

Sila-Pharmaka, 31. Mitt. [1]

Synthese, Struktur und pharmakologische Eigenschaften

von Diphenyl(2-piperidinoethoxymethyl)silanol und seinem Kohlenstoff-Analogon

Sila-Pharmaca, 31th Communication [1]

Synthesis, Structure, and Pharmacological Properties

of Diphenyl(2-piperidinoethoxymethyl)silanol and its Carbon Analogue

Reinhold Tacke*, Hartwig Lange

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

William S. Sheldrick

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

Günter Lambrecht, Ulrich Moser und Ernst Mutschler

Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt/M, Theodor-Stern-Kai 7, Gebäude 75A, D-6000 Frankfurt/M

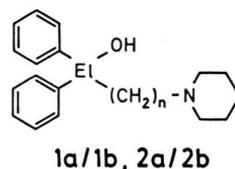
Z. Naturforsch. **38b**, 738–746 (1983); eingegangen am 5. Januar 1983

Sila-Substitution, Crystal and Molecular Structure, Antimuscarinic and Papaverine-Like Activity

In the course of systematic investigations on sila-substituted parasympatholytics the diphenyl(2-aminoethoxymethyl)silanols **3b** and **4b** (and its carbon analogue **4a**) were synthesized and characterized by their physical and chemical properties. In the solid state **4a** and **4b** form strong O–H···N hydrogen bonds, which are intramolecular (**4a**) and intermolecular (**4b**), respectively. **4a** and **4b** were found to be weak antimuscarinic agents (**4b** > **4a**) and strong papaverine-like spasmolytics (**4a** ≈ **4b**).

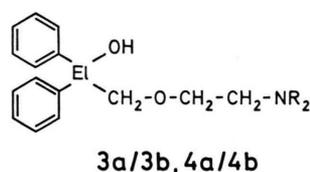
1. Einleitung

In vorangegangenen Mitteilungen [1–7] ist über Darstellung und Eigenschaften der parasympatholytisch wirkenden C/Si-Analogenpaare **1a/1b** (Pridinol/Sila-Pridinol) und **2a/2b** (Difenidol/Sila-Difenidol) sowie verschiedenen hiervon abgeleiteten Derivaten berichtet worden. Gemäß Lit. [8] besitzt auch die mit **1a** und **2a** strukturverwandte Verbindung **3a** eine Affinität zum Muskarin-Rezeptor, weshalb wir uns in Fortführung der in Lit. [1–7] dargelegten Untersuchungen der Synthese des Sila-Analogs **3b** sowie der piperidino-substituierten C/Si-Analoga **4a** und **4b** zugewandt haben. Die beiden letztgenannten Verbindungen wurden wegen ihrer großen Strukturverwandtschaft zu **1a/1b** und **2a/2b** für vergleichende pharmakologische Untersuchungen ausgewählt, über deren Ergebnisse hier berichtet wird. Darüber hinaus wird die Struktur von **4a** und **4b** in Lösung und in der kristallinen Phase beschrieben.



1a/1b, 2a/2b

	El	n
1a	C	2
1b	Si	2
2a	C	3
2b	Si	3



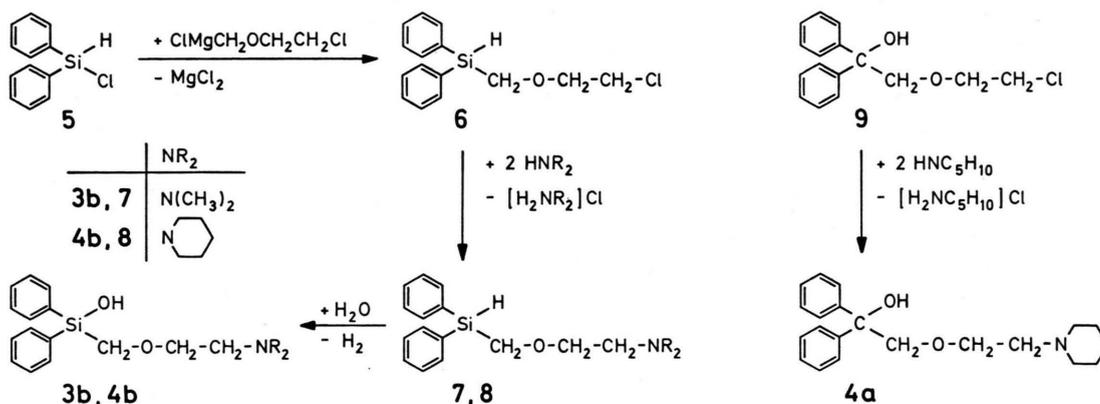
3a/3b, 4a/4b

	El	NR ₂
3a	C	N(CH ₃) ₂
3b	Si	N(CH ₃) ₂
4a	C	
4b	Si	

2. Synthesen

Auf prinzipielle Schwierigkeiten, die einer Synthese der Silanole **3b** und **4b** aus gut zugänglichen Ausgangsverbindungen im Wege stehen, haben wir am Beispiel von **3b** bereits an anderer Stelle hingewiesen [9]. Das entscheidende Problem – der Aufbau der siliciumfunktionellen Si–OH-Einheit und der organofunktionellen Si–CH₂–O–CH₂–CH₂–NR₂-Gruppierung nebeneinander – konnten wir in Ab-

* Sonderdruckanforderungen an Priv.-Doz. Dr. R. Tacke.



änderung des ursprünglich geplanten Konzeptes (vgl. Lit. [9]) wie folgt lösen: Durch Umsetzung des gut zugänglichen Chlordiphenylsilans (5) [3] mit dem Grignard-Reagenz $\text{ClMgCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ wurde das Silan 6 dargestellt, welches neben einer hydrolysierbaren Si-H-Einheit bereits eine an Silicium gebundene, terminal funktionalisierte Ethoxymethyl-Gruppe besitzt. Durch Amino-Substitution wurden aus 6 die entsprechenden Silane 7 und 8 erhalten, deren Hydrolyse zu den Zielverbindungen 3b und 4b führte. Die Gesamtausbeute über alle Schritte – bezogen auf eingesetztes 5 – betrug 26 (3b) bzw. 23% (4b). Die Kohlenstoff-Vergleichs-substanz 4a wurde durch Umsetzung von 2-(2-Chlorethoxy)-1,1-diphenylethanol (9) [10] mit Piperidin dargestellt.

Die bisher nicht beschriebenen Vorstufen 6–8 sind farblose, unzersetzt destillierbare Flüssigkeiten, die Zielverbindungen 3b, 4a und 4b weiße kristalline Feststoffe. Die Konstitution aller Verbindungen wurde durch Elementaranalysen, $^1\text{H-NMR}$ - und IR-spektroskopische sowie massenspektrometrische Untersuchungen abgesichert. Die Struktur von 4a und 4b wurde darüber hinaus durch Röntgenstrukturanalysen (vgl. Kap. 3) bestätigt.

IR-spektroskopischen Untersuchungen zufolge bilden 3b, 4a und 4b in CCl_4 O-H...N-Wasserstoffbrückenbindungen aus: Neben einer intensitätsschwachen scharfen Bande für die nichtassozierte OH-Gruppe findet sich in den Spektren jeweils eine zu kleineren Wellenzahlen verschobene intensitätsstarke breite Bande, welche den O-H-Valenzschwingungen der O-H...N-Einheit zugeordnet werden kann. Aufgrund der weitgehenden Konzentrationsunabhängigkeit ($1,6 \times 10^{-1}$ – $1,6 \times 10^{-3}$ mol/l)

der Spektren schließen wir auf eine vornehmlich intramolekulare Verknüpfung. Im Einklang hiermit stehen auch die Ergebnisse kryoskopischer Molmassebestimmungen (vgl. exp. Teil) an benzolischen Lösungen von 4a und 4b, die für das Vorliegen nichtassoziierter, monomerer Moleküleinheiten sprechen. Die strukturellen Verhältnisse in Lösung (unpolare Solventien) dürften somit am ehesten der (den) Molekülstruktur(en) von kristallinem 4a entsprechen (vgl. Kap. 3).

3. Röntgenstrukturanalysen

Die röntgenographisch ermittelten Molekülstrukturen von 4a und 4b sind in den Abbildungen 1–3 perspektivisch dargestellt. Die Bindungsabstände und -winkel – sie liegen alle in den Erwartungsbereichen – finden sich in den Tabellen I–IV.

In der asymmetrischen Einheit der Elementarzelle von 4a liegen zwei unabhängige Moleküle (A und B) vor, die sich in bemerkenswerter Weise bezüglich der Konformationen ihrer

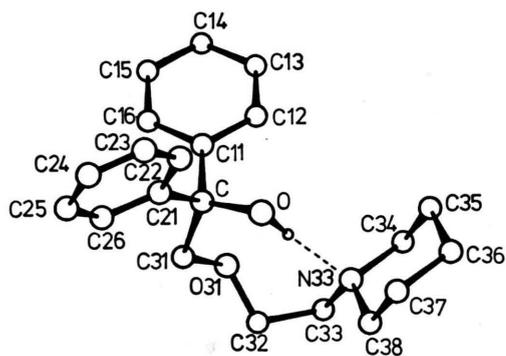


Abb. 1. Perspektivische Darstellung der Molekülstruktur von 4a (Molekül A) mit Angabe des Numerierungssystems.

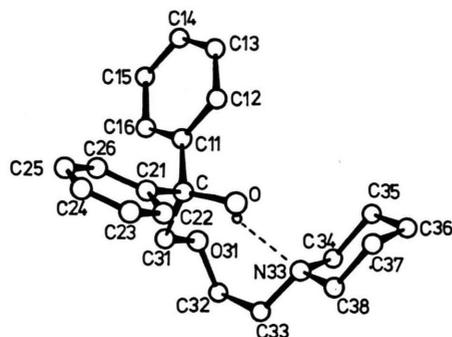


Abb. 2. Perspektivische Darstellung der Molekülstruktur von **4a** (Molekül *B*) mit Angabe des Numerierungssystems.

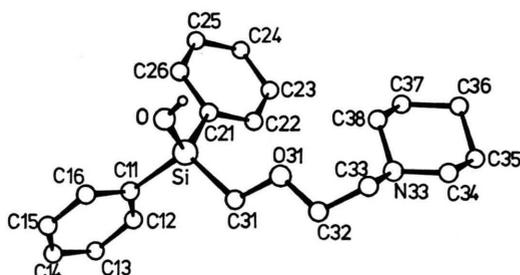


Abb. 3. Perspektivische Darstellung der Molekülstruktur von **4b** mit Angabe des Numerierungssystems.

Tab. I. Bindungsabstände [pm] in **4a** (Molekül *A* und Molekül *B*).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
Molekül A		Molekül B	
C–O	143,1(3)	C–O	142,7(3)
C(21)–C	152,9(4)	C(21)–C	153,1(4)
C(12)–C(11)	138,3(4)	C(12)–C(11)	139,0(4)
C(13)–C(12)	139,0(4)	C(13)–C(12)	139,0(5)
C(15)–C(14)	137,5(5)	C(15)–C(14)	136,2(6)
C(22)–C(21)	139,0(4)	C(22)–C(21)	140,0(4)
C(23)–C(22)	138,6(6)	C(23)–C(22)	139,1(5)
C(25)–C(24)	136,7(6)	C(25)–C(24)	137,6(4)
O(31)–C(31)	141,4(4)	O(31)–C(31)	141,8(4)
C(33)–C(32)	149,1(5)	C(33)–C(32)	152,2(5)
C(34)–N(33)	147,4(4)	C(34)–N(33)	145,6(4)
C(35)–C(34)	150,0(6)	C(35)–C(34)	152,3(4)
C(37)–C(36)	153,2(5)	C(37)–C(36)	151,2(6)
C(11)–C	153,8(3)	C(11)–C	152,6(4)
C(31)–C	153,4(4)	C(31)–C	153,7(3)
C(16)–C(11)	139,1(4)	C(16)–C(11)	138,1(4)
C(14)–C(13)	137,1(5)	C(14)–C(13)	136,6(7)
C(16)–C(15)	138,4(4)	C(16)–C(15)	141,1(5)
C(26)–C(21)	138,7(4)	C(26)–C(21)	138,1(4)
C(24)–C(23)	135,5(5)	C(24)–C(23)	137,1(5)
C(26)–C(25)	140,9(5)	C(26)–C(25)	138,4(5)
C(32)–O(31)	143,7(4)	C(32)–O(31)	142,8(4)
N(33)–C(33)	147,0(4)	N(33)–C(33)	146,5(4)
C(38)–N(33)	146,8(4)	C(38)–N(33)	147,6(4)
C(36)–C(35)	152,1(5)	C(36)–C(35)	152,3(5)
C(38)–C(37)	150,1(5)	C(38)–C(37)	151,4(4)

Tab. II. Bindungswinkel [°] in **4a** (Molekül *A* und Molekül *B*).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
Molekül A		Molekül B	
C(11)–C–O	111,0(2)	C(11)–C–O	110,2(2)
C(21)–C–C(11)	110,4(2)	C(21)–C–C(11)	110,9(2)
C(31)–C–C(11)	110,1(2)	C(31)–C–C(11)	112,4(2)
C(12)–C(11)–C	121,7(2)	C(12)–C(11)–C	118,7(2)
C(16)–C(11)–C(12)	117,4(2)	C(16)–C(11)–C(12)	118,3(3)
C(14)–C(13)–C(12)	120,6(3)	C(14)–C(13)–C(12)	120,6(4)
C(16)–C(15)–C(14)	120,2(3)	C(16)–C(15)–C(14)	120,8(4)
C(22)–C(21)–C	118,7(2)	C(22)–C(21)–C	120,6(3)
C(26)–C(21)–C(22)	117,6(3)	C(26)–C(21)–C(22)	117,9(3)
C(24)–C(23)–C(22)	120,5(4)	C(24)–C(23)–C(22)	121,1(3)
C(26)–C(25)–C(24)	120,6(3)	C(26)–C(25)–C(24)	120,8(3)
O(31)–C(31)–C	108,2(2)	O(31)–C(31)–C	109,1(2)
C(33)–C(32)–O(31)	107,1(2)	C(33)–C(32)–O(31)	113,3(2)
C(34)–N(33)–C(33)	110,1(3)	C(34)–N(33)–C(33)	111,3(2)
C(38)–N(33)–C(34)	110,9(3)	C(38)–N(33)–C(34)	110,4(3)
C(36)–C(35)–C(34)	110,1(3)	C(36)–C(35)–C(34)	111,3(3)
C(38)–C(37)–C(36)	111,2(3)	C(38)–C(37)–C(36)	111,7(3)
C(21)–C–O	106,0(2)	C(21)–C–O	107,4(2)
C(31)–C–O	108,3(2)	C(31)–C–O	108,1(2)
C(31)–C–C(21)	110,9(2)	C(31)–C–C(21)	107,6(2)
C(16)–C(11)–C	120,9(2)	C(16)–C(11)–C	122,9(2)
C(13)–C(12)–C(11)	121,1(3)	C(13)–C(12)–C(11)	120,8(3)
C(15)–C(14)–C(13)	119,3(3)	C(15)–C(14)–C(13)	119,5(4)
C(15)–C(16)–C(11)	121,4(3)	C(15)–C(16)–C(11)	119,9(3)
C(26)–C(21)–C	123,7(2)	C(26)–C(21)–C	121,5(2)
C(23)–C(22)–C(21)	121,5(3)	C(23)–C(22)–C(21)	120,2(3)
C(25)–C(24)–C(23)	119,8(4)	C(25)–C(24)–C(23)	118,9(3)
C(25)–C(26)–C(21)	120,1(3)	C(25)–C(26)–C(21)	121,1(3)
C(32)–O(31)–C(31)	117,0(2)	C(32)–O(31)–C(31)	115,3(2)
N(33)–C(33)–C(32)	111,6(3)	N(33)–C(33)–C(32)	112,7(3)
C(38)–N(33)–C(33)	111,8(2)	C(38)–N(33)–C(33)	110,6(2)
C(35)–C(34)–N(33)	111,6(3)	C(35)–C(34)–N(33)	110,9(3)
C(37)–C(36)–C(35)	108,9(3)	C(37)–C(36)–C(35)	109,2(3)
C(37)–C(38)–N(33)	110,9(3)	C(37)–C(38)–N(33)	110,5(3)

Tab. III. Bindungsabstände [pm] in **4b**.

Atome	Abstand	Atome	Abstand
O–Si	161,0(1)	C(11)–Si	186,6(2)
C(21)–Si	186,2(2)	C(31)–Si	186,2(2)
C(12)–C(11)	138,1(3)	C(16)–C(11)	138,4(3)
C(13)–C(12)	137,6(3)	C(14)–C(13)	136,3(4)
C(15)–C(14)	136,4(4)	C(16)–C(15)	138,4(3)
C(22)–C(21)	138,9(3)	C(26)–C(21)	139,0(3)
C(23)–C(22)	138,3(3)	C(24)–C(23)	136,1(4)
C(25)–C(24)	135,8(5)	C(26)–C(25)	138,8(4)
C(31)–O(31)	142,5(3)	C(32)–O(31)	141,7(3)
C(33)–C(32)	150,3(3)	C(33)–N(33)	147,4(3)
C(34)–N(33)	146,8(3)	C(38)–N(33)	147,1(3)
C(35)–C(34)	150,8(4)	C(36)–C(35)	150,6(5)
C(37)–C(36)	151,7(5)	C(38)–C(37)	150,5(4)

C–CH₂–O–CH₂–CH₂–N-Ketten voneinander unterscheiden. Bestimmend für die im Kristall beobachteten Konformationen von *A* und *B* ist – wie auch beim Sila-Difenidol (**2b**) [3] und Pridinol (**1a**) [5] –

Tab. IV. Bindungswinkel [°] in **4b**.

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(11)–Si–O	105,6(1)	C(21)–Si–O	112,6(1)
C(21)–Si–C(11)	109,9(1)	C(31)–Si–O	113,8(1)
C(31)–Si–C(11)	105,1(1)	C(31)–Si–C(21)	109,4(1)
C(12)–C(11)–Si	120,2(2)	C(16)–C(11)–Si	122,8(2)
C(16)–C(11)–C(12)	116,9(2)	C(13)–C(12)–C(11)	121,6(2)
C(14)–C(13)–C(12)	120,0(2)	C(15)–C(14)–C(13)	120,2(2)
C(16)–C(15)–C(14)	119,5(2)	C(15)–C(16)–C(11)	121,7(2)
C(22)–C(21)–Si	124,0(2)	C(26)–C(21)–Si	119,4(2)
C(26)–C(21)–C(22)	116,6(2)	C(23)–C(22)–C(21)	121,7(2)
C(24)–C(23)–C(22)	120,0(2)	C(25)–C(24)–C(23)	120,1(2)
C(26)–C(25)–C(24)	120,2(3)	C(25)–C(26)–C(21)	121,3(2)
C(32)–O(31)–C(31)	112,2(2)	O(31)–C(31)–Si	112,1(1)
C(33)–C(32)–O(31)	111,1(2)	C(34)–N(33)–C(33)	110,0(2)
C(38)–N(33)–C(33)	110,7(2)	C(38)–N(33)–C(34)	109,4(2)
N(33)–C(33)–C(32)	114,2(2)	C(35)–C(34)–N(33)	111,3(2)
C(36)–C(35)–C(34)	111,7(2)	C(37)–C(36)–C(35)	109,9(3)
C(38)–C(37)–C(36)	110,9(3)	C(37)–C(38)–N(33)	111,3(2)

das Vorliegen einer *intramolekularen* O–H...N-Wasserstoffbrückenbindung. Im Molekül **A** von **4a** besitzt die C–CH₂–O–CH₂–CH₂–N-Kette eine *g*–*ss*–*g*-Konformation (*g* = *gauche* = 60°; *s* = *skew* = 120°; *a* = *anti* = 180°), im Molekül **B** eine *g*–*sg*–*g*-Konformation (vgl. Tab. V). Die Wasserstoffbrückenbindung in **B** ist mit einem O–H...N-Abstand von 279 pm kürzer als die in **A** (288 pm). Im Sila-Difenidol (269 pm) [3] und Pridinol (274 pm) [5] wurden noch kürzere O–H...N-Abstände gefunden.

Abweichend von seinem C-Analogon **4a** wird für das Silanol **4b** eine *intermolekulare* O–H...N-Wasserstoffbrückenbindung der Länge 277 pm mit einem um 1.0 in der *x*-Richtung versetzten Molekül beobachtet, was insgesamt zu einer kettenförmigen Verknüpfung der Moleküle im Kristall führt. Der gefundene O–H...N-Abstand ähnelt dem in Sila-Pridinol (**1b**; 276 pm) [5], das ebenfalls *intermolekulare* Wasserstoffbrücken ausbildet, jedoch in Form dimerer Einheiten im Kristall vorliegt. Die Si–CH₂–O–CH₂–CH₂–N-Kette in **4b** besitzt eine *g*–*aag*-Konformation.

Tab. V. Konformationen der Seitenketten in **4a** und **4b**.

Torsionswinkel [°]	4a (Molekül <i>A</i>)	4a (Molekül <i>B</i>)	4b
O–El*–C(31)–O(31)	–59,7	–64,8	–66,1
El*–C(31)–O(31)–C(32)	122,0	132,0	179,3
C(31)–O(31)–C(32)–C(33)	–135,1	–70,4	168,6
O(31)–C(32)–C(33)–N(33)	67,8	–45,6	–73,6

* El = C (**4a**), Si (**4b**).

Die Diederwinkel zwischen den Kleinst-Quadrat-Ebenen der beiden Phenylringe im Molekül **A** von **4a** (101,0°), im Molekül **B** von **4a** (101,3°) sowie in **4b** (95,4°) sind ähnlich. Die Piperidino-Gruppen liegen jeweils in der Sesselkonformation vor.

In Ergänzung zu den in Lit. [3] und Lit. [5] beschriebenen Strukturen kennen wir nunmehr insgesamt drei verschiedene El–O–H...N-Verknüpfungsmuster (El = C, Si) in CH₂–X–NC₅H₁₀-substituierten (X = CH₂, CH₂CH₂, OCH₂CH₂) Carbinolen bzw. Silanolen: *intramolekulare* sowie *intermolekulare* Wasserstoffbrückenbindungen, wobei letztere sowohl zur Ausbildung dimerer als auch polymerer Assoziate führen können.

4. Pharmakologische Untersuchungen

Die Ermittlung der spasmolytischen Aktivitäten der Verbindungen **4a** und **4b** erfolgte an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchenileums unter Verwendung von Acetylcholin als Agonist.

4a und **4b** antagonisieren den spasmogenen Effekt von Acetylcholin an der glatten Muskulatur des Meerschweinchenileums. Diese Wirkung ist reversibel. Wie den Abbildungen 4 und 6 zu entnehmen ist, kommt es bei beiden Substanzen zunächst zu einer Parallelverschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Acetylcholins (Schwellenkonzentration der spasmolytischen Wirkung etwa 1×10^{-6} mol/l). Höhere Konzentrationen ($> 1-2 \times 10^{-5}$ mol/l) verursachen – bei weiterer Parallelverschiebung – einen konzentrationsabhängigen Abfall des Maximaleffektes des Agonisten. Es handelt sich also bei **4a** und **4b** um Antagonisten vom kompetitiv-nichtkompetitiven Typ. Die entsprechenden Pharmakon-Parameter sind in Tabelle IX zusammengestellt.

Für die kompetitive Komponente der spasmolytischen Aktivitäten von **4a** und **4b** sprechen folgende Kriterien [11–14]:

- Konzentrationsabhängige und reversible Parallelverschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Agonisten Acetylcholin zu höheren Konzentrationen (Abb. 4 u. 6).
- Keine Abhängigkeit der bestimmten pA_2 -Werte (Tab. IX) von der jeweils eingesetzten Antagonistenkonzentration.
- Die Steigungen in den Arunlakshana-Schild-Darstellungen sind in keinem Fall von dem theoretischen Wert von $-1,00$ signifikant ($p < 0,05$) verschieden (Abb. 5 u. 7, Tab. IX).

Insgesamt gesehen ist die Affinität von **4a** und **4b** zum Muskarin-Rezeptor sehr gering; sie beträgt etwa 1/1000 der Affinität von Atropinmethoiodid (vgl. Fußnote^a in Tab. IX). D.h. die Veränderung der Seitenkette von Pridinol/Sila-Pridinol (**1a/1b**) und Difenidol/Sila-Difenidol (**2a/2b**) durch den Einbau einer O-CH₂-Einheit bzw. eines O-Atoms führt zu einer dramatischen Abnahme (etwa 2 Zehnerpotenzen) der Affinität zum Rezeptor [2, 5, 7, 15].

Das Silanol **4b** (pA_2 -Wert = 6,24) besitzt eine signifikant ($p < 0,001$) größere Affinität zum Muskarin-Rezeptor als die Kohlenstoff-Vergleichsverbindung **4a** (pA_2 -Wert = 5,76). Der entsprechende Quotient der Dissoziationskonstanten K_D beträgt 3,01 (Tab. IX). Dieser Befund steht mit Ergebnissen

früherer Untersuchungen im Einklang [5, 7]. Die größere Affinität des Silanols **4b** erklärt sich aus seiner größeren OH-Acidität und der damit stabilen Wasserstoffbrücke des OH-Protons, die es mit einem basischen Zentrum im Bereich des Muskarin-Rezeptors ausbildet.

Tab. VII. Lageparameter der Atome von **4a** (Molekül A und Molekül B) mit äquivalenten isotropen Temperaturfaktoren [$\text{Å}^2 \times 10^3$].

Atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	U_{eq}
Molekül A				
O	1,0922(2)	0,3417(1)	0,0905(2)	59(1)
C	1,1431(3)	0,4017(1)	0,0730(3)	48(1)
C(11)	1,0462(3)	0,4399(1)	−0,0582(3)	47(1)
C(12)	0,9206(3)	0,4199(2)	−0,1268(4)	65(2)
C(13)	0,8333(3)	0,4555(2)	−0,2429(4)	74(2)
C(14)	0,8700(3)	0,5114(2)	−0,2926(4)	70(2)
C(15)	0,9947(3)	0,5319(1)	−0,2269(4)	64(2)
C(16)	1,0818(3)	0,4965(1)	−0,1114(3)	56(1)
C(21)	1,2675(3)	0,3909(1)	0,0201(3)	49(1)
C(22)	1,2678(3)	0,3457(1)	−0,0976(4)	65(2)
C(23)	1,3787(4)	0,3323(2)	−0,1465(5)	80(2)
C(24)	1,4900(4)	0,3639(2)	−0,0825(5)	79(2)
C(25)	1,4930(3)	0,4094(2)	0,0315(5)	79(2)
C(26)	1,3817(3)	0,4233(1)	0,0843(4)	64(2)
C(31)	1,1723(3)	0,4344(1)	0,2412(3)	58(1)
O(31)	1,0554(2)	0,4389(1)	0,2890(3)	70(1)
C(32)	1,0535(3)	0,4112(2)	0,4441(4)	76(2)
C(33)	0,9295(4)	0,3762(2)	0,4158(5)	81(2)
N(33)	0,9271(2)	0,3226(1)	0,3074(3)	59(1)
C(34)	0,7925(3)	0,3079(2)	0,2169(5)	81(2)
C(35)	0,7867(4)	0,2554(2)	0,0981(5)	87(2)
C(36)	0,8510(4)	0,1984(2)	0,1903(5)	90(2)
C(37)	0,9897(4)	0,2149(2)	0,2871(2)	85(2)
C(38)	0,9912(4)	0,2687(2)	0,4004(4)	75(2)
Molekül B				
O	0,6428(2)	0,6052(1)	0,3723(2)	58(1)
C	0,5129(2)	0,6244(1)	0,3588(3)	45(1)
C(11)	0,5116(3)	0,6897(1)	0,4265(3)	51(1)
C(12)	0,6152(3)	0,7088(2)	0,5555(4)	70(2)
C(13)	0,6153(5)	0,7667(2)	0,6272(5)	92(2)
C(14)	0,5138(6)	0,8063(2)	0,5711(5)	96(3)
C(15)	0,4119(4)	0,7888(2)	0,4438(5)	86(2)
C(16)	0,4095(3)	0,7301(1)	0,3699(4)	64(2)
C(21)	0,4541(2)	0,5784(1)	0,4572(3)	45(1)
C(22)	0,5112(3)	0,5205(1)	0,5005(4)	59(1)
C(23)	0,4570(3)	0,4789(1)	0,5894(4)	69(2)
C(24)	0,3470(3)	0,4935(2)	0,6358(3)	63(2)
C(25)	0,2886(3)	0,5496(2)	0,5895(4)	62(2)
C(26)	0,3425(3)	0,5919(1)	0,5032(3)	56(1)
C(31)	0,4360(3)	0,6193(1)	0,1762(3)	51(1)
O(31)	0,4873(2)	0,6618(1)	0,0815(2)	56(1)
C(32)	0,5121(3)	0,6371(2)	−0,0651(3)	72(2)
C(33)	0,6260(3)	0,5924(2)	−0,0304(4)	73(2)
N(33)	0,7389(2)	0,6156(1)	0,0951(3)	54(1)
C(34)	0,7956(3)	0,6689(2)	0,0348(4)	71(2)
C(35)	0,9085(3)	0,6948(2)	0,1692(5)	79(2)
C(36)	1,0120(3)	0,6459(2)	0,2324(5)	87(2)
C(37)	0,9499(3)	0,5894(2)	0,2847(5)	79(2)
C(38)	0,8367(3)	0,5664(2)	0,1478(4)	73(2)

Tab. VI. Röntgenstrukturanalytische Daten von **4a** und **4b**.

	4a	4b
Formel	C ₂₁ H ₂₇ NO ₂	C ₂₀ H ₂₇ NO ₂ Si
Raumgruppe	P2 ₁	P2 ₁ /c
<i>a</i> [pm]	1070,3(1)	654,1(1)
<i>b</i> [pm]	2165,4(4)	1674,9(5)
<i>c</i> [pm]	838,3(2)	1770,6(3)
α [°]	90	90
β [°]	105,40(1)	91,20(1)
γ [°]	90	90
Z	4	4
M	325,4	341,5
D _{ber.} [g·cm ^{−3}]	1,15	1,17
Strahlung	Cu-K α	Mo-K α
μ [cm ^{−1}]	5,0	1,0
2 θ -Meßbereich	2 θ ≤ 130°	2 θ ≤ 50°
beob. Reflexe	3051	3414
Reflexzahl	2827	2607
<i>g</i>	0,0002	0,0003
<i>R</i>	0,037	0,047
<i>R_w</i>	0,039	0,043

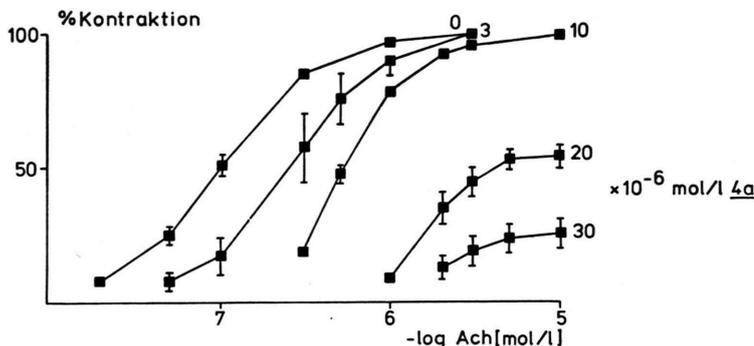


Abb. 4. Konzentrations-Wirkungs-Kurven von Acetylcholin (Ach) bei Anwesenheit von steigenden Konzentrationen des Carbinols **4a** am isolierten Ileum des Meerschweinchens.

Tab. VIII. Lageparameter der Atome von **4b** mit äquivalenten isotropen Temperaturfaktoren [$\text{\AA}^2 \times 10^3$].

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{eq}
Si	0,1782(1)	0,1775(1)	0,3711(1)	44(1)
O	0,3891(2)	0,1279(1)	0,3731(1)	66(1)
C(11)	0,2385(3)	0,2749(1)	0,4176(1)	45(1)
C(12)	0,0954(4)	0,3355(1)	0,4172(1)	64(1)
C(13)	0,1300(4)	0,4061(2)	0,4550(2)	81(2)
C(14)	0,3106(5)	0,4182(1)	0,4930(1)	71(2)
C(15)	0,4575(4)	0,3604(2)	0,4937(1)	68(2)
C(16)	0,4210(3)	0,2892(1)	0,4562(1)	57(1)
C(21)	0,0786(3)	0,1950(1)	0,2732(1)	43(1)
C(22)	-0,1245(3)	0,1847(1)	0,2509(1)	54(1)
C(23)	-0,1903(4)	0,1977(2)	0,1772(1)	70(2)
C(24)	-0,0555(5)	0,2226(2)	0,1246(1)	76(2)
C(25)	0,1438(5)	0,2346(2)	0,1444(2)	77(2)
C(26)	0,2114(4)	0,2212(2)	0,2181(1)	64(2)
O(31)	-0,0935(2)	0,0573(1)	0,3992(1)	47(1)
C(31)	-0,0267(4)	0,1323(1)	0,4287(1)	49(1)
C(32)	-0,2478(3)	0,0223(1)	0,4434(1)	48(1)
N(33)	-0,4832(2)	-0,0254(1)	0,3399(1)	45(1)
C(33)	-0,3449(4)	-0,0476(1)	0,4033(1)	52(1)
C(34)	-0,6457(4)	-0,0853(2)	0,3308(2)	65(2)
C(35)	-0,7925(4)	-0,0633(2)	0,2674(2)	81(2)
C(36)	-0,6841(5)	-0,0524(3)	0,1939(2)	89(2)
C(37)	-0,5084(5)	0,0059(2)	0,2045(2)	75(2)
C(38)	-0,3701(4)	-0,0190(2)	0,2693(1)	56(1)

In Hinblick auf die nichtkompetitive („metactoid antagonism“ [16]) Komponente der spasmolytischen Aktivität von **4a** und **4b** (pD_2' -Wert = 4,83 bzw. 4,70; Tab. IX) besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verbindungen. Sie sind etwa genau so stark wirksam wie die Standardsubstanz Papaverin (pD_2' -Wert = 4,66 [17]).

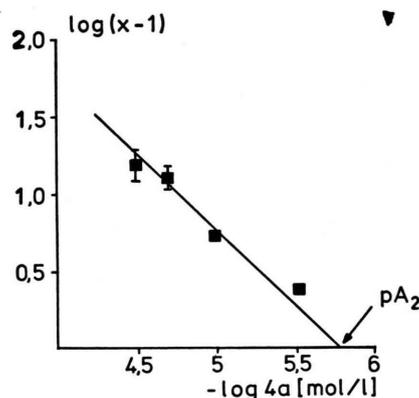


Abb. 5. Arunlakshana-Schild-Darstellung [11, 13, 14] des Antagonismus zwischen Acetylcholin (Ach) und dem Carbinol **4a**. Steigung = -1,00. $pA_2 = \log(x-1) - \log[4a]$; $x = ED_{50-Ach+4a}/ED_{50-Ach}$.

Tab. IX. Pharmakologische Parameter für den Antagonismus zwischen Acetylcholin und **4a** und **4b** an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchenileums.

Verbindung Nr.	pA_2 -Wert ^a	K_D -Wert ^b , $\times 10^{-7}$ [mol/l]	pD_2' -Wert ^c	K_D' -Wert ^e , $\times 10^{-5}$ [mol/l]	Steigung ^d	C/Si ^e	N
4a	$5,76 \pm 0,04$	$17,5 \pm 1,5$	$4,83 \pm 0,10$	$1,48 \pm 0,35$	$-0,93 \pm 0,10$	3,01	16
4b	$6,24 \pm 0,07$	$5,82 \pm 1,0$	$4,70 \pm 0,07$	$2,00 \pm 0,32$	$-1,14 \pm 0,17$		16

^a Atropinmethoiodid: pA_2 -Wert = 8,78; ^b Dissoziationskonstante am Muskarinrezeptor; $pA_2 = -\log K_D$; ^c Affinitätsparameter für die nichtkompetitive Komponente der spasmolytischen Wirkung von **4a** und **4b** [12]; $pD_2' = -\log K_D'$; ^d Arunlakshana-Schild-Darstellung [11]; siehe Abb. 5 und 7; ^e K_D-C/K_D-Si .

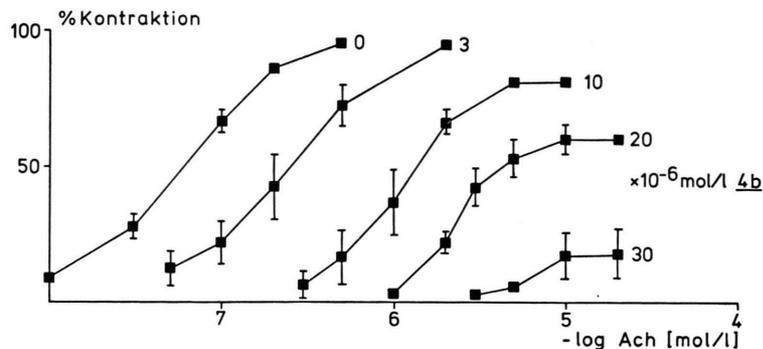


Abb. 6. Konzentrations-Wirkungs-Kurven von Acetylcholin (ACh) bei Anwesenheit von steigenden Konzentrationen des Silanols **4b** am isolierten Ileum des Meerschweinchens.

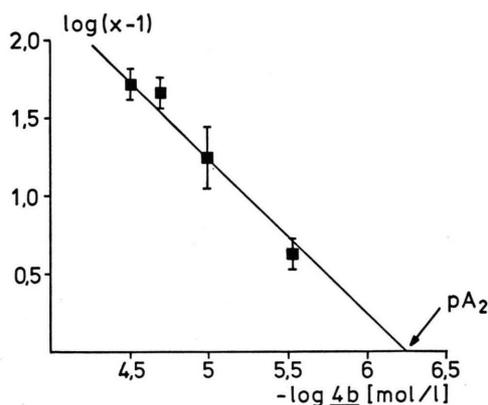


Abb. 7. Arunlakshana-Schild-Darstellung [11, 13, 14] des Antagonismus zwischen Acetylcholin (ACh) und dem Silanol **4b**. Steigung = $-1,00$. $pA_2 = \log(x-1) - \log[4b]$; $x = ED_{50-Ach+4b}/ED_{50-Ach}$.

5. Experimenteller Teil

a) Synthesen

Brechungsindices: Abbé-Refraktometer (Fa. Zeiss). – Schmelzpunkte (unkorr.): Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert). – 1H -NMR-Spektren (90 MHz): HFX-90-Gerät (Fa. Bruker). – IR-Spektren: AccuLab-9-Gerät (Fa. Beckman). – Massenspektren (70 eV): MS-9-Gerät (Fa. AEL). – Mit Ausnahme der Darstellung von **3b**, **4a** und **4b** wurden alle Reaktionen unter Schutzgas (trockener Stickstoff) in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt.

[2-(Dimethylamino)ethoxymethyl]diphenylsilanol (**3b**): Eine Lösung von 9,17 g (32,1 mmol) **7** in 65 ml Methanol wird mit 5,8 g (0,32 mol) Wasser versetzt und 4 h bei ca. 20 °C gerührt. Bereits nach 2 h ist keine Wasserstoffentwicklung mehr sichtbar, und 1H -NMR-spektroskopisch läßt sich nur noch ein geringer Anteil an Edukt nachweisen. Man verdampft das Methanol und Wasser bei ca. 20 °C i. Vak., versetzt den Rückstand sofort mit 100 ml Petrolether (40–65 °C) und trocknet über Na_2SO_4 .

Bei -20 °C kristallisiert **3b** aus der Lösung aus. Nach Einengen der Mutterlauge isoliert man weiteres Produkt und kristallisiert die vereinigten Fraktionen aus Petrolether um. Ausb. 5,97 g (62%), weiße Kristalle vom Schmp. 75 °C. – 1H -NMR (CCl_4): $\delta = 2,02$ (s, 6H; NCH_3), 2,36 (m, Zentrum des AA'-Teils eines AA'BB'-Systems, 2H; CCH_2N), 3,47 (m, Zentrum des BB'-Teils eines AA'BB'-Systems, 2H; OCH_2C); überlagert durch s bei 3,48), 3,48 (s, 2H; $SiCH_2O$); überlagert durch m bei 3,47), 7,1–7,7 (m, 11H; SiC_6H_5 und $SiOH$); die Lage der OH-Resonanz ist temperaturabhängig). – IR (CCl_4 , $c = 0,16$ mol/l): 3670 (νOH , nichtassoziiert), 3280 cm^{-1} (Maximum einer breiten Bande; νOH , assoziiert). – MS: $m/e = 301$ (2%, M^+), 58 (100%, $CH_2=N(CH_3)_2^+$).

$C_{17}H_{23}NO_2Si$ (301,5)

Ber. C 67,73 H 7,69 N 4,65 Si 9,32,
Gef. C 67,9 H 7,9 N 4,5 Si 9,6.

2-(2-Piperidinoethoxy)-1,1-diphenylethanol (**4a**): Eine Mischung von 2,77 g (10 mmol) **9** [10] und 8,5 g (0,1 mol) Piperidin wird 4 h unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Anschließend verdampft man das nicht umgesetzte Piperidin i. Vak., versetzt den Rückstand mit 100 ml Petrolether, filtriert nach Abkühlen auf 0 °C den Niederschlag ab und engt das Filtrat auf ein Volumen von ca. 50 ml ein. Man saugt die sich ausscheidenden Kristalle ab, isoliert nach Einengen der Mutterlauge weiteres Produkt und kristallisiert die vereinigten Fraktionen aus Petrolether um. Ausb. 2,68 g (82%), weiße Kristalle vom Schmp. 56–57 °C. – 1H -NMR (CCl_4): $\delta = 1,1$ –1,8 (m, 6H; $CCH_2CH_2CH_2C$), 2,1–2,5 (m, 4H; NCH_2CC); überlagert durch m bei 2,38), 2,38 (m, Zentrum des AA'-Teils eines AA'BB'-Systems, 2H; $OCCH_2N$); überlagert durch m bei 2,1–2,5), 3,66 (m, Zentrum des BB'-Teils eines AA'BB'-Systems, 2H; OCH_2C), 3,92 (s, 2H; CCH_2O), 6,4 (s, breit, 1H; COH), 6,9–7,6 (m, 10H; CC_6H_5). – IR (CCl_4 , $c = 0,16$ mol/l): 3560 (νOH , nichtassoziiert), 3500–<3100 cm^{-1} (breite, überlagerte Bande; νOH , assoziiert). – MS: $m/e = 325$ (5%, M^+), 98 (100%, $CH_2=NC_5H_{10}^+$). – Kryoskopisch bestimmte Molmasse (Benzol, $c = 0,1$ mol/l): 325 g/mol.

$C_{21}H_{27}NO_2$ (325,4)

Ber. C 77,50 H 8,36 N 4,30,
Gef. C 77,5 H 8,4 N 4,5.

Diphenyl(2-piperidinoethoxymethyl)silanol (4b): Analog zur Darstellung von **3b** durch Hydrolyse von 8,14 g (25 mmol) **8** bei einer Reaktionszeit von 3 h. Abweichend von **3b** wartet man die Keimbildung von **4b** bei Raumtemperatur ab (mehrere Tage) und kühlt erst dann zwecks weiterer Kristallisation auf -20°C ab. Ausb. 4,86 g (57%), weiße Kristalle vom Schmp. $69-71^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1,2-1,8$ (m, 6H; $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2,2–2,6 (m, 4H; NCH_2CC ; überlagert durch m bei 2,42), 2,42 (m, Zentrum des AA'-Teils eines AA'BB'-Systems, 2H; OCCH_2N ; überlagert durch m bei 2,2–2,6), 3,54 (m, Zentrum des BB'-Teils eines AA'BB'-Systems, 2H; OCH_2C ; überlagert durch s bei 3,54), 3,54 (s, 2H; SiCH_2O ; überlagert durch m bei 3,54), 6,9–7,7 (m, 11H; SiC_6H_5 und SiOH). – IR (CCl_4 , c = 0,16 mol/l): 3670 (νOH , nichtassoziiert), 3600–<3100 cm^{-1} (breite, überlagerte Bande; νOH , assoziiert). – MS: $m/e = 341$ (5%, M^+), 98 (100%, $\text{CH}_2=\text{NC}_5\text{H}_{10}^+$). – Kryoskopisch bestimmte Molmasse (Benzol, c = 0,053 mol/l): 343 g/mol.

 $C_{20}H_{27}NO_2\text{Si}$ (341,5)

Ber. C 70,34 H 7,97 N 4,10 Si 8,22,
Gef. C 70,5 H 7,9 N 4,1 Si 8,5.

(2-Chlorethoxymethyl)diphenylsilan (6): Man rührt 9,72 g (0,4 mol) Magnesiumspäne und 1 g HgCl_2 in 80 ml THF 0,5 h unter Rückfluß, läßt auf 50°C abkühlen und gibt bei dieser Temperatur 5 g der Gesamtmenge [51,6 g (0,4 mol)] des 2-Chlorethyl(chlormethyl)ethers (dargestellt nach einer allgemeinen Vorschrift in Lit. [18]) hinzu, worauf die Reaktion nach ca. 5 min einsetzt (Temperaturanstieg auf 65°C). Man kühlt sofort mit Eiswasser und tropft – ohne die Temperatur von 10°C zu überschreiten – innerhalb von 2 h eine Lösung von 65,63 g (0,3 mol) **5** [3] und dem Rest des 2-Chlorethyl(chlormethyl)ethers in 300 ml THF hinzu, läßt 16 h weiterrühren und dabei die Temperatur langsam auf 20°C ansteigen. Man verdampft die niedrig siedenden Anteile bei 30°C i. Vak., versetzt den Rückstand mit 1 l Petrolether, filtriert, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. Neben 22,4 g eines hochsiedenden Nebenproduktes [Bis-(2-chlorethoxymethyl)diphenylsilan, Sdp. $168-172^\circ\text{C}/0,1$ Torr, $n_D^{20} 1,562$] erhält man 40,7 g (Ausb. 49%) **6** als farblose Flüssigkeit, Sdp. $128^\circ\text{C}/0,1$ Torr, $n_D^{20} 1,569$. $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 3,58$ (m, Zentrum eines AA'BB'-Systems, 4H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3,70 (d, $^3J_{\text{HH}} \approx 2,5$ Hz, 2H; SiCH_2O), 4,89 (t, $^3J_{\text{HH}} \approx 2,5$ Hz, 1H; SiH), 7,1–7,7 (m, 10H; SiC_6H_5). – IR (Film): 2120 cm^{-1} (νSiH). – MS: $m/e = 276/278$ (1%/<1%, Cl-Isotopenmuster, M^+), 183 (100%, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$).

 $C_{15}H_{17}\text{ClOSi}$ (276,8)

Ber. C 65,08 H 6,19 Si 10,15,
Gef. C 64,9 H 6,0 Si 10,2.

[2-(Dimethylamino)ethoxymethyl]diphenylsilan (7): Eine Mischung aus 13,84 g (50 mmol) **6** und 22,5 g (0,5 mol) Dimethylamin wird 18 h im Einschlußrohr auf ca. 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur verdampft man das nicht umgesetzte Dimethylamin, versetzt den Rückstand mit 100 ml Petrolether, filtriert, engt das Filtrat unter vermindertem Druck ein und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. Man erhält 12,45 g (Ausb. 87%) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. $132^\circ\text{C}/0,1$ Torr, $n_D^{20} 1,547$. $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 2,13$ (s, 6H; NCH_3), 2,41 (m, Zentrum des AA'-Teils eines AA'BB'-Systems, 2H; CCH_2N), 3,51 (m, Zentrum des BB'-Teils eines AA'BB'-Systems, 2H; OCH_2C), 3,66 (d, $^3J_{\text{HH}} \approx 3$ Hz, 2H; SiCH_2O), 4,89 (t, $^3J_{\text{HH}} \approx 3$ Hz, 1H; SiH), 7,1–7,7 (m, 10H; SiC_6H_5). – IR (Film): 2120 cm^{-1} (νSiH). – MS: $m/e = 285$ (4%, M^+), 58 (100%, $\text{CH}_2=\text{N}(\text{CH}_3)_2^+$).

 $C_{17}H_{23}\text{NOSi}$ (285,5)

Ber. C 71,53 H 8,12 N 4,91 Si 9,84,
Gef. C 71,0 H 8,2 N 4,9 Si 9,8.

Diphenyl(2-piperidinoethoxymethyl)silan (8): Ein Gemisch aus 11,08 g (40 mmol) **6** und 34,1 g (0,4 mol) Piperidin wird 20 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend verdampft man das nicht umgesetzte Piperidin bei 60°C unter vermindertem Druck, versetzt den Rückstand mit 200 ml Petrolether, filtriert, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. Man erhält 10,72 g (Ausb. 82%) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. $153^\circ\text{C}/0,1$ Torr, $n_D^{20} 1,557$. $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1,2-1,7$ (m, 6H; $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2,2–2,6 (m, 4H; NCH_2CC ; überlagert durch m bei 2,42), 2,42 (m, Zentrum des AA'-Teils eines AA'BB'-Systems, 2H; OCCH_2N ; überlagert durch m bei 2,2–2,6), 3,52 (m, Zentrum des BB'-Teils eines AA'BB'-Systems, 2H; OCH_2C), 3,65 (d, $^3J_{\text{HH}} \approx 3$ Hz, 2H; SiCH_2O), 4,88 (t, $^3J_{\text{HH}} \approx 3$ Hz, 1H; SiH), 7,1–7,7 (m, 10H; SiC_6H_5). – IR (Film): 2120 cm^{-1} (νSiH). – MS: $m/e = 325$ (8%, M^+), 98 (100%, $\text{CH}_2=\text{NC}_5\text{H}_{10}^+$).

 $C_{20}H_{27}\text{NOSi}$ (325,5)

Ber. C 73,79 H 8,36 N 4,30 Si 8,63,
Gef. C 74,4 H 8,6 N 4,5 Si 8,4.

b) Röntgenstrukturanalysen

Die kristallographischen Daten von **4a** und **4b** sind in Tab. VI zusammengefaßt. Die Röntgenintensitäten wurden auf einem Syntex-P21-Diffraktometer im $\theta-2\theta$ -Betrieb gemessen ($\text{Cu-K}\alpha$, $\lambda = 154,178$ pm; $\text{Mo-K}\alpha$, $\lambda = 71,069$ pm; Graphitmonochromator). Auf Absorptionskorrekturen wurde verzichtet. Die Strukturen wurden durch direkte Metho-

den gelöst und zu $R = 0,037$ (**4a**) bzw. $R = 0,047$ (**4b**) verfeinert. Hierbei waren die Gewichte durch die Gleichung $w = k [\sigma^2(F_0) + gF_0^2]^{-1}$ gegeben. Die Wasserstoffatome von **4b** wurden frei mit einzelnen isotropen Temperaturfaktoren verfeinert. Im Falle von **4a** wurden die Lagen der Wasserstoffatome mit Ausnahme der OH-Protonen der beiden unabhängigen Moleküle geometrisch berechnet, wobei diese Atome gemeinsame isotrope Temperaturfaktoren erhielten. Die restlichen Atome in **4a** und **4b** wurden anisotrop verfeinert. Die Lageparameter der Nichtwasserstoffatome von **4a** und **4b** sind in Tab. VII und VIII zusammengefaßt. Die kristallographischen Berechnungen erfolgten mit SHELX (G. M. Sheldrick) sowie hiesigen Programmen. Die Zeichnungen wurden mit RSPLOT (W. S. Sheldrick) erstellt. Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Energie/Physik/Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 50383, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

c) *Pharmakologische Untersuchungen*

Die Prüfungen auf spasmolytische Aktivität wurden an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchenileums durchgeführt. Als Agonist wurde Acetylcholin verwendet. Zur Charakterisierung der Affinitäten von **4a** und **4b** zum Muskarin-Rezeptor wurden die pA_2 -Werte bzw. ihre Antilogs als Dissoziationskonstanten K_D herangezogen. Zur Beschreibung der nichtkompetitiven Spasmolysekomponente diente der pD'_2 -Wert bzw. sein Antilog K'_D [12, 17]. Alle pharmakologischen Parameter wurden als Mittelwerte \pm S.E. (Standardfehler des Mittelwertes) für die Anzahl N der Experimente ausgedrückt. Für weitere experimentelle Details siehe Lit. [7].

Unser Dank gilt der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit sowie der Bayer AG, Leverkusen und Wuppertal-Elberfeld, für die Bereitstellung von Chemikalien. Frau I. Roth und Frl. M. Wagner danken wir für die sorgfältige Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

-
- [1] 30. Mitt.: R. Tacke, M. Strecker, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
- [2] L. Steiling, R. Tacke und U. Wannagat, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1554.
- [3] R. Tacke, M. Strecker, W. S. Sheldrick, E. Heeg, B. Berndt und K. M. Knapstein, *Z. Naturforsch.* **34b**, 1279 (1979).
- [4] L. Steiling und U. Wannagat, *Z. Naturforsch.* **34b**, 1413 (1979).
- [5] R. Tacke, M. Strecker, W. S. Sheldrick, L. Ernst, E. Heeg, B. Berndt, C.-M. Knapstein und R. Niedner, *Chem. Ber.* **113**, 1962 (1980).
- [6] R. Tacke, E. Zimonyi-Hegedüs, M. Strecker, E. Heeg, B. Berndt und R. Langner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **313**, 515 (1980).
- [7] R. Tacke, M. Strecker, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, im Druck.
- [8] D. S. Fries, J. Andrako und P. Hudgins, *J. Med. Chem.* **20**, 1250 (1977).
- [9] R. Tacke, H. Lange und M. T. Attar-Bashi, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1946.
- [10] B. Castro, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1540.
- [11] O. Arunlakshana und H. O. Schild, *Brit. J. Pharmacol.* **14**, 48 (1959).
- [12] J. M. Van Rossum, *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.* **143**, 299 (1963).
- [13] D. MacKay, *J. Pharm. Pharmacol.* **30**, 312 (1978).
- [14] R. J. Tallarida, A. Cowan und M. W. Adler, *Life Sci.* **25**, 637 (1979).
- [15] R. Tacke, H. Linoh, M. Strecker, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [16] F. G. Van Den Brink, in: J. M. Van Rossum, *Kinetics of Drug Action*, S. 169–254, Springer-Verlag, Berlin 1977.
- [17] G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, *Eur. J. Med. Chem.* **15**, 305 (1980).
- [18] K. Nützel, in: *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. XIII/2a, S. 114–116, Thieme, Stuttgart 1973.