

in *n* Essigsäure und 0.55% Eisen(III)-chlorid in *n* Essigsäure angefärbt. Die Flecke waren unterschiedlich farbig. Mit diesem Reagenz konnten nur die *o*-ständigen Phenolgruppen sichtbar gemacht werden.

Substanz	$R_x^{*)}$	Farbe
Protocatechualdehyd	1.00	blau
3.4-Dihydroxy-acetophenon	1.08	blau
3.4-Dihydroxy-chalkon	0.74—0.77	gelbgrün
3'.4'-Dihydroxy-chalkon	0.70	blaugrün
3.4.4'-Trihydroxy-chalkon	0.96	blaugrün
4.3'.4'-Trihydroxy-chalkon	0.95	blaugrün
3.4.3'.4'-Tetrahydroxy-chalkon	1.03	blaugrün
3.4.3'.4'-Tetrahydroxy-hydrochalkon	0.97	blau

*) R_x , bez. auf Protocatechualdehyd

GEORG L. SZENDEY und SIEGFRIED MUNNES

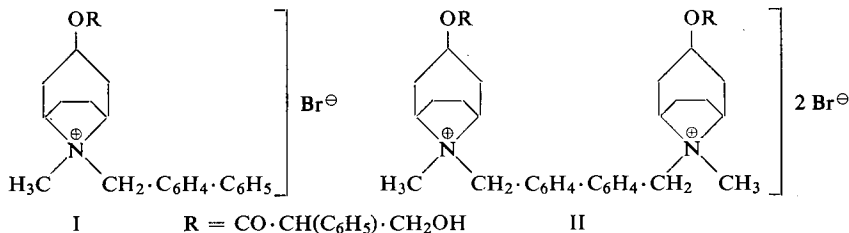
Konstitution und Eigenschaften des Biphenylen-(4.4')-bis-[methyl-atropiniumbromids], einer biquartären Atropinverbindung

Aus den Forschungslaboratorien der Dr. Schwarz Arzneimittelfabrik GmbH,
Monheim bei Düsseldorf

(Eingegangen am 18. Januar 1960)

Bei der Herstellung von *p*-Biphenyl-methyl-atropiniumbromid wurde als Nebenprodukt ein neues, hochtoxisches, biquartäres Atropinderivat isoliert und die Konstitution bewiesen.

Die Versuche, ein Derivat aus der Reihe der synthetischen monoquartären Tropicine mit optimaler synapsenhemmender Wirkung bei gleichzeitiger Senkung der parasympathicolytischen Eigenschaften herzustellen, führten K. NÁDOR und L. GYERMEK¹⁾ zu *p*-Biphenyl-methyl-atropiniumbromid (I), das sich als ausgezeichnetes gan-



¹⁾ K. NÁDOR und L. GYERMEK, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] **57**, 349 [1951]; Acta chim. Acad. Sci. hung. **2**, 95 [1952]; Magy. Tud. Akad. Kémiai Osztályának Közleményei [Ung. Akad. Wiss., Ber. Abt. chem. Wiss.] **32**, 233 [1953].

gliotropes Anticholinergicum erwies²⁾. Bei der Darstellung von I³⁾ aus Atropin und rohem Biphenyl-methylbromid in unseren Laboratorien wurde als Nebenprodukt ein bisher unbekanntes, hochtoxisches⁴⁾ biquartäres Atropinderivat, das Biphenylen-(4,4')-bis-[methyl-atropiniumbromid] (II) papierchromatographisch beobachtet und isoliert.

Frühere Untersuchungen⁵⁾ über die thermische Umwandlung des Atropin→Apoatropin→Belladonnin-Systems, bei denen der papierchromatographische R_F -Wert des Belladonnins unter dem des Atropins lag (s. Tab. 1), zeigten, daß Belladonnin, das thermische Dimerisationsprodukt des Apoatropins, einen stärker polaren Charakter als Atropin bzw. Apoatropin aufweist.

Tab. 1. R_F -Werte. 1: n-Butanol/Eisessig/Wasser (40 : 8 : 20), 2: n-Butanol/Eisessig/Wasser (40 : 2 : 20)

Substanz	Lösungsmittelgemisch	
	1	2
I	0.86	0.72
Atropin	0.67	0.51
II	0.56	0.35
Apoatropin	0.75	—
Belladonnin	0.52	—

Wie Tab. 1 zeigt, besitzt II ähnliche polare Eigenschaften wie Belladonnin. Die Toxizität von II liegt in der gleichen Größenordnung wie die des Apoatropins. Deshalb kam eine Umwandlung von I in eine Verbindung mit apoatropin- bzw. belladonninähnlicher Konstitution in Betracht. Bei der Prüfung dieser Möglichkeit konnte keine oxydierbare (KMnO_4 , Br_2) Doppelbindung nachgewiesen werden. Das Fehlen der thermischen Voraussetzungen bei der Kondensation, weiterhin die Feststellung, daß I 24 Std., auf 180° erhitzt, unverändert blieb, machten diese Umwandlung unwahrscheinlich.

Die Polaritätsanalogie führte dann zu der Arbeitshypothese einer biquartären Konstitution, die durch folgende Überlegung gestützt wurde: II entsteht nur bei der Kondensation des ungereinigten Biphenyl-methylbromids⁶⁾ mit Atropin. Im Biphenylmolekül werden aber bei direkter Substitution (Halogenmethylierung)⁷⁾ vorzugsweise die *p*- und *p,p'*-Derivate gebildet, so daß eine *p,p'*-Biphenylverbindung — in Form eines biquartären Atropiniumsalzes — zu erwarten ist. Elementaranalyse und titrimetrische Molekulargewichtsbestimmung in nichtwäßriger Lösung sprachen auch für eine biquartäre Konstitution, was weiterhin durch die Isolierung des 4,4'-Bis-brommethyl-biphenyls aus dem rohen Biphenyl-methylbromid erhärtet wurde. Der Schmp. $169-172^\circ$ entspricht der Angabe ($169-170^\circ$) einer japanischen Publi-

²⁾ K. NÁDOR und L. GYERMEK, Arzneimittel-Forsch. 8, 336 [1958].

³⁾ Ung. Pat. 143935 und 144335; Dtsch. Bundes-Pat. 1062704 und Amer. Pat. 2833773 (C. A. 1958, 15602).

⁴⁾ Über die pharmakologischen Eigenschaften wird an anderer Stelle berichtet.

⁵⁾ G. SZENDEY und I. BAYER, Acta pharmac. hung. 27, 131 [1957].

⁶⁾ Ung. Pat. 144844.

⁷⁾ R. C. FUSON und C. H. MCKEEVER, Org. Reactions, Bd. I, S. 63, John Wiley & Sons, Inc. New York 1947; J. v. BRAUN, G. IRMISCH und J. NELLES, Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 1471 [1933].

kation⁸⁾ für die obige Verbindung. Die Elementaranalyse stimmt mit der Formel $C_{14}H_{12}Br_2$ überein. Die Kondensation mit Atropin ergab II. Für polarimetrische Untersuchungen wurden auch die Hyoscyaminderivate entspr. I und II hergestellt, die sich aber außer in der optischen Drehung in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften (Löslichkeiten, Papierchromatographie, UV- und IR-Spektren) nicht von den Atropinderivaten unterschieden.

Auch K. NÁDOR isolierte aus dem rohen Biphenyl-methylbromid durch Extraktion mit Benzin eine einheitliche Substanz vom Schmp. 172° ⁹⁾. Die Elementaranalyse stimmte mit der Formel $C_{14}H_{12}Br_2$, eines Bis-brommethyl-biphenyls, gut überein. Bei der Oxydation mit $KMnO_4$ in alkalischem Medium ergab die Verbindung eine Dicarbonsäure, deren Äthylester bei $111-112^\circ$ schmolz. Das entspricht dem Schmelzpunkt (112°) des von O. DOEBNER¹⁰⁾ beschriebenen Biphenyl-dicarbonsäure-(4,4')-äthylesters. Reduktion mit $LiAlH_4$ führte zu einem Carbinol, das sich mit PBr_3 bromieren ließ und eine Bisbrommethylverbindung (Schmp. 172°) lieferte, die mit dem obigen Produkt identisch war. Eine auf anderem Wege hergestellte Biphenyl-dicarbonsäure-(4,4') ergab nach Bromierung dasselbe Produkt. Dadurch ist auf präparativem Wege einwandfrei nachgewiesen, daß die Substanz mit dem Schmp. 172° das 4,4'-Bis-brommethyl-biphenyl ist. Diese Verbindung ergab bei der Umsetzung mit Atropin eine Substanz, deren Elementaranalyse mit der Formel $C_{48}H_{58}Br_2N_2O_6$ der biquartären Verbindung vom Schmp. 239° gut übereinstimmte.

Tab. 2. Molare Extinktionskoeffizienten

Substanz	λ_{min} (m μ)	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	λ_{max} (m μ)	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	Lösungs- mittel
<i>p</i> -Biphenyl- methylbromid	230	4.74	264	21.3	
<i>p,p'</i> -Bis-brom- methyl-biphenyl	233–234	7.26	272	30.7	Methanol
I	228	5.63	258	22.6	
II	230	5.93	262	28.7	
Benzol	—	—	257	0.253	Hexan ¹¹⁾
Biphenyl	222	3.16	246	20.3	

Spektroskopische Beweise: Im Biphenyl besteht über die „Einfachbindung“ hinweg auch eine gewisse Konjugation. Dementsprechend ist die Intensität der längstwelligsten Bande des Biphenyls fast hundertmal größer als im Benzol¹²⁾. Die vorliegenden Extinktionskoeffizienten (Tab. 2) beweisen die Biphenylkonstitution von II eindeutig, und es wird gleichzeitig die Existenz eines Benzyl-atropiniumsalzes ausgeschlossen. Die Einführung von sterisch hindernden *ortho*- bzw. *meta*-Substituenten in das Biphenylmolekül bewirkt eine hypsochrome Verschiebung und Erniedrigung der Absorptionsbanden, im Grenzfall die völlige Entkopplung bis zu der Lage der Banden

⁸⁾ MASAO TOMITA und KOHZO TAKAHASI, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **73**, 760 [1953].

⁹⁾ Persönliche Mitteilung.

¹⁰⁾ Liebigs Ann. Chem. **172**, 121 [1874].

¹¹⁾ K. L. WOLF und W. HEROLD, Z. physik. Chem., Abt. B **13**, 201 [1931]; A. E. GILLAM und D. H. HEY, J. chem. Soc. [London] **1939**, 1170.

¹²⁾ B. EISTERT, Chemismus und Konstitution, S. 164, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1948.

der isolierten Molekülteile¹³⁾. Bei II wird, auch im Vergleich zu I, eine geringe bathochrome „*para*-Verschiebung“ gegenüber dem Biphenyl gefunden, was die *p,p'*-Stellungen der Substituenten beweist.

Die IR-Spektren von I und II zeigen hinsichtlich der Lage ihrer Absorptionsbanden sehr große Ähnlichkeit. Nur im Bereich der γ -Schwingungen (650–900/cm) treten Unterschiede auf. Das Spektrum von II zeigt die verstärkten Banden des 1.4-disubstituierten Benzols bei 867/cm und 840/cm neben denen des monosubstituierten Benzols bei 735/cm und 700/cm. Bei I sind dagegen die Absorptionen des monosubstituierten Benzol-Typs bei 768/cm, 743/cm und 698/cm neben den γ -Schwingungen des 1.4-disubstituierten aromatischen Ringes bei 865/cm und 830/cm verstärkt zu erkennen. Da aber unsubstituiertes Biphenyl im IR-Spektrum nur die Merkmale eines monosubstituierten Benzolringes zeigt (730/cm und 695/cm), spricht das Spektrum von II für das Vorhandensein eines 4.4'-disubstituierten Biphenylrestes.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Brommethylierung des Biphenyls: 12 g *Biphenyl*, 5.5 g *Paraformaldehyd* und 25 g *NaBr* werden mit 25 ccm Eisessig auf 130° erwärmt und unter Rühren mit einem Gemisch von 20 ccm konz. Schwefelsäure und 10 ccm Eisessig versetzt. Nach 8 Stdn. wird das Reaktionsgemisch mit 100 ccm Eiswasser zersetzt, das ausgefallene Bromid abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und in 200 ccm Benzol aufgenommen. Die Benzol-Lösung wird dreimal mit 5-proz. Kaliumcarbonatlösung geschüttelt und 2 Tage über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Benzols i. Vak. wird das Produkt bei 30° getrocknet. Ausb. 15.6 g *rohes Biphenylmethylbromid*.

Biphenylen-(4.4')-bis-[methyl-atropiniumbromid] (II): 5 g *Atropinbase* oder *Hyoscyamin* werden in 50 ccm Aceton und 4.5 g *rohes Biphenylmethylbromid* in 15–20 ccm Aceton gelöst und beide filtriert. Die beiden auf 50° erwärmten Lösungen werden vereinigt und längere Zeit stehengelassen. Der entstandene Kristallbrei wird filtriert, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Die so gewonnene Substanz enthält I und II. Bei mehrmaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol bleibt I in der Mutterlauge und man erhält II rein und kristallin. Schmp. 237–239°¹⁴⁾.

$C_{48}H_{58}Br_2N_2O_6$ (918.8) Ber. C 62.75 H 6.36 Br 17.40 N 3.05
Gef. C 62.41 H 6.29 Br 17.25 N 2.93
Mol.-Gew. 925.2 (titrimetrisch)

Hyoscyaminderivat: $[\alpha]_D^{25}$: $-18.1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1.4$, in Methanol).

*p-Biphenylmethyl-atropiniumbromid (I)*¹⁵⁾: Die Mutterlauge aus der ersten Kristallisation wird mit wenig Wasser versetzt und eingeeengt. Aus der Lösung kristallisiert I. Es wird noch mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 219–221°.

$C_{30}H_{34}BrNO_3$ (536.5) Ber. C 67.16 H 6.39 Br 14.90 N 2.61
Gef. C 66.81 H 6.31 Br 15.02 N 2.54
Mol.-Gew. 539.2 (titrimetrisch)

¹³⁾ E. MÜLLER, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Band III/2, M. PESTEMER und D. BRÜCK, S. 725–726. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

¹⁴⁾ Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Erwärmungsgeschwindigkeit: 6–8°/Min.

¹⁵⁾ Für die Überlassung von Vergleichssubstanz (I) und für die wertvollen Angaben danken wir Herrn Dr. K. NÁDOR (Arzneimittelforschungsabteilung des Instituts für exp.-med. Forschung der Ungarischen wissenschaftlichen Akademie, Budapest) auch an dieser Stelle.

Hyoscyaminderivat: $[\alpha]_D^{25}$: $-15.8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2.4$, in Methanol).

4,4'-Bis-brommethyl-biphenyl: 10 g rohes *Biphenyl-methylbromid* werden aus Benzin und Aceton mehrfach umkristallisiert. Ausb. 4.8 g, Schmp. 169–172°.

$C_{14}H_{12}Br_2$ (340.1) Ber. C 49.44 H 3.56 Br 47.00

Gef. C 49.93 H 3.71 Br 46.48

Mol.-Gew. 346 (nach RAST)

Durch Kondensation mit Atropin erhält man II, Schmp. 238–239°.

Papierchromatographie: Papier: Schleicher & Schüll 2043 b der Größe 6 x 40 cm. Entwicklung: aufsteigend 12–18 Stdn. Lösungsmittelgemisch: s. Tab. 1. Sichtbarmachung: modifiziertes Dragendorff-Reagenz¹⁶⁾.

Molekulargewichtsbestimmung

Alkaloidtitration im nichtwäßrigen Medium¹⁷⁾: 0.05 g von I bzw. II, genau gewogen, werden in 15–20 ccm wasserfreier Essigsäure gelöst und nach Zugabe von 10 ccm 3-proz. Quecksilber(II)-acetat-Lösung und 1 Tropfen Kristallviolett-Indikatorlösung mit 0.05 n HClO₄ bis zum Umschlag nach Blau-Blaugrün titriert. Bei der Titration von II opalesziert die Lösung in der Nähe des Umschlagpunktes, was aber bei dem scharfen Farbumschlag nicht stört. 1 ccm 0.05 n HClO₄ entspricht 26.826 mg I bzw. 22.971 mg II.

¹⁶⁾ R. MUNIER und M. MACHEBOEUF, Bull. Soc. chim. Biol. **31**, 1144 [1949]; **32**, 192, 904 [1950]; **33**, 846 [1951].

¹⁷⁾ K.-H. RENNEBERG und G. L. SZENDEY, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **291/63**, 406 [1958].

WILHELM TREIBS und ROLF SCHÖLLNER

Über Autoxydation in Gegenwart von Protonen und Alkoholen, I*)

Die Autoxydation mehrkerniger partiell hydrierter Aromaten^{1,2)}

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig

(Eingegangen am 23. Juni 1960)

Bei der Einwirkung von Sauerstoff in Gegenwart von Protonen und Alkoholen liefern mehrkernige partiell hydrierte aromatische Kohlenwasserstoffe durch Sprengung einer zum Angriffsort des Sauerstoffs benachbarten C—C-Bindung und unter Einbeziehung des Alkohols Ketale. Aus 1.2.3.4.10.11-Hexahydro-fluoren und Tetrahydroacenaphthen wurden die Ketale 12-Methoxy-1.2.3.4.11.12-hexahydro-xanthen und 2-Methoxy-2.8-trimethylen-chroman erhalten, während 1.2.3.4-Tetrahydro-fluoranthen den ungesättigten Äther 2.3-Dihydro-1.9-benzoxanthen bildete, und aus 9-Methyl-fluoren Fluorenon und das Dimere des 9-Methyl-fluorens entstanden.

Die an sekundären und tertiären Hydroperoxyden unter dem Einfluß von Mineralsäuren leicht erfolgenden Sprengungen von C—C-Bindungen wurden in erster Linie

*) Vortrag auf der Chemiedozenten-Tagung der DDR in Jena 1960.

1) R. SCHÖLLNER, Teil der Dissertation, Universität Leipzig 1960.

2) W. TREIBS und R. SCHÖLLNER, Naturwissenschaften **47**, 61 [1960].