

C) Saure Hydrolyse von 6o (Nr. 41) und 6p (Nr. 42)

Rückflußerhitzen (1 h) von 50 mmol Substanz in 10 ml Äthanol und 10 ml N HCl führte unter Abspaltung von Formaldehyd (Nachweis durch Chromotropsäure-Reaktion) zu

2-Benzoyl-1-methylhydraziniumchlorid (4o · HCl)

Ausb. 55 %; Schmp. 190° (Äthanol; Zers.); IR (KBr) 1680 cm⁻¹ ([C=O] in protoniertem Hydrazid).

[C₈H₁₁N₂O] Cl (186,6) Ber.: C 51,48 H 5,40 Cl 18,99 N 15,01 Gef.: C 51,30 H 5,52 Cl 19,06 N 14,93

2-(4-Chlorbenzoyl)-1-methylhydraziniumchlorid (4p · HCl),

Ausb. 68 %; Schmp. 215° (Äthanol; Zers.); IR (KBr) 1670 cm⁻¹ ([C=O] in protoniertem Hydrazid).

[C₈H₁₀ClN₂O] Cl (221,0) Ber.: C 43,46 H 4,55 Cl 32,07 N 12,67 Gef.: C 43,26 H 4,51 Cl 31,67 N 12,43

Anschrift: Prof. Dr. G. Zinner, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig

[Ph 767]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 714–719 (1977)

Reinhold Tacke¹⁾ und Ulrich Wannagat

Sila-Pharmaka, 7 Mitt.²⁾

N-Quaternäre Derivate basischer Sila-benzhydriäther

Institut für Anorganische Chemie der Technischen Universität Braunschweig
(Eingegangen am 24. September 1976)

Die quartären Ammoniumsalze 1–10 einiger bioaktiver Sila-benzhydriäther wurden erstmalig durch Reaktion der entsprechenden freien Basen A–E mit CH₃J, CH₃Br bzw. CH₃Cl in CH₃CN dargestellt. Die Strukturen von 1–10 wurden durch Elementaranalysen und ¹H-NMR-Spektren bestätigt. Die pharmakologischen Effekte einiger Verbindungen wurden sowohl mit den Eigenschaften der entsprechenden freien Basen als auch mit einigen Struktur-Wirkungsbeziehungen analoger Kohlenstoffverbindungen verglichen.

1 Mit Auszügen aus der Dissertation R. Tacke, Braunschweig 1974.

2 6. Mitt.: R. Tacke und U. Wannagat, Monatsh. Chem. 107, 1271 (1976).

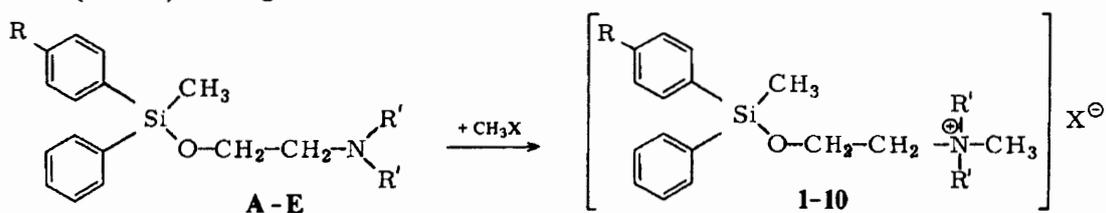
N-Quaternary Derivatives of Basic Silabenzhydryl Ethers

Quaternary ammonium salts 1–10 of some biologically active silabenzhydryl ethers were synthesized for the first time by the reaction of the corresponding free bases A–E with CH_3I , CH_3Br or CH_3Cl in CH_3CN . The structures of 1–10 were confirmed by elementary analysis and $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy. The pharmacological effects of some compounds were compared with those of the corresponding free bases and of analogous carbon compounds.

In früheren Arbeiten^{3,4,5)} berichteten wir über die erfolgreiche Darstellung von Silicium-Analoga der Antihistaminika vom Benzhydryläther-Typ. Sie erwiesen sich ebenso wie ihre Kohlenstoff-Muttersubstanzen als Verbindungen mit stark ausgeprägten histaminolytischen Eigenschaften⁷⁾. Es ist bekannt, daß diese spezifische Wirkqualität der Kohlenstoffverbindungen stark abnimmt, wenn man sie in die quartären Ammoniumsalze überführt. Auch die muskulotrop spasmolytische Komponente wird durch diese Strukturabwandlung geschwächt, der cholinolytische Charakter dagegen beträchtlich erhöht. Beispiele für derartige Struktur-Wirkungsbeziehungen findet man in großer Anzahl bei ähnlich strukturierten Äthern und Estern tertiärer Aminoalkohole und deren quartären Ammoniumderivaten⁶⁾. Die ausgeprägte Zunahme des cholinolytischen Charakters durch Quaternisierung wird allgemein auf das auch im Acetylcholin vorhandene Strukturelement $\text{OCH}_2\text{CH}_2\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ zurückgeführt.

Es lag daher nahe, die von uns dargestellten basischen Sila-benzhydryläther in die quartären Ammoniumverbindungen zu überführen und diese pharmakologisch untersuchen zu lassen. Im folgenden soll über die Darstellung und Eigenschaften entsprechender Verbindungen berichtet werden.

Durch Umsetzung der bereits früher von uns beschriebenen basischen Sila-benzhydryläther^{3,4,5)} A–E mit CH_3X ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) in Acetonitril wurden erstmalig die quartären Ammoniumverbindungen 1–10 erhalten (s. Formelbild 1). Die Struktur dieser Verbindungen konnte durch Elementaranalysen (Tab. 1) und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Tab. 2) sichergestellt werden.



Formelbild 1: Zur Darstellung N-quaternärer Derivate 1–10 der basischen Sila-benzhydryläther A–E.

3 R. Tacke und U. Wannagat, *Monatsh. Chem.* 106, 1005 (1975).

4 R. Tacke und U. Wannagat, *Monatsh. Chem.* 107, 111 (1976).

5 R. Tacke und U. Wannagat, *Monatsh. Chem.* 107, 439 (1976).

6 H.J. Bohn und G. Härtfelder: *Aus Ehrhart/Ruschig, Arzneimittel* 2, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1972.

7 Dissertation H.-U. Rossée, Braunschweig 1974.

	R	R'		R	R'	X		R	R'	X
A	H	CH ₃	1	H	CH ₃	J	6	Cl	CH ₃	Cl
B	Cl	CH ₃	2	H	CH ₃	Br	7	Br	CH ₃	J
C	Br	CH ₃	3	H	CH ₃	Cl	8	H	C ₂ H ₅	J
D	H	C ₂ H ₅	4	Cl	CH ₃	J	9	Cl	C ₂ H ₅	J
E	Cl	C ₂ H ₅	5	Cl	CH ₃	Br	10	Cl	C ₂ H ₅	Br

Die quartären Ammoniumsalze fallen in Form kleiner, weißer Kristalle an, die sich gut in C₂H₅OH, CHCl₃ und CH₃CN lösen. Die Löslichkeit in Wasser ist dagegen schlecht. Durch Hydrolyse (Spaltung der Si-OC-Bindung) wandeln sich 1–10 nach kurzer Zeit zu viskosen, schlecht wasserlöslichen Ölen um, die im wesentlichen aus den entsprechenden Silanolen, Disiloxanen und Cholin bestehen dürften. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß die Ammoniumverbindungen noch schneller hydrolysieren als die entsprechenden freien Basen. Dies geht eindeutig aus den von *Rossée*⁷⁾ auf pharmakologischem Wege gemessenen Zerfallszeiten hervor. Danach hydrolysieren die Ammoniumverbindungen etwa doppelt so schnell wie die Basen.

Die Salze zeigen mehr oder weniger große Schmelzintervalle im Temperaturbereich von 90–170°, die nicht gut reproduzierbar waren. In keinem der Fälle konnte nach Erkalten der Schmelze eine Rekrystallisation beobachtet werden. Da aus den spektroskopischen und elementaranalytischen Daten der Verbindungen keine Hinweise auf mögliche Verunreinigungen (Hydrolyseprodukte, CH₃CN) erhalten wurden, läßt dies auf eine thermische Zersetzung beim Schmelzvorgang schließen.

Die neu dargestellten Verbindungen besitzen eine ausgeprägte anticholinerge Aktivität. Als charakteristische Vertreter dieser Substanzklasse wurden die Methojodide des Sila-Mephenhydramins (1), des Sila-Chlorphenoxamins (4) und des Sila-Clofenetamins (9) näher untersucht.

Die pharmakologischen Untersuchungen wurden am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität Braunschweig von *H.-U. Rossée* und *F. Meyer* durchgeführt. Für ausführliche Informationen sei auf die Dissertation *Rossée*⁷⁾ verwiesen.

Durch in-vitro-Versuche am isolierten Meerschweinchen-Ileum konnte von *Rossée* und *Meyer* gezeigt werden, daß die Verbindungen 1, 4 und 9 schwächer histaminolytisch und muskulotrop spasmolytisch, dagegen stärker cholinolytisch als die dazugehörigen freien Basen A, B und E wirken. Diese Befunde decken sich mit den an analogen Kohlenstoffverbindungen gemachten Erfahrungen.

Die Wirkung der Ammoniumsalze ist aufgrund des hydrolytischen Abbaus der Verbindungen von nur kurzer Dauer⁷⁾ (1 ~ 8 Min., 4 ~ 4 Min., 9 ~ 3 Min.; gemessen in Tyrodelösung: 10⁻⁶ Mol/l, pH 7,4, 37°) und nimmt innerhalb der angegebenen Zeitspanne stark ab.

Durch in-vitro-Versuche mit 1 am isolierten linken Meerschweinchenvorhof konnte außerdem gezeigt werden, daß dieses Methojodid die funktionelle Refraktärzeit, wenn

Tab. 1: Elementaranalytische Daten der Verbindungen 1–10

Lfd. Nr.	Summenformel	Molgew.		C		H		J		Br		Cl		N	
		Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
1	C ₁₈ H ₂₆ JNOSi	427,40	50,59	50,22	6,13	6,13	29,69	30,00	—	—	—	—	—	3,28	3,45
2	C ₁₈ H ₂₆ BrNOSi	380,41	56,83	56,00	6,70	6,70	—	—	21,01	20,85	—	—	—	3,68	3,40
3	C ₁₈ H ₂₆ ClNOSi	335,95	64,35	64,36	7,80	7,95	—	—	—	—	10,55	10,80	—	4,17	4,22
4	C ₁₈ H ₂₅ Cl ₂ NOSi	461,85	46,81	46,35	5,30	5,46	27,48	27,85	—	—	7,68	7,40	3,03	3,18	3,18
5	C ₁₈ H ₂₅ BrClNOSi	414,85	52,11	51,40	6,15	6,15	—	—	19,26	19,82	8,55	8,85	3,38	3,43	3,43
6	C ₁₈ F ₂₅ Cl ₂ NOSi	370,40	58,37	57,90	6,70	6,70	—	—	—	—	19,14	19,56	3,78	3,62	3,62
7	C ₁₈ H ₂₅ Br ₂ NOSi	506,31	42,70	42,60	4,98	4,90	25,06	24,70	15,78	15,25	—	—	—	2,77	2,77
8	C ₂₀ H ₃₀ JNOSi	455,46	52,74	52,50	6,43	6,43	27,86	26,94	—	—	—	—	—	3,08	3,15
9	C ₂₀ H ₂₉ Cl ₂ NOSi	489,90	49,03	49,20	5,97	5,90	25,90	26,05	—	—	7,24	7,00	2,86	2,93	2,93
10	C ₂₀ H ₂₉ BrClNOSi	442,91	54,24	54,14	6,60	6,75	—	—	18,04	18,36	8,00	8,25	3,16	3,15	3,15

Tab. 2: ¹H-NMR-Spektren von Verbindungen 1–10

Lfd. Nr.	SiCH ₃	CCH ₃ ^a	NCH ₃	NCH ₂ C ^a	OCH ₂ CH ₂ N	aromatische Protonen
1	0,69 S (3)		3,45 S (9)		3,7–4,3 M (4)	7,0–7,8 M (10)
2	0,69 S (3)		3,47 S (9)		3,7–4,3 M (4)	7,0–7,8 M (10)
3	0,68 S (3)		3,45 S (9)		3,7–4,3 M (4)	7,0–7,8 M (10)
4	0,70 S (3)		3,48 S (9)		3,7–4,3 M (4)	7,0–7,8 M (9)
5	0,70 S (3)		3,48 S (9)		3,7–4,3 M (4)	7,0–7,8 M (9)
6	0,69 S (3)		3,49 S (9)		3,7–4,3 M (4)	7,0–7,8 M (9)
7	0,71 S (3)		3,48 S (9)		3,7–4,3 M (4)	7,0–7,8 M (9)
8	0,72 S (3)	1,34 T (6)	3,24 S ^b	3,63 Q ^b	b	7,0–7,8 M (10)
9	0,72 S (3)	1,37 T (6)	3,26 S ^b	3,64 Q ^b	b	7,0–7,8 M (9)
10	0,71 S (3)	1,36 T (6)	3,26 S ^b	3,65 Q ^b	b	7,0–7,8 M (9)

Chemische Verschiebung in δ [ppm], relative Intensitäten in Klammern, Lösungsmittel: CDCl₃, Standard intern: TMS.

- ^a Die Kopplungskonstanten J_{vic} H–C–C–H für die N–C₂H₅-Gruppen betragen 7,3 ± 0,2 Hz.
- ^b Die Gruppierung [–OCH₂CH₂N(CH₃)(CH₂C–)₂] liefert im Bereich $\delta = 3,0$ – $4,3$ ppm überlagerte Resonanzsignale mit einer relativen Gesamtintensität von (11). Für die N–CH₂-Protonen der N–C₂H₅-Gruppen und für die N–CH₃-Protonen ist die Zuordnung der Signale und die genaue Angabe der chemischen Verschiebung möglich.

auch weniger stark als die freie Base, zu verlängern vermag. Ebenfalls konnte ein signifikant positiv inotroper Effekt nachgewiesen werden.

Experimenteller Teil

Sämtliche Arbeitsschritte müssen unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt werden.

Zur Darstellung der quartären Ammoniumverbindungen 1–10 gibt man unter Rühren zu jeweils 5 mMol der Basen A–E in 15 ml CH₃CN eine Lösung von 5 g (0,035 Mol) CH₃J, 3,8 g (0,04 Mol) CH₃Br bzw. 2 g (0,04 Mol) CH₃Cl in jeweils 20 ml CH₃CN. Man rührt 1 Std. bei 20°, erhitzt 1,5 Std. unter schwachem Rückfluß, läßt auf 20° abkühlen, dampft bei dieser Temperatur i. Vak. bis zur Trockne ein, stellt eine bei etwa 30–35° gesättigte Lösung des festen Rohproduktes in CH₃CN her und läßt diese bei –20° stehen, bis die Salze auskristallisiert sind. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus CH₃CN und anschließendem Trocknen der Kristalle bei 20° i. Hochvak. fallen die gewünschten Verbindungen in analysenreiner Form an. Ausb. 72–83 %.

Unser Dank gilt dem Verband der Chemischen Industrie, Frankfurt/Main, für die Unterstützung mit Sachmitteln, der Bayer AG., Leverkusen, für die Überlassung von Chlorsilanen, sowie Herrn Dr. H.-U. Rossée und Herrn Prof. Dr. F. Meyer für die pharmakologische Überprüfung der neu dargestellten Verbindungen.

Anschrift: Dr. R. Tacke, Pockelsstraße 4, D-3300 Braunschweig.

[Ph 768]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 719–728 (1977)

Reinhold Tacke

Sila-Pharmaka, 8. Mitt.¹⁾

Sila-Analoga des Meflophenhydramins

Aus dem Institut für Anorganische Chemie der Technischen Universität Braunschweig
(Eingegangen am 24. September 1976)

Die Sila-Analoga A, B, C des Antihistaminikums Meflophenhydramin, sowie die Derivate D und E, das Hydrolyseprodukt 8 und die Vorstufen 3–7 wurden dargestellt. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften aller Verbindungen und das pharmakologische Verhalten von A–D und 8 wurden untersucht.

1 7. Mitt.: R. Tacke und U. Wannagat, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 714 (1977).