

auch weniger stark als die freie Base, zu verlängern vermag. Ebenfalls konnte ein signifikant positiv inotroper Effekt nachgewiesen werden.

Experimenteller Teil

Sämtliche Arbeitsschritte müssen unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt werden.

Zur Darstellung der quartären Ammoniumverbindungen 1–10 gibt man unter Rühren zu jeweils 5 mMol der Basen A–E in 15 ml CH_3CN eine Lösung von 5 g (0,035 Mol) CH_3J , 3,8 g (0,04 Mol) CH_3Br bzw. 2 g (0,04 Mol) CH_3Cl in jeweils 20 ml CH_3CN . Man rührt 1 Std. bei 20° , erhitzt 1,5 Std. unter schwachem Rückfluß, läßt auf 20° abkühlen, dampft bei dieser Temperatur i. Vak. bis zur Trockne ein, stellt eine bei etwa $30\text{--}35^\circ$ gesättigte Lösung des festen Rohproduktes in CH_3CN her und läßt diese bei -20° stehen, bis die Salze auskristallisiert sind. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus CH_3CN und anschließendem Trocknen der Kristalle bei 20° i. Hochvak. fallen die gewünschten Verbindungen in analysenreiner Form an. Ausb. 72–83 %.

Unser Dank gilt dem Verband der Chemischen Industrie, Frankfurt/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 pharmakologische Überprüfung der neu dargestellten Verbindungen.

Anschrift: Dr. R. Tacke, Pockelsstraße 4, D-3300 Braunschweig.

[Ph 768]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 719–728 (1977)

Reinhold Tacke

Sila-Pharmaka, 8. Mitt.¹⁾

Sila-Analoga des Meflophenhydramins

Aus dem Institut für Anorganische Chemie der Technischen Universität Braunschweig
(Eingegangen am 24. September 1976)

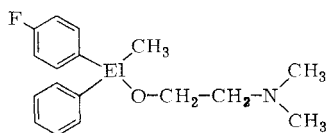
Die Sila-Analoga A, B, C des Antihistaminikums Meflophenhydramin, sowie die Derivate D und E, das Hydrolyseprodukt 8 und die Vorstufen 3–7 wurden dargestellt. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften aller Verbindungen und das pharmakologische Verhalten von A–D und 8 wurden untersucht.

1 7. Mitt.: R. Tacke und U. Wannagat, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 714 (1977).

Sila-analogues of Meflophenhydramine

Sila-analogues **A**, **B**, **C** of the antihistamine meflophenhydramine as well as the derivatives **D** and **E**, the product of hydrolysis **8** and the precursors **3–7** were synthesized. The chemical and physical properties and the pharmacological behaviour of **A–D** and **8** are described.

Die vorliegende Arbeit ist ein weiteres Glied einer Reihe von Untersuchungen, die sich mit der Synthese und den Eigenschaften von Sila-Pharmaka beschäftigen. Im Vordergrund dieses jungen, bis jetzt nur wenig bearbeiteten interdisziplinären Forschungsgebietes, steht die Frage nach dem Einfluß einer Sila-Substitution – durchgeführt an einer zentralen Stelle einer bekannten biotropen Struktur – auf die pharmakologische Aktivität einer solchen Verbindung. In Fortführung unserer bisherigen Untersuchungen auf dem Gebiet der Sila-Antihistaminika^{2–4)} vom Benzhydryläther-Typ und ihrer Derivate^{5–7)} wurden erstmalig das Sila-Meflophenhydramin (**A**: El = Si) sowie einige seiner Derivate **B–E** dargestellt und pharmakologisch untersucht. Besonderes Augenmerk wurde auf das Phänomen der Hydrolyse und die daran geknüpften pharmakologischen Effekte gerichtet.



Meflophenhydramin und
Sila-Analogon

El = C, Si

Das Antihistaminikum Meflophenhydramin (El = C) wurde, von $p\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{-CO-CH}_3$ ausgehend, durch Grignardierung mit $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$, Metallierung des entsprechenden Alkohols mit NaNH_2 und anschließende NaCl -Eliminierung mit 1-Chlor-2-dimethylaminoäthan dargestellt⁸⁾.

Zur Synthese des Sila-Meflophenhydramins wurden völlig andere Wege beschritten. Zunächst erfolgte die Darstellung der Schlüsselverbindungen **4** und **6**. Dies gelang auf jeweils zwei Wegen: Ausgehend von Methyltrichlorsilan wurde durch Grignardierung (Rk.1) mit $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ zunächst **1** dargestellt, das durch Umsetzung (Rk.2) mit $p\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ **4** ergab. Ebenso wurde durch Grignardierung (Rk.3) von Methyltrichlorsilan mit $p\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ zunächst **3** und durch weitere Reaktion (Rk.4) mit $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ schließlich **4** erhalten.

2 R. Tacke und U. Wannagat, Monatsh. Chem. 106, 1005 (1975).

3 R. Tacke und U. Wannagat, Monatsh. Chem. 107, 111 (1976).

4 R. Tacke und U. Wannagat, Monatsh. Chem. 107, 439, (1976).

5 R. Tacke und U. Wannagat, Monatsh. Chem. 107, 449 (1976).

6 R. Tacke und U. Wannagat, Monatsh. Chem. 107, 1265 (1976).

7 R. Tacke und U. Wannagat, Monatsh. Chem. 107, 1271 (1976).

8 L. Novák und M. Protiva, Collect. Czech. Chem. Commun. 24, 3966 (1959).

Das Hydridosilan **6** wurde, ausgehend von Methylchlorosilan, ebenfalls durch Grignardreaktion mit $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ und $p\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ über Rkk. (5 u. 6) bzw. Rkk. (7 u. 8) dargestellt.

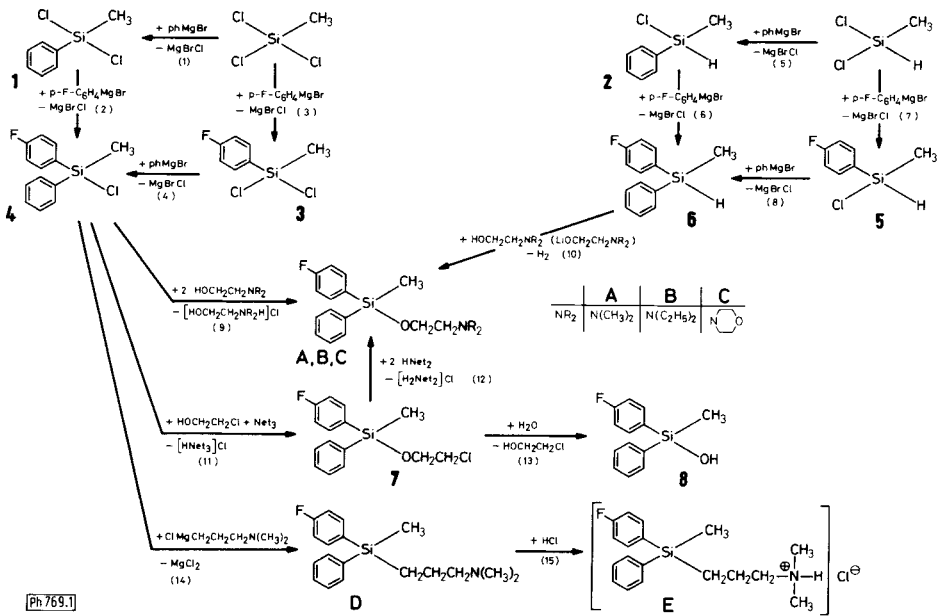


Abb. 1: Zur Darstellung des Sila-Meflophenhydramins (A), seiner Derivate B–E und des Hydrolyseproduktes 8.

Die Synthese des Sila-Meflophenhydramins (A) erfolgte gemäß Rk. (9) durch Umsetzung von **4** mit 2-Dimethylaminoethanol (in Gegenwart eines Überschusses des Aminoalkohols als HCl-Fänger) bzw. gemäß Rk. (10) durch Reaktion von **6** mit einem Überschuß von 2-Dimethylaminoethanol (in Gegenwart katalytischer Mengen des entspr. Lithiumalkoxids) unter Wasserstoffentwicklung. Völlig analog erfolgte nach Rkk. (9 u. 10) die Darstellung der Homologen B und C.

Ein weiteres Verfahren zur Synthese von basischen Sila-benzhydryläthern konnte erstmalig am Beispiel von Rkk. (11 u. 12) gezeigt werden. Ausgehend von **4** wurde durch Reaktion (Rk. 11) mit 2-Chloräthanol in Gegenwart von $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ zunächst **7** dargestellt, das sich dann mit einem Überschuß von $\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ im Bombenrohr zu B umsetzen ließ (Rk. 12). Aus **7** konnte durch Hydrolyse auch das Silanol **8** erhalten werden (Rk. 13). Die Synthese des isoelektronischen Derivates D vom Sila-Meflo-

phenhydramin gelang durch Umsetzung (Rk.14) von **4** mit 3-Dimethylaminopropylmagnesiumchlorid.

Das Hydrochlorid **E** wurde unter definierten Bedingungen gemäß Rk.(15) durch Umsetzung mit stöchiometrischen Mengen HCl dargestellt. Eine Spaltung der Si–C-Bindung wurde dabei nicht beobachtet.

Mit Ausnahme von **1**, **2**, **3** und **5** waren alle Verbindungen bisher unbekannt. Die Vorstufen **1** und **2** sind bereits gut charakterisiert und mehrfach beschrieben worden⁹⁾. **3** und **5** kennt man ebenfalls, jedoch weichen die in der Literatur publizierten physikalischen Daten von unseren Meßwerten (Tab. 1) etwas ab, die an hochreinen Substanzen (durch Drehbandkolonnen-Destillation gereinigt) bestimmt wurden. **3** und **5** wurden durch Umsetzung von CH_3SiCl_3 bzw. $\text{CH}_3\text{SiHCl}_2$ mit $p\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ erhalten¹⁰⁾.

3 wurde außerdem durch eine HCl-Kondensation¹¹⁾ bei $550\text{--}650^\circ$ aus $p\text{-FC}_6\text{H}_4\text{Cl}$ und $\text{CH}_3\text{SiHCl}_2$, sowie durch eine katalytische Dehydrokondensation¹²⁾ von $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$ und $\text{CH}_3\text{SiHCl}_2$ dargestellt.

Die Vorstufen **3–7** sind wasserklare, ihrer Si–Cl-, Si–H- bzw. Si–OC-Gruppierungen wegen hydrolyseempfindliche Flüssigkeiten, die sich gut in den üblichen inerten organischen Solventien lösen. Während **3**, **4** und **5** an der Luft etwas rauchen (SiCl), sind **6** (SiH) und **7** (SiOC) an der Luft stabil und lassen sich gut handhaben.

Die Sila-Pharmaka **A–D** sind wasserklare, ölige Flüssigkeiten, die sich ebenfalls gut in den gängigen organischen Solventien lösen. Im Gegensatz zum Hydrochlorid **E** ist die Löslichkeit der Basen **A–D** in Wasser sehr schlecht; beim Zusammengeben der Verbindungen mit H_2O kommt es zur Ausbildung von Zweiphasen-Systemen. Durch Eintragen äthanolischer Lösungen der Verbindungen in Tyrode gelang es jedoch, für pharmakologische Untersuchungen geeignete, verdünnte wäßrige Lösungen herzustellen.

Zur Strukturermittlung der neu dargestellten Verbindungen wurden neben den Elementaranalysen (Tab. 1) vor allem $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Tab. 2) und Massenspektren herangezogen. Die Kernresonanzdaten liegen im Erwartungsbereich und vermögen die einzelnen Strukturelemente der Verbindungen gut widerzuspiegeln. In den MS-Spektren finden sich die Molekülionen M^+ , sowie die charakteristischen Fragmente ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$). Strukturbeweisend für **A–D** sind fernerhin die aus einer α -Spaltung resultierenden

9 V. Bažant, J. Hetflejš, V. Chvalovský, J. Joklík, O. Kruchňa, J. Rathouský und J. Schraml, Handbook of Organosilicon Compounds, Vol.2, S. 254 u. S. 256, Marcel Dekker, Inc., New York 1973.

10 K.A. Andrianov, I.A. Zubkov, K.P. Grinevich, Z.S. Shashkova und M.A. Klejnovskaya, Zh. Obshch. Khim. 30, 3380 (1960); C.A. 55, 18638 (1961).

11 V.A. Ponomarenko, A.D. Snegova und I.A. Sergeev, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. 1965, 1684; C.A. 64, 3586 (1966).

12 E.P. Mikheev, A.L. Klebanskii, G.N. Mal'nova und K.K. Popkov, Plast. Massy 1961, 19; C. A. 56, 494 (1962).

Tabelle 1: Physikalische und elementaranalytische Daten von 3–8 sowie A–E

Verbindg.	Summen- formel	Molgew. ber.	Sdp. ^a	(Torr)	²⁰ n _D	D ₄ ²⁰	C		H	
							Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
3	C ₇ H ₇ Cl ₂ FSi	209,12	88 ^b	20	1,4992 ^b	1,2525 ^b	40,21	40,10	3,37	3,35
4	C ₁₃ H ₁₂ ClFSi	250,78	95	0,4	1,5579	1,1691	62,26	61,98	4,82	4,78
5	C ₇ H ₈ ClFSi	174,68	67 ^c	16	1,4962 ^c	1,1357 ^c	48,13	48,05	4,62	4,52
6	C ₁₃ H ₁₃ FSi	216,33	99	1,5	1,5532	1,0607	72,18	72,25	6,06	5,91
7	C ₁₅ H ₁₆ ClFOSi	294,83	136	1	1,5438	1,1654	61,11	62,11	5,47	5,77
8	C ₁₃ H ₁₃ FOSi	232,33	Schmp. 36–37,5°	—	—	—	67,21	67,96	5,64	5,64
A	C ₁₇ H ₂₂ FNOSi	303,45	138–139	1	1,5270	1,0554	67,29	67,62	7,31	7,28
B	C ₁₉ H ₂₆ FNOSi	331,51	160–161	2	1,5200	1,0328	68,84	69,24	7,91	7,93
C	C ₁₉ H ₂₄ FNO ₂ Si	345,48	176–177	0,8	1,5405	1,1192	66,05	66,08	7,00	7,28
D	C ₁₈ H ₂₄ FNSi	301,48	122–123	0,3	1,5370	1,0198	71,71	71,81	8,02	8,10
E	C ₁₈ H ₂₅ ClFNSi	337,95	Schmp. 146–147°	—	—	—	63,97	64,33	7,46	7,64

a Bestätigt durch Molekulation im Massenspektrum (für 3–D).

b Lit.¹⁰⁾: Sdp. 196–198°, ²⁰n_D 1,5050, D₂₀ 1,2502.c Lit.¹⁰⁾: Sdp. 177–178°, ²⁰n_D 1,4960, D₂₀ 1,1149.

Tabelle 2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 3–8 sowie A–E.

Verbdg.	δ	Multipli- zität	rel. Intens.	Zuordnung	Verbdg.	δ	Multipli- zität	rel. Intens.	Zuordnung
3	0,97 6,7–7,7	s m	3 4	SiCH_3 $\text{SiC}_6\text{H}_4\text{F}$	B	0,60 0,94	s t	3 6	SiCH_3 CCH_3
4	0,85 6,8–7,8	s m	3 9	SiCH_3 SiC_6H_5 , $\text{SiC}_6\text{H}_4\text{F}$		2,46 2,57	q t	6 }	$\text{N}(\text{CH}_2\text{C})_2$ CCH_2N
5	0,72 5,25 6,7–7,8	d q m	3 1 4	SiCH_3 SiH $\text{SiC}_6\text{H}_4\text{F}$	C	3,71 6,7–7,7 0,59	t m s	2 9 3	OCH_2C SiC_6H_5 , $\text{SiC}_6\text{H}_4\text{F}$ SiCH_3
6	0,58 4,93 6,7–7,7	d q m	3 1 9	SiCH_3 SiH SiC_6H_5 , $\text{SiC}_6\text{H}_4\text{F}$		2,1–2,6 3,3–3,9 6,7–7,7	m m m	6 6 9	CCH_2N , $(\text{NCH}_2\text{C})_2$ OCH_2N , $(\text{CCH}_2\text{O})_2$ SiC_6H_5 , $\text{SiC}_6\text{H}_4\text{F}$
7	0,62 3,3–4,0 6,8–7,8	s m m	3 4 9	SiCH_3 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ SiC_6H_5 , $\text{SiC}_6\text{H}_4\text{F}$	D	0,52 0,8–1,8 2,09	s m s	3 4 8	SiCH_3 $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ $\text{N}(\text{CH}_3)_2$
8	0,36 1,3 6,7–7,7	s s a) m	3 1 9	SiCH_3 OH SiC_6H_5 , $\text{SiC}_6\text{H}_4\text{F}$	E	2,0–2,4 6,8–7,7 0,60	m b) m s	9 3 4	CCH_2N SiC_6H_5 , $\text{SiC}_6\text{H}_4\text{F}$ SiCH_3
A	0,56 2,09 2,35 3,68 6,7–7,7	s s t t m	3 6 2 2 9	SiCH_3 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ CCH_2N OCH_2C SiC_6H_5 , $\text{SiC}_6\text{H}_4\text{F}$		0,8–2,2 2,7–3,3 2,78 6,8–7,7	m m b) s m	8 }	$\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ CCH_2N $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ SiC_6H_5 , $\text{SiC}_6\text{H}_4\text{F}$

a) Verbreitertes Signal, nicht ganz lagekonstant.

b) Nicht genau vermessbar, da überlagert vom NCH_3 -Singulett.Chemische Verschiebung in δ [ppm]; Lösungsmittel: CCl_4 (bzw. CDCl_3 für 5, 6 und E); Standard intern: TMS

Formelbild 1: Zur Darstellung des Sila-Meflophenhydramins (A), seiner Derivate B–E und des Hydrolyseproduktes 8.

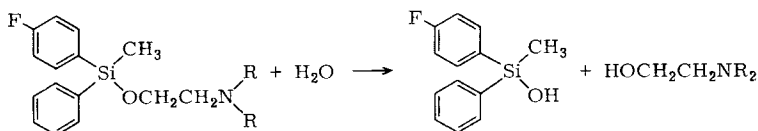
Bruchstücke $\text{CH}_2=\text{NR}_2^+$, die zusammen mit den $(\text{M}^+ - \text{CH}_3)$ -Fragmenten die intensitätsstärksten Peaks in den MS-Spektren liefern.

Im MS-Spektrum von **8** finden sich zusätzlich Signale, die auf das zu **8** korrespondierende Disiloxan hindeuten, das sich durch Kondensation beim Aufheizen der Probe gebildet haben könnte. Die Silanolstruktur von **8** konnte aber zusätzlich durch die charakteristische Valenzschwingung der nicht assoziierten O–H-Gruppe bei 3690 cm^{-1} (gemessen in CCl_4) sichergestellt werden.

Pharmakologie

Die pharmakologischen Untersuchungen wurden am Institut für Pharmakologie u. Toxikologie der Technischen Universität Braunschweig von *U. Koke*, *N. Reuter* und *F. Meyer* durchgeführt.

In vitro-Versuche mit **A**, **B** und **C** am isolierten Meerschweinchenileum ergaben, daß die neuen Sila-Pharmaka sowohl histaminolytische als auch anticholinerge und muskulotrop spasmolytische Eigenschaften besitzen, wobei die erstgenannte Wirkqualität stets am stärksten ausgeprägt ist. Diese Befunde decken sich mit den an analogen C-Verbindungen und weiteren Sila-benzhydryläthern¹³⁾ gemachten Erfahrungen. Aufgrund der Hydrolyse an der Si–OC-Bindung nimmt die Wirkung von **A**, **B** und **C** rasch ab und ist nach etwa 30 Min. vollständig verschwunden, da die Bruchstücke, das Silanol **8** und die dazugehörigen Äthanolamine, in dem untersuchten Dosisbereich keine Wirkung am Ileum zeigen. Die C-Muttersubstanz Meflophenhydramin und das isoelektronische Derivat **D** des Sila-Meflophenhydramins (**D** wirkt insgesamt schwächer als **A–C**) besitzen unter den gleichen Bedingungen eine über mehrere Stunden anhaltende Wirkung, da sie hydrolytisch stabil sind.



A–D erwiesen sich in vitro auch am linken Meerschweinchenvorhof aktiv. Sie vermögen die funktionelle Refraktärzeit zu verlängern und verhalten sich damit analog den C-Antihistaminika des Benzhydryläther-Typs. **A** besitzt außerdem eine signifikante positiv inotrope Wirkung, der ein indirekt sympathomimetischer Effekt zu Grunde liegt. *Rossée*¹³⁾ konnte bereits früher zeigen, daß das Sila-Meflophenhydramin und Sila-Chlorphenoxamin die Kontraktionskraft des Herzmuskels zu steigern vermögen, während die C-Bezugssubstanz Chlorphenoxamin negativ inotrop wirkt.

13 Dissertation *H.-U. Rossée*, Braunschweig 1974.

Weitere Untersuchungen sollen klären, worauf die positiv inotrope Wirkung des Sila-Meflophenhydramins (sowie analoger Sila-Antihistaminika) zurückzuführen ist. Insbesondere soll die Hypothese überprüft werden, ob die Hydrolyse an der Si-OC-Bindung hiermit im Zusammenhang steht. Es ist bereits bekannt, daß das Hydrolyseprodukt Dimethylaminoäthanol bei höheren Konzentrationen im Organbad positiv inotrop wirkt¹³⁾. Das Silanol-Bruchstück 8 erwies sich dagegen, selbst bei höheren Dosen, am Vorhof als unwirksam.

Es wäre denkbar, daß die Refraktärzeitverlängerung von A hervorgerufen wird, während der positiv inotrope Effekt nicht von A selbst, sondern durch das hydrolytisch entstandene Dimethylaminoäthanol verursacht wird. Der Sila-benzhydriyl-Rest würde dabei nur die Funktion eines Carriers erfüllen, der das hydrophile Dimethylaminoäthanol durch die Zellmembranen an seinen Wirkort schafft, wo dieses nach hydrolytischer Abspaltung seine positiv inotrope Wirkung entfalten könnte.

Sollte tatsächlich ein solcher Wirkmechanismus zu Grunde liegen, so müßte es möglich sein, mit anders strukturierten, genügend lipophilen Silyl-Carriern ebenfalls solche Wirkungen zu erzielen.

Experimenteller Teil

p-Fluorphenyl-methyl-dichlorsilan (3)

Rk.(3). Man tropft bei 20° innerhalb 3–4 Std. unter starkem Rühren eine aus 14,6 g (0,6 gAt) Mg und 105 g (0,6 Mol) $p\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{Br}$ in 400 ml Diäthyläther (=Ä) bereitete Grignardlösung zu 89,7 g (0,6 Mol) CH_3SiCl_3 in 400 ml Ä, rührt 2 1/2 Std. unter Rückfluß weiter, tropft in der Hitze 100 ml THF hinzu, rührt 12 Std. bei 20° weiter, filtriert von den Mg-Salzen, wäscht dreimal mit je 50 ml Petroläther (40–65°) (=PÄ) und filtriert, zieht das Lösungsmittel von den vereinigten Filtraten ab, nimmt den Rückstand in 400 ml PÄ auf, filtriert über Na_2SO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und destilliert fraktionierend i. Vak. zunächst über eine Vigreux-, anschließend über eine Drehband-Kolonne. Ausb. 50,2 g (40 %) 3.

p-Fluorphenyl-methyl-phenyl-chlorsilan (4)

a) Rk. (4). Analog Rk. (3) durch Zutropfen einer aus 14,6 g (0,6 gAt) Mg und 94,2 g (0,6 Mol) $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$ in 400 ml Ä bereiteten Grignardlösung zu 125,5 g (0,6 Mol) 3 in 400 ml A. Analoge Synthese- und Aufarbeitungsbedingungen. Ausb. 67,7 g (45 %) 4.

b) Rk. (2) Analog Rk. (3) durch Zutropfen einer aus 14,6 g (0,6 gAt) Mg und 105 g (0,6 Mol) $p\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{Br}$ in 400 ml Ä bereiteten Grignardlösung zu 114,7 g (0,6 Mol) 1 in 400 ml Ä. Analoge Synthese- und Aufarbeitungsbedingungen. Ausb. 64,4 g (42,8 %) 4.

p-Fluorphenyl-methyl-chlorsilan (5)

Rk. (7). Analog Rk. (3) durch Zutropfen einer aus 14,6 g (0,6 gAt) Mg und 105 g (0,6 Mol) $p\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{Br}$ in 400 ml Ä bereiteten Grignardlösung zu 69 g (0,6 Mol) $\text{CH}_3\text{SiHCl}_2$ in 400 ml Ä. Analoge Synthese- und Aufarbeitungsbedingungen. Ausb. 43,5 g (41,5 %) 5.

p-Fluorphenyl-methyl-phenylsilan (6)

a) Rk. (6). Man tropft innerhalb 1 Std. eine Lösung von 94 g (0,6 Mol) 2 in 150 ml Ä zu einer aus 14,6 g (0,6 gAt) Mg und 105 g (0,6 Mol) $p\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{Br}$ in 350 ml Ä bereiteten Grignardlösung, rührt 2 1/2 Std. unter Rückfluß weiter, tropft in der Hitze 100 ml THF hinzu, refluxiert 2 1/2 weitere Std., rührt anschließend 12 Std. bei 20° weiter, filtriert von den Mg-Salzen, wäscht den

Niederschlag dreimal mit je 50 ml PÄ und filtriert, zieht das Lösungsmittel von den vereinigten Filtraten ab und destilliert zweimal fraktionierend i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. Ausb. 108,4 g (83,5 %) 6.

b) Rk. (8). Analog Rk. (6) durch Zutropfen einer Lösung von 104,8 g (0,6 Mol) 5 in 150 ml Ä zu einer aus 14,6 g (0,6 gAt) Mg und 94,2 g (0,6 Mol) C_6H_5Br in 350 ml Ä bereiteten Grignardlösung. Analoge Synthese- und Aufarbeitungsbedingungen. Ausb. 111,6 g (86 %) 6.

p-Fluorphenyl-methyl-phenyl-(2-chloräthoxy)silan (7)

Rk. (11). Man tropft bei 20° unter starkem Rühren innerhalb 1 1/2 Std. eine Lösung von 100,3 g (0,4 Mol) 4 in 500 ml PÄ zu einer Lösung von 32,2 g (0,4 Mol) $ClCH_2CH_2OH$ und 121,4 g (1,2 Mol) $(C_2H_5)_3N$ in 500 ml PÄ, rührt 2 Std. bei 20° weiter, kocht 4 Std. unter Rückfluß, läßt langsam auf 20° abkühlen, filtriert vom ausgefallenen $(C_2H_5)_3N \cdot HCl$, wäscht den Niederschlag zweimal mit je 100 ml PÄ und filtriert, zieht das Lösungsmittel von den vereinigten Filtraten ab und destilliert den Rückstand zweimal i. Ölpumpenvak. über eine Vigreux-Kolonne. Ausb. 97,7 g (83 %) 7.

p-Fluorphenyl-methyl-phenylsilanol (8)

Rk. (13). Man versetzt eine Lösung von 11 g (0,0373 Mol) 7 in 60 ml Äthanol mit 40 ml H_2O , kocht 3 Std. unter Rückfluß, engt die Lösung bei etwa 20° i. Vak. auf die Hälfte des Vol. ein, extrahiert den Rückstand dreimal mit je 50 ml PÄ, vereinigt die Extrakte und trocknet sie über Na_2SO_4 . Aus der eingengten Lösung kristallisieren im Tiefkühlschrank 6 g (Ausb. 69,2 %) analysenreines 8. Weiteres 8 verbleibt mit nicht umgesetztem 7 in der Mutterlauge.

N,N-Dimethyl-2-(p-fluorphenyl-methyl-phenylsilyloxy)-äthylamin (Sila-Meflophenhydramin, A)

a) Rk. (9). Man tropft bei 20° innerhalb 1 1/2 Std. unter starkem Rühren eine Lösung von 25,1 g (0,1 Mol) 4 in 175 ml PÄ zu einer Lösung von 53,5 g (0,6 Mol) 2-Dimethylaminoäthanol in 250 ml PÄ, rührt 1 Std. bei 20°, 4 Std. unter Rückfluß weiter, filtriert vom ausgefallenen Hydrochlorid, zieht das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand zweimal i. Ölpumpenvak. über eine Vigreux-Kolonne. Finden sich nach der 1. Destillation Hydrochloridreste im Destillat, so nimmt man in 200 ml PÄ auf, läßt einige Std. stehen, filtriert über eine etwa 1 cm dicke Schicht von wasserfr. Na_2SO_4 von den Salzresten, zieht das Lösungsmittel ab und führt erst dann die 2. Destillation durch. Ausb. 22 g (72,5 %) A.

b) Rk. (10). Man löst 21,6 g (0,1 Mol) 6 und etwa 18 g (0,2 Mol) 2-Dimethylaminoäthanol in 35 ml PÄ, gibt etwa 0,3 g einer 15 proz. Lösung von Butyllithium in Hexan hinzu, rührt 1 Std. bei 20°, dann 5 Std. unter Rückfluß, bis die H_2 -Entwicklung aufhört und destilliert anschließend zweimal fraktionierend i. Ölpumpenvak. über eine Vigreux-Kolonne. Ausb. 27,9 g (92 %) A.

N,N-Diäthyl-2-(p-fluorphenyl-methyl-phenylsilyloxy)-äthylamin (B)

a) Gemäß Rk. (9) in Analogie zur Darstellung von A aus 25,1 g (0,1 Mol) 4 und 70,3 g (0,6 Mol) 2-Diäthylaminoäthanol. Ausb. 24,2 g (73 %) B.

b) Gemäß Rk. (10) in Analogie zur Darstellung von A aus 21,6 g (0,1 Mol) 6 und etwa 23,4 g (0,2 Mol) 2-Diäthylaminoäthanol. Ausb. 31,2 g (94,1 %) B.

c) Rk. (12). Man bringt 8,9 g (0,03 Mol) 7 und 20 g (0,273 Mol) $(C_2H_5)_2NH$ für 27 Std. bei 165° im Bombenrohr zur Reaktion, versetzt das Reaktionsgemisch mit 150 ml PÄ, filtriert vom ausgefallenen $(C_2H_5)_2NH \cdot HCl$, zieht den PÄ und nicht umgesetztes $(C_2H_5)_2NH$ ab und destilliert den Rückstand i. Ölpumpenvak. über eine Vigreux-Kolonne. In der Hauptfraktion finden sich 8,6 g (83 %) B.

N-2-(*p*-Fluorphenyl-methyl-phenylsilyloxy)-äthylmorpholin (C)

a) Gemäß Rk. (9) in Analogie zur Darstellung von A aus 25,1 g (0,1 Mol) 4 und 78,7 g (0,6 Mol) 2-Morpholinoäthanol. An Stelle von PÄ wurde Benzol als Lösungsmittel verwandt. Ausb. 24,2 g (70 %) C.

b) Gemäß Rk. (10) in Analogie zur Darstellung von A aus 21,6 g (0,1 Mol) 6 und etwa 26,2 g (0,2 Mol) 2-Morpholinoäthanol. An Stelle von PÄ wurde Benzol als Lösungsmittel verwandt. Ausb. 31,1 g (90 %) C.

N,N-Dimethyl-3-(*p*-fluorphenyl-methyl-phenylsilyl)-propylamin (D)

Rk. (14). Man tropft bei 20° innerhalb 1 Std. unter starkem Rühren eine aus 2,4 g (0,099 gAt) Mg und 12 g (0,099 Mol) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ in 90 ml THF bereitete Grignardlösung zu 25,1 g (0,1 Mol) 4 in 100 ml Ä und 150 ml PÄ, rührt 12 Std. bei 20°, kocht 1 Std. unter Rückfluß, filtriert vom ausgefallenen MgCl_2 , zieht das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand zweimal fraktionierend i. Ölpumpenvak. über eine Vigreux-Kolonnen. Ausb. 22,4 g (75 %) D.

N,N-Dimethyl-3-(*p*-fluorphenyl-methyl-phenylsilyl)-propylammoniumchlorid (E)

Rk. (15). Man tropft bei 20° unter starkem Rühren eine Lösung von 0,412 g (0,0113 Mol) HCl in etwa 100 ml Ä zu 3,4 g (0,0113 Mol) D in 30 ml absol. Äthanol, läßt 5 Min. stehen und zieht anschließend das Lösungsmittel i. Vak. ab. Nach einiger Zeit kristallisieren 3,7 g (97 %) E aus. Die Verbindung läßt sich aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{Ä}/\text{PÄ}$ gut umkristallisieren (Tiefkühlschrank).

Mein Dank gilt dem Verband der Chemischen Industrie, Frankfurt/Main, für die Unterstützung mit Sachmitteln, der Bayer AG, Leverkusen, für die Überlassung von Chlorsilanen, sowie den Herren U. Koke, Dr. N. Reuter und Prof. Dr. F. Meyer für die pharmakologische Überprüfung der neu dargestellten Verbindungen.