

## Darstellung und Eigenschaften der Enantiomere des selektiven Antimuscarinikums 1-Cyclohexyl-1-phenyl-4-piperidino-1-butanol (Hexahydro-Difenidol)

Reinhold Tacke<sup>\*)\*\*</sup>, Carsten Strohmann<sup>a</sup>, Stefan Sarge<sup>b</sup>, Heiko K. Cammenga<sup>b</sup>, Dietmar Schomburg<sup>c</sup>, Ernst Mutschler<sup>d</sup> und Günter Lambrecht<sup>d</sup>

Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Universität Braunschweig<sup>a</sup>, Hagenring 30, D-3300 Braunschweig

Institut für Physikalische und Theoretische Chemie der Technischen Universität Braunschweig<sup>b</sup>, Hans-Sommer-Straße 10, D-3300 Braunschweig

GBF (Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH)<sup>c</sup>, Mascheroder Weg 1, D-3300 Braunschweig

Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler der Universität Frankfurt<sup>d</sup>, Theodor-Stern-Kai 7, Geb. 75A, D-6000 Frankfurt/Main

Eingegangen am 2. September 1988

**Keywords:** Difenidol, (*R*)- und (*S*)-hexahydro- / Antimuscarinic properties / Muscarinic receptor subtypes

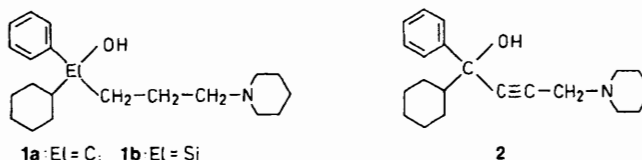
Durch Racematspaltung mit (*S*)- bzw. (*R*)-Mandelsäure wurden die Enantiomere von 1-Cyclohexyl-1-phenyl-4-piperidino-2-butin-1-ol [(*R*)-**2** und (*S*)-**2**] dargestellt (Enantiomerenreinheit:  $ee = 99.7\%$ , kalorimetrische Analyse). Katalytische Hydrierung (Pd/C-Kontakt) von (*R*)-**2** und (*S*)-**2** ergab die Enantiomere von 1-Cyclohexyl-1-phenyl-4-piperidino-1-butanol [(*R*)- und (*S*)-Hexahydro-Difenidol, (*R*)-**1a** und (*S*)-**1a**], die als Hydrochloride [(*R*)-**1a** · HCl und (*S*)-**1a** · HCl] isoliert wurden ( $ee = 99.7\%$ ). Die absolute Konfiguration der Enantiomere von **1a** und **2** wurde durch Röntgenkristallstrukturanalyse des Mandelats (*S*)-**1a** · (*R*)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(OH)COOH bestimmt. (*R*)-Hexahydro-Difenidol [(*R*)-**1a**] und (*R*)-**2** besitzen eine höhere Affinität zu den atrialen M2 $\alpha$ - und ilealen M2 $\beta$ -Muscarinrezeptoren des Meerschweinchens als die entsprechenden Antipoden (*S*)-**1a** und (*S*)-**2** (atrialer Stereoselektivitätsindex: 17 bzw. 8.6; ilealer Stereoselektivitätsindex: 193 bzw. 44). Darüber hinaus besitzen (*R*)-**1a** und (*R*)-**2** eine signifikant höhere Affinität zu den M2 $\beta$ -Rezeptoren des Ileums als zu den M2 $\alpha$ -Rezeptoren des Atriums und sind somit wertvolle Modellverbindungen zur Identifizierung und Charakterisierung von muscarinischen M2-Subtypen (Atrium/Ileum-Quotient: 21 bzw. 10). Im Gegensatz hierzu vermögen die schwächer wirksamen (*S*)-Enantiomere von **1a** und **2** nicht zwischen den M2 $\alpha$ - und M2 $\beta$ -Rezeptoren zu unterscheiden.

Kürzlich haben wir über die Darstellung der Racemate der selektiven Antimuscarinika Hexahydro-Difenidol (*rac*-**1a**) und Hexahydro-Sila-Difenidol (*rac*-**1b**) berichtet<sup>1)</sup>. Die Silicium-Verbindung *rac*-**1b** ist aufgrund ihres antimuscarinischen Selektivitätsprofils zu einer wichtigen Modellsubstanz geworden, die in der experimentellen Pharmakologie zur Subklassifizierung von Muscarinrezeptoren eingesetzt wird<sup>2-17)</sup>. Das Kohlenstoff-Analogon *rac*-**1a** besitzt ein von

### Preparation and Properties of the Enantiomers of the Selective Antimuscarinic Agent 1-Cyclohexyl-1-phenyl-4-piperidino-1-butanol (Hexahydro-Difenidol)

Using (*S*)- or (*R*)-mandelic acid as the resolving agent, the enantiomers of 1-cyclohexyl-1-phenyl-4-piperidino-2-butin-1-ol [(*R*)-**2** and (*S*)-**2**] were prepared (enantiomeric purity:  $ee = 99.7\%$ ; calorimetric analysis). Catalytic hydrogenation (Pd/C contact) of (*R*)-**2** and (*S*)-**2** yielded the enantiomers of 1-cyclohexyl-1-phenyl-4-piperidino-1-butanol [(*R*)- and (*S*)-hexahydro-difenidol, (*R*)-**1a** and (*S*)-**1a**] which were isolated as hydrochlorides [(*R*)-**1a** · HCl and (*S*)-**1a** · HCl,  $ee = 99.7\%$ ]. The absolute configuration of the enantiomers of **1a** and **2** was determined by an X-ray crystal structure analysis of the mandelate (*S*)-**1a** · (*R*)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(OH)COOH. (*R*)-Hexahydro-difenidol [(*R*)-**1a**] and (*R*)-**2** exhibit a higher affinity for the atrial M2 $\alpha$  and ileal M2 $\beta$  muscarinic receptors of the guinea pig than the respective antipodes (*S*)-**1a** and (*S*)-**2** (atrial stereoselectivity index: 17 and 8.6, respectively; ileal stereoselectivity index: 193 and 44, respectively). In addition, (*R*)-**1a** and (*R*)-**2** exhibit a significantly higher affinity for the M2 $\beta$  receptors of the ileum than for the M2 $\alpha$  receptors of the atrium (atrium/ileum ratio: 21 and 10, respectively). Thus, (*R*)-**1a** and (*R*)-**2** are valuable tools for the identification and characterization of muscarinic M2 subtypes. In contrast, the less potent (*S*)-enantiomers of **1a** and **2** do not differentiate between M2 $\alpha$  and M2 $\beta$  receptors.

der Silicium-Verbindung abweichendes Selektivitätsprofil und ist ebenfalls sehr gut zur Klassifizierung von Subtypen muscarinischer Rezeptoren geeignet<sup>2-6,8,9)</sup>.



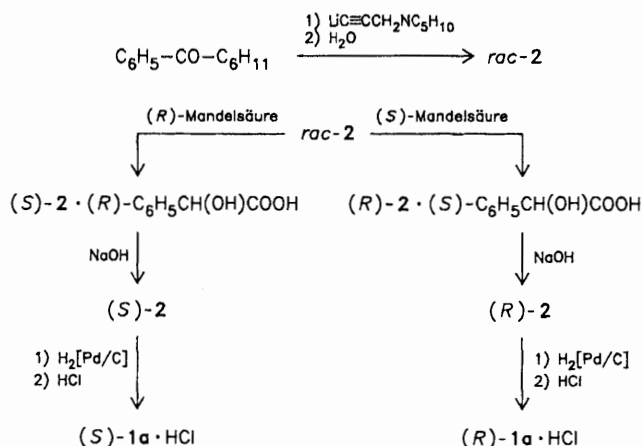
Da sowohl die absolute Wirkungsstärke als auch das Selektivitätsprofil von chiralen Antimuscarinika vom Struk-

<sup>\*)</sup> Neue Anschrift: Prof. Dr. R. Tacke, Institut für Anorganische Chemie der Universität Karlsruhe, Engesserstraße, D-7500 Karlsruhe 1.

turtyp des Hexahydro-Difenidols und Hexahydro-Sila-Difenidols sehr stark von der absoluten Konfiguration abhängen (vgl. Lit.<sup>18-21</sup>) und dort angegebene Referenzen), war die Verfügbarkeit der Enantiomere des Hexahydro-Difenidols und Hexahydro-Sila-Difenidols als Modellsubstanzen für die experimentelle Pharmakologie wünschenswert: Aus Gründen der Analogie (vgl. Lit.<sup>18-21</sup>) war zu erwarten, daß die (*R*)-konfigurierten Enantiomere von **1a** und **1b** den entsprechenden (*S*)-Antipoden bezüglich der antimuscarinischen Potenz und Selektivität überlegen sind. Es erschien deshalb lohnenswert, die Enantiomere von Hexahydro-Difenidol und Hexahydro-Sila-Difenidol zu synthetisieren. Da die Darstellung optisch aktiver Silanole in der Regel schwieriger und aufwendiger ist als die Herstellung struktur analoger Alkohole (vgl. hierzu Lit.<sup>21</sup>), haben wir uns zunächst der Synthese der Enantiomere der Kohlenstoff-Verbindung **1a** zugewandt, um dann später mit den hierbei gewonnenen Erfahrungen die Darstellung der Enantiomere des Sila-Analogons **1b** in Angriff zu nehmen. – Wir berichten hier über die Herstellung und pharmakologischen Eigenschaften von (*R*)-Hexahydro-Difenidol [(*R*)-**1a**] und (*S*)-Hexahydro-Difenidol [(*S*)-**1a**], die als Hydrochloride (*R*)-**1a** · HCl bzw. (*S*)-**1a** · HCl enantiomerenrein gewonnen wurden<sup>22</sup>. Außerdem werden Darstellung und pharmakologische Eigenschaften der von (*R*)-**1a** und (*S*)-**1a** abzuleitenden ungesättigten Derivate (*R*)-**2** und (*S*)-**2** beschrieben.

## Synthesen

Die Synthese der Enantiomere von Hexahydro-Difenidol (**1a**) erfolgte durch katalytische Hydrierung (Pd/C-Kontakt) der Enantiomere von 1-Cyclohexyl-1-phenyl-4-piperidino-2-butan-1-ol (**2**), die in enantiomerenreiner Form durch eine Racematspaltung von *rac*-**2** – unter Verwendung von (*S*)- bzw. (*R*)-Mandelsäure als Hilfsreagenz – zugänglich sind. *rac*-**2** wurde durch Umsetzung von Cyclohexylphenylketon mit 3-Piperidino-1-propin-1-yl-lithium – gefolgt von wässriger Aufarbeitung – hergestellt<sup>23</sup>.



Durch Racematspaltung wurden zunächst die gut kristallisierenden Mandelate (*R*)-**2** · (*S*)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(OH)COOH bzw. (*S*)-**2** · (*R*)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(OH)COOH erhalten, die durch dreimaliges fraktionierendes Kristallisieren aus Acetonitril

gereinigt wurden. Durch Umsetzung dieser Produkte mit Natronlauge wurden dann die gut kristallisierenden freien Basen (*R*)-**2** und (*S*)-**2** gewonnen. Deren zweimalige Kristallisation aus Aceton lieferte Präparate mit einer Enantiomerenreinheit von *ee* = 99.7%. Weiteres Umkristallisieren – sowohl der freien Basen als auch der entsprechenden Mandelate – führte zu keiner weiteren meßbaren Veränderung der physikalischen Eigenschaften (spezifische Drehungen, thermische Eigenschaften). Durch katalytische Hydrierung der so erhaltenen enantiomerenreinen Verbindungen (*R*)-**2** und (*S*)-**2** wurden dann die jeweiligen Enantiomere von **1a** erhalten, die anschließend – da sie als ölige, nicht kristallisierende Substanzen anfielen – durch Umsetzung mit Chlorwasserstoff in die entsprechenden Hydrochloride (*R*)-**1a** · HCl und (*S*)-**1a** · HCl übergeführt und als solche durch zweimaliges Kristallisieren aus 2-Propanol/Diethylether abschließend gereinigt wurden. Für die so erhaltenen Präparate wird auf die gleiche Enantiomerenreinheit geschlossen, wie sie für die Vorstufen (*R*)-**2** und (*S*)-**2** experimentell bestimmt wurde (*ee* = 99.7%).

Die absolute Konfiguration der Enantiomere von **1a** (bzw. **1a** · HCl) und **2** [bzw. **2** · C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(OH)COOH] wurde durch Röntgenstrukturanalyse des Mandelats (*S*)-**1a** · (*R*)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(OH)COOH ermittelt, das durch Umsetzung von (*S*)-**1a** mit (*R*)-Mandelsäure dargestellt wurde.

Die Enantiomerenreinheit von (*R*)-**2** und (*S*)-**2** wurde kalorimetrisch bestimmt. Die mit einem dynamischen Wärmestrom-Differenz-Kalorimeter ermittelten Schmelztemperaturen (*T*<sub>fus</sub>), Schmelzenthalpien ( $\Delta_{\text{fus}}H^\ominus$ ) und eutektischen Reinheiten (*X*) sind in Tab. 1 aufgeführt. Danach ergibt sich für (*R*)-**2** und (*S*)-**2** eine Enantiomerenreinheit von

Tab. 1. Kalorimetrisch bestimmte Daten von *rac*-**2**, (*R*)-**2** und (*S*)-**2**

Verbindung	<i>T</i> <sub>fus</sub> /°C	$\Delta_{\text{fus}}H^\ominus/\text{kJ mol}^{-1}$	<i>X</i> /mol-%
<i>rac</i> - <b>2</b>	134.4	40.2	
( <i>R</i> )- <b>2</b>	126.5	35.6	99.7
( <i>S</i> )- <b>2</b>	126.5	36.0	99.7

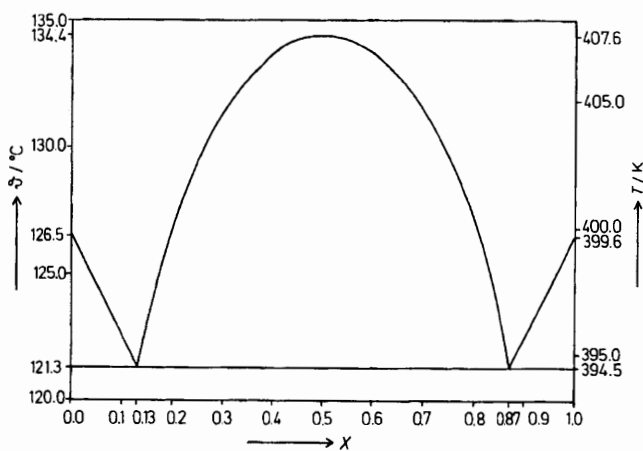


Abb. 1. Phasendiagramm des Systems (*R*)-**2**/*S*)-**2**

ee = 99.7%. Die beiden Enantiomere bilden ein dystekti-sches Phasensystem; Abb. 1 zeigt das mit den Daten aus Tab. 1 berechnete Phasendiagramm.

Da man davon ausgehen kann, daß die katalytische Hydrierung von (*R*)-**2** und (*S*)-**2** keine chemischen Veränderungen am Chiralitätszentrum beinhaltet und deshalb auch keine Veränderung der Enantiomerenreinheit mit sich bringt, wird für (*R*)-**1a** · HCl und (*S*)-**1a** · HCl auf die gleiche Enantiomerenreinheit geschlossen, wie sie für die Enantiomere von **2** kalorimetrisch bestimmt wurde (ee = 99.7%); eine direkte kalorimetrische Reinheitsbestimmung der Enantiomere von **1a** · HCl war nicht möglich, da sich die Substanzen beim Erhitzen zersetzen; Versuche zur <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopischen Reinheitsbestimmung auf der Stufe der freien Basen (*R*)-**1a** und (*S*)-**1a** in Gegenwart optisch aktiver Verschiebungsreagenzien – wie z. B. Eu(hfc)<sub>3</sub> – blieben ebenfalls erfolglos.

Die absoluten Konfigurationen der Enantiomere von **1a**, **2**, **1a** · HCl und **2** · C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(OH)COOH wurden auf der Grundlage der Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse des aus 2-Propanol/Diethylether (1:2) kristallisierenden Mandelats (*S*)-**1a** · (*R*)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(OH)COOH bestimmt. Letzteres wurde aus dem in Chloroform-Lösung linksdrehenden Hexahydro-Difenidol-hydrochlorid [(*S*)-**1a** · HCl] hergestellt, indem man die entsprechende Base (*S*)-**1a** freisetzt und diese dann mit (*R*)-Mandelsäure umsetzt. Die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse sind in Abb. 2 sowie in Tab. 3 und Tab. 4 zusammengefaßt.

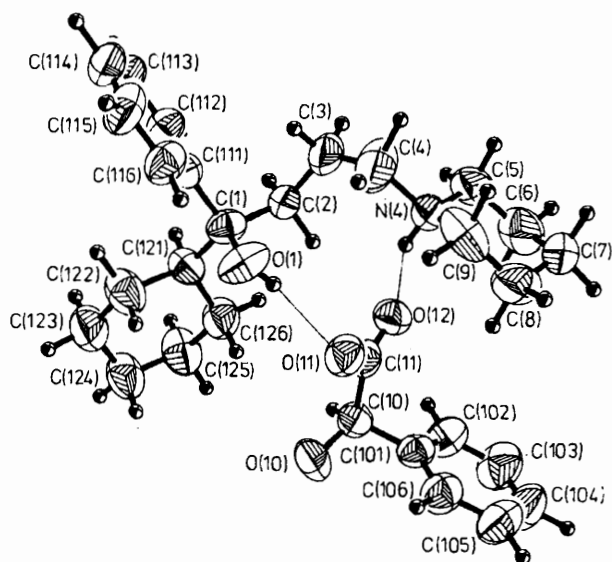


Abb. 2. Perspektivische Darstellung der Ionenpaar-Struktur von (*S*)-**1a** · (*R*)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(OH)COOH mit Angabe des Numerierungssystems

Die Bindungsparameter von (*S*)-**1a** · (*R*)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(OH)COOH liegen mit Ausnahme des extrem kurzen Abstands zwischen C(3) und C(4) (127 pm) in den üblicherweise gefundenen Bereichen. Die stark anisotropen Temperaturfaktoren (vgl. Abb. 2) weisen darauf hin, daß hier wahrscheinlich eine Fehlordnung vorliegt, die zu einer scheinbaren Bindungsverkürzung führt.

Im Kristallverband bilden Kation und Anion durch zwei Wasserstoffbrücken stabilisierte Ionenpaare. Diese werden zwischen dem O(1)-Atom der OH-Gruppe des Kations und dem O(11)-Atom der Carboxylat-Gruppe des Anions [O(1)···O(11) 285 pm] sowie zwischen dem N(4)-Atom der Ammonium-Gruppe des Kations und dem O(12)-Atom der Carboxylat-Gruppe des Anions [N(4)···O(12) 270.6 pm] ausgebildet. Die vom Kation angenommene Konformation der zentralen Propylen-Gruppe dürfte weitgehend durch die aufgrund der Wasserstoffbrücken vorgegebenen geometrischen Randbedingungen bestimmt sein [Torsionswinkel: C(1)–C(2)–C(3)–C(4) 92.7°, C(2)–C(3)–C(4)–N(4) 43.8°].

Die absolute Konfiguration des Kations [(*S*)-Konfiguration] ergibt sich aus der bekannten Konfiguration des Anions der eingesetzten (*R*)-Mandelsäure. Auch die Röntgenstrukturanalyse selbst ergibt aufgrund von drei voneinander unabhängigen Tests (*R*<sub>G</sub>-Wert-Vergleich, Analyse der „empfindlichsten“ Reflexe und Rogers-Test<sup>24</sup>) die „richtige“ absolute Konfiguration, wenngleich auch mit nicht ausreichender Signifikanz.

Da bei den beschriebenen chemischen Umwandlungen die Konfigurations-Erhaltung der zentralen Kohlenstoffatome vorausgesetzt werden kann, ergeben sich aus den Ergebnissen dieser Röntgenstrukturanalyse auch die absoluten Konfigurationen aller übrigen dargestellten Verbindungen.

### Pharmakologische Eigenschaften

Die Enantiomere von Hexahydro-Difenidol (**1a**) und **2** wurden an den Muscarinrezeptoren des elektrisch gereizten linken Atriums und der isolierten Longitudinalmuskulatur des Ileums des Meerschweinchens hinsichtlich ihrer antimuscarinischen Aktivität untersucht, wobei Arecaidinpropargylester<sup>2</sup> als Agonist diente.

In den letzten Jahren konnte mit Hilfe selektiver Antagonisten gezeigt werden, daß diese kardialen und ilealen Muscarinrezeptoren keine einheitliche Population darstellen, sondern als Subtypen klassifiziert werden können<sup>2–6,10–12,19–21,25,26</sup>. Wir haben vorgeschlagen<sup>3–6</sup>, die atrialen Muscarinrezeptoren als M2 $\alpha$ - und die ilealen als M2 $\beta$ -Rezeptoren zu bezeichnen.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen mit den Enantiomeren von **1a** (durchgeführt mit den entsprechenden Hydrochloriden **1a** · HCl) und mit den Enantiomeren von **2** an den M2 $\alpha$ - und M2 $\beta$ -Rezeptoren sind in Tab. 2 und Abb. 3 zusammengestellt.

Die Enantiomere von **1a** und **2** verhalten sich an den postsynaptischen M2 $\alpha$ -Rezeptoren des Atriums und an den M2 $\beta$ -Rezeptoren des Ileums als Antagonisten gegenüber dem selektiven muscarinischen Agonisten Arecaidinpropargylester.

Alle Verbindungen erfüllen die üblichen Kriterien<sup>27–29</sup> für einen rein kompetitiven Antagonismus. So sind z. B. die in Tab. 2 angeführten Steigungen in den Arunlakshana-Schild-Darstellungen von dem für einen kompetitiven Antagonismus theoretisch zu fordernden Wert von –1.00 nicht signifikant verschieden (*p* > 0.05).

Wie die Daten in Tab. 2 und Abb. 3 zeigen, sind die (*R*)-konfigurierten Enantiomere von **1a** und **2** sowohl am

Tab. 2. Pharmakologische Parameter für den Antagonismus zwischen Arecaidinpropargylester und den Enantiomeren von **1a** und **2** an den muscarinischen M2 $\alpha$ -Rezeptoren des elektrisch gereizten linken Atriums und an M2 $\beta$ -Rezeptoren der Longitudinalmuskulatur des Ileums vom Meerschweinchen

Verbindung	Atrium				Ileum				AI-Q <sup>d)</sup>
	pA <sub>2</sub> -Wert <sup>a)</sup>	K <sub>D</sub> -Wert [mol/l]	Steigung <sup>b)</sup>	SI <sup>c)</sup>	pA <sub>2</sub> -Wert <sup>a)</sup>	K <sub>D</sub> -Wert [mol/l]	Steigung <sup>b)</sup>	SI <sup>c)</sup>	
(R)- <b>1a</b>	7.03 ± 0.06	9.41 × 10 <sup>-8</sup>	-0.83 ± 0.30	17	8.35 ± 0.04	4.44 × 10 <sup>-9</sup>	-0.92 ± 0.07	193	21
(S)- <b>1a</b>	5.80 ± 0.07	1.59 × 10 <sup>-6</sup>	-0.96 ± 0.19		6.07 ± 0.05	8.56 × 10 <sup>-7</sup>	-0.87 ± 0.17		1.9
(R)- <b>2</b>	7.77 ± 0.04	1.69 × 10 <sup>-8</sup>	-1.09 ± 0.07	8.6	8.78 ± 0.04	1.66 × 10 <sup>-9</sup>	-1.10 ± 0.06	44	10
(S)- <b>2</b>	6.84 ± 0.05	1.45 × 10 <sup>-7</sup>	-1.03 ± 0.13		7.14 ± 0.04	7.24 × 10 <sup>-8</sup>	-0.99 ± 0.07		2.0

<sup>a)</sup> pA<sub>2</sub> = -log K<sub>D</sub>. - <sup>b)</sup> Steigung in der Arunlakshana-Schild-Darstellung<sup>27-29)</sup>. - <sup>c)</sup> Stereoselektivitätsindex SI = K<sub>D</sub>(S)/K<sub>D</sub>(R). - <sup>d)</sup> Atrium/Ileum-Quotient AI-Q = K<sub>D</sub>(Atrium)/K<sub>D</sub>(Ileum).

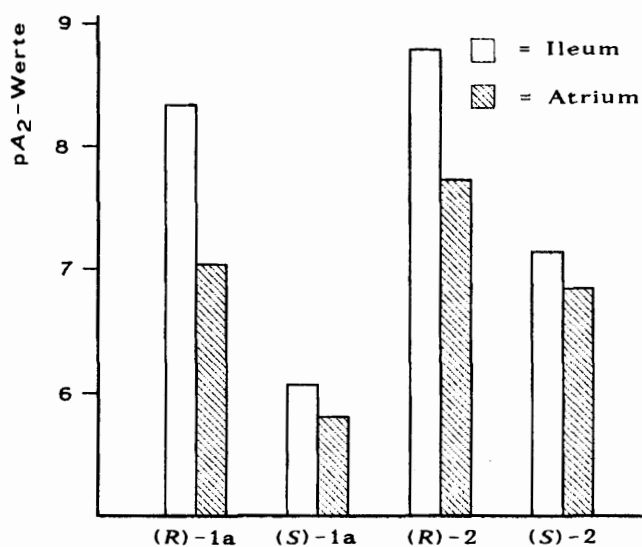


Abb. 3. Affinitäten (pA<sub>2</sub>-Werte) der Enantiomere von **1a** und **2** zu den postsynaptischen Muscarinrezeptoren der Atriummuskulatur (M2 $\alpha$ ) und der Longitudinalmuskulatur des Ileums (M2 $\beta$ ) des Meerschweinchens

Atrium als auch am Ileum wesentlich stärker antimuscarinisch wirksam als die entsprechenden (S)-Antipoden. Wie sich den Stereoselektivitätsindices von 17 bzw. 193 für **1a** und 8.6 bzw. 44 für **2** entnehmen läßt, besitzt **1a** sowohl an den M2 $\alpha$ - als auch an den M2 $\beta$ -Rezeptoren die größere Stereoselektivität. Bemerkenswert ist weiterhin, daß die beiden Muscarinrezeptor-Subtypen quantitativ unterschiedliche Anforderungen an die Geometrie der Enantiomere von **1a** und **2** stellen: Die ilealen M2 $\beta$ -Rezeptoren zeigen deutlich höhere Stereoselektivitätsindices als die atrialen M2 $\alpha$ -Rezeptoren. Vergleichbare Befunde erhielten wir bei der pharmakologischen Prüfung der Enantiomere des Procyclidins und Tricyclamol-iodids<sup>19,20)</sup>. Dies bedeutet, daß man bei Vertretern dieses Strukturtyps neben den Unterschieden in den absoluten Affinitäten auch die unterschiedlichen Stereoselektivitätsindices an Atrium und Ileum als weiteres Kriterium bei der Rezeptordifferenzierung einsetzen kann.

Mit pA<sub>2</sub>-Werten von 8.35 und 8.78 besitzen (R)-Hexahydro-Difenidol [(R)-**1a**] und (R)-**2** eine signifikant höhere Affinität zu den M2 $\beta$ -Rezeptoren des Ileums im Vergleich zu den atrialen M2 $\alpha$ -Rezeptoren (pA<sub>2</sub> = 7.03 bzw. 7.77;

Atrium/Ileum-Quotient = 21 bzw. 10). (R)-**1a** und (R)-**2** sind somit weitere wichtige Modellverbindungen zur Identifizierung und Charakterisierung von muscarinischen M2-Subtypen. Die schwächer antimuscarinisch wirksamen (S)-Enantiomere von **1a** und **2** vermögen dagegen nicht zwischen den M2 $\alpha$ - und M2 $\beta$ -Rezeptoren zu unterscheiden; die entsprechenden pA<sub>2</sub>-Werte (Tab. 2) an Atrium und Ileum sind nicht signifikant verschieden ( $p > 0.05$ ).

Die Dehydrierung der Enantiomere von Hexahydro-Difenidol (**1a**) zu den entsprechenden Alkin-Derivaten **2** führt an beiden Organen zu einer Zunahme der Affinität zu den Muscarinrezeptoren um bis zu einer Zehnerpotenz. Diese Affinitätszunahme ist jedoch mit einer Verringerung der Stereoselektivität und im Falle von (R)-**2** außerdem mit einer etwas geringeren Rezeptor-Selektivität verbunden.

R. T. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und der Bayer AG, Leverkusen und Wuppertal-Elberfeld, für großzügige Chemikalienspenden. C. St. dankt dem Land Niedersachsen für ein Promotionsstipendium (Graduierten-Förderungsgesetz).

## Experimenteller Teil

### a) Synthesen

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert). - Optische Drehungen: Polarimeter 241 (Fa. Perkin-Elmer). Das für die Messungen verwendete Chloroform (LiChrosolv<sup>®</sup>, Merck) wurde unmittelbar vor Gebrauch säulenchromatographisch mit Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. I) getrocknet und gereinigt (40 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/100 ml CHCl<sub>3</sub>). - <sup>1</sup>H-NMR-Spektren [400.1 MHz, Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub>, int. Standard TMS ( $\delta = 0$ ): AM-400-Gerät (Fa. Bruker). - <sup>13</sup>C-NMR-Spektren [100.6 MHz, Lösungsmittel und int. Standard CDCl<sub>3</sub> ( $\delta = 77.05$ )]. Die Zuordnung der <sup>13</sup>C-NMR-Signale wurden durch DEPT-Experimente unterstützt. - FAB-Massenspektren (Matrix: Glycerin; Neutralgas: Xenon): Gerät 8430 (Fa. Finnigan-MAT).

(±)-1-Cyclohexyl-1-phenyl-4-piperidino-2-butin-1-ol (rac-**2**): Zu einer Lösung von 33.9 g (0.18 mol) Cyclohexylphenylketon in 300 ml Diethylether wurde bei 0°C unter Rühren innerhalb von 30 min eine Lösung von 3-Piperidino-1-propin-1-yl-lithium in Hexan/Diethylether getropft, die zuvor durch Umsetzung einer Lösung von 22.2 g (0.18 mol) 3-Piperidino-1-propin in 150 ml Diethylether mit 113 ml einer 1.6 M n-Butyllithium-Lösung in Hexan

( $\approx 0.18$  mol  $n\text{BuLi}$ ) bei  $-50^\circ\text{C}$  hergestellt wurde. Anschließend rührte man 16 h bei Raumtemp., versetzte dann vorsichtig mit 150 ml Eis/Wasser, trennte die organische Phase ab, extrahierte die wässrige Lösung mit Diethylether, wusch die vereinigten etherischen Extrakte mit wenig Wasser und trocknete mit wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Dann wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und der feste Rückstand aus 2-Propanol umkristallisiert; Ausb. 39.8 g (71%) farblose Kristalle, Schmp.  $134^\circ\text{C}$  (Subl.). –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.0\text{--}2.1$  (m, 17H;  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{CCH}_2\text{C}$  von  $\text{NC}_3\text{H}_{10}$ ), 2.5–2.6 (m, 4H;  $\text{CCH}_2\text{N}$  von  $\text{NC}_3\text{H}_{10}$ ), 3.39 („s“, 2H;  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$ ), 2.9 (breites symmetrisches Signal, nicht lagekonstant, 1H; OH), 7.2–7.6 (m, 5H;  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 23.9, 25.8$  (2C), 26.2, 26.3, 26.4, 27.6 und 28.0 (C-2 bis C-6,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ; C-3 bis C-5,  $\text{NC}_3\text{H}_{10}$ ), 47.9 ( $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$ ), 50.1 (C-1,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 53.1 (2C) (C-2 und C-6,  $\text{NC}_3\text{H}_{10}$ ), 76.7 (COH), 81.9 und 87.1 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 126.3 (2C) (C-2/C-6,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.4 (C-4,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.7 (2C) (C-3/C-5,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 144.3 (C-1,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). – FAB-MS:  $m/z = 312$  (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}$  (311.5) Ber. C 80.98 H 9.38 N 4.50  
Gef. C 80.6 H 9.5 N 4.7

(*R*)-1-Cyclohexyl-1-phenyl-4-piperidino-2-butin-1-ol [(*R*)-2]: 7.0 g (22.5 mmol) *rac*-2 und 3.5 g (23 mmol) (*S*)-Mandelsäure wurden in 150 ml siedendem Acetonitril gelöst. Nach Filtration der heißen Lösung ließ man auf Raumtemp. abkühlen, versetzte mit einigen Impfkristallen (erhalten durch Spontankristallisation aus kleineren Analogansätzen) und ließ 24 h bei ca.  $20^\circ\text{C}$  ungestört stehen. Die gebildeten Mandelat-Kristalle (ca. 4.2 g) wurden durch Filtration isoliert und durch dreimaliges Umkristallisieren aus Acetonitril (1 g Kristallat pro 15 ml heißes Acetonitril; Kristallisation bei ca.  $20^\circ\text{C}$ ) gereinigt. Das so erhaltene Mandelat (ca. 3.3 g) wurde mit 200 ml 0.1 M Natronlauge versetzt und die dadurch freigesetzte Base durch Extraktion mit Diethylether isoliert. Die etherische Lösung wurde mehrmals mit etwas Wasser extrahiert, sodann mit wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknung des festen Rückstandes i. Vak. reinigte man diesen durch zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton und erhielt 1.9 g [54% Ausb., bezogen auf den Anteil von (*R*)-2 im eingesetzten Racemat *rac*-2] farblose Kristalle, Schmp.  $126.5^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), Enantiomerenreinheit  $ee = 99.7\%$  [vgl. Kapitel b) des exp. Teils].

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}$  (311.5) Ber. C 80.98 H 9.38 N 4.50  
Gef. C 80.8 H 9.4 N 4.6

(*S*)-1-Cyclohexyl-1-phenyl-4-piperidino-2-butin-1-ol [(*S*)-2]: Darstellung analog zu (*R*)-2 durch Umsetzung von *rac*-2 mit (*R*)-Mandelsäure; Ausb. 51%, Schmp.  $126.5^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), Enantiomerenreinheit  $ee = 99.7\%$ .

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}$  (311.5) Ber. C 80.98 H 9.38 N 4.50  
Gef. C 80.6 H 9.4 N 4.4

(*R*)-1-Cyclohexyl-1-phenyl-4-piperidino-1-butanol-hydrochlorid [(*R*)-Hexahydro-Difenidol-hydrochlorid, (*R*)-1a · HCl]: Eine Lösung von 2.0 g (6.4 mmol) (*R*)-2 in 75 ml Methanol wurde mit 75 mg eines Pd/C-Katalysators (Pd-Anteil 10 Gew.-%) versetzt. Dann rührte man 2 h bei Raumtemp. im Wasserstoffstrom (vollständiger Umsatz,  $^1\text{H-NMR}$ -Kontrolle), filtrierte, befreite das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel und versetzte den Rückstand mit 12.8 ml einer 0.5 M etherischen HCl-Lösung (6.4 mmol HCl). Der sich bildende Feststoff wurde durch Filtration isoliert und durch zweimaliges Umkristallisieren aus 2-Propanol/Diethylether (2:1) gereinigt. Nach Trocknung i. Vak. erhielt man 1.6 g (71%) farblose Kristalle, Schmp.  $258^\circ\text{C}$  (Subl. ab ca.  $170^\circ\text{C}$ ),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -29$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), Enantiomerenreinheit  $ee = 99.7\%$  (vgl. Kapitel b). –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.0\text{--}2.3$  (m, 21H;  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{CCH}_2\text{C}$  von  $\text{C}[\text{CH}_2]_3\text{NC}_3\text{H}_{10}$ ), 2.4–2.6, 2.8–3.05, 3.25–3.35 und

3.45–3.55 (m, 6H;  $\text{CCH}_2\text{N}$ ), 3.65 (breites symmetrisches Signal, 1H; OH), 7.15–7.35 (m, 5H;  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 11.1 (breites symmetrisches Signal; NH). –  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 18.8, 22.1, 22.4$  (2C), 26.3, 26.5, 26.6, 26.7 und 27.4 (C-2 bis C-6,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ; C-3 bis C-5,  $\text{NC}_3\text{H}_{10}$ ,  $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 35.8 ( $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 49.4 (C-1,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 52.9, 53.3 und 57.6 ( $\text{CCH}_2\text{N}$ ), 78.9 (COH), 125.9 (2C), (C-2/C-6,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 126.3 (C-4,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.9 (2C), (C-3/C-5,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 144.3 (C-1,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). – FAB-MS:  $m/z = 316$  (100%, Kation), 98 (35%,  $\text{CH}_2 = \text{NC}_3\text{H}_{10}$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{ClNO}$  (352.0) Ber. C 71.66 H 9.74 N 3.98  
Gef. C 71.6 H 9.7 N 3.9

(*S*)-1-Cyclohexyl-1-phenyl-4-piperidino-1-butanol-hydrochlorid [(*S*)-Hexahydro-Difenidol-hydrochlorid, (*S*)-1a · HCl]: Analog zur Darstellung von (*R*)-1a · HCl. Ausb. 73%, Schmp.  $258^\circ\text{C}$  (Subl. ab  $170^\circ\text{C}$ ),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +29$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), Enantiomerenreinheit  $ee = 99.7\%$  (vgl. Kapitel b). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmten mit den für (*R*)-1a · HCl angegebenen Werten überein.

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{ClNO}$  (352.0) Ber. C 71.66 H 9.74 N 3.98  
Gef. C 71.7 H 9.8 N 3.9

{1-[(*S*)-1-Cyclohexyl-1-hydroxy-1-phenylbutyl]piperidinium}-(*R*)-mandelat [(*S*)-1a · (*R*)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ ]: Durch Umsetzung von 75 mg (0.21 mmol) (*S*)-1a · HCl mit 2.1 ml 0.1 M Natronlauge setzte man die entsprechende Base (*S*)-1a frei, extrahierte diese mit 10 ml Diethylether, trocknete mit wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und versetzte die etherische Lösung mit 38 mg (0.25 mmol) (*R*)-Mandelsäure. Der sich bildende Feststoff wurde durch Filtration isoliert und aus 2-Propanol/Diethylether (1:2) umkristallisiert; Ausb. 61 mg (66%) farblose Kristalle.

#### b) Kalorimetrische Bestimmung der Enantiomerenreinheiten

Kalorimeter: FP 84 DSC/TOA, Fa. Mettler, Greifensee/Schweiz. Die Kalibrierung des Gerätes sowie die Durchführung und Auswertung der Messungen erfolgten wie in Lit.<sup>21,30</sup> beschrieben. Die Ergebnisse der kalorimetrischen Untersuchungen von *rac*-2, (*R*)-2 und (*S*)-2 sind in Tab. 1 zusammengestellt. Die Ungenauigkeit der Enthalpiemessungen betrug  $\pm 2.5\%$ , die der Temperaturmessung  $\pm 0.2$  K und die der Reinheitsbestimmung  $\pm 50\%$ , bezogen auf die Verunreinigung. Das Phasendiagramm (Abb. 1) wurde aus den ermittelten Daten für die racemische Verbindung nach  $\ln[4X(1-X)] = 2\Delta_{\text{fus}}H^\ominus/R(1/T_{\text{fus}} - 1/T)$  und für die Enantiomere nach  $\ln(X) = \Delta_{\text{fus}}H^\ominus/R(1/T_{\text{fus}} - 1/T)$  berechnet<sup>31</sup>. Während der Racematspaltung wurden die Anreicherungs-Fortschritte qualitativ aus den Schmelzpeaks der Gemische abgeschätzt.

#### c) Röntgenstrukturanalyse<sup>32)</sup>

(*S*)-1a · (*R*)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$  kristallisiert aus 2-Propanol/Diethylether (1:2) in der monoklinen Raumgruppe  $P2_1$  mit den aus 15 Reflexen ( $\pm hkl$ ) diffraktometrisch bestimmten Gitterkonstanten  $a = 608.3(1)$ ,  $b = 2614.5(5)$ ,  $c = 864.2(1)$  pm,  $\beta = 102.43(1)^\circ$ ,  $Z = 2$ ,  $d_{\text{ber}} = 1.16$  g/cm<sup>3</sup>. Die Beugungsintensitäten wurden bei 293 K auf einem Syntex-Vierkreisdiffraktometer (Typ  $P2_1$ ) unter Verwendung von monochromatischer  $\text{Cu-K}_\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 154.18$  pm) im  $\Theta$ -2 $\Theta$ -Betrieb ( $3^\circ \leq 2\Theta \leq 135^\circ$ ) gemessen. Die Meßgeschwindigkeit variierte in Abhängigkeit von der Reflexintensität zwischen  $2.93$  und  $29.30^\circ/\text{min}$ .

Bei der Datenreduktion wurden die Lorentz-, die Polarisations- sowie eine empirische Absorptionskorrektur ( $\mu = 0.526$  mm<sup>-1</sup>) durchgeführt. Für die Verfeinerung wurden 3878 der gemessenen 4785 Reflexe mit  $F \geq 4.0\sigma(F)$  verwendet. Die Struktur wurde mit direkten Methoden und Differenz-Fourier-Synthesen gelöst. Die Wasserstoffatom-Positionen wurden mit Ausnahme des OH-Protons des Anions teilweise geometrisch berechnet, teilweise aus Differenz-Fourier-Synthese ermittelt und isotrop verfeinert. Die Verfei-

nerung konvergierte bei  $R = 0.064$ . Im letzten Verfeinerungszyklus war das Verhältnis von Parameteränderung zu geschätzter Standardabweichung für alle Parameter kleiner als 1%. Eine abschließende Differenz-Fourier-Synthese ergab für die größten Elektromomentmaxima Werte von  $0.64 \times 10^6 \text{ e/pm}^3$ . Neben eigenen Programmen wurde das Programm SHELX-76<sup>33)</sup> verwendet. Es wurden komplexe Atomformfaktoren<sup>34)</sup> benutzt. — Die Atomkoordinaten sind in Tab. 3, ausgewählte Bindungsparameter in Tab. 4 mit dem in Abb. 2 verwendeten Nummerierungsschema wiedergegeben.

Tab. 3. Lageparameter der Atome von  
(S)-1a · (R)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(OH)COOH

	X/A	Y/B	Z/C	U <sub>EQ</sub>
C(1)	-0.4209( 5)	0.1419( 0)	-0.7212( 4)	0.063( 1)
O(1)	-0.6118( 4)	0.1245( 1)	-0.6656( 3)	0.086( 1)
C(111)	-0.3384( 5)	0.1901( 1)	-0.6263( 4)	0.060( 1)
C(112)	-0.1437( 6)	0.2142( 1)	-0.6450( 5)	0.074( 1)
C(113)	-0.0703( 8)	0.2587( 2)	-0.5608( 6)	0.087( 1)
C(114)	-0.1868( 9)	0.2787( 2)	-0.4551( 6)	0.094( 1)
C(115)	-0.3819( 9)	0.2552( 2)	-0.4375( 5)	0.094( 1)
C(116)	-0.4568( 7)	0.2107( 2)	-0.5211( 5)	0.079( 1)
C(121)	-0.4852( 6)	0.1567( 1)	-0.8998( 4)	0.067( 1)
C(122)	-0.6659( 8)	0.1993( 2)	-0.9339( 5)	0.095( 1)
C(123)	-0.7236(10)	0.2148( 2)	-1.1072( 6)	0.110( 1)
C(124)	-0.7898( 9)	0.1703( 2)	-1.2110( 5)	0.097( 1)
C(125)	-0.6125( 9)	0.1290( 2)	-0.5211( 5)	0.096( 1)
C(126)	-0.5567( 7)	0.1124( 2)	-1.0094( 5)	0.082( 1)
C(2)	-0.2362( 6)	0.1009( 1)	-0.6920( 5)	0.073( 1)
C(3)	-0.1367(12)	0.0872( 2)	-0.5194( 6)	0.132( 2)
C(4)	-0.2013(18)	0.0515( 2)	-0.4391( 6)	0.181( 3)
N(4)	-0.2610( 5)	-0.0024( 1)	-0.4943( 3)	0.071( 1)
C(5)	-0.0650( 6)	-0.0360( 2)	-0.4836( 5)	0.084( 1)
C(6)	-0.1309( 8)	-0.0885( 2)	-0.5323( 7)	0.107( 2)
C(7)	-0.2895( 9)	-0.1109( 2)	-0.4349( 8)	0.114( 2)
C(8)	-0.4869( 7)	-0.0767( 2)	-0.4484( 6)	0.106( 1)
C(9)	-0.4139( 8)	-0.0238( 2)	-0.3983( 5)	0.098( 1)
C(10)	-0.8044( 6)	-0.0165( 1)	-0.9998( 4)	0.068( 1)
O(10)	-1.0085( 5)	0.0101( 1)	-1.0339( 3)	0.098( 1)
C(101)	-0.8376( 5)	-0.0742( 1)	-1.0096( 3)	0.064( 1)
C(102)	-0.6824( 7)	-0.1054( 2)	-1.0582( 5)	0.091( 1)
C(103)	-0.7164(10)	-0.1582( 2)	-1.0688( 7)	0.116( 2)
C(104)	-0.8971(11)	-0.1787( 2)	-1.0233( 7)	0.113( 2)
C(105)	-1.0462( 9)	-0.1491( 2)	-0.9697( 7)	0.105( 1)
C(106)	-1.0191( 7)	-0.0957( 2)	-0.9645( 5)	0.083( 1)
C(11)	-0.6668( 6)	-0.0022( 1)	-0.8352( 4)	0.063( 1)
O(11)	-0.7662( 4)	0.0234( 1)	-0.7510( 3)	0.078( 1)
O(12)	-0.4679( 4)	-0.0161( 1)	-0.8015( 3)	0.075( 1)

Tab. 4. Ausgewählte Bindungslängen<sup>a)</sup> [pm] und -winkel [°] von  
(S)-1a · (R)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(OH)COOH

O(1) — C(1)	142.3( 4)	C(111) — C(1)	152.7( 4)
C(121) — C(1)	155.7( 5)	C(2) — C(1)	153.5( 4)
C(122) — C(121)	154.8( 6)	C(126) — C(121)	150.1( 5)
C(123) — C(122)	151.7( 6)	C(124) — C(123)	147.1( 7)
C(125) — C(124)	150.8( 7)	C(126) — C(125)	152.9( 6)
C(3) — C(2)	152.6( 6)	C(4) — C(3)	127.4( 9)
N(4) — C(4)	150.7( 6)	C(5) — N(4)	146.8( 5)
C(9) — N(4)	148.3( 6)	C(6) — C(5)	146.5( 7)
C(7) — C(6)	152.7( 9)	C(8) — C(7)	148.1( 7)
C(9) — C(8)	148.9( 8)	O(10) — C(10)	139.8( 4)
C(101) — C(10)	152.1( 5)	C(11) — C(10)	153.4( 4)
O(11) — C(11)	123.7( 5)	O(12) — C(11)	123.7( 4)
H(1) — O(1)	85( 3)	H(4) — N(4)	92( 3)
C(111) — C(1) — O(1)	106.3( 3)	C(121) — C(1) — O(1)	111.4( 3)
C(121) — C(1) — C(2)	108.1( 2)	C(2) — C(1) — O(1)	110.0( 2)
C(2) — C(1) — C(111)	110.1( 3)	C(2) — C(1) — C(121)	110.8( 3)
C(122) — C(121) — C(1)	112.6( 3)	C(126) — C(121) — C(1)	114.2( 3)
C(126) — C(121) — C(122)	109.8( 3)	C(123) — C(122) — C(121)	112.5( 4)
C(124) — C(123) — C(122)	111.5( 4)	C(125) — C(124) — C(123)	112.0( 4)
C(126) — C(125) — C(124)	111.2( 4)	C(125) — C(126) — C(121)	111.9( 3)
C(3) — C(2) — C(1)	116.5( 4)	C(4) — C(3) — C(2)	126.8( 5)
N(4) — C(4) — C(3)	126.5( 5)	C(5) — N(4) — C(4)	113.7( 5)
C(9) — N(4) — C(4)	108.3( 4)	C(7) — N(4) — C(5)	109.7( 3)
C(6) — C(5) — N(4)	111.9( 3)	C(7) — C(6) — C(5)	111.6( 5)
C(8) — C(7) — C(6)	108.8( 4)	C(9) — C(8) — C(7)	110.6( 4)
C(8) — C(9) — N(4)	111.8( 4)	C(101) — C(10) — O(10)	112.3( 3)
C(11) — C(10) — O(10)	110.9( 3)	C(11) — C(10) — C(101)	109.5( 2)
O(11) — C(11) — C(10)	116.1( 3)	O(12) — C(11) — C(10)	117.2( 3)
O(12) — C(11) — O(11)	126.7( 3)		

#### d) Pharmakologische Untersuchungen

Die Prüfungen auf antimuscarinische Aktivität erfolgten am isolierten, elektrisch gereizten linken Atrium und an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Ileums vom Meerschweinchen bei einer Temperatur von 32°C und einem pH-Wert von 7.4. Als Agonist wurde Arecaidinpropargylester<sup>2)</sup> verwendet. Die Stimulation der Vorhöfe erfolgte mit Rechteckimpulsen von einer Dauer von 3 ms bei 2 Hz und 5–10 V. Die Registrierung der Effekte an den Organpräparaten wurde mit Hilfe eines elektromechanischen Kraftumwandlers (Ileum: isotonisch; Atrium: isometrisch) vorgenommen. Die Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte nach Arunlakshana und Schild<sup>27–29)</sup>. Die einzelnen Antagonisten wurden in steigenden Konzentrationen (log-Abstand = 0.48; mindestens drei Konzentrationen;  $N = 3–5$ ) getestet. Zur Charakterisierung der Affinitäten der Enantiomere von **1a** und **2** zu den atrialen M2 $\alpha$ - und den ilealen M2 $\beta$ -Rezeptoren wurden die  $pA_2$ -Werte bzw. die Dissoziationskonstanten  $K_D$  ( $pA_2 = -\log K_D$ ) herangezogen (Tab. 2, Abb. 3). Die Steigungen in den Arunlakshana-Schild-Darstellungen dienten als wichtiges Kriterium für einen kompetitiven Antagonismus. Alle pharmakologischen Parameter wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes ausgedrückt. Differenzen von Mittelwerten wurden als signifikant angesehen, wenn  $p < 0.05$  war ( $t$ -Test). — Für weitere experimentelle Details siehe Lit.<sup>25)</sup>

#### CAS-Registry-Nummern

(R)-1a: 117828-66-7 / (S)-1a: 117828-64-5 / (R)-1a · HCl: 117828-62-3 / (S)-1a · HCl: 117828-63-4 / (S)-1a · (R)-PhCH(OH)CO<sub>2</sub>H: 117828-65-6 / (R)-2: 117894-35-6 / (S)-2: 117894-36-7 / ( $\pm$ )-2: 117828-61-2 / 3-Piperidino-1-propin: 5799-75-7 / Cyclohexylphenylketon: 712-50-5

<sup>1)</sup> R. Tacke, H. Linoh, H. Zilch, J. Wess, U. Moser, E. Mutschler, G. Lambrecht, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2223.

<sup>2)</sup> E. Mutschler, G. Lambrecht, *Trends Pharmacol. Sci. (Suppl.)* **5** (1984) 39.

<sup>3)</sup> G. Lambrecht, E. Mutschler, U. Moser, J. Riotte, M. Wagner, J. Wess, G. Gmelin, R. Tacke, H. Zilch in *International Symposium on Muscarinic Cholinergic Mechanisms* (S. Cohen, M. Sokolovsky, Ed.), S. 245–253, Freund Publishing House Ltd., London 1987.

<sup>4)</sup> E. Mutschler, G. Gmelin, U. Moser, J. Wess, G. Lambrecht in *Pharmacology* (M. J. Rand, C. Raper, Ed.), S. 67–75, Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam 1987.

<sup>5)</sup> G. Lambrecht, U. Moser, M. Wagner, J. Wess, G. Gmelin, K. Raseiner, C. Strohmann, R. Tacke, E. Mutschler, *Trends Pharmacol. Sci. (Suppl.)* **9** (1988) 82.

<sup>6)</sup> E. Mutschler, U. Moser, J. Wess, G. Lambrecht in *Recent Advances in Receptor Chemistry* (C. Melchiorre, M. Giannella, Ed.), S. 195–217, Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam 1988.

<sup>7)</sup> M. Herawi, G. Lambrecht, E. Mutschler, U. Moser, A. Pfeiffer, *Gastroenterology* **94** (1988) 630.

<sup>8)</sup> M. Waelbroeck, M. Tastenoy, J. Camus, J. Christophe, C. Strohmann, H. Zilch, R. Tacke, E. Mutschler, G. Lambrecht, *Br. J. Pharmacol.*, eingereicht zur Publikation.

<sup>9)</sup> M. Eltze, G. Gmelin, J. Wess, C. Strohmann, R. Tacke, E. Mutschler, G. Lambrecht, *Eur. J. Pharmacol.*, im Druck.

<sup>10)</sup> H. Fuder, H. Kilbinger, H. Müller, *Eur. J. Pharmacol.* **113** (1985) 125.

<sup>11)</sup> R. M. Eglen, R. L. Whiting, *J. Auton. Pharmacol.* **5** (1986) 323.

<sup>12)</sup> N. J. M. Birdsall, E. C. Hulme, M. Keen, E. K. Pedder, D. Poyner, J. M. Stockton, M. Wheatley, *Biochem. Soc. Symp.* **52** (1986) 23.

<sup>13)</sup> S. Batra, A. Björklund, H. Hedlund, K.-E. Andersson, *J. Auton. Nervous System* **20** (1987) 129.

<sup>14)</sup> E. E. Daniel, J. Jury, P. Bowker, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **65** (1987) 1903.

<sup>15)</sup> B. Baudiere, E. Monferini, E. Giraldo, H. Ladinsky, J. P. Bali, *Biochem. Pharmacol.* **36** (1987) 2957.

<sup>16)</sup> M. Waelbroeck, J. Camus, J. Winand, J. Christophe, *Life Sci.* **41** (1987) 2235.

- <sup>17)</sup> M. Eltze, *Eur. J. Pharmacol.*, **151** (1988) 205.
- <sup>18)</sup> W. S. Sheldrick, H. Linoh, R. Tacke, G. Lambrecht, U. Moser, E. Mutschler, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 1743.
- <sup>19)</sup> R. Tacke, H. Linoh, D. Schomburg, L. Ernst, U. Moser, E. Mutschler, G. Lambrecht, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 242.
- <sup>20)</sup> G. Lambrecht, E. Mutschler in *Innovative Approaches in Drug Research* (A. F. Harms, Ed.), S. 353–370, Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam 1986.
- <sup>21)</sup> R. Tacke, H. Linoh, L. Ernst, U. Moser, E. Mutschler, S. Sarge, H. K. Cammenga, G. Lambrecht, *Chem. Ber.* **120** (1987) 1229.
- <sup>22)</sup> Vorläufige Mitteilung über Teilergebnisse: R. Feifel, U. Moser, A. Aasen, C. Strohmam, R. Tacke, E. Mutschler, G. Lambrecht, *Xth International Symposium on Medicinal Chemistry, Budapest 1988, Abstracts*, S. 233.
- <sup>23)</sup> *rac-2* ist bereits als Hydrochlorid beschrieben worden, wurde jedoch bisher auf anderem Wege dargestellt: R. Dahlbom, B. Karlen, S. Råmsby, I. Kraft, R. Mollberg, *Acta Pharm. Suecica* **1** (1964) 237.
- <sup>24)</sup> D. Rogers, *Acta, Cryst., Sect. A*, **37** (1981) 734.
- <sup>25)</sup> C. Melchiorre, P. Angeli, G. Lambrecht, E. Mutschler, M. T. Picchio, J. Wess, *Eur. J. Pharmacol.* **144** (1987) 117.
- <sup>26)</sup> R. M. Eglén, R. L. Whiting, *Br. J. Pharmacol.* **90** (1987) 701.
- <sup>27)</sup> D. McKay, *J. Pharm. Pharmacol.* **30** (1978) 312.
- <sup>28)</sup> R. J. Tallarida, A. Cowan, M. W. Adler, *Life Sci.* **25** (1979) 637.
- <sup>29)</sup> O. Arunlakshana, H. O. Schild, *Br. J. Pharmacol.* **14** (1959) 48.
- <sup>30)</sup> S. Sarge, H. K. Cammenga, *Thermochim. Acta* **94** (1985) 17.
- <sup>31)</sup> G. Kortüm, H. Lachmann, *Einführung in die chemische Thermodynamik*, 7. Aufl., S. 288–298, Verlag Chemie, Weinheim 1981.
- <sup>32)</sup> Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturbestimmung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-53497, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- <sup>33)</sup> G. M. Sheldrick, unveröffentlichte Ergebnisse.
- <sup>34)</sup> D. T. Cromer, J. T. Waber in *International Tables for Crystallography* (J. A. Ibers, W. C. Hamilton, Ed.), Bd. IV, S. 99–102 und S. 149, Kynoch Press, Birmingham 1974.

[169/88]