ethylthio, Methansulfonyl, Ethansulfonyl, Formamido, Acetamido, Propionamido, Hydroxy, Acetoxy, Propionyloxy, Methylenoxymethylen und Ethylenoxymethylen, mit der Maßgabe, daß, wenn sowohl Ra als auch Rb Alkyl oder Alkenyl darstellen, die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in Ra und Rb zusammen acht oder weniger beträgt; oder Ra und Rb bilden zusammen einen Ethylen-, Trimethylen-, Tetramethylen-, Pentamethylen- oder Hexamethylenrest, der jeweils gegebenenfalls einen Methylsubstituenten aufweisen kann; Rc ist Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Methansulfonamido, Ethansulfonamido oder 1-Methylethansulfonamido; n ist 1 oder 2; A ist Ethylen oder Vinylen; Y ist Ethylen, Trimethylen oder Tetramethylen, die jeweils gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein können; und der Benzolring B weist gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten auf, ausgewählt unter Fluor, Chlor, Brom, Jod, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Hydroxy, Acetoxy, Propionyloxy, Formamido, Acetamido, Propionamido, Trifluormethyl und Nitro.

3. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, gekennzeichnet dadurch, daß Ra und Rb unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Oktyl, Vinyl, Allyl, 2-Methylallyl, Trifluormethyl, Chlormethyl, 2-Chlorethyl, Phenyl mit gegebenenfalls einem Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Methylthio, Methansulfonyl, Nitro, Hydroxy,

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 108 -

62 471/12

Cyan, Acetamido, Methylendioxy und Methylenoxymethylen ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ), Dichlorphenyl, Dimethylphenyl, Pentafluorphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl oder Benzyl; oder zusammen einen Trimethylen-, Pentamethylen- oder Hexamethylenrest bilden, gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann, mit der Maßgabe, daß, wenn sowohl Ra als auch Rb Alkyl oder Alkenyl darstellen, die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in Ra und Rb zusammen acht oder weniger beträgt; und der Benzolring B ist Phenyl, 2-Methylphenyl, 2-Ethylphenyl, 2-Isopropylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Bromphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Methylphenyl oder 2,6-Difluorphenyl.

4. Verfahren nach Punkt 1, 2 oder 3, gekennzeichnet dadurch, daß der Benzolring B unsubstituiert ist; orthosubstituiert ist durch Fluor, Chlor, Methyl, Hydroxy, Methoxy, Ethyl, oder Isopropyl; oder metasubstituiert ist durch Fluor oder Chlor.
5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß Rc Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Methansulfonamido oder Ethansulfonamido ist.
6. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß ein 7-(4-Phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure-Derivat der allgemeinen Formel Ia, hergestellt wird, worin Ra und Rb darstellen:

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 109 -

62 471/12

- a). unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, das gegebenenfalls mit 1 bis 3 Halogenatomen substituiert sein kann;
- b) einer der beiden Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen und der andere Phenyl, Naphthyl oder Phenylalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkylteil, die gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten aufweisen, ausgewählt unter Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkylendioxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Hydroxy, Alkanoyloxy mit 2 bis 4 C-Atomen, Alkylthio mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkansulfonyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkanoylamino mit 1 bis 4 C-Atomen und Oxapolymethylen mit 2 bis 4 C-Atomen, oder Pentafluorphenyl;
- c) einer der beiden Wasserstoff und der andere Alkyl mit 5 bis 8 C-Atomen oder Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen; oder
- d) beide zusammen bilden ein Polymethylen mit 1 bis 7 C-Atomen, das gegebenenfalls mit Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann;

Rc ist Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder Alkan sulfonamido mit 1 bis 4 C-Atomen; und der Benzolring B trägt gegebenenfalls einen einzigen Substituenten in 2-Stellung, ausgewählt unter Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Hydroxy, Alkanoyloxy mit 2 bis 4 C-Atomen, Alkanoylamino mit 1 bis 4 C-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 110 -

62 471/12

Atomen und Trifluormethyl, oder er trägt einen 3-Halogen-substituenten; und die Substituenten in 4- und 5-Stellung am Dioxanring weisen cis-relative Stereochemie auf; oder bei jenen Verbindungen, in denen Rc Hydroxy ist, deren Salze mit einem physiologisch annehmbaren Kation.

7. Verfahren nach Punkt 6, gekennzeichnet dadurch, daß

- a) sowohl Ra als auch Rb Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Trifluormethyl sind;
- b) einer der beiden Reste Ra und Rb Wasserstoff ist und der andere Trifluormethyl, Chlormethyl, Benzyl, Isopropyl, Hexyl, Octyl, Phenyl (gegebenenfalls mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt unter Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyan, Methylthio und Acetamido), Phenyl substituiert mit Methylendioxy oder Methylenoxymethylen ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ), Pentafluorphenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl; oder
- c) Ra und Rb gemeinsam die Reste Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen bilden oder eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot\text{CHCH}_3\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ; und der Benzolring B ist Phenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Bromphenyl, 2-Methylphenyl, 2-Ethylphenyl, 2-Isopropylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 3-Fluorphenyl oder 3-Chlorphenyl; und Rc ist Hydroxy, Methansulfonamido oder Ethansulfonamido.

8. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß ein 5(Z)-7-(4-Phenyl-1,3-dioxan-cis-5-yl)heptensäure der all-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 111 -

62 471/12

gemeinen Formel Ib hergestellt wird, worin

- a) sowohl Ra als auch Rb Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Trifluormethyl sind;
- b) Ra und Rb gemeinsam den Trimethylen-, Tetramethylen-, Pentamethylen-, Hexamethylenrest bilden oder eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot\text{CHCH}_3\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , oder
- c) Ra ist Alkyl mit 3 bis 8 C-Atomen, Trifluormethyl, Chlormethyl, 2-Chlorethyl, Pentafluorphenyl oder Phenyl, Benzyl oder Naphthyl, wobei die drei letzteren gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten aufweisen können, ausgewählt unter Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyan, Alkylthio mit 1 bis 4 C-Atomen oder Alkanoylamino mit 1 bis 4 C-Atomen, oder ein Methylen-dioxy - oder Methylenoxymethylensubstituent, und Rb ist Wasserstoff;  
der Benzolring B ist unsubstituiert oder ist 2-Halogen-, 2-Alkyl-, 2-Alkoxy-, 2-Hydroxy- oder 3-Halogenphenyl mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkylteil; Ra und die Substituenten in 4- und 5-Stellung am Dioxanring weisen cis-relative Stereochemie auf; und die der Vinylengruppe benachbarten Kohlenstoffatome weisen auf cis-relative Stereochemie hin; oder deren Salz mit einem physiologisch annehmbaren Kation; oder dessen Methyl- oder Ethylester; oder dessen Methansulfonamid-, Ethan-sulfonamid oder 1-Methylethansulfonamid-Derivat.

9. Verfahren nach Punkt 8, gekennzeichnet dadurch, daß Ra und Rb die in Punkt 8a und 8b genannte Definition auf-

5.10.1983

AP C 07 D/250 869

- 112 -

62 471/12

weisen; oder Ra Isopropyl, Butyl, Hexyl, Octyl, Trifluormethyl, Chlormethyl, 2-Chlorethyl, Pentafluorphenyl, Benzyl, Naphthyl oder Phenyl (gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt unter Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyan, Methylthio und Acetamido, oder einem Methylendioxy- oder Methylenoxymethylen-Substituenten) ist, und Rb ist Wasserstoff; und der Benzolring ist unsubstituiert oder weist einen der folgenden Substituenten auf: 2-Fluor, 2-Chlor, 2-Brom, 3-Fluor, 3-Chlor, 2-Methyl, 2-Ethyl, 2-Isopropyl, 2-Methoxy oder 2-Hydroxy.

10. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 10, gekennzeichnet dadurch, daß ein Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Aluminium- oder Ammoniumsalz hergestellt wird, oder ein Salz mit einem organischen Amin oder einer quaternären Base, die ein physiologisch annehmbares Kation bilden.