

Sila-Pharmaka, 23¹⁾**9,9-Dimethyl-10-(3-dimethylaminopropyl)-9-silaacridan, ein Sila-Analogon des Dimetacrins, und strukturverwandte Verbindungen**Dietmar Wiese²⁾, Reinhold Tacke und Ulrich Wannagat*³⁾Institut für Anorganische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Pockelsstr. 4, D-3300 Braunschweig

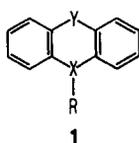
Eingegangen am 21. April 1980

Das Sila-Dimetacrin (**3a**), ein Sila-Analogon des Psychopharmakons Dimetacrin (**2**), und sein *N,N*-Diethylderivat **3b** sowie sein 3-Chlorderivat **3c** wurden, von den *o*-Halogenanilinen **4a–c** ausgehend, über die teilweise unbekanntenen Stufen **5a–c** bis **10a–d** synthetisiert, in ihren Eigenschaften beschrieben und in ihrer Struktur über Elementaranalysen, ¹H-NMR- und Massenspektren sichergestellt. Die Synthese des Zwischenproduktes Bis(2-bromphenyl)amin (**9a**) konnte optimiert werden.

Sila-Pharmaca, 23¹⁾. – 9,9-Dimethyl-10-(3-dimethylaminopropyl)-9-silaacridane, a Sila-Analogue of Dimetacrine, and Structurally Related Compounds

Sila-dimetacrine (**3a**), a sila-analogue of the psychotropic drug dimetacrine (**2**), and its *N,N*-diethyl derivative **3b** as well as its 3-chloro derivative **3c** were synthesized from *o*-haloanilines **4a–c** via the – partially unknown – intermediates **5a–c** to **10a–d**. Their properties are described and their structure is confirmed by elemental analysis, ¹H-NMR, and mass spectroscopy. The preparation of the intermediate bis(2-bromophenyl)amine (**9a**) could be improved.

Tricyclische Verbindungen des Typs **1** mit einem sechs- oder siebengliedrigen mittleren Ring sowie einer hieran geknüpften γ -aminosubstituierten C₃-Seitenkette R sind psychotrop wirksam. Sie werden seit etwa 30 Jahren in der psychiatrischen Pharmakotherapie – mit Phenothiazin (Y = S, X = N) als Prototyp – angewendet. Durch Konzentration von klinischen Wirkungsbildern mit aus Molekülmodellen abgeschätzten Strukturparametern wurde abgeleitet, daß relativ flache („planare“) Moleküle neuroleptische Effekte induzieren, über die XY-Achse stärker gewinkelte Systeme dagegen zu einer thymoleptischen Grundwirkung führen^{4–7)}.

**2** : R = CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, X = N, Y = C(CH₃)₂**3a** : R = CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, X = N, Y = Si(CH₃)₂

Liebigs Ann. Chem. 1981

© Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1981

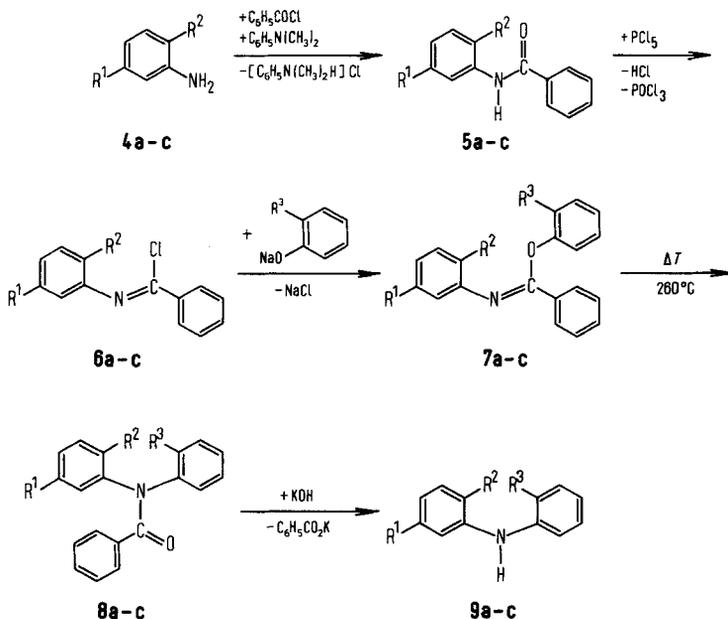
0170–2041/81/0707–1285 \$ 02.50/0

Zu den klinisch verwendeten Verbindungen des Typs **1** gehört auch das Thymoleptikum Dimetacrin (**2**). Uns interessierte, in welchem Maße sich die Winkelung des Systems bei Austausch des Brücken-C-Atoms in Y gegen ein Si-Atom ändern würde und welche pharmakologischen Konsequenzen sich daraus ableiten ließen. – Ähnliche Fragestellungen, vornehmlich jedoch mit Si in X-Position, werden unabhängig auch von Corey und Mitarbeitern untersucht^{8–12}).

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über Vorstufen, Synthese und einige Derivate des „Sila-Dimetacrin“ (**3a**). Dimetacrin (**2**) läßt sich relativ einfach aus 9,9-Dimethylacridan mit Natriumamid und 3-Chlor-*N,N*-dimethylpropylamin in siedendem Toluol darstellen¹³). Zur Synthese des Sila-Dimetacrin mußten wegen der Besonderheiten der Organosiliciumchemie dagegen andere Wege beschritten werden.

Zur Darstellung der Vorstufen des Sila-Dimetacrin

Tricyclische Systeme des 9-Silaacridan-Typs **1** mit Y = Si und X = N (Phenazasilin) wurden ausführlich von Gilman und Mitarbeitern^{14–20}) beschrieben. Als günstigster Darstellungsweg ergaben sich Metallierung von Bis(2-bromphenyl)amin mit *n*-Butyllithium und nachfolgende Reaktion mit Diorganyldichlorsilanen: Er führte nicht nur zu befriedigenden Ausbeuten, sondern erwies sich auch als vielseitig hinsichtlich des



4-6	a	b	c
R^1	H	H	Cl
R^2	Br	Cl	Br

7-9	a	b	c
R^1	H	H	Cl
R^2	Br	Cl	Br
R^3	Br	Cl	Br

Einbaus verschiedener Substituenten in das Phenazasilin-Gerüst. Nachteilig dagegen war die schlechte Zugänglichkeit des Bis(2-bromphenyl)amins (**9a**).

Es ist uns nun gelungen, ausgehend von 2-Bromanilin (**4a**), die Synthese von **9a** in einer fünfstufigen Reaktionsfolge zu optimieren und größere Mengen dieser Schlüsselverbindungen zu gewinnen. Hierbei wurde in Anlehnung an eine allgemeine Methode²¹⁾ das an sich bekannte²²⁾ Benzamid **5a** aus **4a** mit Benzoylchlorid in *N,N*-Dimethylanilin (als Lösungsmittel und HCl-Fänger) hergestellt (optimierte Ausbeute 95%). Aus diesem erhielten wir mit PCl_5 unter etwas milderen als den angegebenen Bedingungen²³⁾ in hoher Ausbeute (96%) das Benzimidoylchlorid **6a** und daraus durch Umsetzung mit 2-Bromphenolat in ethanolischer Lösung²³⁾ den entsprechenden Benzimidssäureester **7a**, wobei sich durch Variation von Temperatur, Zeit und Ansatzgröße die Ausbeute von 48 auf 90% steigern ließ.

Probleme bereitete die Isomerisierung von **7a** zum Benzamid **8a** nach den in Lit.²³⁾ gemachten Angaben. Sie vollzog sich bei Temperaturen von 155, 195 oder 225 °C weder bei großen noch kleinen Ansätzen. Schließlich ergaben eine Ansatzgröße von 60 g und eine günstigste Umlagerungstemperatur von 260–263 °C (bei höheren Temperaturen zunehmend Zersetzung) **8a** in 53% d. Th., wobei Ausbeuteverluste größtenteils bei der Reinigung durch Umkristallisation auftraten.

Die Hydrolyse von **8a** in wäßrig-ethanolischer Kaliumhydroxid-Lösung führte unter Optimierung der Literaturangaben²³⁾ mit einer Ausbeute von 95% (bisher 87%) zum Bis(2-bromphenyl)amin (**9a**). Dessen Gesamtausbeute über fünf Stufen belief sich somit auf 41% d. Th.

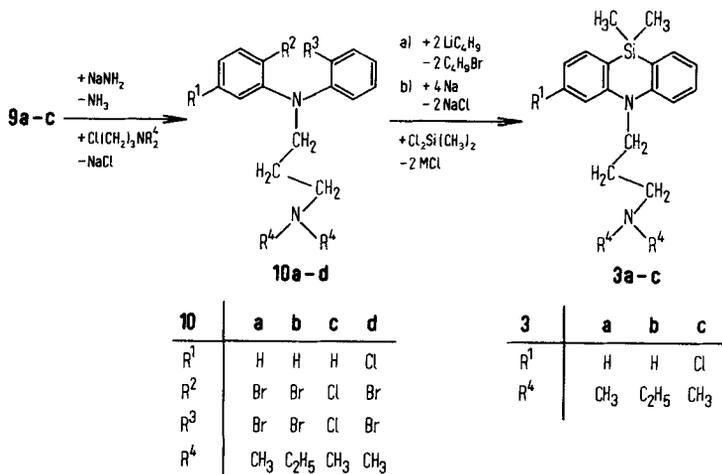
Analog zu **9a** wurden auch, ausgehend von 2-Chloranilin (**4b**) bzw. 2-Brom-5-chloranilin (**4c**) und über die teils bekannten (**5b**²⁵⁾, **6b**²⁶⁾, **7b**²⁴⁾, **8b**²⁴⁾), teils unbekanntes Zwischenstufen **5b/c** bis **8b/c**, die verwandten Diphenylamin-Derivate **9b** und **9c** dargestellt. **9c** (Gesamtausbeute 22%) war zuvor unbekannt. Die Gesamtausbeute an **9b**²⁴⁾ konnte auf 53% gesteigert werden.

Vom Bis(2-bromphenyl)amin (**9a**) zum Sila-Dimetacrin (**3a**)

Metallierung von **9a–c** mit Natriumamid in Toluol sowie nachfolgende Umsetzung mit *N,N*-Dialkyl-3-chlorpropylaminen führten mit Ausbeuten von 75–86% zu den *N*-substituierten Diphenylamin-Derivaten **10a–d**. Schließlich bildeten sich das Sila-Dimetacrin (**3a**) sowie seine Derivate **3b** und **c** wie folgt: a) über die aus den Dibrom-Verbindungen **10a**, **b**, **d** mit *n*-Butyllithium in Ether erhaltenen Metallierungsprodukte durch Umsetzung mit Dichlor(dimethyl)silan und nachfolgende Isolierung und Reinigung über Säulenchromatographie und Destillation in Ausbeuten um 70%; b) aus dem Gemisch der Dichlor-Verbindung **10c** und Dichlor(dimethyl)silan durch Einwirkung von Natrium in siedendem Toluol. Der letztere Weg als neue Variante zum Aufbau von Phenazasilan-Derivaten bietet den Vorteil der billiger und in höheren Ausbeuten darzustellenden Ausgangsverbindung **10c**, besitzt aber den Nachteil des geringeren Umsatzes (ca. 30%) und schwierigerer Abtrennungsprobleme.

Die Konstitution der neu dargestellten Verbindungen wurde durch Elementaranalyse, ¹H-NMR- und Massenspektren sichergestellt. Pharmakologische Tests anhand orientierender In-vitro-Untersuchungen am isolierten Meerschweinchen-Ileum (Histamin- und Carbacholspasmus) ergaben für Sila-Dimetacrin (**3a**) eine schwach (un-

spezifisch) spasmolytische Aktivität in der gleichen Größenordnung wie für das Dimetacrin (**2**) selbst²⁷⁾. Überraschend war die Röntgenstrukturanalyse an einem kristallinen Piperidinoderivat ($\text{NR}_2^4 = \text{NC}_5\text{H}_{10}$) des Dimetacrins und seines Sila-Derivates²⁸⁾: Hier lagen nicht die für ein Thymoleptikum zu erwartenden Diederwinkel von $120 - 130^\circ$, sondern mit 148 bzw. 154° typische Winkelungen vor, wie sie nach den bisherigen Modellvorstellungen⁴⁻⁷⁾ für Neuroleptika zu erwarten waren.



Leider fielen Sila-Dimetacrin (**3a**) und sein Diethyl- (**3b**) sowie 3-Chlor-Derivat (**3c**) nur flüssig an, und deren Hydrochloride eigneten sich nicht zur Röntgenstrukturbestimmung, so daß hier der Einfluß der Sila-Substituierung auf den Dieder-Winkel nicht zu ermitteln war.

Unser Dank gilt dem *Fonds der Chemie*, Frankfurt am Main, für Sachbeihilfen und der *Bayer AG*, Leverkusen, für die Bereitstellung von Chlorsilanen.

Experimenteller Teil

2-Bromanilin (**4a**) und 2-Chloranilin (**4b**) standen als Handelsprodukte zur Verfügung. 2-Brom-5-chloranilin (**4c**) wurde durch Reduktion von 1-Brom-4-chlor-6-nitrobenzol mit Raney-Nickel/Hydrazinhydrat nach einer allgemeinen Vorschrift²⁹⁾ dargestellt. – Alle Reaktionen wurden, wenn nicht anders angegeben, unter getrocknetem Stickstoff und in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt. Der verwendete Petrolether hatte den Siedebereich $50 - 70^\circ\text{C}$. – Physikalische und strukturelle Daten der neu dargestellten Verbindungen wurden mit folgenden Geräten bestimmt: Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert, Wien); $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (60 MHz, TMS als interner Standard): Gerät C-60 (Jeol, Tokio); Massenspektren: Geräte CH 4 (Atlas MAT, Bremen), MS 9 und MS 30 (AEI, Manchester).

N-(2-Bromphenyl)benzamid (**5a**): Zu einer Lösung von 77.4 g (0.45 mol) 2-Bromanilin (**4a**) in 65.4 g (0.54 mol) *N,N*-Dimethylanilin tropft man bei $70 - 80^\circ\text{C}$ unter Rühren 63.3 g (0.45 mol) Benzoylchlorid so hinzu, daß die Temp. des Reaktionsgemisches 110°C nicht übersteigt. An-

schließend erhitzt man noch 45 min auf ca. 100 °C und gibt dann die heiße Lösung vorsichtig unter Rühren zu einer Mischung aus 700 ml Wasser und 45 ml konz. Salzsäure. Der ausgefallene Kristallkuchen wird zur Entfernung von noch anhaftendem *N,N*-Dimethylanilin zweimal mit einer Mischung aus 350 ml Wasser und 22 ml konz. Salzsäure verrieben, sodann abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen, abgepreßt und anschließend aus Ethanol/Wasser (3:1) umkristallisiert. Nach Trocknung i. Vak. erhält man 118.0 g (95%) farblose Kristalle mit Schmp. 116 °C (Lit.²²: 116 °C).

N-(2-Chlorphenyl)benzamid (**5b**): Analog **5a** aus 57.4 g (0.45 mol) 2-Chloranilin (**4b**) in 65.4 g (0.54 mol) *N,N*-Dimethylanilin mit 63.3 g (0.45 mol) Benzoylchlorid. Ausb. 100.1 g (96%) farblose Kristalle, Schmp. 105 °C (Ethanol/Wasser) (Lit.²⁵: 103.7 – 104.2 °C).

N-(2-Brom-5-chlorphenyl)benzamid (**5c**): Analog **5a** aus 92.9 g (0.45 mol) 2-Brom-5-chloranilin (**4c**) in 65.4 g (0.54 mol) *N,N*-Dimethylanilin mit 63.3 g (0.45 mol) Benzoylchlorid. Ausb. 130.0 g (93%) farblose Kristalle, Schmp. 135 °C (Ethanol/Wasser). – MS: *m/e* = 309/311/313 (M^+ , Br/Cl-Isotopenmuster).

$C_{13}H_9BrClNO$ (310.6) Ber. C 50.28 H 2.92 Br/Cl 37.15 N 4.51
Gef. C 50.4 H 2.9 Br/Cl 36.8 N 4.3

N-(2-Bromphenyl)benzimidoylchlorid (**6a**): Nach Mischen von 359 g (1.3 mol) **5a** und 273 g (1.31 mol) Phosphorpentachlorid setzt bei langsamem Rühren plötzlich Reaktion unter HCl-Entwicklung ein, wobei sich das Gemisch unter Erwärmen verflüssigt. Nach Abklingen der Gasentwicklung rührt man noch 3 h bei Raumtemp. und 1 h bei 100 °C, destilliert das entstandene $POCl_3$ bei etwa 20 Torr ab und fraktioniert den Rückstand im Ölpumpenvakuum über eine Vigreux-Kolonne. Ausb. 367.7 g (96%) gelbliches Öl, das im Kühlschrank erstarrt; Sdp. 122 bis 123 °C/0.02 Torr (Lit.²³: 123 – 125 °C/0.02 Torr), Schmp. 25 – 26 °C.

N-(2-Chlorphenyl)benzimidoylchlorid (**6b**): Analog **6a** aus 301.2 g (1.3 mol) **5b** und 273.0 g (1.31 mol) Phosphorpentachlorid. Ausb. 299.2 g (92%) gelbliches Öl, Sdp. 126 – 127 °C/0.12 Torr (Lit.²⁶: 214 – 215 °C/40 Torr).

N-(2-Brom-5-chlorphenyl)benzimidoylchlorid (**6c**): Analog **6a** aus 124.2 g (0.4 mol) **5c** mit 84.1 g (0.40 mol) PCl_5 . Das Produkt kristallisiert bereits nach Abdestillieren des Lösungsmittels aus, wird jedoch zur Grobreinigung einmal über eine kurze Vigreux-Kolonne destilliert. Anschließend kristallisiert man das feste Destillat aus Petrolether (50 – 70 °C) um (Kühlschrank). Ausb. 114.5 g (87%) farblose Kristalle, Schmp. 77 °C. – MS: *m/e* = 327/329/331/333 (M^+ , Br/Cl₂-Isotopenmuster).

$C_{13}H_8BrCl_2N$ (329.0) Ber. C 47.46 H 2.45 Br/Cl 45.84 N 4.26
Gef. C 47.3 H 2.6 Br/Cl 46.2 N 4.5

N-(2-Bromphenyl)benzimid säure-(2-bromphenyl)ester (**7a**): Zu einer aus 12.3 g (0.54 mol) Natrium und 800 ml Ethanol bereiteten Natriumethanolat-Lösung gibt man 92.2 g (0.53 mol) 2-Bromphenol. Hierzu tropft man unter starkem Rühren und intensivem Kühlen (Eis/NaCl-Mischung) innerhalb 3 h eine Lösung von 157.0 g (0.53 mol) **6a** in 400 ml Ether, rührt 4 h unter Kühlung weiter und läßt dann 12 h bei Raumtemp. stehen, wobei ein Teil des Produktes auskristallisiert. Man destilliert etwa 2/3 des Lösungsmittels ab und gibt den aus einer festen und einer flüssigen Phase bestehenden Rückstand in 700 ml Eis/Wasser. Das nun vollständig auskristallisierte Produkt wird abgesaugt und zur Entfernung noch anhaftenden Natriumchlorids gründlich mit Wasser gewaschen, anschließend zweimal aus wäßrigem Ethanol umkristallisiert und i. Vak. getrocknet. Ausb. 206.8 g (90%) gelbliche Kristalle, Schmp. 95 °C (Lit.²³: 95 °C).

N-(2-Chlorphenyl)benzimid säure-(2-chlorphenyl)ester (**7b**): Analog **7a** aus 68.5 g (0.53 mol) 2-Chlorphenol mit 133.3 g (0.53 mol) **6b** in Gegenwart einer Natriumethanolat-Lösung aus 12.3 g

(0.54 mol) Natrium in 800 ml Ethanol. Ausb. 153.2 g (84%) gelbliche Kristalle, Schmp. 76 °C (Lit.²⁴); 75 – 76 °C).

N-(2-Brom-5-chlorphenyl)benzimidssäure-(2-bromphenyl)ester (**7c**): Analog **7a** aus 57.1 g (0.33 mol) 2-Bromphenol mit 108.6 g (0.33 mol) **6c** in Gegenwart einer Natriumethanolat-Lösung aus 7.59 g (0.33 mol) Natrium und 500 ml Ethanol. Da das Produkt beim Eingießen des Reaktionsgemisches in Eis/Wasser nicht kristallisiert, schüttelt man mit Ether aus, extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit Ether und trocknet die vereinigten etherischen Extrakte mit Natriumsulfat. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der kristalline Rückstand zweimal aus Ethanol umkristallisiert und i. Vak. getrocknet. Ausb. 119.8 g (78%) farblose Kristalle, Schmp. 78 °C. – MS: *m/e* = 463/465/467/469 (M^+ , Br_2Cl -Isotopenmuster). – ¹H-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.4–7.8 (m; Aromaten-H).

$C_{19}H_{12}Br_2ClNO$ (465.6) Ber. C 49.02 H 2.60 Br/Cl 41.94 N 3.01

Gef. C 49.2 H 2.7 Br/Cl 41.3 N 3.2

N,N-Bis(2-bromphenyl)benzamid (**8a**): 60.0 g (0.14 mol) **7a** werden unter N_2 als Schutzgas in einem 250-ml-Kolben durch vollständiges Eintauchen in ein auf 260–263 °C temperiertes Metallbad zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsbeginn macht sich in einem Temperaturanstieg der Metallschmelze und in einer raschen Dunkelfärbung des Kolbeninhalts bemerkbar. Nach 150 min kühlt man das Reaktionsgemisch auf 40 °C ab, versetzt mit 70 ml Ethanol und kühlt dann weiter auf 0 °C. Danach filtriert man das ausgefallene Produkt, wäscht es mit wenig kaltem Ethanol und kristallisiert es aus demselben Lösungsmittel um. Ausb. 31.8 g (53%) gelbliche Kristalle, Schmp. 180 °C (Lit.²³); 179 – 180 °C).

N,N-Bis(2-chlorphenyl)benzamid (**8b**): Analog **8a** durch 150 min. Erhitzen von 100.0 g (0.29 mol) **7b** auf 265–270 °C, Abkühlen auf 40 °C, Zugabe von 130 ml Ethanol und weitere Aufarbeitung wie voranstehend. Ausb. 74.0 g (74%) farblose Kristalle, Schmp. 149 °C (Lit.²⁴); 149 °C).

N-(2-Brom-5-chlorphenyl)-*N*-(2-bromphenyl)benzamid (**8c**): Analog **8a** durch Erhitzen von 35.0 g (75.2 mmol) **7c** auf 257–260 °C, Abkühlen, Zugabe von 30 ml Ethanol und 50 ml Ether sowie weitere Aufarbeitung (Umkristallisation jedoch aus Ethanol/Aceton). Ausb. 14.0 g (40%) farblose Kristalle, Schmp. 194 °C. – MS: *m/e* = 463/465/467/469 (M^+ , Br_2Cl -Isotopenmuster).

$C_{19}H_{12}Br_2ClNO$ (465.6) Ber. C 49.02 H 2.60 Br/Cl 41.94 Gef. C 49.2 H 2.8 Br/Cl 40.9

Bis(2-bromphenyl)amin (**9a**): Ein Gemisch von 128.9 g (0.30 mol) **8a** und 1300 ml Ethanol wird unter Rühren zum Sieden erhitzt und mit einer Lösung von 270 g Kaliumhydroxid in 270 ml Wasser versetzt. Danach rührt man 17 h unter Rückfluß, wobei eine klare, braune Lösung entsteht. Man engt bei ca. 20 Torr auf 300–400 ml ein, gibt auf Eis/Wasser und extrahiert viermal mit je 200 ml Ether. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand destilliert man über eine Vigreux-Kolonne, bringt das Destillat im Kühltank zur Kristallisation und kristallisiert zweimal aus Petrolether/Ethanol um. Ausb. 92.9 g (95%), Sdp. 125–128 °C/0.01 Torr, Schmp. 61 °C (Lit.²³); Sdp. 135–142 °C/0.05 Torr, Schmp. 61 °C).

Bis(2-chlorphenyl)amin (**9b**): Analog **9a** aus 111.9 g (0.33 mol) **8b** und 1400 ml Ethanol mit 295 g Kaliumhydroxid in 295 ml Wasser. Ausb. 75.5 g (97%), Sdp. 123–125 °C/0.1 Torr, Schmp. 30 °C (Lit.²⁴); Sdp. 200–202 °C/27 Torr, Schmp. 30–31 °C).

(2-Bromphenyl)(2-brom-5-chlorphenyl)amin (**9c**): Analog **9a** aus 39.6 g (85 mmol) **8c** und 370 ml Ethanol mit 77 g Kaliumhydroxid in 77 ml Wasser, jedoch bei verlängerter Kochzeit (40 h). Das nach Abdestillieren des Ethers bereits auskristallisierende Produkt wird aus Petrolether/Ethanol zweimal umkristallisiert. Ausb. 26.4 g (86%) farblose Kristalle, Schmp. 89 °C. – MS:

$m/e = 359/361/363/365$ (M^+ , Br_2Cl -Isotopenmuster). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 6.6$ (s; 1H, NH), 6.7–7.9 (m; 8H, Aromaten-H).

$C_{12}H_8Br_2ClN$ (361.5) Ber. C 39.87 H 2.23 Br/Cl 54.02 N 3.88
Gef. C 39.9 H 2.4 Br/Cl 53.6 N 3.9

N,N-Bis(2-bromphenyl)-*N',N'*-dimethyl-1,3-propandiamin (**10a**): Zu einer Lösung von 32.7 g (0.1 mol) **9a** in 80 ml Benzol tropft man bei 50–60°C unter Rühren innerhalb von 30 min eine Suspension von 5.1 g (0.13 mol) Natriumamid in 50 ml Toluol, worauf sich das Reaktionsgemisch dunkelbraun färbt, rührt noch 1 h bei 80°C, tropft dann bei 40–45°C eine Lösung von 18.2 g (0.15 mol) 3-Chlor-*N,N*-dimethylpropylamin in 100 ml Toluol hinzu und erhitzt 18 h unter Rückfluß (starke NH_3 -Entwicklung). Das überschüssige Natriumamid wird vorsichtig mit wenig Wasser zersetzt, die Benzol/Toluol-Lösung abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Dann schüttelt man die vereinigten organischen Lösungen dreimal mit 2 N HCl aus, stellt die sauren Extrakte mit konz. Natronlauge alkalisch und ethert erschöpfend aus. Nach Waschen der vereinigten etherischen Extrakte mit wenig Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat, Verdampfen des Lösungsmittels und Destillation des öligen Rückstands über eine kurze Vigreux-Kolonnen zur Grobreinigung kristallisiert das Destillat bei –20°C teilweise, nach Zugabe von etwas Petrolether nahezu vollständig durch. Einmaliges Umkristallisieren aus Petrolether ergibt 33.8 g (82%) **10a** als farblose, sehr gut ausgebildete Kristalle mit Schmp. 47°C. – MS: $m/e = 410/412/414$ (1/2/1%; M^+ , Br_2 -Isotopenmuster), 58 (Basispeak; $[CH_2=N(CH_3)_2]^+$). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.6–2.5$ (m; 4H, CCH_2C und $Alkyl_2NCH_2C$), 2.20 (s; 6H, NCH_3), 3.4–3.8 (m; 2H, $Aryl_2NCH_2C$), 6.7–7.7 (m; 8H, Aromaten-H).

$C_{17}H_{20}Br_2N_2$ (412.2) Ber. C 49.54 H 4.89 Br 38.77 N 6.80
Gef. C 49.5 H 4.9 Br 38.6 N 6.9

N,N-Bis(2-Bromphenyl)-*N',N'*-diethyl-1,3-propandiamin (**10b**): Analog **10a** aus 32.7 g (0.1 mol) **9a** in 80 ml Benzol mit 5.1 g (0.13 mol) Natriumamid, suspendiert in 50 ml Toluol, und nachfolgendes Zutropfen von 22.4 g (0.15 mol) 3-Chlor-*N,N*-diethylpropylamin in 100 ml Toluol. Nach zweimaliger Destillation i. Vak. über eine Vigreux-Kolonnen beträgt die Ausb. 33.9 g (77%); farbloses Öl, Sdp. 150–152°C/0.01 Torr. – MS: $m/e = 438/440/442$ (9/17/9%; M^+ , Br_2 -Isotopenmuster), 86 (Basispeak; $[CH_2=N(C_2H_5)_2]^+$). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.92$ (t, $J \approx 7$ Hz; 6H, CCH_3), 1.4–2.0 (m; 2H, CCH_2C), 2.2–2.7 (m + q; 6H, $Alkyl_2NCH_2C$), 3.4–3.8 (m; 2H, $Aryl_2NCH_2C$), 6.7–7.7 (m; 8H, Aromaten-H).

$C_{19}H_{24}Br_2N_2$ (440.2) Ber. C 51.84 H 5.49 Br 36.30 N 6.36
Gef. C 52.4 H 5.7 Br 35.8 N 6.3

N,N-Bis(2-chlorphenyl)-*N',N'*-dimethyl-1,3-propandiamin (**10c**): Analog **10a** aus 23.8 g (0.1 mol) **9b** in 80 ml Benzol mit 5.1 g (0.13 mol) Natriumamid, suspendiert in 50 ml Toluol, und nachfolgendes Zutropfen von 18.2 g (0.15 mol) 3-Chlor-*N,N*-dimethylpropylamin in 100 ml Toluol. Nach Fraktionierung über eine kurze Vigreux-Kolonnen und einmaligem Umkristallisieren des erstarrten Destillats aus Petrolether beträgt die Ausb. 27.8 g (86%); farblose Kristalle, Schmp. 31°C. – MS: $m/e = 322/324/326$ (1/<1/<1%; M^+ , Cl_2 -Isotopenmuster), 58 Basispeak; $[CH_2=N(CH_3)_2]^+$. – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.6–2.5$ (m; 4H, CCH_2C und $Alkyl_2NCH_2C$), 2.18 (s; 6H, NCH_3), 3.4–3.8 (m; 2H, $Aryl_2NCH_2C$), 6.6–7.3 (m; 8H, Aromaten-H).

$C_{17}H_{20}Cl_2N_2$ (323.3) Ber. C 63.16 H 6.24 Cl 21.93 N 8.67
Gef. C 63.1 H 6.2 Cl 22.5 N 8.9

N-(2-Brom-5-chlorphenyl)-*N*-(2-bromphenyl)-*N',N'*-dimethyl-1,3-propandiamin (**10d**): Analog **10a** aus 25.3 g (0.07 mol) **9c** in 80 ml Benzol mit 5.1 g (0.13 mol) Natriumamid, suspendiert in 50 ml Toluol, und anschließendes Zutropfen von 18.2 g (0.15 mol) 3-Chlor-*N,N*-dimethylpropylamin in 100 ml Toluol. Nach Destillation und einmaligem Umkristallisieren aus Petrolether be-

trägt die Ausb. 23.8 g (76%); farblose Kristalle, Schmp. 98 °C. – MS: $m/e = 444/446/448/450$ (alle < 1%; M^+ , Br₂Cl-Isotopenmuster), 58 (Basispeak; $[\text{CH}_2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.6\text{--}2.5$ (m; 4H, CCH₂C und Alkyl₂NCH₂C), 2.18 (m; 6H, NCH₃), 3.4–3.8 (m; 2H, Aryl₂NCH₂C), 6.6–7.6 (m; 7H, Aromaten-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{ClN}_2$ (446.6) Ber. C 45.72 H 4.29 Br/Cl 43.72 N 6.27
Gef. C 45.6 H 4.3 Br/Cl 43.2 N 6.1

10-(3-Dimethylaminopropyl)-9,9-dimethyl-9-silaacridan (Sila-Dimetacrin, **3a**)

a) Zu einer Lösung von 30.9 g (75 mmol) **10a** in 225 ml Ether tropft man bei 0 °C unter Rühren 0.15 mol *n*-Butyllithium als 15proz. Lösung in *n*-Hexan, rührt 1 h bei dieser Temp. weiter, wobei das metallierte Produkt teilweise als farbloser, feinkristalliner Niederschlag ausfällt. Dann tropft man bei ca. 20 °C eine Lösung von 9.68 g (75 mmol) Dichlor(dimethyl)silan in 75 ml Ether hinzu, rührt noch 15 h bei dieser Temp. und 1 h unter Rückfluß, filtriert das ausgefallene LiCl über eine Umkehrfritte ab und befreit das Filtrat durch Destillation vom Lösungsmittel. Man nimmt den zähflüssigen Rückstand in Ether auf, extrahiert mit 50 ml 0.2 N NaOH, wäscht die etherische Lösung mit wenig Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab. Aus dem Rückstand isoliert man das Sila-Dimetacrin (**3a**) durch Säulenchromatographie (Kieselgel Merck 7734, Aktivitätsstufe 2–3 nach Brockmann/Schodder; 10–15 g pro 1 g Substanzgemisch), indem man zunächst mehrere Stunden mit Petrolether voreluert und dann **3a** durch Elution mit Petrolether/Ether (1 : 4) gewinnt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. destilliert man den Rückstand über eine Vigreux-Kolonnen bei 0.3 Torr und 160–165 °C; Ausb. 16.3 g (70%).

b) Zu einem unter Rückfluß siedenden Gemisch von 6.0 g (0.26 mol) Natrium (Überschuß) und 400 ml Toluol tropft man unter Rühren eine Lösung von 6.45 g (50 mmol) Dichlor(dimethyl)silan und 16.16 g (50 mmol) **10c** in 500 ml Toluol. Man rührt noch 2 h unter Rückfluß weiter, filtriert die festen Bestandteile ab, verdampft das Toluol i. Vak. und isoliert **3a** aus dem Rückstand wie bei a) durch Säulenchromatographie und anschließende Vakuumdestillation bei 0.3 Torr und 160–165 °C. Ausb. 4.7 g (30%) zähflüssiges, farbloses Öl, Sdp. 160–165 °C/0.3 Torr. – MS: $m/e = 310$ (88%; M^+), 85 (Basispeak; $[\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$). – ¹H-NMR (CCl₄): $\delta = 0.40$ (s; 6H, SiCH₃), 1.7–2.4 (m; 4H, CCH₂C und Alkyl₂NCH₂C), 2.13 (s; 6H, NCH₃), 3.9–4.2 (m; 2H, Aryl₂NCH₂C), 6.7–7.4 (m; 8H, Aromaten-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{Si}$ (310.5) Ber. C 73.49 H 8.44 N 9.02 Si 9.05
Gef. C 73.0 H 8.3 N 9.1 Si 8.9

10-(3-Diethylaminopropyl)-9,9-dimethyl-9-silaacridan (**3b**): Analog **3a** (Methode a) aus 22.01 g (50 mmol) **10b** in 150 ml Ether mit 0.1 mol *n*-Butyllithium (15proz. Lösung in *n*-Hexan) und nachfolgendes Zutropfen von 6.45 g (50 mmol) Dichlor(dimethyl)silan in 50 ml Ether. Aufarbeitung und Reinigung wie für **3a**; Ausb. 11.7 g (69%) farbloses Öl, Sdp. 155–157 °C/0.02 Torr. – MS: $m/e = 338$ (53%; M^+), 113 (Basispeak; $[\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]^+$). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.43$ (s; 6H, SiCH₃), 0.97 (t, $J \approx 7$ Hz; 6H, CCH₃), 1.6–2.2 (m; 2H, CCH₂C), 2.2–2.7 (m + q; 6H, Alkyl₂NCH₂C), 3.9–4.2 (m; 2H, Aryl₂NCH₂C), 6.8–7.5 (m; 8H, Aromaten-H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{Si}$ (338.6) Ber. C 74.50 H 8.93 N 8.27 Si 8.30
Gef. C 74.6 H 9.1 N 7.9 Si 8.1

3-Chlor-10-(3-dimethylaminopropyl)-9,9-dimethyl-9-silaacridan (**3c**): Analog **3a** (Methode a) aus 22.33 g (50 mmol) **10d** in 150 ml Ether mit 0.1 mol *n*-Butyllithium (15proz. Lösung in *n*-Hexan) und nachfolgendes Zutropfen von 6.45 g (50 mmol) Dichlor(dimethyl)silan in 50 ml Ether. Aufarbeitung und Reinigung wie für **3a**. Ausb. 10.9 g (63%) farbloses Öl, Sdp. 147–150 °C/0.01 Torr. – MS: $m/e = 344/346$ (81/31%; Cl-Isotopenmuster), 58 (Basispeak; $[\text{CH}_2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$). – ¹H-

NMR (CCl₄): δ = 0.40 (s; 6H, SiCH₃), 1.6–2.4 (m; 4H, CCH₂C und Alkyl₂NCH₂C), 2.15 (s; 6H, NCH₃), 3.9–4.2 (m; 2H, Aryl₂NCH₂C), 6.7–7.5 (m; 7H, Aromaten-H).

C₁₉H₂₅ClN₂Si (345.0) Ber. C 66.16 H 7.30 Cl 10.28 N 8.12 Si 8.14

Gef. C 66.5 H 7.4 Cl 10.1 N 8.1 Si 8.0

-
- 1) 22. Mitt.: R. Tacke, M. Strecker und R. Niedner, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 387.
- 2) Mit Auszügen aus der Diplomarbeit (1975) und der Dissertation (1978) von D. Wiese, Techn. Univ. Braunschweig.
- 3) Vorläufige Mitteilungen über Teilgebiete: ^{3a)} U. Wannagat, Jahrbuch der Akademie der Wissenschaften Göttingen 1976, S. 78–104, Vandenhoeck und Ruprecht. – ^{3b)} U. Wannagat in Biochemistry of Silicon and Related Problems (G. Bendz und I. Lindqvist), S. 447–472, Plenum Press, New York – London 1978. – ^{3c)} R. Tacke und U. Wannagat, Fortschr. Chem. Forsch. (Top. Curr. Chem.) **84**, 1 (1979).
- 4) D. Bente, H. Hippus, W. Pöldinger und K. Stach, Arzneim.-Forsch. **14**, 486 (1964).
- 5) K. Stach und W. Pöldinger, Fortschr. Arzneim.-Forsch. **9**, 129 (1966).
- 6) M. Wilhelm und R. Kuhn, Pharmakopsychiatr. Neuro-Psychopharmakol. **3**, 317 (1970).
- 7) M. Wilhelm, Pharm. J. **1975**, 414.
- 8) E. R. Corey und J. Y. Corey, Acta Crystallogr., Sect. B **32**, 2025 (1976).
- 9) E. R. Corey, J. Y. Corey und W. F. Paton, Acta Crystallogr., Sect. B **33**, 1254 (1977).
- 10) J. Y. Corey, I. P. Paton und D. M. Rankin, J. Organomet. Chem. **139**, 1 (1977).
- 11) J. Y. Corey, M. J. Dye, R. L. Farrell und M. V. Mitchell, J. Organomet. Chem. **153**, 127 (1978).
- 12) J. Y. Corey und R. L. Farrell, J. Organomet. Chem. **153**, 15 (1978).
- 13) I. Molnar und Th. Wagner-Jauregg, Helv. Chim. Acta **48**, 1782 (1965).
- 14) H. Gilman und D. Wittenberg, J. Am. Chem. Soc. **79**, 6339 (1957).
- 15) D. Wittenberg, H. A. McNinch und H. Gilman, J. Am. Chem. Soc. **80**, 5418 (1958).
- 16–20) H. Gilman und E. A. Zuech, Chem. Ind. (London) **1958**, 1227; J. Org. Chem. **24**, 1394 (1959); **26**, 2013 und 3481 (1961); J. Am. Chem. Soc. **82**, 2522 (1960).
- 21) F. Möller, in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. XI/2, S. 12, Thieme, Stuttgart 1958.
- 22) F. D. Chattaway und J. M. Wadmore, J. Chem. Soc. **81**, 984 (1902).
- 23) E. R. H. Jones und F. G. Mann, J. Chem. Soc. **1956**, 786.
- 24) A. W. Chapman und C. H. Perrott, J. Chem. Soc. **1932**, 1775.
- 25) W. O. Lukaszewitsch, Anilinokras. Prom. **5**, 193 (1935) [Chem. Zentralbl. **1936** I, 1858].
- 26) R. C. Shah und V. R. Heeramaneck, J. Chem. Soc. **1936**, 428.
- 27) U. Koke, Techn. Univ. Braunschweig, persönliche Mitteilung; F. Hoffmeister, Pharma-Forschungszentrum Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld, persönliche Mitteilung.
- 28) D. Wiese, R. Tacke, U. Wannagat, G. Struckmeier, T. Debaerdemaeker und U. Thewalt, Veröffentlichung in Vorbereitung.
- 29) Organikum, 9. Aufl., S. 578, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1970.

[79/80]