

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 142–155 (1980)

Sila-Pharmaka, 17. Mitt.¹⁾

Sila-Analogon des Rythmols

Reinhold Tacke*

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

Erich Heeg und Brigitte Berndt

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

Sila-Rythmol (**11b**), ein Sila-Analogon des Antiarrhythmicums Rythmol (**11a**), wurde erstmalig dargestellt. **11b** sowie die Vorstufen und Nebenprodukte **4**, **5**, **6**, **7**, **9b** und **10b** wurden in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften charakterisiert und in ihrer Struktur sichergestellt. Die pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften der Analoga **11a** und **11b** wurden vergleichend untersucht.

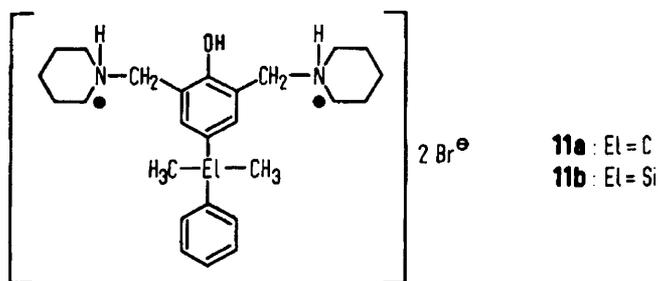
Sila Drugs, XVII:¹⁾ – Sila Analogue of Rythmol

Silarythmol (**11b**), a sila analogue of the antiarrhythmic rythmol (**11a**), was synthesized for the first time. **11b** as well as the precursors and byproducts **4**, **5**, **6**, **7**, **9b**, and **10b** were characterized by their physical and chemical properties. The pharmacological and toxicological properties of the analogues **11a** and **11b** were also investigated.

2,6-Bis(piperidinomethyl)-4-alkyl- und 2,6-Bis(piperidinomethyl)-4-aralkyl-phenole besitzen eine chinidin-ähnliche biologische Wirksamkeit²⁾. Ein besonders aktiver Vertreter dieser Substanzklasse ist das 2,6-Bis(piperidinomethyl)-4-(α,α -dimethylbenzyl)-phenol-dihydrobromid (Rythmol, **11a**), dessen antiarrhythmische Eigenschaften pharmakologisch^{3,4)} und klinisch^{5,6)} eingehend getestet worden sind.

In Fortführung unserer Arbeiten über Sila-Pharmaka haben wir uns mit der Synthese und biologischen Untersuchung von Sila-Rythmol (**11b**), einem Silicium-Analogon von **11a**, beschäftigt. (Seite 143 oben)

Der Ersatz des zentralen C-Atoms in **11a** durch ein Si-Atom bedingt nicht nur eine Vergrößerung des Moleküls (C-C-Bindung $\sim 1,54 \text{ \AA}$, Si-C-Bindung $\sim 1,86 \text{ \AA}$), sondern auch – hervorgerufen durch den größeren elektropositiven Charakter des Siliciums –

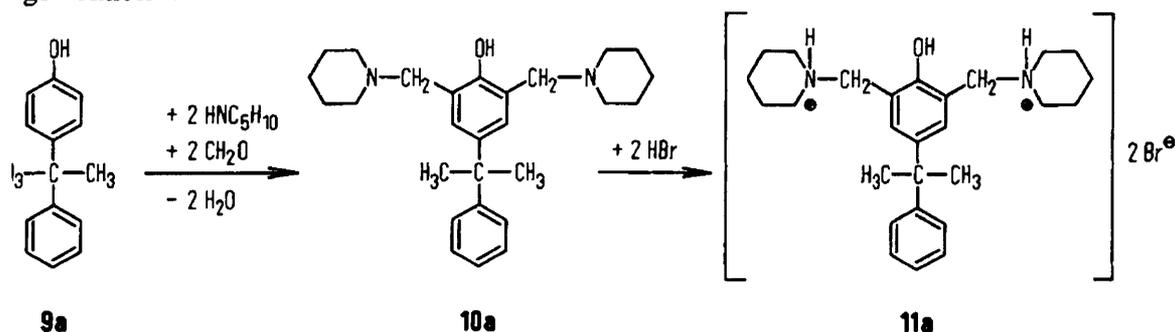


unterschiedliche Bindungs-Polaritäten. Außerdem ist denkbar, daß die Acidität des OH-Protons in **11b** durch ($p \rightarrow d$) π -Wechselwirkungen zwischen dem Si-Atom und der Arylgruppe beeinflußt wird. Entsprechende Effekte wurden bereits bei vergleichenden Untersuchungen an Phenol, *p*-tert-Butylphenol und *p*-Trimethylsilylphenol nachgewiesen⁷⁻⁹). ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen an Lösungen von *p*-tert-Butylphenol und *p*-Trimethylsilylphenol in DMSO ergaben, daß die Trimethylsilyl-Verbindung eine stärkere Säure ist als das *p*-tert-Butyl-Analogon⁹).

Unterschiede in den biologischen Aktivitäten von **11a** und **11b** sind denkbar, wenn sich die veränderten physikochemischen Eigenschaften in irgendeiner Weise auf die Resorption, die Verteilung, den molekularen Wirkungsmechanismus, die Biotransformation und/oder die Ausscheidung auswirken.

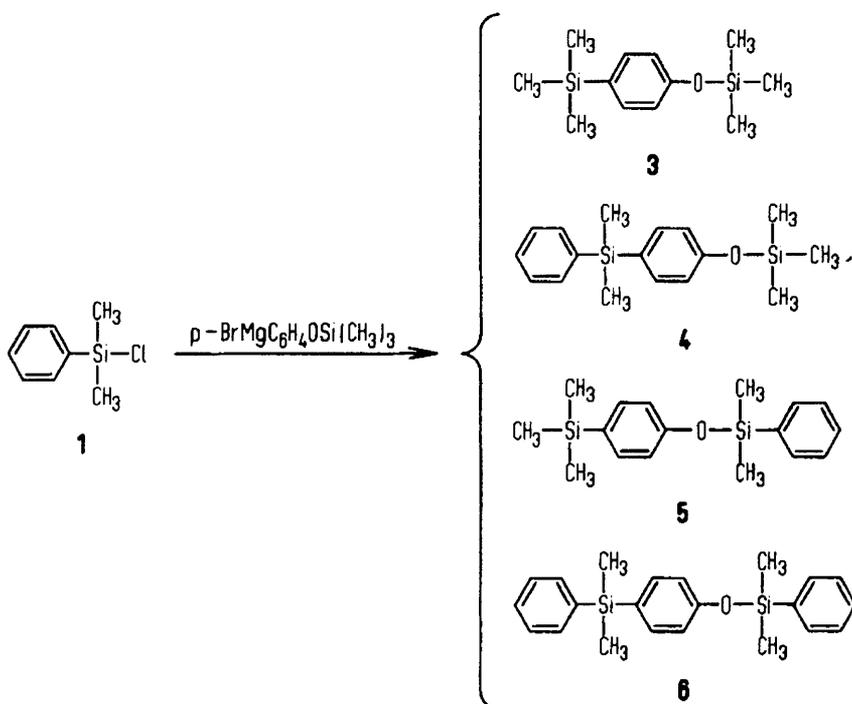
Darstellung von Sila-Rythmol und seinen Vorstufen

Rythmol (**11a**) wird durch Mannich-Kondensation von 4-(α,α -Dimethylbenzyl)-phenol (**9a**) mit Formaldehyd und Piperidin zu **10a** und nachfolgende Salzbildung mit HBr gewonnen²).

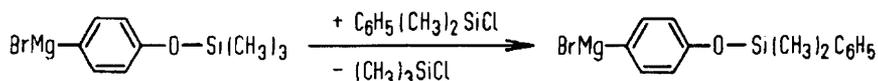


Sila-Rythmol (**11b**) sollte durch eine analoge Reaktionsfolge synthetisiert werden. Dazu war es zunächst erforderlich, das bisher noch nicht beschriebene 4-Hydroxyphenyl-dimethyl-phenylsilan (**9b**) darzustellen. Dies sollte – in Analogie zur Synthese von 4-Hydroxyphenyl-trimethylsilan (**8**)¹⁰ – durch Umsetzung von Dimethyl-phenyl-chlorsilan (**1**) mit *p*-Trimethylsilyloxy-phenylmagnesiumbromid zu Trimethyl-(4-dimethylphenylsilyl-phenoxy)-silan (**4**) und dessen nachfolgende Hydrolyse realisiert werden. Dieses Konzept

erwies sich jedoch als unbrauchbar, da die Umsetzung von **1** mit $p\text{-BrMgC}_6\text{H}_4\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ neben der gewünschten Verbindung **4** auch größere Mengen von Trimethyl-(4-trimethylsilyl-phenoxy)-silan (**3**), Dimethyl-phenyl-(4-trimethylsilyl-phenoxy)-silan (**5**) und Dimethyl-phenyl-(4-dimethylphenylsilyl-phenoxy)-silan (**6**) lieferte. **3** und **6** konnten durch fraktionierte Destillation in reiner Form isoliert und charakterisiert werden, während die isomeren Verbindungen **4** und **5** aufgrund ihrer ähnlichen Siedepunkte nur als Gemisch erhalten wurden. Letztere ließen sich jedoch durch vergleichende $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische und gaschromatographische Untersuchungen an authentischen Proben, die auf anderen Reaktionswegen erhalten wurden (s. u.), nebeneinander nachweisen.

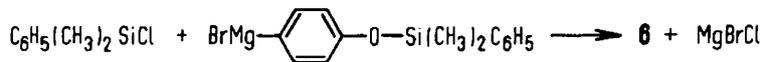
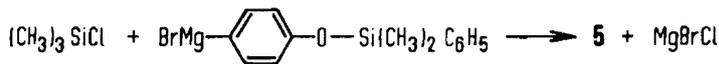
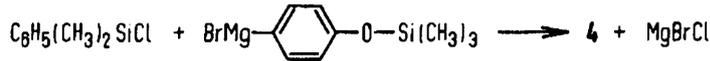
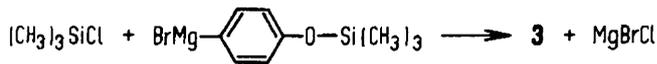


Die Bildung der unerwünschten Nebenprodukte **3**, **5** und **6** läßt sich möglicherweise durch teilweise Umsilylierung von $p\text{-BrMgC}_6\text{H}_4\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ durch **1** erklären, wodurch das neue Grignardreagens $p\text{-BrMgC}_6\text{H}_4\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_5$ und Trimethylchlorsilan entstehen.

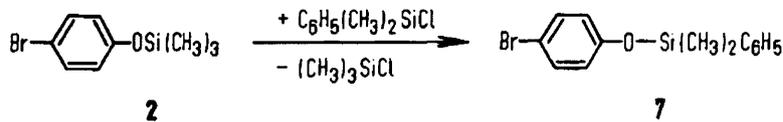


3, **4**, **5** und **6** gehen dann aus den Reaktanden $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}$, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, $p\text{-BrMgC}_6\text{H}_4\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ und $p\text{-BrMgC}_6\text{H}_4\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_5$ wie folgt hervor.

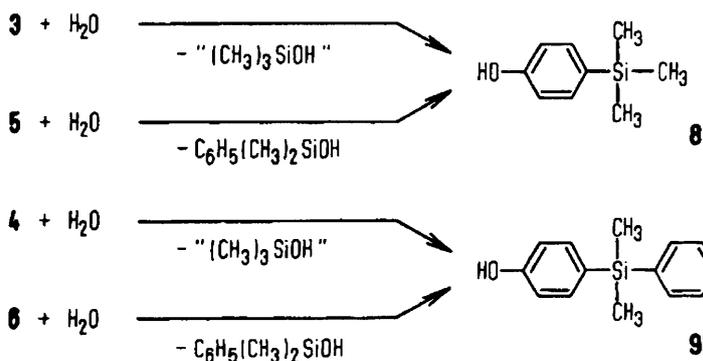
Es läßt sich jedoch nicht ausschließen, daß die einmal gebildeten Produkte **3–6** in Gegenwart von $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}$ und $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ ebenfalls einem Silylgruppen-Austausch unterliegen. Dies ist nicht unwahrscheinlich, wie am Beispiel einer Analogreaktion gezeigt



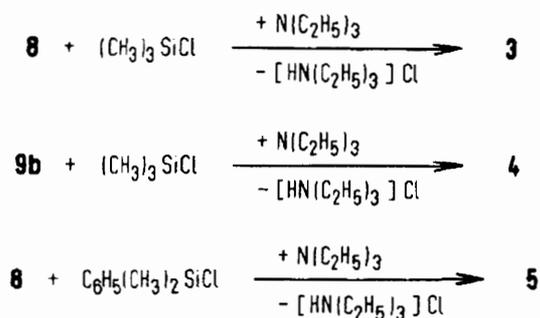
werden konnte: Durch Umsetzung von Trimethyl-(4-bromphenoxy)-silan (**2**) mit **1** in THF läßt sich Dimethyl-phenyl-(4-bromphenoxy)-silan (**7**) gewinnen; entfernt man das hierbei entstehende Trimethylchlorsilan durch Destillation aus dem Reaktionsgemisch (vgl.: Exp. Teil), so gelingt die Umsilylierung in fast quantitativer Ausbeute.



Das bei der Umsetzung von **1** mit p-BrMgC₆H₄OSi(CH₃)₃ erhaltene Gemisch **3–6** eignet sich nur schlecht zur direkten Reindarstellung von **9b**, da die Hydrolyse kein einheitliches Produkt, sondern neben **9b** auch das p-Hydroxyphenyl-trimethylsilan (**8**) liefert.

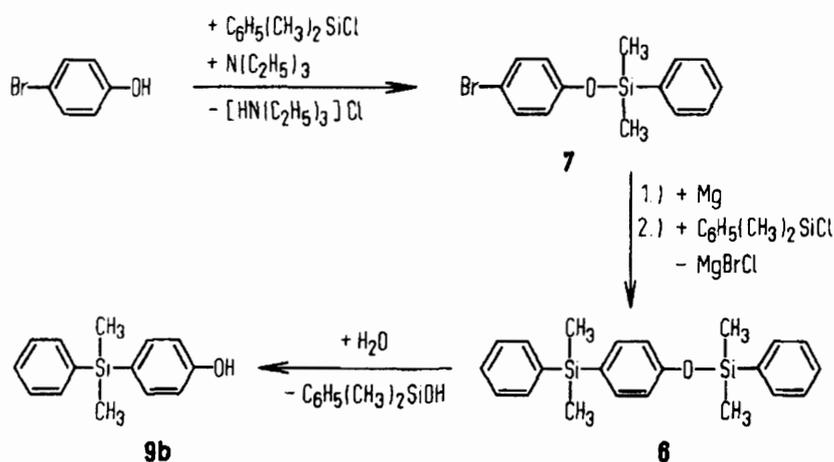


Durch weitere Umsetzung des Phenolgemisches **8/9b** mit Trimethylchlorsilan in Gegenwart von Triethylamin als HCl-Fänger wurden die Trimethylsilyl-Derivate **3** und **4** dargestellt, welche durch Destillation in analysenreiner Form isoliert werden konnten. Auf ähnliche Weise ließ sich auch **5** gewinnen, das bereits weiter oben als Nebenprodukt erwähnt wurde. Damit waren die Verbindungen **3–6**, die aus der Umsetzung von **1** mit p-BrMgC₆H₄OSi(CH₃)₃ resultieren, in reiner Form isoliert und charakterisiert.



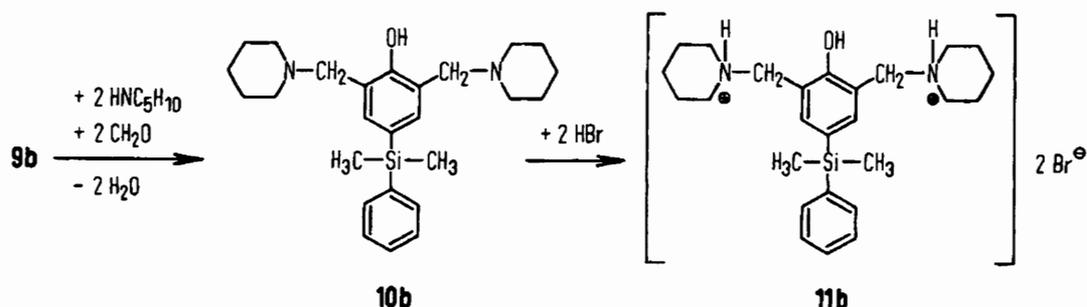
Aus **3–6** ließen sich nun die analysenreinen Hydroxyphenylsilane **8** bzw. **9b** durch Hydrolyse in Ethanol/Wasser herstellen. Der Zusatz von Salzsäure als Katalysator, wie bei den verschiedenen Darstellungsmethoden der bereits bekannten Verbindung **8** beschrieben^{10–14}, war hierfür nicht erforderlich. Als besonders günstig zur Synthese von **8** und **9b** erwies sich die Hydrolyse von **3** bzw. **4**, da sich das ebenfalls entstehende Hexamethyldisiloxan $[2 (\text{CH}_3)_3\text{SiOH} \longrightarrow (\text{CH}_3)_3\text{SiOSi}(\text{CH}_3)_3 + \text{H}_2\text{O}]$ leicht von den gebildeten Phenolen durch Verdampfen im Vakuum abtrennen läßt. Auf diese Weise konnten **8** und **9b** in fast quantitativer Ausbeute gewonnen werden.

Die Gesamtausbeute an analysenreinem **9b** über alle Reaktionsschritte, beginnend mit der Herstellung von **2**, ist jedoch mit etwa 15 % sehr unbefriedigend. Die Suche nach einer besseren Synthese führte schließlich zu folgender Darstellungsmethode: Ausgehend von 4-Bromphenol wurde zunächst durch HCl-Kondensation mit **1** in Gegenwart von Triethylamin das Dimethyl-phenyl-(4-bromphenoxy)-silan (**7**) hergestellt. Dieses ließ sich in THF in das Grignard-Reagens $\text{BrMgC}_6\text{H}_4\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_5$ überführen, welches mit **1** weiter zu **6** umgesetzt wurde. Hieraus ließ sich in einer Gesamtausbeute von etwa 35 % über alle Schritte, beginnend mit der Darstellung von **7**, das gewünschte Hydroxyphenylsilan **9b** darstellen.*



* Dieses Synthesekonzept wurde inzwischen auch erfolgreich zur Darstellung von 1-(4-Hydroxyphenyl)-1,1,3,3,3-pentamethyl-disilimethylen (Schmp. 42–43°/Petrolether) angewandt (R. Tacke, unveröffentlichte Ergebnisse).

In Analogie zur Rythmol-Synthese wurde **9b** schließlich durch Mannich-Kondensation mit Piperidin und Formaldehyd zunächst in **10b** und durch Salzbildung mit HBr in Sila-Rythmol (**11b**) überführt.



Physikalische und chemische Eigenschaften sowie Konstitutionsbeweis von Sila-Rythmol und seinen Vorstufen

Die Vorstufen (bzw. Nebenprodukte) **2–7** sind farblose, ihrer Si-OC-Bindungen wegen hydrolyseempfindliche Flüssigkeiten. Sie lassen sich im Vakuum unzersetzt destillieren und sind in den üblichen inerten organischen Solventien löslich. **2** und **3** waren bereits bekannt; die von uns ermittelten Siedepunkte, Brechungsindices und Dichten stimmen weitgehend mit den Literaturangaben überein (vgl.: Exp. Teil).

Die Hydroxyphenylsilane **8**, **9b** und **10b** sind gegenüber Wasser stabil und lösen sich gut in den üblichen organischen Solventien. Im Gegensatz zu **8** (vgl.: Exp. Teil) wurden **9b** und **10b** bisher noch nicht in der Literatur beschrieben. **9b** ist eine im Vakuum unzersetzt destillierbare Flüssigkeit, die aus verschiedenen wasserhaltigen Lösungsmitteln als Hydrat auskristallisiert. Das Kristallwasser läßt sich im Vakuum-Exsikkator bei Raumtemperatur leicht entfernen. **10b** ist ein hochviskoses, nicht destillierbares Oel, das nach längerer Zeit im Kühlschrank fest wird. Sila-Rythmol (**11b**) ist eine kristalline, ihrem Salzcharakter entsprechend hochschmelzende Verbindung, die eine für pharmakologische Zwecke ausreichende Löslichkeit in Wasser und Ethanol besitzt.

Zur Strukturermittlung der neu dargestellten Verbindungen wurden neben den Elementaranalysen ¹H-NMR- und Massenspektren herangezogen. Die bereits bekannten Verbindungen **2**, **3** und **8** wurden aus Vergleichsgründen ebenfalls spektroskopisch untersucht.

Die ¹H-NMR-Spektren von **2–7** sind sehr einfach und spiegeln die einzelnen Strukturelemente der Verbindungen gut wider. Neben den Singulets für die verschiedenen SiCH₃-Gruppen findet man Multipletts für die aromatischen Protonen, die sich im Falle der p-substituierten Si-Aryl-Reste durch Signalgruppen des AA'XX'-Typs teilweise oder vollständig zu erkennen geben. Zusätzlich zu den charakteristischen Resonanzen für die SiCH₃- und Si-Aryl-Gruppen findet man in den ¹H-NMR-Spektren von **8** und **9b** Signale für die phenolischen OH-Protonen. In den Spektren von **10b** und **11b** liegen außerdem Signale für die Piperidinomethyl-Gruppen vor.

Die Massenspektren von **2–8**, **9b** und **10b** sind relativ linienarm. In allen Fällen finden sich die Molekülonen M^+ sowie – mit Ausnahme von **10b** – intensitätsstarke Fragmente des Typs $m^+ - CH_3$, die in den Spektren von **3–8** und **9b** sogar die jeweiligen Basispeaks liefern.

Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften von Sila-Rythmol und Rythmol

Rythmol (**11a**) und Sila-Rythmol (**11b**) wurden am isolierten Vorhof und Papillarmuskel von Meerschweinchen untersucht (vgl. Abb. 1 und Abb. 2).

Am Vorhof verlängern beide Substanzen die funktionelle Refraktärzeit (FRZ) im Konzentrationsbereich $> 10^{-6}$ mol/l, gleichzeitig verringert sich die Kontraktionskraft. Am Papillarmuskel nimmt die FRZ konzentrationsabhängig in einem Bereich von 10^{-9} – 10^{-5} mol/l zu. **11a** und **11b** unterscheiden sich sowohl am Vorhof als auch am Papillarmuskel nur wenig. Die Wirkung beider Verbindungen auf die funktionelle Refraktärzeit ist gering im Vergleich zu anderen rhythmisierenden Substanzen, wie z.B. Ajmalin.

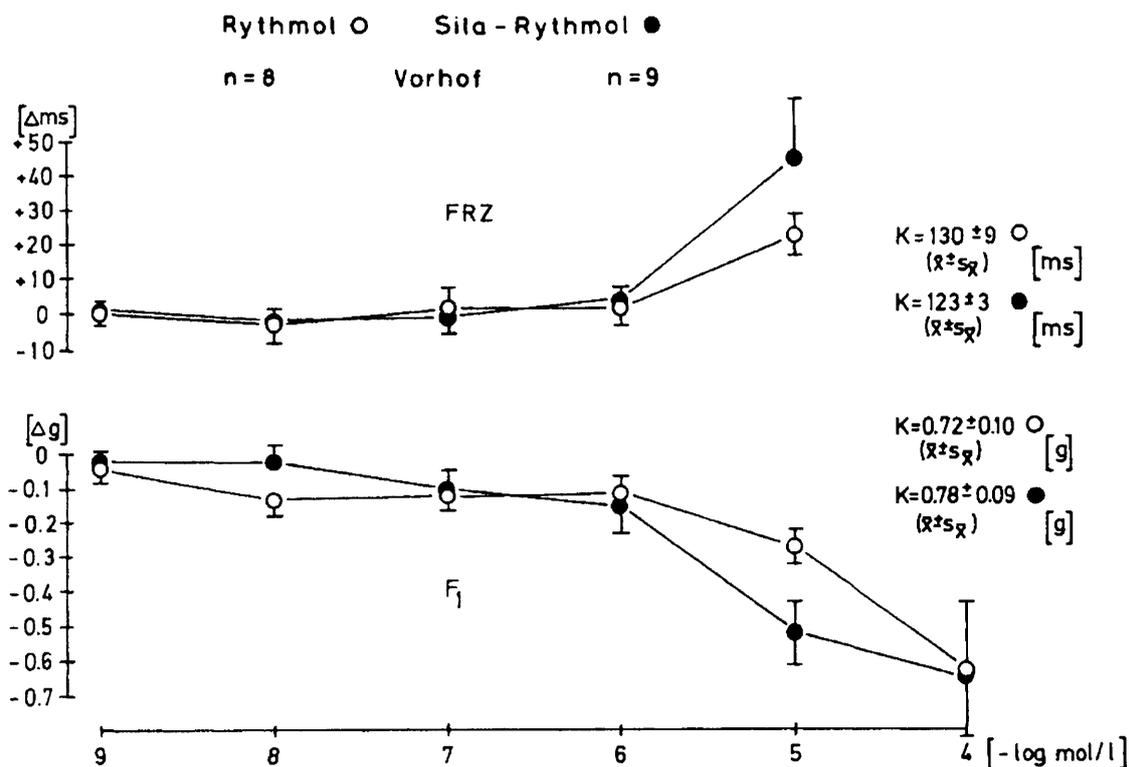


Abb. 1: Konzentrationswirkungskurven von Rythmol und Sila-Rythmol an elektrisch gereizten linken Vorhöfen von Meerschweinchen. Obere Kurve: Änderungen der funktionellen (FRZ) in ms, untere: Änderungen der Kontraktionskraft (F) in g. Dargestellt sind die Mittelwerte und mittleren Streuungen der Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). Abszisse: negative Logarithmen der Konzentrationen [mol/l].

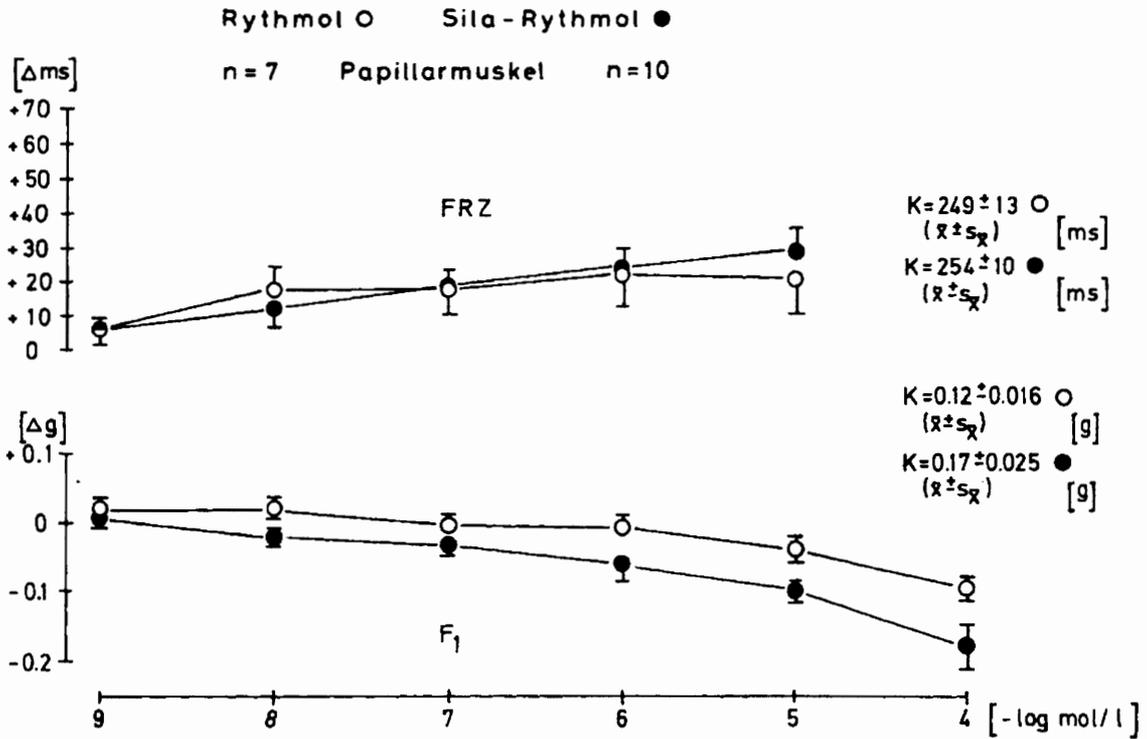


Abb. 2: Konzentrationswirkungskurven von Rythmol und Sila-Rythmol an elektrisch gereizten isolierten Papillarmuskeln von Meerschweinchen. Darstellung wie in Abb. 1.

Tab. 1: ED₂₀- und LD₅₀-Werte sowie therapeutische Indices von Rythmol und Sila-Rythmol am Vorhof und Papillarmuskel vom Meerschweinchen.

	ED ₂₀ [mol/l]	LD ₅₀ [mol/l]	$\frac{LD_{50}}{ED_{20}} = T.I.$
Vorhof			
Rythmol	$6,9 \times 10^{-6}$	$1,8 \times 10^{-5}$	2,6
Sila-Rythmol	$2,5 \times 10^{-6}$	$4,6 \times 10^{-6}$	1,8
Papillarmuskel			
Rythmol	$3,6 \times 10^{-7}$	$2,8 \times 10^{-5}$	77,8
Sila-Rythmol	$1,7 \times 10^{-7}$	$6,3 \times 10^{-6}$	37,1

Die Werte der ED₂₀ und der LD₅₀ für Rythmol und Sila-Rythmol wurden aus den Konzentrationswirkungskurven (Abb. 1 und Abb. 2) graphisch ermittelt. Die ED₂₀ bezeichnet die Konzentration, die eine Zunahme der FRZ um 20 ms bewirkt. Nach der Konzentration für die LD₅₀ nimmt die Kontraktionskraft (F) um 50 % ab. Der Quotient LD₅₀/ED₂₀ ist ein Maß für den therapeutischen Index (T.I.) an den hier untersuchten Modellen.

In Tab. 1 sind die graphisch ermittelten Werte für die ED_{20} und die LD_{50} von Rythmol und Sila-Rythmol zusammengestellt. Der Quotient LD_{50}/ED_{20} als ein Maß für die therapeutische Breite ist an den hier untersuchten Modellen für **11a** größer als für **11b**, besonders am Papillarmuskel.

In akuten Toxizitätsversuchen wurde an Mäusen die LD_{50} für beide Substanzen bestimmt. Der Wert für **11b** (85 mg/kg, $1,45 \times 10^{-4}$ mol/kg) liegt niedriger als für **11a** (136 mg/kg, $2,40 \times 10^{-4}$ mol/kg).

Unser Dank gilt der Bayer AG, Leverkusen, für die Überlassung von Chlorsilanen.

Experimenteller Teil

a) Synthesen und Konstitutionsbeweise

Schmp. (unkorr.): Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert, Wien). – *Brechungsindices*: Abbé-Refraktometer (Zeiss). – *Dichten*: Digitaler Dichtemesser DMA 10 (Heraeus/Paar). – 1H -NMR-Spektren: Jeol C-60-Gerät (60 MHz) für **2–8**, **9b**; Bruker HFX-90-Gerät (90 MHz) für **10b** und **11b**. – *Massenspektren* (70 eV, Direkteinlaß): CH4-Gerät (Atlas MAT, Bremen).

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

Umsetzung von *p*-Trimethylsilyloxy-phenylmagnesiumbromid mit Dimethyl-phenyl-chlorsilan

Zu 3,43 g (141 mmol) Magnesium tropft man unter Rühren etwa die Hälfte einer Lösung von 31,14 g (127 mmol) **2** in 50 ml THF, startet die Reaktion durch Zugabe von 2,0 g (14 mmol) Methyljodid und tropft dann den Rest der Lösung hinzu. Anschließend rührt man 30 min unter Rückfluß, verdünnt mit 150 ml THF, rührt 1 h unter Rückfluß weiter, läßt abkühlen und tropft bei ca. 20° unter starkem Rühren innerhalb 45 min eine Lösung von 24,07 g (141 mmol) **1** in 100 ml THF hinzu. Danach erhitzt man 5 h unter Rückfluß, läßt zunächst 12 h bei 20° und anschließend 3 h bei –30° stehen, filtriert vom ausgefallenen „MgBrCl“ und wäscht den Niederschlag zweimal mit je 100 ml Petrolether. Filtrat und Waschlösungen werden vereinigt und i.Vak. bei ca. 20 Torr vom Lösungsmittel befreit. Dann nimmt man den Rückstand in 400 ml Petrolether auf, filtriert über eine Schicht von wasserfreiem Na_2SO_4 , verdampft das Lösungsmittel bei ca. 20 Torr i.Vak. und nimmt den Rückstand erneut in 400 ml Petrolether auf. Schließlich filtriert man ein letztes Mal über Na_2SO_4 , befreit das Filtrat vom Petrolether und destilliert den Rückstand fraktionierend i.Vak. über eine Vigreux-Kolonne. Bei 55–180°/17 Torr erhält man 27,0 g einer Mischfraktion, die sich im wesentlichen aus **3**, **4**, **5** und wenig Trimethyl-phenylsilan zusammensetzt (gc). Eine weitere Fraktion (10,5 g) bei 150–175°/0,4 Torr besteht hauptsächlich aus **6**. Durch fraktionierende Vakuumdestillation lassen sich aus den beiden vereinigten Fraktionen die Verbindungen **3** (Sdp. 118°/19 Torr) und **6** (Sdp. 170–172°/0,4 Torr) sowie ein Gemisch der isomeren Verbindungen **4** und **5** (Sdp. 108–116°/0,3 Torr) in 1H -NMR-spektroskopisch reiner Form isolieren.

Hydrolyse des Gemisches aus **3**, **4**, **5** und **6**

Das Destillat (1. Fraktion: 27,0 g, 55–180°/17 Torr.; 2. Fraktion: 10,5 g, 150–175°/0,4 Torr) der

obigen Reaktionsprodukte wird in 1 l 96proz. Ethanol gelöst. Hierzu tropft man 100 ml Wasser, rührt 4 d bei Raumtemp., dampft das Lösungsmittel bei 50° i. Vak. ab und versetzt den Rückstand mit 700 ml Petrolether. Anschließend extrahiert man mit einer Lösung von 80,0 g (2 mol) NaOH in 1,2 l Wasser, schüttelt die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ml Petrolether aus, überschichtet die wäßrige Lösung mit 700 ml Ether und versetzt anschließend unter Rühren portionsweise mit 2 l 1N-HCl. Die Etherphase wird schnell abgetrennt und sofort über Na₂SO₄ getrocknet. Danach extrahiert man die wäßrige Phase noch zweimal mit je 150 ml Ether, trocknet alle vereinigten etherischen Extrakte über Na₂SO₄ und befreit i. Vak. vom Ether. Es bleiben 17,6 g einer öligen Flüssigkeit mit phenolischem Geruch zurück, die sich aufgrund ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchungen im wesentlichen aus **8** (~ 55 mol%) und **9b** (~ 45 mol%) zusammensetzt.

Umsetzung des Gemisches aus **8** und **9b** mit Trimethylchlorsilan und Isolierung von **3** und **4**

Zu einer Lösung von 17,6 g des Gemisches aus **8** und **9b** in 500 ml Petrolether gibt man 25,3 g (0,25 mol) Triethylamin. Hierzu tropft man bei 0° unter starkem Rühren innerhalb 30 min eine Lösung von 27,2 g (0,25 mol) Trimethylchlorsilan in 150 ml Petrolether, rührt 2 h bei Raumtemp. und 1 h unter Rückfluß, läßt abkühlen, filtriert über eine Schicht von wasserfreiem Na₂SO₄, wäscht den Niederschlag mit 100 ml Petrolether, vereinigt Filtrat und Waschlösung, zieht das Lösungsmittel bei 20 Torr vollständig ab und nimmt den Rückstand in 300 ml Petrolether auf. Danach filtriert man wieder über Na₂SO₄, wäscht den Niederschlag mit 100 ml Petrolether, befreit vom Lösungsmittel und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. Man erhält 8,2 g **3** (Rohprodukt: 115–125°/20 Torr) und 8,7 g **4** (Rohprodukt: 110–120°/0,4 Torr). Eine 2. Destillation der einzelnen Fraktionen liefert 6,2 g **3** und 6,7 g **4** in analysenreiner Form.

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von **3** stimmen mit denen einer authentischen Probe überein, die durch Umsetzung von Trimethylchlorsilan mit Trimethyl-(4-chlorphenoxy)-silan in Gegenwart von geschmolzenem Natrium erhalten wurde.

Charakterisierung von **4**

Sdp. 113°/0,3 Torr, n_D^{20} 1,5345, D_4^{20} 0,9823. – ¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 0,24 (s, 9H, SiCH₃), 0,50 (s, 6H, SiCH₃), 6,7–7,6 (m, 9H, aromatische Protonen). – MS: m/e = 300 (40 %, M⁺), 285 (100 %, M⁺ – CH₃), u.a. Fragmente. C₁₇H₂₄OSi₂ (300,55) Ber. C 67,9 H 8,05 Si 18,7 Gef. C 67,8 H 8,1 Si 18,2.

Dimethyl-phenyl-chlorsilan (**1**) wurde in Anlehnung an¹⁵) dargestellt. Als Grignardreagens wurde jedoch nicht Phenylmagnesiumbromid, sondern Phenylmagnesiumchlorid in THF eingesetzt.

Trimethyl-(4-bromphenoxy)-silan (**2**) wurde in Anlehnung an¹⁰) aus 4-Bromphenol und Trimethylchlorsilan in ca. 80proz. Ausbeute erhalten. An Stelle von Pyridin wurde Triethylamin als HCl-Fänger eingesetzt. Als Lösungsmittel diente Petrolether (40/65°). Zu analytischen Zwecken wurde die Verbindung i. Vak. zweimal fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Sdp 111°/20 Torr, n_D^{20} 1,5150, D_4^{20} 1,2537. Lit.¹¹⁾: Sdp. 126°/25 Torr, n_D^{25} 1,5123, D_4^{25} 1,252. – ¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 0,24 (s, 9H, SiCH₃), 6,94 (m, Zentrum eines AA'XX'-Systems, 4 H, aromatische Protonen). – MS: m/e = 244/246 (100 %, Br-Isotopenmuster, M⁺), 229/231 (95 %, Br-Isotopenmuster, M⁺ – CH₃), u.a. Fragmente.

Trimethyl-(4-trimethylsilyl-phenoxy)-silan (**3**) wurde in Anlehnung an¹¹) durch Umsetzung von Trimethyl-(p-chlorphenoxy)-silan und Trimethylchlorsilan in Gegenwart von geschmolzenem Natrium in Toluol erhalten. Für analytische Zwecke wurde die Verbindung zweimal i. Vak. fraktionie-

rend über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Sdp. 118°/19 Torr, n_D^{20} 1,4820, D_4^{20} 0,9032. Lit.¹¹⁾: Sdp. 132°/25 Torr, n_D^{25} 1,4794, D_4^{25} 0,900. – ¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 0,24 (s, 9H, SiCH₃), 0,26 (s, 9H, SiCH₃), 7,02 (m, Zentrum eines AA'XX'-Systems, 4H, aromatische Protonen). – MS: m/e = 238 (34 %, M⁺), 223 (100 %, M⁺ – CH₃), u.a. Fragmente.

Dimethyl-phenyl-(4-trimethylsilyl-phenoxy)-silan (5)

Zu einer Lösung von 8,31 g (50 mmol) **8** und 10,12 g (0,1 mol) Triethylamin in 150 ml Petrolether tropft man bei 0° langsam unter starkem Rühren eine Lösung von 8,54 g (50 mmol) **1** in 100 ml Petrolether, rührt 2 h unter Rückfluß und 1 h bei ca. 20° weiter, filtriert vom ausgefallenen Triethylamin-hydrochlorid über eine Schicht von wasserfreiem Na₂SO₄, wäscht den Niederschlag zweimal mit je 50 ml Petrolether, vereinigt Filtrat und Waschlösung und befreit dann i.Vak. vom Lösungsmittel und Triethylamin. Anschließend nimmt man den Rückstand in 200 ml Petrolether auf, filtriert erneut über Na₂SO₄, wäscht den Niederschlag mit 50 ml Petrolether, vereinigt Filtrat und Waschlösung, befreit vom Lösungsmittel und destilliert den Rückstand fraktionierend i.Vak. über eine Vigreux-Kolonne. Ausb. 12,0 g (79,9 %). Zu analytischen Zwecken destilliert man noch ein zweites Mal über eine Vigreux-Kolonne. Sdp. 112°/0,3 Torr, n_D^{20} 1,5323, D_4^{20} 0,9806. – ¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 0,21 (s, 9H, SiCH₃), 0,48 (s, 6H, SiCH₃), 6,6–7,7 (m, 9H, aromatische Protonen). – MS: m/e = 300 (42 %, M⁺), 285 (100 %, M⁺ – CH₃), u.a. Fragmente. C₁₇H₂₄OSi₂ (300,55) Ber. C 67,9 H 8,05 Si 18,7 Gef. C 67,5 H 8,1 Si 18,0.

Dimethyl-phenyl-(4-dimethylphenylsilyl-phenoxy)-silan (6)

Zu 1,53 g (62,9 mmol) Magnesiumspänen, die mit etwas Iod bei ca. 100° vorbehandelt wurden, tropft man etwa die Hälfte einer Lösung von 19,33 g (62,9 mmol) **7** in 20 ml THF, startet die Reaktion durch Erwärmen und tropft dann den Rest der Lösung hinzu. Man erhitzt noch 45 min unter Rückfluß, tropft in der Hitze 60 ml THF hinzu, rührt weitere 45 min unter Rückfluß und läßt dann abkühlen. Bei ca. 20° tropft man eine Lösung von 10,74 g (62,9 mmol) **1** in 30 ml THF hinzu und rührt 18 h unter Rückfluß, worauf das Reaktionsgemisch wieder klar wird. Danach läßt man langsam auf Raumtemp. und anschließend auf –30° abkühlen, filtriert von den ausgefallenen Magnesiumsalzen über eine Schicht von wasserfreiem Na₂SO₄, wäscht den Niederschlag zweimal mit je 60 ml Petrolether, vereinigt Filtrat und Waschlösung und verdampft die Lösungsmittel i. Ölpumpenvak. Der Rückstand wird anschließend in 150 ml Petrolether aufgenommen, worauf wieder ein Niederschlag ausfällt. Man filtriert erneut über Na₂SO₄, wäscht mit Petrolether, vereinigt Filtrat und Waschlösung und verdampft das Lösungsmittel i.Vak. Man wiederholt den geschilderten Arbeitsvorgang noch einmal, um die Mg-Salze möglichst quantitativ zu entfernen und destilliert schließlich fraktionierend i.Vak. über eine Kurzweg-Kolonne. Bei 165–175°/0,4 Torr erhält man 17,4 g (76,3 %) eines ¹H-NMR-spektroskopisch reinen Produktes. Zu analytischen Zwecken wird noch einmal i.Vak. über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Sdp. 170–172°/0,4 Torr, n_D^{20} 1,5698, D_4^{20} 1,0373. – ¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 0,46 (s, 6H, SiCH₃), 0,47 (s, 6H, SiCH₃), 6,7–7,7 (m, 14H, aromatische Protonen). – MS: m/e = 362 (56 %, M⁺), 347 (100 %, M⁺ – CH₃), u.a. Fragmente. C₂₂H₂₆OSi₂ (362,62) Ber. C 72,9 H 7,23 Si 15,5 Gef. C 72,8 H 7,1 Si 15,7.

Dimethyl-phenyl-(4-bromphenoxy)-silan (7)

Durch Umsetzung von 4-Bromphenol mit Dimethyl-phenyl-chlorsilan: Zu einer Lösung von 86,5 g (0,5 mol) 4-Bromphenol und 60,7 g (0,6 mol) Triethylamin in 500 ml Petrolether tropft man bei ca.

20° unter starkem Rühren eine Lösung von 93,9 g (0,55 mol) **1** in 500 ml Petrolether, rührt 4 h unter Rückfluß und weitere 12 h bei Raumtemp., filtriert über eine Schicht von wasserfreiem Na₂SO₄ vom ausgefallenen Triethylamin-hydrochlorid, wäscht den Niederschlag zweimal mit je 100 ml Petrolether, vereinigt Filtrat und Waschlösung und zieht das Lösungsmittel sowie überschüssiges Triethylamin i. Vak. ab. Anschließend nimmt man den Rückstand in 1 l Petrolether auf, filtriert erneut über Na₂SO₄, wäscht den Niederschlag zweimal mit je 50 ml Petrolether, vereinigt Filtrat und Waschlösungen, befreit vom Lösungsmittel und destilliert den Rückstand zweimal fraktionierend i. Ölpumpenvak. über eine Vigreux-Kolonnen. Ausb. 136,0 g (88,5 %), Sdp. 122°/0,05 Torr, n_D²⁰ 1,5700, D₄²⁰ 1,2822. – ¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 0,46 (s, 6H, SiCH₃), 6,5–7,7 (m, 9H, aromatische Protonen). – MS: m/e = 306/308 (97 %, Br-Isotopenmuster, M⁺), 291/293 (100 %, Br-Isotopenmuster, M⁺ – CH₃), u.a. Fragmente. C₁₄H₁₅BrOSi (307,27) Ber. C 54,7 H 4,92 Si 9,1 Gef. C 54,5 H 4,7 Si 8,8.

Durch Umsetzung von Trimethyl-(4-bromphenoxy)-silan mit Dimethyl-phenyl-chlorsilan: Man erhitzt eine Lösung von 19,76 g (80,6 mmol) **2** und 13,76 g (80,6 mmol) **1** in 30 ml THF so lange, bis das THF weitgehend abdestilliert ist. Im Destillat findet sich neben dem Lösungsmittel auch etwas Trimethylchlorsilan. Man läßt den Destillationsrückstand auf ca. 20° abkühlen, tropft dann 30 ml THF hinzu und erhitzt erneut so lange, bis das THF mit etwas Trimethylchlorsilan weitgehend abdestilliert ist. Nach zwölfmaliger Wiederholung dieses Vorganges unterwirft man den Destillationsrückstand einer fraktionierenden Vakuumdestillation über eine Vigreux-Kolonnen. Man erhält 19,5 g (78,7 %) einer Flüssigkeit, deren physikalische und chemische Eigenschaften mit denen einer authentischen Probe, die durch Umsetzung von 4-Bromphenol mit **1** erhalten wurde, identisch sind.

4-Hydroxyphenyl-trimethylsilan (**8**)

4,77 g (20 mmol) **3** werden in 200 ml 96proz. Ethanol gelöst. Hierzu tropft man 20 ml Wasser, rührt 48 h bei Raumtemp., dampft bei 20° i. Ölpumpenvak. ein, versetzt den Rückstand mit 20 ml Ether und dampft erneut i. Ölpumpenvak. ein. Man erhält 3,3 g (99,2 % Rohausbeute) eines festen, ¹H-NMR-spektroskopisch reinen Rückstandes, der aus Petrolether umkristallisiert wird. Schmp. 73–74°. Lit.¹¹⁾: 74–74,2°. Lit.¹³⁾: 74–75°. Lit.¹⁰⁾: 74°. – ¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 0,22 (s, 9H, SiCH₃), 6,5 (s, nicht ganz lagekonstant, 1H, OH), 7,03 (m, Zentrum eines AA'XX'-Systems, 4H, aromatische Protonen). – MS: m/e = 166 (26 %, M⁺), 151 (100 %, M⁺ – CH₃), u.a. Fragmente.

4-Hydroxyphenyl-dimethyl-phenylsilan (**9b**) durch Hydrolyse von **6**

Zu einer Lösung von 18,13 g (50 mmol) **6** in 500 ml 96proz. Ethanol gibt man 50 ml Wasser und rührt 48 h bei ca. 20°. Anschließend werden Wasser und Ethanol bei 0–20° i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit 100 ml Petrolether und 100 ml Wasser versetzt. Man schüttelt so lange, bis **9b** als Hydrat ausfällt, läßt ca. 2 h bei 5° stehen und isoliert das wasserhaltige Produkt durch Filtration. Eine anschließende fraktionierende Vakuumdestillation des Feststoffes liefert 6,6 g (57,8 %) **9b** als farblose, ölige Flüssigkeit, Sdp. 105–107°/10⁻³ Torr, n_D²⁰ 1,5825. Aus wäßriger ethanolischer Lösung kristallisiert **9b** als Hydrat aus, das bei 37–40° schmilzt. Das Kristallwasser kann bei Raumtemp. i. Vak. leicht entfernt werden. – ¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 0,48 (s, 6H, SiCH₃), 5,6 (s, breites Signal, nicht lagekonstant, 1H, OH), 6,6–7,6 (m, 9H, aromatische Protonen). – MS: m/e = 228 (29 %, M⁺), 213 (100 %, M⁺ – CH₃), u.a. Fragmente. C₁₄H₁₆OSi (228,37) Ber. C 73,6 H 7,06 Si 12,3 Gef. C 73,6 H 7,1 Si 12,1.

4-Hydroxyphenyl-dimethyl-phenylsilan (9b) durch Hydrolyse von 4

Analog **8** durch Hydrolyse von 6,01 g (20 mmol) **4**. Es werden 4,5 g (98,5 % Rohausbeute) eines öligen, ¹H-NMR-spektroskopisch reinen Rückstandes erhalten, dessen Vakuumdestillation ein Produkt liefert, das in seinen Eigenschaften mit einer authentischen Probe übereinstimmt, die durch Hydrolyse von **6** erhalten wurde.

2,6-Bis(piperidinomethyl)-4-dimethylphenylsilyl-phenol (10b)

Zu einer Lösung von 5,14 g (22,5 mmol) **9b** und 4,26 g (50 mmol) Piperidin in 15 ml 96proz. Ethanol tropft man langsam unter Rühren 4,1 g einer 37proz. wäßrigen Formaldehydlösung (~50 mmol Formaldehyd). Anschließend rührt man 1,5 h bei 20° und 4 h unter Rückfluß weiter, befreit i. Vak. bei Raumtemp. vom Wasser und Ethanol und unterwirft den Rückstand einer sc Trennung (Kieselgel 60, Merck, 0,063–0,200 mm; Petrolether/Ether). Ausb. 4,1 g (43,1 %) **10b** als zähes Öl. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0,48 (s, 6H, SiCH₃), 1,2–1,8 (m, 12H, CCH₂CH₂CH₂C), 2,2–2,6 (m, 8H, NCH₂C_{alkyl}), 3,58 (s, 4H, NCH₂C_{aryl}), 7,2–7,6 (m, 5H, SiC₆H₅), 7,17 (s, 2H, übrige aromatische Protonen), ~ 8,4 (breites Signal, 1H, OH). – MS: m/e = 422 (50 %, M⁺), 337 (100 %), u.a. Fragmente. C₂₆H₃₈N₂O_{Si} (422,69) Ber. C 73,9 H 9,06 N 6,6 Si 6,6 Gef. C 73,9 H 9,0 N 6,6 Si 6,4.

2,6-Bis(piperidinomethyl)-4-dimethylphenylsilyl-phenol-dihydrobromid (Sila-Rythmol, 11b)

Zu einer Lösung von 4,0 g (9,46 mmol) **10b** in 40 ml Ethanol tropft man bei etwa –25° rasch und unter starkem Rühren eine auf ca. –25° temperierte Lösung von 1,65 g (20,4 mmol) Bromwasserstoff in 100 ml Ether, versetzt mit 100 ml Ethanol und gibt bei ca. 20° 200 ml Petrolether hinzu. Man läßt noch 5 min. bei Raumtemp. stehen, filtriert den ausgefallenen Feststoff ab und wäscht mehrmals mit Ether. Ausb. 5,2 g (94 %) Rohprodukt. Zweimaliges Umkristallisieren aus Ethanol/Ether und Trocknen bei 40° i. Ölpumpenvak. liefert 3,9 g (70,5 %) **11b** in Form farbloser Kristalle, die bei 184–193° unter Zersetzung schmelzen. – ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 0,58 (s, 6H, SiCH₃), 1,3–2,1 (m, 12H, CCH₂CH₂CH₂C), 2,7–3,7 (m, 8H, NCH₂C_{alkyl}), 4,41 (s, 4H, NCH₂C_{aryl}), 4,8 (s, 3H, CD₃OH, entstanden durch H/D-Austausch von N–H und O–H mit CD₃OD), 7,2–7,6 (m, 5H, SiC₆H₅), 7,73 (s, 2H, übrige aromatische Protonen). C₂₆H₄₀Br₂N₂O_{Si} (584,53) Ber. C 53,4 H 6,90 Br 27,3 N 4,8 Si 4,8 Gef. C 53,5 H 7,0 Br 27,4 N 4,5 Si 4,9.

b) Pharmakologische und toxikologische Untersuchungen

Für die Untersuchung an isolierten Herzmuskeln wurden linke Vorhöfe und Papillarmuskeln von Meerschweinchen beiderlei Geschlechts zwischen 300 und 400 g Körpergewicht benutzt. Die Herzmuskelpräparate wurden mit der einen Seite zwischen zwei Platin-Iridium-Elektroden befestigt und in ein 100 ml fassendes temperiertes Badgefäß eingebracht. An der anderen Seite wurde ein Meßwertgeber für isometrische Spannungsmessungen befestigt. Die Vorlast betrug für den Vorhof 1 g, für den Papillarmuskel 0,5 g.

Das Badgefäß war mit Tyrodelösung gefüllt, die folgende Zusammensetzung hatte (Konzentrationsangaben [mval/l] der wäßrigen Lösung in Klammern): Na⁺ (149,3), K⁺ (2,7), Ca⁺⁺ (3,6), Mg⁺⁺ (2,1), Cl⁻ (145,4), HCO₃⁻ (11,9), H₂PO₄⁻ (0,4), Glucose 2,0 g/l. Versuchstemp.: 30°, pH-Wert der mit Carbogen (95 % O₂, 5 % CO₂) durchperlten Nährlösung: 7,4.

Die Herzmuskelpräparate wurden mit einer Frequenz von 1 Hz bei 3 ms Impulsdauer mit der fünffachen Schwellenspannung gereizt. Zur Bestimmung der funktionellen Refraktärzeit (FRZ) wurde vom Ausgangsimpuls ein zweiter Impuls gleicher Dauer und Stärke zeitlich verschoben. Als

Maß für die FRZ wurde derjenige Mindestabstand zwischen dem ersten und dem zweiten Impuls gewertet, bei dem eine positiv inotrope Wirkung auf das Herz ausgeübt wurde.

Als Parameter wurden die Kontraktionskraft (F) in g und die funktionelle Refraktärzeit (FRZ) in ms bestimmt.

Die akute Toxizität wurde an Mäusen bestimmt. Hierzu wurden Rythmol und Sila-Rythmol in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und i.p. injiziert. Die Tierkollektive bestanden aus jeweils 8 Mäusen beiderlei Geschlechts pro Dosis. Nachbeobachtungszeit: 14 d.

Literatur

- 1 16. Mitt.: R. Tacke, A. Bentlage, R. Towart, H. Meyer, F. Bossert, W. Vater und K. Stoepel, Z. Naturforsch., im Druck.
- 2 Brit. Pat. 787.008 (1957); C.A. 52,10214c (1958).
- 3 R.A. Moe, A. Boris und W. Schallek, Pharmacologist 2, 74 (1960).
- 4 R.A. Moe, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 132, 295 (1961).
- 5 R.S. Green, P.G. Geiss, A. Sumen und J. Schuster, Am. J. Cardiol. 6, 806 (1960).
- 6 A.N. Brest, J. Straughn, A. Singer und W. Likoff, Am. J. Cardiol. 6, 811 (1960).
- 7 R.A. Benkeser und H.R. Krysiak, J. Am. Chem. Soc. 75, 2421 (1953).
- 8 H. Alt und H. Bock, Tetrahedron 27, 4965 (1971).
- 9 D.E. Fenton und J.J. Zuckerman, Inorg. Chem. 7, 1323 (1968).
- 10 R.G. Neville, J. Org. Chem. 25, 1063 (1960).
- 11 J.L. Speier, J. Am. Chem. Soc. 74, 1003 (1952).
- 12 J.L. Speier, U.S. Pat. 2.645.630 (1953); C. A. 47, 11810 (1953).
- 13 K.C. Frisch und P.D. Shroff, J. Am. Chem. Soc. 75, 1249 (1953).
- 14 K.C. Frisch, U.S. Pat. 2.711.417 (1955); C.A. 50, 5742 (1956).
- 15 M. Maienthal, M. Hellmann, C.P. Haber, L.A. Hymo, S. Carpenter und A.J. Carr, J. Am. Chem. Soc. 76, 6392 (1954).

[Ph 116]