

# Sila-Pharmaka, 34. Mitt. [1]

## Sila-Analoga des Triparanols und Ethamoxytriphetols: Synthese sowie pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

Sila-Pharmaca, 34th Communication [1]

Sila-Analogues of Triparanol and Ethamoxytriphétel:

Synthesis as well as Pharmacological and Toxicological Properties

Reinhold Tacke<sup>a,\*</sup>, Anke Bentlage-Felten<sup>a</sup>, Haryanto Linoh<sup>a</sup> und Stephen Magda<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Hagenring 30, D-3300 Braunschweig

<sup>b</sup> Kali-Chemie AG, Sparte Pharma, Hans-Böckler-Allee 20, D-3000 Hannover 1

Herrn Prof. Dr. H.-H. Falius zum 60. Geburtstag gewidmet

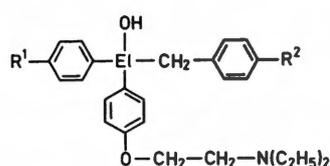
Z. Naturforsch. **41b**, 649–654 (1986); eingegangen am 11. November 1985

Sila-Substitution, Triparanol, Ethamoxytriphétel, Hypolipidemic Activity, Toxicological Properties

Starting from tetramethoxysilane, sila-triparanol **4b** and sila-ethamoxytriphétel **8b** were synthesized by four-step syntheses. **4b** and **8b** exhibit a strong hypolipidemic activity in mice after p.o. administration. Whereas **4b** and its carbon analogue triparanol (**4a**) show a similar hypolipidemic potency, **8b** was found to be less potent than its carbon analogue ethamoxytriphétel (**8a**). The silicon compounds **4b** and **8b** are less toxic (repeated administration over a period of 8 days) than the corresponding carbon analogues **4a** and **8a**, respectively.

### 1. Einleitung

Wir berichten hier über die Synthese sowie pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften des Sila-Triparanols **4b** und Sila-Ethamoxytriphetols **8b**.



	EI	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>4a</b>	C	CH <sub>3</sub>	Cl
<b>4b</b>	Si	CH <sub>3</sub>	Cl
<b>8a</b>	C	H	OCH <sub>3</sub>
<b>8b</b>	Si	H	OCH <sub>3</sub>

Die entsprechenden, Ende der fünfziger Jahre erstmalig synthetisierten Kohlenstoff-Analoga [2, 3] Triparanol (**4a**, MER 29) und Ethamoxytriphétel (**8a**, MER 25) sind wegen ihrer hypolipidämischen (**4a**) bzw. antiöstrogenen (**8a**) Eigenschaften bekannt geworden und haben als Modellsubstanzen für die experimentelle Pharmakologie und Toxikologie Bedeutung erlangt (vgl. hierzu einige ausgewählte Arbeiten aus den letzten Jahren; **4a**: Lit. [4, 5], **8a**: Lit. [4, 6, 7]). Allerdings hat sich keiner der beiden Wirkstoffe als Therapeutikum durchsetzen können.

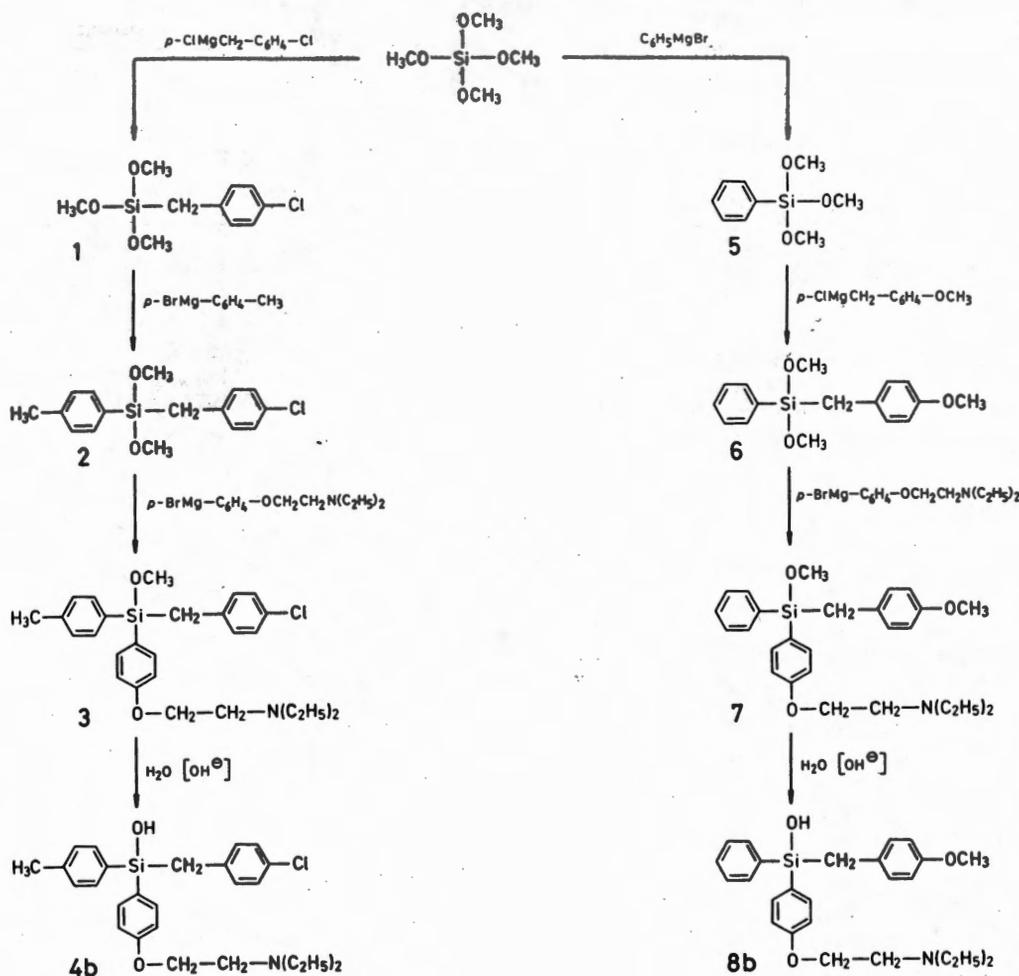
Das bereits in der praktischen Anwendung befindliche Triparanol – es inhibiert die Biosynthese des Cholesterins [8] und wurde zur Therapie der Hyperlipidämie herangezogen – mußte aufgrund von Nebenwirkungen [8] wieder zurückgezogen werden.

Da bereits kleine Strukturvariationen an **4a** (z.B. Verlängerung der Alkylkette zwischen O- und N-Atom, Austausch des Diethylamino- gegen den Dimethylamino-Rest oder Vertauschen der Positionen des Cl-Atoms und der CH<sub>3</sub>-Gruppe) zu einer starken Abnahme der hypolipidämischen Wirkung führen [9], haben wir uns im Rahmen unserer systematischen Studien zur C/Si-Bioisosterie für die pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften des Sila-Triparanols **4b** und Sila-Ethamoxytriphetols **8b** im Vergleich zu deren Kohlenstoff-Analoga **4a** bzw. **8a** interessiert. Vor dem Hintergrund der in Lit. [9] beschriebenen Struktur-Wirkungs-Beziehungen war zu vermuten, daß die Sila-Substitution von **4a** und **8a** zu einer Beeinflussung der biologischen Wirkung führen würde.

### 2. Synthesen

Sila-Triparanol **4b** und Sila-Ethamoxytriphétel **8b** wurden – ausgehend von Tetramethoxysilan – durch eine jeweils 4-stufige Synthese erhalten, indem man schrittweise nacheinander die jeweiligen Orga-

\* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. R. Tacke.



nyl-Reste durch Umsetzung mit den entsprechenden Grignard-Reagenzien an das Silicium knüpfte und im letzten Schritt durch Hydrolyse der noch verbliebenen Si-OCH<sub>3</sub>-Einheit die Si-OH-Funktion aufbaute. Bezüglich der Reihenfolge der einzelnen Si-C-Verknüpfungen wurde so verfahren, daß man zur Synthese von **4b** nacheinander den 4-Chlorbenzyl- ( $\rightarrow$ **1**), 4-Tolyl- ( $\rightarrow$ **2**) und 4-(2-Diethylaminoethoxy)phenyl-Rest ( $\rightarrow$ **3**) und zur Synthese von **8b** nacheinander den Phenyl- ( $\rightarrow$ **5**), 4-Methoxybenzyl- ( $\rightarrow$ **6**) und 4-(2-Diethylaminoethoxy)phenyl-Rest ( $\rightarrow$ **7**) einführte. Bei den einzelnen Schritten wurden jeweils Ausbeuten in der Größenordnung von 50–60% erzielt; die Gesamtausbeute an analysenreinem **4b** und **8b** – bezogen auf das eingesetzte Tetra-

methoxysilan – betrug 13 bzw. 7,5%. Um eine Optimierung haben wir uns nicht bemüht.

Von den Vorstufen sind unseres Wissens bisher nur die Verbindungen **1** [10, 11] und **5** [12, 13] in der Literatur beschrieben worden; ihre Darstellung erfolgte jedoch auf eine andere Weise als von uns praktiziert, und im Falle von **1** sind außerdem keine analytischen und physikalischen Daten publiziert worden. Die Vorstufen **1–3** und **5–7** sind allesamt farblose, im Vakuum unzersetzt destillierbare Flüssigkeiten, die Silanole **4b** und **8b** dagegen farblose, kristalline Feststoffe. Die neu dargestellten Verbindungen wurden in ihrer Struktur durch Elementaranalysen und spektroskopische Untersuchungen sichergestellt. Die Silanole **4b** und **8b** zeigen eine nur

schwach ausgeprägte Kondensationsneigung zu den entsprechenden Disiloxanen, so daß bei der Durchführung der pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen keine stabilitätsbezogenen Vorichtsmaßnahmen getroffen werden mußten.

Die Darstellung der als Vergleichssubstanzen benötigten Kohlenstoff-Verbindungen **4a** und **8a** erfolgte in Anlehnung an die Patentliteratur [2, 3]. Die diesen Synthesen zugrunde liegende Strategie weicht völlig von jener ab, nach der die Sila-Analoga **4b** und **8b** dargestellt wurden; eine Analogsynthese ist aufgrund von Besonderheiten der Siliciumchemie nicht möglich.

### 3. Pharmakologische und toxikologische Untersuchungen

Die Verbindungen **4a**, **4b**, **8a** und **8b** wurden hinsichtlich ihrer pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften an der Maus nach peroraler Applikation vergleichend untersucht.

Zur Bestimmung der hypolipidämischen Potenz wurde den Versuchstieren eine cholesterinhaltige Diät verabreicht und die durch die Substanzen induzierte Senkung des Serumcholesterin-Spiegels und die Verminderung der Lipoproteine des Serums untersucht (vgl. den exp. Teil); als Standardsubstanz diente Clofibrat. Die Versuchsergebnisse sind in Tab. I zusammengefaßt.

Zur Charakterisierung der toxikologischen Eigenschaften wurden die Substanzen einer orientierenden 8-tägigen Toxizitätsprüfung unterzogen. Auf der Grundlage einer ganzen Reihe von Kriterien (Allgemeinzustand, Symptome, Körpergewicht, Futterverbrauch, Mortalität, Sektionsbefunde, Organengewichte, biochemische Untersuchungen des Serums; vgl. hierzu den exp. Teil) zeigte sich, daß die Silicium-Verbindungen **4b** und **8b** weniger toxisch als ihre entsprechenden Kohlenstoff-Analoga **4a** bzw. **8a** sind.

### 4. Diskussion

Den in Tab. I zusammengestellten Daten läßt sich entnehmen, daß alle untersuchten Substanzen eine starke hypolipidämische Wirkung besitzen; sie führen dosisabhängig zu einer Senkung des Serumcholesterin-Spiegels und zu einer Verminderung der Lipoproteine des Serums. Bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Molmassen zeigt sich, daß die Verbindungen bezüglich der Wirkungsstärke dem Stan-

dard Clofibrat vergleichbar (**4a**, **4b**, **8b**) bzw. überlegen (**8a**) sind. Während die C/Si-Analoga **4a** und **4b** etwa die gleiche Wirkungsstärke besitzen (die zahlenmäßig erkennbare leichte Überlegenheit der Silicium-Verbindung wird als nicht signifikant gewertet), erweist sich die Kohlenstoff-Verbindung **8a** als stärker wirksam als das Sila-Analogon **8b**. Diese durch Sila-Substitution hervorgerufene Verminderung der hypolipidämischen Potenz korreliert mit der geringeren Toxizität von **8b** im Vergleich zu **8a**. Die Sila-Substitution von **4a** führt dagegen zu einer Verbesserung der toxikologischen Eigenschaften, ohne daß es hierbei zur entsprechenden Abnahme der pharmakologischen Wirkungsstärke kommt. Dieses Beispiel zeigt, daß die Sila-Substitution von Pharmaka geeignet sein kann, die therapeutische Breite zu verbessern.

### 5. Experimenteller Teil

#### a) Synthesen

Schmp. (unkorr.): Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert). – Brechungsindices: Abbé-Refraktometer (Fa. Zeiss). – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (90 MHz, interner Standard TMS): HFX-90-Gerät (Fa. Bruker). – IR-Spektren: AccuLab-9-Gerät (Fa. Beckman). – Massenspektren (70 eV): MS-9-Gerät (Fa. AEI).

Tab. I. Hypolipidämische Wirkung von **4a**, **4b**, **8a** und **8b**.

Substanz	Dosierung [mg/kg] p. o.	Prozentuale Abnahme der Konzentrationen im Serum im Vergleich zur Kontrolle	
		Lipoproteine	Cholesterin
Clofibrat	100	17	9
	200	20	13
	400	35	25
<b>4a</b>	100	4	2
	200	15	10
	400	30	19
<b>4b</b>	100	8	4
	200	18	14
	400	32	20
<b>8a</b>	50	15	13
	100	17	17
	200	47	40
	400	65	50
<b>8b</b>	100	8	10
	200	17	18
	400	43	31

Alle Reaktionen – mit Ausnahme der Hydrolysen von **3** und **7** – wurden in wasserfreien Lösungsmitteln und unter einer N<sub>2</sub>-Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

**(4-Chlorbenzyl)trimethoxysilan (1)**

Zu einer Lösung von 76,1 g (0,5 mol) Tetramethoxysilan in 400 ml Ether tropfte man unter Eiskühlung und starkem Rühren innerhalb von 7 h ein aus 12,2 g (0,5 mol) Magnesium und 80,5 g (0,5 mol) 4-Chlorbenzylchlorid in 300 ml Ether bereitetes Grignard-Reagenz. Anschließend rührte man 12 h bei R.T., filtrierte über wasserfreies Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Filtrationshilfsmittel) von den ausgefallenen Salzen, befreite das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel, versetzte den Rückstand mit Petrolether (40–65 °C) und filtrierte erneut über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand i.Vak. zweimal über eine Vigreux-Kolonne fraktionierend destilliert. Ausb. 75,3 g (61%), Sdp. 135–136 °C/20 Torr,  $n_D^{20}$  1,493. – <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): δ = 2,04 (s; 2H, SiCH<sub>2</sub>C), 3,44 (s; 9H, OCH<sub>3</sub>), 6,9–7,3 (m; 4H, Aromaten-H). – MS: *m/e* = 248/246 (4%/12%, M<sup>+</sup>), 121 (100%, M<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl).

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub>Si (246,8)

Ber.	C 48,67	H 6,13	Si 11,38,
Gef.	C 48,6	H 6,3	Si 11,4.

**(4-Chlorbenzyl)dimethoxy(4-tolyl)silan (2)**

Ein aus 5,3 g (0,22 mol) Magnesium und 35,9 g (0,21 mol) 4-Bromtoluol in 225 ml Ether hergestelltes Grignard-Reagenz wurde unter starkem Rühren bei R.T. sehr langsam zu einer Lösung von 51,8 g (0,21 mol) **1** in 200 ml Ether getropft. Anschließend rührte man 12 h bei R.T. und arbeitete wie für **1** beschrieben auf. Ausb. 42,5 g (66%), Sdp. 120 bis 123 °C/0,05 Torr,  $n_D^{20}$  1,548. – <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): δ = 2,22 (s; 2H, SiCH<sub>2</sub>C), 2,32 (s; 3H, CCH<sub>3</sub>), 3,46 (s; 6H, OCH<sub>3</sub>), 6,8–7,4 (m; 8H, Aromaten-H). – MS: *m/e* = 308/306 (3%/9%, M<sup>+</sup>), 181 (100%, M<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl).

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>2</sub>Si (306,9)

Ber.	C 62,63	H 6,24	Cl 11,55	Si 9,15,
Gef.	C 62,5	H 6,4	Cl 11,7	Si 9,0.

**(4-Chlorbenzyl)[4-(2-diethylaminoethoxy)phenyl]methoxy(4-tolyl)silan (3)**

Zu 3,0 g (0,12 mol) Magnesium tropfte man etwa 5–10% einer Lösung von 32,7 g (0,12 mol) 1-(4-Bromphenoxy)-2-(diethylamino)ethan [erhältlich nach Standardmethoden durch Metallierung von 4-Bromphenol mit Natriumhydrid und anschließende

Umsetzung des Natriumphenolates mit 1-Chlor-2-(diethylamino)ethan] in 50 ml THF, startete die Reaktion durch Erwärmen und tropfte dann unter weiterem Heizen den Rest (90–95%) der Lösung hinzu. Anschließend wurde 30 min unter Rückfluß gerührt, mit 120 ml THF verdünnt und weitere 2 h unter Rückfluß gerührt. Dann tropfte man das abgekühlte Grignard-Reagenz bei R.T. unter kräftigem Rühren zu einer Lösung von 36,8 g (0,12 mol) **2** in 120 ml THF, rührte zunächst 12 h bei R.T. und dann 4 h unter Rückfluß, befreite i.Vak. vom Lösungsmittel, versetzte den Rückstand mit Petrolether, filtrierte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> von den ausgefallenen Salzen, engte das Filtrat i.Vak. stark ein, versetzte mit Ether, extrahierte schnell mit Wasser, trocknete die Lösung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, verdampfte das Lösungsmittel und destillierte den Rückstand i.Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne. Ausb. 28,4 (51%), Sdp. 213 bis 216 °C/0,05 Torr,  $n_D^{20}$  1,568. – <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): δ = 1,01 (t, *J* ≈ 7 Hz; 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,35 (s; 3H, Ar–CH<sub>3</sub>), 2,49 (s; 2H, SiCH<sub>2</sub>C), 2,56 (q, *J* ≈ 7 Hz; 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,78 (t, *J* ≈ 6,5 Hz; 2H, NCH<sub>2</sub>C), 3,41 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,96 (t, *J* ≈ 6,5 Hz; 2H, OCH<sub>2</sub>C), 6,6–7,4 (m; 12H, Aromaten-H). – MS: *m/e* = 469/467 (2%/6%, M<sup>+</sup>), 86 (100%, CH<sub>2</sub>=N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>).

C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>ClNO<sub>2</sub>Si (468,1)

Ber.	C 69,28	H 7,32	Cl 7,57	N 2,99	Si 6,00,
Gef.	C 69,2	H 7,5	Cl 7,6	N 3,0	Si 5,9.

**(4-Chlorbenzyl)[4-(2-diethylaminoethoxy)phenyl](4-tolyl)silanol (Sila-Triparanol (4b))**

Eine Lösung von 5,00 g (10,7 mmol) **3** und 6 mg KOH in 150 ml Methanol/Wasser (14:1) wurde 3 h bei R.T. gerührt. Das Methanol wurde i.Vak. verdampft, der Rückstand in Ether aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Dann trocknete man die etherische Lösung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, verdampfte das Lösungsmittel i.Vak., kristallisierte den Rückstand aus Ether/Petrolether (1:8) und kristallisierte anschließend aus Ether/Petrolether (1:1) um. Ausb. 3,1 g (64%). Für die Bestimmung der analytischen Daten und die pharmakologischen Untersuchungen wurde zusätzlich durch Chromatographie an einer Kieselgel-Säule (Kieselgel 60, Merck, 0,063–0,2 mm, Ether) gereinigt und erneut kristallisiert, Schmp. 107 bis 108 °C. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,02 (t, *J* ≈ 7 Hz; 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,36 (s; 3H, Ar–CH<sub>3</sub>), 2,58 (s; 2H, SiCH<sub>2</sub>C), 2,58 (q; *J* ≈ 7 Hz; 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,80 (t, *J* ≈ 6,5 Hz; 2H, NCH<sub>2</sub>C), 3,98 (t, *J* ≈ 6,5 Hz; 2H, OCH<sub>2</sub>C), ≈ 4,0 („s“, verbreitert, nicht lagekonstant; 1H, SiOH), 6,7–7,5 (m; 12H, Aromaten-H). – IR (CHCl<sub>3</sub>, stark verdünnt): 3650 cm<sup>-1</sup> (OH, nichtasso-

ziiert). – MS:  $m/e = 455/453$  (1%/3%,  $M^+$ ), 86 (100%,  $CH_2=N(C_2H_5)_2^+$ ).

$C_{26}H_{32}ClNO_2Si$  (454,1)

Ber. C 68,77 H 7,10 Cl 17,81 N 3,08 Si 6,19,  
Gef. C 68,8 H 7,4 Cl 17,8 N 3,1 Si 6,4.

#### Trimethoxyphenylsilan (5)

Ein aus 12,2 g (0,5 mol) Magnesium und 78,5 g (0,5 mol) Brombenzol in 300 ml Ether hergestelltes Grignard-Reagenz wurde unter Eiskühlung und intensivem Rühren innerhalb von 4 h zu einer Lösung von 76,1 g (0,5 mol) Tetramethoxysilan in 400 ml Ether getropft. Anschließend rührte man 3 h bei R.T. und arbeitete wie für 1 beschrieben auf. Ausb. 43,1 g (43%), Sdp. 118 °C/25 Torr (Lit. [12]: 130 °C/45 Torr, Lit. [13]: 120 °C/30 Torr). –  $^1H$ -NMR ( $CCl_4$ ):  $\delta = 3,53$  (s; 9H,  $OCH_3$ ), 7,0–7,6 (m; 5H, Aromaten-H).

#### Dimethoxy(4-methoxybenzyl)phenylsilan (6)

a) Herstellung des Grignard-Reagenzes gemäß Lit. [14]. – Zu 85,1 g (3,5 mol) Magnesium und 400 ml Ether gab man – ohne zu rühren – 3,5 g 4-Methoxybenzylchlorid [15] und 88 mg Iod, wobei die Reaktion spontan einsetzte. Man erwärmte 10 min – ohne zu rühren – zum Rückfluß und tropfte dann eine Lösung von 23,9 g (0,175 mol) in 150 ml Ether unter intensivem Rühren innerhalb von 30 min hinzu. Anschließend wurde noch 20 min unter Rückfluß gerührt und nach Abkühlen auf R.T. vom überschüssigen Magnesium abdekantiert.

b) Umsetzung des Grignard-Reagenzes mit 5. – Man tropfte das Grignard-Reagenz unter Eiskühlung und intensivem Rühren innerhalb von 2,5 h zu einer Lösung von 33,7 g (0,17 mol) 5 in 150 ml Ether, rührte 5 h bei R.T., filtrierte von den Magnesiumsalzen, verdampfte das Lösungsmittel i. Vak. und destillierte den Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonnen. Aus dem Destillat schieden sich kleine Mengen von 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethan ab; dieses wurde abfiltriert und das Filtrat erneut i. Vak. über eine Vigreux-Kolonnen destilliert. Ausb. 31,8 g (65%), Sdp. 141–143 °C/0,1 Torr,  $n_D^{20}$  1,545. –  $^1H$ -NMR ( $CCl_4$ ):  $\delta = 2,21$  (s; 2H,  $SiCH_2C$ ), 3,45 (s; 6H,  $SiOCH_3$ ), 3,66 (s; 3H,  $COCH_3$ ), 6,71 (m, Zentrum eines AA'XX'-Systems; 4H,  $C-C_6H_4-Cl$ ), 7,1–7,5 (m; 5H,  $SiC_6H_5$ ). – MS:  $m/e = 288$  (30%,  $M^+$ ), 167 (100%,  $M^+ - CH_2-C_6H_4OCH_3$ ).

$C_{16}H_{20}O_3Si$  (288,4)

Ber. C 66,63 H 6,99 Si 9,74,  
Gef. C 66,6 H 7,0 Si 9,7.

#### [4-(2-Diethylaminoethoxy)phenyl]methoxy-(4-methoxybenzyl)phenylsilan (7)

Analog zur Synthese von 3 durch Umsetzung eines aus 1,8 g (74 mmol) Magnesium und 19,1 g (70 mmol) 1-(4-Bromphenoxy)-2-(diethylamino)ethan in 100 ml THF bereiteten Grignard-Reagenzes mit einer Lösung von 20,2 g (70 mmol) 6 in 100 ml THF. Ausb. 14,8 g (47%), Sdp. 211–213 °C/0,1 Torr,  $n_D^{20}$  1,568. –  $^1H$ -NMR ( $CCl_4$ ):  $\delta = 1,02$  (t,  $J \approx 7,5$  Hz; 6H,  $CH_2CH_3$ ), 2,52 (s; 2H,  $SiCH_2C$ ), 2,55 (q,  $J \approx 7,5$  Hz; 4H,  $CH_2CH_3$ ), 2,79 (t,  $J \approx 6,5$  Hz; 2H,  $NCH_2C$ ), 3,44 (s; 3H,  $SiOCH_3$ ), 3,68 (s; 3H,  $COCH_3$ ), 3,96 (t,  $J \approx 6,5$  Hz; 2H,  $OCH_2C$ ), 6,4–7,5 (m; 13H, Aromaten-H). – MS:  $m/e = 449$  (7%,  $M^+$ ), 86 (100%,  $CH_2=N(C_2H_5)_2^+$ ).

$C_{27}H_{35}NO_3Si$  (449,7)

Ber. C 72,12 H 7,85 N 3,11 Si 6,25,  
Gef. C 72,2 H 7,9 N 3,1 Si 6,4.

#### [4-(2-Diethylaminoethoxy)phenyl](4-methoxybenzyl)phenylsilanol (Sila-Ethamoxytriphétel (8b))

Eine Lösung von 2,00 g (4,45 mmol) 7 und 5 mg KOH in 60 ml 96-proz. Ethanol wurde 6,5 h bei R.T. gerührt. Dann verdampfte man das Lösungsmittel i. Vak., nahm den Rückstand in Ether auf und wusch mit Wasser, trocknete die etherische Lösung über  $Na_2SO_4$  und verdampfte den Ether i. Vak. Der Rückstand wurde aus Ether/Petrolether (1:5) kristallisiert und die Kristalle aus Ether/Petrolether (1:2) umkristallisiert. Ausb. 1,12 g (58%), Schmp. 98 °C. –  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1,02$  (t,  $J \approx 7,2$  Hz; 6H,  $CH_2CH_3$ ), 2,58 (s; 2H,  $SiCH_2C$ ), 2,59 (q,  $J \approx 7,2$  Hz; 4H,  $CH_2CH_3$ ), 2,80 (t,  $J \approx 6,3$  Hz; 2H,  $NCH_2C$ ), 3,71 (s; 3H,  $OCH_3$ ), 3,98 (t,  $J \approx 6,2$  Hz; 2H,  $OCH_2C$ ), 4,0 („s“, verbreitert, nicht lagekonstant; 1H,  $SiOH$ ), 6,6–7,6 (m; 13H, Aromaten-H). – MS:  $m/e = 435$  (<1%,  $M^+$ ), 86 (100%,  $CH_2=N(C_2H_5)_2^+$ ). – IR ( $CHCl_3$ , stark verdünnt): 3640  $cm^{-1}$  (OH, nichtassoziiert).

$C_{26}H_{33}NO_3Si$  (435,6)

Ber. C 71,68 H 7,63 N 3,22 Si 6,45,  
Gef. C 71,6 H 7,7 N 3,3 Si 6,5.

#### b) Pharmakologische Untersuchungen

Methodik: Männlichen Mäusen wurde einige Tage vor Verabreichung der Prüfsubstanzen eine cholesterinhaltige Diät verabreicht. Am 6. und 7. Tag dieser Spezialdiät wurden die zu prüfenden Substanzen bzw. der Standard Clofibrat in verschiedenen Dosierungen oral appliziert (15 Tiere pro Dosis). Nach der 2. Applikation wurde den Tieren das Futter für ca. 24 h entzogen. Am Morgen des 8. Tages wurden die nüchternen Tiere entblutet, wobei das Blut von je

3 Mäusen vereinigt wurde. Die 5 Serumproben wurden anschließend in Doppelbestimmungen auf Cholesterin und Lipoproteine untersucht; methodische Einzelheiten finden sich in Lit. [16–18]. – Die entsprechenden Versuchsergebnisse sind in Tab. I zusammengestellt.

### c) Toxikologische Untersuchungen

Methodik: Als Versuchstiere dienten männliche NMRI-Mäuse mit Körpergewichten von 24–31 g. Die Tiere wurden auf Weichholzspänen in Makrolonkäfigen in einem vollklimatisierten Tierraum gehalten (Raumtemperatur 20–22 °C, relative Luftfeuchtigkeit 50–60%, 12-stündige Hell-Dunkel-Phase, stündliche Luftumwälzung ca. 15 Zyklen). Als Futter diente die Altromindiät Nr. 1320; Leitungswasser in Makrolonflaschen stand ad libitum zur Verfügung. Die Testsubstanzen wurden in jeweils 3 Dosierungen (100, 1000 bzw. 2150 µmol/kg; 6 Mäuse pro Dosis) unter Einbeziehung einer Kontrollgruppe über einen Zeitraum von 8 Tagen geprüft (täglich eine Dosis). Die Substanzen wurden

– suspendiert in 2-proz. Tyloseschleim – mittels starrer Schlundsonde appliziert. Während der Versuche erfolgte eine visuelle Beobachtung des Allgemeinzustandes. Nach der Beendigung der oralen Verabreichung am 8. Tag wurden die Körpergewichte und der Futterverbrauch ermittelt. Die Tiere wurden entblutet und sezirt und es wurden einige Organgewichte bestimmt (Herz, Leber, Nieren, Milz, Hoden). Das Serum wurde biochemisch untersucht (alkalische Phosphatase, Harnstoff, Creatinin, Transaminasen). – Auf eine Dokumentation des bei diesen Untersuchungen erhaltenen umfangreichen Datenmaterials wird verzichtet. Aus der Gesamtbewertung dieser Ergebnisse (Symptome, Gewichtsveränderungen, pathologische Serumwerte, Sektionsbefunde und Todesfälle) folgt, daß die Silicium-Verbindungen **4b** und **8b** weniger toxisch sind als ihre jeweiligen Kohlenstoff-Analoga **4a** bzw. **8a**.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

- [1] 33. Mitt.: R. Tacke, H. Linoh, H. Zilch, J. Wess, U. Moser, E. Mutschler und G. Lambrecht, Liebigs Ann. Chem. **1985**, 2223.
- [2] Wm. S. Merrell Co., Brit. Pat. 822854 (4. 11. 1959); C. A. **54**, 8740c (1960).
- [3] Wm. S. Merrell Co. (Erf.: R. E. Allen, F. P. Palopoli, E. L. Schumann und M. G. Van Campen (Jr.)), US-Pat. 2914561-4 (24. 11. 1959); C. A. **54**, 5581e (1960).
- [4] L. J. Lerner, P. Carminati und P. Schiatti, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **148**, 329 (1975).
- [5] V. M. K. Venho, Acta Pharmacol. Toxicol. **39**, 321 (1976).
- [6] M. Ginsburg, N. J. Maclusky, I. D. Morris und P. J. Thomas, Brit. J. Pharm. **59**, 397 (1977).
- [7] W. A. Walker und H. H. Feder, Endocrinology **104**, 89 (1979).
- [8] D. Kritchevsky in: Drill's Pharmacology in Medicine (Hrsg. J. R. DiPalma), 4. Aufl., S. 1315–1332, McGraw-Hill, New York 1971.
- [9] F. P. Palopoli, Progr. Cardio. Dis. **2**, 489 (1960).
- [10] E. Popowski, M. Michalik und H. Kelling, J. Organomet. Chem. **88**, 157 (1975).
- [11] E. Popowski, Dtsch. Pat. (DDR) 106389 (12. 6. 1974); C. A. **81**, 169626s (1974).
- [12] S. W. Kantor, J. Am. Chem. Soc. **75**, 2712 (1953).
- [13] J. W. Ryan, J. Am. Chem. Soc. **84**, 4730 (1962).
- [14] R. C. Elderfield und V. B. Meyer, J. Am. Chem. Soc. **76**, 1883 (1954).
- [15] R. Quelet und J. Allard, Bull. Soc. Chim. Fr. **4**, 1468 (1937).
- [16] C. E. Day, P. E. Schurr, W. E. Heyd und D. Lednicer in: Atherosclerosis Drug Discovery (Hrsg. C. E. Day), S. 231–249, Plenum Publishing Corp., New York 1976.
- [17] P. E. Schurr, J. R. Schultz und C. E. Day in: Atherosclerosis Drug Discovery (Hrsg. C. E. Day), S. 215–229, Plenum Publishing Corp., New York 1976.
- [18] W. R. Holub und F. A. Galli, Clin. Chem. **18**, 239 (1972).