

Sila-Pharmaka, 37¹⁾

Darstellung und Eigenschaften der Enantiomere der Antimuskarinika Sila-Procyclidin und Sila-Tricyclamol-iodid: Optisch aktive Silanole mit Silicium als Chiralitätszentrum²⁾

Reinhold Tacke^{a,*}, Haryanto Linoh^a, Ludger Ernst^b, Ulrich Moser^c, Ernst Mutschler^c, Stefan Sarge^d, Heiko K. Cammenga^d und Günter Lambrecht^c

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

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

Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler der Universität Frankfurt^c, Theodor-Stern-Kai 7, Gebäude 75A, D-6000 Frankfurt/Main

Institut für Physikalische und Theoretische Chemie der Technischen Universität Braunschweig^d, Hans-Sommer-Straße 10, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 9. Februar 1987

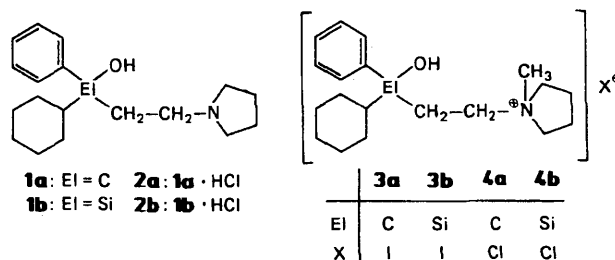
Durch Racematspaltung mit L-(+)- bzw. D(-)-Weinsäure wurden die Enantiomere des Sila-Procyclidins (*R*-1b und *S*-1b erhalten [$>97\%$ ee (NMR), 99.7% ee (DSC)]. Daraus wurden die Hydrochloride (*R*-2b und *S*-2b und durch Umsetzung mit CH₃I die Enantiomere des Sila-Tricyclamol-iodids (*R*-3b und *S*-3b [$>96\%$ ee (NMR)] hergestellt. Die optisch aktiven Silanole sind in kristalliner Form und in inerten Lösungsmitteln konfigurationsstabil, während sie in wässriger Lösung racemisieren (3b schneller als 1b). In Analogie zur Stereoselektivität der antimuskarinischen Wirkung der Enantiomere der Kohlenstoff-Analoga Procyclidin (1a) und Tricyclamol-iodid (3a) besitzen die (*R*)-Enantiomere von 1b und 3b eine größere Affinität zu den ilealen M_{2β}- und atrialen M_{2α}-Muskarinrezeptoren des Meerschweinchens als die (*S*)-Antipoden. Alle Silicium-Verbindungen sind stärker antimuskarinisch wirksam als ihre Kohlenstoff-Analoga, deren Stereoselektivität jedoch stärker ausgeprägt ist. Die Unterschiede in der Affinität von (*R*-1b und *S*-1b zu den ilealen und atrialen Muskarinrezeptoren bestätigen das Konzept der Heterogenität muskarinischer M₂-Rezeptoren (M_{2α}: atrialer Typ; M_{2β}: ilealer Typ).

Kürzlich haben wir über die Synthese des racemischen Sila-Procyclidins (*rac*-1b) berichtet^{1,3)} – eines Silicium-Analogons des racemischen Antimuskarinikums Procyclidin (*rac*-1a) –, welches als Hydrochlorid *rac*-2a (Osnervan[®]) therapeutisch als Antiparkinson-Mittel eingesetzt wird. Die entsprechenden quartären Ammoniumsalze Tricyclamol-iodid (*rac*-3a) und Tricyclamol-chlorid (*rac*-4a) sind ebenfalls stark antimuskarinisch wirksam; das Chlorid *rac*-4a (Elorine[®]) wird therapeutisch als Spasmolytikum eingesetzt. Die von *rac*-2a – *rac*-4a abzuleitenden racemischen Sila-Analoga Sila-Procyclidin-hydrochlorid (*rac*-2b), Sila-Tricyclamol-iodid (*rac*-3b) und Sila-Tricyclamol-chlorid (*rac*-

Sila-Pharmaka, 37¹⁾. – Preparation and Properties of the Enantiomers of the Antimuscarinic Agents Sila-Procyclidine and Sila-Tricyclamol Iodide: Optically Active Silanols with Silicon as the Centre of Chirality²⁾

The enantiomers of sila-procylidine (*R*-1b and *S*-1b [$>97\%$ ee (NMR), 99.7% ee (DSC)] were obtained by resolution with L-(+)- and D(-)-tartaric acid, respectively. Starting from (*R*-1b and *S*-1b, the hydrochlorides (*R*-2b and *S*-2b were prepared and the enantiomers of sila-tricyclamol iodide (*R*-3b and *S*-3b [$>96\%$ ee (NMR)] were synthesized by reaction with CH₃I. The optically active silanols show configurational stability in the crystalline state and in inert solvents, whereas they racemize in aqueous solution (3b faster than 1b). By analogy with the stereoselectivity of antimuscarinic action of the enantiomers of the carbon analogues procyclidine (1a) and tricyclamol iodide (3a), the (*R*) enantiomers of 1b and 3b show a greater affinity for the ileal M_{2β} and atrial M_{2α} muscarinic receptors of the guinea pig than the corresponding (*S*) antipodes. All silicon compounds exhibit a greater antimuscarinic potency than their carbon analogues, whereas the stereoselectivity of action is more pronounced for the carbon compounds. The differences in affinity for (*R*-1b and *S*-1b for ileal and atrial muscarinic receptors confirm the present concept of heterogeneity in muscarinic M₂ receptors (M_{2α}: atrial type; M_{2β}: ileal type).

4b) haben wir kürzlich ebenfalls synthetisiert⁴⁾. Vergleichende pharmakologische Untersuchungen der Analogengpaare *rac*-1a/*rac*-1b und *rac*-3a/*rac*-3b am isolierten Meer-



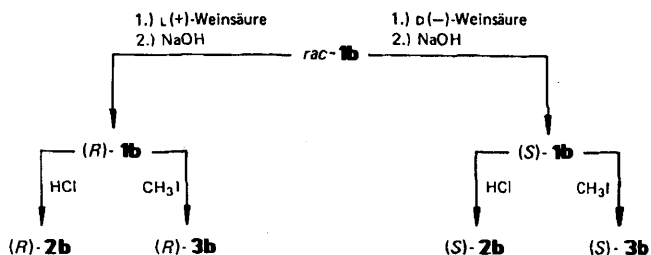
schweinen-Ileum haben ergeben, daß die Silicium-Verbindungen *rac-1b* und *rac-3b* jeweils etwa doppelt so stark antimuskarinisch wirksam sind wie die entsprechenden Kohlenstoff-Analoga *rac-1a* bzw. *rac-3a*^{2d,3}.

Aus vergleichenden Studien zur Stereoselektivität der antimuskarinischen Wirkung der Enantiomere von **1a** und **3a** ist bekannt, daß die (*R*)-konfigurierten Verbindungen jeweils eine größere Affinität zu den Muskarinrezeptoren des Meerschweinchen-Ileums besitzen als die entsprechenden (*S*)-Enantiomere⁶⁻⁸; Die antimuskarinische Aktivität von (*R*)-**1a** und (*R*)-**3a** ist entsprechend Lit.⁷) 375 bzw. 87mal größer als die von (*S*)-**1a** und (*S*)-**3a**⁹. Außerdem haben wir kürzlich darüber berichtet, daß es mit Hilfe von (*R*)-**1a** und (*R*)-**3a** möglich ist, die Muskarinrezeptoren des Ileums und des Atriums des Meerschweinchens als Subtypen (M_{2β}- und M_{2α}-Typ) zu klassifizieren¹⁰. Wir haben uns deshalb für die Stereoselektivität der Wirkung der entsprechenden sila-analogen Enantiomere interessiert und diese dargestellt und vergleichend untersucht. Hier wird über Darstellung und Eigenschaften von (*R*)-**1b**, (*S*)-**1b**, (*R*)-**2b**, (*S*)-**2b**, (*R*)-**3b** und (*S*)-**3b** berichtet.

1. Darstellung der Enantiomere

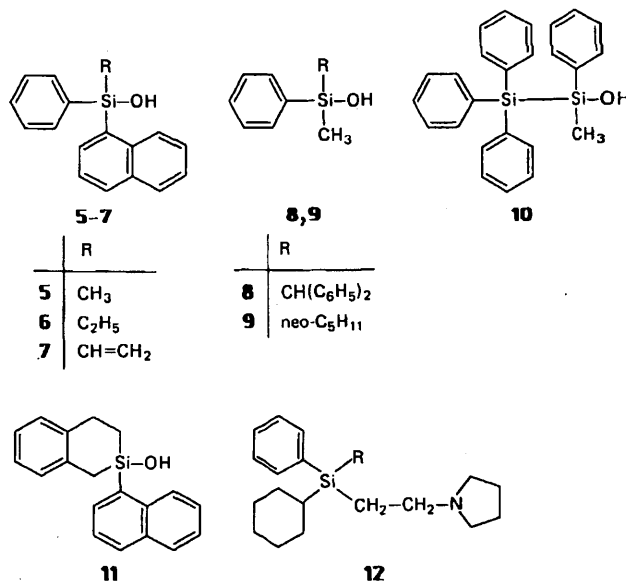
Die Darstellung der Enantiomere des Sila-Procyclidins (**1b**) gelang unter Verwendung von L-(+)- bzw. D-(-)-Weinsäure¹¹ als Hilfsreagentien: Durch deren Umsetzung mit *rac-1b* in Ethanol/2-Propanol gelangte man zu entsprechenden diastereomeren Salzen, von denen jeweils eines in angereicherter Form durch Kristallisation aus den jeweiligen Reaktionsgemischen erhalten werden konnte¹². Die Kristallisation wurde nach Abkühlen des zunächst heißen Reaktionsgemisches bei 20°C unter Vermeidung von Erschütterungen durchgeführt und nach 24 h abgebrochen. In vereinzelt Fällen erfolgte während dieser Zeitperiode allerdings keine Keimbildung; eine erst nach 24 h einsetzende Kristallisation führte dann aus bisher nicht genau bekannten Gründen zumeist zu unbefriedigenden Trennerfolgen. Aus diesem Grunde wurde die Kristallisation bei der Durchführung präparativer Ansätze durch Animpfen mit Kristallisationskeimen eingeleitet, die aus kleineren Analogansätzen durch spontane Kristallisation erhalten wurden. Durch Umsetzung der Kristallisate mit Natronlauge wurde dann das (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierte Sila-Procyclidin in angereicherter Form erhalten, wobei jeweils ein Enantiomerenüberschuß von 20–30% ee (NMR-spektroskopisch, vgl. Kap. 3) erzielt wurde. Diese Präparate ließen sich durch siebenmaliges Umkristallisieren aus Ether/Tetrahydrofuran (1:1) unter Einhaltung spezieller Bedingungen (vgl. Exp. Teil) zu den enantiomerenreinen Verbindungen (*R*)-**1b** und (*S*)-**1b** reinigen (Enantiomerenüberschuß >97% ee, NMR-spektroskopisch; 99.7% ee, kalorimetrisch). Deren erneute Umkristallisation führte zu keiner weiteren meßbaren Veränderung der Schmelzpunkte und spezifischen Drehungen (Tab. 1). Auch die eingesetzten pharmakologischen Methoden zur Reinheitskontrolle (vgl. Kap. 4) ergaben keinen Hinweis auf einen weiteren Anstieg der Enantiomerenreinheit. Die absolute Konfiguration der Enantiomere des Sila-Pro-

cyclidins wurde auf der Grundlage der Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse von (*R*)-**1b** festgelegt⁵.



Durch Umsetzung der enantiomerenreinen Verbindungen (*R*)-**1b** und (*S*)-**1b** mit Chlorwasserstoff in Ether wurden die Antipoden des Sila-Procyclidin-hydrochlorids [(*R*)-**2b** bzw. (*S*)-**2b**] und durch Umsetzung mit Methyljodid in Aceton die entsprechenden Enantiomere des Sila-Tricyclamol-ioids [(*R*)-**3b** bzw. (*S*)-**3b**] dargestellt. Diese Ammoniumsalze – sie wurden ebenfalls in enantiomerenreiner Form erhalten (vgl. Kap. 3) – besitzen die jeweils gleiche absolute Konfiguration wie die für die Synthesen eingesetzten Sila-Procyclidin-Basen; eine Inversion der Konfiguration kann unter den gewählten milden Reaktionsbedingungen und in Anbetracht der vergleichsweise großen Konfigurationsstabilität (vgl. Kap. 2) von (*R*)-**1b** und (*S*)-**1b** ausgeschlossen werden.

Die in der Literatur beschriebenen Beispiele für optisch aktive Silanole mit Silicium als Chiralitätszentrum sind unseres Wissens auf die Verbindungen **5**¹³⁻¹⁷, **6**¹⁸, **7**¹⁸, **8**¹⁹, **9**¹⁹, **10**²⁰ und **11**²¹ beschränkt, die – mit Ausnahme von (–)-**10** – als ölige, naturgemäß nicht leicht zu reinigende Flüssigkeiten anfielen [(+)-**10** wird auch als Öl beschrieben].



Mit der Synthese der Enantiomerenpaare (*R*)-**1b**/*S*)-**1b**, (*R*)-**2b**/*S*)-**2b** und (*R*)-**3b**/*S*)-**3b** ist es unseres Wissens nun erstmalig gelungen, jeweils beide Enantiomere chiraler Silanole in kristalliner Form und mit großer Enantiomerenreinheit zu gewinnen. Aufgrund ihrer großen Lagerbestän-

digkeit, ihrer großen Reinheit, ihrer bekannten absoluten Konfiguration und ihrer Struktur²²⁾ dürften diese Verbindungen – insbesondere (*R*)-**1b** und (*S*)-**1b** – über die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit hinaus auch für weitergehende stereochemische und mechanistische Untersuchungen von Interesse sein: Mittels Standardmethoden der Organosiliciumchemie sollte eine Überführung der Si–OH-Einheit in andere Si–R-Gruppen und damit die Synthese weiterer optisch aktiver Silane des Typs **12** möglich sein.

2. Physikalische und chemische Eigenschaften

Die Enantiomere von **1b**–**3b** sind farblose, gut kristallisierende Feststoffe. Einige ausgewählte physikalische Daten finden sich in Tab. 1.

Tab. 1. Schmelzpunkte und spezifische Drehungen von **1b**–**3b**

	Schmp. [°C]	$[\alpha]_{346}^{25}$ (c, CHCl ₃) ^{a)}	$[\alpha]_{346}^{20}$ (c, C ₂ H ₅ OH) ^{b)}	$[\alpha]_{346}^{25}$ (c, C ₂ H ₅ OH) ^{b)}
<i>rac</i> - 1b	130			
(<i>R</i>)- 1b	146	–59 (0.5) ^{d)}	–4 (0.4)	
(<i>S</i>)- 1b	146	+59 (0.5)	+4 (0.4)	
<i>rac</i> - 2b	116–117 ^{d)}			
(<i>R</i>)- 2b	169–170	–30 (0.4)		
(<i>S</i>)- 2b	169–170	+30 (0.4)		
<i>rac</i> - 3b	128–129 ^{d)}			
(<i>R</i>)- 3b	117–118	–20 (0.5)		–7.5 (0.5)
(<i>S</i>)- 3b	117–118	+20 (0.5)		+7.5 (0.5)

^{a)} Das verwendete Chloroform (LiChrosolv[®], Merck) wurde unmittelbar vor Gebrauch säulenchromatographisch an Al₂O₃ (Akt. I) getrocknet und gereinigt (40 g Al₂O₃/100 ml CHCl₃). – ^{b)} Ethanol p. a. absolut (Riedel-de Haën). – ^{c)} Lit.⁴⁾. – ^{d)} In Chloroform^{a)} nach Zusatz von 1 Vol.-% Ethanol^{b)}: $[\alpha]_{346}^{25} = -54$ (c = 0.5); in Chloroform^{a)} nach Zusatz von 10 Vol.-% Ethanol^{b)}: $[\alpha]_{346}^{25} = -41$ (c = 0.5).

In Tab. 2 sind aus Vergleichsgründen einige spezifische Drehungen der entsprechenden Kohlenstoff-Analoga **1a**–**3a** zusammengestellt. Diesen Daten ist zu entnehmen, daß die jeweils gleich konfigurierten C/Si-Analoga Drehwerte gleichen Vorzeichens besitzen; die entsprechenden an Chloroform-Lösungen bestimmten Absolutwerte sind auch größenordnungsmäßig ähnlich (vgl. hierzu Lit.²³⁾). Dagegen wurden auffällige Unterschiede in den an ethanolischen Lösungen gemessenen $[\alpha]_{346}^{20}$ -Werten der Enantiomere von **1a** und **1b** beobachtet [$[\alpha]_{346}^{20} = \pm 28$ (**1a**) bzw. ± 4 (**1b**)]. Ebenso fällt die quantitativ sehr unterschiedliche Beeinflussung der Drehwerte bei Zusatz von Ethanol zu Lösungen von **1a** und **1b** in Chloroform ins Auge (vgl. Fußnoten^{d)} in den Tabellen 1 und 2): Während im Falle von **1a** erst bei Zusatz größerer Ethanol-Mengen eine Abnahme der spezifischen Drehung festzustellen ist, beobachtet man bei dem Sila-Analogen **1b** bereits bei Zusatz von nur 1 Vol.-% Ethanol eine Verringerung der spezifischen Rotation um fast 10% (Zusatz von Wasser bewirkt qualitativ das gleiche). Dieses Phänomen ist auch der Grund dafür, weshalb die in Tab. 1 aufgeführten Drehwerte deutlich größer sind als die in den vorläufigen

Mitteilungen (vgl. hierzu Lit.^{2a,2c)} und Zitat¹¹⁾ in Lit.³⁾ angegebenen Daten. Letztere stammen aus Messungen, die an Chloroform-Lösungen²⁴⁾ durchgeführt wurden, welche kleine Mengen an Ethanol (Stabilisatorzusatz) enthielten und nicht völlig wasserfrei waren.

Tab. 2. Spezifische Drehungen^{a)} der Enantiomere von **1a**–**3a**

	$[\alpha]_{346}^{25}$ (c, CHCl ₃) ^{b)}	$[\alpha]_{346}^{20}$ (c, CHCl ₃)	$[\alpha]_{346}^{20}$ (c, C ₂ H ₅ OH) ^{c)}
(<i>R</i>)- 1a	–48 (0.5) ^{d)}		–28 (0.4)
(<i>S</i>)- 1a	+48 (0.5)		+28 (0.4)
(<i>R</i>)- 2a		–30 (0.4)	
(<i>S</i>)- 2a		+30 (0.4)	
(<i>R</i>)- 3a		–25 (0.4) ^{b)}	
(<i>S</i>)- 3a		+25 (0.4) ^{b)}	

^{a)} Enantiomere von **1a** und **3a**: Lit.¹⁰⁾; Enantiomere von **2a**: Lit.⁶⁾. – ^{b)} Vgl. Fußnote^{a)} in Tab. 1. – ^{c)} Vgl. Fußnote^{b)} in Tab. 1. – ^{d)} In Chloroform nach Zusatz von 1 Vol.-% Ethanol: $[\alpha]_{346}^{25} = -48$ (c = 0.5); in Chloroform nach Zusatz von 10 Vol.-% Ethanol: $[\alpha]_{346}^{25} = -46$ (c = 0.5).

Die dargestellten optisch aktiven Silanole sind im kristallinen Zustand bei Raumtemperatur praktisch unbegrenzt haltbar und besitzen auch in inerten organischen Lösungsmitteln eine bemerkenswerte Stabilität – sowohl was die Kondensation zu den entsprechenden Disiloxanen als auch die Racemisierung betrifft. So wurde z. B. gefunden, daß in einer Lösung von *rac*-**1b** in Deuteriochloroform (ca. 5 Gew.-%) im Verlauf von 4 Wochen bei Raumtemperatur nur etwa 15–20% des Silanols zum Disiloxan kondensieren²⁵⁾; analoge Untersuchungen mit (*R*)-**1b** unter den gleichen Bedingungen zeigten, daß sich etwa 15% der Substanz zum Disiloxan und etwa 7% durch Racemisierung zu (*S*)-**1b** umwandeln [¹³C-NMR-Analyse der Si-Phenyl-Gruppe unter Verwendung von Eu(hfc)₃ als Verschiebungsreagenz; vgl. Kap. 3]. Lösungen von (*R*)-**1b** in trockenem Chloroform ergaben nach 24 Stunden (25°C) keine signifikanten Veränderungen der optischen Drehung. In wässriger Lösung (Raumtemperatur, pH ≈ 7) erfolgt dagegen eine bereits im Verlauf einer Stunde erkennbare Racemisierung, die für **1b**–**3b** durch pharmakologische Experimente (vgl. Kap. 4) und im Falle der besser wasserlöslichen Verbindungen **2b** und **3b** darüber hinaus auch polarimetrisch nachgewiesen werden konnte. Letztere erwiesen sich allerdings in Hinblick auf eine quantitativ verlässliche Bestimmung kinetischer Parameter als problematisch, da sich wegen der begrenzten Löslichkeit von **2b** und **3b** nur sehr verdünnte wässrige Lösungen herstellen lassen und die genannten Substanzen in Wasser nur eine sehr kleine spezifische Drehung besitzen. Als ein geeigneteres Verfahren zur Verfolgung der Racemisierungskinetik erwies sich die in Kapitel 4 beschriebene pharmakologische Methode. Danach racemisiert Sila-Tricyclamol-iodid (**3b**) in wässriger Lösung schneller als Sila-Procyclidin (**1b**). Die Konfigurationsstabilität beider Verbindungen erwies sich jedoch zur Bestimmung der pharmakologischen Stereoselektivitäts-Parameter als ausreichend (vgl. Kap. 4).

3. Enantiomerenreinheit

In Hinblick auf die geplanten pharmakologischen Untersuchungen zur Stereoselektivität der antimuskulären Wirkung der Enantiomere des Sila-Procyclidins (**1b**) und des Sila-Tricyclamol-iodids (**3b**) war die Bestimmung der Enantiomerenreinheit von ausschlaggebender Bedeutung: Die Ergebnisse der pharmakologischen Tests können erheblich verfälscht werden, wenn sich die jeweiligen Enantiomere sehr in ihrer Wirkungsstärke unterscheiden und der weniger wirksame Antipode durch das stärker wirksame Enantiomer verunreinigt ist.

Als Methode zur quantitativen Verfolgung der Enantiomerenanreicherung durch Umkristallisation als auch zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit der für die pharmakologischen Untersuchungen eingesetzten Substanzproben wurde die NMR-Spektroskopie herangezogen. In den ^1H -entkoppelten ^{13}C -NMR-Spektren der Lösungen von (*R*)-**1b**/*S*-**1b**- bzw. (*R*)-**3b**/*S*-**3b**-Gemischen in CDCl_3 in Gegenwart des chiralen Verschiebungsreagenzes $\text{Tris}[3-(2,2,3,3,4,4,4\text{-heptafluor-1-hydroxybutyliden})\text{-}d\text{-camphora-toeuropium(III)} [\text{Eu}(\text{hfc})_3]$ beobachtet man für die jeweiligen *Phenyl*-Kohlenstoffatome (C_i, C_o, C_p, C_m) der Antipoden getrennte Resonanzsignale, über deren Intensitätsverhältnis eine quantitative Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse vorgenommen werden kann (vgl. Exp. Teil). Die für die pharmakologischen Experimente eingesetzten Substanzproben besaßen eine Enantiomerenreinheit von >97 (**1b**) bzw. $>96\%$ ee (**3b**). Mit diesen Werten ist bei einer Meßdauer von einigen Stunden die experimentelle Nachweisgrenze erreicht. Die auf diese Weise ermittelten Mindestreinstreihen waren für die Bewertung der pharmakologischen Versuchsdaten völlig ausreichend (vgl. Kap. 4). Aufgrund der mit (*R*)-**1b** und (*S*)-**1b** übereinstimmenden pharmakologischen Parameter der entsprechenden Hydrochloride (*R*)-**2b** bzw. (*S*)-**2b** wird für letztere ebenfalls auf eine Enantiomerenreinheit von $>97\%$ ee geschlossen.

Zusätzlich wurde die Enantiomerenreinheit von (*R*)-**1b** und (*S*)-**1b** kalorimetrisch bestimmt. Die quantitative Analyse der mit einem dynamischen Wärmeflußkalorimeter aufgenommenen Schmelzpeaks lieferte die in Tab. 3 zusammengestellten Daten. Daraus ergibt sich für beide Stereoisomere eine Enantiomerenreinheit von 99.7% ee. — In diesem Zusammenhang sei angemerkt, daß diese empfindliche Methode²⁶⁾ zur Bestimmung von Enantiomerenreinheiten vergleichsweise selten angewendet wird und auch in der einschlägigen methodisch orientierten Übersichtsliteratur ein Schattendasein führt.

Tab. 3. Kalorimetrisch bestimmte Daten^{a)} von **1b**

	ϑ_{fus} [$^{\circ}\text{C}$]	$\Delta_{\text{fus}}H_1$ [$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$]	x_1 [mol-%]
<i>rac</i> - 1b	129.7	45.8	
(<i>R</i>)- 1b	145.5	51.1	99.7
(<i>S</i>)- 1b	145.4	51.9	99.7

^{a)} ϑ_{fus} : Schmelztemperatur (Onset-Temperatur); $\Delta_{\text{fus}}H_1$: molare Schmelzenthalpie der Hauptkomponente; x_1 : Molenbruch der Hauptkomponente.

4. Pharmakologische Eigenschaften

Die Enantiomere des Sila-Procyclidins (**1b**) und Sila-Tricyclamol-iodids (**3b**) wurden an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchen-Ileums und am elektrisch gereizten linken Atrium des Meerschweinchens auf ihre antimuskuläre Wirkung untersucht. Dabei wurden die experimentellen Bedingungen so gewählt, daß ein möglicher Einfluß der Racemisierung der Substanzen auf die zu bestimmenden pharmakologischen Parameter weitgehend ausgeschlossen werden konnte. Die bei diesen Untersuchungen gewonnenen, in den Abbildungen 1 und 2 sowie in Tab. 4 dargestellten Ergebnisse wurden mit Substanzproben erhalten, die eine Enantiomerenreinheit von 99.7 (**1b**) bzw. $>96\%$ ee (**3b**) besaßen (vgl. hierzu Kap. 3). Weiteres dreimaliges Umkristallisieren der entsprechenden Substanzproben von (*R*)-**1b** und (*S*)-**1b** führte zu keiner weiteren signi-

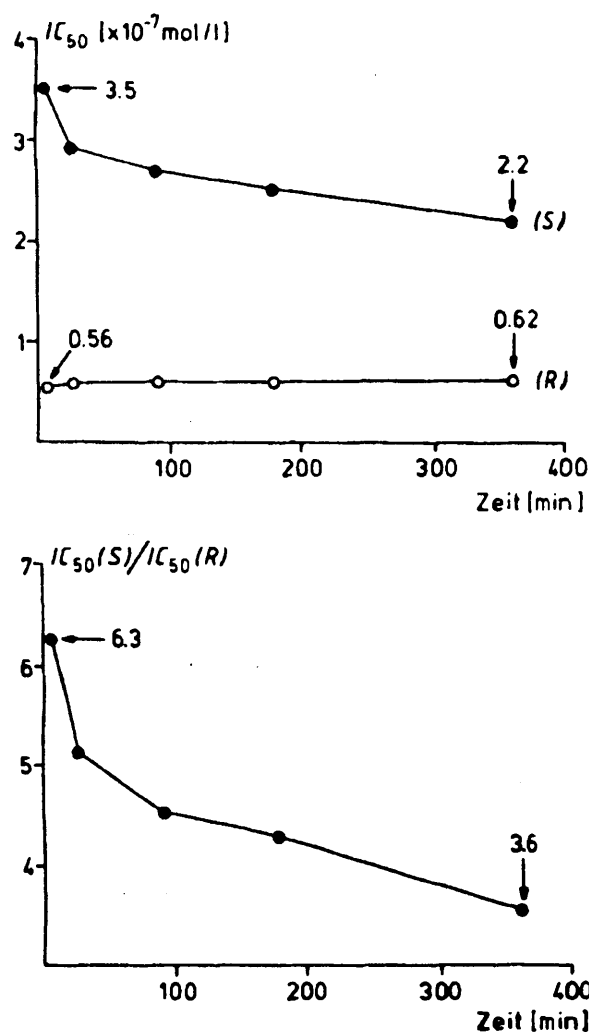


Abb. 1. IC_{50} -Werte (oben) und IC_{50} -Quotienten (unten) für die durch die Enantiomere von **1b** hervorgerufene Hemmung der durch elektrische Stimulation bewirkten Kontraktion der isolierten Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchen-Ileums in Abhängigkeit von der Zeit (3–360 min), während der die Stereoisomere vor Beginn der pharmakologischen Experimente als Hydrochloride in physiologischer NaCl-Lösung bei Raumtemperatur mit einer Konzentration von 1 mmol/l gelöst waren ($N = 4$; Standardfehler der dargestellten Mittelwerte $<10\%$)

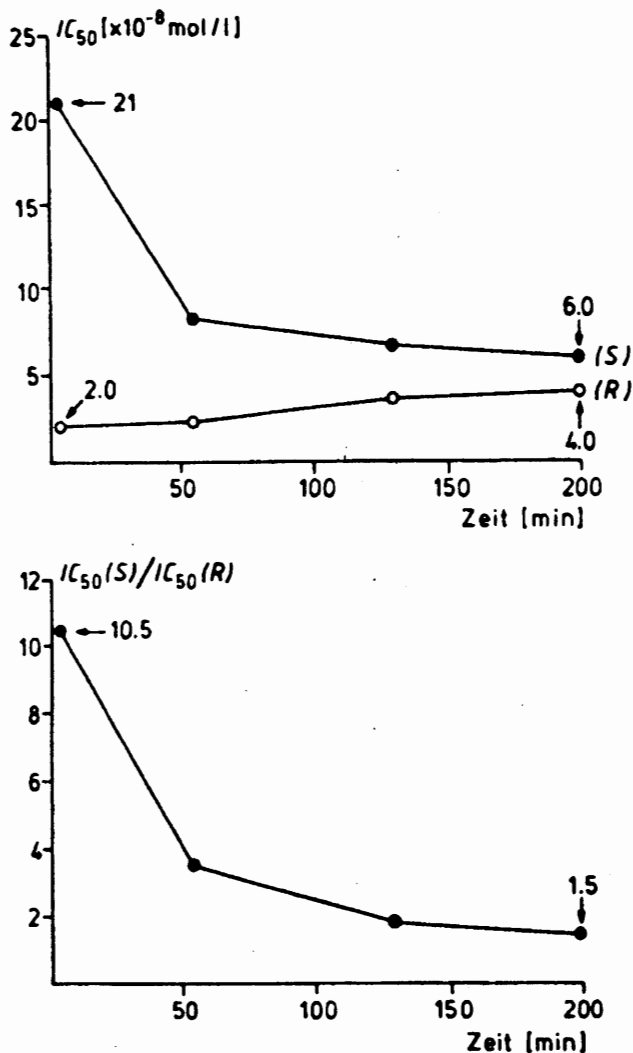


Abb. 2. IC_{50} -Werte (oben) und IC_{50} -Quotienten (unten) für die durch die Enantiomere von **3b** hervorgerufene Hemmung der durch elektrische Stimulation bewirkten Kontraktion der isolierten Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchen-Ileums in Abhängigkeit von der Zeit (3–200 min), während der die Stereoisomere vor Beginn der pharmakologischen Experimente in physiologischer NaCl-Lösung bei Raumtemperatur mit einer Konzentration von 1 mmol/l gelöst waren ($N = 4$; Standardfehler der dargestellten Mittelwerte $< 10\%$)

fikanten Veränderung der pharmakologischen Daten. Dies gilt auch für die aus diesen Präparaten hergestellten quartären Verbindungen (*R*)-**3b** und (*S*)-**3b** sowie die entsprechenden Hydrochloride (*R*)-**2b** und (*S*)-**2b** (Ergebnisse sind nicht dargestellt). Diese pharmakologischen Befunde bestätigen die durch physikalische Methoden ermittelten hohen Enantiomerenreinheiten der optisch aktiven Silanole.

Wie in Kap. 2 ausgeführt, racemisieren die Enantiomere von **1b** und **3b** in wässriger Lösung. Es war daher wichtig zu überprüfen, inwieweit diese Racemisierung die in den Gleichgewichtsexperimenten ermittelten Dissoziationskonstanten K_D bzw. pA_2 -Werte am Muskarinrezeptor und die sich hieraus ableitenden pharmakologischen Kenngrößen (Tab. 4) beeinflusst. Als besonders geeignet für diese kinetischen Untersuchungen erwies sich die elektrisch gereizte

Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchen-Ileums. Die elektische Feldreizung dieser Präparate führt zu einer präsynaptischen Freisetzung von Acetylcholin, die Einzelzuckungen der isolierten Muskulatur hervorruft. Diese sind durch Antimuskarinika konzentrationsabhängig antagonisierbar. Man erhält zwar in solchen Versuchen keine absoluten Werte für die entsprechenden Dissoziationskonstanten am Muskarinrezeptor, es lassen sich aber ohne längere Äquilibrationszeiten Hemmkonstanten (IC_{50} -Werte; vgl. hierzu Exp. Teil) bestimmen, die ein relatives Maß für die Affinität zu den Muskarinrezeptoren darstellen. Der entscheidende Vorteil dieser Methode im Hinblick auf die zeitliche Verfolgung der Racemisierung der Enantiomere von **1b** und **3b** ist die Tatsache, daß man ohne exogene Zufuhr eines Agonisten die antimuskarinische Wirkung direkt messen kann. Mit dieser Technik wurde die Kinetik der Racemisierung von (*R*)-**1b**, (*S*)-**1b**, (*R*)-**3b** und (*S*)-**3b** in physiologischer NaCl-Lösung bei Raumtemperatur verfolgt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abb. 1 und 2 dargestellt.

Sowohl bei Sila-Procyclidin (**1b**) als auch bei Sila-Tricyclamol-iodid (**3b**) erwiesen sich die (*S*)-konfigurierten Enantiomere als schwächer antimuskarinisch wirksam als die jeweiligen (*R*)-Antipoden. Die IC_{50} -Werte von (*S*)-**1b** und (*S*)-**3b** fielen innerhalb von 360 bzw. 200 min von 3.5×10^{-7} bzw. 2.1×10^{-7} mol/l auf 2.2×10^{-7} bzw. 0.6×10^{-7} mol/l ab, während die entsprechenden Werte für (*R*)-**1b** und (*R*)-**3b** von 5.6×10^{-8} bzw. 2.0×10^{-8} mol/l auf 6.2×10^{-8} bzw. 4.0×10^{-8} mol/l anstiegen. Entsprechend dieser zeitabhängigen Veränderung der IC_{50} -Werte änderten sich auch die Stereoselektivitätsquotienten. Bei **1b** fiel der Quotient $IC_{50}(S)/IC_{50}(R)$ innerhalb von 360 min von 6.3 auf 3.6 ab, bei **3b** innerhalb von 200 min von 10.5 auf 1.5. Als Ergebnis dieser Untersuchungen lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. Die durch Messung der optischen Drehungen wässriger Lösungen der Enantiomere von **1b** und **3b** festgestellte Racemisierung (vgl. hierzu Kap. 2) bestätigt sich auch im pharmakologischen Experiment.

2. Die Enantiomere von **3b** racemisieren deutlich schneller als die von **1b** (Während der $IC_{50}(S)/IC_{50}(R)$ -Quotient von 3.6 nach 6 Stunden bei **1b** noch signifikant von 1.0 verschieden ist, unterscheiden sich die Enantiomere von **3b** nach etwa 2 Stunden nicht mehr signifikant in ihrer antimuskarinischen Aktivität).

3. Bei der Bestimmung der Dissoziationskonstanten K_D und den sich hieraus ableitenden pharmakologischen Parametern (Tab. 4) ist wegen der in diesen Gleichgewichtsexperimenten notwendigen Äquilibrationszeit von 10 min mit einer Verfälschung der Ergebnisse um maximal den Faktor 2 zu rechnen (Hinweise darauf, daß die Verbindungen unter den Bedingungen des pharmakologischen Tests schneller racemisieren als in der physiologischen NaCl-Lösung, gibt es nicht).

Die Bestimmung der Dissoziationskonstanten K_D am Muskarinrezeptor bzw. der pA_2 -Werte und der sich hieraus ableitenden Aktivitätsquotienten erfolgte an der isolierten nichtstimulierten Longitudinalmuskulatur des Ileums und

Tab. 4. Pharmakologische Parameter für den Antagonismus zwischen Carbachol und den Enantiomeren von **1b** und **3b** an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Ileums und am elektrisch gereizten linken Atrium des Meerschweinchens

	Ileum				Atrium				AI-Q ^{c)}
	pA ₂ -Wert ^{a)}	K _D -Wert [mol/l]	N	SI ^{b)}	pA ₂ -Wert ^{a)}	K _D -Wert [mol/l]	N	SI ^{b)}	
(R)- 1b	8.26 ± 0.03	5.51 × 10 ⁻⁹	15	4.1	7.15 ± 0.04	7.08 × 10 ⁻⁸	12	1.8	13
(S)- 1b	7.65 ± 0.03	2.24 × 10 ⁻⁸	12		6.90 ± 0.05	1.26 × 10 ⁻⁷	12		5.6
(R)- 3b	8.72 ± 0.04	1.91 × 10 ⁻⁹	4	23	8.37 ± 0.05	4.27 × 10 ⁻⁹	5	21	2.2
(S)- 3b	7.36 ± 0.04	4.37 × 10 ⁻⁸	5		7.04 ± 0.04	9.12 × 10 ⁻⁸	4		2.1

^{a)} pA₂ = -log K_D. — ^{b)} Stereoselektivitätsindex SI = K_D(S)/K_D(R). — ^{c)} Atrium/Ileum-Quotient AI-Q = K_D(Atrium)/K_D(Ileum).

am elektrisch gereizten linken Atrium des Meerschweinchens unter Verwendung von Carbachol als Agonist²⁷⁾. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Mit pA₂-Werten von 8.26 bzw. 8.72 erwiesen sich die (R)-Enantiomere von **1b** bzw. **3b** am Ileum als stark wirksame Antimuskarinika. Wie bei den Experimenten am elektrisch gereizten Ileum schon beschrieben, sind die beiden (S)-konfigurierten Verbindungen [pA₂-Werte 7.65 ((S)-**1b**) und 7.36 ((S)-**3b**)] jeweils signifikant schwächer antimuskarinisch wirksam. Die Stereoselektivitätsindizes von 4.1 für **1b** und 23 für **3b** stimmen mit den IC₅₀(S)/IC₅₀(R)-Quotienten von 6.3 bzw. 10.5 (Abb. 1 und 2; Dreiminutenwert) recht gut überein.

Auch an den Muskarinrezeptoren der Atriummuskulatur ist die Affinität von (R)-**1b** und (R)-**3b** (pA₂-Werte 7.15 bzw. 8.37) größer als die der entsprechenden (S)-Enantiomere (pA₂-Werte 6.90 bzw. 7.04). Der Stereoselektivitätsindex von 1.8 für **1b** ist hier aber deutlich geringer als am Ileum, während für **3b** mit einem Wert von 21 praktisch kein Unterschied zu der Stereoselektivität an den ilealen Muskarinrezeptoren besteht.

Wie die Atrium/Ileum-Quotienten von 13 bzw. 5.6 zeigen, besitzen die beiden Enantiomere von **1b** eine deutlich größere Affinität zu den Muskarinrezeptoren des Ileums im Vergleich zu den Rezeptoren der Atriummuskulatur (*p* < 0.05). Dies ist eine weitere Bestätigung dafür, daß die postsynaptischen M₂-Muskarinrezeptoren dieser beiden Organe keine homogene Population darstellen, sondern als Subtypen (M_{2α}: atrialer Typ; M_{2β}: ilealer Typ) klassifiziert werden können. Diese Heterogenität der Muskarinrezeptoren konnten wir schon in früheren Untersuchungen mit Verbindungen vom Typ des Procyclidins und Difenidols und deren Sila-Analoga aufzeigen²⁹⁾.

Vergleicht man die im Rahmen dieser Arbeit mit den Enantiomeren von **1b** und **3b** erhaltenen pharmakologischen Daten mit den entsprechenden Befunden, die mit den analogen stereoisomeren Kohlenstoff-Verbindungen (R)-**1a**, (S)-**1a**, (R)-**3a** und (S)-**3a** erhoben wurden (vgl. hierzu Lit.¹⁰⁾, so ergibt sich folgendes Bild: Die Sila-Substitution der Enantiomere des Procyclidins (**1a**) und Tricyclamol-iodids (**3a**) führt zu keiner qualitativen Änderung der pharmakologischen Aktivität. Sowohl die stereoisomeren Kohlenstoff-Verbindungen als auch deren Sila-Analoga sind Antimus-

karinika, und es wirken jeweils die (R)-Isomere stärker als die (S)-konfigurierten Antipoden. Der C/Si-Austausch führt jedoch zu quantitativ sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Bei den (R)-konfigurierten Enantiomeren des Procyclidins und Tricyclamol-iodids wird die Affinität zu den ilealen M_{2β}- und atrialen M_{2α}-Muskarinrezeptoren durch die Sila-Substitution um Faktoren zwischen 1.3 und 5 nur relativ wenig erhöht. Bei (S)-**3b** erhöht der C/Si-Austausch die Affinität am Ileum um den Faktor 14 und am Atrium um den Faktor 12. Noch größer ist der Effekt bei (S)-**1b**; hier nimmt die Affinität zu den Muskarinrezeptoren durch Sila-Substitution um den Faktor 24 (Atrium) bzw. 159 (Ileum) zu. Derartig stark ausgeprägte quantitative Sila-Substitutionseffekte sind unseres Wissens — auch wenn man berücksichtigt, daß es durch die Racemisierung der Silicium-haltigen Enantiomere zu kleineren quantitativen Verschiebungen der pharmakologischen Daten kam — bisher für keine anderen Wirkstoffe in der Literatur beschrieben worden. Der Vergleich der einzelnen Affinitätsparameter zeigt, daß die Stereoselektivität der antimuskarinischen Wirkung durch den C/Si-Austausch quantitativ beeinflusst wird; die Stereoselektivität ist bei den Kohlenstoff-Verbindungen stärker ausgeprägt als bei den entsprechenden Sila-Analoga.

Unser Dank gilt der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Der Bayer AG, Leverkusen und Elberfeld, haben wir für die großzügige Bereitstellung von Chemikalien zu danken. Frau M. Wagner danken wir für die sorgfältige Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert). — Optische Drehungen: Polarimeter 241 (Fa. Perkin-Elmer). — ¹H-NMR-Spektren (100 MHz, Lösungsmittel CDCl₃, int. Standard TMS): XL-100-Gerät (Fa. Varian). — ¹³C-NMR-Spektren (100.6 MHz, Lösungsmittel und int. Standard CDCl₃, δ = 77.05): WM-400-Gerät (Fa. Bruker). — Massenspektren (70 eV): CH-7-Gerät (Fa. Varian). — IR-Spektren: AccuLab-9-Gerät (Fa. Beckman). — Alle Reaktionen wurden in wasserfreien Lösungsmitteln unter N₂ durchgeführt.

a) Darstellung der Enantiomere **1b**–**3b**

rac-Cyclohexylphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silanol [*rac*-Sila-Procyclidin, *rac*-**1b**]; in Anlehnung an Lit.³⁾, optimierte Darstellung: Eine Lösung von 50.2 g (0.158 mol) Cyclohexylmethoxyphenyl(2-

Tab. 5. Elementaranalytische Daten der Enantiomere von **1b**–**3b**

	Summenformel (Molmasse)		C	H	N
1b	C ₁₈ H ₂₉ NOSi (303.5)	Ber.	71.23	9.63	4.61
		(R) Gef.	71.2	9.7	4.5
		(S) Gef.	71.3	9.7	4.6
2b	C ₁₈ H ₃₀ ClNOSi (340.0)	Ber.	63.59	8.89	4.12
		(R) Gef.	63.7	8.9	4.2
		(S) Gef.	63.5	8.9	4.2
3b	C ₁₉ H ₃₂ INOSi (445.5)	Ber.	51.23	7.24	3.14
		(R) Gef.	51.3	7.2	3.2
		(S) Gef.	51.3	7.3	3.2

pyrrolidinoethyl)silan³⁾ in 1 l Tetrahydrofuran/Wasser (4:1) wurde 24 h bei 50°C gerührt, dann i. Vak. etwa auf die Hälfte des Volumens eingengt und mit 1 l Ether versetzt. Man trennte die organische Phase ab und extrahierte die wässrige mehrmals mit Ether, trocknete die vereinigten organischen Extrakte mit Na₂SO₄, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisierte den Rückstand aus 400 ml Tetrahydrofuran/Ether (1:1) um. Ausb. 43.7 g (91%, Lit.³⁾ 67%) farblose Kristalle vom Schmp. 130°C. – Die analytischen Daten stimmen mit den in Lit.³⁾ angegebenen überein.

(*S*)-Cyclohexylphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silanol [(*S*)-Sila-Pro-cyclidin, (*S*)-**1b**], Beschreibung eines typischen Ansatzes: Eine Mischung aus 45.5 g (0.15 mol) *rac*-**1b**, 22.5 g (0.15 mol) D-(–)-Weinsäure und 230 ml Ethanol/2-Propanol (1:3.2) wurde 10 min unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt, die resultierende Lösung heiß filtriert und langsam auf Raumtemp. abgekühlt. Dann versetzte man mit einigen Impfkristallen (aus Spontankristallisation kleinerer Analogansätze; die Spontankristallisation erfolgte jedoch nicht bei allen Ansätzen) und ließ 24 h bei 20°C ungestört stehen. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, zunächst mit wenig Ethanol/2-Propanol (1:3), dann mit Ether gewaschen und anschließend bei Raumtemp. i. Vak. getrocknet [Ausb. 41 g (60%; berechnet als Hydrogentartrat¹²⁾, bezogen auf eingesetztes *rac*-**1b**], Schmp. 70–80°C]. Die so erhaltenen Kristalle [41 g (0.09 mol, berechnet als Hydrogentartrat)] versetzte man mit 1 l Ether und 180 ml 1 N NaOH, schüttelte gründlich, trennte die etherische Phase ab, wusch diese mit Wasser, trocknete mit Na₂SO₄ und befreite i. Vak. vom Lösungsmittel. Der Rückstand [25 g, Schmp. 129–132°C, [α]_D²⁰ = +16 (c = 0.5 in CHCl₃, vgl. hierzu Fußnote⁹⁾ in Tab. 1)] wurde durch sorgfältige fraktionierende Kristallisation aus Tetrahydrofuran/Ether (1:1) gereinigt, indem man den Feststoff in Tetrahydrofuran (7 ml/1 g Substanz) in der Hitze löste, diese Lösung mit Ether (7 ml/1 g Substanz) versetzte und dann langsam auf Raumtemp. abkühlen ließ. Nach siebenmaligem Umkristallisieren entsprechend obiger Prozedur erhielt man 5.0 g (22%, bezogen auf eingesetztes *rac*-**1b**) enantiomerenreines (*S*)-**1b** [>97% ee (NMR-spektroskopisch), 99.7% ee (kalorimetrisch)] in Form farbloser Kristalle. Schmp. und spezifische Drehungen in Tab. 1. – Weitere Umkristallisationen führten nicht mehr zu erkennbaren Veränderungen des Schmelzpunktes und der spezifischen Drehungen. Auch die pharmakologischen Eigenschaften (Tab. 4) änderten sich durch zusätzliche dreimalige Umkristallisation nicht mehr. – ¹H-NMR: δ = 0.7–2.0 (m, 17H; SiCH₂C, SiCHC₂ und CCH₂C), 2.2–2.9 (m, 6H; CCH₂N), 7.3–7.7 (m, 5H; SiC₆H₅), OH-Resonanz nicht lokalisiert. – ¹³C-NMR: δ = 11.1 (t, SiCH₂), 23.4 (t, 2C, C-3,4 von NC₄H₈), 26.7 (2C), 26.9, 27.8, 27.9 (alle t, C-2 bis C-6 von C₆H₁₁), 26.8 (d, C-1 von C₆H₁₁), 52.1 (t, SiCH₂CH₂N), 53.7 (t, 2C, C-2,5 von NC₄H₈), 127.6 (d, 2C, C_m), 129.1 (d, C_p), 133.7 (d, 2C, C_o), 137.8 (s, C_i). – MS: m/z (%) = 303 (12, M⁺), 84 (100, CH₂=NC₄H⁺). –

IR (CCl₄): 3670 cm⁻¹ (OH, nichtassoziert), 3600–<3000 (breite, überlagerte Bande; OH, assoziiert). – Elementaranalytische Daten in Tab. 5.

(*R*)-Cyclohexylphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silanol [(*R*)-Sila-Pro-cyclidin, (*R*)-**1b**]: Analog zur Darstellung von (*S*)-**1b** aus *rac*-**1b** unter Verwendung von L-(+)-Weinsäure. Analytische Daten in Tab. 1 und 5, spektroskopisch mit (*S*)-**1b** übereinstimmend.

(*R*)- und (*S*)-Cyclohexylphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silanol-hydrochlorid [(*R*)- und (*S*)-Sila-Pro-cyclidin-hydrochlorid, (*R*)- und (*S*)-**2b**]: Zu 100 mg (0.33 mmol) (*R*)- bzw. (*S*)-**1b** in 15 ml Tetrahydrofuran/Ether (1:2) gab man unter Rühren bei Raumtemp. 0.7 ml einer 0.5 N etherischen Chlorwasserstoff-Lösung (≈0.35 mmol HCl), rührte 5 min bei dieser Temp. weiter, filtrierte den Niederschlag ab, wusch ihn mit Ether und kristallisierte aus 2-Propanol/Ether (1:1) um. Ausb. 110 mg (98%), analytische Daten in Tab. 1 und 5. – ¹H-NMR: δ = 0.4–2.3 (m, 17H; SiCH₂C, SiCHC₂ und CCH₂C), 2.4–4.0 (m, 6H; CCH₂N), ≈5.1 (s, sehr breit, 1H; OH), 7.2–7.8 m, 5H; SiC₆H₅), NH-Resonanz nicht lokalisiert.

(*R*)- und (*S*)-1-[2-(Cyclohexylhydroxyphenylsilyl)ethyl]-1-methylpyrrolidinium-iodid [(*R*)- und (*S*)-Sila-Tricyclamol-iodid, (*R*)- und (*S*)-**3b**]: 500 mg (1.65 mmol) (*R*)- bzw. (*S*)-**1b** wurden in 10 ml Ethanol durch leichtes Erwärmen gelöst und mit 0.50 g (3.5 mmol) Methyljodid versetzt. Dann rührte man 2 h bei Raumtemp., versetzte mit 30 ml *n*-Pentan, filtrierte nach etwa 1 h den Niederschlag ab, kristallisierte ihn aus Ethanol/*n*-Pentan (1:2) um und trocknete die Kristalle bei Raumtemp. i. Vak. Ausb. 660 mg (90%) farblose Kristalle, analytische Daten in Tab. 1 und 5. – ¹H-NMR: δ = 0.8–2.5 (m, 17H; SiCH₂C, SiCHC₂ und CCH₂C), 3.17 (s, 3H; NCH₃), 3.3–4.2 (m, 6H; CCH₂N), 4.5 (s, 1H; OH), 7.3–7.7 (m, 5H; SiC₆H₅). – ¹³C-NMR: δ = 9.6 (t, SiCH₂), 21.9 (t, 2C, C-3,4 von NC₄H₈), 26.1 (d, C-1 von C₆H₁₁), 26.5 (2C), 26.6, 27.4, 27.5 (alle t, C-2 bis C-6 von C₆H₁₁), 48.8 (q, NCH₃), 62.3 (t, SiCH₂CH₂N), 63.6, 63.9 (beide t, C-2,5 von NC₄H₈), 127.9 (d, 2C, C_m), 129.7 (d, C_p), 133.7 (d, 2C, C_o), 134.6 (s, C_i). – IR (CHCl₃): 3660 cm⁻¹ (OH, nichtassoziert), ≈3360 (OH, assoziiert).

b) ¹³C-NMR-spektroskopische Bestimmung der Enantiomerenreinheiten: Die Enantiomerenreinheit [jeweils als Enantiomerenüberschuß (% ee) angegeben] der einzelnen Präparate von (*R*)-**1b**, (*S*)-**1b**, (*R*)-**3b** und (*S*)-**3b** wurde ¹³C-NMR-spektroskopisch [WM-400-Gerät (100.6 MHz), Fa. Bruker] bestimmt. Die Quantifizierung der Enantiomere erfolgte durch Bestimmung der relativen Intensitäten der jeweiligen Resonanzsignale der Phenyl-Kohlenstoffatome in den ¹H-entkoppelten ¹³C-NMR-Spektren von (*R*)-**1b**/*S*)-**1b**- bzw. (*R*)-**3b**/*S*)-**3b**-Gemischen in CDCl₃ nach Zusatz von Eu(hfc)₃. Die Versuchsbedingungen wurden zuvor durch Experimente mit *rac*-**1b** und *rac*-**3b** optimiert. – **1b** [50 mg Substanz und 80 mg Eu(hfc)₃ in 0.6 ml CDCl₃]: ΔδC_m = 0.18, ΔδC_p = 0.14, ΔδC_o = 0.31, ΔδC_i = 0.28 ppm; die Signale von (*R*)-**1b** sind im Vergleich zu (*S*)-**1b** einheitlich zu tieferem Feld verschoben. – **3b** [60 mg Substanz und 64 mg Eu(hfc)₃ in 0.6 ml CDCl₃]: ΔδC_m = 0.11, ΔδC_p = 0.11, ΔδC_o = 0.10, ΔδC_i = 0.11 ppm.

c) Kalorimetrische Bestimmung der Enantiomerenreinheiten

Nach dem Schröder/van Laarschen Gesetz^{26,30)} läßt sich die Verunreinigung einer Substanz bei einem eutektischen System aus der Schmelzpunktsdepression ermitteln durch Auftragung von

$$T_{F,i} = T_0 - \frac{RT_0^2}{\Delta_{fus}H_1} x_F^2 \frac{1}{F_i}$$

mit T₀: Schmelzpunkt der reinen Komponente, R: Gaskonstante, Δ_{fus}H₁: molare Schmelzenthalpie der Hauptkomponente, x_F: Molbruch der Verunreinigung in der ursprünglichen Mischung, F_i:

geschmolzener Anteil der Mischung, $T_{F,i}$: Schmelzpunkt des Gemisches. Gültig ist dieses Gesetz nur bei idealem Verhalten der Lösung, eutektischem Schmelzen und starker Verdünnung ($x_1 > 0.95$)³¹⁾.

Mit einem FP800-Thermoanalyse-System der Fa. Mettler mit FP84-Meßzelle wurden die Schmelzkurven von *rac*-**1b**, (*R*)-**1b** und (*S*)-**1b** aufgenommen und $\Delta_{\text{fus}}H_1$, $T_{F,i}$ und F_i bestimmt. Die Temperatur- und Enthalpiekalibrierung erfolgte mit 10 ausgewählten Kalibriersubstanzen. Die Genauigkeit der Temperaturbestimmung beträgt $\pm 0.5^\circ\text{C}$, die der Enthalpiebestimmung $\pm 5\%$ und die der Reinheitsbestimmung $\pm 20\%$, bezogen auf die Verunreinigung (vgl. hierzu Lit.^{32,33)}).

Von jeder Probe wurden ca. 3 mg auf einer Mikrowaage in Aluminiumtiegel eingewogen und bei einer Heizrate von 3 K/min geschmolzen.

Peakbeginn und Peakende der mit einem „Personal Computer“ aufgenommenen Schmelzkurve wurden „nach Augenmaß“ abgesteckt. Als Basislinie wurde die Gerade zwischen diesen Punkten angenommen. Bei der Reinheitsbestimmung wurde die Meßkurve entschmiert und die $T_F = f(1/F)$ -Darstellung im Bereich $3 \leq 1/F \leq 25$ durch iterative Berechnung eines Flächenzuschlags linearisiert (vgl. hierzu Lit.³³⁾). Tab. 3 faßt die kalorimetrisch bestimmten Schmelztemperaturen und Schmelzenthalpien von *rac*-**1b**, (*R*)-**1b** und (*S*)-**1b** sowie die Enantiomerenreinheiten von (*R*)-**1b** und (*S*)-**1b** zusammen.

d) Pharmakologische Untersuchungen

Bestimmung der IC_{50} -Werte: Die Untersuchungen an der isolierten elektrisch gereizten Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchens-Ileums erfolgten weitgehend nach Literaturvorschriften^{34–36)}. Etwa 2 cm lange Muskelstreifen wurden in ein 6 ml fassendes Organbad übergeführt und mit einer Vorspannung entsprechend einem Gewicht von 500 mg belastet. Als Badflüssigkeit diente ein bei $T = 37^\circ\text{C}$ mit 95% O_2 und 5% CO_2 durchströmter Krebs-Hydrogencarbonat-Puffer, der zusätzlich 11 mmol/l Glucose, 20 $\mu\text{mol/l}$ Cholin-iodid und 125 nmol/l Mepyramin-maleat enthielt. Die elektrische Feldreizung der Präparate erfolgte mit Rechteckimpulsen von 0.1 Hz bei einer Reizbreite von 0.5 ms und einer Spannung von 60 V. Die Registrierung der durch die elektrische Reizung hervorgerufenen Kontraktionen wurde unter isometrischen Bedingungen vorgenommen. Nach einer Äquilibrationszeit von etwa 60 min wurden von den Antagonisten kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurven erstellt, die bei halblogarithmischer Darstellung im Bereich von 20–80% Hemmung Geraden ergaben. Zur Charakterisierung der antimuskarischen Potenz der Antagonisten wurde aus dem geraden Teil der Konzentrations-Wirkungs-Kurven die Konzentration bestimmt, die zu einer 50proz. Hemmung der Muskelkontraktion führte (= IC_{50} -Wert). Diese IC_{50} -Werte wurden für alle Antagonisten in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt, während der sich die jeweiligen Verbindungen – vor Beginn der pharmakologischen Experimente – bei Raumtemperatur in einer physiologischen NaCl-Lösung gelöst befanden [3–360 min (Enantiomere von **1b**), 3–200 min (Enantiomere von **3b**); die Konzentration der Verbindungen betrug 1 mmol/l; die Enantiomere von **1b** wurden durch Zugabe äquimolarer Mengen Salzsäure als Hydrochloride in Lösung gebracht]. Die Differenz zweier IC_{50} -Werte wurde als signifikant angesehen, wenn $p < 0.05$ war (t-Test). – Die Mittelwerte der so bestimmten IC_{50} -Werte sind in den Abb. 1 und 2 für die Anzahl N der Experimente dargestellt.

Bestimmung der pA_2 -Werte (K_D -Werte): Die Affinitätsparameter (pA_2 -Wert bzw. Dissoziationskonstante K_D) der Enantiomere von **1b** und **3b** wurden an den Muskarinrezeptoren der nichtstimulierten isolierten Longitudinalmuskulatur des Ileums und am isolierten

elektrisch gereizten linken Atrium des Meerschweinchens unter Verwendung von Carbachol als Agonist bei $T = 32^\circ\text{C}$ bestimmt. Die Antagonisten wurden für jedes einzelne Experiment frisch gelöst (die Enantiomere von **1b** wurden dabei durch Zusatz äquimolarer Mengen Salzsäure als Hydrochloride gelöst); die Äquilibrationszeit betrug 10 min. Die Auswertung der Versuchsergebnisse wurde nach Arunlakshana und Schild^{37–39)} vorgenommen. In Tab. 4 sind die entsprechenden pharmakologischen Parameter als Mittelwerte für die Anzahl N der Experimente angegeben, bei den pA_2 -Werten auch die Standardfehler der Mittelwerte. Differenzen zweier Mittelwerte wurden als signifikant angesehen, wenn $p < 0.05$ war (t-Test). – Für weitere experimentelle Details siehe Lit.^{40,41)}.

CAS-Registry-Nummern

rac-**1b**: 87480-72-6 / *rac*-**1b** (MeO statt OH): 87439-40-5 / (*R*)-**1b**: 87480-71-5 / (*S*)-**1b**: 87439-46-1 / (*S*)-**1b** (Hydrogentartrat): 108298-11-9 / (*R*)-**2b**: 108298-12-0 / (*S*)-**2b**: 108298-13-1 / (*R*)-**3b**: 108298-14-2 / (*S*)-**3b**: 108298-15-3 / D-(–)-Weinsäure: 147-71-7 / L-(+)-Weinsäure: 87-69-4

- 1) 36. Mitteilung: R. Tacke, J. Pikies, H. Linoh, R. Rohr-Aehle, S. Gönne, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 51.
- 2) Vorläufige Mitteilungen über Teilergebnisse: 2a) R. Tacke, H. Linoh, W. S. Sheldrick, L. Ernst, G. Lambrecht, U. Moser, E. Mutschler, *Erster Gesamtkongreß der Pharmazeutischen Wissenschaften, Abstracts*, S. 129–130, München 1983. – 2b) G. Lambrecht, U. Moser, E. Mutschler, H. Linoh, R. Tacke, *Erster Gesamtkongreß der Pharmazeutischen Wissenschaften, Abstracts*, S. 179–180, München 1983. – 2c) R. Tacke, H. Linoh, M. Strecker, *Chemiedozententagung, Vortragsreferate*, S. 95, Dortmund 1983. – 2d) R. Tacke, H. Linoh, G. Lambrecht, U. Moser, E. Mutschler, *7th International Symposium on Organosilicon Chemistry, Abstracts*, S. 64, Kyoto 1984. – 2e) R. Tacke in *Organosilicon and Bioorganosilicon Chemistry: Structure, Bonding, Reactivity and Synthetic Application* (H. Sakurai, Ed.), S. 251–262, Ellis Horwood Ltd., Chichester 1985. – 2f) Lit.⁵⁾. – 2g) G. Lambrecht, H. Linoh, U. Moser, E. Mutschler, R. Tacke, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **329** (1985) Suppl. R73. – 2h) G. Lambrecht, E. Mutschler in *Innovative Approaches in Drug Research* (A. F. Harms, Ed.), S. 353–370, Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam 1986. – 2i) R. Tacke, H. Zilch, *L'Actualité Chimique* **1986** (3), 75. – 2j) R. Tacke, H. Zilch, *Endeavour, New Series* **10** (1986) 191. – 2k) E. Mutschler, G. Lambrecht, U. Moser, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **126** (1986) 2012.
- 3) R. Tacke, M. Strecker, G. Lambrecht, U. Moser, E. Mutschler, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 922.
- 4) R. Tacke, H. Linoh, G. Lambrecht, U. Moser, E. Mutschler, unveröffentlichte Ergebnisse. – H. Linoh, *Dissertation*, Techn. Univ. Braunschweig 1983.
- 5) W. S. Sheldrick, H. Linoh, R. Tacke, G. Lambrecht, U. Moser, E. Mutschler, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 1743.
- 6) W. M. Duffin, A. F. Green, *Br. J. Pharmacol.* **10** (1955) 383.
- 7) R. B. Barlow, *J. Pharm. Pharmacol.* **23** (1971) 90.
- 8) Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Enantiomere von **1a** und **3a** vgl. Lit.¹⁰⁾.
- 9) Kürzlich durchgeführte pharmakologische Untersuchungen mit den von uns erneut dargestellten Enantiomeren von **1a** und **3a** führten zu sehr ähnlichen Ergebnissen; vgl. hierzu Lit.¹⁰⁾.
- 10) R. Tacke, H. Linoh, D. Schomburg, L. Ernst, U. Moser, E. Mutschler, G. Lambrecht, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 242.
- 11) Die Darstellung von (*R*)-**1b** ist bereits in komprimierter Form in Lit.⁵⁾ beschrieben.
- 12) Elementaranalytischen Befunden (Ber. C 58.25 H 7.78 N 3.09 Gef. C 58.4 H 8.0 N 3.0) entsprechend läßt sich das isolierte Salz als Sila-Procyclidin-hydrogentartrat beschreiben.
- 13) L. H. Sommer, *Stereochemistry, Mechanism and Silicon*, McGraw-Hill, New York 1965.
- 14) L. H. Sommer, C. L. Frye, G. A. Parker, K. W. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 3271.
- 15) L. H. Sommer, J. McLick, *J. Am. Chem. Soc.* **89** (1967) 5806.

- ¹⁶ L. H. Sommer, W. D. Korte, C. L. Frye, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 3463.
- ¹⁷ L. H. Sommer, L. A. Ulland, G. A. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 3469.
- ¹⁸ R. Corriu, G. Royo, *J. Organomet. Chem.* **14** (1968) 291.
- ¹⁹ L. H. Sommer, K. W. Michael, W. D. Korte, *J. Am. Chem. Soc.* **89** (1967) 868.
- ²⁰ L. H. Sommer, K. T. Rosborough, *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 7067.
- ²¹ R. Corriu, J. Massé, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 3491.
- ²² Die bisher bekannten optisch aktiven Verbindungen mit Silicium als Chiralitätszentrum lassen sich auf relativ wenige Strukturtypen $R^1R^2R^3SiX$ mit jeweils festgelegten Resten R^1 , R^2 , R^3 und variablem X zurückführen. Die Enantiomere von **1b** repräsentieren den Grundkörper eines neuen optisch aktiven Silan-Typs. — Neuere Übersichten über optisch aktive Silicium-Verbindungen: R. J. P. Corriu, C. Guérin, *Adv. Organomet. Chem.* **20** (1982) 265; R. J. P. Corriu, C. Guérin, J. J. E. Moreau, *Top. Stereochem.* **15** (1984) 43.
- ²³ In der Literatur wird anhand eines Beispiels auf ähnliche ORD-Spektren optisch aktiver C/Si-Analoga hingewiesen: A. G. Brook, H. W. Kucera, D. M. MacRae, *Can. J. Chem.* **48** (1970) 818.
- ²⁴ Uvasol[®] (Fa. Merck); enthält nach Angaben des Herstellers maximal 0.8% Ethanol.
- ²⁵ Das verwendete Chloroform [Uvasol[®] (Fa. Merck)] war nicht völlig wasserfrei. — Aussagen zur Konfiguration des Disiloxans können nicht gemacht werden.
- ²⁶ J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, S. 151–159, John Wiley & Sons, New York/Chichester/Brisbane/Toronto 1981.
- ²⁷ In einer kürzlich erschienenen Publikation²⁸⁾ wird über die Ergebnisse vergleichbarer Experimente mit von uns zur Verfügung gestellten Substanzproben von (*R*)-**1b** und (*S*)-**1b** berichtet; auf die durch Lit.²⁾ eindeutig dokumentierte Priorität unserer eigenen pharmakologischen Untersuchungen wird in Lit.²⁸⁾ jedoch in keiner Weise Bezug genommen. Die dort beschriebenen Ergebnisse stimmen mit den von uns erhobenen Befunden insoweit überein, als die Affinitätswerte für (*R*)-**1b** und (*S*)-**1b** an den Muskarinrezeptoren des Ileums höher sind als jene an den Rezeptoren des Atriums. Abweichend von unseren Ergebnissen fanden Barlow und Shepherd²⁸⁾ jedoch an beiden Organen keinen Unterschied in der Affinität der beiden Stereoisomere von **1b**. Diese Diskrepanz beruht eindeutig auf der Racemisierung von (*R*)-**1b** und (*S*)-**1b**, der wir durch geeignete experimentelle Bedingungen Rechnung getragen haben, während Barlow und Shepherd²⁸⁾ auf die Möglichkeit einer Racemisierung und die damit verbundene experimentelle Problematik nicht einmal andeutungsweise hingewiesen haben.
- ²⁸ R. B. Barlow, M. K. Shepherd, *Br. J. Pharmacol.* **89** (1986) 837.
- ²⁹ Vgl. hierzu Lit.¹⁰⁾ und dort zitierte Referenzen^{16–20)} sowie Lit.^{28–k,3,40,42–45)}.
- ³⁰ I. Prigogine, R. Defay, *Chemische Thermodynamik*, S. 377–400, VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig 1962.
- ³¹ E. E. Marti, *Thermochim. Acta* **5** (1972) 173.
- ³² S. Sarge, H. K. Cammenga, *Thermochim. Acta* **94** (1985) 17.
- ³³ H. Bothe, *Dissertation*, Technische Univ. Braunschweig 1980.
- ³⁴ K. M. Giacomini, B. M. Cox, T. F. Blaschke, *Life Sci.* **27** (1980) 1191.
- ³⁵ W. L. Nelson, C. K. Sneed, K. M. Giacomini, J. C. Giacomini, J. Stauss, T. F. Blaschke, B. M. Cox, *J. Med. Chem.* **24** (1981) 614.
- ³⁶ A. Goldstein, R. Schulz, *Br. J. Pharmacol.* **48** (1973) 655.
- ³⁷ D. McKay, *J. Pharm. Pharmacol.* **30** (1978) 312.
- ³⁸ R. J. Tallarida, A. Cowan, M. W. Adler, *Life Sci.* **25** (1979) 637.
- ³⁹ O. Arunlakshana, H. O. Schild, *Br. J. Pharmacol.* **14** (1959) 48.
- ⁴⁰ R. Tacke, M. Strecker, G. Lambrecht, U. Moser, E. Mutschler, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **317** (1984) 207.
- ⁴¹ G. Lambrecht, *Arzneim.-Forsch.* **30** (II) (1980) 2113.
- ⁴² G. Lambrecht, E. Mutschler in *Muscarinic Receptor Subtypes in the GI Tract* (G. Lux, E. E. Daniel, Ed.), S. 20–27, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo 1985.
- ⁴³ G. Lambrecht, U. Moser, J. Wess, J. Riotte, H. Fuder, H. Kilbinger, H. Müller, H. Linoh, R. Tacke, H. Zilch, E. Mutschler, *Trends Pharmacol. Sci.* **7** (1986) Suppl. 91.
- ⁴⁴ G. Lambrecht, U. Moser, J. Riotte, J. Wess, H. Linoh, J. Pikies, M. Strecker, R. Tacke, H. Zilch, E. Mutschler, *IXth International Symposium on Medicinal Chemistry, Abstracts*, S. 263, Berlin 1986.
- ⁴⁵ G. Lambrecht, E. Mutschler, U. Moser, J. Riotte, M. Wagner, J. Wess, G. Gmelin, R. Tacke, H. Zilch in *Proc. Intern. Symposium on Muscarinic Cholinergic Mechanisms, Tel Aviv 1986* (M. Sokolovsky, S. Cohen, Ed.), Freund Publishing House Ltd., Tel Aviv/London 1987, im Druck.

[62/87]