

Derivate des Sila-Mephenhydramins und Sila-Chlorphenoxamins

Sila-Pharmaka, 5. Mitt.¹

Von

Reinhold Tacke² und Ulrich Wannagat

Institut für Anorganische Chemie, Technische Universität Braunschweig,
Bundesrepublik Deutschland

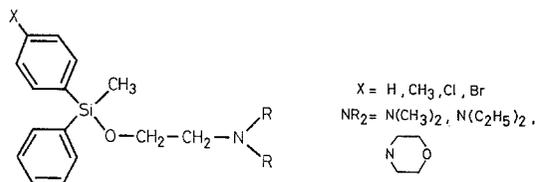
(Eingegangen am 10. Mai 1976)

Derivatives of Sila-Mephenhydramine and Sila-Chlorphenoxamine

Derivatives **A** and **B** of the two sila-antihistamines sila-mephenhydramine and sila-chlorphenoxamine were synthesized for the first time by the steps shown in scheme 1. They and their precursors **III** and **IV** were characterized by their physical (Table 1) and chemical properties and their structures confirmed by NMR and mass spectroscopy (Tables 2 and 3). Their pharmacological effects were investigated and compared with those of the corresponding sila-antihistamines.

1. Einführung

In früheren Arbeiten³⁻⁵ haben wir über die Darstellung und Eigenschaften einiger Silicium-Analoga der Benzhydryläther-Antihistaminika des Struktur-Typs



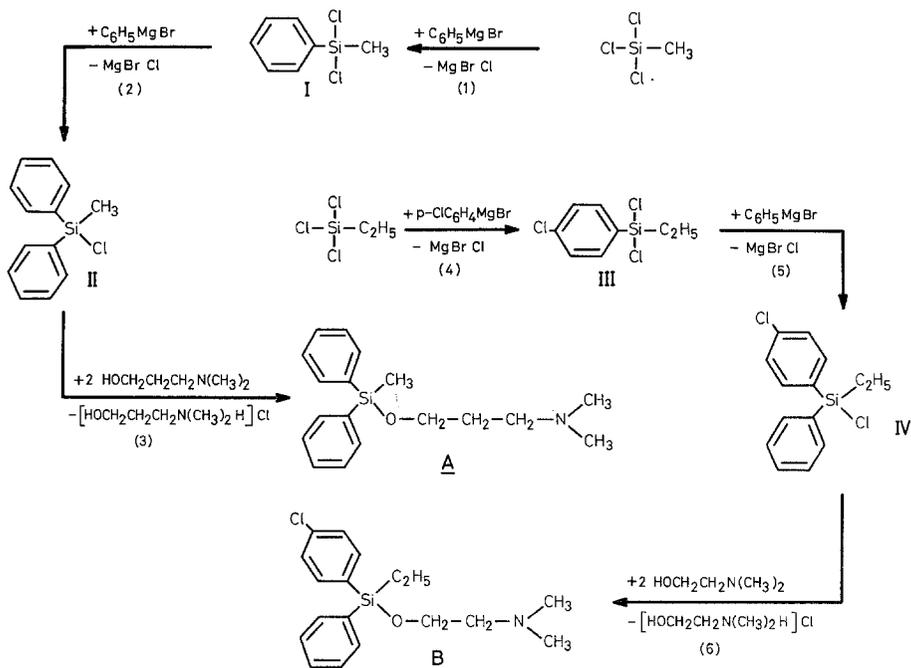
berichtet.

Die einzelnen Vertreter dieser über X und R variierten Verbindungsklasse zeigen ein weitgehend einheitliches pharmakologisches Wirkungsbild⁶. Die ED_{50} -Werte der untersuchten Wirkqualitäten werden durch die Substituenten X und R nicht sehr stark beeinflusst. Die gefundenen Struktur—Wirkungsbeziehungen der Si-Verbindungen decken sich dabei weitgehend mit denen der C-Analoga.

In Fortführung unserer Untersuchungen an Sila-Benzhydriyläthern wurden zusätzliche Änderungen am oben genannten Struktur-Typ vorgenommen und untersucht:

1. Verlängerung der Aminoalkoxygruppe im Sila-Mephenhydramin ($X = \text{H}$, $R = \text{CH}_3$) um eine CH_2 -Gruppe ($\rightarrow \text{A}$).

Skizze 1. Zur Darstellung der Derivate **A** und **B** des Sila-Mephenhydramins und Sila-Chlorphenoxamins



2. Austausch der am Si-Atom gebundenen Methylgruppe im Sila-Chlorphenoxamin ($X = \text{Cl}$, $R = \text{CH}_3$) durch eine Äthylgruppe ($\rightarrow \text{B}$).

Über die Darstellung und Eigenschaften entsprechender Verbindungen wird im folgenden berichtet.

2. Zur Darstellung der neuen Sila-Benzhydriyläther und ihrer Vorstufen

A wurde, von Methyltrichlorsilan ausgehend, nach bekanntem Verfahren durch Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid (Rkk. 1 und 2) in zwei Stufen und anschließende Umsetzung mit 3-Dimethylamino-1-propanol (Rk. 3) erhalten (siehe Skizze 1).

Analog wurde **B** dargestellt: Die Umsetzung von Äthyltrichlorsilan mit p-Chlorphenylmagnesiumbromid (Rk. 4) führt zunächst zu III, das sich durch erneute Behandlung mit Phenylmagnesiumbromid (Rk. 5) in IV überführen läßt. Dieses reagiert mit 2-Dimethylaminoäthanol (Rk. 6) zu **B** (siehe Skizze).

Experimenteller Teil

Die Darstellung von I—IV sowie **A** und **B** erfolgte in der gleichen Weise wie bei den in früheren Arbeiten³⁻⁵ beschriebenen analogen Verbindungen. Für exper. Details sei auf²⁻⁴ verwiesen.

Tabelle 1. *Physikalische und elementaranalytische^b Daten der neu dargestellten Verbindungen*

Lfd. Nr.	Summenformel	Molgew. ber. ^a	Sdp.		D_4^{20}	n_D^{20}	% C		% H	
			[°C]	[Torr]			ber.	gef.	ber.	gef.
III	C ₈ H ₉ Cl ₃ Si	239,61	109	5	1,2551	1,5346	40,10	39,50	3,79	3,45
IV	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ Si	281,26	115	0,1	1,1724	1,5783	59,79	59,80	5,02	5,01
A	C ₁₈ H ₂₅ NOSi	299,49	134—135	0,4	0,9987	1,5352	72,19	71,42	8,41	8,22
B	C ₁₈ H ₂₄ ClNOSi	333,94	128—129	0,05	1,0738	1,5468	64,74	65,20	7,24	7,45

^a Bestätigt durch Molpeak im Massenspektrum (Tab. 3).

^b Weitere elementaranalytische Daten sind in² aufgeführt.

p-Chlorphenyl-äthyl-dichlorsilan (III): Gemäß Rk. (4) durch Zutropfen einer Lösung von 0,4 Mol p-Chlorphenylmagnesiumbromid in 360 ml Diäthyläther (= *Ä*) zu 65,4 g (0,4 Mol) Äthyltrichlorsilan in 200 ml *Ä*. Ausb. 46 g III (48%).

p-Chlorphenyl-äthyl-phenyl-chlorsilan (IV): Gemäß Rk. (5) durch Zutropfen einer Lösung von 0,2 Mol Phenylmagnesiumbromid in 180 ml *Ä* zu 47,9 g (0,2 Mol) III in 100 ml *Ä*. Ausb. 25,9 g IV (46%).

N,N-Dimethyl-3-(methyl-diphenylsilyloxy)-propylamin (**A**): Gemäß Rk. (3) durch Zutropfen einer Lösung von 23,3 g (0,1 Mol) II in 150 ml Petroläther (40—65 °C = *PÄ*) zu 61,9 g (0,6 Mol) 3-Dimethylaminopropanol in 200 ml *PÄ*. Ausb. 23 g **A** (76,8%).

N,N-Dimethyl-2-(*p*-chlorphenyl-äthyl-phenylsilyloxy)-äthylamin (**B**): Gemäß Rk. (6) durch Zutropfen einer Lösung von 28,1 g (0,1 Mol) IV in 150 ml *PÄ* zu 53,5 g (0,6 Mol) 2-Dimethylaminoäthanol in 200 ml *PÄ*. Ausb. 26,4 g **B** (79%).

3. Chemische und physikalische Eigenschaften sowie Strukturermittlung

Die Vorstufen III und IV (Eigenschaften von I und II siehe in³) sind wasserklare, hydrolyseempfindliche Flüssigkeiten, die sich gut in den gängigen inerten organischen Solventien lösen.

III und IV wurden bisher noch nicht in der Literatur beschrieben. Es wird lediglich ein Gemisch von isomeren Verbindungen des Typs $C_2H_5(ClC_6H_4)SiCl_2$ erwähnt⁷, das aus einer Chlorierung von $C_2H_5(C_6H_5)SiCl_2$ hervorgegangen ist.

A und B sind ölige Flüssigkeiten, die sich ebenfalls gut in den üblichen inerten organischen Lösungsmitteln lösen. Die Wasserlöslichkeit und das Hydrolyseverhalten (Spaltung der Si—OC-Bindung) dieser Verbindungen ist ähnlich wie bei den schon früher von uns beschriebenen Sila-benzhydryl-äthern³⁻⁵.

Tabelle 2. 1H -NMR-Spektren der neu dargestellten Verbindungen. Chemische Verschiebungen in δ [ppm], Lösungsmittel: CCl_4 , Standard intern: TMS

Lfd. Nr.	δ	Multiplizität	rel. Intens.	Zuordnung
III	0,7—1,5	m	5	SiC_2H_5
	7,47 ^a	m	4	SiC_6H_4Cl
IV	0,7—1,5	m	5	SiC_2H_5
	7,0—7,8	m	9	SiC_6H_5 , SiC_6H_4Cl
A	0,58	s	3	$SiCH_3$
	1,3—2,5	m	}10	CCH_2CH_2N
	2,06	s		$N(CH_3)_2$
	3,69	t	2	OCH_2C
	7,0—7,8	m	10	$Si(C_6H_5)_2$
B	1,0—1,5	m	5	SiC_2H_5
	2,10	s	6	$N(CH_3)_2$
	2,38	t	2	CCH_2N
	3,69	t	2	OCH_2C
	7,0—7,7	m	9	SiC_6H_5 , SiC_6H_4Cl

^a Zentrum des $AA'BB'$ -Systems.

Zur Strukturermittlung von III, IV, A und B wurden neben den Elementaranalysen vor allem 1H -NMR-Spektren und Massenspektren herangezogen. Die jeweiligen spektroskopischen Daten, die den in früheren Mitteilungen beschriebenen Spektren weitgehend entsprechen, sind in Tab. 2 und Tab. 3 aufgeführt.

4. Pharmakologische Eigenschaften der Sila-benzhydryl-äther A und B

Die pharmakologischen Untersuchungen wurden in enger Zusammenarbeit am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität Braunschweig von *H.-U. Rossée* und *F. Meyer* durchgeführt. Für ausführliche Informationen sei auf die Dissertation *Rossée* verwiesen⁶.

In-vitro-Versuche am isolierten Meerschweinchen-Ileum ergaben, daß die neu dargestellten Verbindungen **A** und **B** sowohl histaminolytische als auch anticholinerge und muskulotrop spasmolytische Eigenschaften besitzen⁶. Der Vergleich der entsprechenden ED₅₀-Werte von

Tabelle 3. *Einige charakteristische Schlüsselbruchstücke aus den Massenspektren der neu dargestellten Verbindungen. Probeneinführung durch Hochtemperatureinlaß (III) und Direkteinlaß (IV, A, B), Elektronenstoßionisierung mit 70 eV*

Lfd. Nr.	<i>m/e</i>	relative Intensität	Isotopenmuster	Ion
III	238/240/242/244	17/17/6/1	Cl ₃	<i>M</i> ⁺
	209/211/213/215	99/100/35/6	Cl ₃	<i>M</i> ⁺ -C ₂ H ₅ ^a
	63/65	30/11	Cl	SiCl ⁺
IV	280/282/284	15/13/3	Cl ₂	<i>M</i> ⁺
	251/253/255	100/67/15	Cl ₂	<i>M</i> ⁺ -C ₂ H ₅ ^b
	63/65	34/12	Cl	SiCl ⁺
A	299	24		<i>M</i> ⁺
	284	1		<i>M</i> ⁺ -CH ₃
	199	3		Si(C ₆ H ₅) ₂ OH ⁺
	197	10		<i>M</i> ⁺ -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
	105	5		SiC ₆ H ₅ ⁺
	77	3		C ₆ H ₅ ⁺
	58	100		CH ₂ = N ⁺ (CH ₃) ₂
B	333/335	17/5	Cl	<i>M</i> ⁺
	304/306	7/2	Cl	<i>M</i> ⁺ -C ₂ H ₅
	245/247	3/1	Cl	<i>M</i> ⁺ -OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
	233/235	16/5	Cl	Si(C ₆ H ₄ Cl)(C ₆ H ₅)OH ⁺
	105	16		SiC ₆ H ₅ ⁺
	77	7		C ₆ H ₅ ⁺
	58	100		CH ₂ = N ⁺ (CH ₃) ₂

^a Der Übergang von *M*⁺ zu (*M*⁺-C₂H₅) ist durch entsprechende Übergangssignale bei *m/e* = 183,5/185,5/187,5/189,4 belegt.

^b Der Übergang von *M*⁺ zu (*M*⁺-C₂H₅) ist durch entsprechende Übergangssignale bei *m/e* = 225/227/229 belegt.

Sila-Mephenhydramin und **A** bzw. von Sila-Chlorphenoxamin und **B** ergibt, daß die durchgeführten Strukturabwandlungen auf die anticholinerge und muskulotrop spasmolytische Wirkung praktisch keinen Einfluß haben. Dagegen ist die histaminolytische Aktivität von **A** und **B** im Vergleich zum Sila-Mephenhydramin bzw. Sila-Chlorphenoxamin erheblich abgeschwächt. Der Histamin-Antagonismus nimmt sowohl durch die Verlängerung der Aminoalkoxygruppe als auch durch die

Äthylsubstitution am Si-Atom stark ab (1 : 20 bzw. 1 : 75). Der letztgenannte Befund steht im Einklang mit einer analogen Struktur—Wirkungsbeziehung⁸ zwischen dem Chlorphenoxamin und dessen entsprechendem Äthylderivat.

Auf Grund ihres hydrolytischen Abbaus ist die Bioaktivität von **A** und **B** nur von kurzer Dauer (etwa 16 Min., gemessen in Tyrodelösung bei einer Konzentration von 10^{-6} Mol/l, pH 7,4, 37 °C). Verglichen mit dem Sila-Mephenhydramin hat **A** eine um etwa 21% verkürzte Wirkung, **B** wirkt dagegen etwa 5% länger als das Sila-Chlorphenoxamin.

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 Herrn Dr. *H.-U. Rossée* und Herrn Prof. Dr. *F. Meyer* für die pharmakologischen Untersuchungen an den neu dargestellten Verbindungen.

Literatur

- ¹ 4. Mitt.: *R. Tacke* und *U. Wannagat*, **107**, 449 (1976).
- ² Mit Auszügen aus der Dissertation *R. Tacke*, Techn. Univ. Braunschweig 1974.
- ³ *R. Tacke* und *U. Wannagat*, *Mh. Chem.* **106**, 1005 (1975).
- ⁴ *R. Tacke* und *U. Wannagat*, *Mh. Chem.* **107**, 111 (1976).
- ⁵ *R. Tacke* und *U. Wannagat*, *Mh. Chem.* **107**, 439 (1976).
- ⁶ Dissertation *H.-U. Rossée*, Techn. Univ. Braunschweig 1974.
- ⁷ *G. V. Motsarev*, *V. T. Inshakova*, *V. I. Kolbasov* und *R. V. Dzhagatspanyan*, *Zh. Obshch. Khim.* **41**, 1573 (1971); *Chem. Abstr.* **75**, 129871 (1971).
- ⁸ *H. Arnold*, *N. Brock*, *E. Kühn* und *D. Lorenz*, *Arzneimittel-Forsch.* **4**, 189 (1954).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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