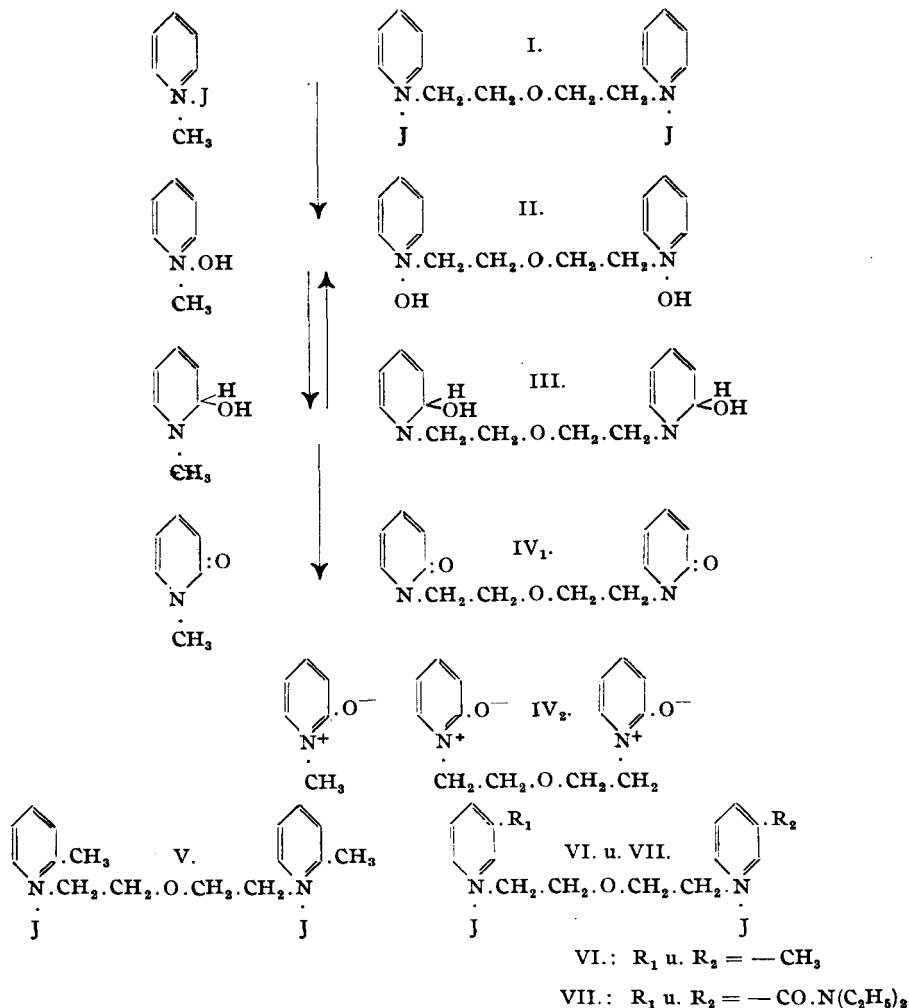


48. Carl Rohmann und Karl Zietan: Beitrag zur Kenntnis quartärer Pyridiniumverbindungen.

[Aus d. Institut für Pharmazie u. Nahrungsmittelchemie d. Universität Jena.]
(Eingegangen am 27. Dezember 1937.)

Reaktionsprodukte aus Pyridin bzw. Pyridin-Derivaten und 2,2'-Dijod-diäthyläther sind bisher nicht dargestellt und in ihren Eigenschaften untersucht worden. Die nachstehenden Untersuchungsergebnisse sind der Kürze wegen in Tabellenform wiedergegeben. Von den chemischen Eigen-

Tabelle 1.



schaften interessierte insbesondere die in der Formeltabelle 1 aufgezeigte Abwandlung des *N,N'*-2,2'-Bis-[pyridiniumjodid]-diäthyläthers in Analogie zum *N*-Methyl-pyridiniumjodid. Wie die Beschreibung der Versuche für die Verbindungen I—IV zeigt, bereitet die Darstellung keine wesent-

lichen Schwierigkeiten. Für die Verbindungen I und V—VII ist charakteristisch, daß sie im Gegensatz zu Monopyridiniumäthern sehr gut krystallisierbare Körper darstellen¹⁾. Für den *N,N'*-2.2'-Bis-[pyridon-(2)]-diäthyläther (IV) halten wir die als IV₂ bezeichnete Zwitterionenformel für geeigneter als die Pyridonformel, und zwar insbesondere zur Erklärung der Eigenschaft von IV, mit den gebräuchlichen Ketonreagenzien keine Reaktion einzugehen.

Hinsichtlich des Verhaltens bei höherer Temperatur (etwa 300°) wurde bei I gefunden, daß sich die Verbindung mehr oder weniger zersetzt; eine Verschiebung der Ätherbrücke in die 2.2'-Stellung der Pyridinringe konnte nicht festgestellt werden. Ein Vergleich zur Umwandlung des *N*-Methylpyridiniumjodids nach Ladenburg war nicht möglich.

Bei den „Dipyridinium“-Verbindungen interessierte von den physikalischen bzw. physikalisch-chemischen Eigenschaften im Hinblick auf die pharmakologische Wirkung besonders der Verbindung VII zunächst die relative Oberflächenspannung. An sich ist von einem quartären Salz, wie z. B. von der Grundverbindung, dem *N,N'*-2.2'-Bis-[pyridiniumjodid]-diäthyläther, in wäßriger Lösung ein Wert der relativen Oberflächenspannung zu erwarten, der von dem einer gleichkonzentrierten wäßrigen Lösung eines anderen Jodides, z. B. Kaliumjodid, wenig verschieden ist. Diese Vermutung wurde durch die Messung bestätigt, denn aus starken Elektrolyten bestehende Salze zeigen praktisch keine Oberflächenspannung. Daß demgegenüber der Verbindung VII ein größerer Effekt zuzuschreiben ist, wurde ebenfalls angenommen. Nicht vorherzusehen war allerdings, daß der Wert für den *N,N'*-2.2'-Bis-[3.3'-bis-(carbonsäure-diäthylamid)-pyridiniumjodid]-diäthyläther noch unter dem des Pyridin-carbonsäure-(3)-diäthylamids lag. Aus den Messungen wurde geschlossen, daß es somit möglich sein muß, durch geeignete Molekülveränderung (im vorliegenden Fall durch geeignete Substitution des Pyridinrings) die Wirkung der quartären Pyridiniumverbindungen weitgehend zu beeinflussen. In Tab. 2 sind die Meßergebnisse der „Dipyridinium“-Verbindungen und der Vergleichskörper aufgeführt:

Tabelle 2. Relative Oberflächenspannung 0.05-mol. wäßriger Lösungen.

Nr.	Substanz	σ	Bemerkungen
1	Destilliertes Wasser	1.000	Bezugswert
2	Kaliumjodid, reinst	1.005	
3	Pyridin, reinst	0.966	
4	2-Methyl-pyridin, reinst	0.917	
5	3-Methyl-pyridin, rein	0.885	
6	<i>N, N'</i> -2.2'-Bis-[pyridiniumjodid]-diäthyläther (I) ...	0.996	
7	<i>N, N'</i> -2.2'-Bis-[2-methyl-pyridiniumjodid]-diäthyläther (V)	1.003	
8	<i>N, N'</i> -2.2'-Bis-[3-methyl-pyridiniumjodid]-diäthyläther (VI)	0.986	
9	<i>N, N'</i> -2.2'-Bis-[3.3'-bis-(carbonsäure-diäthylamid)-pyridiniumjodid]-diäthyläther (VII)	0.833	1. Krystallisation 2. „ „
		0.838	
10	Pyridin-carbonsäure-(3)-diäthylamid	0.913	

¹⁾ Beim *N, N'*-2.2'-Bis-[pyridiniumjodid]-diäthyläther wurde beim Erhitzen auf die Schmelzpunkt-Temperatur unter Ausschluß von Feuchtigkeit eine Umwandlung festgestellt. Die Erscheinung ist noch nicht völlig aufgeklärt. Die Bearbeitung wird fortgesetzt.

Bei der pharmakologischen Untersuchung der dargestellten quartären Pyridiniumverbindungen kam es vor allem auf die Fragestellung an, ob die Verbindungen curareartige Lähmungserscheinungen zeigen oder nicht²⁾.

Zu diesem Zweck wurden einer Reihe von Fröschen (*R. temporaria*) wäßrige Lösungen verschiedener Konzentration der „Dipyridinium“-Verbindungen in den Bauchlymphsack injiziert und die Tiere unter einer Glasglocke beobachtet. Die Zeitangaben (s. Tab. 3) bis zum Eintritt der Lähmungserscheinungen besagen, daß nach der Einwirkungszeit deutliche Anzeichen für eine beginnende Lähmung vorhanden waren. Diese Angaben lassen einen besseren Vergleich zu als diejenigen, bei denen vollständige Lähmung eingetreten war³⁾. Bei der Grundverbindung, dem *N,N'*-2,2'-Bis-[pyridiniumjodid]-diäthyläther (I), ebenso bei den Verbindungen V und VI trat bei Dosen von 100 mg pro Frosch schon nach wenigen Minuten Lähmung ein, während bei Dosen von 10 mg pro Frosch die Zeitspanne bis zum Eintritt der Wirkung größer war. Bei den Versuchen war außerdem deutlich sichtbar, daß sich die drei genannten Pyridiniumverbindungen hinsichtlich der Wirkungszeiten unterscheiden, und zwar ist der Verbindung V die stärkste Wirkung zuzuschreiben. Im übrigen zeigten die Verbindungen in pharmakologischer Hinsicht keine wesentlichen Unterschiede; die curareartigen Lähmungserscheinungen traten, wie erwartet, bei genügend hoher Konzentration bei allen Fröschen auf.

Bei der Verbindung VII, der Kürze wegen als „Säureamid-Derivat“ bezeichnet, war auf Grund der relativen Oberflächenspannung erwartet worden, daß die curareartige Wirkung entweder gar nicht oder wenigstens nicht ausgesprochen in Erscheinung treten würde. Diese Vermutung wurde durch das Tierexperiment vollauf bestätigt. Curareartige Lähmungen wurden selbst bei den hohen Dosen von 100 mg pro Frosch nicht beobachtet. Durch dieses Ergebnis wurde die Arbeitshypothese gestützt, daß es durch entsprechende Änderung der chemischen Konstitution einer quartären Pyridiniumverbindung möglich sein muß, die curareartigen Lähmungserscheinungen praktisch zurückzudrängen. Für quartäre Pyridiniumäther war dieser Beweis u. W. noch nicht geliefert worden.

Bei Betrachtung des konstitutionellen Aufbaus von VII unter Zugrundelegung der induzierten alternierenden Polaritäten des Moleküls ergeben sich Möglichkeiten, die eine erfolgreiche Arbeitshypothese zur Beeinflussung curareartiger Lähmungserscheinungen quartärer Pyridiniumverbindungen versprechen. Versuche in dieser Richtung sind bereits im Gange. Wir hoffen, in Bälde darüber berichten zu können.

Über weitere Einzelheiten der Tierversuche berichtet der Kürze wegen Tab. 3.

²⁾ Die Durchführung der Versuche wurde liebenswürdigerweise von Hrn. Prof. Dr. R. Laabes, Direktor des Pharmakologischen Instituts der Universität Jena, geleitet und überwacht, wofür ihm auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

³⁾ Als leichte Lähmung wurde angesehen, wenn der Frosch vergebliche Versuche machte, aus der Rückenlage wieder in Normalstellung zu kommen. Volle Lähmung war eingetreten, wenn auf Kneifen keine Reaktion erfolgte.

Tabelle 3.

Nr.	Verbindung	Dosis in g	Froschgewicht in g	Zeit	Wirkung	Bemerkungen
1	<i>N, N'</i> -2.2'-Bis-[pyridiniumjodid]-diäthyläther (I)	0.1	34	4 Min.	Lähmung	Frosch stirbt nach einigen Tagen.
2		0.01	36	50 Min.	„	Frosch erholt sich wieder.
3		0.01	42	1 Stde. 35 Min.	„	Nach 5 Stdn. 20 Min. wieder in Normallage, erholt sich wieder.
4		0.005	39	—	Keine Lähmung	Bei 1—5 stets Pupillenverengung, mit der Konz. abnehmend.
5		0.001	32	—	„	
6	<i>N, N'</i> -2.2'-Bis-[2-methylpyridiniumjodid]-diäthyläther (V)	0.1	40	3 Min.	Lähmung	Frosch stirbt nach einigen Tagen.
7		0.01	39	14 Min.	„	Frosch erholt sich wieder.
8		0.01	44	1 Stde. 7 Min.	„	Nach 9 Stdn. noch nicht wieder in Normallage, erholt sich über Nacht.
9		0.005	44	—	Keine Lähmung	Bei 6—10 stets Pupillenverengung, mit der Konz. abnehmend.
10		0.001	34	—	„	
11	<i>N, N'</i> -2.2'-Bis-[3-methylpyridiniumjodid]-diäthyläther (VI)	0.1	46	5 Min.	Lähmung	Frosch stirbt nach einigen Tagen,
12		0.01	40	43 Min.	„	Frosch erholt sich wieder.
13		0.01	54	1 Stde. 36 Min.	„	Nach 8 Stdn. 6 Min. wieder in Normallage, erholt sich wieder.
14		0.005	53	—	Keine Lähmung	Bei 11—15 stets Pupillenverengung, mit der Konz. abnehmend.
15		0.001	42	—	„	
16	<i>N, N'</i> -2.2'-Bis-[3.3'-bis-(carbonsäure-diäthylamid)-pyridiniumjodid]-diäthyläther (VII)	0.1	53	—	Keine Lähmung	Sehr starke, lang anhalt. Pupillenverengung.
17		0.1	53	—		
18		0.01	32	—	„	Schwache Pupillenverengung.
19		0.005	49	—	„	Sehr schwache Pupillenverengung.
20		0.001	36	—	„	Lang anhaltendes Erregungsstadium.

Beschreibung der Versuche.

N,N'-2,2'-Bis-[pyridiniumjodid]-diäthyläther (I).

31.62 g Pyridin, 65.20 g 2,2'-Dijod-diäthyläther und 200 ccm absol. Alkohol wurden 24 Stdn. auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt. Die Flüssigkeit trennte sich in zwei Schichten, wovon die untere ölige die Verbindung I darstellte. Das Reaktionsprodukt wurde mit 200 ccm absol. Alkohol aufgenommen und zur Krystallisation gebracht. Die Verbindung lieferte gelbe Nadeln, die in Wasser leicht und in absol. Alkohol beim Erwärmen gut löslich sind. Ausb. 81.0 g = 83.7% d. Th. Schmp. 108—109°.

8.800 mg Sbst.: 0.441 ccm N (21°, 761 mm). — 12.840 mg Sbst.: 12.500 mg AgJ.

$C_{14}H_{18}ON_2J_2$ (484.02). Ber. N 5.79, J 52.45. Gef. N 5.83, J 52.62.

Die Jodgehaltsbestimmung durch Titration (fällungsanalytisch) ergab: J 51.12.

Die Charakterisierung von I geschah durch das Dipikronolat des *N,N'*-2,2'-Bis-[pyridiniumhydroxyd]-diäthyläthers. Darstellung, Eigenschaften und Analyse finden sich bei letztgenanntem Äther.

N,N'-2,2'-Bis-[pyridiniumhydroxyd]-diäthyläther (II).

9.68 g I, 5.10 g Silberoxyd (10% Überschuß) und 90 ccm Wasser wurden 8 Stdn. geschüttelt. Theoretisch zu erwarten waren 5.28 g II, mittels Titration wurden bestimmt 4.25 g II = 80.5% d. Th. Die Bestimmung wurde mit n_{10} -Salzsäure ausgeführt, wobei 1 ccm 0.01321 g II entspricht. Das bestehende Gleichgewicht zwischen den Verbindungen II und III (s. Tab. I) verschob sich bei der Aufbewahrung. Dem Wert 80.5% entspr. für 10 ccm der Lösung von II 35.77 ccm n_{10} -Salzsäure; nach 3 Wochen wurden nur noch 26.84 ccm verbraucht.

Zur Ermittlung der Zusammensetzung von II und damit indirekt auch von I wurden aus der wäßrigen Lösung von II ein Chloroplatinat und ein Dipikronolat dargestellt.

0.0782, 0.0826 g Sbst.: 0.0240, 0.0254 g Pt.

$C_{14}H_{18}ON_2$, $PtCl_6$ (638.13). Ber. Pt 30.60. Gef. Pt 30.69, 30.75.

Schmp. des Chloroplatinats: 246—247° (Zers.).

4.761 mg Sbst.: 9.395 mg CO_2 , 1.730 mg H_2O . — 1.515 mg Sbst.: 0.248 ccm N (23°, 755 mm).

$C_{34}H_{32}O_{11}N_{10}$ (756.34). Ber. C 53.94, H 4.23, N 18.52. Gef. C 53.82, H 4.07, N 18.75. Schmp. des Dipikronolats: 195°.

N,N'-2,2'-Bis-[pyridon-(2)]-diäthyläther (IV).

Die Lösungen von 12.1 g I in 100 ccm Wasser und 33.0 g Ferricyan-
kalium + 15.0 g Kaliumhydroxyd in 150 ccm Wasser wurden vereinigt und einige Stunden sich selbst überlassen. Auf Zusatz von viel festem Ätznatron schied sich ein rotbraunes Öl ab, das mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. Die Chloroformlösungen wurden mit Natriumsulfat entwässert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand einer Vakuumdestillation unterworfen. Die Hauptfraktion des „Dipyridons“ ging bei etwa 25 mm zwischen 172—176° über. Ausb. 2.5 g = 38.5% d. Th. Hellgelbe, fast weiße Nadeln, die sich leicht in Wasser und Alkohol lösen. Schmp. 158°.

5.231 mg Sbst.: 12.401 mg CO₂, 2.848 mg H₂O. — 5.143 mg Sbst.: 0.494 ccm N (20°, 740 mm).

C₁₄H₁₆O₃N₂ (260.15). Ber. C 64.58, H 6.20, N 10.76. Gef. C 64.69, H 6.09, N 10.90.

Dipikronolat: Schmp.: 258°.

1.147 mg Sbst.: 0.176 ccm N (18°, 743 mm).

C₃₄H₃₂O₁₃N₁₀ (788.34). Ber. N 17.77. Gef. N 17.60.

N,N'-2.2'-Bis-[2-methyl-pyridiniumjodid]-diäthyläther (V).

23.25 g (Überschuß) 2-Methyl-pyridin und 16.30 g 2.2'-Dijod-diäthyläther wurden 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in absol. Alkohol aufgenommen und zur Krystallisation gebracht. Ausb. 8.0 g (nach 1 × Umkrystallisieren) = 31.3% d. Th. (ber. auf 2.2'-Dijod-diäthyläther). Hellgelbe, derbe Nadeln, die in Wasser leicht und in absol. Alkohol gut löslich sind. Schmp. 166—167°.

4.781 mg Sbst.: 0.223 ccm N (18.5°, 752 mm). — 11.040 mg Sbst.: 10.150 mg AgJ.

C₁₆H₂₂ON₂J₂ (512.05). Ber. N 5.47, J 49.61. Gef. N 5.40, J 49.70.

Die Jodgehaltsbestimmung durch Titration (fällungsanalytisch) ergab: J 48.85.

Die Charakterisierung geschah durch das Dipikronolat des *N,N'*-2.2'-Bis-[2-methyl-pyridiniumhydroxyd]-diäthyläthers, der in gleicher Weise dargestellt wurde, wie für die Verbindung II beschrieben. Schmp. des Dipikronolats: 197°.

2.591 mg Sbst.: 0.405 ccm N (20°, 740 mm).

C₃₆H₃₆O₁₁N₁₀ (784.37). Ber. N 17.85. Gef. N 17.73.

N,N'-2.2'-Bis-[3-methyl-pyridiniumjodid]-diäthyläther (VI).

27.9 g 3-Methyl-pyridin, 48.9 g 2.2'-Dijod-diäthyläther und 100 ccm absol. Alkohol wurden 48 Stdn. auf dem Wasserbade am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Ein Teil des Lösungsmittels wurde abdestilliert und die Mutterlauge in einer Kältemischung zur Krystallisation gebracht. Ausb. 9.4 g = 12.2% d. Th. Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 188—190°.

7.403 mg Sbst.: 0.340 ccm N (20°, 755 mm). — 16.470 mg Sbst.: 14.360 mg AgJ.

C₁₆H₂₂ON₂J₂ (512.05). Ber. N 5.47, J 49.61. Gef. N 5.32, J 47.13.

Die Jodgehaltsbestimmung durch Titration (fällungsanalytisch) ergab: J 47.27.

Die Charakterisierung geschah durch das Dipikronolat des *N,N'*-2.2'-Bis-[3-methyl-pyridiniumhydroxyd]-diäthyläthers, der in gleicher Weise dargestellt wurde, wie für II beschrieben.

Schmp. des Dipikronolats: 198° unter beginnender Zers.

1.530 mg Sbst.: 0.236 ccm N (21°, 753 mm).

C₃₆H₃₆O₁₁N₁₀ (784.37). Ber. N 17.85. Gef. N 17.74.

N,N'-2.2'-Bis-[3.3'-bis-(carbonsäure-diäthylamid)-pyridiniumjodid]-diäthyläther (VII).

10.8 g Pyridin-carbonsäure-(3)-diäthylamid, 9.9 g 2.2'-Dijod-diäthyläther und 15 ccm absol. Alkohol wurden 48 Stdn. am Rückflußkühler auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Die eine Hälfte des Reaktionsproduktes wurde im Vak. destilliert. Die Ausbeute war unbefriedigend. Die zweite Hälfte wurde etwa 1 cm hoch mit absol. Äther überschichtet und längere Zeit in einem gut verschlossenen Gefäß bei niedriger Tem-

peratur stehengelassen. Im Verlaufe einiger Wochen konnten so drei Kristallisationen gewonnen werden. Ausb. 5.0 g = 24.2% d. Th. Derbe, rötlich-gelbe Würfel vom Schmp. 135°.

2.008 mg Sbst.: 0.147 ccm N (21°, 744 mm). — 13.680 mg Sbst.: 9.330 mg AgJ.
 $C_{24}H_{36}O_3N_4J_2$ (682.16). Ber. N 8.21, J 37.21. Gef. N 8.32, J 36.87.

Die Charakterisierung geschah wiederum als Dipikronolat des entspr. „Dihydroxyläthers“. Schmp. des Dipikronolats: 264—266° (Zers.).

3.127 mg Sbst.: 0.482 ccm N (18°, 755 mm).

$C_{44}H_{60}O_{13}N_{12}$ (954.496). Ber. N 17.61. Gef. N 17.96.

Bestimmung der relativen Oberflächenspannung.

Die relative Oberflächenspannung wurde mit dem Stalagmometer nach Traube bei Zimmertemperatur (18—20°) gemessen. σ ergibt sich aus der Formel:

$$\sigma = \frac{z w}{z} \cdot s,$$

wenn $z w$ = Tropfenzahl des Wassers, z = Tropfenzahl der Lösung und s = das spezif. Gew. der Lösung ist. Letzteres wurde mit dem Pyknometer bei 20° bestimmt. Die „Dipyridinium“-Verbindungen und Vergleichskörper wurden in 0.05-mol. wäßriger Lösung gemessen.

49. K. W. Merz und Karl Günter Krebs: Beitrag zur Halbmikro-Acylbestimmung.

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Institut d. Universität Königsberg i. Pr.]

(Eingegangen am 29. Dezember 1937.)

Bei Untersuchungen über das Glykosid Loganin waren die Acyle seiner Benzoyl- und Acetylverbindungen quantitativ zu bestimmen. Da das Glykosid wahrscheinlich eine Lactongruppe enthält¹⁾, eine Vermutung, die durch die Analysen zu erhärten war, konnte der einfache Weg der alkalischen Verseifung mit anschließender Titration nicht beschritten werden. Die von R. Kuhn und H. Roth²⁾ angegebene und auch von uns in anderen Fällen mit bestem Erfolg angewendete Methode versagte im vorliegenden Falle zunächst, sowohl beim Verseifen in saurem wie in alkalischem Medium. Beim Spalten unserer Acylverbindungen mit starken Säuren (H_2SO_4 bzw. HCl) trat alsbald unter tiefer Dunkelfärbung des Reaktionsgemisches Zersetzung ein, was im Einklang mit früheren Untersuchungen stand³⁾. Die Verwendung stärker verdünnter Schwefel- oder Salzsäure und auch verdünnter oder konzentrierter Phosphorsäure scheiterte an der schweren Benetzbarkeit der Acylverbindungen.

Mit der von Freudenberg und Mitarbeitern⁴⁾ zur Verseifung empfindlicher Acetylverbindungen, speziell der Zucker und Gerbstoffe, emp-

¹⁾ Merz u. Krebs, Arch. Pharmaz. **275**, 217ff. [1937].

²⁾ B. **66**, 1274 [1933].

³⁾ Merz u. Krebs, l. c., S. 222.

⁴⁾ K. Freudenberg u. M. Harder, A. **433**, 230 [1923]; K. Freudenberg u. E. Weber, Ztschr. angew. Chem. **38**, 280 [1925].