

Sila-Pharmaka, 18¹⁾

Derivate des 1-(4-Chlorphenyl)silacyclohexans mit 3-(Diethylamino)propyl- und 2-(Diethylamino)ethyl-Gruppierungen

Jürgen Ackermann²⁾, Reinhold Tacke*¹⁾ und Ulrich Wannagat

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

Ulrich Koke³⁾ und Friedrich Meyer*¹⁾

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität Braunschweig,
Bültenweg 17, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 7. Mai 1979

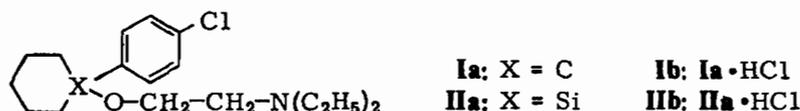
Die Darstellung der Verbindungen **3a** (sowie **3b**) und **10**, die sich vom 1-(4-Chlorphenyl)-1-(2-diethylaminoethoxy)silacyclohexan (Sila-Chlorphencyclan, **IIa**) ableiten, wird beschrieben. Die Verbindung **3b** wurde pharmakologisch und toxikologisch untersucht. Die biologischen Eigenschaften von **3b** wurden mit denen von **IIa** (sowie Chlorphencyclan) und seinem Hydrochlorid **IIb** verglichen.

Sila-Drugs, 18¹⁾. – Derivatives of 1-(4-Chlorophenyl)silacyclohexane with 3-(Diethylamino)propyl and 2-(Diethylamino)ethyl Groups

The preparation of the compounds **3a** (and **3b**) and **10**, which derive from 1-(4-chlorophenyl)-1-(2-diethylaminoethoxy)silacyclohexane (sila-chlorophencyclane, **IIa**), is described. Compound **3b** has been investigated pharmacologically and toxicologically. The biological properties of **3b** and those of **IIa** (and chlorophencyclane) and its hydrochloride **IIb** are compared.

1. Einleitung

In einer vorangegangenen Mitteilung⁴⁾ haben wir über die Darstellung und Eigenschaften von 1-(4-Chlorphenyl)-1-(2-diethylaminoethoxy)silacyclohexan (Sila-Chlorphencyclan, **IIa**), einem Sila-Analogon des entsprechenden Cyclohexans (Chlorphencyclan, **Ia**), berichtet.

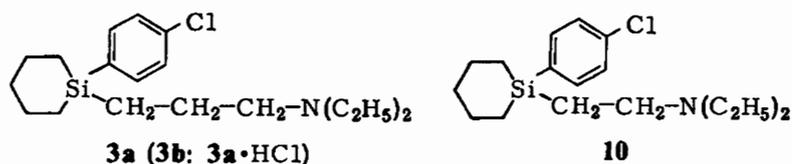


Pharmakologische Untersuchungen^{3,4)} dieser Verbindungen sowie ihrer Hydrochloride **Ib** und **IIb** hatten eine Reihe interessanter biologischer Eigenschaften ergeben, die

¹⁾ Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

es lohnenswert erscheinen ließen, das Sila-Chlorphencyclan chemisch abzuwandeln und die neuen Strukturgerüste pharmakologisch zu testen.

In der vorliegenden Arbeit wird über die Darstellung der Silicium-Verbindungen **3a**, **3b** und **10** berichtet, die dem Sila-Chlorphencyclan strukturell sehr nahe verwandt sind. Dies gilt insbesondere für das isoelektronische Derivat **3a** und dessen Hydrochlorid **3b**. Analoge Kohlenstoff-Verbindungen dieses Typs sind unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben worden.

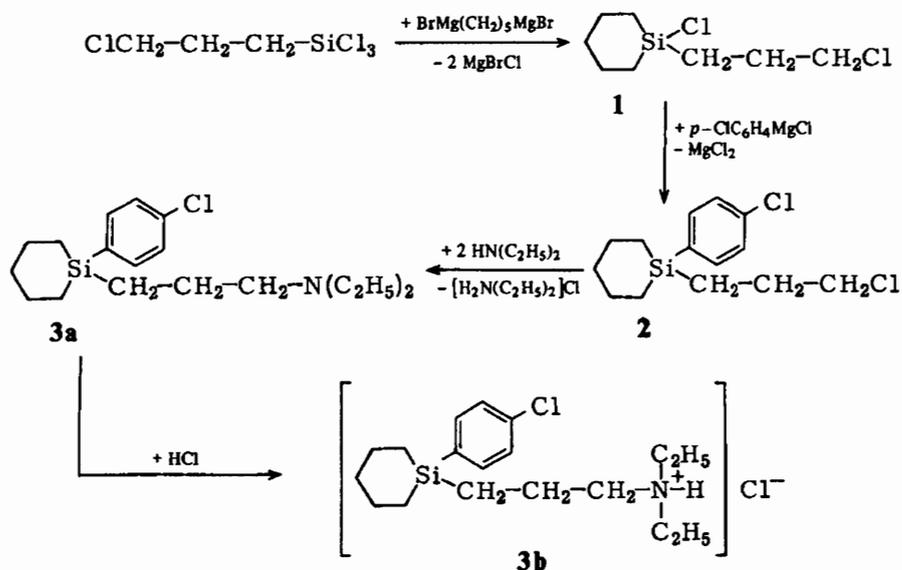


Die Substanz **3b** wurde an verschiedenen pharmakologischen Modellen – *in vitro* und *in vivo* – untersucht und ihre biologische Wirksamkeit mit der des Sila-Chlorphencyclans und seines Hydrochlorids verglichen.

2. Darstellung der Sila-Chlorphencyclan-Derivate **3a** (**3b**) und **10**

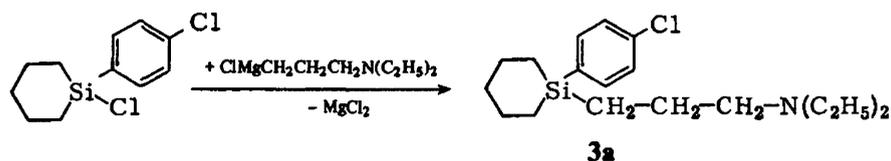
Zur Darstellung von **3a** ließen sich zwei verschiedene Synthesekonzepte realisieren:

Der erste Reaktionsweg beginnt mit der Umsetzung von Trichlor(3-chlorpropyl)silan mit dem difunktionellen Grignardreagenz $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_5\text{MgBr}$ zum 1-Chlor-1-(3-chlorpropyl)silacyclohexan (**1**). Dieses ließ sich, allerdings in einer nur sehr unbefriedigenden Ausbeute von 20%, mit $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{MgCl}$ weiter zum 1-(4-Chlorphenyl)-1-(3-chlorpropyl)silacyclohexan (**2**) umsetzen. Verschiedene Veränderungen der Reaktionsbedingungen, unter anderem auch die Verwendung von $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{Li}$ anstelle von $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{MgCl}$, vermochten die Ausbeute nicht merklich zu steigern. Darüber hinaus ließ sich Verbindung **2** destillativ nicht völlig rein gewinnen, weshalb das verunreinigte Produkt direkt in den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wurde. Im Einschlußrohr gelang dann durch Umsetzung mit Diethylamin bei 150°C die Substitution des Cl-Atoms

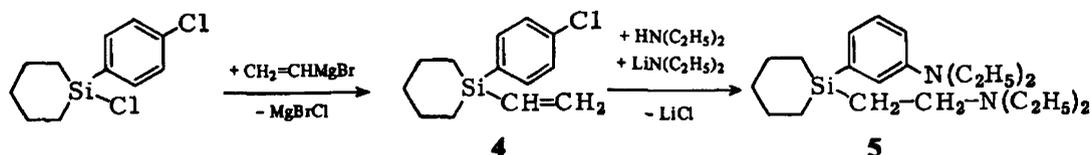


der 3-Chlorpropyl-Gruppe von **2** zum 1-(4-Chlorphenyl)-1-[3-(diethylamino)propyl]-silacyclohexan (**3a**). Dieses wurde nach wässriger Aufarbeitung ohne weitere destillative Reinigung mit HCl in das Hydrochlorid **3b** übergeführt, welches durch mehrmaliges Umkristallisieren als analysenreines Produkt isoliert werden konnte. Auf eine Optimierung der letztgenannten Reaktionsschritte wurde verzichtet, da bereits die Versuche zur Reindarstellung von **2** unbefriedigende Ergebnisse lieferten.

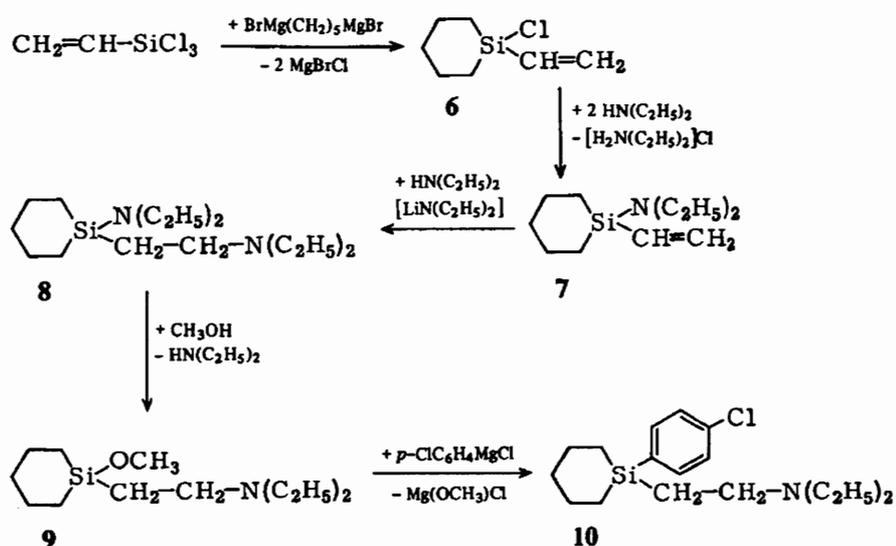
Ein wesentlich besserer Syntheseweg zur Gewinnung von **3a** wurde dann in der Umsetzung von 1,1-Dichlorsilacyclohexan mit $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{MgCl}$ zu 1-Chlor-1-(4-chlorphenyl)silacyclohexan und dessen nachfolgende Reaktion mit $\text{ClMgCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ gefunden. **3a** konnte dabei analysenrein und in befriedigender Ausbeute erhalten werden. Durch weitere Umsetzung mit HCl in Ether/Petrolether ließ sich das Hydrochlorid **3b** darstellen, das sich nach Umkristallisation in all seinen Eigenschaften als identisch mit einer Probe erwies, die auf dem zuvor geschilderten Reaktionsweg erhalten worden war.



Ausgehend von 1-Chlor-1-(4-chlorphenyl)silacyclohexan wurde dann auch versucht, Verbindung **10** darzustellen. Hierzu wurde zunächst durch Umsetzung mit Vinylmagnesiumbromid das 1-(4-Chlorphenyl)-1-vinylsilacyclohexan (**4**) synthetisiert, an dessen Vinylgruppe anschließend Diethylamin addiert werden sollte. Derartige Reaktionen zum Aufbau von 2-(Dialkylamino)ethylsilanen gelingen normalerweise in polaren Lösungsmitteln, wie z. B. THF, und in Gegenwart des entsprechenden Lithiumamids^{5,6}. Es zeigte sich jedoch, daß die durch $\text{LiN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ katalysierte Diethylamin-Anlagerung an die Vinylgruppe von **4** nur unvollständig abläuft und die Reaktion dadurch zum Stillstand kommt, daß das Lithiumamid durch eine Substitutionsreaktion am $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ -Rest verbraucht wird. Durch Umsetzung von **4** mit Diethylamin in Gegenwart von mehr als äquimolaren Mengen $\text{LiN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ließ sich schließlich sogar in etwa 80proz. Ausbeute eine Verbindung darstellen, der aufgrund des $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektrums die Struktur **5** zuerkannt wurde. Der dabei beobachtete Wechsel des Aryl-Substituenten von der 4- in die 3-Position ist nicht ungewöhnlich. So liefert z. B. die Umsetzung von $(p\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{Si}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ mit $\text{LiN}(\text{CH}_3)_2$ [3-(Dimethylamino)phenyl]triphenylsilan⁷; die Umsetzung von $(p\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ mit $\text{LiN}(\text{CH}_3)_2$ ergibt neben einer kleineren Menge von [4-(Dimethylamino)phenyl]trimethylsilan ebenfalls hauptsächlich das stellungsisomere [3-(Dimethylamino)phenyl]trimethylsilan⁸. Indessen ist noch ungeklärt, ob **5** als reines Produkt vorliegt oder eventuell etwas durch das 4-Isomere verunreinigt ist.



Die bei der Umsetzung von **4** mit Diethylamin und $\text{LiN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ gemachten Beobachtungen legten nahe, zur Darstellung von **10** zunächst die $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ -Gruppierung aufzubauen und erst dann den $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ -Rest an das Si-Atom zu knüpfen. Dieses Konzept ließ sich tatsächlich durch die folgenden Reaktionsschritte realisieren: Ausgehend von $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SiCl}_3$ wurde zunächst durch Umsetzung mit $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_5\text{MgBr}$ das 1-Chlor-1-vinylsilacyclohexan (**6**) dargestellt. Hieraus ließ sich durch Aminolyse mit Diethylamin das 1-Diethylamino-1-vinylsilacyclohexan (**7**) gewinnen, an dessen Vinylgruppe dann Diethylamin zu Verbindung **8** addiert werden konnte. Die sich anschließende Methanolyse ergab das Methoxysilan **9**, das mit $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{MgCl}$ weiter zu der Zielverbindung **10** umgesetzt wurde. Bis auf den letzten Reaktionsschritt waren die Ausbeuten der einzelnen Stufen zufriedenstellend. Auf eine weitere Optimierung wurde verzichtet.



3. Physikalische und chemische Eigenschaften sowie Strukturermittlung der neu dargestellten Verbindungen

Die neu dargestellten Verbindungen sind mit Ausnahme des kristallinen Hydrochlorids **3b** farblose Flüssigkeiten, die sich im Vakuum ohne merkliche Zersetzung destillieren lassen. Die physikalischen Daten (Siedepunkte, Brechungsindices, Dichten und Schmelzpunkte) sind im experimentellen Teil aufgeführt. Die Löslichkeit der Verbindungen in den üblichen organischen Solventien ist gut, im Falle des Ammoniumsalzes **3b** jedoch auf polare Lösungsmittel, wie z. B. Ethanol, beschränkt. Mit Ausnahme von **2**, **3a**, **3b**, **4**, **5** und **10** sind die Verbindungen gegen Wasser empfindlich. Sie hydrolysieren unter Freisetzung von HCl (Chlorsilane **1** und **6**), $\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (Aminosilane **7** und **8**) bzw. CH_3OH (Methoxysilan **9**).

Zur Strukturermittlung der neu dargestellten Verbindungen wurden neben den Elementaranalysen vor allem $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektren herangezogen (vgl. Experimenteller Teil). Die Kernresonanzdaten (chemische Verschiebung, Multiplizität und relative Intensität) liegen im Erwartungsbereich und vermögen die einzelnen Strukturelemente der Verbindungen gut widerzuspiegeln. Die Massenspektren zeigen in allen Fällen die m/e -Werte der Molekülionen M^+ .

Tabelle 1. ED₅₀-Werte^{a)} gegen Carbachol, Histamin und Bariumchlorid am isolierten Meerschweinchenileum

	ED ₅₀ (gegen Carbachol) (Atropin)	ED ₅₀ (gegen Histamin) (Diphenhydramin)	ED ₅₀ (gegen BaCl ₂) (Papaverin)
Standard	2.7 · 10 ⁻⁹ (1.0 · 10 ⁻⁹ – 7.0 · 10 ⁻⁹)	3.9 · 10 ⁻⁸ (1.6 · 10 ⁻⁸ – 1.0 · 10 ⁻⁷)	1.4 · 10 ⁻⁵ (2.9 · 10 ⁻⁶ – 6.8 · 10 ⁻⁵)
3b	6.2 · 10 ⁻⁷ (1.6 · 10 ⁻⁷ – 2.5 · 10 ⁻⁶)	7.5 · 10 ⁻⁷ (2.2 · 10 ⁻⁷ – 2.5 · 10 ⁻⁶)	2.0 · 10 ⁻⁶ (5.5 · 10 ⁻⁷ – 6.7 · 10 ⁻⁶)
IIa	8.4 · 10 ⁻⁷ (2.9 · 10 ⁻⁷ – 2.4 · 10 ⁻⁶)	1.7 · 10 ⁻⁶ (6.0 · 10 ⁻⁷ – 4.9 · 10 ⁻⁶)	5.6 · 10 ⁻⁶ (1.8 · 10 ⁻⁶ – 1.8 · 10 ⁻⁵)

a) ED₅₀-Werte in mol/l, Vertrauensgrenzen ($p < 0.1$) in Klammern. Die Agonistenkonzentrationen betragen: 3.2 · 10⁻⁷ mol/l Carbachol, 3.2 · 10⁻⁶ mol/l Histamin und 1.0 · 10⁻³ mol/l Bariumchlorid.

Tabelle 2. ED₅₀-Werte^{a)} der Wirkung gegen Tremorin und LD₅₀-Werte^{b)} der akuten Toxizität an der Maus

	Wirkung gegen Tremorin		Akute Toxizität	
	ED ₅₀ [mg/kg]	ED ₅₀ [μmol/kg]	LD ₅₀ [mg/kg]	LD ₅₀ [μmol/kg]
3b	4.9 (2.7 – 9.0)	13.6 (7.5 – 25.0)	92.0 (81.7 – 103.5)	255 (227 – 287)
IIb	7.0 (4.0 – 12.1)	19.3 (11.0 – 33.4)	109.3 (101.7 – 117.4)	302 (281 – 324)

a) Angabe der ED₅₀-Werte mit Vertrauensgrenzen ($p < 0.05$) in Klammern. Die Substanzen wurden als wässrige, 0.8proz. NaCl-Lösungen intraperitoneal verabreicht. 30 min danach wurden in gleicher Weise 20 mg/kg Tremorin gegeben. 30 min nach der zweiten Injektion erfolgte die Beurteilung des Tremors.

b) Angabe der LD₅₀-Werte mit Vertrauensgrenzen ($p < 0.05$) in Klammern. Die Substanzen wurden als wässrige Lösungen (mit NaCl isotoniert) intraperitoneal appliziert.

4. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften von **3b**

Die Verbindung **3b** wurde an verschiedenen pharmakologischen Modellen – in vitro (Meerschweinchenileum, Meerschweinchenvorhof) und in vivo (Wirkung gegen Tremorin, akute Toxizität) – untersucht und mit den biologischen Eigenschaften des Sila-Chlorphencyclans **IIa** bzw. seines Hydrochlorids **IIb** verglichen. Für die in-vivo-Eigenschaften war ein direkter Vergleich zwischen den Hydrochloriden **3b** und **IIb** möglich. Die in-vitro-Aktivität von **3b** wurde dagegen, weil entsprechende Untersuchungsergebnisse von **IIb** nicht vorlagen, mit der des Sila-Chlorphencyclans verglichen. Dieses sollte zulässig sein, da die in-vitro-Studien in gepufferter Tyrode-Lösung durchgeführt wurden und daher für **IIa** und **IIb** gleiche biologische Aktivitäten zu erwarten waren.

In-vitro-Untersuchungen am isolierten Meerschweinchenileum ergaben, daß die spasmolytische Wirkung von **3b** gegen die Spasmodika Carbachol, Histamin und Bariumchlorid in Analogie zum Sila-Chlorphencyclan überwiegend unspezifischer Natur ist (vgl. Tabelle 1). Histaminolytische und anticholinerge Effekte im Sinne eines kompetitiven Antagonismus können weitgehend ausgeschlossen werden. Die unspezifische muskulotrop spasmolytische Wirkung von **3b** verdient jedoch Beachtung: Sie ist siebenmal stärker als die der Standardsubstanz Papaverin. Sila-Chlorphencyclan ist dagegen nur zweieinhalbmal wirksamer und besitzt außerdem aufgrund seiner hydrolyseempfindlichen Si-OC-Bindung eine deutlich begrenzte Wirkungsdauer (biologische Halbwertszeit ca. 1–2 h). Verbindung **3b** ist dagegen im Wasser des physiologischen Milieus beständig.

In-vitro-Untersuchungen am elektrisch gereizten Meerschweinchenvorhof ergaben, daß sich **3b** und Sila-Chlorphencyclan qualitativ gleich verhalten: Beide Verbindungen führen dosisabhängig zu einer Verlängerung der funktionellen Refraktärzeit. Bei niedrigen Dosierungen wirken sie positiv inotrop, bei höheren Konzentrationen rufen sie eine Kontraktionskraft-Abnahme des Herzmuskels hervor. Diese negativ inotrope Wirkung setzt jedoch bei **3b** deutlich früher ein als bei **IIa**. Außerdem ist die Verlängerung der funktionellen Refraktärzeit durch **3b** signifikant schwächer ausgeprägt als nach Gabe von Sila-Chlorphencyclan.

Untersuchungen an der Maus ergaben, daß **3b** ebenso wie **IIb** nach intraperitonealer Applikation zur Unterdrückung des Tremorin-Tremors führt. Beide Verbindungen wirken signifikant ab 4 mg/kg. Der Vergleich der ED₅₀-Werte (vgl. Tabelle 2) zeigt, daß **3b** dabei etwas wirksamer ist als Sila-Chlorphencyclan-hydrochlorid.

Die LD₅₀-Werte (vgl. Tabelle 2) der akuten Toxizität an der Maus nach intraperitonealer Applikation von **3b** und **IIb** zeigen keine signifikanten Unterschiede. Die Vergiftungsbilder weichen jedoch deutlich voneinander ab: Eine zentral erregende Wirkung, wie man sie nach Gabe von **IIb** findet, scheint bei dem isoelektronischen Derivat **3b** nur sehr schwach ausgeprägt oder gar nicht vorhanden zu sein. Außerdem wurden bei **3b** im Gegensatz zum Sila-Chlorphencyclan-hydrochlorid deutliche Zeichen einer Spättoxizität beobachtet.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß zwischen Sila-Chlorphencyclan bzw. seinem Hydrochlorid und dem isoelektronischen Derivat **3b** sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede hinsichtlich ihrer biologischen Eigenschaften bestehen. Insgesamt sind

die gefundenen Differenzen jedoch stärker ausgeprägt als jene zwischen Sila-Chlorphencyclan und seinem C-Analogon Ia^{3,4}). Der Ersatz eines Kohlenstoff-Atoms durch ein Silicium-Atom (Chlorphencyclan → Sila-Chlorphencyclan) wirkt sich hier also weniger auf die biologischen Eigenschaften aus als die Substitution des O-Atoms im Sila-Chlorphencyclan (bzw. Sila-Chlorphencyclan-hydrochlorid) durch die isoelektronische CH₂-Gruppe.

Unser Dank gilt dem *Land Niedersachsen*, das die Untersuchungen durch Lottomittel unterstützte, dem *Verband der Chemischen Industrie*, Frankfurt am Main, für Sachspenden und der *Bayer AG*, Leverkusen, für die Bereitstellung von Chlorsilanen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert. – Brechungsindizes: Abbé-Refraktometer der Fa. Zeiss. – Dichten: Digitaler Dichtemesser DMA 10 der Fa. Heraeus/Paar. – ¹H-NMR (60 MHz, interner Standard TMS): Gerät Jeol C-60. – Massenspektren (70 eV): Geräte MS-9 und MS-30 der Fa. AEI und Gerät CH4 der Fa. Atlas MAT. – Alle Reaktionen wurden, wenn nicht anders angegeben, unter trockenem Stickstoff und in trockenen Lösungsmitteln durchgeführt. – Die Darstellung von Trichlor-(3-chlorpropyl)silan⁹) und 1-Chlor-1-(4-chlorphenyl)silacyclohexan⁴) erfolgte nach Literaturvorschriften.

1-Chlor-1-(3-chlorpropyl)silacyclohexan (1): Unter Rühren tropft man zu 77.8 g (3.2 mol) Magnesium in 500 ml Ether innerhalb 1 h eine Lösung von 367.9 g (1.6 mol) 1,5-Dibrompentan in 1 l Ether, rührt anschließend noch 2 h unter Rückfluß, läßt auf 20 °C abkühlen und tropft dann das zweiphasige Grignardreagenz bei 0 °C unter starkem Rühren zu einer Lösung von 296.8 g (1.4 mol) Trichlor-(3-chlorpropyl)silan in 3.5 l Ether. Anschließend rührt man 12 h bei Raumtemp. und 2 h unter Rückfluß, filtriert die ausgefallenen Mg-Salze mit einer Umkehrfritte ab und engt das Filtrat durch Destillation ein. Nachgefallene Mg-Salze werden über eine Schicht von wasserfreiem Na₂SO₄ (Filtrationshilfsmittel) abfiltriert. Danach befreit man das Filtrat unter vermindertem Druck (ca. 15 Torr) vom Lösungsmittel und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonnen. Das Produkt ist leicht durch 1-Brom-1-(3-chlorpropyl)silacyclohexan (durch Halogenaustausch entstanden) verunreinigt. Ausbeute 171.5 g (58%); Sdp. 95 °C/2 Torr, $n_D^{20} = 1.4915$, $D_4^{20} = 1.1017$. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.6–1.2 (m; 6H, SiCH₂C), 1.2–2.1 (m; 8H, CCH₂C), 3.47 (t, $J_{vic} \approx 7$ Hz; 2H, CCH₂Cl). – MS: m/e (M⁺) = 210/212/214 (C₂-Isotopenmuster).

C₈H₁₆Cl₂Si (211.21) Ber. C 45.49 H 7.64 Cl(SiCl) 16.79 Gef. C 44.7 H 7.2 Cl(SiCl) 16.5

1-(4-Chlorphenyl)-1-(3-chlorpropyl)silacyclohexan (2): Zu einer Lösung von 42.24 g (0.2 mol) **1** in 100 ml THF tropft man unter Rühren ein aus 29.40 g (0.2 mol) 1,4-Dichlorbenzol und 4.86 g (0.2 mol) Magnesium in 130 ml THF bereitetes Grignardreagenz. Anschließend rührt man 24 h unter Rückfluß und 5 Tage bei Raumtemp., verdampft das THF i. Vak., versetzt den Rückstand mit 400 ml Petrolether, filtriert von den ausgefallenen Mg-Salzen, wäscht den Niederschlag mit Petrolether, vereinigt Filtrat und Waschlösung, zieht das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonnen. Ausbeute 11.5 g (20%) eines etwas verunreinigten Produktes (¹H-NMR-spektroskopisch), das nicht näher charakterisiert wurde; Sdp. 120 °C/0.05 Torr.

C₁₄H₂₀Cl₂Si (287.30)

1-(4-Chlorphenyl)-1-[3-(diethylamino)propyl]silacyclohexan (3a): Zu 2.43 g (0.1 mol) Magnesium gibt man ca. 10% einer Lösung von 14.96 g (0.1 mol) 1-Chlor-3-(diethylamino)propan in

10 ml THF, startet die Reaktion gegebenenfalls durch Erwärmen und tropft dann den Rest der Lösung unter leichtem Erwärmen hinzu. Man rührt so lange unter Rückfluß weiter, bis sich das Magnesium vollständig umgesetzt hat und tropft dann das so erhaltene Grignardreagenz unter Rühren zu einer Lösung von 24.52 g (0.1 mol) 1-Chlor-1-(4-chlorphenyl)silacyclohexan in 100 ml Ether/THF (1 : 1). Anschließend rührt man 12 h bei Raumtemp. und 3 h unter Rückfluß, verdampft das Lösungsmittel i. Vak. und versetzt den Rückstand mit 250 ml Petrolether. Die ausgefallenen Mg-Salze werden über eine Umkehrfritte abfiltriert. Man wäscht den Niederschlag mit Petrolether, vereint Filtrat und Waschlösung, verdampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und destilliert den Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne; Ausbeute 18.1 g (56%). Für analytische Zwecke nimmt man das Destillat noch einmal in Ether auf, extrahiert mit wenig Wasser, verdampft den Ether und destilliert den Rückstand über eine Vigreux-Kolonne; Sdp. 126°C/0.01 Torr, $n_D^{20} = 1.5218$, $D_4^{20} = 1.0071$. – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.8 - 1.1$ (m; 6H, SiCH_2C), 0.95 (t, $J_{\text{vic}} \approx 8$ Hz; 6H, CCH_3), 1.2–2.0 (m; 8H, CCH_2C), 2.37 (t, $J_{\text{vic}} \approx 7.5$ Hz; 2H, CCH_2N), 2.42 (q, $J_{\text{vic}} \approx 8$ Hz; 4H, NCH_2C), 7.35 (m, Zentrum eines AA'BB'-Systems; 4H, $\text{SiC}_6\text{H}_4\text{Cl}$). – MS: m/e (M^+) = 323/325 (Cl-Isotopenmuster).

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{ClNSi}$ (323.98) Ber. C 66.73 H 9.33 Cl 10.94 N 4.32
Gef. C 66.5 H 9.3 Cl 11.0 N 4.5

1-(4-Chlorphenyl)-1-[3-(diethylamino)propyl]silacyclohexan-hydrochlorid (3b) durch Umsetzung von 2 mit Diethylamin und nachfolgende Reaktion mit HCl: 5.0 g (17.4 mmol) 2 (etwas unreinigt, vgl. Darstellung von 2) und 10.0 g (137 mmol) Diethylamin werden für 12 h bei 150°C im Einschlußrohr gehalten. Den hierdurch entstandenen Kristallbrei gibt man zu 50 ml Wasser, versetzt mit 2.0 g (50 mmol) NaOH und extrahiert dreimal mit Chloroform. Die vereinigten CHCl_3 -Extrakte werden i. Vak. vom Lösungsmittel und Diethylamin befreit. Den Rückstand nimmt man in 10 ml Ether auf, versetzt mit 15 ml Salzsäure (10 ml H_2O + 5 ml konz. HCl), durchmischt die beiden Phasen gut, trennt die etherische ab und extrahiert die wässrige zweimal mit Petrolether. Die wässrige Lösung wird schonend i. Vak. eingedampft und der erhaltene Feststoff dreimal aus Ethanol/Ether (1 : 9) umkristallisiert. Ausbeute 1.8 g (29%) eines Produktes, das mit einer authentischen Probe, die durch Umsetzung von reinem 3a mit HCl erhalten wurde, identisch war.

1-(4-Chlorphenyl)-1-[3-(diethylamino)propyl]silacyclohexan-hydrochlorid (3b) durch Umsetzung von rein isoliertem 3a mit HCl: Zu 3.56 g (11 mmol) 3a in 20 ml Petrolether tropft man bei 0°C unter Rühren eine Lösung von 11 mmol HCl in 50 ml Ether. Anschließend verdampft man das Lösungsmittel i. Vak., wäscht den erhaltenen Rückstand mit Petrolether, kristallisiert aus Ethanol/Ether (1 : 10) um und trocknet die Kristalle i. Vak. Ausbeute 2.58 g (65%); Schmp. 134°C. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.6 - 1.1$ (m; 6H, SiCH_2C), 1.35 (t, $J_{\text{vic}} \approx 7$ Hz; 6H, CCH_3), 1.2–2.1 (m; 8H, CCH_2C), 3.00 (t, $J_{\text{vic}} \approx 6$ Hz; 2H, CCH_2N), 3.10 (q, $J_{\text{vic}} \approx 7$ Hz; 4H, NCH_2C), 7.45 (m, Zentrum eines AA'BB'-Systems; 4H, $\text{SiC}_6\text{H}_4\text{Cl}$); die NH-Resonanz ließ sich nicht genau bestimmen.

$\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{NSi}$ (360.44) Ber. C 59.98 H 8.67 Cl (Cl^-) 9.84
Gef. C 59.2 H 8.7 Cl (Cl^-) 10.0

1-(4-Chlorphenyl)-1-vinylsilacyclohexan (4): Zu 3.65 g (0.15 mol) Magnesium gibt man etwa 10% einer Lösung von 16.04 g (0.15 mol) Vinylbromid in 20 ml THF und wartet, bis die Reaktion einsetzt. Dann tropft man unter Rühren innerhalb von ca. 30 min den Rest der Lösung hinzu, rührt noch weitere 30 min unter leichtem Erwärmen weiter und läßt danach auf Raumtemp. abkühlen. Das so erhaltene Grignardreagenz tropft man zu einer Lösung von 36.78 g (0.15 mol) 1-Chlor-1-(4-chlorphenyl)silacyclohexan in 100 ml THF und rührt 12 h unter leichtem Rückfluß. Danach verdampft man i. Vak. etwa die Hälfte des Lösungsmittels und versetzt den Rückstand vorsichtig mit 300 ml Wasser und etwas NH_4Cl . Man extrahiert dreimal mit Ether, trocknet die

vereinigten etherischen Extrakte über Na_2SO_4 , zieht das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und destilliert den Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne. Ausbeute 23.1 g (65%); Sdp. $96^\circ\text{C}/0.01$ Torr, $n_{\text{D}}^{20} = 1.5510$, $D_4^{20} = 1.0615$. – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.8 - 1.0$ (m; 4H, SiCH_2C), $1.2 - 2.0$ (m; 6H, CCH_2C), $5.4 - 6.1$ (m; 3H, $\text{SiCH} = \text{CH}_2$), 7.35 (m, Zentrum eines AA'BB'-Systems; 4H, $\text{SiC}_6\text{H}_4\text{Cl}$). – MS: m/e (M^+) = 236/238 (Cl-Isotopenmuster).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClSi}$ (236.82) Ber. C 65.93 H 7.24 Gef. C 66.4 H 7.2

1-[2-(Diethylamino)ethyl]-1-[3-(diethylamino)phenyl]silacyclohexan (5): Zu 30.0 g (0.41 mol) Diethylamin tropft man 95 mmol Butyllithium als 15proz. Lösung in Hexan und erwärmt so lange unter Rückfluß, bis die H_2 -Entwicklung abgeklungen ist. Hierzu tropft man dann unter Rühren eine Lösung von 19.9 g (84 mmol) 4 in 5 ml THF, rührt 12 h unter Rückfluß, zieht das Lösungsmittel ab und versetzt den Rückstand mit 250 ml Petrolether. Man filtriert die ausgefallenen Salze ab, vereinigt Filtrat und Waschlösung, verdampft das Lösungsmittel und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. Ausbeute 24.0 g (82%); Sdp. $145^\circ\text{C}/0.01$ Torr, $n_{\text{D}}^{20} = 1.5308$, $D_4^{20} = 0.9516$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.7 - 1.2$ (m; 6H, SiCH_2C), 1.05 (t; 6H, CCH_3), 1.10 (t; 6H, CCH_3), $1.2 - 2.0$ (m; 6H, CCH_2C), 2.55 (q; 4H, $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{Alkyl}}$), 2.60 (t; 2H, CCH_2N), 3.30 (q; 4H, $\text{C}_{\text{Aryl}}\text{NCH}_2\text{C}$), $6.4 - 7.2$ (m; 4H, aromatische Protonen). – MS: m/e (M^+) = 346.

$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{Si}$ (346.63) Ber. C 72.77 H 11.05 Gef. C 73.2 H 10.8

1-Chlor-1-vinylsilacyclohexan (6): Analog zur Darstellung von 1 durch Umsetzung einer Grignardlösung von $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_5\text{MgBr}$ in Ether [gewonnen aus 77.8 g (3.2 mol) Magnesium und 367.9 g (1.6 mol) 1,5-Dibrompentan in 1.5 l Ether] mit einer Lösung von 226.1 g (1.4 mol) Trichlor(vinyl)silan in 3.5 l Ether. Ausbeute 123.8 g (55%); Sdp. $55^\circ\text{C}/20$ Torr, $n_{\text{D}}^{20} = 1.4822$; $D_4^{20} = 1.0376$. – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.8 - 1.1$ (m; 4H, SiCH_2C), $1.2 - 2.0$ (m; 6H, CCH_2C), $5.5 - 6.4$ (m; 3H, $\text{SiCH} = \text{CH}_2$). – MS: m/e (M^+) = 160/162 (Cl-Isotopenmuster).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ClSi}$ (160.72) Ber. C 52.31 H 8.15 Cl 22.06 Gef. C 52.4 H 8.0 Cl 21.7

1-Diethylamino-1-vinylsilacyclohexan (7): Zu einer Lösung von 120 g (1.64 mol) Diethylamin in 300 ml Petrolether tropft man bei 0°C unter Rühren innerhalb von 2 h eine Lösung von 96.43 g (0.6 mol) 6 in 100 ml Petrolether. Anschließend rührt man 1 h bei Raumtemp., filtriert das ausgefallene Diethylamin-hydrochlorid über eine Umkehrfritte ab, wäscht den Niederschlag mit Petrolether, vereinigt Filtrat und Waschlösung, verdampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und destilliert schließlich den Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne. Ausbeute 98.5 g (83%); Sdp. $83^\circ\text{C}/3$ Torr, $n_{\text{D}}^{20} = 1.4725$, $D_4^{20} = 0.8779$. – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.5 - 0.9$ (m; 4H, SiCH_2C), 0.95 (t, $J_{\text{vic}} \approx 7$ Hz; 6H, CCH_3), $1.1 - 1.9$ (m; 6H, CCH_2C), 2.65 (q, $J_{\text{vic}} = 7$ Hz; 4H, NCH_2C), $5.5 - 6.4$ (m; 3H, $\text{SiCH} = \text{CH}_2$). – MS: m/e (M^+) = 197.

$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NSi}$ (197.40) Ber. C 66.93 H 11.74 N 7.10 Gef. C 66.5 H 11.3 N 7.1

1-Diethylamino-1-[2-(diethylamino)ethyl]silacyclohexan (8): Zu 34.4 g (0.47 mol) Diethylamin tropft man unter Rühren vorsichtig 50 mmol Butyllithium als 15proz. Lösung in Hexan, verdünnt mit 20 ml THF und erwärmt 15 min zum Rückfluß. Danach läßt man auf Raumtemp. abkühlen und tropft zu dieser Lösung innerhalb von 2 h 82.9 g (0.42 mol) 7. Anschließend rührt man 12 h unter Rückfluß, tropft vorsichtig 10.0 g Chlortrimethylsilan hinzu, versetzt mit 250 ml Petrolether und filtriert die ausgefallenen Salze über eine Umkehrfritte ab. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand i. Vak. fraktionierend destilliert. Ausbeute 70.0 g (62%); Sdp. $135^\circ\text{C}/3$ Torr, $n_{\text{D}}^{20} = 1.4745$, $D_4^{20} = 0.8868$. – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.5 - 1.0$ (m; 6H, SiCH_2C), 0.95 (t, $J_{\text{vic}} \approx 7$ Hz; 6H, CCH_3), 0.97 (t, $J_{\text{vic}} \approx 7$ Hz; 6H, CCH_3), $1.1 - 1.9$ (m;

6H, CCH₂C), 2.42 (q, $J_{vic} \approx 7$ Hz; 4H, NCH₂C), 2.48 (t, $J_{vic} \approx 8$ Hz; 2H, CCH₂N), 2.77 (q, $J_{vic} \approx 7$ Hz; 4H, SiNCH₂C). – MS: m/e (M^+) = 270.

C₁₅H₃₄N₂Si (270.53) Ber. C 66.60 H 12.67 Gef. C 66.8 H 12.9

1-[2-(Diethylamino)ethyl]-1-methoxysilacyclohexan (9): 68.0 g (0.251 mol) **8** werden mit 10.0 g (0.312 mol) Methanol versetzt und dann 3 h unter Rückfluß gerührt. Man verdampft das entstandene Diethylamin und das überschüssige Methanol unter vermindertem Druck und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. Ausbeute 52.0 g (90%); Sdp. 105 °C/2 Torr, $n_D^{20} = 1.4632$, $D_4^{20} = 0.9109$. – ¹H-NMR (CCl₄): $\delta = 0.5 - 1.2$ (m; 6H, SiCH₂C), 0.95 (t, $J_{vic} \approx 7$ Hz; 6H, CCH₃), 1.3–2.0 (m; 6H, CCH₂C), 2.45 (q, $J_{vic} \approx 7$ Hz; 4H, NCH₂C), 2.48 (t, $J_{vic} \approx 8$ Hz; 2H, CCH₂N), 3.43 (s; 3H, OCH₃).

C₁₂H₂₇NOSi (229.44) Ber. C 62.82 H 11.86 Gef. C 62.9 H 11.9

1-(4-Chlorphenyl)-1-[2-(diethylamino)ethyl]silacyclohexan (10): Zu einer Lösung von 0.1 mol *p*-ClC₆H₄MgCl in 30 ml THF tropft man 22.9 g (0.1 mol) **9** und rührt 14 h unter Rückfluß. Danach gibt man das Reaktionsgemisch vorsichtig zu etwa 200 ml einer wässrigen NH₄Cl-Lösung und extrahiert dreimal mit Chloroform. Die vereinigten CHCl₃-Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die fraktionierende Vakuumdestillation des Rückstandes liefert 4.0 g (13%) **10**. Weitere Versuche zur Optimierung der Ausbeute wurden nicht unternommen. Sdp. 140 °C/0.03 Torr, $n_D^{20} = 1.5335$, $D_4^{20} = 1.0170$. – ¹H-NMR (CCl₄): $\delta = 0.7 - 1.1$ (m; 6H, SiCH₂C), 0.95 (t, $J_{vic} \approx 7$ Hz; 6H, CCH₃), 1.2–2.0 (m; 6H, CCH₂C), 2.40 (q, $J_{vic} \approx 7$ Hz; 4H, NCH₂C), 2.45 (t, $J_{vic} \approx 8$ Hz; 2H, CCH₂N), 7.35 (m, Zentrum eines AA'BB'-Systems; 4H, SiC₆H₄Cl). – MS: m/e (M^+) = 309/311 (Cl-Isotopenmuster).

C₁₇H₂₈ClNSi (309.95) Ber. C 65.88 H 9.10 N 4.52 Cl 11.44
Gef. C 66.0 H 8.9 N 4.5 Cl 11.6

- 1) 17. Mitteilung: R. Tacke, E. Heeg und B. Berndt, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), im Druck.
- 2) J. Ackermann, Auszug aus der Dissertation Techn. Univ. Braunschweig 1977.
- 3) U. Koke, Auszug aus der Dissertation Techn. Univ. Braunschweig 1977.
- 4) J. Ackermann, R. Tacke, U. Wannagat, U. Koke und F. Meyer, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), im Druck.
- 5) N. S. Nametkin, V. N. Perchenko, I. A. Grushevenko und G. L. Kamneva, Dokl. Akad. Nauk SSSR, **167**, 106 (1966) [Chem. Abstr. **64**, 17625 f (1966)].
- 6) N. S. Nametkin, V. N. Perchenko, I. A. Grushevenko und G. L. Kamneva, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1968**, 2074 [Chem. Abstr. **70**, 37875 k (1969)].
- 7) H. Gilman und H. W. Melvin, J. Am. Chem. Soc. **72**, 995 (1950).
- 8) H. Gilman, H. W. Melvin und J. J. Goodman, J. Am. Chem. Soc. **76**, 3219 (1954).
- 9) J. W. Ryan, G. K. Menzie und J. L. Speier, J. Am. Chem. Soc. **82**, 3601 (1960).

[104/79]