

## **Quaternäre Ammoniumsalze mit Isopropyl-Radikalen abgeleitet von 2,7-Diamino-fluoren**

Von F. DOBRESCU und D. DIMITRIU

### **Inhaltsübersicht**

In der vorliegenden Arbeit wurde die Herstellung quaternärer Ammoniumsalze verfolgt, die von 2,7-Diaminofluoren durch Quaternisierung mit Isopropyl-bromid abgeleitet werden.

Man stellt einerseits fest, daß die Reaktionsgeschwindigkeit viel kleiner ist, als im Falle der Quaternisierung mit Methyljodid, andererseits können nur Produkte erhalten werden, die nur eine gänzlich alkylierte Aminogruppe enthalten, während die andere Aminogruppe, gemäß den Arbeitsbedingungen, in verschiedenen partiellen Alkylierungsstufen verbleibt.

Produkte mit zwei quaternären Ammoniumgruppen können nur in dem Falle erhalten werden, wenn auf dem Benzalring, in Position 9 des Fluorens, sich eine Aminogruppe in para-Position befindet.

In diesem Falle wird diese Aminogruppe und die eine der auf dem Fluorenkern befindlichen Aminogruppen gänzlich alkyliert, während die andere ebenfalls in partiellen Alkylierungsstufen verbleibt.

Das große Volumen der Alkylgruppen sowie die Position der Aminogruppen bestimmen die Reaktionsgeschwindigkeit und die Natur der erhaltenen Produkte.

Es wurden 9 neue quaternäre Salze mit gemischten Funktionen, quaternärem Ammonium und partiell alkylierten Aminen synthetisiert, die nach unserer Meinung ebenso wie andere in der Literatur bekannten Salze dieser Art kurarisierende physiologische oder ganglioplegische Eigenschaften besitzen.

---

Zahlreiche Forscher sind zu der Schlußfolgerung gelangt, daß die physiologischen Eigenschaften der quaternären Ammoniumsalze, sowie die Intensität und Dauer dieser Eigenschaften nicht nur von der Anwesenheit quaternärer Stickstoffatome im Benzolkern bestimmt sind, sondern auch von strukturellen und räumlichen Faktoren.

Dies ist auch aus den Forschungen ersichtlich, die einer der Autoren zwecks Herstellung von quaternären Ammoniumsalzen, abgeleitet von 2,5- und 2,7-Diamino-fluoren unternommen hat<sup>1)</sup>.

---

<sup>1)</sup> F. DOBRESCU, Acad. R. P. R. Studii si Cercetări Chimie 1, 157 (1960).

Die physiologischen Untersuchungen, die von C. MEDESAN und M. STOICA<sup>2)</sup> mit einigen von 2,7-Diamino-fluoren abgeleiteten, mit Methylgruppen an die positiven Stickstoffatome gebundenen Chloriden, unternommen wurden, führten zu der Schlußfolgerung, daß diese Substanzen aktiv sind, daß ihre Aktivität in dem Maße wächst wie man lypophyle Gruppen in das Molekül einführt und daß die aktivsten diejenigen sind, welche zwischen den quaternären Stickstoffatomen ein Radikal mit je ausgeprägterem Lypophylcharakter haben.

In der vorliegenden Arbeit beschäftigen wir uns mit der Präparierung von quaternären Ammoniumsalzen abgeleitet von 2,7-Diamino-fluoren, welche Isopropylradikale an den quaternären Stickstoffatomen haben, weil bis jetzt in der Literatur keine quaternären Salze mit verzweigten Radikalen erwähnt wurden.

Das Problem schien uns interessant sowohl durch seine Neuheit als auch durch die theoretischen Schlußfolgerungen, zu denen wir gelangen könnten, da wir eine Verhinderung der räumlichen Anordnung infolge der voluminösen Struktur dieser Radikale erwarteten. Des weiteren erachteten wir es als möglich, daß diese Produkte, die wir nach Überwindung der räumlichen Hindernisse im Laboratorium herstellen könnten, abweichende physiologische Eigenschaften von denen mit dem Radikal Methyl, oder im allgemeinen mit normalen Radikalen, aufweisen würden. Zur Bildung der quaternären Gruppen benutzten wir Isopropylbromid.

Wir versuchten nur die Herstellung derjenigen 2,7-bis-quaternären Salze mit Isopropylradikalen, welche sich aktiv zeigten, wenn an die quaternären Stickstoffatome Methylradikale gebunden waren.

An Hand der Herstellung des 2,7-bis-(Triisopropyl-ammonium)-9-benzal-fluoren-dibromids wollten wir zunächst feststellen, ob die Synthese ebenso wie in einer vorhergehenden Arbeit<sup>1)</sup>, durch Sieden der Substanzen im Rohr auf dem Wasserbade erfolgreich verlaufen würde.

Es konnte festgestellt werden, daß die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Quaternisierung mittels Isopropylbromid viel kleiner ist, als die im Falle des Methyljodids. Nach neunstündigem Erhitzen beginnt sich aus der schwarzbraunen Lösung ein festes Produkt abzuscheiden und nach 12 Stunden kann durch Fällen mittels Äther aus der Methanol-Lösung ein gelblich-weißes Produkt mit Schmp. 230 °C erhalten werden, das, wie die Analyse zeigt, nur an einer der Aminogruppen vollständig quaternisiert wurde, während an der anderen nur ein H-Atom durch ein Isopropyl-Radikal ersetzt wird.

Wir erklärten dies dadurch, daß die Reaktionsgeschwindigkeit der Quaternisierung vom Zeitpunkte der Abscheidung des Produktes an praktisch

---

<sup>2)</sup> C. MEDESAN u. M. STOICA, Studii si Cercetări de Biochemie 4/III (1960).

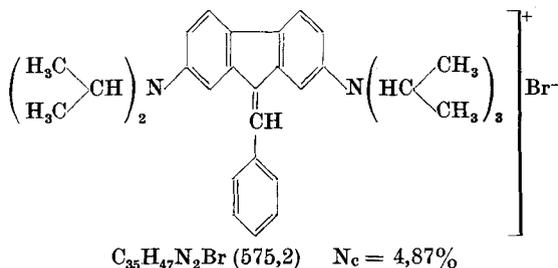
Null wird, da die Bedingungen ein beständiges Umrühren der Reaktionsmasse nicht erlaubten.

Deshalb nahmen wir an, daß durch Auflösen eines Teiles dieses Produktes in Methanol und Hinzufügen von Isopropylbromid, bessere Bedingungen zwecks Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit, infolge des homogenen Mediums, geschaffen werden.

Diese Probe wurde weitere 14 Stunden unter denselben Bedingungen erhitzt. Die erhaltene Substanz zeigt eine sehr schwache Tendenz zur Fortführung der Alkylierung. Schmp. 170–203 °C zeigt an, daß das Produkt unrein ist.

Hieraus folgt, daß unter diesen Arbeitsbedingungen, selbst in homogener Phase, die Reaktionsgeschwindigkeit nur unmerklich erhöht wird.

Wir erachteten es deshalb als notwendig, bei höherer Temperatur zu arbeiten. So erhielten wir bei der Ausführung einer Probe bei 130 °C und einer Zeitdauer von 10 Stunden, ein Produkt, dessen Analyse 4,84% Stickstoff ergab, also eine Substanz, die folgender Formel entsprechen könnte:



Die bei 150 °C durchgeführten Versuche ergeben nach 8<sup>1</sup>/<sub>2</sub>stündigem Erhitzen dasselbe Produkt.

Es wurde demnach festgestellt, daß unter diesen Bedingungen nur die Verbindung mit gemischten Funktionen von quaternärem Ammonium und Alkylamin erhalten wird.

Gemischte Verbindungen mit Polymethylen-Radikalen zwischen den beiden Funktionen, wurden auch von R. B. BARBOW und Mitarbeitern untersucht<sup>3)</sup>, wobei festgestellt wurde, daß sie bemerkenswerte physiologische Eigenschaften besitzen, und zwar entweder ganglioplegische oder kurarisierende, gemäß der Länge des zwischen diesen Funktionen befindlichen Radikals.

Diese Tatsache bestimmte uns dennoch einige Produkte mit derartigen gemischten Funktionen zu synthetisieren, abgeleitet von 2,7-Diamino-fluoren, da diese mehr oder weniger derartige Eigenschaften besitzen könnten.

<sup>3)</sup> R. B. BARBOW, H. BLASCHKO, J. N. HIMMS u. U. TRENDELENBURG, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy **10**, 116 (1955).

Zu diesem Zweck veränderten wir das zwischen diesen Funktionen befindliche Radikal, wobei wir gleichzeitig die Synthesebedingungen der Salze mit zwei quaternären Ammoniumgruppen festzusetzen versuchten.

So versuchte man von folgenden Verbindungen abgeleitete Substanzen zu erhalten: 2,7-Diamino-fluoren, 2,7-Diamino-9-benzal-fluoren, 2,7-Diamino-9-(paramethoxy)-benzal-fluoren und 2,7-Diamino-9-(para-dimethyl-amino)-benzal-fluoren.

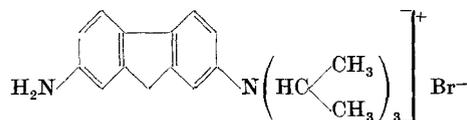
Nur im Falle der Alkylierung von 2,7-Diamino-9-(para-dimethyl-amino)-benzal-fluoren gelangt man zu quaternären Ammoniumbromiden mit den quaternären Ammoniumgruppen in der Position 2 und para, während die Position 7, gemäß den Arbeitsbedingungen, in verschiedenen Alkylierungsgraden verblieb. In allen anderen Fällen erhält man Verbindungen nur mit einer quaternären Ammoniumgruppe — in Position 2, während die zweite Aminofunktion, in Position 7 ebenso wie im vorhergehenden Falle in verschiedenen partiellen Alkylierungsstufen verbleibt.

Die Verhinderung der räumlichen Anordnung muß ein bestimmender Faktor sein, der Schwierigkeiten bei der totalen Alkylierung beider Aminogruppen hervorruft. Im allgemeinen zersetzen sich diese Produkte leicht beim Erhitzen. Selbst die Synthesen bereiten Schwierigkeiten infolge der explosivartigen Zersetzung dieser Verbindungen und müssen mit großer Aufmerksamkeit durchgeführt werden.

## Experimenteller Teil

### 1. 2-Triisopropyl-ammonium-7-amino-fluoren-bromid

0,35 g 2,7-Diamino-fluoren erhitzt man mit 2,5 ml Isopropylbromid und 2 ml absolutem Methanol 3 Stunden auf 130—135 °C in geschlossener Röhre auf dem Glycerinbade. Die anfangs dunkelbraune Reaktionsmasse wird gegen Ende hellgelb. Durch Fällen mit Äther wird eine mikrokristalline weißlichgraue Substanz abgeschieden, die in Wasser und in Alkohol löslich ist, unlöslich in Äther und die bei der Analyse 6,86% N ergibt, was nur einer partiellen Alkylierung entspricht, etwa gemäß der Formel:



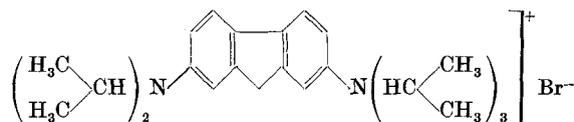
$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{Br}$  (403,16); berechnet N 6,59%.

Die Alkylierung findet folglich zuerst an einer der Aminogruppen statt, nur nachdem diese gänzlich alkyliert wurde, beginnt die Alkylierung der anderen Gruppe.

### 2. 2-Triisopropyl-ammonium-7-diisopropyl-amino-fluoren-bromid

0,46 g 2-Triisopropyl-ammonium-7-amino-fluoren-bromid, das in der vorhergehenden Probe erhalten wurde, werden mit 2 ml Isopropylbromid und 7 ml Methanol gemischt und in geschlossener Röhre auf dem Glycerinbade 4 Stunden lang auf 130 °C erhitzt. Das mit-

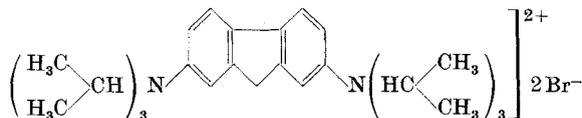
tels wasserfreiem Äther gefällte Produkt ist mikroskristallin, gelblichweiß, schmilzt bei 179°C unter Zersetzung. Es enthält 5,77% N, was folgender Formel entsprechen würde:



$\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{Br}$  (487,3); berechnet N 5,74%;  $\text{Br}_e = 19,82\%$ ;  $\text{Br}_g = 19,4\%$ .

Folglich gelangt man auch in diesem Falle nicht zu einer totalen Alkylierung der beiden Aminogruppen. Die Substanz ist sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol und unlöslich in Äther. Mit einer aus 0,6 g 2,7-Diamino-fluoren, 18 ml Methanol und 9 ml Isopropylbromid gebildeten Probe, die 7 Stunden lang auf 130°C erhitzt wurde, erreichte man dasselbe Endergebnis wie vorhin, wenn die Alkylierung in zwei Etappen durchgeführt wurde. Es wurde eine größere Menge Alkohol hinzugefügt, um die Löslichkeit der Zwischenprodukte zu erhöhen. Nach 4 Stunden erscheint ein brauner Ring an der Oberfläche der Reaktionsmasse und nach 5 Stunden scheidet sich am Boden der Röhre ein dunkelbraunes Öl ab. Beim Abkühlen der Röhre erhärtet sich die ganze Masse, enthält 5,75% N, folglich ein mit der vorhergehenden Probe identisches Produkt.

Eine andere, bei 150–155°C und 7 Stunden lang erhitzte, aus 0,3 g 2,7-Diamino-fluoren, 10 ml Methanol und 5 ml Isopropylbromid gebildete Probe, zeigt eine ausgesprochene Tendenz zur totalen Alkylierung auch der zweiten Aminogruppe. Nach einer Stunde Erhitzen erscheint der braune Ring an der Oberfläche der Reaktionsmasse, während sich am Boden der Röhre ein zähflüssiges schwarzes Produkt absetzt. Nach 2 Stunden wird die Lösung farblos und am Boden der Röhre sammelt sich eine öartige schwarze Substanz an. Das durch Fällung mittels wasserfreiem Äther abgeschiedene Produkt hat dasselbe Aussehen wie die vorhergehenden und enthält 5,35% N, woraus zu ersehen ist, daß eine teilweise Umänderung der Substanz in quaternäres Dibromid mit möglicherweise folgender Formel stattgefunden hat:



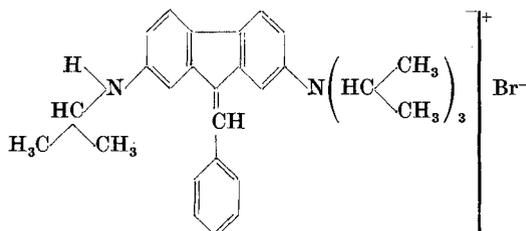
$\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{Br}_2$  (610,228); berechnet: N 4,59%.

0,45 g von diesem Produkt wurden mit 6 ml Methanol und 2 ml Isopropylbromid gemischt und 3½ Stunden lang auf 165°C erhitzt. Nach einer Stunde beginnt sich ein schwarzes zähflüssiges Produkt am Boden der Röhre abzuscheiden, und nach 2 Stunden wird die Lösung fast farblos. Enthält 5,75% N, was beweist, daß eine hohe Temperatur zur thermischen Zersetzung der zweiten Aminogruppe führt und nicht zu ihrer totalen Alkylierung. Ebenso ist eine Verlängerung des Erhitzens auf 150–155°C für eine totale Alkylierung beider Aminogruppen nicht von Vorteil. So wurde ein aus 0,3 g 2,7-Diamino-fluoren, 15 ml Methanol und 5 ml Isopropylbromid gebildetes Gemisch 9 Stunden lang auf 150–155°C erhitzt. Nach 2½ Stunden erscheint ein brauner Ring an der Oberfläche der Reaktionsmasse, und nach ungefähr 7 Stunden scheidet sich ein schwarzes Öl am Boden der Röhre ab, während die Lösung sich nach und nach entfärbt und nach 6 Stunden fast farblos wird, gleichzeitig aber die Ölmenge nicht mehr wächst.

Die Analyse des abgesonderten Produktes gibt 5,83% N.

### 3. 2-Triisopropyl-ammonium-7-isopropyl-ammonium-9-benzal-fluoren-bromid

Man erhitzt ein Gemisch von 1 g 2,7-Diamino-9-benzal-fluoren mit 5 ml absolutem Methanol und 5 ml Isopropylbromid in verschlossener Röhre auf dem Wasserbade zum Sieden. Nach 9 Stunden beginnt sich aus der schwarzbraunen Lösung ein festes Produkt abzuscheiden. Das Erhitzen wurde ungefähr 12 Stunden lang fortgesetzt, bis sich am Boden der Röhre ein festes Produkt abgesetzt und die Lösung sich schwach gelb gefärbt hatte. Das feste Produkt wurde in Methanol gelöst und dann durch tropfenweises Eingießen in wasserfreien Äther gefällt. Man erhält 1,35 g gelblich-weiße mikrokristalline Substanz, die bei 230 °C unter Zersetzung schmilzt, indem sie eine braune Schmelze bildet. Ist unlöslich in Wasser und löslich in Alkohol. Die Analyse ergibt 5,23% N, was ein partiell alkyliertes Produkt anzeigt, wahrscheinlich entsprechend der Formel:



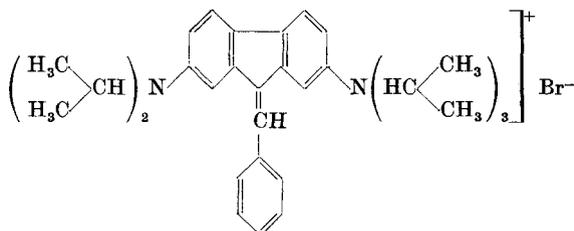
$C_{32}H_{41}N_2Br$  (533,24);  $N_c = 5,25\%$ .

Der Niederschlag wurde weitere 14 Stunden lang mit 3 ml Isopropylbromid und 10 ml Methanol erhitzt. Kühlt man nach 12 Stunden die Röhre ab, so setzt sich ein leimartiges Produkt ab, das sich in der Wärme löst. Durch Fällen der Methanol-Lösung mittels Äther scheidet sich ein weiß-graues Produkt ab, das zwischen 170–203 °C unter Zersetzung schmilzt, was ein unreines Produkt anzeigt.

Enthält 5,05% N, folglich ein dem ersten sehr ähnliches Produkt.

### 4. 2-Triisopropyl-ammonium-7-diisopropyl-amino-9-benzal-fluoren-bromid

Eine Durchführung der Probe bei 130 °C ergibt bei der Analyse 4,84% N, also eine Substanz die der untenstehenden Formel entsprechen würde:



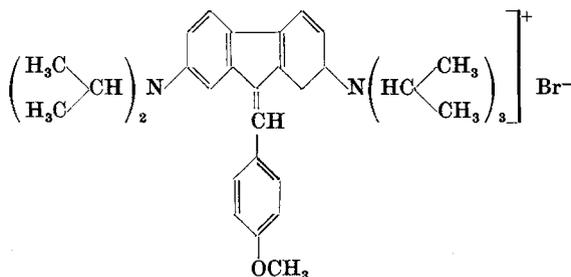
$C_{36}H_{47}N_2Br$  (575,29);  $N_c = 4,87\%$ ;  $Br_c = 13,89\%$ ;  $Br_g = 13,7\%$ ; VOLHARD.

Die Untersuchungen wurden auch bei 150 °C mit einem aus 0,3 g 2,7-Diamino-9-benzal-fluoren, 15 ml Methanol und 4 ml Isopropylbromid gebildeten Gemisch durchgeführt. Nach 6 Stunden beginnt dieses sich zu entfärben und am Boden der Röhre setzt sich eine dicke Schicht eines schwarzbraunen Öles ab. Nach 8½ Stunden wird die Lösung fast farblos. Das abgetrennte Produkt enthält 5,30% N, was einer quaternären Ammoniumgruppe und einer Isopropyl-amino-Gruppe entspricht, also ein mit dem von Punkt 3 identischen Produkt, nur weniger rein.

### 5. 2-Triisopropyl-ammonium-7-diisopropyl-amino-9-(paramethoxy)-benzal-fluoren-bromid

0,3 g 2,7-Diamino-9-(paramethoxy)-benzal-fluoren werden mit 15 ml Methanol und 5 ml Isopropyl-bromid 13 Stunden lang auf 150°C auf dem Glyzerinbade erhitzt. Nach 3½ Stunden beginnt sich an der Oberfläche der Lösung ein brauner Ring zu bilden und nach 5 Stunden entfärbt sich die ursprünglich schwarze Lösung und wird schließlich fast farblos. Nach 5stündigem Erhitzen und nachdem man über Nacht in der Kälte stehen gelassen hat, setzen sich braune sternförmige Kristalle ab.

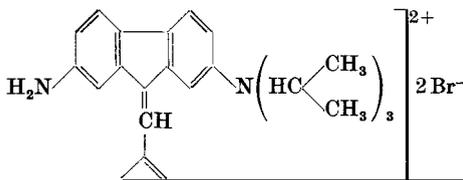
Die durch Auflösen in Methanol und durch Fällen in absolutem Äther erhaltene Substanz wird im Exsikkator getrocknet. Sie ist gelblich-weiß, mikro-kristallin, löslich in Wasser, Alkohol und schwer löslich in Äther, schmilzt bei 173°C unter Zersetzung und enthält 4,83% N, entsprechend der Formel:



$C_{36}H_{48}ON_2Br$  (605,3);  $N_c = 4,63\%$ ;  $Br_c = 13,2\%$ ;  $Br_g = 13,8\%$ .

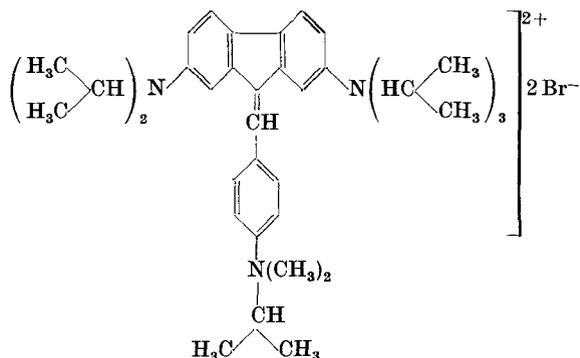
### 6. 2-Triisopropyl-ammonium-7-amino-9-(para-dimethyl-isopropyl-ammonium)-benzal-fluoren-dibromid

0,1 g 2,7-Diamino-9-(para-dimethyl-amino)-benzal-fluoren werden mit 20 ml absolutem Methanol und 2 ml Isopropyl-bromid in verschlossener Röhre 5 Stunden lang auf 130°C auf dem Glyzerinbade erhitzt. Die durch Fällen mittels Äther abgeschiedene Substanz schmilzt bei 210°C unter Zersetzung und enthält 6,52% N, entsprechend dem quaternären Dibromid mit der Aminofunktion in der Position 7, unverändert, von der Formel:



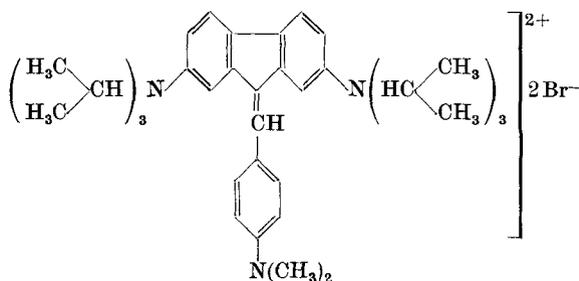


abgeschieden, die bei 190 °C schmilzt und 5,55% N enthält, in Einklang mit der Formel:



$C_{40}H_{59}N_3Br_2$  (741, 316);  $N_c = 5,54\%$ ;  $Br_c = 21,07\%$ ;  $Br_g = 20,7\%$ .

Isomer mit:



$C_{40}H_{59}N_3Br_2$  (741,316);  $N_c = 5,54\%$ .

Die letzte Formulierung kann nicht in Betracht gezogen werden, da dies bedeuten würde, daß, nachdem die totale Alkylierung in Position 2 durchgeführt worden war, diese in Position 7 fortgesetzt würde. Wie aber aus allen Ergebnissen der vorliegenden Arbeit hervorgeht, findet die Alkylierung in dieser Position nur schwer statt, und man erhält im besten Falle 2-Triisopropyl-ammonium-7-diisopropyl-amino, — wogegen es unmöglich ist, 2,7-bis-(triisopropyl-ammonium)-dibromid zu erhalten.

### 9. 2-Triisopropyl-ammonium-7-(methyl-isopropyl-amino)-9-(para-dimethyl-isopropyl-ammonium)-benzal-fluoren-dibromid

0,1 g von dem unter Punkt 6 erhaltenen Produkt, das mit 10 ml Methanol und 1 ml Methyljodid 4 Stunden lang auf 130 °C, in denselben Bedingungen wie vorhin, erhitzt wird, führt zu einer Substanz, die 5,59% Stickstoff enthält, folglich ein Produkt möglicherweise

