

Sila-Pharmaka, 1. Mitt.

Sila-Analoga des Mephenhydramins

Von

Reinhold Tacke¹ und Ulrich Wannagat

Aus dem Institut für Anorganische Chemie, Technische Universität Braunschweig, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen am 17. März 1975)

Mit 2 Abbildungen

Sila-Analogues of Mephenhydramine

Sila-Analogues **A 2**, **B 2** and **C 2** of the drug mephenhydramine from the class of benzhydryl ethers were synthesized for the first time by the steps shown in scheme 1, and they and their precursors **I–V** characterized by their physical (table 1) and chemical properties, and their structures confirmed by NMR, mass and infrared spectroscopy (tables 3–5). Their physiological effects were investigated and compared with those of the parent carbon compounds (section 5).

1. Biosiliciumchemie und Sila-Pharmaka

Es bleibt ein Geheimnis in der Entwicklung organischer Materie, warum das in so ungeheurem Überfluß vorhandene Element Silicium nicht wesentlich mit zum Bau lebender Strukturen herangezogen wurde, vor allem aber, warum es der Natur nicht gelang, Silicium—Kohlenstoff-Bindungen aufzubauen. In ihren Bindungsenergien unterscheiden sich C—C- und Si—C-Bindungen nicht wesentlich voneinander. Es mögen die hohe Si—O-Bindungsenergie einerseits, die hochmolekularen, oft zugleich ionischen Tetraedergerüste des SiO₂ und der Silikate andererseits dafür verantwortlich sein.

Nachdem vor allem *Kipping* um die Jahrhundertwende über Grignard-Reaktionen und etwa 50 Jahre später *Rochow* in einer direkten Synthese Si—C-Bindungen synthetisch knüpfen konnten, nahm die Organosiliciumchemie einen beträchtlichen Aufschwung. Die technisch in großem Umfang hergestellten Silikone mit —R₂SiO—, R₃SiO— und —RSiO₃-Gerüsteinheiten galten und gelten als physiologisch weitgehend inaktiv. Es blieb *Voronkov*² vorbehalten, 1965 die außerordentlich hohe Bioaktivität des 1-Phenylsilatrans C₆H₅Si(OCH₂CH₂)₃N

— es ist wesentlich giftiger als Strychnin — zu entdecken und damit die Bioorganosiliciumchemie zu begründen³.

Innerhalb dieser jungen, nur an wenigen Stellen in der Welt bearbeiteten intermediären Disziplin stellten wir uns als weitgefaßte Aufgabe, silasubstituierte Pharmaka zu synthetisieren und auf ihre physiologischen und pharmakologischen Wirkungen prüfen zu lassen. In bekannten Pharmaka wird an zentraler Stelle des Strukturgerüsts ein Kohlenstoff- gegen ein Siliciumatom ausgetauscht, was in der Regel nur durch eine grundlegend verschiedene Synthese von Anfang an möglich ist. Pharmakon und sein Sila-Analogon werden weitgehend gleiche Struktur und vermutlich auch Bioaktivität besitzen. Es könnten sich aber auch der größere Radius des Si, die etwas höhere Polarität der Si—C-Bindung, vor allem das Vermögen des Siliciums, seine 3d-Orbitale als Elektronenpaaracceptoren zu verwenden und somit Tertiärstrukturen zu beeinflussen, verstärkt bemerkbar machen und zu neuen Effekten führen. Zu erhoffen war ferner durch Sila-Substitution ein vertiefter Einblick in Wirkungsmechanismen. Auch ließ sich bei gleicher Wirkung von Pharmakon und Sila-Analogon eine in manchen Fällen leichtere Synthese des letzteren und somit eine billigere Herstellung nicht von der Hand weisen.

Gelingt es lebenden Organismen nicht, Si—C-Bindungen aufzubauen, so vermögen sie andererseits ihnen zugeführte Si—C-Einheiten gezielt abzubauen und aus dem Körper wieder auszuschleusen⁴. Dies kann jedoch langwierig ablaufen. Deshalb faßten wir unseren Problembereich in einem ersten Schritt etwas enger: es sollten solche Pharmaka sila-substituiert werden, die nur kurzzeitig benötigt werden: z. B. krampflösende, schmerzlindernde, antiarrhythmisch wirkende. Der Einbau des Siliciums sollte an einer solchen Stelle erfolgen, daß nicht erst physiologisch, sondern bereits durch das umgebende Medium eine leichte Spaltung des Moleküls herbeigeführt wird, das Pharmakon sich gewissermaßen nach erfolgter Wirkung selbst zerlegte. Nicht nur eine mögliche leichtere Eliminierung der Zerlegungsprodukte, vielleicht auch eine zusätzliche physiologische Wirkung, z. B. nach Durchschleusung der Muttersubstanz durch eine Zellmembran, schien dabei von Bedeutung werden zu können. Nahe lag es somit, Silicium in Nachbarschaft zu Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel einzubauen, also Sila-Pharmaka mit SiO-, SiN- und SiS-Bindungen zu synthetisieren.

Die meisten Verbindungen der Arzneimittelklasse der Antihistaminika lassen sich auf eine für unsere Problemstellung geeignete Grundstruktur $R-X-CH_2-CH_2-NR_2$ zurückführen. Unter ihnen spielen die basischen Benzhydryläther des Colamintyps eine hervorgehobene Rolle. Dem Studium sila-substituierter Benzhydryläther galt daher unser primäres Interesse.

2. Die Darstellung des Sila-Mephenhydramins A 2 sowie seiner Homologen B 2 und C 2

Der Benzhydryläther Mephenhydramin (A 1) wurde, von Essigester ausgehend, durch zweifache Grignardierung, Metallierung mit Natriumamid und NaCl-Eliminierung mit 1-Chlor-2-dimethylaminoäthan dargestellt⁵ (Skizze 1).

Die Synthese seines Sila-Analogons A 2 erforderte einen weitgehend anderen Plan. Nach bekannten Verfahren wurden einmal von Methyltrichlorsilan aus durch Grignardierung in 2 Stufen [Rkk. (1), (2)] über das Phenylmethyldichlorsilan (I)⁶ hinweg das Diphenylmethyldichlorsilan (II)⁷, zum anderen mit Methyldichlor(hydrido)silan als Ausgangsprodukt und Phenylmethylechlor(hydrido)silan (III)⁸ als Zwischenprodukt gemäß Rkk. (4), (5) bzw. auch direkt über Rk. (6)⁹, das Diphenylmethyl(hydrido)silan (IV) bereitgestellt.

Die Darstellung des unbekanntenen Sila-Mephenhydramins erfolgte dann von II wie von IV aus mit 2-Dimethylaminoäthanol, wobei über Rk. (3) entstehender Chlorwasserstoff durch überschüssiges Dimethylaminoäthanol abgefangen wurde, über Rk. (7) Wasserstoffentwicklung auftrat. Die letztere Umsetzung mußte durch Zugabe von katalytischen Mengen an Butyllithium in Gang gehalten werden.

Die Homologen von A 2 — bei Variation der Dialkylaminogruppe B 2, bei Substitution eines aromatischen Protons in p-Stellung durch die Methylgruppe C 2 —, ließen sich aus II und IV ganz analog mit 2-Diäthylaminoäthanol über Rkk. (3) oder (7) (→ B 2) bzw. von V aus über Rk. (7) (→ C 2) darstellen.

Experimenteller Teil

Die Darstellung von I bis V erfolgte in Anlehnung an die angegebenen Literaturzitate. Abweichend davon seien die Filtration der Magnesiumsalze über Glasritzen, die mit einer 0,5 cm dicken Schicht von wasserfr. Na₂SO₄ bedeckt waren, erwähnt, fernerhin die sehr sorgfältige Destillation der jeweiligen Stufenprodukte über etwa 1 m hohe Drehbandkolonnen. Die somit sehr rein anfallenden Verbindungen I—V wurden über Molrefraktionen, Kernresonanz- und Massenspektren eingehend untersucht, um definitive Vergleichswerte für spätere Untersuchungen zur Verfügung zu haben. Einzelheiten über die Darstellungen können der Dissertation *Tacke*¹ entnommen werden.

Bei der Umsetzung der Chlorsilane mit Phenylmagnesiumbromid trat teilweise (5—10%) Halogenaustausch auf (→ SiBr statt SiCl). Diese Gemische konnten in Zielrichtung auf die Endprodukte ohne Komplikation weiterverwendet werden. Zur Bestimmung der physikalischen und analytischen Werte von I—V gestattete die Drehbandkolonnendestillation eine Abtrennung der SiBr-haltigen Verunreinigungen.

N,N-Dimethyl-2-(methyl-diphenylsilyloxy)-äthylamin (Sila-Mephenhydramin, A 2): Gemäß Rk. (3) tropft man zu 53,5 g (0,6 Mol) 2-Dimethyl-

aminoäthanol in 200 ml Petroläther (40/60°, = $P\dot{A}$) bei 20° langsam und unter starkem Rühren eine Lösung von 23,3 g (0,1 Mol) **II** in 150 ml $P\dot{A}$. Es fällt sofort ein Niederschlag des Aminoäthanolhydrochlorids. Man rührt 1 Stde. bei 20°, 4 Stdn. unter Rückfluß weiter, filtriert vom Hydrochlorid, zieht das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand im Ölpumpenvakuum. Ist das Destillat durch Hydrochloridreste noch getrübt, nimmt man mit 150 ml $P\dot{A}$ auf, filtriert über eine 0,5 cm-Schicht von Na_2SO_4 und destilliert nach Abziehen des Lösungsmittels fraktionierend im Ölpumpenvakuum über eine Vigreux-Kolonne. Es fallen 21—23 g **A 2** an (Ausb. 75—80%).

N,N-Diäthyl-2-(methyl-diphenylsilyloxy)-äthylamin (**B 2**) entsteht analog aus 70,3 g (0,6 Mol) 2-Diäthylaminoäthanol mit 23—25 g (75—80%) Ausbeute.

N,N-Dimethyl-2-(methyl-phenyl-*p*-tolylsilyloxy)-äthylamin (**C 2**): Gemäß Rk. (7) mischt man 21,2 g (0,1 Mol) **V** mit 17,8 g (0,2 Mol) 2-Dimethylaminoäthanol und 35 ml $P\dot{A}$, fügt 0,3 g (0,0007 Mol) einer 15proz. Lösung von Butyllithium in Hexan hinzu, rührt 2 Stdn. bei 20°, dann noch bis zum Abklingen der H_2 -Entwicklung etwa 6 Stdn. unter Rückfluß und destilliert 2mal fraktionierend im Ölpumpenvakuum über eine Vigreux-Kolonne. Mit 28,5 g an **C 2** ist die Ausb. nahezu quantitativ.

Analog werden mit 23,3 g (0,1 Mol) **II** 27,5 g (96%) an **A 2**, mit 23,3 g **II** und 23,4 g (0,2 Mol) 2-Diäthylaminoäthanol 30,0 g (95%) an **B 2** erhalten.

3. Chemische und physikalische Eigenschaften des Sila-Mephenhydramins, seiner Vorstufen und Homologen

Die Vorstufen **I**—**IV** (vgl. Skizze 1 und Tab. 1) des Sila-Mephenhydramins waren bereits gut bekannt. **I** konnte auf dem Wege der Rk. (1) auch mit $ph\text{Li}^{10}$ oder $ph\text{MgCl}^{11}$ dargestellt werden, **II** über Rk. (2) ebenso mit $ph\text{MgCl}^{11}$. Weitere Darstellungsverfahren für **II** liefen über $ph_2\text{SiCl}_2 + me\text{MgJ}^{12}$ bzw. gemäß $me\text{Si}(\text{Oet})_3 \xrightarrow{+ph\text{MgBr}} ph_2\text{Si}me(\text{Oet}) \xrightarrow{+me\text{COCl}} \text{II}^{13}$. **III** war auch nach $me\text{H}_2\text{SiCl} + \text{Cl}ph$ (600°) $\rightarrow \text{HCl} + \text{III}$ (15%)¹⁴, **IV** aus $ph_2me\text{SiCl}$ mit LiAlH_4 darstellbar. Über **V** konnte nur eine Literaturstelle mit einer Angabe seiner SiH-Streckschwingung aufgefunden werden¹⁵.

Die von uns ermittelten Siedepunkte, Brechungsindices und Dichten stimmten weitgehend mit den Literaturangaben überein. Die entsprechenden Daten von **V** lagen im Erwartungsbereich.

Die neu dargestellten Sila-Pharmaka **A 2**, **B 2** und **C 2** sind wasserklare, ölige Flüssigkeiten. Ihre Siedepunkte unterscheiden sich nicht wesentlich von den C-Muttersubstanzen, zieht man den Unsicherheitsfaktor in der Angabe sehr kleiner Drucke bei laufenden Destillationen mit in Betracht. Die aus den Brechungsindices und Dichten (Tab. 1) ermittelten Molrefraktionen, MR_L und MR_E , stimmen sehr gut mit den berechneten Werten überein.

Sila-Mephenhydramin und seine Homologen lösen sich gut in den gängigen organischen Lösungsmitteln wie $P\dot{A}$, C_6H_6 , CHCl_3 , CCl_4 oder $et_2\text{O}$. In Wasser ist die Löslichkeit nur gering. Es kommt zur Ausbildung von Zweiphasensystemen, an deren Grenzflächen Hydrolysereaktionen ablaufen. Die Hydrolysegeschwindigkeit ist allerdings klein; noch nach mehreren Stunden kann man unveränderte Ausgangsverbindungen aus dem System isolieren. Bei stärkerer Verteilung in Wasser erfolgt der Abbau in etwa 20 Min. (vgl. Kap. 5).

Tabelle 1. *Physikalische Daten und Ausbeuten der Verbindungen I—V sowie A—C*

Lfd. Nr.	Sdp. [°C]	Sdp. [Torr]	D ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _L		MR _E		Ausbeute Rk. %	
					ber.	gef.	ber.	gef.		
I	89	20	1,1739	1,5180	49,32	49,34	291,7	290,1	(1)	52
	83	13 ⁶	1,1866 ¹⁰	1,5180 ¹⁰						
II	113	1	1,1001	1,5757	69,72	69,99	366,5	366,8	(2)	51
	112—115	1 ¹¹	1,1100 ¹³	1,5740 ¹³						
III	66	20	1,0417	1,5163	45,38	45,45	239,8	237,6	(4)	47
	113	100	1,043	1,5757 ⁸						
	176	740	1,0540	1,5171 ¹⁴						
IV	65	0,01	0,9919	1,5721	65,78	65,80	314,7	311,8	(5)	80
	82	0,15	0,9973	1,5747 ¹⁵					(6)	80
	93	1	0,9945	1,5717 ⁹						
V	76	0,01	0,9777	1,5668	70,55	70,94	336,7	332,7	(5)	83
A1	119—123	0,03 ¹⁶								
	129—136	0,15 ⁵								
A2	95—96	0,01	1,0050	1,5393	88,58	89,02	440,2	439,4	(3)	77
									(7)	96
B2	110—112	0,01	0,9930	1,5315	97,85	97,76	481,4	480,2	(3)	80
									(7)	95
C1	122	0,2 ¹⁷								
C2	110—111	0,01	0,9977	1,5375	93,35	93,82	462,2	460,5	(7)	97

Tabelle 2. *Elementaranalytische Daten der Verbindungen I—V sowie A 2 bis C 2*

Lfd. Nr.	Summenformel	Molgew. ber. ^a	% C		% H		% Cl		% Si	
			ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
I	C ₇ H ₈ Cl ₂ Si	191,13	43,99	44,05	4,22	4,15	37,10	37,35		b
II	C ₁₃ H ₁₃ ClSi	232,79	67,08	67,20	5,63	5,35	15,23	15,15		b
III	C ₇ H ₉ ClSi	156,69	53,66	53,72	5,79	5,83	22,63	22,50		b
IV	C ₁₃ H ₁₄ Si	198,34	78,72	78,55	7,11	6,95	—	—		b
V	C ₁₄ H ₁₆ Si	212,37	79,18	78,80	7,59	7,68	—	—		b
							% N			
A2	C ₁₇ H ₂₃ NOSi	285,46	71,53	71,36	8,12	7,92	4,91	4,85	9,85	10,00
B2	C ₁₉ H ₂₇ NOSi	313,52	72,79	72,56	8,68	8,75	4,47	4,30	8,96	8,75
C2	C ₁₈ H ₂₅ NOSi	299,49	72,19	72,05	8,41	8,18	4,68	4,59	9,38	9,10

^a Bestätigt durch Molpeak im Massenspektrum (Tab. 5).

^b Geht aus dem Integralvergleich der SiCH₃-Gruppe im ¹H-NMR-Spektrum (Tab. 4), der δ_s(Si)CH₃-Bande im IR-Spektrum bei 1250 bis 1260 cm⁻¹ (Tab. 3) sowie aus den Isotopenmustern im Massenspektrum (Tab. 5) eindeutig hervor.

Tabelle 3. *Infrarotspektren der Verbindungen I—V und A 2 bis C 2.* Absorptionsbanden in cm^{-1} und Intensitätsangaben (Beckman IR 11/12)

I	3145 vw, 3080 s, 3065 s, 3040 m, 3025 m, 3015 m, 2985 m, 2920 w, 1981 vw, 1961 vw, 1910 vw, 1891 vw, 1821 vw, 1774 vw, 1657 vw, 1618 vw, 1595 s, 1573 vw, 1551 vw, 1490 m, 1434 vs, 1407 s, 1380 w, 1339 m, 1308 m, 1267 vs, 1196 m, 1165 w, 1124 vs, 1100 s, 1070 m, 1032 m, 1001 s, 925 vw, 800 vsb, 797 vs, 760 vs, 738 vs, 699 vs, 623 m, 554 vsb, 509 vs, 472 s, 373 vs.
II	3070 m, 3050 w, 3030 sh, 3010 w, 2975 w, 1960 vw, 1890 vw, 1823 vw, 1775 vw, 1653 vw, 1588 w, 1568 vw, 1488 w, 1427 s, 1405 w, 1375 vw, 1333 w, 1303 w, 1256 m, 1190 w, 1158 vw, 1118 vs, 1108 s, 1087 w, 1065 w, 1043 w, 1026 w, 1007 vw, 996 w, 795 s, 780 s, 745 sh, 727 vs, 694 vs, 673 m, 518 s, 475 m, 465 sh, 436 m.
III	3135 sh, 3070 m, 3055 m, 3025 w, 2970 w, 2915 sh, 2170 s, 1974 sh, 1958 vw, 1902 sh, 1888 vw, 1819 vw, 1770 vw, 1646 vw, 1616 sh, 1590 w, 1553 sh, 1487 w, 1430 m, 1403 w, 1380 sh, 1335 w, 1305 w, 1255 s, 1191 vw, 1160 sh, 1120 vsb, 1068 vsb, 1028 sh, 998 w, 883 vsb, 833 vsb, 738 sh, 727 vsb, 695 vs, 675 sh, 510 vsb, 461 m, 390 m.
IV	3140 w, 3070 s, 3055 s, 3025 s, 2970 m, 2915 w, 2125 vs, 1970 sh, 1956 w, 1899 sh, 1885 w, 1820 w, 1770 vw, 1650 vwb, 1620 sh, 1590 m, 1569 w, 1555 sh, 1488 m, 1425 vs, 1378 w, 1327 w, 1301 m, 1253 s, 1192 w, 1160 w, 1119 vsb, 1065 m, 1028 w, 971 vw, 917 sh, 872 vsb, 840 vsb, 725 vsb, 703 vsb, 660 sh, 621 vw, 488 s, 480 s, 458 s, 421 s, 378 m.
V	3075 m, 3060 m, 3045 sh, 3020 m, 2975 m, 2935 m, 2880 w, 2125 s, 1958 vw, 1913 vw, 1890 vw, 1821 vw, 1645 vw, 1605 m, 1571 vw, 1558 vw, 1505 w, 1490 w, 1450 sh, 1431 s, 1395 m, 1380 sh, 1337 vw, 1314 w, 1265 sh, 1255 s, 1193 w, 1160 sh, 1118 vs, 1110 sh, 1068 w, 1045 w, 1030 w, 1000 w, 880 vs, 840 vs, 800 vs, 725 vsb, 700 s, 671 w, 642 vw, 615 w, 500 s, 465 m, 411 m.
A 2	3140 vw, 3070 m, 3050 m, 3030 m, 3015 m, 3005 m, 2970 sh, 2950 s, 2890 s, 2830 s, 2780 s, 2720 w, 1960 vw, 1887 vw, 1825 vw, 1779 vw, 1665 vw, 1590 w, 1570 vw, 1490 w, 1465 sh, 1460 m, 1429 vs, 1408 w, 1368 w, 1330 w, 1300 w, 1285 w, 1255 s, 1195 w, 1159 m, 1117 vsb, 1056 vs, 1030 m, 999 w, 957 m, 946 m, 920 w, 877 w, 820 s, 791 vs, 760 s, 738 vs, 715 s, 700 vs, 660 w, 535 w, 491 sb, 450 s, 385 s.
B 2	3135 vw, 3070 s, 3050 s, 3020 m, 3010 m, 3000 m, 2970 vs, 2940 vs, 2875 s, 2805 s, 2720 w, 1957 vw, 1882 vw, 1820 vw, 1770 vw, 1652 vw, 1617 vw, 1589 m, 1568 vw, 1487 w, 1465 mb, 1428 s, 1380 s, 1319 sh, 1345 m, 1325 m, 1299 m, 1253 s, 1205 s, 1187 m, 1110 vsb, 1095 vsb, 1070 vsb, 1028 m, 997 m, 970 sh, 948 m, 915 w, 845 s, 790 vsb, 755 s, 733 s, 711 s, 698 s, 672 w, 658 m, 619 vw, 521 w, 487 sb, 447 s, 380 m.
C 2	3140 vw, 3070 s, 3050 s, 3035 s, 3015 s, 2945 vs, 2880 vs, 2820 vs, 2770 vs, 1958 vw, 1912 vw, 1889 vw, 1820 vw, 1651 vw, 1601 s, 1569 vw, 1558 vw, 1501 m, 1460 s, 1430 s, 1408 s, 1392 m, 1369 m, 1332 m, 1311 m, 1285 sh, 1260 s, 1194 m, 1159 m, 1108 vs, 1048 vs, 999 m, 959 s, 945 sh, 925 sh, 879 m, 809 s, 780 vsb, 750 s, 732 vs, 697 vs, 681 s, 640 vw, 611 s, 531 w, 505 s, 485 s, 441 s, 390 s.

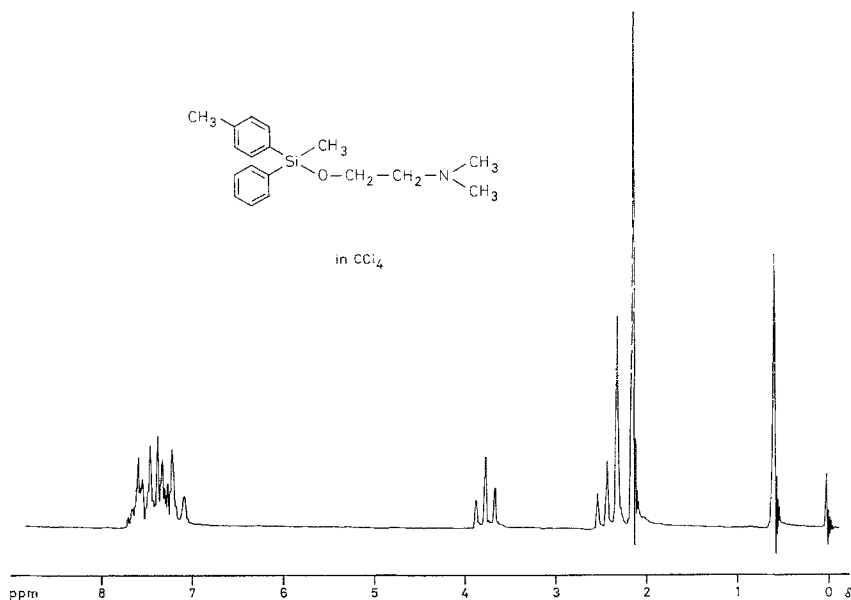
Tabelle 4. $^1\text{H-NMR-Spektren der Verbindungen I—V sowie A 2—C 2}$
 Chemische Verschiebungen in δ [ppm], relative Intensitäten in Klammern, *S* Singulett, *D* Dublett, *T* Triplett, *Q* Quartett,
M Multiplett. Lösungsmittel CCl_4 (bei **B 2** CDCl_3); Lock extern: H_2O ; Standard intern: *TMS*

Lfd. Nr.	aromatische Protonen	Si—H	O—CH ₂ —C	N—CH ₂ —C	N—CH ₃	C—CH ₃	Si—CH ₃
I	7,9—7,1 <i>M</i> (5)						0,92 <i>S</i> (3)
II	7,8—6,9 <i>M</i> (10)						0,80 <i>S</i> (3)
III	7,8—7,1 <i>M</i> (5)	5,29 <i>Q</i> (1) ^a					0,64 <i>D</i> (3) ^a
IV	7,9—6,9 <i>M</i> (10)	5,03 <i>Q</i> (1) ^b					0,51 <i>D</i> (3) ^b
V	7,7—6,8 <i>M</i> (9)	4,98 <i>Q</i> (1) ^b				2,24 <i>S</i> (3) ^f	0,54 <i>D</i> (3) ^b
A 2	7,8—7,0 <i>M</i> (10)		3,73 <i>T</i> (2) ^c	2,39 <i>T</i> (2)	2,09 <i>S</i> (6)		0,59 <i>S</i> (3)
B 2	7,8—7,0 <i>M</i> (10)		3,72 <i>T</i> (2) ^d	2,56 <i>T</i> (2) ^e		0,93 <i>T</i> (6)	0,61 <i>S</i> (3)
C 2	7,9—6,8 <i>M</i> (9)		3,75 <i>T</i> (2) ^c	2,41 <i>T</i> (2)	2,10 <i>S</i> (6)	2,30 <i>S</i> (3) ^f	0,57 <i>S</i> (3)

Kopplungskonstanten J_{vic} H—Si—C—H^a 3,3, ^b 3,8, H—C—C—H^c 6,0, ^d 6,5, ^e 7,0, alle $\pm 0,2$ Hz. ^f CH_3 an aromatischem C.

4. Zur Strukturermittlung des Sila-Mephenhydramins

sowie seiner Vorstufen und Homologen wurden neben den *Elementaranalysen* (Tab. 2) vor allem $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und Massenspektren herangezogen. Die *IR-Spektren* sind wegen der Arylgruppen recht bandenreich und schwierig zuzuordnen, so daß hier nur eine tabellarische Aufzählung der Banden zwecks Reidentifizierungsmöglichkeit

Abb. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von C 2

erfolgt (Tab. 3). Strukturbeweisend für **III—V** ist die ν SiH-Schwingung bei 2150 cm^{-1} , für alle die Anwesenheit der δ SiCH₃-Schwingung bei 1260 cm^{-1} .

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Tab. 4) vermögen die einzelnen Protonenbereiche hervorragend widerzuspiegeln, wie es auch am Beispiel von C 2 zu erkennen ist (Abb. 1). Die SiCH₃-Gruppe zeichnet sich durch ein scharfes Signal im Bereich $\delta = 0,5\text{—}0,9\text{ ppm}$ aus, wobei die Nachbarschaft eines Cl-Atoms (SiCl), wie in **I** und **II**, erwartungsgemäß zu einer stärkeren Verschiebung führt, während die Nachbarschaft eines H-Atoms eine Aufspaltung mit einer Kopplungskonstanten von $3\text{—}4\text{ Hz}$ bewirkt. Ausgeprägt ist auch das Singulett des Dimethylamino-Signals bei $\delta = 2,10$. Für die charakteristische Lage des SiH-Signals bei $\delta = 5,0\text{—}5,3$ ergibt sich in **III—V** infolge der benachbarten Si-Methylgruppe Ausbildung eines Quartetts. Die aromatischen Pro-

Tabelle 5. *m/e*-Werte der Massenspektren der Verbindungen I—V und deren relative Intensitäten (Basispeak = 100), daneben Chlorisotopenmuster. (I, IV—V, A 2—C 2) oder

		$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{Si} \\ \text{R}'' \end{array} \left \begin{array}{c} \overline{\text{CH}_3}^+ \\ \text{Cl} \end{array} \right.$	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{Si} \\ \text{R}'' \end{array} \left \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{Cl} \end{array} \right.^+$		
I	$\text{R}'' = \text{Cl}$	190/192/194 (38/26/4) Cl ₂	175/177/179 (100/80/16) Cl ₂		
II	$\text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5$	232/234 (32/12) Cl	217/219 (100/36) Cl		
		$\begin{array}{c} \text{R}'\text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{Si} \\ \text{R}'' \end{array} \left \begin{array}{c} \overline{\text{CH}_3}^+ \\ \text{H} \end{array} \right.$	$\begin{array}{c} \text{R}'\text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{Si} \\ \text{R}'' \end{array} \left \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{H} \end{array} \right.^+$	$\begin{array}{c} \text{R}'\text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{Si} \\ \text{R}'' \end{array} \left \begin{array}{c} \overline{\text{CH}_3}^+ \\ \text{---} \end{array} \right.$	
III	$\text{R}' = \text{H}$	156/158	141/143	155/157	
	$\text{R}'' = \text{Cl}$	(46/17) Cl	(59/22) Cl	(36/19) Cl	
IV	$\text{R}' = \text{H}$	198	183	197	
	$\text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5$	(36)	(24)	(7)	
V	$\text{R}' = \text{CH}_3$	212	197	211	
	$\text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5$	(99)	(75)	(21)	
		$\begin{array}{c} \text{R}'\text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{Si} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \left \begin{array}{c} \overline{\text{CH}_3}^+ \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2 \end{array} \right.$	$\begin{array}{c} \text{R}'\text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{Si} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \left \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2 \end{array} \right.^+$	$\begin{array}{c} \text{R}'\text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{Si} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \left \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{OH} \end{array} \right.^+$	$\begin{array}{c} \text{R}'\text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{Si} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \left \begin{array}{c} \overline{\text{CH}_3}^+ \\ \text{---} \end{array} \right.$
A 2	$\text{R}' = \text{H}$	285	270	199	197
	$\text{R} = \text{CH}_3$	(12)	(1)	(19)	(5)
B 2	$\text{R}' = \text{H}$	313	298	199	197
	$\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$	(79)	(12)	(18)	(52)
C 2	$\text{R}' = \text{CH}_3$	299	284	213	211
	$\text{R} = \text{CH}_3$	(75)	(5)	(13)	(40)

^a $\text{CH}_2 = \text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{H} \end{array} \left| \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right.^+ \quad 58 \text{ (48)}.$

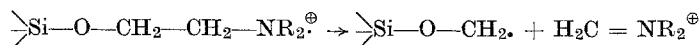
tonen finden sich weitgestreut als Multiplett im Bereich $\delta = 7\text{--}8$. Die an den Aromaten gebundene Methylgruppe in **V** und **C 2** gibt sich als Singulett bei $\delta = 2,2\text{--}2,3$ ppm zu erkennen. Aus der Äthanolaminogruppe heben sich die beiden CH_2 -Gruppen — sie spalten sich gegenseitig zum Triplett auf — deutlich ab: in der Gruppierung OCH_2C liegen die Signale bei $\delta = 3,7$, in NCH_2C bei $2,4\text{--}2,6$ ppm. Die N-Äthylgruppen in **B 2** finden sich bei $\delta = 2,5$ (NCH_2C) und $0,9$ ppm (CCH_3) wieder.

Die Massenspektren (Tab. 5) lassen für **I—V** wie für **A 2**, **B 2** und **C 2** jeweils den Molpeak erkennen. Daneben fallen in großer Zahl

A 2—C 2 mit Molpeaks M^+ sowie Schlüsselbruchstücken. In eckigen Klammern Elektronenstoßionisierung mit 70 eV. Probeneinführung durch Direkt-Hochtemperatureinlaß (II—III).

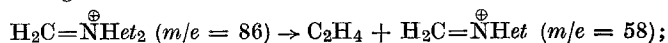
		$\text{Si} \begin{array}{ c} \text{---} \\ \text{Cl} \end{array}^+$	C_6H_5^+
		63/65	77
		(47/17) Cl	(13)
		63/65	77
		(32/13) Cl	(10)
R''	$\text{Si} \begin{array}{ c} \text{---} \\ \text{CH}_3 \end{array}^+$	$\text{R}'\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{ c} \text{---} \\ \text{Si} \end{array} \begin{array}{ c} \text{---} \\ \text{CH}_3 \end{array}^+$	$\text{R}'\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{ c} \text{---} \\ \text{Si} \end{array}^+$
		Si^+	$\text{Si} \begin{array}{ c} \text{---} \\ \text{CH}_3 \end{array}^+$
		R''	
		105	63/65
		(23)	(100/40) Cl
120		105	43
(100)		(51)	(21)
120	134	(51)	43
(99)	(100)	105	(13)
		(47)	43
		(51)	(13)
		Si^+	C_6H_5^+
		C_6H_5	$\text{CH}_2=\text{NR}_2^+$
		105	77
		(6)	(5)
		105	77
		(23)	(7)
		105	77
		(24)	(4)
			58
			(100)
			86 ^a
			(100)
			58
			(100)

Schlüsselbruchstücke an, deren Massen sich leicht ursprünglichen Molekülteilen zuordnen lassen. Liegen bei I—II Bruchstücke mit der Koordinationszahl 3 für Si als Basispeaks vor, so in III—V solche mit der Si-Koordinationszahl 2 oder 1. Bei den Sila-benzhydryläthern A 2 bis C 2 gibt in jedem Fall das $\text{CH}_2=\text{NR}_2^+$ -Ion Anlaß zum Basispeak. Das durch α -Spaltung resultierende Gegenbruchstück



ließ sich nie auffinden. In B 2 erkennt man auch eine typische Äthylen-

eliminierung



sie ist durch ein Übergangssignal bei $m/e = 39,1$ belegt. Aus **C 2** gehen, wie Abb. 2 erkennen läßt, noch weitere, in Tab. 5 nicht aufgeführte Schlüsselbruchstücke hervor, so $\text{Si}(\text{CH}_3)(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ bei $m/e = 222$ und $\text{Si}(\text{CH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ bei $m/e = 208$.

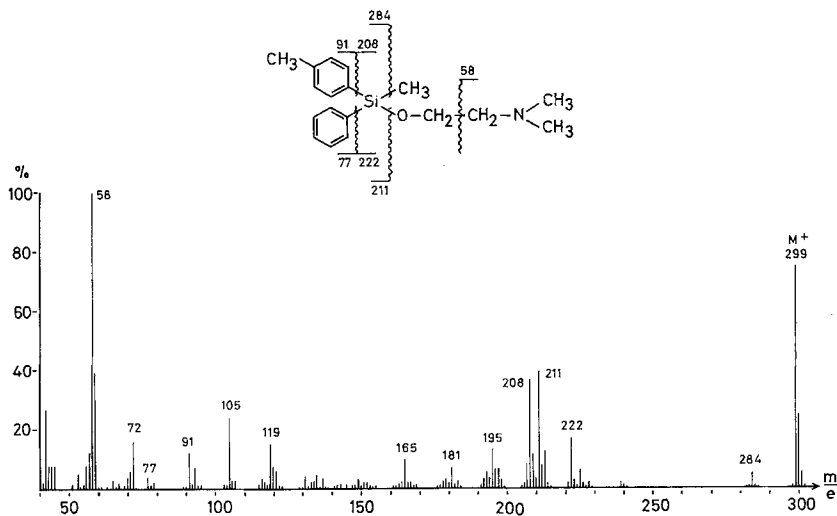


Abb. 2. Massenspektrum von **C 2**

5. Physiologische Eigenschaften der Sila-Pharmaka **A 2**, **B 2** und **C 2**

Die physiologisch-pharmakologischen Tests wurden in enger Zusammenarbeit am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität Braunschweig von *F. Meyer* und *H. U. Rossée* durchgeführt. Für ausführliche Information sei auf die Originalarbeit *Meyer/Rossée* verwiesen¹⁹. An dieser Stelle soll nur ein kurzer Überblick über die wichtigsten Erkenntnisse gegeben werden.

Die Sila-Pharmaka **A 2**, **B 2** und **C 2** zeichnen sich durch eine beachtliche Bioaktivität aus. So sind sie pharmakodynamisch wirksam als kompetitive Antagonisten der Spasmodika Histamin und Carbachol. Auch ein durch Bariumionen erzeugter Spasmus wird gehemmt. Die am isolierten Meerschweinchen-Ileum bestimmten ED_{50} -Werte sind vergleichbar mit denen der Kohlenstoffmuttersubstanzen. **A 2** erwies sich unter ihnen als der beste Histaminantagonist und war sogar aktiver als die C-Vergleichssubstanz Chlorphenoxamin²⁰, die sich nur

durch ein zusätzliches p-Cl-Atom von A 1 unterscheidet und pharmakologisch besonders gut untersucht ist.

Die Silicium-Analoga unterscheiden sich allerdings von den Stamm-O-Benzhydryläther-Antihistaminika ganz erheblich im Hinblick auf ihre Wirkdauer. Infolge der Hydrolyselabilität der Si—O—C-Gruppierung nimmt ihre Wirkintensität mit der Zeit stark ab. C 2 besitzt die längste Wirkdauer (etwa 25 Min.), gefolgt von A 2 (etwa 20 Min.) und B 2 (etwa 16 Min.), gemessen in Normal-Tyrode bei pH 7,4 und 37 °C.

Das Sila-Mephenhydramin A 2 besitzt eine vergleichsweise gute lokalanästhetische Wirksamkeit. Es erhöht nach percutaner Resorption die Reizschwelle der elektrisch ausgelösten Twitch-Reaktion (Meerschweinchen-Bauchhaut) im gleichen Maß wie das Chlorphenoxamin und ist hierin dem Procain sogar überlegen. Auf Grund der Hydrolysebereitschaft der Si—O—C-Gruppierung ist aber die Dauer der lokalanästhetischen Wirkung relativ kurz.

Weiterhin vermag das Sila-Mephenhydramin die funktionelle Refraktärzeit des isolierten linken Meerschweinchenvorhofs im gleichen Maße zu verlängern wie das Chlorphenoxamin. Ein wesentlicher Unterschied besteht jedoch in der positiv inotropen Wirkung von A 2. Durch Untersuchungen an Meerschweinchen, die mit Reserpin vorbehandelt wurden, ergab sich, daß hierbei ein indirekt sympathomimetischer Effekt vorliegt. Er hat seine mögliche Ursache im hydrolytischen Zerfall der Silicium-Verbindung.

Unser Dank gilt dem Verband der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, für die Unterstützung mit Sachmitteln, der Bayer AG, Leverkusen, für die Überlassung von Chlorsilanen, sowie Prof. Dr. F. Meyer und Dr. H.-U. Rossée für viele wertvolle Hinweise und Diskussionen.

Literatur

- ¹ Mit Auszügen aus der Dissertation R. Tacke, Techn. Univ. Braunschweig 1974.
- ² M. G. Voronkov, Pure appl. Chem. **13**, 35 (1966).
- ³ M. G. Voronkov und E. Lukevics, Russ. Chem. Rev. **38**, 975 (1969); M. G. Voronkov, Chem. in Britain **9**, 411 (1973).
- ⁴ R. J. Fessenden und C. Ahlfors, J. Med. Chem. **10**, 810 (1967); R. J. Fessenden und R. A. Hartman, J. Med. Chem. **13**, 52 (1970).
- ⁵ M. Protiva, J. O. Jilek und V. Rericha, Chem. listy **43**, 257 (1949).
- ⁶ J. F. Hyde und R. C. Delong, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 1194 (1941).
- ⁷ K. A. Andrianov und N. V. Delazari, Dokl. Akad. Nauk SSSR **122**, 393 (1958).
- ⁸ A. J. Barry (Dow Chem. Co.), Brit. Pat. 622 970 (10. 5. 1949).

- ⁹ V. F. Mironov und A. D. Petrov, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk **1957**, 383.
- ¹⁰ A. D. Petrov, V. F. Mironov und V. G. Glukhovtsev, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk **1954**, 1123.
- ¹¹ S. D. Rosenberg, J. J. Walburn und H. E. Ramsden, J. org. Chem. **22**, 1606 (1957).
- ¹² F. S. Kipping, J. Chem. Soc. [London] **1927**, 104.
- ¹³ W. H. Daudt und J. F. Hyde, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 386 (1952).
- ¹⁴ V. A. Ponomarenko, G. V. Odabashyan und A. D. Petrov, Dokl. Akad. Nauk SSSR **130**, 333 (1960).
- ¹⁵ R. A. Benkeser und D. J. Foster, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5314 (1952).
- ¹⁶ H. Arnold, N. Brock, E. Kühn und D. Lorenz, Arzneimittel-Forsch. **4**, 189 (1954).
- ¹⁷ L. Novak und M. Protiva, Collect. Czech. Chem. Commun. **24**, 3966 (1959).
- ¹⁸ R. N. Kniseley, V. A. Fassel und E. E. Conrad, Spectrochim. Acta **1959**, 651.
- ¹⁹ F. Meyer und H. U. Rossée, Veröffentlichung in Vorbereitung; Dissertation H. U. Rossée, Techn. Univ. Braunschweig 1974.
- ²⁰ R. Tacke und U. Wannagat, in Vorbereitung.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Dr. R. Tacke
Institut für Anorganische Chemie
Technische Universität Braunschweig
Pockelsstraße 4
D-3300 Braunschweig
Bundesrepublik Deutschland