

(Hydroxymethyl)diphenyl(piperidinoalkyl)silane des Typs (HOCH₂)(C₆H₅)₂Si(CH₂)_nNC₅H₁₀ (n = 2, 3) und deren Methiodide: Synthese, Struktur und antimuscarinische Eigenschaften

(Hydroxymethyl)diphenyl(piperidinoalkyl)silanes of the Type
(HOCH₂)(C₆H₅)₂Si(CH₂)_nNC₅H₁₀ (n = 2, 3) and their Methiodides:
Synthesis, Structure and Antimuscarinic Properties

Reinhold Tacke*^a, Martin Kropfgans^a, Andrea Tafel^a, Frank Wiesenberger^a,
William S. Sheldrick^b, Ernst Mutschler^c, Hansjörg Egerer^c, Nikola Rettenmayr^c,
Jan Gross^c, Magali Waelbroeck^d, Günter Lambrecht^c

^a Institut für Anorganische Chemie, Universität Karlsruhe, Engesserstraße, Geb. 30.45,
D-76128 Karlsruhe, Germany

^b Lehrstuhl für Analytische Chemie, Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstraße 150,
D-44780 Bochum, Germany

^c Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler, Biozentrum Niederursel,
Universität Frankfurt, Marie-Curie-Straße 9, Geb. N 260, D-60439 Frankfurt, Germany

^d Laboratoire de Chimie Biologique et de la Nutrition, Faculté de Médecine et de Pharmacie,
Université Libre de Bruxelles, Route de Lennik 808, B-1070 Bruxelles, Belgium

Herrn Prof. Dr. R. Schmutzler zum 60. Geburtstag gewidmet

Z. Naturforsch. **49b**, 898–910 (1994); eingegangen am 22. Dezember 1993

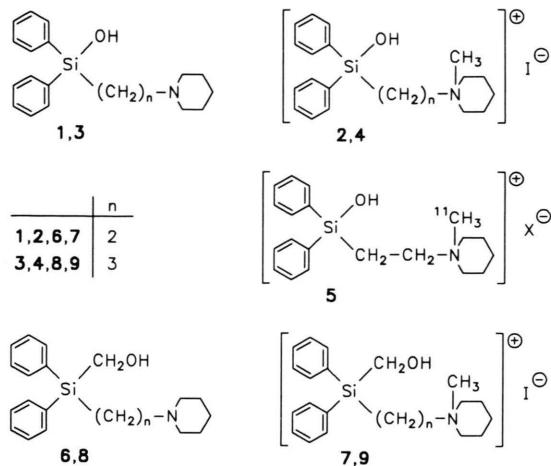
(Hydroxymethyl)diphenyl(piperidinoalkyl)silanes, Sila-pridinol, Sila-difenidol,
Muscarinic Antagonists, Muscarinic Receptors

Starting from (MeO)₃SiCH₂Cl (**10**) and Ph₂(H)SiCH₂OH (**16**), respectively, the (hydroxymethyl)diphenyl(piperidinoalkyl)silanes (HOCH₂)Ph₂Si(CH₂)_nNC₅H₁₀ (**6**) and (HOCH₂)Ph₂Si(CH₂)₃NC₅H₁₀ (**8**) have been synthesized [10 → Ph₂(MeO)SiCH₂Cl (**11**) → Ph₂(CH₂=CH)SiCH₂Cl (**12**) → Ph₂(CH₂=CH)SiCH₂OAc (**13**) → Ph₂(CH₂=CH)SiCH₂OH (**14**) → Ph₂(CH₂=CH)SiCH₂OSiMe₃ (**15**) → **6**; **16** → Ph₂(H)SiCH₂OSiMe₃ (**17**) → **8**; NC₅H₁₀ = piperidino]. *N*-Quaternization of **6** and **8** with MeI gave the corresponding methiodides **7** and **9**, respectively. As shown by IR-spectroscopic studies, compounds **6** and **8** form intramolecular O–H⋯N hydrogen bonds in solution (CCl₄). In the crystal, **6** (space group *Pna*2₁; two crystallographically independent molecules) also forms intramolecular O–H⋯N hydrogen bonds whereas **8** (space group *P* $\bar{1}$) forms intermolecular O–H⋯N hydrogen bonds leading to the formation of centrosymmetric dimers (single-crystal X-ray diffraction studies). The (hydroxymethyl)silanes **6–9** and the related silanols (HO)Ph₂Si(CH₂)_nNC₅H₁₀ (sila-pridinol; **1**), sila-pridinol methiodide (**2**), (HO)Ph₂Si(CH₂)₃NC₅H₁₀ (sila-difenidol; **3**) and sila-difenidol methiodide (**4**) were investigated for their antimuscarinic properties. In functional pharmacological experiments as well as in radioligand competition studies, all compounds behaved as simple competitive antagonists at muscarinic M₁-, M₂-, M₃- and M₄-receptors. In general, the silanols **1–4** displayed higher receptor affinities (up to 100-fold) than the corresponding (hydroxymethyl)silanes **6–9**. In the (hydroxymethyl)silane series, compound **7** was found to be the most potent muscarinic antagonist [pA₂/pK_i = 8,71/8,6 (M₁), 8,23/7,8 (M₂), 8,19/7,8 (M₃); pK_i = 8,2 (M₄)]. In the silanol series, the related compound **2** showed the most interesting antimuscarinic properties [pA₂/pK_i = 10,37/9,6 (M₁), 8,97/8,8 (M₂), 9,08/8,8 (M₃); pK_i = 9,4 (M₄)].

In vorangegangenen Mitteilungen haben wir über die Synthesen der Diphenyl(piperidinoalkyl)silanole Sila-pridinol (**1**) [1] und Sila-difenidol (**3**) [2] berichtet. Vorläufige pharmakologische Untersuchungen an muscarinischen M₁-, M₂- und M₃-Rezeptoren haben gezeigt, daß **1** und **3** kompetitive muscarinische Antagonisten sind (Selektivitätsprofile: M₁ > M₃ > M₂ (**1**) [3]; M₃ > M₁ > M₂

(**3**) [3]). Dies gilt auch für die von **1** und **3** abzuleitenden Methiodide **2** (M₁ > M₂ = M₃) [4] und **4** (M₁ = M₂ = M₃) [4]. Das ¹¹C-markierte *N*-Methylsila-pridinol-Derivat **5** wird zur Zeit aufgrund seiner vergleichsweise hohen Affinität zu den kardialen M₂-Rezeptoren (pA₂-Wert 8,9 [4]) als Tracer zur Darstellung des menschlichen Herzmuskels mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) getestet [5].

* Sonderdruckeranforderungen an Prof. Dr. Tacke.



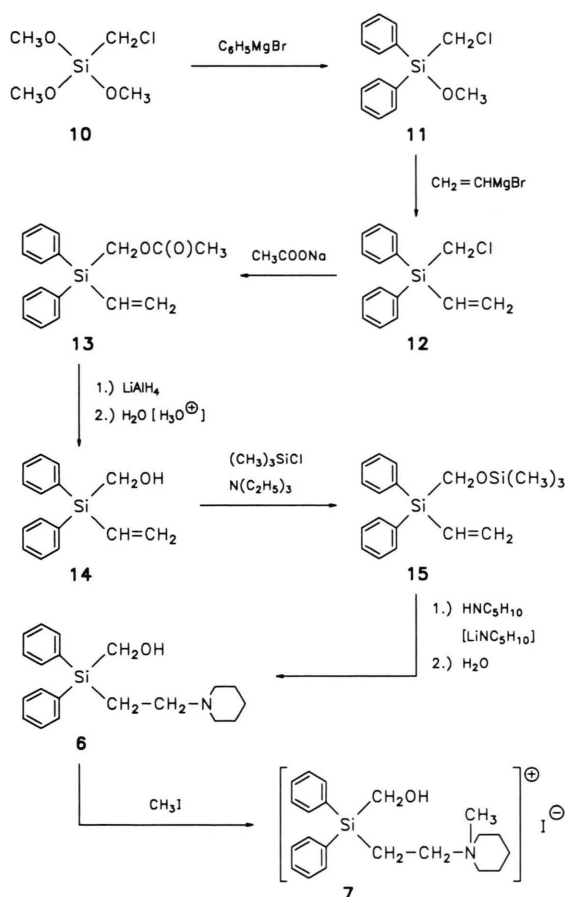
Im Rahmen weiterführender Struktur-Wirkungs-Analysen interessierte nun die Frage, inwieweit die Muscarinrezeptor-Affinitäten von **1–4** beeinflusst werden, wenn man die pharmakophore SiOH-Gruppierung dieser Verbindungen durch eine SiCH₂OH-Einheit ersetzt (**1** → **6**; **2** → **7**; **3** → **8**; **4** → **9**). Wir berichten hier über die Synthesen der von den Silanolen **1–4** abzuleitenden (Hydroxymethyl)silane **6–9**, den ersten Vertretern der bisher unbekanntenen Stoffklasse der (Aminoalkyl)(hydroxymethyl)diorganylsilane, sowie über die antimuscarinischen Eigenschaften von **1–4** und **6–9**. Außerdem wird über die Kristallstrukturanalysen von **6** und **8** berichtet. Die hier vorgestellten Untersuchungen wurden im Rahmen unserer systematischen Studien über biologisch aktive Silicium-Verbindungen durchgeführt (neuere Übersicht zu dieser Thematik: Lit. [6]).

Ergebnisse und Diskussion

a) Synthesen

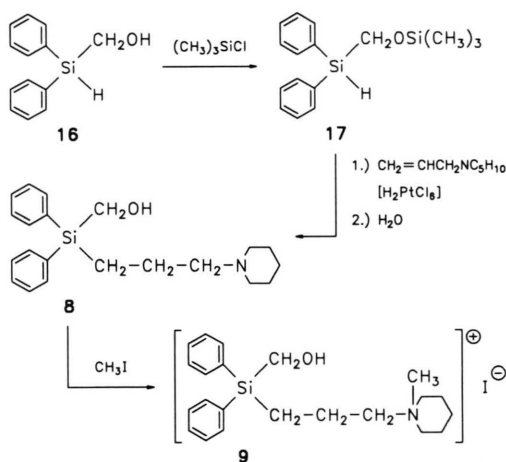
(Hydroxymethyl)diphenyl(2-piperidinoethyl)silan (**6**) und dessen Methoiodid **7** wurden – ausgehend von (Chlormethyl)trimethoxysilan (**10**) [7] – durch eine sechs- bzw. siebenstufige Synthese dargestellt (Schema 1). Durch Umsetzung des Trimethoxysilans **10** mit zwei Äquivalenten Phenylmagnesiumbromid in Diethylether wurde zunächst das entsprechende Diphenylsilan **11** hergestellt (Ausbeute 76%). Dessen Umsetzung mit Vinylmagnesiumbromid in THF ergab das Vinylsilan **12** (Ausbeute 87%). Als nächster Syntheseschritt erfolgte die Acetoxylierung von **12** mit

Natriumacetat in DMF zu dem entsprechenden (Acetoxymethyl)silan **13** (Ausbeute 90%). Dessen Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether – gefolgt von einer Aufarbeitung mit Salzsäure – ergab das (Hydroxymethyl)silan **14** (Ausbeute 91%) [8]. Dieses wurde durch Silylierung mit Chlortrimethylsilan in *n*-Pentan in Gegenwart von Triethylamin in das entsprechende *O*-Trimethylsilyl-Derivat **15** überführt (Ausbeute 85%). Umsetzung des Vinylsilans **15** mit einem Gemisch aus Piperidin und dessen Lithiumamid (Molverhältnis von **15**:HNC₅H₁₀:LiNC₅H₁₀ = 1:3:1) in THF – gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung – führte zum (Hydroxymethyl)(2-piperidinoethyl)silan **6** (Ausbeute 87%). Dessen *N*-Quaternisierung mit Methyliodid in Aceton ergab das entsprechende Methoiodid **7** (Ausbeute 91%). Die Gesamtausbeuten an **6** und **7** – bezogen auf das Silan **10** – betragen 40 bzw. 36%.



Schema 1

(Hydroxymethyl)diphenyl(3-piperidinopropyl)silan (**8**) und dessen Methoiodid **9** wurden – ausgehend von (Hydroxymethyl)diphenylsilan (**16**) [9] – durch eine zwei- bzw. dreistufige Synthese dargestellt (Schema 2). Durch Silylierung von **16** mit Chlortrimethylsilan in *n*-Pentan wurde im ersten Schritt das entsprechende *O*-Trimethylsilyl-Derivat **17** hergestellt (Ausbeute 89%). Die anschließende durch H_2PtCl_6 katalysierte Hydrosilylierung von 1-Allylpiperidin mit dem Hydridosilan **17** – gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung – ergab das (Hydroxymethyl)(3-piperidinopropyl)silan **8** (Ausbeute 71%). Dessen *N*-Quaternisierung mit Methyliodid in Aceton führte zu dem entsprechenden Methoiodid **9** (Ausbeute 96%). Die Gesamtausbeuten an **8** und **9** – bezogen auf das Silan **16** – betragen 63% bzw. 61%.



Schema 2

Die Silane **11–15** und **17** wurden als farblose Flüssigkeiten, die Verbindungen **6–9** als kristalline Feststoffe rein isoliert. Die Identität von **6–9**, **11–15** und **17** wurde durch Elementaranalysen sowie durch NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Untersuchungen sichergestellt. Die Silane **6** und **8** wurden außerdem mittels Röntgenstrukturanalyse im Kristall und IR-spektroskopisch in Lösung (Tetrachlormethan) strukturell charakterisiert (siehe nachstehende Kapitel).

Die bereits bekannten, zu Vergleichszwecken benötigten Silanole **1** [1], **3** [2b] und **4** [2a] wurden entsprechend den Literaturangaben synthetisiert; die Darstellung von Sila-piperidinol-methoiodid (**2**) erfolgte durch *N*-Quaternisierung von **1** mit Methyliodid in Aceton (Ausbeute 90%).

b) Kristallstrukturanalysen

Die (Hydroxymethyl)diphenyl(piperidinoalkyl)silane **6** und **8** wurden röntgenstrukturanalytisch charakterisiert. Die ermittelten Strukturen sind in Abb. 1 bzw. 2 perspektivisch dargestellt.

In der Elementarzelle von **6** befinden sich zwei symmetrieeunabhängige Moleküle, die allerdings beide eine sehr ähnliche Konformation (s. u.) aufweisen. Bestimmend für die Konformation dieser beiden Moleküle im Kristall ist die Ausbildung einer fast linearen intramolekularen $\text{O}(2)\text{---H}\cdots\text{N}(5)$ -Wasserstoff-Brückenbindung mit einem $\text{O}\cdots\text{N}$ -Abstand von 281,6 [O–H 96 pm, N \cdots H 187 pm] bzw. 277,9 pm [O–H 96 pm, N \cdots H 183 pm]. Die $\text{O}(2)\text{---H}\cdots\text{N}(5)$ -Winkel betragen 167,4° bzw. 167,7°. Die Piperidino-Gruppe und der $(\text{HOCH}_2)\text{Ph}_2\text{Si}$ -Rest der beiden Moleküle befinden sich bezüglich der Ethylen-Gruppierung C(3)–C(4) jeweils in *gauche*-Stellung; der Torsionswinkel Si–C(3)–C(4)–N(5) beträgt $-60,7(5)^\circ$ bzw. $-63,4(5)^\circ$. Auch Sila-difenidol (**3**) [2b] bildet im Kristall eine intramolekulare $\text{O}\cdots\text{N}$ -Wasserstoff-Brückenbindung, nicht aber Sila-piperidinol (**1**) [1] (s. u.). Interessant ist hierbei die Tatsache, daß der $\text{O}\cdots\text{N}$ -Abstand im Sila-difenidol (**3**) mit 268,5 pm deutlich kürzer ist als jener in den beiden symmetrieeunabhängigen Mole-

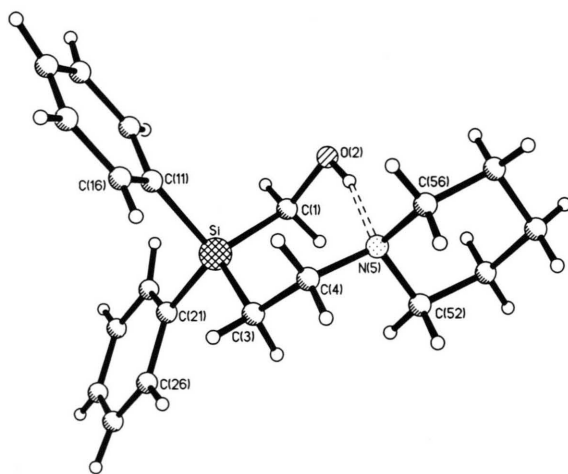


Abb. 1. Struktur eines der beiden kristallographisch unabhängigen Moleküle von **6** im Kristall mit Angabe des verwendeten Nummerierungssystems; ausgewählte Bindungsabstände [pm] und -winkel [°]: Si–C(1) 190,3(6), Si–C(3) 188,1(5), Si–C(11) 188,3(5), Si–C(21) 187,6(4), C(1)–O(2) 141,8(6), C(1)–Si–C(3) 112,6(2), C(1)–Si–C(11) 108,3(2), C(1)–Si–C(21) 108,2(2), C(3)–Si–C(11) 110,6(2), C(3)–Si–C(21) 107,5(2), C(11)–Si–C(21) 109,5(2), Si–C(1)–O(2) 114,2(4).

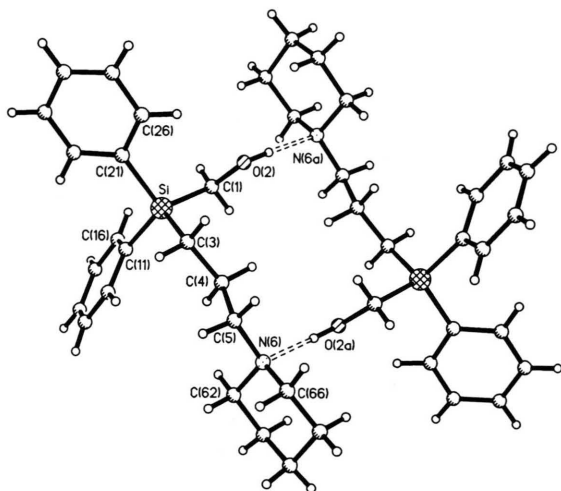


Abb. 2. Durch intermolekulare O–H...N-Wasserstoff-Brückenbindungen aufgebaute zentrosymmetrische Dimere von **8** im Kristall mit Angabe des verwendeten Nummerierungssystems; ausgewählte Bindungsabstände [pm] und -winkel [°]: Si–C(1) 188,3(4), Si–C(3) 186,6(3), Si–C(11) 187,1(4), Si–C(21) 187,1(3), C(1)–O(2) 141,6(5), C(1)–Si–C(3) 107,5(2), C(1)–Si–C(11) 108,5(2), C(1)–Si–C(21) 110,1(1), C(3)–Si–C(11) 109,7(1), C(3)–Si–C(21) 111,9(2), C(11)–Si–C(21) 109,0(1), Si–C(1)–O(2) 107,3(3).

külen von **6**. Wie auch bei **3** wird für den Piperidino-Ring der beiden Moleküle von **6** jeweils eine Sesselkonformation beobachtet.

Im Kristallgitter von **8** befinden sich zentrosymmetrische, durch fast lineare O–H...N-Wasserstoff-Brückenbindungen aufgebaute Dimere (Abb. 2). Der O...N-Abstand von 285,3 pm [O–H 94 pm, N...H 191 pm, O–H...N 177,3°] ist deutlich länger als jener im Sila-bridinol (**1**) [1] (275,8 pm), das ebenfalls über O–H...N-Brücken aufgebaute Dimere im Kristallgitter aufweist. Die Bindung N(6)–C(62) befindet sich bezüglich der C(4)–C(5)-Einheit in *gauche*-Stellung [Torsionswinkel 59,5(5)°], die Bindung N(6)–C(66) dagegen in *trans*-Stellung [Torsionswinkel 163,0(4)°]. Die Si–C(3)–C(4)–C(5)- und C(3)–C(4)–C(5)–N(6)-Einheiten sind jeweils durch eine *trans*-Anordnung charakterisiert (Torsionswinkel –165,34° bzw. 174,23°). Für den Piperidino-Ring wird wiederum eine Sesselkonformation gefunden.

c) IR-spektroskopische Untersuchungen

Um Aufschluß darüber zu erhalten, ob die (Hydroxymethyl)(piperidinoalkyl)silane **6** und **8**

wie im Kristall auch in unpolaren Solvenzien O–H...N-Wasserstoff-Brückenbindungen ausbilden, wurden 0,1–0,001 M Lösungen dieser Verbindungen in Tetrachlormethan im Bereich von 2400–4000 cm⁻¹ IR-spektroskopisch vermessen (siehe Abb. 3). Als Kriterium für das Vorliegen von Wasserstoff-Brückenbindungen und für deren Charakterisierung dienten Lage und Struktur der $\nu(\text{OH})$ -Absorptionsbanden von **6** und **8**.

Das IR-Spektrum von **8** zeigt eine intensitätsschwache $\nu(\text{OH})$ -Bande (nicht assoziiert) bei 3654 cm⁻¹ sowie eine intensitätsstarke, breite $\nu(\text{OH})$ -Bande (assoziiert) im Bereich von ~3500–<3000 cm⁻¹ (Intensitätsmaximum bei 3219 cm⁻¹; die Begrenzung der breiten Bande zu kleineren Wellenzahlen läßt sich wegen der Überlagerung mit $\nu(\text{CH})$ -Banden nicht genauer angeben). Im IR-Spektrum von **6** findet man dagegen keine $\nu(\text{OH})$ -Bande für die freie OH-Gruppe (Erwartungswert [10]: 3590–3650 cm⁻¹), wohl aber eine intensitätsstarke, breite $\nu(\text{OH})$ -Bande (assoziiert) im Bereich von ~3400–<3000 cm⁻¹ mit einem Intensitätsmaximum bei 3184 cm⁻¹. Die für 0,01 und 0,001 M Lösungen von **6** und **8** in Tetrachlormethan erhaltenen IR-Spektren sind praktisch identisch mit den jeweiligen in Abb. 3 gezeigten Spektren, die für 0,1 M Lösungen erhalten wurden.

Die in den IR-Spektren von **6** und **8** erkennbaren großen mittleren Frequenzverschiebungen (Assoziationsverschiebungen) für die $\nu(\text{OH})$ -Schwingung sprechen dafür, daß die genannten Verbindungen in Tetrachlormethan starke O–

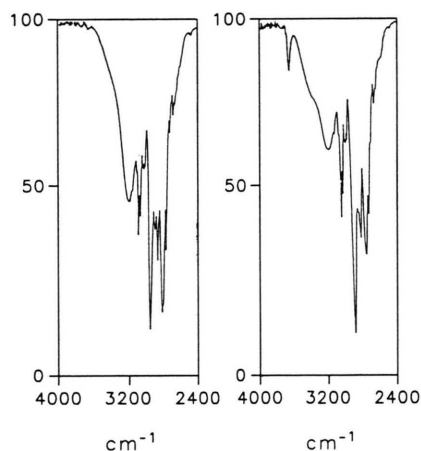


Abb. 3. IR-Spektren von **6** (links) und **8** (rechts) in CCl₄ (0,1 M) im Absorptionsbereich von 2400–4000 cm⁻¹.

H··N-Wasserstoff-Brückenbindungen ausbilden. Der Umstand, daß die jeweiligen IR-Spektren im Konzentrationsbereich von 0,1–0,001 M hinsichtlich der Bandenlage und -struktur praktisch konzentrationsunabhängig sind, spricht für das Vorliegen monomerer, intramolekulare O–H··N-Wasserstoff-Brücken enthaltender Spezies, wie sie für **6** auch im Kristall nachgewiesen wurden (vgl. hierzu das voranstehende Kapitel). Diese Spezies dürften mit einem kleinen Anteil von Molekülen im Gleichgewicht stehen, die keine Wasserstoff-Brücken ausbilden, was durch die intensitätsschwache $\nu(\text{OH})$ -Bande bei 3654 cm^{-1} für **8** belegt ist, für **6** allerdings nicht direkt nachzuweisen war. Sollten auch dimere und höherzählige Assoziate von **6** und **8** (intermolekulare Wasserstoff-Brücken; vgl. hierzu z. B. die Kristallstruktur von **8**) in Lösung eine Rolle spielen, dürfte deren Anteil wohl eher gering sein.

d) Pharmakologische Untersuchungen

Die Silanole Sila-pridinol (**1**) und Sila-difenidol (**3**) und deren Methiodide **2** und **4** sowie die von diesen Verbindungen abzuleitenden (Hydroxymethyl)silane **6–9** wurden durch funktionelle pharmakologische Experimente an M_1 -, M_2 - und M_3 -Rezeptoren sowie durch Radioligand-Bindungsstudien an M_1 -, M_2 -, M_3 - und M_4 -Rezeptoren hinsichtlich ihrer antimuscarinischen Eigenschaften untersucht.

Alle im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten Verbindungen hemmten am Vas deferens des Kaninchens (M_1 -Rezeptoren) konzentrationsabhängig die durch den M_1 -selektiven Agonisten 4-Cl-McN-A-343 [11] induzierte Abnahme der durch Feld-Stimulation induzierten neurogenen Kontraktionen. In gleicher Weise wurden die durch den muscarinischen Agonisten Arecaidinpropargylester [11] ausgelösten negativ inotropen Effekte am Meerschweinchen-Atrium (M_2 -Rezeptoren) sowie die Kontraktion des Meerschweinchen-Ileum (M_3 -Rezeptoren) antagonisiert. An allen drei Geweben wurden die Agonisten-Konzentrations-Wirkungs-Kurven parallel zu höheren Konzentrationen verschoben. Die untersuchten Silanole **1–4** und (Hydroxymethyl)silane **6–9** zeigten keinen nennenswerten Einfluß auf den Basaltonus der Organe und den Maximaleffekt der Agonisten. Die Arunlakshana-Schild-Darstellungen

zeigten einen linearen Verlauf, und die Steigungen der Regressionsgeraden waren in keinem Fall von 1,00 signifikant verschieden. In allen Kompetitionsexperimenten konnte die Bindung von **1–4** sowie **6–9** an die vier Muscarinrezeptor-Subtypen unter der Annahme einer einheitlichen Population von Bindungsstellen beschrieben werden. Alle diese Befunde sprechen dafür, daß die Silanole **1–4** und die (Hydroxymethyl)silane **6–9** rein kompetitive muscarinische Antagonisten sind, so daß die in Tab. I und II sowie in Abb. 4 und 5 dargestellten pA_2 - und pK_i -Werte als echtes Maß für die Affinität dieser Verbindungen zu den Muscarinrezeptoren gelten können.

Die in den funktionellen Experimenten bestimmten pA_2 -Werte (Tab. I) zeigen eine recht gute Übereinstimmung mit den pK_i -Werten (Tab. II), die in den Radioligand-Kompetitionsexperimenten erhalten wurden (Abb. 4 und 5). Die größten Abweichungen ergaben sich für **2** (M_1 -Re-

Tab. I. Affinitäten (pA_2 -Werte) und Steigungen in den Arunlakshana-Schild-Darstellungen der Verbindungen **1–4** sowie **6–9** an muscarinischen M_1 -, M_2 - und M_3 -Rezeptoren. Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardfehler der Mittelwerte für 8–17 Einzelexperimente. Die pharmakologischen Parameter wurden in funktionellen Experimenten ermittelt.

Antagonist	pA_2 -Werte (Steigungen)		
	M_1	M_2	M_3
1	$8,89 \pm 0,04$ ($1,13 \pm 0,05$)	$8,07 \pm 0,05$ ($1,11 \pm 0,09$)	$8,39 \pm 0,03$ ($1,06 \pm 0,05$)
2	$10,37 \pm 0,12$ ($1,23 \pm 0,12$)	$8,97 \pm 0,08$ ($1,25 \pm 0,13$)	$9,08 \pm 0,08$ ($1,18 \pm 0,07$)
3	$7,62 \pm 0,06$ ($1,15 \pm 0,14$)	$6,96 \pm 0,03$ ($1,09 \pm 0,05$)	$8,00 \pm 0,03$ ($0,91 \pm 0,05$)
4	$8,32 \pm 0,08$ ($1,08 \pm 0,16$)	$8,20 \pm 0,03$ ($1,07 \pm 0,06$)	$8,14 \pm 0,02$ ($1,01 \pm 0,03$)
6	$7,04 \pm 0,07$ ($0,98 \pm 0,11$)	$6,72 \pm 0,02$ ($0,94 \pm 0,04$)	$6,81 \pm 0,03$ ($0,96 \pm 0,05$)
7	$8,71 \pm 0,03$ ($0,98 \pm 0,05$)	$8,23 \pm 0,05$ ($0,93 \pm 0,09$)	$8,19 \pm 0,04$ ($0,97 \pm 0,07$)
8	$6,28 \pm 0,07^a$	$6,04 \pm 0,05^a$	$6,77 \pm 0,04$ ($1,07 \pm 0,09$)
9	$6,88 \pm 0,04$ ($0,91 \pm 0,07$)	$6,93 \pm 0,02$ ($0,97 \pm 0,03$)	$6,72 \pm 0,03$ ($0,98 \pm 0,05$)

^a Wegen unspezifischer Effekte von **8** konnten keine höheren Konzentrationen als $3,0\text{ }\mu\text{M}$ eingesetzt werden. Die pA_2 -Werte wurden daher ($1,0$ und $3,0\text{ }\mu\text{M}$; $n = 8$) nach folgender Gleichung berechnet: $pA_2 = \log(\text{DR} - 1) + pA_x$ [12].

Tab. II. Affinitäten (pK_i -Werte) der Verbindungen **1–4** sowie **6–9** an muscarinischen M_1 -, M_2 -, M_3 - und M_4 -Rezeptoren. Angegeben sind Mittelwerte aus mindestens dreimal durchgeführten Doppelbestimmungen. Die Standardabweichungen betragen maximal 0,15 log-Einheiten. Die pK_i -Werte wurden in Konkurrenzexperimenten unter Verwendung von (3H)-NMS als Radioligand ermittelt.

Antagonist	pK_i -Werte			
	M_1	M_2	M_3	M_4
1	8,8	7,7 ^a	^b	8,4
2	9,6	8,8	8,8	9,4
3	7,9	7,0 ^a	7,9	8,1
4	8,4	8,1 ^a	8,0	8,2
6	7,2	6,3	6,3	6,8
7	8,6	7,8	7,8	8,2
8	6,5	6,2 ^a	6,4	6,6
9	7,2	6,8 ^a	6,0	6,7

^a Diese Werte wurden einer früheren Arbeit von uns entnommen [13]; ^b wegen zu hoher Eiweißbindung konnte die Affinität von **1** zu den M_3 -Rezeptoren des Rattenpankreas nicht bestimmt werden.

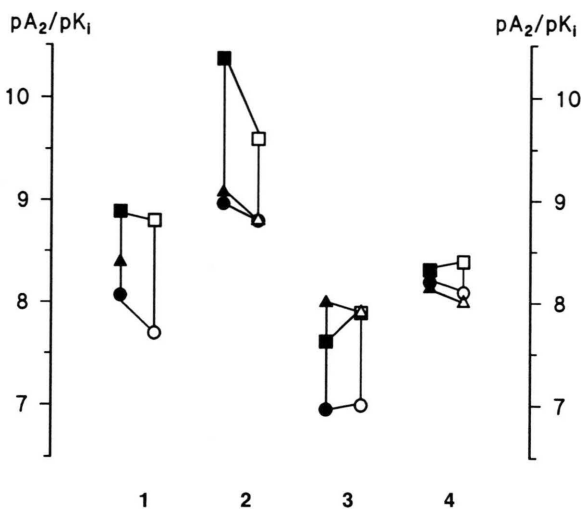


Abb. 4. Affinitätsprofile der Verbindungen **1–4** an Muscarinrezeptor-Subtypen. Die pA_2 -Werte (geschlossene Symbole; Tab. I) wurden in funktionellen Experimenten am Vas deferens des Kaninchens (M_1 -Rezeptoren ■) sowie am Atrium (M_2 -Rezeptoren ●) und Ileum (M_3 -Rezeptoren ▲) des Meerschweinchens bestimmt. Die pK_i -Werte (offene Symbole; Tab. II) wurden in Bindungsstudien unter Verwendung von (3H)-NMS als Radioligand an M_1 - (NB-OK 1-Zellen □), M_2 - (Rattenherz ○) und M_3 -Rezeptoren (Rattenpankreas △) ermittelt.

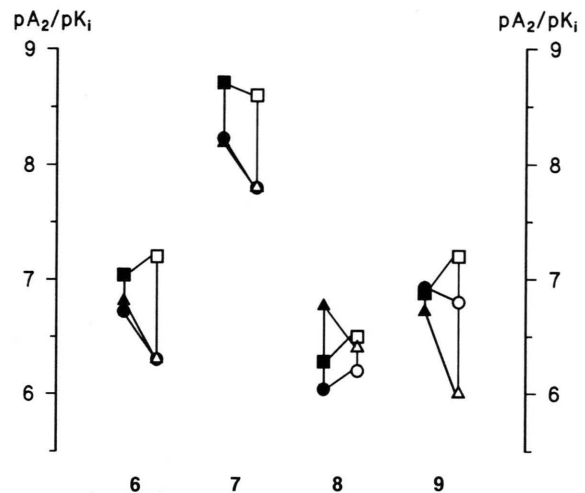


Abb. 5. Affinitätsprofile der Verbindungen **6–9** an Muscarinrezeptor-Subtypen. Die pA_2 -Werte (geschlossene Symbole; Tab. I) wurden in funktionellen Experimenten am Vas deferens des Kaninchens (M_1 -Rezeptoren ■) sowie am Atrium (M_2 -Rezeptoren ●) und Ileum (M_3 -Rezeptoren ▲) des Meerschweinchens bestimmt. Die pK_i -Werte (offene Symbole; Tab. II) wurden in Bindungsstudien unter Verwendung von (3H)-NMS als Radioligand an M_1 - (NB-OK 1-Zellen □), M_2 - (Rattenherz ○) und M_3 -Rezeptoren (Rattenpankreas △) ermittelt.

zeptoren) und **9** (M_3 -Rezeptoren). Diese beiden Verbindungen zeigten in den funktionellen Experimenten eine um den Faktor 5,9 bzw. 5,2 höhere Affinität als in den Radioligand-Bindungsstudien.

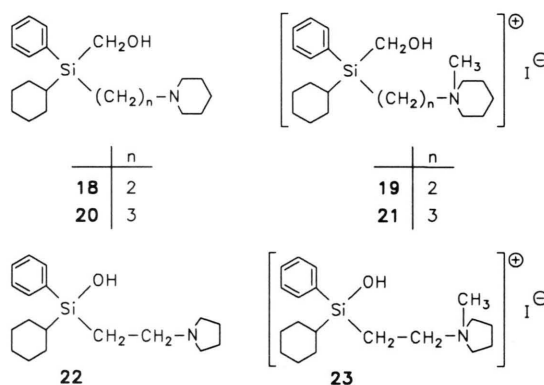
Sila-pridinol (**1**) besitzt die höchste Affinität zu den M_1 - und die niedrigste Affinität zu den M_2 -Rezeptoren (Affinitätsprofil: $M_1 > M_4 = M_3 > M_2$). Die *N*-Methylierung von **1** (\rightarrow **2**) erhöht die Affinität zu allen Muscarinrezeptor-Subtypen (bis zum Faktor 30), ohne das qualitative Affinitätsprofil wesentlich zu verändern. Sila-pridinol-methiodid (**2**) ist ein hochpotenter und M_1 -selektiver muscarinischer Antagonist. Sein Affinitätsprofil ist dem des Standard- M_1 -Antagonisten Pirenzepin sehr ähnlich [11, 14], jedoch sind die Affinitäten des Pirenzepins zu allen vier Muscarinrezeptor-Subtypen deutlich niedriger als die von **2**. Sila-difenidol (**3**) besitzt zu allen Muscarinrezeptor-Subtypen eine geringere Affinität als Sila-pridinol (**1**). Verbindung **3** zeigt zu den M_1 -, M_3 - und M_4 -Rezeptoren in etwa die gleiche Affinität, die deutlich höher ist als die zu den M_2 -Rezeptoren. Die *N*-Methylierung von **3** (\rightarrow **4**) erhöht die Affinität zu den M_1 -

(3- bzw. 5-fach) und M_2 -Rezeptoren (12,6- bzw. 17,4-fach), während die Affinität zu den M_3 - und M_4 -Rezeptoren praktisch nicht beeinflusst wird. Hieraus ergibt sich, daß Sila-difenidol-methoiodid (**4**) eine weitgehend unselektive Verbindung ist.

Das dem Sila-pridinol (**1**) analoge (Hydroxymethyl)silan **6** (OH/ CH_2OH -Austausch) zeigt eine bis zum Faktor 70 niedrigere Affinität als das Silanol **1**. Auch qualitativ ist das Selektivitätsprofil des Silans **6** schlechter als das der Silanole **1**. Wie beim Sila-pridinol (**1**) führt auch die *N*-Methylierung des (Hydroxymethyl)silans **6** (\rightarrow **7**) zu einer starken Zunahme der Affinität (bis zum Faktor 48) zu allen Muscarinrezeptor-Subtypen. Vergleichbar dem Sila-pridinol-methoiodid (**2**) erweist sich **7** als ein potenter M_1 -selektiver Antagonist. Seine Affinität zu den vier Muscarinrezeptor-Subtypen ist allerdings deutlich geringer als die von **2**, und das Selektivitätsprofil ist als etwas ungünstiger zu beurteilen. Das dem Sila-difenidol (**3**) analoge (Hydroxymethyl)silan **8** ist als weitgehend unselektiver und relativ niedrigaffiner muscarinischer Antagonist anzusehen. Die *N*-Methylierung von **8** (\rightarrow **9**) erhöht – vergleichbar den Ergebnissen der *N*-Methylierung von **3** (\rightarrow **4**) – die Affinität ausschließlich an den M_1 - und M_2 -Rezeptoren (bis zu 7,8-fach). Verbindung **9** erwies sich in den funktionellen Experimenten als völlig unselektiver muscarinischer Antagonist, während die Ergebnisse der Bindungsstudien **9** als M_1 -selektive Verbindung ausweisen (M_1/M_3 -Selektivität = 16-fach). Eine befriedigende Erklärung für diese Befunde haben wir im Moment nicht.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der Austausch der OH-Funktion in den Silanolen **1–4** durch eine CH_2OH -Gruppe (\rightarrow **6–9**) zu einer Herabsetzung der antimuscarinischen Potenz führt. Gleichwohl handelt es sich bei den untersuchten (Hydroxymethyl)silanen **6**, **7** und **9** um potente Antimuscarinica, wobei sich **7** durch die höchsten Rezeptor-Affinitäten auszeichnet (s. o.). Die letztgenannte Verbindung kann somit als eine neue Leitstruktur zur Entwicklung rezeptorselektiver muscarinischer Antagonisten dienen. Aufbauend auf diesem Ergebnis haben wir inzwischen chirale Derivate dieses Verbindungstyps – wie z. B. die (Hydroxymethyl)silane **18–21** – synthetisiert, diese mittels Racematspaltung in die reinen Enantiomere überführt und letztere pharmakologisch charakterisiert [15–17]. Im Gegensatz zu optisch akti-

ven Silanolen vom Typ des Sila-procyclidins (**22**) [18] und Sila-tricyclamol-iodids (**23**) [18] erwiesen sich die Enantiomere der (Hydroxymethyl)silane **18–21** unter physiologischen Bedingungen als konfigurationsstabil, so daß Untersuchungen zur Stereoselektivität der antimuscarinischen Wirkung problemlos möglich waren. In allen untersuchten Fällen zeigten die (*R*)-Enantiomere eine signifikant stärkere antimuscarinische Wirkung als die entsprechenden (*S*)-Antipoden. Verbindung (*R*)-**19** erwies sich mit einer M_1 -Affinität von $pA_2 = 9,06$ als ein hochpotentes M_1 -selektives Antimuscarinicum, das sowohl dem entsprechenden Antipoden (*S*)-**19** ($pA_2 = 7,85$) als auch dem achiralen Analogon **7** ($pA_2 = 8,71$) überlegen ist [17]. Über diese Untersuchungen soll an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.



Experimenteller Teil

a) Synthesen

Alle Synthesen erfolgten unter Schutzgas (trokener Stickstoff); die verwendeten organischen Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren getrocknet. – Schmelzpunkte: Mikroskop Leitz Laborlux S mit Heiztisch M 350. – IR-Spektren: IR-883-Gerät der Fa. Perkin-Elmer. – 1H -NMR-Spektren: AM-400- (400,1 MHz) und AC-250-Gerät (250,1 MHz) der Fa. Bruker [Lösungsmittel und „Lock“-Substanz: $CDCl_3$, C_6D_6 , CD_3OD ; interner Standard: $CHCl_3$ ($\delta = 7,25$), C_6D_5H ($\delta = 7,15$), CD_3OH ($\delta = 4,85$)]. – ^{13}C -NMR-Spektren: AM-400- (100,6 MHz) und AC-250-Gerät (62,9 MHz) der Fa. Bruker [Lösungsmittel und „Lock“-Substanz: $CDCl_3$, C_6D_6 , CD_3OD ; interner Standard: $CDCl_3$ ($\delta = 77,05$), C_6D_6 ($\delta = 128,0$),

CD₃OD ($\delta = 49,0$). Alle ¹³C-NMR-Spektren wurden Breitband-Protonen-entkoppelt gemessen. Die Signal-Zuordnungen wurden durch DEPT-Experimente unterstützt; die Ergebnisse dieser Experimente sind in den Zuordnungen enthalten. – ²⁹Si-NMR-Spektren: WP-300- (59,6 MHz) und AC-250-Gerät (49,7 MHz) der Fa. Bruker [Lösungsmittel und „Lock“-Substanz: CDCl₃, C₆D₆; interner Standard: TMS ($\delta = 0$)]. Alle ²⁹Si-NMR-Spektren wurden Breitband-Protonen-entkoppelt aufgenommen. – EI-MS (70 eV) und FD-MS (11 kV; Lösungsmittel: Methanol): Gerät Finnigan MAT 711 der Fa. Varian. Die angegebenen *m/z*-Werte für die Molekülionen M⁺ und ausgewählten charakteristischen Fragmente basieren auf den Massenzahlen der jeweiligen Isotope mit der größten natürlichen relativen Häufigkeit. – FAB-MS: Gerät Finnigan MAT 8430 (3-Nitrobenzylalkohol als Matrix; Xenon als Neutralgas).

Diphenyl(2-piperidinoethyl)silanol (Sila-pridinol) (1):

Darstellung gemäß Lit. [1]. – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62,9 MHz): $\delta = 11,4$ (SiCH₂C), 24,3 (NCCCH₂C), 26,0 (NCCH₂C), 54,3 (NCH₂C, NC₅H₁₀), 54,7 (SiCCH₂N), 127,8 (C-3/C-5, SiC₆H₅), 129,6 (C-4, SiC₆H₅), 134,1 (C-2/C-6, SiC₆H₅), 137,2 (C-1, SiC₆H₅).

Diphenyl(2-piperidinoethyl)silanol-methiodid (Sila-pridinol-methiodid) (2):

Eine Lösung von 100 mg (0,32 mmol) **1** in 25 ml Aceton wurde mit 1,00 g (7,05 mmol) Methyljodid versetzt und das resultierende Gemisch 2 h bei R. T. gerührt. Anschließend versetzte man mit 50 ml *n*-Pentan, rührte weitere 15 min bei R. T., filtrierte den ausgefallenen Feststoff ab und kristallisierte diesen aus Diethylether/2-Propanol (1/3, v/v) um; Ausbeute 131 mg (90%) eines weißen, kristallinen Feststoffs; Schmp. 127 °C. – ¹H-NMR (CD₃OD, 400,1 MHz): $\delta = 1,5$ –1,9 (m, 8H; SiCH₂C, CCH₂C), 3,02 (s, 3H; NCH₃), 3,3–3,5 (m, 6H; NCH₂C), 7,4–7,7 (m, 10H; SiC₆H₅), SiOH wegen H/D-Austausch nicht lokalisiert. – ¹³C-NMR (CD₃OD, 100,6 MHz): $\delta = 9,9$ (SiCH₂C), 21,5 (NCCH₂C), 22,0 (NCCCH₂C), 47,3 (NCH₃), 61,2 (SiCCH₂N), 62,9 (NCH₂C, NC₅H₁₀), 129,2 (C-3/C-5, SiC₆H₅), 131,4 (C-4, SiC₆H₅), 135,2 (C-2/C-6, SiC₆H₅), 136,3 (C-1, SiC₆H₅). – FAB-MS (positiv), *m/z* (%): 326 (100) [M_{Kation}].

C₂₀H₂₈INOSi (453,4)

Ber. C 52,98 H 6,22 N 3,09%,
Gef. C 53,2 H 6,2 N 3,0%.

Diphenyl(3-piperidinopropyl)silanol (Sila-difenidol) (3):

Darstellung gemäß Lit. [2b]. – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,6 MHz): $\delta = 15,5$ (SiCH₂C), 19,9 (SiCCH₂CN), 24,1 (NCCCH₂C), 25,0 (NCCH₂C), 54,6 (NCH₂C, NC₅H₁₀), 61,3 (SiCCCH₂N), 127,7 (C-3/C-5, SiC₆H₅), 129,3 (C-4, SiC₆H₅), 134,1 (C-2/C-6, SiC₆H₅), 137,8 (C-1, SiC₆H₅).

Diphenyl(3-piperidinopropyl)silanol-methiodid (Sila-difenidol-methiodid) (4):

Darstellung gemäß Lit. [2a]. – ¹³C-NMR (CD₃OD, 100,6 MHz): $\delta = 14,8$ (SiCH₂C), 19,3 (SiCCH₂CN), 23,1 (NCCH₂C), 25,0 (NCCCH₂C), 51,0 (NCH₃), 51,6 (NCH₂C, NC₅H₁₀), 64,3 (SiCCCH₂N), 127,7 (C-3/C-5, SiC₆H₅), 129,3 (C-4, SiC₆H₅), 134,1 (C-2/C-6, SiC₆H₅), 137,8 (C-1, SiC₆H₅).

(Hydroxymethyl)diphenyl(2-piperidinoethyl)silan (6):

Zu einer Lösung von 8,20 g (96,3 mmol) Piperidin in 60 ml THF wurden bei 40 °C unter Rühren innerhalb von 15 min 20,0 ml einer 1,6M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (32,0 mmol *n*-BuLi) getropft. Man rührte 30 min bei 40 °C, versetzte innerhalb von 35 min unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 10,0 g (32,0 mmol) **15** in 70 ml THF und rührte dann weitere 3 h bei 40 °C. Die Reaktionsmischung wurde nach Abkühlung auf R. T. vorsichtig zu 250 ml 2M Salzsäure gegeben. Dann versetzte man nacheinander mit 250 ml Diethylether und 120 ml 6M wässriger KOH-Lösung, trennte die organische Phase ab, extrahierte die wässrige dreimal mit je 200 ml Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand einer Kugelrohrdestillation (220 °C/0,01 Torr) unterworfen und das Destillat nach Kristallisation bei –20 °C aus Aceton umkristallisiert; Ausbeute 9,06 g (87%) eines weißen, in plätzchenförmigen Aggregaten kristallisierenden Feststoffs; Schmp. 65–67 °C. – IR (CCl₄): $\nu = 3184$ cm⁻¹ (Intensitätsmaximum einer breiten Bande; OH, assoziiert; siehe Abb. 3). – ¹H-NMR (CDCl₃, 250,1 MHz): $\delta = 1,4$ –1,7 (m, 8H; SiCH₂C, CCH₂C), 2,3–2,6 (m, 6H; NCH₂C), 3,79 (s, 2H; SiCH₂O), 6,8 (s, verbreitert, 1H; OH), 7,3–7,4 und 7,55–7,65 (m, 10H; SiC₆H₅). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62,9 MHz): $\delta = 12,0$ (SiCH₂C), 24,1 (NCCCH₂C), 25,2 (NCCH₂C), 51,3 (SiCH₂O), 53,7 (SiCCH₂N), 54,6 (NCH₂C,

NC₅H₁₀), 127,9 (C-3/C-5, SiC₆H₅), 129,5 (C-4, SiC₆H₅), 134,7 (C-1, SiC₆H₅), 134,8 (C-2/C-6, SiC₆H₅). – EI-MS, *m/z* (%): 325 (7) [M⁺], 294 (2) [M⁺ – CH₂OH], 98 (100) [CH₂=NC₅H₁₀⁺].

C₂₀H₂₇NOSi (325,5)

Ber. C 73,79 H 8,36 N 4,30%,
Gef. C 74,4 H 8,3 N 4,3%.

(Hydroxymethyl)diphenyl(2-piperidinoethyl)silan-methoiodid (**7**):

Eine Lösung von 1,00 g (3,07 mmol) **6** in 100 ml Aceton wurde mit 4,40 g (31,0 mmol) Methyljodid versetzt und das resultierende Gemisch 21 h bei R.T. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der feste Rückstand aus Methanol/Diethylether (2/1, v/v) umkristallisiert; Ausbeute 1,30 g (91%) eines farblosen, kristallinen Feststoffs; Schmp. 175 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250,1 MHz): δ = 1,5–1,9 (m, 8H; SiCH₂C, CCH₂C), 3,11 (s, 3H; NCH₃), 3,3 (s, verbreitert, 1H; OH), 3,35–3,6 und 3,7–3,85 (m, 6H; NCH₂C), 4,03 (s, 2H; SiCH₂O), 7,3–7,45 und 7,5–7,6 (m, 10H; SiC₆H₅). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62,9 MHz): δ = 6,4 (SiCH₂C), 20,1 (NCCH₂C), 20,7 (NCCCCH₂C), 47,4 (NCH₃), 50,4 (SiCH₂O), 60,2 (NCH₂C, NC₅H₁₀), 61,6 (SiCCH₂N), 128,4 (C-3/C-5, SiC₆H₅), 130,3 (C-4, SiC₆H₅), 132,3 (C-1, SiC₆H₅), 134,8 (C-2/C-6, SiC₆H₅). – EI-MS, *m/z* (%): 325 (20) [M_{Kation} – CH₃], 98 (100) [CH₂=NC₅H₁₀⁺]. – FD-MS, *m/z* (%): 340 (100) [M_{Kation}].

C₂₁H₃₀INOSi (467,5)

Ber. C 53,96 H 6,47 N 3,00%,
Gef. C 54,3 H 6,5 N 3,0%.

(Hydroxymethyl)diphenyl(3-piperidinopropyl)silan (**8**):

Ein Gemisch aus 2,02 g (7,05 mmol) **17**, 0,89 g (7,11 mmol) 1-Allylpiperidin und 10 mg (19 μmol) Hexachloroplatinsäure-Hexahydrat wurde unter Rühren 3 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf R.T. wurde die Reaktionsmischung zunächst mit 20 ml Diethylether und dann mit 20 ml 2 M Salzsäure versetzt und das entstehende Zweiphasen-System 1 h bei R.T. gerührt. Anschließend stellte man mit Natriumcarbonat einen pH-Wert von 8 ein, trennte die etherische Phase ab, extrahierte die wässrige Lösung dreimal mit je 30 ml Diethylether, trocknete die vereinigten etherischen Extrakte über Natriumsulfat, entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und kristallisierte den öligen Rückstand aus *n*-Pentan:

Ausbeute 1,70 g (71%) eines farblosen, kristallinen Feststoffs; Schmp. 74 °C. – IR (CCl₄): ν = 3654 cm⁻¹ (OH, nicht assoziiert), 3219 cm⁻¹ (Intensitätsmaximum einer breiten Bande; OH, assoziiert; siehe Abb. 3). – ¹H-NMR (CDCl₃, 250,1 MHz): δ = 1,24 (Zentrum eines m, 2H; SiCH₂C), 1,35–1,5 und 1,5–1,65 (m, 6H; CCH₂C, NC₅H₁₀), 1,77 (Zentrum eines m, 2H; SiCCH₂CN), 2,25–2,4 (m, 6H; NCH₂C), 3,91 (s, 2H; SiCH₂O), 4,3 (s, verbreitert, 1H; OH), 7,3–7,45 und 7,5–7,6 (m, 10H; SiC₆H₅). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62,9 MHz): δ = 8,6 (SiCH₂C), 20,6 (SiCCH₂CN), 24,3 (NCCCCH₂C), 25,5 (NCCH₂C), 52,9 (SiCH₂O), 54,5 (NCH₂C, NC₅H₁₀), 61,0 (SiCCH₂N), 128,0 (C-3/C-5, SiC₆H₅), 129,5 (C-4, SiC₆H₅), 134,8 (C-2/C-6, SiC₆H₅), 134,9 (C-1, SiC₆H₅). – EI-MS, *m/z* (%): 339 (4) [M⁺], 308 (4) [M⁺ – CH₂OH], 98 (100) [CH₂=NC₅H₁₀⁺].

C₂₁H₂₉NOSi (339,6)

Ber. C 74,28 H 8,61 N 4,13%,
Gef. C 74,5 H 8,7 N 4,3%.

(Hydroxymethyl)diphenyl(3-piperidinopropyl)silan-methoiodid (**9**):

Eine Lösung von 800 mg (2,36 mmol) **8** in 60 ml Aceton wurde mit 650 mg (4,58 mmol) Methyljodid versetzt und das resultierende Gemisch 18 h bei R.T. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der feste Rückstand aus Aceton/*n*-Pentan umkristallisiert, indem man bei R.T. *n*-Pentan in eine Lösung von **9** in Aceton diffundieren ließ; Ausbeute 1,09 g (96%) eines weißen, kristallinen Feststoffs; Schmp. 146–147 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250,1 MHz): δ = 1,15–1,3 (m, 2H; SiCH₂C), 1,55–1,8 und 1,8–2,0 (m, 8H; CCH₂C), 3,00 (s, 3H; NCH₃), 3,1 (s, verbreitert, 1H; OH), 3,3–3,4 und 3,45–3,6 (m, 6H; NCH₂C), 3,94 (s, 2H; SiCH₂O), 7,25–7,4 und 7,45–7,6 (m, 10H; SiC₆H₅). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62,9 MHz): δ = 8,1 (SiCH₂C), 16,6 (SiCCH₂CN), 19,9 (NCCH₂C), 20,5 (NCCCCH₂C), 48,4 (NCH₃), 51,2 (SiCH₂O), 61,0 (NCH₂C, NC₅H₁₀), 65,6 (SiCCH₂N), 128,1 (C-3/C-5, SiC₆H₅), 129,7 (C-4, SiC₆H₅), 133,8 (C-1, SiC₆H₅), 134,9 (C-2/C-6, SiC₆H₅). – EI-MS, *m/z* (%): 339 (2) [M_{Kation} – CH₃], 98 (100) [CH₂=NC₅H₁₀⁺]. – FD-MS, *m/z* (%): 354 (100) [M_{Kation}].

C₂₂H₃₂INOSi (481,5)

Ber. C 54,88 H 6,70 N 2,91%,
Gef. C 54,6 H 6,9 N 2,9%.

(Chlormethyl)trimethoxysilan (**10**):

Darstellung gemäß Lit. [7]

(Chlormethyl)methoxydiphenylsilan (11):

Zu einer Lösung von 49,5 g (290 mmol) **10** in 160 ml Diethylether wurde innerhalb von 4 h unter Rühren bei 0 °C ein aus 14,1 g (580 mmol) Magnesium und 91,1 g (580 mmol) Brombenzol in 220 ml Diethylether hergestelltes Grignard-Reagenz getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei R.T. und 5 h unter Rückfluß gerührt, der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man nahm den Rückstand in 500 ml *n*-Pentan auf, filtrierte erneut, befreite das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel und destillierte den Rückstand im Vakuum fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne; Ausbeute 57,9 g (76%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 94 °C/0,02 Torr. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ = 3,40 (s, 2H; SiCH₂Cl), 3,75 (s, 3H; OCH₃), 7,45–7,6 und 7,75–7,8 (m, 10H; SiC₆H₅). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,6 MHz): δ = 27,0 (SiCH₂Cl), 52,0 (OCH₃), 128,0 (C-3/C-5, SiC₆H₅), 130,6 (C-4, SiC₆H₅), 131,8 (C-1, SiC₆H₅), 134,8 (C-2/C-6, SiC₆H₅). – EI-MS, *m/z* (%): 262 (1) [M⁺], 213 (100) [M⁺–CH₂Cl].

C₁₄H₁₅ClOSi (262,8)

Ber. C 63,98 H 5,75%,
Gef. C 64,1 H 5,8%.

(Chlormethyl)diphenyl(vinyl)silan (12):

Zu einer Lösung von 21,0 g (79,9 mmol) **11** wurden bei R.T. unter Rühren innerhalb von 70 min 100 ml einer 1 M Lösung von Vinylmagnesiumbromid in THF (100 mmol CH₂=CHMgBr) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h unter Rückfluß und 14 h bei R.T. gerührt und anschließend bei 0 °C unter Rühren zu 300 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung gegeben. Man trennte die organische Phase ab, extrahierte die wässrige viermal mit je 200 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat, entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und destillierte den Rückstand im Vakuum fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne; Ausbeute 17,9 g (87%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 98 °C/0,02 Torr. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ = 3,44 (s, 2H; SiCH₂Cl), 6,02 (dd, *J*_{gem} = 3,5 Hz, *J*_{trans} = 20,2 Hz, 1H; SiCH=CHH), 6,44 (dd, *J*_{gem} = 3,5 Hz, *J*_{cis} = 14,8 Hz, 1H; SiCH=CHH), 6,65 (dd, *J*_{cis} = 14,8 Hz, *J*_{trans} = 20,2 Hz, 1H; SiCH=CH₂), 7,45–7,6 und 7,65–7,8 (m, 10H; SiC₆H₅). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,6 MHz): δ = 27,6 (SiCH₂Cl), 128,0 (C-3/C-5, SiC₆H₅), 130,1 (C-4, SiC₆H₅), 131,6 (SiCH=CH₂), 132,2 (C-1, SiC₆H₅), 135,4 (C-2/C-6,

SiC₆H₅), 137,8 (SiCH=CH₂). – EI-MS, *m/z* (%): 258 (1) [M⁺], 209 (100) [M⁺–CH₂Cl].

C₁₅H₁₅ClSi (258,8)

Ber. C 69,61 H 5,84%,
Gef. C 69,5 H 6,1%.

(Acetoxymethyl)diphenyl(vinyl)silan (13):

Ein Gemisch aus 32,4 g (125 mmol) **12**, 11,1 g (135 mmol) Natriumacetat und 140 ml Dimethylformamid wurde 5 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen auf R.T. wurde der Niederschlag abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne destilliert; Ausbeute 31,8 g (90%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 114 °C/0,02 Torr. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ = 2,04 (s, 3H; C(O)CH₃), 4,42 (s, 2H; SiCH₂Cl), 5,92 (dd, *J*_{gem} = 3,8 Hz, *J*_{trans} = 20,0 Hz, 1H; SiCH=CHH), 6,35 (dd, *J*_{gem} = 3,8 Hz, *J*_{cis} = 14,7 Hz, 1H; SiCH=CHH), 6,53 (dd, *J*_{cis} = 14,7 Hz, *J*_{trans} = 20,0 Hz, 1H; SiCH=CH₂), 7,4–7,55 und 7,6–7,75 (m, 10H; SiC₆H₅). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,6 MHz): δ = 20,6 (C(O)CH₃), 54,3 (SiCH₂O), 127,9 (C-3/C-5, SiC₆H₅), 129,9 (C-4, SiC₆H₅), 131,8 (SiCH=CH₂), 132,2 (C-1, SiC₆H₅), 135,2 (C-2/C-6, SiC₆H₅), 137,3 (SiCH=CH₂), 171,4 (C(O)CH₃). – EI-MS, *m/z* (%): 282 (< 1) [M⁺], 255 (50) [M⁺–CH=CH₂], 209 (66) [M⁺–CH₂OC(O)CH₃], 205 (100) [M⁺–C₆H₅].

C₁₇H₁₈O₂Si (282,4)

Ber. C 72,30 H 6,42%,
Gef. C 72,3 H 6,6%.

(Hydroxymethyl)diphenyl(vinyl)silan (14):

Zu einer Suspension von 8,00 g (211 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 400 ml Diethylether tropfte man bei –30 °C unter Rühren innerhalb von 2 h eine Lösung von 29,8 g (106 mmol) **13** in 300 ml Diethylether und rührte weitere 30 min bei –30 °C. Das kalte Reaktionsgemisch (–30 °C) wurde dann in 20-ml-Portionen unter Rühren und Eiskühlung zu 1 l 18-proz. Salzsäure gegeben, die etherische Phase abgetrennt und die wässrige viermal mit je 500 ml Diethylether extrahiert. Man trocknete die vereinigten etherischen Extrakte über Natriumsulfat, entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und destillierte den Rückstand im Vakuum fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne; Ausbeute 23,1 g (91%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 116 °C/0,01 Torr. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): δ = 1,4 (s, verbreitert, 1H; OH), 4,00 (s, 2H; SiCH₂O), 5,97 (dd, *J*_{gem}

= 3,7 Hz, $J_{\text{trans}} = 20,2$ Hz, 1 H; SiCH=CHH), 6,36 (dd, $J_{\text{gem}} = 3,7$ Hz, $J_{\text{cis}} = 14,8$ Hz, 1 H; SiCH=CHH), 6,54 (dd, $J_{\text{cis}} = 14,8$ Hz, $J_{\text{trans}} = 20,2$ Hz, 1 H; SiCH=CH₂), 7,4–7,5 und 7,6–7,7 (m, 10 H; SiC₆H₅). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,6 MHz): $\delta = 53,1$ (SiCH₂O), 128,0 (C-3/C-5, SiC₆H₅), 129,9 (C-4, SiC₆H₅), 132,3 (SiCH=CH₂), 132,9 (C-1, SiC₆H₅), 135,4 (C-2/C-6, SiC₆H₅), 137,2 (SiCH=CH₂). – EI-MS, m/z (%): 240 (2) [M⁺], 209 (100) [M⁺–CH₂OH].

C₁₅H₁₆O_{Si} (240,4)

Ber. C 74,95 H 6,71%,

Gef. C 75,0 H 6,8%.

Diphenyl[(trimethylsilyloxy)methyl]vinylsilan (15):

Zu einer Lösung von 25,3 g (105 mmol) **14** und 11,4 g (112 mmol) Triethylamin in 375 ml *n*-Pentan wurde bei –30 °C innerhalb von 100 min unter Rühren eine Lösung von 45,7 g (421 mmol) Chlortrimethylsilan in 240 ml *n*-Pentan getropft. Man ließ die Mischung auf R.T. erwärmen, rührte 19 h, entfernte den Niederschlag durch Filtration, befreite das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel und destillierte den Rückstand im Vakuum fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne; Ausbeute 27,9 g (85%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 86 °C/0,01 Torr. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400,1 MHz): $\delta = 0,16$ (s, 9 H; SiCH₃), 3,98 (s, 2 H; SiCH₂O), 5,98 (dd, $J_{\text{gem}} = 3,8$ Hz, $J_{\text{trans}} = 20,3$ Hz, 1 H; SiCH=CHH), 6,37 (dd, $J_{\text{gem}} = 3,8$ Hz, $J_{\text{cis}} = 14,8$ Hz, 1 H; SiCH=CHH), 6,59 (dd, $J_{\text{cis}} = 14,8$ Hz, $J_{\text{trans}} = 20,3$ Hz, 1 H; SiCH=CH₂), 7,4–7,55 und 7,7–7,75 (m, 10 H; SiC₆H₅). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,6 MHz): $\delta = -0,8$ (SiCH₃), 52,9 (SiCH₂O), 127,8 (C-3/C-5, SiC₆H₅), 129,6 (C-4, SiC₆H₅), 133,0 (SiCH=CH₂), 133,8 (C-1, SiC₆H₅), 135,6 (C-2/C-6, SiC₆H₅), 136,7 (SiCH=CH₂). – EI-MS, m/z (%): 312 (< 1) [M⁺], 209 (100) [M⁺–CH₂OSi(CH₃)₃].

C₁₈H₂₄O_{Si}₂ (312,6)

Ber. C 69,17 H 7,74%,

Gef. C 69,4 H 7,6%.

(Hydroxymethyl)diphenylsilan (16):

Darstellung gemäß Lit. [9].

Diphenyl[(trimethylsilyloxy)methyl]silan (17):

Zu einer Lösung von 13,8 g (64,4 mmol) **16** in 400 ml *n*-Pentan tropfte man bei –40 °C innerhalb von 10 min unter Rühren 17,0 g (156 mmol) Chlortrimethylsilan. Der entstehende Chlorwasserstoff wurde kontinuierlich mit einem kräftigen Stickstoffstrom ausgetrieben. Anschließend ließ

man innerhalb von *ca.* 2 h auf etwa 10 °C erwärmen, wobei auch weiterhin ein kräftiger Stickstoffstrom in das Reaktionsgemisch eingeleitet wurde. Da das Reaktionsgemisch noch *ca.* 15 Mol-% **16** enthielt (¹H-NMR-Kontrolle), wurde – analog wie oben beschrieben – noch dreimal mit je 17,0 g (156 mmol) Chlortrimethylsilan umgesetzt, bis **16** ¹H-NMR-spektroskopisch nicht mehr nachweisbar war. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck destillierte man den Rückstand im Vakuum fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne; Ausbeute 16,4 g (89%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 97 °C/0,01 Torr. – ¹H-NMR (C₆D₆, 250,1 MHz): $\delta = 0,08$ (s, 9 H; SiCH₃), 3,85 (d, $^3J_{\text{HH}} = 2,7$ Hz, 2 H; SiCH₂O), 4,25 (t, $^3J_{\text{HH}} = 2,7$ Hz, 1 H; SiH), 7,15–7,3 und 7,65–7,75 (m, 10 H; SiC₆H₅). – ¹³C-NMR (C₆D₆, 62,9 MHz): $\delta = -0,7$ (SiCH₃), 52,5 (SiCH₂O), 128,3 (C-3/C-5, SiC₆H₅), 130,1 (C-4, SiC₆H₅), 133,2 (C-1, SiC₆H₅), 135,9 (C-2/C-6, SiC₆H₅). – ²⁹Si-NMR (C₆D₆, 59,6 MHz): $\delta = -20,1$ (SiH), 19,8 (SiO). – EI-MS, m/z (%): 286 (1) [M⁺], 271 (14) [M⁺–CH₃], 195 (100) [C₉H₁₅O_{Si}₂⁺], 183 (68) [M⁺–CH₂OSi(CH₃)₃].

C₁₆H₂₂O_{Si}₂ (286,5)

Ber. C 67,07 H 7,74%,

Gef. C 67,4 H 7,6%.

b) Kristallstrukturanalysen [19]

Die Gitterkonstanten für **6** und **8** wurden am Diffraktometer anhand von 25 ausgewählten Reflexen bestimmt. Röntgenintensitäten wurden auf einem P4-Diffraktometer (Fa. Siemens) im ω -Betrieb gesammelt. Bei den Daten wurden jeweils eine halbempirische Absorptionskorrektur (ψ -Scan) angebracht. Die Strukturen wurden mit Hilfe von Direkten Methoden gelöst und nach der Methode der kleinsten Quadrate verfeinert (SHELXTL PLUS, Siemens Analytical X-ray Instruments Inc., 1990). Die asymmetrische Einheit von **6** enthält zwei symmetrieunabhängige Moleküle. Alle Wasserstoff-Atome von **6** und **8** konnten in Differenz-Fourier-Synthesen lokalisiert und anschließend isotrop verfeinert werden. Die Nichtwasserstoff-Atome erhielten anisotrope Auslenkungsparameter. Die kristallographischen Daten sowie weitere Angaben zu den Kristallstrukturbestimmungen sind Tab. III zu entnehmen.

c) Pharmakologische Untersuchungen

Funktionelle Experimente: Die Affinitäten (pA₂-Werte; pA₂ = –logK_D) der Verbindungen **1–4** und **6–9** zu den muscarinischen M₁- (Vas deferens des Kaninchens), M₂- (Meerschweinchen-Atrium)

Tab. III. Kristall- und Verfeinerungsdaten für **6** und **8**.

	6	8
Empirische Formel	C ₂₀ H ₂₇ NOSi	C ₂₁ H ₂₉ NOSi
Kristallsystem	orthorhombisch	triklin
Raumgruppe	<i>Pna</i> 2 ₁	<i>P</i> 1
<i>a</i> (pm)	2084,0(6)	914,2(2)
<i>b</i> (pm)	1148,2(5)	1027,4(2)
<i>c</i> (pm)	1542,0(5)	1178,7(2)
α (°)	90	100,55(3)
β (°)	90	101,34(3)
γ (°)	90	104,02(3)
<i>V</i> (10 ⁶ · pm ³)	3690(2)	1021,7(3)
<i>Z</i>	8	2
<i>M</i> (g · mol ⁻¹)	325,5	339,5
ρ_{ber} (g · cm ⁻³)	1,172	1,104
<i>F</i> (000)	1408	368
Kristallgröße (mm)	0,41 · 0,48 · 0,54	0,31 · 0,42 · 0,56
λ (pm)	71,07 (Mo-K α)	71,07 (Mo-K α)
μ (cm ⁻¹)	1,27	1,22
min./max. Transmission	0,552/0,556	0,834/0,850
Meßbereich	2 θ ≤ 55°	2 θ ≤ 50°
<i>h, k, l</i>	(0/27), (0/14), (0/20)	(-11/0), (-13/13), (-15/15)
Abtastung	ω	ω
Scan-Breite (°)	1,30	1,40
gemessene Reflexe	4751	3556
unabhängige Reflexe	4409	3556
beobachtete Reflexe	3015	2418
Ablehnungskriterium	$F_o^2 \leq 2\sigma(F_o^2)$	$F_o^2 \leq 2\sigma(F_o^2)$
Parameterzahl	631	313
<i>R</i>	0,044	0,058
<i>R</i> _w	0,044	0,056
Wichtung	$w = [\sigma^2(F_o) + 0,0005 F_o^2]$	$w = [\sigma^2(F_o) + 0,0003 F_o^2]$
mittlerer Δ/σ	0,004	0,005
Restelektronendichte (e · Å ⁻³)	+0,26/-0,17	+0,25/-0,21

und M₃-Rezeptoren (Meerschweinchen-Ileum) wurden nach Literaturvorschriften bestimmt [11, 20]. Die Auswertung der Versuchsergebnisse wurde nach Arunlakshana und Schild [21, 22] vorgenommen. Da die Steigungen der Regressionsgeraden in den Schild-Darstellungen in keinem Fall von dem für einen kompetitiven Antagonismus theoretisch zu fordernden Wert von 1,00 signifikant abweichen ($p > 0,05$), wurden die pA₂-Werte (Tab. I) als Abszissenabschnitt der Regressionsgeraden mit festgelegter Steigung von 1,00 („constrained plot“) berechnet [22].

Rezeptor-Bindungsstudien: Die Radioligand-Kompetitionsexperimente wurden mit Homogenaten von NB-OK 1-Zellen (M₁-Rezeptoren) sowie mit Homogenaten des Rattenherzens (M₂-Rezeptoren), Rattenpankreas (M₃-Rezeptoren) und Rattenstriatum (M₄-Rezeptoren) in einem Natriumphosphat-Puffer (50 mM, 25 °C) durchgeführt, der zusätzlich MgCl₂ (2 mM) enthielt. Bei den Experimenten mit Homogenaten des Rattenpankreas

enthielt der Inkubationspuffer außerdem 1% Rinderserum-Albumin. Als Radioligand wurde (³H)-*N*-Methylscopolamin (0,24–1,0 nM) verwendet. Die Auswertung der Kompetitionsexperimente erfolgte durch nichtlineare iterative Kurvenanpassung. Aus den so erhaltenen IC₅₀-Werten wurden die entsprechenden Gleichgewichts-Dissoziationskonstanten (K_i-Werte) der Verbindungen **1–4** sowie **6–9** berechnet. Die in Tab. II aufgeführten pK_i-Werte entsprechen $-\log K_i$. Für weitere experimentelle Details siehe Lit. [14, 23].

Diese Arbeit wurde von der Volkswagen-Stiftung, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert sowie durch Chemikalienspenden der Bayer AG (Leverkusen und Wuppertal-Elberfeld) unterstützt.

- [1] R. Tacke, M. Strecker, W. S. Sheldrick, L. Ernst, E. Heeg, B. Berndt, C.-M. Knapstein, R. Niedner, *Chem. Ber.* **113**, 1962 (1980).
- [2] a) L. Steiling, R. Tacke, U. Wannagat, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1554;
b) R. Tacke, M. Strecker, W. S. Sheldrick, E. Heeg, B. Berndt, K. M. Knapstein, *Z. Naturforsch.* **34b**, 1279 (1979).
- [3] G. Lambrecht, R. Feifel, U. Moser, M. Wagner-Röder, L. K. Choo, J. Camus, M. Tastenoy, M. Waelbroeck, C. Strohmann, R. Tacke, J. F. Rodrigues de Miranda, J. Christophe, E. Mutschler, *Trends Pharmacol. Sci. (Suppl.)* **10**, 60 (1989).
- [4] N. Rettenmayr, H. P. Egerer, G. Lambrecht, E. Mutschler, A. Tafel, R. Tacke, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [5] R. Gail, G. Lambrecht, E. Mutschler, G. Stöcklin, R. Tacke, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [6] R. Tacke, H. Linoh, in S. Patai, Z. Rappoport (Herausg.): *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*, Part 2, S. 1143–1206, John Wiley & Sons Ltd., Chichester (1989).
- [7] R. Tacke, J. Pikies, H. Linoh, R. Rohr-Aehle, S. Gönne, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 51.
- [8] Die im Experimentellen Teil angegebene Arbeitsvorschrift ist das Ergebnis einer Optimierung; bei weniger milden Reaktionsbedingungen erfolgt zusätzlich zur Reduktion der Ester-Funktion eine Hydrierung der Vinyl-Gruppe [→ Bildung von EtPh₂SiCH₂OH; vgl. hierzu: M. Kropfgans, Dissertation, Universität Karlsruhe (1992)].
- [9] R. Tacke, H. Lange, A. Bentlage, *Chem. Ber.* **115**, 3673 (1982).
- [10] D. H. Williams, I. Flemming, *Strukturaufklärung in der organischen Chemie*, 6. Auflage, S. 51–56, Thieme Verlag, Stuttgart/New York (1991).
- [11] G. Lambrecht, R. Feifel, M. Wagner-Röder, C. Strohmann, H. Zilch, R. Tacke, M. Waelbroeck, J. Christophe, H. Boddeke, E. Mutschler, *Eur. J. Pharmacol.* **168**, 71 (1989).
- [12] R. J. Tallarida, A. Cowan, M. W. Adler, *Life Sci.* **25**, 637 (1979).
- [13] M. Waelbroeck, J. Camus, M. Tastenoy, G. Lambrecht, E. Mutschler, M. Kropfgans, J. Sperlich, F. Wiesenberger, R. Tacke, J. Christophe, *Br. J. Pharmacol.* **109**, 360 (1993).
- [14] M. Waelbroeck, M. Tastenoy, J. Camus, J. Christophe, *Mol. Pharmacol.* **38**, 267 (1990).
- [15] R. Tacke, S. Brakmann, M. Kropfgans, C. Strohmann, F. Wuttke, G. Lambrecht, E. Mutschler, P. Proksch, H.-M. Schiebel, L. Witte, in A. R. Bassindale, P. P. Gaspar (Herausg.): *Frontiers of Organosilicon Chemistry*, S. 218–228, The Royal Society of Chemistry, Cambridge (1991).
- [16] R. Tacke, M. Kropfgans, D. Reichel, H. J. Egerer, G. Lambrecht, E. Mutschler, J. Christophe, M. Waelbroeck, XXVIth Silicon Symposium, Indianapolis, USA, Abstract H-8 (1993).
- [17] R. Tacke, M. Kropfgans, D. Reichel, J. Sperlich, S. A. Wagner, H. J. Egerer, G. Lambrecht, E. Mutschler, J. Christophe, M. Waelbroeck, Xth FEChem Conference on Organometallic Chemistry, Agia Pelagia/Kreta, Griechenland, Abstract P 113 (1993).
- [18] R. Tacke, H. Linoh, L. Ernst, U. Moser, E. Mutschler, S. Sarge, H. K. Cammenga, G. Lambrecht, *Chem. Ber.* **120**, 1229 (1987).
- [19] Weitere Einzelheiten zu den Röntgenstrukturanalysen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 58203, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [20] M. Eltze, *Eur. J. Pharmacol.* **151**, 205 (1988).
- [21] O. Arunlakshana, H. O. Schild, *Br. J. Pharmacol.* **14**, 48 (1959).
- [22] R. J. Tallarida, R. B. Murray, *Manual of Pharmacologic Calculations with Computer Programs*, Springer-Verlag, Berlin (1986).
- [23] M. Waelbroeck, J. Camus, M. Tastenoy, E. Mutschler, C. Strohmann, R. Tacke, L. Schjelderup, A. Aasen, G. Lambrecht, J. Christophe, *Eur. J. Pharmacol. – Mol. Pharmacol. Sect.* **227**, 33 (1992).