

Synthese und Eigenschaften des selektiven Antimuscarinikums Sila-Hexocyclium-methylsulfat *

Reinhold Tacke *, Haryanto Linoh, Klaus Rafeiner,

Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Hagenring 30, D-3300 Braunschweig (B.R.D.)

Günter Lambrecht und Ernst Mutschler

Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler der Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, Geb. 75A, D-6000 Frankfurt/Main (B.R.D.)

(Eingegangen den 25. Mai 1988)

Abstract

Sila-hexocyclium methyl sulfate (**7b**), a silicon analogue of the antimuscarinic agent hexocyclium methyl sulfate (**7a**), has been prepared by a six-step synthesis (total yield 16%) starting from $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{SiCH}_2\text{Cl}$. In addition, the corresponding free base (a five-step synthesis, starting from $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{SiCH}_2\text{Cl}$; total yield 29%) and the structurally related (aminomethyl)silanol (a three-step synthesis, starting from $\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{Si}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$; total yield 46%) have been synthesized. **7b** is a potent and highly selective antimuscarinic agent. Because of its remarkable selectivity profile, it is used in experimental pharmacology to classify the various subtypes of muscarinic receptors.

Zusammenfassung

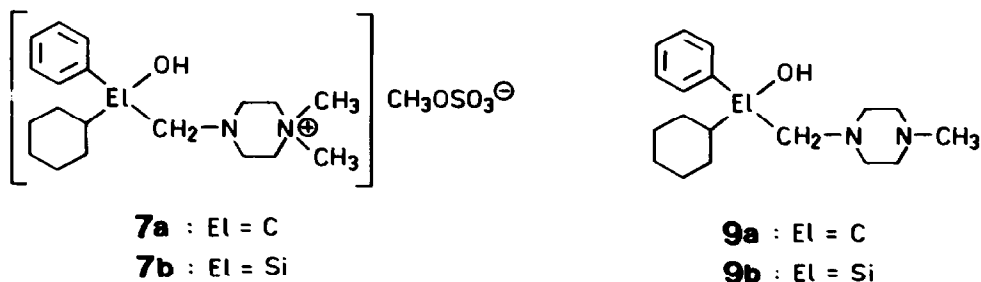
Sila-Hexocyclium-methylsulfat (**7b**), ein Silicium-Analogon des therapeutisch eingesetzten Antimuscarinikums Hexocyclium-methylsulfat (**7a**), wurde durch eine sechsstufige Synthese – ausgehend von $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{SiCH}_2\text{Cl}$ – dargestellt (Gesamtausbeute 16%). Außerdem wurden die hiervon abzuleitende freie Base **9b** (fünfstufige Synthese, ausgehend von $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{SiCH}_2\text{Cl}$; Gesamtausbeute 29%) und das strukturverwandte (Aminomethyl)silanol **13** (dreistufige Synthese, ausgehend von $\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{Si}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$, Gesamtausbeute 46%) synthetisiert. **7b** ist ein hochwirksames und selektives Antimuscarinikum, das in der experimentellen

* Diese Mitteilung schließt an unsere vorangegangenen, bisher unter dem Serientitel "Sila-Pharmaka" veröffentlichten Arbeiten an. Unsere zukünftigen Publikationen zu dieser Thematik (vgl. hierzu auch eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit [1]) werden ohne den o. g. Serientitel veröffentlicht werden.

Pharmakologie aufgrund seines bemerkenswerten Selektivitätsprofils zur Klassifizierung von Subtypen muscarinischer Rezeptoren eingesetzt wird.

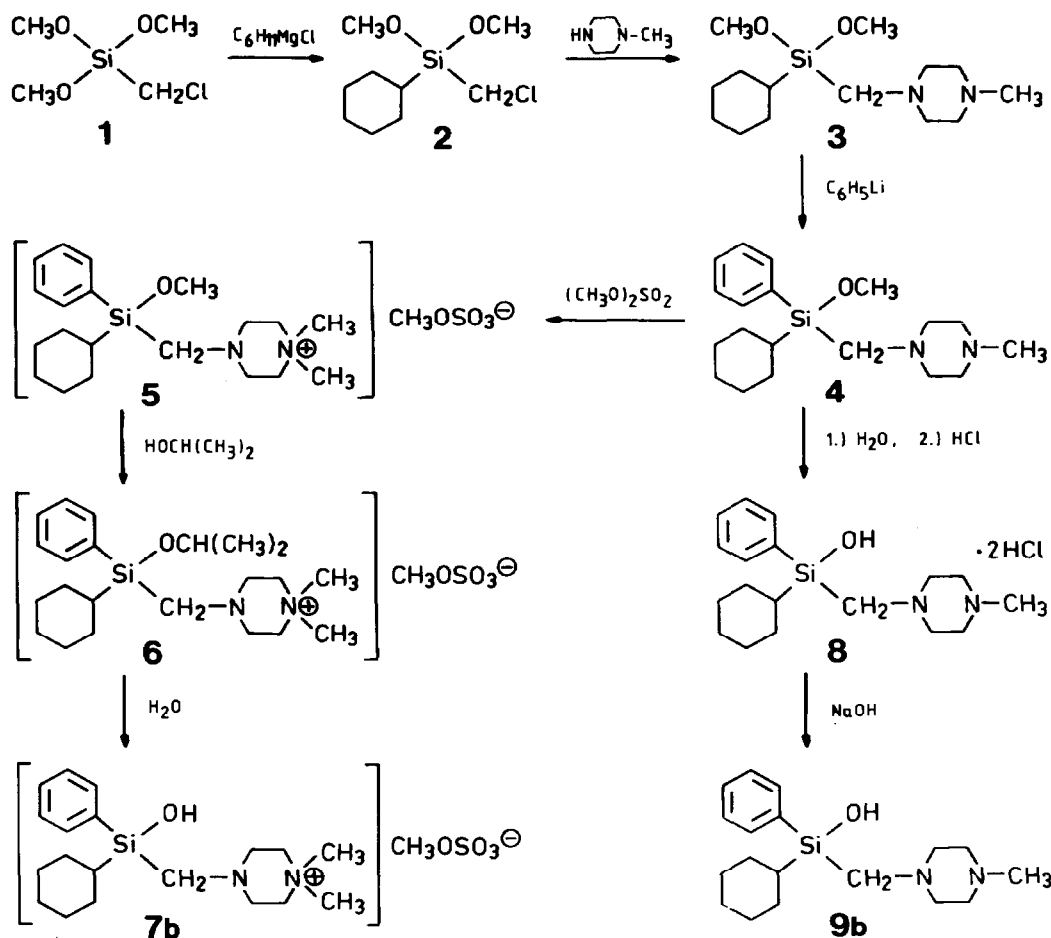
Einleitung

Sila-Hexocyclium-methylsulfat (**7b**) – ein Silicium-Analogon des Spasmolytikums und Ulcus-Therapeutikums Hexocyclium-methylsulfat (**7a**, Tral[®]; zur Synthese vgl. Lit. [2]) – ist ein hochwirksames und selektives Antimuscarinicum, das aufgrund seines bemerkenswerten Selektivitätsprofils zu einer wichtigen Modellsubstanz für die experimentelle Pharmakologie geworden ist und dort zur Klassifizierung von Subtypen muscarinischer Rezeptoren eingesetzt wird [3–5]. Die Synthese des Silanols **7b** wurde bereits in einer Übersichtsarbeit [6] schematisch skizziert; hier berichten wir nun über die Details der Darstellung sowie über die Eigenschaften dieses Wirkstoffes. Außerdem wird über die Synthese und Eigenschaften der von **7b** abzuleitenden freien Base **9b** berichtet. Dieses Silanol stellt ein Silicium-Analogon des Antimuscarinikums **9a** dar, welches klinisch als Antiparkinsonmittel entwickelt wurde [2].



Ergebnisse und Diskussion

Sila-Hexocyclium-methylsulfat (**7b**) wurde – ausgehend von (Chlormethyl)trimethoxysilan (**1**) – durch eine sechsstufige Synthese mit einer Gesamtausbeute von 16% dargestellt. Im ersten Schritt wurde durch Umsetzung von **1** mit Cyclohexylmagnesiumchlorid das entsprechende Cyclohexylsilan **2** hergestellt. Dessen Umsetzung mit einem Überschuß an *N*-Methylpiperazin führte zu dem [(1-Methylpiperazin-4-yl)methyl]silan (**3**), das anschließend durch Reaktion mit Phenyllithium in das entsprechende Phenylsilan **4** übergeführt wurde. Dessen Quaternierung mit Dimethylsulfat lieferte dann das quartäre Ammoniumsalz **5**, welches im Gegensatz zu allen anderen hier beschriebenen Verbindungen nicht rein erhalten werden konnte (schlechte Kristallisationseigenschaften): Das isolierte Produkt war NMR-spektroskopischen Untersuchungen zufolge zu etwa 10 Gew.% durch das von **7b** abzuleitende Disiloxan verunreinigt, dessen Bildungsweise derzeit noch einige Fragen offenläßt. Zwecks Abtrennung dieser Verunreinigung wurde **5** durch Umsetzung mit Isopropanol in das entsprechende, gut kristallisierende Isopropoxysilan **6** übergeführt, welches in reiner Form isoliert werden konnte. Die Hydrolyse von **6** ergab dann die Zielverbindung **7b**. Auch die Hydrolyse des Methoxysilans **5** führte zu **7b**; der letztgenannte Weg erwies sich jedoch als präparativ ungeeignet, da das



hierbei erhaltene Produkt nicht vollständig von dem bereits im Edukt vorhandenen Disiloxan befreit werden konnte.

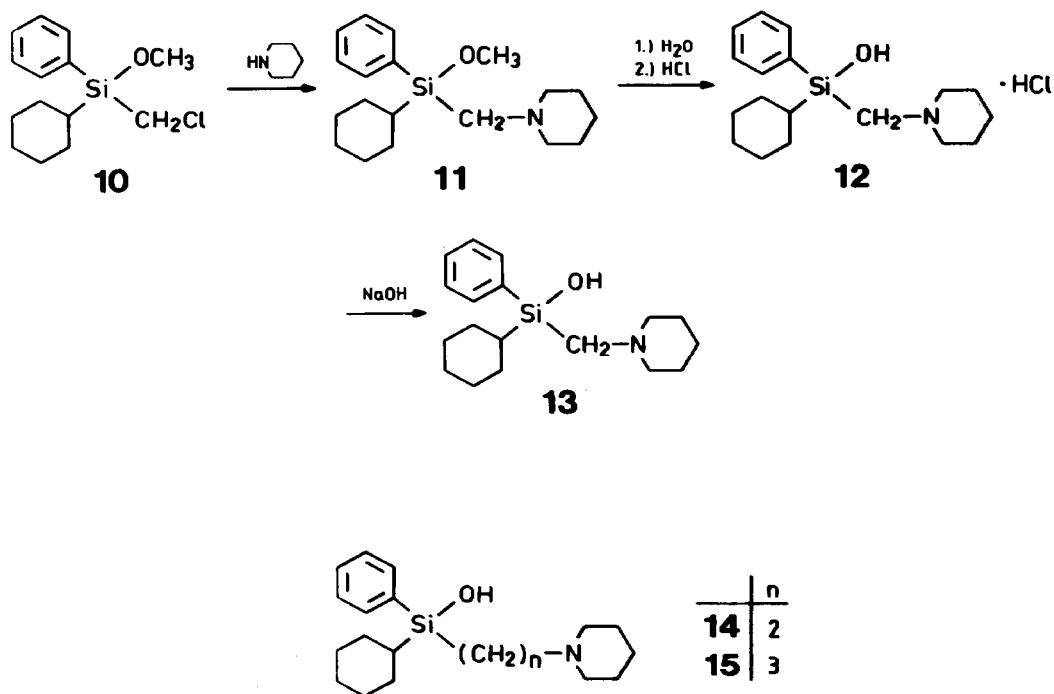
Die von **7b** abzuleitende freie Base **9b** wurde durch Hydrolyse des Methoxysilans **4** erhalten. Das hierbei zunächst anfallende Hydrolyseprodukt wurde ohne Isolierung und Reinigung aus verdünnter etherischer Lösung durch Zusatz von Chlorwasserstoff als Ammoniumsalz ausgefällt, letzteres nach Umkristallisation aus Acetonitril als reines Dihydrochlorid **8** isoliert und sodann durch Umsetzung mit Natronlauge unter schonenden Bedingungen (vgl. hierzu den exp. Teil; Unterdrückung der Kondensation von **9b** zu dem entsprechenden Disiloxan) in die freie Base **9b** übergeführt. Das auf diese Weise erhaltene Produkt konnte dann problemlos isoliert und durch Kristallisation in reiner Form erhalten werden [Ausb. 60% (29%), bezogen auf eingesetztes **4** (1)].

Die erstmalig dargestellten, rein isolierten Verbindungen **2–4**, **6**, **7b**, **8** und **9b** wurden in ihrer Struktur durch Elementaranalysen sowie NMR-spektroskopische (1H - und ^{13}C -NMR) und massenspektrometrische (EI- bzw. FAB-MS) Untersuchungen sichergestellt. Die Zwischenprodukte **2–4** sind hydrolyseempfindliche ($\equiv Si-OCH_3 + H_2O \rightarrow \equiv Si-OH + CH_3OH$), an trockener Luft jedoch gut handhabbare Flüssigkeiten, die sich im Vakuum weitgehend unzersetzt destillieren lassen.

Die Verbindungen **6**, **7b**, **8** und **9b** sowie die nur in verunreinigter Form isolierte Verbindung **5** wurden als kristalline Produkte erhalten, die sich als feste Substanzen problemlos handhaben ließen. Die Silanole **7b**, **8** und **9b** können jedoch in Lösung im Sinne einer Kondensationsreaktion ($\equiv\text{Si}-\text{OH} + \equiv\text{Si}-\text{OH} \rightarrow \equiv\text{Si}-\text{O}-\text{Si}\equiv + \text{H}_2\text{O}$) prinzipiell in die entsprechenden Disiloxane übergehen, die auch in der Tat in allen Fällen bei der Darstellung dieser Silanole als Nebenprodukte beobachtet wurden. Durch geeignete Wahl der Darstellungsbedingungen (vgl. hierzu den exp. Teil) wurde jedoch dafür gesorgt, daß die Bildung der Disiloxane weitgehend unterdrückt wurde. Zur Optimierung der Darstellungsbedingungen für die Verbindungen **7b**, **8** und **9b** sowie für deren Reinheitskontrolle erwies sich die FAB-MS-Methode als besonders leistungsfähig: Die genannten Silanole sowie die entsprechenden hiervon abzuleitenden Disiloxane ließen sich massenspektrometrisch mittels der FAB-MS-Technik – bei Verwendung einer Glycerin-Matrix – sehr gut nebeneinander nachweisen.

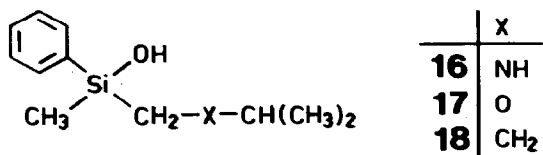
Von den genannten Silanolen neigt das Diamin **9b** am stärksten zur Kondensation in Lösung, während die entsprechenden Ammonium-Derivate **7b** und **8** wesentlich stabiler sind. Wässrige Lösungen von **7b** und **8** erwiesen sich in Hinblick auf den Einsatz dieser Verbindungen als Modellsubstanzen für die experimentelle Pharmakologie als ausreichend beständig, um auf besondere stabilitätsbezogene Vorsichtsmaßnahmen verzichten zu können.

Durch weiterführende Untersuchungen zum Kondensationsverhalten von (Aminoalkyl)silanolen konnten wir wahrscheinlich machen, daß die basische Amino-Funktion von (Aminomethyl)silanolen in irgendeiner (bisher allerdings noch nicht richtig verstandenen) Weise "Hilfestellung" bei der Kondensation zu den



entsprechenden Disiloxanen leistet. Während z.B. das (2-Aminoethyl)silanol **14** [7,8] und das (3-Aminopropyl)silanol **15** [9] in Lösung vergleichsweise stabil sind, neigt das analoge (Aminomethyl)silanol **13** unter den gleichen Bedingungen sehr stark zur Disiloxan-Bildung und ist aufgrund dieses reaktiven Verhaltens nur sehr schwierig rein darzustellen ($10 \rightarrow 11 \rightarrow 12 \rightarrow 13$, Gesamtausbeute 46%; vgl. hierzu den exp. Teil). Das von **13** abzuleitende Hydrochlorid ist dagegen wiederum vergleichsweise stabil (Blockade des freien Elektronenpaares des N-Atoms). Verglichen mit dem strukturverwandten Silanol **9b** ist die Kondensationsneigung von **13** deutlich stärker ausgeprägt, was mit der im Vergleich zur SiCH_2N -Gruppierung von **9b** größeren Basizität der Amino-Funktion von **13** im Zusammenhang stehen könnte. Die im Vergleich zu **9b** kleinere Basizität der SiCH_2N -Gruppe von **7b** ließe sich dann als Ursache für die – verglichen mit **9b** – wesentlich schwächere Kondensationsneigung von **7b** heranziehen.

Als ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung der basischen Amino-Funktion für das Kondensationsverhalten von (Aminomethyl)silanolen wird auch der folgende Befund gewertet: Während das (Aminomethyl)silanol **16** bisher nur in Lösung erzeugt und selbst unter sehr schonenden Aufarbeitungsbedingungen nicht isoliert werden konnte (quantitative Disiloxan-Bildung), ließen sich die beiden isoelektronischen Derivate **17** (Ersatz der NH-Gruppe durch das elektroneγαtivere O-Atom) und **18** (Ersatz der NH-Gruppe durch die weniger elektronegative CH_2 -Einheit) mit sehr guten Ausbeuten problemlos darstellen [10]. Erst bei stärkerer thermischer Belastung (Destillation) wandelten sich nennenswerte Anteile dieser Silanole in die entsprechenden Disiloxane um.



Experimentelles

Alle Reaktionen wurden unter einer Schutzgasatmosphäre von trockenem Stickstoff durchgeführt; die verwendeten Lösungsmittel waren wasserfrei. Der verwendete Petrolether hatte einen Siedebereich von 40–70 °C. Schmp. (nicht korrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert. ¹H-NMR-Spektren [Lösungsmittel CDCl_3 , int. Standard TMS ($\delta = 0$ ppm)]: AC-200-, AM-300- bzw. WM-400-Gerät der Fa. Bruker (200.1, 300.1 bzw. 400.1 MHz). ¹³C-NMR-Spektren [Lösungsmittel und int. Standard CDCl_3 ($\delta = 77.05$ ppm); Ausnahme Verbindung **8**: Lösungsmittel D_2O und int. Standard Dioxan ($\delta = 67.4$ ppm)]: AC-200-, AM-300- bzw. WM-400-Gerät der Fa. Bruker (50.32, 75.47 bzw. 100.6 MHz); die Signalzuordnungen wurden durch DEPT-Experimente unterstützt. EI- (70 eV) bzw. FAB-Massenspektren (Glyzerin als Matrix, Xenon als Neutralgas): Finnigan-MAT-8430-Gerät; die angegebenen m/z -Werte basieren auf den Massenzahlen der jeweiligen Isotope mit der größten natürlichen relativen Häufigkeit.

(Chlormethyl)trimethoxysilan (**1**) wurde gemäß Lit. [7] hergestellt.

(Chlormethyl)cyclohexyldimethoxysilan (2)

Ein aus 5.83 g (0.24 mol) Magnesium und 29.4 (0.25 mol) Cyclohexylchlorid in 75 ml Ether hergestelltes Grignard-Reagenz (vgl. hierzu auch Lit. [7]) wurde bei 0 °C innerhalb von 3 h unter Rühren zu einer Lösung von 40.8 g (0.24 mol) **1** in 300 ml Ether getropft. Man rührte 16 h bei Raumtemperatur und dann 4 h unter Rückfluß, filtrierte den Niederschlag ab, befreite das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel und destillierte den Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne. Ausb. 44.9 g (84%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 52–53 °C/0.3 Torr. ¹H-NMR: δ 0.9–1.05, 1.1–1.4 und 1.55–1.85 (m, 11H; SiC₆H₁₁), 2.77 (s, 2H; SiCH₂Cl), 3.56 (s, 6H; OCH₃). ¹³C-NMR: δ 23.2 (C(1), SiC₆H₁₁), 24.0 (SiCH₂Cl), 26.3 (2C), 26.8 und 27.5 (2C) (C(2) bis C(6), SiC₆H₁₁), 50.9 (OCH₃). EI-MS: *m/z* 222 (2%, *M*⁺), 173 (100%, *M*⁺ – CH₂Cl), u. a. Fragmente. Gef.: C, 48.4; H, 8.7; Cl, 16.0; Si, 12.4. C₉H₁₉ClO₂Si (222.8) ber.: C, 48.52; H, 8.60; Cl, 15.91; Si, 12.61%.

Cyclohexyldimethoxy[(1-methylpiperazin-4-yl)methyl]silan (3)

25.8 g (0.116 mol) **2** und 34.7 g (0.347 mol) *N*-Methylpiperazin wurden in 60 ml Methanol gelöst. Dann rührte man 16 h unter Rückfluß, ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und filtrierte, entfernte die leichtflüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck, versetzte den Rückstand mit 250 ml Petrolether und filtrierte erneut. Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Ausb. 30.3 g (91%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 93–94 °C/0.05 Torr. ¹H-NMR: δ 0.7–0.8, 1.0–1.25 und 1.5–1.75 (m, 11H; SiC₆H₁₁), 1.85 (s, 2H; SiCH₂N), 2.16 (s, 3H; NCH₃), 2.1–2.6 (m, 8H; CCH₂N), 3.45 (s, 6H; OCH₃). ¹³C-NMR: δ 24.7 (C(1), SiC₆H₁₁), 26.6 (2C), 26.9 und 27.9 (2C) (C(2) bis C(6), SiC₆H₁₁), 44.2 (SiCH₂N), 46.0 (NCH₃), 50.6 (OCH₃), 55.7 (2C) und 56.8 (2C) (CCH₂N). EI-MS: *m/z* 286 (21%, *M*⁺), 113 (100%, C₆H₁₃N₂⁺), u. a. Fragmente. Gef.: C, 58.7; H, 10.7; N, 9.6; Si, 9.8. C₁₄H₃₀N₂O₂Si (286.5) ber.: C, 58.69; H, 10.55; N, 9.78; Si, 9.80%.

Cyclohexylmethoxy[(1-methylpiperazin-4-yl)methyl]phenylsilan (4)

Zu einer Lösung von 24.4 g (85.2 mmol) **3** in 100 ml Ether wurden bei –5 °C innerhalb von 30 min unter Rühren 500 ml einer 0.17 *M* Lösung von Phenyllithium in Benzol/Ether (1/1) getropft. Man rührte 1 h bei Raumtemperatur und 2 h unter Rückfluß, filtrierte, befreite das Filtrat unter vermindertem Druck von den Lösungsmitteln und destillierte den Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne. Ausb. 18.0 g (64%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 127 °C/0.005 Torr. ¹H-NMR: δ 1.0–1.35 und 1.6–1.85 (m, 11H; SiC₆H₁₁), 2.25 (s, 3H; NCH₃), 2.26 und 2.32 (AB-System, *J*_{AB} = 15.0 Hz, 2H; SiCH₂N), 2.2–2.7 (m, 8H; CCH₂N), 3.55 (s, 3H; OCH₃), 7.3–7.5 und 7.5–7.7 (m, 5H; SiC₆H₅). ¹³C-NMR: δ 25.5 (C(1), SiC₆H₁₁), 26.8 (2C), 26.9, 27.9 und 28.0 (C(2) bis C(6), SiC₆H₁₁), 45.3 (SiCH₂N), 46.0 (NCH₃), 51.5 (OCH₃), 55.6 (2C) und 57.0 (2C) (CCH₂N), 127.7 (2C) (C(3)/C(5), SiC₆H₅), 129.5 (C(4), SiC₆H₅), 134.3 (2C) (C(2)/C(6), SiC₆H₅), 134.9 (C(1), SiC₆H₅). EI-MS: *m/z* 332 (15%, *M*⁺), 219 (100%, *M*⁺ – C₆H₁₃N₂), u. a. Fragmente. Gef.: C, 68.7; H, 9.8; N, 8.5; Si, 8.4. C₁₉H₃₂N₂O₂Si (332.6) ber.: C, 68.62; H, 9.70; N, 8.42; Si, 8.45%.

4-[(Cyclohexylmethoxyphenylsilyl)methyl]-1,1-dimethylpiperazinium-methylsulfat (5)

Zu einer Lösung von 28.3 g (85.1 mmol) **4** in 200 ml Aceton wurden bei 0 °C innerhalb von 10 min unter Rühren 10.7 g (84.8 mmol) Dimethylsulfat getropft. Anschließend rührte man 12 h bei 20 °C, befreite unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel, versetzte den Rückstand mit 480 ml Ether, filtrierte den Feststoff ab, wusch diesen mehrmals mit Ether und trocknete ihn 3 h bei 50 °C i. Vak. (0.01 Torr). Ausb. 37.9 g eines Feststoffes, Schmp. 112–114 °C. Das isolierte Produkt **5** war NMR-Untersuchungen zufolge zu ca. 10 Gew.% durch das von **7b** abzuleitende Disiloxan verunreinigt; die NMR- und FAB-MS-Daten dieser Verunreinigung sind nachfolgend nicht mit aufgeführt. ¹H-NMR: δ 1.0–1.3 und 1.65–1.8 (m, 11H; SiC₆H₁₁), 2.39 (Zentrum eines AB-Systems, *J*_{AB} 15.0 Hz; SiCH₂N), 2.7–3.0 (m, 4H; CCH₂N), 3.30 (s, 6H; NCH₃), 3.4–3.5 (m, 4H; CCH₂N⁺), 3.55 (s, 3H; SiOCH₃), 3.67 (s, 3H; SOCH₃), 7.35–7.45 und 7.5–7.55 (m, 5H; SiC₆H₅). ¹³C-NMR: δ 25.0 (C(1), SiC₆H₁₁), 26.7 (2C), 26.8, 27.7 und 27.8 (C(2) bis C(6), SiC₆H₁₁), 44.6 (SiCH₂N), 50.2 (2C) (CCH₂N), 51.3 (2C) (NCH₃), 51.6 (SiOCH₃), 54.3 (SOCH₃), 62.2 (2C) (CCH₂N⁺), 128.0 (2C) (C(3)/C(5), SiC₆H₅), 130.0 (C(4), SiC₆H₅), 133.9 (2C) (C(2)/C(6), SiC₆H₅), 134.1 (C(1), SiC₆H₅). FAB-MS: *m/z* 347 (100%, *M*⁺ des Kations). C₂₁H₃₈N₂O₅SSi (458.7).

4-[(Cyclohexylisopropoxyphenylsilyl)methyl]-1,1-dimethylpiperazinium-methylsulfat (6)

12.2 g **5** [zu ca. 10 Gew.% durch das von **7b** abzuleitende Disiloxan verunreinigt (≅ ~ 24 mmol **5**); siehe oben] wurden in 160 ml Isopropanol gelöst. Dann rührte man 4 h unter Rückfluß, befreite unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel und kristallisierte den Rückstand aus Aceton/Ether (2/1). Nach Rekrystallisation aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch wurden 7.1 g farblose Kristalle erhalten, Schmp. 75–77 °C (Zers.). Dies entspricht einer Gesamtausbeute von 53% für die Reaktionssequenz **4** → **5** → **6**. ¹H-NMR: δ 1.15 (d, *J* 6 Hz, 3H; CCH₃), 1.19 (d, *J* 6 Hz, 3H; CCH₃), 0.95–1.35 und 1.6–1.85 (m, 11H; SiC₆H₁₁), 2.35 (Zentrum eines AB-Systems, *J*_{AB} 15.0 Hz, 2H; SiCH₂N), 2.6–2.85 (m, 4H; CCH₂N), 3.32 (s, 6H; NCH₃), 3.35–3.5 (m, 4H; CCH₂N⁺), 3.68 (s, 3H; OCH₃), 4.09 (“sept”, *J* 6 Hz, 1H; OCH(CH₃)₂), 7.35–7.45 und 7.55–7.6 (m, 5H; SiC₆H₅). ¹³C-NMR: δ 25.7 und 25.9 (2C) (C(1), SiC₆H₁₁), OCH(CH₃)₂, 26.9, 27.0, 27.1, 27.9 und 28.0 (C(2) bis C(6), SiC₆H₁₁), 45.7 (SiCH₂N), 50.4 (2C) (CCH₂N), 51.5 (2C) (NCH₃), 54.4 (OCH₃), 62.4 (2C) (CCH₂N⁺), 66.2 (OC(CH₃)₂), 127.9 (C(3)/C(5), SiC₆H₅), 129.9 (C(4), SiC₆H₅), 134.2 (2C) (C(2)/C(6), SiC₆H₅), 134.7 (C(1), SiC₆H₅). FAB-MS: *m/z* 375 (100%, *M*⁺ des Kations). Gef.: C, 56.9; H, 8.7; N, 5.9. C₂₃H₄₂N₂O₅SSi (486.7) ber.: C, 56.76; H, 8.70; N, 5.76%.

4-[(Cyclohexylhydroxyphenylsilyl)methyl]-1,1-dimethylpiperazinium-methylsulfat (Sila-Hexocyclium-methylsulfat) (7b)

Man löste 6.0 g (12.3 mmol) **6** in 300 ml Wasser, rührte 60 min bei 50 °C, verdampfte das Wasser bei 20 °C i. Vak. und kristallisierte den klebrigen Rückstand bei Raumtemperatur aus Aceton/Ether (2/1). Die anschließende Umkrystallisation aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch lieferte 3.4 g (Ausb. 62%) farblose Kristalle, Schmp. 119 °C (Zers.). ¹H-NMR: δ 0.85–1.0, 1.05–1.3 und 1.6–1.8 (m, 11H; SiC₆H₁₁), 2.28 und 2.36 (AB-System, *J*_{AB} 14.8 Hz, 2H; SiCH₂N), 2.65–2.85 (m, 4H; CCH₂N), 3.14 (s, 6H; NCH₃), 3.3–3.5 (m, 4H; CCH₂N⁺), 3.60 (s, 3H; OCH₃), 5.0

(s, (breit, nicht lagekonstant), 1H; SiOH), 7.3–7.5 und 7.5–7.65 (m, 5H; SiC₆H₅). ¹³C-NMR δ 26.1 (C(1), SiC₆H₁₁), 26.5, 26.7 (2C) und 27.7 (2C) (C(2) bis C(6), SiC₆H₁₁), 45.8 (SiCH₂N), 50.1 (2C) (CCH₂N), 51.3 (2C) (NCH₃), 54.4 (OCH₃), 61.9 (2C) (CCH₂N⁺), 127.8 (2C) (C(3)/C(5) SiC₆H₅), 129.5 (C(4), SiC₆H₅), 133.9 (2C) (C(2)/C(6), SiC₆H₅), 136.4 (C(1), SiC₆H₅). FAB-MS: *m/z* 333 (100%, *M*⁺ des Kations). Gef.: C, 53.9; H, 8.3; N, 6.3. C₂₀H₃₆N₂O₅SSi (444.7) ber.: C, 54.02; H, 8.16; N, 6.30%.

Cyclohexyl[(1-methylpiperazin-4-yl)methyl]phenylsilanol-dihydrochlorid (8)

Eine Lösung von 1.00 g (3.0 mmol) **4** in 50 ml Ether wurde bei 0 °C mit 1 ml Wasser versetzt und sodann 60 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend trennte man die wässrige Phase ab, trocknete die etherische Lösung mit wasserfreiem Na₂SO₄ und tropfte letztere bei 0 °C zu 50 ml einer 0.12 *M* etherischen HCl-Lösung (6.0 mmol HCl). Nach 5-minütigem Rühren bei 0 °C wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhielt 820 mg (Ausb. 70%) farblose Kristalle, Schmp. 182–184 °C (Zers.). ¹H-NMR: δ 0.9–1.9 (m, 11H; SiC₆H₁₁), 2.82 (s, 3H; NCH₃), 2.79 und 2.94 (AB-System, *J*_{AB} 14.8 Hz, 2H; SiCH₂N), 3.3–4.1 (m, 8H; CCH₂N), 5.5 (s (nicht lagekonstant), 1H; SiOH), 7.4–7.5 und 7.5–7.6 (m, 5H; SiC₆H₅), 12.7 und 13.8 (Zentren breiter, symmetrischer Signale; NH). ¹³C-NMR: δ 25.7 (C(1), SiC₆H₁₁), 26.4 (2C), 26.9 und 27.8 (2C) (C(2) bis C(6), SiC₆H₁₁), 43.6 (NCH₃), 46.1 (SiCH₂N), 50.9 (2C) und 52.7 (2C) (CCH₂N), 129.4 (2C) (C(3)/C(5), SiC₆H₅), 131.9 (C(4), SiC₆H₅), 133.1 (2C) (C(2)/C(6), SiC₆H₅), 134.8 (C(1), SiC₆H₅). FAB-MS: *m/z* 319 (100%, *M*²⁺ des Dikations – H⁺). Gef.: C, 54.9; H, 8.3; Cl, 18.3; N, 6.8. C₁₈H₃₂Cl₂N₂O₅Si (391.5) ber.: C, 55.23; H, 8.24; Cl, 18.11; N, 7.16%.

Cyclohexyl[(1-methylpiperazin-4-yl)methyl]phenylsilanol (9b)

In einem Scheidetrichter wurde eine auf –10 °C temperierte Suspension von 500 mg (1.28 mmol) **8** in 100 ml Ether/*n*-Hexan (1/1) vorgelegt und sodann mit 26 ml einer 0.1 *M* wässrigen NaOH-Lösung (2.6 mmol NaOH) versetzt. Nach intensivem Schütteln trennte man die wässrige Phase sofort ab, extrahierte diese noch zweimal mit Ether, vereinigte rasch die etherischen Extrakte mit der zuvor abgetrennten Ether/*n*-Hexan-Phase und extrahierte die so erhaltene organische Lösung noch einmal mit Eiswasser. Anschließend trocknete man die organische Phase über wasserfreiem Na₂SO₄, befreite bei 10 °C i. Vak. vom Lösungsmittel und kristallisierte den Rückstand aus *n*-Hexan. Die nachfolgende Umkristallisation aus *n*-Hexan lieferte 350 mg (Ausb. 86%) weiße Kristalle, Schmp. 96–97 °C (Zers.). ¹H-NMR: δ 0.8–1.9 (m, 11H; SiC₆H₁₁), 2.17 (s, 3H; NCH₃), 2.14 und 2.31 (AB-System, *J*_{AB} 14.8 Hz, 2H; SiCH₂N), 2.0–2.7 (m, 8H; CCH₂N), 5.6 (s (breit), 1H; SiOH), 7.3–7.5 und 7.5–7.65 (m, 5H; SiC₆H₅). ¹³C-NMR: δ 26.6 (C(1), SiC₆H₁₁), 26.7 (2C), 26.8, 27.8 und 27.9 (C(2) bis C(6), SiC₆H₁₁), 45.9 (NCH₃), 46.7 (SiCH₂N), 55.0 (2C) und 56.9 (2C) (CCH₂N), 127.6 (2C) (C(3)/C(5), SiC₆H₅), 129.3 (C(4), SiC₆H₅), 133.8 (2C) (C(2)/C(6), SiC₆H₅), 137.3 (C(1), SiC₆H₅). EI-MS: *m/z* 318 (20%, *M*⁺), 113 (100%, C₆H₁₃N₂⁺), u. a. Fragmente. FAB-MS: *m/z* 319 [100%, (*M* + H)⁺]. Gef.: C, 67.8; H, 9.6; N, 8.8. C₁₈H₃₀N₂O₅Si (318.5) ber.: C, 67.87; H, 9.49; N, 8.79%.

(*Chlormethyl*)cyclohexylmethoxyphenylsilan (**10**) wurde gemäß Lit. [7] hergestellt.

Cyclohexylmethoxyphenyl(piperidinomethyl)silan (11)

26.9 g (0.1 mol) **10** und 42.6 g (0.5 mol) Piperidin wurden in 100 ml Methanol gelöst. Dann rührte man 15 h unter Rückfluß, befreite unter vermindertem Druck von den leichtflüchtigen Anteilen, versetzte den Rückstand mit 200 ml Petrolether, filtrierte den Niederschlag ab, befreite das Filtrat vom Lösungsmittel und destillierte den Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne. Ausb. 26.4 g (83%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 115–117° C/0.1 Torr. ¹H-NMR: δ 1.0–1.95 (m, 17H; SiC₆H₁₁, CCH₂CH₂CH₂C von NC₅H₁₀), 2.22 und 2.28 (AB-System, J_{AB} 15.0 Hz, 2H; SiCH₂N), 2.2–2.45 (m, 4H; CCH₂N von NC₅H₁₀), 3.54 (s, 3H; OCH₃), 7.3–7.5 und 7.5–7.65 (m, 5H; SiC₆H₅). ¹³C-NMR: δ 23.9 (C(4), NC₅H₁₀), 25.5 (C(1), SiC₆H₁₁), 26.5 (2C), 26.7 (2C), 26.9, 27.9 und 28.0 (C(2) bis C(6), SiC₆H₁₁; C(3) und C(5), NC₅H₁₀), 46.2 (SiCH₂N), 51.5 (OCH₃), 58.6 (2C) (C(2) und C(6), NC₅H₁₀), 127.6 (2C), (C(3)/C(5), SiC₆H₅), 129.4 (C(4), SiC₆H₅), 134.3 (2C) (C(2)/C(6), SiC₆H₅), 135.2 (C(1), SiC₆H₅). EI-MS: *m/z* 317 (15%, M⁺), 98 (100%, CH₂NC₅H₁₀⁺), u. a. Fragmente. Gef.: C, 71.6; H, 9.9; N, 4.4; Si, 8.9. C₁₉H₃₁NOSi (317.5) ber.: C, 71.87; H, 9.84; N, 4.41; Si, 8.84%.

Cyclohexylphenyl(piperidinomethyl)silanol-hydrochlorid (12)

Eine Lösung von 6.35 g (20 mmol) **11** in 150 ml Ether wurde bei 20° C mit 2 ml Wasser versetzt und sodann 90 min bei dieser Temperatur gerührt. Man trennte die wässrige Phase ab, trocknete die etherische Lösung mit wasserfreiem Na₂SO₄ und versetzte letztere bei 0° C mit 13.5 ml einer 1.5 M etherischen HCl-Lösung (20.3 mmol HCl). Dann wurde in Analogie zur Darstellung von **8** weitergearbeitet. Die Umkristallisation des so erhaltenen Rohproduktes aus Isopropanol bei 0° C lieferte 5.5 g (Ausb. 81%) weiße blättchenförmige Kristalle, Schmp. 170–172° C (Zers.). ¹H-NMR: δ 0.9–2.9 und 3.35–3.6 (m, 23H; SiC₆H₁₁, SiCH₂NC₅H₁₀), 6.0 (s (breit), 1H; SiOH), 7.35–7.45 und 7.6–7.65 (m, 5H; SiC₆H₅), 11.1 (Zentrum eines breiten, symmetrischen Signals; NH). ¹³C-NMR: δ 21.4 (C(4), NC₅H₁₀), 23.1 und 23.2 (C(3) und C(5), NC₅H₁₀), 26.2 (C(1), SiC₆H₁₁), 26.2 (2C), 26.4, 27.4 und 27.5 (C(2) bis C(6), SiC₆H₁₁), 46.4 (SiCH₂N), 55.6 und 58.6 (C(2) und C(6); NC₅H₁₀), 128.2 (2C) (C(3)/C(5), SiC₆H₅), 130.2 (C(4), SiC₆H₅), 133.6 (2C) (C(2)/C(6), SiC₆H₅), 134.3 (C(1), SiC₆H₅). FAB-MS: *m/z* 304 (100%, M⁺ des Kations). Gef.: C, 63.6; H, 8.9; Cl, 10.5; N, 4.1; Si, 8.1. C₁₈H₃₀ClNOSi (340.0) ber.: C, 63.59; H, 8.89; Cl, 10.43; N, 4.21; Si, 8.26%.

Cyclohexylphenyl(piperidinomethyl)silanol (13)

In einem Scheidetrichter wurden bei Raumtemperatur 510 mg (1.50 mmol) **12** in 200 ml Wasser gelöst. Man überschichtete diese Lösung mit 200 ml Ether (temperiert auf –20° C), versetzte mit 15 ml einer auf ca. 20° C temperierten wässrigen NaOH-Lösung (1.50 mmol NaOH) und schüttelte dann kräftig über eine Zeitspanne von 30 s. Die wässrige Phase wurde sofort abgetrennt (zügige Arbeitsweise bei allen Teilschritten der Aufarbeitung!) und die etherische Lösung mehrmals mit Eiswasser gewaschen und sodann über Na₂SO₄ getrocknet. Man befreite bei 10° C unter vermindertem Druck vom Ether, löste den Rückstand sofort in 10 ml n-Pentan und kühlte die so erhaltene Lösung zwecks Kristallisation des Produktes sofort auf –50° C ab. Es wurden 310 mg (Ausb. 68%) weiße Kristalle erhalten, Schmp. 74–75° C (Zers.). ¹H-NMR: δ 0.8–1.9 (m, 17H; SiC₆H₁₁, CCH₂CH₂CH₂C von NC₅H₁₀), 2.1–2.5 (m, 4H; CCH₂N), 2.10 und 2.28 (AB-System, J_{AB} 14.8 Hz, 2H;

SiCH₂N), 5.2 (s, 1H; SiOH), 7.3–7.4 und 7.5–7.7 (m, 5H; SiC₆H₅). ¹³C-NMR: δ 23.7 (C(4), NC₅H₁₀), 26.8 (C(1), SiC₆H₁₁), 26.0 (2C), 26.7, 26.8, 26.9 und 27.9 (2C) (C(2) bis C(6), SiC₆H₁₁; C(3) und C(5), NC₅H₁₀), 47.4 (SiCH₂N), 58.5 (2C) (C(2) und C(6), NC₅H₁₀), 127.6 (2C) (C(3)/C(5), SiC₆H₅), 129.1 (C(4), SiC₆H₅), 133.8 (2C) (C(2)/C(6), SiC₆H₅), 137.7 (C(1), SiC₆H₅). EI-MS: *m/z* 303 (17%, *M*⁺), 98 (100%, CH₂NC₅H₁₀⁺), u. a. Fragmente. FAB-MS: *m/z* 304 [100%, (*M* + H⁺)]. Gef.: C, 71.4; H, 9.6; N, 4.6; Si, 9.3. C₁₈H₂₉NOSi (303.5) ber.: C, 71.23; H, 9.63; N, 4.61; Si, 9.25%.

Dank

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und der Bayer AG, Leverkusen und Wuppertal-Elberfeld, für großzügige Chemikalienspenden. Herrn Dr. H.-M. Schiebel, Techn. Univ. Braunschweig, gilt unser Dank für die Durchführung der FAB-MS-Messungen.

Literatur

- 1 R. Tacke und B. Becker, *Main Group Met. Chem.*, 10 (1987) 169.
- 2 H.E. Zaugg, R.J. Michaels, H.J. Glenn, L.R. Swett, M. Freifelder, G.R. Stone and A.W. Weston, *J. Am. Chem. Soc.*, 80 (1958) 2763.
- 3 G. Lambrecht, E. Mutschler, U. Moser, J. Riotte, M. Wagner, J. Wess, G. Gmelin, R. Tacke und H. Zilch, in S. Cohen und M. Sokolovsky (Hrsg.), *International Symposium on Muscarinic Cholinergic Mechanisms*, Freund Publishing House Ltd., London 1987, S. 245–253.
- 4 M. Waelbroeck, M. Tastenoy, J. Camus, G. Lambrecht, E. Mutschler, C. Strohmann, H. Zilch, R. Tacke und J. Christophe, *Br. J. Pharmacol.*, Publikation in Vorbereitung.
- 5 E. Mutschler, G. Gmelin, U. Moser, J. Wess und G. Lambrecht, in M.J. Rand und C. Raper (Hrsg.), *Pharmacology, International Congress Series No. 750*, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1987, S. 67–75.
- 6 R. Tacke und H. Zilch, *L'Actualité Chimique*, 3, (1986) 75; Nachdruck (mit einigen Fehlern in den Abbildungen) in R. Anderson, B. Arkles und G.L. Larson (Hrsg.), *Silicon Compounds, Register & Review*, 4. Aufl., Petrarch Systems Inc., Bristol, 1987, S. 47–53.
- 7 R. Tacke, J. Pikies, H. Linoh, R. Rohr-Aehle und S. Gönne, *Liebigs Ann. Chem.*, (1987) 51.
- 8 R. Tacke, M. Strecker, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, *Liebigs Ann. Chem.*, (1983) 922.
- 9 R. Tacke, H. Linoh, H. Zilch, J. Wess, U. Moser, E. Mutschler und G. Lambrecht, *Liebigs Ann. Chem.*, (1985) 2223.
- 10 H. Linoh, Dissertation, Technische Universität Braunschweig, 1983; R. Tacke, H. Linoh und M.T. Attar-Bashi, unveröffentlichte Ergebnisse.