

Sila-Pharmaka, 26. Mitt. [1]

Darstellung und Eigenschaften potentiell curarewirksamer Silicium-Verbindungen, III

Sila-Pharmaca, 26th Communication [1]

Preparation and Properties of Silicon Compounds with Potential Curare-Like Activity, III

Reinhold Tacke*, Haryanto Linoh**, Moayad T. Attar-Bashi***

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

William S. Sheldrick****, Ludger Ernst

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

Roland Niedner und Joachim Frohnecke

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität Braunschweig,
Mendelssohnstraße 1, D-3300 Braunschweig

Z. Naturforsch. **37b**, 1461–1471 (1982); eingegangen am 19. April 1982

Silicon Compounds, Curare-Like Activity, X-ray, Conformational Analyses,
Structure-Activity Relationships

The potentially curare-like silicon compounds **8a–8f** were synthesized and investigated with respect to their structure-activity relationships. The conformations of the compounds in the solid state and in solution were studied by X-ray diffraction analysis (**8a–8e**) and ^1H NMR spectroscopy (**8a–8f**), respectively. The muscle relaxing properties of **8a–8f** were investigated on the mouse. The observed structure-activity relationships are not in accordance with the classical "14 Å model" for neuromuscular blocking agents.

Einführung

Zur Prüfung der Gültigkeit und Leistungsfähigkeit des klassischen „14Å-Modells der Curare-Wirkung“ haben wir bereits früher die muskelrelaxierenden Silicium-Verbindungen **1a–1c** und **2a–2c** sowie verschiedene hiervon abzuleitende Derivate synthetisiert und hinsichtlich ihrer Struktur-Wirkungs-Beziehungen untersucht [2, 3]. Die Verbindungen **1c** und **2c** sind hierbei als Si,Si,Si',Si'-Tetramethyldisila-Derivate des Decamethoniumiodids (**3**) aufzufassen. Auf der Grundlage der in Lit. [2] und [3] beschriebenen experimentellen Befunde ließen sich seinerzeit unter Annahme bestimmter Voraussetzungen keine grundlegenden Einwände gegen das 14Å-Modell machen. Die beobachteten

Si,Si,Si',Si'-Tetramethyldisila-Substitutionseffekte konnten in dieses Bild eingefügt werden. Gleichwohl blieb eine Reihe von Fragen offen, die zu weiteren Untersuchungen herausforderte. Das Studium der Struktur-Wirkungs-Beziehungen von **8a–8f** ließ hierbei Fortschritte erwarten, weshalb die Synthese dieser bisher noch nicht beschriebenen Verbindungen in Angriff genommen wurde. Konformationsuntersuchungen an den kristallinen Substanzen (Röntgenstrukturanalysen) und ihren Lösungen (^1H -NMR-Spektroskopie) einerseits sowie pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen andererseits sollten Aufschluß über die Struktur-Wirkungs-Beziehungen und damit über die Gültigkeit des 14Å-Modells liefern.

Synthesen

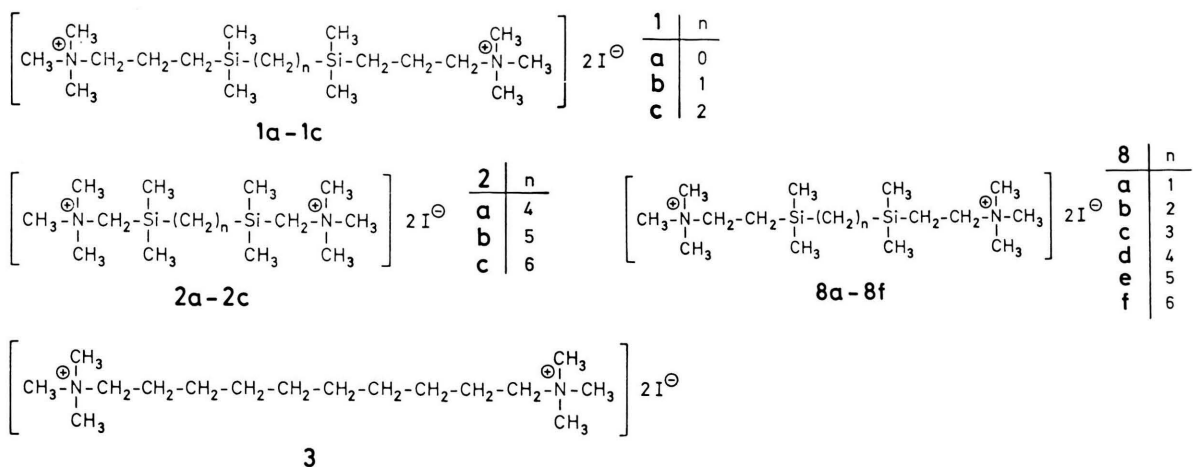
Die Zielverbindungen **8a–8f** wurden – ausgehend von den bekannten difunktionellen Chlorsilanen **4a–4c** bzw. **5** – durch eine dreistufige Synthese erhalten: Im ersten Schritt wurden die mit Ausnahme von **6a** bisher noch nicht beschriebenen

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

** Mit Auszügen aus der geplanten Dissertation von H. Linoh.

*** Stipendiat der Alexander-von-Humboldt-Stiftung.

**** Durchführung der Röntgenstrukturanalysen.

Tab. I. Dargestellte Verbindungen **6**, **7** und **8**.

Nr.	Name	Sdp.[°C/Torr] (n_D^{20})	Ausb. [%] ^a	Summenformel (Molmasse) ^b	Elementaranalyse [%]					
					C	H	I	N	Si	
6a	Bis[dimethyl(vinyl)silyl]methan	36–37/5 ^c (1,450)	74	C ₉ H ₂₀ Si ₂ (184,4)						
6b	1.2-Bis[dimethyl(vinyl)silyl]ethan	50–51/5 (1,450)	75	C ₁₀ H ₂₂ Si ₂ (198,5)	Ber. 60,52	11,17	–	–	28,30	
6c	1.3-Bis[dimethyl(vinyl)silyl]propan	63–64/5 (1,449)	74	C ₁₁ H ₂₄ Si ₂ (212,5)	Gef. 59,8	11,1	–	–	28,4	
6d	1.4-Bis[dimethyl(vinyl)silyl]butan	58–59/1 (1,452)	63	C ₁₂ H ₂₆ Si ₂ (226,5)	Ber. 62,18	11,38	–	–	26,44	
6e	1.5-Bis[dimethyl(vinyl)silyl]pentan	75–76/1 (1,453)	72	C ₁₃ H ₂₈ Si ₂ (240,5)	Gef. 62,0	11,4	–	–	26,4	
6f	1.6-Bis[dimethyl(vinyl)silyl]hexan	90–91/1 (1,455)	81	C ₁₄ H ₃₀ Si ₂ (254,6)	Ber. 63,63	11,57	–	–	24,80	
7a	N,N'-(3.3.5.5-Tetramethyl-3.5-disilahepta- methylen)bis[dimethylamin]	66–67/0,003 (1,461)	93	C ₁₃ H ₃₄ N ₂ Si ₂ (274,6)	Gef. 63,6	11,5	–	–	24,5	
7b	N,N'-(3.3.6.6-Tetramethyl-3.6-disilaoceta- methylen)bis[dimethylamin]	72–73/0,003 (1,459)	94	C ₁₄ H ₃₆ N ₂ Si ₂ (288,6)	Ber. 64,91	11,73	–	–	23,35	
7c	N,N'-(3.3.7.7-Tetramethyl-3.7-disilanona- methylen)bis[dimethylamin]	78–79/0,003 (1,458)	93	C ₁₅ H ₃₈ N ₂ Si ₂ (302,6)	Gef. 64,4	11,7	–	–	23,3	
7d	N,N'-(3.3.8.8-Tetramethyl-3.8-disiladeca- methylen)bis[dimethylamin]	84–86/0,003 (1,460)	93	C ₁₆ H ₄₀ N ₂ Si ₂ (316,7)	Ber. 66,06	11,88	–	–	22,07	
7e	N,N'-(3.3.9.9-Tetramethyl-3.9-disilaundeca- methylen)bis[dimethylamin]	90–92/0,003 (1,460)	91	C ₁₇ H ₄₂ N ₂ Si ₂ (330,7)	Gef. 66,8	11,8	–	–	21,9	
7f	N,N'-(3.3.10.10-Tetramethyl-3.10-disiladode- camethylen)bis[dimethylamin]	96–97/0,003 (1,461)	91	C ₁₈ H ₄₄ N ₂ Si ₂ (344,7)	Ber. 61,74	12,80	–	10,20	20,46	
8a	N,N'-(3.3.5.5-Tetramethyl-3.5-disilahepta- methylen)bis[trimethylammoniumiodid]	Schmp. 277 °C (CH ₃ OH/ <i>i</i> -C ₃ H ₇ OH)	96	C ₁₅ H ₄₀ I ₂ N ₂ Si ₂ (558,5)	Ber. 58,26	12,57	–	9,71	19,46	
8b	N,N'-(3.3.6.6-Tetramethyl-3.6-disilaoceta- methylen)bis[trimethylammoniumiodid]	Schmp. 275 °C (CH ₃ OH/ <i>i</i> -C ₃ H ₇ OH)	97	C ₁₆ H ₄₂ I ₂ N ₂ Si ₂ (572,5)	Gef. 58,2	12,5	–	9,5	19,6	
8c	N,N'-(3.3.7.7-Tetramethyl-3.7-disilanona- methylen)bis[trimethylammoniumiodid]	Schmp. 272–273 °C (CH ₃ OH/ <i>i</i> -C ₃ H ₇ OH)	97	C ₁₇ H ₄₄ I ₂ N ₂ Si ₂ (586,5)	Ber. 59,53	12,65	–	9,26	18,56	
8d	N,N'-(3.3.8.8-Tetramethyl-3.8-disiladeca- methylen)bis[trimethylammoniumiodid]	Schmp. 287 °C (CH ₃ OH/ <i>i</i> -C ₃ H ₇ OH)	95	C ₁₈ H ₄₆ I ₂ N ₂ Si ₂ (600,6)	Gef. 59,3	12,8	–	9,2	18,5	
8e	N,N'-(3.3.9.9-Tetramethyl-3.9-disilaundeca- methylen)bis[trimethylammoniumiodid]	Schmp. 289–290 °C (CH ₃ OH/ <i>i</i> -C ₃ H ₇ OH)	97	C ₁₉ H ₄₈ I ₂ N ₂ Si ₂ (614,6)	Ber. 60,69	12,73	–	8,85	17,74	
8f	N,N'-(3.3.10.10-Tetramethyl-3.10-disiladode- camethylen)bis[trimethylammoniumiodid]	Schmp. 283–284 °C (CH ₃ OH/ <i>i</i> -C ₃ H ₇ OH)	96	C ₂₀ H ₅₀ I ₂ N ₂ Si ₂ (628,6)	Gef. 60,9	13,0	–	8,8	17,4	
					Ber. 61,7	13,1	–	8,5	16,9	
					Ber. 62,72	12,86	–	8,13	16,29	
					Gef. 62,5	13,0	–	8,3	16,1	
					Ber. 32,26	7,22	45,45	5,02	10,06	
					Gef. 32,3	7,3	45,4	5,1	9,9	
					Ber. 33,57	7,39	44,33	4,89	9,81	
					Gef. 33,3	7,5	44,5	4,8	9,9	
					Ber. 34,81	7,56	43,27	4,78	9,58	
					Gef. 34,6	7,6	43,3	4,7	10,0	
					Ber. 36,00	7,72	42,26	4,66	9,35	
					Gef. 35,6	7,9	42,4	4,6	9,1	
					Ber. 37,13	7,87	41,30	4,56	9,14	
					Gef. 36,6	7,8	41,4	4,5	9,1	
					Ber. 38,21	8,02	40,38	4,46	8,94	
					Gef. 37,6	7,9	40,1	4,4	9,0	

^a Die Ausbeuten beziehen sich auf einmal destilliertes bzw. kristallisiertes, ¹H-NMR-spektroskopisch reines Produkt. Für analytische Zwecke wurde noch einmal redestilliert bzw. umkristallisiert;

^b Mit Ausnahme der Verbindungen **8** durch das Molekölion im Massenspektrum (vgl. Tab. III) belegt;

^c Lit. [6]; Sdp. 53 °C/11 Torr, n_D^{20} 1,4504.

α,ω -Bis[dimethyl(vinyl)silyl]alkane **6a–6f** hergestellt, indem man **4a–4c** mit Vinylmagnesiumchlorid (\rightarrow Synthese von **6a–6c**) bzw. Chlor(vinyl)dimethylsilan (**5**) mit den difunktionellen Grignard-Reagenzien $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_n\text{MgBr}$ ($n = 4,5,6$; \rightarrow Synthese von **6d–6f**) umsetzte. Die hierbei erzielten Ausbeuten lagen zwischen 63 und 81 %. Anschließend wurden die difunktionellen Vinylsilane **6a–6f** durch Addition von Dimethylamin unter Katalyse von $\text{LiN}(\text{CH}_3)_2$ mit über 90-proz. Ausbeute in die entsprechenden Diamine **7a–7f** überführt. Diese ließen sich dann mit Methyljodid in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ nahe-

zu quantitativ zu den Ammoniumsalzen **8a–8f** quaternieren. Letztere konnten problemlos durch Umkristallisation als analysenreine, für pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen geeignete Proben gewonnen werden. Die Kristallqualität von **8a–8e** war geeignet, diese Verbindungen einer Röntgenstrukturanalyse zuzuführen. Im Falle von **8f** gelang dies bisher nicht, wenngleich die Lösungsmittelsysteme zum Ziehen guter Einkristalle vielfältig variiert wurden. Auch durch einen Anionenaustausch (I^\ominus gegen $\text{CH}_3\text{OSO}_3^\ominus$) konnte die Kristallqualität nicht entscheidend verbessert werden.

Tab. II. ^1H -NMR-Daten^a der dargestellten Verbindungen **6**, **7** und **8**.

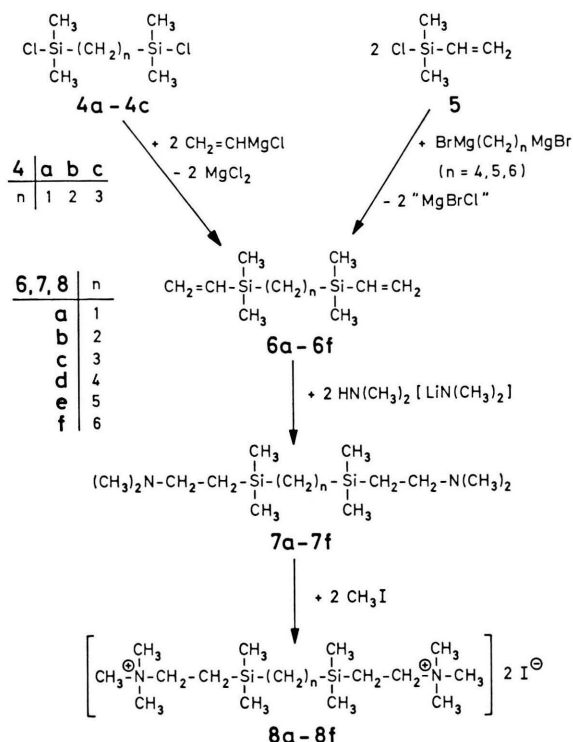
Nr.	Lösungs- mittel ^b	SiCH_2Si	SiCH_3	$\text{SiCH}_2\text{C}(\text{Si})$	$\text{SiCH}_2\text{C}(\text{C})$	$\text{SiCH}_2\text{C}(\text{C})$ + $\text{SiCH}_2\text{C}(\text{N})$	$\text{SiCH}_2\text{C}(\text{N})$	CCH_2C	NCH_3	NCH_2C	$\text{SiCH}=\text{CH}_2$
6a	CCl_4	–0,14 (s, 2 H)	0,11 (s, 12 H)	–	–	–	–	–	–	–	5,5–6,3 (m, 6 H)
6b	CCl_4	–	0,03 (s, 12 H)	0,45 (s, 4 H)	–	–	–	–	–	–	5,5–6,3 (m, 6 H)
6c	CCl_4	–	0,04 (s, 12 H)	–	0,5–0,7 (m, 4 H)	–	–	1,2–1,5 (m, 2 H)	–	–	5,5–6,3 (m, 6 H)
6d	CCl_4	–	0,03 (s, 12 H)	–	0,4–0,7 (m, 4 H)	–	–	1,2–1,5 (m, 4 H)	–	–	5,5–6,3 (m, 6 H)
6e	CCl_4	–	0,03 (s, 12 H)	–	0,4–0,7 (m, 4 H)	–	–	1,2–1,4 (m, 6 H)	–	–	5,5–6,3 (m, 6 H)
6f	CCl_4	–	0,03 (s, 12 H)	–	0,4–0,7 (m, 4 H)	–	–	1,2–1,4 (m, 8 H)	–	–	5,5–6,3 (m, 6 H)
7a	CCl_4	–0,29 (s, 2 H)	0,01 (s, 12 H)	–	–	–	0,67 (m ^c , 4 H)	–	2,09 (s, 12 H)	2,22 (m ^d , 4 H)	–
7b	CCl_4	–	–0,04 (s, 12 H)	0,37 (s, 4 H)	–	–	0,67 (m ^c , 4 H)	–	2,10 (s, 12 H)	2,22 (m ^d , 4 H)	–
7c	CCl_4	–	–0,02 (s, 12 H)	–	–	0,4–0,8 (m, 8 H)	–	1,2–1,5 (m, 2 H)	2,11 (s, 12 H)	2,22 (m ^d , 4 H)	–
7d	CCl_4	–	–0,03 (s, 12 H)	–	–	0,4–0,8 (m, 8 H)	–	1,2–1,5 (m, 4 H)	2,10 (s, 12 H)	2,22 (m ^d , 4 H)	–
7e	CCl_4	–	–0,04 (s, 12 H)	–	–	0,4–0,8 (m, 8 H)	–	1,2–1,4 (m, 6 H)	2,11 (s, 12 H)	2,22 (m ^d , 4 H)	–
7f	CCl_4	–	–0,02 (s, 12 H)	–	–	0,4–0,8 (m, 8 H)	–	1,2–1,4 (m, 8 H)	2,11 (s, 12 H)	2,22 (m ^d , 4 H)	–
8a	CD_3OD	0,13 (s, 2 H)	0,20 (s, 12 H)	–	–	–	1,13 (m ^c , 4 H)	–	3,16 (s, 18 H)	3,60 (m ^d , 4 H)	–
8b	CD_3OD	–	0,13 (s, 12 H)	0,61 (s, 4 H)	–	–	1,16 (m ^c , 4 H)	–	3,16 (s, 18 H)	3,56 (m ^d , 4 H)	–
8c	CD_3OD	–	0,12 (s, 12 H)	–	0,7–0,9 (m, 4 H)	–	1,13 (m ^c , 4 H)	1,3–1,6 (m, 2 H)	3,16 (s, 18 H)	3,53 (m ^d , 4 H)	–
8d	CD_3OD	–	0,11 (s, 12 H)	–	0,5–0,8 (m, 4 H)	–	1,11 (m ^c , 4 H)	1,3–1,5 (m, 4 H)	3,16 (s, 18 H)	3,53 (m ^d , 4 H)	–
8e	CD_3OD	–	0,11 (s, 12 H)	–	0,5–0,8 (m, 4 H)	–	1,11 (m ^c , 4 H)	1,3–1,5 (m, 6 H)	3,11 (s, 18 H)	3,52 (m ^d , 4 H)	–
8f	CD_3OD	–	0,11 (s, 12 H)	–	0,5–0,8 (m, 4 H)	–	1,11 (m ^c , 4 H)	1,3–1,5 (m, 8 H)	3,11 (s, 18 H)	3,49 (m ^d , 4 H)	–

^a Die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte angegeben;

^b Die Konzentrationen betrugen 90–100 mg/ml (**6**, **7**) bzw. 40–50 mg/ml (**8**). Alle Lösungsmittel enthielten zusätzlich 2,5 Vol.-% Benzol als Locksubstanz. Als interner Standard diente TMS;

^c Zentrum des AA'-Teils eines AA'BB'-Systems;

^d Zentrum des BB'-Teils eines AA'BB'-Systems.



Die physikalischen Eigenschaften der neu dargestellten Verbindungen sind in Tab. I zusammengefaßt. Ihre Strukturen wurden durch Elementaranalysen (Tab. I), ^1H -NMR-Spektren (Tab. II) und – mit Ausnahme der Ammoniumsalze **8a–8f** – durch Massenspektren (Tab. III) sichergestellt. Für **8a–8e** liegen darüber hinaus Röntgenstrukturanalysen vor.

Tab. III. Ausgewählte MS-Daten^a der dargestellten Verbindungen **6** und **7**.

Nr.	Peak höchster Masse	Basispeak
6a	184 (M^+)	169 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$]
6b	198 (M^+)	85 [$(\text{CH}_3)_2\text{SiCH}=\text{CH}_2$] ⁺
6c	212 (M^+)	85 [$(\text{CH}_3)_2\text{SiCH}=\text{CH}_2$] ⁺
6d	226 (M^+)	85 [$(\text{CH}_3)_2\text{SiCH}=\text{CH}_2$] ⁺
6e	240 (M^+)	85 [$(\text{CH}_3)_2\text{SiCH}=\text{CH}_2$] ⁺
6f	254 (M^+)	85 [$(\text{CH}_3)_2\text{SiCH}=\text{CH}_2$] ⁺
7a	274 (M^+)	58 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2$] ⁺
7b	288 (M^+)	58 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2$] ⁺
7c	302 (M^+)	58 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2$] ⁺
7d	316 (M^+)	58 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2$] ⁺
7e	330 (M^+)	58 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2$] ⁺
7f	344 (M^+)	58 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2$] ⁺

^a m/e -Werte, Zuordnung in Klammern ($\text{M}^+ = \text{Molekulation}$).

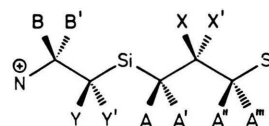
Röntgenstrukturanalysen

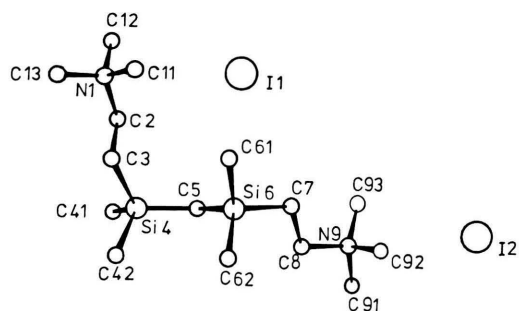
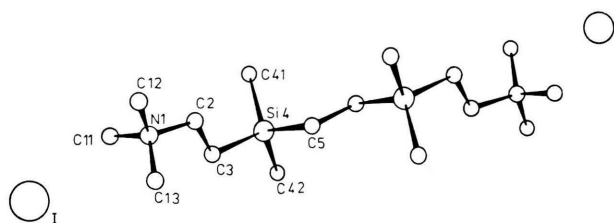
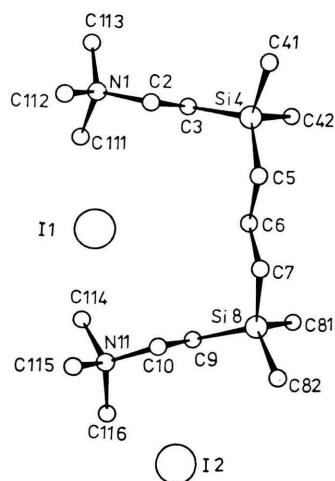
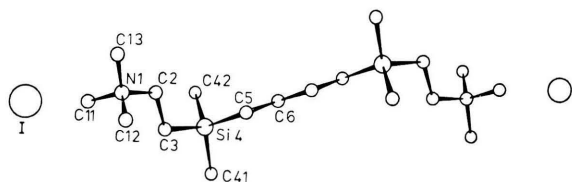
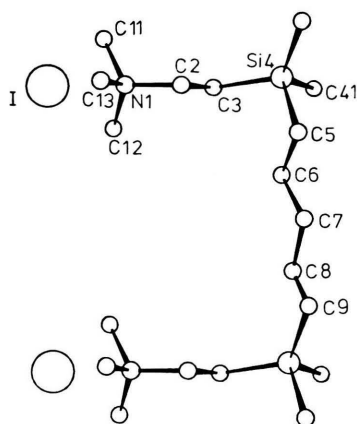
Die röntgenstrukturanalytisch ermittelten Konformationen und intramolekularen N...N-Abstände der Kationen von **8a–8e** sind in Tab. IV zusammengefaßt. Eine perspektivische Darstellung der Molekülstrukturen findet sich in den Abbildungen 1–5.

Das bemerkenswerteste Ergebnis ist die Tatsache, daß keines der Kationen in der *all-anti*-Konformation vorliegt: Bezüglich der Si–C-Bindungen im N–CH₂–CH₂–Si-Fragment wurde in allen Fällen eine *gauche*- bzw. *gauche*[–]-Konformation beobachtet. In **8c** und **8e** liegt darüber hinaus auch bezüglich der Si–C-Bindungen in der Si–(CH₂)_n–Si-Einheit eine *gauche*- bzw. *gauche*[–]-Anordnung vor, was zu einer U-förmigen Gestalt der Kationen führt. Im Falle von **8a** – es besitzt ebenso wie **8c** und **8e** eine ungerade Anzahl von CH₂-Gruppen zwischen den beiden Si-Atomen – ist eine solche U-Struktur aus sterischen Gründen nicht möglich, und man beobachtet bezüglich der Si–C-Bindungen im Si–CH₂–Si-Fragment anstelle von zwei *gauche*-Konformationen nur eine. Ansonsten liegen in den Ketten von **8a–8e** erwartungsgemäß nur *anti*-Konformationen vor. Die Kationen von **8b** und **8d** – ihre Si-Atome sind durch eine gerade Anzahl von CH₂-Gruppen miteinander verbunden – besitzen ein kristallographisches Inversionszentrum. Die Analyse der Gitterstrukturen von **8a–8e** ergibt, daß die Iodid-Ionen der Verbindungen in allen Fällen von jeweils vier Stickstoffatomen umgeben sind, die einen verzerrten Tetraeder miteinander ausbilden.

^1H -NMR-spektroskopische Konformationsanalysen

Durch die Analyse der ^1H -NMR-Spektren von **8a–8f** konnten Aussagen bezüglich der Konformationen dieser Moleküle in Lösung erhalten werden. Wegen fehlender Spin-Kopplungs-Informationen des Si–(CH₂)_n–Si-Teils von **8a** ($n=1$) und **8b** ($n=2$) und wegen der unzureichenden Anzahl aufgelöster Linien in den Spektren der Si–(CH₂)_n–Si-Fragmente von **8d** ($n=4$), **8e** ($n=5$) und **8f** ($n=6$) mußte sich die Analyse bei diesen Verbindungen auf die N–CH₂–CH₂–Si-Einheiten beschränken, während für **8c** auch das Spektrum des Si–(CH₂)₃–Si-Frag-



Abb. 1. Perspektivische Darstellung der Molekülstruktur von **8a** mit Angabe des Numerierungssystems.Abb. 2. Perspektivische Darstellung der Molekülstruktur von **8b** mit Angabe des Numerierungssystems.Abb. 3. Perspektivische Darstellung der Molekülstruktur von **8c** mit Angabe des Numerierungssystems.Abb. 4. Perspektivische Darstellung der Molekülstruktur von **8d** mit Angabe des Numerierungssystems.Abb. 5. Perspektivische Darstellung der Molekülstruktur von **8e** mit Angabe des Numerierungssystems.Tab. IV. Experimentell durch Röntgenstrukturanalyse ermittelte Konformationen und intramolekulare N...N-Abstände von **8a–8e**^a.

Nr.	Konformation	d(N...N) [Å]
8a	<i>aggag-a</i>	9,312
8b	<i>agaaag-a</i>	11,472
8c	<i>aggag-g-a</i>	7,408
8d	<i>agaaaaag-a</i>	13,501
8e	<i>aggaaaag-g-a</i>	7,747

^a Die Konformationen der einzelnen C-C- und Si-C-Bindungen der Ketten sind fortlaufend angegeben, beginnend und endend mit den beiden jeweils äußeren C-C-Bindungen. Abkürzungen: *a anti*, *g gauche*, *g- gauche* mit entgegengesetztem Vorzeichen.

Tab. V. H,H-Kopplungskonstanten in **8e** (CD₃OD-Lösung)^{a,b}.

Si-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Si-Teil	N-CH ₂ -CH ₂ -Si-Teil
$J_{AA''} = J_{A'A'''} \approx$	$J_{BB'} \approx J_{YY'}: -12,8 \text{ Hz}$
$J_{AA'''} = J_{A'A''}: 0 \text{ Hz}^c$	$J_{BY} = J_{B'Y'}: 4,3 \text{ Hz}$
$J_{AA'} = J_{A'A'''}: -14,5 \text{ Hz}$	$J_{BY'} = J_{B'Y}: 14,5 \text{ Hz}$
$J_{XX'}: -13,6 \text{ Hz}$	r.m.s.-Fehler ^d : 0,03 Hz
$J_{AX} = J_{A'X'}: 5,1 \text{ Hz}$	
$J_{AX'} = J_{A'X}: 11,6 \text{ Hz}$	
r.m.s.-Fehler ^d : 0,12 Hz	

^a Analysiert mit LAOCN3 (QCPE Nr. 111); „wahrscheinliche“ Fehler für die Parameter nach LAOCN3: < 0,03 Hz für den Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si-Teil, 0,01 Hz für den N-CH₂-CH₂-Si-Teil.

^b **8e** zeigt in D₂O den gleichen Habitus des ¹H-NMR-Spektrums wie in CD₃OD.

^c Kopplungen über vier Bindungen nicht aufgelöst.

^d Zwischen experimentell bestimmten und berechneten Linienlagen.

menten im Hinblick auf die H,H-Kopplungskonstanten interpretierbar war. Die J_{HH} -Werte der N-CH₂-CH₂-Si-Einheit waren in allen sechs Verbindungen identisch, so daß sich die Diskussion auf die vollständig analysierte Verbindung **8c** beschränken kann.

Tab. V enthält die geminalen und vicinalen Kopplungskonstanten des AA'A''A'''XX'-Spinsystems der Si-(CH₂)₃-Si-Kette und des BB'YY'-Systems der N-CH₂-CH₂-Si-Einheit. Zur Ableitung der Populationen der *anti*- und *gauche*-Konformeren bezüglich der SiCH_AH_A'-CH_XH_X'C-Bindungen und ihrem CCH_XH_X'-CH_A'H_A'''Si-Äquivalent wurde die von uns früher [4] beschriebene Berechnungsmethode herangezogen, in die neben den vicinalen H,H-Kopplungskonstanten die Huggins-Elektro negativitäten [5] von C (2,60) und Si (1,90) eingehen. Damit ergibt sich für die genannten Bindungen ein Anteil des *anti*-Konformeren von 78% und der beiden enantiomeren *gauche*-Konformeren von je 11%. Entsprechend genaue Angaben können für die Konformeren an der NCH_BH_B'-CH_YH_Y'Si-Bindung nicht gemacht werden, da kein Zahlenwert für die Huggins-Elektro negativität des positiv geladenen Stickstoffatoms zur Verfügung steht. Die äußerst große Differenz zwischen den beiden vicinalen Kopplungskonstanten an dieser Bindung beweist jedoch, daß hier fast ausschließlich die *anti*-Konformation eingenommen wird.

Pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen

Um Aussagen über die Stärke der muskelrelaxierenden Aktivität von **8a–8f** zu erhalten, wurden die mittleren tödlichen Dosen (LD₅₀) dieser Verbindungen an der Maus (i.v. Applikation) bestimmt. Die entsprechenden LD₅₀-Werte sind in Tab. VI zusammengefaßt. Danach ergibt sich für

Tab. VI. LD₅₀-Werte von **8a–8f** nach intravenöser Applikation an der Maus^a.

Nr.	LD ₅₀ [mg/kg]	LD ₅₀ [μmol/kg]	b	χ ²	FG
8a	6,46 (6,07–6,87)	11,57 (10,87–12,30)	31,2	0,003	1
8b	4,47 (4,02–4,97)	7,81 (7,02–8,68)	12,8	1,572	2
8c	3,11 (2,82–3,43)	5,30 (4,81–5,85)	16,4	2,808	1
8d	6,80 (6,48–7,15)	11,32 (10,79–11,91)	96,3	0,042	1
8e	4,60 (4,23–5,00)	7,48 (6,88–8,14)	19,1	0,039	2
8f	5,01 (4,72–5,32)	7,97 (7,51–8,46)	33,0	<0,001	1

^a Angegeben sind die 95%-Vertrauensgrenzen (in Klammern), sowie die Steigung b der Dosis-Letali t ä t sgeraden, χ² als Güte der Anpassung und die Freiheitsgrade FG.

die untersuchten Substanzen eine größenordnungs m ä ß i g etwa gleiche Aktivität.

Wenngleich *in vitro*-Studien mit **8a–8f** an der Mo torischen Endplatte (*Nervus phrenicus*-Diaphragma präparat der Maus) zu genaueren Ergebnissen führen würden, so liefert die weniger aufwendige LD₅₀-Bestimmung nach intravenöser Applikation gemäß Lit. [6] doch eine gute Abschätzung der Stärke der Zwerchfellparalyse. Dies fanden wir auch durch eigene Studien mit den Verbindungen **1a–1c** und **2a–2c** bestätigt, von denen neben den bereits früher publizierten LD₅₀-Daten [3] nun auch die Ergebnisse von *in vitro*-Untersuchungen vorliegen. Die entsprechenden ED₅₀-Werte sind in Tab. VII zusammengestellt. Dort findet sich auch der Wert für Verbindung **8d**, die stellvertretend für **8a–8f** zur Ermittlung der Größenordnung untersucht wurde.

Aus den Vergiftungsbildern – sie waren zunächst durch faszikuläre Zuckungen und später durch ausgeprägte Krämpfe gekennzeichnet – läßt sich schließen, daß **8a–8f** ebenso wie Decamethoniumiodid (**3**) den Muskelrelaxantien des depolarisierenden Typs zuzurechnen sind.

Tab. VII. ED₅₀-Werte von **1a–1c**, **2a–2c** und **8d** am *Nervus phrenicus*-Diaphragmapräparat der Maus^a.

Nr.	ED ₅₀ [μmol/l]	b	χ ²	FG
1a	112 (99–140)	−9,2	0,682	3
1b	182 (162–205)	−16,0	0,460	2
1c	129 (113–148)	−9,7	0,334	2
2a	258 (214–312)	−6,7	5,239	5
2b	413 (366–467)	−9,8	0,715	3
2c	199 (177–224)	−14,6	0,019	1
8d	426 (371–490)	−10,6	0,985	3

^a Angegeben sind die 95%-Vertrauensgrenzen (in Klammern), sowie die Steigung b der Konzentrations-Wirkungsgeraden, χ² als Güte der Anpassung und die Freiheitsgrade FG.

Diskussion

Aus den Ergebnissen der pharmakologisch-toxi kologischen Untersuchungen geht hervor, daß die Verbindungen **8a–8f** – ebenso wie die schon publi zierten Derivate **1a–1c** und **2a–2c** – sehr potente depolarisierende Muskelrelaxantien sind, welche jedoch schwächer wirken als der Standard Decame thoniumiodid (**3**) [LD₅₀ = 1,95 (1,84–2,07 μmol/kg)]. Die Homologen **8b**, **8c** und **8d** besitzen etwa die gleiche Wirksamkeitsstärke wie die entsprechenden

Konstitutionsisomeren **2a**, **2b** bzw. **2c**, bei denen die jeweils benachbarten N- und Si-Atome durch nur ein C-Atom voneinander getrennt sind. Im Vergleich zu ihren jeweiligen Isomeren **1a**, **1b** und **1c** sind **8b**, **8c** und **8d** dagegen um etwa eine Zehnerpotenz schwächer wirksam.

Auffällig ist, daß die Muskelrelaxantien **8a–8f** größenordnungsmäßig gleich aktiv sind; ein Befund, der auf der Grundlage des 14 Å-Modells und unter der Annahme von Konformationen mit maximalem N...N-Abstand (*anti*-Konformation bezüglich aller C–C-, C–N- und C–Si-Bindungen in den Ketten) nicht zu erklären ist. Entsprechend den in Tab. VIII aufgeführten berechneten Maximalwerten sollte man in Analogie zu den in Lit. [7] beschriebenen Struktur-Wirkungs-Beziehungen vielmehr die Ausbildung eines deutlichen Wirkungsoptimums für die Verbindungen **8b**, **8c** und **8d** erwarten, da deren N...N-Abstand dem Wert von 14 Å am nächsten kommt. Wohl erweist sich das Derivat **8c** als das wirksamste der Serie, aber die übrigen Verbindungen sind nur unbedeutend weniger aktiv – was besonders im Falle der Homologen **8a**, **8e** und **8f** mit ihrem deutlich verkürzten bzw. verlängerten N...N-Abstand schwer wiegt.

Tab. VIII. Berechnete intramolekulare N...N-Abstände für hypothetische Konformationen von **8a–8f**^a.

Konformation ^b	8a	8b	8c	8d	8e	8f
$a(a)_n a$ ($n = 4–9$)	11,0	12,3	13,5	14,7	16,0	17,1
$ag(a)_n g-a$ ($n = 2–7$)	6,1	11,1	8,6	13,3	11,1	15,7
$agg(a)_n g-g-a$ ($n = 0–5$)	3,0	9,1	5,6	11,0	8,1	12,7

^a Die zur Berechnung der d(N...N)-Werte [Å] zugrunde gelegten Bindungswinkel betragen 109° 28', die Bindungsabstände 1,54 [d(C–C)], 1,48 [d(N–C)] bzw. 1,86 Å [d(Si–C)];

^b verwendete Abkürzungen wie in Tab. IV.

Legt man die röntgenstrukturanalytisch ermittelten N...N-Abstände zugrunde, so lassen sich die biologischen Daten noch viel weniger mit dem 14 Å-Modell deuten. Daß eine solche Korrelation nur hypothetischen Charakter haben kann, versteht sich von selbst: Eine direkte Übertragung der an kristallinen Proben ermittelten Strukturen von **8a–8c** auf die Konformationen in Lösung ist nicht zulässig – im Falle der hufeisenförmigen Kationen von **8c** und **8e** darüber hinaus auch nur schwer vorstellbar. Da jedoch in allen röntgenstrukturanaly-

tisch untersuchten Verbindungen (vgl. auch die Struktur von **1c** [3]) mindestens zwei *gauche*-Konformationen in den Ketten beobachtet wurden, läßt sich vermuten, daß es sich hierbei wohl um keine zufälligen Kristalleffekte handelt, sondern vielmehr um die jeweils energetisch günstigsten Konformationen. Obwohl hierfür ein schlüssiger Beweis fehlt, so deuten doch die Ergebnisse der ¹H-NMR-spektroskopischen Konformationsanalysen an Lösungen von **8a–8d** in die gleiche Richtung: Die Konformationen bezüglich der Si–C-Bindungen lassen sich mit dieser Methode zwar nicht bestimmen, hinsichtlich der analysierbaren Strukturfragmente wurde jedoch eine vollständige Übereinstimmung mit den Festkörperstrukturen gefunden.

Postuliert man nun auf der Grundlage der genannten Ergebnisse für **8a–8f** in Lösung bestimmte Konformationsmuster mit *gauche*-Anteilen und korreliert die hieraus resultierenden N...N-Abstände (vgl. die entsprechenden d(N...N)-Werte für verschiedene hypothetische Konformationen in Tab. VIII) mit den biologischen Daten, so ergibt sich ebenfalls keine befriedigende Übereinstimmung mit dem 14 Å-Modell.

Aus dem Gesagten läßt sich – unter Einbeziehung bereits früher publizierter Daten [2, 3] – insgesamt der Schluß ziehen, daß unsere experimentellen Ergebnisse unter dem Gesichtspunkt der geschilderten Interpretationen mit dem 14 Å-Modell in seiner klassischen Auslegung nicht zur Deckung zu bringen sind. Auf der Grundlage des heutigen Wissens über die Dynamik molekularer Systeme erscheint dies auch nicht weiter verwunderlich: Die konformative Beweglichkeit sowohl der Pharmaka als auch der Rezeptoren lassen es verständlich erscheinen, daß ein solches, auf der Annahme mehr oder weniger starrer Strukturen basierendes Modell nur sehr begrenzt leistungsfähig ist – Überlegungen, die in ähnlicher Form bereits früher geäußert [8], jedoch nur wenig beachtet wurden. Erst in neuerer Zeit wurden durch die Ergebnisse von Struktur-Wirkungs-Analysen starrer, polycyclisch aufgebauter curarewirksamer Verbindungen verstärkt Zweifel an dem 14 Å-Modell geäußert [9] und alternative Betrachtungsweisen formuliert [10].

Die Untersuchungen von Si,Si,Si',Si'-Tetramethylidisila-Substitutionseffekten im Decamethonium-System – ursprünglich begonnen mit der Absicht, den N...N-Abstand unter Ausnutzung des (im Vergleich zum Kohlenstoff größeren) kovalenten Ra-

dus des Siliciums gezielt zu beeinflussen [2, 3] – hat somit ein unerwartetes Ergebnis erbracht: Aufbauend auf dem klassischen „14-Å-Modell der Curarewirkung“ und dem „Prinzip der gezielten Sila-Substitution“ wurden neuartige biologisch hochaktive siliciumorganische Stoffklassen erschlossen, deren Struktur-Wirkungs-Analyse jedoch zu der Erkenntnis führte, daß das als Arbeitshypothese zugrunde gelegte 14-Å-Modell mit den resultierenden experimentellen Befunden nicht im Einklang steht.

Experimenteller Teil

a) Synthesen

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert. – Brechungsindices: Abbé-Refraktometer der Fa. Zeiss. – ^1H -NMR-Spektren (90 MHz): Bruker-HFX-90-Gerät. – Massenspektren (70 eV, Direkteinlaß): CH-7-Gerät der Fa. Varian (6a) bzw. MS-9-Gerät der Fa. AEI (6b–6f, 7a–7f). – Alle Reaktionen wurden in wasserfreien Lösungsmitteln unter Stickstoff durchgeführt.

Silicium-haltige Ausgangsverbindungen: Bis[chlor(dimethyl)silyl]methan (4a) [11], 1,2-Bis[chlor(dimethyl)silyl]ethan (4b) [12] und Bis[dimethyl(vinyl)silyl]methan (6a) [13] wurden nach Literaturvorschriften hergestellt.

1,3-Bis[chlor(dimethyl)silyl]propan (4c) – bisher nur auf anderen Wegen [14, 15] gewonnen – wurde unter Anlehnung an Lit. [12] aus käuflichem Allyl(chlor)dimethylsilan und Chlor(dimethyl)silan analog 4b dargestellt. Chlor(dimethyl)vinylsilan (5) stand als Handelsprodukt zur Verfügung.

Darstellung von 6b und 6c: Zu 0,2 mol 4b bzw. 4c in 200 ml Ether wird eine aus 12,15 g (0,5 mol) Magnesium und Vinylchlorid (Überschuß) in 200 ml THF bereitete Grignardlösung (vgl. hierzu Lit. [16]) innerhalb 1 h bei Raumtemperatur unter Rühren getropft. Anschließend rührt man 4 h unter Rückfluß, versetzt die Reaktionsmischung bei 0 °C mit 300 ml gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung und 200 ml Wasser, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Lösung dreimal mit Ether und befreit die vereinigten organischen Extrakte vom Lösungsmittel. Den Rückstand nimmt man in 300 ml Ether auf, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Na_2SO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne. – Ausbeuten, physikalische und analytische Daten befinden sich in Tab. I–III.

Darstellung von 6d–6f: Zu 120,7 g (1,0 mol) Chlor(dimethyl)vinylsilan in 600 ml Ether/THF (1:1) tropft man innerhalb von 2 h bei Raumtemp. ein aus 24,3 g (1,0 mol) Magnesium und 115,0 g (0,5 mol) 1,5-Dibrompentan bzw. 122,0 g (0,5 mol) 1,6-Di-

bromhexan in 500 ml Ether [bzw. aus 26,7 g (1,1 mol) Magnesium und 108,0 g (0,5 mol) 1,4-Dibrombutan in 300 ml THF] bereitete Grignardreagenz (vgl. hierzu Lit. [17]). Anschließend rührt man 4 h unter Rückfluß, versetzt das Reaktionsgemisch bei 0 °C mit 200 ml einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung und 200 ml H_2O , trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Lösung dreimal mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. – Ausbeuten, physikalische und analytische Daten in Tab. I–III.

Darstellung von 7a–7f: Zu 13,5 g (0,3 mol) Dimethylamin in 100 ml THF tropft man innerhalb von 15 min bei Raumtemperatur 37 ml einer 15-proz. Lösung von *n*-Butyllithium (61 mmol) in Hexan, rührt das Reaktionsgemisch 30 min bei 40 °C und tropft dann bei dieser Temperatur innerhalb 1 h eine Lösung von 0,1 mol 6a, 6b, 6c, 6d, 6e bzw. 6f in 60 ml THF hinzu. Man rührt 3 h bei 40 °C weiter, gibt langsam bei Raumtemp. 50 ml einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung hinzu, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Lösung zweimal mit je 50 ml Ether. Die Lösungsmittel der vereinigten organischen Extrakte werden i. Vak. abgezogen, und der Rückstand wird in 200 ml Ether aufgenommen. Man wäscht mit wenig Wasser, trocknet über Na_2SO_4 , befreit vom Lösungsmittel und destilliert den Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne. – Ausbeuten, physikalische und analytische Daten in Tab. I–III.

Darstellung von 8a–8f: Zu 0,03 mol 7a, 7b, 7c, 7d, 7e bzw. 7f in 80 ml Acetonitril und 30 ml Methanol tropft man bei Raumtemp. eine Lösung von 12,80 g (0,09 mol) Methyljodid in 30 ml Methanol. Anschließend rührt man 30 min bei Raumtemp. und 2 h unter Rückfluß, versetzt den Rückstand mit Petrolether, filtriert den Feststoff ab und wäscht ihn mehrmals mit Petrolether. Anschließend wird aus Methanol/Isopropanol (1:1) umkristallisiert. – Ausbeuten, physikalische und analytische Daten in Tab. I–III.

b) Röntgenstrukturanalysen

Die kristallographischen Daten von 8a–8e sind in Tab. IX zusammengefaßt. Die Röntgenintensitäten wurden auf einem Syntex-P2₁-Diffraktometer im ω -Betrieb gemessen (Mo-K α , $\lambda = 0,71069$ Å, Graphitmonochromator). Die Strukturen wurden mit Hilfe von Patterson- und Differenz-Synthesen gelöst. Hierbei waren die Gewichte durch die Gleichung $w = k [\sigma^2(F_o) + g F_o^2]^{-1}$ gegeben. Die Struktur von 8e ist fehlgeordnet, wobei die Positionen der Atome N(1) bis Si(4) sowie deren Substituenten zu zwei unterschiedlichen um 1,0 in der *x*-Richtung voneinander versetzten Molekülen gehören. Die restlichen Atome C(6), C(7) und C(8) haben Be-

Tab. IX. Röntgenstrukturanalytische Daten von **8a–8e**^a.

	8a	8b	8c	8d	8e
Raumgruppe	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /n	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /c	P 2 ₁
<i>a</i> [Å]	14,341(2)	8,940(3)	6,411(1)	9,257(1)	16,754(5)
<i>b</i> [Å]	13,800(3)	15,416(2)	26,586(6)	10,957(3)	7,747(3)
<i>c</i> [Å]	13,079(2)	9,711(1)	17,060(4)	14,073(4)	5,822(1)
α [°]	90	90	90	90	90
β [°]	100,52(3)	97,50(2)	106,90(2)	93,77(4)	93,13(4)
γ [°]	90	90	90	90	90
<i>Z</i>	4	4	4	2	1
D _{ber.} [g·cm ⁻³]	1,46	1,43	1,40	1,40	1,35
Strahlung	Mo–K α	Mo–K α	Mo–K α	Mo–K α	Mo–K α
2 θ -Bereich	2 $\theta \leq 50^\circ$	2 $\theta \leq 50^\circ$	2 $\theta \leq 45^\circ$	2 $\theta \leq 55^\circ$	2 $\theta \leq 55^\circ$
Reflexzahl	3554	2331	2557	2572	1572
<i>R</i>	0,040	0,058	0,060	0,043	0,045
<i>R</i> _w	0,042	0,053	0,057	0,043	0,047
<i>g</i>	0,0003	0,0003	0,0003	0,0003	0,0003

^a Die Einkristalle der Verbindungen wurden durch Verdampfungskristallisation aus Methanol/Isopropanol (1 : 1) (**8a**, **8c**, **8d**), Acetonitril (**8b**) bzw. Methanol (**8e**) gewonnen.

setzungsfaktoren von 0,5. Beiträge von den Wasserstoffatomen an C(5) bis C(9) wurden bei der Verfeinerung nicht berücksichtigt. Ansonsten wurden die Positionen von allen Protonen in **8a–8e** geometrisch berechnet. Die Durchführung der kristallographischen Berechnungen erfolgte mit SHELX sowie hiesigen Programmen. Die Lageparameter der Nichtwasserstoffatome von **8a–8e** sind in den Tabn. X–XIV zusammengefaßt. Weitere Einzelheiten der Kristallstrukturanalysen können beim Fachinformationszentrum Energie–Physik–Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 50214, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

c) ¹H–NMR-spektroskopische Konformationsanalysen

Bruker-WM-400-Gerät (400,1 MHz). Weitere Einzelheiten in Tab. V.

d) Pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen

Die Bestimmung der mittleren tödlichen Dosis (LD₅₀) von **8a–8f** erfolgte analog den in Lit. [3] gemachten Angaben. Die Ergebnisse sind in Tab. VI zusammengefaßt.

Die Bestimmung der mittleren effektiven Dosis (ED₅₀) von **1a–1c**, **2a–2c** und **8d** erfolgte am *Nervus phrenicus*-Diaphragmapräparat der Maus. Hierzu wurden 30–35 g schwere Tiere vom Stamm NMRI (eigene Zucht) durch Genickbruch getötet und – nach der Methode von Büllbring [18] – die linke Zwerchfellhälfte mit dem dazugehörigen Nerv herauspräpariert. Das Präparat wurde in ein 100 ml fassendes Badgefäß eingebracht, das mit Krebslösung gefüllt war [Zusammensetzung der Lösung (Konzentrationen in Klammern, angegeben in g/l):

Tab. X. Lageparameter der Atome von **8a** mit äquivalenten isotropen Temperaturfaktoren [Å² × 10³].

Atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	U _{eq}
I(1)	0,4510(1)	0,4760(1)	0,7611(1)	70(1)
I(2)	0,0980(1)	0,3476(1)	0,3510(1)	70(1)
N(1)	0,1277(3)	1,0816(3)	0,1847(3)	49(2)
C(2)	0,1637(5)	1,0579(5)	0,2999(4)	75(4)
C(3)	0,1187(5)	0,9802(5)	0,3464(5)	78(4)
Si(4)	0,1796(1)	0,9432(1)	0,4804(1)	57(1)
C(5)	0,2950(3)	0,8795(4)	0,4853(4)	54(3)
Si(6)	0,3100(1)	0,7623(1)	0,4200(1)	52(1)
C(7)	0,4394(4)	0,7319(5)	0,4453(4)	61(3)
C(8)	0,4804(3)	0,7198(4)	0,5590(4)	54(3)
N(9)	0,5871(3)	0,6944(3)	0,5844(3)	53(2)
C(11)	0,1411(5)	0,9964(4)	0,1177(4)	61(3)
C(12)	0,1886(4)	1,1623(4)	0,1601(4)	55(3)
C(13)	0,0277(4)	1,1119(5)	0,1613(6)	72(4)
C(41)	0,1986(5)	1,0514(5)	0,5658(5)	80(4)
C(42)	0,0905(5)	0,8638(6)	0,5237(9)	113(6)
C(61)	0,2750(5)	0,7702(5)	0,2756(5)	82(4)
C(62)	0,2447(5)	0,6628(4)	0,4720(6)	76(4)
C(91)	0,6156(4)	0,6938(5)	0,6994(5)	65(3)
C(92)	0,6061(4)	0,5970(4)	0,5437(5)	71(4)
C(93)	0,6439(4)	0,7696(5)	0,5400(5)	70(4)

Tab. XI. Lageparameter der Atome von **8b** mit äquivalenten isotropen Temperaturfaktoren [Å² × 10³].

Atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	U _{eq}
I	0,7967(1)	0,1295(1)	0,1419(1)	70(1)
Si(4)	0,7837(3)	0,4524(2)	0,8670(2)	49(1)
N(1)	0,8133(8)	0,3420(4)	0,4707(6)	47(4)
C(2)	0,8393(10)	0,4021(6)	0,5980(8)	48(5)
C(3)	0,7665(10)	0,3708(6)	0,7203(9)	52(5)
C(41)	0,7017(15)	0,5571(7)	0,7972(12)	84(8)
C(42)	0,6703(13)	0,4114(8)	1,0004(10)	74(7)
C(5)	0,9843(11)	0,4643(7)	0,9426(9)	59(6)
C(11)	0,6540(12)	0,3381(9)	0,4132(11)	83(7)
C(12)	0,9026(13)	0,3785(8)	0,3654(10)	77(7)
C(13)	0,8702(16)	0,2549(6)	0,5055(11)	82(7)

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

Atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	U_{eq}
I(1)	0,5574(1)	0,4294(1)	0,8385(1)	75(1)
I(2) ^a	0,4575(9)	0,1861(1)	0,7135(5)	112(3)
I(2) [†]	0,4566(13)	0,1907(2)	0,7011(6)	200(5)
Si(4)	-0,1787(5)	0,5455(1)	0,6447(2)	74(2)
Si(8)	-0,2032(5)	0,3297(1)	0,6309(2)	72(2)
N(1)	0,2087(14)	0,5691(3)	0,8910(5)	71(5)
C(114)	0,1258(23)	0,3312(7)	0,9205(7)	125(11)
C(115)	0,4310(20)	0,2869(5)	0,8942(8)	101(9)
C(116)	0,0939(24)	0,2388(5)	0,8761(9)	120(10)
N(11)	0,1885(13)	0,2908(3)	0,8685(5)	62(5)
C(111)	0,1297(23)	0,5239(6)	0,9314(7)	123(10)
C(112)	0,4464(18)	0,5664(4)	0,9164(7)	78(7)
C(113)	0,1328(21)	0,6169(5)	0,9118(8)	103(9)
C(2)	0,1360(18)	0,5616(5)	0,7969(6)	86(8)
C(3)	-0,0962(19)	0,5555(4)	0,7591(6)	81(7)
C(41)	-0,0861(25)	0,6015(5)	0,5986(7)	111(9)
C(42)	-0,4808(20)	0,5461(6)	0,6140(9)	129(10)
C(5)	-0,0684(18)	0,4854(4)	0,6133(7)	82(7)
C(6)	-0,1559(20)	0,4352(4)	0,6410(7)	91(8)
C(7)	-0,0842(19)	0,3883(4)	0,6096(6)	81(7)
C(81)	-0,5019(18)	0,3338(5)	0,6028(8)	113(9)
C(82)	-0,1204(22)	0,2787(5)	0,5725(8)	117(10)
C(9)	-0,1181(16)	0,3157(4)	0,7431(6)	73(7)
C(10)	0,1186(15)	0,3078(4)	0,7799(6)	62(6)

^a I(2) ist fehlgeordnet.Tab. XIII. Lageparameter der Atome von **Sd** mit äquivalenten isotropen Temperaturfaktoren [$\text{\AA}^2 \times 10^3$].

Atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	U_{eq}
I	0,2341(1)	0,1041(1)	0,8350(1)	59(1)
Si(4)	0,2909(1)	0,8003(1)	0,5612(1)	41(1)
N(1)	0,2086(3)	0,4390(3)	0,6524(2)	38(2)
C(11)	0,3504(5)	0,3791(4)	0,6398(4)	57(3)
C(12)	0,1896(5)	0,4576(4)	0,7563(3)	54(2)
C(13)	0,0909(5)	0,3572(4)	0,6114(4)	57(3)
C(2)	0,1965(4)	0,5596(3)	0,5995(3)	41(2)
C(3)	0,3023(5)	0,6566(4)	0,6348(3)	48(2)
C(41)	0,4339(6)	0,9060(5)	0,6110(4)	73(3)
C(42)	0,3234(6)	0,7620(5)	0,4347(3)	64(3)
C(5)	0,1090(4)	0,8712(3)	0,5696(3)	46(2)
C(6)	0,0731(5)	0,9704(4)	0,4956(3)	53(2)

NaCl (5,5), KCl (0,35), MgSO₄ (0,11), CaCl₂ (0,28), KH₂PO₄ (0,16), NaHCO₃ (2,1), Glucose (2,0)]. Die Nährlösung wurde mit Carbogen (95 Vol.-% O₂, 5 Vol.-% CO₂) durchperlt. Die Badtemperatur betrug 37 °C, der pH-Wert der begasten Lösung 7,2. Die Präparate waren mit einer Seite an einem Plexiglashalter, mit der anderen Seite an einem Dehnungsmeßstreifen (Typ UL, Shinkoh, Japan) befestigt. Mit letzterem wurden die Kontraktionen bei

Tab. XIV. Lageparameter der Atome von **Se** mit isotropen Temperaturfaktoren [$\text{\AA}^2 \times 10^3$]^a.

Atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	U
I	-0,1192(1)	0,5000	0,5998(1)	52(1)
Si(4)	0,3645(1)	0,5011(12)	0,2436(5)	76(2)
N(1)	0,1196(3)	0,5064(17)	0,0062(9)	38(1)
C(2)	0,1963(3)	0,5168(18)	0,1625(10)	39(2)
C(3)	0,2728(4)	0,5290(15)	0,0410(13)	52(2)
C(5)	0,3617(13)	0,6898(18)	0,4440(32)	89(3)
C(6)	0,3592(17)	0,8241(25)	0,2807(40)	56(3)
C(7)	0,3670(10)	0,9791(26)	0,4303(28)	56(3)
C(8)	0,3578(17)	1,1388(19)	0,2988(43)	56(3)
C(9)	0,3714(14)	0,3019(18)	0,4199(34)	89(3)
C(11)	0,1090(7)	0,3463(16)	-0,1321(22)	49(1)
C(12)	0,1218(7)	0,6581(16)	-0,1513(23)	49(1)
C(13)	0,0522(4)	0,4915(25)	0,1644(12)	49(1)
C(41)	0,4508(5)	0,5389(17)	0,0570(17)	71(3)

^a Für die Atome I und Si(4) werden die äquivalenten isotropen Temperaturfaktoren angegeben.

einer Vorlast von 2 g isometrisch aufgenommen. seine Widerstandsänderungen über eine Wheatestonesche Brücke gemessen, verstärkt und von einem Registriergerät aufgezeichnet (Typ 206008, Hellige, Freiburg). Die Reizung erfolgte indirekt mit stromdefinierten Rechteckimpulsen (Stimulator II, Hugo-Sachs-Elektronik, Hugstetten) über zwei Ringelektroden, wobei mit 12 Reizungen pro Minute und einer Reizbreite von 0,05 ms gearbeitet wurde. Die Stromstärke – maximal 10 mA – wurde jeweils neu ermittelt und während der Dauer eines Versuchs beibehalten. Die Zeitabstände zwischen elektrischer Reizung und Reizpause wählte man so, daß im Wechsel auf eine Reizphase mit 2-min. Stimulation stets eine 1-min. Pause folgte. Nach Applikation einer Dosis stellte sich bei allen untersuchten Substanzen nach zwei bzw. drei Reizphasen ein konstantes Plateau ein, welches – in Relation zu der unbeeinflussten Kontraktion vor der Dosierung – die Kontraktionskraft in Prozent ergab. Der Versuch wurde beendet, wenn die unbeeinflussten Kontraktionen um mehr als 10% differierten. Eine Auswertung der Versuche erfolgte nur dann, wenn die Kontraktionskraft mehr als 2 g betrug. Die untersuchten Substanzen – in aqua dest. gelöst – wurden konsekutiv in geometrisch aufsteigenden Dosen gegeben. Die Auswertung erfolgte durch Probitanalyse. Die Ergebnisse sind in Tab. VII aufgeführt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung durch Sach- und Personalmittel, der Bayer AG, Leverkusen und Wuppertal-Elberfeld, für Chemikalienspenden.

- [1] 25. Mitteilung: R. Tacke, A. Bentlage, R. To-
wart und E. Möller, *Eur. J. Med. Chem.*, einge-
reicht zur Publikation.
- [2] R. Tacke und R. Niedner, *Z. Naturforsch.* **33b**,
412 (1978).
- [3] R. Tacke, R. Niedner, J. Frohnecke, L. Ernst
und W. S. Sheldrick, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**,
1859.
- [4] R. Tacke, M. Strecker, W. S. Sheldrick, L. Ernst,
E. Heeg, B. Berndt, C.-M. Knapstein und R. Nied-
ner, *Chem. Ber.* **113**, 1962 (1980).
- [5] M. L. Huggins, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4123 (1953).
- [6] D. B. Taylor, R. D. Prior und J. A. Bevan, *J.*
Pharmacol. Exper. Therap. **143**, 187 (1964).
- [7] W. D. M. Paton und E. J. Zaimis, *Brit. J. Phar-*
macol. **4**, 381 (1949).
- [8] S. Loewe und S. C. Harvey, *Arch. Exper. Path.*
Pharmacol. **214**, 214 (1952).
- [9] P. Pauling und T. Petcher, *Chem. Biol. Inter-*
actions **6**, 351 (1973).
- [10] D. A. Kharkevich und A. P. Skoldinov, *J. Pharm.*
Pharmacol. **32**, 733 (1980).
- [11] G. Greber und G. Degler, *Makromol. Chem.* **52**,
174 (1962).
- [12] W. A. Piccoli, G. G. Haberland und R. L. Merker.
J. Am. Chem. Soc. **82**, 1883 (1960).
- [13] G. Greber und G. Degler, *Makromol. Chem.* **52**,
184 (1962).
- [14] D. R. Weyenberg und L. E. Nelson, *J. Org. Chem.*
30, 2618 (1965).
- [15] M. Kumada, K. Tamao, T. Takubo und M. Ishi-
kawa, *J. Organomet. Chem.* **9**, 43 (1967).
- [16] S. Watanabe, K. Suga, Y. Suematsu und T. Su-
zuki, *Aust. J. Chem.* **21**, 531 (1968).
- [17] K. Nützel: in *Methoden der organischen Chemie*
(Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. XIII/2a,
S. 101 u. 103, Thieme, Stuttgart 1973.
- [18] E. Bülbring, *Brit. J. Pharmacol.* **1**, 38 (1946).