

Sila-Pharmaka, 30¹⁾

(2-Aminoethyl)cycloalkylphenylsilanole: Bioisosterer C/Si-Austausch bei Parasympatholytika vom Typ des Trihexyphenidyls, Cycrimins und Procyclidins

Reinhold Tacke*^a, Michael Strecker^a, Günter Lambrecht^b, Ulrich Moser^b und Ernst Mutschler^b

Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Universität Braunschweig^a, Pockelsstraße 4, D-3300 Braunschweig

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

Eingegangen am 5. Januar 1983

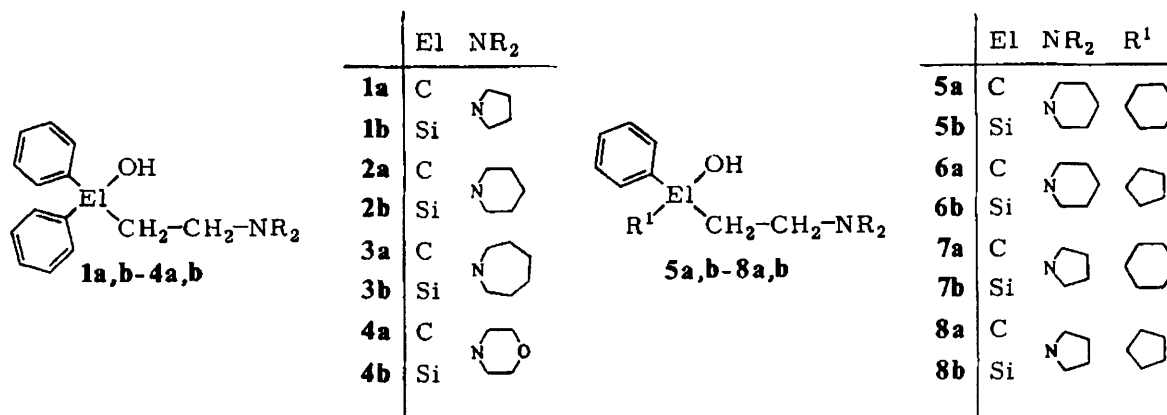
Die Synthese der (2-Aminoethyl)cycloalkylphenylsilanole **5b** (Sila-Trihexyphenidyl), **6b** (Sila-Cycrimin), **7b** (Sila-Procyclidin) und **8b** wird beschrieben. **5b**–**8b** wurden – ausgehend von $\text{Cl}_2(\text{C}_6\text{H}_5)\text{SiCH}=\text{CH}_2$ (**9**) – durch eine fünfstufige Reaktionsfolge mit einer Gesamtausbeute von 32–40% erhalten. Am isolierten Ileum des Meerschweinchens wurden die C/Si-Paare **5a,b**–**8a,b** vergleichend auf ihre antimuskarinische Aktivität geprüft. Die durch die Sila-Substitution von **5a**–**8a** erreichte Zunahme der Affinität zum Muskarinrezeptor ist deutlich weniger ausgeprägt als bei den strukturverwandten C/Si-Paaren **1a,b**–**4a,b**.

Sila-Pharmaca, 30¹⁾. – (2-Aminoethyl)cycloalkylphenylsilanols: Bioisosteric C/Si Exchange in Parasympatholytics of the Trihexyphenidyl, Cycrimine, and Procyclidine Type

The synthesis of the (2-aminoethyl)cycloalkylphenylsilanols **5b** (sila-trihexyphenidyl), **6b** (sila-cycrimine), **7b** (sila-procyclidine), and **8b** is described. Starting with $\text{Cl}_2(\text{C}_6\text{H}_5)\text{SiCH}=\text{CH}_2$ (**9**), **5b**–**8b** were obtained by five reaction steps with a total yield of 32–40%. The C/Si pairs **5a,b**–**8a,b** were tested for antimuscarinic activity on the isolated guinea-pig ileum. The increase of affinity for the muscarinic receptor caused by sila-substitution of **5a**–**8a** is less marked than in the case of the structurally related C/Si pairs **1a,b**–**4a,b**.

Die *N*-substituierten (2-Aminoethyl)diphenylsilanole **1b**–**4b** (Sila-Pridinol-Typ) besitzen eine höhere Affinität zum Muskarinrezeptor des Meerschweinchenileums als ihre entsprechenden Carba-Analoga **1a**–**4a**^{1,2)}, ein Befund, der mit der verstärkten OH-Acidität der Silanole gegenüber den Alkoholen gedeutet werden kann, wenn man den C–OH- und Si–OH-Molekülfragmenten dieser Wirkstoffe eine Funktion als pharmakophore Gruppe zuschreibt, über die eine bindende Wechselwirkung (Wasserstoffbrückenbindung) mit dem Rezeptor aufgebaut wird³⁾.

Zur weiteren experimentellen Absicherung dieses Konzeptes schien uns die Untersuchung der C/Si-Analogenpaare **5a,b**–**8a,b** geeignet, die sich von **1a,b** bzw. **2a,b** (Pridinol/Sila-Pridinol) formal durch einen Phenyl/Cycloalkyl-Austausch ableiten.



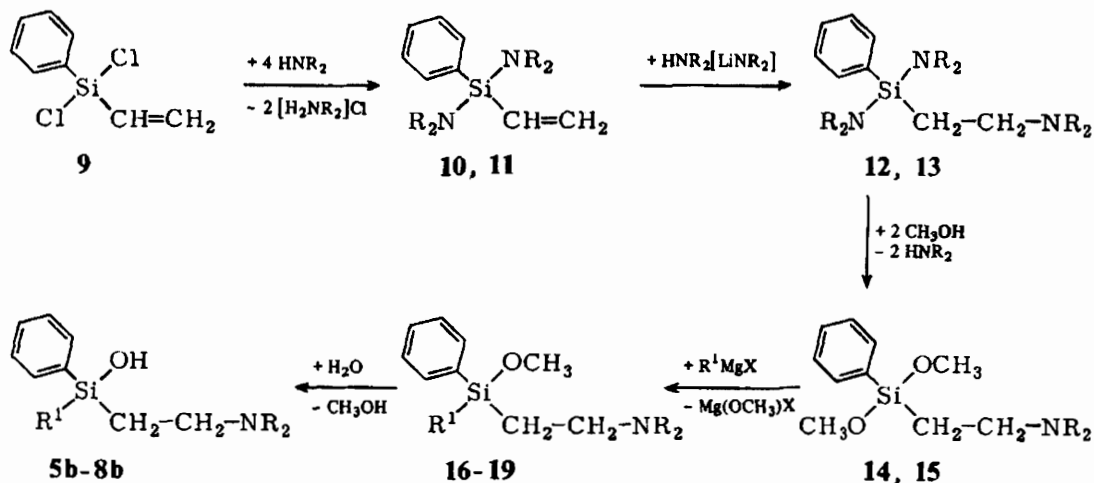
Die Kohlenstoffverbindungen **5a** (Trihexyphenidyl, Artane[®]), **6a** (Cycrimin, Pagitane[®]) und **7a** (Procyclidin, Osnervan[®]) sind schon länger als zentral wirksame Anticholinergika bekannt und werden therapeutisch als Antiparkinsonmittel eingesetzt⁴⁾. Die Siliciumverbindungen **5b** (Sila-Trihexyphenidyl), **6b** (Sila-Cycrimin), **7b** (Sila-Procyclidin) und **8b** sind zwar beschrieben⁵⁾, wurden jedoch bisher pharmakologisch überhaupt nicht bzw. nur in orientierenden Vorversuchen geprüft. Wir stellen hier ein von Lit.⁵⁾ völlig abweichendes, ausgereiftes Synthesekonzept vor, das eine problemlose und vom Aufwand her vertretbare Darstellung größerer Mengen der Silanole **5b–8b** erlaubt, wie man sie für ausgedehnte pharmakologische Studien benötigt.

Synthesen

Die Synthese von **5b–8b** gelang – ausgehend von gut zugänglichem Dichlorphenylvinylsilan⁶⁾ (**9**) – durch eine 5stufige Reaktionsfolge mit einer Gesamtausbeute von 32–40%: Durch HCl-Kondensation mit den in großem Überschuß eingesetzten Aminen Piperidin und Pyrrolidin wurden zunächst die entsprechenden Diaminosilane **10** und **11** hergestellt, an deren Vinylgruppe dann im nächsten Schritt die gleichen Amine – in Gegenwart ihrer entsprechenden Lithiumamide – addiert wurden. Die so erhaltenen (2-Aminoethyl)silane **12** und **13** wurden durch Methanolyse in die Dimethoxysilane **14** bzw. **15** übergeführt, welche sich mit Cyclohexylmagnesiumchlorid bzw. Cyclopentylmagnesiumbromid weiter zu den jeweiligen Cycloalkylsilanen **16–19** umsetzen ließen. Dieser Reaktionsschritt verläuft mit einer bemerkenswerten Selektivität⁷⁾; eine ebenfalls denkbare Disubstitution wurde nicht beobachtet. Die Hydrolyse von **16–19** führte schließlich zu den entsprechenden Silanolen **5b–8b**.

Die Ausbeuten sowie die physikalischen und analytischen Daten der dargestellten Verbindungen sind in Tab. 2 zusammengefaßt. Die Silane **10–19**, die bisher nicht beschrieben waren, sind mehr oder weniger hydrolyseempfindliche, in den üblichen inerten organischen Solventien lösliche, bei Raumtemperatur flüssige Substanzen, welche ohne merkliche Zersetzung im Vakuum destilliert werden können. Die Silanole **5b–8b** sind dagegen unzersetzt schmelzende, farblose kristalline Feststoffe. Ihre Löslichkeit in unpolaren organischen Solventien wie Tetrachlormethan ist gering, in polaren Lösungsmitteln wie Chloroform und Ethanol deutlich besser. Im Hinblick auf eine Kondensation zu den entsprechenden Disiloxanen sind die Silanole bemerkenswert stabil – wesentlich stabiler als die strukturverwandten diphenylsubstituierten Derivate **1b** und

2b. Dieser Befund läßt sich mit der im Vergleich zum Phenylrest größeren Raumerfüllung der Cycloalkylgruppen sowie mit deren elektronischen Eigenschaften erklären: Sowohl die größere sterische Abschirmung als auch die höhere Elektronendichte am Silicium bedingen eine Erschwerung der basenkatalysierten Silanol-Kondensation⁸⁾.



	NR ₂		NR ₂	R ¹
10, 12, 14		5b, 16		
11, 13, 15		6b, 17		
		7b, 18		
		8b, 19		

Die Konstitution von **5b–8b** und **10–19** wurde durch Elementaranalysen (vgl. Tab. 2), spektroskopische Untersuchungen [¹H-NMR: vgl. Lit.⁹⁾; IR: νOH (nichtassoziiert) bei ≈3670 cm⁻¹] und massenspektrometrische Messungen (vgl. Fußnote^{a)} in Tab. 2) sichergestellt. Im Falle von Sila-Procyclidin **7b** wurde die Struktur darüber hinaus durch eine Röntgenstrukturanalyse erhärtet¹⁰⁾.

Die Silanole **5b–8b** sind chirale Verbindungen mit dem Siliciumatom als Chiralitätszentrum. Bei der Synthese fallen sie durchweg als Racemate an und wurden auch in dieser Form pharmakologisch geprüft. Am Beispiel des Sila-Procyclidins **7b** konnten wir jedoch kürzlich zeigen, daß eine Enantiomerentrennung prinzipiell möglich ist¹¹⁾.

Die Kohlenstoffverbindungen Trihexyphenidyl (**5a**), Cycrimin (**6a**) und Procyclidin (**7a**) standen uns als Handelsprodukte – ebenfalls in Form ihrer Racemate – zur Verfügung. Die Verbindung **8a** (Racemat) haben wir in Anlehnung an ein in Lit.¹²⁾ beschriebenes allgemeines Synthesekonzept erhalten (vgl. exp. Teil). Eine Zusammenfassung der verschiedenen Darstellungsmethoden von **5a–7a** findet sich in Lit.⁹⁾. Alle diese Methoden unterscheiden sich völlig von den hier beschriebenen Synthesen der Sila-Analoga: Die Besonderheiten der Siliciumchemie lassen eine Übertragung dieser Konzepte auf die Darstellung der sila-analogen Systeme nicht zu.

Pharmakologische Untersuchungen

Die antimuskarinischen Aktivitäten der Verbindungen **5a,b** – **8a,b** wurden an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchenileums bestimmt. Tab. 1 enthält die entsprechenden pharmakologischen Parameter; in Abb. 1 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.

5a,b – **8a,b** hemmen konzentrationsabhängig den agonistischen Effekt von Acetylcholin, wobei die üblichen Kriterien für einen kompetitiven Mechanismus erfüllt sind:

- Parallelverschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve von Acetylcholin zu höheren Konzentrationen,
- Reversibilität der Hemmung,
- keine Beeinflussung des durch Acetylcholin maximal möglichen Effektes,
- keine Abhängigkeit der pA_2 -Werte von der Antagonistenkonzentration,
- keine signifikanten Unterschiede der Steigungen in den *Arunlakshana-Schild*-Darstellungen¹³⁻¹⁵ (Tab. 1) von dem theoretischen Wert von -1.00 .

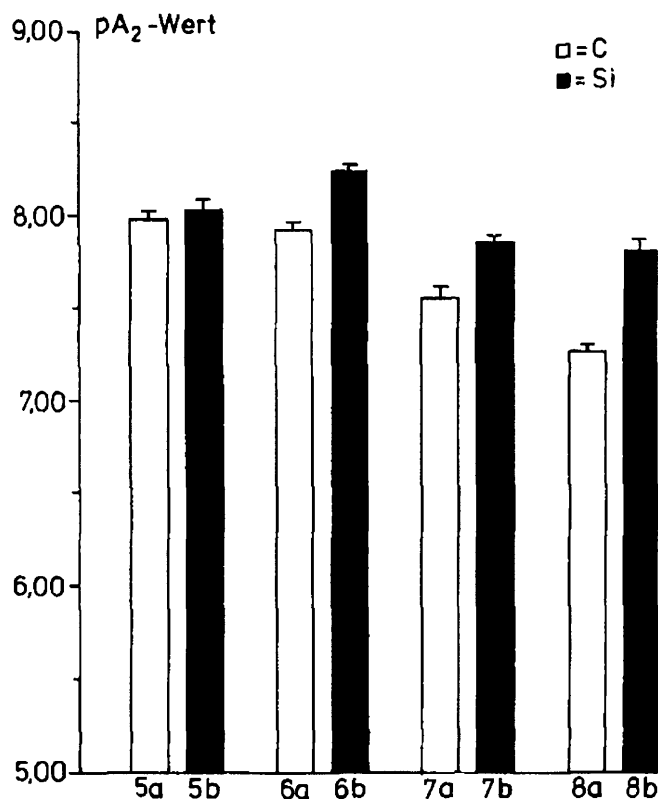


Abb. 1. Affinitäten (pA_2 -Werte) von **5a,b** – **8a,b** zum Muskarinrezeptor des Meerschweinchenileums.

Bei den C/Si-Paaren **6a,b** – **8a,b** sind die Siliciumverbindungen signifikant ($p < 0.001$) stärker antimuskarinisch wirksam als die entsprechenden Kohlenstoff-Analoga

Die Affinitäten der Kohlenstoffverbindungen **5a** – **8a** und auch die der Sila-Analoga **5b** – **8b** sind sowohl von der Konstitution des Amino- als auch von der Art des Cycloalkylrestes abhängig. Es zeigen sich in beiden Substanzreihen folgende Affinitätsrang-

folgen (Tab. 1, Abb. 1): *C*-Verbindungen: **5a** \cong **6a** > **7a** > **8a**; *Si*-Verbindungen: **6b** > **5b** > **7b** \cong **8b**.

Tab. 1. Pharmakologische Parameter für den Antagonismus zwischen Acetylcholin und **5a,b** – **8a,b** an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchenileums

Verbindung	pA_2 -Wert ^{a)}	K_D -Wert $\times 10^{-9}$ [mol/l]	Steigung ^{b)}	C/Si ^{c)}	N
5a ^{d)}	7.97 \pm 0.04	10.7 \pm 0.95	-0.91 \pm 0.07	1.15	19
5b	8.03 \pm 0.06	9.3 \pm 1.3	-0.93 \pm 0.05		21
6a ^{d)}	7.94 \pm 0.04	11.5 \pm 1.1	-1.01 \pm 0.07	2.05	15
6b	8.25 \pm 0.04	5.6 \pm 0.52	-1.03 \pm 0.07		15
7a ^{d)}	7.58 \pm 0.06	26.3 \pm 3.6	-0.96 \pm 0.13	1.99	14
7b	7.88 \pm 0.04	13.2 \pm 1.3	-0.98 \pm 0.11		13
8a	7.27 \pm 0.04	53.3 \pm 2.9	-0.97 \pm 0.07	3.68	16
8b	7.84 \pm 0.06	14.5 \pm 2.0	-1.02 \pm 0.12		16

a) Atropinmethoiodid: pA_2 -Wert = 8.78. – b) *Arunlakshana-Schild*-Darstellung^{13-15). – c) K_D -C/ K_D -Si. – d) Die pA_2 - bzw. K_D -Werte für Trihexyphenidyl (**5a**), Cycrimin (**6a**) und Procyclidin (**7a**) entsprechen weitgehend den von anderen Autoren bestimmten Werten^{16-19).}}

Die beiden Kohlenstoffverbindungen **5a** und **6a** (Piperidinosubstituent) sind gleich stark antimuskarinisch wirksam ($pA_2 = 7.97$ bzw. 7.94), d. h. Ersatz des Cyclohexylrestes in **5a** durch ein Cyclopentylsystem ändert an der Affinität zum Muskarinrezeptor praktisch nichts. Wird aber die Piperidinogruppe in der Seitenkette durch den Pyrrolidinorest substituiert, dann kommt es zu einer Abnahme der antimuskarinischen Aktivität (**7a**: $pA_2 = 7.58$; **8a**: $pA_2 = 7.27$). Bei den Kohlenstoffverbindungen **5a** – **8a** ist offensichtlich die Affinität zum Muskarinrezeptor stärker von der Struktur des cyclischen Aminosubstituenten als von der Art des Cycloalkylrestes am zentralen C-Atom abhängig. Auch bei den Verbindungen **1a,b** – **4a,b** hatten wir eine starke Abhängigkeit der Affinitäten zum Muskarinrezeptor von der Konstitution des Aminorestes gefunden^{1).}

Der C/Si-Austausch führt beim Trihexyphenidyl (**5a**) zu keiner signifikanten Zunahme der Affinität zum Muskarinrezeptor (Tab. 1, Abb. 1). Ersatz des zentralen C-Atoms von **6a** – **8a** durch Silicium erhöht dagegen die antimuskarinische Aktivität signifikant. Diese Wirkungssteigerung ist aber insgesamt geringer als die bei der Sila-Substitution von **1a** – **4a**.

Wie wir in letzter Zeit zeigen konnten, ist es möglich, mit Hilfe der Verbindungen **1a,b** – **8a,b** muskarinische Isorezeptoren im Ileum und in der Atriummuskulatur des Meerschweinchens nachzuweisen^{20).} Alle Substanzen besitzen zu den m_2 -Rezeptoren des Atriums eine geringere Affinität als zu den m_1 -Rezeptoren des Ileums (zur Definition vgl. Lit.^{21,22).} Dieser Effekt ist bei den Siliciumverbindungen meist stärker ausgeprägt als bei den entsprechenden Carba-Analoga.

Erste pharmakologische Untersuchungen mit den Enantiomeren des Sila-Procyclidins²³⁾ **7b** ergaben, daß diese qualitativ die gleiche Stereoselektivität am Muskarinrezeptor besitzen wie die Enantiomeren des Procyclidins¹⁹⁾ (**7a**). (–)-**7a** und (–)-**7b** haben eine höhere Affinität zum Muskarinrezeptor als die rechtsdrehenden Antipoden; der Stereoselektivitätsindex [K_D -(+)-**7a**/ K_D -(–)-**7a** bzw. K_D -(+)-**7b**/ K_D -(–)-**7b**] ist bei der Siliciumverbindung **7b** aber geringer als beim Procyclidin (**7a**).

Die Affinitäten von **5a,b** – **8a,b** zu den H_1 -Rezeptoren des Histamins sind sehr gering²³⁾. Sie liegen 2 bis 3 Zehnerpotenzen unter der Affinität von gängigen in der Therapie eingesetzten H_1 -Antihistaminika. Die Siliciumverbindungen wirken etwas stärker H_1 -antihistaminisch als die Carba-Analoga [pA_2 -Werte am Meerschweinchenileum: 5.68 (**5a**), 6.06 (**5b**), 6.03 (**7a**), 6.48 (**7b**) bzw. 9.00 (Mepyramin)²⁴⁾]. Bei Konzentrationen $> 10^{-5}$ mol/l zeigen **5a,b** – **8a,b** am isolierten Atrium des Meerschweinchens eine Chinidin-artige Wirkung (negative Chronotropie, negative Inotropie, Verlängerung der Refraktärzeit)²³⁾. Diese Wirkung ist bei den Silanolen **5b** – **8b** etwas stärker ausgeprägt als bei den Kohlenstoffverbindungen **5a** – **8a**, ein Befund, der sich mit den Ergebnissen von früheren Untersuchungen mit den Derivaten **1a,b** – **4a,b** deckt¹⁾.

Unser Dank gilt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Der *Bayer AG*, Leverkusen und Wuppertal-Elberfeld, haben wir für die Bereitstellung von Chemikalien, der *Deutschen Wellcome GmbH*, Burgwedel, sowie der Firma *Eli Lilly*, Bad Homburg, für die Überlassung von Procyclidin bzw. Cycrimin zu danken. Frau *I. Roth* und Fräulein *M. Wagner* danken wir für die sorgfältige Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

a) Synthesen

Schmp. (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert). – Brechungsindices: Abbé-Refraktometer (Zeiss). – Massenspektren (70 eV): MS-9-Gerät (AEI). – IR-Spektren: Acculab-9-Gerät (Beckman).

Die Darstellung von **9** – **19** erfolgte unter Schutzgas (trockener Stickstoff) und in wasserfreien Lösungsmitteln.

1-Cyclohexyl-1-phenyl-3-piperidino-1-propanol (Trihexyphenidyl, **5a**), *1-Cyclopentyl-1-phenyl-3-piperidino-1-propanol* (Cycrimin, **6a**) und *1-Cyclohexyl-1-phenyl-3-pyrrolidino-1-propanol* (Procyclidin, **7a**) standen uns als Handelsprodukte zur Verfügung. – *1-Cyclopentyl-1-phenyl-3-pyrrolidino-1-propanol* (**8a**) wurde in Anlehnung an ein allgemeines, in Lit.¹²⁾ beschriebenes Synthesekonzept – ausgehend von 3-Chlorpropionsäurechlorid über die Zwischenprodukte (2-Chlorethyl)cyclopentylketon und Cyclopentyl(2-pyrrolidinoethyl)keton – dargestellt.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Cyclohexylphenyl(2-piperidinoethyl)silanol (Sila-Trihexyphenidyl, **5b**), *Cyclopentylphenyl(2-piperidinoethyl)silanol* (Sila-Cycrimin, **6b**), *Cyclohexylphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silanol* (Sila-Procyclidin, **7b**) und *Cyclopentylphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silanol* (**8b**): Eine Lösung von 26 mmol **16**, **17**, **18** bzw. **19** in 90 ml 87proz. wäßrigem Ethanol wird 36 h (**16**) bzw. 20 h (**17**, **18**, **19**) bei 20°C gerührt. Man entfernt die leichtflüchtigen Komponenten i. Vak. und reinigt den festen Rückstand durch Umkristallisation aus Ether/Petrolether (2:1) (**5b**), Ether/Petrolether (1:2) (**6b**) bzw. Ethanol/Ether (1:1) (**7b**, **8b**). – Ausbeuten sowie physikalische und analytische Daten siehe Tab. 2.

Dichlorphenylvinylsilan (**9**): Darstellung in Anlehnung an Lit.⁶⁾ (optimiertes Verfahren): Zu einer Lösung von 323.0 g (2.0 mol) Trichlorvinylsilan in 2.5 l Ether tropft man bei Raumtemp. langsam unter Rühren ein aus 258.9 g (2.3 mol) Chlorbenzol und 60.8 g (2.5 mol) Magnesium in 650 ml THF bereitete Grignard-Reagenz, rührt 12 h bei 20°C und 3 h unter Rückfluß, filtriert vom Niederschlag und entfernt die Lösungsmittel i. Vak. Man nimmt den Rückstand in 2 l Petrolether auf, filtriert erneut, befreit vom Petrolether und destilliert den Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonnen; Ausb. 288.5 g (71%), Sdp. 91 – 94°C/13 Torr (Lit.⁶⁾: Sdp. 84 – 87°C/1.5 Torr), $n_D^{20} = 1.532$.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Phenylpiperidinovinylsilan (10) und Phenylpyrrolidinovinylsilan (11): Zu einer Lösung von 1.8 mol Piperidin bzw. Pyrrolidin in 500 ml Ether tropft man bei 0°C langsam unter Rühren eine Lösung von 60.9 g (0.3 mol) **9** in 100 ml Ether, rührt 14 h bei 20°C und 2 h unter Rückfluß, filtriert vom Niederschlag und verdampft die leichtflüchtigen Komponenten i. Vak. Man nimmt den Rückstand in 1 l Petrolether auf, filtriert erneut, befreit vom Lösungsmittel und destilliert den Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne. – Ausbeuten sowie physikalische und analytische Daten siehe Tab. 2.

Tab. 2. Ausbeuten sowie physikalische und analytische Daten von **5b** – **8b** und **10** – **19**

	Summenformel (Molmasse) ^{a)}	% Ausb. ^{b)}	Sdp. [°C/Torr] (Schmp. [°C])	n_D^{20}	Elementaranalysen		
					%C	%H	%N
5b	C ₁₉ H ₃₁ NOSi (317.5)	70	(93 – 94) ^{c)}	–	Ber. 71.87 Gef. 71.7	9.84 9.8	4.41 4.5
6b	C ₁₈ H ₂₉ NOSi (303.5)	77	(77 – 78) ^{d)}	–	Ber. 71.23 Gef. 71.3	9.63 9.7	4.61 4.6
7b	C ₁₈ H ₂₉ NOSi (303.5)	67	(128 – 129) ^{e)}	–	Ber. 71.23 Gef. 71.4	9.63 9.7	4.61 4.7
8b	C ₁₇ H ₂₇ NOSi (289.5)	79	(121 – 122) ^{f)}	–	Ber. 70.53 Gef. 70.6	9.40 9.4	4.84 4.8
10	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ Si (300.5)	86	110/0.1	1.539	Ber. 71.94 Gef. 72.1	9.39 9.2	9.32 9.3
11	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ Si (272.5)	83	92 – 93/0.02	1.538	Ber. 70.53 Gef. 70.8	8.88 9.0	10.28 10.1
12	C ₂₃ H ₃₉ N ₃ Si (385.7)	97	168 – 169/0.01	1.540	Ber. 71.63 Gef. 70.9	10.19 10.2	10.90 10.9
13	C ₂₀ H ₃₃ N ₃ Si (343.6)	91	148 – 149/0.02	1.539	Ber. 69.92 Gef. 69.8	9.68 9.7	12.23 11.9
14	C ₁₅ H ₂₅ NO ₂ Si (279.5)	80	95/0.02	1.506	Ber. 64.47 Gef. 64.3	9.02 9.0	5.01 5.0
15	C ₁₄ H ₂₃ NO ₂ Si (265.4)	82	91 – 92/0.01	1.505	Ber. 63.35 Gef. 62.9	8.73 8.4	5.28 5.3
16	C ₂₀ H ₃₃ NOSi (331.6)	70	136 – 138/0.06	1.529	Ber. 72.45 Gef. 73.0	10.03 10.1	4.22 4.3
17	C ₁₉ H ₃₁ NOSi (317.5)	78	129 – 130/0.04	1.527	Ber. 71.87 Gef. 71.7	9.84 9.7	4.41 4.5
18	C ₁₉ H ₃₁ NOSi (317.5)	83	131 – 132/0.01	1.528	Ber. 71.87 Gef. 71.7	9.84 9.9	4.41 4.7
19	C ₁₈ H ₂₉ NOSi (303.5)	66	119/0.05	1.526	Ber. 71.23 Gef. 71.0	9.63 9.6	4.61 4.6

^{a)} Das Molekül-Ion M⁺ wurde massenspektrometrisch nachgewiesen; intensivitätsstärkstes Fragment: M⁺ – HNC₅H₁₀ (**10**, **12**), M⁺ – HNC₄H₈ (**11**, **13**), CH₂ = NC₅H₁₀⁺ (**5b**, **6b**, **14**, **16**, **17**) bzw. CH₂ = NC₄H₈⁺ (**7b**, **8b**, **15**, **18**, **19**). – ^{b)} Ausbeute an analysenreinem Produkt (zweimal destilliert bzw. zweimal umkristallisiert) bezogen auf das eingesetzte Silan. – ^{c)} Lit.⁵⁾: 92°C. – ^{d)} Lit.⁵⁾: 78°C. – ^{e)} Lit.⁵⁾: 125°C. – ^{f)} Lit.⁵⁾: 123°C.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Phenylpiperidino(2-piperidinoethyl)silan (12) und Phenylpyrrolidino(2-pyrrolidinoethyl)silan (13): Zu einer Lösung von 0.32 mol Piperidin bzw. Pyrrolidin in 80 ml THF tropft man bei 40°C unter Rühren 61 ml (±0.1 mol BuLi) einer 15proz. Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan. Nach 40 min gibt man bei gleicher Temp. langsam eine Lösung von 0.2 mol **10** bzw. **11** in 160 ml THF hinzu, rührt 2 h bei 40°C und 12 h bei 20°C weiter, tropft dann zunächst eine Lösung von 14.2 g (0.14 mol) Triethylamin in 40 ml THF und darauf-

hin eine Lösung von 13.0 g (0.12 mol) Chlortrimethylsilan in 40 ml THF hinzu und rührt weitere 3 h bei 20°C. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. auf die Hälfte des Volumens eingengt und mit Petrolether auf das ursprüngliche Volumen aufgefüllt. Man filtriert vom Niederschlag ab, entfernt die leichtflüchtigen Komponenten i. Vak., nimmt den Rückstand in 1 l Petrolether auf, filtriert erneut, befreit vom Lösungsmittel und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. – Ausbeuten sowie physikalische und analytische Daten siehe Tab. 2.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Dimethoxyphenyl(2-piperidinoethyl)silan (14) und Dimethoxyphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silan (15): Eine Lösung von 0.18 mol **12** bzw. **13** in 200 ml Methanol wird 20 h unter Rückfluß gerührt. Dann entfernt man die leichtflüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. – Ausbeuten sowie physikalische und analytische Daten siehe Tab. 2.

Cyclohexylmethoxyphenyl(2-piperidinoethyl)silan (16): Zu 2.13 g (87.6 mmol) Magnesium (Späne, 10 min auf 120°C erhitzt) gibt man 4 ml einer Lösung von 9.90 g (83.5 mmol) frisch destilliertem Cyclohexylchlorid in 24.8 g (335 mmol) Ether sowie ein Körnchen Iod und erhitzt – ohne zu rühren – zum Rückfluß. Nach Einsetzen der Reaktion wird der Rest der Cyclohexylchlorid-Lösung langsam (15 Tropfen/10 s) ohne weitere Wärmezufuhr unter Rühren hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch 20 min unter Rückfluß erhitzt. Dann tropft man das abgekühlte Grignard-Reagenz bei 20°C unter Rühren langsam zu einer Lösung von 23.33 g (83.5 mmol) **14** in 175 ml Ether, rührt 16 h bei gleicher Temp. und 4 h unter Rückfluß weiter, filtriert vom Niederschlag ab, entfernt den Ether unter vermindertem Druck, nimmt den Rückstand in 200 ml Petrolether auf, filtriert erneut, befreit vom Lösungsmittel und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. – Ausbeute sowie physikalische und analytische Daten siehe Tab. 2.

Cyclopentylmethoxyphenyl(2-piperidinoethyl)silan (17): In Analogie zu **16** wird ein aus 14.31 g (96 mmol) frisch destilliertem Cyclopentylbromid und 2.57 g (106 mmol) Magnesium in 28.5 g (384 mmol) Ether bereitetes Grignard-Reagenz zu einer Lösung von 23.33 g (83.5 mmol) **14** in 175 ml Ether getropft. – Ausbeute sowie physikalische und analytische Daten siehe Tab. 2.

Cyclohexylmethoxyphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silan (18): Darstellung in Analogie zu **16**, jedoch unter Verwendung eines 15proz. Überschusses an Cyclohexylchlorid bezüglich **15**. – Ausbeute sowie physikalische und analytische Daten siehe Tab. 2.

Cyclopentylmethoxyphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silan (19): Darstellung in Analogie zu **17** unter Verwendung eines 17proz. Überschusses an Cyclopentylbromid bezüglich **15**. – Ausbeute sowie physikalische und analytische Daten siehe Tab. 2.

b) Pharmakologische Untersuchungen

Die Prüfungen auf antimuskarinische Aktivität erfolgten an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchenileums unter Verwendung von Acetylcholin als Agonist. Zur Charakterisierung der Affinitäten von **5a,b** – **8a,b** zum Muskarinrezeptor wurden die pA_2 -Werte bzw. Dissoziationskonstanten K_D herangezogen. Alle pharmakologischen Parameter wurden als Mittelwerte $\bar{x} \pm S.E.$ (Standardfehler des Mittelwertes) für die Anzahl N der Experimente ausgedrückt. Für weitere experimentelle Details siehe Lit. ¹⁾.

¹⁾ 29. Mitteilung: R. Tacke, M. Strecker, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.

²⁾ R. Tacke, M. Strecker, W. S. Sheldrick, L. Ernst, E. Heeg, B. Berndt, C.-M. Knapstein und R. Niedner, Chem. Ber. 113, 1962 (1980).

³⁾ B. V. Rama Sastry in Burger's Medicinal Chemistry (Ed. M. E. Wolff), 4. Aufl., Teil III, S. 394, John Wiley & Sons, New York 1981.

- 4) E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, S. 235, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1981.
- 5) L. Steiling, Dissertation, Technische Univ. Braunschweig 1977.
- 6) S. D. Rosenberg, J. J. Walburn und H. E. Ramsden, *J. Org. Chem.* **22**, 1606 (1957).
- 7) Unserer Meinung nach werden Methoxysilane als Synthesebausteine in der Siliciumchemie (insbesondere zur Si-C-Knüpfung) anstelle analoger Halogensilane in ihrer Verwendbarkeit häufig unterschätzt und nur unzureichend präparativ genutzt.
- 8) W. Noll, *Chemie und Technologie der Silicone*, S. 181 – 185, Verlag Chemie, Weinheim 1968.
- 9) M. Strecker, Dissertation, Technische Univ. Braunschweig 1980.
- 10) W. S. Sheldrick, H. Linoh und R. Tacke, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 11) (+)-Sila-Procyclidin [Schmp. 146 °C, $[\alpha]_{546}^{25} = +51.8^\circ$ ($c = 0.4$ in CHCl_3)], (–)-Sila-Procyclidin [Schmp. 146 °C, $[\alpha]_{546}^{25} = -51.8^\circ$ ($c = 0.4$ in CHCl_3)]: R. Tacke und H. Linoh, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 12) H. Pfanz und E. Jassmann, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **291/62**, 36 (1958).
- 13) D. McKay, *J. Pharm. Pharmacol.* **30**, 312 (1978).
- 14) R. J. Tallarida, A. Cowan und M. W. Adler, *Life Sci.* **25**, 637 (1979).
- 15) O. Arunlakshana und H. O. Schild, *Br. J. Pharmacol.* **14**, 48 (1959).
- 16) A. Ahmed und P. B. Marshall, *Br. J. Pharmacol.* **1**, 247 (1962).
- 17) E. C. Hulme, N. J. M. Birdsall, A. S. V. Burgen und P. Mehta, *Mol. Pharmacol.* **14**, 737 (1978).
- 18) J. M. Elliot, P. J. Tayler und J. M. Young, *J. Pharm. Pharmacol.* **30**, 27 (1978).
- 19) R. B. Barlow, *J. Pharm. Pharmacol.* **23**, 90 (1971).
- 20) G. Lambrecht, H. Linoh, U. Moser, E. Mutschler, M. Strecker und R. Tacke, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **319**, Suppl. R 59 (1982); auszugsweise vorgetragen auf der 23. Frühjahrstagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft, Mainz 1982.
- 21) G. Lambrecht, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **315**, 185 (1982).
- 22) R. B. Barlow, K. N. Burston und A. Vis, *Br. J. Pharmacol.* **68**, 141 P (1980).
- 23) G. Lambrecht, U. Moser, E. Mutschler, R. Tacke und M. Strecker, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 24) D. Reinhardt und U. Borchard, *Klin. Wochenschr.* **60**, 983 (1982).

[7/83]