

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 129–141 (1980)

Sila-Pharmaka, 12. Mitt.¹⁾

Sila-Analoga des Chlorphencyclans

Jürgen Ackermann²⁾, Reinhold Tacke* und Ulrich Wannagat

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

Ulrich Koke³⁾ und Friedrich Meyer (†)

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität Braunschweig, Bülten-
weg 17, D-3300 Braunschweig
Eingegangen am 4. Mai 1979

Sila-Chlorphencyclan (**8b**), ein Sila-Analogon des Chlorphencyclans (**8a**), die Derivate **7** und **9**, deren Ammoniumsalze **11**, **12**, **13** und **14b**, das Hydrolyseprodukt **10** sowie die Vorstufen **3–6** wurden erstmalig dargestellt. Die neuen Verbindungen wurden in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften charakterisiert, ihre Struktur wurde sichergestellt. Chlorphencyclan, Sila-Chlorphencyclan und einige seiner Derivate wurden vergleichend pharmakologisch und toxikologisch untersucht.

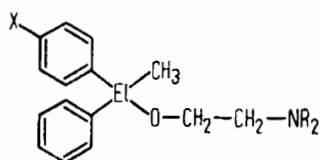
Sila Drugs, XII: Sila Analogues of Clorphencyclane

Silachlorphencyclane (**8b**), a sila analogue of chlorphencyclane (**8a**), the derivatives **7** and **9**, their ammonium salts **11**, **12**, **13** and **14b**, the product of hydrolysis **10**, as well as the precursors **3–6** were synthesized. The new compounds were characterized by their chemical and physical properties. The pharmacological and toxicological properties of chlorphencyclane, silachlorphencyclane and some derivatives were investigated.

Ähnlich wie die als Antihistaminika eingesetzten basischen Benzhydrylether des Typs **A** ist das Chlorphencyclan (**8a**) gebaut. (Seite 130)

Während jedoch Pharmaka der Struktur **A** spezifische Histamin-Antagonisten sind, wird Chlorphencyclan als zentrales Stimulans beschrieben, das nur sehr schwach ausgeprägte histaminolytische Eigenschaften besitzt^{4–7)}. Periphere anticholinerge Wirkungen fehlen fast ganz. Therapeutisch wurde **8a** in Kombination mit dem Neuroleptikum Thiopropazat zur Behandlung akuter Psychosen genutzt.

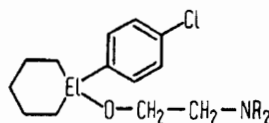
In früheren Arbeiten^{8–12)} haben wir bereits über Sila-Analoga des Typs **B** berichtet, die ähnlich wie die Kohlenstoff-Verbindungen **A** starke Antihistaminika sind. Aufgrund der



A: El = C **B:** El = Si

X = H, CH₃, Cl, Br, F


NR₂ = N(CH₃)₂, N(C₂H₅)₂



7: El = Si, NR₂ = N(CH₃)₂

8a: El = C, NR₂ = N(C₂H₅)₂

8b: El = Si, NR₂ = N(C₂H₅)₂

9: El = Si, NR₂ = N 

hydrolyseempfindlichen Si-OC-Bindung beträgt die Wirkdauer der Silicium-Verbindungen jedoch nur etwa 15–30 min.

In Fortführung unserer Arbeiten über Sila-Pharmaka haben wir uns nunmehr mit der Synthese und den pharmakologischen Eigenschaften von Sila-Chlorphencyclan (**8b**) und seinen Derivaten **7** und **9** beschäftigt, über die im folgenden berichtet werden soll. Außerdem werden Darstellung und Eigenschaften von Sila-Chlorphencyclan-hydrochlorid (**14b**) und den Methiodiden **11**, **12** und **13** beschrieben, die sich von den tertiären Basen **7**, **8b** bzw. **9** ableiten.

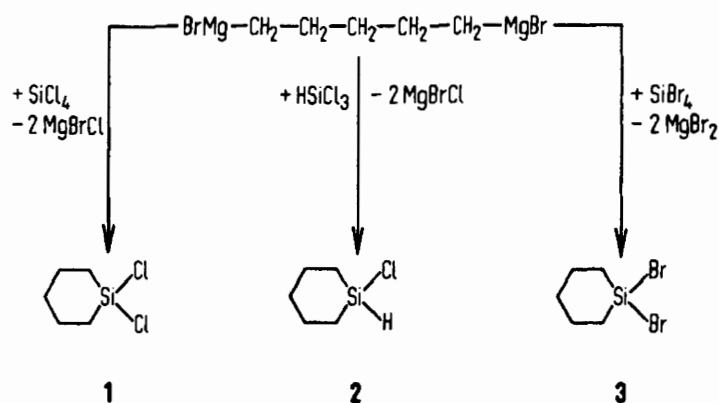
Chlorphencyclan, Sila-Chlorphencyclan, deren Hydrochloride **14a** bzw. **14b**, die Sila-Chlorphencyclan-Derivate **7** und **9** sowie die Methiodide **11** und **12** wurden vergleichenden Untersuchungen an verschiedenen pharmakologischen Modellen – in vivo und in vitro – unterzogen. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf das Phänomen der Hydrolyse der Si-OC-Bindung und die damit verknüpften Effekte gerichtet.

Zur Darstellung von Sila-Chlorphencyclan und seinen Derivaten

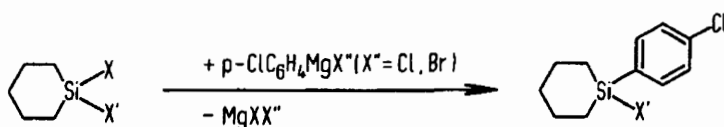
Chlorphencyclan (**8a**) läßt sich, ausgehend von Cyclohexanon, in nur wenigen Reaktionsschritten erhalten⁴). Zur Darstellung des Sila-Chlorphencyclans (**8b**) mußten andere Reaktionswege besprochen werden, da die Synthese auf das Silicium-Analogon nicht übertragbar ist.

Der Aufbau des Silacyclohexan-Gerüsts gelang nach dem Verfahren von West¹³) und Bygdén¹⁴): Durch Umsetzung des difunktionellen Grignardreagenzes BrMg(CH₂)₅MgBr mit SiCl₄, HSiCl₃ und SiBr₄ ließen sich das bereits bekannte 1,1-Dichlor-silacyclohexan (**1**) und das 1-Chlor-silacyclohexan (**2**) bzw. das bisher noch nicht beschriebene 1,1-Dibrom-silacyclohexan (**3**) darstellen. (Seite 131)

Ausgehend von **1**, **2** und **3** konnten durch Umsetzung mit p-ClC₆H₄MgCl bzw. p-ClC₆H₄MgBr die p-Chlorphenyl-Derivate **4**, **5** und **6** gewonnen werden. Zur Reindarstellung des Chlorsilans **4** erwies es sich als zweckmäßig, p-ClC₆H₄MgCl als Grignardreagens einzusetzen, da die Umsetzung von **1** mit p-ClC₆H₄MgBr aufgrund eines Halogen-austausches auch immer kleinere Mengen des Bromsilans **6** lieferte, das sich destillativ nur



schwer abtrennen ließ. Es gelang, **6** in reiner Form zu isolieren und mit einer durch Umsetzung von **3** mit $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ erhaltenen authentischen Probe zu vergleichen. Dabei erwiesen sich die chemischen, physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften als identisch.



1 : X = X' = Cl

2 : X = Cl, X' = H

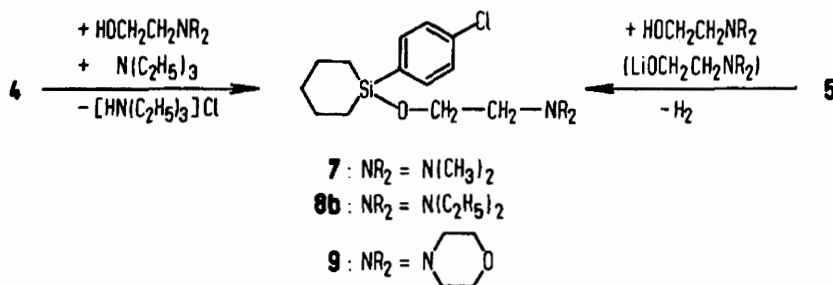
3 : X = X' = Br

4 : X' = Cl

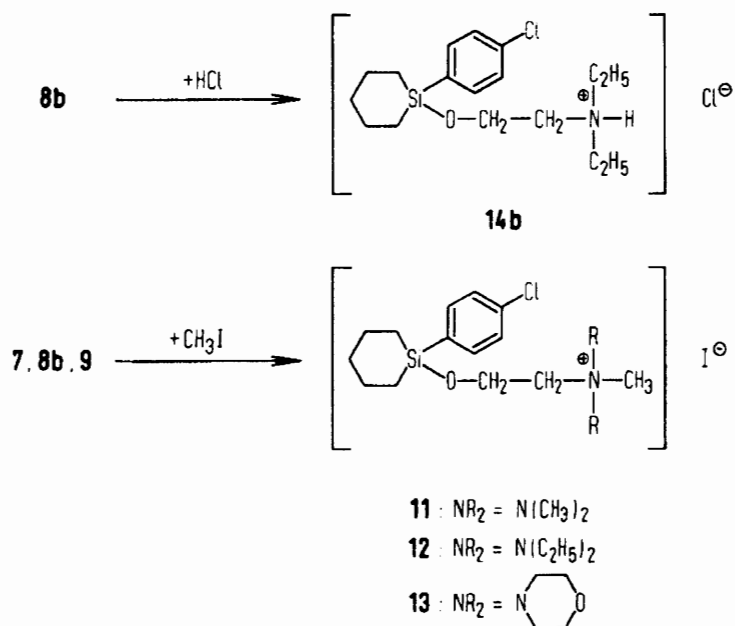
5 : X' = H

6 : X' = Br

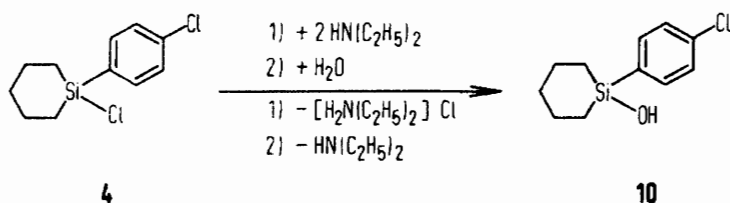
Sila-Chlorphencyclan (**8b**) konnte durch Umsetzung von **4** mit 2-(Diethylamino)-ethanol in Gegenwart von Triethylamin als HCl-Fänger bzw. durch Reaktion von **5** mit einem Überschuß an 2-(Diethylamino)-ethanol in Gegenwart katalytischer Mengen des entsprechenden Lithiumalkoxids erhalten werden. Völlig analog erfolgte die Darstellung der Homologen **7** und **9**.



Durch Umsetzung von **8b** mit HCl in Ether/Petrolether ließ sich das Sila-Chlorphencyclan-hydrochlorid (**14b**) gewinnen. Die Quaternierung von **7**, **8b** und **9** mit Methyljodid in Acetonitril lieferte die Methiodide **11**, **12** bzw. **13**.



Das bei der Hydrolyse von **4–7, 8b, 9, 11–13** und **14b** entstehende Silanol **10** konnte als Vergleichssubstanz gezielt durch Umsetzung des Chlorsilans **4** mit Diethylamin und nachfolgende Hydrolyse dargestellt werden.



Physikalische und chemische Eigenschaften sowie Strukturermittlung von Sila-Chlorphencyclan und seinen Derivaten

Die Verbindungen **1–7, 8b, 9** und **10** fielen als farblose Flüssigkeiten an, die sich ohne merkliche Zersetzung i. Vak. destillieren ließen. Ihre physikalischen Daten sind in Tab. 1 aufgeführt. Die Löslichkeiten der Substanzen in den üblichen inerten organischen Solventien sind gut. Mit Ausnahme von **10** sind alle Verbindungen aufgrund ihrer Si-Halogen-, Si-H- bzw. Si-OC-Bindungen hydrolyseempfindlich. Die Si-H- und Si-OC-haltigen Substanzen **5** bzw. **7, 8b** und **9** ließen sich jedoch problemlos handhaben, während die Halogensilane **1–4** und **6** besonders sorgfältig gegen Luftfeuchtigkeit geschützt werden mußten. Dies gilt insbesondere für die an der Luft stark rauchenden Bromsilane **3** und **6**. Die Hydrolyse von **4–9** führt zu dem Silanol **10**.

Die Ammoniumsalze **11–13** und **14b** sind weiße kristalline Feststoffe, die sich mit Ausnahme des Hydrochlorids **14b** aus organischen Lösungsmitteln umkristallisieren

Tab. 1: Physikalische und elementaranalytische Daten von 1–7, 8b, 9–13 und 14b

Summenformel	Molmasse (ber./gef. ^{a)})	Sdp. ^o [Torr]		n_D^{20}	D_4^{20}	Ber.: Gef.:	C	H	Cl	I	N
1 C ₅ H ₁₀ Cl ₂ Si ^{b)}	Ber. 169,13 Gef. 168/170/172	169	760	1,4710	1,152	35,5 35,7	5,96 5,9	41,9 41,5	–	–	–
2 C ₅ H ₁₁ ClSi ^{c)}	Ber. 134,68 Gef. 134/136	143	760	1,4690	1,062	44,6 44,5	8,23 8,0	26,3 26,2	–	–	–
3 C ₅ H ₁₀ Br ₂ Si ^{d)}	Ber. 258,03 Gef. 256/258/260	47	0,35	1,524	1,68	23,3 23,3	3,91 3,9	–	–	–	–
4 C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ Si	Ber. 245,22 Gef. 244/246/248	110	0,35	1,5545	1,1815	53,9 54,1	5,75 5,8	28,9 30,0	–	–	–
5 C ₁₁ H ₁₅ ClSi	Ber. 210,78 Gef. 210/212	80	0,1	1,5378	1,0757	62,7 62,8	7,17 7,1	16,8 17,6	–	–	–
6 C ₁₁ H ₁₄ BrClSi ^{e)}	Ber. 289,67 Gef. 288/290/292	115	0,35	1,5645	1,3441	45,6 46,1	4,87 4,8	12,2 12,2	–	–	–
7 C ₁₅ H ₂₄ ClNOSi	Ber. 297,90 Gef. 297/299	140	0,25	1,5265	1,0679	60,5 60,2	8,12 8,1	11,9 11,7	–	–	4,7 4,6
8b C ₁₇ H ₂₈ ClNOSi	Ber. 325,95 Gef. 325/327	140	0,4	1,5192	1,0412	62,6 62,0	8,66 8,6	–	–	–	4,3 4,3
9 C ₁₇ H ₂₆ ClNO ₂ Si ^{f)}	Ber. 339,94 Gef. 339/341	120	0,05	1,5363	1,1268	60,1 60,9	7,71 7,9	10,4 11,1	–	–	–
10 C ₁₁ H ₁₅ ClOSi	Ber. 226,78 Gef. 226/228	120	0,05	1,5545	1,1537	58,3 57,7	6,67 6,5	15,6 15,5	–	–	–
11 C ₁₆ H ₂₇ ClNOSi	Ber. 439,84	Schmp. ^o 143		–	–	43,7 43,2	6,19 6,2	8,1 8,1	28,9 29,8	3,2 3,2	–
12 C ₁₈ H ₃₁ ClNOSi	Ber. 467,89	89	–	–	–	46,2 46,7	6,68 6,7	7,6 7,6	27,1 27,1	–	–
13 C ₁₈ H ₂₉ ClINO ₂ Si	Ber. 481,88	144	–	–	–	44,9 44,4	6,07 6,0	7,4 7,2	26,3 26,7	2,9 3,0	–
14b C ₁₇ H ₂₉ Cl ₂ NOSi	Ber. 362,41	79 (Zers.)	–	–	–	56,3 55,8	8,07 8,2	9,8 10,08	–	–	–

^{a)} Die Molmassen wurden ms ermittelt, die m/e-Werte der jeweiligen Molekülionen M⁺ sind mit ihren Halogenisotopen (³⁵Cl, ³⁷Cl, ⁷⁹Br bzw. ⁸¹Br) aufgeführt.

^{b)} Literatur: (Sdp. 170°/760 Torr, n_D^{25} 1,4679)¹³⁾, (Sdp. 169,5–170,5/764 Torr, $n_D^{20,2}$ 1,46973, D_4^{20} 1,1560)¹⁴⁾.

^{c)} Literatur: (Sdp. 143°/760 Torr, n_D^{25} 1,467, D_4^{25} 1,018)¹³⁾.

^{d)} %Br: Ber. 61,9, Gef. 59,5.

^{e)} %Br: Ber. 27,6, Gef. 27,6.

^{f)} %Si: Ber. 8,3 Gef. 8,1.

^{g)} Die Werte beziehen sich auf das anionische Cl.

ließen. Ihre Schmelzpunkte sind in Tab. 1 aufgeführt. Wegen ihres salzartigen Charakters sind die Verbindungen nur in polaren organischen Solventien löslich. Aufgrund ihrer Si-OC-Gruppierungen sind sie hydrolyseempfindlich und setzen sich mit Wasser zum Silanol 10 um.

Tab. 2: ¹H-NMR-Spektren^{a)} von 1–7, 8b, 9–13 und 14b

	A	B	C	D		A	B	C	D		
1	1,0	-1,3	m	4 H	SiCH ₂ C	9	0,8	-1,1	m	4 H	SiCH ₂ C
	1,3	-2,1	m	6 H	CCH ₂ C		1,3	-2,0	m	6 H	CCH ₂ C
2	0,9	-1,2	m	4 H	SiCH ₂ C	10	2,2	-2,5	m	6 H	NCH ₂ C
	1,2	-2,1	m	6 H	CCH ₂ C		3,5	-3,8	m	6 H	OCH ₂ C
	4,80		m ^{b)}	1 H	SiH		7,40		m ^{c)}	4 H	SiC ₆ H ₄ Cl
3	1,0	-1,5	m	4 H	SiCH ₂ C	11	0,5	-1,0	m	4 H	SiCH ₂ C
	1,5	-2,1	m	6 H	CCH ₂ C		1,2	-2,1	m	6 H	CCH ₂ C
							4,9		s	1 H	SiOH
4	0,9	-1,3	m	4 H	SiCH ₂ C	12	7,30		m ^{c)}	4 H	SiC ₆ H ₄ Cl
	1,4	-2,1	m	6 H	CCH ₂ C		0,9	-1,1	m	4 H	SiCH ₂ C
	7,35		m ^{c)}	4 H	SiC ₆ H ₄ Cl		1,2	-2,0	m	6 H	CCH ₂ C
5	0,6	-1,1	m	4 H	SiCH ₂ C	13	3,50		s	9 H	NCH ₃
	1,2	-1,9	m	6 H	CCH ₂ C		3,6	-4,1	m	4 H	OCH ₂ CH ₂ N
	4,35		m ^{b)}	1 H	SiH		7,45		m ^{c)}	4 H	SiC ₆ H ₄ Cl
	7,35		m ^{c)}	4 H	SiC ₆ H ₄ Cl		0,9	-1,1	m	4 H	SiCH ₂ C
6	0,9	-1,3	m	4 H	SiCH ₂ C	14b	1,35		t	6 H	CCH ₃
	1,4	-2,1	m	6 H	CCH ₂ C		1,2	-2,0	m	6 H	CCH ₂ C
	7,40		m ^{c)}	4 H	SiC ₆ H ₄ Cl		3,25		s	3 H	NCH ₃
							3,55		q	4 H	NCH ₂ C
7	0,8	-1,1	m	4 H	SiCH ₂ C	13	3,4	-4,1	m	4 H	OCH ₂ CH ₂ N
	1,3	-1,9	m	6 H	CCH ₂ C		7,45		m ^{c)}	4 H	SiC ₆ H ₄ Cl
	2,10		s	6 H	NCH ₃		0,9	-1,1	m	4 H	SiCH ₂ C
	2,35		t	2 H	CCH ₂ N		1,2	-2,0	m	6 H	CCH ₂ C
	3,60		t	2 H	OCH ₂ C		3,55		s	3 H	NCH ₃
	7,40		m ^{c)}	4 H	SiC ₆ H ₄ Cl		3,5	-4,1	m	12 H	OCH ₂ CH ₂ N
8b	0,8	-1,1	m	4 H	SiCH ₂ C	14b	7,45		m ^{c)}	4 H	SiC ₆ H ₄ Cl
	0,90		t	6 H	CCH ₃		0,9	-1,1	m	4 H	SiCH ₂ C
	1,3	-1,9	m	6 H	CCH ₂ C		1,40		t	6 H	CCH ₃
	2,43		q	4 H	NCH ₂ C		1,2	-1,9	m	6 H	CCH ₂ C
	2,47		t	2 H	CCH ₂ N		3,0	-3,5	m	6 H	NCH ₂ C
	3,50		t	2 H	OCH ₂ C		3,9	-4,2	m	2 H	OCH ₂ C
	7,30		m ^{c)}	4 H	SiC ₆ H ₄ Cl		7,50		m ^{c)}	4 H	SiC ₆ H ₄ Cl

^{a)} A: Chemische Verschiebung in δ [ppm]; B: Multiplizität; C: relative Intensität; D: Zuordnung. Lösungsmittel: CCl₄ für 1–7, 8b, 9, 10, CDCl₃ für 11–13, 14b. Stand. int. TMS.

^{b)} Zentrum eines symmetrischen Multipletts. ^{c)} Zentrum eines AA'BB'-Systems.

Die chemische Zusammensetzung der neu dargestellten Verbindungen konnte durch Elementaranalysen (vgl. Tab. 1) bestätigt werden. In den Massenspektren von **1–10** ließen sich die Molmassen durch die jeweiligen Molekülionen M^+ mit ihren charakteristischen Halogenisotopen-Mustern nachweisen.

Als besonders aussagekräftig für die Strukturbeweise erwiesen sich die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (vgl. Tab. 2). Die chemischen Verschiebungen, Multiplizitäten und relativen Intensitäten der Resonanzsignale stimmen mit den Erwartungswerten gut überein.

Der Silacyclohexan-Ring gibt sich in allen NMR-Spektren durch zwei benachbarte, nicht weiter analysierte Multiplettsysteme für die $\text{SiCH}_2\text{C-}$ und $\text{CCH}_2\text{C-}$ Protonen zu erkennen. Die $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{Si-}$ Gruppierungen führen zu symmetrischen Multipletts des AA'BB'-Typs, die $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N-}$ Einheiten der Seitenketten zu zwei miteinander korrespondierenden Triplets. Die weiteren Substituenten des Stickstoffs führen zu einem Singulett (NCH_3), zu einem Triplett und Quartett (NC_2H_5) bzw. zu zwei Multipletts des AA'XX'-Typs (Morpholino).

Die Silanol-Struktur von **10** konnte durch die OH-Resonanz im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, durch das Molekülion im Massenspektrum und durch die $\nu\text{OH-}$ Banden (assoziiert und nichtassoziiert) im IR-Spektrum sichergestellt werden.

Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften von Chlorphencyclan, Sila-Chlorphencyclan und seinen Derivaten

Chlorphencyclan (**8a**), Sila-Chlorphencyclan (**8b**) und die Silicium-Verbindungen **7**, **9**, **10**, **11** und **12** wurden am isolierten Meerschweinchendarm auf ihre spasmolytische Aktivität geprüft. Bei allen Substanzen ließ sich eine solche Wirkung nachweisen. Der Vergleich der mittleren wirksamen Dosen (vgl. Tab. 3) der untersuchten Verbindungen gegen die beiden Agonisten Carbachol und Histamin mit denen gegen Bariumchlorid zeigt, daß diese Effekte weitgehend unspezifischer Natur sind. Ein spezifischer Antagonismus gegen Histamin und Carbachol läßt sich auch aufgrund des Verlaufs der Dosis-Wirkungskurven ausschließen. Lediglich die quartären Ammoniumsalze **11** und **12** zeigen einen gewissen kompetitiven Antagonismus gegen Carbachol. Dieser Befund ist angesichts der bekannten Affinität quartärer Ammoniumgruppen zum Acetylcholin-Rezeptor nicht verwunderlich. Es sei jedoch betont, daß die anticholinerge Aktivität von **11** und **12** im Vergleich zum Standard Atropin nur sehr gering ist.

Die unspezifische muskulotrop spasmolytische Wirkung von Chlorphencyclan und Sila-Chlorphencyclan verdient insofern Beachtung, als sie deutlich stärker ausgeprägt ist als bei der Standardsubstanz Papaverin. Der Vergleich der beiden Analoga **8a** und **8b** zeigt, daß sie sehr ähnlich wirken. Das Sila-Chlorphencyclan-Derivat **7** besitzt praktisch die gleiche Aktivität, während die Morpholino-substituierte Verbindung **9** in ihrer spasmolytischen Wirksamkeit deutlich gegenüber **8a** und **8b** abfällt.

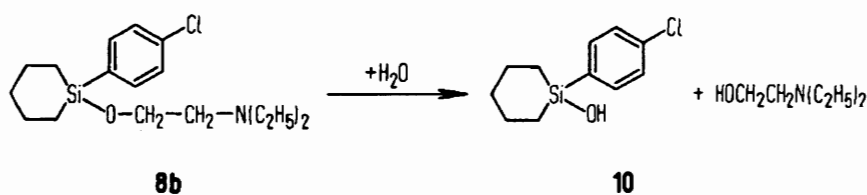
Aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit der Si-OC-Bindung sollte die biologische Aktivität von Sila-Chlorphencyclan von kürzerer Dauer sein als die der Kohlenstoff-Verbindung Chlorphencyclan.

Tab. 3: ED_{50} -Werte^{a)} gegen Carbachol, Histamin und Bariumchlorid am isolierten Meerschweinchenileum

Standard	ED_{50} (gegen Carbachol)		ED_{50} (gegen Histamin)		ED_{50} (gegen $BaCl_2$)	
		($1,0 \times 10^{-9}$ — $7,0 \times 10^{-9}$) (Atropin)	$3,9 \times 10^{-8}$	($1,6 \times 10^{-8}$ — $1,0 \times 10^{-7}$) (Diphenhydramin)	$1,4 \times 10^{-5}$	($2,9 \times 10^{-6}$ — $6,8 \times 10^{-5}$) (Papaverin)
7	$9,0 \times 10^{-7}$	($3,2 \times 10^{-7}$ — $2,6 \times 10^{-6}$)	$1,4 \times 10^{-6}$	($4,6 \times 10^{-7}$ — $4,5 \times 10^{-6}$)	$5,7 \times 10^{-6}$	($1,7 \times 10^{-6}$ — $1,9 \times 10^{-5}$)
8a	$9,5 \times 10^{-7}$	($3,2 \times 10^{-7}$ — $2,8 \times 10^{-6}$)	$1,9 \times 10^{-6}$	($7,7 \times 10^{-7}$ — $4,5 \times 10^{-6}$)	$1,1 \times 10^{-5}$	($3,2 \times 10^{-6}$ — $3,7 \times 10^{-5}$)
8b	$8,4 \times 10^{-7}$	($2,9 \times 10^{-7}$ — $2,4 \times 10^{-6}$)	$1,7 \times 10^{-6}$	($6,0 \times 10^{-7}$ — $4,9 \times 10^{-6}$)	$5,6 \times 10^{-6}$	($1,8 \times 10^{-6}$ — $1,8 \times 10^{-5}$)
9	$7,6 \times 10^{-6}$	($2,7 \times 10^{-6}$ — $2,1 \times 10^{-5}$)	$1,6 \times 10^{-5}$	($5,3 \times 10^{-6}$ — $4,6 \times 10^{-5}$)	$4,3 \times 10^{-5}$	($1,2 \times 10^{-5}$ — $1,5 \times 10^{-4}$)
10	—	—	—	—	$5,4 \times 10^{-5}$	($1,8 \times 10^{-5}$ — $1,6 \times 10^{-4}$)
11	$4,2 \times 10^{-7}$	($1,7 \times 10^{-7}$ — $9,9 \times 10^{-7}$)	$8,6 \times 10^{-6}$	($3,0 \times 10^{-6}$ — $2,4 \times 10^{-5}$)	$2,7 \times 10^{-5}$	($7,1 \times 10^{-6}$ — $1,0 \times 10^{-4}$)
12	$1,0 \times 10^{-7}$	($3,5 \times 10^{-8}$ — $3,0 \times 10^{-7}$)	$3,4 \times 10^{-6}$	($1,3 \times 10^{-6}$ — $9,0 \times 10^{-6}$)	$1,4 \times 10^{-5}$	($3,9 \times 10^{-6}$ — $5,0 \times 10^{-5}$)

^{a)} ED_{50} -Werte in mol/l, Vertrauensgrenzen ($p < 0,1$) in Klammern. Die Agonistenkonzentrationen betragen: $3,2 \times 10^{-7}$ mol/l Carbachol, $3,2 \times 10^{-6}$ mol/l Histamin und $1,0 \times 10^{-3}$ mol/l Bariumchlorid.

Dies ließ sich durch in vitro-Experimente am Meerschweinchenileum bestätigen. Hierzu wurden Lösungen der beiden analogen Verbindungen **8a** und **8b** für 3, 30, 90 und 180 min in Tyrode (pH 7,4, 37°) gehalten und anschließend auf ihre spasmolytische Aktivität am Meerschweinchendarm geprüft, der vorher durch Gabe von Histamin zu einem definierten Spasmus gebracht worden war. Es ließ sich zeigen, daß die spasmolytische Wirksamkeit von Sila-Chlorphencyclan mit der Zeit deutlich abnimmt. Bei der analogen Kohlenstoff-Verbindung wurde dagegen nur eine schwache Aktivitätsabnahme gefunden. Die biologische Halbwertszeit von Sila-Chlorphencyclan ließ sich auf ca. 1–2 h abschätzen. Eine genauere Angabe ist problematisch, da das bei der Hydrolyse entstehende Bruchstück **10** ebenfalls eine, wenn auch nur sehr schwache, spasmolytische Eigenwirkung besitzt. Außerdem sind die Streuungen der genannten Methode relativ groß (vgl. hierzu experimentelle Details³⁾).



In vitro-Versuche am isolierten Meerschweinchenvorhof ergaben, daß **8a** und **8b** sowohl die Frequenz des spontan schlagenden Vorhofs verringern als auch die funktionelle Refraktärzeit (FRZ) des elektrisch gereizten Vorhofs verlängern. Im Hinblick auf die FRZ-Verlängerung gleichen die beiden Analoga **8a** und **8b** an dem genannten pharmakologischen Modell bekannten Antiarrhythmika, wie z. B. Chinidin. Dies gilt ebenso für die in hohen Konzentrationen festzustellende negativ inotrope Wirkung. Bei niedrigen Dosierungen zeigen **8a** und **8b** einen positiv inotropen Effekt, der indirekt sympathomimetischer Natur ist.

Der direkte Vergleich zwischen den Analoga **8a** und **8b** ergab, daß sich beide Verbindungen am Vorhof mit nur einer Ausnahme qualitativ und quantitativ gleichen: lediglich die bei kleinen Konzentrationen auftretende positiv inotrope Wirkung ist bei der Silicium-Verbindung stärker ausgeprägt. Dieser Unterschied gilt jedoch nicht für reserpinisierte Vorhöfe, was die stärkere indirekt sympathomimetische Wirkung des Sila-Chlorphencyclans deutlich macht.

Parallel zu den am Ileum ermittelten Effekten ist das Morpholino-Derivat **9** auch am Vorhof nahezu unwirksam, während sich die Dimethylamino-Verbindung **7** nur unwesentlich vom Sila-Chlorphencyclan unterscheidet. Die Wirkung der Methoiodide **11** und **12** weicht jedoch deutlich von den entsprechenden freien Basen **7** und **8b** ab: Die FRZ wird durch die beiden Ammoniumsalze erst bei einer zehnmal so großen Dosis in dem gleichen Umfang verlängert wie durch die tertiären Amine. Die negativ inotrope Wirkung fehlt bei **12** fast und völlig bei **11**. Dafür führen beide Substanzen aufgrund einer indirekt sympathomimetischen Wirkung zu einer starken Steigerung der Kontraktionskraft des Herzmuskels.

Die Hydrochloride des Chlorphencyclans und Sila-Chlorphencyclans sowie das Methoiodid **12** wurden nach dem Haffner-Test auf ihre lokalanaesthetische Wirksamkeit geprüft. Hierzu wurden die genannten Substanzen als wässrige, mit NaCl isotonierte Lösungen Mäusen in den Schwanz

injiziert. Während die Vergleichssubstanz Lidocain einen lang anhaltenden, gut reproduzierbaren Effekt zeigte, fand man für Chlorphencyclan und Sila-Chlorphencyclan ebenfalls eine Wirkung, die jedoch nicht mit der gleichen Zuverlässigkeit auftrat und erhebliche Fragen offenließ. Die Wirkung von Sila-Chlorphencyclan war deutlich kürzer als die von Chlorphencyclan, was möglicherweise auf die hydrolytische Inaktivierung der Silicium-Verbindung zurückzuführen ist.

Untersuchungen an Mäusen zeigten, daß Chlorphencyclan-hydrochlorid, Sila-Chlorphencyclan-hydrochlorid und Methiodid **12** nach intraperitonealer Applikation (gelöst als wässrige, 0,8 proz. NaCl-Lösung) an der Maus zur Unterdrückung des Tremorin-Tremors führen. Die Injektion des Tremorins erfolgte 30 min nach Gabe von **14a**, **14b** und **12**. Der Wirkungseintritt aller untersuchten Substanzen war ab 4 mg/kg signifikant. Folgende ED_{50} -Werte (Vertrauensgrenzen in Klammern, $p < 0,05$) wurden ermittelt: **8a**, 7,8 (4,7–12,9) mg/kg; **8b**, 7,0 (4,0–12,1) mg/kg; **12**, 10,0 (5,6–17,7) mg/kg. Diesen mittleren wirksamen Dosen läßt sich entnehmen, daß Chlorphencyclan und Sila-Chlorphencyclan nahezu gleich wirksam gegen Tremorin sind. Versuche mit Oxotremorin erbrachten das Ergebnis, daß selbst nach Gabe von 64 mg/kg keine der drei Substanzen zu einer signifikanten Hemmung des Tremors führt. Damit läßt sich eine zentral anticholinerge Wirkung im Sinne eines Oxotremorin-Antagonismus ausschließen.

Die LD_{50} -Werte der akuten Toxizität von **8a**, **8b**, **9**, **12**, **14a** und **14b** an der Maus nach intraperitonealer Applikation finden sich in Tab. 4.

Tab. 4: Akute Toxizitäten^{a)} an der Maus

	LD_{50} [mg/kg]	LD_{50} [μ mol/kg]
8a	142,1 (130,2–155,4)	459 (420–502)
8b	185,8 (176,0–195,9)	570 (540–601)
9	688 (558–847)	2024 (1641–2492)
12	56,7 (51,1–62,8)	121 (109–134)
14a	102,6 (96,6–116,7)	296 (279–337)
14b	109,3 (101,7–117,4)	302 (281–324)

^{a)} Angabe der LD_{50} -Werte mit Vertrauensgrenzen in Klammern ($p < 0,05$). **8a**, **8b** und **9** wurden in Cetiol, **12**, **14a** und **14b** in Wasser gelöst (mit NaCl isotonisiert). Die Applikation erfolgte intraperitoneal.

Qualitativ ist die Wirkung von Chlorphencyclan und Sila-Chlorphencyclan gleich: Zeichen zentraler Erregung, Hypermotilität und Krämpfe bei subletalen Dosen, rasche Erholung der überlebenden Tiere. Hohe Dosen rufen nach kurzen Krämpfen Lähmungserscheinungen hervor; der Tod tritt offensichtlich durch Atemlähmung ein.

Das Methiodid **12** ist zweieinhalbmal so giftig wie die tertiäre Base Sila-Chlorphencyclan. Das Vergiftungsbild deutet jedoch darauf hin, daß die Ursachen für die toxische Wirkung andere sind als bei **8a** und **8b**.

Das Sila-Chlorphencyclan-Derivat **9** zeigt eine vergleichsweise geringe Toxizität. Dieser Befund steht im Einklang mit der schlechten Wirksamkeit am Darm und Vorhof des Meerschweinchens.

Unser Dank gilt dem Land Niedersachsen, das die Untersuchungen durch Lottomittel unterstützte, dem Verband der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, für Sachspenden und der Bayer AG, Leverkusen, für die Bereitstellung von Chlorsilanen.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert, Wien). – *Brechungsindices*: Abbé-Refraktometer (Zeiss). – *Dichten*: Digitaler Dichtemesser DMA 10 (Heraeus/Paar) für 4–10; die Dichten von 1–3 wurden mit einem 2ml-Pyknometer bestimmt. – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): C-60-Gerät (Jeol). – *Massenspektren* (70 eV für 1 und 3–10, 12 eV für 2): MS-30-Gerät (AEI, Manchester). – *IR*: IR-12-Gerät (Beckmann).

Alle Reaktionen wurden, wenn nicht anders angegeben, unter einer Schutzgasatmosphäre von trockenem Stickstoff und in absol. Lösungsmitteln durchgeführt.

1,1-Dichlor-silacyclohexan (1)

Man tropft unter Rühren ein aus 77,8 g (3,2 gAt) Magnesium und 367,9 g (1,6 mol) 1,5-Dibrompentan in 1,5 l Ether bereitetes Grignardreagens bei Raumtemp. zu einer Lösung von 237,9 g (1,4 mol) Siliciumtetrachlorid in 3,5 l Ether. Danach rührt man 12 h bei ca. 20° und 4 h unter Rückfluß weiter, läßt langsam auf Raumtemp. abkühlen, filtriert die ausgefallenen Mg-Salze über eine Umkehrfritte ab, wäscht den Rückstand mit Petrolether, vereinigt das Filtrat mit der Waschlösung und engt durch Destillation ein. Nachgefallene Mg-Salze werden über eine Umkehrfritte (mit wasserfreiem Na_2SO_4 als Filtrationshilfsmittel) abfiltriert, das Filtrat wird unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand über eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert (50°/15 Torr). Für analytische Zwecke destilliert man noch einmal über eine Drehband-Kolonnen. Ausb. 130,2 g (55 %).

1-Chlor-silacyclohexan (2)

Analog 1 durch Umsetzung von $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_5\text{MgBr}$ [aus 77,8 g (3,2 mol) Mg und 367,9 g (1,6 mol) $\text{Br}(\text{CH}_2)_5\text{Br}$ in 1,5 l Ether] mit 189,6 g (1,4 mol) Trichlorsilan in 3,5 l Ether. Ausb. 107,5 g (57 %).

1,1-Dibrom-silacyclohexan (3)

Analog 1 durch Umsetzung von $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_5\text{MgBr}$ [aus 184,0 g (0,8 mol) $\text{Br}(\text{CH}_2)_5\text{Br}$ und 38,9 g (1,6 mol) Mg in 1 l Ether] mit 243,4 g (0,7 mol) Siliciumtetrabromid in 2 l Ether. Ausb. 108,4 g (60 %).

1-(4-Chlorphenyl)-1-chlor-silacyclohexan (4)

Zu 6,32 g (0,26 mol) Magnesium tropft man etwa 15 % einer Lösung von 38,2 g (0,26 mol) 1,4-Dichlorbenzol in 20 ml THF, startet die Reaktion ggf. durch leichtes Erwärmen und tropft unter Aufrechterhaltung der Temp. innerhalb 1 h den Rest der Lösung hinzu. Anschließend rührt man noch 3 h unter Rückfluß, läßt auf Raumtemp. abkühlen und verdünnt mit 150 ml THF. Das auf diese Weise erhaltene Grignardreagens tropft man bei ca. 20° unter Rühren zu einer Lösung von 40,6 g (0,24 mol) 1 in 300 ml Ether/Petrolether (1 : 2) und rührt 6 h unter Rückfluß und 12 h bei Raumtemp. weiter. Nach der üblichen Aufarbeitung wird über eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert. Für analytische Zwecke destilliert man noch einmal über eine Drehbandkolonnen. Ausb. 17,7 g (30 %). Nicht umgesetztes 1 konnte zum größten Teil zurückgewonnen werden.

1-(4-Chlorphenyl)-silacyclohexan (5)

Man tropft ein aus 5,6 g (0,23 mol) Magnesium und 43,1 g (0,225 mol) 1-Brom-4-chlor-benzol in 350 ml Ether bereitetes Grignardreagens bei ca. 20° unter Rühren zu einer Lösung von 26,94 g (0,2 mol) **2** in 200 ml Ether und rührt 6 h bei Raumtemp. und 6 h unter Rückfluß weiter. Zur Fällung der Mg-Salze tropft man vorsichtig 70 ml THF in das siedende Reaktionsgemisch, läßt langsam abkühlen, rührt noch 3 h bei Raumtemp. weiter und arbeitet auf. Ausb. 20,7 g (49 %).

1-(4-Chlorphenyl)-1-brom-silacyclohexan (6)

Analog **5** durch Umsetzung von p-BrMgC₆H₄Cl [aus 5,6 g (0,23 mol) Mg und 43,1 g (0,225 mol) p-BrC₆H₄Cl in 350 ml Ether] und 51,6 g (0,2 mol) **3** in 200 ml Ether. Ausb. 17,4 g (30 %).

1-(4-Chlorphenyl)-1-[2-(dimethylamino)-ethoxy]-silacyclohexan (7)

Analog **8b** gemäß Methode b durch Umsetzung von **5** mit 2-(Dimethylamino)-ethanol in Gegenwart katalytischer Mengen des entsprechenden Lithiumalkoxids. Ausb. 17,1 g (82 %).

1-(4-Chlorphenyl)-1-[2-(diethylamino)-ethoxy]-silacyclohexan, Sila-Chlorphencyclan (8b)

Methode a: Zu einer Lösung von 9,38 g (0,08 mol) 2-(Diethylamino)-ethanol und 30 g (0,3 mol) Triethylamin in 300 ml Petrolether tropft man bei ca. 20° innerhalb 30 min unter Rühren eine Lösung von 19,62 g (0,08 mol) **4** in 70 ml Petrolether. Anschließend rührt man 1 h bei Raumtemp. und 1 h unter Rückfluß weiter, filtriert über eine Umkehrfritte, wäscht den Niederschlag mit Petrolether, vereinigt Filtrat und Waschlösung und befreit i. Vak. vom Lösungsmittel sowie überschüssigem Triethylamin. Der Rückstand wird unter vermindertem Druck zunächst über eine Vigreux- und anschließend über eine Drehbandkolonne destilliert. Finden sich nach der 1. Destillation noch Hydrochloridreste im Destillat, so nimmt man in Petrolether auf, läßt einige h stehen und entfernt die Salzreste durch Filtration über Na₂SO₄. Ausb. 15,6 g (60 %).

Methode b: Zu einer Lösung von 14,75 g (0,07 mol) **5** in 24,6 g (0,21 mol) 2-(Diethylamino)-ethanol gibt man 0,5 ml einer 15proz. Lösung von n-Butyllithium in Hexan, rührt ca. 6 h unter Erwärmen, bis die H₂-Entwicklung abgeklungen ist und fraktioniert dann über eine Vigreux-Kolonne. Für analytische Zwecke wird anschließend noch über eine Drehbandkolonne destilliert. Ausb. 18,9 g (83 %).

1-(4-Chlorphenyl)-1-(2-morpholino-ethoxy)-silacyclohexan (9)

Analog **8b** gemäß Methode a durch Umsetzung von **4** mit 2-Morpholinoethanol in Gegenwart von Triethylamin. Ausb. 19,0 g (70 %).

1-(4-Chlorphenyl)-silacyclohexan-1-ol (10)

Zu einer Lösung von 6,87 (0,028 mol) **4** in 30 ml Ether tropft man 4,1 g (0,056 mol) Diethylamin, versetzt mit 30 ml Methanol und gibt dieses Gemisch zu einer Lösung von 1 g NH₄Cl in 20 ml Wasser. Die sich bildenden Phasen werden ca. 1 h durchmischt, dann extrahiert man viermal mit Ether, trocknet die vereinigten etherischen Extrakte über Na₂SO₄, befreit i. Vak. vom Lösungsmittel und destilliert den Rückstand über eine alkalisch vorbehandelte Vigreux-Kolonne (Kolonne und Destillationsblase wurden für 5 h in 60proz. Natronlauge gelegt, mit dest. Wasser gespült und gründlich bei 100° getrocknet). Ausb. 5,1 g (80 %). – IR (CCl₄): 3280 (ν_{OH}, assoziiert), 3680 cm⁻¹ (ν_{OH}, nichtassoziiert).

Methoiodid 11: Analog **12** durch Umsetzung von **7** mit Methyliodid in Acetonitril. Dreimaliges Umkristallisieren aus Essigsäureethylester/Acetonitril (8 : 2) liefert 3,3 g (75 %) **11**.

Methoiodid 12: 3,26 g (0,01 mol) **8b** werden in 20 ml Acetonitril gelöst und mit 2,8 g (0,02 mol) Methyliodid versetzt. Nachdem man die kurz danach einsetzende Erwärmung abgewartet hat, verdampft man das Lösungsmittel und das überschüssige Methyliodid i. Vak. Der Rückstand wird anschließend dreimal aus Essigsäureethylester/Acetonitril (8 : 2) umkristallisiert. Ausb. 3,28 g (70 %).

Methoiodid 13: Analog **12** aus **9**. Dreimaliges Umkristallisieren aus Essigsäureethylester/Acetonitril (8 : 2) liefert 2,99 g (62 %) **13**.

Sila-Chlorphencyclan-hydrochlorid (14b)

Zu einer Lösung von 3,59 g (0,011 mol) **8b** in 20 ml Petrolether tropft man unter Rühren eine Lösung von 0,011 mol HCl in 50 ml Ether, worauf ein weißer Niederschlag von **14b** ausfällt. Der Feststoff wird i. Vak. schnell vom Lösungsmittel befreit, mehrmals gründlich mit Petrolether gewaschen und dann getrocknet. Ausb. 3,23 g (90 %).

Literatur

- 1 11. Mitt.: L. Steiling, R. Tacke und U. Wannagat, Justus Liebigs Ann. Chem., 1979, 1554.
- 2 Mit Auszügen aus der Dissertation J. Ackermann, Technische Universität Braunschweig 1977.
- 3 Mit Auszügen aus der Dissertation U. Koke, Technische Universität Braunschweig 1977.
- 4 K. Stach, H. A. Friesewinkel, H.-G. Kroneberg, K. Stoepel und W. Winter, D. B. P. 1.090.201 (30. 3. 1961).
- 5 W. Schaumann und K. Stoepel, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 241, 383 (1961).
- 6 W. Schaumann und H.-G. Kurbjuweit, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 241, 346 (1961).
- 7 W. Schaumann und H.-G. Kurbjuweit, Arzneim.-Forsch. 11, 343 (1961).
- 8 R. Tacke und U. Wannagat, Monatsh. Chem. 106, 1005 (1975).
- 9 R. Tacke und U. Wannagat, Monatsh. Chem. 107, 111 (1976).
- 10 R. Tacke und U. Wannagat, Monatsh. Chem. 107, 439 (1976).
- 11 R. Tacke, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 719 (1977).
- 12 Dissertation H.-U. Rossée, Technische Universität Braunschweig 1974.
- 13 R. West, J. Am. Chem. Soc. 76, 6012 (1954).
- 14 A. Bygdén, Chem. Ber. 48, 1236 (1915).

[Ph 115]