

strömten Hinterextremität des Kaninchens wurde bis zu einer Konzentration von 10^{-3} keine Wirkung festgestellt.

9295 ist bei intravenöser, subkutaner und peroraler Applikation relativ wenig giftig (Tab. II).

Tabelle II

Toxizitätswerte* für 9295 bei einmaliger Gabe

		i. v.	s. c.
Maus	DL ₅₀	65	225
	DL ₁₀₀	85	235
Kaninchen	DL ₅₀	75	160
	DL ₁₀₀	90	
Katze	DL ₁₀₀	80	200
Hund	DL ₅₀	>50	

* Alle Dosen in mg/kg.

Das Wirkungsbild bei Kaninchen, Katze und Hund ist in hohen Dosen charakterisiert durch eine schlaffe Lähmung, bedingt durch eine Hemmung der neuromuskulären Übertragung. Bei künstlicher Beatmung kann etwa das Fünffzigfache der sonst üblichen Letaldosis ertragen werden. An der Kaninchenkornea und bei intramuskulärer Injektion wurde eine 25%ige Lösung reizlos ertragen.

Summary

N, N, N', N'-3-pentamethyl-N, N'-diethyl-3-azapentane-1,5-diammonium-dibromide, CIBA 9295, is a potent and specific ganglionic blocking agent in a concentration of less than a $1/1000$ of the acute toxic dosage. A comparison with the well known ganglionic blocker, tetra-ethylammonium bromide, shows 9295 to be less toxic, more effective and possessing a more prolonged duration of action.

H. J. BEIN und R. MEIER

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba, Aktiengesellschaft, Basel, den 28. April 1950.

Some Notes on the Reduction of Thebaine and Related Topics

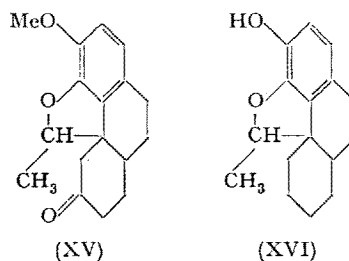
In a recent publication¹ SCHMID and KARRER report the formation of a new β -dihydrothebaine (I) by the reduction of thebaine with lithium aluminium hydride. On hydrolysis it yields β -thebainone (II)², and differs from thebainone methyl enolate, prepared from codeine methyl ether² only in the configuration at C-14. The new substance is in fact β -thebainone methyl enolate and has no structural resemblance to the non-phenolic dihydrothebaine (III).

The reduction of thebaine with lithium aluminium hydride was apparently carried out in the hope of obtaining the unknown dihydrothebaine (IV, R = H, analogous to phenyldihydrothebaine, IV, R = Ph) a compound which we also have made many attempts to produce. On the assumption that the series of changes

leading from thebaine to phenyldihydrothebaine is initiated by attack of the ether oxygen in (V) by $MgBr^+$, thebaine was treated with anhydrous magnesium iodide in ether-benzene. In this way a substance, possibly VI, was obtained, and it is hoped to investigate this reaction more thoroughly. We are able to state that the substance, which was free from thebaine, yielded phenyldihydrothebaine on treatment with phenylmagnesium bromide (Form. I–V).

The reduction of thebaine with sodium in liquid ammonia has also been carried out, and phenolic dihydrothebaine (VII) was obtained in this way in yields of 95%, and sometimes more. This provides an excellent method of preparation of a somewhat difficultly accessible substance^{1,2}. It is of interest to note that whereas in the lithium aluminium hydride reduction of thebaine the initial cation (VIII) isomerizes, according to SCHMID and KARRER, to (IX) before addition of H^- , in the sodium-ammonia reduction, the anion (X) adds a proton (from the ammonia) without isomerization (Form. VI–X).

The chemistry of phenolic dihydrothebaine¹ has already been extensively studied but we have been able to add a few details. Alkaline degradation of the methiodide gave the methine base (XI), m. p. 99°, which was further degraded to the nitrogen-free 6-methoxythebatriene (XII), m. p. 88°. Hydrolysis of the methine base (XI) gave α -thebainone methine (XIII), m. p. 184°, which was shown to be identical with the base obtained (as hydriodide) by the action of hot sulphurous acid on phenolic dihydrothebaine methiodide. The physical constants of this base (XIII) and its derivatives differ markedly from those reported by FREUND for "isodihydrothebaine"². Hydrogenation of α -thebainone methine (XIII) gave β -dihydrothebainone dihydromethine¹, which was degraded to β -thebenone¹. Hydrolysis of 6-methoxythebatriene (XII) gave tetrahydrothebenone (XIV), m. p. 248°. (Form. XI–XIV). Reduction of both thebenone and β -thebenone (XV, differing in the configuration at C-14) by the drastic method of HUANG-MINLON³ resulted in the production of the isomeric phenols morphirane and β -morphinane (XVI), m. p. s. 103° and 148°, respectively.



Phenyldihydrothebaine has been shown to have the structure (IV, R = C_6H_5) by oxidation to benzaldehyde, benzoic acid and 4-methoxyphthalic acid, and by the oxidation of (XVII) (the end-product of exhaustive methylation of the methyl ether) to 2:3:3'-trimethoxydiphenic aldehyde (bis-2:4-dinitrophenylhydrazones, m. p. 277°) (XVIII) and 2:3:3'-trimethoxydiphenic acid, the latter being identified with a synthetic specimen prepared in stages from 3:6-dimethoxy-4-acetoxyphenanthraquinone. Chromic acid oxidation of 3:4:6-

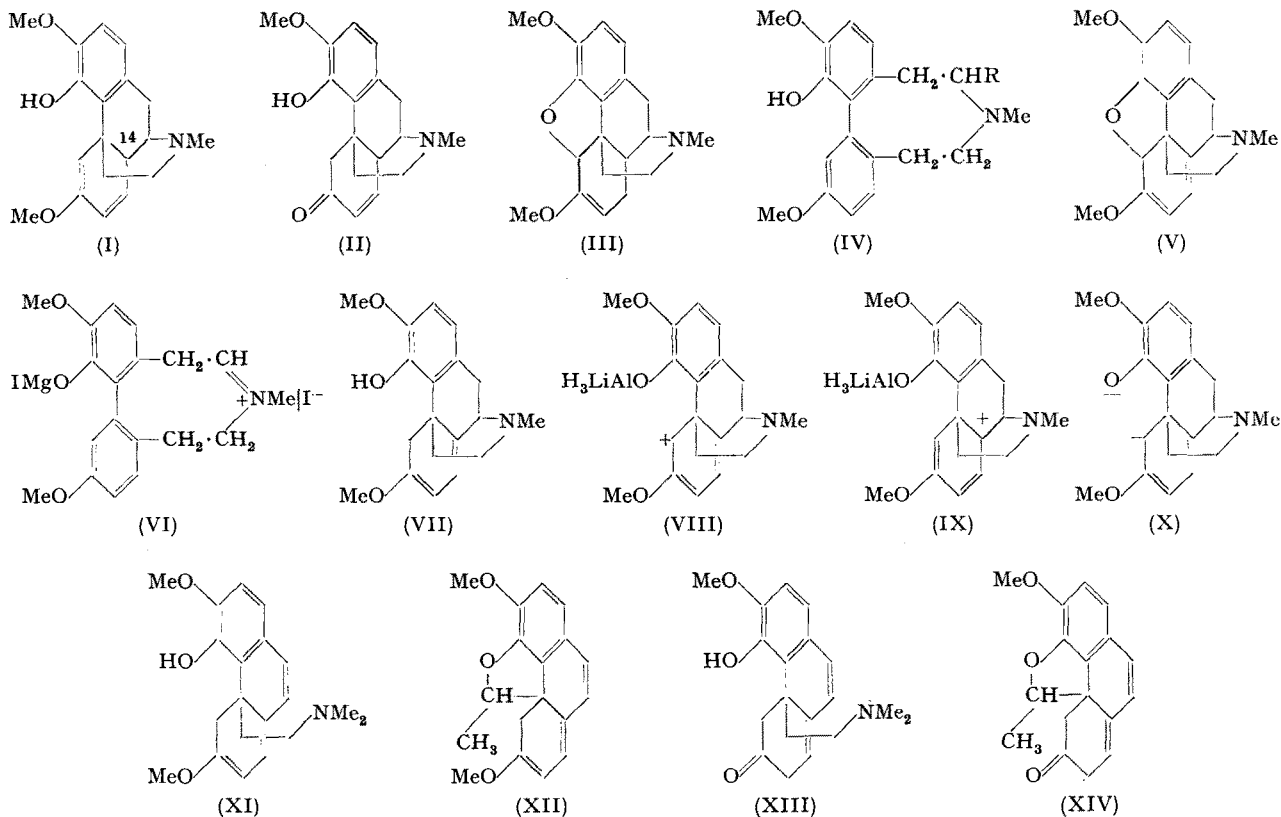
¹ H. SCHMID and P. KARRER, *Helv. chim. acta* **33**, 863 (1950).

² L. SMALL and G. L. BROWNING, *J. org. Chem.* **3**, 618 (1939).

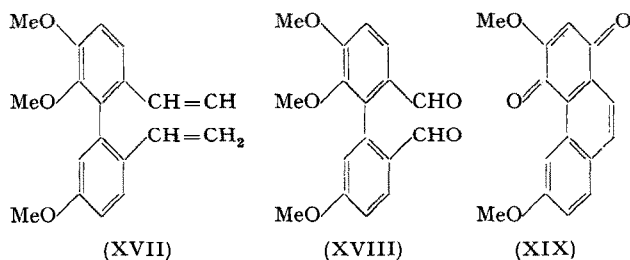
¹ L. SMALL and G. L. BROWNING, *J. org. Chem.* **3**, 618 (1939).

² M. FREUND and C. HOLTOFF, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **32**, 168 (1899).

³ HUANG-MINLON, *J. Amer. Chem. Soc.* **68**, 2487 (1946).



trimethoxyphenanthrene gave (XIX), m. p. 223°, and not the expected 9:10-quinone. The structure of (XIX) was confirmed by further degradation.



K. W. BENTLEY and R. ROBINSON

The Dyson Perrins Laboratory, Oxford University,
June 26, 1950.

Zusammenfassung

P. KARRER hat vor kurzem die Darstellung eines neuen Dihydrothebains durch Reduktion der Base mit Lithium-Aluminium-Hydrid beschrieben. Die Autoren können die Ergebnisse ihrer eigenen Arbeiten auf diesem Gebiet wie folgt zusammenfassen: Reduktion von Thebain vermittelt Natrium in flüssigem Ammoniak ergibt eine nahezu quantitative Ausbeute an phenolischem Dihydrothebain. Diese Base ließ sich zu einem stickstofffreien Produkt, ohne Verlust einer Seitenkette, abbauen.

Es werden weiter einige Einzelheiten über das Phenyl-dihydrothebain mitgeteilt. Die Einwirkung von Magnesiumjodid auf Thebain in neutraler Lösung wird beschrieben.

Eine Interferenzmethode zur Bestimmung der Latenzzeit von Aktionspotentialen des Innenohrs

DAVIS, GERNANDT und RIESCO-McCLURE¹ konnten zeigen, daß die von verschiedenen Stellen der Meer-schweinchencochlea abgeleiteten Potentiale keineswegs immer reine Cochlearpotentiale (CP) sind, sondern vielfach Resultierende aus CP und Aktionspotentialen (AP) des Innenohrs. Durch akustische Reizung mittels einzelner «Clicks» konnten die AP als asymmetrische diphasische Schwankungen charakterisiert werden, die im Gegensatz zu den CP in ihrer Polarität von der Ableitstelle unabhängig sind und eine wesentlich längere Latenz besitzen (etwa 0,5 msec.) Bei Verwendung von reinen Tönen als Schallreiz sind sie besonders bei Frequenzen unter 1000 Hz, und zwar vor allem bei schwachem Schalldruck nachweisbar, während sie bei Erhöhung des letzteren schließlich von den stärker zunehmenden CP vollkommen maskiert werden.

Diese Tatsachen erklären gewisse Irregularitäten, die von BORNSCHEIN u. KREJCI mitunter im Elektrocochleogramm beobachtet werden konnten. In dieser Hüllkurve, die durch fortlaufende photographische Registrierung der Potentialamplitude während akustischer Reizung mittels Gleitton von logarithmisch ansteigender Frequenz (125–16000 Hz innerhalb 70 sec) gewonnen wird², treten gelegentlich Stellen auf, wo die Kurve Asymmetrie zum Nullpotential zeigt und in ihrer Schattierung eigenartige Unregelmäßigkeiten aufweist (Abbildung). Die nähere Untersuchung zeigt, daß die asymmetrische Verzerrung der Sinuskurve durch einen «Hump» verursacht ist, der mit Änderung der Reizfrequenz seinen

¹ H. DAVIS, B. E. GERNANDT und J. S. RIESCO-McCLURE, J. Neurophysiol. 13, 73 (1950).

² H. BORNSCHEIN und F. KREJCI, Exper. 5, 359 (1949); Mschr. Ohrenhk. 84, 1 (1950).