

Sila-Pharmaka, 21¹⁾

Darstellung und Eigenschaften potentiell curarewirksamer Silicium-Verbindungen, II

Reinhold Tacke*)

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

Roland Niedner und Joachim Frohnecke

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

Ludger Ernst und William S. Sheldrick

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH,
Mascheroder Weg 1, D-3300 Braunschweig-Stöckheim

Eingegangen am 22. Februar 1980

Die potentiell curarewirksamen Silicium-Verbindungen **5a**, **5c**, **5d**, **5g**, **5h** und **9a–9d** wurden dargestellt. ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen ergaben Informationen über die Konformationen von **5a–5c** in Lösung. Die Kristall- und Molekülstruktur von **5c** wurde röntgenstrukturanalytisch bestimmt. Die muskelrelaxierenden Eigenschaften von **5a–5h** und **9a–9d** wurden vergleichend an der Maus (i.v., LD₅₀-Werte) untersucht. Die ermittelten Struktur-Wirkungs-Beziehungen werden in Hinblick auf die unterschiedlichen kovalenten Radien des Kohlenstoff- und Siliciumatoms und die hieraus resultierenden N...N-Abstände diskutiert.

Sila-Pharmaca, 21¹⁾. – Preparation and Properties of Silicon Compounds with Potential Curare-Like Activity, II

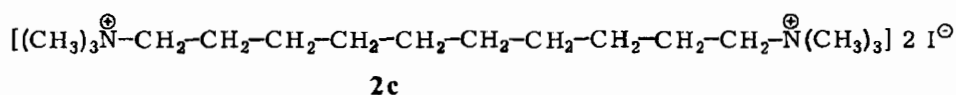
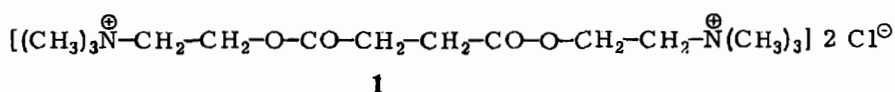
The potential curare-like silicon compounds **5a**, **5c**, **5d**, **5g**, **5h**, and **9a–9d** were synthesized. ¹H-NMR spectroscopic investigations provided information about the conformations of **5a–5c** in solution. The crystal and molecular structures of **5c** were determined by X-ray structural analysis. The muscle relaxing properties of **5a–5h** and **9a–9d** were investigated comparatively on mice (i. v., LD₅₀ values). The observed structure-activity relationships are discussed with respect to the different covalent radii of the carbon and silicon atoms and the N...N distances resulting therefrom.

1. Einführung

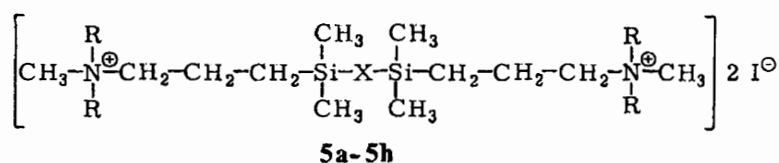
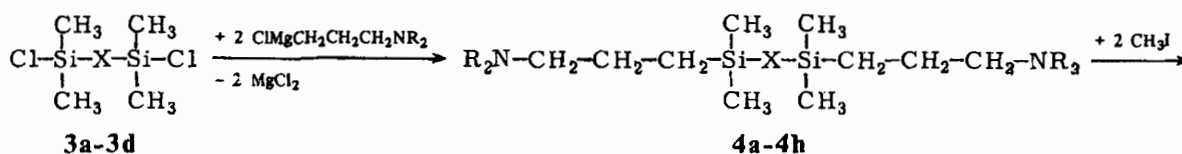
In einer vorangegangenen Mitteilung²⁾ haben wir über die stark muskelrelaxierenden Silicium-Verbindungen **5b**, **5e** und **5f** berichtet, die gemäß der Arbeitshypothese des „curarisierenden Abstandes“ synthetisiert worden waren. Grundlage dieses Konzeptes



*) Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

ist die Beobachtung, daß viele Muskelrelaxantien als gemeinsames Strukturelement einen etwa 14 Å betragenden Abstand („C₁₀-Struktur“) zwischen den N-Atomen zweier quartärer Ammonium-Gruppierungen aufweisen, welche nach heutiger Auffassung als Haftgruppen für Acetylcholinrezeptoren gelten und für die biologische Aktivität verantwortlich sein sollen^{3,4}. Das in den Wirkstoffen Suxamethoniumchlorid (**1**) und Decamethoniumiodid (**2c**) vorliegende zehnatomige C₈O₂- bzw. C₁₀-Gerüst ließ sich in **5b** und **5e** durch eine nur neunatomige C₇Si₂-Kette, im Falle von **5f** durch ein neunatomiges C₆Si₂O-Gerüst ersetzen, ohne daß dadurch die biologische Grundwirkung – die Blockade der neuromuskulären Erregungsübertragung – verloren ging.



Die vorliegende Arbeit berichtet nun über die Darstellung und Eigenschaften der durch Variation an den Ammonium-Gruppen von **5b**, **5e** und **5f** abzuleitenden Derivate **5d**, **5g** bzw. **5h** und beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit Veränderungen der Kettenlänge von **5b** sowie Positionsverschiebungen der Si-Atome innerhalb der Ketten Einfluß auf die muskelrelaxierende Wirkung haben.

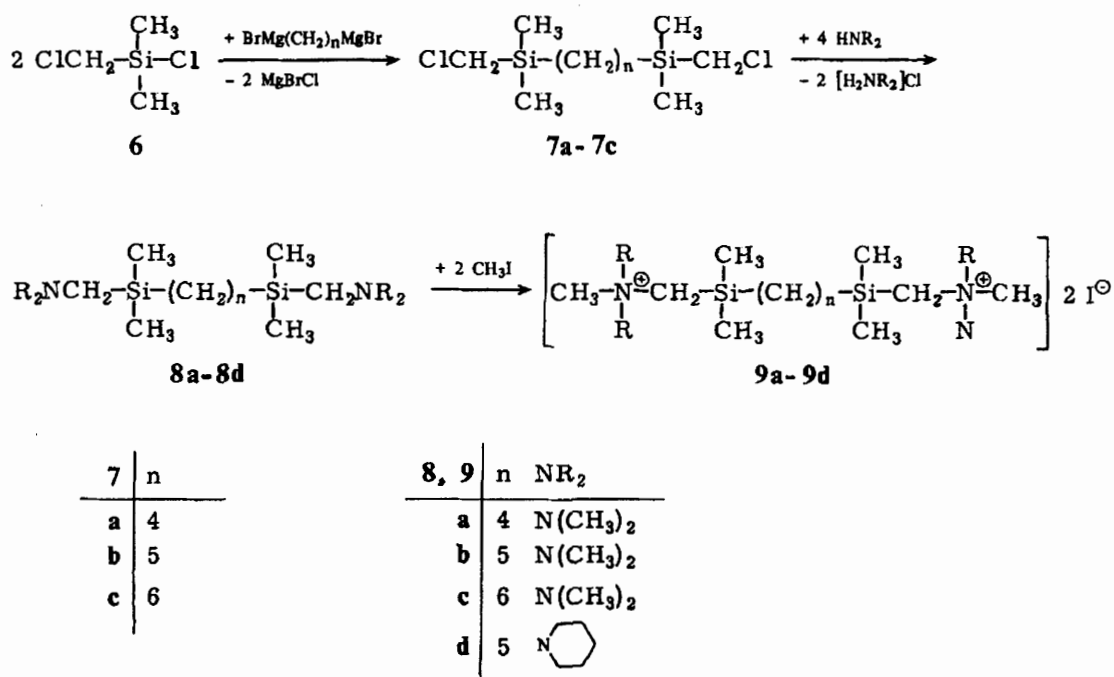


3	X	4, 5	X	NR ₂	4, 5	X	NR ₂
a	—	a	—	N(CH ₃) ₂	e	CH ₂	
b	CH ₂	b	CH ₂	N(CH ₃) ₂	f	○	N(CH ₃) ₂
c	CH ₂ CH ₂	c	CH ₂ CH ₂	N(CH ₃) ₂	g	○	N(C ₂ H ₅) ₂
d	O	d	CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	h	○	

Schema 1

In der Reihe von Verbindungen des Typs [(CH₃)₃N[⊕](CH₂)_nN[⊕](CH₃)₃] 2 Y[⊖] (n = 2, 3...12, 13; Y = I, Br) führt das Derivat mit n = 10 zur stärksten Blockade der neuromuskulären Erregungsübertragung^{5,6}. Wir waren daher daran interessiert zu sehen, wie sich der im Vergleich zum Kohlenstoff größere kovalente Radius des Siliciums auf den optimalen Abstand auswirkt. Wir sind der Frage nachgegangen, wie es sich mit der

biologischen Aktivität verhält, wenn man das in **5b** realisierte $C_3SiCSiC_3$ -Gerüst – welches aufgrund erster einfacher Überlegungen²⁾ den optimalen „curarisierenden Abstand“ haben sollte – um ein C-Atom verkürzt oder verlängert. Zu diesem Zweck wurden **5a** (C_3SiSiC_3 -Kette) und **5c** ($C_3SiC_2SiC_3$ -Kette) synthetisiert. Außerdem wurden die zu **5a**, **5b** und **5c** isomeren Verbindungen **9a**, **9b** bzw. **9c** dargestellt, welche ebenfalls ein acht-, neun- oder zehnatomiges Gerüst zwischen den quartären N-Atomen aufweisen, sich jedoch von **5a**, **5b** und **5c** durch ihre Atomsequenzen (**9a**: $CSiC_4SiC$, **9b**: $CSiC_5SiC$, **9c**: $CSiC_6SiC$) unterscheiden. **5c** und **9c** lassen sich dabei als *Si, Si, Si', Si'*-Tetramethyldisila-Derivate des Decamethoniumiodids (**2c**) auffassen. Schließlich wurde noch die Piperidinium-Verbindung **9d** ($CSiC_5SiC$ -Sequenz) dargestellt, welche als ein Isomer des bisher wirksamsten Si-haltigen Muskelrelaxans **5e** ($C_3SiCSiC_3$ -Kette) zu betrachten ist.



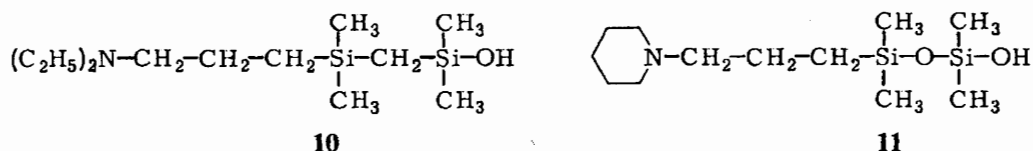
Schema 2

¹H-NMR-spektroskopische Konformationsuntersuchungen wurden durchgeführt, um Aufschluß darüber zu erhalten, ob die N-, C- und Si-Atome von **5a**–**5c** bevorzugt in einer Ebene liegen, die N...N-Abstände also die maximal möglichen Werte annehmen, oder ob auch *gauche*-Konformationen innerhalb der Ketten anzutreffen sind.

Die genannten Ammoniumsalze **5a**–**5h** und **9a**–**9d** sowie die Standardsubstanz Decamethoniumiodid (**2c**) wurden bezüglich ihrer muskelrelaxierenden Eigenschaften vergleichend untersucht. Die hierbei beobachteten Struktur-Wirkungs-Beziehungen werden in Hinblick auf den Einfluß der unterschiedlichen kovalenten Radien des Kohlenstoffs (0.77 Å) und Siliciums (1.17 Å) auf die N...N-Abstände und damit auf die Wirksamkeit diskutiert.

2. Synthesen, Strukturbeweise und Charakterisierung der neu dargestellten Verbindungen

Die Ammoniumverbindungen **5a**, **5c**, **5d**, **5g** und **5h** wurden in Analogie zur Synthese von **5b**, **5e** bzw. **5f** (vgl. Lit.²⁾ dargestellt (Schema 1). Ausgehend von den Si-Cl-funktionellen Vorstufen **3a**–**3d** wurden im ersten Reaktionsschritt durch Umsetzung mit den entsprechenden Grignardreagenzien des Typs $\text{ClMgCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$ [NR_2 : $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, NC_5H_{10}] die Diamine **4a**, **4c**, **4d**, **4g** bzw. **4h** erhalten. Die isolierten Ausbeuten (vgl. Tabelle 1) betragen bei einem Molverhältnis von Chlorsilan: Grignardreagenz = 1:2 etwa 50%. Bei der destillativen Reinigung der Diamine wurden in allen Fällen in den Vorfraktionen die entsprechenden monosubstituierten Verbindungen des Typs $\text{R}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ bzw. $\text{R}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ in Ausbeuten von ca. 40% (bezogen auf eingesetztes **3a**–**3d**) aufgefunden. Sie sind bei der wässrigen Aufarbeitung aus den entsprechenden Chlorsilanen $\text{R}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ bzw. $\text{R}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ durch Hydrolyse entstanden. Als Beispiele seien die Silanole **10** und **11** genannt, welche nach der wässrigen Aufarbeitung von **4d** bzw. **4h** in reiner Form durch fraktionierende Destillation isoliert worden sind.



Die Diamine **4a**, **4c**, **4d**, **4g** und **4h** wurden in nahezu quantitativem Umsatz in die quartären Ammoniumsalze **5a**, **5c**, **5d**, **5g** bzw. **5h** übergeführt. Ohne große Ausbeuteverluste ließen sich hieraus durch Umkristallisation für pharmakologisch-toxikologische Zwecke ausreichend reine Präparate gewinnen.

Ein ganz anderes Konzept liegt der Synthese von **9a**–**9d** zugrunde (Schema 2). Ausgehend von $\text{ClCH}_2(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}$ (**6**) wurden zunächst durch Umsetzung mit den difunktionellen Grignardreagenzien des Typs $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_n\text{MgBr}$ ($n = 4, 5, 6$) die jeweiligen α, ω -Bis(triorganylsilyl)alkylen-Derivate **7a**–**7c** dargestellt. Die etwas unbefriedigenden Ausbeuten von nur ca. 50% dürften hauptsächlich auf einer unvollständigen Bildung der Grignardreagenzien beruhen (vgl. hierzu Lit.⁷⁾.

Aus **7a**–**7c** ließen sich in hohen Ausbeuten die entsprechenden aminosubstituierten Verbindungen gewinnen: **8a**–**8c** wurden durch Umsetzung von **7a**–**7c** mit einem Überschuß an Dimethylamin im Einschlußrohr bei 90°C , **8d** aus **7b** in siedendem Piperidin erhalten. Die Diamine ließen sich in fast quantitativer Ausbeute in die gewünschten Ammoniumsalze **9a**–**9d** überführen, welche problemlos durch Umkristallisation als analysenreine, für pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen geeignete Proben gewonnen werden konnten.

Die physikalischen Eigenschaften der neu dargestellten Verbindungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Ihre Strukturen wurden durch Elementaranalysen (Tabelle 1), ^1H -NMR-Spektren (Tabelle 2) und – mit Ausnahme der Ammoniumsalze **5** und **9** – durch Massenspektren (Tabelle 3) sichergestellt.

Tabelle 1. Dargestellte Verbindungen 4, 5, 7, 8, 9, 10 und 11

Nr.	Name	Sdp. [$^{\circ}\text{C}/\text{Torr}$] (μD)	% Ausb. a)	Summenformel (Molmasse) ^{b)}	Elementaranalyse			
					C	H	I, Cl	N
4a	<i>N,N'</i> -(4,4,5,5-Tetramethyl-4,5-disilaoctamethylen)bis(dimethylamin)	85 – 86/0.3 (1.4678)	51	$\text{C}_{14}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{Si}_2$ (288.6)	Ber. 58.26 Gef. 58.1	12.57 12.6	–	9.71 9.6
4c	<i>N,N'</i> -(4,4,7,7-Tetramethyl-4,7-disiladecamethylen)bis(dimethylamin)	110 – 111/0.3 (1.4590)	48	$\text{C}_{16}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{Si}_2$ (316.7)	Ber. 60.69 Gef. 60.4	12.73 12.7	–	8.85 9.0
4d	<i>N,N'</i> -(4,4,6,6-Tetramethyl-4,6-disilanonamethylen)bis(dimethylamin)	103 – 104/0.06 (1.4627)	42	$\text{C}_{19}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{Si}_2$ (358.8)	Ber. 63.61 Gef. 63.5	12.92 12.7	–	7.81 8.0
4f	<i>N,N'</i> -(4,4,6,6-Tetramethyl-5-oxa-4,6-disilanonamethylen)bis(dimethylamin)	89 – 90/0.05 (1.4440)	60	$\text{C}_{18}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{OSi}_2$ (360.7)	Ber. 59.93 Gef. 59.5	12.29 12.4	–	7.77 7.8
4g	<i>N,N'</i> -(4,4,6,6-Tetramethyl-5-oxa-4,6-disilanonamethylen)dipiperidin	121 – 123/0.005 (1.4705)	44	$\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{OSi}_2$ (384.8)	Ber. 62.44 Gef. 62.9	11.53 11.5	–	7.28 7.6
5a	<i>N,N'</i> -(4,4,5,5-Tetramethyl-4,5-disilaoctamethylen)bis(trimethylammoniumiodid)	Schmp. (CH_3CN) 276 – 278 $^{\circ}\text{C}$	87	$\text{C}_{16}\text{H}_{42}\text{I}_2\text{N}_2\text{Si}_2$ (572.5)	Ber. 33.57 Gef. 33.6	7.39 7.3	44.33 44.3	4.89 4.9
5c	<i>N,N'</i> -(4,4,7,7-Tetramethyl-4,7-disiladecamethylen)bis(trimethylammoniumiodid)	Schmp. (CH_3OH) 267 – 270 $^{\circ}\text{C}$	92	$\text{C}_{18}\text{H}_{46}\text{I}_2\text{N}_2\text{Si}_2$ (600.6)	Ber. 36.00 Gef. 36.0	7.72 7.9	42.26 42.4	4.66 4.5
5d	<i>N,N'</i> -(4,4,6,6-Tetramethyl-4,6-disilanonamethylen)bis(diethylmethylammoniumiodid)	Schmp. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) 149 – 151 $^{\circ}\text{C}$	89	$\text{C}_{21}\text{H}_{52}\text{I}_2\text{N}_2\text{Si}_2$ (642.6)	Ber. 39.25 Gef. 39.2	8.16 8.0	39.50 39.4	4.36 4.5
5g	<i>N,N'</i> -(4,4,6,6-Tetramethyl-5-oxa-4,6-disilanonamethylen)bis(diethylmethylammoniumiodid)	Schmp. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) 170 – 172 $^{\circ}\text{C}$	85	$\text{C}_{20}\text{H}_{50}\text{I}_2\text{N}_2\text{OSi}_2$ (644.6)	Ber. 37.27 Gef. 37.2	7.82 7.9	39.37 39.3	4.35 4.5
5h	<i>N,N'</i> -(4,4,6,6-Tetramethyl-5-oxa-4,6-disilanonamethylen)bis[1-methylpiperidiniumiodid]	Schmp. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) 222 – 224 $^{\circ}\text{C}$	91	$\text{C}_{22}\text{H}_{50}\text{I}_2\text{N}_2\text{OSi}_2$ (668.6)	Ber. 39.52 Gef. 39.5	7.54 7.6	37.96 38.0	4.19 4.3
7a	1,4-Bis[chlormethyl(dimethyl)silyl]butan	89 – 91/0.5 (1.4710)	46	$\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{Si}_2$ (271.4)	Ber. 44.26 Gef. 44.1	8.91 8.9	26.13 25.8	– –

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	Name	Sdp. [$^{\circ}$ C/Torr] (n_D^{20})	% Ausb. a)	Summenformel (Molmasse) b)	C	H	I, Cl	N
7b	1,5-Bis[chloromethyl(dimethylsilyl)]pentan	92 – 93/0.005 (1.4707)	51	$C_{11}H_{26}Cl_2Si_2$ (285.4)	Ber. 46.29 Gef. 46.0	9.18 9.1	24.84 25.2	–
7c	1,6-Bis[chloromethyl(dimethylsilyl)]hexan	103 – 105/0.005 (1.4707)	50	$C_{12}H_{28}Cl_2Si_2$ (299.4)	Ber. 48.14 Gef. 48.3	9.42 9.4	23.68 24.0	–
8a	N,N' -(2,2,7,7-Tetramethyl-2,7-disilaocetamethylen)bis(dimethylamin)	99 – 100/0.9 (1.4595)	88	$C_{14}H_{36}N_2Si_2$ (288.6)	Ber. 58.26 Gef. 57.9	12.57 12.5	–	9.71 9.7
8b	N,N' -(2,2,8,8-Tetramethyl-2,8-disilanonamethylen)bis(dimethylamin)	81 – 83/0.001 (1.4593)	91	$C_{15}H_{38}N_2Si_2$ (302.7)	Ber. 59.53 Gef. 59.9	12.65 12.9	–	9.26 9.3
8c	N,N' -(2,2,9,9-Tetramethyl-2,9-disiladecamethylen)bis(dimethylamin)	130 – 131/0.9 (1.4597)	92	$C_{16}H_{40}N_2Si_2$ (316.7)	Ber. 60.69 Gef. 60.1	12.73 12.5	–	8.85 9.0
8d	N,N' -(2,2,8,8-Tetramethyl-2,8-disilanonamethylen)dipiperidin	155 – 158/0.5 (1.4855)	82	$C_{21}H_{46}N_2Si_2$ (382.8)	Ber. 65.89 Gef. 65.3	12.11 12.3	–	7.32 7.1
9a	N,N' -(2,2,7,7-Tetramethyl-2,7-disilaocetamethylen)bis(trimethylammoniumiodid)	Schmp. (C_2H_5OH/CH_3OH) 274 – 276 $^{\circ}$ C	90	$C_{16}H_{42}I_2N_2Si_2$ (572.5)	Ber. 33.57 Gef. 33.5	7.39 7.5	44.33 44.0	4.89 5.0
9b	N,N' -(2,2,8,8-Tetramethyl-2,8-disilanonamethylen)bis(trimethylammoniumiodid)	Schmp. (C_2H_5OH/CH_3OH) 257 – 259 $^{\circ}$ C	88	$C_{17}H_{44}I_2N_2Si_2$ (586.5)	Ber. 34.81 Gef. 34.9	7.56 7.6	43.27 43.3	4.78 4.9
9c	N,N' -(2,2,9,9-Tetramethyl-2,9-disiladecamethylen)bis(trimethylammoniumiodid)	Schmp. (C_2H_5OH/CH_3OH) 247 – 249 $^{\circ}$ C	87	$C_{18}H_{46}I_2N_2Si_2$ (600.6)	Ber. 36.00 Gef. 35.8	7.72 7.8	42.26 42.5	4.66 4.7
9d	N,N' -(2,2,8,8-Tetramethyl-2,8-disilanonamethylen)bis[1-methylpiperidiniumiodid]	Schmp. (C_2H_5OH) 254 – 256 $^{\circ}$ C	89	$C_{23}H_{52}I_2N_2Si_2$ (666.7)	Ber. 41.44 Gef. 41.3	7.86 7.7	38.07 37.8	4.20 4.3
10	[(3-Diethylaminopropyl)(dimethylsilylmethyl)]dimethylsilanol	83 – 84/0.25 (1.4642)	41 ^{c)}	$C_{12}H_{31}NO_2Si_2$ (261.6)	Ber. 55.11 Gef. 54.9	11.95 11.8	–	5.36 5.3
11	Dimethyl[(dimethyl)(3-piperidinopropyl)siloxy]silanol	77 – 78/0.05 (1.4607)	39 ^{d)}	$C_{17}H_{29}NO_2Si_2$ (275.5)	Ber. 52.31 Gef. 52.8	10.61 10.6	–	5.08 5.3

a) Die Ausbeuten beziehen sich bei den Flüssigkeiten um einmal destilliertes, 1H -NMR-spektroskopisch reines Produkt, im Falle der Feststoffe auf einmal umkristallisiertes, 1H -NMR-spektroskopisch reines Produkt. Für analytische Zwecke wurde noch einmal redestilliert bzw. umkristallisiert.

b) Mit Ausnahme der Verbindungen 5, 7 und 9 durch das Molekülion im Massenspektrum (vgl. Tabelle 3) belegt.

c) Die Ausbeute bezieht sich auf zur Synthese von 4d eingesetztes 3b. – d) Die Ausbeute bezieht sich auf zur Synthese von 4g eingesetztes 3d.

Tabelle 2. ¹H-NMR-Daten^{a)} der dargestellten Verbindungen 4, 5, 7, 8, 9, 10 und 11

Nr.	Lösungs- mittel	Si-CH ₂ -Si	Si-CH ₃	Si-CH ₂ -C	C-CH ₃	C-CH ₂ -C	Si-CH ₂ -C	N-CH ₃	N-CH ₂ -C	Si-CH ₂ Cl
4a	CDCl ₃	-	0.06 (s, 12H)	0.4-0.7 (m, 4H)	-	1.2-1.7 (m, 4H)	-	2.23 (s, 12H)	2.1-2.3 (m, 4H)	-
4c	CDCl ₃	-	-0.06 (s, 12H)	0.37 0.3-0.5 (s, 4H) (m, 4H)	-	1.2-1.6 (m, 4H)	-	2.21 (s, 12H)	2.1-2.3 (m, 4H)	-
4d	CDCl ₃	-0.32 (s, 2H)	0.00 (s, 12H)	0.3-0.5 (m, 4H)	1.01 (t ^b), 12H)	1.2-1.6 (m, 4H)	-	-	2.3-2.7 (q ^b) + m, 12H)	-
4f	CDCl ₃	-	0.05 (s, 12H)	0.3-0.5 (m, 4H)	1.01 (t ^b), 12H)	1.2-1.7 (m, 4H)	-	-	2.3-2.7 (q ^b) + m, 12H)	-
4g	CDCl ₃	-	0.04 (s, 12H)	0.3-0.5 (m, 4H)	-	1.2-1.8 (m, 16H)	-	-	2.2-2.5 (m, 12H)	-
5a	CD ₃ OD	-	0.17 (s, 12H)	0.5-0.8 (m, 4H)	-	1.6-2.0 (m, 4H)	-	3.17 (s, 18H)	3.3-3.5 (m, 4H)	-
5c	CD ₃ OD	-	0.07 (s, 12H)	0.50 0.5-0.7 (s, 4H) (m, 4H)	-	1.6-2.0 (m, 4H)	-	3.17 (s, 18H)	3.3-3.5 (m, 4H)	-
5d	CD ₃ OD	0.06 (s, 2H)	0.12 (s, 12H)	0.4-0.7 (m, 4H)	1.32 (t ^g), 12H)	1.5-2.0 (m, 4H)	-	3.03 (s, 6H)	3.2-3.6 (q ^b) + m, 12H)	-
5g	CD ₃ OD	-	0.18 (s, 12H)	0.5-0.7 (m, 4H)	1.33 (t ^g), 12H)	1.5-2.0 (m, 4H)	-	3.03 (s, 6H)	3.2-3.6 (q ^b) + m, 12H)	-
5h	CD ₃ OD	-	0.18 (s, 12H)	0.5-0.7 (m, 4H)	-	1.5-2.1 (m, 16H)	-	3.10 (s, 6H)	3.3-3.5 (m, 12H)	-
7a	CDCl ₃	-	0.11 (s, 12H)	0.5-0.8 (m, 4H)	-	1.2-1.5 (m, 4H)	-	-	-	2.78 (s, 4H)
7b	CDCl ₃	-	0.11 (s, 12H)	0.5-0.8 (m, 4H)	-	1.2-1.5 (m, 6H)	-	-	-	2.78 (s, 4H)

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	Lösungs- mittel	Si-CH ₂ -Si	Si-CH ₃	Si-CH ₂ -C	C-CH ₃	C-CH ₂ -C	Si-CH ₂ -C	Si-CH ₂ -N	N-CH ₃	N-CH ₂ -C	Si-CH ₂ Cl
7c	CDCl ₃	-	0.11 (s, 12H)	0.5-0.8 (m, 4H)	-	1.2-1.5 (m, 8H)	-	-	-	-	2.79 (s, 4H)
8a	CDCl ₃	-	0.06 (s, 12H)	0.4-0.7 (m, 4H)	-	1.2-1.5 (m, 4H)	1.87 (s, 4H)	2.25 (s, 12H)	-	-	-
8b	CDCl ₃	-	0.06 (s, 12H)	0.4-0.7 (m, 4H)	-	1.2-1.5 (m, 6H)	1.87 (s, 4H)	2.25 (s, 12H)	-	-	-
8c	CDCl ₃	-	0.06 (s, 12H)	0.4-0.7 (m, 4H)	-	1.2-1.5 (m, 8H)	1.87 (s, 4H)	2.25 (s, 12H)	-	-	-
8d	CDCl ₃	-	0.04 (s, 12H)	0.4-0.7 (m, 4H)	-	1.1-1.7 (m, 18H)	1.86 (s, 4H)	-	2.2-2.4 (m, 8H)	-	-
9a	(CD ₃) ₂ SO	-	0.22 (s, 12H)	0.5-0.8 (m, 4H)	-	1.1-1.5 (m, 4H)	3.21 (s, 4H)	3.17 (s, 18H)	-	-	-
9b	(CD ₃) ₂ SO	-	0.22 (s, 12H)	0.5-0.8 (m, 4H)	-	1.1-1.5 (m, 6H)	3.21 (s, 4H)	3.17 (s, 18H)	-	-	-
9c	(CD ₃) ₂ SO	-	0.22 (s, 12H)	0.5-0.8 (m, 4H)	-	1.1-1.5 (m, 8H)	3.21 (s, 4H)	3.17 (s, 18H)	-	-	-
9d	CD ₃ CN	-	0.28 (s, 12H)	0.6-0.9 (m, 4H)	-	1.3-2.0 (m, 18H)	3.20 (s, 4H)	3.12 (s, 6H)	3.3-3.5 (m, 8H)	2.3-2.7 (q ^b) + m, 6H	-
10	CDCl ₃	-0.15 (s, 2H)	0.04 (s, 6H)	0.4-0.6 (m, 2H)	1.02 (t ^b), 6H	1.2-1.7 (m, 2H)	-	-	-	-	-
11	CDCl ₃	-	0.09 (s, 6H)	0.4-0.6 (m, 2H)	-	1.3-1.8 (m, 8H)	-	-	2.2-2.5 (m, 6H)	-	-

a) δ -Werte; die Konzentrationen betragen 100 mg/ml (4, 7, 8, 10 und 11) bzw. 30 mg/ml (5, 9). Alle Lösungen enthielten einen kleinen Anteil CHCl₃ als Locksubstanz.

b) $J_{vic} \approx 7$ Hz.

c) $J_{vic} \approx 7$ Hz, Andeutung von Kopplungen mit ¹⁴N.

Tabelle 3. Ausgewählte MS-Daten^{a)} der dargestellten Verbindungen 4, 7, 8, 10 und 11

Nr.	Peak höchster Masse	Basispeak
4a	288 (M ⁺) ^{b)}	144 [(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₃ Si(CH ₃) ₂] ⁺
4c	316 (M ⁺) ^{b)}	58 [CH ₂ =N(CH ₃) ₂] ⁺
4d	358 (M ⁺) ^{b)}	86 [CH ₂ =N(C ₂ H ₅) ₂] ⁺
4f	360 (M ⁺) ^{b)}	86 [CH ₂ =N(C ₂ H ₅) ₂] ⁺
4g	384 (M ⁺) ^{b)}	98 [CH ₂ =NC ₅ H ₁₀] ⁺
7a	221/223 ^{c)} (M ⁺ - CH ₂ Cl)	107/109 [ClCH ₂ Si(CH ₃) ₂] ⁺
7b	235/237 ^{c)} (M ⁺ - CH ₂ Cl)	107/109 [ClCH ₂ Si(CH ₃) ₂] ⁺
7c	249/251 ^{c)} (M ⁺ - CH ₂ Cl)	107/109 [ClCH ₂ Si(CH ₃) ₂] ⁺
8a	288 (M ⁺) ^{b)}	58 [CH ₂ =N(CH ₃) ₂] ⁺
8b	302 (M ⁺) ^{b)}	58 [CH ₂ =N(CH ₃) ₂] ⁺
8c	316 (M ⁺) ^{b)}	58 [CH ₂ =N(CH ₃) ₂] ⁺
8d	382 (M ⁺) ^{b)}	382 (M ⁺)
10	261 (M ⁺)	86 [CH ₂ =N(C ₂ H ₅) ₂] ⁺
11	275 (M ⁺)	98 [CH ₂ =NC ₅ H ₁₀] ⁺

a) *m/e*-Werte, Zuordnung in Klammern (M⁺ = Molekülion).

b) Überlagert durch Fragmente des Typs (M⁺ - H) mit der Isotopenkombination ¹³C²⁸Si bzw. ¹²C²⁹Si.

c) Cl-Isotopenmuster.

3. Konformationen von 5a - 5c in Lösung

Über die Analyse der ¹H-NMR-Spektren von 5a - 5c sollte versucht werden, zu Aussagen bezüglich der Konformationen dieser Moleküle in Lösung zu gelangen. Dies war jedoch lediglich für die N-CH₂-CH₂-CH₂-Si-Fragmente möglich, da die Spektren des Si(CH₃)₂-Si(CH₃)₂-Teils in 5a und des Si(CH₃)₂-CH₂-Si(CH₃)₂-Teils in 5b wegen fehlender Spin-Kopplungs-Information keine Handhabe bieten und ¹³C-Satelliten der Methylenprotonen-Signale im Si(CH₃)₂-CH₂-CH₂-Si(CH₃)₂-Fragment von 5c wegen der geringen Löslichkeit dieser Substanz nicht beobachtet werden konnten.

Die Protonen der N-CH₂-CH₂-CH₂-Si-Einheiten von 5a - 5c bilden AA'BB'CC'-Spinsysteme, deren Analyse über die vicinalen Kopplungen Aufschluß über die NCCC- und CCCSi-Torsionswinkel geben kann. Die Spektren von 5a, 5b und 5c zeigen in [D₄]Methanol, in D₂O und in [D₆]DMSO (in letzterem Lösungsmittel sowohl bei 35 als auch bei 60°C) völlig gleichen Habitus, woraus folgt, daß die Konformationen der NCCCSi-Fragmente dieser Verbindungen in den genannten Lösungsmitteln und im angegebenen Temperaturbereich identisch sind. Eine genauere Analyse wurde für das am besten lösliche 5b unter den günstigsten experimentellen Bedingungen ([D₆]DMSO, 60°C) angestrebt. Signalüberlappungen und zufällige Koinzidenz spektraler Übergänge erlaubten nur eine Ermittlung der vicinalen Kopplungen *J*_{AB}, *J*_{AB'}, *J*_{BC} und *J*_{BC'} mit Fehlergrenzen von ±1 Hz. Da jedoch jeweils für beide ³*J*-Werte in den Partialstrukturen N-CH₂-CH₂-C und C-CH₂-CH₂-Si stark unterschiedliche Werte resultierten, ergibt sich eine deutliche Bevorzugung der *anti-anti*-Konformation der NCCCSi-Fragmente (vgl. Tabelle 4); zur Interpretation der vicinalen Kopplungskonstanten vgl. Lit.⁸⁾.

Tabelle 4. $^1\text{H-NMR}$ -Parameter für die $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Si}$ -Fragmente in **5a**–**5c** ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 60°C , Standard: $[\text{D}_3]\text{DMSO}$; $\delta = 2.50$, 100 MHz)^{a)}

	5a	5b	5c
$\delta(\text{NCH}_2\text{C})$	3.34	3.31	3.28
$\delta(\text{CCH}_2\text{C})$	1.69	1.69	1.67
$\delta(\text{CCH}_2\text{Si})$	0.55	0.45	0.46
$\Sigma^3J(\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C})$	16.7	16.8	16.8
$\Sigma^3J(\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{Si})$	16.7	16.8	16.6
$^3J(\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C})$		$11.5 \pm 1, 5.3 \pm 1$	
$^3J(\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{Si})$		$10.7 \pm 1, 6.1 \pm 1$	

a) δ -Werte, Kopplungskonstanten in Hz.

4. Kristall- und Molekülstruktur von **5c**

Die röntgenstrukturanalytisch ermittelte Konformation des Kations von **5c** wird in Abbildung 1 perspektivisch dargestellt. Abbildung 2 zeigt eine Projektion des Kristallgitters. Die Lageparameter der Atome sind in Tabelle 5, die Bindungsabstände und -winkel in Tabelle 6 wiedergegeben.

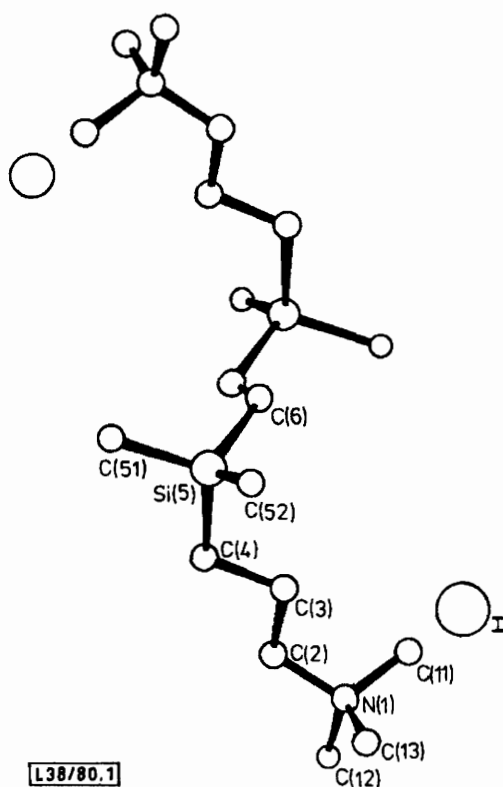


Abbildung 1. Perspektivische Darstellung der Molekülstruktur von **5c** mit Angabe des Nummerierungssystems

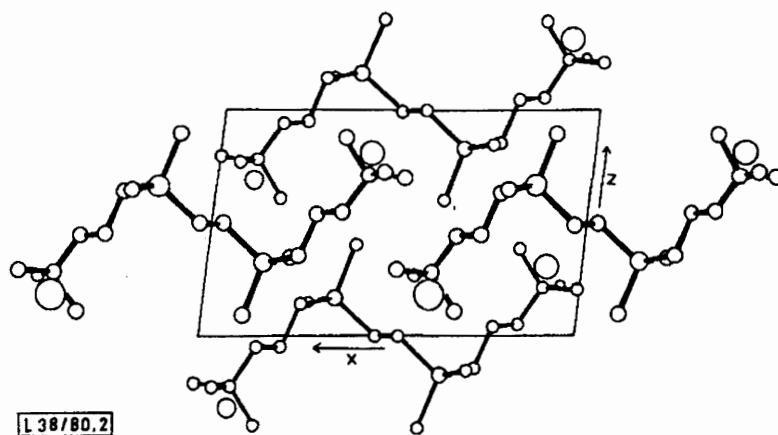


Abbildung 2. Projektion des Kristallgitters von 5c senkrecht zur [010]-Achse.

Tabelle 5. Lageparameter der Atome von 5c

Atom	x/a	y/b	z/c
I	0.0972(0)	0.1851(0)	0.3133(1)
N(1)	0.0989(5)	-0.1476(4)	1.2180(8)
C(2)	0.1574(5)	-0.1401(5)	1.0551(9)
C(3)	0.2212(6)	-0.0537(4)	1.0436(9)
C(4)	0.2609(5)	-0.0476(4)	0.8604(9)
Si(5)	0.3498(2)	0.0520(1)	0.8287(3)
C(6)	0.4678(6)	0.0448(5)	0.9986(11)
C(11)	0.1708(7)	-0.1277(6)	1.3864(10)
C(12)	0.0555(8)	-0.2443(5)	1.2246(13)
C(13)	0.0066(7)	-0.0826(6)	1.2070(12)
C(51)	0.3910(9)	0.0440(7)	0.6016(13)
C(52)	0.2793(7)	0.1638(5)	0.8462(11)

Tabelle 6. Molekülgeometrie von 5c

Bindungslängen [pm]		Bindungswinkel [°]	
C(2) – N(1)	151.3(9)	C(11) – N(1) – C(2)	111.9(6)
C(12) – N(1)	150.3(10)	C(12) – N(1) – C(11)	109.6(6)
C(3) – C(2)	149.3(9)	C(13) – N(1) – C(11)	108.6(6)
Si(5) – C(4)	185.6(7)	C(3) – C(2) – N(1)	115.2(5)
C(51) – Si(5)	185.8(11)	Si(5) – C(4) – C(3)	115.3(4)
C(6) – C(6)	152.5(14)	C(51) – Si(5) – C(4)	108.0(4)
C(11) – N(1)	150.7(10)	C(52) – Si(5) – C(4)	111.2(3)
C(13) – N(1)	149.0(10)	C(52) – Si(5) – C(51)	107.9(4)
C(4) – C(3)	153.1(10)	C(12) – N(1) – C(2)	107.9(6)
C(6) – Si(5)	185.8(7)	C(13) – N(1) – C(2)	111.2(6)
C(52) – Si(5)	185.6(8)	C(13) – N(1) – C(12)	107.5(6)
		C(4) – C(3) – C(2)	109.6(5)
		C(6) – Si(5) – C(4)	108.5(3)
		C(51) – Si(5) – C(6)	110.5(4)
		C(52) – Si(5) – C(6)	110.7(3)

Das Kation besitzt ein kristallographisches Inversionszentrum. Die beobachteten Si–C-, C–N- und C–C-Bindungsabstände liegen in den normalen Bereichen. Die Iodid-Ionen werden jeweils von vier Stickstoffatomen umgeben, die einen verzerrten Tetraeder miteinander bilden. Folgende N...I-Abstände und N...I...N-Winkel wurden beobachtet: I...N(1) (x, y, z) 486, I...N(1)' ($-x, -y, 1.0 - z$) 459, I...N(1)'' ($0.5 - x, 0.5 + y, 0.5 - z$) 457, I...N(1)''' ($-x, -y, -z$) 451 pm; N(1)...I...N(1)' 90.6, N(1)...I...N(1)'' 119.8, N(1)...I...N(1)''' 76.1, N(1)'\...I...N(1)'' 129.4, N(1)'\...I...N(1)''' 112.7, N(1)''\...I...N(1)''' 113.4°.

Die Atome des NCCCSi-Fragmentes [N(1) bis Si(5)] zeigen eine für Polymethylenketten zu erwartende *anti*-Konformation⁹⁾, die durch die folgenden Torsionswinkel verdeutlicht wird: N(1)–C(2)–C(3)–C(4) –170.8, C(2)–C(3)–C(4)–Si(5) –175.9°. Die Abstände von der Kleinste-Quadrate-Ebene betragen: N(1) –3.4, C(2) 8.0, C(3) –20.5, C(4) 17.0, Si(5) –1.0 pm. Diese Ebenen liegen in benachbarten Molekülen parallel zueinander (vgl. Abbildung 2). Die Konformation bezüglich der Bindungen C(4)–Si(5) und Si(5)–C(6) ist *gauche*, wobei folgende Torsionswinkel beobachtet wurden: C(3)–C(4)–Si(5)–C(6) 58.6, C(4)–Si(5)–C(6)–C(6') 56.7°. Der aus der Gesamtheit aller vorliegenden Konformationen resultierende Abstand N(1)...N(1') ($1.0 - x, -y, -z$) beträgt 1181 pm.

5. Pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen

Um erste Aussagen über die Stärke der muskelrelaxierenden Aktivität von **5a**–**5h** und **9a**–**9d** zu erhalten, wurden die mittleren tödlichen Dosen (LD₅₀) dieser Verbindungen – sowie des Standards Decamethoniumiodid (**2c**) – an der Maus (i.v.-Applikation) bestimmt. Die entsprechenden LD₅₀-Werte sind in Tabelle 7 zusammengefaßt.

Tabelle 7. LD₅₀-Werte nach intravenöser Applikation bei NMRI-Mäusen^{a)}

Nr.	[mg/kg]	LD ₅₀ [μmol/kg]	<i>b</i>	χ ²	FG
2c	1.00	1.95 (1.84 – 2.07)	33.0	0.001	1
5a	1.14	1.99 (1.80 – 2.22)	8.5	0.941	2
5b	1.10	1.88 (1.70 – 2.06)	10.8	0.705	3
5c	0.42	0.70 (0.60 – 0.81)	7.6	3.811	3
5d	0.47	0.73 (0.67 – 0.81)	12.2	0.867	2
5e	0.29	0.44 (0.38 – 0.51)	7.7	1.450	2
5f	1.38	2.34 (2.09 – 2.60)	11.7	2.490	2
5g	0.58	0.90 (0.82 – 0.98)	19.1	0.038	2
5h	0.54	0.81 (0.70 – 0.93)	7.4	2.370	3
9a	6.67	11.65 (10.59 – 12.80)	9.5	7.222	5
9b	6.14	10.47 (9.80 – 11.20)	26.7	0.010	1
9c	6.43	10.71 (9.90 – 11.59)	15.9	1.481	1
9d	2.93	4.40 (4.28 – 4.53)	65.5	0.011	1

^{a)} Angegeben sind die 95%-Vertrauensgrenzen (in Klammern), sowie die Steigung *b* der Dosis-Letalitätsgeraden, χ² als Güte der Anpassung und die Freiheitsgrade FG.

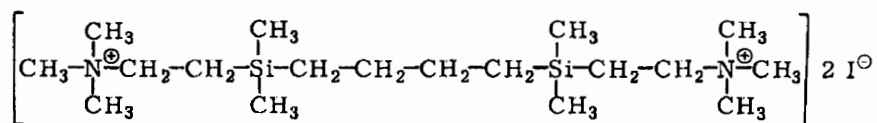
Danach ergeben sich im Hinblick auf die Wirksamkeitsstärke im wesentlichen drei Gruppen von Muskelrelaxantien: **5c**, **5d**, **5e**, **5g** und **5h** weisen einen LD₅₀-Wert unter 1 µmol/kg auf, wobei **5e** mit einem LD₅₀-Wert von nur 0.44 µmol/kg die größte Toxizität aller untersuchter Verbindungen besitzt. **2c**, **5a**, **5b** und **5f** zeigen Werte um 2 µmol/kg, **9a–9c** um 10 µmol/kg. Dazwischen liegt **9d** mit einem LD₅₀-Wert von 4.40 µmol/kg.

6. Diskussion

Der Aktivitätsvergleich (s. Tabelle 7) der Verbindungsgruppen **5b/5d/5e** (NC₃SiCSiC₃N), **5f/5g/5h** (NC₃SiOSiC₃N) und **9b/9d** (NCSiC₅SiCN) zeigt zunächst, daß die am Stickstoff befindlichen Substituenten einen Einfluß auf die muskelrelaxierende Wirksamkeit haben. In den drei genannten Gruppen sind die jeweiligen Piperidinium-Derivate **5e**, **5h** bzw. **9d** die wirksamsten Substanzen, wobei **5e** die größte Aktivität aller untersuchter Verbindungen überhaupt aufweist. Die N(C₂H₅)₂CH₃-Derivate **5d** und **5g** besitzen eine etwas schwächere Wirksamkeit als **5e** und **5h**, sind aber ebenfalls deutlich aktiver als die N(CH₃)₃-haltigen Verbindungen **5b** bzw. **5f**.

Vergleicht man die jeweiligen isoelektronischen Paare **5b/5f**, **5d/5g** und **5e/5h**, so zeigt sich, daß der Ersatz der mittleren CH₂-Gruppe durch ein O-Atom zu einer geringfügigen Abnahme der Wirksamkeit führt. Besonders deutlich wird dies im Falle von **5e** und **5h**: Das Disilmethylen **5e** (0.44 µmol/kg) ist etwa um den Faktor 2 toxischer als das entsprechende Disiloxan **5h** (0.81 µmol/kg).

Einen nicht unbeträchtlichen Einfluß auf die Wirksamkeit hat auch die Lage der Si-Atome innerhalb der Ketten. Die Verbindungen **5a–5c** und **5e**, bei denen die jeweils benachbarten N- und Si-Atome über eine C₃-Einheit miteinander verbunden sind, wirken deutlich stärker als die entsprechenden konstitutionsisomeren Derivate **9a–9d**, in denen die benachbarten N- und Si-Atome durch nur ein C-Atom voneinander getrennt sind. Möglicherweise beeinträchtigen die geminalen Si–CH₃-Gruppen von **9a–9d** durch sterische Hinderung der Ammonium-Haftgruppen die Anlagerung dieser Pharmaka an die entsprechenden Rezeptoren. Ein deutlicher Wirksamkeitsunterschied zeigt sich auch beim Vergleich von **5c** mit dem Isomeren **12**¹⁰, bei welchem die N- und Si-Atome über eine C₂-Einheit miteinander verknüpft sind. **12** weist einen LD₅₀-Wert von 11.32 µmol/kg auf und ist somit um den Faktor 16 weniger toxisch als **5c** (0.70 µmol/kg).



12

Versucht man nun, der Frage nachzugehen, wie sich die unterschiedlichen kovalenten Radien des Kohlenstoffs und des Siliciums auf die N...N-Abstände der dargestellten Verbindungen und damit auf deren muskelrelaxierende Wirksamkeit auswirken, so ist es sinnvoll, die berechneten maximalen N...N-Abstände (vgl. Tabelle 8) von **5a–5c** und **9a–9c** sowie von den Vergleichssubstanzen **2b–2d** zu betrachten. Dabei wird angenommen, daß sich alle Nichtwasserstoffatome in einer Ebene befinden und normale

Bindungsabstände und -winkel vorliegen. Derartige Annahmen werden üblicherweise für Polymethylen-Verbindungen des Typs **2** gemacht und konnten z. B. für die Kationen $[(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{N}(\text{CH}_3)_3]^{⊕⊕}$ und $[(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_2)_{10}\text{N}(\text{CH}_3)_3]^{⊕⊕}$ im kristallinen Zustand durch Röntgenstrukturanalysen⁹⁾ bestätigt werden. Im Falle der Si-Verbindungen **5a–5c** ließ sich für die jeweiligen N–CH₂–CH₂–CH₂–Si-Fragmente zeigen, daß diese in Lösung bevorzugt in den *anti*-Konformationen vorliegen (vgl. Abschnitt 3). Für **5c** gilt dies auch im kristallinen Zustand, wie aus der Röntgenstrukturanalyse hervorgeht (vgl. Abschnitt 4). Betrachtet man auf dieser Basis die berechneten maximalen N...N-Abstände in **2b–2d**, **5a–5c** und **9a–9d**, so zeigt sich, daß man diesbezüglich eine Einteilung der Substanzen in die drei Gruppen **2b/5a/9a**, **2c/5b/9b** und **2d/5c/9c** vornehmen kann, die sich deutlich voneinander unterscheiden. Danach führt der Austausch zweier C-Atome in einer C₈-, C₉- und C₁₀-Kette durch zwei Si-Atome zu ähnlichen Abständen, wie sie für die C₉-, C₁₀- bzw. C₁₁-Strukturen berechnet wurden (entsprechend: **2b** ≈ **5a** ≈ **9a**, **2c** ≈ **5b** ≈ **9b** und **2d** ≈ **5c** ≈ **9c**).

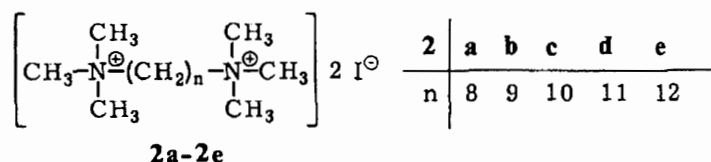


Tabelle 8. Berechnete maximale N...N-Abstände [Å] in den Kationen von **2b–2d**, **5a–5c** und **9a–9c**^{a)}

2b : 12.5	5a : 12.4	9a : 12.3
2c : 13.8	5b : 13.5	9b : 13.5
2d : 15.0	5c : 14.8	9c : 14.8

a) Annahmen: Alle Nichtwasserstoffatome liegen in einer Ebene. Die Bindungswinkel sind tetraedrisch. Die Bindungslängen betragen 1.48 (N–C), 1.54 (C–C), 1.86 (Si–C) und 2.32 Å (Si–Si).

Wird nun die Wirksamkeitstärke der Muskelrelaxantien hauptsächlich von den jeweiligen N...N-Abständen bestimmt, so lassen sich für die Verbindungsgruppen **2b/2c/2d**, **5a/5b/5c** und **9a/9b/9c** analoge Struktur-Wirkungs-Beziehungen erwarten. Da sich gemäß Lit.⁶⁾ für **2b** (1.62 µmol/kg), **2c** (1.64 µmol/kg) und **2d** (3.29 µmol/kg) ähnliche LD₅₀-Werte (Maus, i. v.) ergeben, die sich deutlich von den mittleren tödlichen Dosen der Verbindungen **2a** (6.96 µmol/kg) und **2e** (8.12 µmol/kg) absetzen, war auch innerhalb der Substanzgruppen **5a/5b/5c** und **9a/9b/9c** mit jeweils ähnlichen LD₅₀-Werten zu rechnen, wobei für **5b** und **9b** mit der Andeutung eines Wirksamkeitsmaximums gerechnet werden konnte¹¹⁾. Tabelle 7 zeigt, daß diese Erwartungen im wesentlichen erfüllt wurden; lediglich die gegenüber **5a** und **5b** vergrößerte Aktivität von **5c** scheint zunächst nicht ganz in dieses Konzept zu passen. Nimmt man jedoch an, daß für gelöstes **5c** auch *gauche*-Konformationen von Bedeutung sind, so läßt sich die gegenüber **5a** und **5b** verstärkte muskelrelaxierende Wirksamkeit möglicherweise dadurch erklären, daß der in Lösung vorliegende N...N-Abstand kürzer und damit für die biologische Wechselwirkung günstiger ist als der maximal mögliche Abstand von 14.8 Å. Eventuell sind also am Konformeren-Gleichgewicht von **5c** in Lö-

sung ebenso *gauche*-Anordnungen beteiligt, wie für den festen Zustand durch die Röntgenstrukturanalyse gezeigt wird.

Wenngleich die bisherigen Ergebnisse noch verschiedene Fragen offen lassen und zu weiteren Experimenten¹²⁾ auffordern, läßt sich jedoch jetzt schon erkennen, daß der im Vergleich zum Kohlenstoff größere kovalente Radius des Siliciums unzweifelhaft in die geschilderten Struktur-Wirkungs-Beziehungen eingeht. Dieser Befund hat grundsätzlichen Charakter, zeigt er doch, daß eine gezielte Sila-Substitution von Pharmaka unter dem Aspekt der Beeinflussung von Atomabständen prinzipiell möglich ist.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für die Unterstützung durch eine Sachbeihilfe, der *Bayer AG*, Leverkusen, für die Überlassung von Chlorsilanen.

Experimenteller Teil

a) Synthesen und Strukturbeweise

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert. – Brechungsindices: Abbé-Refraktometer der Fa. Zeiss. – ¹H-NMR-Spektren (90 MHz, interner Standard TMS): Bruker-HFX-90-Gerät. – Massenspektren (70 eV, Direkteinlaß): MS-9-Gerät der Fa. AEI. – Alle Reaktionen wurden in wasserfreien Lösungsmitteln unter Stickstoff durchgeführt.

N,N-Decamethylenbis[trimethylammoniumiodid] (Decamethoniumiodid, **2c**): Es wurde nach Lit.¹³⁾ dargestellt.

Siliciumhaltige Ausgangsverbindungen: Folgende Verbindungen wurden nach Literaturverfahren dargestellt: 1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetramethyldisilan¹⁴⁾ (**3a**), Bis(chlordimethylsilyl)methan¹⁵⁾ (**3b**), 1,2-Bis(chlordimethylsilyl)ethan¹⁶⁾ (**3c**) und 1,3-Dichlor-1,1,3,3-tetramethyldisiloxan¹⁴⁾ (**3d**). – Chlor(chlormethyl)dimethylsilan (**6**) stand als Handelsprodukt zur Verfügung.

Darstellung von 4a: Ein aus 7.29 g (0.3 mol) Magnesiumspänen und 36.48 g (0.3 mol) frisch destilliertem *N,N*-Dimethyl(3-chlorpropyl)amin in 115 g THF hergestelltes Grignardreagenz (vgl. hierzu Lit.²⁾) wird bei 20 °C unter Rühren zu einer Lösung von 28.08 g (0.15 mol) **3a** in 225 ml Ether getropft. Anschließend rührt man 12 h bei Raumtemp. und 5 h unter Rückfluß, filtriert vom ausgefallenen Magnesiumchlorid ab, wäscht dieses zweimal mit je 150 ml Ether/THF (1 : 1), vereinigt Filtrat und Waschlösung und zieht das Lösungsmittel bei Raumtemp. im Ölpumpenvak. ab. Der Rückstand wird mit 400 ml Petrolether (40–65 °C) versetzt und das erneut ausgefallene Magnesiumsalz über wasserfreies Na₂SO₄ abfiltriert. Man zieht das Lösungsmittel des Filtrates ab und destilliert den Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonnen. Ausbeute, physikalische und analytische Daten in den Tabellen 1–3.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 4c, 4d, 4f und 4g: Ein aus 4.86 g (0.2 mol) Magnesiumspänen und 0.2 mol des entsprechenden (3-Chlorpropyl)amins in 75 g THF bereitetes Grignardreagenz (vgl. hierzu Lit.²⁾) wird bei 0 °C unter Rühren innerhalb von 30 min zu einer Lösung von 0.1 mol des jeweiligen Si–Cl-haltigen Substrates **3b**, **3c** bzw. **3d** in 150 ml Ether getropft. Danach rührt man 5 h unter Rückfluß und weitere 12 h bei ca. 20 °C. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Eis/Wasser und Ether versetzt. Man trennt die etherische Phase ab, schüttelt die wässrige Lösung zweimal mit Ether aus, wäscht die vereinigten etherischen Extrakte mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄, zieht das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonnen. Ausbeuten, physikalische und analytische Daten in den Tabellen 1–3.

Darstellung von 7a: Zu einer Lösung von 400.6 g (2.8 mol) **6** in 800 ml Ether/THF (1.7:1) tropft man bei 0°C unter Rühren ein aus 75.0 g (3.09 mol) Magnesiumspänen und 302.3 g (1.4 mol) 1,4-Dibrombutan in 1 l THF bereitetes Grignardreagenz (vgl. hierzu Lit.¹⁷). Anschließend rührt man 4 h unter Rückfluß und 12 h bei Raumtemp., zieht das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer ab, versetzt den Rückstand mit Ether und gibt so lange wässrige Ammoniumchlorid-Lösung hinzu, bis sich die Magnesiumsalze vollständig gelöst haben. Man trennt die etherische Phase ab, extrahiert die wässrige Lösung dreimal mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser neutral und trocknet über Na₂SO₄. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Ausbeute, physikalische und analytische Daten in den Tabellen 1–3.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 7b und 7c: Zu einer Lösung von 171.7 g (1.2 mol) **6** in 500 ml Ether tropft man bei 0°C unter Rühren ein aus 29.17 g (1.2 mol) Magnesiumspänen und 0.6 mol 1,5-Dibrompentan bzw. 1,6-Dibromhexan in 600 ml Ether bereitetes Grignardreagenz (vgl. hierzu Lit.¹⁸). Anschließend rührt man 4 h unter Rückfluß sowie 12 h bei Raumtemp. und versetzt unter Eiskühlung mit einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung, bis sich die Magnesiumsalze vollständig aufgelöst haben. Die weitere Aufarbeitung erfolgt in Analogie zu **7a**. Ausbeuten, physikalische und analytische Daten in den Tabellen 1–3.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 8a–8c: 0.05 mol des entsprechenden 1,ω-Bis(silyl)alkan-Derivates **7a**, **7b** bzw. **7c** und 90 g (2 mol) Dimethylamin werden in einem Einschlußrohr 5 h auf 90°C erhitzt. Anschließend läßt man noch 2 Tage bei 20°C stehen, öffnet nach Abkühlen auf –100°C das Einschlußrohr, läßt durch langsames Erwärmen auf Raumtemp. das nicht umgesetzte Dimethylamin verdampfen, versetzt den Rückstand mit 300 ml Petrolether und filtriert dann vom ausgefallenen Hydrochlorid ab. Das Filtrat wird 2mal mit wenig Wasser ausgeschüttelt, die etherische Lösung über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand i. Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Ausbeuten, physikalische und analytische Daten in den Tabellen 1–3.

Darstellung von 8d: Eine Lösung von 11.42 g (0.04 mol) **7b** in 34 g (0.4 mol) Piperidin wird 5 h unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Anschließend rührt man 12 h bei Raumtemp., zieht das nicht umgesetzte Piperidin i. Vak. ab und versetzt den Rückstand mit 100 ml Ether sowie 100 ml einer 1 N wässrigen NaOH-Lösung. Die etherische Phase wird abgetrennt und die wässrige Lösung dreimal mit Ether extrahiert. Man wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit wenig Wasser, trocknet über Na₂SO₄, zieht den Ether im Rotationsverdampfer ab und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. Ausbeute, physikalische und analytische Daten in den Tabellen 1–3.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 5a, 5c, 5d, 5g, 5h und 9a–9d: Zu einer Lösung von 15 mmol des entsprechenden Diamins **4a**, **4c**, **4d**, **4f**, **4g**, **8a**, **8b**, **8c** bzw. **8d** in 40 ml Acetonitril und 15 ml Methanol tropft man eine Lösung von 6.4 g (45 mmol) Methyljodid in 15 ml Methanol. Man rührt 30 min bei ca. 20°C und 2 h unter Rückfluß, läßt langsam auf Raumtemp. abkühlen und zieht i. Vak. das Lösungsmittel sowie nicht umgesetztes Methyljodid ab. Der Rückstand wird aus einem geeigneten Lösungsmittel (vgl. Tabelle 1) umkristallisiert und das kristalline Produkt 5 h bei 60°C i. Vak. getrocknet. Ausbeuten, physikalische und analytische Daten in den Tabellen 1–3.

N,N'-(4,4,6,6-Tetramethyl-4,6-disilanonamethylen)bis[trimethylammoniumiodid] (5b), N,N'-(4,4,6,6-Tetramethyl-4,6-disilanonamethylen)bis[1-methylpiperidiniumiodid] (5e) und N,N'-(4,4,6,6-Tetramethyl-5-oxa-4,6-disilanonamethylen)bis[trimethylammoniumiodid] (5f): Sie wurden nach Lit.²) dargestellt.

b) ¹H-NMR-spektroskopische Konformationsuntersuchungen

Gerät: Varian XL-100, 100 MHz, Puls-Fourier-Transformationsmodus. Die Spektrenanalyse wurde mit einer modifizierten Version des QCPE-Programms Nr. 111 (LAOCN 3) durchgeführt.

c) Röntgenstrukturanalyse

5c kristallisiert aus Methanol monoklin $P2_1/n$ mit den diffraktometrisch bestimmten Gitterkonstanten $a = 1263.4(4)$, $b = 1442.8(3)$, $c = 757.5(2)$ pm, $\beta = 96.59(3)^\circ$, $Z = 2$, $D_{\text{ber.}} = 1.45 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$. Die Intensitätsdaten von 2069 symmetrieunabhängigen Reflexen [$F^2 \geq 2.5 \sigma(F)^2$, $3.0 \leq 2\theta \leq 60.0^\circ$] wurden auf einem Syntex- $P2_1$ -Diffraktometer im Θ -2- Θ -Betrieb gemessen [Mo- K_α -Strahlung, Graphitmonochromator]. Eine empirische Absorptionskorrektur wurde angebracht [maximale Transmission 0.354, minimale Transmission 0.194]. Die Struktur wurde mit Hilfe von Patterson- und Differenz-Synthesen gelöst und zu $R = 0.058$, $R_w = 0.055$ verfeinert. Hierbei waren die Gewichte durch $w = k[\sigma^2(F_0) + 0.0002 F_0^2]^{-1}$ gegeben; k wurde auf 1.5604 verfeinert. Während die Methylfunktionen als starre Gruppen verfeinert wurden, konnten die restlichen Protonen in Differenz-Synthesen lokalisiert werden. Sie wurden dann frei unter der Bedingung $d(\text{C}-\text{H}) = 108 \pm 2$ pm verfeinert. Die Nichtwasserstoffatome erhielten anisotrope Temperaturfaktoren; für sie wurden komplexe Neutralatom-Formfaktoren verwendet. Die Lageparameter sind aus Tabelle 5 zu entnehmen. Tabelle 6 gibt die Bindungsabstände und -winkel wieder. Die anisotropen Temperaturfaktoren und Lageparameter der Wasserstoffatome sowie die Strukturdatenliste sind auf Wunsch bei WSS abrufbar.

d) Pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen

Zur Bestimmung der mittleren tödlichen Dosis (LD_{50}) wurden die Substanzen 5a–5h und 9a–9d in einer 0.9proz. NaCl-Lösung gelöst und in die Schwanzvene von NMRI-Mäusen beiderlei Geschlechts (eigene Zucht) injiziert, bei einem Instillationsvolumen von 10 ml/kg Körpergewicht. Jede Dosis-Gruppe, die aus je 8 Tieren bestand, wurde gesondert in einem Käfig gehalten – Futter (Altromin) und Wasser ad libitum. Die statistische Berechnung der LD_{50} -Werte erfolgte durch Probitanalyse.

- 1) 20. Mitteilung: R. Tacke, E. Zimonyi-Hegedüs, M. Strecker, E. Heeg, B. Berndt und R. Langner, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), **313**, 515 (1980).
- 2) R. Tacke und R. Niedner, Z. Naturforsch., Teil B, **33**, 412 (1978).
- 3) N. V. Khromov-Borisov und M. J. Michelson, Pharmacol. Rev. **18**, 1051 (1966).
- 4) A. Korolkovas, Grundlagen der molekularen Pharmakologie und der Arzneimittelentwicklung, Thieme, Stuttgart 1974.
- 5) R. B. Barlow und H. R. Ing, Br. J. Pharmacol. **3**, 298 (1948).
- 6) W. D. M. Paton und E. J. Zaimis, Br. J. Pharmacol. **4**, 381 (1949). – Die LD_{50} -Werte wurden in $\mu\text{mol/kg}$ umgerechnet.
- 7) K. Nützel, in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. XIII/2a, S. 97–103, Thieme, Stuttgart 1973.
- 8) R. Tacke, M. Strecker, W. S. Sheldrick, L. Ernst, E. Heeg, B. Berndt, C.-M. Knapstein und R. Niedner, Chem. Ber. **113**, 1962 (1980).
- 9) Röntgenstrukturanalysen von $[(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_3] \cdot 2 \text{ Br} \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$ ($n = 6, 10$) ergaben, daß die jeweiligen Kationen zentrosymmetrisch sind und bezüglich aller C–C- und C–N-Bindungen in der anti-Konformation vorliegen: K. Lonsdale und H. J. Milledge, Nature **206**, 407 (1965).
- 10) Über die Darstellung und Eigenschaften von 12 (Schmp. 287°C), eines weiteren Si, Si, Si', Si'-Tetramethyldisila-Derivates des Decamethoniumiodids, soll später an anderer Stelle berichtet werden: R. Tacke, H. Linoh, M. T. Attar-Bashi, R. Niedner und J. Frohnecke, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 11) Verschiedene Untersuchungen^{5,6)} an anderen pharmakologisch-toxikologischen Modellen lassen in der Gruppe 2b/2c/2d die Andeutung eines Wirkungsmaximums für 2c erkennen.

- ¹²⁾ Erste In-vitro-Untersuchungen an **5a** – **5h** und **9a** – **9d** zur Bestimmung der mittleren effektiven Dosis (ED₅₀) am isolierten Zwerchfell-Nerv-Präparat der Maus führten im wesentlichen zu gleichen Struktur-Wirkungs-Beziehungen, wie sie mit Hilfe der In-vivo-Methode, der LD₅₀-Bestimmung, ermittelt wurden: R. Niedner und J. Frohnecke, unveröffentlichte Ergebnisse.
– Eine kritische Diskussion des 14Å-Modells findet sich in: P. Pauling und T. J. Petcher, Chem.-Biol. Interactions **6**, 351 (1973).
- ¹³⁾ E. J. Zaimis, Br. J. Pharmacol. **5**, 424 (1950).
- ¹⁴⁾ G. Eisele, Dissertation Techn. Univ. Braunschweig 1978.
- ¹⁵⁾ K. Wiegel, Dissertation Techn. Univ. Braunschweig 1976.
- ¹⁶⁾ W. A. Piccoli, G. G. Haberland und R. L. Merker, J. Am. Chem. Soc. **82**, 1883 (1960).
- ¹⁷⁾ S. 103 in Lit. 7).
- ¹⁸⁾ S. 101 in Lit. 7).