

Sila-Pharmaka, 27¹⁾

Darstellung und Eigenschaften potentiell curarewirksamer Silicium-Verbindungen, IV

Reinhold Tacke*^a, Roland Niedner^b und Joachim Frohnecke^b

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

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität Braunschweig^b,
Mendelssohnstraße 1, D-3300 Braunschweig

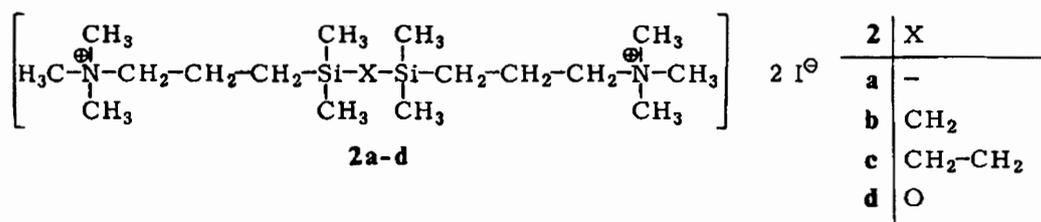
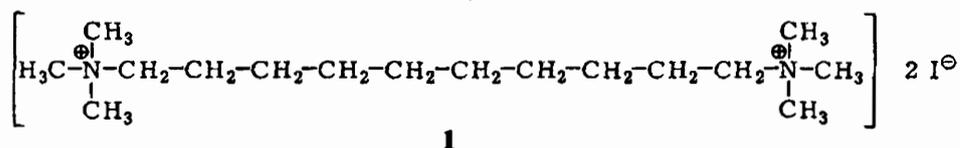
Eingegangen am 16. April 1982

Die Synthese der Organosilicium-Verbindungen **3a–d** wird erstmalig beschrieben. Sie wurden durch ihre physikalischen, chemischen und pharmakologischen Eigenschaften charakterisiert. **3a–d** wirken als „Kurzzeit-Muskelrelaxantien“, deren Entgiftung durch Hydrolyse der Si–OC-Bindungen (Sollbruchstellen) erfolgt.

Sila-Pharmaca, 27¹⁾. – Preparation and Properties of Silicon Compounds with Potential Curare-Like Activity, IV

The synthesis of the organosilicon compounds **3a–d** is described for the first time. They were characterized by their physical, chemical, and pharmacological properties. **3a–d** are shortly acting muscle relaxants. Their detoxification is achieved by hydrolysis of the Si–OC bonds (“intended sites of cleavage”).

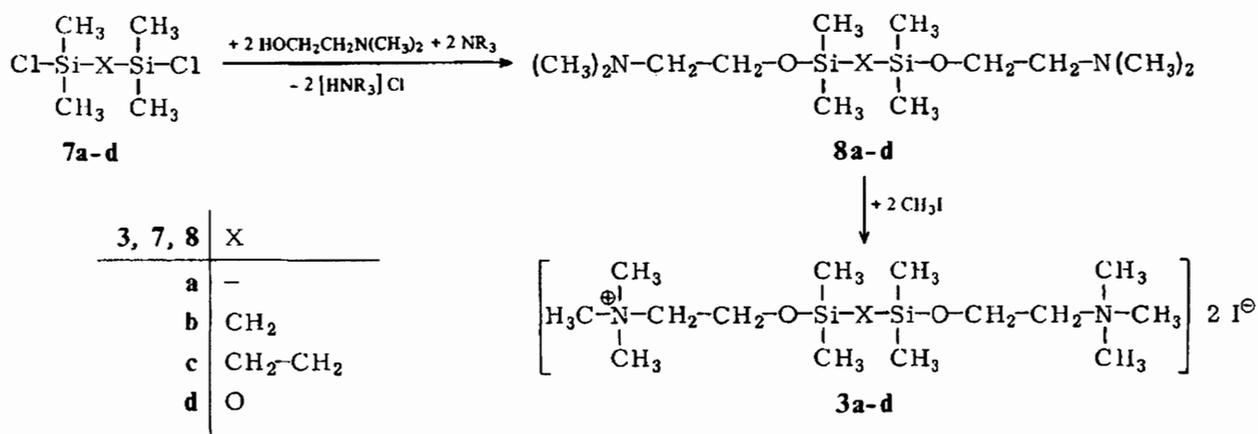
In vorangegangenen Mitteilungen^{1–3)} haben wir verschiedene stark wirksame siliciumhaltige Muskelrelaxantien beschrieben, die sich strukturell vom Decamethoniumiodid (**1**) ableiten. Unter anderem wurde dabei über das Si,Si,Si',Si'-Tetramethyldisila-decamethoniumiodid (**2c**), dessen Homologe **2a** und **2b** sowie über das aus **2b** hervorgehende Oxa-Derivat **2d** berichtet.



In der vorliegenden Arbeit werden Synthese und pharmakologisch-toxikologische Eigenschaften der Verbindungen **3a–d** beschrieben, welche als Dioxa-Derivate von

Die Synthese von **3a–d** erfolgte, ausgehend von den bereits bekannten difunktionellen Chlorsilanen **7a–d** in zwei Schritten: Durch Alkohololyse der Si–Cl-Bindungen mit 2-(Dimethylamino)ethanol in Gegenwart eines tertiären Amins (überschüssiger Aminoalkohol bzw. Triethylamin) wurden zunächst die Diamine **8a–d** hergestellt, welche dann durch Quarternierung mit Methyljodid in Acetonitril in **3a–d** übergeführt wurden.

Die Vorstufen **8a–d** fielen als farblose, unzersetzt destillierbare Flüssigkeiten, die Endstufen **3a–d** als farblose, ihrem Salzcharakter entsprechend hochschmelzende Feststoffe an. Die physikalischen Daten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die Konstitution der neu dargestellten Verbindungen wurde durch Elementaranalysen (vgl. Tabelle 1) sowie ¹H-NMR-Spektren sichergestellt.



Die Ammoniumsalze **3a–d** sind in Wasser relativ gut löslich, unterliegen jedoch einem – in Abhängigkeit von der jeweiligen Substanz sowie dem pH-Wert und der Temperatur der Lösung unterschiedlich raschen – hydrolytischen Abbau. Für **3a** konnte in neutraler wässriger Lösung bei 35 °C bereits nach 5 Minuten, für **3b–d** einige Minuten später, ¹H-NMR-spektroskopisch (zeitliche Verfolgung der SiCH₃-Resonanz) das Auftreten von Hydrolyseprodukten nachgewiesen werden. Deren Anteil ist jedoch klein genug, um sicher sein zu können, daß die bei den pharmakologisch-toxikologischen Untersuchungen applizierten wässrigen Lösungen von **3a–d** unter den gewählten experimentellen Bedingungen nur einen vernachlässigbar kleinen Anteil an Hydrolyseprodukten enthielten. Nach der Applikation kommt es jedoch unter *in-vitro*- und *in-vivo*-Bedingungen (pH > 7.0) zu einem beschleunigten hydrolytischen Abbau.

Um Aussagen über die Stärke der muskelrelaxierenden Aktivität von **3a–d** zu erhalten, wurden die Verbindungen *in vitro* (*Nervus-phrenicus*-Diaphragmapräparat) und *in vivo* (mittlere letale Dosis nach i. v. Applikation) an der Maus untersucht. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefaßt.

Den ED₅₀-Werten von Tabelle 2 läßt sich entnehmen, daß die Substanzen über eine starke muskelrelaxierende Aktivität verfügen. Sie sind nur um den Faktor 5.4 (**3a**), 1.9 (**3b**), 1.5 (**3c**) bzw. 1.9 (**3d**) schwächer wirksam als die entsprechenden isoelektronischen CH₂-Derivate **2a–d**¹⁾. Die Aktivität nimmt jedoch unter den *in-vitro*-Bedingungen (pH = 7.2, 37 °C) mit der Zeit ab – erkennbar an einer Zunahme der Kontraktionskraft im Mechanogramm. Im Falle von **3a** und **3c** konnten die ersten Anzeichen

einer Zersetzung nach etwa 10 Minuten beobachtet werden, im Falle von **3b** und **3d** dagegen erst nach etwa einer bzw. zwei Stunden. Ein qualitativ ähnliches Bild ergaben kinetische NMR-Messungen bei 37 °C und einem pH-Wert von 7.4 (Phosphatpuffer). Danach ist **3a** nach 15 Minuten bereits zu mehr als 50% hydrolysiert, während dies bei den übrigen Verbindungen erst nach etwa 30–60 Minuten der Fall zu sein scheint. Aufgrund dieser Befunde kann nicht ganz ausgeschlossen werden, daß die ED₅₀-Werte von **3a–d** (insbesondere für **3a**) durch Hydrolyseeffekte nach Applikation der Krebs-Lösung (vgl. Experimenteller Teil) etwas zu hoch und damit verfälscht sind.

Derartige „Hydrolysefehler“ müssen in gleicher Weise prinzipiell auch für die in Tabelle 3 aufgeführten LD₅₀-Werte in Betracht gezogen werden. Aufgrund des experimentellen Vorgehens (vgl. Experimenteller Teil) und aufgrund der Tatsache, daß der Tod der Tiere in den meisten Fällen bereits 1 Minute nach der Applikation eintrat, dürften die mittleren letalen Dosen jedoch nicht sehr stark verfälscht sein. Die gemessenen LD₅₀-Werte von **3a–d** unterscheiden sich von den entsprechenden isoelektronischen CH₂-Derivaten **2a–d**¹⁾ um die Faktoren 11 (**3a**), 5.7 (**3b**), 9.7 (**3c**) bzw. 5.2 (**3d**).

Den bisher vorliegenden Ergebnissen läßt sich entnehmen, daß die untersuchten Substanzen prinzipiell den eingangs formulierten Anforderungen für „Kurzzeit-Muskelrelaxantien“ entsprechen. Dies gilt sowohl für die Art und Stärke der biologischen Grundwirkung als auch für die durch NMR-spektroskopische und pharmakologische Messungen grob abgeschätzte Größenordnung der hydrolytischen Abbaugeschwindigkeit. Wengleich der augenblickliche Stand der Erkenntnisse zum Optimismus Anlaß gibt, so kann doch eine endgültige Wertung dieses Konzeptes hinsichtlich seiner praktischen Realisierbarkeit erst nach weiteren umfangreichen pharmakologischen Untersuchungen vorgenommen werden.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Förderung durch Personal- und Sachmittel, der *Bayer AG* für die Bereitstellung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert, Wien). – Brechungsindizes: Abbé-Refraktometer (Zeiss). – ¹H-NMR-Spektren (90 MHz): Bruker-HFX-90-Gerät. – Alle Reaktionen wurden unter Schutzgas (trockener Stickstoff) und in absolutierten Lösungsmitteln durchgeführt.

a) Synthesen

Siliciumhaltige Ausgangsverbindungen: Folgende Verbindungen wurden nach Literaturvorschriften hergestellt: 1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetramethyldisilan⁷⁾ (**7a**), Bis(chlordimethylsilyl)methan⁸⁾ (**7b**), 1,2-Bis(chlordimethylsilyl)ethan⁹⁾ (**7c**) und 1,3-Dichlor-1,1,3,3-tetramethyldisiloxan⁷⁾ (**7d**).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von N,N'-(4,4,5,5-Tetramethyl-3,6-dioxa-4,5-disilaoctamethylen)bis(trimethylammoniumiodid) (**3a**), *N,N'-(4,4,6,6-Tetramethyl-3,7-dioxa-4,6-disilanonamethylen)bis(trimethylammoniumiodid)* (**3b**), *N,N'-(4,4,7,7-Tetramethyl-3,8-dioxa-4,7-disiladecamethylen)bis(trimethylammoniumiodid)* (**3c**) und *N,N'-(4,4,6,6-Tetramethyl-3,5,7-tri-*

oxa-4,6-disilanonamethylen)bis(trimethylammoniumiodid) (3d): Zu einer Lösung von 15 mmol **8a**, **8b**, **8c** bzw. **8d** in 50 ml Acetonitril tropft man unter Rühren eine Lösung von 6.4 g (45 mmol) Methyljodid in 20 ml Acetonitril, rührt 30 min bei Raumtemp. und 2 h unter Rückfluß, läßt langsam abkühlen und dann 6 h bei Raumtemp. stehen. Das Lösungsmittel und nicht umgesetztes Methyljodid werden i. Vak. entfernt. Den Rückstand kristallisiert man aus Acetonitril/Ether um und trocknet die Kristalle bei 60 °C i. Vak. Ausbeuten, physikalische und analytische Daten siehe Tab. 1.

Tab. 1. Ausbeuten, physikalische und elementaranalytische Daten von **3a–d** und **8a–d**

Nr.	Summenformel (Molmasse)	% Ausb.	Sdp. [°C/Torr] (Schmp. [°C])	n_D^{20}	Elementaranalyse				
					C	H	N	I	
3a	C ₁₄ H ₃₈ I ₂ N ₂ O ₂ Si ₂ (576.4)	86	(229 – 232)		Ber.	29.17	6.64	4.86	44.03
					Gef.	29.0	6.6	4.9	43.8
3b	C ₁₅ H ₄₀ I ₂ N ₂ O ₂ Si ₂ (590.5)	89	(199 – 201)		Ber.	30.51	6.83	4.74	42.98
					Gef.	30.7	7.0	4.8	42.7
3c	C ₁₆ H ₄₂ I ₂ N ₂ O ₂ Si ₂ (604.5)	90	(180 – 183)		Ber.	31.79	7.00	4.63	41.99
					Gef.	31.6	7.0	4.6	41.6
3d	C ₁₄ H ₃₈ I ₂ N ₂ O ₃ Si ₂ (592.4)	92	(198 – 200)		Ber.	28.38	6.46	4.73	42.84
					Gef.	28.3	6.5	4.7	43.0
8a	C ₁₂ H ₃₂ N ₂ O ₂ Si ₂ (292.6)	80	78 – 81/0.3	1.449	Ber.	49.26	11.02	9.58	
					Gef.	49.4	11.0	9.6	
8b	C ₁₃ H ₃₄ N ₂ O ₂ Si ₂ (306.6)	93	85 – 86/0.3	1.441	Ber.	50.93	11.18	9.14	
					Gef.	50.6	11.2	9.3	
8c	C ₁₄ H ₃₆ N ₂ O ₂ Si ₂ (320.6)	88	109/0.7	1.444	Ber.	52.45	11.32	8.74	
					Gef.	52.1	11.3	8.9	
8d	C ₁₂ H ₃₂ N ₂ O ₃ Si ₂ (308.6)	94	69/0.01	1.423	Ber.	46.71	10.45	9.08	
					Gef.	46.7	10.4	9.1	

N,N'-(4,4,5,5-Tetramethyl-3,6-dioxa-4,5-disilaooctamethylen)bis(dimethylamin) (8a): Zu einer Lösung von 28.08 g (0.15 mol) **7a** und 121.4 g (1.20 mol) Triethylamin in 300 ml Petrolether (40 – 65 °C) tropft man bei 0 °C unter Rühren innerhalb von 1 h eine Lösung von 26.74 g (0.30 mol) 2-(Dimethylamino)ethanol in 350 ml Petrolether. Anschließend rührt man 2 h bei Raumtemp. und 1 h unter Rückfluß, filtriert vom Niederschlag, wäscht diesen dreimal mit je 150 ml Ether/Petrolether (1 : 1), vereinigt Filtrat und Waschlösungen und befreit i. Vak. bei Raumtemp. vom Lösungsmittel und überschüssigem Triethylamin. Der Rückstand wird mit 500 ml Petrolether versetzt und der erneut ausgefallene Niederschlag über eine Schicht aus wasserfreiem Na₂SO₄ abfiltriert. Man verdampft das Lösungsmittel und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. Ausbeute, physikalische und analytische Daten siehe Tab. 1.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von N,N'-(4,4,6,6-Tetramethyl-3,7-dioxa-4,6-disilanonamethylen)bis(dimethylamin) (8b), N,N'-(4,4,7,7-Tetramethyl-3,8-dioxa-4,7-disiladecamethylen)bis(dimethylamin) (8c) und N,N'-(4,4,6,6-Tetramethyl-3,5,7-trioxa-4,6-disilanonamethylen)bis(dimethylamin) (8d): Zu einer Lösung von 222.8 g (2.50 mol) 2-(Dimethylamino)ethanol in 1 l Petrolether (40/65 °C) tropft man bei 0 °C unter starkem Rühren innerhalb von 1.5 h eine Lösung von 0.2 mol **7b**, **7c** bzw. **7d** in 500 ml Petrolether und rührt 1 h bei Raumtemp. sowie 4 h unter Rückfluß. Der Niederschlag wird abfiltriert und zweimal mit je 200 ml Petrolether gewaschen. Man vereinigt Filtrat und Waschlösungen, befreit durch Destillation (Normaldruck) vom Lösungsmittel und destilliert den Rückstand fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. Ausbeuten, physikalische und analytische Daten siehe Tab. 1.

b) Pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen

Die Bestimmung der mittleren effektiven Dosis (ED_{50}) von **3a** – **d** erfolgte analog den in Lit.¹⁾ gemachten Angaben. Wegen der Hydrolyseempfindlichkeit der Substanzen wurde jede Dosierung frisch gelöst und sofort appliziert. In Vorversuchen wurde außerdem geprüft, ob bzw. wann eine mögliche Zersetzung – erkennbar an der wieder zunehmenden Kontraktionskraft – eintrat. – Ergebnisse siehe Tab. 2.

Tab. 2. ED_{50} -Werte von **3a** – **d** am *Nervus-phrenicus*-Diaphragmapräparat der Maus^{a)}

Nr.	ED_{50} [$\mu\text{mol/kg}$]	b	χ^2	FG
3a	605 (509 – 719)	– 9.4	0.021	1
3b	351 (272 – 452)	– 7.1	0.953	1
3c	199 (172 – 231)	– 10.8	0.142	1
3d	478 (428 – 533)	– 12.7	1.659	2

a) Angegeben sind die 95-%-Vertrauensgrenzen (in Klammern), sowie die Steigung b der Dosis-Letalitäts-Geraden, χ^2 als Güte der Anpassung und die Freiheitsgrade FG.

Die Bestimmung der mittleren tödlichen Dosis (LD_{50}) von **3a** – **d** erfolgte analog den in Lit.³⁾ gemachten Angaben, wobei – aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit der Substanzen – die Zeit zwischen dem Ansetzen der jeweiligen Lösungen und der Injektion unterhalb von 5 min gehalten wurde. – Ergebnisse siehe Tab. 3.

Tab. 3. LD_{50} -Werte von **3a** – **d** nach intravenöser Applikation an der Maus^{a)}

Nr.	LD_{50} [mg/kg]	LD_{50} [$\mu\text{mol/kg}$]	b	χ^2	FG
3a	12.59 (11.91 – 13.42)	21.84 (20.67 – 23.28)	33.0	0.001	1
3b	6.31 (5.98 – 6.71)	10.69 (10.13 – 11.36)	33.0	0.001	1
3c	4.13 (3.53 – 4.83)	6.83 (5.84 – 7.99)	8.7	0.704	2
3d	7.16 (6.95 – 7.42)	12.09 (11.74 – 12.52)	62.5	0.001	1

a) Angegeben sind die 95-%-Vertrauensgrenzen (in Klammern), sowie die Steigung b der Dosis-Letalitäts-Geraden, χ^2 als Güte der Anpassung und die Freiheitsgrade FG.

1) 26. Mitteilung: R. Tacke, H. Linoh, M. T. Attar-Bashi, W. S. Sheldrick, L. Ernst, R. Niedner und J. Frohnecke, Z. Naturforsch., Teil B, im Druck.

2) R. Tacke und R. Niedner, Z. Naturforsch., Teil B 33, 412 (1978).

3) R. Tacke, R. Niedner, J. Frohnecke, L. Ernst und W. S. Sheldrick, Liebigs Ann. Chem. 1980, 1859.

4) O. Mayrhofer in Muskelrelaxanzen (F. W. Ahnefeld, H. Bergmann, C. Burri, W. Dick, M. Halmágyi, G. Hossli und E. Rügheimer), S. 1 – 9, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1980.

5) G. B. Koelle in The Pharmacological Basis of Therapeutics (L. S. Goodman und A. Gilman), 5. Aufl., S. 575 – 588, Macmillan Publishing Co., Inc., New York 1975.

6) R. Douglas und B. E. Waud, Drill's Pharmacology in Medicine (J. R. DiPalma), 4. Aufl., S. 735 – 769, McGraw-Hill, Inc., New York 1971.

7) G. Eisele, Dissertation, Techn. Univ. Braunschweig 1978.

8) K. Wiegel, Dissertation, Techn. Univ. Braunschweig 1976.

9) W. A. Piccoli, G. G. Haberland und R. L. Merker, J. Am. Chem. Soc. 82, 1883 (1960).