

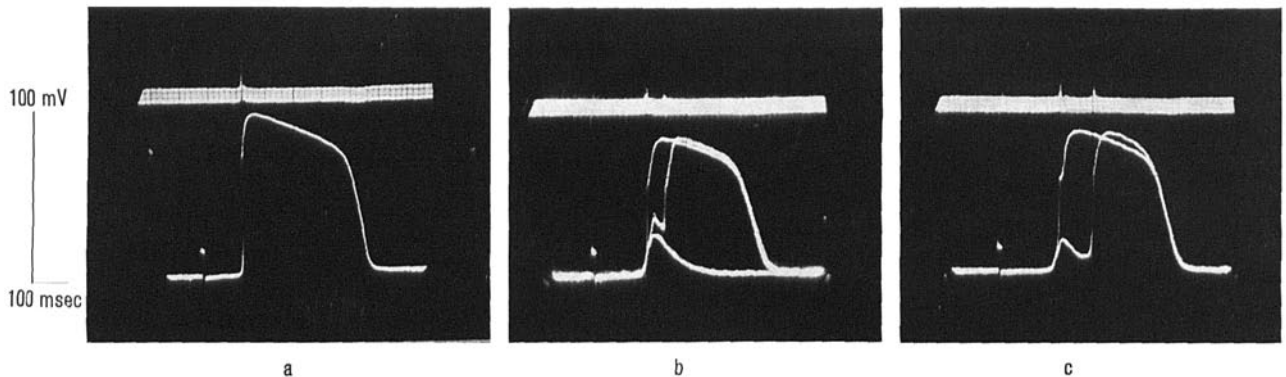


Fig. 1. Superponierte Registrierung der aufeinanderfolgenden Aktionspotentiale des Arbeitsmyokard (r. Ventrikel des Meerschweinchens). a) Vor, b) 5, c) 8 min nach Zusatz von 400 μ g/ml Methoxamin.

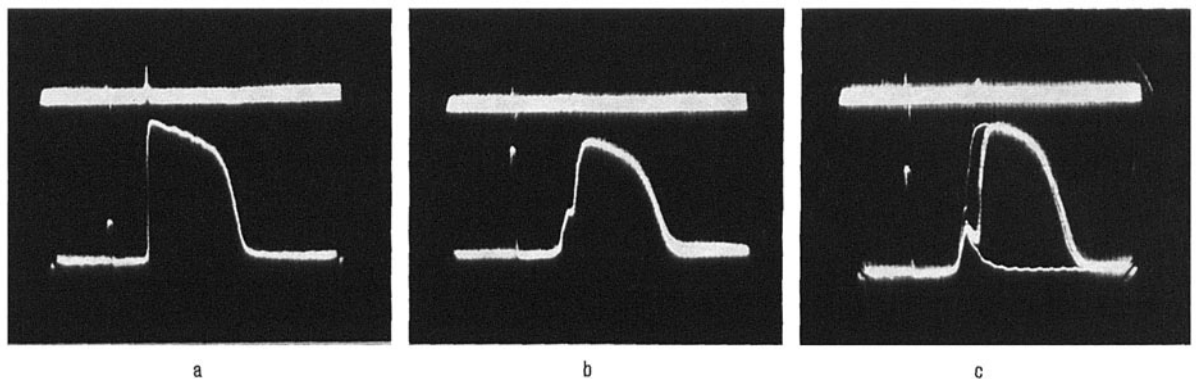


Fig. 2. Aktionsstrom aus einer anderen Faser. a) Vor, b) 3, c) 6 min nach Zusatz von Methoxamin.

Folgende Gründe scheinen die Bezeichnung dieser kleinen «Knoten» mit «Myo-myo-Knotpunktpotential» zu rechtfertigen:

(1) Trat der «Knoten» auf, so ging er immer dem Hauptstück des Aktionspotentials voraus und überlebte das Hauptstück, wenn dieses verschwand. Dieser «Knoten» könnte also die Vorstufe des Aktionspotentials selber darstellen.

(2) Wird die Anwesenheit des scharfen Einschnittes zwischen dem «Knoten» und dem Hauptstück des Aktionspotentials in Betracht gezogen, so scheint es sehr natürlich, den «Knoten» als ein elektrotonisches Potential zu betrachten, welches von einem dem Locus des Einstechens der intrazellulären Elektrode etwas entfernteren Entstehungsorte her stammt, wahrscheinlich von einem Knotpunkt zwischen den Zellen.

Schliesslich, könnte dieser «Knoten» nicht einer Verzerrung durch das gesamte elektrische Feld (EKG) entstammen, weil wohl bekannt ist¹⁵, dass das gesamte elek-

trische Feld am exzidierten Muskel zu schwach ist, um eine sichtbare Verzerrung zustandezubringen.

Summary. After administration of methoxamine, a synthetic sympathomimetic amine, a change in the transmembrane potential, suggestive of the presence of a junction potential between two cardiac cells, was observed in the guinea-pig's ventricular muscle.

S. IMAI

Pharmakologisches Institut, Medizinische und Zahnmedizinische Universität Tokyo (Japan), 9. September 1963.

Rates of Methiodide Formation and the Stereochemistry of the Ethyl Side Chain of Iboga Type Alkaloids¹

The pK_a 's of the carbomethoxylated iboga bases have been found to be much lower than expected (Table). Thus although tabernanthine has a pK_a of 7.85, isovoacangine, which is like tabernanthine but has a carbomethoxyl function at C-18, exhibits a pK_a of 5.65. This is an un-

usual phenomenon since it is known that the presence or absence of a carbomethoxyl function in an alkaloidal derivative does not usually appreciably affect the pK_a values.

In order to determine whether the pseudo first order rates of methiodide formation (RMF) in acetonitrile,

¹ This research was supported by grant GM-10608-01 from the National Institutes of Health.

determined by conductivity measurements, followed the same order as the pK_a values, the rates were measured for a series of iboga bases. It was found that the RMF values were dependent only on the stereochemistry of the side chain, and were not related to the absence or presence of a carbomethoxyl function at C-18.

The RMF values can be classified into three groups (Table). In the slowest groups (ibogaine, ibogamine, tabernanthine, voacangine, isovoacangine, and conopharyngine) the ethyl side chain is *exo* and exerts a definite steric hindrance to N-methylation. In the second group (epi-ibogamine) the ethyl side chain is *endo*, resulting in a 300-fold increase in the RMF. Finally in the third group (catharanthine) where N_b is not even hindered by an *exo* hydrogen the RMF was found to be extremely fast. It follows, therefore, that the RMF values are a reliable criterion for settling the stereochemistry of the ethyl side chain in iboga type compounds, and that these values are essentially independent of any C-18 substituent.

One final point deserves comment here, namely the reason for the low pK_a values exhibited by the carbo-

methoxylated bases. The most logical explanation appears to be that in the presence of acid and water the carbomethoxylated bases undergo cleavage to form an immonium salt (see scheme).

² M. F. BARTLETT, D. F. DICKEL, and W. I. TAYLOR, J. Amer. chem. Soc. **80**, 126 (1958).

³ G. A. JEFFREYS, G. ARAI, and J. COPPOLA, Acta cryst. **13**, 533 (1960).

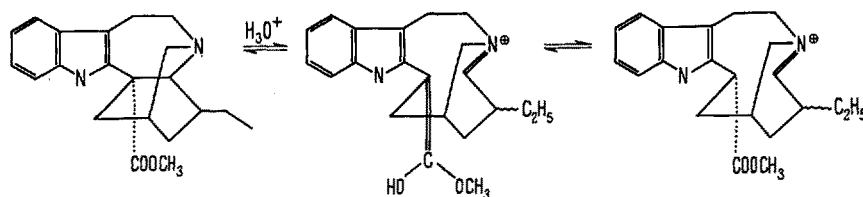
⁴ U. RENNER, D. A. PRINS, and W. G. STOLL, Helv. chim. Acta **42**, 1572 (1959).

⁵ N. NEUSS and M. GORMAN, Tetrahedron Letters **6**, 206 (1961).

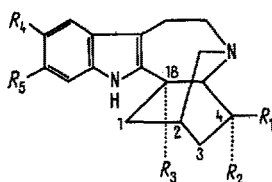
⁶ W. SIMON, G. H. LYSSY, A. MÖRIKOFER, and E. HEILBRONNER, Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve/Wasser (Juris-Verlag, Zürich 1959), p. 41.

⁷ M. GORMAN and N. NEUSS, Vinca Alkaloids XVII, Abstracts of Papers Presented at the American Chemical Society Meeting, Los Angeles (California), April 1-5, 1963, p. 38M.

⁸ M. GORMAN, private communication.

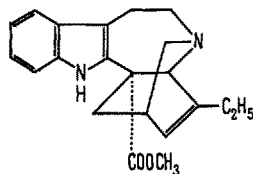


Iboga type alkaloids



	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	pK_a	Rates $\times 10^4$ sec^{-1}
Ibogaine ^{2,3}	C_2H_5	H	H	CH_3O	H	8.1	0.31
Ibogamine ²	C_2H_5	H	H	H	H	8.1	0.23
Ibogaline ⁴	C_2H_5	H	H	CH_3O	CH_3O	7.66	—
Tabernanthine ⁵	C_2H_5	H	H	H	CH_3O	7.85	0.32
Epi-ibogamine	H	C_2H_5	H	H	H	—	132.00
Coronaridine ⁸	C_2H_5	H	$COOCH_3$	H	H	6.1	—
Voacangine ⁶	C_2H_5	H	$COOCH_3$	CH_3O	H	5.73 ^a	0.35
Isovoacangine ⁴	C_2H_5	H	$COOCH_3$	H	CH_3O	5.65	0.35
Conopharyngine ⁴	C_2H_5	H	$COOCH_3$	CH_3O	CH_3O	5.61	0.35
Dihydrocatharanthine ⁸	H	C_2H_5	$COOCH_3$	H	H	6.4 ^a	—

^a pK_a values determined in 33% dimethylformamide. All other pK_a 's in 80% methylcellosolve.



Catharanthine⁵
(Rate $\times 10^4 \text{ sec}^{-1} = 260$)

Such a conclusion is supported by the recently published findings of GORMAN and NEUSS that dihydrocatharanthine or coronaridine in acetic acid do not decarboxylate, but are each converted to a mixture of the two bases; the isomerization again proceeding via a tetracyclic immonium salt intermediate⁷. Such a cleavage does not occur during methiodide salt formation in acetonitrile solution, hence the observed differences between RMF and pK_a values of iboga bases.

The experimental conditions for running the rates on 3 mg of each of the bases in 10 ml of acetonitrile and 1 ml of methyl iodide at 25° have already been described in detail^{8,10}.

Résumé. Il est démontré que la vitesse de réaction pour la quaternisation des alcaloïdes du type iboga est une fonction de la stéréochimie du groupe éthyle.

M. SHAMMA and H. E. SOYSTER

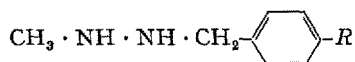
Department of Chemistry, The Pennsylvania State University, University Park (Pennsylvania, U.S.A.), June 18, 1963.

⁹ M. SHAMMA and H. E. SOYSTER, *Exper.* 19, 460 (1963).

¹⁰ Acknowledgments. The authors wish to thank Eli Lilly and Co., CIBA Pharmaceutical Co., J. R. Geigy S.A., and Dr. A. SANDOVAL for generous samples of iboga alkaloids.

Cytostatischer Wirkungsmechanismus der Methylhydrazine

ZELLER, BOLLAG et al.^{1,2} fanden, dass Derivate des Methylhydrazins tumorhemmend wirken. Aus einer grossen Zahl geprüfter Verbindungen wählten sie die hochwirksamen Benzyllderivate I und II für klinische Versuche aus¹.

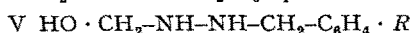
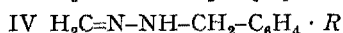


I: R = -CONH-CH(CH₃)₂ · HCl

II: R = -CONH-CO-NH₂ · HBr

Diese Methylhydrazinderivate autoxydieren leicht unter Bildung von H₂O₂¹. Die Autoren¹⁻⁴ vermuten daher, dass der cytostatische Effekt auf der Freisetzung von H₂O₂ beruht, welches direkt oder indirekt DNS-Schädigungen herbeiführt. Dass Methylhydrazine in die Mitosevorgänge eingreifen, Chromatidbrüche auslösen und die Viskosität wässriger Lösungen von Desoxyribonucleinsäure vermindern, liess sich nachweisen^{3,4}.

Bei der Untersuchung der Methylhydrazine I und II⁵ in verschiedenen Testsystemen (ausführliche Publikation siehe⁶) kamen wir zu folgender Deutung des Wirkungsmechanismus der Methylhydrazine: Durch die Bildung von H₂O₂ entsteht als primäres Oxydationsprodukt der Methylhydrazine I und II der Azokörper III, der infolge seiner bekannten Neigung zur Isomerisierung⁷ u.a. in das Hydrazon IV übergehen kann. Ein derartiges Hydrazon (Azomethin) steht in wässriger Lösung im Gleichgewicht mit seiner hydratisierten Form, der N-Hydroxymethyl-Verbindung V. Es ist bekannt, dass N-Methylolverbindungen nach Art von V in wässriger Lösung labil sind und einer partiellen Spaltung in Formaldehyd und Amin- bzw. Hydrazinderivat unterliegen (VI).



Zur Erklärung des cytostatischen Wirkungsmechanismus der Methylhydrazine können die Reaktionsstufen IV, V und VI herangezogen werden. Denn Azomethine IV und die in Wasser aus ihnen entstehenden N-Hydroxymethyl-Verbindungen V besitzen tumorhemmende Eigenschaften auf Grund ihrer Fähigkeit zur Aminomethylierung, einer speziellen, cytostatisch wirksamen Alkylierungsreaktion^{8,9}. Auch der nach VI entstehende Formaldehyd, dessen mutagene Wirkung schon länger bekannt

ist¹⁰, wirkt im Tierversuch tumorhemmend⁸. Zudem erscheint es möglich, dass der gebildete Formaldehyd (VI) mit dem primär entstandenen H₂O₂ über Hydroxymethylhydroperoxyd zu Bis-hydroxymethyl-peroxyd VII (HO-CH₂ · OO · CH₂OH) zusammentritt. Damit käme es zur Bildung eines organischen Peroxyds, dessen hohe tumorhemmende Wirksamkeit ebenfalls bewiesen ist¹¹.

Eine solche, auf den Reaktionsstufen IV-VI beruhende Hypothese des cytostatischen Wirkungsmechanismus verlangt den Nachweis, dass Methylhydrazinderivate unter milden Bedingungen Formaldehyd abspalten können. Gelingt dieser Nachweis, so ist damit zugleich das Vorhandensein der Muttersubstanzen des Formaldehyds, der N-Hydroxymethyl-Verbindung V und des Azomethins IV bewiesen.

Wir unterwarfen die Methylhydrazine I und II einer beschleunigten Dehydrierung mit Kaliumhexacyanoferrat (äquimolar, schwach sauer, 25°) und gaben nach 1 h wässrige 0,4prozentige Dimedonlösung hinzu. Der entstandene Niederschlag lieferte nach fraktionierter Extraktion mit 96prozentigem Äthanol die kristalline Formaldehyd-Dimedon-Verbindung, Schmp. 188-189°, Misch-Schmp. 189°.

C₁₇H₂₄O₄ (292,4) Ber. C 69,83 H 8,27. Gef. C 69,69 H 8,08 (Methylhydrazin I). Gef. C 69,67 H 8,14 (Methylhydrazin II). Die so erhaltenen Formaldehydmengen entsprechen 15-25% der theoretischen Ausbeute. Im Parallelversuch ohne Methylhydrazin trat mit Dimedon kein Niederschlag auf.

¹ P. ZELLER, H. GUTMANN, B. HEGEDÜS, A. KAISER, A. LANGEMANN und M. MÜLLER, *Exper.* 19, 129 (1963).

² W. BOLLAG und E. GRUNBERG, *Exper.* 19, 130 (1963).

³ A. RUTISHAUSER und W. BOLLAG, *Exper.* 19, 131 (1963).

⁴ K. BERNEIS, M. KOFLER, W. BOLLAG, A. KAISER und A. LANGEMANN, *Exper.* 19, 132 (1963).

⁵ Für Überlassung der Substanzen danken wir der Firma Hoffmann-La Roche (Basel), insbesondere den Herren Dr. ZELLER und Dr. BOLLAG.

⁶ G. WEITZEL, F. SCHNEIDER, A. FRETZDORFF, K. SEYNSCHE und H. FINGER, *Hoppe-Seylers Z.*, im Druck.

⁷ H. WIELAND, *Die Hydrazine* (Ferdinand-Enke-Verlag, Stuttgart 1913), p. 41.

⁸ G. WEITZEL, F. SCHNEIDER, A. FRETZDORFF, K. SEYNSCHE und H. FINGER, *Hoppe-Seylers Z.* 334, 1 (1963); *Z. Naturforsch.* 18b, Heft 12 (1963).

⁹ G. WEITZEL, F. SCHNEIDER, K. SEYNSCHE und H. FINGER, *Hoppe-Seylers Z.* 335, im Druck (1963).

¹⁰ F. SOBELS, *Exper.* 12, 318 (1956).

¹¹ G. WEITZEL, E. BUDDECKE, F. SCHNEIDER und H. PFEIL, *Hoppe-Seylers Z.* 325, 65 (1961).