

Institut für Pharmazie der Humboldt-Universität zu Berlin, Germany

# Benzilate – eine Übersicht Wirkungen, Darstellung und Eigenschaften

T. VORWERK, L. FRÖHLICH und B. GÖBER

*Herrn Prof. Dr. S. Pfeifer, Berlin, zum 75. Geburtstag gewidmet*

1. Einleitung
2. Wirkqualitäten und Wirkmechanismen
  - 2.1. Anticholinerge Wirkung
    - 2.1.1. Bindungsmechanismus am M-Rezeptor
    - 2.1.2. Bindungsaffinität
    - 2.1.3. Subtypenselektivität
    - 2.1.4. Benzilate in der experimentellen Pharmakologie
  - 2.2. Analgetische Wirkung
  - 2.3. Psychotomimetische und Membranwirkungen
  - 2.4. Oberflächenaktivität
  - 2.5. Dopaminerge Wirkung
  - 2.6. Weitere Wirkungen
3. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen
  - 3.1. Anticholinerge Wirkung
    - 3.1.1. Spasmolytische Wirkung
    - 3.1.2. Mydriatische Wirkung
    - 3.1.3. Sekretionshemmende Wirkung
  - 3.2. Analgetische Wirkung
  - 3.3. Psychotomimetische Wirkung
  - 3.4. Lokalanästhetische Wirkung
4. Biotransformation
5. Synthese und Stabilität
6. Analytische Charakterisierung
7. Zusammenfassung und Ausblick

## 1. Einleitung

Während der systematischen chemischen Abwandlung des Spasmolytikums Adiphenin (*N,N*-Diethylaminoethyl diphenylacetat-hydrochlorid) mit dem Ziel der Strukturoptimierung erlangten in den 30er Jahren des vergangenen Jahrhunderts auch Benzilsäureester aufgrund ihrer ausgeprägten neurotrophen und muskultropen Wirkungen Aufmerksamkeit. Nachfolgende Untersuchungen legten weitere Wirkqualitäten dieser Substanzklasse offen, wovon die analgetische sowie die zentralen Wirkungen die bedeutendsten sind und zur Etablierung von Benzilaten in verschiedenen Indikationsgruppen führten. Mit der Entwicklung selektiver Pharmaka ließ das Interesse an dieser scheinbar zu unspezifisch wirksamen Stoffgruppe mit geringer therapeutischer Breite nach, so dass Wirkungsmechanismen nicht endgültig geklärt und interessante Ansatzpunkte in der Arzneistoffentwicklung nicht weiter verfolgt wurden.

Anliegen der vorliegenden Übersicht sind die Darlegung und Diskussion des bisherigen Erkenntnisstandes zu Wirkqualitäten, Wirkmechanismen und Struktur-Aktivitätsbeziehungen von Benzilaten sowie das Aufzeigen von Möglichkeiten einer weiteren Strukturoptimierung.

Weiterhin soll auf Syntheseprinzipien, die analytische Charakterisierung sowie die Stabilität und die Biotransformation der Benzilate eingegangen werden.

Die Bezifferung der Benzilate im Text entspricht der in Tabelle 3.

## 2. Wirkqualitäten und Wirkmechanismen

### 2.1. Anticholinerge Wirkung

Ein Großteil der therapeutisch genutzten, aber auch der unerwünschten biologischen Effekte von Benzilaten lässt sich auf Wechselwirkungen mit den Subtypen des Muskarin-Rezeptors (M-Rezeptor) zurückführen. Hier wirken die meisten bisher bekannten Benzilate als nicht selektive, kompetitive Antagonisten des Acetylcholins (ACh).

#### 2.1.1. Bindungsmechanismus am M-Rezeptor

Zur Klärung des Bindungsmechanismus am M-Rezeptor wurden für das tritiummarkierte L-Enantiomere des 3-Chinuclidinylbenzilats (**14**, 3-QNB) kinetische Untersuchungen durchgeführt [1, 2]. Die gefundene Abhängigkeit der  $pK_D$ -Werte von der Rezeptorkonzentration lässt sich durch einen dreistufigen Bindungsmechanismus erklären [1, 2]. Im ersten, schnell ablaufenden Schritt kommt es zur Assoziatbildung des Benzilats mit dem Rezeptor. Der gebildete Antagonist-Rezeptor-Komplex kann in zwei sehr langsamen Folgeschritten weiterreagieren (Abb. 1). Dies geht mit hoher Wahrscheinlichkeit mit Konformationsänderungen am Rezeptorprotein einher, wobei der strukturelle Hintergrund dieses Prozesses noch nicht geklärt wurde. Ähnliche kinetische Daten wurden auch für *N*-Methyl-4-piperidylbenzilat gefunden [3], so dass ein derartiger Bindungsmechanismus auch für weitere Benzilate vermutet werden kann.

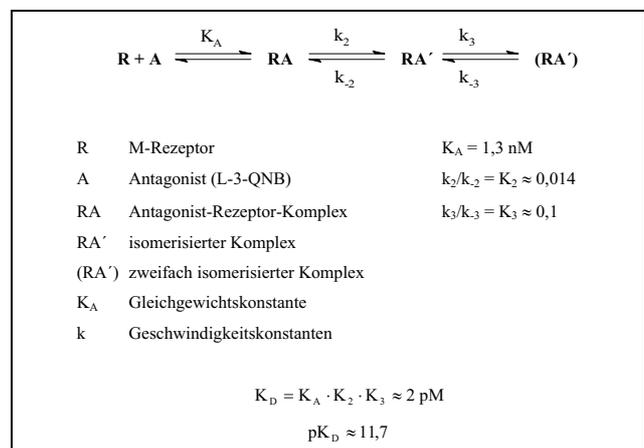


Abb. 1: Dreistufiger Wechselwirkungsmechanismus von L-3-QNB mit dem M-Rezeptor und berechnete effektive Bindungskonstante  $pK_D$  [1, 2]

Historisch interessant ist, dass u. a. Benzilate dazu beitragen, differenzierte Vorstellungen zur Bindung von Liganden am M-Rezeptor zu entwickeln. Bei der Untersuchung der anticholinergen Aktivität von Cholinestern durch Ariëns et al. wurde beim Austausch der Essigsäure des natürlichen Agonisten ACh durch längere und voluminöse Säuren (u. a. Benzilsäure) eine Wirkungsumkehr zum kompetitiven Antagonisten beobachtet. So wurde postuliert, dass unmittelbar neben der Agonistenbindungsstelle (damals als „mimetischer Rezeptor“ bezeichnet) eine weitere Bindungsstelle (ein sogenannter „lytischer Rezeptor“) existieren muss, an den die lipophilen Strukturen der Antagonisten binden. Beide Areale sollten sich im Gebiet der Bindungsstelle der basischen Ammoniumfunktion überlappen [4, 5].

Heute wird angenommen, dass der Bindungspartner dieses positiv geladenen N-Atoms die Aminosäure Asp105 im transmembranären Segment III des M-Rezeptors ist [6, 7]. Dieser Aspartatrest soll dabei spezifisch sowohl durch Agonisten (z. B. ACh), als auch durch Antagonisten (z. B. Propylbenzilylcholin) alkyliert werden [8]. Ungeladene Benzilate (u. a. 3,3-Dimethylbutylbenzilat [9], das stickstofffreie Analogon des Cholinbenzilats (**6**)) binden an ein bisher noch nicht identifiziertes Strukturelement des M-Rezeptors.

Weiterhin wurde bestätigt, dass der inzwischen bekannte Bindungspartner des Acetylrests von ACh am Rezeptorprotein nicht mit dem des Benzilsäureteils identisch ist [7].

### 2.1.2. Bindungsaffinität

Die Affinität der Benzilate zum M-Rezeptor und zum Teil auch deren intrinsische Aktivität wurde in

- Untersuchungen an isolierten Organen [10–18],
- Verdrängungsexperimenten mit Radioliganden [13, 15, 19–24] und
- im Tierversuch [12, 16, 25–27] geprüft.

Daraus sind Aussagen zum Einfluss einzelner Molekülteile der Ester auf die Bindungsaffinität zum M-Rezeptor möglich, die im Folgenden näher erläutert werden sollen (Abb. 2).

#### 2.1.2.1. Einfluss des aromatischen Molekülteils (A in Abb. 2)

Die Phenylringe der Benzilate tragen durch hydrophobe Wechselwirkungen zur Ligandenbindung bei und sind wesentlich für die hohe anticholinerge Aktivität der Verbindungen verantwortlich.

Der Austausch eines Phenylringes gegen einen Cyclohexylsubstituenten (Hexahydrobenzilat) verändert die Affinität zum M-Rezeptor nicht [10]. Hingegen hat eine Rigidisierung der bei kernunsubstituierten Benzilaten perpendikulär zueinander stehenden Phenylringe durch Inte-

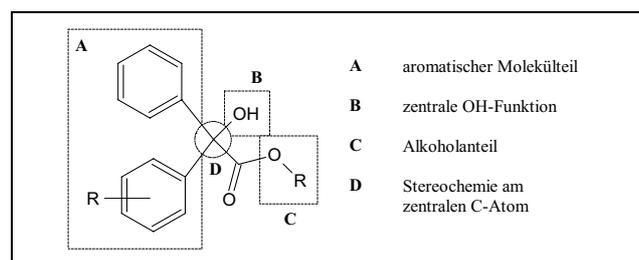


Abb. 2: Benzilatgrundstruktur mit prinzipiellen Angriffspunkten für chemische Variationen

gration in annähernd planare Strukturen (9-Hydroxy-9-fluorencarboxylat, 9-Hydroxy-9-xanthen-carboxylat) einen deutlichen Affinitätsrückgang zur Folge [20].

Eine Modulation der Wirkstärke von Benzilaten ist durch Kernsubstitution möglich. Jedoch wird der Einfluss von Substituenten an den Phenylringen auf die Affinität zum M-Rezeptor kontrovers diskutiert.

Kleine Substituenten werden meist gut toleriert. Mit steigender Größe der Substituenten nimmt die Bindungsaffinität im Regelfall sichtbar ab. Dies konnte sowohl für eine Reihe halogensubstituierter Derivate des (*R,S*)-3-QNB (Affinität:  $-F > -Br > -I$ ) [20, 21], als auch für in para-Position monoalkoxylierte Benactyzin-Abkömmlinge (Affinität:  $-OCH_3 > -OC_2H_5 > -OC_3H_7(n) \dots$ ) [11] gezeigt werden. Ein Affinitätsrückgang wird auch durch Mehrfachsubstitution der Aromaten erreicht [10, 24].

Die Behauptung, dass metasubstituierte Benzilate höhere  $pK_i$ -Werte aufweisen als die parasubstituierten Äquivalente [10, 12, 20], kann wohl nicht verallgemeinert werden. Die stellungsisomeren 3- und 4-Methoxybenzilate des *N*-Methyl-4-piperidinols sind an allen fünf M-Rezeptorsubtypen äquipotent [24].

Durch Monosubstitution von Benzilaten ist im Vergleich zur Mutterverbindung unter Berücksichtigung der Stereochemie am zentralen C-Atom aber auch eine Affinitätssteigerung an einzelnen Rezeptorsubtypen möglich, wie 4-fluoralkylsubstituierte Isomeren des 3-QNB zeigen [19] (siehe 2.1.3.). Hier scheinen über die Substituenten zusätzliche, affinitätssteigernde Bindungen zum Rezeptorprotein vermittelt zu werden.

#### 2.1.2.2. Einfluss der zentralen OH-Funktion (B in Abb. 2)

Die zentrale alkoholische OH-Funktion der Benzilate besitzt hinsichtlich der Wechselwirkung zum M-Rezeptor zweifache Bedeutung.

Durch intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen Hydroxylgruppe und Esterfunktion wird einerseits die Raumstruktur des Benzilatmoleküls mitbestimmt. Dabei besteht zum Einen die Möglichkeit der Wechselwirkung mit dem Carbonyl-O-Atom, andererseits mit dem esteratischen Ether-O-Atom (Abb. 3: Konformationen I und II). Untersuchungen mit rigiden Analoga, bei denen die möglichen H-Brücken durch kovalente Bindungen ersetzt wurden, zeigen, dass Verbindungen mit Konformation II vom M-Rezeptor bevorzugt werden [13].

Über intermolekulare H-Brücken werden andererseits affinitätsbestimmende Wechselwirkungen mit Rezeptorbestandteilen vermittelt.

Dementsprechend wird durch Austausch der OH-Gruppe gegen H-Atome oder Alkylgruppen Aktivitätsminderung

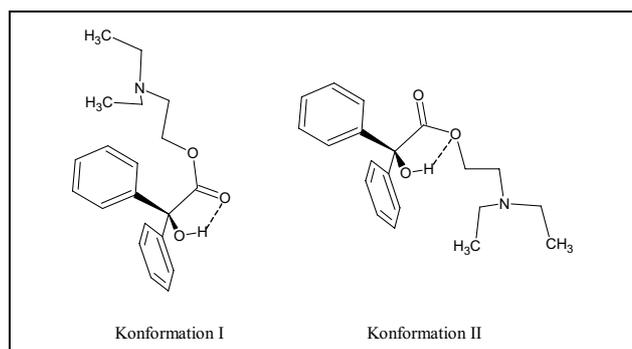


Abb. 3: Konformationen des Benactyzins (**2**) in Abhängigkeit der Ausbildung von Wasserstoffbrücken (---) zwischen Alkohol und Esterfunktion

beobachtet [28]. Ebenso führt die Einbindung der zentralen OH-Funktion in aliphatische [29, 30] oder cyclische [10] Etherstrukturen durch Aufhebung der H-Brückenbindungen zu einem deutlichen Affinitätsrückgang dieser Derivate. Neue Untersuchungen bestätigen, dass die hohe Affinität von Benzilaten zum M-Rezeptor direkt mit der Elektrodendichte an der zentralen OH-Funktion korreliert [14].

### 2.1.2.3. Einfluss des Alkohols (C in Abb. 2)

Die Art des verwendeten Alkohols beeinflusst die Affinität zum M-Rezeptor entscheidend. Untersuchungen an peripheren und zentralen M-Rezeptoren bestätigten, dass aliphatische Aminoalkohole eine geringere anticholinerge Aktivität entfalten als heterocyclische (siehe 3.1.1.). Die potentesten Verbindungen sind dabei die Benzilsäureester des 3-Chinuclidinols und *N*-Methyl-4-piperidinols [15]. Für die Wechselwirkung mit dem Rezeptor kommt dem ungepaarten Elektronenpaar am N-Atom besondere Bedeutung zu. Aus Untersuchungen der Bindungsaffinität verschiedener Benzilate zum M-Rezeptor in Abhängigkeit von der Quaternisierungsgeschwindigkeit des Stickstoffs mit Methyljodid bzw. der Charge-Transfer-Komplexstabilität mit Chloranil wurde geschlossen, dass die Nucleophilie am Stickstoff direkt mit der anticholinergen Wirksamkeit korreliert [16, 25].

Auch Substituenten am basischen N-Atom beeinflussen die Rezeptoraffinität. In Verdrängungsexperimenten mit *N*-Alkyl-4-piperidylbenzilaten an zentralen M-Rezeptoren des Rattencortex und -cerebellum konnte gezeigt werden, dass eine Verlängerung der Alkylketten am Stickstoff über zwei C-Atome hinaus mit einem drastischen Affinitätsrückgang einhergeht. Verzweigungen führen zum gleichen Effekt. Das *N*-Benzylderivat hingegen besitzt einen höheren  $pK_i$ -Wert als die *N*-Methylverbindung. Auch das *N*-Phenethylderivat wird gut toleriert. Es wird deshalb vermutet, dass am Rezeptor eine zusätzliche hydrophobe Bindungstasche existiert, in der aromatische Substituenten über  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen mit aromatischen Aminosäuren des Rezeptors interagieren können [22].

Asymmetriezentren am Aminoalkohol besitzen wesentlichen Einfluss auf die Bindungsaffinität. Tropinbenzilat **12** (Säurefunktion  $\alpha$ -ständig) ist am isolierten Meerschweinchendarm zwei- bis dreimal potenter als das epimere Pseudotropinbenzilat **13** (Säurefunktion  $\beta$ -ständig) [26]. Ausgeprägter sind die Unterschiede bei den Enantiomeren des 3-QNB (**14**). In Abhängigkeit vom pharmakologischen Modell konnte für das (*R*)-(-)-3-QNB die bis zu 100fache Wirkstärke gegenüber dem optischen Antipoden festgestellt werden [16, 21, 23, 27].

### 2.1.2.4. Stereochemie am zentralen C-Atom (D in Abb. 2)

Trotz der bekannten Aktivitätsunterschiede von Enantiomeren anticholinerg wirksamer Ester mit chiraler Säurekomponente, wurden chirale kernsubstituierte Benzilate bisher kaum auf Stereoselektivität untersucht. Dies liegt vor allem daran, dass die Trennung der Racemate Schwierigkeiten bereitet [10, 20].

Mit der Etablierung einer asymmetrischen Benzilsäuresynthese war es schließlich möglich, enantiomerenreine Verbindungen darzustellen [19]. Die nachfolgende Untersuchung der vier Enantiomeren von 3-Chinuclidinyl 4-fluoralkyl- und 4-iodbenzilaten an  $M_1$ -,  $M_2$ - und  $M_3$ -Rezeptoren zeigte, dass über die Stereochemie am zentralen C-Atom Rezeptoraffinität und Subtypenselektivität moduliert werden können (siehe 2.1.3.).

**Tabelle 1: Enantiomerenreine kernsubstituierte Benzilate und Muttersubstanz, Affinitäten zu den M-Rezeptorsubtypen,  $pK_i$ -Werte und Selektivitätsquotient [19]**

Verbindung	$M_1$	$M_2$	$M_1/M_2$	$M_3$	$M_1/M_3$
( <i>R</i> )-3-Chinuclidinylbenzilat	9,66	9,74	1,2	8,33	4,7
( <i>R</i> )-3-Chinuclidinyl( <i>R</i> )-4-(2-fluorethyl)benzilat	9,08	8,12	9,0	< 5	≈12000
( <i>R</i> )-3-Chinuclidinyl( <i>R</i> )-4-(fluormethyl)benzilat	9,96	9,08	7,6	7,04	840
( <i>R</i> )-3-Chinuclidinyl( <i>R</i> )-4-iodbenzilat	9,47	8,38	12,4	8,09	24

### 2.1.3. Subtypenselektivität

Durch Variation der Benzilatstruktur wurde versucht, Subtypenselektivität zu erzeugen. Hierbei wurden vor allem kernsubstituierte Benzilate untersucht.

Tumiatti et al. konnten bei der Untersuchung von in 4-Position monosubstituierten, racemischen Benzilaten keine Subtypenselektivität nachweisen [10]. Ein ähnliches Ergebnis wird bei der Testung von mehrfach in aromatischer meta- und para-Position substituierten, racemischen Benzilaten erhalten [24]. Bei einigen Derivaten fällt jedoch eine leichte Präferenz zum  $M_1$ -Subtyp auf, die bei *N*-Methyl-4-piperidyl 4,4'-bis(trifluormethyl)benzilathydrochlorid (Faktor 11,2 von  $M_1$  über  $M_2/M_4$  und 3,4 von  $M_1$  über  $M_3/M_5$ ) am stärksten ausgeprägt ist.

Kiesewetter et al. untersuchten die isolierten Stereoisomeren von parasubstituierten Benzilaten des 3-Chinuclidinols. Neben Affinitätsunterschieden wurde auch Subtypenselektivität an den getesteten  $M_1$ -,  $M_2$ - und  $M_3$ -Rezeptoren gefunden (siehe 2.1.2.) [19].

Der (*R*)-konfigurierten Säure kommt Bedeutung für eine  $M_1$ -Selektivität der Ester zu, während die (*S*)-Enantiomere die  $M_2$ -Selektivität fördern. Aber auch der chirale Alkohol trägt entscheidend zur Selektivität bei. Während die (*R,R*)-Ester  $M_1$ -Selektivität zeigen, sind die (*R,S*)-Verbindungen zwar hoch affin, aber nicht selektiv wirksam. Die Benzilate mit der höchsten Selektivität sind in Tabelle 1 dargestellt.

### 2.1.4. Benzilate in der experimentellen Pharmakologie

Tritiummarkierte Benzilate, darunter  $^3\text{H}$ -3-QNB, dessen *L*-Enantiomeres und quaternäre *N*-Methyl-Verbindung sowie  $^3\text{H}$ -*N*-Methyl-4-piperidylbenzilathydrochlorid, werden als hochaffine, nicht selektive Liganden des M-Rezeptors zur quantitativen Erfassung von Pharmakon-M-Rezeptor-Wechselwirkungen in Radioligand-Bindungsstudien genutzt.

Aus kinetischen Gründen und aufgrund des extrem niedrigen „wahren“  $K_D$ -Wertes ist zumindest  $^3\text{H}$ -*L*-3-QNB für Gleichgewichts-Bindungsstudien an M-Rezeptoren ungeeignet (siehe 2.1.1.) [1, 2]. Dieser Radioligand sollte nur für Verdrängungsexperimente bzw. kinetische Studien, bei denen das Erreichen eines Gleichgewichtszustandes nicht notwendige Voraussetzung ist, genutzt werden.

$^{11}\text{C}$ -(+)-2 $\alpha$ -Tropinbenzilathydrochlorid [31],  $^{11}\text{C}$ -*N*-Methyl-4-piperidylbenzilathydrochlorid [32],  $^{11}\text{C}$ -3-QNB [33] und dessen Ammoniumsalz  $^{11}\text{C}$ -3-QNB-methyljodid [34] sind als Radioliganden in der Positronen-Emissions-Tomographie etabliert. Damit gelingt die direkte Bestimmung der Verteilung von M-Rezeptoren sowie lokaler Gewebefunktionen *in vivo* [35].

## 2.2. Analgetische Wirkung

Auf eine zentralanalgetische Wirkung von Benzilaten wies bereits Kloss hin, der bei Untersuchungen an der Maus das von Straub und Herrmann entdeckte „Morphin-Schwanz“-Phänomen auch bei einigen Benzilaten beobachtete, am stärksten ausgeprägt bei Tropalpin (**1**, *N,N*-Dimethylaminoethylbenzilat) [36].

Die Veretherung der alkoholischen OH-Funktion erbringt eine Verstärkung der analgetischen Wirkung bei gleichzeitiger Senkung der Toxizität und einem schwach sedierenden Nebeneffekt [37]. In dreimonatigen Selbstversuchen wurden keinerlei Zeichen einer Sucht beobachtet.

Die Tatsache, dass die Hydrochloride der basischen Benzilate gegenüber den entsprechenden Methylbromiden bei der Bestimmung der Schmerzschwelle deutlich überlegen sind, untermauert einen zentralen Angriffspunkt [38].

Einige der O-alkylierten Tropalpinderivate weisen analgetische Aktivitäten auf, die der des Morphins nahekommen. Die Kombination mit Morphin oder Coffein ergibt eine rein additive analgetische Gesamtwirkung. Im Gegensatz zum Morphin zeigen die Substanzen einen – für einen möglichen therapeutischen Einsatz vorteilhaften – atemanaletischen Effekt. Untersuchungen dieser Substanzen an Opiatrezeptoren existieren jedoch bisher nicht.

## 2.3. Psychotomimetische und Membranwirkungen

Intensiv wurden auch Wechselwirkungen mit Membranen und Membranbestandteilen untersucht [39]. Tritiummarkierte Benzilate fanden sich in besonders hohen Konzentrationen in Nervenendigungen (Axone und Dendriten) sowie anderen Membranen des Rattenhirns. Die Substanzen scheinen besonders mit lipophilen Bestandteilen der Membran über elektrostatische und hydrophobe Bindungen assoziiert zu sein. Aus elektrophysiologischen Untersuchungen und *In-vitro*-Modellen ist bekannt, dass Benzilate in die Regulation des Calcium-Haushalts exzitatorischer Membranen eingreifen [39, 40].

Durch die Einlagerung des hydrophoben Molekülteils der Benzilate zwischen Phospholipiden und anderen Membranlipiden (u. a. Cholesterol) werden Calcium-Ionen aus der Bindung zu den Phospholipiden verdrängt und freigesetzt. Gleichzeitig kommt es durch die Einlagerung der Moleküle zur „Auflockerung“ der Membranstruktur. Auch Adenosintriphosphat, das in Membranen in hohen Konzentrationen vorkommt und als chelatisierendes Agens in die Calcium-Assoziation und -dissoziation eingreift, kann mit den Benzilaten in Wechselwirkung treten. Damit wird die Calcium-Regulation der Nervenzelle beeinflusst, was zur Störung bioelektrischer Prozesse an den Membranen führt [39].

Diese Interaktionen, die zur Freisetzung membrangebundener Calcium-Ionen führen, wurden für die Auslösung der psychotomimetischen Wirkung der Benzilate (und anderer Glycolate) diskutiert [39].

Die psychotomimetischen Effekte äußern sich beim Menschen besonders in visuellen Halluzinationen, die bis zu paranoiden und manischen Wahnvorstellungen reichen können und ausführlich untersucht wurden [41, 42]. Als Maßzahl für die psychotomimetische Potenz der Verbindungen wurde der „behavioural disturbance index“ (BDI), ein Index für das Fehlverhalten, eingeführt [43].

Die Proportionalität zwischen psychotomimetischer Potenz und Hyperaktivität an Ratten oder Mäusen gestattet die quantitative Beurteilung der Wirkstärke [44].

**Tabelle 2: Abhängigkeit der CMC einiger Benzilate von der Kettenlänge des basischen Restes und den Substituenten am Aromaten**

Substanz	CMC (mol/l)
Clidiniumbromid ( <b>19</b> ) (Seitenkette: 8 C-Atome)	$1,23 \times 10^{-1}$ [45]
Benziloniumbromid ( <b>17</b> ) (Seitenkette: 8 C-Atome)	$1,43 \times 10^{-1}$ [45]
Poldinmetilsulfat ( <b>18</b> ) (Seitenkette: 7 C-Atome)	$1,50 \times 10^{-1}$ [45]
<i>N</i> -Methyl-4-piperidylbenzilat (kein Substituent am Aromaten)	$1,32 \times 10^{-2}$ [48]
( <i>R,S</i> )- <i>N</i> -Methyl-4-piperidyl 4-methoxybenzilat (Substituent am Aromaten)	$5,54 \times 10^{-2}$ [49]

## 2.4. Oberflächenaktivität

Im Zusammenhang mit den beschriebenen Membraneffekten von lipophilen Benzilaten steht auch deren Oberflächenaktivität, wie *In-vitro*-Untersuchungen zeigten. Fast alle kernunsubstituierten Benzilate sind zur Mizellbildung befähigt [45]. Da die Ringe zueinander verdreht sind (perpendikuläre Anordnung, siehe Abb. 3), ist ein „Aufstapeln“ der Verbindungen nicht möglich. Durch die gegenüber Diphenylacetaten gesteigerte Hydrophilie der Benzilate ( $\alpha$ -OH-Funktion) werden niedrigere Aggregationszahlen beobachtet [46]. Die kritische Mizellbildungskonzentration (CMC) nimmt zu. Im Gegensatz dazu sinkt die CMC mit zunehmender Hydrophobie der basischen Seitenkette (steigende C-Zahl der Kette). Substituenten am Aromaten lassen die CMC deutlich ansteigen [45] (Tabelle 2).

Die oberflächenaktive Wirkung der Benzilate wurde mit unterschiedlichen biologischen Effekten dieser Substanzen korreliert. Sudgen et al. wiesen an einigen Pyrrolizidinderivaten eine gute Übereinstimmung der Oberflächenaktivität mit der spasmolytischen Wirkung nach [47]. Auch die Stimulation des  $^{32}\text{P}$ -Einbaus in die Membran und damit die Senkung des Sauerstoffverbrauchs von Hirnrindengewebe durch *N*-Methyl-4-piperidylbenzilat wurde mit der Oberflächenaktivität der Verbindung in Zusammenhang gebracht [48].

## 2.5. Dopaminerge Wirkungen

Einige zentrale Effekte der Benzilate lassen direkte oder indirekte dopaminerge Wirkmechanismen vermuten. Einige 4-Alkoxyderivate des Benactyzins heben den bei Hunden chemisch induzierten Tremor und Rigor auf, ohne anticholinerge Nebenwirkungen wie Tachykardie oder Mydriasis hervorzurufen. Im Vergleich dazu zeigten potente Anticholinergika wie Atropin und Trihexyphenidyl in Dosen, die zu einer vier- bis fünfstündigen Mydriasis und Tachykardie führen, keinen Effekt auf Tremor und Rigor [11].

Einso wurde gefunden, dass die durch einige hydrophile Benzilate ausgelöste Hyperaktivität durch Phenothiazinderivate, die bekanntlich Dopaminantagonisten sind, aufgehoben werden kann [44].

Bei der Testung einer Reihe neuer, anticholinerg wirksamer, parasubstituierter Piperidylbenzilate wurde dem (*R,S*)-*N*-Methyl-4-piperidyl 4-methoxybenzilat im subtoxischen Bereich auch eine dopaminerge Wirkkomponente zugesprochen [49], die jedoch nicht zweifelsfrei bestätigt werden konnte [24].

In weiterführenden, systematischen Untersuchungen von in aromatischer meta- und para-Position substituierten, basischen Benzilaten zeigt erstmals das (*R,S*)-*N*-Methyl-4-

piperidyl 3-methoxybenzilat neben einer anticholinergen eine im Tiermodell gesicherte dopaminerge Wirkqualität [24]. Die dopaminerge Wirkung wird dabei über indirekte Mechanismen vermittelt.

## 2.6. Weitere Wirkungen

Während der systematischen Untersuchungen zur Optimierung der spasmolytischen, analgetischen, mydriatischen und psychotomimetischen Wirkeigenschaften der Benzilate traten weitere interessante Wirkungen zutage, die jedoch meist nicht weiter verfolgt wurden.

Einige Ether-Ester der Benzilsäure (siehe 2.2.) zeigen in niedriger Dosis starke antikonvulsive Wirkungen [30]. Im chemisch induzierten Schock (Pentetrazolkrampf) führten einige Derivate bei prophylaktischer Gabe zu einer deutlichen Erhöhung der Überlebensrate von Mäusen. Während der Elektroschock-Tests erwiesen sich die geprüften Verbindungen im Vergleich zu Phenobarbital-Natrium als potentere Antikonvulsiva. Gleichzeitig wurden diese Derivate auf ihre antihistaminerge Aktivität am isolierten Ileum geprüft, wo sie jedoch nur mäßig wirksam sind [29].

Von Benactyzin (**2**) werden antiphobistische, tranquillierende Wirkungen beschrieben. Dabei soll die Substanz am Subthalamus angreifen und neben einem anticholinergen auch einen antiserotonergen Effekt besitzen. Benactyzin wurde bei exogen bedingten psychotischen Traumata, Angstzuständen und Zwangsvorstellungen zur emotionalen Relaxation eingesetzt [38]. In gleicher Indikation wurde auch Pipethanat (**11**) verwendet (siehe Tabelle 3).

Schließlich wurden einige Piperidylbenzilate auf die Beeinflussung der Aktivität verschiedener Enzyme geprüft. Hierzu zählen Oxidasen, Enzyme der Glycolyse, Phosphatasen und Esterasen, darunter ACh-Esterase sowie unspezifische Cholinesterasen. In Konzentrationen bis zu  $5 \times 10^{-4}$  M waren keinerlei Effekte messbar [44].

## 3. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

### 3.1. Anticholinerge Wirkung

Die für eine hohe anticholinerge Aktivität der Verbindungen wesentlichen Strukturmerkmale wurden bereits unter 2.1.2. beschrieben. Indikationsspezifische Besonderheiten werden nachfolgend erläutert.

#### 3.1.1. Spasmolytische Wirkung

Die spasmolytischen Eigenschaften von Benzilsäureestern setzen sich aus einer neurotrophen (über  $M_3$ -Rezeptoren vermittelten anticholinergen) und einer muskulotropen Wirkkomponente zusammen und tragen in Abstufungen meist gemeinsam zum Gesamteffekt bei. An dieser Stelle sollen deshalb auch die muskulotropen (nicht-anticholinergen) Teileffekte mitbesprochen werden.

Das aus dem Diphenylacetat Adiphenin (siehe 1.) durch Substitution des  $\alpha$ -H-Atoms gegen eine Hydroxygruppe entstandene Benzilat weist gegenüber der Muttersubstanz eine neunfach gesteigerte neurotrope und eine verdoppelte muskulotrope Aktivität auf. Die Toxizität steigt jedoch um das Dreifache [50].

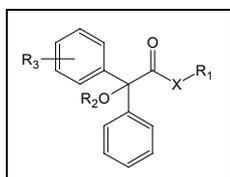


Abb. 4:  
Benzilatgrundstruktur mit variablen Bereichen

Mit dem Ziel der Optimierung beider spasmolytischer Wirkqualitäten und der Senkung der Toxizität wurde die Benzilatgrundstruktur weiteren systematischen Strukturvariationen unterzogen (Abb. 4).

#### 3.1.1.1. Variationen der Alkoholfunktion ( $R_1$ in Abb. 4)

Ausgehend vom Diethylaminoethylrest des Adiphenins wurden weitere aliphatische Aminoalkohole mit Benzilsäure verestert und die Produkte auf spasmolytische Aktivität untersucht.

Die Ethylsubstituenten am N-Atom können ohne spasmolytischen Wirkungsverlust bei gleichzeitiger Senkung der Toxizität gegen Methylgruppen ausgetauscht werden [37, 51]. Die Einbindung *beider* Ethylsubstituenten am N-Atom in einen Heterocyclus, wie im Fall des  $\beta$ -Piperidinoethyl- oder  $\beta$ -Morpholinoethylderivats, führt zur Abschwächung der muskulotropen Wirkung [51]. Eine Verlängerung der Alkylkette zwischen Ester- und Aminofunktion von zwei auf drei C-Atome wird indes gut toleriert.

Biel et al. fanden, dass eine Rigidisierung des *N,N*-Diethylaminoethanols durch Einbettung *einer* Ethylgruppe in einen Heterocyclus zur Steigerung der anticholinergen Wirkung führt. Das *N*-Ethyl-3-piperidylderivat besitzt eine vierfach höhere neurotrope Aktivität als die aliphatische Verbindung [52]. Auch *N*-Alkyl-4-piperidyl- und Tropa-nylderivate sind in gleicher Weise wirksam. Die *N*-Methyl-4-piperidyl-derivate zeigen in der Reihe heterocyclischer Alkohole ein Maximum an spasmolytischer Wirksamkeit bei allerdings gleichfalls gesteigerter Toxizität und unerwünschten zentralen Wirkungen [50].

Auch bei den heterocyclischen Alkoholen scheint ein Abstand von zwei bis drei C-Atomen zwischen Esterfunktion und basischem Stickstoff Wirkungsvoraussetzung zu sein. *N*-Methyl-2-piperidylbenzilate (Abstand von einem C-Atom) sind nicht oder kaum wirksam. Werden stattdessen 2-Hydroxymethyl-*N*-methylpiperidin oder 2-(2-Hydroxyethyl)-*N*-methylpiperidin mit Benzilsäure verestert (Abstand von zwei oder drei C-Atomen), entstehen dem Atropin äquipotente, neurotrop wirksame Spasmolytika [53]. Hinsichtlich der Substituenten am Stickstoff gilt das bereits für die aliphatischen Alkohole diskutierte.

Durch Quaternisierung des N-Atoms kann die Wirkung bei gleichzeitigem ZNS-Wirkungsverlust beträchtlich gesteigert werden. Die Toxizität sinkt meist. Die quartären Ammoniumbasen besitzen oft auch eine curareähnliche Wirkung [54].

So bringt die Überführung des Benactyzins (**2**, *N,N*-Diethylaminoethylbenzilat) in das Methobromid (**8**) eine Verdoppelung der neurotrophen Wirksamkeit mit sich. Im Fall des *N*-Ethyl-3-piperidylderivats führt die gleiche Reaktion zur sechsfachen Wirkungssteigerung. Das resultierende Pipenzolalbromid (**24**, *N*-Ethyl-3-piperidylbenzilatmethylbromid) besitzt am isolierten Meerschweinchendarm die doppelte anticholinerge Aktivität des Atropins [52]. Quaternisierungsversuche von Tropalpin (**1**, *N,N*-Dimethylaminoethylbenzilat) mit verschiedenen Alkylhalogeniden führten Engelhardt et al. zur Aussage, dass eine Alkylkette von sieben bis acht C-Atomen optimal für die neurotrop- und muskulotrop-spasmolytische Wirkung ist. Das *N*-Benzilyloxyethyl-*N,N*-dimethyl-*N*-octylammoniumchlorid zeigt kaum Wirkungen an Herz, Magen, Pupille, Gefäßen und Speicheldrüsen sowie im ZNS [55].

Durch isosteren Austausch des N-Atoms im Benzilylcholin gegen eine Methingruppe und Derivatisierung der Seitenkette mit kurzen Alkylketten entstand eine Serie stick-

stofffreier Benzilsäureester mit guter spasmolytischer Wirksamkeit [56]. Hierbei nahm die cholinolytische überproportional zur muskulotropen Wirkung zu. Das Optimum in dieser Reihe stellt das 3,3-Dimethylbutylbenzilat mit einem Drittel der neurotrophen Wirkung von Atropin dar. Dies lässt die Vermutung zu, dass für die anticholinerge Wirkung nicht ausschließlich der Kationencharakter, sondern auch der sterische Bau der Seitenkette ausschlaggebend ist.

### 3.1.1.2. Variationen an der zentralen Hydroxylgruppe ( $R_2$ in Abb. 4):

Veränderungen an der zentralen OH-Funktion der Benzilate umfassen vor allem Veretherungen und Veresterungen.

Das O-Acetylderivat des Benactyzins zeigt im Vergleich zur Ausgangsverbindung eine stark abgeschwächte neurotrophe Wirkung bei gleichzeitiger Steigerung der muskulotropen Aktivität [57].

Veretherung der OH-Funktion führt zu ähnlichen Ergebnissen. Daneben wurden auch analgetische Effekte nachgewiesen (siehe 3.2.). Optimal für die muskulotrope Wirkung sind längere Alkylketten oder verzweigte Ketten mit Mehrfachbindungen [29]. Kupke et al. verwiesen auf die gute spasmolytische Wirksamkeit der O-Ethyl- und O-n-Propyllderivate des Benactyzins. Das O-Propargylderivat zeichnet sich zusätzlich durch seine geringe Toxizität und eine Anti-Tremorinwirkung aus, die in niedrigeren Konzentrationen als bei Atropin und Biperiden auftritt [58]. Eine Veretherung der OH-Gruppe mit N,N-Diethylcolamin hingegen führt zum starken Wirkungsabfall [51].

### 3.1.1.3. Variationen an der Esterfunktion (X in Abb. 4)

Ein isosterer Austausch des Ether-O-Atoms der Esterfunktion gegen Schwefel oder Stickstoff führt zu Verbindungen, die im Vergleich zu den Carbonsäureestern eine geringere spasmolytische Aktivität besitzen.

Krapcho et al. synthetisierten eine Reihe von Benzilamiden und untersuchten sie auf ihre neurotrophe Aktivität [59]. Am wirksamsten sind die am Amid-N-Atom zugleich mit Methyl- und 2-Aminoethylgruppen substituierten Derivate, wobei das N-Atom der basischen Seitenkette alkylsubstituiert bzw. in einen Heterocyclus eingebunden sein kann. Das Optimum dieser Gruppe stellt das N-Methyl-N- $\beta$ -pyrrolidino-ethylbenzilamid-methylbromid mit ca. 70% der Aktivität des Atropins dar.

Die von Parkes untersuchten Thiobenzilate sind neurotrop und muskulotrop-spasmolytisch wirksame Verbindungen, die jedoch nicht mit den Sauerstoffhomologen in ihrer Wirkstärke konkurrieren können [51]. Nach Untersuchungen von Buehler et al. erreichen die potentesten Thioester (u. a. N-Methyl-4-piperidyl thiobenzilat) lediglich 25 bis 50% der anticholinergen Aktivität der Sauerstoffhomologen [60].

### 3.1.1.4. Substitution des Aromaten ( $R_3$ in Abb. 4)

Die Einführung von Substituenten in einen oder beide Phenylringe ist mit einem Abfall der spasmolytischen Wirkung verbunden.

Bockstrahler et al. untersuchten den Einfluss von Alkoxy-substituenten in 4-Position eines Phenylrings von Benactyzin (**2**) [53]. Die neurotrophe Wirkung sinkt beim 4-Methoxyderivat auf 4%, die muskulotrope auf 20% der Ausgangsverbindung. Mit zunehmender Kettenlänge der Alkoxy-substituenten nimmt die Aktivität bis zum n-But-

oxyderivat mit 20% der neurotrophen und 100% der muskulotropen Wirksamkeit der Muttersubstanz wieder zu, um dann erneut stark abzufallen. Mit Ausnahme des niedrigsten Homologen nimmt die Toxizität mit steigender Kettenlänge des Substituenten ab. Ähnliche Ergebnisse wurden beim entsprechenden Anisilat (4,4'-Dimethoxybenzilat) beobachtet [50]. Hier sinkt die neurotrophe Aktivität auf 7% und die muskulotrope auf 12% der Ausgangsverbindung. Die Toxizität ist lediglich auf die Hälfte erniedrigt.

Weitere Untersuchungen schlossen mehrfach methyl-, phenyl- und alkoxy-substituierte Benzilate ein [12, 61]. Als potenteste Verbindungen wurden das 3- und 4-Methyl-, das 2,3,4,5-Tetramethyl- und das 3,4-Methyldioxyderivat des Benactyzins beschrieben, ohne jedoch einen Aktivitätsvergleich zu einer Standardsubstanz anzugeben.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass basische Benzilate mit heterocyclischer Alkoholkomponente und einem Abstand von zwei bis drei C-Atomen zwischen O- und N-Atom potente Spasmolytika mit neurotroper und muskulotroper Wirkkomponente darstellen. Eine O-Alkylierung führt neben der Modulierung der spasmolytischen Wirkung in Richtung einer stark ausgeprägten muskulotropen Aktivität gleichzeitig zu einer analgetischen Wirkkomponente, verminderter Toxizität sowie zur Verringerung (unerwünschter) zentraler Wirkungen.

Desgleichen kann die spasmolytische Aktivität durch Quaternisierung des basischen N-Atoms am Alkoholteil gesteigert werden, wobei zugleich die zentrale Wirkkomponente eliminiert wird.

Aus diesen Strukturen resultieren potente Spasmolytika und Spasmoanalgetika, die zum Teil Einzug in den Arzneischatz gehalten haben. Einige wichtige Vertreter sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Am Rande sollen auch die ebenfalls anticholinerg wirksamen „Hexahydroderivate“ Erwähnung finden (siehe 2.1.2.), die chemisch keine Benzilate sind. Einige Vertreter besitzen bis heute Bedeutung als Spasmolytika (siehe Tabelle 3).

## 3.1.2. Mydriatische Wirkung

Ein typisches Merkmal starker, nicht selektiver Anticholinergika ist das Hervorrufen einer über  $M_3$ -Rezeptoren vermittelten Mydriasis am Auge. So verwundert es nicht, dass auch unter den Benzilaten potente Mydriatika zu finden sind.

Auf der Suche nach potenten, synthetischen Mydriatika wurden vor allem in den 40er und 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts auch Benzilate untersucht und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen aufgestellt (Grundstruktur, siehe Abb. 4).

### 3.1.2.1. Variationen der Alkoholfunktion ( $R_1$ in Abb. 4)

Durch systematische Variationen im Alkoholanteil der Benzilsäureester wurden stark wirksame Verbindungen erhalten [62]. Besonders aliphatische Alkohole vom Typ des Colamins, bei denen der basische Stickstoff Methyl- oder Ethylgruppen trägt und quaternär vorliegt, wirken sich günstig auf die mydriatische Aktivität aus. Aus dieser Reihe erreicht das Lachesin (**7**) (N,N-Dimethylaminoethylbenzilat-ethylchlorid) die Wirkstärke des Atropins [63]. Propanolaminderivate sind weniger aktiv. Verzweigungen an der Ethylen- oder Trimethylseitenkette führen ebenfalls zum Absinken der Wirkung [62, 64], wobei das 2,2,N,N-Tetramethylaminopropylbenzilat-ethyljodid eine Ausnahme darstellt.

Durch die Einbindung des basischen N-Atoms in einen Heterocyclus werden langwirkende Verbindungen erhalten.

Das *N*-Methyl-3-piperidylbenzilat bewirkt am Rattenauge eine bis zu 8 h anhaltende Mydriasis [65]. Quaternisierung des basischen Stickstoffs führt neben der beschriebenen mydriatischen Aktivitätssteigerung auch zur Senkung der Irritation am Auge [64].

### 3.1.2.2. Variationen an der zentralen Hydroxylgruppe ( $R_2$ in Abb. 4)

Die freie OH-Funktion, nicht jedoch die gesamte Benzilsäurestruktur, wird als notwendige Voraussetzung für die mydriatische Wirkung erachtet. So erklärt sich, dass viele Glycol- und Tropasäureester den Benzilaten äquipotent sind [65, 66].

### 3.1.2.3. Substitution des Aromaten ( $R_3$ in Abb. 4)

Kernsubstitution senkt die mydriatische Wirkung unabhängig von der Position am Phenylring drastisch [12, 61, 63]. Methylgruppen am Aromaten werden dabei besser toleriert als Alkoxy-, Phenyl- oder Halogensubstituenten. Die beschriebenen Derivate (siehe Tabelle 3) stellen jedoch aufgrund der langanhaltenden Wirkung sowie ihrer vergleichsweise hohen Toxizität keinen therapeutischen Fortschritt innerhalb dieser Indikationsgruppe dar.

### 3.1.3. Sekretionshemmende Wirkung

Benzilate wurden auch als Ulcusterapeutika zur Senkung der Magensäuresekretion eingesetzt, wobei einige Derivate die gleiche Aktivität wie Scopolaminmethylbromid besitzen [67]. Als Therapeutika kamen besonders quaternisierte Derivate zur Anwendung [38] (siehe Tabelle 3). Interessant ist die Tatsache, dass die Verlängerung des Alkylsubstituenten am Stickstoff bei Mepenzolatbromid (**23**) zum *N*-Ethyl-3-piperidylbenzilat-methylbromid (Pipenzolatbromid, **24**) Wirkungsverlust nach sich zieht [38, 67]. Seit Einführung des  $M_1$ -selektiven Anticholinergikums Pirenzepin sind die nicht selektiven Benzilate mit ihren ausgeprägten atropinartigen Nebeneffekten als Ulcusterapeutika obsolet.

Das bereits erwähnte Tropolpin (siehe 3.1.1. und Tabelle 3) wurde als Salicylat in der Behandlung der akuten und chronischen Rhinitis eingesetzt. Die Verbindung vermag aufgrund ihrer sekretionshemmenden Eigenschaften den Schnupfen sowohl in der Anfangsphase, als auch im sogenannten „Fließstadium“ zu kupieren [68].

## 3.2. Analgetische Wirkung

Bereits unter 3.1.1. wurde auf die analgetische Aktivität von Etherestern der Benzilsäure hingewiesen, die durch Abwandlung der O-Alkylkette moduliert werden kann (Grundstruktur siehe Abb. 4).

Besonders Kettenverlängerungen, Verzweigungen und Einführung von Mehrfachbindungen in den Etheranteil wirken sich günstig auf die analgetische Wirksamkeit aus. Die Seitenkettenhalogenierung bleibt ohne Gewinn für die analgetische Aktivität. Die Einführung von Cyano- und Methoxygruppen in die Etherseitenkette senken die schmerzstillende Potenz der Verbindungen [30].

Die untersuchten Verbindungen weisen neben der analgetischen auch eine ausgeprägte muskultrop- und neurotrop-spasmolytische Wirkung auf und kommen als Spasmoanalgetika zur Anwendung (siehe Tabelle 3).

## 3.3. Psychotomimetische Wirkung

Während der Untersuchungen zur spasmolytischen Wirksamkeit von Benzilaten und verwandten Glycolaten (siehe 3.1.1.) wurden bei einigen nicht quaternisierten Derivaten mit freier alkoholischer OH-Funktion halluzinogene Effekte beobachtet. Dies war der Ausgangspunkt intensiver Forschung auf dem Gebiet psychotomimetisch wirksamer Benzilate [44]. Triebkraft dieser Untersuchungen war zunächst die Entwicklung von Modellsubstanzen zur Untersuchung der Funktion des Zentralnervensystems sowie der Simulation psychischer Erkrankungen, später kam die militärische Nutzbarmachung hinzu. In den späten 60er Jahren hielten die wirksamsten Substanzen als Substitut des Lysergsäurediethylamids (LSD) Einzug in die Drogenzene.

Die bekannten zentralen anticholinergen Wirkungen der Benzilate sind von den halluzinogenen Effekten zu trennen. Obgleich jedes psychotomimetisch wirksame Benzilat auch ein starkes Anticholinergikum darstellt, besteht der umgekehrte Zusammenhang nicht. So können die anticholinergen Eigenschaften durch ACh-Esterase-Inhibitoren aufgehoben werden, die psychotomimetischen Effekte bleiben jedoch erhalten [69]. Als Antagonist dieser Wirkungen wurde 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin (THA) gefunden, ein zentral wirksames Analeptikum mit decurarisierenden Eigenschaften [70].

Variationen im Molekülbau der basischen Glycolsäureester führen zu unterschiedlich potenten Halluzinogenen. Deren Struktur-Aktivitätsbeziehungen sind gut untersucht und sollen hier unter weitgehender Beschränkung auf die Benzilate (Grundstruktur siehe Abb. 4) kurz dargestellt werden [43, 44, 65, 71–76].

### 3.3.1. Variationen der Alkoholfunktion ( $R_1$ in Abb. 4)

Als Alkohole kommen ausschließlich basische Heterocyclen zum Einsatz, bei denen der Abstand zwischen Esterfunktion und basischem N-Atom zwei bis drei C-Atome beträgt. Systematische Untersuchungen führten zu einer Reihe von Aminoalkoholen, die mit absteigender psychotomimetischer Potenz nachfolgend genannt seien [43, 71]: 3-Chinuclidinol > *N*-Methyl-4-piperidinol (Sessel-Konformation) > *N*-Methyl-3-piperidinol > *N*-Methyl-4-piperidinol (Wannen-Konformation) > 1,2,3,4-Tetrahydro-*N*-methyl-4-pyridinol > 2,6,6,*N*-Tetramethyl-4-piperidinol > *N*-Methyl-3 $\alpha$ -tropanol > *N*-Methyl-3 $\alpha$ -granatol > 1-Pyrrolizidinol > 2,2,6,6,*N*-Pentamethyl-4-piperidinol (ohne psychotomimetische Wirkung).

Die Substituenten am basischen N-Atom sollen kurze Alkylketten sein. Das Optimum liegt bei Methylgruppen. Ethylderivate besitzen eine gering abgeschwächte Wirkung. Kettenverlängerung führt zum Wirkungsverlust.

Die Ursache für die unterschiedliche Wirksamkeit der einzelnen Aminoalkohole konnte durch die Bestimmung der Quaternisierungsraten am basischen N-Atom geklärt werden. Diese Methode erlaubt Aussagen über die Basizität des freien Elektronenpaares ( $e^-$ -Paar) am Stickstoff, die für die Wechselwirkung mit dem biologischen Effektor als wesentlich erachtet wird [43].

3-Chinuclidinol stellt eine rigide Struktur dar, bei der intramolekulare H-Brücken und Chelatbildung unwahrscheinlich sind. Darum lässt es sich mit Methyljodid besser quaternisieren als Triethylamin, bei dem die Nucleophilie des freien  $e^-$ -Paares am Stickstoff durch H-Brücken gesenkt wird.

*N*-Methyl-4-piperidinol liegt unter Normalbedingungen in der Sessel-Konformation vor. Die Basizität des nichtbin-

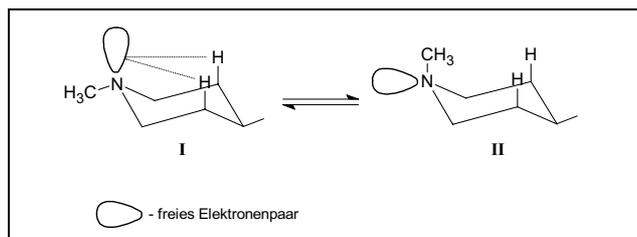


Abb. 5: 1,3-Diaxiale Wechselwirkungen des N-Methyl-4-piperidinols in Abhängigkeit von der Stellung der Methylgruppe

denden  $e^-$ -Paares am N-Atom hängt hier von der Stellung des Methylsubstituenten ab (Abb. 5).

Bei äquatorialer Stellung der Methylgruppe (I in Abb. 5) treten Wechselwirkungen des freien  $e^-$ -Paares mit den axialen H-Atomen in den Positionen 3 und 5 auf, die die Nucleophilie am Stickstoff senken. Bei axialer Stellung der N-Methylgruppe (II in Abb. 5) ist diese Wechselwirkung nicht möglich. Durch schnelle Inversion der beiden Formen resultieren annähernd gleiche Eigenschaften wie beim 3-Chinuclidinol, was sich auch in den psychotomimetischen Eigenschaften der Ester widerspiegelt.

Ähnliche Wechselwirkungen treten auch beim N-Methyl-3 $\alpha$ -tropanol auf, jedoch ist eine schnelle Inversion der beiden isomeren Formen durch die sterische Hinderung der Ethylengruppe erschwert. Das Verhältnis beider Formen liegt bei 1:20 zugunsten der für die Nucleophilie des N-Atoms und damit für die Wirkung ungünstigen äquatorialen Anordnung der N-Methylgruppe.

Beim N-Methyl-3-piperidinol wurden zusätzliche Wechselwirkungen des freien  $e^-$ -Paares mit dem elektrophilen Carbonyl-C-Atom der Estergruppierung nachgewiesen, die beim stellungsisomeren 4-Piperidinolderivat nur in der Wannen-Konformation möglich sind. Dadurch wird die Nucleophilie am Stickstoff weiter vermindert, was in der Wirkung zum Ausdruck kommt. Weitere Aminoalkohole wurden untersucht [43].

### 3.1.2. Zentrale OH-Funktion (Abb. 4, $R_2 = H$ )

Die zentrale OH-Gruppe ist Strukturvoraussetzung für eine psychotomimetische Wirksamkeit. Substitution gegen Wasserstoff oder Methylgruppen sowie Veretherung sind mit dem Verlust der halluzinogenen Aktivität verbunden.

### 3.1.3. Unsubstituierte Phenylringe (Abb. 4, $R_3 = H$ )

Die Aromaten müssen für eine hohe psychotomimetische Potenz unsubstituiert sein. Die von Cannon synthetisierten chlor-, methyl-, methoxy- und dioxoloxysubstituierten Benzilate [77] erwiesen sich in der pharmakologischen Testung als unwirksame Verbindungen [73]. Eine Restaktivität besitzt lediglich noch das lipophile 4-Phenylderivat [44].

Ein Phenylring kann gegen weitere Strukturen (Cycloalkyl-, Alkyl- oder Thienylsubstituenten) ausgetauscht werden [71].

Benzilate werden in ihrer halluzinogenen Wirkung lediglich durch cyclopentyl- oder cyclohexylsubstituierte Derivate übertroffen. Der Grund für die erhöhte Wirksamkeit wird in der gesteigerten Lipophilie dieser Substanzen, aber auch in einer langsameren Entgiftung im Organismus gesehen [74].

Rigidisierung der Ringsysteme, z. B. durch Überbrückung der Phenylsubstituenten der Benzilate zu den entsprechenden 9-Hydroxy-9-fluorencarboxylaten [65], senkt die psy-

chotomimetische Aktivität. Als Ursache dafür wird die koplanare Anordnung der Phenylringe diskutiert, die für die psychotomimetische Aktivität ungünstig ist (siehe auch 2.1.2.).

Der therapeutische Nutzen der Benzilate in der Behandlung psychischer Erkrankungen blieb gering. Letztlich muss festgestellt werden, dass die halluzinogenen Eigenschaften der beschriebenen Verbindungen therapeutisch nicht nutzbar sind.

Aufgrund ihrer Wirkungen auf das menschliche Bewusstsein wurden die psychotomimetischen Benzilate jedoch auf ihre militärische Nutzung hin geprüft und missbraucht. Untersuchungen aus diesem Bereich sind jedoch nicht allgemein zugänglich. Bekannt geworden ist der mehrfache Einsatz des Kampfstoffes „BZ“ (3-QNB, **14**) im Vietnamkrieg [72] (siehe Tabelle 5).

## 3.4. Lokalanästhetische Wirkung

Im Zusammenhang mit der mydriatischen Aktivität einiger Benzilate wurde auch die lokalanästhetische Wirkung dieser Substanzen untersucht. Einige Derivate zeigen an der Kaninchencornea eine gute oberflächenanästhesierende Wirkung. Die der älteren Literatur zu entnehmenden Strukturabwandlungen sollen kurz dargestellt werden (Grundstruktur siehe Abb. 4).

### 3.4.1. Variationen der Alkoholfunktion ( $R_1$ in Abb. 4)

Ausgehend vom Benactyzin (**2**) wurden Änderungen in der basischen Seitenkette vorgenommen. Durch Verlängerung der Alkylkette zwischen Ester- und Aminofunktion sowie der Substituenten am N-Atom werden bei gleichbleibender Toxizität potente Anästhetika erhalten [78]. Verzweigungen in der basischen Seitenkette führen zum gleichen Effekt [79]. Besonders hervorzuheben sind hier das 4-(N,N-Di-n-butylamino)butylbenzilat und die Benzilsäureester des 2-Methyl-3-(N,N-dialkylamino)propanols.

### 3.4.2. Variationen an der zentralen Hydroxylgruppe ( $R_2$ in Abb. 4)

Durch Alkylierung der OH-Funktion wird ein Wirkungsabfall beobachtet [78].

### 3.4.3. Substitution des Aromaten ( $R_3$ in Abb. 4)

Kernsubstitution erbringt unterschiedliche Ergebnisse. Während kleine Substituenten, wie Methyl-, Methoxy- oder Methylendioxygruppen, zu unwirksamen Substanzen führen [78, 79], fanden Bockstrahler et al. unter para-monoalkoxylierten Benactyzinderivaten aktive Verbindungen [53]. Das Optimum stellt dabei die n-Hexyloxyverbindung dar, die gleich wirksam, jedoch weniger toxisch als das verwendete Standardanästhetikum Dibucain (Cinchocainhydrochlorid) ist.

Als Lokalanästhetika haben die Benzilate letztlich jedoch keine therapeutische Bedeutung erlangt.

## 4. Biotransformation

Benzilate wurden hinsichtlich ihrer Phase-I-Biotransformation an verschiedenen Tierspezies, am Menschen und mit Hilfe alternativer Ersatz- und Ergänzungsmethoden (Lebermikrosomen und biomimetische Methoden) untersucht.

Zur Metabolisierung von Propiverin (**34**) liegen inzwischen zahlreiche Publikationen aus verschiedenen Arbeits-

Tabelle 3: Benzilate als Wirk- und Arzneistoffe

Verbindung Name (INN*)	Struktur	Indikation	Literatur (Auswahl)
<b>Benzilate mit aliphatischer Aminoalkoholkomponente</b>			
<b>1</b> Tropalpin, Benacinium		Spasmolytikum, Mydriatikum, Antirhinitikum (als Salicylat)	[68, 80–83]
<b>2</b> Benactyzin*		Anticholinergikum, Tranquillans	[38, 83–86]
<b>3</b> Benaprizin*		Anticholinergikum, Antiparkinsonikum	[87]
<b>4</b> Difemerin*		Anticholinergikum, Spasmolytikum	[88]
<b>5</b>		Anticholinergikum, Spasmolytikum	[29, 30, 89]
<b>Benzilate mit aliphatischer, quartärer Aminoalkoholkomponente</b>			
<b>6</b> Metocinium- iodid*		Anticholinergikum, Spasmolytikum	[90]
<b>7</b> Lachesin		Mydriatikum	[62, 84]
<b>8</b> Methyl- benactyzi- nium- bromid*		Anticholinergikum, Ulcustherapeutikum	[64, 90, 91]
<b>9</b> Octi- benzonium- bromid		Spasmolytikum	[92, 93]
<b>10</b> Fenodronium- bromid		Spasmolytikum	
<b>Benzilate mit heterocyclischer Aminoalkoholkomponente</b>			
<b>11</b> Pipethanat*		Anticholinergikum, Tranquillans	[84, 86, 94]
<b>12</b> Tropin- benzilat		Anticholinergikum, Spasmolytikum, Bronchospasmo- lytikum	[95, 96]
<b>13</b> Pseudo- tropin- benzilat		Anticholinergikum	[97]

Verbindung Name (INN*)	Struktur	Indikation	Literatur (Auswahl)
<b>14</b> Chinuclidi- nylbenzilat		pharmakologische Modellsubstanz, chemischer Kampf- stoff	[72]
<b>Benzilate mit heterocyclischer, quartärer Aminoalkoholkomponente</b>			
<b>15</b> Etipiriumio- did*		Anticholinergikum, Antihämorrhagikum	
<b>16</b> Dimetipirium- bromid*		Anticholinergikum, Spasmolytikum	
<b>17</b> Benzilonium- bromid*		Anticholinergikum, Ulcustherapeutikum	[98, 99]
<b>18</b> Poldinmethyl- sulfat*		Anticholinergikum, Ulcustherapeutikum	[100–102]
<b>19</b> Clidinium- bromid*		Anticholinergikum, Ulcustherapeutikum	[18, 103, 104]
<b>20</b> Tropenzilin- bromid*		Anticholinergikum, Spasmolytikum	[105, 106]
<b>21</b> Flutropium- bromid*		Anticholinergikum, Bronchospasmo- lytikum	[107]
<b>22</b> Tropium- chlorid*		Anticholinergikum, Spasmolytikum	[108]
<b>23</b> Mepenzolat- bromid*		Anticholinergikum, Ulcustherapeutikum	[109, 110]
<b>24</b> Pipenzolat- bromid*		Anticholinergikum, Spasmolytikum	[111, 112]
<b>25</b> Parapenzolat- bromid*		Anticholinergikum	[67, 113]
<b>26</b> Bevonium- methylsulfat		Anticholinergikum, Spasmolytikum	[114]
<b>27</b> Pipethanat- ethylbromid		Anticholinergikum, Spasmolytikum	

Verbindung Name (INN*)	Struktur	Indikation	Literatur (Auswahl)
	Etherester der Benzilsäure		
28		Spasmolytikum	[37, 115]
29		Anticholinergikum, Spasmolytikum	[29, 30, 89]
30		Anticholinergikum, Spasmolytikum	[29, 30]
31		Spasmolytikum	[116]
32 Pargaverin*		Spasmoanalgetikum	[58, 117]
33 Denaverin*		Spasmoanalgetikum	[29, 30, 118–120]
34 Propiverin*		Spasmoanalgetikum	[121–126]

Verbindung Name (INN*)	Struktur	Indikation	Literatur (Auswahl)
35 Dimenoxadol*		Spasmoanalgetikum	
36 Oxyphenoniumbromid*		Anticholinergikum, Spasmolytikum	[55, 127, 128]
37		Anticholinergikum	[129, 130]
38 Oxyphen-cycliminhydrochlorid*		Anticholinergikum, Spasmolytikum	[131, 132]
39 Oxyphenhydrazonium*		Anticholinergikum, Spasmolytikum	[133]
40 Oxyphen-sulfonium		Anticholinergikum	[134]
41 Oxybutynin*		Anticholinergikum, Spasmolytikum	[135, 136]
42 Fluoxyphenoniumbromid		Anticholinergikum, Spasmolytikum	[133]

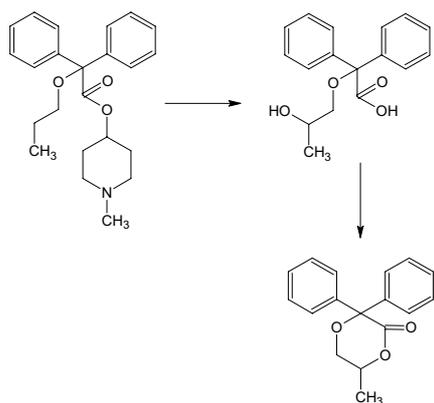
gruppen vor. Bei der Untersuchung des Metabolismus an Ratten wurden im Urin der Tiere hauptsächlich Benzilsäure, *N*-Methyl-4-piperidylbenzilat, *O*-*n*-Propylbenzilsäure sowie ein Lacton (2,2-Diphenyl-5-methyl-1,4-dioxan-3-on), das vermutlich als Metabonat über Hydroxypropylbenzilsäure entsprechend Schema 1 entsteht, nachgewiesen.

In deutlich geringeren Mengen treten Propiverin-*N*-oxid und das *N*-Oxid von *N*-Methyl-4-piperidylbenzilat, ein seitenkettenhydroxyliertes Produkt [125, 137, 138], weiterhin 4-Hydroxybenzophenon und Benzilsäureethylesters als Artefakte [121, 123, 139, 140] auf. Bei Affe und Hund kam man zu Ergebnissen, die mit denen des Rattenorganismus übereinstimmen, mit Ausnahme des Lactons, das

nicht gebildet wird. Die Zuordnung der Struktur von 4-Hydroxybenzophenon und somit auch das Vorhandensein eines phenolischen Produktes wurde inzwischen widerlegt [141].

Hauptumsetzungswege von Propiverin (34) beim Tier sind die Spaltung der Esterbindung und/oder die oxidative *O*-Dealkylierung sowie die Oxygenierung des C<sub>3</sub>-Atoms der Propylseitenkette. Da *O*-*n*-Propylbenzilsäure nur in geringen Mengen nachgewiesen wurde, kann man davon ausgehen, dass die Esterhydrolyse allein nicht den Hauptweg des metabolischen Abbaus darstellt. Es wurden von allen Autoren weder *N*-dealkylierte Verbindungen noch phenolische oder Diphenyllessigsäurestrukturen sicher nachgewie-

## Schema 1



Bildung von 2,2-Diphenyl-5-methyl-1,4-dioxan-3-on

sen. Das Auftreten einzelner Metaboliten ist organ- und speziesabhängig.

Die Ermittlung des Metabolitenspektrums im menschlichen Organismus erfolgte in Harn, Plasma, Gallenflüssigkeit und unter Verwendung adulter und fetaler Humanlebermikrosomen. Im Urin wurden insgesamt 22 Metaboliten nachgewiesen [122, 137, 142, 143]. Dabei handelt es sich um Benzilsäure, *N*-Methyl-4-piperidylbenzilat und -*N*-oxid, *N*-Oxid und Desmethylverbindung von Propiverin, *O*-*n*-Propylbenzilsäure, 4-Piperidylbenzilat, das bereits beschriebene Lacton, zwei weitere seitenkettenhydroxylierte Verbindungen (Oxidation am C<sub>3</sub> bzw. gleichzeitige *N*-Demethylierung), Piperidin-4-ol, *N*-Methylpiperidin-4-ol und -*N*-oxid und weitere neun Metaboliten, die das Ergebnis mehrerer gleichzeitig stattfindender Oxygenierungsreaktionen sind. Der ebenfalls detektierte Methyl ester von *N*-Methyl-4-piperidylbenzilat, ist als Artefakt zu betrachten. Weitere Arbeiten zu dieser Thematik liegen vor [124, 144–146]. Neben unveränderter Ausgangssubstanz (Propiverin, **34**) wurde von allen Arbeitsgruppen einheitlich *N*-Methyl-4-piperidylbenzilat in großer Menge bestimmt. Daneben wurden *N*-Oxide als weitere Hauptmetaboliten nachgewiesen. In deutlich geringeren Mengen wurden *N*-demethylierte Verbindungen gefunden sowie die am C<sub>3</sub> seitenkettenhydroxylierte Verbindung, Benzilsäure und *O*-Propylbenzilsäure. Grundsätzliche Unterschiede im Biotransformationsverhalten des Menschen gegenüber der Ratte bestehen im Vorhandensein *N*-dealkylierter Verbindungen und der Tatsache, dass Benzilsäure, ein Hauptmetabolit bei der Ratte, beim Menschen nur in geringem Maße vorkommt. Außerdem wird beim Menschen die Seitenkette vielfältiger oxygeniert. Bei der Prüfung am Menschen traten Unterschiede zwischen einzelnen Probanden auf.

Die enzymatische Oxidation von Propiverin (**34**) und *N*-Methyl-4-piperidylbenzilat zu den entsprechenden *N*-Oxiden verläuft stereospezifisch. Es entsteht jeweils das stabilere trans-Isomer mit axialem Sauerstoff [141].

Strukturell eng verwandt mit Propiverin (**34**) ist das *N*-Ethyl-3-piperidylbenzilat, dessen Biotransformation von Chen et al. beschrieben wurde [147]. Nach Applikation an der Ratte kam es zur Hydrolyse der Esterbindung und zur *N*-Dealkylierung.

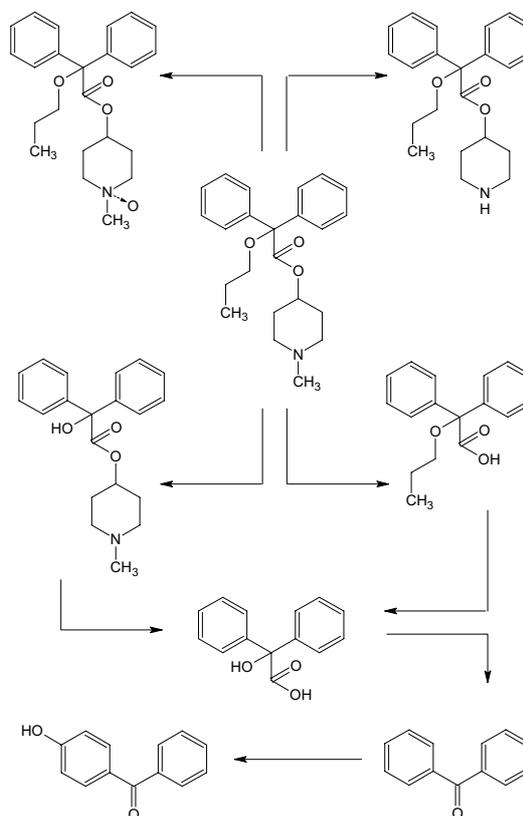
Von Göber et al. [118, 120] wurde ein weiterer Benzilsäureester, Denaverin (**33**), hinsichtlich seines Metabolismus in der Ratte untersucht. Dabei sind Benzilsäure und ein Metabonat, das durch Ringschluss nach *O*-Dealkylierung

an der Etherbindung und *N*-Demethylierung auftritt, die Hauptmetaboliten. Weiterhin wurden Produkte der *N*-Demethylierung und Diphenylelessigsäurederivate, jedoch keine phenolischen Produkte nachgewiesen. Im Gegensatz zu Propiverin (**34**) und *N*-Methyl-4-piperidylbenzilat wurden keine seitenkettenhydroxylierten Metaboliten gefunden. Bei Metabolismusstudien am Menschen wurden Benzilsäure und die Monodesmethylverbindung nachgewiesen [148]. Gegenwärtig erfolgen eingehende Untersuchungen zum Metabolismus von Denaverin (**33**) beim Menschen, der insbesondere, wie schon bei der Ratte, hinsichtlich der Ausscheidungsbilanz bisher Fragen offen lässt.\*

Zur Metabolisierung von Bevoniummethylsulfat (**26**) [149] und Benaprizin (**3**) [150] liegen Studien an Ratte und Mensch vor. Als Hauptmetaboliten wurden Benzilsäure und verschiedene nach der Esterspaltung und teilweise Dealkylierung anfallende Aminoalkohole bestimmt. Bei der Biotransformation von Benactylin (**2**) in der Ratte wurde außerdem der *N*-dealkylierte Benzilsäureester nachgewiesen [151].

Für Propiverin (**34**) und Denaverin (**33**) wurden auch alternative Modellsysteme für Biotransformationsuntersuchungen eingesetzt. Mit biomimetischen Modellsystemen, die einen Metallporphyrinkatalysator, eine Stickstoffbase als Cokatalysator und einen Sauerstofflieferanten enthalten, kommt es zu Esterspaltung, Etherspaltung, *N*-Demethylierung, *N*-Oxidation, aromatischer Hydroxylierung und *C*-Oxidation [152–156] (Schema 2). Weiterhin wurden die *N*-Methyl-4-piperidyl- und -3-piperidylester unterschiedlich substituierter Dimethoxy- und Tetramethoxybenzilsäuren biomimetisch untersucht [155]. Die Umsetzung von Denaverin (**33**) mit Lebermikrosomen führte zu Esterspaltung, *N*-Demethylierung und *N*-Oxidation [155, 156].

## Schema 2

Reaktionsprodukte der biomimetischen Umsetzung von Propiverin (**34**)

Hinsichtlich der Stoffwandlungswege besteht bei den hier untersuchten Arzneistoffen eine weitgehende Übereinstimmung zwischen *In-vivo*- und biomimetischen Umsetzungen bezüglich der durch oxidative und hydrolytische Vorgänge und Folgereaktionen entstehenden Phase-I-Metaboliten. Ein wesentlicher Unterschied ist darin zu sehen, dass seitenkettenhydroxylierte Verbindungen im Gegensatz zu kernhydroxylierten nach bisherigen Befunden nur bei Körperpassage gebildet werden. Eine Oxygenierung beider aromatischer Ringe bei Diphenylmethanderivaten wurde bisher weder im menschlichen Organismus [157] noch bei biomimetischen Untersuchungen beobachtet. Es werden im Gegensatz zur Ratte jedoch wie beim Menschen N-demethylierte Metaboliten gebildet.\*

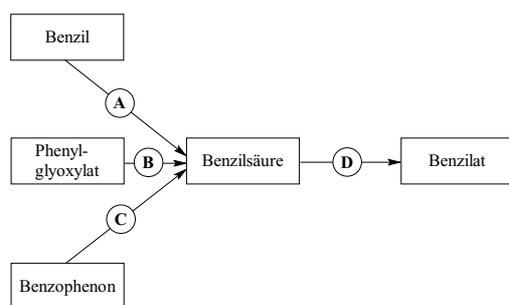
## 5. Synthese und Stabilität

Benzilate und ihre Vorstufen sind experimentell auf den in Schema 3 angegebenen Wegen zugänglich, bei basischen Verbindungen meist gefolgt von einer Salzbildungsreaktion.

Bei der Synthese von Benzilaten (Reaktion D in Schema 3) wird neben der direkten Veresterung der freien Säure [73, 158–160] auch von der Umsetzung des  $\alpha$ -Chlorbenzilsäurechlorids mit Alkoholen und darauffolgender Verseifung berichtet [159]. Die Umesterung von Methyl- [161, 162] oder Ethylbenzilaten [52] stellt eine dritte Synthesemöglichkeit dar. Schließlich ist auch die Reaktion von Benzilsäuren mit 1,1'-Carbonyldiimidazol und anschließender Veresterung des Imidazolids mit Aminoalkoholen beschrieben [10].

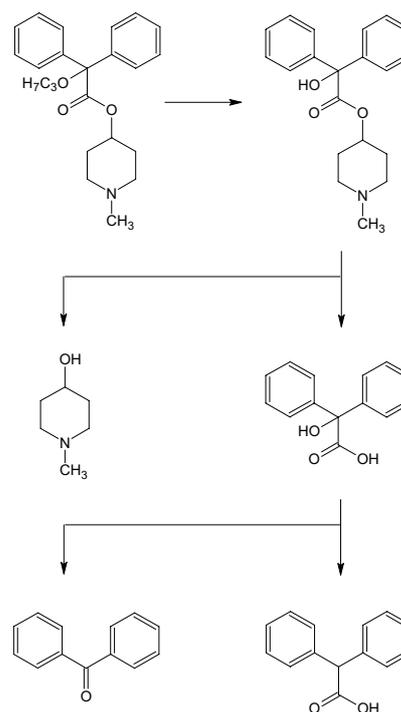
Die Auswahl der einzelnen Verfahren richtet sich nach Reaktivität und Stabilität der Edukte unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen. Häufig wird eine oxidative Decarboxylierung der Benzilsäure unter Bildung von Benzophenonderivaten beobachtet (s. u.). Die sauer katalysierte Veresterung der freien Säure mit dem entsprechenden Alkohol [160] oder Alkylhalogenid [158, 159] führt nur im Fall kernunsubstituierter Benzilsäure zu akzeptablen Ausbeuten. Für einige heterocyclische Aminoalkohole bzw. Alkylhalogenide sind limitierende Konkurrenzreaktionen beschrieben. Erwähnt werden sollen die thermisch bedingte Ringkontraktion von *N*-Methyl-3-piperidinol zu 2-Hydroxymethyl-*N*-methylpyrrolidin [73] und die Abspaltung von Chlorwasserstoff aus 4-Chlor-*N*-methylpiperidin durch starke Basen unter Bildung der Didehydroverbindung [163]. Schlüsselverbindungen der Gesamtsynthese sind die jeweiligen Benzilsäuren, die nach unterschiedlichen Synthesestra-

### Schema 3



Darstellungsmöglichkeiten von Benzilaten  
 A Benzilsäureumlagerung  
 B Grignard-Reaktion  
 C Carboxylierung  
 D Veresterung

### Schema 4



Abbau von Propiverin (34) im sauren Milieu [121]

tegien zugänglich sind, wobei die Carboxylierung von Benzophenon [164–166] (Reaktion C in Schema 3) nur im Fall unsubstituierter Benzilsäure experimentell bedeutsam ist.

Für die Synthese unsymmetrisch substituierter und damit optisch aktiver Benzilsäuren ist die Umsetzung von Phenylglyoxylaten mit Grignardreagenzien (Reaktion B in Schema 3) [61, 167] Methode der ersten Wahl, auf die auch die derzeit für chirale Benzilate einzig bekannte asymmetrische Synthese (ausgehend von prochiralem 8-Phenylmenthyl phenylglyoxylylat) fußt [19]. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass die bisher unternommenen Versuche einer Racemattrennung bei chiralen Benzilaten scheiterten [10, 20].

Die größte Bedeutung bei der Darstellung von un- bzw. symmetrisch substituierten Benzilsäuren in hohen Ausbeuten kommt der klassischen Benzilsäureumlagerung im alkalischen Milieu zu [168–170] (Reaktion A in Schema 3).

Wie zu erwarten, sind Benzilate als Ester alkalilabil. Die Hydrolyse folgt dabei einer Kinetik pseudo-erster Ordnung. Ein abnehmendes molekulares Volumen der Alkoholfraktion und ein steigender elektronenziehender Charakter der Acylgruppe (Säurekomponente) begünstigen die hydrolytische Spaltung [171]. So hydrolysiert *N*-Methyl-4-piperidylbenzilat schneller als der entsprechende Tropinylester.

Die als Blasenspasmodolytika verwendeten Etherester Denaverin (33) und Propiverin (34) (Tabelle 3) wurden ausführlichen Stabilitätsprüfungen unterzogen [118, 121]. In saurer, neutraler und alkalischer Lösung werden beide Verbindungen unter Spaltung der Ether- und Esterbindung hydrolytisch abgebaut. Als Abbauprodukte werden neben den entsprechenden Alkoholen Benzilsäure, deren oxidatives Decarboxylierungsprodukt Benzophenon sowie Diphenyllessigsäure detektiert (siehe Schema 4).

Im neutralen und sauren Milieu wird die Etherbindung gegenüber der Esterbindung bevorzugt gespalten. Das Entstehen von Diphenyllessigsäure ist reaktionsmechanistisch nicht zwanglos erklärbar.

Im isothermen Kurzzeittest war Denaverin (**33**) deutlich stabiler als Propiverin (**34**) wie die aus den Ergebnissen errechneten Mindestlagerungszeiten für die Festsubstanzen von 10 a vs. 5 a belegen.

## 6. Analytische Charakterisierung

In diesem Abschnitt sollen nur diejenigen Farbreaktionen und instrumentellen Methoden vorgestellt werden, die – historisch bedingt – besondere Bedeutung in der Benzilat-analytik erlangt haben.

Zum qualitativen Nachweis der Benzilsäuregrundstruktur kann die Farbreaktion mit Schwefelsäure herangezogen werden, die im Fall von kernunsubstituierten Verbindungen zu rotvioletten Produkten führt. In Kombination mit der Dünnschichtchromatographie ist so ein selektiver Nachweis von Benzilsäurederivaten gegenüber Diphenylacetaten (graue Substanzbande) und Benzophenonen (zitronengelbe Färbung) möglich, die als Syntheseneben- und Abbauprodukte bedeutsam sind (s. o.).

Ether und Ester führen zur gleichen Färbung wie die korrespondierenden Säuren. Bei Kernsubstitution, insbesondere im Fall sauerstoffhaltiger Substituenten, resultiert meist eine blaue bis blaugrüne Färbung [167]. Durch Zugabe von Wasser tritt stets Farblöschung ein, Alkalisieren (pH  $\approx$  11) führt bei kernunsubstituierten Verbindungen zu gelblichgrüner Verfärbung bzw. Fluoreszenz [118].

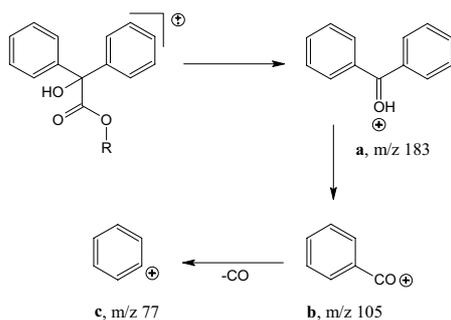
Obwohl mehrfach untersucht, konnten der Reaktionsmechanismus und die Struktur der farbgebenden Komponente(n) bisher nicht aufgeklärt werden. Wagler und Kny diskutierten am Beispiel von Denaverin (**33**) eine säurekatalysierte Spaltung der Estergruppe [172]. Damit kann allerdings die andersartige Färbung der Diphenylelessigsäure nicht erklärt werden. Andere Autoren nehmen die Bildung von Kondensationsprodukten [173] oder von p-Chinonen [174] an.

Die missbräuchliche Verwendung von Benzilaten als Rauschdroge in den späten 1960er Jahren führte zu einer umfassenden Charakterisierung des massenspektrometrischen Verhaltens dieser Verbindungen [175, 176].

Der Großteil der Benzilsäurederivate zeigt bei Elektronenbeschuss einen Molekülionenpeak sehr geringer Intensität, teilweise fehlt er ganz. Jedoch unterliegen die einzelnen Verbindungen einem gleichartigen Zerfall, der als Strukturbeweis für das Vorliegen eines Benzilsäureabkömmlings dient und durch Deuteriummarkierung des Hydroxylwasserstoffs sowie durch metastabile Übergänge von Petersen et al. bewiesen wurde [176] (Schema 5).

Nach Spaltung der Esterstruktur entsteht aus den Molekülradikalkationen das stabile Fragment **a**, das seinerseits in das Benzoylkation **b** zerfällt. Dieses geht durch Decarboxylierung in das Phenylkation **c** über. Als Schlüsselfrag-

Schema 5



ment für Benzilsäurederivate kann **a** verstanden werden. Bei Nichtvorliegen eines Molekülionensignals kann deshalb aufgrund dieses Fragments auf ein Benzilsäurederivat zurückgeschlossen werden.

## 7. Zusammenfassung und Ausblick

Benzilate stellen eine interessante Gruppe von Pharmaka dar, die vor allem aufgrund ihrer gut untersuchten anticholinergen Wirkeigenschaften bekannt sind. Durch Strukturvariationen gelingt es nicht nur, die antimuskarinerge Potenz und die Toxizität zu steuern, sondern auch zusätzliche Wirkqualitäten zu generieren, die die anticholinergen Eigenschaften wie im Fall der als Spasmoanalgetika verwendeten Etherester der Benzilsäure therapeutisch sinnvoll ergänzen. Nicht verschwiegen werden soll aber auch die missbräuchliche Verwendung psychotomimetisch wirksamer Benzilate als chemische Kampfstoffe.

Die Spasmolytika Denaverin (**33**), Propiverin (**34**) und Trosipiumchlorid (**22**) behaupten bis heute ihren Stellenwert als Blasenspasmodolytika zur Behandlung der Harninkontinenz.

Obwohl Subtypenselektivität am M-Rezeptor auch für kernsubstituierte, chirale Benzilate nachgewiesen wurde, wurden derartige Verbindungen nur im Einzelfall untersucht. Hier sehen die Autoren das Potenzial zu einer weiteren Optimierung mit dem Ziel, subtypenselektiv wirksame und damit nebenwirkungsreduzierte Benzilate zu erhalten. Als Indikationen sind u. a. M<sub>3</sub>-selektive Spasmolytika bzw. M<sub>1</sub>- und/oder M<sub>4</sub>-selektive Antiparkinsonika denkbar. Voraussetzung für eine erfolgreiche Weiterentwicklung dieser Stoffgruppe ist die intensive Beschäftigung mit der Stereochemie chiraler Benzilate, die in der Etablierung eines leistungsfähigen Verfahrens zur Darstellung dieser Verbindungen gipfelt.

Lohnenswert erscheint aber auch die nähere Untersuchung der dopaminergen Wirkqualität kernsubstituierter Benzilate. Dualistisch anticholinerg und dopaminerg wirksame Benzilate wären als Pharmaka in der Behandlung des Parkinsonsyndroms interessant.

Benzilate bieten deshalb nach wie vor Optionen für eine weitere Struktur- und damit Wirkungsoptimierung.

\* Mitteilung von S. Scheithauer, Apogepha Arzneimittel GmbH Dresden

## Literatur

- 1 Eller, M.; Järv, J.: *Neurochem. Int.* **12**, 285 (1988)
- 2 Järv, J.; Eller, M.: *Neurochem. Int.* **13**, 419 (1988)
- 3 Järv, J.; Sillard, R.; Bartfai, T.: *Proc. Acad. Sci. Estonian SSR Chem.* **36**, 172 (1987)
- 4 Ariëns, E. J.: *Arzneim.-Forsch.* **16**, 1376 (1966)
- 5 Ariëns, E. J.; Simonis, A. M.: *N. Y. Acad. Sci.* **144**, 842 (1967)
- 6 Grimm, U.; Moser, U.; Mutschler, E.; Lambrecht, G.: *Pharmazie* **49**, 711 (1994)
- 7 Brann, M. R.; Klimkowski, V. J.; Ellis, J.: *Life Sci.* **52**, 405 (1993)
- 8 Caulfield, M. P.; Birdsall, N. J. M.: *Pharm. Rev.* **50**, 216 (1998)
- 9 Waelbroeck, M.; Hou, X.; Wehrle, J.; Mutschler, E.; Tilburg, E. V.; Menge, W.; Timmerman, H.; Lambrecht, G.: *Eur. J. Pharmacol.* **303**, 221 (1996)
- 10 Tumiatti, V.; Recanatini, M.; Minarini, A.; Melchiorre, C.; Chiarini, A.; Budriesi, R.; Bolognesi, M. L.: *Il Farmaco* **47**, 1133 (1992)
- 11 Weaver, L. C.; Abreu, B. E.; Alexander, W. M.; Richards, A. B.: *Arch. Int. Pharmacodyn.* **121**, 415 (1959)
- 12 Smith, H. A.; Buehler, C. A.; Nayak, K. V.: *J. Org. Chem.* **21**, 1423 (1956)
- 13 Flavin, M. T.; Lu, M. C.; Thompson, E. B.; Bhargava, H. N.: *J. Med. Chem.* **30**, 278 (1987)
- 14 Xu, R.; Sim, M.-K.; Go, M.-L.: *Chem. Pharm. Bull.* **46**, 231 (1998)
- 15 Rehavi, M.; Yaavetz, B.; Kloog, Y.; Maayani, S.; Sokolovsky, M.: *Biochem. Pharmacol.* **27**, 1117 (1978)
- 16 Sternbach, D. D.; Abood, L. G.; Hoss, W.: *Life Sci.* **14**, 1874 (1974)
- 17 Biggs, D. F.; Casy, A. F.; Jeffery, W. K.: *J. Med. Chem.* **15**, 506 (1972)

- 18 Sternbach, L. H.; Kaiser, S.: *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 6068 (1953)
- 19 Kiesewetter, D. O.; Siverton, J. V.; Eckelman, W. C.: *J. Med. Chem.* **38**, 1711 (1995)
- 20 Rzeszotarski, W. J.; Gibson, R. E.; Eckelman, W. C.; Simms, D. A.; Jagoda, E. M.; Ferreira, N. L.; Reba, R. C.: *J. Med. Chem.* **25**, 1103 (1982)
- 21 Eckelman, B. E.; Grissom, M.; Conklin, J.; Rzeszotarski, W. J.; Gibson, R. E.; Francis, B. E.; Jagoda, E. M.; Eng, R.; Reba, R. C.: *J. Pharm. Sci.* **73**, 529 (1984)
- 22 Tejani-Butt, S. M.; Luthin, G. R.; Wolfe, B. B.; Brunswick, D. J.: *Life Sci.* **47**, 841 (1990)
- 23 Kloog, Y.; Sokolovsky, M.: *Brain Res.* **134**, 167 (1977)
- 24 Norwerk, T.: Dissertation, Humboldt-Universität, Berlin 2000
- 25 Novgrady, T.; Algieri, A. A.: *J. Med. Chem.* **11**, 212 (1968)
- 26 Biggs, D. F.; Casy, A. F.; Jeffery, W. K.: *J. Med. Chem.* **15**, 506 (1972)
- 27 Meyerhöffer, A.: *J. Med. Chem.* **15**, 994 (1972)
- 28 Lu, M. C.; Wung, W. E.; Shih, L. B.; Callejas, S.; Gearien, J. E.; Thompson, E. B.: *J. Med. Chem.* **30**, 273 (1987)
- 29 Hüller, H.; Scheler, W.: *Acta Biol. Med. Germ.* **11**, 220 (1963)
- 30 Hüller, H.; Schulz, E.; Scheler, W.: *Acta Biol. Med. Germ.* **10**, 357 (1963)
- 31 Mulholland, G. K.; Otto, C. A.; Jawett, D. M.; Kilbourn, M. R.; Sherman, P. S.; Koeppe, R. A.; Wieland, D. M.; Frey, K. A.; Kuhl, D. E.: *J. Nucl. Med.* **29**, 932 (1988)
- 32 Mulholland, G. K.; Jawett, D. M.; Otto, C. A.; Kilbourn, M. R.; Sherman, P. S.; Kuhl, D. E.: *J. Nucl. Med.* **29**, 768 (1988)
- 33 Prenant, C.; Barre, L.; Crouzel, C.: *J. Label. Compound Radiopharm.* **27**, 1257 (1989)
- 34 Mazière, M.; Berger, G.; Godot, G.; Prenant, J. M.; Sastre, J.; Comar, D.: *J. of Radioanal. Chem.* **76**, 305 (1983)
- 35 Mazière, M.; Khalili-Varasteh, M.; Delforge, J.; Janier, M.; Leguludec, D.; Prenant, C.; Syrota, A.; in: Aquilonius, S.-M.; Gillberg, P.-G. (Eds.): *Progress in Brain Research*, Vol. 84, p. 347, Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1990
- 36 Klosa, J.: *Arch. Pharm.* **286/58**, 218 (1953)
- 37 Klosa, J.: *Arch. Pharm.* **287/59**, 321 (1954)
- 38 Voigtländer, W.: *Pharm. Zentralhalle* **98**, 290 (1959)
- 39 Abood, L. G.: „Stereochemical and membrane studies with the psychotomimetic glycolate esters“ in: Efron, D. H. (Hrsg.): *Psychotomimetic Drugs*, p. 67, Raven Press, New York 1970
- 40 Rogeness, G. A.; Krugman, L. G.; Abood, L. G.: *Biochim. Biophys. Acta* **125**, 319 (1966)
- 41 Abood, L. G.: „The psychotomimetic glycolate esters and related drugs“ in: Efron, D. H. (Hrsg.): *Public Health Service Publication No 1836*, p. 683, Washington 1968
- 42 Abood, L. G.: „The psychotomimetic glycolate esters“ in: Burger, A. (Hrsg.): *Drugs affecting the central nervous system*, p. 127, Marcel Dekker Inc., New York 1968
- 43 Gabel, N. W.; Abood, L. G.: *J. Med. Chem.* **8**, 616 (1965)
- 44 Abood, L. G.; Biel, J. H.: *Int. Rev. Neurobiol.* **4**, 218 (1962)
- 45 Thoma, K.; Albert, K.: *Pharmazie* **38**, 697 (1983)
- 46 Attwood, D. J.: *J. Pharm. Pharmacol.* **28**, 407 (1976)
- 47 Sudgen, J. K.; Tavakoli, M. R.: *Pharm. Acta Helv.* **54**, 106 (1976)
- 48 Höhn, H.; Göber, B.: *Pharmazie* **45**, 576 (1990)
- 49 Wittke, K.: Dissertation, Humboldt-Universität, Berlin 1993
- 50 Burtner, R. R.; Cusic, J. W.: *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 262 (1943)
- 51 Parkes, M. W.: *Br. J. Pharmacol.* **10**, 95 (1955)
- 52 Biel, J. H.; Friedman, H. L.; Leiser, H. A.; Sprengeler, E. P.: *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1485 (1952)
- 53 Bockstrahler, E. R.; Wright, D. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3760 (1949)
- 54 Frommherz, K.: *Arch. Exptl. Path. Pharmacol.* **173**, 112 (1933)
- 55 Engelhardt, A.; Wick, H.: *Arzneim.-Forsch.* **10**, 763 (1960)
- 56 Funcke, A. B. H.; Rekker, R. F.; Ernsting, M. J. E.; Terstegee, H. M.; Nauta, W. T.: *Arzneim.-Forsch.* **9**, 573 (1959)
- 57 Buchel, L.; Lévy, J.; Pernot, R.: *C. R. Soc. Biol.* **142**, 58 (1948)
- 58 Kupke, D.; Geissler, S.: *Arzneim.-Forsch.* **13**, 312 (1963)
- 59 Krapcho, J.; Turk, C. F.; Pribyl, E. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 3632 (1955)
- 60 Buehler, C. A.; Thames, S. F.; Abood, L. G.; Biel, J. H.: *J. Med. Chem.* **8**, 643 (1965)
- 61 Buehler, C. A.; Smith, H. A.; Glenn, D. M.; Nayak, K. V.: *J. Org. Chem.* **23**, 1432 (1958)
- 62 Ford-Moore, A. H.; Ing, H. R.: *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 55 (1947)
- 63 Ford-Moore, A. H.: *J. Chem. Soc.* 952 (1947)
- 64 Blicke, F. F.; Maxwell, C. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 428 (1942)
- 65 Freiter, E. R.; Cannon, J. G.; Milne, L. D.; Abood, L. G.: *J. Med. Chem.* **11**, 1041 (1968)
- 66 Blicke, F. F.; Maxwell, C. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 431 (1942)
- 67 Coan, S. B.; Jaffe, B.; Papa, D.: *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 3701 (1956)
- 68 Klosa, J.: *Arch. Pharm.* **287/59**, 96 (1954)
- 69 Davis, H. K.; Ford, H. F.; Tupin, J. P.; Colvin, A.: *Diseases Nerv. Syst.* **25**, 179 (1964)
- 70 Gershon, S.: *Nature (London)* **186**, 1072 (1960)
- 71 Abood, L. G.: „Anticholinergics“ in: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Bd. 3, p. 331, Springer Verlag Berlin, New York 1982
- 72 Franke, S.: „Phenylglycolate und Benzilate“ in: *Lehrbuch der Militärchemie*, 207, Berlin 1977
- 73 Biel, J. H.; Abood, L. G.; Hoya, W. K.; Leiser, H. A.; Nuhfer, P. A.; Kluchesky, E. F.: *J. Org. Chem.* **26**, 4096 (1961)
- 74 Kadin, S. B.; Cannon, J. G.: *J. Org. Chem.* **27**, 240 (1962)
- 75 Abood, L. G.; Ostfeld, A. M.; Biel, J.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **97**, 483 (1958)
- 76 Baumgold, J.; Abood, L. G.; Hoss, W. P.: *Life Sci.* **17**, 603 (1977)
- 77 Cannon, J. G.: *J. Org. Chem.* **25**, 959 (1960)
- 78 Gilman, A.; Goodman, L.; Thomas, J. M.; Hahn, G. A.; Prutting, J. M.: *J. Pharmacol.* **74**, 290 (1942)
- 79 Blicke, F. F.; Kaplan, H. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 1967 (1943)
- 80 Siedlanowska, H.: *Acta Pol. Pharm.* **23**, 505 (1966)
- 81 Astroem, A.: *Acta pharmacol. Toxicol. (København)* **8**, 363 (1952)
- 82 Reg. Univ. Michigan, US. Pat. 2 401 219 (1944)
- 83 Bajgar, J.: *Cesk. Farm.* **18**, 15 (1969)
- 84 Edelson, J.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **187**, 139 (1970)
- 85 Davies, E. B.: *Brit. Med. J.*, 480 (1956); Coady, A., Jewesbery, E. C. O.: *Brit. Med. J.* 485 (1956)
- 86 Horenstein, H.; Pählicke, H.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **71**, 1654 (1938)
- 87 Brown, D. M.: *Nature (London)* **223**, 416 (1969)
- 88 Kuznetsov, S. G.; Eltsov, A. V.: *Zh. Obshch. Khim.* **32**, 511 (1962)
- 89 Klosa, J.: *J. Prakt. Chem.* **16**, 258 (1962)
- 90 Cavallini, G.; Ravenna, F.: *Farmaco (Pavia)*, Ediz. Sci. **8**, 581 (1953), Mantegazza, P.; Tommasini, R.: *Farmaco (Pavia)*, Ediz. Sci. **9**, 73 (1954)
- 91 Lands, A. M.; Luduena, F. P.: *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* **117**, 331 (1956)
- 92 Engelhardt, A.; Wick, H.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **238**, 100 (1960)
- 93 Lutze, W.: *Med. Klin.* **56**, 959 (1961); Herrmann, K.: *Med. Klin.* **57**, 1147 (1962)
- 94 Dawes, G. S.: *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy* **1**, 90 (1946)
- 95 Friedman, A. H.; Smith, C. M.: *Arch. int. Pharmacodynam. Thérap.* **120**, 160 (1959)
- 96 Hromatka, O.: *Mh. Chem.* **83**, 1321 (1952)
- 97 Brücke, F. T. v.; Jesserer, H.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **190**, 515 (1938)
- 98 Reichertz, P.; Schliwa, M.: *Arzneim.-Forsch.* **12**, 414 (1962)
- 99 Buchel, L.; Lévy, J.: *Presse méd.* **72**, 1089 (1964)
- 100 Acred, P.: *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy* **12**, 447 (1957)
- 101 Douthwaite, A. H.; Hunt, I. N.: *Brit. Med. J.* 1030 (1958)
- 102 Doyle, F. P.: *J. Chem. Soc. (London)*, 4458 (1958)
- 103 Randall, L. O.: *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* **104**, 284 (1952)
- 104 Bachrach, W. H.: *J. Lab. Clin. Med.* **48**, 603 (1956)
- 105 Taeschler, M.: *Schweiz. Med. Wschr.* **90**, 136 (1960)
- 106 Stoll, A.: *Helv. Chim. Acta* **37**, 495 (1954)
- 107 Bauer, R.; Fügner, A.: *Arzneim.-Forsch.* **36 (II)**, 1348 (1986)
- 108 Antweiler, H.: *Arzneim.-Forsch.* **16**, 1581 (1966), Berthold, H.: *Arzneim.-Forsch.* **17**, 719 (1967)
- 109 Biel, J. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2250 (1955)
- 110 Riese, J. A.: *Amer. J. Gastroenterol.* **28**, 541 (1957)
- 111 Biel, J. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1485 (1952)
- 112 Chen, J. Y. P.: *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* **112**, 64 (1954)
- 113 Goldberg, M. E.; Rossi, S. V.: *J. Amer. Pharmac. Assoc., Sci. Edit.* **49**, 543 (1960)
- 114 Osterloh, G.: *Arzneim.-Forsch.* **16**, 901 (1966)
- 115 Blicke, F. F.: *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 3161 (1954)
- 116 Protiva, M.; Vejdeck, Z. J.: *Collect. Czechoslov. Commun.* **15**, 541 (1950)
- 117 Klosa, J.: *J. Prakt. Chem.* **26**, 32 (1964)
- 118 Göber, B.; Lisowski, H.; Franke, P.: *Pharmazie* **36**, 812 (1981)
- 119 Borchert, H.-H.; Pipping, H.; Pfeifer, S.: *Pharmazie* **40**, 720 (1985)
- 120 Göber, B.; Lisowski, H.; Friese, D.; Franke, P.: *Pharmazie* **43**, 493 (1988)
- 121 Göber, B.; Dressler, K.; Franke, P.; Alder, L.: *Pharmazie* **41**, 840 (1986)
- 122 Hüller, G.; Hausteiner, K.-O.; Scheithauer, S.: *Pharmazie* **43**, 91 (1988)
- 123 Göber, B.; Dressler, K.; Franke, P.: *Pharmazie* **43**, 96 (1988)
- 124 Siegmund, W.; Nigussie, M.; Tilahun, K.; Aitenfissu, H.; Franke, G.; Wengler, A.: *Pharmazie* **45**, 67 (1990)
- 125 Grisk, A.: *Zbl. Pharm.* **6 (115)**, 563 (1976), Mohr, C.: *Zbl. Pharm.* **6 (115)**, 593 (1976), Beier, R.: *Zbl. Pharm.* **6 (115)**, 603 (1976)
- 126 Riotte, J.; Mutschler, E.: *Arzneim.-Forsch.* **37**, 300 (1987); Haruno, A.: *Arzneim.-Forsch.* **42 (I)**, 815 (1992)
- 127 Hoffmann, K.; Schellenberg, H.: *Helv. Chim. Acta* **30**, 292 (1947)
- 128 Feitsma, K. G.: *Pharm. Weekbl. Sci.* **10**, 221 (1988)
- 129 Karczmar, A. G.; Long, J. P.: *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* **123**, 230 (1958)
- 130 Desiderio, V. D.; Gambescia, J. M.: *Amer. J. Gastroenterol.* **34**, 299 (1960)
- 131 Finkelstein, M.: *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* **125**, 330 (1959)

- 132 Schjelderup, L.: *Pharm. Res.* **5** (4), 236 (1988)
- 133 Metysch, J.; Votava, Z.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **245**, 126 (1963)
- 134 Protiva, M.; Adlerova, E.: *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **22**, 1066 (1957)
- 135 Rossman, M. E.; Merlis, S.: *Current Res.* **6**, 284 (1964)
- 136 Yarker, Y. E.; Goa, K. L.; Fitton, A.: *Drugs & Aging* **6** (3), 243 (1995)
- 137 Fa. Taiho, Tokyo (Jpn.), unveröffentlichtes Material
- 138 Yamamoto, Y.; Minami, Y.; Yoshida, M.; Tsuda, M.; Uda, K.; Sdhindo, T.; Umeno, Y.; Kawaguchi, Y.: *Xenobiotic Metab. Disp.* **4**, 553 (1989)
- 139 Franke, G.; Zschiesche, M.; Amon, I.: *Zbl. Pharm.* **115**, 577 (1976)
- 140 Dressler, K.: Dissertation, Humboldt-Universität, Berlin 1986
- 141 Fröhlich, L.: Dissertation, Humboldt-Universität, Berlin 1997
- 142 Mohr, Ch.; Zschiesche, M.; Beier, R.; Hüller, H.: *Zbl. Pharm.* **115**, 593 (1976)
- 143 Hausstein, K.-O.; Hüller, G.: *Europ. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **13**, 81 (1988)
- 144 Wengler, A.; Siegmund, W.; Klebingat, K.-J.; Schütz, M.; Kaliwe, E.: *Z. Klein. Med.* **44**, 221 (1989)
- 145 Wengler, A.; Schneider, T.; Zschiesche, M.; Siegmund, W.: *Pharmazie* **43**, 652 (1988)
- 146 Müller, C.; Siegmund, W.; Huupponen, R.; Kaila, T.; Franke, G.; Isalo, E.: *Europ. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **18**, 265 (1993)
- 147 Chen, C.-H.; Abdel-Monem, M. M.; Krick, T.: *J. Pharm. Sci.* **66**, 931 (1977)
- 148 Staab, A.: *Pharmacokinetic and Bioavailability Investigations of the Neurotropic-Musculotropic Spasmolytic Agent Denaverine*, Shaker Verlag GmbH, Aachen – Maastricht 1998
- 149 Beckmann, R.: *Arzneim.-Forsch.* **16**, 910 (1966)
- 150 Jeffery, D. J.; Brown, D. M.; Langley, P. F.: *Xenobiotica* **1**, 169 (1971)
- 151 Edelson, J.; Douglas, J. F.: *Pharmacologist* **9**, 215 (1967)
- 152 Fröhlich, L.; Göber, B.: *Pharm. Ind.* **59**, 803 (1997)
- 153 Fröhlich, L.; Pietzyk, B.; Smolinka, K.; Göber, B.: *Pharmazie* **51**, 745 (1996)
- 154 Fröhlich, L.; Pietzyk, B.; Göber, B.: *Pharmazie* **50**, 736 (1995)
- 155 Smolinka, K.: Dissertation, Humboldt-Universität, Berlin 2001
- 156 Smolinka, K.; Göber, B.: *Eur. J. Org. Chem.* 679, (1999)
- 157 Testa, B.: *Biochemistry of Redox Reactions (Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics)*, Academic Press, Inc., London u. a. 1995
- 158 Benington, F.; Morin, R. D.; Clark, L. C.: *J. Org. Chem.* **25**, 1912 (1960)
- 159 Klosa, J.; Delmar, G.: *J. Prakt. Chem.* **4**, Bd. 16, 71 (1962)
- 160 Acree, S. F.: *Chem. Ber.* **37**, 2764 (1904)
- 161 Biel, J. H.; Sprengeler, E. P.; Leiser, H. A.; Horner, J.; Drukker, A.; Friedman, H. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2250 (1955)
- 162 Scheithauer, S.: *Pharmazie* **43**, 86 (1988)
- 163 Renshaw, R. R.; Conn, R. C.: *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 745 (1938)
- 164 Hou, Z.; Takamine, K.; Aoki, O.; Shiraiishi, H.; Fujiwara, Y.; Tanaguchi, H.: *J. Org. Chem.* **53**, 6077 (1986)
- 165 Silvestri, G.; Sambino, S.; Filardo, G.: *Tetrahedr. Lett.* **27**, 3429 (1986)
- 166 Ikeda, Y.; Manda, E.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **58**, 1723 (1985)
- 167 Shacklett, C. D.; Smith, H. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 2654 (1953)
- 168 Staudinger, H.: *Liebigs Ann. Chem.* **356**, 71 (1907)
- 169 Henecka, H.: „Benzilsäure-Umlagerung“ in: *Methoden der Organischen Chemie*, Houben-Weyl, Bd. VIII, p. 453, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952
- 170 Sustmann, R.: „Aufbau einer Carbonyl-Gruppe unter Veränderung des C-Gerüsts bei Erhalt der Gesamt-C-Zahl durch Benzilsäure-Umlagerung“ in: *Methoden der Organischen Chemie*, Houben-Weyl, Bd. E 5, p. 274, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985
- 171 Rehavi, M.; Yaavetz, B.; Kloog, Y.; Maayani, S.; Sokolovsky, M.: *Biochem. Pharmacol.* **27**, 1117 (1978)
- 172 Wagler, M.; Kny, L.: *Zbl. Pharm.* **109**, 167 (1970)
- 173 Freier, K.: Diplomarbeit, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin 1983
- 174 Feigl, F.: *Tüpfelanalyse*, Bd. 2, Organischer Teil, p. 136, Akademische Verlagsanstalt mbH, Frankfurt am Main 1960
- 175 Vincze, A.; Gefen, L.; Fisher, A.; Bel, P.: *J. Forensic. Sci.* **25**, 655 (1980)
- 176 Petersen, B. A.; Vouros, P.; Parker, J. M.; Karger, B. L.: *J. Forensic. Sci.* **21**, 279 (1976)

Received January 20, 2001  
Accepted February 25, 2001

Prof. Dr. sc. nat. B. Göber  
Institut für Pharmazie  
Humboldt-Universität zu Berlin  
Goethestraße 54  
D-13086 Berlin  
berthold=göber@pharma.hu-berlin.de