

Zur absoluten Konfiguration der Enantiomere der Antimuskarinika Procyclidin und Tricyclamoliodid: Röntgenstrukturanalyse von (*R*)-1-[3-Cyclohexyl-3-hydroxy-3-phenylpropyl]-1-methylpyrrolidiniumiodid

Reinhold Tacke*^a, Haryanto Lino^a, Dietmar Schomburg^b, Ludger Ernst^b, Ulrich Moser^c, Ernst Mutschler^c und Günter Lambrecht^d

Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Universität Braunschweig^a, Hagenring 30, D-3300 Braunschweig

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH^b, Mascheroder Weg 1, D-3300 Braunschweig-Stöckheim

Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler, Universität Frankfurt^c, Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt

A. Nattermann & Cie. GmbH, Pharmakologische Forschung^d, Nattermannallee 1, D-5000 Köln 30

Eingegangen am 4. Juli 1985

Durch Röntgenstrukturanalyse von (*R*)-1-[3-Cyclohexyl-3-hydroxy-3-phenylpropyl]-1-methylpyrrolidiniumiodid [(*R*)-Tricyclamoliodid, (*R*)-**2a**] wurden die absoluten Konfigurationen der Enantiomere der Antimuskarinika Procyclidin (**1a**) und Tricyclamoliodid (**2a**) bestimmt. (*R*)-**1a** und (*R*)-**2a** sind etwa 380- bzw. 90mal stärker antimuskarinisch wirksam (isoliertes Meerschweinchen-Ileum) als die entsprechenden (*S*)-konfigurierten Enantiomere.

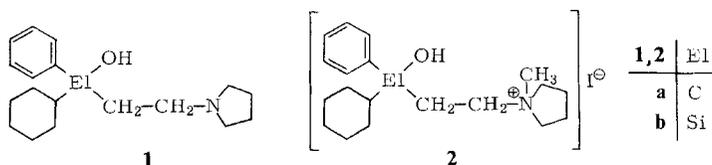
On the Absolute Configuration of the Enantiomers of the Antimuscarinic Agents Procyclidine and Tricyclamol Iodide: X-Ray Structural Analysis of (*R*)-1-[3-Cyclohexyl-3-hydroxy-3-phenylpropyl]-1-methylpyrrolidinium Iodide

The absolute configurations of the antimuscarinic agents procyclidine (**1a**) and tricyclamol iodide (**2a**) were established by X-ray structural analysis of (*R*)-1-[3-cyclohexyl-3-hydroxy-3-phenylpropyl]-1-methylpyrrolidinium iodide [(*R*)-tricyclamol iodide, (*R*)-**2a**]. The antimuscarinic potency of (*R*)-**1a** and (*R*)-**2a** is about 380 and 90 times, respectively, greater than that of the corresponding (*S*)-configured enantiomers (guinea-pig ileum).

Die in Chloroformlösung linksdrehenden Enantiomere der Antimuskarinika Procyclidin (**1a**) und Tricyclamoliodid (**2a**) besitzen zu den Muskarinrezeptoren des Meerschweinchen-Ileums eine größere Affinität als die jeweiligen rechtsdrehenden Antipoden^{1,2,9}: Die antimuskarinische Potenz der linksdrehenden Enantiomere ist etwa 380- bzw. 90mal größer als die der rechtsdrehenden. Ein qualitativ analoges Verhalten wurde auch für die Antipoden des Sila-Procyclidins (**1b**) und des Sila-Tricyclamoliodids (**2b**) beobachtet^{3,4,9,22}.

Die absolute Konfiguration der Enantiomere der Silanole **1b** und **2b** konnte kürzlich auf der Grundlage der Röntgenstrukturanalyse von (–)-Sila-Procyclidin [(–)-**1b**] auf-

geklärt werden³⁾, welchem die (*R*)-Konfiguration zukommt; die absolute Konfiguration von (-)-**2b** und (+)-**2b** wurde durch chemische Korrelation bestimmt⁴⁾ [Quar-tärisierung von (-)-**1b** mit CH₃I zu (-)-**2b**].



Die absolute Konfiguration der Antipoden der Kohlenstoff-Analoga **1a** und **2a** wurde dagegen unseres Wissens bisher nicht durch physikalische Methoden direkt bestimmt. In der referierenden Literatur⁵⁾ wird dem stärker antimuskarinisch wirksamen Enantiomer (-)-**1a** allerdings (*R*)-Konfiguration zugeordnet. Diese Zuordnung basiert auf dem Vergleich mit den bei anderen Antimuskarinika dieses Strukturtyps gefundenen Stereostruktur-Wirkungs-Beziehungen (vgl. z. B. Lit.⁶⁾). Eine experimentell zweifelsfreie Festlegung der absoluten Konfigurationen der Enantiomere von **1a** und **2a** gelang uns nun auf der Grundlage der Röntgenstrukturanalyse des linksdrehenden Tricyclamoliodids [(-)-**2a**].

Darstellung und Eigenschaften der Enantiomere von **1a** und **2a**

Die Verbindungen (-)-**1a**, (+)-**1a**, (-)-**2a** und (+)-**2a** wurden in Anlehnung an die Patentliteratur⁷⁾ dargestellt und hinsichtlich ihrer physikalischen (Tab. 1) und pharmakologischen (Tab. 2) Eigenschaften erneut untersucht. Die Enantiomere des Procyclidins [(-)-**1a** und (+)-**1a**] wurden – ausgehend von *rac*-**1a**⁸⁾ – mit Hilfe von D-(-)- bzw. L-(+)-Weinsäure getrennt und dann mit Methyljodid unter Erhaltung der absoluten Konfiguration zu den Antipoden des Tricyclamoliodids [(-)-**2a** und (+)-**2a**] umgesetzt (vgl. hierzu den experimentellen Teil). Dabei wurde besonderer Wert auf die Herstellung von Präparaten hoher Enantiomerenreinheit gelegt, indem auf der Stufe von (-)-**1a** und (+)-**1a** bis zur Konstanz der physikalischen (Tab. 1) und pharmakologischen Daten (Tab. 2) sorgfältig umkristallisiert wurde. Mittels ¹³C-NMR-spektroskopischer Untersuchungen unter Verwendung des chiralen Verschiebungsreagenzes Tris-[3-(heptafluorbutyryl)-*d*-camphorato]europium(III) [Eu(hfc)₃] konnte gezeigt werden, daß die Enantiomere von **1a** eine Enantiomerenreinheit von mehr als 96% e. e. besaßen, also maximal mit 2% des jeweils anderen Antipoden verunreinigt waren; für die Enantiomere von **2a** schließen wir auf die gleiche Reinheit. Die tatsächlichen Enantiomerenreinheiten von (-)-**1a**, (+)-**1a**, (-)-**2a** und (+)-**2a** dürften jedoch in Anbetracht der gemessenen pharmakologischen Stereoselektivitätsindices (Tab. 2) deutlich größer gewesen sein; der NMR-spektroskopisch bestimmte Reinheitsgrad von mehr als 96% e. e. entspricht einer methodisch bedingten Mindestreinheit (Grenze der Nachweisempfindlichkeit). Abgesehen von den Schmelzpunkten der Enantiomere des Tricyclamoliodids ergab sich eine relativ gute Übereinstimmung zwischen den von uns bestimmten und den in der Literatur angegebenen physikalischen Daten (vgl. Tab. 1).

Die Bestimmung der antimuskarinischen Aktivitäten der Enantiomere von **1a** und **2a** erfolgte an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Ileums und am elektrisch gereiz-

ten linken Atrium des Meerschweinchens unter Verwendung von Carbachol als Agonist. In Abb. 1 und Tab. 2 sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammengestellt.

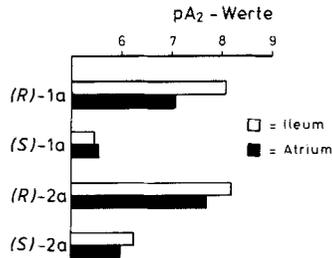


Abb. 1. Affinitäten (pA_2 -Werte) der Enantiomere von Procyclidin (**1a**) und Tricyclamoliodid (**2a**) zu den postsynaptischen Muskarinrezeptoren der Longitudinalmuskulatur des Ileums und zu den postsynaptischen Rezeptoren der Atriummuskulatur des Meerschweinchens

Die Enantiomere von **1a** und **2a** verhalten sich an den postsynaptischen Muskarinrezeptoren des Ileums und der Atriummuskulatur als Antagonisten gegenüber dem Agonisten Carbachol. Sie erfüllen alle üblichen Kriterien für einen kompetitiven Antagonismus in einem weiten Konzentrationsbereich^{10–14}.

Wie die Daten in Abb. 1 und Tab. 2 zeigen, sind die beiden (*R*)-konfigurierten Verbindungen sowohl am Ileum als auch am Atrium wesentlich stärker antimuskarinisch wirksam als die (*S*)-Antipoden. Die Stereoselektivitätsindices von 385 bzw. 89 am Ileum stehen dabei im Einklang mit Literaturdaten^{1,2}. Auch an zentralen Muskarinrezeptoren fanden *Barlow* und Mitarbeiter¹⁵ eine hohe Stereoselektivität für die Enantiomere von **1a** und **2a**, ohne allerdings deren absolute Konfiguration zu kennen.

Mit pA_2 -Werten von 8.04 und 8.17 besitzen das (*R*)-konfigurierte Procyclidin [(*R*)-**1a**] bzw. Tricyclamoliodid [(*R*)-**2a**] eine signifikant höhere Affinität zu den Muskarinrezeptoren des Ileums im Vergleich zu den Rezeptoren der Atriummuskulatur ($pA_2 = 7.04$ bzw. 7.65; Atrium/Ileum-Quotient = 10 bzw. 3.3). Dies deutet darauf hin, daß die Muskarinrezeptoren dieser beiden Organe keine einheitliche Population darstellen, sondern als Subtypen charakterisiert werden können. Diese Heterogenität der Muskarinrezeptoren konnten wir auch schon in anderen Untersuchungen mit Verbindungen vom Typ des Procyclidins wahrscheinlich machen^{9,13,14,16–20}.

Röntgenstrukturanalyse von (*R*)-(-)-**2a**

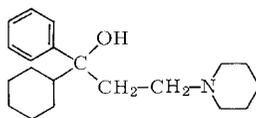
Die absolute Konfiguration von (-)-**2a** wurde röntgenstrukturanalytisch auf der Grundlage eines statistischen *R*-Wert-Vergleichs (Hamilton-Test²³) ermittelt und hochsignifikant als (*R*)-Konfiguration bestimmt. Die Bindungslängen und -winkel (Tab. 3) liegen in den üblicherweise gefundenen Bereichen.

Während bei ähnlichen Verbindungen, wie zum Beispiel Pridinol (1,1-Diphenyl-3-piperidino-1-propanol) und Procyclidin-hydrochlorid, die Konformation an der zentralen Ethylengruppierung O–CH₂CH₂–N weitgehend durch Wasserstoffbrückenbindungen festgelegt wird, bedingt die in (-)-**2a** beobachtete O–H···I-Brücke keine bestimmte Konformation. Die beim Pridinol beobachtete O–H···N-Wasserstoffbrücke

führt zu einer gestaffelt-synclinalen Konformation (Torsionswinkel 62.0°)²⁴. Dagegen wird beim Procyclidin-hydrochlorid, das Wasserstoffbrücken zwischen der OH- sowie NH-Gruppe des Kations und demselben Chlorid-Anion bildet, die sterisch ungünstige ekliptisch-anticlinale Konformation eingenommen (Torsionswinkel -120.8°)²⁵. Wie aus Abb. 2 ersichtlich, liegt die entsprechende Ethylengruppierung in $(-)$ -**2a** dagegen in der sterisch günstigen gestaffelt-antiperiplanaren Konformation vor (Torsionswinkel C(1)–C(2)–C(3)–N: -166.9°). Es wird eine schwache Wasserstoffbrücke zwischen der Hydroxygruppe und dem Anion beobachtet [vgl. den beobachteten H \cdots I-Abstand von 275 pm mit der Summe der van-der-Waals-Radien von 318 pm; in $(-)$ -**2a**: O \cdots I 360 pm, Winkel O–H \cdots I 164°].

Der Cyclohexyrling von $(-)$ -**2a** liegt in der erwarteten Sesselkonformation, der Pyrrolidiniumring in der Briefumschlagform vor, wobei das N-Atom außerhalb jener Ebene liegt, die von den vier C-Atomen des Ringes gebildet wird. Die N-Methylgruppe befindet sich in axialer Position. Die beste Ebene des Cyclohexyrlinges und die Phenylringebene schließen einen Diederwinkel von 82.1° ein.

Mit der Bestimmung der absoluten Konfiguration der Enantiomere des Tricyclamoliodids (**2a**) durch Röntgenstrukturanalyse von $(-)$ - (R) -**2a** ist auch die absolute Konfiguration der Antipoden des Procyclidins (**1a**) festgelegt; sie ergibt sich durch chemische Korrelation auf der Grundlage der unter Konfigurationserhaltung ablaufenden Quartärisierung von **1a** zu **2a**. Durch optische Korrelation mit den Enantiomeren von **1a** erscheint dann auch eine Konfigurationszuordnung für die Antipoden des mit **1a** strukturverwandten Antimuskarinikums Trihexyphenidyl (**3**) zulässig; Dem in Chloroformlösung linksdrehenden und im Vergleich zum rechtsdrehenden Enantiomer stärker antimuskarinisch wirksamen Antipoden²⁾ kommt demnach (R) -Konfiguration zu.



3

Unser Dank gilt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Fräulein *M. Wagner* danken wir für die sorgfältige Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert). – Spezifische Drehungen: Polarimeter 241 (Fa. Perkin-Elmer).

(RS)-1-Cyclohexyl-1-phenyl-3-pyrrolidino-1-propanol (*rac*-Procyclidin, *rac*-**1a**) wurde in Anlehnung an Lit.⁸⁾ dargestellt.

(R)- $(-)$ -1-Cyclohexyl-1-phenyl-3-pyrrolidino-1-propanol [*(R)*- $(-)$ -Procyclidin, *(R)*- $(-)$ -**1a**]: Die Herstellung erfolgte in Anlehnung an Lit.⁷⁾. Eine Mischung aus 40.0 g (0.139 mol) *rac*-**1a**, 21.0 g (0.14 mol) D- $(-)$ -Weinsäure und 145 ml Ethanol wurde ca. 10 min unter Rückfluß gerührt und die resultierende Lösung heiß filtriert. Dann ließ man langsam auf Raumtemp. abkühlen,

Tab. 1. Schmelzpunkte und spezifische Drehungen der Enantiomere von **1a** und **2a**

Schmp. [°C]	$[\alpha]_{346}^{25}$ (in CHCl ₃) ^{a)}	$[\alpha]_{346}^{20}$ (in CHCl ₃) ^{a)}	$[\alpha]_{346}^{20}$ (in C ₂ H ₅ OH) ^{b)}	$[\alpha]_{346}^{20}$ (in H ₂ O) ^{c)}
(R)-(-)- 1a	-48 (c = 0.5)		-28 (c = 0.4) ^{b)}	
(S)-(+)- 1a	+48 (c = 0.5)		+28 (c = 0.4)	
(R)-(-)- 2a		-25 (c = 0.4) ^{d)}		-4 (c = 0.4) ^{d)}
(S)-(+)- 2a		+25 (c = 0.4) ^{e)}		+4 (c = 0.4)

a) Das verwendete Chloroform (LiChrosolv[®], Merck) wurde vor der Messung säulenchromatographisch mittels Al₂O₃ (Aktivität I) gereinigt (40 g Al₂O₃/100 ml CHCl₃). - b) Ethanol, p. a., absolut (Riedel-de Haën). - c) Destilliertes Wasser. - d) Lit. 7); 105–106°C. - e) Lit. 1); 180°C. - f) Lit. 1); -25. - g) Lit. 1); +25. - h) Lit. 7); -26. - i) Lit. 7); -4.

Tab. 2. Pharmakologische Parameter für den Antagonismus zwischen Carbachol und den Enantiomeren von **1a** und **2a** an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Ileums und am elektrisch gereizten linken Atrium des Meerschweinchens

Verbindung	Ileum			Atrium			AI-Q ^{c)}			
	pA ₂ -Wert	K _D -Wert [mol/l]	Steigung ^{a)}	N	S ^{b)}	K _D -Wert [mol/l]		Steigung ^{a)}	N	S ^{b)}
(R)-(-)- 1a	8.04 ± 0.04	9.08 · 10 ⁻⁹	-0.92 ± 0.07	12	385	7.04 ± 0.03	9.12 · 10 ⁻⁸	12	34	10 ^{d)}
(S)-(+)- 1a	5.46 ± 0.03	3.50 · 10 ⁻⁶	-1.03 ± 0.11	9		5.51 ± 0.07	3.09 · 10 ⁻⁶	9		0.9
(R)-(-)- 2a	8.17 ± 0.02	6.76 · 10 ⁻⁹	-0.99 ± 0.05	12	89	7.65 ± 0.05	2.24 · 10 ⁻⁸	12	48	3.3 ^{d)}
(S)-(+)- 2a	6.22 ± 0.04	6.03 · 10 ⁻⁷	-0.98 ± 0.10	9		5.97 ± 0.02	1.07 · 10 ⁻⁶	9		1.8

a) Steigung in der *Arunlakshana-Schild*-Darstellung¹⁰⁻¹². - b) Stereoselektivitätsindex $SI = K_D(S)/K_D(R)$. - c) Atrium/Ileum-Quotient $AI-Q = K_D(\text{Atrium})/K_D(\text{Ileum})$. - d) $p < 0.05$.

versetzte mit Impfkristallen (gebildet durch spontane Kristallisation aus kleineren Analogansätzen; diese spontane Kristallisation trat jedoch nicht bei jedem Ansatz ein) und ließ 24 h bei 20 °C ungestört stehen. Die während dieser Zeit gebildeten Kristalle (17 g) wurden durch Filtration isoliert, zweimal aus Ethanol umkristallisiert und die hierbei erhaltenen Kristalle (12 g, Schmp. 107–109 °C) mit 108 ml 0.5 N wässriger NaOH-Lösung versetzt. Danach extrahierte man dreimal mit Ether, wusch die vereinigten etherischen Extrakte mit etwas Wasser, trocknete die etherische Lösung mit Na₂SO₄, befreite vom Lösungsmittel und kristallisierte den Rückstand (7.2 g) dreimal aus Ethanol um; Ausb. 5.0 g (25%, bezogen auf eingesetztes *rac*-**1a**) farblose Kristalle (Tab. 1).

(*S*)-(+)-1-Cyclohexyl-1-phenyl-3-pyrrolidino-1-propanol [(*S*)-(+)-Procyclidin, (*S*)-(+)-**1a**]: Die Herstellung erfolgte analog zur Darstellung von (*R*)-(-)-**1a** unter Verwendung von L-(+)-Weinsäure als Hilfsreagenz (Tab. 1).

(*R*)-(-)-1-[3-Cyclohexyl-3-hydroxy-3-phenylpropyl]-1-methylpyrrolidiniumiodid [(*R*)-(-)-Tricyclamolidid, (*R*)-(-)-**2a**]: Die Herstellung erfolgte in Anlehnung an Lit.⁷⁾ Eine Lösung aus 1.0 g (3.5 mmol) (*R*)-(-)-**1a** in 10 ml Aceton wurde mit 0.7 g (4.9 mmol) Methyljodid versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und des überschüssigen Methyljodids erhielt man einen festen Rückstand, dessen Umkristallisation aus Aceton 1.2 g (80%) farblose Kristalle lieferte (Tab. 1).

(*S*)-(+)-1-[3-Cyclohexyl-3-hydroxy-3-phenylpropyl]-1-methylpyrrolidiniumiodid [(*S*)-(+)-Tricyclamolidid, (*S*)-(+)-**2a**]: Die Herstellung erfolgte analog zur Darstellung von (*R*)-(-)-**2a** durch Umsetzung von (*S*)-(+)-**1a** mit Methyljodid (Tab. 1).

¹³C-NMR-spektroskopische Bestimmung der Enantiomerenreinheit von (*R*)-(-)-**1a** und (*S*)-(+)-**1a**: ¹³C-NMR (75.5 MHz; AM-300-Gerät, Fa. Bruker; CDCl₃): δ = 23.6 (t, 2C, C-3,4 von NC₄H₈), 26.7, 26.93, 26.95, 27.03, 27.3 (alle t, C-2 bis C-6 von C₆H₁₁), 34.8 (t, CCH₂CH₂N), 49.4 (d, C-1 von C₆H₁₁), 52.7 (t, CCH₂CH₂N), 53.9 (t, 2C, C-2,5 von NC₄H₈), 80.1 (s, COH), 125.7 (d, C_p), 126.4 (d, 2C, C_o), 127.5 (d, 2C, C_m), 147.3 (s, C_i). – Neben sonstigen Aufspaltungen wurden für das CCH₂CH₂N-Atom (δ = 34.8) nach Zusatz von Eu(hfc)₃ [58 mg **1a** und 97 mg Eu(hfc)₃ in 0.6 ml CDCl₃] zwei getrennte Resonanzsignale [δ = 36.04, 36.25; Δδ = 0.21 ppm] beobachtet, über deren relative Intensitäten das Enantiomerenverhältnis bestimmt werden konnte.

Pharmakologische Untersuchungen: Die Prüfungen auf antimuskarinische Aktivität erfolgten an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Ileums und am isolierten, elektrisch gereizten linken Atrium des Meerschweinchens unter Verwendung von Carbachol als Agonist bei T = 32 °C. Die Auswertung der Versuchsergebnisse wurde nach *Arunlakshana* und *Schild*^{10–12)} vorgenommen. Zur Charakterisierung der Affinitäten der Enantiomere von **1a** und **2a** zu den ilealen und kardialen Muskarinrezeptoren wurden die pA₂-Werte bzw. die Dissoziationskonstanten K_D herangezogen (Abb. 1, Tab. 2). Alle pharmakologischen Parameter wurden als Mittelwerte $\bar{x} \pm S. E.$ (Standardfehler des Mittelwertes) für die Anzahl N der Experimente ausgedrückt. Die Differenz zweier Mittelwerte wurde als signifikant angesehen, wenn p < 0.05 war (t-Test). – Für weitere experimentelle Details siehe Lit.^{14,21)}.

*Röntgenstrukturanalyse von (*R*)-(-)-**2a***: (-)-**2a** kristallisiert aus Aceton (Kühlungskristallisation) in der orthorhombischen Gruppe P2₁2₁2₁ mit den aus 15 Reflexen (± hkl) diffraktometrisch bestimmten Gitterkonstanten a = 672.11(2), b = 2216.25(10), c = 1363.09(5) pm, Z = 4, d_{ber} = 1.404 g · cm⁻³. Die Beugungsintensitäten wurden bei Raumtemp. auf einem Syntex-Vierkreisdiffraktometer (Typ P2₁) unter Verwendung von monochromatischer Mo-Kα-Strahlung (λ = 71.069 pm) im Θ-2Θ-Betrieb (3° ≤ 2Θ ≤ 50°) gemessen. Die Meßgeschwindigkeit variierte in Abhängigkeit von der Reflexintensität zwischen 2.93 und 29.30°/min. – Bei der Datenreduk-

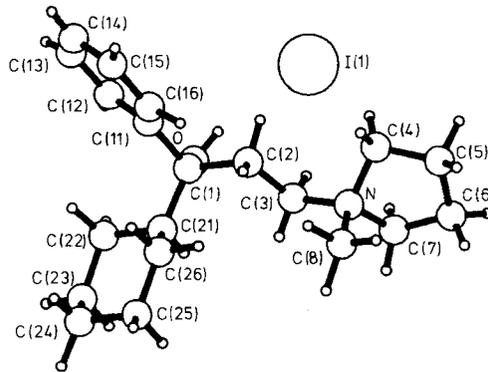


Abb. 2. Perspektivische Darstellung der Molekülstruktur von *(R)*-(-)-**2a** mit Angabe des Nummerierungssystems

Tab. 3. Bindungslängen [pm] und -winkel [°] von *(R)*-(-)-**2a**

C(1) -O	144.2(4)	C(2) -C(1)	153.0(5)
C(11) -C(1)	153.6(4)	C(21) -C(1)	154.4(4)
C(3) -C(2)	152.6(5)	N -C(3)	150.7(4)
C(4) -N	150.5(5)	C(7) -N	151.2(5)
C(8) -N	149.3(6)	C(5) -C(4)	151.4(7)
C(6) -C(5)	152.0(8)	C(7) -C(6)	152.1(7)
C(12) -C(11)	138.5(6)	C(16) -C(11)	137.9(6)
C(13) -C(12)	139.5(6)	C(14) -C(13)	136.2(9)
C(15) -C(14)	136.8(8)	C(16) -C(15)	139.2(6)
C(22) -C(21)	152.1(5)	C(26) -C(21)	153.3(5)
C(23) -C(22)	153.5(6)	C(24) -C(23)	152.7(6)
C(25) -C(24)	150.3(7)	C(26) -C(25)	153.3(6)
<hr/>			
C(2) -C(1) -O	108.0(2)	C(11) -C(1) -O	109.8(3)
C(11) -C(1) -C(2)	109.8(3)	C(21) -C(1) -O	103.9(3)
C(21) -C(1) -C(2)	113.0(3)	C(21) -C(1) -C(11)	112.1(3)
C(3) -C(2) -C(1)	112.1(3)	N -C(3) -C(2)	113.9(3)
C(4) -N -C(3)	112.9(3)	C(7) -N -C(3)	109.7(3)
C(7) -N -C(4)	102.1(3)	C(8) -N -C(3)	110.4(3)
C(8) -N -C(4)	112.2(3)	C(8) -N -C(7)	109.1(3)
C(5) -C(4) -N	104.2(3)	C(6) -C(5) -C(4)	106.8(4)
C(7) -C(6) -C(5)	104.8(4)	C(6) -C(7) -N	104.3(3)
C(12) -C(11) -C(1)	119.7(4)	C(16) -C(11) -C(1)	121.7(3)
C(16) -C(11) -C(12)	118.5(3)	C(13) -C(12) -C(11)	120.5(5)
C(14) -C(13) -C(12)	120.1(5)	C(15) -C(14) -C(13)	120.1(5)
C(16) -C(15) -C(14)	120.2(5)	C(15) -C(16) -C(11)	120.6(4)
C(22) -C(21) -C(1)	112.9(3)	C(26) -C(21) -C(1)	114.5(3)
C(26) -C(21) -C(22)	109.4(3)	C(23) -C(22) -C(21)	111.6(3)
C(24) -C(23) -C(22)	110.8(3)	C(25) -C(24) -C(23)	110.7(4)
C(26) -C(25) -C(24)	112.5(4)	C(25) -C(26) -C(21)	111.1(3)

tion wurden die Lorentz-, Polarisations- sowie eine empirische Absorptionskorrektur ($\mu = 1.571 \text{ mm}^{-1}$) durchgeführt. Für die Verfeinerung wurden 3358 der gemessenen 3549 Reflexe mit $F \geq 1.25 \sigma(F)$ verwendet. Die Struktur wurde mit direkten Methoden und Differenz-Fourier-Synthesen gelöst. Die Wasserstoffatome wurden mit individuellen Temperaturfaktoren frei verfeinert. Die Verfeinerung konvergierte bei $R = 0.027$. Im letzten Verfeinerungszyklus war das Ver-

hältnis von Parameteränderung zu geschätzter Standardabweichung für alle Parameter kleiner als 1.0%. Eine abschließende Differenz-Fourier-Synthese ergab für die größten Elektronendichtemaxima Werte von $0.81 \cdot 10^6 \text{ e} \cdot \text{pm}^{-3}$. Neben eigenen Programmen wurde das Programm SHELX-76²⁶⁾ verwendet. Es wurden komplexe Atomformfaktoren²⁷⁾ benutzt. — Der Vergleich der R_G -Werte [0.0327 für die (*R*)-Konfiguration bzw. 0.0415 für die (*S*)-Konfiguration, $R_{(S)}/R_{(R)} = 1.269$] erlaubte es, die absolute Konfiguration mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von weniger als 0.5% zu bestimmen.

Die Atomkoordinaten sind in Tab. 4, die Bindungsparameter in Tab. 3 mit dem in Abb. 2 verwendeten Nummerierungsschema wiedergegeben.

Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 51631, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

Tab. 4. Lageparameter der Atome von (*R*)-(-)-2a

	X/A	Y/B	Z/C	UEG
I(1)	0.7086(0)	0.0433(0)	0.5770(0)	0.054(0)
O	0.8762(4)	0.1153(1)	0.3548(2)	0.046(1)
C(1)	0.7187(5)	0.1444(1)	0.3009(2)	0.040(1)
C(2)	0.5269(5)	0.1087(2)	0.3180(3)	0.042(1)
C(3)	0.5582(5)	0.0410(2)	0.3056(2)	0.039(1)
N	0.3678(4)	0.0053(1)	0.2990(2)	0.040(1)
C(4)	0.2322(6)	0.0153(2)	0.3854(3)	0.057(1)
C(5)	0.1014(7)	-0.0403(3)	0.3873(4)	0.080(2)
C(6)	0.2148(8)	-0.0898(2)	0.3342(4)	0.065(1)
C(7)	0.4130(6)	-0.0614(2)	0.3069(3)	0.051(1)
C(8)	0.2658(8)	0.0172(2)	0.2036(3)	0.071(2)
C(11)	0.6922(6)	0.2095(1)	0.3376(3)	0.046(1)
C(12)	0.8482(8)	0.2383(2)	0.3845(3)	0.064(2)
C(13)	0.8280(9)	0.2977(2)	0.4168(4)	0.077(2)
C(14)	0.6539(10)	0.3280(2)	0.4022(3)	0.080(2)
C(15)	0.4986(10)	0.3001(2)	0.3557(4)	0.073(2)
C(16)	0.5178(7)	0.2409(2)	0.3229(3)	0.057(1)
C(21)	0.7903(6)	0.1422(1)	0.1933(2)	0.040(1)
C(22)	0.9840(6)	0.1762(2)	0.1771(3)	0.051(1)
C(23)	1.0625(6)	0.1676(2)	0.0723(4)	0.062(1)
C(24)	0.9081(7)	0.1879(2)	-0.0030(3)	0.059(1)
C(25)	0.7137(7)	0.1558(2)	0.0130(3)	0.059(1)
C(26)	0.6356(6)	0.1632(2)	0.1180(3)	0.054(1)

¹⁾ *W. M. Duffin* und *A. F. Green*, Brit. J. Pharmacol. **10**, 383 (1955).

²⁾ *R. B. Barlow*, J. Pharm. Pharmacol. **23**, 90 (1971).

³⁾ *W. S. Sheldrick*, *H. Linoh*, *R. Tacke*, *G. Lambrecht*, *U. Moser* und *E. Mutschler*, J. Chem. Soc., Dalton Trans. **1985**, 1743.

⁴⁾ *R. Tacke*, *H. Linoh*, *L. Ernst*, *G. Lambrecht*, *U. Moser* und *E. Mutschler*, Publikation in Vorbereitung.

⁵⁾ *R. Dahlbom* in Stereochemistry and Biological Activity of Drugs (Hrsg. *E. J. Ariens*, *W. Soudijn* und *P. B. M. W. M. Timmermans*), S. 127–142, Blackwell Scientific Publications, Oxford/London/Edinburgh/Boston/Melbourne 1983.

⁶⁾ *T. A. Hamor*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **2**, **1977**, 643.

⁷⁾ *Wellcome Foundation Ltd.* (Erf. *D. W. Adamson* und *W. M. Duffin*), Brit. Pat. 750156 (13. Juni, 1956) [Chem. Abstr. **51**, 2880c (1957)].

⁸⁾ *Wellcome Foundation Ltd.* (Erf. *H. C. Murfit*), Brit. Pat. 758941 (10. Oktober 1956) [Chem. Abstr. **51**, 9701a (1957)].

- 9) G. Lambrecht, H. Linoh, U. Moser, E. Mutschler und R. Tacke, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **329**, Suppl. R73 (1985).
- 10) D. McKay, J. Pharm. Pharmacol. **30**, 312 (1978).
- 11) R. J. Tallarida, A. Cowan und M. W. Adler, Life Sci. **25**, 637 (1979).
- 12) O. Arunlakshana und H. O. Schild, Brit. J. Pharmacol. **14**, 48 (1959).
- 13) R. Tacke, M. Strecker, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 922.
- 14) R. Tacke, M. Strecker, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **317**, 207 (1984).
- 15) R. B. Barlow, D. Dawbarn und C.J. Pycock, Brit. J. Pharmacol. **72**, 277 (1981).
- 16) G. Lambrecht, H. Linoh, U. Moser, E. Mutschler, M. Strecker und R. Tacke, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **319**, Suppl. R59 (1982).
- 17) G. Lambrecht, U. Moser, E. Mutschler, J. Wess, H. Linoh, M. Strecker und R. Tacke, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **325**, Suppl. R62 (1984).
- 18) E. Mutschler und G. Lambrecht, Trends Pharmacol. Sci. **5**, Suppl. 39 (1984).
- 19) G. Lambrecht und E. Mutschler in Proceedings from the VIIIth International Symposium on Medicinal Chemistry (Hrsg. R. Dahlbom und J. G. L. Nilsson), Bd. 2, S. 379 – 390, Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm 1985.
- 20) G. Lambrecht, H. Linoh, U. Moser, E. Mutschler, M. Strecker, R. Tacke und J. Wess in Proceedings from the VIIIth International Symposium on Medicinal Chemistry (Hrsg. R. Dahlbom und J. G. L. Nilsson), Bd. 2, S. 424 – 426, Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm 1985.
- 21) G. Lambrecht, Arzneim.-Forsch. **30**(II), 2113 (1980).
- 22) R. Tacke in Organosilicon and Bioorganosilicon Chemistry: Structure, Bonding, Reactivity and Synthetic Application (Hrsg. H. Sukurai), S. 251 – 262, Ellis Horwood Ltd., Chichester 1985.
- 23) W. C. Hamilton, Statistics in Physical Science, Ronald Press, New York 1964.
- 24) R. Tacke, M. Strecker, W. S. Sheldrick, L. Ernst, E. Heeg, B. Berndt, C.-M. Knapstein und R. Niedner, Chem. Ber. **113**, 1962 (1980).
- 25) N. Camerman und A. Camerman, Mol. Pharmacol. **7**, 406 (1971).
- 26) G. M. Sheldrick, unveröffentlichtes Programm.
- 27) D. T. Cromer und J. T. Waber in International Tables for Crystallography, Bd. IV, S. 99ff. und S. 149, Kynoch Press, Birmingham 1974.

[113/85]