

Lactone, 23. Mitt.¹⁾:

Synthese und Stereochemie "γ-lactonisierter" Neuroleptika vom Butyrophenon-Typ

Jochen Lehmann* und Anja Radwansky

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 9. Januar 1992

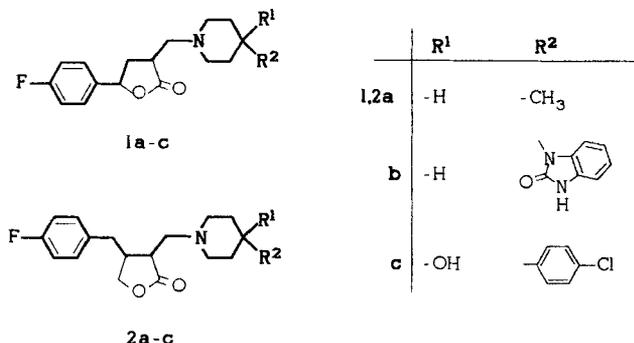
"γ-Lactonisierte" Neuroleptika (1,2a-c) können aus den α-Formyl-, α-Carboxy- und α-Methylenlactonen 5-7a,b durch Umsetzen mit den Aminen 8a-c erhalten werden. 6a und 1a-c fielen als *cis/trans*-Gemische mit überwiegender *cis*-Form, 6b und 2a als *cis/trans*-Gemische mit überwiegender *trans*-Form an. Bei 2b,c wurden reine *trans*-Isomere isoliert.

Lactones, XXIII: Synthesis and Stereochemistry of "γ-Lactonized" Butyrophenone-type Neuroleptics

"γ-Lactonized" neuroleptics (1,2a-c) can be obtained by reaction of α-formyl-, α-carboxy- and α-methylene-lactones 5-7a,b with amines 8a-c. 6a, 1a-c were *cis/trans*-mixtures with predominating *cis*-compounds, 6b, 2a *cis/trans*-mixtures with predominating *trans*-compounds and 2b,c were isolated as pure *trans*-isomers.

In Fortführung unserer Untersuchungen über lactonisierte Wirkstrukturen²⁾ setzten wir uns die Synthese lactonisierter Neuroleptika vom Butyrophenon-Typ (1,2a-c) zum Ziel.

Schema 1



Diese Verbindungen enthalten die Wirkstrukturen des Melperons^R, Glianimons^R und Haloperidols^R und als zusätzliches Strukturelement den γ-Butyrolactonring. 1,2a-c sollten in drei Schritten zugänglich sein:

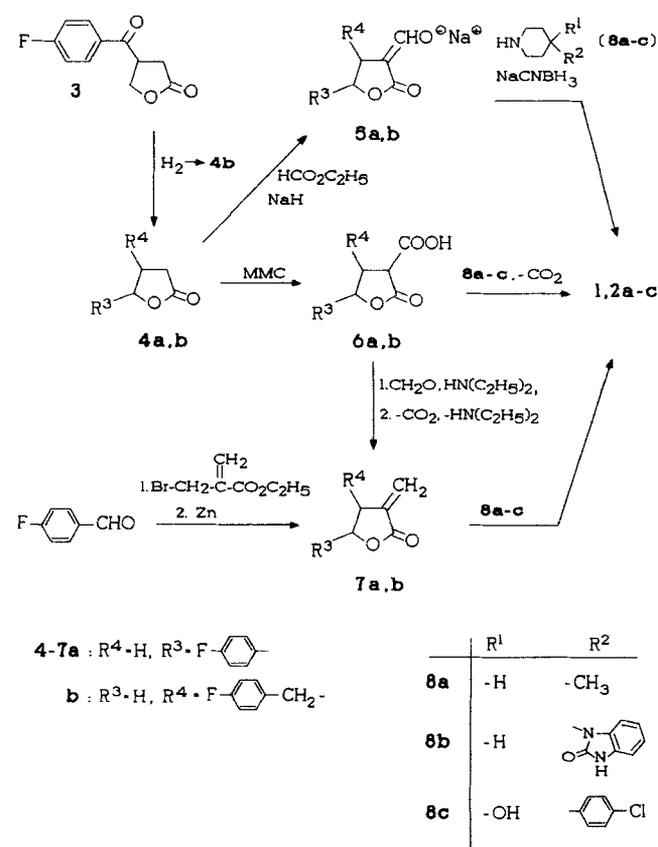
1. Synthese der fluorphenylierten Ausgangslactone 4a,b.
2. Funktionalisierung von 4a,b in α-Stellung zur Amino-einführung.
3. Etablierung der α-ständigen Aminogruppe.

4a ist käuflich. 4b synthetisierten wir über 3 aus 4-Fluorbenzoyl-propionsäure und Formaldehyd und hydrierten analog Lit.³⁾ in Eisessig bei Raumtemp. (Pd/C).

Zur Einführung einer reaktiven C₁-Komponente in die α-Position von 4a,b wurden drei Varianten vergleichend bearbeitet:

1. α-Formylierung von 4a,b mit Ameisensäureester/Natriumhydrid in Anlehnung an Lit.^{4,5)}. Isoliert und weiter umgesetzt wurden die Natriumenolate 5a,b.
2. Carboxylierung mit MMC (Stiles-Reagenz)⁶⁾ zu 6a,b.

Schema 2



3. Synthese der α-Methylenlactone, wobei wir analog Lit.⁶⁾ die α-Carboxylactone 6a,b durch Mannich-Reaktion (Formaldehyd, Diethylamin), *in situ* Decarboxylierung und Amineliminierung in 7a,b überführten. Alternativ cyclisierten wir 7a aus 4-Fluorbenzaldehyd, Zink und α-Brommethylacrylsäureester analog Lit.^{7,8)}.

Zur Etablierung der α -ständigen Aminogruppe wurden wiederum drei Verfahren untersucht:

1. Reduktive Aminierung der Natriumenolate **5a**, **5b** mit den Aminen **8a-c** und NaCNBH_3 .
2. Sauer katalysierte Addition der Amine an **7a,b**.
3. Mannich-Reaktion von **6a,b** mit Formaldehyd und den gewünschten Aminen unter Decarboxylierung aber ohne Amineliminierung⁹⁾.

Zur Darstellung von **1,2a-c** eignen sich diese drei Methoden unterschiedlich gut.

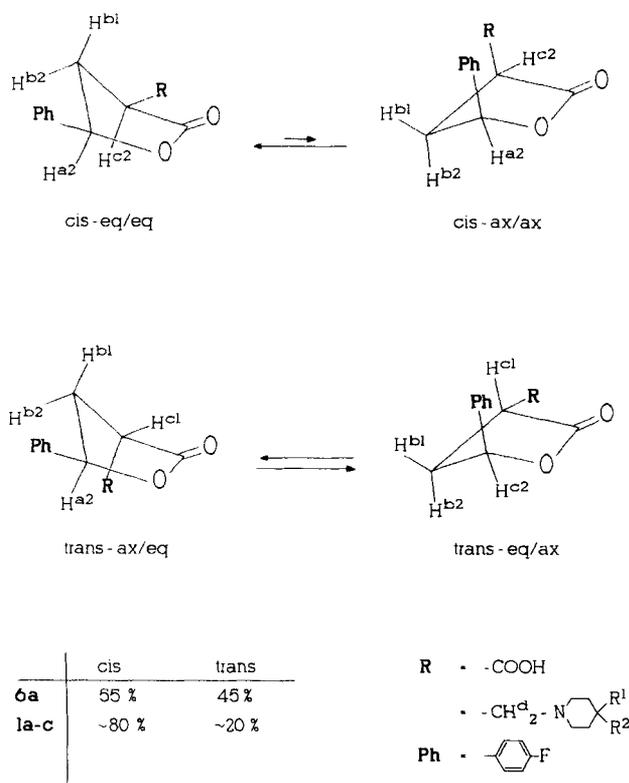
Die reduktive Aminierung von **5a,b** mit NaCNBH_3 konnte nur zur Synthese von **2b** genutzt werden. Bei der Darstellung von **1a-c** und **2a,c** häuften sich Nebenreaktionen. Die Produkte konnten zwar spektroskopisch nachgewiesen werden, Isolierungsversuche verliefen jedoch unbefriedigend. Die Mannich-Reaktion unter Decarboxylierung gelang nur mit 4-Methylpiperidin und **6b**. Bei analogen Versuchen mit den komplizierten Aminen blieben **6a,b** unverändert.

Als Methode der Wahl erwies sich die Addition der Amine an **7a,b**. Alle Zielverbindungen (**1,2a-c**) wurden so problemlos und in guten Ausb. erhalten.

Stereochemischer Teil

Bei den Zielverbindungen und den carboxylierten Zwischenprodukten sind stereochemische Gesichtspunkte zu diskutieren. So zeigen die $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren aller 3,5-disubstituierten Lactone (**1a-c**, **6a**) doppelte Signalsätze, was auf *cis-trans* Isomerengemische hinweist.

Schema 3 Stereoisomere der γ -(4-Fluorphenyl)-lactone **1a-c**, **6a**



Warum eine *trans*-Anordnung nicht "automatisch" sterisch begünstigt ist, zeigt die räumliche Darstellung der Lactone (Schema 3): Durch die für γ -Butyrolactone röntgenstrukturanalytisch^{2,10)} belegte envelope-Konformation des Lactonringes stehen die Substituenten in 3-, 4- und 5-Stellung entweder axial oder equatorial.

Im Konformerengleichgewicht der *trans*-Isomeren steht ein Substituent stets sterisch ungünstig axial. Nur in den *cis*-Isomeren können beide Substituenten günstige equatoriale Positionen einnehmen. Die bis-axiale Konformation dürfte keine Rolle spielen. So überrascht es nicht, daß der *cis*-Anteil bei kleinem α -Substituenten (**6a**) leicht (55/45%) und bei größerem deutlich (ca. 80/20%) überwiegt.

Die qualitative und quantitative Zuordnung der Isomeren kann über die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erfolgen. Relativ leicht gelingt dies bei den α -Carboxylactonen, da hier das α -ständige Proton H^c mit D_2O austauscht. Das vereinfacht das Spektrum und ermöglicht eine sichere Zuordnung und Analyse aller Signale auch ohne NOE-Experimente.

Entscheidend für die Zuordnung der Signale zur *cis*- bzw. *trans*-Form sind die Kopplungskonstanten von H^{b1} zu den Nachbarprotonen H^{a2} und H^{c2} bzw. H^{c1} . In der bisequatorialen *cis*-Form liegen Diederwinkel von ca. 150° vor, und die Kopplungskonstanten sind >10 Hz, in der *trans*-Form liegen sie unter 10 Hz. Kürzlich bestätigten Hoyer und Hanson¹¹⁾ diese Werte für andere α,γ -disubstituierte Butyrolactone. Über die Kopplungskonstante gelang auch die Zuordnung der Signale und über deren Integration - insbesondere von H^{a2} - die quantitative Abschätzung. Die Gemische **1a-c** wurden in gleicher Weise analysiert.

Wie erwartet zeigten die $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren der 3,4-disubstituierten Lactone ebenfalls doppelte Signalsätze. Auch hier liegen *cis-trans*-Isomerengemische vor. Schema 4 macht deutlich, warum bei **6b** und den Zielverbindungen **2a-c** die *trans*-eq/eq-Strukturen sterisch begünstigt sind und daher quantitativ überwiegen. Für die *trans*-

Tab. 1: $^1\text{H-NMR}$ -Parameter (d, Hz) von **6a** (DMSO-d_6 , 250 MHz) f

Proton	cis	trans
H^{a2}	5.55 dd	5.69 dd
H^{b1}	2.35 ddd	2.49 ddd
H^{b2}	2.92 ddd	2.86 ddd
H^{c1}	-	3.80 dd*)
H^{c2}	3.98 dd*)	-
<hr/>		
$J_{\text{H}^{b1}, \text{H}^{b2}}$	-12.5	-13.0
$J_{\text{H}^{a2}, \text{H}^{b1}}$	10.0	8.1
$J_{\text{H}^{a2}, \text{H}^{b2}}$	6.2	6.8
$J_{\text{H}^{b1}, \text{H}^{c1}}$	-	9.7
$J_{\text{H}^{b1}, \text{H}^{c2}}$	10.8	-
$J_{\text{H}^{b2}, \text{H}^{c1}}$	-	3.6
$J_{\text{H}^{b2}, \text{H}^{c2}}$	9.0	-

*) Signal verschwindet bei Zugabe von D_2O

ständigen Protonen H^{b2} und H^{c1} wird $J = 10.7$ Hz gefunden, charakteristisch für axiale Wechselwirkungen. Der Austausch von H^{c1} mit D_2O führt auch bei **6b** zu einem vereinfachten Spektrum, so daß alle Signale relativ leicht dem *cis*- bzw. *trans*-Isomeren zugeordnet werden können (entspr. Daten: Tab. 2).

Über die Integration der H^a -Signale ermittelten wir für **6b** und **2a** ein Isomerengemisch von ca. 8% *cis* zu 92% *trans*, **2a** und **2c** liegen ausschließlich in der *trans*-Form vor.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben, Geräte:

Schmp.: Lindström, uncorr.- IR: SP 1000, SP 3200 Pye Unicam, Feststoffe als KBr-Preßlinge, Öle als Film, Wellenzahl (cm^{-1}), 1H -NMR: AC 250 Bruker (250 MHz), int. Stand. TMS.- MS: CH7 Varian, 70 eV; VG 70250 S-VG-Analytical, int. Stand. Perfluorkerosin.- Weitere Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl.¹²⁾

A. α -Formylbutyrolactone **5a,b**, Allg. Vorschrift

2.4 g (0.1 mol) gereinigtes NaH werden in 20 ml absol. Ether suspendiert. Unter Feuchtigkeitsausschluß werden 0.5 ml absol. Ethanol und dann unter Rühren eine Lösung von 7.4 g (0.1 mol) Ameisensäureethylester und 0.1 g mol des entspr. Lactons in ausreichender Menge absol. Ether zuge tropft. Man rührt über Nacht bei Raumtemp. (RT), saugt das gebildete Natriumenolat ab, wäscht mit trockenem Ether und trocknet i. Vac. bis zur Gewichtskonstanz.

B. α -Carboxylierte Butyrolactone **6a,b**, Allg. Vorschrift

0.031 mol des entspr. γ -Butyrolactons werden mit 45 ml handelsüblichem Methoxymagnesium-methylcarbonat (MMC) (2 molar in DMF) versetzt und unter N_2 6 h auf $140^\circ C$ erwärmt. Nach Abkühlen werden unter Rühren vorsichtig 100 ml $6-10^\circ C$ kalte 6N-HCl und 100 ml Ether zugefügt. Es wird 1 h bei RT gerührt, die Etherphase abgetrennt und die wäßrige Phase mit 3 x 100 ml Ether ausgeschüttelt. Die Etherextrakte werden mit 4 x 100 ml Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, i. Vac. eingedampft, und der Rückstand wird umkristallisiert.

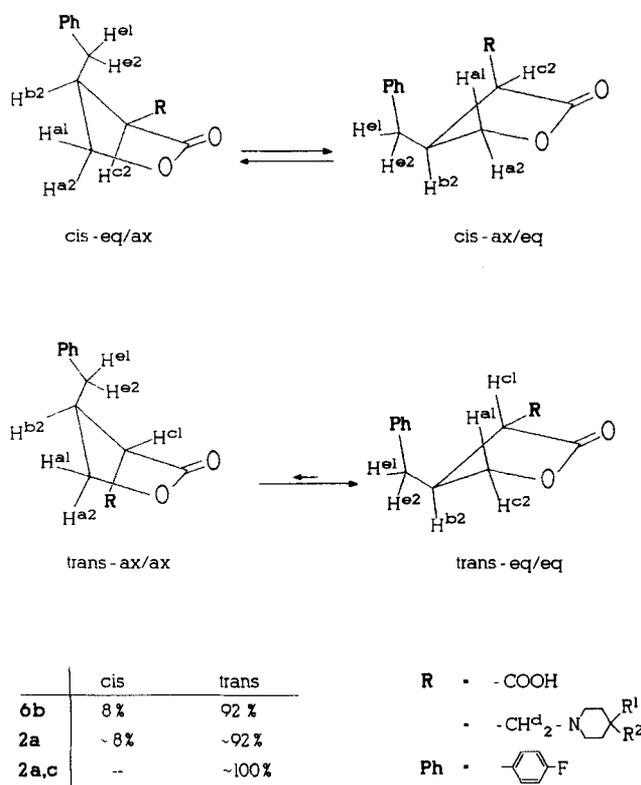
C. α -Methylen- γ -butyrolactone **7a,b**, Allg. Vorschrift

Zu 9.3 mmol des entspr. α -Carboxy- γ -butyrolactons werden unter Rühren 10 ml einer Vorratslösung gegeben, bestehend aus 1.1 g Natriumacetat in 40 ml Eisessig, 29.2 ml 30proz. Formalinlösung und 10 ml Diethylamin. Man beläßt 5 min bei RT, erhitzt 10 min auf dem Wasserbad, versetzt mit 50 ml Wasser und extrahiert erschöpfend mit Ether. Die vereinigten Etherphasen werden mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung, N-HCl und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vac. eingedampft. Flüssige Rückstände werden destilliert.

D. α -Aminomethyl- γ -butyrolactone durch Aminaddition an **7a,b**, Allg. Vorschrift

0.1 mol α -Methylen- γ -butyrolacton **7** werden in 50 ml Ether/Ethanol 1:1 gelöst und mit 0.1 mol des entspr. Amins und 5 ml Eisessig 2 d bei RT belassen. Dann entfernt man das Lösungsmittelgemisch i. Vac., bringt mit 2N- NH_3 auf pH 8-9, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel i. Vac.

Schema 4 Stereoisomere der β -(4-Fluorbenzyl)-lactone **2a-c**, **6b**



Tab. 2: 1H -NMR-Parameter (d, Hz) von **6b** (DMSO- d_6 , 250 MHz)

Proton	trans	cis
H^{a1}	3.99 dd	4.09 dd
H^{a2}	4.39 dd	4.26 dd
H^{b2}	3.13 dddd	1)
H^{c1}	3.51 d [*])	-
H^{c2}	-	3.57 d [*])
H^{e1}	2.75 dd	2.62 dd
H^{e2}	2.84	1)

$J_{H^{a1}, H^{a2}}$	-8.9	-8.9
$J_{H^{e1}, H^{e2}}$	-13.6	-13.6
$J_{H^{a1}, H^{b2}}$	8.3	9.2
$J_{H^{a2}, H^{b2}}$	7.7	7.7
$J_{H^{b2}, H^{c1}}$	10.7	-
$J_{H^{b2}, H^{c2}}$	-	8.9
$J_{H^{b2}, H^{e1}}$	7.7	9.5
$J_{H^{b2}, H^{e2}}$	6.5	1)

^{*}) Signal verschwindet bei Zugabe von D_2O

1) nicht eindeutig zuzuordnen

4-(4-Fluorbenzoyl)-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (**3**)

100 ml einer 20proz. K_2CO_3 -Lösung werden mit 36,4 g (0,2 mol) 4-Fluorphenyl-benzoylpropionsäure und 18 ml 38proz. Formalinlösung 14 d bei RT belassen, dann mit 30 ml konz. HCl versetzt und 30 min auf dem Wasserbad erhitzt. Die abgekühlte Mischung extrahiert man erschöpfend mit Dichlormethan. Die vereinigten org. Phasen werden mit 10proz. Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Man trocknet über Na_2SO_4 und dampft i. Vac. ein. Umkristallisation aus Methanol: Farblose Kristalle, Ausb. 25,0 g (60%), Schmp. 72-73°C.- $C_{11}H_9FO_3$ (208,2) Ber. C 63,5 H 4,36 F 9,1 Gef. C 63,3 H 4,35 F 9,1.- IR (KBr): 1680 (C=O), 1775 (Lacton-C=O) cm^{-1} .- 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7,27-8,09 (m, 4H arom.), 4,66 (dd, 1H, H^{a2} , J = 8,7/8,4 Hz), 4,54 (dddd, 1H, H^{b2} , J = 8,4/5,2/6,2/8,9 Hz), 4,45 (dd, 1H, H^{a1} , J = 8,7/5,2 Hz), 2,92 (dd, 1H, H^{c2} , J = 17,7/18,9 Hz), 2,84 (dd, 1H, H^{c1} , J = 17,7/16,2 Hz).

4-(4-Fluorphenylmethyl)-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (**4b**)

20,8 g (0,1 mol) **3** werden in 250 ml Eisessig mit 0,3 g Pd/C bei RT und Atmosphärendruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vac. abgedampft. Der Rückstand wird destilliert.

Farblose Flüssigkeit, Ausb. 16,5 g (85%), Sdp._{0,06} 109-110°C.- $C_{11}H_{11}FO_2$ (194,2) Ber. C 68,0 H 5,71 F 9,8 Gef. C 67,6 H 5,69 F 10,2.- IR (KBr): 1780 (C=O) cm^{-1} .- 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7,13-7,28 (m, 4H arom.), 4,29 (dd, 1H, H^{a2} , J = 8,75/7,07 Hz), 3,98 (dd, 1H, H^{a1} , J = 8,75/6,41 Hz), 2,81 (dddd, 1H, H^{b2} , J = 6,41/7,07/7,22/8,09/7,51 Hz), 2,73 (d, 2H, H^c , J = 7,51 Hz), (dd, 1H, H^{c2} , J = 17,27/8,09 Hz), 2,28 (dd, 1H, H^{c1} , J = 17,27/7,22 Hz).

Natriumenolat von 5-(4-Fluorphenyl)-3-formyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (**5a**)

Wie unter A beschrieben aus 23,0 g (0,1 mol) **4a** mit 2,4 g (0,01 mol) NaH und 7,4 g (0,1 mol) Ameisensäureethylester: Beigefarbener Feststoff, Ausb. 18,9 g (82%).- $C_{11}H_8FO_3Na$ (230,2).- IR (KBr): 1600 (C=C), 1690 (C=O) cm^{-1} . **5a** wurde als Rohprodukt weiter umgesetzt.

Natriumenolat von 4-(4-Fluorphenylmethyl)-3-formyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (**5b**)

Wie unter A beschrieben aus 19,4 g (0,1 mol) **4b** durch Umsetzen mit 2,4 g (0,01 mol) NaH und 7,4 g (0,1 mol) Ameisensäureethylester. Beigefarbener Feststoff, Ausb. 19,5 g (80%).- $C_{12}H_{10}FO_3Na$ (244,2).- IR (KBr): 1600 (C=C), 1690 (C=O) cm^{-1} . **5b** wurde als Rohprodukt weiter umgesetzt.

5-(4-Fluorphenyl-3-methylen-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (**7a**)

a) Unter N_2 werden 3,1 g (2,5 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd mit 3,5 g (0,05 mol) gereinigten Zinkstücken (nacheinander behandelt mit 2N-HCl (10 min), Wasser, Aceton, Ether, und bei 125°C getrocknet⁸⁾) versetzt. Dann werden 7,2 g (37 mmol) α -Brommethylacrylsäureethylester zuge tropft, wobei die Reaktionstemp. 40-50°C betragen soll. Man erhitzt 2 h zum Sieden und filtriert nach Erkalten vom nicht umgesetzten Zn ab. Es wird mit 200 ml 2N-HCl und 20 g Eis hydrolysiert und mit Ether erschöpfend extrahiert. Die org. Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und i. Vac. destilliert. Farblose Flüssigkeit, Ausb. 0,8 g (46%), Sdp._{0,05} 91°C.- $C_{11}H_9FO_2$ (192,2) Ber. C 68,8 H 4,72 F 9,9 Gef. C 68,9 H 4,86 F 9,7.- IR (KBr): 1670 (=CH₂); 1770 (C=O) cm^{-1} .- 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7,10-7,55 (m, 4H arom.), 6,10 (dd, 1H, H^{d2} , J = 2,5/2,9/ Hz), 5,77 (ddd, 1H, H^{d1} , J = 2,5/2,5/2,9 Hz), 5,39 (dd, 1H, H^{a2} , J = 6,8/7,8 Hz), 3,43 (dddd, 1H, H^{b2} , J = 17,0/7,8/2,5/2,5 Hz), 2,83 (dddd, 1H, H^{b1} , J = 17,0/6,8/2,9/2,9 Hz).

b) Wie unter C beschrieben werden 1,65 g (9,3 mmol) **5a** mit 10 ml Vorratslösung versetzt und zu **7a** abgebaut: 0,75 g (42%).

4-(4-Fluorphenylmethyl)-3-methylen-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (**7b**)

Wie unter C beschrieben werden 2,2 g (9,3 mmol) **6b** mit 10 ml Vorratslösung versetzt und zu **7b** abgebaut: Farblose hygroskopische Flüssigkeit, Ausb. 1,0 g (53%), Sdp._{0,05} 110-111°C.- $C_{12}H_{11}FO_2$ (206,2), HR-MS: Ber. 206,0752 Gef. 206,0743.- IR (KBr): 1670 (=CH₂), 1770 (C=O) cm^{-1} .- 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7,13-7,31 (m, 4H arom.), 6,10 (d, 1H, H^{d1} , J = 2,4 Hz), 5,57 (d, 1H, H^{d2} , J = 2,4 Hz), 4,40 (dd, 1H, H^{a2} , J = 8,8/8,4 Hz), 4,05 (dd, 1H, H^{a1} , J = 8,8/5,2 Hz), 3,45 (m, 1H, H^{b2} , J = 5,2/8,4/8,8/6,4 Hz), 2,98 (dd, 1H, H^{c2} , J = 13,6/6,4 Hz), 2,80 (dd, 1H, H^{c1} , J = 13,6/8,8 Hz).

cis/trans-5-(4-Fluorphenyl)-2-oxo-4,5-dihydro-3H-furan-3-carbonsäure (**6a**)

Wie unter B beschrieben werden 5,6 g (31 mmol) **4a** mit MMC umgesetzt. Umkristallisation aus absol. Ether. Farblose Kristalle, Ausb. 2,9 g (42%), Schmp. 80-83°C.- $C_{11}H_9FO_4$ (224,2) Ber. C 58,9 H 4,05 F 8,5 Gef. C 58,8 H 4,03 F 8,5.- IR (KBr): 1730 (COOH), 1780 (Lacton C=O) cm^{-1} .- 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm), *cis*-Isomer: 13,25 (s, 1H, COOH), 7,10-7,60 (m, 4H arom.), weitere Daten: Tab. 1.- *trans*-Isomer: 13,25 (s, 1H, COOH), 7,10-7,60 (m, 4H arom.), weitere Daten: Tab. 1.

cis/trans-4-(4-Fluorphenylmethyl)-2-oxo-4,5-dihydro-3H-furan-3-carbonsäure (**6b**)

Wie unter B beschrieben werden 6,0 g (31 mmol) **4b** mit MMC umgesetzt. Umkristallisation aus Ether. Farblose Kristalle, Ausb. 4,2 g (57%), Schmp. 78-79°C.- $C_{12}H_{11}FO_4$ (238,2) Ber. C 60,5 H 4,65 F 8,0 Gef. C 61,0 H 4,67 F 8,0.- IR (KBr): 1730 (COOH), 1780 (Lacton-C=O) cm^{-1} .- 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm), *trans/cis*-Isomer: 12,90 (s, 1H, COOH), 7,10-7,27 (m, 4H arom.), weitere Daten: Tab. 2.

cis/trans-5-(4-Fluorphenyl-3-(4-methylpiperidinomethyl)-4,5-dihydro-2(3H)-furanon-Hydrochlorid (**1a**)

Wie unter D beschrieben werden 1,9 g (0,01 mol) **7a** mit 0,98 g (10 mmol) 4-Methylenpiperidin umgesetzt. Hydrochloridfällung mit trockenem HCl-Gas aus absol. Toluol; Umkristallisation aus Isopropanol. Farblose Kristalle, Ausb. 1,3 g (40%), Schmp. 157-160°C.- $C_{17}H_{23}ClFNO_2$ (327,8) Ber. C 62,3 H 7,07 N 4,3 F 5,8 Gef. C 62,0 H 7,09 N 4,2 F 5,7.- IR (KBr): 1775 (C=O), 2740-3000 (CH) cm^{-1} .- 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm), *cis*-Isomer: 11,20 (s, 1H, NH⁺), 7,27-7,54 (m, 4H arom.), 5,47 (dd, 1H, H^{a2} , J = 11,3/5,6 Hz), 3,20-3,80 (m, 2H, H^{b1} , H^{d2}), 3,19 (m, 1H, H^{c2}), 2,60-3,10 (m, 2H, H^{b1} , H^{b2} , J = 11,3/5,6 Hz), 1,50-3,80 (m, 9H, Piperidin), 0,91 (d, 3H, CH₃, J = 8,9 Hz).- *trans*-Isomer: 7,26-7,46 (m, 4H arom.), 5,73 (dd, 1H, H^{a2} , $^3JH^{a2}H^{b1}$ = 8,9, $^3JH^{a2}H^{b2}$ = 4,5 Hz), alle anderen Signale nicht eindeutig festlegbar bzw. identisch mit der *cis*-Form.

cis/trans-5-(4-Fluorphenyl)-3[4-(2-oxo-1-benzimidazoliny)]-piperidinomethyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (**1b**)

Wie unter D beschrieben werden 1,9 g (10 mmol) **7a** mit 2,2 g (10 mmol) 4-(2-Oxo-1-benzimidazoliny)]-piperidin umgesetzt. Umkristallisation aus Diisopropylether. Farblose Kristalle, Ausb. 1,3 g (32%), Schmp. 172°C.- $C_{23}H_{24}FN_3O_3$ (409,5) Ber. C 67,5 H 5,91 N 10,3 F 4,6 Gef. C 67,3 H 5,92 N 10,1 F 4,4.- IR (KBr): 1780 (C=O), 1690 (-CONH) cm^{-1} .- 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm), *cis*-Isomer: 10,86 (s, 1H, NH), 7,26-7,52 (m, 4H, F-Ar), 6,98-7,17 (m, 4H, Ar), 5,47 (dd, 1H, H^{a2} , J = 11,0/5,9 Hz), 4,15 (m, 1H, N-CH), 3,19 (m, 1H, H^{c2}), 3,04 + 2,99 (2 x dd, 2H, H^{d1} , H^{d2} , $^2JH^{d1}H^{d2}$ = 11,8 Hz), 2,60-2,90 (m, 1H, H^{b2} , J = 5,9 Hz), 2,20-2,45 (m, 1H, H^{b1} , J = 11,0 Hz), 1,64-2,90 (m, 8H, Piperidin).- *trans*-Isomer: 7,25-7,47 (m, 4H, F-Ar), 5,70 (dd, 1H, H^{a2} , $^3JH^{a2}H^{b1}$ = 6,5, $^3JH^{a2}H^{b2}$ = 5,9 Hz). Alle anderen Signale nicht eindeutig festgelegt bzw. identisch mit dem *cis*-Isomer.

cis/trans-3-[4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-piperidinomethyl]-5-(4-fluorphenyl)-4,5-dihydro-2(3H)-furanon-Hydrochlorid (1c)

Wie unter **D** beschrieben werden 1.9 g (10 mmol) **7a** mit 2.1 g (10 mmol) 4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidin umgesetzt. Umkristallisation aus Isopropanol. Farblose Kristalle, Ausb. 1.1 g (25%), Schmp. 161-163°C.- C₂₂H₂₄ClFNO₃Cl (440.4) Ber. C 60.0 H 5.49 N 3.2 Cl 16.1 F 4.3 Gef. C 60.2 H 5.70 N 3.1 Cl 15.1 F 4.3.- IR (KBr): 1775 (C=O), 2500 (NH⁺), 2900 (OH) cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm), *cis*-Isomer: 7.43-7.52 (m, 4H, Cl-Ar), 7.27-7.55 (m, 4H, F-Ar), 5.66 (s, 1H, OH), 5.50 (dd, 1H, H^{a2}, J = 11.3/5.9 Hz), 3.20-3.80 (m, 2H, H^d), 3.14 (m, 1H, H^{e2}), 2.40-2.80 (m, 2H, H^{b1}, H^{b2}, J = 11.3/5.9 Hz), 1.70-3.80 (m, 8H, Piperidin).- *trans*-Isomer: 5.76 (dd, 1H, H^{a2}, J = 5.9/4.2 Hz), alle anderen Signale nicht eindeutig festlegbar bzw. identisch mit *cis*-Isomer.

cis/trans-4-(4-Fluorphenylmethyl)-3-(4-methylpiperidinomethyl)-4,5-dihydro-2(3H)-furanon-Hydrochlorid (2a)

1.2 g (5 mmol) **6b** werden in 30-50 ml Ethanol gelöst und mit 0.5 g (5 mmol) 4-Methylpiperidin und 0.7 g 30proz. Formalinlösung versetzt. Nach 24 h bei RT wird das Lösungsmittel i. Vac. entfernt, mit verd. Ammoniaklösung auf pH 8-9 eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vac. entfernt. Das Rohprodukt wird in absol. Toluol aufgenommen und mit HCl-Gas als Hydrochlorid gefällt. Umkristallisation aus Isopropanol. Farblose Kristalle, Ausb. 0.6 g (35%), Schmp. 180°C Z.- C₁₈H₂₅FNO₂Cl (341.9) Ber. C 63.2 H 7.37 N 4.1 Cl 10.4 F 5.6 Gef. C 63.3 H 7.21 N 3.9 Cl 10.4 F 5.4.- IR (KBr): 1770 (C=O), 2510 (NH⁺) cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm), *trans*-Isomer: 11.04 (s, 1H, NH⁺), 7.14-7.44 (m, 4H, F-Ar), 4.12 (dd, 1H, H^{a2}, J = 8.8/7.4 Hz), 4.00 (dd, 1H, H^{a1}, J = 8.8/8.7 Hz), 3.10-3.50 (m, 2H, H^{d1}, H^{d2}), 2.80-3.10 (m, 3H, H^{b2}, H^{c1}, H^{e2}, J = 8.7/7.4/10.4/13.6 Hz), 2.67 (dd, 1H, H^{e1}, J = 13.6/10.4 Hz), 1.50-3.10 (m, 9H, Piperidin), 0.91 (d, 3H, CH₃, J = 6.0 Hz).- *cis*-Isomer: 11.31 (s, 1H, NH⁺), 3.60-3.90 (m, 2H, H^{a1}, H^{a2}, ²JH^{a1}H^{a2} = 8.8, ³JH^{a1}H^{b2} = 8.7, ³JH^{a2}H^{b2} = 7.4, ³JH^{b2}H^{e1} = 10.4), alle anderen Signale nicht eindeutig festlegbar bzw. identisch mit der *trans*-Form.

trans-4-(Fluorphenylmethyl)-3-[4-(2-oxo-1-benzimidazolyl)-piperidinomethyl]-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (2b)

Zu 5 g Molekularsieben 5 Å in 100 ml Dimethoxyethan werden 2.2 g (10 mmol) 4-(2-Oxo-1-benzimidazolyl)-piperidin und 0.05 mol konz. H₂SO₄ gegeben. Den gebildeten Niederschlag löst man durch Zugabe von absol. Methanol und gibt 2.4 g (10 mmol) **5b** zu. Mit konz. H₂SO₄ wird auf pH 4-5 eingestellt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend werden 6.3 g (0.1 mol) NaCNBH₃ zugegeben und mit konz. H₂SO₄ wieder auf pH 4-5 eingestellt. Nach 24 h Rühren bei RT wird abfiltriert und mit Methanol

gewaschen. Das Filtrat wird mit konz. HCl auf pH 1 eingestellt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und mit 2 x 50 ml Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wird unter Eiskühlung mit 2N-NH₃ alkalisiert und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vac. entfernt. Umkristallisation aus Diisopropylether/Isopropanol. Farblose Kristalle, Ausb. 0.8 g (20%), Schmp. 180-182°C.- C₂₄H₂₆FN₃O₃ (423.5) Ber. C 68.1 H 6.19 N 9.9 F 4.5 Gef. C 68.0 H 6.31 N 9.9 F 4.4.- IR (KBr): 1690 (CONH), 1770 (C=O) cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 10.74 (s, 1H, NH), 7.05-7.28 (m, 4H, F-Ar), 6.95-7.15 (m, 4H, Ar), 4.15 (m, 1H, N-CH), 4.08 (dd, 1H, H^{a2}, J = 8.9/7.7 Hz), 3.97 (dd, 1H, H^{a1}, J = 8.9/7.7 Hz), 2.50-3.10 (m, 6H, H^{b2}, J = 7.7/7.7, H^{c1}, H^{d1}, H^{d2}, H^{e1}, H^{e2}), 1.55-2.40 (m, 8H, Piperidin).

trans-3-[4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-piperidinomethyl]-4-(4-fluorphenylmethyl)-4,5-dihydro-2(3H)-furanon-Hydrochlorid (2c)

Wie unter **D** beschrieben werden 2.1 g (10 mmol) **7b** mit 2.1 g (10 mmol) 4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidin umgesetzt. Umkristallisation aus Isopropanol. Farblose Kristalle, Ausb. 2.9 g (65%), Schmp. 162°C Z.- C₂₃H₂₆ClFNO₃Cl (454.4) Ber. C 60.8 H 5.77 N 3.1 Cl 15.6 F 4.2 Gef. C 60.8 H 5.96 N 3.2 Cl 15.5 F 3.6.- IR (KBr): 1785 (C=O), 2500 (NH⁺), 3400 (OH) cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.46 (s, 1H, NH⁺), 7.44-7.53 (m, 4H, Cl-Ar), 7.14-7.43 (m, 4H, F-Ar), 5.65 (s, 1H, OH), 4.13 (dd, 1H, H^{a2}, J = 8.3/7.7 Hz), 4.05 (dd, 1H, H^{a1}, J = 8.3/8.9 Hz), 3.20-3.60 (m, 4H, H^{d1}, H^{d2}, H^{e1}, H^{e2}), 2.93 (m, 1H, H^{b2}, J = 8.9/7.7 Hz), 2.50-2.80 (m, 1H, H^{c1}), 1.80-3.60 (m, 8H, Piperidin).

Literatur

22. Mitt.: J. Lehmann, M. Neugebauer und N. Marquardt, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 117 (1990).
- J. Lehmann, F. Knoch und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 807 (1988).
- J. Rothe und H. Zimmer, J. Org. Chem. 24, 586 (1959).
- C.R. Hutchinson, J. Org. Chem. 39, 1854 (1974).
- A.D. Harmon und C.R. Hutchinson, J. Org. Chem. 40, 3474 (1975).
- J. Martin, P.C. Watts und F. Johnson, J. Org. Chem. 39, 1676 (1974).
- E. Öhler, K. Reiningner und U. Schmidt, Angew. Chem. 82, 480 (1970).- Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 9, 457 (1970).
- T. Rasche, Dissertation Bonn 1982.
- E.E. van Tamelen und S. Rosenberg Bach, J. Am. Chem. Soc. 77, 4683 (1955); 80, 3079 (1958).
- S.A.M. Tayyeb Hussain, W.D. Ollis, C. Smith und J.F. Stoddart, J. Chem. Soc. Perk. Trans I, 1975, 1480.
- T.R. Hoye und P.R. Hanson, J. Org. Chem. 56, 5092 (1991).
- A. Radwansky, Dissertation Hamburg 1991.

[Ph 15]