

zur Verbesserung des Signal/Rausch-Verhältnisses empfiehlt es sich, evtl. bei 4-Methylaminophe-
nazon eine etwas größere Meßfläche zu wählen.

Ein Teil der hier vorliegenden Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unter-
stützt. Für die Durchführung der Messungen danken wir Frau *E. Koch* (rechnergesteuerte Auswer-
tung) und Frau *U. Herberz* (Reihenuntersuchungen).

Anschrift: Prof. Dr. S. Ebel, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn.

[Ph 935]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 922–927 (1978)

Eberhard Reimann und Ingo Langwieler¹⁾

Siliciumhaltige Wirkstoffe, 2. Mitt.

Synthese silylierter Bisacodyl-Analoga²⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 7. Dezember 1977).

Die drei isomeren Pyridincarbonsäureester **4** liefern mit 4-Trimethylsilylphenyl-lithium (**5b**) die
tertiären Pyridylmethanole **6**, von denen **6a** und **6b** zu den entsprechenden Bis-(phenyl)-pyridyl-
methan-Derivaten **7a** und **7b** hydrogenolysierbar sind. **6c** kann nur über die Chlorverbindung **8**
durch Lithiumalanatreduktion in **7c** verwandelt werden.

Silicon Containing Agents, II: Preparation of Silylated Analogues of Bisacodyl

The three isomeric esters of pyridinecarboxylic acid **4** react with 4-(trimethylsilyl)phenyllithium
(**5b**) to the tertiary pyridylmethanols **6**. The alcohols **6a** and **6b** can be hydrogenolysed to the
diphenylpyridylmethane derivatives **7a** and **7b**, while **7c** results from reduction of the chloro
compound **8** by LiAlH₄.

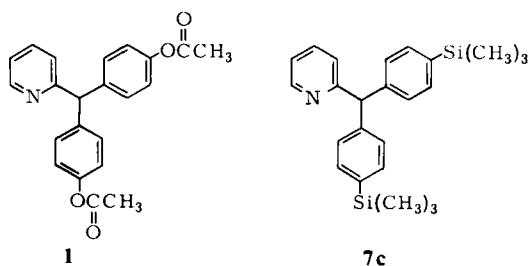
In der 1. Mitt.²⁾ haben wir Synthesen und Eigenschaften silylierter Triarylmethan-
derivate vom Typ **7** (Formelbild 2, R = C₆H₅) beschrieben, die als Modelle für Sili-
cium-haltige Analoga des Bisacodyls (**1**) auffaßbar sind. In der vorliegenden Untersu-

1 Aus der Dissertation *I. Langwieler*, Bonn 1976.

2 1. Mitt.: E. Reimann und I. Langwieler, Arch. Pharm. (Weinheim), 311 907 (1978).

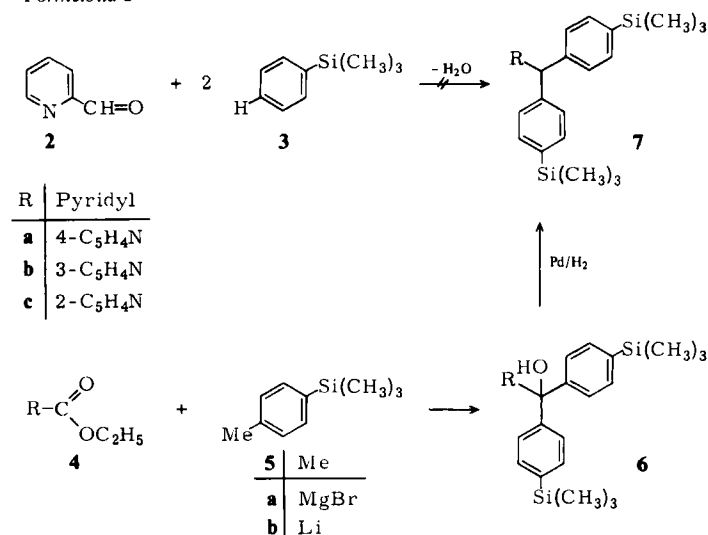
chung sollte nunmehr geprüft werden, ob u.a. die gleiche Synthesemethodik auch für die Darstellung der Titelverbindungen 7a–c geeignet ist.

Formelbild 1



Für die Darstellung von Bis-(4-trimethylsilylphenyl)-2-pyridyl-methan (7c) wurde zunächst die der Bisacodylsynthese³⁾ entsprechende Kondensation von 2-Pyridincarbaldehyd (2) mit Phenyltrimethylsilan (3) anstelle von Phenol in Betracht gezogen.

Formelbild 2



Diese Umsetzung erschien jedoch wenig erfolgversprechend, da der para-ständige Wasserstoff in 3 gegenüber dem von Phenol zu wenig aktiviert ist; der starke +I-Effekt der (CH₃)₃Si-Gruppe wird durch (d → p)π-Konjugation weitgehend kompensiert⁴⁾.

3 G. Ehrhart und H. Ruschig, *Arzneimittel*, Bd. III, S. 109, Verlag Chemie, Weinheim 1972.

4 V. Bazant, V. Chvalovsky und R. Rathonsky, *Organosilicon Compounds I*, S. 21–22, Academic Press, New York und London 1965.

Wir benutzten deshalb die schon angegebene Reaktionsfolge²⁾, nach der die drei isomeren Pyridincarbonsäureester **4** mit 4-Trimethylsilylphenyl-lithium (**5b**), weniger gut mit dem Grignard-Reagens **5a** (s. Exp. Teil), zu den erwarteten Bis-(4-trimethylsilylphenyl)-pyridylmethanolen **6** reduktiv aryliert wurden (s. Formelbild 2).

Tab. 1: Tertiäre Pyridylalkohole **6** aus den isomeren Pyridincarbonsäureestern **4**

Nr.	R	Schmp. ^o	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			
					C	H	N	Si
6a	4-C ₅ H ₄ N ^{a)}	204–206	61	C ₂₄ H ₃₁ NOSi ₂ (405,7)	Ber.: 71.1	7.70	3.5	13.9
					Gef.: 71.8	8.03	3.3	13.0
b	3-C ₅ H ₄ N	208–209	51	C ₂₄ H ₃₁ NOSi ₂ (405,7)	Ber.: 71.1	7.70	3.5	13.9
					Gef.: 70.7	7.62	3.6	13.2
c	2-C ₅ H ₄ N	155–157	52	C ₂₄ H ₃₁ NOSi ₂ (405,7)	Ber.: 71.1	7.70	3.5	13.9
					Gef.: 71.1	7.56	3.5	13.8

a) Pyridyl

Die anschließende Hydrogenolyse zu **7** gelang jedoch nur bei den 3- und 4-Pyridyl-derivaten **6a** und **6b**, dagegen nicht bei der 2-Pyridylverbindung **6c** zum eigentlichen Bisacodyl-Analogon **7c**. Man beobachtete zwar eine vergleichsweise langsame Wasserstoffaufnahme, jedoch ließ sich nach Aufnahme der berechneten oder überschüssiger Wasserstoffmenge dünn-schichtchromatographisch mit verschiedenen Fließmitteln und Sorptionsschichten lediglich Ausgangsverbindung **6c** neben einem nicht definierten Produkt nachweisen.

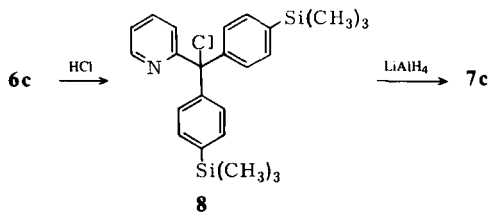
Möglicherweise ist der beobachtete Wasserstoffverbrauch mit einer partiellen Reduktion der Perchlorsäure (s. Exp. Teil) erklärbar, zumal sich die Hydrogenolyseversuche über einen sehr langen Zeitraum hinstreckten. Damit nicht vereinbar ist aber die Beobachtung, daß Perchlorsäure erst bei Temperaturen um 60° katalytisch reduziert wird⁵⁾.

Wurde **6c** in Gegenwart von konz. Schwefelsäure anstelle von Perchlorsäure und bei 50° hydriert, erhielt man ein unübersehbares Produktengemisch. Versuche, **6c** in getrennten Schritten zu acylieren und zu hydrogenolisieren, mißlangen bisher.

In diesem Zusammenhang sei ergänzend vermerkt, daß sich eine Reihe anderer einfacher tertiärer 2-Pyridylcarbinole gegenüber einer C,O-Hydrogenolyse unter gleichen Bedingungen ähnlich resistent verhielten.

6c konnte schließlich über die Chlorverbindung **8** mit Lithiumalanat in das gewünschte Endprodukt **7c** verwandelt werden.

Formelbild 3



Tab. 2: Phenylpyridylmethan-Derivate 7

Nr.	R	Schmp. ^o	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Masse)	C	Analyse			
						H	N	Si	
7a	4-C ₅ H ₄ N ^{a)}	161–163	47	C ₂₄ H ₃₁ NSi ₂ (389,7)	Ber.: 74.0 Gef.: 74.1	8.01 7.78	3.6 3.7	14.4 14.3	
b	3-C ₅ H ₄ N	202–205 ^{b)}	52	C ₂₅ H ₃₄ NSi ₂ ^{b)} (531,6)	Ber.: ^{b)} 56.5 Gef.: 56.3	6.45 6.41	2.6 2.7	10.6 10.7	
c	2-C ₅ H ₄ N	– ^{c)}	28	C ₂₄ H ₃₁ NSi ₂ (389,7)	Ber.: 74.0 Gef.: 74.2	8.01 8.04	3.6 3.5	14.4 14.4	

a) Pyridyl, b) Methojodid, c) R_f = 0,57 (CHCl₃/Äthylacetat 95 + 5)

Alle Ergebnisse sind in den Tab. 1 und 2 zusammengefaßt.

Dem Fonds der Chemischen Industrie sowie der Stiftung Villigst danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allg. Vorbemerkungen sowie Darstellung von n-Butyllithium und von 4-Trimethylsilylphenyllithium (5b) vergl. ²⁾.

Tertiäre Pyridylalkohole 6 (Analyt. Daten s. Tab. 1) *Bis-(4-trimethylsilyl-phenyl)-4-pyridyl-methanol (6a)*

Zu einer Lösung von 3,77 g (25 mmol) frisch destilliertem Isonikotinsäureäthylester (4a) in 80 ml absol. Äther tropft man innerhalb 30 min unter Rühren bei Raumtemp. 130 ml (55 mmol) einer 0,45 M ätherischen Lösung von 4-Trimethylsilylphenyllithium (5b), läßt 15 h bei der gleichen Temp. weiterrühren und erwärmt schließlich 30 min unter Rückfluß. Nach Abkühlen hydrolysiert man das Reaktionsgemisch mit Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase noch dreimal mit Äther. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit wenig Wasser neutral gewaschen, mit Sikkon getrocknet und auf etwa 80 bis 100 ml eingeengt, wonach spontane Kristallisation von 6a einsetzt; farblose, voluminöse Nadeln mit R_f = 0,21 (Kieselgel; CHCl₃/Äthylacetat/CH₃OH 90 + 10 + 2). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8,37–8,53 (m, heteroaromat. H), 7,10–7,60 (m,

aromat. u. heteroaromat. H), 3,55 (s, -OH mit D₂O austauschb.), 0,24 (s, SiCH₃) im Verhältnis 2:10:1:18. – IR: 3120 cm⁻¹ (assoz. OH).

Bis-(4-trimethylsilyl-phenyl)-3-pyridyl-methanol (6b)

A. mit der Li-Verbindung **5b**: Aus 3,02 g (20 mmol) Nikotinsäureäthylester (**4b**), 80 ml absol. Äther und 100 ml (45 mmol) 0,45 M **5b** analog **6a**. Nach beendetem Zutropfen erwärmt man das Reaktionsgemisch sofort 1 h auf Rückflußtemp. und arbeitet wie vorstehend auf; farblose Kristalle mit R_f = 0,18 (Kieselgel, CHCl₃/Äthylacetat 9 + 1). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8,30–8,50 (m, heteroaromat. H), 7,00–7,70 (m, aromat. u. heteroaromat. H), 3,70 (s, -OH mit D₂O austauschb.), 0,24 (s, SiCH₃) im Verhältnis 2:10:1:18. – IR: 3380 cm⁻¹ (assoz. OH).

B. mit der Grignard-Verbindung **5a**: Aus 2,42 g (16 mmol) **4b**, 50 ml absol. Äther und 35 mmol 4-Trimethylsilylphenyl-magnesiumbromid (**5a**) analog **6a**. Nach Hydrolyse mit Ammoniumchloridlösung arbeitet man in üblicher Weise auf. Der getrocknete Ätherextrakt gibt nach Abdampfen des Lösungsmittels ein gelbes, breiiges Substanzgemisch, das durch SC (Kieselgel; CHCl₃/Äthylacetat 9 + 1) gereinigt wird; Ausb.: 27 % d. Th. **6b**, identisch mit dem unter A erhaltenen Produkt (Schmp., IR- und NMR-Spektrum).

Bis-(4-trimethylsilyl-phenyl)-2-pyridyl-methanol (6c)

Aus 3,6 g (24 mmol) frisch destilliertem Pikolinsäureäthylester (**4c**), 100 ml absol. Äther und 115 ml (50 mmol) 0,45 M **5b** analog **6b**, Meth. A. Nach Einengen der getrockneten Ätherextrakte auf 80 bis 100 ml und mehrstündigem Aufbewahren im Kühlschrank ist die Lösung durchkristallisiert. Aus der Mutterlauge ist nach erneutem Einengen und Kühlen ein zweites Kristallisat erhältlich; Rekristallisation aus absol. Äther und 12stdg. Trocknen i. Ölpumpenvak. bei 60° ergibt weiße, voluminöse Nadeln mit R_f = 0,31 (Kieselgel; CHCl₃).

Ein vergleichbarer Ansatz bei einer Umsetzungstemp. von -10° und 15stdg. Rühren des Reaktionsgemisches bei Raumtemp. liefert eine Ausbeute von nur 3,6 % d. Th. **6c**. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8,50 (m, heteroaromat. H), 7,00–7,65 (m, aromat. u. heteroaromat. H), 6,12 (s, -OH mit D₂O austauschb.), 0,22 (s, SiCH₃) im Verhältnis 1:11:1:18. – IR: 3420 cm⁻¹ (assoz. OH).

Allgemeine Vorschrift für die Hydrogenolyse der tertiären Pyridylalkohole 6a und 6b zu den Arylpyridylmethanen 7a und 7b (Analyt. Daten s. Tab. 2)

200 mg Pd-Kohle (5 % Pd) werden in 60 ml Eisessig p.a. unter Zusatz von 0,72 g (5 mmol) 70proz. Perchlorsäure bei 20° und 1 bar vorhydriert. Man setzt sodann 1 mmol des jeweiligen Alkohols **6** hinzu und hydrogenolysiert solange, bis die berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen worden ist (Dauer 2 bis 3 h). Man zentrifugiert den Katalysator ab, digeriert ihn mit Eisessig und alkalisiert die vereinigten Zentrifugate mit Natriumkarbonat. Die Mischung wird mehrfach mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherextrakte mit wenig Wasser neutralgewaschen und mit Sikkon getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels fallen glasklare, zähe Rückstände an.

Bis-(4-trimethylsilyl-phenyl)-4-pyridyl-methan (7a)

Das mit 90 % d. Th. erhaltene, sich langsam mit Kristallen durchsetzende Rohprodukt wird sc gereinigt (Kieselgel; CHCl₃/Äthylacetat/CH₃OH 90 + 10 + 2). Den Rückstand der Hauptfraktion trocknet man bei 60° i. Ölpumpenvak. und erhält eine farblose, harte Masse, die bei 90 bis 99° zerfließt. Nach mehrmonatigem Stehen kann Kristallisation eintreten. DC (Sorptions- und Fließmittel wie bei SC) R_f = 0,48. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8,35–8,55 (m, heteroaromat. H), 6,90–7,60 (m, aromat. u. heteroaromat. H), 5,43 (s, =CH), 0,23 (s, SiCH₃) im Verhältnis 2:10:1:18.

Bis-(4-trimethylsilyl-phenyl)-3-pyridyl-methan (7b)

Das zähe, amorphe Rohprodukt zeigt keine Kristallisationstendenz. — $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 8,47 (m, heteroaromat. H), 7,00–7,60 (m, aromat. u. heteroaromat. H), 5,52 (s, $\equiv\text{CH}$), 0,24 (s, SiCH_3) im Verhältnis 2 : 10 : 1 : 18.

Methojodid: Man versetzt die Base **7b** mit überschüssigem Methyljodid, läßt das Gemisch 2 d bei Raumtemp. stehen und erwärmt anschließend noch 1 h im Wasserbad. Nach Entfernen des überschüssigen Methyljodids digeriert man den Rückstand in der Siedehitze mit wenig Äthylacetat. Die sich abscheidende, mikrokristalline, gelbe Substanz wird bei 30° i. Ölpumpenvak. getrocknet.

Bis-(4-trimethylsilyl-phenyl)-2-pyridyl-methan (7c) durch Reduktion von 8 mit LiAlH_4

In eine Lösung von 810 mg (2 mmol) **6c** in 40 ml absol. Benzol leitet man 4 h trocknen Chlorwasserstoff ein. Die klare Lösung wird unter Rühren und Kühlen mit einem geringen Überschuß 2 N äther. Lithiumalanatlösung versetzt, sodann kurz zum Sieden erhitzt und schließlich unter Kühlung hydrolysiert. Man trennt die organische Phase ab, säuert die wäßrige Phase an (pH = 5) und extrahiert diese noch dreimal mit Äther. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig Wasser gewaschen und mit Sikkon getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibt ein gelber, zähflüssiger Rückstand, der durch SC (Kieselgel; $\text{CHCl}_3/\text{Äthylacetat}$ 95 + 5) gereinigt wird. Der Rückstand der Hauptfraktion ist eine erst zähe, dann hart werdende, glasklare Masse mit $R_f = 0,57$ (Bedingungen wie bei SC). — $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 8,52 (m, heteroaromat. H), 7,00–7,50 (m, aromat. u. heteroaromat. H), 5,61 (s, $\equiv\text{CH}$), 0,23 (s, SiCH_3) im Verhältnis 1 : 11 : 1 : 18.

Anschrift: Prof. Dr. E. Reimann, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1

[Ph 937]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 927–935 (1978)

Hans-Walter Voigtländer, Günter Balsam, Manfred Engelhardt und Ludwig Pohl

Epiisopiloturin, ein neues *Pilocarpus*-Alkaloid^{*}

Aus den Fabriklaboratorien der E. Merck, Darmstadt, und der Merck Quimica S.A., Mollet del Vallés (Barcelona)

(Eingegangen am 9. Dezember 1977)

Von *Pilocarpus microphyllus* Stapf gibt es eine Varietät, die außer dem Hauptalkaloid Pilocarpin anstelle des üblichen Nebenalkaloides Pilosin eine neue, isomere Base enthält. Von den vier möglichen Stereoisomeren des Pilosins sind bisher drei bekannt: Pilosin, Isopilosin und Epiisopilosin. Bei dem neuen Alkaloid handelt es sich nicht um das in dieser Reihe noch fehlende Epipilosin.

^{*} Auszugsweise vorgetragen beim 1. Internationalen Kongreß für Arzneipflanzenforschung, München 1976, von H.-W. Voigtländer.