

Sila-Pharmaka. 10. Mitteilung (*)

Sila-Analoga der Antiseptica Octafoniumchlorid und *p*-tert-Butylphenol

Reinhold TACKE (+) (**), Ingo HALLER (++) und Hans-Joachim ZEILER (++)

(+) Institut für Anorganische Chemie der Technischen Universität Braunschweig.

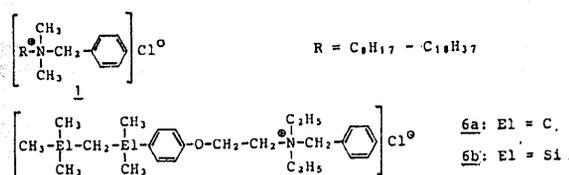
(++) Institut für Chemotherapie, Pharma-Forschungszentrum der Bayer AG, Elberfeld.

(Eingang : 9. Juli 1979).

Die Darstellung von Disila-Octafoniumchlorid **6b**, einem Sila-Analogen des Antisepticums Octafoniumchlorid (**6a**), und dessen Siliciumhaltigen Derivaten **7b**, **8b** und **9** wird beschrieben. Die antibakteriellen und antimykotischen Eigenschaften der Silicium-Verbindungen **6b**, **7b**, **8b**, **9** und **10b** (= *p*-Trimethylsilylphenol) werden mit den antimikrobiellen Eigenschaften der analogen Kohlenstoff-Verbindungen **6a**, **7a**, **8a** und **10a** verglichen.

1. Einleitung

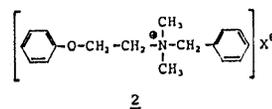
Quartäre Ammoniumsalze (Quats) haben als Antiseptica und Desinfektionsmittel Bedeutung erlangt. Gemeinsame Strukturelemente aller Quats sind ein oder zwei quartäre Stickstoffatome mit mindestens einem langkettigen Kohlenwasserstoffrest [1, 2]. Typische Vertreter dieser Substanzklasse sind Benzalkoniumchlorid (**1**) und Octafoniumchlorid (Phenocid®, **6a**).



Die quartären Ammoniumsalze wirken antibakteriell vor allem gegen grampositive Keime. Die Beeinflussung gramnegativer Bakterien ist in der Regel geringer. Man nimmt an [1, 2], daß die langkettigen, hydrophoben Kohlenwasserstoffreste eine bedeutende Rolle bei der Anlagerung dieser Moleküle an die Bakterienoberfläche spielen. Die positiven quartären Zentren können sich mit negativ geladenen Eiweißpartikeln verbinden, wodurch es infolge eines Ladungsausgleichs zur Koagulation kommt.

Auch die oberflächenaktiven Eigenschaften dieser Verbindungen sind von Bedeutung, da sie die Permeabilität der bakteriellen Zellmembran beeinflussen können.

Außer zur Hände- und Instrumentendesinfektion wurden Vertreter aus der Reihe der quartären Ammoniumsalze zur Behandlung von Dermatomykosen herangezogen, da sie *in vitro* auch antimykotisch wirksam sind; einige, von denen das Bephenium (**2**) genannt werden soll, finden auch als Darmantiseptica gegen bestimmte Nematoden Anwendung.



Phenole, insbesondere C-alkylsubstituierte Derivate, sind ebenfalls viel benutzte Antiseptica und Desinfektionsmittel, die im Gegensatz zu den Quats ein relativ breites antimikrobielles Spektrum besitzen [1, 2]. Der eigentliche Wirkungsmechanismus soll in einer unspezifischen Auflösung von Zellbestandteilen und Enzymssystemen bestehen. Als Beispiel für diese Wirkstoffgruppe sei das *p*-tert-Butylphenol (**10a**) genannt.

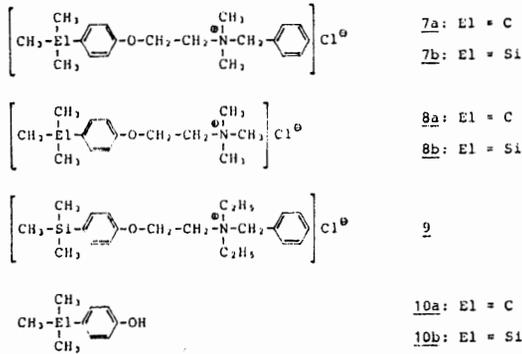
In Fortführung unserer Untersuchungen über Sila-Pharmaka (*) haben wir die siliciumhaltigen Verbindungen

(*) Eine zusammenfassende Darstellung neuer Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der biologisch aktiven Silicium-Verbindungen findet sich in Lit. [8-10].

(*) 9. Mitt. : R. TACKE und R. NIEDNER, Z. Naturforsch., 1978, 33b, 412.

(**) Sonderdruckanforderungen an Dr. R. TACKE, Institut für Anorganische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Pockelsstraße 4, D-3300 Braunschweig.

6b, **7b**, **8b**, **9** und **10b** synthetisiert und ihre antimikrobielle Wirksamkeit untersucht.



6b ist ein Disila-Analogon des Octafoniumchlorids (= Disila-Octafoniumchlorid), während **7b** als *p*-Trimethylsilylderivat des Bepheniums **2** aufzufassen ist. *p*-Trimethylsilylphenol (**10b**) ist ein Sila-Analogon des *p*-*tert*-Butylphenols (**10a**).

Im Vordergrund unserer Untersuchungen, über die im folgenden berichtet werden soll, stand der direkte Vergleich der C/Si-Analogenpaare **6a/6b**, **7a/7b**, **8a/8b** und **10a/10b**. Der Austausch von C-Atomen durch Si-Atome in den Quats **6a**, **7a** und **8a** wurde in den für die Wirksamkeit wichtigen lipophilen Kohlenwasserstoffresten vorgenommen. Es stellte sich die Frage, inwieweit die veränderten strukturellen, physikalischen und chemischen Parameter (z.B. die im Vergleich zur C-C-Bindung längere und polarere Si-C-Bindung) Auswirkungen auf die antimikrobiellen Eigenschaften haben würden.

Im Falle des Paares **10a/10b** war besonders zu bedenken, daß die Silicium-Verbindung **10b** aufgrund von ($p \rightarrow d$) π -Wechselwirkungen zwischen Si-Atom und Arylgruppe möglicherweise eine größere OH-Acidität besitzt als ihr C-Analogon **10a** [3].

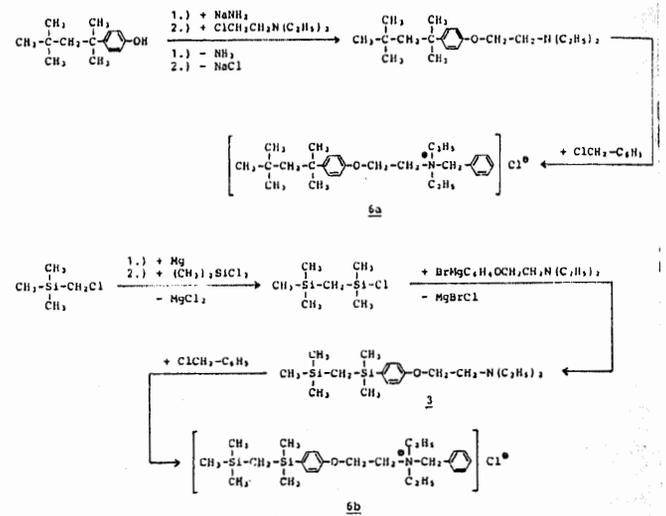
2. Darstellung der Silicium-Verbindungen **3**, **4**, **5**, **6b**, **7b**, **8b** und **9**

Octafoniumchlorid (**6a**) läßt sich auf einfache Weise durch Quaternierung von 2-(*p*-*tert*-Octylphenoxy)-ethyl-diethylamin mit Benzylchlorid darstellen [4, 5]. Die freie Base kann aus *p*-*tert*-Octylphenol bzw. dessen Natriumsalz durch Kondensation mit 1-Chlor-2-diethylaminoethan erhalten werden (s. Schema 1). Die Ammoniumsalze **7a** und **8a** lassen sich analog durch Kondensation des Natrium-*p*-*tert*-butylphenolats mit 1-Chlor-2-dimethylaminoethan und nachfolgende Quaternierung mit Benzylchlorid bzw. Methylchlorid darstellen.

Die Synthese der Silicium-Verbindungen **7b**, **8b** und **9** gelang durch eine analoge Reaktionsfolge (s. Schema 2). Durch Metallierung von *p*-Trimethylsilylphenol mit Natriumamid und nachfolgende Umsetzung mit 1-Chlor-2-dimethylaminoethan bzw. 1-Chlor-2-diethylaminoethan

erhält man zunächst die tertiären Amine **4** bzw. **5**. Durch Quaternierung mit Benzylchlorid bzw. Methylchlorid lassen sich dann die entsprechenden Ammoniumsalze **7b**, **8b** und **9** auf einfache Weise darstellen.

Die Synthese von Disila-Octafoniumchlorid (**6b**) wurde durch eine andere Reaktionsfolge realisiert (s. Schema 1). Ausgehend von Chlormethyl-trimethylsilan läßt sich zunächst nach bekanntem Verfahren 1,1,1,3,3-Pentamethyl-3-chlor-disilmethylen darstellen [6]. Dieses wurde dann mit dem Grignardreagenz von 2-(*p*-Bromphenoxy)-ethyl-diethylamin in THF in das 2-[*p*-(1,1,3,3,3-Pentamethyl-disilmethylen-1-yl)-phenoxy]-ethyl-diethylamin (**3**) überführt. Die Quaternierung mit Benzylchlorid lieferte schließlich das Disila-Octafoniumchlorid (**6b**).

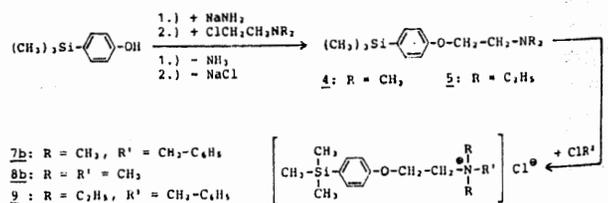


Schema 1. — Synthese von Octafoniumchlorid (**6a**) und Disila-Octafoniumchlorid (**6b**).

3. Physikalische und chemische Eigenschaften sowie Konstitutionsbeweise der Silicium-Verbindungen **3**, **4**, **5**, **6b**, **7b**, **8b** und **9**

Die Vorstufen **3-5** sind farblose, ölige Flüssigkeiten, die sich unzerstört im Vakuum destillieren lassen. Die jeweiligen Siedepunkte, Brechungsindices und Dichten sind in Tab. 1 aufgeführt.

Die Ammoniumsalze **6b**, **7b**, **8b** und **9** sind farblose, kristalline Feststoffe, die ihrem Salzcharakter entsprechend



Schema 2. — Synthese der Verbindungen **4**, **5**, **7b**, **8b** und **9**.

TABELLE 1. — Elementaranalysen und physikalische Daten der Verbindungen 3, 4, 5, 6b, 7b, 8b und 9.

Nr.	Summenformel Molmasse	Elementaranalysen					Sdp.		n_D^{20}	D_4^{20}	
		C [%]	H [%]	N [%]	Si [%]	Cl [%]	[°C]	[Torr]			
<u>3</u>	C ₁₈ H ₃₅ NOSi ₂	Ber. 64,03	10,45	4,15	16,64			126	0,05	1,4972	0,9189
	337,66	Gef. 63,8	10,2	4,2	16,4						
<u>4</u>	C ₁₃ H ₂₃ NOSi	Ber. 65,77	9,76	5,90	11,83			89	0,5	1,5047	0,9345
	237,42	Gef. 65,7	9,7	5,8	11,6						
<u>5</u>	C ₁₅ H ₂₇ NOSi	Ber. 67,87	10,25	5,28	10,58			97	0,2	1,4991	0,9237
	265,47	Gef. 67,9	10,2	5,4	10,7						
Schmp. [°C], Lösungsmittel											
<u>6b</u>	C ₂₅ H ₄₂ ClNOSi ₂	Ber. 64,68	9,12	3,02	12,10	7,64	153-154, Acetonitril/Ether				
	464,24	Gef. 64,6	9,1	3,1	12,0	7,6					
<u>7b</u>	C ₂₀ H ₃₀ ClNOSi	Ber. 65,99	8,31	3,85	7,72	9,74	185-186, Ethanol/Ether				
	364,01	Gef. 65,7	8,5	3,8	7,4	9,7					
<u>8b</u>	C ₁₄ H ₂₆ ClNOSi	Ber. 58,41	9,10	4,86	9,76	12,31	249-251, Acetonitril/Ether				
	287,91	Gef. 58,3	9,1	4,9	9,9	12,1					
<u>9</u>	C ₂₂ H ₃₄ ClNOSi	Ber. 67,40	8,74	3,57	7,16	9,04	193-194, Ethanol/Ether				
	392,06	Gef. 67,7	8,6	3,4	7,3	8,9					

bei höheren Temperaturen schmelzen (s. Tab. 1). Sie lösen sich gut in Wasser und führen zur Herabsetzung der Oberflächenspannung. Daher kommt es beim Schütteln der farblosen, wässrigen Lösungen zur Schaumbildung.

Der Konstitutionsbeweis der Vorstufen 3-5 und der Endstufen 6b, 7b, 8b und 9 erfolgte durch Elementaranalysen (s. Tab. 1) und ¹H-NMR-Spektren (s. Kap. 5). Zur Strukturermittlung von 3-5 wurden außerdem Massenspektren (s. Kap. 5) herangezogen.

Die Kernresonanzdaten (chemische Verschiebung, Multiplizität, relative Intensität) liegen im Erwartungsbereich und vermögen die einzelnen Strukturelemente der Verbindungen gut widerzuspiegeln. In den linienarmen Massenspektren von 3-5 finden sich u.a. die Molekülionen M⁺ sowie die charakteristischen Fragmente M⁺ — CH₃, und die aus einer α-Spaltung resultierenden Bruchstücke CH₂ = NR₂⁺. Letztere liefern in allen Fällen den Basispeak.

4. Antibakterielle und antimykotische Eigenschaften von 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 9, 10a und 10b

Die Verbindungen 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 9, 10a und 10b wurden *in vitro* auf ihre Wirkung gegen grampositive und gramnegative Bakterien untersucht. Die ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Aus der Reihe der quartären Ammoniumverbindungen besitzen Octafoniumchlorid (6a) und Disila-Octafonium-

chlorid (6b) bei hohen Dosen eine breite antibakterielle Wirksamkeit, während die Derivate 7a, 7b und 9 deutlich weniger aktiv sind und ein engeres Wirkungsspektrum aufweisen. Für 8a und 8b wurde nur bei wenigen Bakterienstämmen eine Hemmwirkung beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, daß sich die Analogopaare 6, 7 und 8 in ihrer antibakteriellen Wirksamkeit wesentlich unterscheiden. In allen drei Fällen ergaben sich jedoch für die jeweilige Kohlenstoff-Verbindung und deren Sila-Analogon etwa gleiche MHK-Werte. Die Sila-Substitution von 6a, 7a und 8a wirkt sich also auf die antimikrobielle Wirksamkeit offensichtlich weniger stark aus als die strukturellen Unterschiede zwischen 6a, 7a und 8a.

Anders verhält es sich mit den Phenol-Derivaten 10a und 10b. Hier ist auffallend, daß die antibakterielle Wirksamkeit des Silicium-Analogons 10b im Vergleich zur Kohlenstoff-Verbindung 10a abfällt.

Weiterhin wurde die Kinetik der baktericiden Wirkung von 6a, 6b, 7a, 7b und 9 bei wachsenden Bakterien untersucht. Gemessen wurde die Koloniebildungsfähigkeit der Keime. Die Ergebnisse in Tabelle 3 zeigen, daß Octafoniumchlorid und Disila-Octafoniumchlorid eine gute baktericide Wirkung aufweisen, während die Verbindungen 7a, 7b und 9 schwächer oder nicht baktericid wirksam sind. Interessant ist, daß die Bakterien durch Disila-Octafoniumchlorid schneller inaktiviert werden als durch die analoge C-Verbindung 6a. Somit führt die Sila-Substitution von Octafoniumchlorid zu einer Verbesserung der bakteri-

TABELLE 2. — Minimale Hemmkonzentrationen [mcg/ml] gegen grampositive und gramnegative Bakterien.

Testkeim \ Verbindung	6a	6b	7a	7b	8a	8b	9	10a	10b
Staphylococcus aureus (133)	32	64	128	128	256	256	128	256	>256
Staphylococcus aureus (1756)	128	128	128	128	>256	>256	128	256	>256
Streptococcus faecalis (27101)	256	128	>256	>256	>256	>256	>256	256	>256
Escherichia coli (Neum.)	64	128	128	64	>256	>256	128	256	>256
Escherichia coli (T7)	1	1	16	8	>256	128	4	256	256
Escherichia coli (183/58)	256	256	>256	>256	>256	>256	>256	128	>256
Proteus vulgaris (1017)	256	256	>256	256	>256	>256	>256	256	>256
Proteus vulgaris (9023)	4	2	128	128	>256	>256	32	256	256
Proteus morgani (932)	64	128	128	64	256	128	128	256	>256
Proteus mirabilis (8212)	32	32	256	128	>256	>256	128	256	>256
Klebsiella sp. (8085)	256	256	>256	>256	>256	>256	>256	256	>256
Klebsiella sp. (1852)	128	128	128	128	256	256	256	256	>256
Enterobacter sp. (5083)	256	128	256	256	>256	>256	256	>256	>256
Salmonella sp. (1099)	128	128	>256	>256	>256	>256	>256	256	>256
Salmonella sp. (1001)	64	128	>256	256	>256	>256	>256	256	>256
Serratia sp. (16001)	64	128	>256	256	>256	>256	>256	>256	>256
Pseudomonas aeruginosa (W.)	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256
Pseudomonas sp. (455/9)	256	256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256
Pseudomonas sp. (7179)	256	256	>256	>256	>256	>256	>256	256	>256

TABELLE 3. — Baktericide Wirkung auf wachsende Bakterien (Präparatkonz. : 30 und 10 mcg/ml ; Einwirkungszeit 30 und 120 Minuten).

Stamm	Escherichia coli (Neum.)				Staphylococcus sp. (133)			
	30		10		30		10	
	30'	120'	30'	120'	30'	120'	30'	120'
Konzentr. [mcg/ml]								
Zeit								
6a	$2 \cdot 10^1$	$< 10^1$	$7 \cdot 10^6$	$2 \cdot 10^7$	$< 10^1$	$< 10^1$	$1 \cdot 10^3$	$< 10^1$
6b	$< 10^1$	$< 10^1$	$2 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^3$	$< 10^1$	$< 10^1$	$< 10^1$	$< 10^1$
7a	$2 \cdot 10^6$	$5 \cdot 10^7$	/	/	$2 \cdot 10^5$	$4 \cdot 10^4$	$5 \cdot 10^5$	$4 \cdot 10^5$
7b	$8 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^5$	/	/	$2 \cdot 10^5$	$8 \cdot 10^2$	$4 \cdot 10^5$	$2 \cdot 10^5$
9	$2 \cdot 10^6$	$8 \cdot 10^7$	$2 \cdot 10^6$	$7 \cdot 10^7$	/	/	/	/
Kontrolle	$2 \cdot 10^6$	$5 \cdot 10^7$	$2 \cdot 10^6$	$5 \cdot 10^7$	$1 \cdot 10^6$	$2 \cdot 10^7$	$1 \cdot 10^6$	$2 \cdot 10^7$
	Anzahl koloniebildungsfähiger Einheiten/ml							

TABELLE 6. — Minimale Hemmkonzentrationen [mcg/ml] gegen Schimmelpilze.

Testkeim	Verbindung									
	6a	6b	7a	7b	8a	8b	9	10a	10b	
<i>Aspergillus fumigatus</i> (S25)	16	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	64
<i>Aspergillus fumigatus</i> (S36)	16	32	>64	64	>64	>64	>64	64	64	64
<i>Aspergillus niger</i> (S2)	8	32	>64	64	>64	>64	64	64	64	64
<i>Aspergillus niger</i> (S37)	8	16	64	32	>64	>64	32	>64	64	64
<i>Aspergillus flavus</i> (C1)	16	64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	64
<i>Penicillium commune</i> (S1)	8	32	>64	64	>64	>64	64	64	64	64
<i>Penicillium notatum</i> (C10)	16	32	>64	64	>64	>64	>64	>64	>64	64
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i> (C3)	8	32	>64	64	>64	>64	64	>64	64	64

erkennen. Die Verbindungen **8a** und **8b** wirken nur gegen einzelne Sproßpilzstämme. Ein Vergleich der antimykotischen Wirkung der Verbindungen **6a**, **6b**, **7a**, **7b**, **8a** und **8b** zeigt also, daß die Sila-Substitution einen Einfluß auf die Wirksamkeit gegen bestimmte Erregergruppen ausüben kann.

Auch hier ist jedoch zu erkennen, daß sich die strukturellen Unterschiede zwischen den Kohlenstoff-Verbindungen auf die antimykotische Wirksamkeit stärker auswirken als der C-Si-Austausch.

Die minimalen Hemmkonzentrationen des Analogenspaars **10a/10b** gegen Pilze liegen insgesamt ziemlich hoch; trotzdem ließen sich auch hier Wirksamkeitsunterschiede feststellen. Während die Sila-Substitution im Falle der Bakterien jedoch zu einer Abnahme der Wirksamkeit geführt hatte, war hinsichtlich der antimykotischen Aktivität eine Steigerung zu verzeichnen.

Aufgrund der Hemmwirkung gegen wachsende Myzelien von *Trichophyton mentagrophytes* wurde die Silicium-Verbindung **10b** auch auf sporocide Wirkung gegen ruhende Mikrokonidien dieses Testkeims geprüft. Dabei zeigte eine Wirkstoffkonzentration von 10 mcg/ml keinerlei sporociden Effekt; bei 100 mcg/ml wurden sämtliche eingesetzten Mikrokonidien innerhalb von 24 h (kürzeste Inkubationszeit) keimungsunfähig.

5. Experimenteller Teil

5.1. SYNTHESSEN UND KONSTITUTIONSBEWIS

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert, Wien). — Brechungsindices: Abbé-Refraktometer (Fa. Zeiss). — Dichten: Digitaler Dichtemesser (Fa. Heraeus-Paar). — ¹H-NMR-Spektren (90 MHz): Bruker HFX-90, Lösungsmittel CDCl₃, interner Standard TMS. — Massenspektren: MS 9 (AEI, Manchester), Elektronenenergie 70 eV.

a) Kohlenstoff-Vergleichssubstanzen

Octafluorochlorid (als Hydrat) und *p*-tert-Butylphenol standen als Handelsprodukte zur Verfügung. Das Kristallwasser des Octafluorochlorids wurde durch Erwärmen im Vakuum entfernt.

Die Vergleichssubstanzen **7a** (Schmp. 174-175°C, Acetonitril/Ether) und **8a** (Schmp. 236-237°C, Acetonitril/Ether) wurden gemäß Kap. 2 nach Standardverfahren der Organischen Chemie dargestellt.

b) Silicium-Verbindungen

Alle Verbindungen wurden unter einer N₂-Schutzgasatmosphäre unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und Sauerstoff in absolutierten Lösungsmitteln synthetisiert.

Die Darstellung von *1,1,1,3,3-Pentamethyl-3-chlor-disilmethylen* [6] und *p-Trimethylsilylphenol* (**10b**) [7] erfolgte nach Literaturvorschriften.

2-[*p*-(1,1,3,3,3-Pentamethyl-disilmethylen-1-yl)-phenoxy]-ethyl-diethylamin (**13**)

Zu 1,22 g (50,2 mmol) Magnesiumspänen tropft man eine Lösung von 13,61 g (50 mmol) 2-(*p*-Bromphenoxy)-ethyl-diethylamin in 20 ml THF, startet die Reaktion ggf. durch Erwärmen, rührt 30 min unter Rückfluß, verdünnt mit 50 ml THF, erhitzt weitere 2,5 h zum Rückfluß, läßt abkühlen und tropft dann bei etwa 20°C unter starkem Rühren eine Lösung von 9,04 g (50 mmol) 1,1,1,3,3-Pentamethyl-3-chlor-disilmethylen in 70 ml THF hinzu. Anschließend rührt man 12 h unter Rückfluß und weitere 12 h bei Raumtemperatur, zieht das THF i.Vak. ab und versetzt den Rückstand zunächst mit Ether und dann mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase noch zweimal mit Ether, vereinigt die etherischen Extrakte, trocknet über wasserfr. Na₂SO₄, engt i.Vak. ein und unterwirft den Rückstand einer fraktionierenden Vakuumdestillation über eine Vigreux-Kolonnen. Bei 127-133°C/0,2 Torr erhält man 9,0 g (53,3%) von nur wenig verunreinigtem **3**. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel 60, Merck, 0,063-0,200 mm Ether) und eine weitere Vakuumdestillation erhält man **3** als analysenreines Produkt.

¹H-NMR: δ = -0,01 ppm [s, 9 H, Si(CH₃)₃], -0,01 (s, 2 H, SiCH₂Si), 0,30 [s, 6 H, CSi(CH₃)₂C], 1,09 (t, 6 H, CCH₃), 2,66 [q, 4 H, N(CH₂)₂], 2,89 (t, 2 H, CCH₂N), 4,08 (t, 2 H, OCH₂C), 7,19 (m, Zentrum eines AA'XX'-Systems, 4 H, aromatische Protonen). — MS: m/e = 337 (13%, M⁺), 322 (7%, M⁺ - CH₃), 86 (100%, CH₂=N(C₂H₅)₂)⁺, u.a. Fragmente.

2-(*p*-Trimethylsilylphenoxy)-ethyl-dimethylamin (**4**)

Zu einer Lösung von 24,94 g (0,15 mol) *p*-Trimethylsilylphenol in 175 ml Toluol tropft man langsam unter Rühren 19,5 g (= 0,15

mol NaNH_2) einer 30proz. NaNH_2 -Suspension in Toluol und erhitzt anschließend so lange zum Rückfluß, bis die NH_3 -Entwicklung abgeklungen ist. Dann tropft man bei ca. 20°C unter Rühren zügig eine Lösung von 16,14 g (0,15 mol) 1-Chlor-2-dimethylaminoethan in 25 ml Toluol hinzu, erhitzt 4 h unter Rückfluß und läßt 12 h bei 20°C rühren. Anschließend zieht man das Lösungsmittel i. Vak. ab, versetzt den Rückstand mit 125 ml Ether und 75 ml Eiswasser, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase zweimal mit je 75 ml Ether, trocknet die vereinigten etherischen Extrakte über wasserfr. Na_2SO_4 , zieht den Ether ab und destilliert zweimal fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. Ausbeute 19,6 g (55 %).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0,23$ ppm (s, 9 H, SiCH_3), 2,34 (s, 6 H, NCH_3), 2,73 (t, 2 H, NCH_2C), 4,08 (t, 2 H, OCH_2C), 7,16 (m, Zentrum eines AA'XX'-Systems, 4 H, aromatische Protonen). — MS: $m/e = 237$ (10 %, M^+), 222 (5 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 58 (100 %, $\text{CH}_2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2^+$, u.a. Fragmente).

2-(*p*-Trimethylsilylphenoxy)-ethyl-diethylamin (5)

Analog zur Darstellung von 4 aus 24,94 g (0,15 mol) *p*-Trimethylsilylphenol, 19,5 g (= 0,15 mol NaNH_2) einer 30proz. NaNH_2 -Suspension in Toluol und 20,35 g (0,15 mol) 1-Chlor-2-diethylaminoethan. Ausbeute 24,9 g (62,5 %).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0,23$ ppm (s, 9 H, SiCH_3), 1,08 (t, 6 H, CCH_3), 2,66 [q, 4 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{C})_2$], 2,89 (t, 2 H, NCH_2C), 4,08 (t, 2 H, OCH_2C), 7,19 (m, Zentrum eines AA'XX'-Systems, 4 H, aromatische Protonen). — MS: $m/e = 265$ (10 %, M^+), 250 (5 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 86 (100 %, $\text{CH}_2 = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2^+$, u.a. Fragmente).

2-[(1,1,3,3,3-Pentamethyl-disilmethylen-1-yl)-phenoxy]-ethyl-diethylbenzylammoniumchlorid (6b; Disila-Octafoniumchlorid)

Eine Lösung von 2,53 g (7,49 mmol) 3 und 0,95 g (7,5 mmol) Benzylchlorid in 20 ml Acetonitril wird 12 h unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Anschließend zieht man das Lösungsmittel i. Vak. ab, kristallisiert den Rückstand aus Acetonitril/Ether um, saugt die Kristalle ab und trocknet sie 8 h bei 60°C i. Vak. (0,01 Torr). Ausbeute 2,2 g (63,2 %).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = -0,03$ ppm [s, 9 H, SiCH_3], — 0,03 (s, 2 H, SiCH_2Si), 0,26 [s, 6 H, $\text{CSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 1,53 (t, 6 H, CCH_3), 3,59 [q, 4 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{C})_2$], 3,9-4,7 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5,03 (s, 2 H, $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar,rr}}$), 6,8-7,8 (m, 9 H, aromatische Protonen).

2-(*p*-Trimethylsilylphenoxy)-ethyl-dimethylbenzylammoniumchlorid (7b *p*-Trimethylsilyl-Bepheniumchlorid)

Eine Lösung von 1,78 g (7,5 mmol) 4 und 0,95 g (7,5 mmol) Benzylchlorid in 20 ml Acetonitril wird 5 h unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Dann engt man i. Vak. etwas ein und tropft bei Raumtemperatur unter Rühren 100 ml Ether hinzu, worauf 7b auskristallisiert. Man saugt den Feststoff ab, kristallisiert aus Ethanol/Ether um und trocknet die Kristalle 5 h bei 60°C i. Vak. bei 0,01 Torr. Ausbeute 2,51 g (92 %).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0,23$ ppm (s, 9 H, SiCH_3), 3,44 (s, 6 H, NCH_3), 4,2-4,7 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5,22 (s, 2 H, $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar,rr}}$), 6,8-7,8 (m, 9 H, aromatische Protonen).

2-(*p*-Trimethylsilylphenoxy)-ethyl-trimethylammoniumchlorid (8b)

Zu einer Lösung von etwa 5 g (0,1 mol) Methylchlorid in 75 ml Acetonitril tropft man eine Lösung von 4,98 g (22,5 mmol) 4 in 25 ml Acetonitril, läßt 12 h bei Raumtemperatur stehen, engt anschließend i. Vak. etwa auf die Hälfte des Volumens ein, versetzt mit 200 ml Ether und läßt 12 h bei -30°C stehen. Dann saugt man den Feststoff ab, kristallisiert anschließend aus Acetonitril/Ether um und trocknet die Kristalle bei 60°C i. Vak. bei 0,01 Torr. Ausbeute 5,34 g (88,4 %).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0,23$ ppm (s, 9 H, SiCH_3), 3,61 (s, 9 H, NCH_3), 4,2-4,6 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7,17 (m, Zentrum eines AA'XX'-Systems, 4 H, aromatische Protonen).

2-(*p*-Trimethylsilylphenoxy)-ethyl-diethylbenzylammoniumchlorid (9)

Analog zur Darstellung von 7b aus 1,99 g (7,5 mmol) 5 und 0,95 g (7,5 mmol) Benzylchlorid in 20 ml Acetonitril. Ausbeute nach Umkristallisieren aus Ethanol/Ether 2,1 g (71,4 %).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0,23$ ppm (s, 9 H, SiCH_3), 1,52 (t, 6 H, CCH_3), 3,59 [q, 4 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{C})_2$], 3,9-4,7 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5,03 (s, 2 H, $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar,rr}}$), 6,8-7,8 (m, 9 H, aromatische Protonen).

5.2. MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

5.2.1. Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen gegen Bakterien

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) gegen Bakterien wurden im Agarverdünnungstest ermittelt. Die zu untersuchenden Verbindungen wurden mit Dimethylformamid angelöst und mit Puffer (pH 7,2) verdünnt (Endkonzentration 2 % Dimethylformamid). Diese Stammlösungen wurden in Zwischenschritten mit Oxoid-DST-Agar weiterverdünnt und in Platten gegossen. Mit Hilfe eines Multipoint Inoculators (Denley) wurde die Agaroberfläche mit einem Tropfen einer 1:500 verdünnten Übernachtskultur (18 h) der verschiedenen Bakterienstämme beimpft. Als MHK ist die Konzentration angegeben, bei der nach 20stündiger Bebrütung bei 37°C keine Kolonien mehr gewachsen waren.

5.2.2. Einfluß der Wirkstoffe auf die Koloniebildungsfähigkeit von Bakterien

Eine Übernachtskultur der Testkeime wurde auf etwa 10^6 Zellen/ml in Mueller-Hinton-Bouillon verdünnt und bei 37°C geschüttelt. Nach Erreichen einer Keimzahl von $1-2 \times 10^7$ /ml wurde 1:10 verdünnt, Wirkstofflösung zugegeben und weiterbebrütet. Zu verschiedenen Zeiten (30 min bzw. 120 min) wurden Proben entnommen und Verdünnungen auf Oxoid-DST-Agar ausplattiert. Nach 24 h Inkubation bei 37°C wurden die gewachsenen Kolonien ausgezählt.

5.2.3. Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen gegen Pilze

Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen gegen Pilze erfolgte entsprechend der Beschreibung 5.2.1 auf Kimmig-Agar. Als Inokulum dienten Pilzabschwemmungen von Schrägagar-kulturen, die ca. 10^6 Pilzpartikel pro ml enthielten. Die beimpften Agarplatten wurden 1 Tag (Sproßpilze) bzw. 3 Tage (Dermatophyten und Schimmelpilze) bei 27°C inkubiert. Das Keimwachstum wurde dann im Vergleich zu entsprechenden Wachstumskontrollen abgelesen.

5.2.4. Wirkung auf Pilzsporen

Zur Prüfung auf Wirkung gegen Pilzsporen wurden Suspensionen von Mikrokonidien des Testkeimes *Trichophyton mentagrophytes* in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt (ca. 10^6 Mikrokonidien pro ml) und mit 10 bzw. 100 mcg/ml Wirkstoff versetzt. Als Kontrolle diente eine Sporensuspension ohne Wirkstoffzusatz. Die Zahl der keimfähigen Sporen wurde zu Versuchsbeginn sowie nach ein- bzw. mehrtägiger Inkubationsdauer bei 27°C ermittelt. Dazu wurden Proben in geeigneter Verdünnung ausplattiert und die nach 3 Tagen gewachsenen Kolonien ausgezählt.

SUMMARY

The preparation of disila-octafoniumchloride (6b), a sila-analogue of the antiseptic octafoniumchloride (6a), and its silicon containing derivatives 7b, 8b, and 9 is described. The antibacterial and antimycotic properties of the silicon compounds 6b, 7b, 8b, 9, and 10b (= *p*-trimethylsilylphenol) are compared with the antimicrobial properties of the analogous carbon compounds 6a, 7a, 8a, and 10a.

RÉSUMÉ

Les auteurs décrivent la préparation du chlorure de disila-octafonium (6b) un silyl-analogue de l'antiseptique chlorure d'octafonium (6) et des dérivés 7b, 8b et 9 contenant du silicium. On compare les propriétés antibactérielles et antimycotiques des composés-silicium 6b, 7b, 8b, 9 et 10b (= *p*-triméthyl-silylphénol) avec les propriétés antimicrobiennes des composés analogues 6a, 7a, 8a et 10a contenant du carbone.

LITERATUR

- (1) H. LOEWE, in G. EHRHART und H. RUSCHIG (Herausgeber), Arzneimittel (Entwicklung, Wirkung, Darstellung), Bd. 3, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 2. Aufl., 1972, S. 25-38.
- (2) E. SCHRÖDER, C. RUFER und R. SCHMIECHEN, Arzneimittelchemie III (Chemotherapeutica), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Aufl., 1976, S. 34-40.
- (3) D.E. FENTON und J.J. ZUCKERMAN, *Inorg. Chem.*, 1968, 7, 1323.
- (4) A.A. GOLDBERG und D.M. BESLY, *Brit. Pat.*, 703.477 (1954); *Chem. Abstr.*, 1955, 49, 5525.
- (5) V.P. EREKAEV, *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1959, 13, 20; *Chem. Abstr.*, 1960, 54, 12484.
- (6) M. KUMADA, H. TSUNEMI und S. IWASAKI, *J. Organometal. Chem.*, 1967, 10, 111.
- (7) J.L. SPEIER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, 74, 1003.
- (8) E. REIMANN, *Dtsch. Apotheker-Zeitung*, 1978, 118, 1743.
- (9) G. BENDZ und I. LINDQVIST (Herausgeber), *Biochemistry of Silicon and Related Problems*, Plenum Press, New York und London, 1978.
- (10) R. TACKE und U. WANNAGAT, *Topics in Current Chemistry*, 1979, 84, 1.