

# Sila-Pharmaka, 14. Mitt. [1] Darstellung und Eigenschaften sowie Kristall- und Molekülstruktur von Sila-Difenidol

Sila-Drugs, 14<sup>th</sup> Communication [1]

Preparation and Properties as well as Crystal and Molecular Structure of Sila-Difenidol

R. Tacke\*, M. Strecker

Institut für Anorganische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,  
Pockelsstraße 4, D-3300 Braunschweig

W. S. Sheldrick

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, D-3300 Braunschweig-Stöckheim  
und

E. Heeg, B. Berndt und K. M. Knapstein

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität, D-3300 Braunschweig

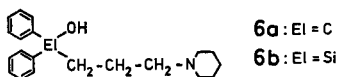
Z. Naturforsch. **34b**, 1279–1285 (1979); eingegangen am 16. März 1979

Sila-Difenidol, Syntheses, Crystal Structure, Molecular Structure, Biological Activity

Sila-difenidol (**6b**), a sila-analogue of the drug difenidol (**6a**), was synthesized according to Scheme 1. **6b** and its new precursors **3** and **5** were characterized by their physical and chemical properties, and their structures confirmed by elementary analyses, <sup>1</sup>H NMR and mass spectroscopy. **6b** crystallizes orthorhombic P 2<sub>1</sub> 2<sub>1</sub> 2<sub>1</sub> with  $a = 11.523(1)$ ,  $b = 14.366(4)$ ,  $c = 11.450(1)$  Å,  $Z = 4$ ,  $D_{\text{ber}} = 1.14 \text{ g cm}^{-3}$ . The structure was refined to  $R = 0.050$  for 1897 reflexions. A strong nearly linear intramolecular O–H...N hydrogen bond of 2.685 Å is observed. The anticholinergic, histaminolytic and musculotropic spasmolytic activities of **6a** and **6b** are reported.

## 1. Einleitung

In einer vorangegangenen Mitteilung [2] haben wir bereits über die Darstellung von Sila-Difenidol (**6b**), einem Sila-Analogen des Antiemetieums Difenidol (**6a**), berichtet. **6b** wurde dort, ausgehend von Trichlorsilan, in einer sechsstufigen Synthese erhalten. In der vorliegenden Mitteilung soll nun über zwei weitere Wege zur Darstellung von Sila-Difenidol sowie über dessen Kristall- und Molekülstruktur berichtet werden.



Difenidol ist in seiner pharmakologischen Grundwirkung ein kompetitiver Antagonist des Neurotransmitters Acetylcholin. Entsprechend den allgemeinen Struktur-Wirkungs-Beziehungen, wie sie bereits in [2] geschildert wurden, kommt der alkoholischen OH-Gruppe von **6a** eine nicht unerhebliche Bedeutung für die anticholinerge Wirkintensität

dieses Pharmakons zu. In Anlehnung an die in [3] und [4] geschilderten stereochemischen Konzepte für neurotrope Spasmolytica wird die OH-Funktion des Difenidols als eine Haftgruppe betrachtet, über die das Molekül mittels Wasserstoffbrückenbindungen an die Acetylcholin-Rezeptoren gebunden wird. Da nun aber Silanole normalerweise acider sind als die entsprechenden Alkohole, läßt sich für das Sila-Analogen **6b** gemäß dem oben geschilderten Konzept eine größere Affinität zu den Rezeptoren erwarten als für Difenidol selbst.

Erste pharmakologische Untersuchungen von Rossée [5], deren Ergebnisse in [2] bereits zusammenfassend geschildert sind, haben diese Vorstellungen erhärtet.

In der vorliegenden Arbeit wird über weitere vergleichende, statistisch abgesicherte pharmakologische Untersuchungen mit Difenidol, Sila-Difenidol und dem Standardpräparat Atropin – im Hinblick auf die anticholinerge Wirksamkeit dieser Verbindungen – berichtet.

## 2. Darstellung von Difenidol und Sila-Difenidol

Ausgehend von Diphenyldichlorsilan konnte Sila-Difenidol auf zwei verschiedenen Synthesewegen

\* Sonderdruckanforderungen an Dr. R. Tacke.  
0340-5087/79/0900-01279/\$ 0.100/0

(Rkk. (1)–(4) und Rkk. (5)–(7)) erhalten werden (vgl. Schema 1 in Kap. 6).

In der ersten Reaktionsfolge (Rkk. (1)–(4)) wurde zunächst durch Umsetzung von Diphenyldichlorsilan mit  $\text{LiAlH}_4$  nach bekanntem Verfahren [6] Diphenylsilan (**1**) dargestellt (Rk. (1)), das sich anschließend durch partielle Chlorierung mit  $\text{PCl}_5$  in Diphenylchlorsilan (**2**) überführen ließ (Rk. (2)). Die Darstellung von **2** durch Chlorierung von Diphenylsilan [7]–[9] sowie durch Umsetzung von Trichlorsilan mit Phenylmagnesiumhalogenid [10]–[13] wurde bereits früher von anderen Autoren beschrieben; wir konnten jedoch durch Veränderungen der Arbeitsvorschrift von Mawaziny [9] die Ausbeute an Diphenylchlorsilan auf über 98% optimieren. Die weitere Umsetzung von **2** mit  $\text{ClMgCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$  gemäß Rk. (3) lieferte 3-Piperidinopropyl-diphenylsilan (**3**), das schließlich mit Wasser in Gegenwart katalytischer Mengen KOH zur Zielverbindung Sila-Difenidol (**6b**) umgesetzt wurde (Rk. (4)).

Am Beginn des zweiten Syntheseweges (Rkk. (5) bis (7)) steht die Darstellung von Diphenyldimethoxysilan (**4**), das nach bekanntem Verfahren [14] durch Umsetzung von Diphenyldichlorsilan mit Methanol in Gegenwart von Triethylamin als HCl-Fänger erhalten wurde (Rk. (5)). **4** ließ sich durch Reaktion mit  $\text{ClMgCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$  in guter Ausbeute weiter in 3-Piperidinopropyl-diphenylmethoxysilan (**5**) überführen (Rk. (6)), welches dann im letzten Reaktionsschritt (Rk. (7)) zu Sila-Difenidol (**6b**) hydrolysiert wurde.

Die Synthese des Antiemeticums Difenidol (**6a**) wird dagegen auf ganz anderen Wegen realisiert. Dies sei in Schema 1 (s. Kap. 6) anhand der Reaktionsfolge 8–9 [15] und am Beispiel von Rk. (10) [16] gezeigt.

### 3. Physikalische und chemische Eigenschaften sowie Konstitutionsbeweis von **3**, **5** und **6b**

Die bisher noch nicht in der Literatur beschriebenen Vorstufen **3** und **5** sind farblose Flüssigkeiten, die sich unzersetzt im Vakuum destillieren lassen. Die in den üblichen inerten organischen Solventien löslichen Verbindungen sind an der Luft relativ stabil und lassen sich ohne besondere Schutzmaßnahmen handhaben. Erst in wässrigen Lösungen tritt eine merkliche Hydrolysereaktion an der Si–H- bzw. Si–OC-Bindung ein, die durch Hydroxidionen katalytisch beschleunigt wird.

Sila-Difenidol ist eine weiße, kristalline Substanz,

die bei 82–83 °C schmilzt. Sie ist in Petrolether, Ether und Ethanol nur mäßig, in Wasser dagegen weitgehend unlöslich und zeigt mit diesem auch nach mehreren Tagen keine sichtbaren Anzeichen einer Reaktion.

Zur Strukturermittlung von **3**, **5** und **6b** wurden neben Elementaranalysen hauptsächlich  $^1\text{H}$ -NMR- und Massenspektren herangezogen (vgl. Kap. 6). Die Kernresonanzdaten (Chemische Verschiebung, Multiplizität und relative Intensität) liegen im Erwartungsbereich und vermögen die einzelnen Strukturelemente der Verbindungen gut widerzuspiegeln. Die Massenspektren von **3**, **5** und **6b** enthalten alle die jeweiligen Molekülionen  $\text{M}^+$  sowie den Basispeak mit  $m/e = 98$ , der das aus einer  $\alpha$ -Spaltung resultierende Kation  $\text{CH}_2=\text{NC}_5\text{H}_{10}^+$  anzeigt.

Strukturbeweisend für **3** ist fernerhin die starke  $\nu\text{SiH}$ -Bande bei  $2120\text{ cm}^{-1}$  (als Flüssigkeitsfilm gemessen) und für **6b** eine breite  $\nu\text{OH}$ -Bande (assoziiert), die im Erwartungsbereich für silanolische OH-Gruppen liegt, deren Intensitätsmaximum jedoch nicht genau bestimmt werden konnte (in  $\text{CCl}_4$  gemessen). Eine scharfe Bande im IR-Spektrum von **6b** bei  $3680\text{ cm}^{-1}$ , die jedoch nur sehr intensitätsschwach ist, könnte ebenfalls als  $\nu\text{OH}$ -Bande (nicht assoziiert) gedeutet werden. Das IR-Spektrum von Sila-Difenidol weist also darauf hin, daß ein großer Teil der Moleküle in Lösung Wasserstoffbrückenbindungen ausbildet. Diese sind möglicherweise in

Tab. I. Lageparameter der Atome (Standardabweichungen in Klammern).

Atom	$x/a$	$y/b$	$z/c$
Si	0,0401(1)	0,6853(1)	0,7355(1)
O	0,0689(2)	0,6589(1)	0,8710(2)
C(11)	0,8969(3)	0,6339(2)	0,6897(4)
C(12)	0,8401(3)	0,5689(2)	0,7639(4)
C(13)	0,7366(4)	0,5268(3)	0,7252(6)
C(14)	0,6885(4)	0,5500(4)	0,6251(6)
C(15)	0,7408(5)	0,6142(4)	0,5509(6)
C(16)	0,8446(4)	0,6570(3)	0,5854(4)
C(21)	0,1552(3)	0,6311(2)	0,6418(3)
C(22)	0,1570(4)	0,6395(3)	0,5222(4)
C(23)	0,2394(5)	0,5956(3)	0,4529(4)
C(24)	0,3238(4)	0,5406(3)	0,5058(5)
C(25)	0,3242(4)	0,5296(3)	0,6259(5)
C(26)	0,2411(3)	0,5765(3)	0,6934(4)
C(31)	0,0359(3)	0,8141(2)	0,7125(3)
C(32)	0,9521(3)	0,8708(2)	0,7914(3)
C(33)	0,9968(3)	0,8895(2)	0,9142(3)
N(34)	0,9974(2)	0,8079(2)	0,9931(2)
C(35)	0,0707(4)	0,8283(3)	1,0954(4)
C(36)	0,0766(5)	0,7455(4)	1,1775(4)
C(37)	0,9546(6)	0,7179(4)	1,2177(4)
C(38)	0,8777(5)	0,7010(5)	1,1115(5)
C(39)	0,8782(4)	0,7867(3)	1,0295(5)

Analogie zum festen Zustand (vgl. Kap. 4) intramolekularer Natur.

#### 4. Molekülstruktur von Sila-Difenidol

Die Konformation des Sila-Difenidols wird in Abb. 1 perspektivisch dargestellt; Abb. 2 gibt die Elementarzelle wieder. Die Bindungslängen (vgl.

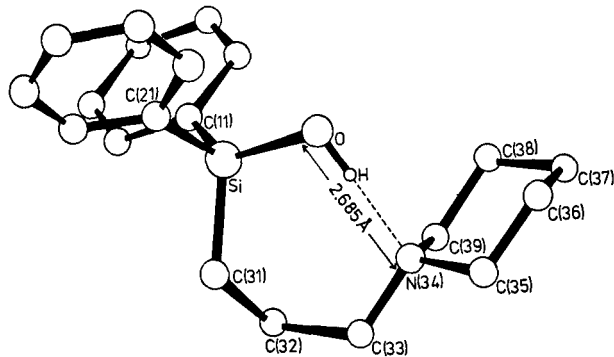


Abb. 1. Perspektivische Darstellung von Sila-Difenidol mit Angabe des Nummerierungssystems.

Tab. II) und Bindungswinkel (vgl. Tab. III) von Sila-Difenidol liegen in den normalen Bereichen. Die Phenylringe bilden einen Winkel von  $108,2^\circ$  miteinander. Der Piperidinring liegt in der Sesselkonformation vor, wobei die Ringatome  $\pm 0,22$  bis  $0,26$  Å oberhalb bzw. unterhalb der besten Ebene liegen. Bestimmend für die beobachtete Konformation des Sila-Difenidols im Kristallgitter ist eine starke intramolekulare O-H...N-Wasserstoffbrückenbindung mit einer Länge von  $2,685$  Å [O-H =  $1,03(3)$  Å, N...H =  $1,665$  Å]. Diese Bindung ist fast linear ( $\angle$  O-H...N =  $173,2^\circ$ ).

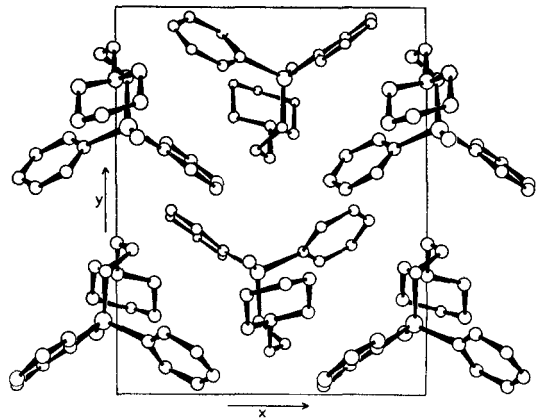


Abb. 2. Projektion der Elementarzelle entlang der kristallographischen c-Achse.

Tab. II. Bindungslängen in Å (Standardabweichungen in Klammern).

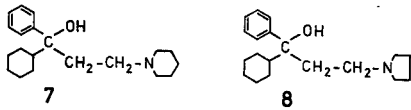
Atome	Abstand	Atome	Abstand
O -Si	1,631(3)	C(11)-Si	1,882(4)
C(21)-Si	1,875(4)	C(31)-Si	1,870(4)
C(12)-C(11)	1,423(6)	C(16)-C(11)	1,378(7)
C(13)-C(12)	1,408(7)	C(14)-C(13)	1,315(10)
C(15)-C(14)	1,392(10)	C(16)-C(15)	1,402(8)
C(22)-C(21)	1,374(7)	C(26)-C(21)	1,395(6)
C(23)-C(22)	1,389(8)	C(24)-C(23)	1,391(8)
C(25)-C(24)	1,384(9)	C(26)-C(25)	1,403(7)
C(32)-C(31)	1,553(6)	C(33)-C(32)	1,521(6)
N(34)-C(33)	1,480(5)	C(35)-N(34)	1,473(6)
C(39)-N(34)	1,468(6)	C(36)-C(35)	1,518(7)
C(37)-C(36)	1,532(10)	C(38)-C(37)	1,525(9)
C(39)-C(38)	1,547(9)		

Interessante Aspekte liefert der Strukturvergleich von Sila-Difenidol mit den chemisch und pharmakologisch verwandten Anticholinergica Trihexyphenidyl

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(11)-Si -O	110,7(2)	C(21)-Si -O	107,7(2)
C(21)-Si -C(11)	107,3(2)	C(31)-Si -O	111,6(2)
C(31)-Si -C(11)	109,0(2)	C(31)-Si -C(21)	110,4(2)
C(12)-C(11)-Si	119,6(3)	C(16)-C(11)-Si	122,1(3)
C(16)-C(11)-C(12)	118,3(4)	C(13)-C(12)-C(11)	118,9(5)
C(14)-C(13)-C(12)	121,5(5)	C(15)-C(14)-C(13)	121,2(6)
C(16)-C(15)-C(14)	119,2(6)	C(15)-C(16)-C(11)	120,8(5)
C(22)-C(21)-Si	123,0(3)	C(26)-C(21)-Si	119,5(3)
C(26)-C(21)-C(22)	117,4(4)	C(23)-C(22)-C(21)	122,6(5)
C(24)-C(23)-C(22)	119,2(5)	C(25)-C(24)-C(23)	119,9(5)
C(26)-C(25)-C(24)	119,4(5)	C(25)-C(26)-C(21)	121,4(5)
C(32)-C(31)-Si	117,0(3)	C(33)-C(32)-C(31)	114,8(3)
N(34)-C(33)-C(32)	115,2(3)	C(35)-N(34)-C(33)	109,3(3)
C(39)-N(34)-C(33)	109,5(3)	C(39)-N(34)-C(35)	110,6(4)
C(36)-C(35)-N(34)	111,3(4)	C(37)-C(36)-C(35)	110,3(5)
C(38)-C(37)-C(36)	109,5(5)	C(39)-C(38)-C(37)	110,9(5)
C(38)-C(39)-N(34)	109,9(4)		

Tab. III. Bindungswinkel in Grad (Standardabweichungen in Klammern).

(7) und Procyclidin (8). 7 wurde als freie Base [17], 8 dagegen als Hydrochlorid [18] untersucht. In beiden Verbindungen nimmt der Cyclohexyrling eine Sessel-Konformation ein. Seine jeweils beste Ebene bildet mit dem benachbarten Phenylring einen Winkel von 96 bzw. 93°. In Analogie zu 6b wurde auch in 7 eine intramolekulare O-H...N-Wasserstoffbrückenbindung beobachtet. Wie aufgrund der geringeren Acidität von OH-Protonen in Alkoholen im Vergleich zu entsprechenden Silanolen zu erwarten ist, ist diese Bindung im Trihexyphenidyl mit 2,764 Å deutlich länger als im Sila-Difenidol. Wegen der Verkürzung der Kettenlänge in 7 um eine Methylengruppe ist die Bildung einer linearen Wasserstoffbrückenbindung nicht mehr möglich; der O-H...N-Winkel beträgt 150°. In dem Hydrochlorid von 8 wurde ein intramolekularer N...O-Abstand von 3,55 Å beobachtet.



## 5. Pharmakologische Eigenschaften von Difenidol und Sila-Difenidol

Difenidol und Sila-Difenidol wurden hinsichtlich ihrer antagonistischen Aktivität gegen Carbachol (= Carbamoylcholin), Histamin und Bariumchlorid untersucht. Die Verbindungen wurden dabei auf ihre spasmolytische Wirkung geprüft. Hierzu wurden die Abnahmen der durch die Spasmodika erzeugten Kontraktionen an isolierten Darmstücken gemessen (Abb. 3). Von jeder einzelnen Substanz wurde die ED<sub>50</sub> graphisch ermittelt (Tab. IV).

Sowohl Difenidol als auch Sila-Difenidol haben die stärkste spasmolytische Wirkung gegenüber Carbachol, wobei Sila-Difenidol zehnmal aktiver ist als sein Kohlenstoff-Analogon. Die beiden Konzentrations-Wirkungs-Kurven unterscheiden sich signifikant nach dem Test von Wilcoxon [19, 20]. Dieser Unterschied entspricht den theoretischen Erwartungen, wie sie in Kap. 1 formuliert worden sind.

Die Konzentrationen von Difenidol bzw. Sila-Difenidol für die Antihistamin-Wirkung sind um den Faktor 100 bzw. 1000 höher als für die anticholinerge Wirkung. Hierbei besitzen die Kohlenstoff- und Silicium-Verbindung etwa die gleiche Aktivität und unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Wilcoxon-Test).

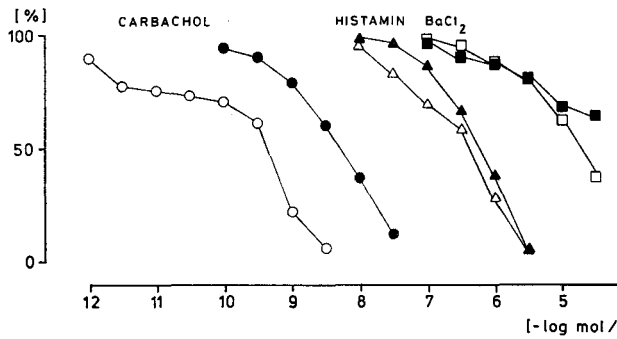


Abb. 3. An isolierten Darmstücken wurden durch Carbachol (●+○), Histamin (▲+△) und BaCl<sub>2</sub> (■+□) isotonische Kontraktionen hervorgerufen. Nach Zugabe von Difenidol (ausgefüllte Symbole) bzw. Sila-Difenidol (offene Symbole) wurden die Kontraktionsamplituden konzentrationsabhängig verkleinert. Auf der Ordinate sind die Kontraktionsamplituden in Prozent dargestellt. Die jeweilige Amplitude ohne Antagonist wurde gleich 100% gesetzt. Die Abszisse enthält den negativen Logarithmus der Konzentrationen für die Antagonisten Difenidol und Sila-Difenidol. Dargestellt wurden die Mittelwerte aus jeweils 8 Einzelversuchen mit Carbachol und Histamin, bzw. 10 Einzelversuchen mit Bariumchlorid.

Tab. IV. ED<sub>50</sub>-Werte<sup>a</sup> von Difenidol, Sila-Difenidol und Atropin.

	ED <sub>50</sub> [mol/l]		
	Carbachol	Histamin	BaCl <sub>2</sub>
Atropin	1,1 × 10 <sup>-8*</sup>	—	—
Difenidol	5,5 × 10 <sup>-9*</sup>	6,5 × 10 <sup>-7</sup>	—
Sila-Difenidol	4,5 × 10 <sup>-10*</sup>	4,5 × 10 <sup>-7</sup>	3 × 10 <sup>-5</sup>
Zahl der Einzelversuche	n = 8	n = 8	n = 10

<sup>a</sup> Mit „ED<sub>50</sub>“ wurden diejenigen Konzentrationen [mol/l] von Difenidol, Sila-Difenidol bzw. Atropin bezeichnet, die eine Abnahme der ursprünglichen Kontraktionsamplituden um 50% bewirkten. Die ED<sub>50</sub> von Atropin unterscheidet sich signifikant (\*) von der für Difenidol gegenüber Carbachol, ebenso besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den entsprechenden Konzentrationen von Difenidol und Sila-Difenidol sowie Sila-Difenidol und Atropin. (2α ≤ 0,05, Rangsummentest nach Wilcoxon). Die beiden Werte der ED<sub>50</sub> für den Histaminantagonismus von Difenidol und Sila-Difenidol unterscheiden sich nicht signifikant, das gleiche gilt für den Antagonismus gegen BaCl<sub>2</sub>.

Die geringste spasmolytische Wirksamkeit zeigen Difenidol und Sila-Difenidol gegenüber Bariumchlorid. Hier scheint jedoch ein anderer Mechanismus vorzuliegen, denn die Konzentrations-Wirkungs-Kurven verlaufen flacher als bei Carbachol und bei Histamin. Sie unterscheiden sich nicht

signifikant voneinander (Wilcoxon-Test). Mit Difenidol konnte keine ED<sub>50</sub> ermittelt werden.

Zusammenfassend kann man aus den vorliegenden Untersuchungen den Schluß ziehen, daß Difenidol ein spezifisches Anticholinergicum ist, dessen Wirksamkeit etwa doppelt so groß ist wie die von Atropin (Tab. IV). Wenn das zentrale C-Atom von Difenidol durch Silicium ersetzt wird, nimmt die Wirksamkeit noch etwa um den Faktor 10 zu. Sila-Difenidol ist damit ungefähr zwanzigmal wirksamer als Atropin. In höheren Konzentrationen ( $1 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-5}$  mol/l) besitzt das Analogengpaar Difenidol/Sila-Difenidol auch eine Antihistaminwirkung. Der BaCl<sub>2</sub>-Antagonismus ist nur sehr schwach ausgeprägt.

## 6. Experimentelles

### 6.1. Synthesen und Konstitutionsbeweise

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert, Wien). – Brechungsindices: Abbé-Refraktometer (Zeiss). – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (60 MHz, interner Standard TMS, δ-Werte in ppm): Jeol C-60-Gerät. – Massenspektren (70 eV, Direkt-einlaß): MS 9-Gerät (AEI, Manchester). – IR-Spektren: Beckman IR 20 A-Gerät.

Alle Reaktionen wurden, wenn nicht anders angegeben, unter einer Schutzgasatmosphäre von trockenem Stickstoff und in absolutierten Lösungsmitteln durchgeführt.

Die Darstellung von *Diphenylsilan* (1) (Sdp. 121 bis 123 °C/14 Torr,  $n_D^{20}$  1,5807; Lit [6]: Sdp. 75 bis 76 °C/0,5 Torr,  $n_D^{20}$  1,5795) und *Diphenyldimethoxysilan* (4) (Sdp. 102–104 °C/0,1 Torr,  $n_D^{20}$  1,5475; Lit. [14]: Sdp. 161 °C/15 Torr,  $n_D^{20}$  1,54474) erfolgte nach Literaturvorschriften ([6] bzw. [14]).

*Diphenylchlorsilan* (2), Rk. (2): Zu 45,8 g (0,22 mol) Phosphorpentachlorid in 250 ml CCl<sub>4</sub> tropft man bei 20 °C unter Rühren rasch eine Lösung von 36,8 g (0,2 mol) 1 in 250 ml CCl<sub>4</sub>, rührt 17 h bei ca. 20 °C, zieht die leicht flüchtigen Stoffe ab und destilliert den Rückstand fraktionierend im Vakuum über eine Vigreux-Kolonne. Ausb. 42,9 g (98,2%), Sdp. 83–85 °C/0,4 Torr, (Lit. [7]: 99–101 °C/1 Torr),  $n_D^{20}$  1,5828 (Lit. [12]: 1,5848).

*3-Piperidinopropyl-diphenylsilan* (3), Rk. (3): Zu 3,55 g (0,146 mol) Magnesiumspänen, die 20 min bei 100 °C getrocknet wurden, werden 5 ml von 35 g THF und 5 ml von 22,8 g (0,141 mol) 1-Chlor-3-piperidinopropan gegeben. Nachdem die Reaktion eingesetzt hat, tropft man den Rest des in dem verbliebenen THF gelösten 1-Chlor-3-piperidinopropan langsam unter leichtem Erwärmen hinzu, rührt noch 1 h bei dieser Temperatur weiter und läßt dann abkühlen. Die auf diese Weise erhaltene Grignard-

Lösung wird bei 20 °C unter Rühren zu einer Lösung von 35,0 g (0,16 mol) 2 in 100 ml Ether und 100 ml Petrolether getropft. Dann rührt man 12 h bei ca. 20 °C und 2 h unter Rückfluß weiter, verdünnt mit 100 ml Ether und tropft dann 75 ml Wasser hinzu. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Danach wäscht man die vereinigten etherischen Extrakte zweimal mit wenig Wasser, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, befreit vom Lösungsmittel und destilliert den Rückstand fraktionierend im Vakuum über eine Vigreux-Kolonne. Ausbeute 30,7 g (70,3%), Sdp. 155–157 °C/0,1 Torr,  $n_D^{20}$  1,5610.

### C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NSi (309,53)

Gef.	C 77,9	H 8,9	N 4,5	Si 8,8
Ber.	C 77,61	H 8,79	N 4,53	Si 9,07

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): δ = 0,7–1,9 (m, 10 H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C und CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 1,9–2,4 (m, 6 H, CCH<sub>2</sub>N), 4,82 (t, J ~ 3–4 Hz, 1 H, SiH), 7,1–7,7 (m, 10 H, SiC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). – MS: m/e = 309 (9%, M<sup>+</sup>), 308 (2%, M<sup>+</sup> – H), 183 (5%, M<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>), 232 (4%, M<sup>+</sup> – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 98 (100%, CH<sub>2</sub>=NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub><sup>+</sup>), u. a. – IR (Flüssigkeitsfilm): 2120 cm<sup>-1</sup> (νSiH).

*3-Piperidinopropyl-diphenyl-methoxysilan* (5), Rk. (6): Zu 5,2 g (0,214 mol) Magnesiumspänen, die 20 min bei 100 °C getrocknet wurden, werden 5 ml von 52 g THF und 5 ml von 33,31 g (0,206 mol) 1-Chlor-3-piperidinopropan gegeben. Nach Einsetzen der Reaktion tropft man den Rest der in dem verbliebenen THF gelösten Base langsam unter leichtem Erwärmen hinzu, rührt 1 h bei dieser Temperatur weiter und läßt dann abkühlen. Anschließend wird das auf diese Weise erhaltene Grignardreagenz bei 20 °C langsam zu einer Lösung von 50,34 g (0,206 mol) 4 in 250 ml Ether getropft. Danach rührt man 16 h bei dieser Temperatur und 12 h unter Rückfluß weiter, filtriert von den ausgefallenen Magnesiumsalzen, wäscht den Niederschlag mit Petrolether, vereinigt Filtrat und Waschlösung und dampft dann die Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird in 500 ml Petrolether (40/65 °C) aufgenommen und die Lösung durch eine weitere Filtration geklärt. Danach befreit man vom Petrolether und destilliert den Rückstand im Vakuum fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne. Ausbeute 55,9 g (79,9%), Sdp. 145–147 °C/0,05 Torr,  $n_D^{20}$  1,5513.

### C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NOSi (339,56)

Gef.	C 73,7	H 8,5	N 4,1
Ber.	C 74,28	H 8,61	N 4,12

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): δ = 0,8–1,9 (m, 10 H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C und CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 1,9–2,5 (m, 6 H, CCH<sub>2</sub>N), 3,43 (s, 3 H, SiOCH<sub>3</sub>), 6,9–7,6 (m, 10 H, SiC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). – MS: m/e = 339 (5%, M<sup>+</sup>), 213 (6%, M<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub><sup>+</sup>), 98 (100%, CH<sub>2</sub>=NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub><sup>+</sup>), u. a.

**3-Piperidinopropyl-diphenyl-silanol** (= *Sila-Difenidol*, **6b**), Rk. (4): Zu einer Lösung von 83,6 mg (1,49 mmol) KOH in 300 ml 96-proz. Ethanol gibt man 9,29 g (0,03 mol) **3** und rührt so lange (ca. 9 h) bei 20 °C, bis die Wasserstoff-Entwicklung abgeklungen ist. Danach zieht man das Lösungsmittel im Vakuum ab, nimmt den Rückstand in 150 ml Petrolether auf, wäscht zweimal mit wenig Wasser und trocknet die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum vollständig abgezogen, der Rückstand in 15 ml Petrolether aufgenommen und mehrere Tage bei -30 °C aufbewahrt. Die sich abscheidenden Kristalle werden abfiltriert und aus Ether umkristallisiert. Ausbeute 6,8 g (69,6%), Schmp. 82–83 °C (Ether).

*C*<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NOSi (325,53)

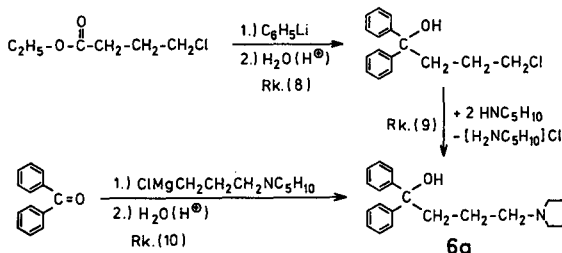
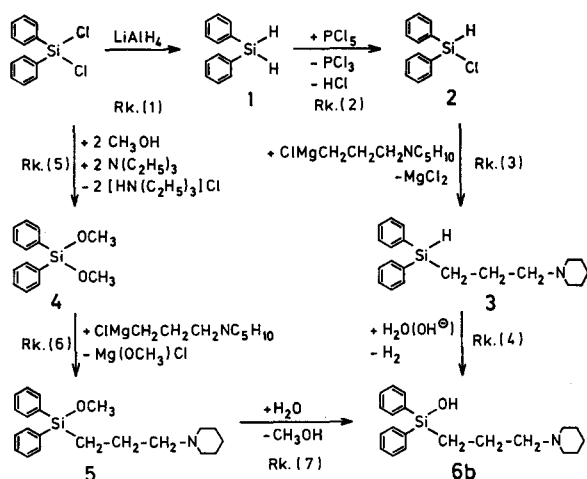
Gef.	C 73,9	H 8,4	N 4,5	Si 8,4
Ber.	C 73,79	H 8,36	N 4,30	Si 8,63

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): δ = 0,8–1,9 (m, 10H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C und CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 2,0–2,5 (m, 6H, CCH<sub>2</sub>N), 6,9–7,7 (m, 10H, SiC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,9 (s, etwas verbreitert, H/D-Austausch mit D<sub>2</sub>O, 1H, SiOH). – MS: *m/e* = 325 (18%, M<sup>+</sup>), 248 (4%, M<sup>+</sup> – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 199 (23%, M<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>), 98 (100%, CH<sub>2</sub> = NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub><sup>+</sup>), u.a. – IR (CCl<sub>4</sub>): νOH (nicht assoziiert) 3680 cm<sup>-1</sup>.

**3-Piperidinopropyl-diphenyl-silanol** (= *Sila-Difenidol*, **6b**), Rk. (7): 17,52 g (51,6 mmol) **5** werden in 85 ml 96-proz. Ethanol gelöst und anschließend mit 21 ml Wasser versetzt. Danach rührt man 17 h bei ca. 20 °C, befreit von den leicht flüchtigen Komponenten im Vakuum, nimmt den öligen Rückstand in 200 ml Ether auf und dampft diesen ebenfalls im Vakuum ab. Der nun feste Rückstand wird anschließend aus Ether umkristallisiert. Ausbeute 14,5 g (86,3%). Die physikalischen und spektroskopischen Daten sind identisch mit den unter Rk. (4) beschriebenen Werten.

### 6.2. Röntgenstrukturanalyse

*C*<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NOSi (**6b**) kristallisiert aus Ether orthorhombisch P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> mit den diffraktometrisch bestimmten Gitterkonstanten *a* = 11,523(1), *b* = 14,366(4), *c* = 11,450(1) Å, *Z* = 4, *M* = 325,5, *D*<sub>ber</sub> = 1,14 g cm<sup>-3</sup>. Die Intensitätsdaten von 1897 symmetrieunabhängigen Reflexen [*F* ≥ 2,0 σ(*F*), 3,0 ≤ 2θ ≤ 135,0°] wurden auf einem Syntex P2<sub>1</sub>-Diffraktometer im θ-2θ-Betrieb gemessen (Mo-K<sub>α</sub>, Graphitmonochromator). Die Struktur wurde durch nicht-zentrosymmetrische direkte Methoden gelöst (SHELX, G. M. Sheldrick) und zu *R* = 0,050 sowie *R*<sub>w</sub> = 0,049 verfeinert. Hierbei waren die Gewichte durch die Zählerstatistik gegeben. Unter der Bedingung *d*(C–H) = 1,08 ± 0,02 Å wurden die Wasserstoffatome frei mit einzelnen isotropen Temperaturfaktoren verfeinert. Die Nichtwasserstoffatome erhielten anisotrope Temperaturfaktoren; für sie wurden komplexe Neutralatom-Formfaktoren verwendet. Die Lageparameter sind aus Tab. I zu entnehmen. Tab. II und III geben Bindungs-



Schema 1. Darstellung von Difenidol (**6a**) und Sila-Difenidol (**6b**).

abstände und -winkel wieder. Die anisotropen Temperaturfaktoren, die Lageparameter der Wasserstoffatome sowie die Strukturdatenliste sind auf Wunsch bei den Autoren (WSS) abrufbar.

### 6.3. Pharmakologische Methodik

Die Versuche wurden mit isolierten Därmen von männlichen bzw. weiblichen Meerschweinchen durchgeführt. Unmittelbar nach Tötung der Tiere wurden mehrere Ileum-Abschnitte von 3 cm Länge entnommen und in ein 100 ml fassendes Badgefäß eingebracht. Alle Versuche wurden in Tyrodelösung durchgeführt, die folgende Zusammensetzung hatte (Konzentrationsangaben [mval/l] der wässrigen Lösung in Klammern): Na<sup>+</sup> (149,3), K<sup>+</sup> (2,7), Ca<sup>++</sup> (3,6), Mg<sup>++</sup> (2,1), Cl<sup>-</sup> (145,4), HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (11,9), H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> (0,4), Glucose 2,0 g/l. Die Badtemperatur betrug 37 °C, die Nährlösung wurde mit Carbogen (95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>) durchperlt. Der pH-Wert betrug 7,4.

Die Darmstücke waren mit einer Seite an einem Plexiglashalter befestigt. Die andere Seite wurde am Hebel eines elektronischen Wegmessers (HF-Modem, Hugo-Sachs-Elektronik) befestigt. Auf diese Weise wurden die Kontraktionen der Darmstücke bei einer Vorbelastung von 0,5 g isotonisch von einem Kompensationsschreiber registriert.

Alle Versuche wurden nach dem gleichen Schema

durchgeführt. Die Agonisten (Carbamoylcholinhydrochlorid, Histamin-dihydrochlorid bzw. Bariumchlorid) wurden in einer Standard-Dosis der Badlösung zugegeben. Anschließend wurden Difenidol bzw. Sila-Difenidol in geometrisch steigenden Dosen solange zugegeben, bis keine meßbaren Kontraktionen mehr nachgewiesen werden konnten. Die Stammlösungen von Difenidol und Sila-Difenidol wurden mit 96-proz. Ethanol hergestellt. Die Verdünnungsreihen wurden ebenfalls mit Ethanol ange-setzt. Blindversuche mit entsprechenden Konzen-trationen des Lösungsmittels ergaben keinen nach-weisbaren Effekt.

Aus den erhaltenen Konzentrations-Wirkungs-Kurven wurde diejenige Dosis ermittelt, die zu einer 50-proz. Abnahme der ursprünglichen Kontraktion führte ( $ED_{50}$ ).

Die Agonisten wurden in folgenden Konzentra-tionen zugesetzt: Carbamoylcholin-hydrochlorid  $3,2 \times 10^{-7}$  mol/l, Histamin-dihydrochlorid  $1 \times 10^{-5}$  mol/l, Bariumchlorid  $1 \times 10^{-3}$  mol/l.

Unser Dank gilt der Bayer AG, Leverkusen, für die Überlassung von Chlorsilanen.

- 
- [1] 13. Mitt., J. Ackermann und U. Wannagat, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, im Druck.
- [2] L. Steiling, R. Tacke und U. Wannagat, *Liebig's Ann. Chem.*, im Druck.
- [3] J. P. Long, F. P. Luduena, B. F. Tullar und A. M. Lands, *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* **117**, 29 (1956).
- [4] H.-J. Bohn und G. Härtfelder, in G. Ehrhart und H. Ruschig (Herausg.): *Arzneimittel*, 2. Aufl., Bd. 2, S. 71–103, Verlag Chemie, Weinheim 1972.
- [5] Dissertation H.-U. Rossée, Technische Universität Braunschweig 1974.
- [6] R. A. Benkeser, H. Landesman und D. J. Foster, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 648 (1952).
- [7] J. Y. Corey und R. West, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2430 (1963).
- [8] Y. Nagai, T. Yoshihara und S. Nakaido, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **40**, 2214 (1967); *C. A.* **68**, 49678 v (1968).
- [9] S. Mawaziny, *J. Chem. Soc. A* **1970**, 1641.
- [10] H. J. Emeléus und S. R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1947**, 1592.
- [11] G. Rabilloud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 2152.
- [12] F. Metras und J. Valade, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 1423.
- [13] K. Hayashi, J. Iyoda und I. Shihara, *J. Organomet. Chem.* **10**, 81 (1967).
- [14] B. Smith, *Doktorsavhandl. Chalmers Tek. Högskola No. 6* (1951); *C. A.* **49**, 909 (1955).
- [15] P. A. Barrett und S. Wilkinson, *Brit. Pat.* 683,950, 1952; *C. A.* **48**, 2112 (1954).
- [16] K. Miescher und A. Marxer, *U. S. Pat.* 2,411,664, 1946; *C. A.* **41**, 6276 (1947).
- [17] N. Camerman und A. Camerman, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8553 (1972).
- [18] N. Camerman und A. Camerman, *Mol. Pharmacol.* **7**, 406 (1971).
- [19] *Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen*, 6. Aufl., S. 125, 1960.
- [20] L. Sachs, *Angewandte Statistik*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1974.