

# Sila-Pharmaka, 9. Mitt. [1] Darstellung und Eigenschaften potentiell curarewirksamer Silicium-Verbindungen, I

Sila-Drugs, 9<sup>th</sup> Communication [1]

Preparation and Properties of Silicon Compounds with Potential Curare-Like Activity, I

Reinhold Tacke

Institut für Anorganische Chemie der Technischen Universität Braunschweig  
und

Roland Niedner

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität Braunschweig

Z. Naturforsch. **33b**, 412–416 (1978); eingegangen am 3. Februar 1978

Silicon Compounds, Pharmacological Properties, Toxicological Properties, Curare-Like Activity

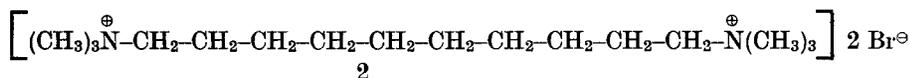
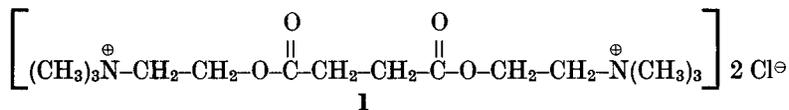
Organosilicon compounds **8**, **9** and **10** with potential curare-like action and their precursors **5**, **6** and **7** were synthesized for the first time. **5–10** were characterized by their physical and chemical properties, and their structures were confirmed by analyses, <sup>1</sup>H NMR and mass spectroscopy (only for **5–7**). The pharmacological and toxicological data of **8**, **9** and **10** are reported.

## 1. Einleitung

In unseren früheren Arbeiten [1, 2] haben wir über Darstellung und Eigenschaften von Sila-Analoga der Benzhydrolether-Antihistaminika und deren Derivate berichtet. Als weiterer Aspekt im Rahmen unserer Arbeiten über Sila-Pharmaka stellte sich die Frage nach der Bedeutung sterischer Effekte einer gezielten Sila-Substitution in bekannten Pharmaka und die Untersuchung damit verbundener Einflüsse auf die biologische Wirksamkeit solcher Strukturgerüste. Bei der Suche nach geeigneten bioaktiven Kohlenstoffverbindungen, die als Modell für derartige Untersuchungen herangezogen werden sollten, schienen uns curareähnliche Muskelrelaxantien als besonders geeignet. Curare, das Pfeilgift süd-amerikanischer Indianer, enthält Alkaloide aus Strychnos- und Chondrodendron-Arten, die eine starke muskellähmende Wirkung besitzen. Über-

dosierungen mit Curare führen infolge der Hemmung der Atemmuskulatur zum Tode.

Ausgehend von den Strukturen der natürlich vorkommenden Alkaloide wurde inzwischen eine Reihe hochwirksamer Verbindungen mit muskelrelaxierenden Eigenschaften neu synthetisiert und zu therapeutischen Zwecken herangezogen. Ein auffälliges gemeinsames Strukturmerkmal dieser relativ einfach aufgebauten Pharmaka ist der etwa 14 Å betragende Abstand zwischen zwei quartären N-Atomen, die nach heutiger Auffassung für die biologische Aktivität verantwortlich sein sollen [3, 4]. Man spricht von einem „curarisierenden Abstand“ [4], der z. B. in den synthetischen Muskelrelaxantien *Suxamethoniumchlorid* (**1**) und *Decamethoniumbromid* (**2**) durch ein zehnatomiges C<sub>8</sub>O<sub>2</sub>-Gerüst bzw. durch eine C<sub>10</sub>-Kette realisiert wird.



Sonderdruckanforderungen an Dr. R. Tacke, Institut für Anorganische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Pockelsstraße 4, D-3300 Braunschweig.

In der Reihe von Verbindungen des Typs [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>⊕</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N<sup>⊕</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]2 X<sup>⊖</sup> (mit n = 2, 3...12, 13; n = 18, X = I, Br) führt das Derivat mit n = 10 zur stärksten Blockade der neuromuskulären Er-



Tab. I. Elementaranalytische und physikalische Daten der Verbindungen 5–10.

Lfd. Nr.	Summenformel	Molmasse (Ber.)	C [%]	H [%]	I [%]	N [%]	Si [%]	°C	Sdp. [Torr]	$n_D^{20}$	
5	C <sub>15</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> Si <sub>2</sub>	302,66*	Ber.	59,53	12,66	—	9,26	18,56	82	0,2	1,4602
			Gef.	59,4	12,6	—	9,4	18,3			
6	C <sub>21</sub> H <sub>46</sub> N <sub>2</sub> Si <sub>2</sub>	382,79*	Ber.	65,89	12,11	—	7,32	14,67	156–158	0,5	1,4893
			Gef.	65,9	12,0	—	7,4	14,4			
7	C <sub>14</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Si <sub>2</sub>	304,63*	Ber.	55,20	11,91	—	9,20	18,44	74	0,2	1,4378
			Gef.	55,4	12,1	—	9,3	18,5			
8	C <sub>17</sub> H <sub>44</sub> I <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Si <sub>2</sub>	586,53	Ber.	34,81	7,56	43,27	4,78	9,58	241–242		
			Gef.	34,9	7,6	43,3	4,8	9,6			
9	C <sub>23</sub> H <sub>52</sub> I <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Si <sub>2</sub>	666,67	Ber.	41,44	7,86	38,07	4,20	8,43	200–201		
			Gef.	41,6	7,8	38,0	4,3	8,1			
10	C <sub>16</sub> H <sub>42</sub> I <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Si <sub>2</sub>	588,51	Ber.	32,66	7,19	43,13	4,76	9,54	246–247		
			Gef.	32,8	7,3	43,4	4,7	9,6			

\* Bestätigt durch das Molekölion im Massenspektrum.

Tab. II. <sup>1</sup>H-NMR-Daten\* der Verbindungen 5–10.

Lfd. Nr.	SiCH <sub>2</sub> Si	SiCH <sub>3</sub>	SiCH <sub>2</sub> C	CCH <sub>2</sub> C	NCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> C
5	—0,32 (s, 2 H)	0,01 (s, 12 H)	0,3–0,5 (m, 4 H)	1,2–1,6 (m, 4 H)	2,20 (s, 12 H)	2,1–2,3 (m, 4 H)
6	—0,32 (s, 2 H)	0,01 (s, 12 H)	0,3–0,5 (m, 4 H)	1,2–1,8 (m, 16 H)	—	2,2–2,5 (m, 12 H)
7	—	0,06 (s, 12 H)	0,4–0,6 (m, 4 H)	1,2–1,7 (m, 4 H)	2,20 (s, 12 H)	2,1–2,3 (m, 4 H)
8	—0,07 (s, 2 H)	0,12 (s, 12 H)	0,4–0,7 (m, 4 H)	1,6–2,0 (m, 4 H)	3,16 (s, 18 H)	3,3–3,5 (m, 4 H)
9	—0,07 (s, 2 H)	0,12 (s, 12 H)	0,4–0,7 (m, 4 H)	1,5–2,1 (m, 16 H)	3,10 (s, 6 H)	3,3–3,5 (m, 12 H)
10	—	0,18 (s, 12 H)	0,5–0,7 (m, 4 H)	1,6–2,0 (m, 4 H)	3,18 (s, 18 H)	3,3–3,5 (m, 4 H)

\* Chemische Verschiebungen in  $\delta$  [ppm]; Standard (intern) TMS; Multiplizitäten (s Singulett, m Multipllett) und relative Intensitäten in Klammern; Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub> (für 5, 6 und 7; Konzentration 100 mg/ml) bzw. CD<sub>3</sub>OD (für 8, 9 und 10; Konzentration 30 mg/ml).

Tab. III. MS-Daten der Verbindungen 5–7.

Lfd. Nr.	<i>m/e</i>	rel. Intensität [%]	Zuordnung
5	302	7	M <sup>⊕</sup>
	287	5	M <sup>⊕</sup> –CH <sub>3</sub>
	58	100	CH <sub>2</sub> =N <sup>⊕</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
6	382	8	M <sup>⊕</sup>
	367	3	M <sup>⊕</sup> –CH <sub>3</sub>
	98	100	CH <sub>2</sub> =N <sup>⊕</sup> –C <sub>5</sub> H <sub>5</sub>
7	304	7	M <sup>⊕</sup>
	289	3	M <sup>⊕</sup> –CH <sub>3</sub>
	58	100	CH <sub>2</sub> =N <sup>⊕</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

Die Diamine 5–7 sind farblose, ölige Flüssigkeiten, die sich im Vakuum unzersetzt destillieren lassen. Die Ammoniumsalze 8–10 bilden dagegen weiße, glänzende Kristalle, die erst oberhalb 200 °C schmelzen. Sie sind sowohl in Methanol als auch in Wasser löslich.

Der Konstitutionsbeweis von 5–10 erfolgte durch Elementaranalysen (s. Tab. I) und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (s. Tab. II). Zur Untersuchung von 5–7 wurden außerdem Massenspektren (s. Tab. III) herangezogen.

### 3. Pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen von 8–10

Gemäß dem oben genannten Konzept zur Voraussetzung der biologischen Wirksamkeit von Curarimetica war grundsätzlich zu erwarten, daß die Ammoniumsalze 8–10 eine curareartige Wirkung auf die motorische Endplatte der quergestreiften Muskulatur ausüben würden. Daher wurde die mittlere Head drop-Dosis (ED<sub>50</sub>) und die mittlere tödliche Dosis (LD<sub>50</sub>) ermittelt, um eine Aussage über die Art der Wirkung und das Ausmaß der Toxizität zu erhalten und mit derjenigen von Decamethonium oder auch d-Tubocurarin zu vergleichen.

Die mittleren Head drop-Dosen betragen bei NMRI-Mäusen nach i.p. Injektion 0,29 mg/kg (8), 0,07 mg/kg (9) und 0,80 mg/kg (10). Die LD<sub>50</sub>-Daten liegen um den Faktor 2,4–4,6 höher und belaufen sich auf 1,14 (8), 0,32 (9) und 1,91 (10) mg/kg, die damit die etwa gleiche Größenordnung haben wie die LD<sub>50</sub> von Decamethonium (0,75 mg/kg) [10] und d-Tubocurarin (je nach Applikationsart 0,14 (i.v.) bis 0,53 (s.c.) mg/kg) [11]. Die Vergiftungssymptomatik trat 5–10 min nach der Zufuhr

Tab. IV. ED<sub>50</sub>\* (Head drop) von 8, 9 und 10.

Lfd. Nr.			FG	$\chi^2$	b
8	0,29 (0,20–0,43) mg/kg	0,50 (0,34–0,73) $\mu$ mol/kg	2	0,126	4,5
9	0,07 (0,05–0,10) mg/kg	0,11 (0,08–0,16) $\mu$ mol/kg	2	0,226	5,0
10	0,80 (0,50–1,18) mg/kg	1,35 (0,85–2,01) $\mu$ mol/kg	2	3,557	4,1

\* In Klammern 95%-Vertrauensgrenzen; FG = Freiheitsgrad;  $\chi^2$  = Chi-Quadrat; b = Steigung der Wirkungs-Dosis-Geraden.

Tab. V. LD<sub>50</sub>\* von 8, 9 und 10.

Lfd. Nr.			FG	$\chi^2$	b
8	1,14 (0,99–1,31) mg/kg	1,94 (1,69–2,23) $\mu$ mol/kg	3	4,291	7,3
9	0,32 (0,28–0,37) mg/kg	0,48 (0,42–0,55) $\mu$ mol/kg	2	0,100	13,8
10	1,91 (1,63–2,24) mg/kg	3,25 (2,77–3,81) $\mu$ mol/kg	3	7,589	7,3

\* In Klammern 95%-Vertrauensgrenzen; Symbole vgl. Tab. IV.

auf und bestand im wesentlichen aus klonischen Krämpfen. Der Tod erfolgte innerhalb einer halben Stunde p. a., die toxischen Zeichen der überlebenden Tiere verschwanden nach etwa 1 h.

Als wirksamste Substanz erwies sich das Ammoniumsalz 9, dessen ED<sub>50</sub> und LD<sub>50</sub> nicht nur am niedrigsten liegt, sondern auch den mit der Steigung b = 13,8 steilsten Anstieg der Dosis-Letalitätsgeraden aufweist (vgl. Tab. V). Darüber hinaus ist dieser Wirkstoff die giftigste bisher bekanntgewordene siliciumorganische Verbindung. Seine LD<sub>50</sub> liegt mit 0,48  $\mu$ mol/kg unter der von 1-Tolylsilatran mit 0,75  $\mu$ mol/kg (entsprechend 0,2 mg/kg) bei gleicher Spezies und gleicher Applikationsart [12].

#### 4. Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert, Wien).

Brechungsindices: Abbé-Refraktometer (Fa. Zeiss).

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren (90 MHz): Bruker HFX-90.

Massenspektren: MS 9 (AEI, Manchester), Elektronenenergie 70 eV.

Alle Verbindungen wurden unter einer N<sub>2</sub>-Schutzgasatmosphäre unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und Sauerstoff in absolutierten Lösungsmitteln synthetisiert.

##### Darstellung von Bis-(3-piperidinopropyl-dimethylsilyl)-methan (6)

Zu 4,86 g (0,2 mol) Magnesiumspänen, die ca. 20 min in einer Iodatmosphäre bei 100 °C behandelt wurden, werden 5 ml von 75 g THF und 5 ml von 32,34 g (0,2 mol) 1-Chlor-3-piperidinopropan gegeben. Nach Einsetzen der Reaktion tropft man

den Rest der in dem verbliebenen THF gelösten Base langsam unter leichtem Erwärmen hinzu, rührt 1 h unter Rückfluß weiter, läßt auf 20 °C abkühlen und tropft dann unter Rühren eine Lösung von 20,12 g (0,1 mol) Bis-(dimethyl-chlorsilyl)-methan in 150 ml Ether so hinzu, daß Rückfluß eintritt. Anschließend erhitzt man noch 5 h unter Rückfluß weiter, rührt 12 h bei 20 °C und dampft das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend ab. Dann versetzt man den Rückstand mit Ether und Eiswasser, trennt die Ether-Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether, wäscht die vereinigten Ether-Extrakte mit Wasser und trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, befreit vom Lösungsmittel und destilliert den Rückstand im Vakuum fraktionierend über eine Vigreux-Kolonnen. Ausb. 23 g (60%). Zur Bestimmung der physikalischen und spektroskopischen Daten wurde noch eine zweite fraktionierende Destillation durchgeführt.

Die Darstellung von Bis-(3-dimethylaminopropyl-dimethylsilyl)-methan (5) und 1.3-Bis-(3'-dimethylaminopropyl)-1.1.3.3-tetramethyldisiloxan (7) erfolgte in Analogie zur Synthese von 6 durch Reaktion von (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>MgCl (aus 4,86 g Magnesium und 24,32 g 1-Chlor-3-dimethylaminopropan) mit 20,12 g Bis-(dimethylchlorsilyl)-methan bzw. 20,32 g 1.1.3.3-Tetramethyl-1.3-dichlordisiloxan. Ausb. 40–60%. Zur Bestimmung der physikalischen und spektroskopischen Daten wurden 5 und 7 durch eine Drehbanddestillation gereinigt.

##### Umsetzung von 5, 6 und 7 mit Methyljodid

Zu einer Lösung von 0,015 mol 5 (4,54 g), 6 (5,74 g) bzw. 7 (4,57 g) in 40 ml Acetonitril und 15 ml Methanol tropft man eine Lösung von 6,4 g (0,045 mol) Methyljodid in 15 ml Methanol. Man rührt 30 min bei ca. 20 °C und 2 h unter Rückfluß, läßt einige Stunden bei Raumtemperatur stehen und dampft dann im Vakuum das Lösungsmittel

und überschüssiges Methyljodid ab. Die quartären Ammoniumsalze 8, 9 und 10 fallen mit nahezu quantitativer Ausbeute in  $^1\text{H}$ -NMR-reiner Form an. Für analytische Zwecke und für die pharmakologisch-toxikologischen Untersuchungen wurden die Verbindungen noch zweimal aus Methanol/Ether umkristallisiert und mehrere Stunden im Ölpumpenvakuum bei ca. 40 °C getrocknet.

#### Ermittlung von $ED_{50}$ und $LD_{50}$

Die Substanzen 8–10 wurden in 310 mOsm Na-Phosphatpuffer (pH 7,4) gelöst und NMRI-Mäusen (eigene Zucht) intraperitoneal injiziert, bei einem Instillationsvolumen von 10 ml/kg Körpergewicht. Jede Dosis-Gruppe, die aus 5 bzw. 8 Tieren bestand,

wurde gesondert in einem Käfig gehalten – Futter (Altromin R) und Wasser ad libitum. Bei der Bestimmung der Head drop-Dosis wurde ein Versuch dann als positiv bewertet, wenn eine Maus ihren Kopf über eine Kante herabhängen ließ für die Dauer von mindestens 20 s. Die statistische Berechnung der  $ED_{50}$  und  $LD_{50}$  erfolgte durch Probitanalyse.

Unser Dank gilt Herrn Professor Dr. U. Wannagat für die Förderung dieser Arbeit, ebenso dem Verband der Chemischen Industrie, Frankfurt/Main, für die Unterstützung mit Sachmitteln und der Bayer AG, Leverkusen, für die Überlassung von Chlorsilanen.

- 
- [1] 8. Mitteilung: R. Tacke, Arch. Pharm. **310**, 719 (1977).
- [2] R. Tacke und U. Wannagat, Monatsh. Chem. **106**, 1005 (1975); Monatsh. Chem. **107**, 111 (1976); Monatsh. Chem. **107**, 439 (1976); Monatsh. Chem. **107**, 449 (1976); Monatsh. Chem. **107**, 1265 (1976); Monatsh. Chem. **107**, 1271 (1976); Arch. Pharm. **310**, 714 (1977).
- [3] N. V. Khromov-Borisov und M. J. Michelson, Pharmacol. Rev. **18**, 1051 (1966).
- [4] A. Korolkovas, Grundlagen der molekularen Pharmakologie und der Arzneimittelforschung, Georg Thieme Verlag, 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).
- [7] Handbook of Chemistry and Physics, 52nd Edition, 1971–1972, The Chemical Rubber Company.
- [8] H. Bürger, Angew. Chem. **85**, 519 (1973).
- [9] R. Tacke und R. Niedner, Publikation in Vorbereitung.
- [10] F. V. Marci, Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) **85**, 603 (1954).
- [11] J. C. Castillo und E. J. de Beer, J. Pharm. Exp. Ther. **99**, 458 (1950).
- [12] M. G. Voronkov, G. I. Zelchan und E. Lukevitz, Silizium und Leben, Akademie Verlag, Berlin 1975.