

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 515–526 (1980)

Sila-Pharmaka, 20. Mitt.¹⁾

Sila-Analogon des Tiemoniumiodids

Reinhold Tacke*, Emese Zimonyi-Hegedüs**, Michael Strecker

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

Erich Heeg, Brigitte Berndt und Rainer Langner

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität Braunschweig, Bültenweg
17, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 5. September 1979

Sila-Tiemoniumiodid (**16b**), ein Sila-Analogon des Anticholinergicums Tiemoniumiodid (**16a**), und das Sila-Analogon **14b** der entsprechenden Tiemonium-Base **14a** wurden erstmalig synthetisiert. **14b** und **16b** sowie die Vorstufen **10–13** und **15** wurden in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften charakterisiert und in ihrer Struktur durch Elementaranalysen sowie ¹H-NMR- und Massenspektren sichergestellt. Die spasmolytischen Eigenschaften der Paare **14a/14b** und **16a/16b** wurden am isolierten Meerschweinchendarm vergleichend untersucht.

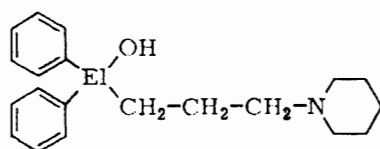
Sila-Drugs, XX¹⁾:

Sila-Analogue of Tiemonium Iodide

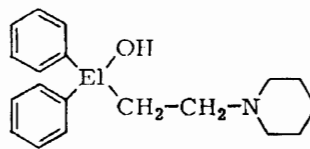
Silatiemonium iodide (**16b**), a sila-analogue of the anticholinergic tiemonium iodide (**16a**), and the sila-analogue **14b** of the corresponding free base **14a** were synthesized for the first time. Compounds **14b** and **16b** as well as their precursors **10–13** and **15** were characterized by their physical and chemical properties. Their structures were confirmed by elementary analyses, ¹H NMR and mass spectroscopy. The spasmolytic properties of the pairs **14a/14b** and **16a/16b** were compared on the isolated guinea pig ileum.

Im Rahmen unserer Arbeiten über Sila-Pharmaka konnten wir unlängst zeigen, daß Sila-Difenidol (**1b**)^{2,3)} und Sila-Pridinol (**5b**)^{1,4)}, die Sila-Analoga der beiden Anticholinergica Difenidol (**1a**) und Pridinol (**5a**), am isolierten Meerschweinchenileum eine stärkere spasmolytische Wirksamkeit gegen Carbachol besitzen als ihre Kohlenstoff-Grundverbindungen **1a** bzw. **5a**. Dieses Verhalten entspricht den theoretischen Erwartungen, wie sie aus Struktur-Wirkungs-Beziehungen für neurotrope Spasmolytica und aus den Gesetzmäßigkeiten der Siliciumchemie hergeleitet wurden (vgl. hierzu¹⁻³⁾).

** Gastforscherin der TU Budapest, Ungarn.

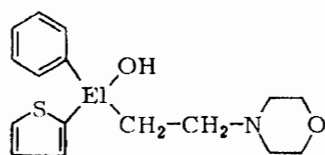


1a: El = C
1b: El = Si

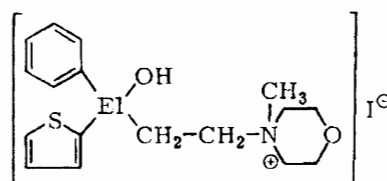


5a: El = C
5b: El = Si

In Fortführung unserer Untersuchungen sollte dieses "Prinzip der Wirksamkeitssteigerung durch gezielte Sila-Substitution" anhand von zwei weiteren Verbindungsparen überprüft werden. Zu diesem Zweck wurden die Silicium-Verbindungen **14b** und **16b** synthetisiert und mit ihren Kohlenstoff-Analoga **14a** bzw. **16a** vergleichend pharmakologisch untersucht.



14a: El = C
14b: El = Si



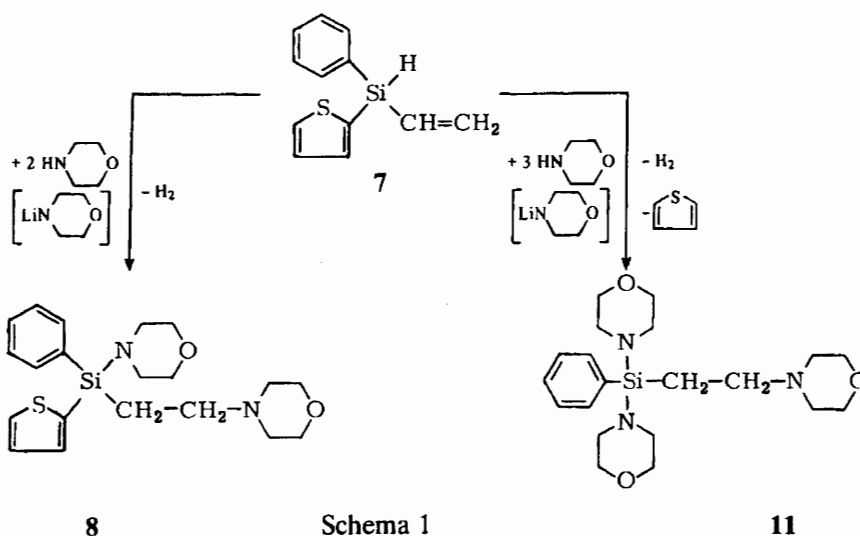
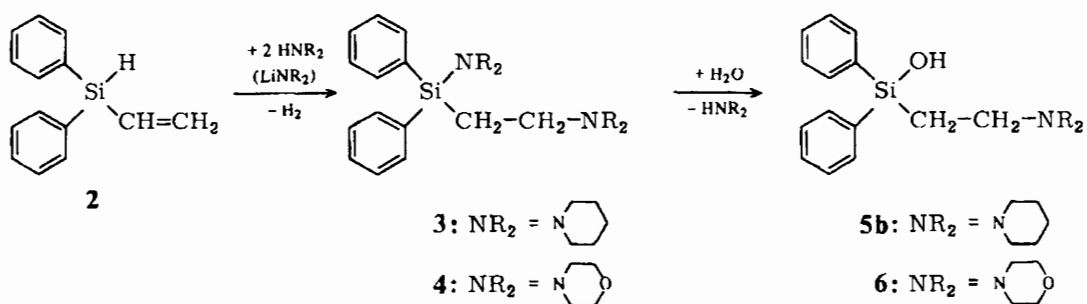
16a: El = C
16b: El = Si

16a ist als potentes Anticholinergicum^{5,6)} unter dem Namen Tiemoniumiodid bekannt; die ihm zu Grunde liegende Base **14a** wird dagegen therapeutisch nicht genutzt. Gemäß den in 1-3) geschilderten theoretischen Überlegungen erhofften wir für Sila-Tiemoniumiodid (**16b**) und für die sila-substituierte Base **14b** eine stärkere anticholinerge Wirksamkeit als für die analogen Kohlenstoff-Verbindungen **14a** bzw. **16a**.

Zur Synthese des Sila-Tiemoniumiodids

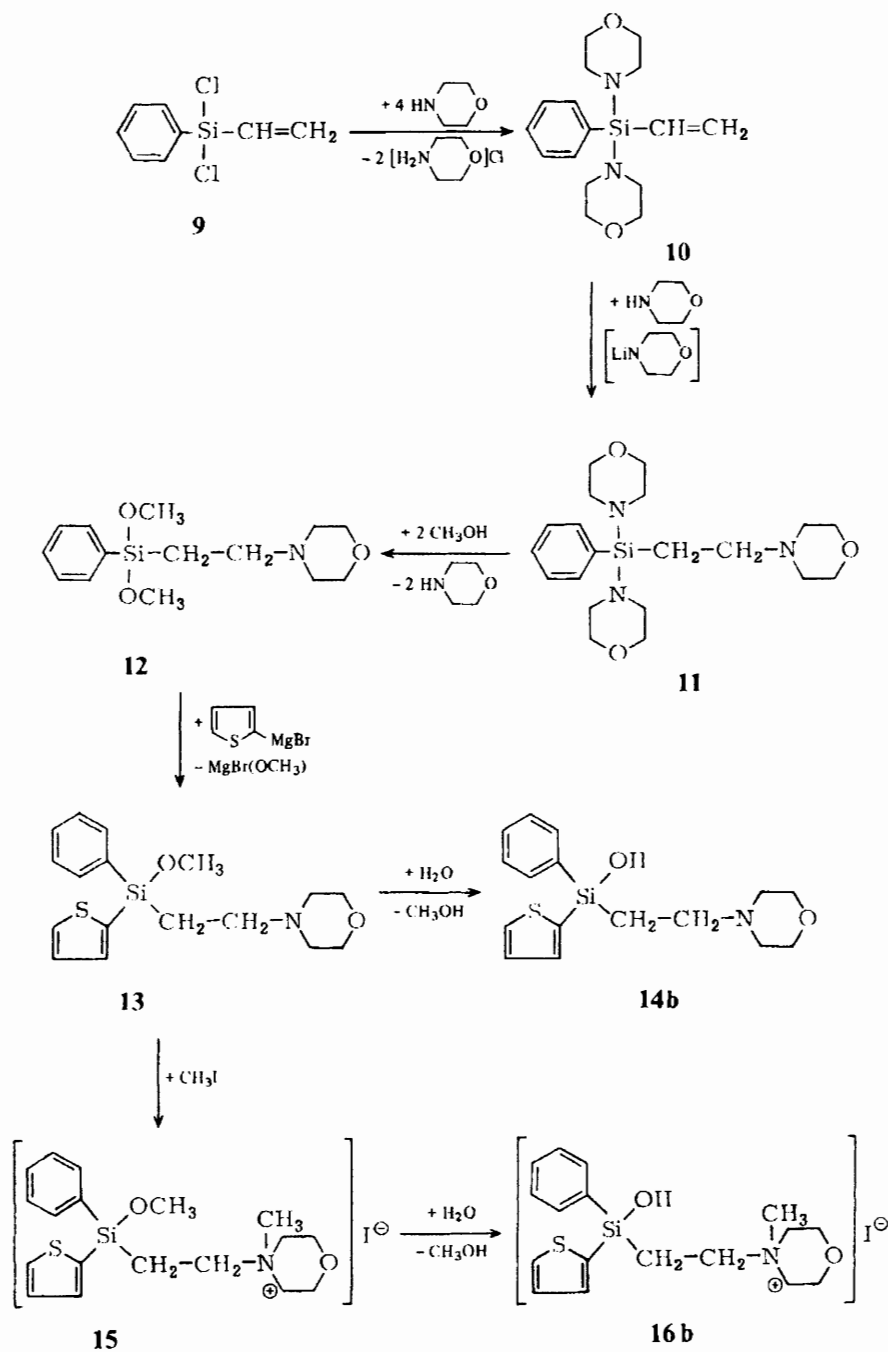
Die Darstellung des Tiemoniumiodids (**16a**) erfolgte nach ⁵⁾.

Die Besonderheiten der Siliciumchemie lassen es nicht zu, diese Reaktionsfolge auch auf die Synthese des Sila-Analogons **16b** zu übertragen. Zur Darstellung der strukturverwandten Silicium-Verbindungen **5b**¹⁾ und **6**⁷⁾ waren aber zuvor gute Methoden entwickelt worden. **5b** und **6** lassen sich in hohen Ausbeuten durch Hydrolyse der Si-N-Verbindungen **3** bzw. **4** erhalten, die ihrerseits durch einen fast quantitativen Umsatz von Vinyl-diphenylsilan (**2**) mit Piperidin bzw. Morpholin – in Gegenwart von deren Lithiumamiden – dargestellt werden können (vgl. Schema 1). In Analogie hierzu wurde zunächst versucht, durch Reaktion von (2-Thienyl)-vinyl-phenylsilan (**7**) mit Morpholin und dessen Lithiumamid Verbindung **8** zu synthetisieren (vgl. Schema 1). Dieser Weg erwies sich jedoch als ungeeignet, da zusätzlich zu den Reaktionen an der Si-H-Bindung und an der SiCH=CH₂-Gruppe in großem Umfang eine nukleophile Substitution des 2-Thienyl-Restes von **7** durch eine Morpholino-Gruppierung stattfindet und dadurch in hohen Ausbeuten das (2-Morpholinoethyl)-phenyl-dimorpholinosilan (**11**) entsteht (vgl. Schema 1). Weitere Umsetzungen⁷⁾ mit anderen Amin/Amid-Systemen bestätigten die große



Empfindlichkeit der Si-C-Bindung der 2-Thienyl-Gruppe in **7**. Es war deshalb notwendig, zur Darstellung von Sila-Tiemoniumiodid ein neues Synthesekonzept zu entwickeln, in welchem die Knüpfung des 2-Thienyl-Restes an das Si-Atom erst nach Aufbau der 2-Morpholinoethyl-Gruppierung erfolgt.

Dies gelang, ausgehend von Vinyl-phenyl-dichlorsilan (**9**), in einer sechsstufigen Reaktionsfolge (vgl. Schema 2). Im ersten Schritt wurde durch Umsetzung von **9** mit einem Überschuß an Morpholin Vinyl-phenyl-dimorphinosilan (**10**) dargestellt. Hieraus konnte durch Morpholin-Anlagerung unter Katalyse seines Lithiumamids in etwa 90proz. Ausbeute das 2-Morpholinoethylsilan **11** aufgebaut werden. Dessen Methanolyse ergab in glatter Reaktion das Dimethoxysilan **12**, welches mit 2-Thienylmagnesiumbromid in etwa 50proz. Ausbeute weiter zu dem Monosubstitutionsprodukt **13** umgesetzt wurde. Die Hydrolyse liefert das Silanol **14b**, die Quaternierung mit CH_3I das Ammoniumsalz **15**. Hieraus ließ sich durch Hydrolyse in Ethanol/Wasser und anschließende Verdampfungskristallisation bei -20° im Vakuum Sila-Tiemoniumiodid (**16b**) gewinnen. Versuche zur Darstellung von **16b** durch Umsetzung von **14b** mit CH_3I in verschiedenen Lösungsmitteln erbrachten nur unbefriedigende Ergebnisse, da erhebliche Schwierigkeiten bei der Isolierung von reinem **16b** auftraten. Eine Erklärung hierfür steht noch aus.



Schema 2

Physikalische und chemische Eigenschaften sowie Strukturermittlung der neu dargestellten Verbindungen

Die Vorstufen **10–13** fielen als farblose, ölige Flüssigkeiten an, die sich ohne erkennbare Zersetzungerscheinungen i. Vak. destillieren ließen. Siedepunkte und Brechungsindices vgl. exp. Teil. Verbindung **11** wurde nach der Destillation fest und ließ sich aus Petrolether umkristallisieren. Die Löslichkeiten von **10–13** in den üblichen inerten organischen Solventien sind gut. Aufgrund ihrer Si-N- bzw. Si-OC-Bindungen sind die genannten Verbindungen hydrolyseempfindlich.

Die Sila-Tiemonium-Base **14b** und das Ammoniumsalz **15** wurden als Feststoffe aus den Reaktionsansätzen isoliert und konnten aus geeigneten Lösungsmitteln umkristallisiert werden. Die Gewinnung von kristallinem Sila-Tiemoniumiodid bereitete jedoch Schwierigkeiten, da die Verbindung nach Abziehen von polaren Lösungsmitteln, z. B. Ethanol, als hochviskoses Öl zurückblieb. Versetzte man derartige Lösungen mit unpolaren Solventien, wie z. B. Ether, so schied sich die Verbindung ebenfalls als Öl ab. Eine langsame Verdampfungskristallisation aus polaren Solventien bei Raumtemperatur oder höheren Temperaturen verbot sich, da unter diesen Bedingungen eine Kondensation von **16b** zu dem entsprechenden Disiloxan (vgl. hierzu die Kondensation von Sila-Pridinol¹⁾) zu befürchten war. Erst durch eine mehrtägige Verdampfungskristallisation bei -20° i. Vak. gelang es, kristallines Sila-Tiemoniumiodid in befriedigender Ausbeute und Reinheit zu gewinnen.

Die Löslichkeit von **14b**, **15** und **16b** in unpolaren organischen Solventien ist aufgrund der Ammonium- bzw. Silanolstrukturen erwartungsgemäß schlecht, in polaren Lösungsmitteln dagegen relativ gut.

Die Strukturen der neu dargestellten Verbindungen wurden durch Elementaranalysen und ¹H-NMR-Spektren sichergestellt. Außerdem ließen sich mit Ausnahme der Ammoniumsalze **15** und **16b** für alle Verbindungen die jeweiligen Molekülmassen M^+ massenspektrometrisch nachweisen. Die im exp. Teil aufgeführten Fragmentationen haben ebenfalls strukturbeweisenden Charakter.

Pharmakologische Eigenschaften von **14a**, **14b**, **16a** und **16b**

14a, **14b**, **16a** und **16b** wurden hinsichtlich ihrer antagonistischen Aktivität gegen Carbachol und Histamin am isolierten Meerschweinchenileum untersucht. Die Verbindungen wurden dabei auf ihre spasmolytische Wirksamkeit geprüft.

Carbachol

Nach Zugabe steigender Konzentrationen von Carbamoylcholin in das Organbad erhielten wir s-förmige Konzentrations-Wirkungs-Kurven bei halblogarithmischer Darstellung. Vier typische Beispiele sind in Abb. 1 aufgezeichnet. Nach Zugabe von **14a**, **14b**, **16a** bzw. **16b** wurden diese Konzentrations-Wirkungs-Kurven in Abhängigkeit von der

Tab. 1: Negative Logarithmen der ED_{50} -Werte^{a)} von Carbachol vor und nach Zugabe der Antagonisten **14a**, **14b**, **16a** und **16b**

| | ohne Antagonist | 10^{-10} mol/l | 10^{-8} mol/l | 10^{-6} mol/l |
|------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| 14a | 6,46 ± 0,066 | 6,37 ± 0,059 | 6,43 ± 0,061 | 5,99* ± 0,069 |
| 14b | 6,58 ± 0,084 | 6,47 ± 0,124 | 6,28* ± 0,042 | 5,26* ± 0,054 |
| 16a | 6,66 ± 0,096 | 6,52 ± 0,077 | 6,22* ± 0,024 | 5,14* ± 0,029 |
| 16b | 6,73 ± 0,125 | 6,26* ± 0,090 | 5,79* ± 0,074 | 4,42* ± 0,062 |

^{a)}Die angegebenen Zahlenwerte stellen Mittelwerte aus 6 Einzelmessungen dar ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). Ein * hinter den Mittelwerten bedeutet, daß diese sich von den Kontrollwerten in der ersten Spalte signifikant unterscheiden ($p < 0,05$).

Antagonisten-Konzentration weiter nach rechts verschoben, d. h. für den gleichen Effekt wurden höhere Konzentrationen des betreffenden Agonisten benötigt.

Tab. 1 enthält die aus den Konzentrations-Wirkungs-Kurven ermittelten ED_{50} -Werte Carbachol unter dem Einfluß der geprüften Antagonisten. Angegeben ist der negative Logarithmus derjenigen Konzentration, welche die halbmaximale Wirkung (ED_{50}) hervorruft. Verbindung **14a** bewirkt nach 10^{-6} mol/l eine signifikante Zunahme der ED_{50} , erkennbar an einer Abnahme des negativen Logarithmus dieser Konzentration; das Sila-Analogon **14b** hat diesen Effekt bereits nach 10^{-8} mol/l. Der Ersatz des zentralen C-Atoms in **14a** durch Silicium verstärkt somit die antagonistische Aktivität dieser Substanz gegenüber Carbamoylcholin. Bei einer Antagonisten-Konzentration von 10^{-6} mol/l ist **14b** etwa 7mal wirksamer als **14a**.

Eine ähnliche Relation ist beim Vergleich des Analogopaars **16a/16b** zu beobachten. Auch in diesem Falle bewirkt die Sila-Substitution des zentralen C-Atoms eine Verstärkung des kompetitiven Antagonismus. Bei einer Antagonisten-Konzentration von 10^{-6} mol/l ist die Silicium-Verbindung **16b** etwa 6mal wirksamer als das Kohlenstoff-Analogon **16a**. Die Quaternierung von **14a** und **14b** zu **16a** bzw. **16b** hat ebenfalls eine Verstärkung der antagonistischen Wirkung zur Folge.

Aus der Rechtsverschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurven von Carbamoylcholin und dem parallelen Verlauf derselben nach der Zugabe von Antagonisten sowie der nicht verringerten "intrinsic activity" läßt sich ein kompetitiver Antagonismus der geprüften Substanzen gegen Carbachol ableiten¹⁰⁾.

Histamin

In Abb. 2 sind Beispiele von Konzentrations-Wirkungs-Kurven des Histamins vor und nach Zugabe der Antagonisten **14a**, **14b**, **16a** bzw. **16b** dargestellt. Die Kurven verlaufen

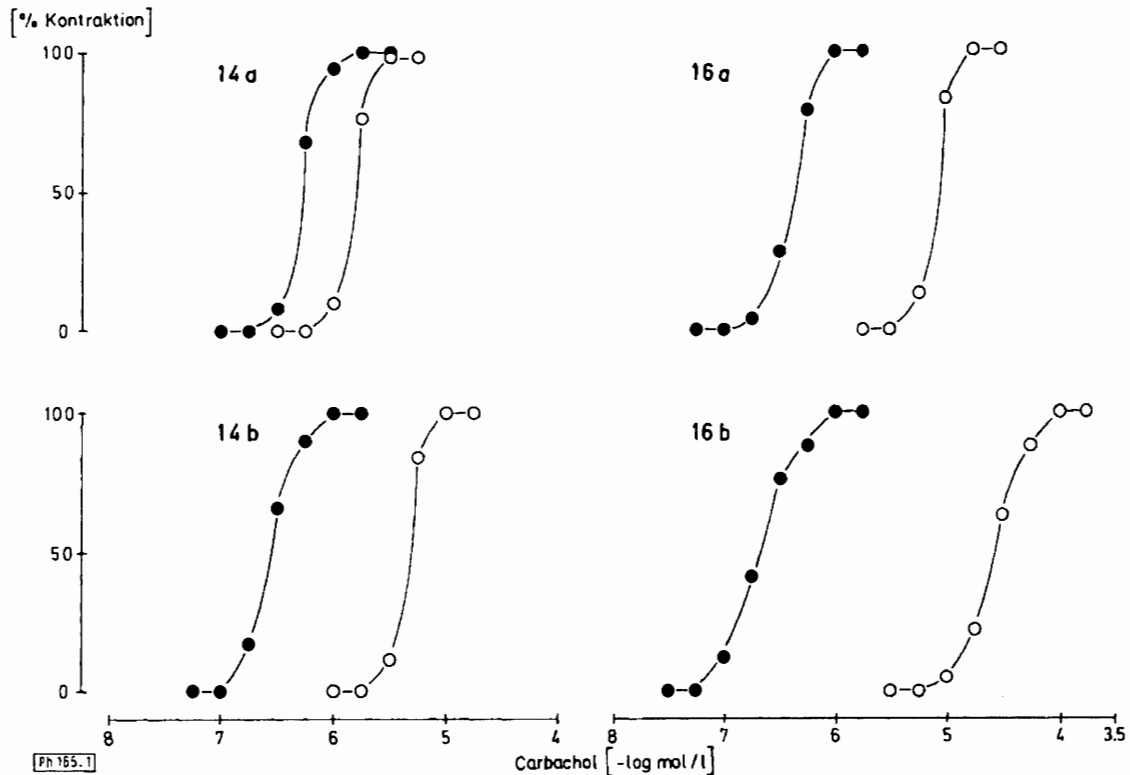


Abb. 1: Typische Konzentrations-Wirkungs-Kurven von Carbachol vor (ausgefüllte Symbole) und nach (offene Symbole) Zugabe der Antagonisten **14a**, **14b**, **16a** und **16b** (jeweils 10^{-6} mol/l). Auf den Abszissen sind die negativen Logarithmen der Wirkstoffkonzentrationen aufgetragen, auf den Ordinaten die Wirkungen in Proz. des max. Effektes des Agonisten (= 100 %). Unter dem Einfluß der Antagonisten tritt eine Rechtsverschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurven auf, ohne daß sich deren Verlauf ändert. Auch die maximale Wirkung ist unter dem Einfluß der Antagonisten nicht vermindert. Die dargestellten Einzelversuche wurden aus den entsprechenden kumulativen Konzentrations-Wirkungs-Kurven errechnet, indem der max. Effekt des Carbachols vor Zugabe des Antagonisten gleich 100 % gesetzt wurde.

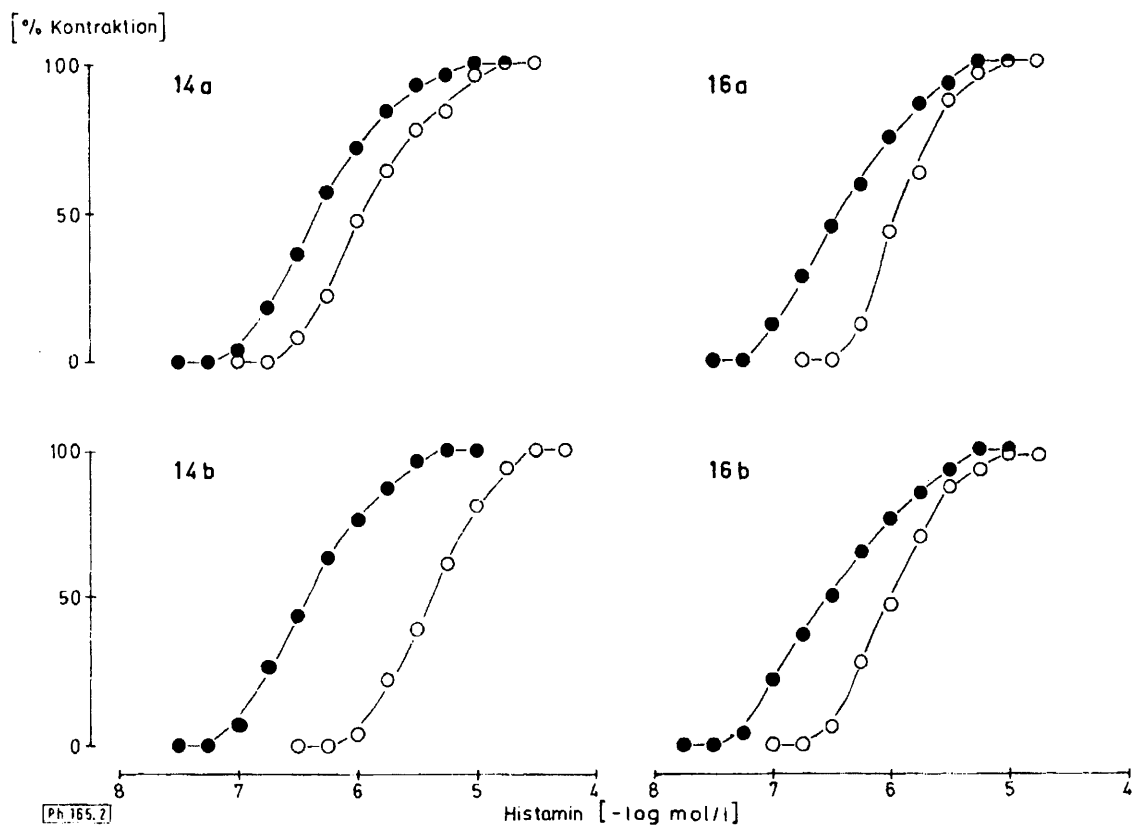
flacher als die des Carbamoylcholins; die Histaminwirkung beginnt etwa im gleichen Konzentrationsbereich (10^{-7} mol/l). Nach Zugabe der Antagonisten tritt in allen Fällen eine Rechtsverschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurven des Histamins auf, die jedoch weniger stark ausgeprägt ist als beim Carbachol.

Die Sila-Substitution des zentralen C-Atoms in **14a** führt zu einer deutlichen Steigerung der antagonistischen Wirksamkeit, während sich die Analoga **16a** und **16b** in ihrer Wirkungsstärke nicht unterscheiden. **14b** zeigt bei einer Antagonisten-Konzentration von 10^{-6} mol/l eine etwa 3mal größere histaminolytische Aktivität als das C-Analogon **14a**. Dem Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurven läßt sich entnehmen, daß **14a**, **14b**, **16a** und **16b** kompetitive Antagonisten des Histamins sind.

Tab. 2: Negative Logarithmen der ED_{50} -Werte^{a)} von Histamin vor und nach Zugabe der Antagonisten 14a, 14b, 16a und 16b

| | ohne Antagonist | 10^{-10} mol/l | 10^{-8} mol/l | 10^{-6} mol/l |
|-----|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| 14a | 6,03 $\pm 0,098$ | 5,94 $\pm 0,077$ | 5,80 $\pm 0,094$ | 5,61* $\pm 0,094$ |
| 14b | 6,21 $\pm 0,081$ | 6,05 $\pm 0,062$ | 5,89* $\pm 0,039$ | 5,25* $\pm 0,044$ |
| 16a | 6,30 $\pm 0,055$ | 6,22 $\pm 0,047$ | 6,08* $\pm 0,044$ | 5,90* $\pm 0,069$ |
| 16b | 6,34 $\pm 0,074$ | 6,23 $\pm 0,052$ | 6,08* $\pm 0,048$ | 5,93* $\pm 0,068$ |

^{a)}Darstellung wie in Tab. 1.

**Abb. 2:** Typische Konzentrations-Wirkungs-Kurven von Histamin vor und nach Zugabe der Antagonisten 14a, 14b, 16a und 16b. Die Darstellung entspricht der in Abb. 1.

Diskussion

Zusammenfassend kann man feststellen, daß die Substanzen **14a**, **14b**, **16a** und **16b** kompetitive Antagonisten sowohl des Histamins als auch des Carbachols sind. Die Silicium-Verbindungen **14b** und **16b** wirken jeweils stärker gegen Carbachol als die entsprechenden Kohlenstoff-Analoga **14a** bzw. **16a**. Diese Befunde stehen im Einklang mit dem eingangs geschilderten Konzept und erfüllen die daraus abgeleiteten Erwartungen. Eine befriedigende theoretische Erklärung für die im Vergleich zu **14a** stärkere histaminolytische Wirksamkeit von **14b** steht noch aus. Ähnliche Aktivitätsunterschiede gegen Histamin konnten bei den strukturverwandten Pharmaka Pridinol und Difenidol sowie ihren Analoga Sila-Pridinol¹⁾ und Sila-Difenidol³⁾ nicht nachgewiesen werden.

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

Experimenteller Teil

a) Synthesen und Konstitutionsbeweise

Schmp. (unkorr.): Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert). – *Brechungsindices*: Abbé-Refraktometer (Fa. Zeiss). – ¹H-NMR-Spektren (90 MHz): Bruker HFX-90-Gerät, Konzentrationen ca. 100 mg/ml, int. Stand. TMS; die Angaben der Chemischen Verschiebung für Multipletts des AA'XX'-Systems beziehen sich auf die jeweiligen Zentren der entsprechenden AA'- und XX'-Teile. – *Massenspektren* (Direkteinlaß, 70 eV): MS-9-Gerät (AEI, Manchester) für **10**, **11** und **12**, CH-4-Gerät (Atlas MAT, Bremen) für **13** und **14b**; Abkürzung: NR₂ = Morpholino. – *Gefrier-trocknungsanlage*: Delta I (Fa. Christ, Osterode).

Alle Reaktionen wurden, mit Ausnahme der Darstellung von **14b** und **16b**, unter einer Schutzgasatmosphäre von trockenem Stickstoff und in absol. Lösungsmitteln durchgeführt.

Vinyl-phenyl-dichlorsilan (**9**)

(Sdp. 87°/2 Torr) wurde nach Lit.⁸⁾ dargestellt.

Vinyl-phenyl-dimorpholinosilan (**10**)

Zu einer Lösung von 174,2 g (2 mol) Morpholin in 600 ml Petrolether (40–65°) tropft man bei 0° unter Rühren eine Lösung von 40,63 g (0,2 mol) **9** in 100 ml Petrolether, rührt 3 h unter Rückfluß und 12 h bei Raumtemp., filtriert vom ausgefallenen Morpholin-hydrochlorid und destilliert den Petrolether und das nicht umgesetzte Morpholin ab. Eine fraktionierende Vakuumdestillation des Rückstandes über eine Vigreux-Kolonnen liefert 47,7 g (78 %) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 133–134°/0,03 Torr, n_D²⁰ 1,5428. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3,00 (m, 8 H, NCH₂C), 3,58 (m, 8 H, OCH₂C), 5,6–6,5 (m, 3 H, SiCH=CH₂), 7,3–7,7 (m, 5 H, SiC₆H₅). – MS: m/e = 304 (100 %, M⁺), 218 (77 %, M⁺ – NR₂), u. a. Fragmente. C₁₆H₂₄N₂O₂Si (304,5) Ber. C 63,1 H 8,0 N 9,2 Si 9,2; Gef. C 63,4 H 8,0 N 9,4 Si 9,0.

(2-Morpholinoethyl)-phenyl-dimorpholinosilan (**11**)

Zu einer Lösung von 13,94 g (0,16 mol) Morpholin in 40 ml THF tropft man 0,05 mol n-Butyllithium als 15proz. Lösung in Hexan, worauf sich das Reaktionsgemisch unter Entwicklung von Butan

erwärmt. Man läßt langsam abkühlen, tropft bei ca. 20° eine Lösung von 30,45 g (0,1 mol) **10** in 80 ml THF hinzu, erwärmt für 2 h unter Rühren auf 55°, läßt abkühlen und tropft bei ca. 20° eine Lösung von 5,43 g (0,05 mol) Trimethylchlorsilan in 20 ml THF hinzu. Danach rührt man 12 h bei Raumtemp. weiter, filtriert vom LiCl über eine Schicht von wasserfreiem Na₂SO₄, verdampft die leicht flüchtigen Anteile i. Vak. und destilliert den Rückstand fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne. Ausbeute 34,5 g (88 %) eines schwach gelb gefärbten Oels (Sdp. 205–210°/0,05 Torr), das bei Raumtemp. fest wird. Zweimaliges Umkristallisieren aus Petrolether liefert farblose Kristalle vom Schmp. 68,5–69°. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,13 (m, 2 H, SiCH₂C), 2,42 (m, 4 H, NCH₂C), 2,44 (m, 2 H, NCH₂C), 2,96 (m 8 H, NCH₂C), 3,57 (m, 8 H, OCH₂C), 3,71 (m, 4 H, OCH₂C), 7,3–7,7 (m, 5 H, SiC₆H₅). – MS: m/e = 391 (< 1 %, M⁺), 305 (100 %, M⁺ – NR₂), 277 (58 % M⁺ – CH₂CH₂NR₂), 100 (60 %, CH₂ = NR₂⁺), u. a. Fragmente. C₂₀H₃₃N₃O₃Si (391,6) Ber. C 61,4 H 8,5 N 10,7 Si 7,2; Gef. C 61,7 H 8,6 N 10,7 Si 7,2.

(2-Morpholinoethyl)-phenyl-dimethoxysilan (**12**)

Zu 42,69 g (109 mmol) **11** gibt man 200 ml Methanol, rührt 5 h unter Rückfluß, läßt abkühlen, verdampft die leicht flüchtigen Anteile i. Vak. und destilliert den Rückstand fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne. Ausb. 28,0 g (91 %). Für analytische Zwecke wird das Produkt einer weiteren Destillation unterworfen. Sdp. 125–126°/0,4 Torr, n_D²⁰ 1,5073. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,09 (m, 2 H, SiCH₂C), 2,38 (m, 4 H, NCH₂C), 2,44 (m, 2 H, NCH₂C), 3,59 (s, 6 H, SiOCH₃), 3,66 (m, 4 H, OCH₂C), 7,3–7,7 (m, 5 H, SiC₆H₅). – MS: m/e = 281 (25 %, M⁺), 250 (2 %, M⁺ – OCH₃), 167 (25 %, M⁺ – CH₂CH₂NR₂), 100 (100 %, CH₂ = NR₂⁺), u. a. Fragmente. C₁₄H₂₃NO₃Si (281,4) Ber. C 59,8 H 8,2 N 5,0 Si 10,0; Gef. C 59,8 H 8,3 N 5,1 Si 9,6.

(2-Morpholinoethyl)-(2-thienyl)-phenyl-methoxysilan (**13**)

Zu einer Lösung von 26,03 g (92,5 mmol) **12** in 100 ml Ether tropft man bei 20° unter starkem Rühren innerhalb 2 h eine aus 15,08 g (92,5 mmol) 2-Bromthiophen und 2,25 g (92,5 mmol) Magnesium in 65 ml Ether bereitete Grignard-Lösung, rührt 3 h bei 20° weiter und erhitzt dann 12 h unter Rückfluß. Anschließend filtriert man von den ausgefallenen Mg-Salzen, wäscht den Niederschlag zweimal mit je 100 ml Ether, vereinigt Filtrat und Waschlösung, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab, versetzt den Rückstand mit 300 ml Petrolether und filtriert über eine Schicht von wasserfreiem Na₂SO₄. Das Filtrat wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand über eine Vigreux-Kolonne fraktionierend destilliert. Ausb. 16,1 g (52 %), Sdp. 153–155°/0,3 Torr, n_D²⁰ 1,5640. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,40 (m, 2 H, SiCH₂C), 2,41 (m, 4 H, NCH₂C), 2,53 (m, 2 H, NCH₂C), 3,57 (s, 3 H, SiOCH₃), 3,66 (m, 4 H, OCH₂C), 7,1–7,8 (m, 8 H, aromatische Protonen). – MS: m/e = 333 (15 %, M⁺), 219 (20 %, M⁺ – CH₂CH₂NR₂), 100 (100 %, CH₂ = NR₂⁺), u. a. Fragmente. C₁₇H₂₃NO₂SSi (333,5) Ber. C 61,2 H 7,0 N 4,2 S 9,6 Si 8,4; Gef. C 61,5 H 7,1 N 4,2 S 9,7 Si 8,3.

(2-Morpholinoethyl)-(2-thienyl)-phenyl-silanol (**14b**)

8,04 g (24,1 mmol) **13** werden in 40 ml 96proz. Ethanol gelöst. Hierzu tropft man 10 ml Wasser und rührt 24 h bei ca. 20°. Das sich bildende Silanol kann durch Filtration isoliert werden. Ausb. 5,4 g (70 %). Nach Einengen der Mutterlauge lassen sich weitere 0,6 g (8 %) gewinnen. Durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus Ethanol/Wasser erhält man farblose, nadelförmige Kristalle, die bei 126–127° schmelzen. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,34 ('t', 2 H, SiCH₂C), 2,48 (m, 4 H, NCH₂C), 2,70 ('t', 2 H, NCH₂C), 3,72 (m, 4 H, OCH₂C), 6,4 (s, breites Signal, 1 H, SiOH), 7,1–7,8 (m, 8 H, aromatische Protonen). – MS: m/e = 319 (52 % M⁺), 205 (95 %, M⁺ – CH₂CH₂NR₂),

100 (100 %, $\text{CH}_2 = \text{NR}_2^+$), u. a. Fragmente. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_{12}\text{SSi}$ (319,5) Ber. C 60,2 H 6,6 N 4,4 S 10,1 Si 8,8; Gef. C 60,5 H 6,7 N 4,6 S 10,1 Si 8,4.

(2-Morpholinoethyl)-(2-thienyl)-phenyl-methoxysilan-methiodid (15)

Zu einer Lösung von 6,67 g (20,0 mmol) **13** in 30 ml Acetonitril tropft man eine Lösung von 5,0 g (35 mmol) Methyljodid in 10 ml Acetonitril, rührt 3 h unter Rückfluß und 12 h bei ca. 20°, befreit i. Vak. vom Lösungsmittel und nicht umgesetzten Methyljodid und kristallisiert dann den festen Rückstand aus Methanol/Ether um. Ausb. 7,6 g (80 %), Schmp. 168–171°. – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 1,80 (m, 2 H, SiCH_2C), 3,20 (s, 3 H, NCH_3), 3,3–4,1 (m, 10 H, NCH_2C und OCH_2C), 3,61 (s, 3 H, SiOCH_3), 7,2–7,9 (m, 8 H, aromatische Protonen). $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{INO}_2\text{SSi}$ (475,5) Ber. C 45,5 H 5,5 I 26,7 N 3,0 S 6,7 Si 5,9; Gef. C 45,3 H 5,4 I 26,8 N 2,7 S 6,7 Si 5,7.

(2-Morpholinoethyl)-(2-thienyl)-phenyl-silanol-methiodid, Sila-Tiemoniumiodid (16b)

3,00 g (6,31 mmol) **15** werden in 90 ml 96proz. Ethanol gelöst und tropfenweise mit 9 ml Wasser versetzt. Man rührt 22 h bei ca. 20° und befreit durch eine sechstägige Gefriertrocknung bei $-20^\circ/0,01$ Torr vom Ethanol und Wasser. Ausb. 2,24 g (77 %) als kristallines Produkt, Schmp. 153°. – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 1,69 (m, 2 H, SiCH_2C), 3,18 (s, 3 H, NCH_3), 3,3–4,1 (m, 10 H, NCH_2C und OCH_2C), 4,78 (s, 1 H, CD_3OH , durch H/D-Tausch von CD_3OD mit SiOH entstanden), 7,2–7,9 (m, 8 H, aromatische Protonen). $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{INO}_2\text{SSi}$ (461,4) Ber. C 44,3 H 5,2 I 27,5 N 3,1 S 7,0 Si 6,1; Gef. C 44,5 H 5,2 I 27,9 N 3,2 S 6,9 Si 6,2.

b) Pharmakologische Methodik

Die Versuche wurden mit isolierten Därmen von männlichen und weiblichen Meerschweinchen durchgeführt. Unmittelbar nach Tötung der Tiere wurden mehrere Ileum-Abschnitte von 3 cm Länge entnommen und in ein 100 ml-Badgefäß eingebracht. Die Durchführung aller Versuche erfolgte in Tyrode-Lösung. Badtemp.: 37°. Die Nährlösung wurde mit Carbogen (95 % O_2 , 5 % CO_2) durchperlt. pH-Wert: 7,4.

Die Darmstücke wurden mit einer Seite an einem Plexiglashalter befestigt. Die andere Seite wurde am Hebel eines elektronischen Wegmessers (HF-Modem, Hugo Sachs Elektronik) befestigt. Die Kontraktionen der Darmstücke wurden mit einer Vorbelastung von 0,5 g isotonisch erfaßt und von einem Kompensationsschreiber registriert.

Zunächst wurde eine Konzentrations-Wirkungs-Kurve mit den Agonisten Carbamoylcholin-chlorid bzw. Histamin-dihydrochlorid erstellt. Die Konzentrationen wurden so lange gesteigert, bis die max. Verkürzung des Darmstückes erreicht war. Das gleiche Vorgehen wurde nach Gaben der Antagonisten **14a**, **14b**, **16a** bzw. **16b** wiederholt. Folgende Antagonisten-Konzentrationen wurden untersucht: 10^{-10} , 10^{-8} und 10^{-6} mol/l. Die Stammlösungen der Antagonisten wurden mit 96proz. Ethanol angesetzt, ebenso die Verdünnungsreihen. Blindversuche mit entsprechenden Konzentrationen des Lösungsmittels zeigten keine Wirkung.

Die Auswertung der Dosis-Wirkungs-Kurven erfolgte in Anlehnung an *van Rossum*⁹⁾. Die maximale Wirkung entspricht 100 %, die einzelnen Effekte wurden prozentual auf die max. Wirkung bezogen. Die halbmax. Wirkung wurde aus den Konzentrations-Wirkungs-Kurven ermittelt und die zugehörige Konzentration (ED_{50}) graphisch bestimmt. Von dieser Konzentration wurde der negative Logarithmus angegeben. Aus den erhaltenen Werten wurde \bar{x} berechnet und die Mittelwerte mit dem t-Test statistisch verglichen (Tab. 1).

Literatur

- 1 19. Mitt.: R. Tacke, M. Strecker, W. S. Sheldrick, L. Ernst, E. Heeg, B. Berndt, C.-M. Knapstein und R. Niedner, Chem. Ber., im Druck.
- 2 L. Steiling, R. Tacke und U. Wannagat, Justus Liebigs Ann. Chem. 1979, 1554.
- 3 R. Tacke, M. Strecker, W. S. Sheldrick, E. Heeg, B. Berndt und K. M. Knapstein, Z. Naturforsch. 34b, 1279 (1979).
- 4 L. Steiling und U. Wannagat, Z. Naturforsch. 34b, 1413 (1979).
- 5 Brit. Pat. 953 386 (25. 3. 1964); C. A. 61, 4367b (1964).
- 6 P. Duchene-Marullaz, D. Jovanovic, N. Busch und J. Vacher, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 141, 465 (1963).
- 7 R. Tacke, E. Zimonyi-Hegedüs und U. Wannagat, J. Organomet. Chem. 172, 21 (1979).
- 8 S. D. Rosenberg, J. J. Walburn und H. E. Ramsden, J. Org. Chem. 22, 1606 (1957).
- 9 J. M. van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 299 (1963).
- 10 E. J. Ariens, Molecular Pharmacology, Vol. I, Academic Press, New York – London 1964.

[Ph 165]

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 526–533 (1980)

Physikochemische Eigenschaften von Silymarin, 2. Mitt.¹⁾**Löslichkeitsparameter von Silybin, Silydianin und Silychristin**

Heinrich Koch* und Gerhard Zinsberger

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währinger Str. 10, A-1090 Wien.

Eingegangen am 6. September 1979

Die Löslichkeit in Wasser, die Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit, die Lösungswärme und das Löslichkeits-pH-Profil der Titelsubstanzen wurden bestimmt.

Physicochemical Properties of Silymarin, II: Solubility Parameters of Silybin, Silydianin, and Silychristin

The solubility in water, the temperature dependence of the solubility, the heat of dissolution, and the dissolution-pH-profile of the title compounds were determined.

Die Auflösung eines Arzneistoffes in molekulardisperser Form ist eine der Voraussetzungen für seine Wirksamkeit. Ausmaß und Geschwindigkeit der Dissolution werden bei schwerlöslichen Wirkstoffen zum determinierenden Faktor für die Liberation und Resorption und damit zum entscheidenden Kriterium für die biologische Verfügbarkeit überhaupt. Daher ist die exakte Bestimmung der „Löslichkeit“ und des „Auflösungsverhaltens“ in den Körperflüssigkeiten eine der wichtigsten Aufgaben der biopharmazeutischen Bearbeitung der Arzneistoffe²⁾.

0365-6233/80/0606-0526 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980