

Sila-Analoga des Chlorphenoxamins und des Clofenetamins

Sila-Pharmaka, 2. Mitt.¹

Von

Reinhold Tacke² und Ulrich Wannagat

Aus dem Institut für Anorganische Chemie der Technischen Universität
Braunschweig, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen am 12. August 1975)

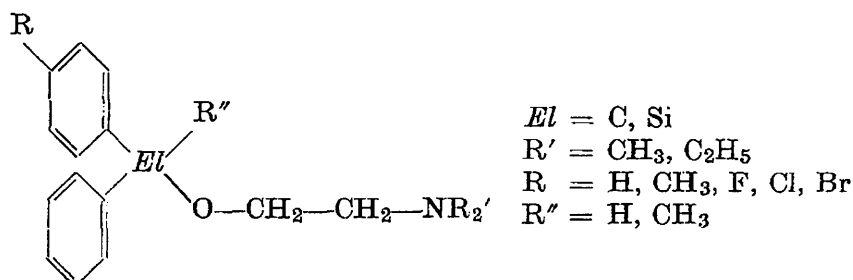
Sila-Analogues of Chlorphenoxamine and Clofenetamine
(*Sila-Pharmaca*, 2)

Sila-analogues A 2 and B 2 of two drugs from the benzhydryl ether class, chlorphenoxamine and clofenetamine, were synthesized for the first time by the steps shown in scheme 1. They and their precursors I–VI were characterized by their physical (Table 1) and chemical properties and their structures confirmed by n.m.r., mass and infrared spectroscopy (Tables 2–5). Their physiological effects were investigated and compared with those of the carbon analogues (Chapter 5).

1. Einführung

Bei allergischen Erkrankungen, wie Heuschnupfen, Nesselfieber, Asthma und Serumkrankheit, werden größere Mengen des in den Mastzellen gespeicherten Gewebshormons Histamin freigesetzt. Antihistaminika, die dessen Wirkungen aufzuheben vermögen, lassen sich überwiegend auf eine Grundstruktur $R-X-CH_2-CH_2-N<$ zurückführen³, wobei X ein N-Atom (Äthylendiamin-Typ), O-Atom (Colamin-Typ) oder ein C-Atom (Propylamin-Typ) sein kann und die Gruppe R zwei aromatische oder heteroaromatische Ringe enthalten muß.

Eine besondere Bedeutung unter den Antihistaminika kommt den basischen Benzhydryläthern zu.



mit 2-Dialkylaminoäthanol (Rk. 3) in guter bis sehr guter Ausbeute zu A 2 bzw. B 2.

2. *p*-Chlorphenyl-methyl-phenyl-(hydrido)silan (V) kann, von Methyl-dichlor-(hydrido)silan ausgehend, durch stufenweise Grignardierung (Rkk. 4—7) mit Phenyl- und mit *p*-Chlorphenylmagnesiumbromid über das bekannte Methyl-phenyl-chlor-(hydrido)silan (III)¹ bzw. das noch unbekanntes *p*-Chlorphenyl-methyl-chlor-(hydrido)silan (IV) hinweg dargestellt werden. Weitere Umsetzung mit 2-Dialkylaminoäthanol in Gegenwart katalytischer Mengen an Butyllithium führt unter Wasserstoffentwicklung in nahezu quantitativer Ausbeute zu A 2 und B 2.

Zu Vergleichszwecken wurde auf analoge Weise über die Rkk. (8) und (9) auch das Bis(*p*-chlorphenyl)-methyl-dimethylaminoäthoxy-silan (C 2) dargestellt, dessen C-Muttersubstanz C 1 keinen Eingang in den Arzneimittelschatz gefunden hat.

Experimenteller Teil (siehe auch ^{1, 2})

p-Chlorphenyl-methyl-phenyl-chlorsilan (II): (Rk. 2). Man tropft bei 20 °C innerhalb 3—4 Stdn. unter Rühren eine aus 29,2 g (1,2 Mol) Mg und 210,6 g (1,1 Mol) 1-Brom-4-chlorbenzol in 900 ml Diäthyläther (= *Ä*) bereitete Grignardlösung zu 200,7 g (1,05 Mol) Methyl-phenyl-dichlor-silan (I)¹ in 500 ml *Ä*, rührt eine Std. unter Rückfluß weiter, tropft in der Hitze 150 ml *THF* hinzu, rührt 12 Stdn. bei 20 °C weiter, filtriert von den Mg-Salzen, wäscht 3mal mit je 100 ml Petroläther (50/70 °C) (= *PÄ*) nach, filtriert erneut, zieht das Lösungsmittel von den vereinigten Filtraten ab, nimmt den Rückstand in 600 ml *PÄ* auf, filtriert über Na₂SO₄¹, zieht den *PÄ* ab und destilliert fraktionierend im Ölpumpenvak. über eine Vigreux-, zur Reindarstellung über eine Drehbandkolonne. Ausb. 140 g II (50%).

Eine gezielte Darstellung von (II) ließ sich bei der Literatursuche nicht auffinden. Gemische stellungsisomerer Chlorphenyl-methyl-phenyl-chlorsilane sind in ⁵⁻⁷ beschrieben. Umsetzung von 1,4-Dichlorbenzol mit *me phSiHCl* bei 650 °C führte zu einem bei 155—160 °C/5 Torr siedenden Produkt, das als II angesehen wurde⁸.

p-Chlorphenyl-methyl-chlor-(hydrido)silan (IV): (Rk. 5). Analog zu Rk. (2) durch 2stdg. Zutropfen einer aus 12,4 g (0,51 Mol) Mg und 95,7 g (0,5 Mol) 1-Brom-4-chlorbenzol in 450 ml *Ä* bereiteten Grignardlösung zu 57,5 g (0,5 Mol) CH₃SiHCl₂ in 250 ml *Ä* und analoge Aufarbeitung (100 ml *THF*, 50 ml *PÄ*, 300 ml *PÄ*). Ausb. 46 g IV (48%).

p-Chlorphenyl-methyl-phenyl-(hydrido)silan (V): a) (Rk. 6). Man tropft unter Rühren eine Lösung von 78,3 g (0,5 Mol) *me phSiHCl* (III) in 100 ml *Ä* zu einer aus 12,4 g (0,51 Mol) Mg und 95,7 g (0,5 Mol) 1-Brom-4-chlorbenzol in 400 ml *Ä* bereiteten Grignardlösung, so daß Rückfluß entsteht. Anschließend rührt man 2½ Stdn. unter Rückfluß weiter, tropft in der Hitze 100 ml *THF* hinzu, rührt 12 Stdn. bei 20 °C und arbeitet dann analog Rk. (2) auf. Das Rohprodukt wird durch zweimalige fraktionierende Destillation über eine Vigreux-Kolonne gereinigt. Ausb. 94 g V (81%).

b) (Rk. 7). Analog zu Rk. (6) mit 95,6 g (0,5 Mol) IV und einer aus 12,4 g (0,51 Mol) Mg und 78,5 g (0,5 Mol) Brombenzol in 400 ml \bar{A} bereiteten Grignardlösung. Ausb. 95 g V (82%).

In der Literatur wird über V nur in Form seines Gemisches mit Clstellungsisomeren Verbindungen (Sdp. 172—180 °C/25 Torr, n_D^{20} 1,5795, ρ_{20} 1,0982) berichtet⁵.

Bis(p-chlorphenyl)-methyl-(hydrido)silan (VI): (Rk. 8). Analog zu Rk. (6) mit 28,8 g (0,25 Mol) $\text{CH}_3\text{SiHCl}_2$. Ausb. 60 g (90%).

N,N-Dimethyl-2-(p-chlorphenyl-methyl-phenylsilyloxy)-äthylamin (Sila-Chlorphenoxamin, A 2): (Rk. 3). Man tropft zu 53,5 g (0,6 Mol) 2-Dimethylaminoäthanol in 200 ml $\bar{P}\bar{A}$ bei 20 °C langsam und unter starkem Rühren eine Lösung von 26,7 g (0,1 Mol) II in 150 ml $\bar{P}\bar{A}$, wobei sofort ein Niederschlag von 2-Dimethylaminoäthanolhydrochlorid ausfällt, rührt 1 Stde. bei 20 °C, 4 Stdn. unter Rückfluß weiter, filtriert vom Hydrochlorid, zieht das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand im Ölpumpenvak. Ist das Destillat durch Hydrochloridreste getrübt, nimmt man in 150 ml $\bar{P}\bar{A}$ auf, filtriert über eine etwa 0,5 cm dicke Schicht von wasserfr. Na_2SO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und fraktioniert den Rückstand im Ölpumpenvak. über eine Vigreux-Kolonnen. Es fallen 24—25,5 g (75—80%) A 2 an. Siehe auch unter C 2.

N,N-Diäthyl-2-(p-chlorphenyl-methyl-phenylsilyloxy)-äthylamin (Sila-Clofenetamin, B 2) entsteht analog aus 70,3 g (0,6 Mol) 2-Diäthylaminoäthanol und 26,7 g (0,1 Mol) II; Ausb. 26,5—28 g (75—80%). — Siehe auch unter C 2.

N,N-Dimethyl-2-[bis(p-chlorphenyl)methylsilyloxy]-äthylamin (C 2). Gemäß Rk. (9) mischt man 26,7 g (0,1 Mol) VI mit etwa 18 g (0,2 Mol) 2-Dimethylaminäthanol und 35 ml $\bar{P}\bar{A}$, fügt 0,3 g (10^{-3} Mol) einer 15proz. Lösung von Butyllithium in Hexan zu, rührt 2 Stdn. bei 20 °C, 6 Stdn. unter Rückfluß, bis die H_2 -Entwicklung aufhört, und destilliert anschließend 2mal fraktionierend im Ölpumpenvak. über eine Vigreux-Kolonnen. Es fallen so 33,3 g (94%) C 2 an.

Analog erhält man in ebenfalls fast quantit. Ausbeute mit 23,3 g (0,1 Mol) V 31,0 g (97%) an A 2 und aus derselben Menge an V mit 23,4 g (0,2 Mol) 2-Diäthylaminoäthanol 33,4 g (96%) an B 2.

3. Chemische und physikalische Eigenschaften von Sila-Chlorphenoxamin (A 2), Sila-Clofenetamin (B 2), dem Homologen (C 2) und ihren Vorstufen

Die Vorstufen I und III wurden bereits in ¹ charakterisiert.

II, IV, V und VI sind wasserklare, ihrer SiCl- bzw. SiH-Gruppierungen wegen hydrolyseempfindliche Flüssigkeiten. Während II und IV an der Luft rauchen (SiCl), verhalten sich V und VI (SiH) an der Luft stabil und lassen sich ohne wesentliche Vorsichtsmaßnahmen handhaben. Alle lösen sich gut in üblichen inerten organischen Lösungsmitteln. Sie sind unter vermindertem Druck unzersetzt destillierbar (Sdp. siehe Tab. 1). VI erstarrt in der Kühltruhe und schmilzt dann bei 26 °C.

Tabelle 1. Physikalische Daten und Ausbeuten der neu dargestellten Verbindungen

Lfd. Nr.	Summenformel*	Sdp. °C	Torr	ρ_4^{20}	n_D^{20}	MR _L		MR _E		Ausbeute Rk. %	
						ber.	gef.	ber.	gef.		
II	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ Si	120	0,1	1,1922	1,5813	74,56	74,73	418,7	422,6	2	50
IV	C ₇ H ₉ Cl ₂ Si	86	20	1,1792	1,5360	50,21	50,54	292,0	293,6	5	48
V	C ₁₃ H ₁₃ ClSi	83	0,01	1,0938	1,5818	70,62	71,01	366,9	368,2	7	82
VI	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ Si	119	0,01	Schmp. 26°						6	81
A1		155—158	0,45 ^a							8	90
A2	C ₁₇ H ₂₂ ClNOSi	124—125	0,01	1,0779	1,5485	93,41	94,33	492,4	495,2	3	75—80
B1		160—165	0,35 ^a							9	97
B2	C ₁₉ H ₂₆ ClNOSi	132—134	0,01	1,0565	1,5390	102,69	103,18	533,6	535,5	3	75—80
C2	C ₁₇ H ₂₁ Cl ₂ NOSi	147—148	0,01	1,1461	1,5550	98,25	99,24	544,6	551,0	9	96
										9	94

^a H. Arnold und E. Kühn, Chem. Abstr. 54, P 434g (1960).

* Die Summenformeln der neuen Verbindungen wurden durch Elementaranalyse (CH, Cl, bei A 2, B 2 und C 2 auch N, Si) bestätigt³; experimentell gesichert ist überdies das Molegewicht durch den Molpeak im Massenspektrum und der Si-Gehalt von II, IV, V und VI durch Integralvergleich der SiCH₃-Gruppe im Proton-NMR-Spektrum (Tab. 2).

Auch die Sila-Pharmaka **A 2** und **B 2** sowie das verwandte **C 2** (siehe Skizze 1) sind wasserklare, ölige Flüssigkeiten und leicht löslich in den gängigen organischen Solventien. Sie ließen sich bei vermindertem Druck destillieren. Vergleiche der Siedepunkte (Tab. 1) mit denen ihrer C-Mutter-substanzen **A 1** und **B 1** sind wegen der verschiedenen angewandten Drucke nicht gut möglich, doch scheinen die Sila-Derivate trotz etwas höheren Molekulargewichts eher etwas tiefer zu siedeln.

Ausführlicher untersucht wurden die Löslichkeit in — sie ist durch die Hydrophobie der Phenylgruppen sehr schlecht — und die hydrolytische Spaltung durch Wasser.

Gibt man die Substanzen in Wasser, so kommt es zur Ausbildung von Zweiphasensystemen, an deren Grenzflächen Hydrolysereaktionen ablaufen. Die Hydrolysegeschwindigkeiten sind allerdings sehr klein, so daß man die Verbindungen auch noch nach mehreren Stunden weitgehend unverändert aus solchen Zweiphasensystemen isolieren kann. Etwa 5 Stdn. nach Zugabe von 1 g **A 2** als Öl zu 100 ml Tyrode-Lösung (Wasser, gepuffert auf pH 7,4; Temp. 37 °C) läßt sich die Verbindung fast quantitativ zurückgewinnen. Tropft man dagegen **A 2** als Hydrochlorid, gelöst in 50 ml Äthanol, zu der gleichen Menge Tyrode-Lösung, so erhält man nach Beendigung des Zutropfens eine — nur wenig getrübe — Lösung. Nach 5 Stdn. ist auf Grund der besseren Verteilung der größte Teil hydrolysiert. Aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rückstandes, der nach Abziehen des Wassers und Äthanol verbleibt, läßt sich der hydrolysierte Anteil auf etwa 70—75% abschätzen. In sehr starker Verdünnung (10⁻⁶ Mol/l) in Tyrode-Lösung hydrolysiert **A 2** bereits innerhalb 15 Min., wie sich an Hand seiner physiologischen Wirkung erkennen ließ. Die Spaltung erfolgt an der Si—O-Bindung. Halogenatome in p-Stellung des Arylsubstituenten in den Sila-benzhydryläthern erhöhen die Hydrolysebereitschaft. Die Hydrolyse der Sila-benzhydryläther wird in einer späteren Mitteilung ausführlich behandelt.

4. Zur Strukturermittlung des Sila-Chlorphenoxamins und des Sila-Clofenetamins

sowie ihrer Vorstufen und Homologen wurden neben den Elementaranalysen vor allem ¹H-NMR- und Massenspektren herangezogen. Die Infrarotspektren sind wegen der Arylgruppen bandenreich und nur schwierig zuzuordnen. Als Beispiel bringen wir (Tab. 4) nur das IR-Spektrum der Verbindung **A 2**. Strukturbeweisend² für IV—VI ist die ν SiH-Schwingung bei 2120/2180 cm⁻¹, für alle² die Anwesenheit der δ_s SiCH₃-Schwingung bei 1250/1260 cm⁻¹.

Die Protonenresonanzspektren (Tab. 2) geben die einzelnen Protonenbereiche der neu dargestellten Verbindungen hervorragend wieder. Die SiCH₃-Gruppe zeichnet sich durch ein scharfes Signal im Bereich $\delta = 0,5—0,9$ ppm aus, wobei die Nachbarschaft eines Cl-Atoms (SiCl), wie in II, erwartungsgemäß zu einer stärkeren Verschiebung zu tieferem Feld führt. Die Nachbarschaft eines H-Atoms bewirkt eine Aufspaltung des SiCH₃-Signals mit einer Kopplungskonstanten von 3—4 Hz. Ausge-

Tabelle 2. $^1\text{H-NMR-Spektren der neu dargestellten Verbindungen}$. Chemische Verschiebung in δ [ppm], relative Intensitäten in Klammern, S Singulett, D Dublett, T Triplett, Q Quartett, M Multiplett. Lösungsmittel: CCl_4 , Lock extern: H_2O , Standard intern: *TMS*

Lfd. Nr.	aromatische Protonen	SiH	OCH_2C	NCH_2C	NCH_3	CCH_3	SiCH_3
II	7,8—7,0 M (9)						0,83 S (3)
IV	7,42 M (4) [†]	5,27 Q (1) ^a					0,68 D (3) ^a
V	7,8—7,0 M (9)	4,96 Q (1) ^b					0,53 D (3) ^b
VI	7,27 M (8) [†]	4,88 Q (1) ^b					0,54 D (3) ^b
A2	8,0—7,0 M (9)		3,73 T (2) ^c	2,38 T (2) ^c	2,08 S (6)		0,59 S (3)
B2	7,8—7,0 M (9)		3,71 T (2) ^d	2,44 Q (4) ^e		0,92 T (6) ^e	0,59 S (3)
				2,56 T (2) ^d			
C2	7,36 M (8) [†]		3,70 T (2) ^c	2,38 T (2) ^c	2,10 S (6)		0,58 S (3)

Kopplungskonstanten J_{vic} HSi-CH : ^a 3,3. ^b 3,8. HCC . ^c 6,0. ^d 6,5. ^e 7,0, alle $\pm 0,2$ Hz. [†] Zentrum eines symmetrischen Multipletts vom $AA'BB'$ -System.

Tabelle 3. *m/e*-Werte der Massenspektren der Verbindungen II—VI sowie A2 bis C2. In runden Klammern relative Intensitäten (Basispeak = 100), ferner Chlorisotopenmuster sowie Zuordnung der Peaks zu charakteristischen Schlüsselbruchstücken. Probeneinführung durch Direkteinlaß, Elektronenstoßionisierung mit 70 eV

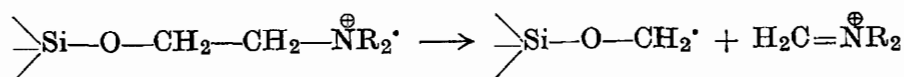
Lfd. Nr.	<i>m/e</i>	relative Intensität	Isotopenmuster	Fragment
II	266/268/270	(76/60/13)	Cl ₂	<i>M</i> ⁺
	251/253/255	(100/96/39)	Cl ₂	<i>M</i> ⁺ —CH ₃
	77	(64)		C ₆ H ₅ ⁺
	63/65	(68/51)	Cl	<i>M</i> ⁺ —(ClC ₆ H ₄ + C ₆ H ₅ + CH ₃)
V	232/234	(8/3)	Cl	<i>M</i> ⁺
	231/233	(3/3)	Cl	<i>M</i> ⁺ —H
	217/219	(25/8)	Cl	<i>M</i> ⁺ —CH ₃
	139/141	(26/9)	Cl	<i>M</i> ⁺ —(C ₆ H ₅ + CH ₃ + H)
	120	(19)		<i>M</i> ⁺ —(ClC ₆ H ₄ + H)
	105	(74)		<i>M</i> ⁺ —(ClC ₆ H ₄ + CH ₃ + H)
	63/65	(100/44)	Cl	SiCl ⁺
	43	(98)		<i>M</i> ⁺ —(ClC ₆ H ₄ + C ₆ H ₅ + H)
VI	266/268/270	(29/19/3)	Cl ₂	<i>M</i> ⁺
	265/267/269	(10/11/4)	Cl ₂	<i>M</i> ⁺ —H
	251/253/255	(100/69/12)	Cl ₂	<i>M</i> ⁺ —CH ₃
	154/156	(72/26)	Cl	<i>M</i> ⁺ —(ClC ₆ H ₄ + H)
	139/141	(42/14)	Cl	<i>M</i> ⁺ —(ClC ₆ H ₄ + CH ₃ + H)
	43	(20)		<i>M</i> ⁺ —(2 ClC ₆ H ₄ + H)
A2	319/321	(3/1)	Cl	<i>M</i> ⁺
	304/306	(< 1/< 1)	Cl	<i>M</i> ⁺ —CH ₃
	233/235	(2/< 1)	Cl	Si(ClC ₆ H ₄)(C ₆ H ₅)OH ⁺
	231/233	(6/2)	Cl	<i>M</i> ⁺ —OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
	105	(7)		SiC ₆ H ₅ ⁺
	77	(1)		C ₆ H ₅ ⁺
	58	(100)		CH ₂ =N ⁺ (CH ₃) ₂
	B2	347/349	(2/< 1)	Cl
332/334		(1/< 1)	Cl	<i>M</i> ⁺ —CH ₃
233/235		(15/2)	Cl	Si(ClC ₆ H ₄)(C ₆ H ₅)OH ⁺
231/233		(35/15)	Cl	<i>M</i> ⁺ —OCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂
105		(12)		SiC ₆ H ₅ ⁺
77		(6)		C ₆ H ₅ ⁺
86		(100)		CH ₂ =N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂
58		(25)		CH ₂ =N ⁺ (C ₂ H ₅)H
C2	353/355/357	(3/2/< 1)	Cl ₂	<i>M</i> ⁺
	338/340/342	(< 1/< 1/< 1)	Cl ₂	<i>M</i> ⁺ —CH ₃
	267/269/271	(8/3/< 1)	Cl ₂	Si(ClC ₆ H ₄) ₂ OH ⁺
	265/267/269	(9/8/3)	Cl ₂	<i>M</i> ⁺ —OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
	139/141	(11/4)	Cl	SiC ₆ H ₄ Cl ⁺
	58	(100)		CH ₂ =N ⁺ (CH ₃) ₂

prägt ist auch das Singulett des Dimethylamino-Signals bei $\delta = 2,10$ ppm. Für das SiH-Signal ergibt sich in der charakteristischen Lage bei $\delta = 5,0$ — $5,3$ ppm für IV—VI infolge der benachbarten Si-Methylgruppe die Ausbildung eines Quartetts. Die aromatischen Protonen finden sich weitgestreut als Multipllett im Bereich $\delta = 7$ — 8 ppm. Aus der Aminoäthoxygruppe heben sich die beiden CH_2 -Gruppen — sie spalten sich gegenseitig zum Triplett auf — deutlich ab: in der Gruppierung OCH_2C liegen die Signale bei $\delta = 3,7$, in NCH_2N bei $2,4$ — $2,6$ ppm. Die N-Äthylgruppen in **B 2** finden sich bei $\delta = 2,4$ (NCH_2C) und $0,9$ ppm (CCH_3) wieder.

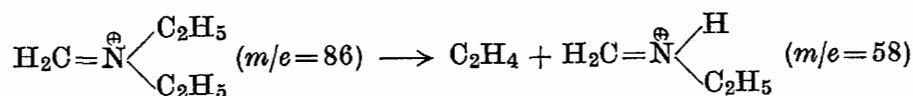
Tabelle 4. IR-Spektrum der Verbindung A 2

A 2: 3070 w, 3055 w, 2950 s, 2880 m, 2825 m, 2775 s, 2730 sh, 1580 s, 1557 w, 1485 m, 1458 m, 1430 m, 1408 w, 1380 m, 1333 w, 1304 w, 1284 w, 1258 s, 1193 w, 1158 w, 1120 vs, 1087 vs, 1057 s, 1043 sh, 1017 s, 1000 w, 958 m, 922 w, 878 vw, 815 sh, 790 vs, 761 s, 738 vs, 700 s, 675 w, 633 vw, 551 sh, 532 w, 504 s, 476 w, 423 m.

Die Massenspektren (Tab. 3) lassen für alle Verbindungen als größten m/e -Wert den Molpeak erkennen; bis auf IV, dessen Spektrum — offensichtlich infolge Kondensationsreaktionen an der SiHCl-Gruppierung — nicht ausdeutbar war. Charakteristische Schlüsselbruchstücke sind vor allem durch das Chlorisotopenmuster leicht zu identifizieren. Findet man für die Vorstufen überwiegend $M^\oplus\text{—CH}_3$ als Basispeak, so bei den Endstufen A 2 bis C 2 in jedem Fall hierfür das $\text{CH}_2=\text{NR}_2^\oplus$ -Ion, das aus einer α -Spaltung hervorgeht



In **B 2** erkennt man auch eine typische Äthyleneliminierung:



sie ist durch ein Übergangssignal bei $m/e = 39,1$ belegt.

5. Physiologische Eigenschaften der Sila-Pharmaka A 2, B 2 und C 2

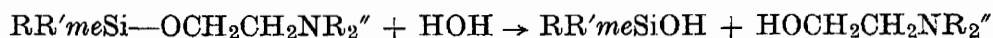
Die Sila-Pharmaka A 2, B 2 und C 2 sind — ebenso wie das bereits früher beschriebene¹ Sila-Mephenhydramin und dessen Homologe — als kompetitive Antagonisten der Spasmodika Histamin und Carbachol pharmakodynamisch wirksam. Sie vermögen ebenfalls einen durch

BaCl₂ induzierten Spasmus abzubauen. Diese drei Wirkqualitäten — unter ihnen ist der Antihistamin-Effekt stets am ausgeprägtesten — sind quantitativ gut mit den Wirkungen der bekannten Kohlenstoffvorbilder A 1 und B 1 vergleichbar. Untersuchungen — sie wurden in enger Zusammenarbeit am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität Braunschweig von *F. Meyer* und *H.-U. Rossée* durchgeführt; für ausführliche Information sei auf die Originalarbeit *Meyer/Rossée*⁹ verwiesen — am isolierten Meerschweinchen-Ileum zeigen, daß die Einführung eines p-Chloratoms in Sila-Mephenhydramin (→ Sila-Chlorphenoxamin) zu einer Abschwächung der histaminolytischen und anticholinergen, dagegen zu einer schwachen Steigerung der muskultropen Aktivität führt. Eine völlig analoge Struktur—Wirkungsbeziehung ist auch bei den C-Muttersubstanzen Mephenhydramin und Chlorphenoxamin bekannt¹⁰.

Im direkten Vergleich zwischen dem Chlorphenoxamin A 1 und seinem Sila-Analogen A 2 ist die Siliciumverbindung bezüglich der drei genannten Wirkqualitäten etwas weniger aktiv.

Ersatz der Methylgruppen am N-Atom des Sila-Chlorphenoxamins durch Äthylgruppen (→ Sila-Clofenetamin) führt zu einer weiteren Abnahme der histaminolytischen und anticholinergen Wirkung. Auch dieser Befund deckt sich mit den bekannten¹⁰ Struktur—Wirkungsbeziehungen der C-Muttersubstanzen.

Wie beim Sila-Mephenhydramin¹ nimmt die Wirkintensität der Verbindungen A 2 bis C 2 infolge der Hydrolyselabilität der Si—O—C-Gruppierung mit der Zeit stark ab. Die Wirkdauer ist dabei von Substituenteneinflüssen abhängig. Als Zerfallszeiten wurden in Normaltyrode bei 37 °C gemessen: A 2 ≈ 15, B 2 ≈ 13 und C 2 ≈ 11 min. Die nach



erwarteten Hydrolyseprodukte, Silanole und Äthanolamine, konnten nach Anreicherungsverfahren protonenresonanz- und massenspektroskopisch nachgewiesen werden. Auch verliert z. B. A 2 nach 30 min. Belassen in Normaltyrode (pH 7,4; 37 °C) bei hoher Verteilung unter Ausschluß von biologischem Material quantitativ seine spasmolytische Aktivität⁹. Somit bauen sich die Sila-Pharmaka in relativ kurzer Zeit selbst, d. h. nur hydrolytisch, unter Einwirkung des umgebenden wäßrigen Mediums ab, wiewohl in Gegenwart biologischen Materials auch physiologische Spaltungsreaktionen in geringem Ausmaß nebenher gehen können.

Die quantitative Auswertung von Anästhesie-Versuchen an der rasierten Bauchhaut von Meerschweinchen (*Twitch*-Reaktion) ergab⁹, daß das Sila-Chlorphenoxamin nach percutaner Resorption (Penetra-

tionsvermittler: Cyclohexan; Applikationszeit: 2 Stdn.) eine deutliche lokalanästhetische Wirkung besitzt. Sie ist allerdings etwas kleiner als die der C-Muttersubstanz und die des Sila-Mephenhydramins. Während die lokalanästhetische Wirkung von A 1 über 3 Stdn. signifikant anhält, ist sie bei A 2 nach 1 Stde. nicht mehr feststellbar (hydrolytischer Abbau).

Das Sila-Chlorphenoxamin A 2 vermag weiterhin die funktionelle Refraktärzeit am isolierten linken Meerschweinchen-Vorhof zu verlängern. Es gleicht in dieser Wirkung quantitativ völlig der von A 1. Im Hinblick auf die Kontraktionskraft des Herzmuskels zeigt A 2 jedoch im Gegensatz zu der C-Muttersubstanz einen deutlichen positiv inotropen Effekt. Er kommt durch eine indirekt sympathomimetische Wirkung zustande. Eine mögliche Ursache hierfür ist im raschen hydrolytischen Zerfall von A 2 zu suchen.

Beim Vergleich der akuten Toxizität der beiden pharmakologischen Isosteren Chlorphenoxamin A 1 und Sila-Chlorphenoxamin A 2 — nach intraperitonealer Applikation an Mäusen — überrascht, daß die Sila-Verbindung A 2 akut 3,5mal weniger giftig als die C-Muttersubstanz A 1 ist. Auch dieser Befund läßt sich auf die rasche Inaktivierung von A 2 durch Hydrolyse zurückführen.

Unser Dank gilt dem Verband der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, für die Unterstützung mit Sachmitteln, der Bayer AG, Leverkusen, für die Überlassung von Chlorsilanen, sowie Prof. Dr. F. Meyer und Dr. H.-U. Rossée für viele wertvolle Hinweise und Diskussionen. Ebenso möchten wir Herrn Dr. H. M. Schiebel für die Hilfestellung bei der Messung und Auswertung der Massenspektren danken.

Literatur

- ¹ 1. Mitt.: R. Tacke und U. Wannagat, Mh. Chem. **106**, 1005 (1975).
- ² Mit Auszügen aus der Dissertation R. Tacke, Techn. Univ. Braunschweig 1974.
- ³ G. Ehrhart und H. Ruschig, Arzneimittel, Band 1, S. 298, 307. Weinheim: Verlag Chemie. 1972. — E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, S. 234 bis 238. Stuttgart: Wissenschaftl. Verlagsges. mbH. 1973.
- ⁴ H. Arnold und E. Kühn, Asta-Werke, DBP. 952 715 (1956); Chem. Abstr. **53**, 8074h (1959); dtsch. Pat. 1 009 193; Chem. Abstr. **54**, 434g (1960).
- ⁵ Z. V. Belyakova und S. A. Golubtsov, Zh. Obshch. Khim. **31**, 3178 (1961); Chem. Abstr. **56**, 15 532 (1962).
- ⁶ Z. V. Belyakova, M. G. Pomerantseva und S. A. Golubtsov, Zh. Obshch. Khim. **35**, 1048 (1965); Chem. Abstr. **63**, 9978 (1965).
- ⁷ E. P. Mikheev und B. A. Charskaya, Plast. Mass. **1966**, 32; Chem. Abstr. **65**, 20 157 (1966).

- ⁸ *G. S. Popeleva, V. I. Savushkina, K. A. Andrianov und S. A. Golubtsov, Zh. Obshch. Khim. 32, 557 (1962); Chem. Abstr. 58, 6853 (1963).*
- ⁹ *F. Meyer und H.-U. Rossée, unveröffentlicht; H.-U. Rossée, Dissertation Technische Universität Braunschweig 1974.*
- ¹⁰ *H. Arnold, N. Brock, E. Kühn und D. Lorenz, Arzneimittel-Forsch. 4, 189 (1954).*

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Prof. Dr. U. Wannagat
Institut für Anorganische Chemie
Technische Universität Braunschweig
Pockelsstraße 4
D-3300 Braunschweig
Bundesrepublik Deutschland*