

Sila-Pharmaka, 11¹⁾

Diphenyl(3-piperidinopropyl)silanol, ein Sila-Analogon des Difenidols

Lothar Steiling²⁾, Reinhold Tacke*³⁾ und Ulrich Wannagat

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

Eingegangen am 16. März 1979

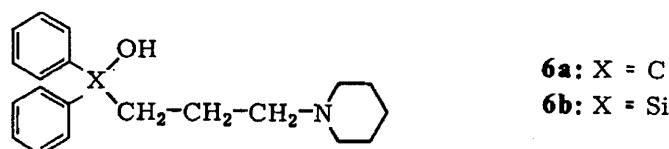
Diphenyl(3-piperidinopropyl)silanol (**6b**), ein Sila-Analogon des Arzneimittels Difenidol (**6a**), und dessen Methoiodid **7** wurden erstmals gemäß Schema 1 synthetisiert. – Die pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften der Analoga **6a** und **6b** wurden vergleichend untersucht.

Sila-Drugs, 11¹⁾. – Diphenyl(3-piperidinopropyl)silanol, a Sila-Analogue of Difenidol

Diphenyl(3-piperidinopropyl)silanol (**6b**), a sila-analogue of the drug difenidol (**6a**), and its methoiodide **7** were synthesized for the first time according to scheme 1. – The pharmacological and toxicological properties of the analogues **6a** and **6b** were investigated comparatively.

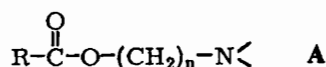
1. Einführung

Aufgrund seiner Wirkung auf das Brechzentrum des Gehirns wird 1,1-Diphenyl-4-piperidinobutanol (Difenidol, **6a**) heute hauptsächlich als Antiemeticum eingesetzt. Ursprünglich war es als Lokalanaestheticum und Spasmolyticum entwickelt worden³⁾; es erwies sich am isolierten Meerschweinchenileum als stark wirksames Anticholinergicum, das nur relativ schwache histaminolytische und muskulotrop spasmolytische Eigenschaften besitzt.



Difenidol **6a** gehört zu jener Gruppe von Spasmolytica, die aufgrund ihrer räumlichen Struktur in der Lage sind, die für den Neurotransmitter Acetylcholin bestimmten Rezeptoren reversibel zu besetzen und auf diese Weise eine Reizübermittlung zu hemmen. Verbindungen dieses Typs, ihrer Wirkungsweise wegen auch als neurotrope Spasmolytica bezeichnet, lassen sich auf die allgemeine Strukturformel **A** zurückführen⁴⁾.

¹⁾ Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.



Die Aminofunktion, auch in quaternierter Form, sowie die COO-Brücke gelten als Haftgruppen, mit denen Pharmaka des Typs A an die Acetylcholin-Rezeptoren gebunden werden. Die COO-Gruppierungen können aber auch durch andere ersetzt werden oder sogar ganz wegfallen, wenn der Rest R eine genügende Fixierung am Rezeptor gewährleistet. Dieses ist, wie z. B. bei **6a**, dann gegeben, wenn R als weitere Haftgruppen zwei Phenylreste oder einen Phenyl- und einen cycloaliphatischen Rest enthält. Die Einführung zusätzlicher Haftgruppen in den Rest R in Form von Hydroxy- oder Carbonamidfunktionen führt zu einer deutlichen Steigerung der spasmolytischen Aktivität. Nach Long und Mitarbeitern⁵⁾ wird diese erhöhte Wirksamkeit durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den beweglichen H-Atomen der Pharmaka und den Rezeptorproteinen erklärt.

Aufbauend auf diesem theoretischen Konzept haben wir uns im Rahmen unserer Arbeiten über Sila-Pharmaka mit der Synthese und pharmakologisch-toxikologischen Untersuchung des Sila-Analogons **6b** von **6a** beschäftigt. Da Silanole – ihrer [(p → d)π]-Wechselwirkungen zwischen Sauerstoff- und Siliciumatom wegen – acider sind als entsprechende Alkohole⁶⁾, wurde die Sila-Substitution von **6a** gezielt in unmittelbarer Nachbarschaft der OH-Haftgruppe durchgeführt. Gemäß dem oben genannten Konzept war dadurch grundsätzlich zu erwarten, daß Sila-Difenidol **6b** eine größere Affinität zu den Acetylcholin-Rezeptoren, und damit vielleicht auch eine stärkere anticholinerge Wirkung besitzen sollte als Difenidol **6a** selbst.

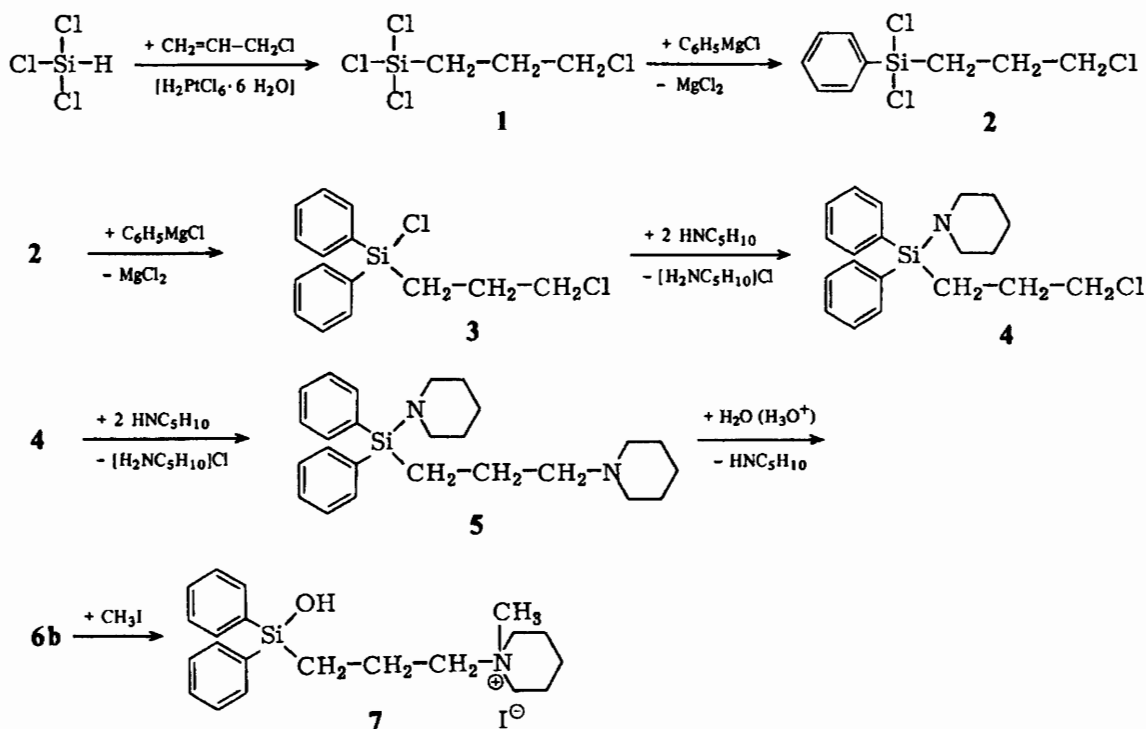
Die vorliegende Arbeit beschreibt die Darstellung von Sila-Difenidol **6b** sowie erste vergleichende pharmakologische und toxikologische Untersuchungen mit dem Analogpaar **6a** und **6b**.

2. Darstellung von **6b**, seinen Vorstufen 1–5 und seinem Methiodid 7

Zur Darstellung von Sila-Difenidol **6b** (vgl. Schema 1) wurde zunächst nach bekanntem Verfahren⁷⁾ durch Addition von Allylchlorid an Trichlorsilan – in Gegenwart katalytischer Mengen $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ – das Trichlor(3-chlorpropyl)silan (**1**) synthetisiert. Dieses ließ sich mit Phenylmagnesiumchlorid in zwei Stufen zunächst in Dichlor(3-chlorpropyl)phenylsilan (**2**) und dann in Chlor(3-chlorpropyl)diphenylsilan (**3**) überführen. **2** und **3** sind bereits beschrieben worden, wurden jedoch bisher nur durch Addition von Allylchlorid an Dichlor(phenyl)silan⁷⁾ oder Chlor(diphenyl)silan⁸⁾ erhalten; **3** wurde außerdem durch Umsetzung von Allylchlorid mit Diphenylsilan gewonnen⁹⁾.

Durch Reaktion von **3** mit Piperidin unter milden Bedingungen wurde 3-Chlorpropyl(diphenyl)piperidinosilan (**4**) erhalten. Erst unter drastischen Reaktionsbedingungen im Einschlußrohr gelang durch Substitution des Cl-Atoms die Darstellung von (Diphenyl)piperidino(3-piperidinopropyl)silan (**5**). Hieraus ließ sich durch Hydrolyse mit $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}/\text{HCl}$ Diphenyl(3-piperidinopropyl)silanol (Sila-Difenidol, **6b**) gewinnen. Durch dessen Umsetzung mit Methyliodid wurde das Ammoniumderivat **7** erhalten.

Schema 1

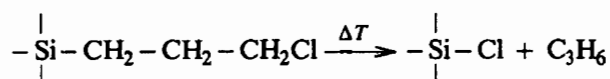


3. Physikalische und chemische Eigenschaften sowie Konstitutionsbeweise von 2–5, 6b und 7

Die bereits früher^{7–9)} auf anderem Wege dargestellten Vorstufen 2 und 3 sind wasserklare, hydrolyseempfindliche Flüssigkeiten. Die von uns ermittelten physikalischen Daten weichen z. T. von den Literaturwerten ab (siehe Experimenteller Teil).

Die Si–N-Bindungen enthaltenden Vorstufen 4 und 5 sind hochsiedende, ölige, hydrolyseempfindliche Flüssigkeiten mit typischem Amingeruch. Sie lösen sich gut in den üblichen inerten organischen Solventien.

Verschiedentlich haben wir bei starker thermischer Belastung von 3 und 4 C₃H₆-Abspaltungen beobachtet, konnten aber diese Zerfallsreaktionen, die möglicherweise durch andere Stoffe katalytisch beeinflusst werden, nicht immer reproduzieren.



Die Endstufen 6b und 7 sind weiße kristalline Feststoffe, die bei 83–84 °C bzw. 163 °C schmelzen und in polaren organischen Solventien, wie z. B. Ethanol, etwas, in unpolaren organischen Lösungsmitteln dagegen nur schlecht oder überhaupt nicht löslich sind.

Zur Strukturermittlung der neu dargestellten Verbindungen wurden vor allem die ¹H-NMR- und Massenspektren herangezogen. Die Kernresonanzdaten liegen im Erwartungsbereich und spiegeln die einzelnen Strukturelemente der Verbindungen gut wider. Die OH-Resonanzen in den Spektren von 6b und 7 stellen die Silanol-Struktur sicher und schließen das Vorliegen von Disiloxanen aus. Diese Silanol-Struktur wird ebenfalls durch das Molekülion M⁺ im Massenspektrum von 6b bestätigt. Auch in den

Massenspektren aller anderen untersuchten Verbindungen finden sich die entsprechenden Molekülionen M^+ .

4. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften von 6a, 6b und 7

In-vitro-Versuche¹⁰⁾ mit 6a und 6b am isolierten Meerschweinchenileum ergaben, daß beide Verbindungen sowohl histaminolytische als auch anticholinerge und muskulotrop spasmolytische Eigenschaften besitzen. Sie sind pharmakodynamisch als kompetitive Antagonisten gegen die eingesetzten Spasmodika Histamin, Carbachol und Bariumchlorid wirksam. Dabei erwies sich die cholinolytische Komponente als dominierend, während die histaminolytischen und muskulotrop spasmolytischen Wirkungen nicht so ausgeprägt waren.

Das Methoiodid 7 zeigte im Vergleich zu 6b eine erhöhte anticholinerge und eine stark herabgesetzte histaminolytische Wirksamkeit. Dieser Befund steht mit bekannten Struktur-Wirkungs-Beziehungen zwischen anderen tertiären Basen und deren quartären Ammoniumsalzen im Einklang.

Aus ersten vergleichenden Untersuchungen¹⁰⁾ mit dem Analogepaar 6a und 6b am isolierten Meerschweinchenileum geht hervor, daß das Sila-Analogon 6b gegenüber Carbachol wirksamer ist als die Kohlenstoff-Verbindung 6a. Dies steht im Einklang mit den theoretischen Überlegungen, wie sie in Kapitel 1 geschildert wurden.

Sila-Difenidol 6b ist seinem Kohlenstoff-Analogon 6a auch bezüglich seiner antiarrhythmischen Wirksamkeit überlegen¹⁰⁾. Untersuchungen mit 6a und 6b am isolierten Meerschweinchenvorhof ergaben, daß 6b hinsichtlich der refraktärzeitverlängernden Wirkung bedeutend wirksamer ist als 6a. Die Beeinflussung der Kontraktionskraftparameter ist jedoch nach Gabe der beiden Verbindungen etwa gleich.

Die akuten Toxizitäten von 6a ($LD_{50} = 103.0$ mg/kg; 95proz. Vertrauensgrenzen 95.8 – 110.8 mg/kg) und 6b ($LD_{50} = 101.6$ mg/kg; 95proz. Vertrauensgrenzen 94.5 – 109.3 mg/kg) sind nach intraperitonealer Applikation als wäßrige Hydrogentartrat-Lösungen bei Mäusen sehr ähnlich¹⁰⁾. Auch die Vergiftungsbilder beider Wirkstoffe gleichen sich sehr.

Wir danken dem *Verband der Chemischen Industrie*, Frankfurt am Main, sowie dem *Land Niedersachsen* für die Förderung durch Forschungsmittel, der *Bayer AG*, Leverkusen, für die Überlassung von Chlorsilanen. Herrn Dr. *H.-U. Rossée* (Institut für Pharmakologie und Toxikologie der TU Braunschweig) gilt unser herzlicher Dank für die Durchführung der pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert. – Brechungsindizes: Abbé-Refraktometer der Fa. Zeiss. – ¹H-NMR-Spektren (60 MHz, interner Standard TMS): Gerät Jeol C-60. – Massenspektren (70 eV, Direkteinlaß): Gerät MS 9 der Fa. AEI. – Alle Reaktionen wurden, wenn nicht anders angegeben, unter trockenem Stickstoff und in trockenen Lösungsmitteln durchgeführt. Der verwendete Petrolether siedete im Bereich 40 – 65 °C.

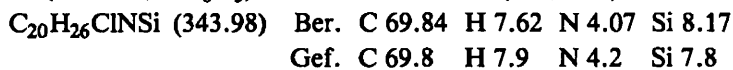
Trichlor(3-chlorpropyl)silan (1): Die Darstellung von 1 erfolgte in Anlehnung an Lit.⁷⁾. Sdp. 71 °C/18 Torr (Drehbandkolonne), $n_D^{20} = 1.4670$ (Lit.⁷⁾; Sdp. 181.5 °C/750 Torr, $n_D^{25} = 1.4638$.

Dichlor(3-chlorpropyl)phenylsilan (2): Zu einer Lösung von 212.0 g (1 mol) 1 in 1 l Petrolether/Ether (3 : 2) tropft man bei 0 °C langsam unter starkem Rühren ein aus 29.2 g (1.2 mol) Magnesi-

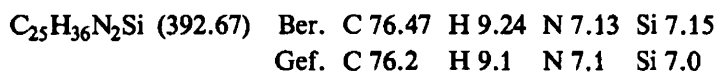
umspänen und 146.3 g (1.3 mol) Chlorbenzol in 600 ml THF bereitetes Grignard-Reagenz. Danach läßt man langsam auf Raumtemp. erwärmen, rührt zunächst 1 h unter Rückfluß und anschließend 12 h bei ca. 20°C weiter. Man filtriert das Magnesiumsalz ab, wäscht es 2mal mit je 200 ml Ether, vereinigt Filtrat und Waschlösung und verdampft die Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wird mit Petrolether versetzt, worauf erneut Magnesiumsalz ausfällt. Dieses wird über eine Schicht aus wasserfreiem Na₂SO₄ abfiltriert. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. verdampft und der Rückstand fraktionierend über eine Vigreux-Kolonnen destilliert. Nachdem man das sublimierende Biphenyl abgetrennt hat, wird die Hauptfraktion erneut i. Vak. über eine Vigreux-Kolonnen destilliert. Ausbeute 157.0 g (61.9%); Sdp. 100°C/0.4 Torr, $n_D^{20} = 1.5370$ (Lit.⁷): Sdp. 141–142°C/10 Torr, $n_D^{25} = 1.5332$).

Chlor(3-chlorpropyl)diphenylsilan (3): Darstellung analog der von **2** aus 126.8 g (0.5 mol) **2** in 750 ml Petrolether/Ether (3:2) mit Grignard-Reagenz aus 14.6 g (0.6 mol) Magnesiumspänen und 73.2 g (0.65 mol) Chlorbenzol in 300 ml THF. Ausbeute 76.8 g (52%); Sdp. 161–163°C/0.8 Torr, $n_D^{20} = 1.5771$ (Lit.⁸): Sdp. 160°C/1 Torr, $n_D^{20} = 1.5808$; Lit.⁹): Sdp. 136–138°C/1 Torr, $n_D^{20} = 1.5710$).

3-Chlorpropyl(diphenyl)piperidinosilan (4): Zu einer Lösung von 29.8 g (0.35 mol) Piperidin in 250 ml Petrolether tropft man bei 0°C in 2 h unter starkem Rühren eine Lösung von 20.1 g (0.068 mol) **3** in 50 ml Petrolether, wobei Piperidin-hydrochlorid voluminös ausfällt. Man rührt 12 h bei ca. 20°C weiter, filtriert vom Niederschlag ab, wäscht diesen 2mal mit je 50 ml Petrolether, vereinigt Filtrat und Waschlösung und verdampft bei 30°C i. Vak. das Lösungsmittel sowie nicht umgesetztes Piperidin. Der Rückstand wird mit Petrolether versetzt, worauf erneut Piperidin-hydrochlorid ausfällt. Dieses wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. verdampft. Es bleiben 19.9 g (85proz. Rohausbeute) öliges, ¹H-NMR-spektroskopisch einheitliches Produkt zurück, dessen Vakuumdestillation über eine Vigreux-Kolonnen 13.8 g (58.9%) farblose, analysenreine Flüssigkeit liefert. Sdp. 185–188°C/0.6 Torr, $n_D^{20} = 1.5673$. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.6–2.0 (m; 10H, SiCH₂CH₂C und CCH₂CH₂CH₂C), 2.7–2.9 (m; 4H, NCH₂C), 3.28 (t; 2H, CCH₂Cl), 7.0–7.6 (m; 10H, SiC₆H₅). – MS: *m/e* = 343 (4%, M⁺).



(Diphenyl)piperidino(3-piperidinopropyl)silan (5): 24.1 g (0.07 mol) **4** und 29.8 g (0.35 mol) Piperidin werden 12 h im Einschlußrohr auf 150°C erhitzt. Anschließend versetzt man mit 300 ml Petrolether, filtriert vom Niederschlag ab und destilliert das Lösungsmittel sowie nicht umgesetztes Piperidin i. Vak. vollständig ab. Man versetzt den Rückstand mit 300 ml Petrolether und filtriert die Salze ab. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 19.3 g (70.2proz. Rohausbeute) zähflüssiges, ¹H-NMR-spektroskopisch einheitliches Produkt, dessen Vakuumdestillation über eine Vigreux-Kolonnen 14.8 g (53.8%) analysenreine Flüssigkeit liefert. Sdp. 195–197°C/0.03 Torr, $n_D^{20} = 1.5619$. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.8–1.9 (m; 16H, SiCH₂CH₂C und CCH₂CH₂CH₂C), 2.0–2.5 (m; 6H, CNCH₂C), 2.7–3.1 (m; 4H, SiNCH₂C), 7.2–8.1 (m; 10H, SiC₆H₅). – MS: *m/e* = 392 (1%, M⁺), 98 (100%, CH₂=NC₅H₁₀).



Diphenyl(3-piperidinopropyl)silanol (Sila-Difenidol, 6b): Zu einer siedenden Lösung von 5.0 g (12.7 mmol) **5** in 70 ml 96proz. Ethanol tropft man unter Rühren zügig eine Lösung von 10 ml 5 N Salzsäure in 10 ml 96proz. Ethanol. Man rührt 15 min unter Rückfluß weiter und destilliert die niedrig siedenden Anteile i. Vak. bei Raumtemp. ab. Zum Freisetzen von **6b** wird der Rückstand zunächst mit Ether und dann solange mit 1 N wäßriger Ammoniak-Lösung versetzt, bis sich zwei klare Phasen ausbilden. Man extrahiert die wäßrige Phase 2mal mit Ether und trocknet die verei-

nigten etherischen Extrakte über Na_2SO_4 . Nach Einengen kristallisiert **6b** – manchmal erst nach längerer Zeit – in weißen Kristallen aus. Diese werden mit wenig kaltem Ether gewaschen und aus Petrolether/Ether (10:1) umkristallisiert. Ausbeute 2.5 g (60.3%); Schmp. $83-84^\circ\text{C}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.0-2.0$ (m; 10H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ und $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), $2.2-2.6$ (m; 6H, NCH_2C), $7.2-7.8$ (m; 10H, SiC_6H_5), ca. 9.0 (breites Signal, nicht lagekonstant; 1H, SiOH). – MS: $m/e = 325$ (3%, M^+), 98 (100%, $\text{CH}_2 = \text{NC}_5\text{H}_{10}^+$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NOSi}$ (325.53) Ber. C 73.79 H 8.36 N 4.30 Si 8.63
Gef. C 73.4 H 8.1 N 4.5 Si 8.4

Methiodid 7 von 6b: Zu einer Lösung von 0.8 g (2.45 mmol) **6b** in 20 ml Acetonitril tropft man unter Rühren eine Lösung von 5.0 g (0.035 mol) Methyliodid in 15 ml Acetonitril. Anschließend erhitzt man 1 h unter Rückfluß, destilliert das Lösungsmittel sowie nicht umgesetztes Methyliodid i. Vak. ab und kristallisiert den Rückstand 3mal aus Acetonitril um. Ausbeute 0.7 g (60.9%); Schmp. 163°C . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0.7-2.0$ (m; 10H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ und $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.93 (s; 3H, NCH_3), 3.1–3.5 (m; 6H, NCH_2C), ca. 6.8 (s, nicht ganz lagekonstant; 1H, SiOH), 7.3–7.7 (m; 10H, SiC_6H_5).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{INOSi}$ (467.47) Ber. C 53.96 H 6.47 I 27.15 N 3.00 Si 6.01
Gef. C 53.5 H 6.4 I 27.2 N 2.8 Si 5.7

- 1) 10. Mitteilung: R. Tacke, I. Haller, und H.-J. Zeiler, Eur. J. Med. Chem., im Druck.
- 2) L. Steiling, Auszug aus der Dissertation Techn. Univ. Braunschweig 1977.
- 3) P. A. Barrett und S. Wilkinson, Brit. Pat. 683.950 (10. Dez. 1952) [Chem. Abstr. 48, 2112e (1954)].
- 4) H.-J. Bohn und G. Härtfelder in Arzneimittel (G. Ehrhart und H. Ruschig), 2. Aufl., Bd. 2, S. 71–103, Verlag Chemie, Weinheim 1972.
- 5) J. P. Long, F. P. Luduena, B. F. Tullar und A. M. Lands, J. Pharmacol. Exp. Ther. 117, 29 (1956).
- 6) E. A. V. Ebsworth in The Bond to Carbon (A. G. MacDiarmid), 1. Aufl., Teil 1, S. 65, Dekker, New York 1968; H. Bürger, Fortschr. Chem. Forsch. 9, 1 (1967).
- 7) J. W. Ryan, G. K. Menzie und J. L. Speier, J. Am. Chem. Soc. 82, 3601 (1960).
- 8) Z. V. Belyakova, M. G. Pomerantseva und S. A. Golubtsov, Zh. Obshch. Khim. 35, 1048 (1965) [Chem. Abstr. 63, 9978a (1965)].
- 9) G. V. Odabashyan, I. V. Romashkin, V. L. Rogachevskii und L. Ya. Kirichenko, Zh. Obshch. Khim. 38 2331 (1968) [Chem. Abstr. 70, 47535 p (1969)].
- 10) H.-U. Rossée, Dissertation Techn. Univ. Braunschweig 1974.

[67/79]