

55. Untersuchungen über Verbindungen mit Curarewirkung.

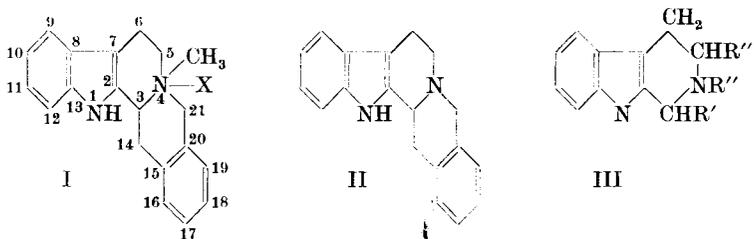
Einige Derivate des Yobyrins und Tetrabyrins

von P. Karrer und P. Waser.

(28. I. 49.)

Yobyrin-Derivate.

Aus C-Dihydrotoxiferin I haben *H. Wieland*, *B. Witkop* und *K. Bähr*¹⁾ durch Erhitzen mit Schwefel oder mit Zinkstaub Isochinolin und β -Äthylindol erhalten, ähnlich wie sie auch beim Abbau des Yohimbins entstehen²⁾. Daher ist die Möglichkeit erwogen worden¹⁾, dass C-Dihydrotoxiferin I bezüglich seiner Konstitution mit Yohimbin verwandt ist und dasselbe Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst wie letzteres besitzt. Insbesondere wurde an die Formel I für C-Dihydrotoxiferin gedacht¹⁾, die aber andererseits — nach der Ansicht derselben Autoren — die hohe spez. Drehung des C-Dihydrotoxiferins I (-605°) kaum erklären könnte. Die diesem quartären Salz I zugrunde liegende tertiäre Base II ist inzwischen von *Clemo* und *Swan* synthetisch dargestellt worden³⁾ (7,8-Benzo-1,2-(2',3'-indolo)-3,4,6,9-tetrahydro-pyridocolin).



Andere Calebassenalkaloide, das C-Toxiferin I und das C-Curarin I, geben in konz. Schwefelsäure auf Zusatz von Eisen(III)-chlorid eine blaue Farbreaktion⁴⁾ und verhalten sich hierin wie viele 2,3,4,5-Tetrahydro-carbolinbasen⁵⁾ (III). Diese und andere Beobachtungen liessen es wünschenswert erscheinen, einige quartäre Salze von Yohimbinderivaten darzustellen und auf Curarewirkung zu prüfen.

Der Grundkörper der Alkaloide Curin, Tubocurarin usw. ist das 1-Benzyl-Py-tetrahydro-isochinolin. Eine gewisse Ähnlichkeit der

¹⁾ A. **558**, 144 (1947).

²⁾ *E. Winterstein* und *M. Walter*, *Helv.* **10**, 577 (1927); *Warnat*, *B.* **60**, 1118 (1927); *Barger* und *Scholz*, *Soc.* **1933**, 614; *Witkop*, *A.* **556**, 111 (1944).

³⁾ *G. R. Clemo* und *G. A. Swan*, *Soc.* **1946**, 617.

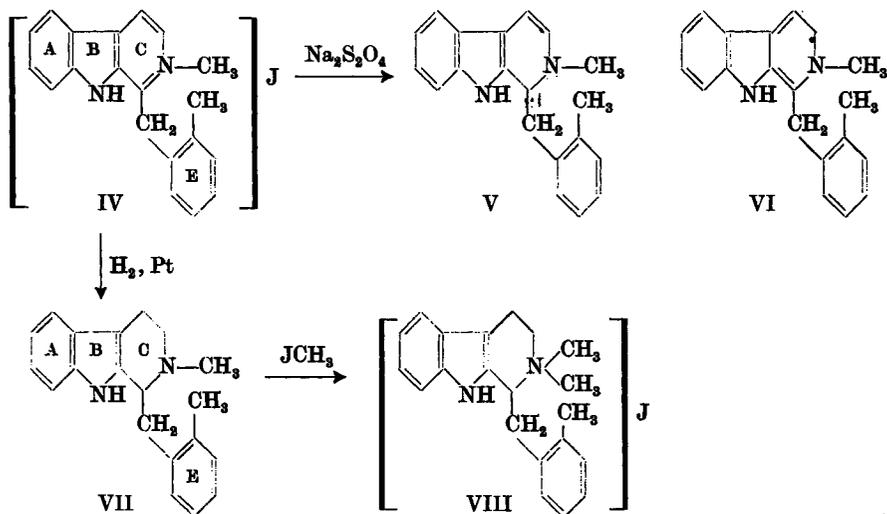
⁴⁾ *H. Schmid* und *P. Karrer*, *Helv.* **30**, 1162 (1947).

⁵⁾ *Harvey*, *Miller* und *Robson*, *Soc.* **1941**, 153.

Struktur — aber mit Carbolin statt Isochinolinskelett — besitzt Yobyrin, von dem wir daher die folgenden Derivate herstellten.

Durch Reduktion von Yobyrinjodmethylat (IV) mit Natriumdithionit entstand ein N-Methyl-o-dihydro-yobyrin, das die Konstitution V oder VI besitzt. Die Verbindung ist hellgelb, wirkt sehr stark reduzierend, ist säureempfindlich und fluoresciert im U.V. stark; in diesen Eigenschaften schliesst sie sich an viele andere, in unserem Laboratorium früher untersuchte¹⁾ o-Dihydroderivate von Pyridin-, Chinolin- und Isochinolinbasen an. Durch katalytische Hydrierung liess sich das N-Methyl-o-dihydro-yobyrin in das N-Methyl-(C)-tetrahydro-yobyrin (VII)²⁾ überführen, das einfacher durch direkte Reduktion des Yobyrin-jodmethylates mittels Wasserstoff und Platinoxid erhalten wird.

N-Methyl-(C)-tetrahydro-yobyrin (VII) bildet stark fluorescierende, hellgelbe Prismen. Durch Auflösen in Methyljodid wird es in das hellgelbe, gut krystallisierte Jodmethylat VIII verwandelt.



Das N-Methyl-(C)-tetrahydro-yobyrin-jodmethylat zeigt einige Farbreaktionen, z.B. mit konz. Schwefelsäure Rosafärbung, mit Cer(IV)-sulfat Gelb-orange-Färbung. Dagegen fällt die Reaktion auf hydrierte Carbolinverbindungen³⁾ (Blaufärbung mit konz. Schwefelsäure + FeCl₃) negativ bzw. rosa aus, während Yohimbin unter denselben Bedingungen die charakteristische Blaufärbung zeigt.

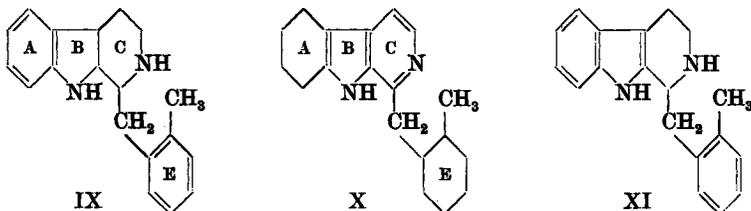
¹⁾ Helv. **19**, 811, 1028 (1936); **20**, 55, 72, 418, 622 (1937); **21**, 223 (1938); **29**, 1152 (1946).

²⁾ Zur Benennung der verschiedenen Hydrierungsprodukte des Yobyrins ist es zweckmässig, die einzelnen Ringe der Verbindung durch die Buchstaben A, B, C und E zu unterscheiden, die den üblichen Bezeichnungen der Ringsysteme im Yohimbin entsprechen.

³⁾ Harvey, Miller und Robson, Soc. **1941**, 153.

Durch katalytische Hydrierung von Yobyrin mit Platinkatalysator erhielten *Wibaut* und *van Gestel*¹⁾ ein Dekahydro-yobyrin. *Witkop*²⁾ glaubte diesen Befund nicht bestätigen zu können und isolierte statt des Dekahydroderivates ein Hexahydro-yobyrin. Für dieses nahm er Formel IX in Aussicht, wobei er indessen angab, dass sich diese nicht auf eine chemische Beweisführung (Diacetylverbindung) stützte, sondern auf spektroskopische Beobachtungen.

Nach unseren Erfahrungen kann man bei der katalytischen Hydrierung des Yobyrins mit Platinoxid und Wasserstoff verschiedene Reduktionsprodukte fassen. Bei lange (mehrere Tage) dauernder Hydrierung (in Eisessig) erhielten wir das schon von *Wibaut* und *van Gestel* beschriebene Dekahydroderivat. Smp. 220° (nach *Wibaut* 223°), Smp. des Pikrates 195° (nach *Wibaut* 196°). Die Konstitution dieser Verbindung bedarf noch weiterer Aufklärung. Durch Einwirkung von Methyljodid liess sich aus ihr ein Monojodmethylat herstellen. Smp. 241°. Man wäre versucht, daraus den Schluss zu ziehen, dass das Stickstoffatom im Pyridinring C der Verbindung seinen tertiären Charakter bewahrt hat und somit die Ringe A und E des Yobyrins hydriert worden sind (X). Eine endgültige Formel wird sich aber erst nach weiteren Untersuchungen aufstellen lassen.



Als wir die Hydrierung des Yobyrins nur bis zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff fortführten, liess sich ein Reduktionsprodukt fassen, das auf Grund der Analysen, die wir von der Base, ihrem Hydrochlorid und ihrem Pikrat ausführten, ein Tetrahydroderivat des Yobyrins ist. Dieses liess sich nach verschiedenen Methoden nicht acetylieren; in salzsaure Lösung entstand durch Einwirkung von Natriumnitrit ein Mono-nitrosoderivat. Dieses Verhalten ist mit der Struktur eines Tetrahydro-yobyrins, das im Pyridinring C hydriert ist und den Charakter eines sekundären Amins hätte, schwer in Einklang zu bringen. Es scheint daher wahrscheinlich, dass Ring A hydriert wurde, doch bedarf auch diese Frage weiterer Abklärung. Der tertiäre Charakter des einen Stickstoffatoms im Tetrahydro-yobyrin lässt sich weiterhin durch die Bildung eines gelben, fluoreszierenden Jodmethylates nachweisen. Durch Umsatz mit Silberchlorid haben wir daraus auch das Chlormethylat dargestellt.

¹⁾ R. 54, 85 (1935).

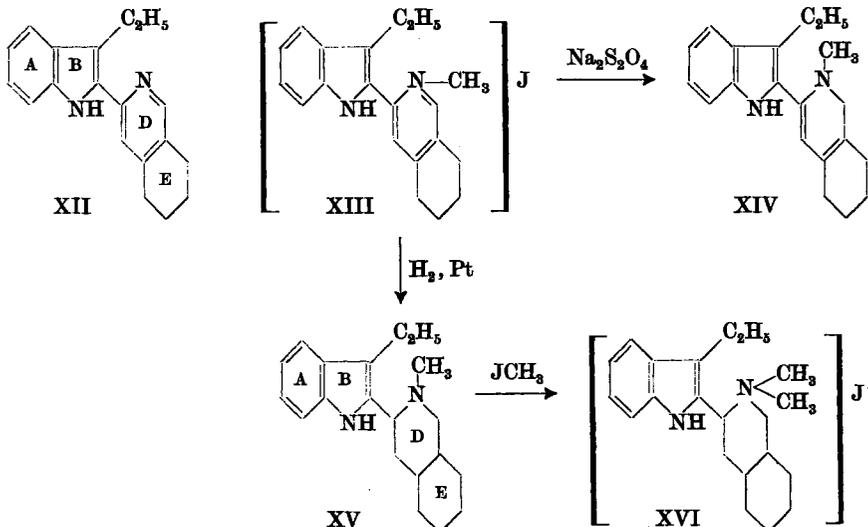
²⁾ A. 554, 83 (1943).

Von *Clemo* und *Swan*¹⁾ wurde ein anderes Tetrahydro-yobyrin beschrieben, das im Pyridinring C des Yobyrins hydriert ist (XI). Die Eigenschaften dieser Verbindung sind von jenen unseres Tetrahydro-derivates verschieden (insbesondere Schmelzpunkte und Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure und Eisen(III)-chlorid). Ob unsere Substanz mit dem von *Witkop*²⁾ beschriebenen „Hexahydro-yobyrin“ identisch oder von ihm verschieden ist, lassen wir dahingestellt. Die Absorptionsspektren der beiden Verbindungen stimmen praktisch überein ($\log \epsilon_{\max}$ bei *Witkop* 0,3 tiefer).

Tetrabyrin-Derivate.

Ein zweites Produkt der Dehydrierung des Yohimbins mit Selen wird in der Literatur seit langer Zeit als „Tetrahydro-yobyrin“ bezeichnet. Seitdem bewiesen worden ist, dass ihm die Konstitution XII zukommt, hat dieser Name keine Berechtigung mehr; er kann auch Verwechslungen mit nunmehr bekannten, richtigen Tetrahydroderivaten des Yobyrins auslösen. Aus diesem Grunde schlagen wir für die Verbindung der Formel XII die neue Bezeichnung „Tetrabyrin“ vor.

Tetrabyrin-jodmethylat (XIII) liess sich mit Natriumdithionit bei 80° zu einem N-Methyl-dihydro-derivat XIV des Tetrabyrins reduzieren. Dieses, ein hellgelbes Öl, konnte noch nicht kristallisiert werden. Es reduziert Silbernitratlösung und färbt sich an der Luft rasch rot.



Durch katalytische Reduktion des Tetrabyrin-jodmethylates XIII erhielten wir das Hydrojodid des N-Methyl-(D)-hexahydro-tetrabyrins (XV). Dieses gibt eigenartigerweise in konz. Schwefelsäure mit Eisen(III)-chlorid Blaufärbung, trotzdem es kein Carbolinringsystem

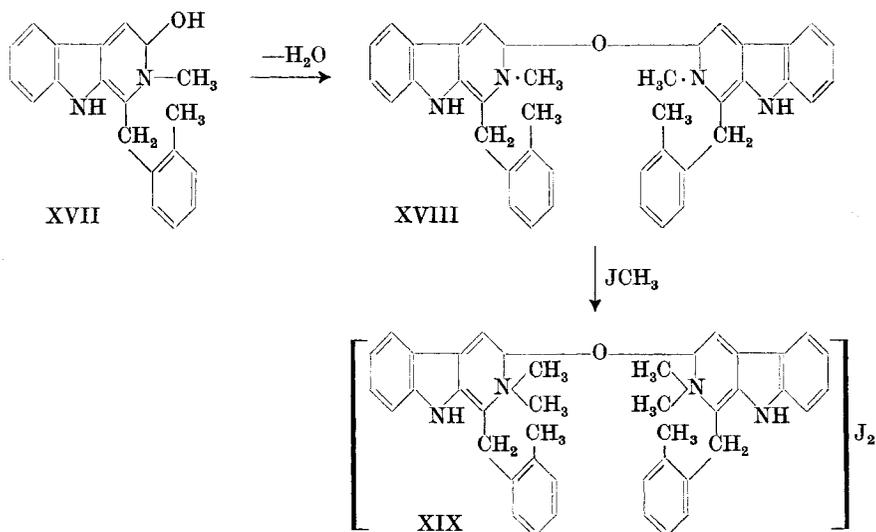
¹⁾ Soc. 1946, 617.

²⁾ A. 554, 83 (1943).

enthält. Diese Reaktion scheint demnach nicht ganz spezifisch für Carbolinderivate zu sein. Durch Auflösen von N-Methyl-(D)-hexahydro-tetrabyrin (XV) in Methyljodid konnte das Jodmethylat XVI dargestellt werden. Dessen Farbreaktionen, insbesondere die Blaufärbung mit H_2SO_4 und $FeCl_3$ oder Cer(IV)-sulfat sind analog denjenigen einiger Calebassen-Alkaloide. Das Spektrum der Verbindung besitzt Ähnlichkeit mit jenem des Toxiferins (vgl. weiter unten). Es liegt somit hier eine Verbindung vor, die ohne Carbolinkern in Farbreaktionen und Spektrum dem Calebassenalkaloid Toxiferin ähnlich ist.

Dimere Ätherbasen.

Bei Zusatz von Soda zu einer warmen, wässrigen Lösung von Yobyrin-chlormethylat fiel ein gelber, flockiger Niederschlag aus, der in Alkohol und Äther löslich war. Von Salzsäure wurde er ebenfalls leicht aufgelöst. Die Verbindung ist eine dimere Ätherbase, wahrscheinlich der Formel XVIII, die durch Anhydrierung des primär gebildeten Carbinols XVII entstand. Ihr ebullioskopisch (in Benzol) bestimmtes Molekulargewicht stimmt mit der Formel XVIII überein. Sie bildet ein Dihydrochlorid und liess sich mittels Methyljodid in ein hellgelbes Di-jodmethylat XIX überführen.



Absorptionsspektren der untersuchten und verwandter Verbindungen.

Diese sind in den Figuren 1 bis 4 dargestellt. Obwohl die Konstitution der spektrographisch untersuchten Verbindungen z. T. recht verschieden ist, zeigen einige Absorptionsspektren doch auffallend

grosse Ähnlichkeit. Eine solche besteht z. B. in den Absorptionskurven des N-Methyl-(C)-tetrahydro-yobyirin-jodmethyلات (VIII) (Fig. 1, Kurve I), des Yobyirins (Fig. 1, Kurve V) und des Tetrahydro-yobyirin-jodmethyلات (Fig. 1, Kurve II).

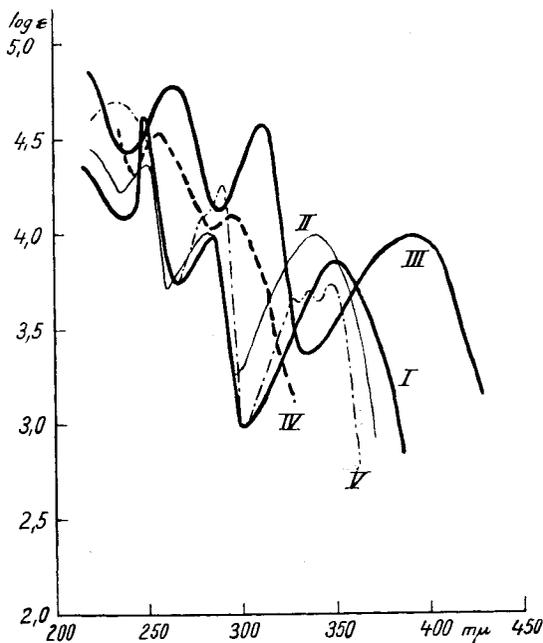


Fig. 1.

- I: N-Methyl-(C)-tetrahydro-yobyirin-jodmethyлат (VIII).
 II: Tetrahydro-yobyirin-jodmethyлат.
 III: Dijodmethyлат der dimeren N-Methyl-yobyirin-ätherbase (XIX).
 IV: Dimere Base aus C-Curarin I (Wieland).
 V: Yobyirin.

(Alle Absorptionsspektren in abs. Alkohol.)

Sehr grosse Ähnlichkeit weisen die Absorptionsspektren des Dekahydro-yobyirins (Fig. 4, Kurve II) und des Tetrahydro-yobyirins (Fig. 2, Kurve I) auf, deren Maxima und Minima fast völlig gleiche Lage besitzen; verwandt mit diesen Absorptionskurven ist auch die des Norcurarins I (Fig. 2, Kurve II).

Unter sich ähnlich sind ferner die Absorptionsspektren des N-Methyl-(D)-hexahydro-tetrahybyrin-jodmethyلات (XVI) (Fig. 3, Kurve I) und des Toxiferins I (Fig. 3, Kurve II bzw. III). Das Absorptionsmaximum der letzteren liegt ca. 10 m μ längerwellig, während die Absorptionsminima ungefähr bei den gleichen Wellenlängen ausgebildet sind.

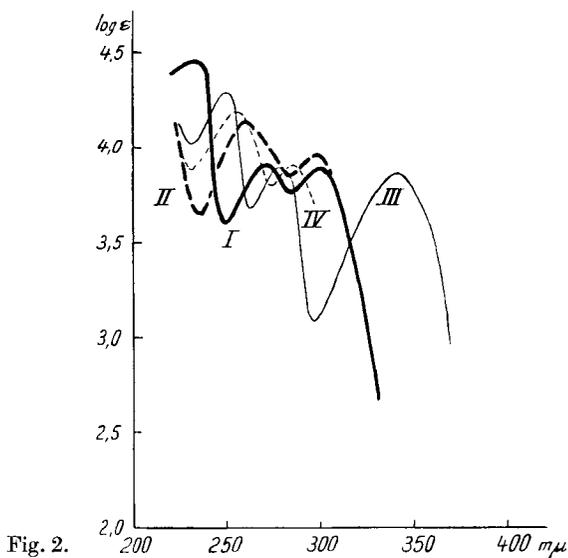


Fig. 2.

- I: Tetrahydro-yobyryin (in abs. Alkohol).
- II: Norcurarin I (in abs. Alkohol) (*Karrer, Schmid*).
- III: Tetrahydro-yobyryin-ehlormethylat.
- IV: C-Curarin I-chlorid (*Wieland*).

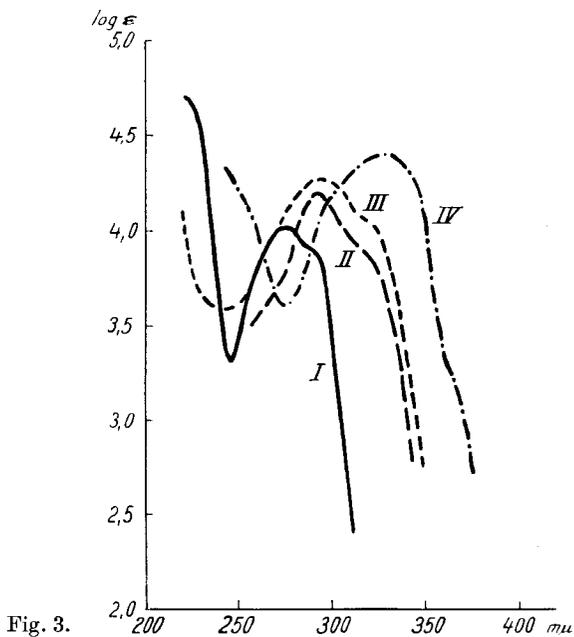


Fig. 3.

- I: N-Methyl-(D)-hexahydro-tetrabyryin-jodmethylat (XVI) (Alkohol).
- II: Toxiferin I-chlorid (*Wieland*).
- III: C-Toxiferin I in Wasser (*Schmid und Karrer*).
- IV: Tetrabyryin XII (Alkohol).

Die Absorptionsspektren der hier beschriebenen Verbindungen haben aus den angeführten Gründen nur beschränkte Bedeutung zur Abklärung konstitutioneller Beziehungen. Immerhin ist es bemerkenswert, dass die Absorptionskurven einzelner Calabassen-Curare-Alkaloide (Norcurarin I, Toxiferin I) Ähnlichkeit mit jenen verschiedener Yobyrinderivate aufweisen.

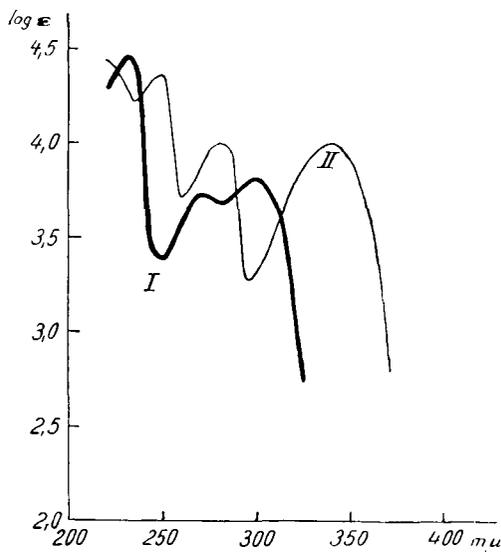


Fig. 4.

I: Dekahydro-yobyrin in alkohol. Lösung.

II: Dekahydro-yobyrin-jodmethylat in alkohol. Lösung.

Pharmakologische Prüfung auf Curarewirkung und Toxicität.

Die Wirksamkeitsprüfung erfolgte am Frosch endolymphal und am Kaninchen durch intravenöse Injektion.

a) Froschversuche. Die in Wasser gelösten Substanzen wurden den Fröschen (*Temporaria sempra*) in den Bauchlymphsack injiziert. Bei Schwerlöslichkeit musste eine alkoholisch-wässrige Lösung verwendet werden, die jedoch ausser bei einem Dijodmethylat (0,5 cm³ Alk.) nie mehr als 0,2—0,3 cm³ Alkohol pro eingespritzte Menge enthielt. Diese Menge erwies sich bei Kontrollversuchen als nicht störend. Erst 0,5—1 cm³ 95-proz. Alkohol (mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt) haben narkotische Wirkung. Es wurde die geringste Substanzmenge und Zeit bestimmt bis reflexlose Rückenlage eintrat. Zugleich wurde wiederholt die faradische Stromstärke gemessen, bei der sich durch Reizung des Sakralmarkes durch die Haut gerade noch ein Tetanus bei den Hinterextremitäten zeigte. Es konnte so eine Zunahme der Reizschwelle festgestellt werden. Dazu untersuchten wir am isolierten Nerv-Muskelpräparat des *M. gastrocnemius* das Steigen der galvanischen Reizschwelle des Nerven, die durch das Absinken der Muskeleerregbarkeit über den Nerven (motorische Endplatten) bedingt ist. Bei den aktiveren Präparaten musste die Stromstärke auf das 2—5-fache gesteigert werden (natürliche Curare als Testsubstanzen

steigern bis 10-fach). Während die natürlichen Alkaloide in wässriger Lösung fast unbeschränkt dosierbar sind, war eine Wirkungssteigerung bei unseren Stoffen infolge der schweren Wasserlöslichkeit oft unmöglich. Bei den Grenzdosen trat nach einigen Stunden meistens völlige Erholung ein. Bei den toxischen Stoffen erfolgte der Tod in 4–18 Stunden. Das mittlere Froschgewicht betrug 40 g. Die Zahl der verwendeten Frösche (100) ist nicht so gross, dass es sich um gute Durchschnittswerte handeln kann. Eine physiologische Streubreite darf daher nicht ausser acht gelassen werden.

Farbreaktionen natürlicher und synthetischer Alkaloide.

Alkaloid	HNO ₃ konz.	H ₂ SO ₄ konz.	+ Cer(IV)- sulfat	+ K ₂ Cr ₂ O ₇	+ FeCl ₃
C-Curarin I	grün	gelb- orange	blau	blau	—
C-Toxiferin I	schwach- braun	schwach- gelb	karmin	karmin	blau
C-Dihydrotoxiferin I	grün (rot)	farblos	—	karmin	—
C-Toxiferin II	rot	farblos	—	karmin	—
Fluorocurin	rotbraun	schwach- rot	karmin	—	keine
Calebassinin	keine	keine	karmin	—	keine
Yohimbin	gelb	farblos	farblos	violett	blau
Sempervirin-CH ₃ J ¹⁾	gelb	gelb	braun	braun	hellgelb
Yobyryn	hellgelb	farblos	farblos	gelb- braun	gelb
Yobyryn-CH ₃ J	gelb	schwach- rot	rotbraun	rot	rosa
Tetrahydro-yobyryn	hellgelb	farblos	lachsrot	hellgelb	farblos
Tetrahydro-yobyryn-CH ₃ J	gelb	rosa	rot	hellgelb	farblos
Dekahydro-yobyryn-CH ₃ J	rosa	rosa	orange	hellgelb	rosa
N-Methyl-tetrahydro-yobyryn- CH ₃ J	dunkel- gelb	rosa	gelb- orange	dunkel- gelb	rosa
Tetrabyryn	gelb	hellgelb	rotbraun	olivgrün	grün
Tetrabyryn-CH ₃ J	gelb	gelb	rotbraun	olivgrün	blau
N-Methyl-hexahydro-tetrabyryn- CH ₃ J	dunkel- gelb	rosa	blaugrün	dunkel- grün	blau
N-Methyl-hexahydro-tetrabyryn- CH ₃ Cl	dunkel- gelb	rosa	blaugrün	dunkel- grün	blau
Dimere N-Methyl-yobyrynäther- base	gelb	lila	rot	rotbraun	rosa
Dijodmethylat der dimeren Ätherbase	gelb	grün	braun	olivgrün	rosa

b) Kaninchenversuche. Die gelösten Substanzen wurden Kaninchen in die Ohrvenen eingespritzt und die Menge bestimmt, die gerade ausreichte, dass der Kopf des Tieres ganz auf den Boden absinkt²⁾. Oberhalb der Grenzdosis zeigten sich oft noch die folgenden Symptome: Schwäche, besonders der Vorderbeine, zunehmende Lähmung der übrigen

¹⁾ Für ein Präparat von Sempervirin sind wir Herrn Prof. *Prelog* zu Dank verpflichtet.

²⁾ Head-drop, *A. Bennett*, *Am. J. Psychiat.* **97**, 1040 (1941); *J. D. Dutcher*, *Am. Soc.* **68**, 419 (1946).

Muskulatur, völlige Erschlaffung mit ausgestreckter Lage am Boden, vorübergehende Atemlähmungen, zuerst mit Einschränkung, später mit Beschleunigung der Atmung, Salivation. Bei Schwerlöslichkeit der Stoffe mussten alkoholische Lösungen verwendet werden, wobei die gleichen Lösungsmittelmengen und Konzentrationen allein in Kontrollversuchen keinen Head-drop bewirkten. Bei den eingespritzten Substanzmengen starben keine Tiere. Auch nach mehrmaligen Injektionen innerhalb einiger Wochen waren nur leichtere toxische Schäden, wie Abmagerung, Fressunlust sowie Thrombosierung der Ohrvenen, festzustellen. Zahl der verwendeten Kaninchen: 35, Gewicht: 3,2—4,3 kg.

c) Mausversuche zur Toxizitätsbestimmung. Diese wurden mit einem Teil der Substanzen durch Injektion unter die Rückenhaut durchgeführt. Hier erwies sich Propylenglykol gegenüber Alkohol und anderen Lösungsmitteln wegen seiner besseren Verträglichkeit als vorteilhaft. Die Dosis minima letalis (DML) für die Maus betrug beim Propylenglykol 0,35 cm³, beim Alkohol 0,25 cm³. Die Menge der verabreichten Substanz war daher durch die Löslichkeit in weniger als diesen Flüssigkeitsvolumina und Wasser bis zu 0,5—1,0 cm³ beschränkt, um nicht durch die Lösungsmittelmenge toxisch zu wirken. Es wurden relativ wenig Tiere verwendet (30), was bei einer kritischen Betrachtung der Werte zu beachten ist. Es konnte so auch keine Dosis letalis für 50% der Tiere bestimmt werden. Die zunehmende Intoxikation zeigte sich durch Watschelgang, Nachschleppen der Hinterextremitäten, Ataxie, Seitenlage, selten klonische Krämpfe, völlige Lähmung, Atemnot und Exitus.

Es kann aus diesen Versuchen nichts weiteres über zentrale Wirkungen oder andere Nebenwirkungen gesagt werden.

Pharmakologische Wirksamkeit.

Alkaloid	Frosch, e.l. paralyt. Wirk- samkeit mg/kg	Frosch Toxicität	Kaninchen, i.v.		Maus, s.c. Toxicit. Dos. min. let. mg/kg
			Head- drop mg/kg	Letal- dose mg/kg	
Yobyrin-CH ₃ Cl	40	+			
Tetrahydro-yobyrin-CH ₃ Cl . .	60	++			
Dekahydro-yobyrin-CH ₃ J . . .	30	+			
N-Methyl-tetrahydro-yobyrin- CH ₃ J	30	++			
Tetrabyrin-CH ₃ Cl	50	-			
N-Methyl-hexahydro-tetrabyrin- CH ₃ J	21	-	4,8		>250
N-Methyl-hexahydro-tetrabyrin- CH ₃ Cl	19	-	3,4		250-400
Dijodmethylat der dimeren N- Methyl-yobyrin-ätherbase . .	60*	+	2,5		15,0
Dichlormethylat der dimeren N- Methyl-yobyrin-ätherbase . .	35	+	5,0		15,0
Calebassen-Rohcurare <i>Roche</i> ¹⁾ .	1,5	-	0,8 (<i>Roche</i>)		
Intocostarin <i>Squibb</i> (Tubocurare)	2,5	-	0,15	0,16 (<i>Bovet</i>)	4,4-6 (<i>Craig</i>)

* = durch Alkoholeinfluss nicht sicher bestimmbar.

e.l. = endolymphal

i.v. = intravenös

s.c. = subcutan

¹⁾ Von der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel, freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Der Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich dankt der eine von uns (P. K.) für die Gewährung von Mitteln zur Anschaffung eines *Beckman-Quarz-Spektrophotometers*, mit welchem die in der vorliegenden und in verschiedenen anderen in letzter Zeit veröffentlichten Arbeiten beschriebenen Absorptionsspektren aufgenommen wurden.

Experimenteller Teil.

Dimere Ätherbase aus Yobyrin-chlormethylat (XVIII).

Beim Versetzen von 1,8 g Yobyrin-chlormethylat¹⁾ in 150 cm³ Wasser mit Soda fiel ein gelber, flockiger Niederschlag aus, der in Alkohol und Äther löslich war. Es schien dies die Carbinolform zu sein, die, mit Salzsäure bis zur leicht sauren Reaktion versetzt, wieder wasserlöslich wurde. Aus Alkohol und Wasser umkrystallisiert, hatte die Base einen scharfen Schmelzpunkt bei 193° (im evakuierten Röhrchen bei 215—216°). Die Analyse stimmte für die dimere Ätherbase, die durch Wasseraustritt zwischen zwei Molekeln entstanden war. Die Molekulargewichtsbestimmung erfolgte mit 0,097, 0,159 und 0,256 g ebullioskopisch (nach *Swietoslawski*) in Benzol. Als Durchschnittswert aus drei Bestimmungen ergab sich ein MG. 599 (Ber. für C₄₀H₃₈ON₄ 590,3). Wegen des grossen Molekulargewichtes und der infolge der Schwerlöslichkeit verwendeten geringen Substanzmenge waren die entsprechenden Siedepunkterhöhungen klein, was eine relativ grosse Fehlerbreite zur Folge hatte. Eine kryoskopische Bestimmung war in Benzol wegen der schlechten Löslichkeit nicht möglich. Bei der Bestimmung nach *Rast* färbte sich die Schmelze braun, so dass eine Zersetzung angenommen werden musste.

Monomere Base	C ₂₀ H ₂₀ ON ₂ (304,2)	Ber. C 78,89	H 6,62%	Mol.-Gew. 304,2
---------------	--	--------------	---------	-----------------

Dimere Ätherbase	C ₄₀ H ₃₈ ON ₄ (590,3)	Ber. „ 81,31	„ 6,48%	„ „ 590,3
		Gef. „ 81,27	„ 6,47%	„ „ 599

Dihydrochlorid der Ätherbase.

Eine alkoholische Lösung der Ätherbase wurde mit alkoholischer Salzsäure bis pH 4 versetzt, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand einige Male aus Alkohol und Aceton umkrystallisiert. Die Krystalle von schwach gelber Farbe schmolzen bei 258—260° und waren etwas hygroskopisch.

C ₄₀ H ₃₈ ON ₄ , 2 HCl (663,3)	Ber. C 72,36	H 6,10%	Gef. C 71,94	H 6,37%
---	--------------	---------	--------------	---------

Dijodmethylat der dimeren N-Methyl-yobyrin-ätherbase (XIX).

0,25 g der dimeren Ätherbase wurden in 60 cm³ Benzol gelöst, mit 1,1 g Methyljodid (= 20 Mol.) versetzt und 4 Stunden am Rückfluss erwärmt. Schon nach kurzer Zeit fielen hellgelbe Massen aus, die sich später noch etwas vermehrten. Nach dem Abnutschen erhielt man 0,3 g rohes Dijodmethylat, das in Alkohol und heissem Wasser löslich war. Die Gesamtmenge wurde in 150 cm³ heissem Alkohol gelöst, worauf sich bald hellgelbe Krystalle abschieden. Bei der zweiten Umkrystallisation fiel aus der heissen Alkohol-lösung zuerst etwas Öl aus und das Jodmethylat konnte erst durch Ätherzusatz aus der Mutterlauge gewonnen werden. Die Substanz ist acetonlöslich. Schmelzpunkt unter Zersetzung 260—263°.

C ₄₀ H ₃₈ ON ₄ (CH ₃ J) ₂ (874,4)	Ber. C 57,64	H 5,06%	Gef. C 57,90	H 4,84%
--	--------------	---------	--------------	---------

Das entsprechende Chlormethylat ist in Wasser leichter löslich und schmilzt als Monohydrat im evakuierten Röhrchen unter Zersetzung und Aufschäumen bei 248°.

C ₄₂ H ₄₄ ON ₄ Cl ₂ , H ₂ O (709,3)	Ber. C 71,06	H 6,42%	Gef. C 71,12	H 6,52%
--	--------------	---------	--------------	---------

Hydrierung der dimeren Ätherbase.

Wir haben 140 mg der dimeren Ätherbase in ca. 30 cm³ Alkohol bei Normaldruck mit Pt-Katalysator hydriert. Dabei wurden ca. 3 Mole H₂ aufgenommen. Der eingeeengte, ölige

¹⁾ *Witkop*, A. 554, 83 (1943).

Rückstand konnte aus Alkohol-Wasser mehrere Male umkrystallisiert und von etwas Ausgangsmaterial abgetrennt werden. Die hellgelben Nadeln hatten den Smp. 210° (unscharf unter Dunkelbildung und Zersetzung) und die Analyse ergab:

$C_{20}H_{22}N_2$, N-Methyl-tetrahydro-yobyryn	Ber. C 82,70	H 7,65%	Smp. 208–210°
Mischschmelzpunkt der beiden			„ 205°
	Gef. „ 82,68	„ 7,32%	„ 210°

Reduktion des Yobyryn-jodmethyldes und -chlormethyldes mit $Na_2S_2O_4$.

a) Lösen von 0,5 g Yobyryinchlormethylat in 150 cm³ 50-proz. Alkohol. Unter Eiskühlung wurden 1 g Soda (= 6 Mol.) und 1,5 g $Na_2S_2O_4$ (= 5,5 Mol.) in wässriger Lösung langsam zugegeben, wobei dafür gesorgt war, dass die Reaktionslösung immer alkalisch blieb. Nach halbstündigem Stehen bei Zimmertemperatur hatte sich die Farbe nur wenig verändert. Erst nach Erwärmen auf ca. 40° wurde sie tiefgelb. Die Flüssigkeit wurde dann ausgeäthert und die Ätherlösung eingeeengt. Der Rückstand reduzierte $AgNO_3$ in alkoholischer Lösung. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol und wenig Wasser, wobei die Lösung stark fluoreszierend und gelb war, und Auskochen mit Kohle gaben einen hellgelben, luftempfindlichen Stoff. Schmelzpunkt unter Zersetzung 186–187°. Ausbeute: 165 mg, sehr gut alkohollöslich.

b) Lösen von 0,5 g Yobyryn-jodmethylat in 200 cm³ Alkohol und Zugabe von 200 cm³ Wasser. Bei Zimmertemperatur wurden in wässriger Lösung 1,2 g Soda (= 10 Mol.) und nachher langsam 2,0 g $Na_2S_2O_4$ (= 10 Mol.) dazugegeben. Nach einiger Zeit war die Lösung goldgelb und wurde ausgeäthert. Ausbeute 0,12 g N-Methyl-o-dihydro-yobyryn (V oder VI).

$C_{19}H_{17}N_2CH_3$ (288,2)	Ber. C 83,27	H 7,00%	Gef. C 82,72	H 7,11%
-------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Katalytische Hydrierung des Yobyryn-jodmethyldes.

0,5 g Yobyryn-jodmethylat wurden in 500 cm³ reinem Alkohol gelöst und in einer 1,2 l fassenden Ente mit 300–400 mg PtO_2 als Katalysator hydriert. Nach 10–12 Stunden Schütteln war die Lösung nach Aufnahme von 2 Mol H_2 gesättigt. Sie hatte dabei die gelbe Farbe des Jodmethyldes verloren und war farblos und fluoreszierend geworden. Sie wurde im Vakuum bei 40° eingeeengt und der Rückstand aus Alkohol und wenig Wasser mehrere Male unter Kohlezusatz umkrystallisiert. Die wetzsteinförmigen, schwach gelben Krystalle schmolzen bei 260–265° und waren in Wasser schwer löslich. Ausbeute: 250 mg N-Methyl-(C)-tetrahydro-yobyryn-hydrojodid.

$C_{19}H_{19}N_2 \cdot CH_3$, HJ	Ber. C 57,39	H 5,54	N 6,69%
(418,2)	Gef. „ 57,25	„ 5,29	„ 6,75%

Freisetzen der N-Methyl-(C)-tetrahydro-yobyrynbase (VII) aus dem Hydrojodid.

1,0 g N-Methyl-tetrahydro-yobyrynhydrojodid wurde in 50 cm³ Alkohol gelöst und kalt mit weiteren 200 cm³ Wasser versetzt. Mit einer wässrigen Sodalösung wurde schwach alkalisiert (p_H 9–10), wodurch eine hellgelb opaleszierende Lösung entstand. Nach viermaligem Ausäthern mit peroxydfreiem Äther und zweimaligem Nachwaschen mit Wasser haben wir die hellgelbe Lösung bei 25° eingeeengt. Der stark fluoreszierende, hellgelbe Rückstand konnte aus Ligroin (Siedepunkt 60–90°) oder Benzol und Ligroin umkrystallisiert werden. Dabei wurde möglichst wenig erwärmt. Die hellgelben Prismen zersetzen sich bei 208–210°. Ausbeute: 400 mg.

$C_{19}H_{19}N_2CH_3$ (290,2)	Ber. C 82,70	H 7,65%	Gef. C 82,18	H 7,29%
-------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Die Base wurde bei zu starkem Alkalisieren oder durch Erwärmen der sodaalkalischen Lösung sehr leicht ölig. Die Kugelrohrdestillation des Öls bei 0,04 mm Hg ergab bei 170° etwas goldgelbes Öl, in dem sich einige längliche Krystalle bildeten. Der grösste Teil zersetzte sich.

Jodmethylat der N-Methyl-tetrahydro-yobyrinbase (VIII).

50 mg der freien Base wurden in 2 cm³ Methyljodid gelöst, was bei Zimmertemperatur möglich war. Schon nach kurzer Zeit bildeten sich hellgelbe, in Äther nicht lösliche Krystallhaufen. Mit AgNO₃-Lösung war Jod darin nachweisbar. Das Jodmethylat wurde aus Alkohol und wenig Äther umkrystallisiert. Schmelzpunkt der schwach gelben Krystalle: 232°.

C₁₉H₁₉N₂·CH₃, CH₃J (432,2) Ber. C 58,32 H 5,83% Gef. C 58,53 H 5,84%

Reduktion des Tetrabyrin-jodmethylates mit Na₂S₂O₄.

Die Reduktion erfolgte analog der des Yobyrin-jodmethylates. Je 1,0 g Tetrabyrin-jodmethylat (XIII) wurde in 70 cm³ Alkohol und 130 cm³ Wasser gelöst, 5 Mole Soda zugesetzt und mit 3 Molen Na₂S₂O₄ unter Eiskühlung, bzw. bei 40° und bei 80° reduziert. Erst bei 40° änderte sich die Farbe der Lösung (dunkelgelb). Es konnte aber aus dieser nur wenig Substanz ausgeäthert werden und diese reduzierte AgNO₃ nur schwach. Der grösste Teil wurde als Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Bei 80° Reduktionstemperatur erhielt man aus dem Ätherauszug eine gelbe, ölige Masse, die nicht krystallisiert werden konnte. Versuche, ein Hydrochlorid oder Pikrat herzustellen, misslangen. Das Öl färbte sich in alkoholischer Lösung an der Luft rasch rot und verlor die Reduktionsfähigkeit für AgNO₃.

Katalytische Hydrierung des Tetrabyrin-jodmethylates.

2,0 g Tetrabyrin-jodmethylat (XIII) wurden in ca. 250 cm³ reinem Alkohol gelöst und mit 400 mg PtO₂ in einer 1,2 l grossen Schüttelente hydriert. Die H₂-Aufnahme war sehr langsam und erst nach 20 Stunden nach Aufnahme von 3 Molen H₂ beendet. Die alkoholische Lösung wurde bei 40° eingengt und der Rückstand mehrmals aus Alkohol-Äther und Alkohol-Wasser umkrystallisiert. Die weissen, stumpfen Prismen des N-Methyl-(D)-hexahydro-tetrabyrin-hydrojodids waren in Wasser schwer löslich. Sie zeigten einen Umwandlungspunkt bei 124°, indem die Substanz dort aufschäumte, sich verflüssigte und bei der weiteren Erwärmung wieder fest wurde und nun leicht rötliche Farbe besass. Der endgültige Schmelzpunkt liegt bei 205°. Ausbeute: 1,2 g.

C₁₉H₂₆N₂, CH₃J (424,2) Ber. C 56,56 H 6,88% Gef. C 56,45 H 7,08%

N-Methyl-(D)-hexahydro-tetrabyrinbase (XV).

Aus 1,0 g Hydrojodid in alkoholisch-wässriger Lösung wurde die Base mit Soda-lösung freigesetzt. Die sich bildende weisse Emulsion haben wir viermal mit Äther ausgeschüttelt, die Auszüge zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingengt. Das zurückgebliebene, hellgelbe Öl war in den meisten organischen Lösungsmitteln gut löslich. Aus wenig Petroläther schieden sich im Eisschrank farblose Krystalle (400 mg) ab, die zweimal umkrystallisiert den Smp. 90° hatten und von ca. 50° an sinterten. Nach langem Trocknen im Hochvakuum bei 40° ergab die Analyse:

C₁₉H₂₅N₂CH₃ (296,2) Ber. C 81,02 H 9,52% Gef. C 79,78 H 9,35%

Jodmethylat der N-Methyl-(D)-hexahydro-tetrabyrinbase (XVI).

50 mg der freien Base wurden in 2 cm³ Methyljodid gelöst und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach einigen Stunden hatten sich schöne, fast farblose Platten abgeschieden, die leicht in Alkohol und in warmem Wasser löslich waren. Sie wurden zweimal aus Methanol-Äther und Aceton-Äther umkrystallisiert. Ausbeute: 60 mg, Smp. 206°.

C₁₉H₂₅N₂·CH₃, CH₃J (438,2) Ber. C 57,50 H 7,12% Gef. C 57,22 H 7,18%

Das entsprechende Chlormethylat ist in Wasser leichter löslich und schmilzt bei 208° unter Zersetzung (evakuiertes Röhrchen).

C₂₁H₃₁N₂Cl (346,7) Ber. C 72,75 H 9,01% Gef. C 72,46 H 8,49%

Tetrabyrin-chlormethylat.

Dieses wurde analog dem Yobyirin-chlormethylat dargestellt: 0,5 g Tetrabyrin-jodmethylat wurden in 100 cm³ Alkohol gelöst und 8 Stunden mit einem Überschuss von frisch gefälltem AgCl geschüttelt. Nach Einengen der alkoholischen Lösung konnte das Chlormethylat aus Alkohol und wenig Äther als schwach gelbe Nadeln mit dem Smp. 226° gewonnen werden. Diese waren in Wasser löslich. Bei Zusatz von Sodalösung zur wässrigen Lösung bildete sich kein Niederschlag, wie dies bei Yobyirin-chlormethylat durch Übergang in die dimere Ätherbase der Fall war.

Hydrierung von Yobyirin¹⁾.

2 g Yobyirin wurden in 150 cm³ Eisessig (über CrO₃ destilliert) mit 400 mg PtO₂ hydriert. In 12 Stunden wurden etwas mehr als 2 Mole H₂ aufgenommen. Die essigsäure Lösung wurde dann mit Ammoniak vorsichtig alkalisiert, wodurch die freie Base flockig ausfiel. Sie konnte aus Alkohol und wenig Wasser umkrystallisiert werden. Es blieb etwas gelbes Öl zurück. Die weissen Nadeln (1,2 g) schmolzen bei 218°. Da die Analysenwerte zu tief waren und auch durch die Sublimation im Hochvakuum nicht gebessert werden konnten, stellten wir das Pikrat (Smp. 190°) her.

C₁₉H₂₀N₂, C₆H₃O₇N₃ (505,2) Ber. C 59,38 H 4,59% Gef. C 59,46 H 4,64%

Nach Zerlegen des Pikrates in alkoholisch-wässriger Lösung mit Soda konnte Tetrahydro-yobyirin durch Ausäthern gewonnen werden. Smp. 220—221°.

C₁₉H₂₀N₂ (276,2) Ber. C 82,55 H 7,30% Gef. C 82,16 H 7,22%

In wässriger Lösung liess sich mit verdünnter Salzsäure ein Hydrochlorid herstellen. Aus schwach salzsaurem Wasser umkrystallisiert schmolzen die weissen Nadeln bei 260°.

C₁₉H₂₀N₂, HCl (312,7) Ber. C 72,91 H 6,78% Gef. C 72,64 H 6,71%

Nitrosamin des Tetrahydro-yobyirins.

100 mg Tetrahydro-yobyirin wurden in 30 cm³ 5-proz. Salzsäure gelöst und bei 0° 1 g NaNO₂ in wässriger Lösung langsam zugegeben. Es bildete sich sofort ein schwach gelber Niederschlag (80 mg), der aus Aceton umkrystallisiert wurde. Smp. 225°. In der Substanz war Chlor nachweisbar.

C₁₉H₁₉ON₃, HCl (341,7) Ber. N 12,24% Gef. N 11,64%

Tetrahydro-yobyirin-jodmethylat und -chlormethylat.

100 mg Tetrahydro-yobyirin wurden in Aceton heiss gelöst und 2 Stunden mit 1 cm³ Methyljodid am Rückflusskühler erwärmt. Nach 24 Stunden hatten sich schwach gelbe Nadeln (84 mg) abgeschieden, die aus Aceton mehrere Male umkrystallisiert wurden. Smp. 216—217°.

C₁₉H₂₀N₂, CH₃J (418,2) Ber. C 57,38 H 5,54% Gef. C 56,27 H 5,30%

Das Jodmethylat wurde durch 10-stündiges Schütteln mit AgCl in das Chlormethylat umgewandelt, das aus Alkohol und Äther in farblosen Platten krystallisierte. Smp. 236°.

C₁₉H₂₀N₂, CH₃Cl (326,7) Ber. Cl 10,86 N 8,57% Gef. Cl 10,52 N 8,97%

Dekahydro-yobyirin-jodmethylat.

Bei einer anderen Hydrierung von Yobyirin in Eisessig mit PtO₂ wurden innerhalb 15 Stunden zwischen 4 und 5 Mol H₂ aufgenommen, bis die Reduktion zum Stillstand kam. Die freigesetzte Base haben wir aus Alkohol umkrystallisiert, wobei nur wenig Tetrahydro-yobyirin gewonnen wurde. Der Hauptteil blieb ölig. Aus Aceton erhielten wir weisse Nadeln eines Dekahydro-yobyirins, die man nachher aus Alkohol und Äther umkrystallisierte (Smp. 220° uncorr.). Mischschmelzpunkt mit Tetrahydro-yobyirin: 185° (Dekahydro-yobyirin von *Wibaut* Smp. 223°, Pikrat Smp. 196°). Pikrat unserer Verbindung: Smp. 195°.

¹⁾ Vgl. *Witkop*, A. 554, 83 (1943); *Wibaut*, Rec. 54, 90 (1935).

In Aceton liess sich mit Methyljodid durch Erwärmen am Rückflusskühler und nachherigem starkem Einengen ein Jodmethylat herstellen, das man zweimal aus Alkohol umkrystallisierte. Smp. 241°, Mischschmelzpunkt mit Tetrahydro-yobyirin-jodmethylat: 205°.

$C_{19}H_{26}N_2$, CH_3J (424,2) Ber. C 56,58 H 6,88% Gef. C 57,03 H 6,89%

Bei der Alkalisierung einer wässrigen Lösung des Jodmethylates bildete sich kein Niederschlag.

Zusammenfassung.

Aus Yobyirin-jodmethylat wurden N-Methyl-o-dihydro-yobyirin, N-Methyl-(C)-tetrahydro-yobyirin und dessen Jodmethylat, aus Yobyirin Dekahydro-yobyirin und ein Tetrahydro-yobyirin dargestellt und die beiden letzteren Verbindungen ebenfalls in die Jodmethylate verwandelt.

Aus Tetrahyrin-jodmethylat erhielt man durch Reduktionsprozesse N-Methyl-dihydro-tetrahyrin, N-Methyl-hexahydro-tetrahyrin und dessen Jodmethylat.

Yobyirin-chlormethylat wurde in eine dimere Ätherbase übergeführt und letztere zum Di-jodmethylat umgesetzt.

Die Absorptionsspektren, Farbreaktionen und Curarewirkungen der neuen Verbindungen wurden mit jenen einiger Calebassen-Curarealkaloide verglichen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

56. 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin, 2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridin, 2-Amino-6-oxy-8-oxymethyl-pteridin und 2-Amino-6-oxy-9-oxymethyl-pteridin

von P. Karrer und R. Schwyzer.

(23. I. 49.)

Vor einiger Zeit¹⁾ hatten wir über die Synthese von zwei Pteridinderivaten berichtet, die wir für die beiden isomeren 2-Amino-6-oxy-8-oxymethyl- und 2-Amino-6-oxy-9-oxymethyl-pteridine (III und IV) ansahen. Wir haben aber schon damals darauf hingewiesen, dass manche Präparate zu hohe Kohlenstoff- und Stickstoffanalysen ergaben und dass die Ursache dieser Erscheinung noch abzuklären sei.

Inzwischen haben R. B. Angier et al.²⁾ sowie F. Weygand, A. Wacker und V. Schmied-Kowarzik³⁾ gezeigt, dass unter den von

¹⁾ P. Karrer, R. Schwyzer, B. Erden und A. Siegwart, Helv. **30**, 1031 (1947); P. Karrer und R. Schwyzer, Helv. **31**, 777 (1948).

²⁾ R. B. Angier, C. W. Waller, J. H. Boothe, J. H. Mowat, J. Semb, B. L. Hutchings, E. L. R. Stokstad und Y. Subba Row, Am. Soc. **70**, 3029 (1948).

³⁾ Exper. **4**, 427 (1948).