



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.²: C 07 D 319/06
C 07 D 319/08



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

617 194

⑳ Gesuchsnummer: 15344/74

⑦③ Inhaber:
Allen & Hanburys Limited, London E2 (GB)

㉒ Anmeldungsdatum: 18.11.1974

③⑩ Priorität(en): 21.11.1973 GB 53924/73

⑦② Erfinder:
Deryck Rhodes, London (GB)
Roger Frank Newton, London (GB)

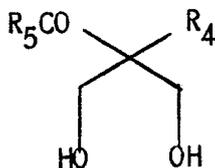
㉔ Patent erteilt: 14.05.1980

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 14.05.1980

⑦④ Vertreter:
Dr. Mario Pozzi, Lugano

⑤④ Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dioxanen.

⑤⑦ 1,3-Dioxane werden durch Kondensation eines
1,3-Diols der allgemeinen Formel

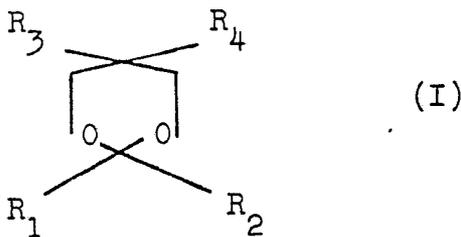


worin R_4 (C_1 - C_6)-Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe
bedeutet und R_5 eine Methyl- oder Aethylgruppe
bedeutet, mit einem Aldehyd oder ein Cycloalkylketon
hergestellt.

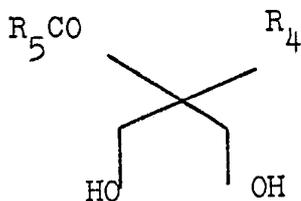
Die Verbindung ist ein schmerzstillendes Mittel.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I:



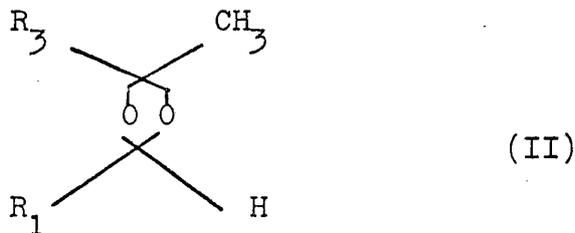
sowie von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, wenn die Verbindungen basische Zentren enthalten, worin R_1 eine Cycloalkyl-, Aralkyl-, heterocyclische Aryl- oder substituierte Phenylgruppe, die einen oder mehrere der folgenden Substituenten, nämlich Halogenatome oder eine Hydroxy-, (C_1-C_4) -Alkoxy-, (C_1-C_4) -Alkyl-, Nitro-, Dialkylamino- oder Methylendioxygruppe enthält, R_2 ein Wasserstoffatom oder zusammen mit der Gruppe R_1 und dem benachbarten Kohlenstoffatom eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, R_3 die Gruppe R_5CO , worin R_5 eine Methyl- oder Äthylgruppe sein kann, und R_4 eine (C_1-C_6) -Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, wobei, wenn R_4 eine Alkylgruppe bedeutet, R_3 und R_4 aneinander gebunden sein können und ein 5-, 6- oder 7-gliedriges spirocyclisches System mit dem benachbarten Kohlenstoffatom des Dioxanrings ergeben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel:



worin R_4 die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einem Aldehyd der Formel R_1CHO oder einem Cycloalkylketon der Formel R_1R_2CO , worin R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung besitzen, kondensiert.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Kondensation in einem Lösungsmittel in Anwesenheit eines sauren Katalysators durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel II:



R_1 eine Phenylgruppe, substituiert durch eine (C_1-C_4) -Alkylgruppe, eine Hydroxygruppe, eine (C_1-C_4) -Alkoxygruppe oder eine Dimethylaminogruppe, und R_3 die Gruppe $COCH_3$ bedeutet.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Produkt als pharmazeutisch annehmbares

2

Salz, wenn die Verbindungen basische Zentren enthalten, isoliert wird.

5. Nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 hergestellte Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wenn die Verbindungen basische Zentren enthalten.

6. Anwendung des Verfahrens nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I), bei der $R_3 R_5CO$ bedeutet, zu einer Verbindung reduziert wird, bei der $R_3 R_5CHOH$ bedeutet.

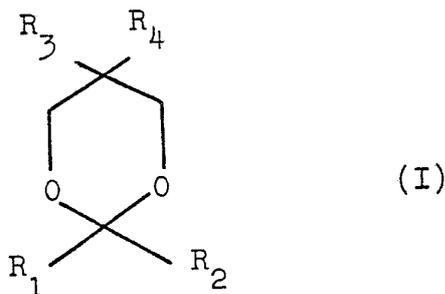
7. Anwendung gemäss Patentanspruch 6 des Verfahrens nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid durchgeführt wird.

15

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und Ia, die im folgenden näher erläutert werden, analgetische Aktivität aufweisen. In der Maus inhibieren sie die durch intraperitoneale Injektion von Phenylchinon induzierte Krämpfe (L.C. Hendershot und J. Forsaith, J. Pharmacol., 1959, 125, 237) und im Hund und Affen vermindern sie die Schmerzempfindlichkeit, die durch elektrische Stimulierung der Zahnpulpe hervorgerufen wird (C.L. Mitchell, J. Pharmacol., 1964, 146, 1). Bei den obigen Versuchen besitzen die erfindungsgemässen Verbindungen Wirkungen, die vergleichbar sind mit der von Paracetamol. Sie induzieren keine Straub-Schwanzempfindlichkeit in der Maus und unterscheiden sich dadurch von narkotischen Mitteln. Sie besitzen keine beachtlichen Wirkungen auf die kardiovaskularen oder Kreislaufsysteme des anästhesierten Hundes und sind bei hohen Dosen im wesentlichen nicht toxisch. Sie unterscheiden sich von Paracetamol durch das Fehlen von antipyretischen Eigenschaften. Die Verbindungen dürften für Menschen zur Linderung von milden Schmerzen wie Bursitis, Zahnschmerzen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen u. dgl. nützlich sein.

Gegenstand der Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I:

40



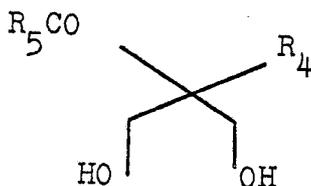
45

50

sowie von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, wenn die Verbindungen basische Zentren enthalten, worin R_1 eine Cycloalkyl-, Aralkyl-, heterocyclische Aryl- oder substituierte Phenylgruppe, die einen oder mehrere der folgenden Substituenten, nämlich Halogenatome oder eine Hydroxygruppe, (C_1-C_4) -Alkoxygruppe, (C_1-C_4) -Alkyl-, Nitro-, Dialkylamino- oder Methylendioxygruppen enthält, R_2 ein Wasserstoffatom oder zusammen mit der Gruppe R_1 und dem benachbarten Kohlenstoffatom eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 und einschliesslich 7 Kohlenstoffatomen, R_3 die Gruppe R_5CO - oder $R_5CH(OH)$, worin R_5 eine Methyl- oder Äthylgruppe sein kann, und R_4 eine (C_1-C_6) -Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, wobei, wenn R_4 eine Alkylgruppe bedeutet, R_3 und R_4 aneinander gebunden sein können, um ein 5-, 6- oder 7-gliedriges spirocyclisches System mit dem benachbarten Kohlenstoffatom des Dioxanrings zu ergeben,

65

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



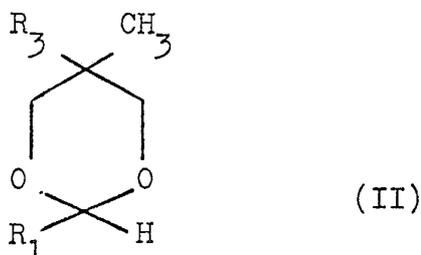
worin R_4 die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einem Aldehyd der Formel $R_1\text{CHO}$ oder einem Cycloalkylketon der Formel $R_1R_2\text{CO}$, worin R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung besitzen, kondensiert.

Die Erfindung betrifft ebenfalls mögliche Stereoisomeren der erfindungsgemässen Verbindungen.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind jene der allgemeinen Formel I, worin R_1 eine Cycloalkylgruppe, insbesondere eine Cyclohexylgruppe, eine Phenylgruppe, substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome, oder durch (C₁-C₄)-Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Nitro- oder Dialkylaminogruppen, wobei R_1 eine heterocyclische Arylgruppe, insbesondere eine Thienyl- oder Furylgruppe, bedeutet, R_3 eine Acetylgruppe und R_4 eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe, insbesondere eine Methylgruppe bedeutet, oder worin R_4 und R_5 aneinander gebunden sind und ein 6-gliedriges spirocyclisches System mit dem Dioxanring ergeben.

Wenn R_1 eine substituierte Phenylgruppe bedeutet, steht der Substituent im Phenylring bevorzugt in para-Stellung.

Eine besonders bevorzugte Gruppe sind Verbindungen der allgemeinen Formel:



R_1 = Phenyl, substituiert durch Alk, OH, OAlk oder -NMe₂,
 R_3 = COCH₃.

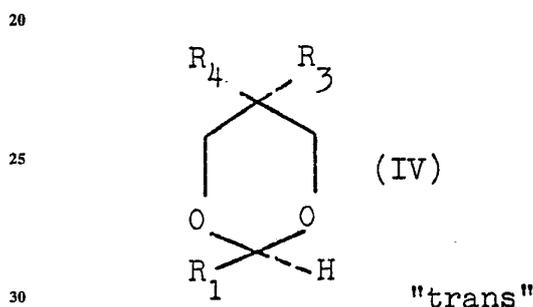
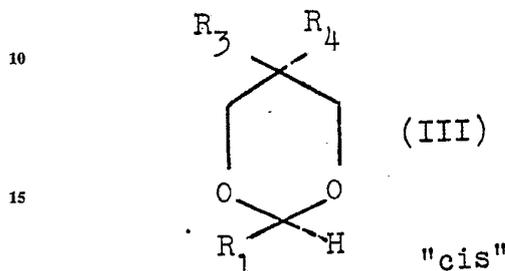
Besonders bevorzugte Verbindungen dieser Klasse sind solche, worin R_1 p-MeO · C₆H₄, p-Me₂N · C₆H₄, p-MeC₆H₄ oder p-HOC₆H₄ bedeutet.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind die folgenden:

[2-(p-Methylphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-5-yl]-methylketon, [2-(p-Hydroxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-5-yl]-methylketon, [2-(p-Methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-5-yl]-methylketon, [2-(p-Dimethylaminophenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-5-yl]-methylketon.

Die Kondensationsreaktion kann in einem Lösungsmittel, beispielsweise in einem Kohlenwasserstofflösungsmittel, wie Benzol oder Toluol, in Anwesenheit eines sauren Katalysators, wie Toluol-p-sulfonsäure, und gegebenenfalls unter Erwärmen durchgeführt werden.

Wenn die Verbindungen nach dem oben angegebenen Verfahren hergestellt werden, werden sie als einziges Konfigurationsisomeres oder als Mischung aus Konfigurationsstereoisomeren erhalten. Verbindungen, worin R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet, sind die Verbindungen der Formeln III und IV:



Der Anteil an beiden Stereoisomeren III und IV kann aus dem kernmagnetischen Resonanzspektrum bestimmt werden. Das Stereoisomere (III), worin die Gruppen R_1 und R_3 auf der gleichen Oberfläche des Dioxanrings liegen, werden als «cis»-Isomere bezeichnet. Das Produkt der Formel IV wird als «trans»-Isomeres bezeichnet.

Gegebenenfalls können Mischungen der cis- und trans-Isomeren nach Standardverfahren, beispielsweise durch Kristallisation oder Gasflüssigkeitschromatographie, getrennt werden.

Verbindungen, worin R_3 $R_5\text{CH}(\text{OH})$ bedeutet, können durch Reduktion aus Verbindungen hergestellt werden, worin R_3 $R_5\text{CO}$ bedeutet. Diese Reduktion kann auf geeignete Weise unter Verwendung eines komplexen Metallhydrids, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel und gegebenenfalls unter Erwärmen erfolgen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

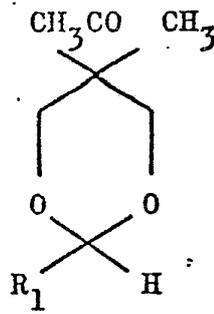
Beispiel 1

55 [2-(p-Fluorphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-5-yl]-methylketon:

3,3-Bis(hydroxymethyl)-butanon (13,2 g), p-Fluorbenzaldehyd (12,4 g), Benzol (100 ml) und Toluol-p-sulfonsäure (100 mg) werden am Rückfluss in einer Dean- und Stark-Wasserfalle erwärmt, bis sich kein Wasser mehr abscheidet. Das Benzol wird entfernt und der rohe Ölrückstand wird mit leichtem Petroleum (Kp. 40 bis 60°C) verrieben, wobei man einen fast farblosen kristallinen Feststoff erhält.

Die Kristallisation aus leichtem Petroleum (Kp. 60 bis 80°C) ergibt Nadeln, Fp. 81°C.

Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise aus 3,3-Bis-(hydroxymethyl)-butanon und dem Aldehyd $R_1\text{CHO}$ hergestellt.



R ₁	Verhältnis von cis:trans-Isomeren	Physikalische Konstante
p-CH ₃ C ₆ H ₄	100 : 0	Fp. 100°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
p-ClC ₆ H ₄	100 : 0	Fp. 126,5°C (Diäthyläther)
3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	100 : 0	Fp. 70°C (leichtes Petroleum, Kp. 40 bis 60°C/EtOAc)
m-ClC ₆ H ₄	64 : 36	Fp. 65°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
m-BrC ₆ H ₄	100 : 0	Fp. 89°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
m-CH ₃ C ₆ H ₄	64 : 36	Kp. 138 bis 141°C/0,05 Torr
m-NO ₂ C ₆ H ₄	100 : 0	Fp. 79°C (Diäthyläther)
o-CH ₃ C ₆ H ₄	100 : 0	Fp. 102°C (Diäthyläther)
o-ClC ₆ H ₄	100 : 0	Fp. 99°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
C ₂ H ₅	75 : 25	Kp. 73 bis 75°C/0,2 Torr
CH(CH ₃) ₂	70 : 30	Kp. 80 bis 81°C/0,05 Torr
Cyclo C ₆ H ₁₁	74 : 26	Kp. 106 bis 110°C/0,6 Torr
-C(CH ₃) ₃ S	94 : 6	Fp. 60 bis 63°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
CH ₂ C ₆ H ₅	68 : 32	Kp. 134 bis 136°C/0,07 Torr
p-OHC ₆ H ₄	100 : 0	Fp. 137°C (Diäthyläther)
p-NO ₂ C ₆ H ₄	100 : 0	Fp. 102°C (Cyclohexan/EtOAc)
p-Et ₂ NC ₆ H ₄	100 : 0	Fp. 73 bis 74°C (Diäthyläther/leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C)
p-EtOC ₆ H ₄	82 : 18	Fp. 46 bis 54°C (Diäthyläther)
3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	100 : 0	Fp. 110 bis 111°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C)
C(CH ₃) ₃ O	94 : 6	Fp. 79 bis 82°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc) Kp. 180°C/0,01 Torr
3,4-OMeC ₆ H ₃	79 : 21	Fp. 56,5 bis 77°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
3,4-OH,OMeC ₆ H ₃	100 : 0	Fp. 118 bis 119,5°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)

Beispiel 2

[2-(p-Methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-5-yl]-methylketon:

3,3-Bis-(hydroxymethyl)-butanon (39,6 g), Benzol (200 ml), Anisaldehyd (40,8) und Toluol-p-sulfonsäure (200 mg) werden am Rückfluss in einer Dean- und Stark-Wasserfalle erwärmt, bis die nötige Wassermenge abgeschieden ist. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und der resultierende feste Rückstand wird aus Isopropylacetat kristallisiert. Man erhält einen farblosen kristallinen Feststoff, Fp. 112 bis 114°C, cis-Isomeres.

Beispiel 3

[2-(p-Dimethylaminophenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-5-yl]-methylketon:

3,3-Bis-(hydroxymethyl)-butanon (29,0 g), p-Dimethylaminobenzaldehyd (29,8 g), Toluol-p-sulfonsäure (250 mg) und Toluol (140 ml) werden am Rückfluss in einer Dean- und Stark-Wasserfalle erwärmt, bis die theoretische Wassermenge abgeschieden ist. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und der rohe Rückstand wird mit 8%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung (100 ml) gewaschen und aus Petroläther (kp. 80 bis 100°C)/Äthylacetat kristallisiert, wobei man einen kristallinen Feststoff (Fp. 118 bis 120°C) erhält (cis:trans 96:4).

65

Beispiel 4

[2,2'-Spirocyclopentyl-5-methyl-1,3-dioxan-5-yl]-methylketon:

3,3-Bis-(hydroxymethyl)-butanon (19,8 g), Cyclopentanon (12,6 g), Toluol-p-Sulfonsäure (100 mg) und Benzol (100 ml) werden am Rückfluss in einer Dean- und Stark-Wasserfalle erwärmt, bis die theoretische Wassermenge abgeschieden ist. Die Benzollösung wird mit 10%iger Natriumcarbonatlösung geschüttelt, getrocknet (Na_2SO_4) und bei vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird destilliert, wobei man ein farbloses bewegliches Öl erhält. Kp. 91 bis 93°C/0,05 Torr.

[2,2'-Spirocyclohexyl-5-methyl-1,3-dioxan-5-yl]-methylketon, Kp. 94 bis 96°C/0,01 Torr, wird auf ähnliche Weise unter Verwendung von Cyclohexanon als Ausgangsmaterial hergestellt.

Beispiel 5

[5-Pentyl-2-methyl-1,3-dioxan-5-yl]-methylketon:

(a) 3,3-Bis-(hydroxymethyl)-2-octanon:

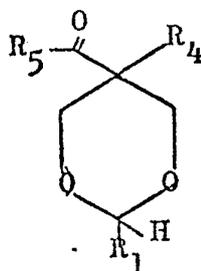
2n-Lithiumhydroxidlösung (1,0 ml) wird zu einer gerührten Lösung von 2-Octanon (4,5 g) und 36%igem wässrigem Formaldehyd (6,0 ml) in Methanol (10 ml) zugegeben. Die Temperatur wird bei 10 bis 15°C während der Zugabe ge-

halten und dann allmählich auf Zimmertemperatur steigen gelassen. Nach 48 Std. Rühren werden Äther (50 ml) und Salzlösung (20 ml) zugegeben und die Schichten werden getrennt. Die wässrige Schicht wird mit Äthylacetat (3×25 ml) extrahiert und die vereinigten Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Der Rückstand wird destilliert und man erhält ein farbloses Öl, Kp. 100 bis 110°C/0,05 Torr.

(b) [5-Pentyl-2-methyl-1,3-dioxan-5-yl]-methylketon:

Eine Lösung von 3,3-Bis-(hydroxymethyl)-2-octanon (9,4 g), Acetaldehyd (4,4 g) und Toluol-p-sulfonsäure (35 mg) in Benzol (175 ml) wird 4 Std. stehen gelassen. Die Lösung wird dann am Rückfluss in einer Dean- und Stark-Wasserfalle erwärmt, bis sich kein Wasser mehr abscheidet. Die gekühlte Lösung wird mit 10%iger Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Der Rückstand wird destilliert, wobei man ein farbloses Öl, Kp. 93 bis 100°C/0,7 Torr, erhält (cis:trans-Isomerenverhältnis 75:25).

Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise aus den entsprechenden Ketonen $\text{R}_5\text{COCH}_2\text{R}_4$, Formaldehyd und dem entsprechenden Aldehyd R_1CHO hergestellt.



R_1	R_4	R_5	Verhältnis von cis : trans-Isomeren	Physikalische Konstanten
Ph	Me	Et	100 : 0	Fp. 57 bis 59°C (leichtes Petroleum, Kp. 40 bis 60°C)
Ph	Et	Me	70 : 30	Kp. 123 bis 130°C/0,05 Torr
Ph	Ph	Me	100 : 0	Fp. 123 bis 124°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/Äthylacetat)
Me	Ph	Me	73 : 27	Kp. 110 bis 115°C/0,05 Torr
C_6H_5	Ph	Me	100 : 0	Fp. 123 bis 124°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	Ph	Me	100 : 0	Fp. 117 bis 122,5°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
p-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	Ph	Me	100 : 0	Fp. 148 bis 151°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
p-ClC ₆ H ₄	Ph	Me	100 : 0	Fp. 160 bis 166°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
p-MeOC ₆ H ₄	Ph	Me	100 : 0	Fp. 125,5 bis 126,5°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
p-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	Me	100 : 0	Fp. 146 bis 149°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
p-OHC ₆ H ₄	Ph	Me	100 : 0	Fp. 172 bis 178,5°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
$\overline{\text{CH}(\text{CH})_3\text{O}}$	Ph	Me	85 : 15	Fp. 98 bis 100°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
$\overline{\text{CH}(\text{CH})_3\text{S}}$	Ph	Me	71 : 29	Fp. 129 bis 134°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C:EtOAc)
CH ₂ PH	Ph	Me	72 : 28	Kp. 180 bis 190°C/0,6 Torr

Beispiel 6

2'-Phenylspiro-[cycloheptan-1,5'-m-dioxan]-2-on:

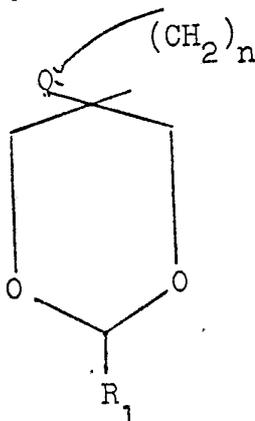
2,2-Bis-(hydroxymethyl)-cycloheptanon (1,72 g), Benzaldehyd (1,06 g), Benzol (75 ml) und Toluol-p-sulfonsäure

(100 mg) werden am Rückfluss in einer Dean- und Stark-Wasserfalle erwärmt, bis sich kein Wasser mehr abscheidet. Das Benzol wird entfernt und der Rückstand wird aus leichtem Petroleum (Kp. 60 bis 80°C) kristallisiert, wobei man farblose Pyramiden, Fp. 95 bis 97°C, erhält (cis:trans 2:98).

2'-Methylspiro-[cycloheptan-1,5'-dioxan]-2-on, Kp. 119

bis 120°C (cis:trans 23:77) wird auf ähnliche Weise hergestellt.

Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise aus Bis-(hydroxymethyl)-ketonen und den Aldehyden R_1 -CHO hergestellt.



R_1	n	Verhältnis von cis : trans-Isomeren	Physikalische Konstanten
Me	5	27 : 73	Kp. 116 bis 110°C/1,5 Torr
Ph	3	0 : 100	Fp. 92,5 bis 94,5°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C)
iPr	5	10 : 90	Fp. 58 bis 60°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C)
Me	3	0 : 100	Kp. 60 bis 64°C/0,4 Torr
-CH ₂ Ph	5	44 : 56	Kp. 152 bis 156°C/0,05 Torr
HOC ₆ H ₄	5	0 : 100	Fp. 138,5 bis 140°C (Äthylacetat: leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C)
HOC ₆ H ₄	5	100 : 0	Fp. 161 bis 163°C (Äthylacetat/ leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C)

Beispiel 7

Dispiro-[cyclohexan-1,2'-m-dioxan-5',1"-cycloheptan]-2'-on:

2,2-Bis(hydroxymethyl)-cycloheptanon (3,44 g), Cyclohexanon (1,96 g), Toluol-p-sulfonsäure (50 mg) werden am Rückfluss in trockenem Benzol (75 ml) in einer Dean- und Stark-Wasserfalle erwärmt, bis sich kein Wasser mehr abscheidet. Die gekühlte Benzollösung wird mit 8%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das zurückbleibende gelbe Öl, welches sich beim Stehen verfestigt, wird aus leichtem Petroleum (Kp. <40°C) umkristallisiert, wobei man farblose Kristalle, Fp. 52 bis 54°C, erhält.

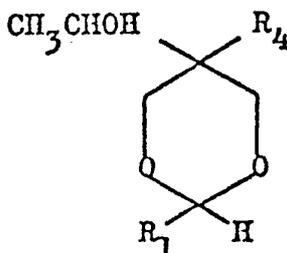
Beispiel 8

2-(p-Fluorphenyl)- α ,5-dimethyl-1,3-dioxan-5-methanol:

40 2-(p-Fluorphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-5-yl-methylketon (11,85 g) in trockenem Äther (100 ml) wird zu einer Aufschlämmung von Lithiumaluminiumhydrid (2,5 g) in trockenem Äther (50 ml) gegeben und die Mischung wird 5 Std. am Rückfluss erhitzt. Feuchtes Tetrahydrofuran (20 ml) wird

45 zugegeben und die Mischung wird filtriert. Das Filtrat wird konzentriert und das Rohprodukt wird aus Äthylacetat/leichtem Petroleum (Kp. 60 bis 80°C) umkristallisiert, wobei man farblose Kristalle, Fp. 78°C, des reinen cis-Isomeren erhält.

50 Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise durch Reduktion der entsprechenden Ketone hergestellt.



R_1	R_4	Verhältnis von cis : trans-Isomeren	Physikalische Konstanten
3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	100 : 0	Fp. 84°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc),
m-ClC ₆ H ₄	CH ₃	100 : 0	Fp. 72°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)

R ₁	R ₄	Verhältnis von cis : trans-Isomeren	Physikalische Konstanten
m-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	100 : 0	Fp. 79°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C)
o-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	100 : 0	Fp. 119,5°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
o-ClC ₆ H ₄	CH ₃	100 : 0	Fp. 117°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
m-BrC ₆ H ₄	CH ₃	100 : 0	Fp. 74°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
CH ₃	CH ₃	82 : 18	Kp. 73 bis 76°C/0,2 Torr
C ₂ H ₅	CH ₃	76 : 24	Kp. 69 bis 71°C/0,3 Torr
CH(CH ₃) ₂	CH ₃	70 : 30	Kp. 86 bis 88°C/1,5 Torr
Cyclo C ₆ H ₁₁	CH ₃	74 : 26	Kp. 110 bis 116°C/0,3 Torr
CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	68 : 32	Kp. 122 bis 125°C/0,1 Torr
$\overline{\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}}$	CH ₃	100 : 0	Fp. 87 bis 88°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
p-OHC ₆ H ₄	CH ₃	100 : 0	Fp. 164°C (leichtes Petroleum, Kp. 40 bis 60°C/EtOAc)
p-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	100 : 0	Fp. 87°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/Diäthyläther)
p-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	100 : 0	Fp. 116°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C)
p-ClC ₆ H ₄	CH ₃	100 : 0	Fp. 120°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/Diäthyläther)
p-FC ₆ H ₄	CH ₃	100 : 0	Fp. 78°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C)
$\overline{\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}}$	CH ₃	100 : 0	Fp. 71,5 bis 73°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C)
3,4-OMeC ₆ H ₃	CH ₃	75 : 25	Kp. 180 bis 210°C/0,05 Torr mit Zersetzung
3,4-OH, OMeC ₆ H ₃	CH ₃	100 : 0	Fp. 134 bis 136°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
C ₆ H ₅	Ph	100 : 0	Fp. 138 bis 139°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	Ph	100 : 0	Fp. 125 bis 127°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
p-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	Ph	100 : 0	Fp. 140,5 bis 145,5°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/Benzol)
p-ClC ₆ H ₄	Ph	100 : 0	Fp. 128,5 bis 130°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
p-MeOC ₆ H ₄	Ph	100 : 0	Fp. 131 bis 132°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
p-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	100 : 0	Fp. 145,5 bis 148,5°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
p-OHC ₆ H ₄	Ph	100 : 0	Fp. 118 bis 221°C (Methanol)
$\overline{\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}}$	Ph	100 : 0	Fp. 105 bis 106°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
$\overline{\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}}$	Ph	100 : 0	Fp. 125 bis 128,5°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C/EtOAc)
CH ₂ C ₆ H ₅	Ph	100 : 0	Fp. 91,5 bis 92,5°C (leichtes Petroleum, Kp. 60 bis 80°C)

Beispiel 9

α,5-Dimethyl-2-(m-nitrophenyl)-1,3-dioxan-5-methanol:

Zu einer Lösung von 5-Methyl-2-(m-nitrophenyl)-1,3-dioxan-5-yl-methylketon (9,0 g) in Methanol (100 ml) wird eine Lösung von Natriumborhydrid (4,5 g) in Wasser (20 ml) zugefügt. Die Mischung wird am Rückfluss 1 Std. erwärmt und das Methanol wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mit Äther (3 × 100 ml) extrahiert. Die Extrakte werden

60 getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert und der Rückstand wird aus Diäthyläther kristallisiert, wobei man schwachgelbe Kristalle, Fp. 97°C, cis-Isomeres, erhält.

Beispiel 10

65 α,5-Dimethyl-2,2'-spiro(cyclohexyl)-1,3-dioxan-5-methanol:

Eine Lösung von [2,2'-Spirocyclohexyl]-5-methyl-1,3-

dioxan-5-yl]-methylketon (5,15 g) in trockenem Äther (50 ml) wird zu einer Aufschlämmung aus Lithiumaluminiumhydrid (2,0 g) in trockenem Äther (50 ml) gegeben und die Mischung wird am Rückfluss 4 Std. lang erwärmt. Feuchtes Tetrahydrofuran (20 ml) wird zugegeben und die Mischung wird filtriert. Das Filtrat wird getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert und der Rückstand wird als farbloses viskoses Öl, Kp. 106 bis 110°C/0,3 Torr, destilliert.

Beispiel 11

2'-Phenylspiro-[cycloheptan-1,5'-m-dioxan]-2-ol:

2'-Phenylspiro-[cycloheptan-1,5'-m-dioxan]-2-on (2,35 g) in trockenem Tetrahydrofuran (40 ml) wird tropfenweise unter Rühren zu einer Aufschlämmung aus Lithiumaluminiumhydrid (0,6 g) in trockenem Tetrahydrofuran (100 ml) gegeben. Die Mischung wird 4 Std. am Rückfluss erwärmt, feuchtes Tetrahydrofuran (10 ml) wird zugegeben und die Mischung wird filtriert. Das Filtrat wird konzentriert und das Rohprodukt wird aus leichtem Petroleum (Kp. 60 bis 80°C/Äthylacetat kristallisiert, wobei man farblose Kristalle, Fp. 125 bis 127°C, erhält (cis:trans 1:99).

2'-Methylspiro-[cycloheptan-1,5'-m-dioxan]-2-ol, Kp. 98 bis 100°C/1,5 Torr (cis:trans 23:77) und 2'-Phenylspiro-[cyclopentan-1,5-m-dioxan]-2-ol, Fp. 62 bis 70°C (Äthylacetat-Petroläther (Kp. 60 bis 80°C), trans-Isomere, werden auf ähnliche Weise hergestellt.

Beispiel 12

10 Dispiro-[cyclohexan-1,2'-m-dioxan-5'-1''-cycloheptan]-2''-ol:

Dispiro-[cyclohexan-1,2'-m-dioxan-5',1''-cycloheptan]-2''-on (1,2 g) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) wird zu einer Aufschlämmung aus Lithiumaluminiumhydrid (0,4 g) in trockenem Tetrahydrofuran (50 ml) gegeben. Die Mischung wird am Rückfluss 4 Std. erwärmt und mit feuchtem Tetrahydrofuran (10 ml) behandelt. Die Mischung wird filtriert und das Filtrat wird konzentriert, wobei man ein Rohprodukt erhält, welches aus leichtem Petroleum (Kp. <40°C) umkristallisiert wird, wobei man farblose Kristalle, Fp. 61 bis 64°C, erhält.