

Sila-Pharmaka, 33¹⁾

Synthese und Eigenschaften des selektiven Antimuskarinikums Cyclohexylphenyl-(3-piperidinopropyl)silanol

Reinhold Tacke*^a, Haryanto Linoh^a, Harald Zilch^a, Jürgen Wess^b, Ulrich Moser^b, Ernst Mutschler^b und Günter Lambrecht^c

Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Universität Braunschweig^a,
Hagenring 30, D-3300 Braunschweig

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

A. Nattermann & Cie. GmbH^c, Pharmakologische Forschung,
Nattermannallee 1, D-5000 Köln 30

Eingegangen am 18. März 1985

Die Synthese des selektiven Antimuskarinikums Cyclohexylphenyl(3-piperidinopropyl)silanol (**1b**) wird beschrieben. **1b** wurde – ausgehend von (3-Chlorpropyl)trimethoxysilan – durch eine vierstufige Reaktionsfolge erhalten und als Hydrochlorid **2b** mit einer Gesamtausbeute von etwa 45% isoliert. – **1b** ist aufgrund seiner großen pharmakologischen Selektivität zu einer Standardsubstanz in der experimentellen Pharmakologie bei der Differenzierung von Muskarinrezeptoren geworden.

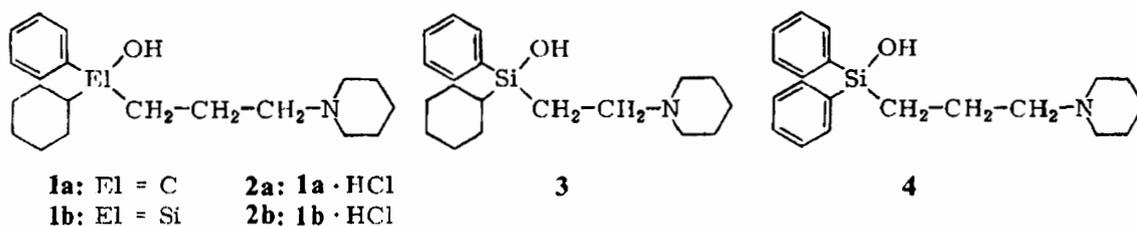
Sila-Pharmaca, 33¹⁾. – Synthesis and Properties of the Selective Antimuscarinic Agent Cyclohexylphenyl(3-piperidinopropyl)silanol

The synthesis of the selective antimuscarinic agent cyclohexylphenyl(3-piperidinopropyl)silanol (**1b**) is described. Starting with (3-chloropropyl)trimethoxysilane, **1b** was obtained by four reaction steps and isolated as hydrochloride **2b** with a total yield of about 45%. – Because of its high pharmacological selectivity **1b** has become a reference drug in experimental pharmacology for the differentiation of muscarinic receptors.

Wir berichten hier über die Synthese des selektiven Antimuskarinikums Cyclohexylphenyl(3-piperidinopropyl)silanol (**1b**, Hexahydro-Sila-Difenidol) und seines Kohlenstoff-Analogons **1a**; beide Verbindungen wurden in Form ihrer wasserlöslichen Hydrochloride **2b** bzw. **2a** dargestellt.

Das Silanol **1b**, das den bereits früher von uns beschriebenen Antimuskarinika Sila-Trihexyphenidyl²⁾ (**3**) und Sila-Difenidol^{3,4)} (**4**) strukturell sehr nahe steht, ist in jüngster Zeit aufgrund seiner selektiven pharmakologischen Eigenschaften hervorgetreten und zu einer Standardsubstanz in der experimentellen pharmakologischen Forschung bei der Differenzierung zentraler und peripherer Muskarinrezeptoren geworden^{5–10)}. Das pharmakologische

Wirkprofil von **1b** stellt sich zur Zeit folgendermaßen dar: 1) Hohe antimuskarinische Potenz und hohe Selektivität an post- und präsynaptischen Muskarinrezeptoren der glatten Muskulatur von Ileum und Blase; 2) sehr niedrige antimuskarinische Aktivität an Muskarinrezeptoren des Herzens und der Gefäßmuskulatur (post- und präsynaptisch), an Muskarinrezeptoren peripherer autonomer Ganglien und an zentralen Muskarinrezeptoren im Bereich des Hippocampus und des Cortex; 3) keine Affinität zu histaminergen H_1 -Rezeptoren und zu adrenergen α - und β -Rezeptoren.



Das Kohlenstoff-Analogon **1a** besitzt ein ähnliches Wirkprofil wie das Silanol **1b**⁵⁻⁸), jedoch ist seine Selektivität an Muskarinrezeptoren geringer; d. h. die Sila-Substitution von **1a** erhöht die pharmakologische Selektivität. Analoges hatten wir auch bei strukturverwandten C/Si-Paaren des Typs **3** beobachtet²⁾.

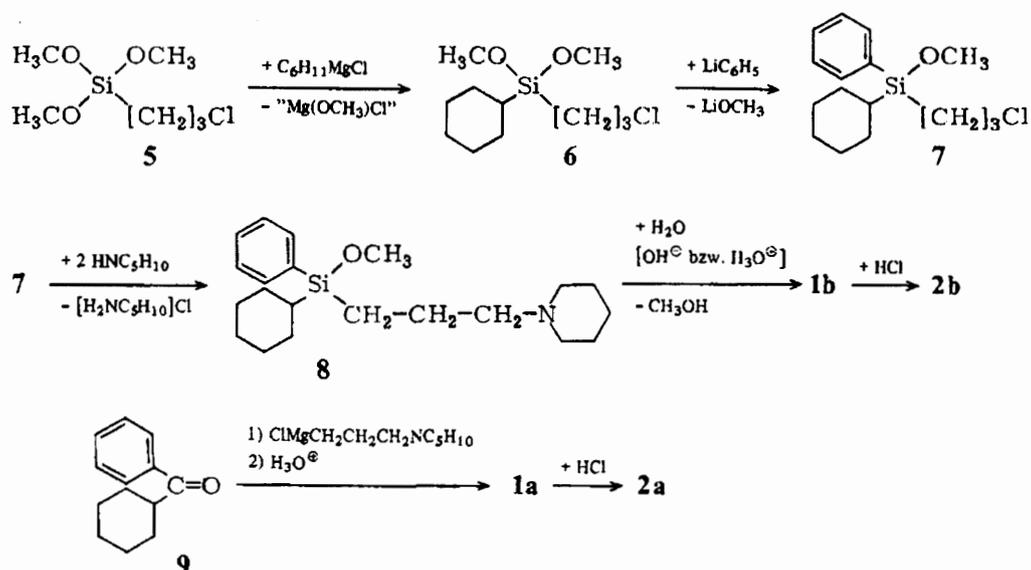
Mit dem selektiven Wirkprofil von **1b** ergeben sich in der Zukunft eventuell auch neue therapeutische Möglichkeiten bei Funktionsstörungen im Bereich des Darmes und der Blase beim Menschen, ohne stärkere antimuskarinische Nebenwirkungen an anderen Organen in Kauf nehmen zu müssen.

Die Darstellung¹¹⁾ von **1b** und **2b** gelang – ausgehend von käuflichem (3-Chlorpropyl)trimethoxysilan (**5**) – durch eine vier- bzw. fünfstufige Synthese mit einer Gesamtausbeute von etwa 45% **2b**: Durch Umsetzung von **5** mit Cyclohexylmagnesiumchlorid wurde zunächst das Cyclohexylsilan **6** (Ausbeute 71%) hergestellt, das dann mittels Phenyllithiums mit 87proz. Ausbeute in das entsprechende Phenylsilan **7** übergeführt werden konnte¹²⁾. Danach wurde **7** durch Aminolyse mit Piperidin in siedendem Methanol mit nahezu quantitativer Ausbeute in das entsprechende (3-Piperidinopropyl)silan **8** umgewandelt. Dessen basisch oder sauer katalysierte Hydrolyse (vgl. Experimenteller Teil) führte dann zu dem Silanol **1b**, das als zähes Öl isoliert und ohne weitere Reinigung durch Umsetzung mit Chlorwasserstoff in Ether in das entsprechende Hydrochlorid **2b** übergeführt wurde. Die Ausbeute an analysenreinem **2b** (bezogen auf **8**) betrug nach Umkristallisieren aus 2-Propanol 74 bzw. 76%.

Das für pharmakologische Vergleichszwecke benötigte, bereits bekannte¹³⁾ Kohlenstoff-Analogon **2a** wurde – abweichend von der in der Literatur beschriebenen Methode – durch Umsetzung von Cyclohexylphenylketon (**9**) mit (3-Piperidinopropyl)magnesiumchlorid zu **1a** und dessen anschließende Umsetzung mit Chlorwasserstoff in Ether dargestellt. Die Gesamtausbeute betrug 73%.

Die Silane **6–8** sind farblose, im Vakuum unzersetzt destillierbare und in gängigen organischen Solvenzien lösliche Verbindungen, die sich problemlos handhaben lassen. Die Verbindungen **7** und **8** besitzen eine bemerkenswerte Beständigkeit gegen Hydrolyse, so daß ihre Isolierung durch wässrige Aufarbeitung möglich ist. Diese Stabilität wird im Falle des Methoxysilans **8** außerdem durch

die relativ drastischen Reaktionsbedingungen deutlich, die zur Hydrolyse dieser Verbindung zu dem Silanol **1b** erforderlich sind. Das nur als Rohprodukt isolierte, in der Literatur ebenfalls noch nicht beschriebene Silanol **1b** und dessen Hydrochlorid **2b** zeichnen sich durch eine bemerkenswerte Beständigkeit gegen Kondensation zu den entsprechenden Disiloxanen aus. Beide Verbindungen erwiesen sich selbst in hochkonzentrierten Lösungen als ungewöhnlich stabil, was besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Durchführung der pharmakologischen Experimente überflüssig machte.



Auf der Grundlage des hier beschriebenen Konzeptes zur Synthese von **1b** wurde inzwischen eine größere Zahl von Derivaten (unter anderem: Variation des Amino-, Cycloalkyl- und Arylrestes) synthetisiert¹⁴⁾ – mit dem Ziel, Antimuskarinika mit einer noch größeren pharmakologischen Selektivität zu finden. Vorläufigen Ergebnissen zufolge erscheint dies möglich¹⁴⁾.

Das Silanol **1b** ist chiral und bis heute nur als Racemat pharmakologisch untersucht worden^{5–10)}. Da von Muskarinrezeptoren bekannt ist, daß sie gegenüber antimuskarinisch wirkenden Verbindungen eine hohe Stereoselektivität besitzen^{15–17)}, ist nicht auszuschließen, daß eines der beiden Enantiomere von **1b** eine noch größere pharmakologische Selektivität als das Racemat besitzt. Am Beispiel der Enantiomere des mit **1b** und **3** strukturverwandten Antimuskarinikums Cyclohexylphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silanol (Sila-Procyclidin) haben wir bereits eine solche Stereoselektivität an ilealen und kardialen Muskarinrezeptoren nachweisen können¹⁸⁾.

Unser Dank gilt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Der Fa. *Wacker-Chemie*, Burghausen, danken wir für die großzügige Bereitstellung des (3-Chlorpropyl)trimethoxysilans.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert). — Brechungsindizes: Abbé-Refraktometer der Fa. Zeiss. — $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (100 MHz, interner Standard TMS): XL-100-Gerät der Fa. Varian. — $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren (100.6 MHz, interner Standard CDCl_3): WM-400-Gerät der Fa. Bruker. — IR-Spektren: AccuLab-9-Gerät der Fa. Beckman. — Massenspektren (70 eV): CH-7-Gerät der Fa. Varian.

Die Synthesen wurden in wasserfreien Lösungsmitteln (Ausnahme: Hydrolyse von **8**) unter trockenem Stickstoff als Schutzgas durchgeführt.

1-Cyclohexyl-1-phenyl-4-piperidino-1-butanol-hydrochlorid (2a): Eine Lösung von 34.6 g (0.214 mol) 1-(3-Chlorpropyl)piperidin in 90 ml Tetrahydrofuran (THF) wurde bei 50°C innerhalb von 35 min zu 5.2 g (0.214 mol) Magnesium in 30 ml THF getropft (das Magnesium wurde zuvor durch 5 min. kräftiges Erhitzen unter N_2 aktiviert). Man rührte 1.5 h bei 50°C weiter, ließ auf Raumtemp. abkühlen, tropfte das so erhaltene Grignard-Reagenz bei Raumtemp. innerhalb von 30 min zu einer Lösung von 38.8 g (0.206 mol) Cyclohexylphenylketon (**9**) in 250 ml Ether und rührte dann 16 h bei Raumtemp. sowie 10 h unter Rückfluß weiter. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C vorsichtig mit 400 ml einer bei 0°C gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und mit Na_2SO_4 getrocknet. Man befreite i. Vak. vom Lösungsmittel, nahm den Rückstand in 500 ml Ether auf und versetzte die Lösung bei Raumtemp. langsam mit einer Lösung von 7.5 g (0.206 mol) Chlorwasserstoff in 100 ml Ether. Nach 10stdg. Stehenlassen des Reaktionsgemisches bei -20°C wurde der Niederschlag abfiltriert und aus 2-Propanol/Methanol (10:1) umkristallisiert; Ausb. 53.1 g (73%), Schmp. 247–248°C (Lit.¹³): 248°C).

Cyclohexylphenyl(3-piperidinopropyl)silanol-hydrochlorid (2b). — 1) *Durch basische Katalyse*: Eine Mischung aus 5.20 g (15 mmol) **8**, 250 ml THF und 50 ml 0.1 N Natronlauge wurde etwa 40 h ($^1\text{H-NMR}$ -Kontrolle) bei 60°C gerührt. Dann engte man i. Vak. auf etwa 1/5 des Volumens ein, versetzte mit 150 ml Wasser, extrahierte mit 300 ml Ether, trocknete den etherischen Extrakt mit Na_2SO_4 und befreite unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel. Der zähflüssige Rückstand wurde in 100 ml Ether aufgenommen und bei Raumtemp. mit 30 ml einer 0.5 N etherischen Chlorwasserstoff-Lösung (\cong 15 mmol HCl) versetzt. Nach 15 min. Rühren bei Raumtemp. wurde das ausgefallene Hydrochlorid abfiltriert und aus 2-Propanol umkristallisiert; Ausb. 4.1 g (74%, bezogen auf **8**).

2) *Durch saure Katalyse*: 5.20 g (15 mmol) **8** wurden mit 430 ml 0.5 N Salzsäure und danach mit 160 ml 2-Propanol versetzt. Man rührte die klare Lösung 16 h bei Raumtemp., stellte das Reaktionsgemisch mit 1 N Natronlauge auf pH = 8 ein, extrahierte mit 300 ml Ether und arbeitete dann wie voranstehend beschrieben auf; Ausb. 4.2 g (76%, bezogen auf **8**) farblose Kristalle mit Schmp. 207°C. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.6–1.4, 1.4–2.3 (m, 21H; SiCH_2C , SiCHC_2 und CCH_2C), 2.3–2.8, 2.8–3.1, 3.2–3.6 (m, 6H; CCH_2N), 4.9 (s, verbreitert, 1H; OH), 7.3–7.7 (m, 5H; SiC_6H_5), 11.3 (s, verbreitert, 1H; NH). — IR (CHCl_3): 3660 (OH, nichtassoziiert), ca. 3330 cm^{-1} (breit; OH, assoziiert). — MS: m/z = 331 (23%, $\text{M}^+ - \text{HCl}$), 98 (100%, $\text{CH}_2 = \text{NC}_5\text{H}_{10}^+$) und andere Fragmente. — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 10.0 (t, SiCH_2C), 17.8, 22.0, 22.5 (2C), 26.4, 26.67, 26.73 (2C), 27.7, 27.8 [alle t, CCH_2C , mit Ausnahme eines d (nicht analysiert), SiCHC_2], 52.7, 53.0 (beide t, NCH_2C von NC_5H_{10}), 59.2 (t, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 127.7 (d, 2C, *m*-C), 129.2 (d, *p*-C), 133.9 (d, 2C, *o*-C), 136.6 (s, *i*-C).

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{ClNOSi}$ (368.0) Ber. C 65.27 H 9.31 N 3.81 Si 7.63

Gef. C 65.3 H 9.3 N 3.8 Si 7.4

(3-Chlorpropyl)trimethoxysilan (**5**) stand als Handelsprodukt (Fa. Wacker-Chemie) zur Verfügung.

(3-Chlorpropyl)cyclohexyldimethoxysilan (6): Eine aus 14.6 g (0.6 mol) Magnesium und 67.6 g (0.57 mol) Cyclohexylchlorid in 200 ml Ether hergestellte Cyclohexylmagnesiumchlorid-Lösung (vgl. Lit.²⁾) wurde bei 0°C unter Rühren innerhalb von 4 h zu einer Lösung von 99.4 g (0.5 mol) 5 in 1 l Ether getropft. Man rührte das Reaktionsgemisch 15 h bei Raumtemp. und 4 h unter Rückfluß, destillierte das Lösungsmittel bei Normaldruck weitgehend ab, versetzte den Rückstand mit 500 ml Petrolether (Siedebereich 45–65°C), filtrierte den Niederschlag (Schutzgas) ab, befreite das Filtrat vom Lösungsmittel und destillierte den Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne; Ausb. 89.7 g (71%), Sdp. 72–74°C/0.1 Torr, $n_D^{20} = 1.467$. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.6–0.8 (m, 2H; SiCH₂C), 1.0–1.5, 1.5–2.0 (m, 13H; SiCHC₂ und CCH₂C), 3.52 (t, Interpretation gemäß 1. Ordnung, $J \approx 7$ Hz, 2H, CCH₂Cl), 3.56 (s, 6H; OCH₃). – MS: $m/z = 173$ (12%, M⁺ – C₃H₆Cl) und andere Fragmente.

C₁₁H₂₃ClO₂Si (250.8) Ber. C 52.67 H 9.24 Cl 14.13 Si 11.20
Gef. C 52.7 H 9.3 Cl 14.2 Si 11.1

(3-Chlorpropyl)cyclohexyl(methoxy)phenylsilan (7): Zu 38.6 g (0.154 mol) 6 in 200 ml Ether tropfte man unter Rühren und Eiskühlung innerhalb von 2 h 77 ml einer 2 M Phenyllithium-Lösung ($\cong 0.154$ mol LiC₆H₅) in Benzol/Ether (3:1) und rührte anschließend 4 h unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C vorsichtig mit 300 ml einer bei 0°C gesättigten NH₄Cl-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Lösung mit Ether extrahiert. Dann trocknete man die vereinigten etherischen Extrakte mit Na₂SO₄, befreite unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel und destillierte den Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne; Ausb. 39.8 g (87%), Sdp. 140–141°C/0.1 Torr, $n_D^{20} = 1.529$. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.9–1.5, 1.5–2.1 (m, 15H; SiCH₂C, SiCHC₂ und CCH₂C), 3.54 (t, Interpretation gemäß 1. Ordnung, $J \approx 7$ Hz, 2H; CCH₂Cl), 3.56 (s, 3H; OCH₃), 7.4–7.7 (m, 5H; SiC₆H₅). – MS: $m/z = 219$ (3%, M⁺ – C₃H₆Cl) und andere Fragmente.

C₁₆H₂₅ClOSi (296.9) Ber. C 64.73 H 8.49 Cl 11.94 Si 9.46
Gef. C 64.7 H 8.6 Cl 11.9 Si 9.4

Cyclohexyl(methoxy)phenyl(3-piperidinopropyl)silan (8): Eine Lösung von 38.6 g (0.13 mol) 7 und 33.2 g (0.39 mol) Piperidin in 70 ml Methanol wurde 16 h unter Rückfluß gerührt. Dann entfernte man die leichtflüchtigen Anteile unter vermindertem Druck, versetzte den Rückstand mit 100 ml Wasser und 300 ml Ether, trennte die etherische Phase ab, extrahierte die wässrige Lösung mehrmals mit Ether, trocknete die vereinigten etherischen Extrakte mit Na₂SO₄ und befreite vom Lösungsmittel. Die fraktionierende Vakuumdestillation des Rückstandes über eine Vigreux-Kolonne lieferte 43.1 g (96%) einer öligen Flüssigkeit mit Sdp. 147–149°C/0.1 Torr, $n_D^{20} = 1.526$. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.7–1.0, 1.0–1.3, 1.3–1.9 (m, 21H; SiCH₂C, SiCHC₂ und CCH₂C), 2.2–2.5 (m, 6H; CCH₂N), 3.56 (s, 3H; OCH₃), 7.3–7.6 (m, 5H; SiC₆H₅). – MS: $m/z = 345$ (5%, M⁺), 98 (100%, CH₂=NC₅H₁₀⁺) und andere Fragmente.

C₂₁H₃₅NOSi (345.6) Ber. C 72.98 H 10.21 N 4.05 Si 8.13
Gef. C 72.7 H 10.2 N 4.1 Si 8.2

¹⁾ 32. Mitteilung: W. S. Sheldrick, H. Linoh, R. Tacke, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, J. Chem. Soc., Dalton Trans., im Druck.

²⁾ R. Tacke, M. Strecker, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, Liebigs Ann. Chem. 1983, 922.

³⁾ R. Tacke, M. Strecker, W. S. Sheldrick, E. Heeg, B. Berndt und K. M. Knapstein, Z. Naturforsch., Teil B 34, 1279 (1979).

- ⁴⁾ L. Steiling, R. Tacke und U. Wannagat, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1554.
- ⁵⁾ E. Mutschler und G. Lambrecht, *Trends Pharmacol. Sci. Suppl.* **1984**, 39.
- ⁶⁾ G. Lambrecht, U. Moser, E. Mutschler, J. Wess, H. Linoh, M. Strecker und R. Tacke, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **325**, Suppl. R62 (1984).
- ⁷⁾ G. Lambrecht und E. Mutschler in *Proceedings from The VIIIth International Symposium on Medicinal Chemistry* (Hrsg. R. Dahlbom und J. L. G. Nilsson), Swedish Pharmaceutical Press, Uppsala 1985, im Druck.
- ⁸⁾ G. Lambrecht, H. Linoh, U. Moser, E. Mutschler, M. Strecker, R. Tacke und J. Wess in *Proceedings from The VIIIth International Symposium on Medicinal Chemistry* (Hrsg. R. Dahlbom und J. L. G. Nilsson), Swedish Pharmaceutical Press, Uppsala 1985, im Druck.
- ⁹⁾ G. Lambrecht, J. Riotte, E. Mutschler, R. Tacke und H. Zilch, Publikation in Vorbereitung.
- ¹⁰⁾ H. Fuder, G. Gmelin, R. Hammer und H. Kilbinger, persönliche Mitteilungen.
- ¹¹⁾ Vorläufige Mitteilungen: ^{11a)}Lit.⁸⁾ — ^{11b)} R. Tacke in *Organosilicon and Bioorganosilicon Chemistry: Structure, Bonding, Reactivity and Synthetic Application* (Hrsg. H. Sakurai), S. 251–262, Ellis Horwood Ltd., Chichester 1985.
- ¹²⁾ Die Einführung des Phenylrestes mit Phenylmagnesiumbromid erwies sich wegen schlechter Ausbeute an **7** als präparativ ungeeignet.
- ¹³⁾ *Badische Anilin & Soda-Fabrik*, Brit. Pat. 749156 (16. Mai 1956) [Chem. Abstr. **51**, 7414 g (1957)].
- ¹⁴⁾ R. Tacke, H. Zilch, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, unveröffentlichte Untersuchungen.
- ¹⁵⁾ G. Lambrecht, *Eur. J. Med. Chem.* **14**, 111 (1979).
- ¹⁶⁾ G. Lambrecht, *Arzneim.-Forsch.* **30** (II), 2113 (1980).
- ¹⁷⁾ R. Dahlbom in *Stereochemistry and Biological Activity of Drugs* (Hrsg. E. J. Ariëns, W. Soudijn und P. B. M. W. M. Timmermans), S. 127–142, Blackwell Scientific Publications, Oxford—London—Edinburgh—Boston—Melbourne 1983.
- ¹⁸⁾ G. Lambrecht, H. Linoh, U. Moser, E. Mutschler und R. Tacke, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **329**, Suppl. R73 (1985).

[59/85]