

Sila-Pharmaka, 36<sup>1)</sup>

## Sila-Procyclidin: Eine neue Synthese sowie Untersuchungen zur peripheren und zentralen anticholinergen Wirkung

Reinhold Tacke<sup>\*a</sup>, Jerzy Pikies<sup>a</sup>, Haryanto Linoh<sup>a</sup>, Regine Rohr-Aehle<sup>a</sup> und Sigrid Gönne<sup>b</sup>Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Universität Braunschweig<sup>a</sup>, Hagenring 30, D-3300 BraunschweigByk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Pharmakologische Abt. 2<sup>b</sup>, Byk-Gulden-Straße 2, D-7750 Konstanz

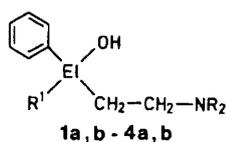
Eingegangen am 11. Juli 1986

Sila-Procyclidin (**1b**) sowie dessen Derivate **2b** (Sila-Trihexyphenidyl), **3b** und **4b** (Sila-Cycrimin) wurden – ausgehend von  $\text{Cl}_3\text{SiCH}_2\text{Cl}$  – durch eine neue, sechsstufige Synthese mit einer Gesamtausbeute von 16 (**1b**), 19 (**2b**), 8 (**3b**) bzw. 7% (**4b**) dargestellt. – Vergleichende in-vivo-Untersuchungen (Maus, per-os-Applikation) hinsichtlich der peripheren und zentralen anticholinergen Wirkung haben gezeigt, daß die Silicium-Verbindung **1b** dem Kohlenstoff-Analogon **1a** (Procyclidin) überlegen ist.

Sila-Pharmaka, 36<sup>1)</sup>. – Sila-Procyclidine: A New Synthesis as well as Investigations of the Peripheral and Central Anticholinergic Activity

Starting with  $\text{Cl}_3\text{SiCH}_2\text{Cl}$ , sila-procyclidine (**1b**) as well as its derivatives **2b** (sila-trihexyphenidyl), **3b**, and **4b** (sila-cycrimine) were prepared by a new six-step synthesis with a total yield of 16 (**1b**), 19 (**2b**), 8 (**3b**) and 7% (**4b**), respectively. – Comparative in vivo investigations (mice, per os administration) with respect to the peripheral and central anticholinergic activity have shown that the silicon compound **1b** is advantageous over the carbon analogue **1a** (procyclidine).

In vorangegangenen Mitteilungen ist über die Synthese<sup>2)</sup> der Silanole **1b** (Sila-Procyclidin), **2b** (Sila-Trihexyphenidyl), **3b** und **4b** (Sila-Cycrimin) sowie über die Ergebnisse vergleichender pharmakologischer in-vitro-Untersuchungen<sup>3–7)</sup> von **1b–4b** und von den entsprechenden Kohlenstoff-Analoga **1a** (Procyclidin), **2a** (Trihexyphenidyl), **3a** bzw. **4a** (Cycrimin) berichtet worden. Im Falle von **1a, b** wurden diese Studien nicht nur mit den Racematen, sondern auch mit den Enantiomeren durchgeführt<sup>5–7)</sup>. In den meisten der untersuchten Fälle zeigten die Silicium-Verbindungen am isolierten Meerschweinchenileum eine größere antimuskarinische Potenz<sup>2)</sup> sowie eine größere pharmakologische Selektivität<sup>3,4)</sup> als ihre Kohlenstoff-Analoga.



**5a:** **1a** · HCl  
**5b:** **1b** · HCl

	El	NR <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>
<b>1a</b>	C		
<b>1b</b>	Si		
<b>2a</b>	C		
<b>2b</b>	Si		
<b>3a</b>	C		
<b>3b</b>	Si		
<b>4a</b>	C		
<b>4b</b>	Si		

Vor dem Hintergrund dieser Befunde erschien es lohnenswert, eine weitere leistungsfähige Synthese zur Darstellung größerer Mengen von **1b–4b** auszuarbeiten und die pharmakologischen Untersuchungen dieser Wirkstoffe auch auf deren in-vivo-Eigenschaften auszudehnen.

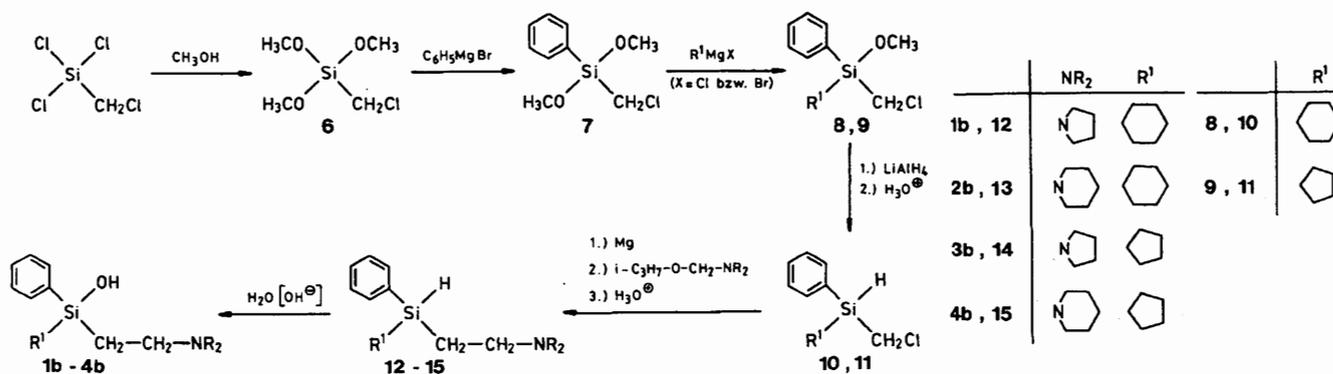
Wir berichten hier über einen neuen synthetischen Zugang zu den Silanolen **1b–4b** sowie über die Ergebnisse

erster vergleichender pharmakologischer in-vivo-Studien von Procyclidin (**1a**) und Sila-Procyclidin (**1b**) – durchgeführt mit den entsprechenden Hydrochloriden **5a** bzw. **5b**.

### Synthesen

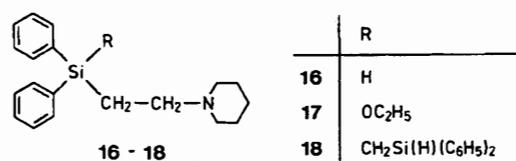
Die Darstellung von **1b–4b** erfolgte – ausgehend von kommerziellem Trichlor(chlormethyl)silan – durch eine sechsstufige Synthese. In Anlehnung an Lit.<sup>10)</sup> wurde zunächst das bereits bekannte (Chlormethyl)trimethoxysilan (**6**) dargestellt, dessen Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid das Phenylsilan **7** lieferte. Dieses wurde mit Cyclohexylmagnesiumchlorid bzw. Cyclopentylmagnesiumbromid in die entsprechenden Cycloalkylsilane **8** und **9** übergeführt, deren weitere Umsetzung mit  $\text{LiAlH}_4$  – gefolgt von einer sauren wäßrigen Aufarbeitung – die Hydridosilane **10** bzw. **11** ergab. Diese wurden dann mit Magnesium in Diethylether zu den entsprechenden Grignard-Reagenzien umgesetzt, deren Reaktion mit Isopropyl(pyrrolidinomethyl)ether bzw. (Piperidinomethyl)isopropylether – gefolgt von saurer wäßriger Aufarbeitung – die entsprechenden (2-Aminoethyl)silane **12–15** lieferte. Deren basenkatalysierte Hydrolyse führte dann zu den Zielverbindungen **1b–4b**.

Die in Lit.<sup>2,9)</sup> beschriebenen Synthesen von **1b–4b** beinhalten als Schlüsselschritt zum Aufbau der jeweiligen  $\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_2$ -Gruppierungen eine Addition der entsprechenden Amine  $\text{HNR}_2$  an die  $\text{Si}-\text{CH}=\text{CH}_2$ -Gruppe geeigneter Zwischenstufen. Abweichend von dieser Strategie wurden die  $\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_2$ -Einheiten in der hier vor-



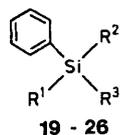
gestellten Synthese durch eine C–C-Verknüpfung entsprechend funktionalisierter Si–C- und C–N-Fragmente aufgebaut. Wir haben uns dabei an eine in Lit.<sup>11)</sup> beschriebene Methode zur Darstellung des [2-(Diethylamino)ethyl]trimethylsilans angelehnt, mußten jedoch in unserem Fall durch geeignete Maßnahmen der Gegenwart der Si–H-Einheiten in den Edukten **10** und **11** sowie in den Produkten **12–15** Rechnung tragen. So war zu bedenken, daß das bei der Umsetzung von Grignard-Reagenzien des Typs  $R_2Si(H)CH_2MgCl$  mit Alkyl(aminomethyl)ethern des Typs  $RO-CH_2-NR_2$  formal entstehende Magnesiumalkoxidchlorid  $Mg(OR)Cl$  („ $RO^\ominus$ “) prinzipiell zu einer Reaktion mit den Si–H-Funktionen der im Reaktionsgemisch befindlichen Spezies fähig sein sollte ( $\equiv Si-H \rightarrow \equiv Si-OR$ ). Vorversuche<sup>12)</sup> zur Darstellung des Silans **16** durch Umsetzung des Grignard-Reagenzes  $(C_6H_5)_2Si(H)CH_2MgCl$  mit dem (Piperidinomethyl)ether  $C_2H_5O-CH_2-NC_5H_{10}$  bestätigten diese Befürchtungen, wie aus dem Nachweis des Nebenproduktes **17** hervorgeht. Als weiteres Nebenprodukt wurde **18** identifiziert, dessen Bildung sich u. a. durch Reaktion von **17** mit  $(C_6H_5)_2Si(H)CH_2MgCl$  deuten ließe. Zwecks Steigerung der Ausbeute von **16** wurde deshalb anstelle des Ethylethers  $C_2H_5O-CH_2-NC_5H_{10}$  der entsprechende Isopropylether eingesetzt – in der Hoffnung, hierdurch die unerwünschte nukleophile Substitution  $\equiv Si-H \rightarrow \equiv Si-OR$  wegen des im Vergleich zum Ethylrest größeren Isopropyl-Substituenten etwas unterdrücken zu können. Es wurde in der Tat eine Steigerung der Ausbeute an **16** beobachtet, weshalb auch zur Darstellung von **12–15** die entsprechenden Isopropylether *iso*- $C_3H_7O-CH_2-NR_2$  eingesetzt wurden. Eine vollständige Unterdrückung der Bildung von Nebenprodukten durch diese und andere Maßnahmen (wie z. B. die Absenkung der Reaktionstemperatur bis auf  $-20^\circ C$ ) gelang jedoch nicht. Es war aber möglich, **12–15** durch eine Kombination von Säulenchromatographie und Vakuumdestillation in befriedigender Reinheit zu isolieren. Obwohl die chromatographische Reinigung an Kieselgel unter schonenden Bedingungen bei  $-20^\circ C$  vorgenommen wurde, ließ sich allerdings eine gewisse Schmälerung der Ausbeute durch Zerstörung der Si–H-Funktionen von **12–15** im Verlauf der Chromatographie nicht vermeiden, wurde aber im Hinblick auf die Gewinnung möglichst reiner Produkte bewußt in Kauf genommen. In Anbetracht der zu lösenden präparativen Probleme waren die erzielten Ausbeuten von **12** (69%), **13**

(65%), **14** (44%) und **15** (54%) – jeweils bezogen auf das eingesetzte **10** bzw. **11** – jedoch befriedigend.



Auch die Darstellung der Silane **10** und **11** bereitete anfangs Schwierigkeiten und bedurfte bis zum Erreichen von Ausbeuten von 70–80% einiger Optimierungsarbeit. Als Nebenprodukte der Umsetzung von **8** und **9** mit  $LiAlH_4$  entstehen die Methylsilane **19** bzw. **20**; bei längeren Reaktionszeiten (vgl. hierzu den exp. Teil) fallen sie sogar als Hauptprodukte an<sup>13)</sup>. Die Bildung von **19** und **20** läßt sich dabei im Sinne einer Folgereaktion von bereits gebildetem **10** bzw. **11** mit  $LiAlH_4$  verstehen ( $\equiv Si-CH_2Cl + \text{„}H^\ominus\text{“} \rightarrow \equiv Si-CH_3 + Cl^\ominus$ ): Kontrollexperimente haben gezeigt, daß sich reines **10** und **11** durch Umsetzung mit  $LiAlH_4$  praktisch vollständig in **19** bzw. **20** überführen lassen und daß das Deuteriosilan **21** (erhältlich durch Umsetzung von **8** mit  $LiAlD_4$ ) mit  $LiAlH_4$  zu dem von **19** abzuleitenden Isotopomeren **22** reagiert. Als alternativer Mechanismus zur Bildung von **19** und **20** bei der Umsetzung von **8** bzw. **9** mit  $LiAlH_4$  wurden zunächst auch die Reaktionssequenzen  $8 \rightarrow 10 \rightarrow 23 \rightarrow 19$  bzw.  $9 \rightarrow 11 \rightarrow 24 \rightarrow 20$  ins Auge gefaßt, wobei die Bildung der Methylsilane **23** und **24** im Sinne einer durch „ $CH_3O^\ominus$ “ induzierten 1,2-Hydridverschiebung vom Si- zum benachbarten C-Atom der  $CH_2Cl$ -Gruppe – gefolgt von einer  $Cl^\ominus$ -Abspaltung – zu verstehen wäre (Bildung von „ $CH_3O^\ominus$ “-Äquivalenten durch die Reaktion  $\equiv Si-OCH_3 + \text{„}H^\ominus\text{“} \rightarrow \equiv Si-H + \text{„}CH_3O^\ominus\text{“}$ ; zum Thema „baseninduzierte 1,2-Hydridverschiebungen“ vgl. Lit.<sup>14)</sup>). Reaktionsfolgen dieser Art schließen wir jedoch aufgrund des folgenden Befundes aus: Setzt man das Deuteriosilan **21** in Gegenwart von Dimethoxymethylphenylsilan mit einem Überschuß an  $LiAlH_4$  um (vgl. exp. Teil), so erhält man als einzige  $^1H$ -NMR-spektroskopisch nachweisbare Produkte **22** und Methylphenylsilan, d. h. die gemäß  $C_6H_5(CH_3)Si(OCH_3)_2 + 2 \text{„}H^\ominus\text{“} \rightarrow C_6H_5(CH_3)SiH_2 + 2 \text{„}CH_3O^\ominus\text{“}$  gebildeten „ $CH_3O^\ominus$ “-Äquivalente reagieren nicht mit **21** im Sinne einer 1,2-Deuteridverschiebung zu **25**; das von **19** bzw. **22** abzuleitende Isotopomere **26**, das als

Produkt einer Folgereaktion von **25** mit  $\text{LiAlH}_4$  zu erwarten gewesen wäre, konnte nicht nachgewiesen werden.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
19		H	CH <sub>3</sub>	23		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
20		H	CH <sub>3</sub>	24		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
21		D	CH <sub>2</sub> Cl	25		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> D
22		D	CH <sub>3</sub>	26		H	CH <sub>2</sub> D

Die übrigen, hier nicht näher diskutierten Syntheseschritte zur Darstellung von **1b–4b** bereiteten keine nennenswerten Schwierigkeiten. Die meisten der erzielten Ausbeuten waren zufriedenstellend; um Optimierung haben wir uns nicht bemüht. Die Gesamtausbeuten von **1b–4b** – bezogen auf das eingesetzte Trichlor(chlormethyl)silan – betragen 16, 19, 8 bzw. 7%. Das Synthesekonzept ist damit zur Darstellung größerer Mengen der Wirkstoffe geeignet, wie man sie für umfangreichere pharmakologische Studien benötigt.

### Pharmakologische Untersuchungen

Nachdem Procyclidin (**1a**) und Sila-Procyclidin (**1b**) bereits ausführlicheren in-vitro-Untersuchungen unterzogen worden sind<sup>3–7</sup>, haben wir uns nun für die in-vivo-Eigenschaften dieser Verbindungen interessiert. Bestimmungen der Verteilungskoeffizienten von **1a** und **1b** zwischen 1-Octanol und Wasser (pH = 7.4, Phosphatpuffer; vgl. exp. Teil) ergaben, daß die Kohlenstoff-Verbindung ( $\text{lg}P = 1.94 \pm 0.06$ ) eine etwas größere Lipophilie als das Sila-Analogon ( $\text{lg}P = 1.68 \pm 0.04$ ) besitzt, die Größenordnungen der Verteilungskoeffizienten jedoch vergleichbar sind. Unter

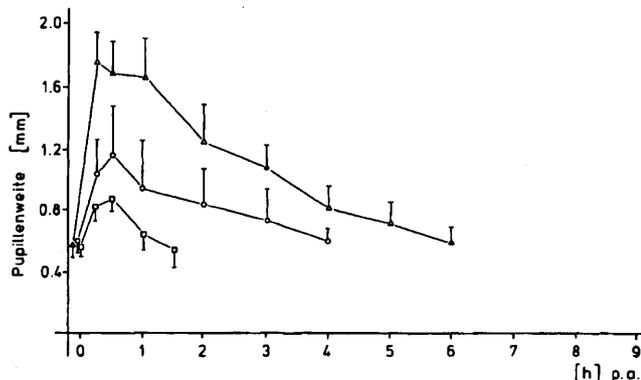


Abb. 1. Einfluß von 5 ( $\square$ ), 10 ( $\circ$ ) oder 25 mg/kg ( $\Delta$ ) Procyclidin (**1a**) auf die Pupillenweite der Maus nach per-os-Applikation des Hydrochlorids **5a**. Angegeben sind die Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung) der Pupillenweite für die einzelnen Meßzeitpunkte.

Einbeziehung der Ergebnisse der bisher durchgeführten in-vitro-Untersuchungen durfte deshalb mit prinzipiell ähnlichen, aber eventuell dennoch experimentell unterscheidbaren in-vivo-Eigenschaften gerechnet werden.

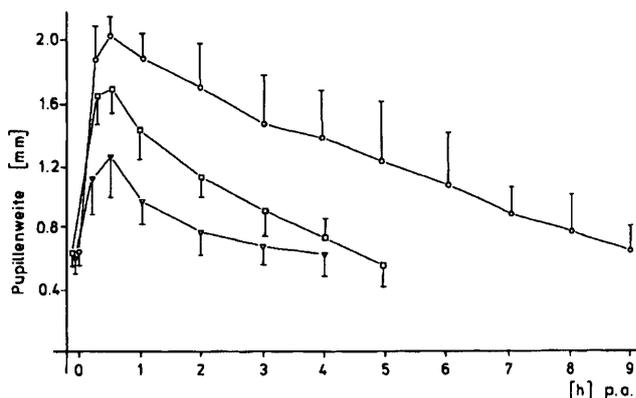


Abb. 2. Einfluß von 2.5 ( $\nabla$ ), 5 ( $\square$ ) oder 10 mg/kg ( $\circ$ ) Sila-Procyclidin (**1b**) auf die Pupillenweite der Maus nach per-os-Applikation des Hydrochlorids **5b**. Angegeben sind die Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung) der Pupillenweite für die einzelnen Meßzeitpunkte.

Tab. 1. Dosis-abhängiger Einfluß von Procyclidin (**1a**) und Sila-Procyclidin (**1b**) auf die Pupillenweite der Maus nach per-os-Applikation der entsprechenden Hydrochloride **5a** bzw. **5b**

Dosis <sup>a)</sup> p.o. [mg/kg]	Vergrößerung der Pupillenweite <sup>b)</sup> [%] Procyclidin	Sila-Procyclidin
1.0		13 (0–67) ns
2.5	10 (0–38) ns	104 (57–200) <sup>+++</sup>
5.0	55 (0–100) <sup>+++</sup>	183 (129–275) <sup>+++</sup>
10.0	90 (17–268) <sup>+++</sup>	219 (143–300) <sup>+++</sup>
25.0	226 (117–350) <sup>+++</sup>	

<sup>a)</sup> Bezogen auf **1a** bzw. **1b**. – <sup>b)</sup> Angegeben sind die Mittelwerte (in Klammern Minima und Maxima) der 30 min p.a. gemessenen prozentualen Erweiterungen der Pupillenweite – bezogen auf den Ausgangswert (= 100%). – Statistik: abhängiger T-Test, einseitige Ablesung [ns: nicht signifikant, <sup>+++</sup>:  $p \leq 0.001$ ]. – Aus den Dosis-Wirkungs-Kurven bestimmte Dosen, die 30 min p.a. den Durchmesser der Pupille um 100% erweitern (statistische Absicherung nach dem T-Test): 12 (**1a**) bzw. 5 mg/kg (**1b**).

Procyclidin und Sila-Procyclidin wurden als Hydrochloride **5a** bzw. **5b** bezüglich ihrer peripheren anticholinergen Eigenschaften an der Maus nach per-os-Applikation vergleichend untersucht. Zur Erfassung der peripheren Wirkungen (vgl. hierzu auch Lit.<sup>15,16</sup>) wurden der dilatierende Einfluß auf die Pupille sowie die Hemmung der cholinerg induzierten Speichelsekretion bestimmt (Stimuli: Carbachol, Tremorin bzw. Oxotremorin). Procyclidin und Sila-Procyclidin zeigten dabei eine Dosis-abhängige Minderung der peripheren cholinergen Effekte; sie lösten eine mydriatische Wirkung aus (Abb. 1 und 2, Tab. 1) und führten zu einer Hemmung der Speichelsekretion (Tab. 2 und 3).

Die Silicium-Verbindung **1b** erwies sich gegenüber dem Kohlenstoff-Analogon **1a** hinsichtlich Stärke und Dauer der mydriatischen Wirkung als signifikant besser. Die Wirkungsmaxima beider Substanzen lagen bei 15–30 Minuten

Tab. 2. Dosis-abhängiger Einfluß von Procyclidin (**1a**) und Sila-Procyclidin (**1b**) auf die Hemmung der Carbachol-, Tremorin- bzw. Oxotremorin-induzierten Salivation bei der Maus nach vorheriger per-os-Applikation der entsprechenden Hydrochloride **5a** bzw. **5b**

Dosis <sup>a)</sup> p.o. [mg/kg]	Salivations-Hemmung <sup>b)</sup> [%] durch Procyclidin			Salivations-Hemmung <sup>b)</sup> [%] durch Sila-Procyclidin		
	Carbachol	Tremorin	Oxotremorin	Carbachol	Tremorin	Oxotremorin
1.0	4 ns		6 ns	32 <sup>+</sup>	25 ns	19 ns
1.5					37 <sup>+</sup>	
2.5		15 ns	25 ns		90 <sup>+++</sup>	56 <sup>+</sup>
5.0	14 ns	35 <sup>+</sup>	19 ns	54 <sup>++</sup>	100 <sup>+++</sup>	100 <sup>+++</sup>
10.0	39 <sup>+</sup>	80 <sup>+++</sup>	69 <sup>+++</sup>	89 <sup>+++</sup>		
25.0	79 <sup>+++</sup>	100 <sup>+++</sup>		100 <sup>+++</sup>		
50.0			94 <sup>+++</sup>			

<sup>a)</sup> Bezogen auf **1a** bzw. **1b**. – <sup>b)</sup> Angegeben sind die prozentualen Hemmungen – bezogen auf die Tageskontrollen (= 100); vgl. hierzu den exp. Teil. – Statistik: Uleman-Test<sup>20</sup>, einseitig (ns: nicht signifikant, <sup>+</sup>:  $p \leq 0.05$ , <sup>++</sup>:  $p \leq 0.01$ , <sup>+++</sup>:  $p \leq 0.001$ ).

Tab. 3. ED<sub>50</sub>-Werte<sup>a)</sup> [mg/kg] der Speichelsekretionshemmung durch Procyclidin (**1a**) und Sila-Procyclidin (**1b**) an der Maus nach per-os-Applikation der entsprechenden Hydrochloride **5a** bzw. **5b**

Agonist	Procyclidin	Sila-Procyclidin	Signifikanz $p$	Wirkungsunterschied <sup>b)</sup>
Carbachol	13.8	2.8	0.01	4.9
Tremorin	5.8	1.3	0.01	4.5
Oxotremorin	8.2	1.8	0.05	4.6

<sup>a)</sup> Bezogen auf **1a** bzw. **1b**; für weitere Einzelheiten vgl. den exp. Teil. – <sup>b)</sup> Quotient der ED<sub>50</sub>-Werte von **1a** und **1b**.

p.a. Die Erweiterung der Pupille 30 Minuten p.a. um 100% wurde bei **1a** mit 12 mg/kg, bei **1b** mit nur 5 mg/kg erreicht. Das Ende der Wirkung war nach der niedrigsten Dosis bei **1a** (5 mg/kg) nach 2 Stunden, bei **1b** (2.5 mg/kg) jedoch erst nach 4 Stunden p.a. erreicht (Abb. 1 und 2).

Die Silicium-Verbindung **1b** zeigte auch eine stärkere Hemmung der cholinerg induzierten Salivation (Stimuli: Carbachol, Tremorin und Oxotremorin) als das Kohlenstoff-Analogon **1a**. Die entsprechenden ED<sub>50</sub>-Werte (vgl. Tab. 3) unterscheiden sich etwa um den Faktor 4 bis 5.

Auch im Physostigmin-Test (Schutzwirkung der Testsubstanzen vor einer letalen Physostigminwirkung; orientierende Untersuchungen) an der Maus, in dem neben einer peripheren Komponente hauptsächlich die zentrale anticholinerge Wirkung erfaßt wird, zeigte die Silicium-Verbindung **1b** nach per-os-Applikation eine etwas stärkere Wirkung als **1a**<sup>17)</sup>; das gleiche Bild ergab sich beim Vergleich der Analoga **2a**, **2b**<sup>17)</sup>. **1b** zeigte darüber hinaus auch an anderen in-vivo-Modellen zur Erfassung der zentralen anticholinergen Wirkung (Hemmung des Arecolin- bzw. Tremorin-induzierten Tremors) nach per-os-Verabreichung eine gewisse Überlegenheit gegenüber **1a**<sup>18)</sup>.

Nachdem bereits früher durch in-vitro-Untersuchungen die im Vergleich zum Procyclidin größere Affinität von Sila-Procyclidin zu muskarinischen Acetylcholinrezeptoren aufgezeigt werden konnte, ließ sich nun auch die Überlegenheit der Silicium-Verbindung bezüglich der anticholinergen in-vivo-Eigenschaften nachweisen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung

dieser Arbeit sowie der Bayer AG, Leverkusen und Wuppertal-Elberfeld, für die großzügige Unterstützung durch Chemikalienspenden. Herrn Prof. Dr. L. Ernst, GBF, Braunschweig-Stöckheim, gilt unser Dank für die Messung der NMR-Spektren und für die Unterstützung bei deren Interpretation. J. P. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Forschungsstipendium.

## Experimenteller Teil

### a) Synthesen

Schmp. (unkorr.): Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert). – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (400 und 300 MHz) sowie <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (100.6 und 75.5 MHz): Geräte WM-400 bzw. AM-300 (Fa. Bruker). – IR-Spektren: AccuLab-9-Gerät (Fa. Beckman). – Massenspektren (70 eV; angegeben sind jeweils das Molekül-Ion und das Fragment mit der größten relativen Intensität): CH-7-Gerät (Fa. Varian-MAT).

*Ausgangsverbindungen:* Isopropyl(pyrrolidinomethyl)ether und (Piperidinomethyl)isopropylether wurden in Anlehnung an eine in Lit.<sup>19)</sup> beschriebene Methode zur Darstellung von Alkyl(amino-methyl)ethern hergestellt.

*Die Synthesen der Silicium-Verbindungen* wurden in wasserfreier Lösungsmitteln (Ausnahme: Hydrolyse von **12–15**) unter trockenem Stickstoff als Schutzgas durchgeführt. – Der Siedebereich des verwendeten Petrolethers betrug 40–65°C.

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Cyclohexylphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silanol (Sila-Procyclidin, 1b), Cyclohexylphenyl(2-piperidinoethyl)silanol (Sila-Trihexyphenidyl, 2b), Cyclopentylphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silanol (3b) und Cyclopentylphenyl(2-piperidinoethyl)silanol (Sila-Cycrimin, 4b):* Eine Lösung von 4 mmol **12**, **13**, **14** bzw. **15** in 20 ml Tetrahydrofuran (THF) wurde mit einer Lösung von 50 mg KOH in 2 ml Wasser versetzt und anschließend 36 h (**12**) bzw. 24 h (**13–15**) bei 20°C gerührt. Man verdampfte das Lösungsmittel i. Vak., versetzte den Rückstand mit 25 ml Dichlormethan, extrahierte dreimal mit je 5 ml Wasser, trocknete die organische Phase mit wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, befreite i. Vak. vom Lösungsmittel und kristallisierte den festen Rückstand aus Ether/THF (3:1) (**1b**, **3b**), Ether/Petrolether (1:1) (**2b**) bzw. Ether/Petrolether (1:3) (**4b**). Umkristallisation aus den o.g. Lösungsmittelgemischen führte zu <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch reinen Produkten, deren Eigenschaften mit den in Lit.<sup>2)</sup> für diese Verbindungen beschriebenen übereinstimmten. Die Ausbeuten nach der Umkristallisation betragen 64 (**1b**), 82 (**2b**), 68 (**3b**) bzw. 49% (**4b**).

*Cyclohexylphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silanol-hydrochlorid (Sila-Procyclidin-hydrochlorid, 5b):* Zu einer Lösung von 100 mg (0.33

mmol) **1b** in 15 ml THF/Ether (1:2) gab man unter Rühren bei Raumtemp. 0.7 ml einer 0.5 N etherischen HCl-Lösung ( $\approx$  0.35 mmol HCl), rührte 5 min bei dieser Temp. weiter, filtrierte das ausgefallene Salz ab, wusch dieses mit Ether und kristallisierte aus 2-Propanol/Ether (1:1) um. Ausb. 110 mg (98%), weiße Kristalle vom Schmp. 116–117°C. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.4\text{--}2.3$  (m, 17H;  $\text{SiCH}_2\text{C}$ ,  $\text{SiCHC}_2$  und  $\text{CCH}_2\text{C}$ ), 2.4–4.0 (m, 6H;  $\text{CCH}_2\text{N}$ ), 5.1 (s, verbreitert, 1H; OH), 7.2–7.8 (m, 5H;  $\text{SiC}_6\text{H}_5$ ), NH-Resonanz nicht lokalisiert.

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{ClNOSi}$  (340.0) Ber. C 63.59 H 8.89 N 4.12 Si 8.26  
Gef. C 63.7 H 9.0 N 4.1 Si 8.1

(*Chlormethyl*)trimethoxysilan (**6**): Darstellung in Anlehnung an Lit.<sup>10</sup>, jedoch ohne Verwendung eines HCl-Akzeptors: Zu einer Lösung von 220 g (1.2 mol) Trichlor(chlormethyl)silan in 360 ml Petrolether, in die ein kräftiger Stickstoffstrom eingeleitet wurde, wurden bei  $-30^\circ\text{C}$  innerhalb von 1.5 h unter Rühren 138 g (4.3 mol) Methanol getropft. Anschließend rührte man noch 2 h bei Raumtemp. weiter und destillierte dann die leichtflüchtigen Komponenten ab, wobei weiterhin Stickstoff eingeleitet wurde. Der Rückstand wurde unter Normaldruck über eine Vigreux-Kolonne fraktionierend destilliert; Ausb. 169 g (83%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. ca.  $140^\circ\text{C}$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.83$  (s, 2H;  $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 3.64 (s, 9H;  $\text{OCH}_3$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.3$  (t,  $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 50.6 (q, 3C,  $\text{OCH}_3$ ).

(*Chlormethyl*)dimethoxyphenylsilan (**7**): Zu einer Lösung von 49.5 g (0.29 mol) **6** in 150 ml Ether tropfte man innerhalb von 5 h bei  $20^\circ\text{C}$  eine aus 7.05 g (0.29 mol) Magnesium, 45.5 g (0.29 mol) Brombenzol und 100 ml Ether hergestellte Grignard-Lösung. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemp. und dann 4 h unter Rückfluß gerührt, das Lösungsmittel bei  $30^\circ\text{C}/10$  Torr verdampft und der Rückstand mit 300 ml Petrolether versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne fraktionierend destilliert; Ausb. 42.3 g (67%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp.  $78\text{--}79^\circ\text{C}/2$  Torr. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.98$  (s, 2H;  $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 3.64 (s, 6H;  $\text{OCH}_3$ ), 7.3–7.7 (m, 5H;  $\text{SiC}_6\text{H}_5$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.2$  (t,  $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 51.2 (q, 2C,  $\text{OCH}_3$ ), 128.0 (d, 2C,  $\text{C}_m$ ), 130.1 (s,  $\text{C}_i$ ), 130.8 (d,  $\text{C}_p$ ), 134.5 (d, 2C,  $\text{C}_o$ ). — MS:  $m/z = 216/218$  (9%/3%,  $\text{M}^+$ ), 167 (100%,  $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$ ).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{Si}$  (216.7) Ber. C 49.88 H 6.05 Cl 16.36 Si 12.96  
Gef. C 49.8 H 6.0 Cl 16.1 Si 12.7

(*Chlormethyl*)cyclohexylmethoxyphenylsilan (**8**): Zu 5.9 g (0.243 mol) Magnesium (durch kurzzeitiges Erhitzen unter  $\text{N}_2$  aktiviert) wurden bei Raumtemp. 10 ml Ether und 2 ml von insgesamt 27.3 g (0.23 mol) frisch destilliertem Cyclohexylchlorid sowie ein Körnchen Iod gegeben (ohne Rühren). Nach Anspringen der Reaktion wurde der Rest des Cyclohexylchlorids — gelöst in 70 ml Ether — unter Rühren so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch gelinde siedete. Man ließ 2 h unter Rückfluß rühren, danach auf Raumtemp. abkühlen und tropfte dann die so erhaltene Grignard-Lösung bei  $20^\circ\text{C}$  innerhalb von 2 h unter Rühren zu einer Lösung von 43.35 g (0.20 mol) **7** in 500 ml Ether. Man rührte 12 h bei Raumtemp. und 4 h unter Rückfluß, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., versetzte den Rückstand mit 500 ml Petrolether, filtrierte den Niederschlag ab, befreite das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel und destillierte den Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne; Ausb. 44.7 g (83%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp.  $108\text{--}109^\circ\text{C}/0.3$  Torr. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.1\text{--}1.4$  und  $1.6\text{--}1.9$  (m, 11H;  $\text{SiC}_6\text{H}_{11}$ ), 3.10 ( $\delta_A$ ) und 3.13 ( $\delta_B$ ) (AB-System,  $J_{AB} = 14.2$  Hz, 2H;  $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 3.60 (s, 3H;  $\text{OCH}_3$ ), 7.3–7.6 (m, 5H;  $\text{SiC}_6\text{H}_5$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.1$  (d, C-1 von  $\text{SiC}_6\text{H}_{11}$ ), 26.1 (t,  $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 26.6 (2C), 26.7, 27.7 (2C) (alle t, C-2 bis C-6 von

$\text{SiC}_6\text{H}_{11}$ ), 51.9 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 128.0 (d, 2C,  $\text{C}_m$ ), 130.1 (d,  $\text{C}_p$ ), 132.5 (s,  $\text{C}_i$ ), 134.3 (d, 2C,  $\text{C}_o$ ). — MS:  $m/z = 268/270$  (<1%,  $\text{M}^+$ ), 219 (100%,  $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$ ).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClOSi}$  (268.9) Ber. C 62.54 H 7.87 Cl 13.19 Si 10.45  
Gef. C 62.9 H 7.9 Cl 13.3 Si 10.5

(*Chlormethyl*)cyclopentylmethoxyphenylsilan (**9**): Zu einer Lösung von 106.2 g (0.49 mol) **7** in 1 l Ether wurde bei  $0^\circ\text{C}$  unter Rühren innerhalb von 2 h eine aus 12.0 g (0.49 mol) Magnesium, 74.5 g (0.5 mol) frisch destilliertem Cyclopentylbromid und 200 ml Ether hergestellte Grignard-Lösung<sup>9</sup> getropft. Anschließend rührte man 12 h bei Raumtemp. und 4 h unter Rückfluß und arbeitete dann analog zur Darstellung von **8** auf; Ausb. 85 g (68%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp.  $101\text{--}102^\circ\text{C}/0.05$  Torr. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.3\text{--}2.0$  (m, 9H;  $\text{SiC}_5\text{H}_9$ ), 3.08 ( $\delta_A$ ) und 3.12 ( $\delta_B$ ) (AB-System,  $J_{AB} = 14.1$  Hz, 2H;  $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 3.60 (s, 3H;  $\text{OCH}_3$ ), 7.3–7.7 (m, 5H;  $\text{SiC}_6\text{H}_5$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.3$  (d, C-1 von  $\text{SiC}_5\text{H}_9$ ), 26.75 (t,  $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 26.8, 26.9, 27.4 (2C) (alle t, C-2 bis C-5 von  $\text{SiC}_5\text{H}_9$ ), 51.9 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 127.9 (d, 2C,  $\text{C}_m$ ), 130.1 (d,  $\text{C}_p$ ), 132.9 (s,  $\text{C}_i$ ), 134.2 (d, 2C,  $\text{C}_o$ ). — MS:  $m/z = 254/256$  (<1%,  $\text{M}^+$ ), 205 (100%,  $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClOSi}$  (254.8) Ber. C 61.27 H 7.51 Cl 13.91 Si 11.02  
Gef. C 61.3 H 7.6 Cl 13.9 Si 10.9

(*Chlormethyl*)cyclohexylphenylsilan (**10**): Eine Lösung von 67.2 g (0.25 mol) **8** in 250 ml Ether wurde bei  $0^\circ\text{C}$  über einen Zeitraum von 4 h portionsweise mit insgesamt 6.14 g (0.16 mol)  $\text{LiAlH}_4$  versetzt [nach einer Anfangsdosis von 500 mg wurden dem Reaktionsgemisch alle 15 min ca. 350 mg  $\text{LiAlH}_4$  zugesetzt]. Anschließend rührte man noch 6 h bei  $0^\circ\text{C}$  weiter und tropfte dann das Reaktionsgemisch unter starkem Rühren vorsichtig in ein auf  $0^\circ\text{C}$  temperiertes Zweiphasensystem aus 220 ml 10proz. Salzsäure und 200 ml Ether. Die etherische Phase wurde abgetrennt, dreimal mit Wasser extrahiert, mit  $\text{CaSO}_4 \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$  getrocknet und dann bei ca. 30 Torr vom Ether befreit. Die fraktionierende Vakuumdestillation des Rückstandes über eine Vigreux-Kolonne (20 cm) lieferte neben 6 g **19** (Sdp.  $64\text{--}68^\circ\text{C}/0.02$  Torr) 46.5 g (Ausb. 78%) **10**; farblose Flüssigkeit, Sdp.  $88\text{--}90^\circ\text{C}/0.02$  Torr. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.1\text{--}2.0$  (m, 11H;  $\text{SiC}_6\text{H}_{11}$ ), 3.08 (d,  $\delta_A = \delta_B$ ,  $^3J_{\text{H,H}} = 2.8$  Hz, 2H;  $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 4.30 (m, 1H; SiH), 7.3–7.6 (m, 5H;  $\text{SiC}_6\text{H}_5$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.5$  (d, C-1 von  $\text{SiC}_6\text{H}_{11}$ ), 25.7 (t,  $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 26.7, 27.8 (2C), 28.1 (2C) (alle t, C-2 bis C-6 von  $\text{SiC}_6\text{H}_{11}$ ), 128.0 (d, 2C,  $\text{C}_m$ ), 129.9 (d,  $\text{C}_p$ ), 132.1 (s,  $\text{C}_i$ ), 135.1 (d, 2C,  $\text{C}_o$ ). — IR (Film):  $2115 \text{cm}^{-1}$  (SiH). — MS:  $m/z = 238/240$  (47%/18%,  $\text{M}^+$ ), 189 (100%,  $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClSi}$  (238.8) Ber. C 65.38 H 8.02 Cl 14.84 Si 11.76  
Gef. C 65.7 H 8.2 Cl 15.0 Si 11.7

(*Chlormethyl*)cyclopentylphenylsilan (**11**): In Analogie zur Darstellung von **10** durch Umsetzung einer Lösung von 63.7 g (0.25 mol) **9** in 250 ml Ether mit 6.14 g (0.16 mol)  $\text{LiAlH}_4$ . Die Vakuumdestillation lieferte neben 8 g **20** (Sdp.  $78\text{--}80^\circ\text{C}/0.2$  Torr) 41.5 g (Ausb. 74%) **11**; farblose Flüssigkeit, Sdp.  $73\text{--}74^\circ\text{C}/0.05$  Torr. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.2\text{--}2.0$  (m, 9H;  $\text{SiC}_5\text{H}_9$ ), 3.08 (d,  $\delta_A = \delta_B$ ,  $^3J_{\text{H,H}} = 2.7$  Hz, 2H;  $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 4.38 (m, 1H; SiH), 7.2–7.7 (m, 5H;  $\text{SiC}_6\text{H}_5$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.6$  (d, C-1 von  $\text{SiC}_5\text{H}_9$ ), 26.6 (t,  $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 26.8, 26.9, 28.8 (2C) (alle t, C-2 bis C-5 von  $\text{SiC}_5\text{H}_9$ ), 127.9 (d, 2C,  $\text{C}_m$ ), 129.9 (d,  $\text{C}_p$ ), 132.6 (s,  $\text{C}_i$ ), 135.0 (d, 2C,  $\text{C}_o$ ). — IR (Film):  $2115 \text{cm}^{-1}$  (SiH). — MS:  $m/z = 224/226$  (14%/5%,  $\text{M}^+$ ), 175 (100%,  $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$ ).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClSi}$  (224.8) Ber. C 64.11 H 7.62 Cl 15.77 Si 12.49  
Gef. C 63.6 H 7.7 Cl 15.9 Si 12.8

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Cyclohexylphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silan (**12**), Cyclohexylphenyl(2-piperidinoethyl)si-

lan (13), Cyclopentylphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silan (14) und Cyclopentylphenyl(2-piperidinoethyl)silan (15): Zu 1.12 g (46 mmol) Magnesium tropfte man unter Rühren 5 ml einer Lösung von insgesamt 43 mmol **10** bzw. **11** in 50 ml Ether, startete die Reaktion durch Zugabe eines Körnchens Iod und tropfte dann den Rest der Lösung so hinzu, daß das Reaktionsgemisch schwach siedete. Anschließend wurde 30 min unter Rückfluß und weitere 30 min bei Raumtemp. gerührt. Die so erhaltene Grignard-Lösung wurde dann bei  $-20$  bis  $-10^\circ\text{C}$  innerhalb von 10 min unter Rühren zu einer Lösung von 43 mmol Isopropyl(pyrrolidinomethyl)ether bzw. (Piperidinomethyl)isopropylether in 75 ml Ether getropft. Man rührte 30 min bei  $-20$  bis  $-10^\circ\text{C}$  weiter, erwärmte das Reaktionsgemisch rasch auf Raumtemp. und versetzte sofort mit 100 ml Ether und dann mit 100 ml einer 6proz. wäßrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung. Nach intensivem Schütteln wurde die etherische Phase abgetrennt, dreimal mit Wasser extrahiert, mit  $\text{CaSO}_4 \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$  getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde im Kugelrohrverdampfer (Ofentemp. bis max.  $120^\circ\text{C}$ , 0.01 Torr) destilliert und das resultierende Destillat anschließend in 2-g-Portionen durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (Fa. Merck) bei  $-20^\circ\text{C}$  weiter gereinigt [Säulendurchmesser und Füllhöhe: 2 bzw. 15 cm; Eluens: Ether/Petrolether im Volumenverhältnis 1:1 (**12**, **13**), 1:3 (**14**) bzw. 1:4 (**15**)]. Die produkthaltigen Fraktionen ( $^1\text{H-NMR}$ -Kontrolle) wurden vereinigt, vom Lösungsmittel befreit und einer abschließenden Vakuumdestillation im Kugelrohrverdampfer (eventuell auch über eine kurze Vigreux-Kolonne) unterworfen. Die Ausb. an  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch reinem Produkt betrug 69 (**12**), 65 (**13**), 44 (**14**) bzw. 54% (**15**).

**12**: Sdp.  $138-140^\circ\text{C}/0.1$  Torr. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.9-1.9$  (m, 17H;  $\text{SiCH}_2\text{C}$ ,  $\text{SiCHC}_2$  und  $\text{CCH}_2\text{C}$ ), 2.3–2.6 (m, 6H;  $\text{CCH}_2\text{N}$ ), 4.10 (m, 1H; SiH), 7.3–7.6 (m, 5H;  $\text{SiC}_6\text{H}_5$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.6$  (t,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 23.5 (t, 2C, C-3,4 von  $\text{NC}_4\text{H}_8$ ), 23.6 (d, C-1 von  $\text{SiC}_6\text{H}_{11}$ ), 26.8, 27.9 (2C), 28.4 (2C) (alle t, C-2 bis C-6 von  $\text{SiC}_6\text{H}_{11}$ ), 52.1 (t,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 53.6 (t, 2C, C-2,5 von  $\text{NC}_4\text{H}_8$ ), 127.7 (d, 2C,  $\text{C}_m$ ), 129.1 (d,  $\text{C}_p$ ), 134.6 (s,  $\text{C}_i$ ), 135.0 (d, 2C,  $\text{C}_o$ ). — IR (Film):  $2100 \text{ cm}^{-1}$  (SiH). — MS:  $m/z = 287$  (19%,  $\text{M}^+$ ), 84 (100%,  $\text{CH}_2 = \text{NC}_4\text{H}_8^+$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NSi}$  (287.5) Ber. C 75.19 H 10.17 N 4.87 Si 9.77  
Gef. C 75.2 H 10.2 N 4.7 Si 9.6

**13**: Sdp.  $135-138^\circ\text{C}/0.01$  Torr. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.9-1.9$  (m, 19H;  $\text{SiCH}_2\text{C}$ ,  $\text{SiCHC}_2$  und  $\text{CCH}_2\text{C}$ ), 2.2–2.6 (m, 6H;  $\text{CCH}_2\text{N}$ ), 4.10 (m, 1H; SiH), 7.3–7.6 (m, 5H;  $\text{SiC}_6\text{H}_5$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.4$  (t,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 23.7 (d, C-1 von  $\text{SiC}_6\text{H}_{11}$ ), 24.6 (C-4 von  $\text{NC}_5\text{H}_{10}$ ), 26.0 (2C) (C-3,5 von  $\text{NC}_5\text{H}_{10}$ ), 26.8, 27.8 (2C), 28.4 (2C) (alle t, C-2 bis C-6 von  $\text{SiC}_6\text{H}_{11}$ ), 53.9 (t, 2C, C-2,6 von  $\text{NC}_5\text{H}_{10}$ ), 54.9 (t,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 127.5 (d, 2C,  $\text{C}_m$ ), 128.9 (d,  $\text{C}_p$ ), 134.7 (s,  $\text{C}_i$ ), 134.9 (d, 2C,  $\text{C}_o$ ). — IR (Film):  $2100 \text{ cm}^{-1}$  (SiH). — MS:  $m/z = 301$  (2%,  $\text{M}^+$ ), 98 (100%,  $\text{CH}_2 = \text{NC}_5\text{H}_{10}^+$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NSi}$  (301.5) Ber. C 75.68 H 10.36 N 4.64 Si 9.31  
Gef. C 76.1 H 10.3 N 4.5 Si 9.3

**14**: Sdp.  $130-133^\circ\text{C}/0.1$  Torr. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.1-1.9$  (m, 15H;  $\text{SiCH}_2\text{C}$ ,  $\text{SiCHC}_2$  und  $\text{CCH}_2\text{C}$ ), 2.3–2.6 (m, 6H;  $\text{CCH}_2\text{N}$ ), 4.19 (m, 1H; SiH), 7.3–7.6 (m, 5H;  $\text{SiC}_6\text{H}_5$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.8$  (t,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 22.8 (d, C-1 von  $\text{SiC}_5\text{H}_9$ ), 23.4 (t, 2C, C-3,4 von  $\text{NC}_4\text{H}_8$ ), 26.8, 26.9, 28.9, 29.1 (alle t, C-2 bis C-5 von  $\text{SiC}_5\text{H}_9$ ), 52.0 (t,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 53.5 (t, 2C, C-2,5 von  $\text{NC}_4\text{H}_8$ ), 127.6 (d, 2C,  $\text{C}_m$ ), 129.0 (d,  $\text{C}_p$ ), 134.8 (d, 2C,  $\text{C}_o$ ), 135.2 (s,  $\text{C}_i$ ). — IR (Film):  $2100 \text{ cm}^{-1}$  (SiH). — MS:  $m/z = 273$  (53%,  $\text{M}^+$ ), 84 (100%,  $\text{CH}_2 = \text{NC}_4\text{H}_8^+$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NSi}$  (273.5) Ber. C 74.66 H 9.95 N 5.12 Si 10.27  
Gef. C 74.7 H 9.9 N 5.1 Si 10.0

**15**: Sdp.  $140-142^\circ\text{C}/0.1$  Torr. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.1-1.9$  (m, 17H;  $\text{SiCH}_2\text{C}$ ,  $\text{SiCHC}_2$  und  $\text{CCH}_2\text{C}$ ), 2.2–2.6 (m, 6H;  $\text{CCH}_2\text{N}$ ), 4.19 (m, 1H; SiH), 7.3–7.6 (m, 5H;  $\text{SiC}_6\text{H}_5$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.5$  (t,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 22.9 (d, C-1 von  $\text{SiC}_5\text{H}_9$ ), 24.6 (C-4 von  $\text{NC}_5\text{H}_{10}$ ), 26.0 (2C) (C-3,5 von  $\text{NC}_5\text{H}_{10}$ ), 26.8, 26.9, 28.9, 29.1 (alle t, C-2 bis C-5 von  $\text{SiC}_5\text{H}_9$ ), 53.9 (t, 2C, C-2,6 von  $\text{NC}_5\text{H}_{10}$ ), 55.0 (t,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 127.6 (d, 2C,  $\text{C}_m$ ), 129.0 (d,  $\text{C}_p$ ), 134.8 (d, 2C,  $\text{C}_o$ ), 135.3 (s,  $\text{C}_i$ ). — IR (Film):  $2100 \text{ cm}^{-1}$  (SiH). — MS:  $m/z = 287$  (30%,  $\text{M}^+$ ), 98 (100%,  $\text{CH}_2 = \text{NC}_5\text{H}_{10}^+$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NSi}$  (287.5) Ber. C 75.19 H 10.17 N 4.87 Si 9.77  
Gef. C 75.1 N 10.2 N 4.7 Si 9.9

**Cyclohexylmethylphenylsilan (19)**: Zu einer Suspension von 0.38 g (10 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  in 50 ml Ether tropfte man bei  $0^\circ\text{C}$  unter Rühren eine Lösung von 2.15 g (8 mmol) **8** in 10 ml Ether. Anschließend wurde 24 h bei  $20^\circ\text{C}$  gerührt und in Analogie zu **10** aufgearbeitet (30 ml 10proz. Salzsäure und 30 ml Ether). Die Vakuumdestillation im Kugelrohrverdampfer (Ofentemp.  $95^\circ\text{C}/0.2$  Torr) ergab 1.4 g (Ausb. 86%) einer farblosen Flüssigkeit. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.30$  (d,  $J = 3.8$  Hz, 3H;  $\text{SiCH}_3$ ), 1.1–1.8 (m, 11H;  $\text{SiC}_6\text{H}_{11}$ ), 4.17 (m,  $J = 2.7$  bzw. 3.8 Hz,  $J_{\text{Si,H}} = 186$  Hz, 1H; SiH), 7.2–7.6 (m, 5H;  $\text{SiC}_6\text{H}_5$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -7.8$  (q,  $\text{SiCH}_3$ ), 24.3 (d, C-1 von  $\text{SiC}_6\text{H}_5$ ), 26.8, 27.9 (2C), 28.0, 28.3 (alle t, C-2 bis C-6 von  $\text{SiC}_6\text{H}_{11}$ ), 127.8 (d, 2C,  $\text{C}_m$ ), 129.2 (d,  $\text{C}_p$ ), 134.7 (d, 2C,  $\text{C}_o$ ), 135.9 (s,  $\text{C}_i$ ). — IR (Film):  $2100 \text{ cm}^{-1}$  (SiH). — MS:  $m/z = 204$  (21%,  $\text{M}^+$ ), 121 (100%,  $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Si}$  (204.4) Ber. C 76.40 H 9.86 Si 13.74  
Gef. C 76.2 H 10.1 Si 13.7

**Cyclopentylmethylphenylsilan (20)**: In Analogie zur Darstellung von **19** durch Umsetzung von 0.38 g (10 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  in 50 ml Ether mit 2.04 g (8 mmol) **9** in 10 ml Ether. Die Vakuumdestillation im Kugelrohrverdampfer (Ofentemp.  $80^\circ\text{C}/0.2$  Torr) ergab 1.3 g (Ausb. 85%) einer farblosen Flüssigkeit. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.32$  (d,  $J = 3.7$  Hz, 3H;  $\text{SiCH}_3$ ), 1.1–1.9 (m, 9H;  $\text{SiC}_5\text{H}_9$ ), 4.27 (m, nicht aufgelöst,  $J_{\text{Si,H}} = 186$  Hz, 1H; SiH), 7.2–7.6 (m, 5H;  $\text{SiC}_6\text{H}_5$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -6.8$  (q,  $\text{SiCH}_3$ ), 23.7 (d, C-1 von  $\text{SiC}_5\text{H}_9$ ), 27.0 (2C), 28.6, 29.0 (alle t, C-2 bis C-5 von  $\text{SiC}_5\text{H}_9$ ), 127.8 (d, 2C,  $\text{C}_m$ ), 129.1 (d,  $\text{C}_p$ ), 134.6 (d, 2C,  $\text{C}_o$ ), 136.6 (s,  $\text{C}_i$ ). — IR (Film):  $2090 \text{ cm}^{-1}$  (SiH). — MS:  $m/z = 190$  (58%,  $\text{M}^+$ ), 121 (100%,  $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9$ ).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Si}$  (190.4) Ber. C 75.72 H 9.53 Si 14.75  
Gef. C 75.5 H 9.7 Si 14.7

**(Chlormethyl)cyclohexyldeuteriophenylsilan (21)**: In Analogie zur Darstellung von **10** durch Umsetzung von 10.0 g (37 mmol) **8** in 80 ml Ether mit 1.0 g (24 mmol)  $\text{LiAlD}_4$  (Deuterierungsgrad min. 98%, Merck); Ausb. 7.3 g (82%). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.1-2.0$  (m, 11H;  $\text{SiC}_6\text{H}_{11}$ ), 3.08 (s,  $\delta_A = \delta_B$ ,  $J_{\text{H,D}}$  nicht aufgelöst, 2H;  $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 7.3–7.6 (m, 5H;  $\text{SiC}_6\text{H}_5$ ). — IR (Film):  $1550 \text{ cm}^{-1}$  (SiD). — MS:  $m/z = 239/241$  (45%/17%,  $\text{M}^+$ ), 190 (100%,  $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$ ).

**Cyclohexyldeuteriomethylphenylsilan (22)**: In Analogie zur Darstellung von **19** durch Umsetzung von 0.95 g (25 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  in 125 ml Ether mit einer Lösung von 4.80 g (20 mmol) **21** in 20 ml Ether; Ausb. 3.13 g (76%). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.29$  (s,  $J_{\text{H,D}}$  nicht aufgelöst, 3H;  $\text{SiCH}_3$ ), 0.9–1.8 (m, 11H;  $\text{SiC}_6\text{H}_{11}$ ), 7.2–7.6 (m, 5H;  $\text{SiC}_6\text{H}_5$ ). — IR (Film):  $1540 \text{ cm}^{-1}$  (SiD). — MS:  $m/z = 205$  (39%,  $\text{M}^+$ ), 122 (100%,  $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}$ ).

**Umsetzung von 21 mit  $\text{LiAlH}_4$  in Gegenwart von Dimethoxymethylphenylsilan**: Zu einer Suspension von 0.42 g (11 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  in 50 ml Ether tropfte man bei  $0^\circ\text{C}$  unter Rühren eine Lösung von 2.00 g (8.3 mmol) **21** und 0.77 g (4.2 mmol) Dimethoxymethylphenylsilan in 10 ml Ether, rührte 1 h bei  $0^\circ\text{C}$  und dann 24 h bei  $20^\circ\text{C}$ .

Die Aufarbeitung erfolgte in Analogie zu **10**. Die Vakuumdestillation im Kugelrohrverdampfer ergab bei 35°C/0.02 Torr 0.42 g Methylphenylsilan [Ausb. 81%, bezogen auf eingesetztes  $C_6H_5(CH_3)Si(OCH_3)_2$ ] und dann bei 85°C/0.02 Torr 1.59 g **22** (Ausb. 93%, bezogen auf eingesetztes **21**).

#### b) Bestimmung der Verteilungskoeffizienten (lgP-Werte)

200 ml einer ca. 0.001 M Lösung von **1a** bzw. **1b** in 1-Octanol-gesättigtem Phosphatpuffer (0.1 M, pH = 7.4) wurden mit 5 ml Phosphatpuffer-gesättigtem 1-Octanol (Baker, Best.-Nr. 7060) in einer 250-ml-Glasflasche mit Schraubverschluß und rundem Boden (60 mm Durchmesser; Sonderanfertigung der Fa. Normschliff-Gerätebau, Wertheim) 90 min bei 20 Upm geschüttelt. Danach wurden die Phasen getrennt, in Zentrifugiergläser übergeführt, bei 3000 Upm zentrifugiert und die klaren Zentrifugate spektralphotometrisch vermessen. Die wäßrigen Phasen wurden in 5-cm-Küvetten bei 256 (**1a**) bzw. 267.5 nm (**1b**) gegen Phosphatpuffer, die 1-Octanol-Phasen in 2-cm-Küvetten bei 257 (**1a**) bzw. 258.5 nm (**1b**) gegen 1-Octanol vermessen. Aus den hierbei gemessenen Extinktionen und den zuvor bestimmten molaren Extinktionskoeffizienten von **1a** und **1b** in 1-Octanol-gesättigtem Phosphatpuffer bzw. Phosphatpuffer-gesättigtem 1-Octanol wurden dann nach üblichem Verfahren die molaren Konzentrationen der Substanzen in der wäßrigen Phase ( $c_{H_2O}$ ) und in der organischen Phase ( $c_{oct}$ ) berechnet und hieraus gemäß  $lgP = lg c_{oct} - lg c_{H_2O}$  die entsprechenden lgP-Werte bestimmt (**1a**:  $lgP = 1.94 \pm 0.06$ ; **1b**:  $lgP = 1.68 \pm 0.04$ ).

#### c) Pharmakologische Untersuchungen

**Tiere:** Als Versuchstiere dienten weibliche Mäuse (Stamm NMRI, Ivanovas) mit einem Körpergewicht von 25–30 g. Die Fütterung der Tiere erfolgte mit Altromin®-Standardfutter; Wasser stand bis zum Beginn der Experimente ad libitum zur Verfügung (bei mehrstündigen Versuchen war Wasser auch während der Experimente verfügbar).

**Messung der Pupillenweite (mydriatische Wirkung):** Nach ca. 1stündiger Adaptionszeit in einem mäßig abgedunkelten Raum wurde die Pupillenweite der Mäuse mit Hilfe eines Okularmikrometers bestimmt. Danach wurden die Testsubstanzen **5a** bzw. **5b** in verschiedenen Dosierungen (10 Tiere pro Dosis; Dosierungen vgl. Tab. 1) per os appliziert. Anschließend wurden in Abständen von zunächst 15–30 min und später in Intervallen von 60 min bis zum Abklingen der mydriatischen Wirkung erneut Messungen der Pupillenweite durchgeführt. Für die einzelnen Meßzeitpunkte wurden die entsprechenden Mittelwerte der Pupillenweite berechnet; die Ergebnisse sind für jeweils drei Dosierungen in Abb. 1 (**1a**) bzw. Abb. 2 (**1b**) dargestellt. Weitere Darstellungen der Versuchsergebnisse finden sich in Tab. 1.

**Bestimmung der Speichelsekretion (Salivationshemmung):** Durch intraperitoneale Applikation von 0.1 mg/kg Carbachol (als Doryl®, Merck), 10 mg/kg Tremorin (als Tremorin-hydrochlorid, Fluka) bzw. 0.1 mg/kg Oxotremorin (als Oxotremorin-sesquifumarat, Ega-Chemie) wurde bei den Mäusen Speichelsekretion ausgelöst, deren Intensität über die Feuchtfächengröße nach Abdruck des Mäulchens auf Indikatorpapier (Universalindikatorpapier, Merck) nach einem Punktsystem bewertet wurde. Die Beurteilungen 0, 1 und 2 bedeuteten keine, schwache bzw. starke Salivation, wobei eine Feuchtfächengröße von ca. 1 cm<sup>2</sup> der Bewertung 2 entsprach. Die Bestimmung der Speichelsekretion erfolgte 10 min nach Applikation der Stimuli Carbachol, Tremorin bzw. Oxotremorin; 1 h vor der Applikation der Stimuli wurden die Testsubstanzen **5a** bzw. **5b**

in verschiedenen Dosierungen (10 Tiere pro Dosis; Dosierungen vgl. Tab. 2) per os verabreicht. Durch Vergleich mit den Tageskontrollen (durch die Stimuli hervorgerufene Salivation ohne Applikation der Testsubstanzen) wurde dann die durch **1a** und **1b** hervorgerufene prozentuale Hemmung der cholinerg induzierten Speichelsekretion bestimmt. Die Versuchsergebnisse sind in Tab. 2 zusammengestellt. Die aus den Dosis-Wirkungs-Kurven berechneten ED<sub>50</sub>-Werte finden sich in Tab. 3.

#### CAS-Registry-Nummern

**1b**: 104549-76-0 / **2b**: 104549-77-1 / **3b**: 104549-78-2 / **4b**: 104549-79-3 / **5b**: 104549-89-5 / **6**: 5926-26-1 / **7**: 104549-80-6 / **8**: 104549-81-7 / **9**: 104549-82-8 / **10**: 104549-83-9 / **11**: 104549-84-0 / **12**: 104549-85-1 / **13**: 104549-86-2 / **14**: 104549-87-3 / **15**: 104549-88-4 / **19**: 64358-63-0 / **20**: 104549-92-0 / **21**: 104549-93-1 / **22**: 104549-94-2 /  $CH_3OH$ : 67-56-1 /  $C_6H_5Br$ : 108-86-1 / *iso*- $C_3H_7O-CH_2-NC_4H_9$ : 104549-90-8 / *iso*- $C_3H_7O-CH_2-NC_5H_{11}$ : 104549-91-9 / Cyclohexylchlorid: 542-18-7 / Cyclopentylbromid: 137-43-9 / (Chlormethyl)trichlorsilan: 1558-25-4

- <sup>1)</sup> 35. Mitteilung: R. Tacke, M. Link, H. Joppien und L. Ernst, Z. Naturforsch., Teil B, **41** 1123 (1986).
- <sup>2)</sup> R. Tacke, M. Strecker, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 922.
- <sup>3)</sup> G. Lambrecht, H. Linoh, U. Moser, E. Mutschler, M. Strecker und R. Tacke, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **319**, Suppl. R59 (1982).
- <sup>4)</sup> E. Mutschler und G. Lambrecht, Trends Pharmacol. Sci. **5**, Suppl. 39 (1984).
- <sup>5)</sup> W. S. Sheldrick, H. Linoh, R. Tacke, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, J. Chem. Soc., Dalton Trans. **1985**, 1743.
- <sup>6)</sup> G. Lambrecht, H. Linoh, U. Moser, E. Mutschler und R. Tacke, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **329**, Suppl. R73 (1985).
- <sup>7)</sup> R. Tacke, H. Linoh, L. Ernst, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, Publikation in Vorbereitung.
- <sup>8)</sup> Die hier beschriebene Konzeption wurde am Beispiel der Synthese von **1b** bereits auszugsweise — ohne Angabe experimenteller Details — vorgestellt: (a) R. Tacke in Organosilicon and Bioorganosilicon Chemistry; Structure, Bonding, Reactivity and Synthetic Application (Hrsg. H. Sakurai), S. 251–262, Ellis Horwood Ltd., Chichester 1985; (b) R. Tacke und H. Zilch, L'Actualité Chimique **1986** (3), 75; (b) R. Tacke und H. Zilch, Endeavour, im Druck.
- <sup>9)</sup> Eine ganz andere, von Lit.<sup>2)</sup> abweichende Synthesekonzeption ist beschrieben in: L. Steiling, Dissertation, Technische Universität Braunschweig 1977.
- <sup>10)</sup> R. Müller und S. Reichel, Chem. Ber. **99**, 793 (1966).
- <sup>11)</sup> G. Courtois und P. Miginiac, Bull. Soc. Chim. Fr. **1982**, 395.
- <sup>12)</sup> J. Pikiés und R. Tacke, unveröffentlichte Ergebnisse.
- <sup>13)</sup> Im Gegensatz hierzu bereitete die Synthese der Derivate  $(C_6H_5)_2Si(H)CH_2Cl$  und  $C_6H_5(CH_3)Si(H)CH_2Cl$  durch Umsetzung von  $(C_6H_5)_2Si(OCH_3)CH_2Cl$  bzw.  $C_6H_5(CH_3)Si(OCH_3)CH_2Cl$  mit  $LiAlH_4$  keine nennenswerten Schwierigkeiten; vgl. hierzu Lit.<sup>14)</sup> — Durch Umsetzung von  $C_6H_5(CH_3)Si(OCH_3)CH_2Cl$  mit  $LiAlH_4$  unter den gleichen Bedingungen, wie sie im experimentellen Teil für die Darstellung von **19** durch Umsetzung von **8** mit  $LiAlH_4$  beschrieben sind, konnte  $C_6H_5(CH_3)Si(H)CH_2Cl$  mit über 80% Ausbeute erhalten werden; R. Rohr-Aehle und R. Tacke, unveröffentlichte Ergebnisse.
- <sup>14)</sup> R. Tacke, H. Lange und M. T. Attar-Bashi, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1946.
- <sup>15)</sup> R. W. Brimblecombe und D. M. Green, Int. J. Neuropharmacol. **7**, 15 (1968).
- <sup>16)</sup> A. K. Cho, W. L. Haslett und D. J. Jenden, J. Pharmacol. Exp. Ther. **138**, 249 (1962).
- <sup>17)</sup> H. Kreiskott, Knoll AG, Ludwigshafen (persönliche Mitteilung).
- <sup>18)</sup> S. Gönne und H. G. Menge, unveröffentlichte Ergebnisse.
- <sup>19)</sup> C. M. McLeod und G. M. Robinson, J. Chem. Soc. **119**, 1470 (1921).
- <sup>20)</sup> W. Buck, EDV in Medizin und Biologie **7**, 65 (1976).