

Quaternäre Ammoniumsalze des 2.5-Diaminofluoren

VON FILOFTEIA DOBRESCU

Inhaltsübersicht

Die Forschungen auf dem Gebiet der kuraren Substanzen bezwecken einerseits Beziehungen zwischen Struktur und Eigenschaften dieser Substanzen herzustellen und andererseits aus den sich ergebenden Schlüssen systematischere, wirkungsvollere Methoden auszuarbeiten, mit deren Hilfe neue und aktivere Substanzen mit je schwächeren Nebenwirkungen erhalten werden können.

Die auf die Muskelfasern ausgeübten Wirkungen bilden die Grundlage für die Einteilung der kuraren Substanzen in: mimetische oder nicht-depolarisierende Kuraren und acetylcholinomimetische oder depolarisierende Kuraren¹⁾.

Nach der physiologischen Wirkungszeit gab BOVET 1951 eine Einteilung in Leptokuraren oder Kuraren von kurzer Wirkungsdauer und Pahikuraren oder Kuraren von langer Wirkungsdauer.

Die Ergebnisse zeigen, daß sowohl die Art der Einwirkung, als auch die Intensität und Dauer der strukturellen Zusammensetzung dieser Verbindungen, von ihrer Anzahl, Stellung im Molekül und ihrer räumlichen Anordnung abhängt.

So zeigt z. B. ANITCHKOV²⁾, daß die kurare Wirkung der quaternären Ammoniumsalze der Serie p-p'-Diamino-diphenyläthan zum größten Teil von den Radikalen abhängt, an die das positive Stickstoffatom gebunden ist. Weiterhin ist die intermediäre aliphatische Kette von Einfluß. Die stereochemische Konfiguration des Moleküls ist von ausschlaggebender Bedeutung und zwar sind die Mesoformen wirkungsvoller als die Raze-maten.

¹⁾ J. DU CAILAR, M. VERNETTE-DURAND et J. RIOUX, Clasification Clinique des curare par la mesure de l'excitabilité neuromusculaire. Atti XI. Congresso Società Italiana di Anestesiologia Venezia 12-15 IX. 1958. Ste. 102.

²⁾ J. V. ANITCHOV, S. V. KHOROMOV, BORISSOV, Relations structure-activité de certains curarisante de synthese. Atti XI Congresso Società Italiana di Anestesiologia Venezia 12-15 IX. 1958. Ste. 187.

Auch könnte die kurze kurarisierende Wirkungszeit (17 Minuten) des Succinyl-Cholins durch die Anwesenheit der Estergruppen bedingt sein. Verantwortlich für die kurze Wirkungszeit wäre dennoch die enzymatische Hydrolyse dieser Funktionen.

Ebenso könnte dies der Fall bei Derivaten der Phenylelessigsäure sein, bei denen die Anwesenheit von leicht hydrolysierbaren Funktionen der Hauptgrund ihrer Aktivität zu sein scheint, im Gegensatz zu den entsprechenden Estern der Benzoesäure und der Phenyl-propionsäure, deren Esterfunktion der Cholinesterase gegenüber weniger empfindlich ist, deren kurarisierende Einwirkung hingegen sehr lange anhält³⁾.

Die vorliegende Arbeit ist eine Fortsetzung der von uns auf Anregung von MACOVSCI unternommenen Untersuchungen, und bezweckt kurarisierende Substanzen aus dem Diaminofluoren zu erhalten.

Unsere ersten Untersuchungen wurden in einer Arbeit zusammengefaßt, in der eine Reihe von quaternären Ammoniumsalzen angeführt wurden, Abkömmlinge des 2,7-Diaminofluorens, erhalten durch Veränderungen des Fluorenradikals⁴⁾.

Die von C. MEDESAN und M. STOICA mit diesen Substanzen durchgeführten physiologischen Untersuchungen wurden anlässlich des im Juli 1960 in Bukarest stattgefundenen Symposions für kurarisierende Substanzen veröffentlicht. Die an 1300 Tieren durchgeführten Versuche haben gezeigt, daß diese eine stark kurarisierende Wirkung haben und daß sich einige von ihnen aktiver verhalten als das d-Tubokurarinchlorid⁵⁾.

Eine Veränderung der Aktivität der verschiedenen von uns synthetisierten Produkte wurde nur durch die Art des zwischen den beiden quaternären Stickstoffatomen befindlichen Radikals bewirkt, während die Entfernung zwischen diesen Atomen für alle Produkte unverändert blieb.

Die kurarisierende Wirkung erreicht ihren Höchstwert bei Substanzen, bei denen auf dem Benzal-Fluoren-Radikal sich in para-Stellung eine Methoxy-Gruppe befindet. Dies ist mit der Meinung einiger Autoren

³⁾ V. ROSNATI, Curari di sintesi a breve durata di azione-rapporti attività farmacologica e struttura chimica. Atti XI. Congresso Società Italiana di Anestesiologia Venezia 12—15 IX. 1958. Ste. 131.

⁴⁾ F. DOBRESCU, Săruri cuaternare de amoniu derivate de la 2,5- si 2,7-diaminofluoren. Acad. RPR. Ştudii si cercetări de chimie No. 1 1960. Ste. 157—171.

⁵⁾ C. MEDESAN si M. STOICA, Actiunea unor săruri cuaternare de amoniu derivate de la 2,7-diaminofluoren, a-supra organismului animal. Lucrare comunicată la constătuiree de substance curarizante — Bucureşti 1961. Studii şi Cercetări de Biochimie Nr. 4 an III. 1960. Ste. 417—428.

im Einklang⁶⁾, wonach die kurarisierende Wirkung durch die Anwesenheit der Methoxy-Gruppen erhöht wird und auch im Einklang mit der Hypothese von E. MACOVSCI⁷⁾, laut welcher der Lipophyliegrad der Substanz den Wert dieser Wirkung bestimmt. Da die Anwesenheit der Benzal-, Methoxy-Benzal-, Methylen-Dioxybenzal-Gruppen zur Vergrößerung des Lipophyliegrades führt, wird dadurch auch die physiologische Wirkung erhöht. Dagegen führt die Anwesenheit der dritten quaternären Ammoniumgruppe in para-Stellung des Benzalkernes zu einer Verminderung des Lipophyliegrades und folglich auch zu einer Verringerung der physiologischen Wirkung, was auch im Einklang mit den Versuchsergebnissen steht.

Die Nebenwirkungen der aktivsten Abkömmlinge „aktiver als d-Tubocurarin“, para-Methoxy 4', 3',-Dimethoxy, „sind geringer als beim d-Tubocurarinchlorid (siehe 5)“

Da diese Eigenschaften auch von der Stellung und von der Entfernung der beiden quaternären Stickstoffatome abhängig sein könnten, hielten wir es für zweckmäßig, Versuche zur Herstellung von Salzen der 2,5-Diaminofluoren-Reihe vorzunehmen. Eine Änderung der Stellung, sowie der Entfernung zwischen den beiden quaternären Ammoniumgruppen, kann möglicherweise eine wesentliche Änderung der physiologischen Eigenschaften, sowie der Intensität und Zeitdauer derselben nach sich ziehen, woraus interessante theoretische und praktische Schlußfolgerungen gezogen werden könnten.

Es wurden nur diejenigen 2,5-Isomere synthetisiert, die den am meisten spezifischen 2,7-Isomeren entsprechen.

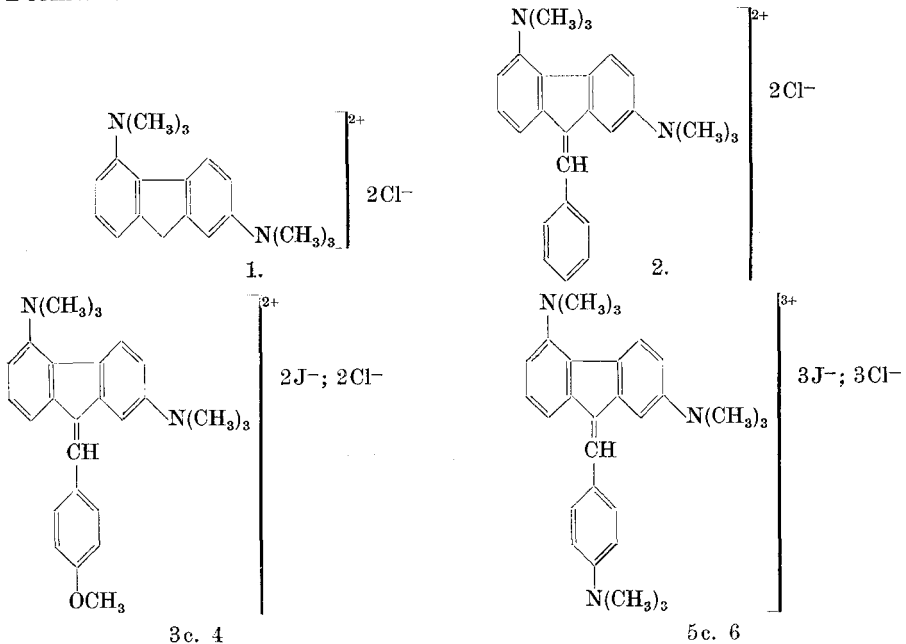
Wir stellten zunächst 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-(paramethoxy-benzal)-fluoren-bijodid und 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-para-trimethyl-ammonium-benzal)-fluoren her, da von uns in einer vorherigen Arbeit (4) 2,5-bis-Trimethyl-ammonium)-fluoren-bijodid und 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-benzal-fluoren-bijodid erhalten wurden.

Hierauf wurden die Chloride synthetisiert, um sie zu physiologischen Untersuchungen zu verwenden, obgleich die 2,5-Bijodide löslicher als ihre 2,7-Isomeren sind, diese also ohne weiteres zu physiologischen Untersuchungen verwendet werden könnten. Dies war aber notwendig, um vergleichende Versuche vornehmen zu können, wobei nur die Stellung der beiden quaternären Ammonium-Gruppen verändert wurde.

⁶⁾ G. CAVALLINI, W. FERRARI u. P. MONTGAZZO, Über einige synthetische Substanzen mit Curarewirkung. *Farmaco-Pavia*. 6,63,73. 1951.

⁷⁾ E. MACOVSCI, Dans le domaine des substances curarizantes. *Atti XI. Congresso Società Italiana di Anestesiologia Venezia* 12—15 IX. 1958. Ste. 121—130.

Diese Substanzen sind neue Syntheseprodukte und haben folgende Formeln:



Zu ihrer Herstellung wurden dieselben Methoden wie in unserer vorhergehenden Arbeit angewendet. Es ist hervorzuheben, daß im Falle der 2,5-Bijodide, diese sich in den Maße wie sie sich bilden, als ein rötlich-braunes Öl an der Oberfläche der Reaktionsmasse abscheiden, und beim Abkühlen eine kompakte Masse bilden, zum Unterschied von den meisten 2,7-Bijodiden, die sich im Laufe der Reaktionen im kristallinen Zustand abscheiden. Ebenso werden infolge der übermäßigen Löslichkeit der 2,5-Bichloride nur kleine Ausbeuten erhalten.

In diesen Substanzen sowie in den 2,7-Isomeren wurden Methylradikale durch Kochen der Amine mit Methyljodid in absolutem Methanol eingeführt. Die Chloride wurden durch Erwärmen der Jodide mit frisch hergestelltem Silberchlorid erhalten.

Wir erwähnen, daß folgende Zwischenprodukte in der Fachliteratur nicht erwähnt sind:

1. 2,5-Dinitro-9-(para-methoxy-benzal)-fluoren
2. 2,5-Diamino-9-(para-methoxy-benzal)-fluoren
3. 2,5-Diamino-9-(para-dimethyl-amino-benzal)-fluoren.

Die physiologischen Untersuchungen mit diesen Isomeren werden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biochemie der Akademie der R. V. R. Bukarest, und dem Laboratorium für Tier und Tier-Human-

physiologie an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der C. I. Parhon-Universität Bukarest von C. MEDEŞAN und M. STOICA unter Anleitung von E. MACOVSCI durchgeführt, wie es bei den 2,7-Isomeren der Fall war. Aus den vorläufigen physiologischen Ergebnissen, die von diesen Autoren auf den glatten Unterleibsmuskeln von Fröschen erhalten wurden, ist zu schließen, daß diese Substanzen eine stärkere Anti-azetylcholinische Wirkung ausüben, als die 2,7-Isomeren. Es sind noch die übrigen Teste vorzunehmen, um Schlüsse über diejenigen physiologischen Eigenschaften ziehen zu können, die durch die Änderung der Stellung der beiden quaternären Stickstoffatome in diesen Verbindungen hervorgerufen werden.

Experimenteller Teil

1. 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-fluoren-bichlorid

0,8 g 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-fluoren-dijodid, das durch die von uns in einer vorhergehenden Arbeit veröffentlichten Methode (4) hergestellt wurde, erhitzt man mit 0,86 g Silberchlorid (Überschuß) und 4 ml absolutem Methanol in einem verschlossenen Glasrohr auf dem Wasserbad bis fast zum Sieden, ungefähr 1,5 Stunden lang. Dann filtriert man und wäscht die erhaltenen Halogenverbindungen mehrmals mit kleinen Mengen kalten Methanols. Die erhaltene Lösung tropft man in wasserfreien Äther. Man fällt auf diese Weise 0,15 g quaternäres Chlorid von weißgrauer Farbe, das bei 130° unter Zersetzung schmilzt. Die Ausbeute beträgt 28,5% des theoretischen Wertes in Folge der übermäßigen Löslichkeit der Substanz.

$C_{19}H_{26}N_2Cl_2$ (353,13) ber.: N 7,93
gef.: 7,71

2. 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-benzal-fluoren-dichlorid

1 g 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-benzal-fluoren-dijodid, nach der von uns veröffentlichten Methode hergestellt (4), vermischt man mit 1 g Silberchlorid (Überschuß) und 5 ml absolutem Methanol und erhitzt in einem verschlossenen Glasrohr drei Stunden lang auf dem Wasserbad unterhalb des Siedepunktes, um die Bildung von harzartigen Verbindungen zu verhindern, die eine Trennung des Chlorids unmöglich machen. Aus der alkoholischen Lösung wird dann das Chlorid durch Eintropfen in wasserfreien Äther gefällt. Man erhält 0,33 g Endprodukt von hellgelber Farbe, das bei 86°C unter heftigem Zerfall schmilzt. Ausbeute 46,7% des theoretischen Wertes

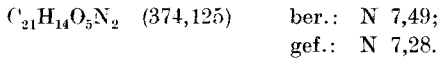
$C_{26}H_{30}N_2Cl_2$ (441,164) ber.: N 6,35;
gef.: N 6,34.

3. 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-(para-methoxy-benzal)-fluoren-dijodid

a) 2,5-Dinitro-9-(para-methoxy-benzal)-fluoren

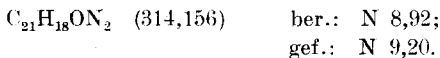
Ein aus 4 g 2,5-Dinitrofluoren (Schmelzpunkt 207°C), 1,88 ml Anisinaldehyd (Mol zu Mol), 24 Tropfen Piperidin und Äthanol gebildetes Gemisch erhitzt man nach der von uns zur Herstellung von 2,7-Isomeren angeführten Methode (4). Danach versetzt man die

Reaktionsmasse mit Eisessig, filtriert und wäscht mit Eisessig bis zum Verschwinden des Piperidingeruches. Man erhält 5,35 g Rohprodukt von eigelber Farbe, Schmelzpunkt 230°C. Ausbeute: 91,7% der Theorie. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Eisessig erhält man ein pulveriges Produkt von intensiv gelber Farbe, das bei 256°C schmilzt; die erhaltene Schmelze ist von dunkelbrauner Farbe.



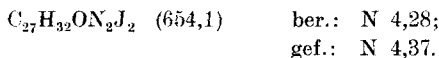
b) 2,5-Diamino-9-(para-methoxy-benzal)-fluoren

2,2 g 2,5-Dinitro-9-(para-methoxy-benzal)-fluoren verreibt man innig mit 24 g Zinkpulver. Das Gemisch gibt man in einen Rundkolben, worauf man 200 ml 96proz. Äthanol und 0,38 g Calciumchlorid, aufgelöst in 1 ml destillierten Wasser, hinzufügt. Der mit einem Rückflußkühler versehene Kolben wird auf dem Wasserbad zum leichten Sieden erhitzt, bis die Lösung eine Honigfarbe erhält. Während des Reduzierens färbt sich die Lösung immer mehr gelb, dann orangegelb, rot, worauf die Lösung wieder nach und nach eine hellere Färbung annimmt und schließlich hellgelb wird. Man filtriert heiß und wäscht die Zinkreste mit heißem Äthanol aus. Die erhaltene Lösung wird in eine große Menge Wasser geschüttet (ungefähr 2,5 l). Man erhält einen orangegelben mikrokristallinen Niederschlag von 1,7 g, der bei raschen Erhitzen bei 169°C schmilzt; die erhaltene Schmelze ist von dunkelbrauner Farbe. Ausbeute 91,9% der Theorie.



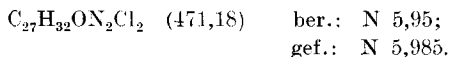
c) 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-(para-methoxy-benzal)-fluoren-dijodid

1 g 2,5-Diamino-9-(para-methoxy-benzal)-fluoren wird in einem verschlossenen Glasrohr mit 4 ml Methyljodid und 2 ml Methanol auf dem Wasserbad bis zum leichten Sieden erhitzt. Man erhält 1,85 g Jodid von intensivgelber Farbe, das bei 140° unter Zerfall schmilzt. Ausbeute 88,8% der Theorie.



4. 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-(para-methoxy-benzal)-fluoren-dichlorid

0,8 h 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-(para-methoxy-benzal)-fluoren-dijodid vermischt man mit 1,5 g Silberchlorid (Überschuß) und 4 ml absolutem Methanol. Man erhitzt in einem verschlossenen Glasrohr auf dem Wasserbad bis zum leichten Sieden 3 Stunden lang. Man filtriert und wäscht die Reste der Halogenverbindungen mit Methanol und fällt dann mit wasserfreiem Äther. Nach dem Filtrieren wäscht man das auf dem Filter befindliche Chlorid einige Male mit wasserfreiem Äther um die Methanolreste zu entfernen, worauf man im Exsikkator trocknet. Man erhält 0,15 g pulveriges Reinprodukt von zitronengelber Farbe, Schmelzpunkt 124°C (unter Zerfall, vorherigem Zusammenballen und Erweichen). Ausbeute 26% der Theorie.



5. 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-(para-trimethyl-ammonium-benzal)-fluoren-trijodid

a) 2,5-Dinitro-9-(para-dimethyl-amino-benzal)-fluoren

Ein aus 3,65 g 2,5-Dinitrofluoren, 2,424 g para-dimethyl-amino-benzaldehyd, 24 Tropfen Piperidin und 30 ml Äthanol gebildetes Gemisch erhitzt man in einem mit Rückflußkühler versehenen Rundkolben 1 Stunde lang auf dem Wasserbad zum Sieden. Nach ungefähr 15 Minuten ballt sich das Reaktionsprodukt zu einer kaffeebraunen Masse zusammen. Nach dem Filtrieren und Trocknen erhält man 5,3 g Rohprodukt, das heißt 96,2% der theoretischen Ausbeute. Nach dem Reinigen durch wiederholtes Umkristallisieren aus Pyridin, worin es leicht löslich ist, erhält man Kristalle von kaffeebrauner Farbe, mit schönen grünen Reflexen. Das Produkt schmilzt bei 238 °C. Die erhaltene Schmelze ist von schwarzbrauner Farbe. Es wurde auch von Cugliameli und Mitarbeitern⁸⁾ in der Form von dunkelroten Nadeln mit dem Schmelzpunkt 223 °C hergestellt.

$C_{22}H_{17}O_4N_3$ (387,157) ber.: N 10,86;
gef.: N 10,70.

b) 2,5-Diamino-9-(para-dimethyl-amino-benzal)-fluoren

3,7 g 2,5-Dinitro-9-(para-dimethyl-amino-benzal)-fluoren verreibt man mit 40 g Zinkpulver und gibt das Gemisch in einen Rundkolben, worauf man 100 ml Methanol und 0,6 g in 2 ml destilliertem Wasser aufgelöstes Calciumchlorid hinzufügt. Man erhitzt auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum leichten Sieden bis die Lösung, die während der Reduktion eine rötlichgelbe Farbe erhält, sich aufhellt und schließlich honiggelb wird. Man filtriert und wäscht die Zinkreste mit heißem Äthanol und gießt hierauf die Lösung in kaltes Wasser. Man erhält 1,75 g reines mikrokristallines Amin von intensiv orangegelber Farbe und von sehr stechendem Geruch, ähnlich dem des 2,7-Isomers. Es schmilzt bei 178 °C, nach vorherigem Zusammenballen und Erweichen. Ausbeute 75,1% der Theorie.

$C_{22}H_{21}N_2$ (327,188) ber.: N 12,84;
gef.: N 12,88.

c) 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-(para-trimethyl-ammonium-benzal)-fluoren-trijodid

0,7 g Amin, 4,5 ml Methyljodid und 1 ml Methanol erhitzt man in einem verschlossenen Glasrohr auf dem Wasserbad bis zum leichten Sieden. Nach kurzer Zeit (15 Minuten) färbt sich die ursprünglich schwarze Lösung orangegelb. An der Oberfläche scheidet sich dabei eine schwarze ölige Schicht ab. Die Reaktion ist beendet sobald die Lösung eine schwachgelbe Farbe annimmt. Aus der Reaktionsmasse fällt man das quaternäre Jodid durch Versetzen mit wasserfreiem Äther. Man erhält 1,4 g Jodid von rötlichgelber Farbe, das bei 176 °C unter Zerfall schmilzt. Ausbeute 80,9% der Theorie.

$C_{29}H_{38}N_3J_3$ (809,08) ber.: N 5,19;
gef.: N 5,06.

⁸⁾ L. GUGLIAMELI, J. CODOLSA u. Z. LUGONES, Untersuchungen über einige Fulvene des Fluorens. Rev. Brazil. Chin. 4, 192—196 (1937).

6. 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-(para-trimethyl-ammonium-benzal)-fluoren-trichlorid

1 g quaternäres Trijodid vermischt man mit 1 g frisch hergestelltem Silberchlorid und 25 ml Methanol. Man erhitzt in einem verschlossenen Glasrohr auf dem Wasserbad unter dem Siedepunkt eine Stunde lang. Die Reaktion wird unterbrochen, wenn die Lösung ihre Farbe zu ändern beginnt und zwar noch mehr in Braun übergeht. Die alkoholische Lösung läßt man, ohne umzurühren, in wasserfreien Äther tropfen. Man erhält 0,15 g quaternäres Chlorid von matt hellgelber Farbe. Es ist sehr hygroskopisch und schmilzt bei 85°C bei raschem Erhitzen in einem verschlossenen Röhrchen. Ausbeute 22,4% der Theorie.

$C_{25}H_{38}N_3Cl_3$ (534,691) ber.: N 7,86;
gef.: N 7,67.

Zusammenfassung

Die vorliegenden Untersuchungen wurden unternommen, um die Abhängigkeit der pharmakodynamischen Eigenschaften, der von Diaminofluoren abgeleiteten quaternären Ammoniumsalze von der Stellung der Stickstoffatome zu bestimmen. Die Veröffentlichung enthält die Synthese folgender quaternären Ammoniumsalze:

1. 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-fluoren-dichlorid
2. 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-(benzal-fluoren-dichlorid
3. 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-(para-methoxy-benzal-fluoren-dijodid
4. 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-(para-methoxy-benzal)-fluoren-dichlorid
5. 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-(para-trimethyl-ammonium)-benzal-fluoren-trijodid
6. 2,5-bis-(Trimethyl-ammonium)-9-(para-trimethyl-ammonium-benzal)-fluoren-trichlorid.

Die hergestellten Substanzen stellen neue Syntheseprodukte dar.

Von den verwendeten Zwischenprodukten sind die folgenden drei ebenfalls neu:

1. 2,5-Dinitro-9-(para-methoxy-benzal)-fluoren
2. 2,5-Diamino-9-(para-methoxy-benzal)-fluoren
3. 2,5-Diamino-9-(para-dimethyl-amino-benzal)-fluoren.

Die von C. MEDEŞAN und M. STOICA durchgeführten vorläufigen physiologischen Untersuchungen haben gezeigt, daß diese Salze eine stärkere antiacetylcholinische Wirkung besitzen als die 2,7 Isomeren.

Timișoara (Rumän. Volksrepublik), Laboratorium für Verfahrenstechnik, Fakultät für Industriechemie, Polytechnisches Institut.

Bei der Redaktion eingegangen am 16. April 1962.