

- 6 G. Zinner und M. Heitmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 193 (1981).
- 7 I. Krämer und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 1091 (1986).
- 8 T. Nakano, V. E. Marquez, M. T. Di Parsia und C. Suarez, Org. Mass. Spectrom. 13, 236 (1978).
- 9 J. W. Black, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, C. R. Ganellin und M. E. Parsons, Nature (London) 236, 385 (1972).
- 10 M. N. Ghosh und H. O. Schild, Br. J. Pharmacol. Chemother. 13, 54 (1958).
- 11 A. Buschauer, S. Postius, I. Szelenyi und W. Schunack, Arzneim.Forsch. 35, 1025 (1985).
- 12 J. M. van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn. 143, 299 (1963).
- 13 I. Krämer und W. Schunack, Arzneim.Forsch. (im Druck).
- 14 E. Kühle in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. E4, S. 526–528, Thieme Verlag, Stuttgart (1983).

[Ph 186]

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 130–134 (1987)

ZNS-wirksame 4-Phenylpyrane: 9-Phenyl-9-piperidino-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan¹⁾

Fritz Eiden* und Michael Schmidt

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München 10,
8000 München 2

Brigitte Deus-Neumann und Meinhard H. Zenk*

Lehrstuhl für Pharmazeutische Biologie der Universität München, Karlstraße 29, 8000 München 2

Eingegangen am 13. Januar 1986

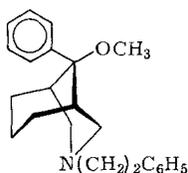
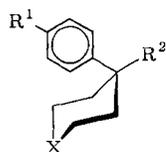
Die aus dem Oxa-azabicyclo[3,3,1]nonan **4** darstellbaren Aminonitrile **6a** und **6b** reagierten mit Phenylmagnesiumbromid stereoselektiv zum 9-Phenyl-9-piperidino-bicyclononan **7**, bei dem zwar eine bemerkenswerte Opiatrezeptoraffinität gefunden wurde, analgetische Eigenschaften jedoch nicht feststellbar waren.

Centrally Acting 4-Phenylpyranes: 9-Phenyl-9-piperidino-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonane¹⁾

The aminonitriles **6a** and **6b** were prepared from oxa-azabicyclo-[3.3.1]nonane **4**. The stereoselective reaction of **6a/6b** with phenylmagnesium bromide furnishes the title compound **7**, which shows remarkable affinity to the opiate receptor but no analgetic effects.

4-Phenylpiperidin-Derivate können das Zentralnervensystem beeinflussen und analgetisch oder neuroleptisch wirken, Beispiele sind Pethidin (**1a**) und seine Derivate so-

wie die Peridole (z. B. Haloperidol **1b**)²⁾. Auch bei 4-Phenylpyranen hat man Eigenschaften dieser Art gefunden (z. B. Fedrilat **1c**)²⁾.



1a: X = NCH₃, R¹ = H, R² = COOC₂H₅

b: X = N(CH₂)₃COC₆H₄F (4)

R¹ = Cl, R² = OH

c: X = O, R¹ = H, R² = COO(CH₂)₂N(C₂H₅)₂

d: X = CH₂, R¹ = H, R² = N(CH₂)₅

2

Wir haben uns mit der Synthese des 9-Phenyl-9-piperidino-bicyclo[3.3.1]nonans **7** befaßt, weil dieses Molekül als 4-Phenyl-piperidin wie auch als 4-Phenylpyran anzusehen ist, und weil für Aza-bicyclononane, wie z. B. **2**, analgetische Eigenschaften angegeben wurden⁴⁾. Als Vorbild für die Substitution am Brückenkopfkohlenstoffatom 9 diente Phencyclidin (PCP) **1d**, seiner starken ZNS-Wirkung wegen.

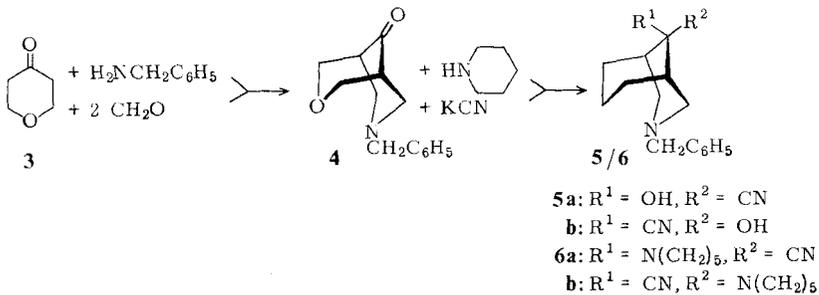
Zur Synthese wurde das Oxa-azabicyclononanon **4**, aus dem Tetrahydropyranon **3**, Benzylamin und Formaldehyd darstellbar⁴⁾, mit Piperidinhydrochlorid und Kaliumcyanid umgesetzt.

Bei einer Reaktionstemperatur unter 60° erhielten wir die isomeren Cyanhydrine **5a** und **5b**; nach rückfließendem Erhitzen mit einem Überschuß von Piperidin dagegen ließen sich die Aminonitrile **6a** und **6b** gewinnen, die säulenchromatographisch auftrennbar waren.

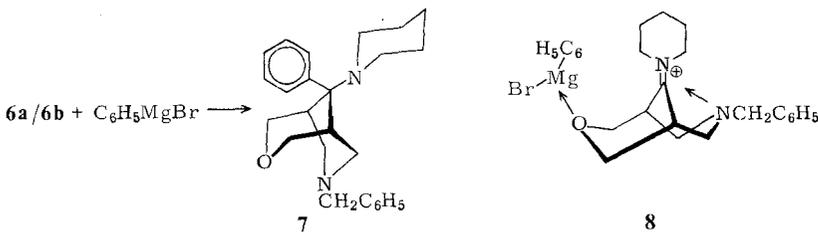
6a und **6b** liegen in Übereinstimmung mit Literaturangaben über ¹H-NMR-Spektren anderer Bicyclo[3.3.1]nonane⁵⁾ sowie von Tetrahydro-4-pyranon^{3⁶⁾} und 1-Benzylpiperidon⁷⁾ in der hier angegebenen Sessel/Sessel-Konformation vor: Während die Kopplungskonstante für die geminalen 2.4- bzw. 6.8-Protonen 10 bzw. 12 Hz beträgt, wird die Kopplung der vicinalen Protonen (sowohl H_a als auch H_c mit Protonen in 1- bzw. 5-Stellung) durch Konstanten wiedergegeben, die kleiner sind als 4–6 Hz. Bei Wannen/Wannen- oder Sessel/Wannen-Konformation sind für die vicinalen Kopplungen von H_c größere bzw. kleinere Werte zu erwarten⁸⁾.

Die Anordnung der Substituenten in 9-Stellung der Isomere von **6** ist in den NMR-Spektren am Einfluß der Cyanogruppe auf die axialstehenden 2.4- bzw. 6.8-Protonen zu erkennen. Im ¹H-NMR-Spektrum von **6b** ist das 2.4-H-Signal bei 4.15 ppm (zentr. m, 4H) zu erkennen; das H_a-Signal zeigt somit im Vergleich zum Spektrum von **4** eine Tieffeldverschiebung von 0.33 ppm. Das 6.8-H-Signal liegt bei 2.80 ppm (zentr. m). Im Spektrum von **6a** liegt das 2.4-H_a-Signal bei 3.68 ppm (d; H_c 4.25 ppm, d) und ist somit im Vergleich zum **6b**-Spektrum um 0.47 ppm zu höherem Feld verschoben. Das 6.8-H-Signal liegt hier bei 3.17 ppm (d), ist also durch den Einfluß der N≡C-Gruppe i. Vergl. zu **6b** um 0.37 ppm tieffeldverschoben.

Entsprechende Effekte lassen sich auch in den ^{13}C -Spektren von **6a** und **6b** beobachten (siehe experimenteller Teil).



Das Isomerengemisch **6a/6b** wurde dann – in Analogie zur Synthese von Phencyclidin⁹⁾ – mit Phenylmagnesiumbromid zum 9-Phenyl-9-piperidino-Derivat umgesetzt. Dabei entstand – dem ^{13}C -Spektrum und DC zufolge – nur das Isomer **7**. Die Stereoselektivität dieser Reaktion läßt sich durch den einseitigen Angriff der komplexgebundenen metallorganischen Verbindung auf das intermediär gebildete Imminiumsalz **8** erklären.



Analgetische oder zentralerregende Eigenschaften waren jedoch beim vorläufigen Screening an der Maus bei **7** nicht feststellbar. Bemerkenswert ist aber die deutlich erkennbare Opiatrezeptor-Affinität, die, doppelt so stark wie die von Dextrophan, die Affinität von Phencyclidin erheblich übertrifft.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit, Frau Dr. Buchborn für die pharmakologische Testung und Frau Fritsch für die engagierte Mitarbeit beim Experimentieren. Dem Sonderforschungsbereich 145 der DFG, Bonn, danken wir für die Unterstützung der Untersuchungen, die am Lehrstuhl für Pharmazeutische Biologie durchgeführt wurden.

Experimenteller Teil

Schmp. (nicht korr.): Geräte nach Dr. Tottoli und Opfer-Schaum. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: T-60 und A-60 (Varian); δ -Skala (ppm), TMS int. Stand. $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: WP 80 (Bruker), δ -Skala (ppm), TMS int. Stand. *MS*: CH7 (Varian). *IR-Spektren*: Acculab 6 (Beckman) KBr-Preßling. *CHN-Analysen*: CHN-Analyser Modell 185 (Hewlett-Packard); CHN-Rapid (Heraeus). *SC*: Kieselgel 60, 0,063–0,200 mm (Merck), Säule 2,8–25 cm. *DC*: Kieselgel 60 (Merck) F 254.

7-Benzyl-9-hydroxy-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carbonitril (5a/5b)

Die Lösung von 840 mg (10 mmol) Piperidin in 840 mg konz. HCl und 3 g Eiswasser wurde auf pH 3 eingestellt und mit 1,9 g (8 mmol) **4**⁴⁾ in 2 ml Dioxan versetzt. Der pH-Wert wurde auf 3–4 eingestellt, 520 mg (8 mmol) KCN zugegeben und die Lösung auf 60° erwärmt. Nach 30 min wurde auf Raumtemp. abgekühlt und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels wurde der Piperidinüberschuß im Hochvak. abdestilliert und aus MeOH/Diisopropylether/H₂O (8:1:1) umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 111°, Ausb. 820 mg (38,7 %). C₁₅H₁₈N₂O₂ (258,3) Ber. C 69,7 H 7,02 N 10,8; Gef. C 69,7 H 7,03; N 10,8 Mol.-Masse 258 (ms). – IR: 3220, 2230 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): 1,78–2,06 (m, 1H), 2,06–2,47 (m, 1H), 2,45–2,84 (m, 2H), 2,84–3,15 (m, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,78 (d, 3H), 4,20 (d, 1H), 7,15–7,44 (m, 5H).

7-Benzyl-9-piperidino-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carbonitril (6a und 6b)

Eine Lösung von 840 mg (10 mmol) Piperidin in 840 mg konz. HCl und 3 g Eiswasser wurde auf pH 3 eingestellt. Nach Zugabe von 1,90 g (8 mmol) **4** in 6 ml Dioxan wurde auf pH 2 eingestellt und auf 50° erwärmt. Man versetzte mit 520 mg (8 mmol) KCN, rührte 1 h bei 50° und erhitzte auf 110°. Dann ließ man 500 mg Piperidin zutropfen und erhitzte 2 h rückfließend. Nach dem Abkühlen ließ man 8 h bei Raumtemp. weiterrühren. Dann wurde mit Ether ausgeschüttelt, der Extrakt getrocknet (Na₂SO₄), und im Hochvak. abdestilliert. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit wenig Ethanol. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 81–84°, Ausb. 1,4 g (52,4 %). C₂₀H₂₇N₃O (325,4) Ber. C 73,8 H 8,36 N 12,9; Gef. C 74,0 H 8,49 N 12,5 Mol.-Masse 325 (ms). – SC-Trennung der Isomere: Chloroform/Ethylacetat = 8:2, Vorlauf etwa 45 ml, Fraktion I: 12 ml, Rf = 0,88, Fraktion II: 21 ml, Rf = 0,80. *Isomer 6a*: Rf = 0,88, Schmp. 130–132°. IR: 2230 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): 1,6 (br. s, 6H), 2,05 (br. s, 2H, W 1/2 = 10 Hz), 2,80 (br. d, 2H = H_e – 6,8, J = 12 Hz, W 1/2 = 6 Hz), 3,17 (br. d, 2H = H_a – 6,8, J = 12 Hz, W 1/2 = 6 Hz), 3,57 (s, 2H), 3,68 (d, 2H = H_a – 2,4, J = 10 Hz, W 1/2 = 4 Hz), 4,25 (br. d, 2H = H_c – 2,4, J = 10 Hz, W 1/2 = 6 Hz), 7,10–7,85 (m, 5H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): 24,3 (t), 26,1 (t), 34,7 (d), 46,5 (t), 55,5 (t), 62,3 (t), 63,1 (s), 64,6 (t), 116,9 (s), 126,9 (d), 128,2 (d), 128,6 (d), 138,6 (s). *Isomer 6b*: Rf = 0,80, Schmp. 105–108°. – IR: 2230 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): 1,10–1,88 (m, 6H), 2,05 (br. s, 2H, W 1/2 = 8 Hz), 2,80 (zentr. m, 4H = H – 6,8, W 1/2 = 6 Hz), 3,55 (s, 2H), 4,15 (zentr. m, 4H = H – 2,4, W 1/2 = 4 Hz) 7,32 (s, 5H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): 24,4 (t), 25,9 (t), 35,2 (d), 45,7 (t), 50,5 (t), 62,4 (t), 62,7 (t), 69,5 (t), 117,4 (s), 126,8 (d), 128,1 (d), 128,9 (d), 138,2 (s).

7-Benzyl-9-phenyl-9-piperidino-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan (7)

Von einer Lösung von 3,9 g (25 mmol) Brombenzol in 35 ml absol. Ether wurden 2 ml unter N₂ zu 0,61 g (25 mmol) Mg-Spänen (mit Ether bedeckt) unter kräftigem Rühren zutropft. Nach Beginn der Reaktion (Gelbfärbung und Trübung) ließ man die restliche Brombenzollösung innerhalb von 1½ h zutropfen. Dann wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt. 12 mmol dieser Lösung ließ man unter N₂ langsam unter Rühren zu 3,25 g (10 mmol) **6a/6b** in 30 ml Toluol tropfen. Dann wurde 12 h rückfließend erhitzt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung unter Eiskühlung hydrolysiert. Die organ. Schicht wurde zur Entfernung von Biphenyl mit verd. H₂SO₄ extrahiert, die wäßrige Schicht nach Neutralisation mit verd. NaOH mit Ether ausgeschüttelt, der Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde einige min in Ether/Diisopropylether 1:1 erhitzt und das Lösungsmittel abfiltriert. Farblose Kristalle, Schmp. 208–210°, Ausb. 2,36 g (62,8 %). C₂₅H₃₂N₂O (376,5) Ber. C 79,7 H 8,57 N 7,4; Gef. C 79,5 H 8,84 N 7,4 Mol.-Masse 376 (ms). – ¹H-NMR (CDCl₃): 0,85–1,83 (m, 8H), 2,4–2,66 (m, 4H), 2,80 (br. d, 2H = H_a – 6,8, J = 10 Hz, W 1/2 = 5 Hz), 3,18 (br. d, 2H = H_e – 6,8, J = 10 Hz, W 1/2 = 6 Hz), 3,76 (s, 2H), 3,90 (zentr. m, 4H = H – 2,4, W 1/2 = 6 Hz), 7,0–7,65 (m, 10 H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): 24,9 (t), 26,3 (t), 33,7 (d), 44,5 (t), 52,9 (t), 59,9 (s), 62,8 (t), (68,7 (t), 126,2 (d), 126,5 (d), 126,6 (d), 127,6 (d), 127,9 (d), 129,2 (d), 134,0 (s), 138,2 (s).

Opiatrezeptor-Bindungstest

Die Untersuchungen zur Bindung am Opiatrezeptor wurden nach der Methode von Pert und Snyder¹⁰, modifiziert nach Arens, Borbe, Ulbrich und Stöckigt¹¹ durchgeführt. Männliche Wistar-Ratten (150–200 g, 7 Wochen alt) wurden dekapitiert und die Gehirne freipräpariert. Je ein Hirn (ca. 1,5 g) wurde in 5 ml eiskaltem Tris-HCl-Puffer (50 mM, pH 7.4 bei 25°) mit einem Ultra-Turrax (IKA) 30 sec homogenisiert. Das Homogenat wurde 10 min bei 18 000 rpm abzentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen, das Sediment wurde in 5 ml eiskaltem Tris-HCl-Puffer resuspendiert und anschließend mit diesem Puffer bis auf 200 ml verdünnt. Die Bindungsexperimente wurden mit dem so gewonnenen Membranhomogenat (MH) folgendermaßen durchgeführt: 1–2 ml MH wurden mit 50 µl Ligand (³H-Naloxon der Firma Amersham-Buchler, 1.85 (TBq/mmol; eingestellt auf 30 000–40 000 cpm/50 µl und 50 µl des entsprechenden Verdrängers bei 37 °C inkubiert. Nach einer Inkubationszeit von 15 min wurden die Proben 5 min im Eisbad gekühlt und anschließend über Glasfaserfilter (Whatman GF/B) filtriert. Nach der Filtration wurden die Filter in Szintillationsgefäße übertragen, je 5 ml Rotiszint (Roth) zugegeben und vor der Messung auf einem Plattenschüttler 30 sec kräftig geschüttelt. Die Bestimmung der Radioaktivität erfolgte durch Flüssigkeitsszintillationsmessung (Berthold Betaszint BF 8000) mit einer Zählzelle von 25 %. Der Anteil der unspezifischen Bindung an der Gesamtbindung wurde in Gegenwart von 0,3 mM unmarkiertem Naloxon (Sigma) im Ansatz bestimmt und zur Berechnung der spezifischen Bindung herangezogen. Pro Bindungstest wurden Dreifachbestimmungen durchgeführt und die Ergebnisse aus drei unabhängigen Experimenten gemittelt. Für die Ermittlung der IC₅₀-Werte (= Konzentration einer Substanz, die die spezifische ³H-Naloxonbindung am Opiatrezeptor um 50 % verdrängt) wurden Verdünnungsreihen der zu testenden Substanzen (10⁻³–10⁻⁷ M) wie beschrieben mit dem Ligand inkubiert. Zur Kontrolle wurde parallel dazu in jedem Test eine Verdünnungsreihe von Naloxon (3 × 10⁻⁷–10⁻⁹ M) eingesetzt. Die IC₅₀-Werte wurden graphisch durch eine log-probit-Analyse ermittelt. Die IC₅₀-Werte der Kontrollen (unmarkiertes Naloxon) stimmten in unabhängig voneinander durchgeführten Tests genau überein (IC₅₀ für Naloxon: 1 nM) und entsprachen den Literaturangaben¹².

Literatur

- 1 117. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten; 116. Mitt. F. Eiden und B. Wunsch, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 886 (1986).
- 2 K. Schmidt und H. Alpermann sowie I. Hoffmann und H. Ruschig in Arzneimittel Bd. 1, S. 86 bzw. 229 (Herausg. G. Ehrhart und H. Ruschig), Verlag Chemie, Weinheim 1972.
- 3 I. Iwai, E. Ohki, S. Ioda, H. Takagi und Y. Oharki (Sankyo Co), Ger. Offen. 2.103486 v. 22. 6. 1971; C. A. 75, 88493v (1971).
- 4 P. Arjunan und K. D. Berlin, J. Org. Chem. 46, 3196 (1981).
- 5 M. Dobler und J. D. Dunitz, Helv. Chem. Acta 47, 695 (1964); M. Kaflosy, Acta Crystallogr. B 31, 2917 (1975).
- 6 K. Ogura, M. Yamashita, M. Suzuki, Sh. Furukawa und G. Tsuchihashi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 57, 1637 (1984).
- 7 Ch. J. Pouchert und J. R. Campbell, The Aldrich Library of NMR Spectra 6, 4c, Aldrich Chemic. Comp., Milwaukee 1974.
- 8 N. S. Zefirov und S. V. Rigozina, Tetrahedron 30, 2345 (1974); J. A. Peters, J. M. Van der Toorn und H. Van Bekkum, Tetrahedron 30, 633 (1974).
- 9 P. Bruylants, Bull. Soc. Chim. 33, 467 (1924), 35, 139 (1926).
- 10 C. B. Pert und S. H. Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70, 2243 (1973).
- 11 H. Arens, H. O. Borbe, B. Ulbrich und J. Stöckigt, Planta Med. 46, 210 (1982).
- 12 H. O. Borbe, U. Wollert und W. E. Müller, Exp. Eye Res. 34, 539 (1982).