

# DIE CHEMIE

(Angew. Chemie, neue Folge)

55. Jahrgang, Nr. 11/12, Seiten 85—98, 14. März 1942

## Neuere Arbeiten über Pfeilgifte

Von Dr. rer. nat. BERNHARD WITKOP

Chemisches Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, München

Inhalt: I. Pfeilgifte im Abendland. II. Asiatische Pfeilgifte. III. Afrikanische Pfeilgifte. IV. Das südamerikanische Pfeilgift Curare: A. Ethnographie und Geschichte. B. Tubocurare. C. Topfcurare. D. Calebassencurare. E. Pharmakologische und physiologische Charakterisierung.

### I. Pfeilgifte im Abendland.

Immer wieder erregt es unser Erstaunen, wenn wir schen, mit welch sicherem Instinkt selbst primitive Völkerstaben es seit Jahrtausenden verstanden haben, in der sic umgebenden Pflanzenwelt Heil- oder Giftwirkungen aufzufinden, die sie sich dann zunutze machten. So wie die ägyptische ist auch die Mythologie des griechischen und römischen Kulturreises voll von Mitteilungen über hochwirksame Giftstoffe, die von giftkundigen Zauberern und meist dem weiblichen Geschlecht angehörenden Giftmischern bereitet und angewandt wurden, wie die Namen Hekate (und ihre Töchter), Medea, Circe und viele andere darunter.

Wie eng dabei seit alter Zeit, wenn von Giften die Rede war, die Vorstellung ihrer Anwendung zur Vergiftung von Pfeilen damit verwoben war, zeigen einige etymologische Deutungsversuche: So leitete man das griechische Wort für Arzt *ἰατρός*, das den Chemikern von der Ära der Iatrochemie her bekannt ist, von *ἴα*, Pfeile, ab. Das Wort für Gift selbst, nämlich *τοξίκοι*<sup>1)</sup>, lateinisch *toxicum*, brachte man in genetischen Zusammenhang mit *taxus*, Eibe, deren Beeren — nach Dioscorides — den Barbaren zum Vergiften ihrer Pfeile gedient haben sollen. Unter Barbaren sind hier — vom römischen Standpunkt aus — Kelten, Gallier, Franken, Vandale u. a. zu verstehen, die sich — wie auch aus Schilderungen von Aristoteles, Plinius und Celsus hervorgeht — ausgiebig vergifteter Wurgeschosse, Pfeile und Schwerter bedient haben sollen. Die Erwähnung erübrigt sich nicht, weil man bei der Nennung von Pfeilgiften stets versucht ist, damit die Vorstellung von lautlos schleichenden Buschmännern oder skalplüsternden Indianern zu verbinden. Daß aber den nordisch-germanischen Völkern vergiftete Waffen nicht fremd waren, zeigt z. B. die Erwähnung des vergifteten Schwertes „*Irrunting*“ im Beowulf-Epos, dem ältesten angelsächsischen Heldenepos, dessen Entstehung in das 7. Jahrhundert gesetzt wird.

Im deutschen Ritterepos zeigt die häufige Erwähnung vergifteter Speere und Pfeile — z. B. in Gottfried von Straßburgs „Tristan und Isolde“ —, daß zu Beginn des 13. Jahrhunderts diese geläufige Waffen waren. Viel interessanter wäre noch über die Verwendung von Pfeilgiften im alten Europa durch die Sarazenen, Franzosen, Spanier, durch die Waldenser (die ein eigenes Gift besaßen, das sogenannte Waldensergift, die Thora Valdensis), Hussiten usw. zu berichten. Es sei nur noch einiges über die Art und Herkunft dieser Gifte gesagt. Wohl eines der ältesten und gefürchtetsten Gifte ist Aconit, gewonnen aus Aconitum Napellus (Sturmheit oder Eisenhut) oder Aconitum lycocotonum (Wolfswurz oder Wolfstöter). Aus den Schilderungen des Plinius geht hervor, daß auch die weiße Nießwurz (*Veratrum album*, klassisch: *Helleborus albus*) Verwendung fand. Ihre pharmakologische Wirkung ist dem auf das gesamte vegetative Nervensystem wirkenden Aconitin verwandt. Über die Konstitution des wirksamen Prinzips, Veratrin ( $C_{32}H_{49}NO_9$ ) und der Nebenalkaloide ist noch wenig bekannt<sup>2)</sup>. Von anderen Toxinen seien erwähnt die wirksamen Prinzipien des Oleanders (Folinerin oder Oleandrin,  $C_{22}H_{48}O_9$ <sup>3)</sup> sowie Nebenglykoside<sup>4)</sup>), der Tollkirsche und des Bilsenkrauts (*Hyoscyamin*) sowie anderer Solanumarten.

### II. Asiatische Pfeilgifte.

Von den asiatischen Pfeilgiften ist wohl das bekannteste das besonders auf der malayischen Halbinsel benutzte giftige Prinzip der Moracee *Antiaris toxicaria*. Der wirksame Bestandteil wurde bereits 1838 von *Mulder*<sup>5)</sup> kristallisiert erhalten. *H. Kiliani*<sup>6)</sup> zeigte dann in einer Reihe von Untersuchungen, daß im Antiarissaft zwei herzwirksame Glykoside enthalten sind:  $\alpha$ -Antiarin und  $\beta$ -Antiarin (beide  $C_{28}H_{42}O_{11}$ ), die bei der Säurespaltung beide das gleiche Aglykon, Anti-

rogenin, liefern. Der Unterschied der beiden Verbindungen besteht also nur in der Zuckerkomponente, die beim  $\alpha$ -Antiarin Antiarose, ein Isomeres der Rhamnose, beim  $\beta$ -Antiarin Rhamnose ist. Nach *Tschesche*<sup>7)</sup> gehören die Antiarine der Gruppe der Herzgifte vom Digitalis-Strophantus-Uzara-Typ an. Wie in diesen enthält das Genin 23 C-Atome und eine  $\beta, \gamma$ -ungesättigte Lactonseitenkette. Es ist möglich, daß das Antiarogenin ( $C_{23}H_{32}O_7$ ) sich vom Strophanthin ( $C_{23}H_{32}O_6$ ) nur durch eine weitere tertiäre Hydroxylgruppe unterscheidet.

Aus dem bei der Gewinnung der Giftstoffe nach Extraktion mit Alkohol hinterbleibenden „Antiaris-Rückstand“ erhielten *Kotake* u. *Knoop*<sup>8)</sup> durch Extraktion mit 0,8%iger Essigsäure einen kristallisierten Eiweißkörper, der auch in der Folge von *Kiliani*<sup>9)</sup> untersucht wurde und mit seinem bemerkenswert hohen Schwefelgehalt von über 7% in dieser Hinsicht selbst das Schlangengift übertrifft<sup>10)</sup>.

Auf Kamtschatka, jener unwirtlichen Halbinsel im äußersten Nordosten Asiens, weiteren Kreisen meist nur als Exportland des Kamtschatkabibers bekannt, beschreiben die Kamtschadalen ihre Pfeilspitzen mit dem Wurzelsaft von Aconitum, das dort in besonders mannigfaltigen und giftigen Spielarten gedeiht<sup>11)</sup>.

In den komplizierten Bau des Aconitins ( $C_{34}H_{47}NO_{11}$ ) und seiner Nebenalkaloide haben vor allem Arbeiten von *R. Majima* Licht gebracht. Danach dürfte es nicht ausgeschlossen erscheinen, daß die Aconitumalkaloide den Sterinen verwandt sind<sup>12)</sup>.

### III. Afrikanische Pfeilgifte.

In verschiedenen Gegenden Afrikas werden vermutlich schon seit urzeitlichen Zeiten als Pfeilgifte Auszüge aus Strophanthusarten benutzt. Bekannt ist das Ouabain ( $C_{29}H_{44}O_{12}$ ) aus *Strophanthus glaber* (*Strophanthus gratus*), deshalb auch Gratus- oder g-Strophanthin genannt (*Thoms*). Es steht im Grundaufbau den erwähnten Glykosiden der Digitalisgruppe nahe, wenn auch über die Anordnung der 6 Hydroxylgruppen in seinem Aglykon, dem Oubagenin, noch nichts Näheres ausgesagt werden kann<sup>13)</sup>.

Die Säfte einer Reihe von Euphorbiaarten werden — oft als entzündungserregende Zusätze — zu Pfeilgiften verwendet<sup>14)</sup>. Die wirksame Substanz, das Euphorbin, ähnelt in seiner hautreizenden Wirkung dem Cantharidin und ist wie dieses ein Säureanhydrid<sup>15)</sup>.

Das wichtigste Pfeilgift wird aus dem Milchsaft von Calotropis procera gewonnen, einem 3—5 m hohen Strauch, der zur Familie der Aselepiadaceen, in der man auch die Stumpfblätter anderer Herzgifte (Uzarin, Periplocin) findet, gehört. Die Reindarstellung des wirksamen Bestandteils gelang zuerst *H. Wieland* auf dem Wege über die leicht kristallisierende Chloroformverbindung. Das *Calotropin* ( $C_{29}H_{40}O_9$ ), ist insofern sehr bemerkenswert, als bei seiner thermischen Spaltung neben dem zu erwartenden Calatropagenin ( $C_{23}H_{32}O_6$ ) an Stelle der Zuckerkomponente eine unter den Naturprodukten neuartige Substanz, ein stark reduzierender, saurer, ätherlöslicher und destillierbarer Körper von der Formel  $C_6H_8O_3$  erhalten wurde<sup>16)</sup>. Nachdem *T. Reichstein*<sup>17)</sup> die bei der Einwirkung starker Mineralsäure auf Hexuronsäure in der Wärme entstehende reduzierende, saure Substanz kristallisiert

<sup>1)</sup> Vgl. *Skeat's Etymological Dictionary*, Oxford: *πολεῖν* = Pfeilgift (*πόλειν* = Bogen).

<sup>2)</sup> B. K. Blount, J. chem. Soc. [London] 1935, 122.

<sup>3)</sup> R. Tschesche, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1554 [1937].

<sup>4)</sup> R. Tschesche, K. Bohle u. W. Neumann, ebenda 71, 1927 [1938].

<sup>5)</sup> J. prakt. Chem. 15, 419 [1888].

<sup>6)</sup> Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 234, 439 [1896]; Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 3574 [1910], 46, 607, 2179 [1913].

<sup>7)</sup> R. Tschesche u. W. Haupt, ebenda 69, 1877 [1936];  $\gamma$ -Antiarin: H. J. Asselberg u. J. S. van Leer, Chem. Ztbl. 1939, II, 2114.

<sup>8)</sup> Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 75, 488 [1911].

<sup>9)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 667 [1913].

<sup>10)</sup> H. Wieland u. W. Konz, S.-B. math.-naturwiss. Abt. bavar. Akad. Wiss. 1936, 177.

<sup>11)</sup> H. Harms, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 265, 81 [1927].

<sup>12)</sup> R. Majima u. K. Tamura, Liebigs Ann. Chem. 545, 1 [1940].

<sup>13)</sup> R. Tschesche u. W. Haupt, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 43 [1937].

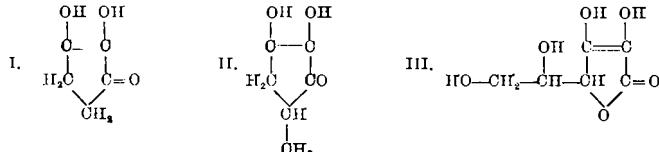
<sup>14)</sup> Vgl. L. Lewin: Die Pfeilgifte, Leipzig 1923.

<sup>15)</sup> Pousson: Lehrbuch der Pharmakologie, Leipzig 1937, S. 307.

<sup>16)</sup> G. Hesse u. F. Reicheneder, Liebigs Ann. Chem. 528, 252 [1936].

<sup>17)</sup> Helv. chim. Acta 16, 988 [1933], 17, 890 [1934].

erhalten und die Konstitution dieser „Reduktinsäure“ (I)

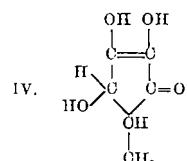


ermittelt hatte, lag es nahe, für den bei der Calotropinspaltung isolierten Körper den Namen Methylreduktinsäure (II) zu wählen. Die Ähnlichkeit dieser Reduktinsäuren mit Ascorbinsäure (III) ist offensichtlich. Das Calotropagenin ist ein neues Glykon der Herzgiftklasse, das dem Strophanthinid sehr nahestehet. Von seinen 6 Sauerstoffatomen sind zwei im Enol-lactonring festgelegt, zwei weitere gehören Hydroxylen an, die im Bereich der Seitenkette stehen; für die Stellung der letzten zwei Sauerstoffatome fehlen bisher experimentelle Anhaltspunkte.

Aus einer anderen Probe von Calotropis-Milchsaft<sup>18)</sup>, in der kein Calotropin aufzufinden war, gelang die Isolierung von hauptsächlich drei neuen Giftstoffen.

1. Uscharin ( $C_{31}H_{41}O_8NS$ ). Mit der tödlichen Dosis von 500 γ/kg Frosch übertrifft es noch die Wirksamkeit des g-Strophanthins. Stickstoff und Schwefel werden beim Erwärmen mit Säure leicht einerseits als Ammoniak, andererseits als flüchtige organische Verbindung abgespalten. Das verbleibende Uscharidin ( $C_{29}H_{40}O_8$ ) steht auf der Stufe des Calotropins und liefert nach Abspaltung der „glykosidischen Komponente“ in Gestalt einer der Methylreduktinsäure nahestehenden Verbindung den gleichen Körper ( $C_{23}H_{32}O_8$ ), wie ihn dabei das Calotropin gibt.

2. Calotoxin ( $C_{29}H_{40}O_{10}$ ) hat die Zusammensetzung eines Oxycalotropins und liefert denselben Grundkörper ( $C_{23}H_{32}O_6$ ). Die „glykosidische Komponente“, ein Analogon der Methylreduktinsäure (II), ist offenbar eine Oxymethylreduktinsäure (IV), bei



der sowohl die Stellung der Methylgruppe als auch der neuen Hydroxylgruppe noch fraglich ist.

3. Calactin. Dieser dritte Giftstoff konnte nur in sehr wechselnder Ausbeute isoliert werden. Daß er durch irgendwelche fermentativen Prozesse nachträglich bei der Aufarbeitung entsteht, wie dies bei Naturstoffen oft der Fall ist, vgl. z. B. Pseudostrychnin<sup>19)</sup>, ist nicht ausgeschlossen.

#### IV. Das südamerikanische Pfeilgift Curare.

##### A. Ethnographie und Geschichte.

Charakteristisch und beherrschend ist die Stellung, die das Curare für das Gebiet ganz Südamerikas als Pfeilgift *zur Zeit der Eroberung* einnimmt. Schon die unter Cortez und Pizarro eindringenden Spanier haben oft genug am eigenen Leib die Wirkung solcher mit Curare vergifteter Pfeile erfahren. Viel Geheimnisvolles ist im Laufe der Zeit über die Bereitung dieser Gifte berichtet worden. Besonders die populären Darstellungen haben sich in der Erfahrung in erkwürdiger und schreckenerregender Riten und Zeremonien gefallen.

So kann man lesen<sup>14)</sup>, daß das Curare aus einer Wurzel bereitet werde, die weder Blätter noch Schößlinge treibe, sich vielmehr verborgen halte, gleich als ob sie sich ihrer Bösartigkeit schäme. Sie wüchse nur im Sumpf als Produkt des Schmutzes. Die Indianer schnitten diese Wurzel in Stücke und ließen sie durch eine alte Frau kochen. Wenn diese, was gewöhnlich eintrate, durch die sich hierbei entwickelnden Dämpfe stürbe, dann müsse ohne weiteres eine andere an ihre Stelle treten — dies sei eben das Schicksal des Alters u. dgl.

Wie alles Falsche und Übertriebene machten solche Berichte auf die Allgemeinheit einen größeren Eindruck und entsprachen ihrer greulfreudigen Phantasie mehr als die nüchternen objektiven Berichte ernsthafter Forscher, wie z. B. eines Alexander v. Humboldt<sup>20)</sup>. Da die Gefahr besteht, daß durch den Einfluß der Weißen, die den Indianern Zivilisation und Handfeuerwaffen liefern, die jahrhundertelang von Generation zu Generation überlieferte Technik der Curarebereitung in Vergessenheit gerät, ist es zu begrüßen, daß

<sup>18)</sup> G. Hesse, F. Reicheneder u. H. Biesenbach, Liebigs Ann. Chem. **537**, 67 [1939]; vgl. ebenda **546**, 233 [1941].

<sup>19)</sup> H. Leuchs, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 1543 [1937].

<sup>20)</sup> Voyage aux régions équinoxiales du nouveau continent, fait en 1799–1804, 1834; übersetzt von Hauff, Bd. IV, S. 79.

nun doch schon das geheimnisvolle Dunkel um seine Herstellungsweise etwas gelichtet ist. Im folgenden sei die Schildderung eines deutschen Pharmakologen, Fred W. Freise<sup>21)</sup> aus Rio de Janeiro, wiedergegeben, der als Teilnehmer der brasilianisch-kolumbianischen Grenzziehungskommission Gelegenheit hatte, mit den curarebereitenden Stämmen in Beziehung zu treten.

„Zur Curaredarstellung werden Rinden verschiedener Strychnosarten verwendet. Bei den Uaupés-Indianern am Araraquara-Gebirge, einem der Stämme, die als hervorragende Giftbreiter gelten, kommen vornehmlich Strychnos letalis, Str. Icaca, Str. lanceolaris, z. T. in bis 200 m langen Schlingpflanzen mit weitreichender Verzweigung an den riesenhaften Urwaldbäumeu, vor. Längsstreifen der Rinde von 3–4 Zoll Breite und 20–30 Zoll Länge, schachbrettähnlich aus den mittleren Stammtümeln entnommen (etwa 40–60 kg je Stamm und Ernteperiode, d. h. je Trockenzeit) werden in Holztrögen in Wasser eingeweicht, wobei das Korkgewebe sorgfältig von den anderen Schichten getrennt wird; nur das erstere wird nach Trocknen weiterverarbeitet. In Hartholzörnern wird mit hölzernen Reibkeulen in tagelanger Arbeit ein grobes Mehl hergestellt; die Tagesleistung eines Mörsers macht kaum mehr als 200 g aus. Jedes an einem Tage in einem Mörser hergestellte Rindenpulver wird für sich getrennt weiterverarbeitet, indem das Pulver langsam mit warmem Wasser in hölzernen Gefäßen ausgezogen wird, wobei die (vielleicht 70–80° betragende) Extraktionstemperatur durch hineingelegte vorgewärmte Steine erzielt wird. Von einem Kochen ist nie die Rede. Die Wassermenge für obiges 200 g-Quantum beträgt etwa 2 l. Die Behandlung des Rindenquantums mit warmem Wasser dauert etwa 4 Tage. Der Inhalt des Topfes stellt nun eine rotbraune bis braunschwarze, entfernt nach altem Kaffeesatz riechende, durchdringend bittere Flüssigkeit dar. Durchsiehen durch ein Bastfilter trennt diese von Rindenrückstand. In einem mehrere Tage dauernden, sehr schonend Wärme zuführenden Konzentrationsprozeß wird die Flüssigkeit zur Sirupkonsistenz eingedickt. Nach Herstellung wird sie in Flaschenkürbisse abgefüllt.“

Wie aus diesem Bericht ersichtlich ist, verfügen demnach die Indianer bei der Curareherstellung über eine Technik und Geschicklichkeit, die angesichts der Einfachheit der Hilfsmittel selbst einem Chemiker von heute ungeschmälerte Bewunderung abnötigt.

Je nach der Verpackungsart unterscheidet man nun folgende Curarearten, die sich auch hinsichtlich des botanischen Ursprungs und ihrer physiologischen Wirksamkeit außerordentlich voneinander ablieben:

1. Tubo-Curare, so genannt nach seiner Verpackung in Bambusröhren, ist arzneilich wenig brauchbar, da es keine starke Wirksamkeit besitzt (6–12 mg/kg Kaninchen). Es wird von den Eingeborenen als Ködergift oder Fischbetäubungsmittel benutzt.

2. Topf-Curare, das in unglasierten Tongefäßen in den Handel kommt, wird als Gift für Blasrohrpfeile zur Erlegung von Vögeln verwendet. Es stellt eine krümelige Masse dar, weil aus der ursprünglichen Flüssigkeit das Wasser durch den unglasierten Ton hindurch abdunstet. Da keinem der brasilianischen Indianerstämmen das Brennen von Tonwaren bekannt ist, können alle Topfcuraremuster, deren Behältnisse Sinter- oder gar Brennspuren aufweisen, als gefälscht betrachtet werden.

3. Calebassen-Curare, das nach seiner Verpackung in Flaschenkürbissen den Namen trägt, unterscheidet sich von den bisher genannten Sorten durch seine außerordentliche Giftigkeit (letale Dosis des 70%igen wäßrigen Methanol-extraktes 20–50 γ/Frosch) und die gänzlich andersartige chemische Zusammensetzung. Es stellt eine schwarze zähe oder spröde Masse dar, die erst nach Zerschlagen der Calebasse zugänglich ist. Für die Eingeborenen ist dieses Curare das Kriegs- oder Großjagdgift, mit dem sie ihre Bogenpfeile verschen.

4. Eine vierte Art, das sogenannte Säckchencurare, ist bislang nur von L. Lewin<sup>22)</sup> beschrieben worden und besitzt keine weitere Bedeutung.

Mit den Curarealkaloïden beschäftigten sich bereits Roulin, Boussingault u. Humboldt (1828)<sup>23)</sup>, Pelletier (1829)<sup>24)</sup>, Th. Sachs (1877)<sup>25)</sup> und besonders erfolgreich R. Boehm (1895)<sup>26)</sup>.

<sup>21)</sup> Pharmaz. Ztg. **78**, 852 [1933]; ferner **81**, 241, 818 [1936].

<sup>22)</sup> Chemiker-Ztg. **47**, 65 [1923].

<sup>23)</sup> Ann. Chimie Physique (2) **39**, 24 [1828].

<sup>24)</sup> J. Pelletier u. H. Petroz, ebenda **40**, 213 [1829].

<sup>25)</sup> Liebigs Ann. Chem. **191**, 254 [1877].

<sup>26)</sup> Abh. Kgl. sächs. Ges. Wiss. **22**, 201 [1897]. **24**, 1 [1897]; Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **235**, 660 [1895]; Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere **136**, 203 [1910].

## B. Tubo-Curare.

Aus Tubo-Curare isolierte Boehm in kristallisierter Form die tertiäre, physiologisch wenig wirksame Base Curin, der er die Formel  $C_{18}H_{19}O_3N$  zuteilte. Späth<sup>27)</sup> bestätigte diesen Befund und fand ferner, daß Curin  $[\alpha]_D^{20} = -328^\circ$ , der optische Antipode des Bebeerins  $[\alpha]_D^{20} = +332^\circ$ , ist, eines Alkaloids, das von Scholtz<sup>28)</sup> aus der im Handel erhältlichen Droge „Radix pareirae bravac“ erhalten und untersucht worden war. Diese Droge ist schon seit 250 Jahren bekannt. Sie wird aus Brasilien oder Mexiko eingeführt und galt teils als Fiebermittel, teils als Mittel bei Blasensteinen und anderen Blasenleiden. Über ihren botanischen Ursprung war man sich nicht ganz sicher. Heute weiß man, daß sie hauptsächlich von drei Chondrodendronarten stammt: Chondrodendron tomentosum, Ch. microphyllum, Ch. platyphyllum, die zur Familie Menispermaceae gehören. King gelang es, im vergangenen Jahrzehnt die Hauptalkaloide des Tubo- und Topf-Curare aufzuklären. An Hand vergleichender Untersuchungen der Droge Radix pareirae bravac und verschiedener Chondrodendronarten stellte er fest, daß Radix pareirae bravae, aus der man Curin erhält, von Ch. platyphyllum kommt, und die Droge, wenn man aus ihr d-Bebeerin isolieren kann, von Ch. microphyllum stammt<sup>29)</sup>.

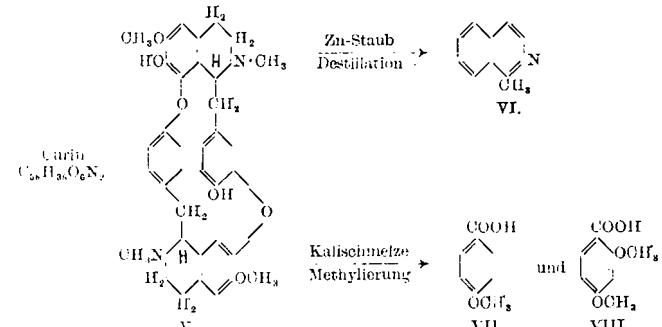
Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß die Auffindung der zwei möglichen Antipoden einer optisch aktiven Verbindung in der Natur gerade bei den Alkaloiden nicht häufig ist. Die Natur synthetisiert vielmehr nach streng auswählenden Prinzipien die optisch immer gleich gebauten Verbindungen, selbst wenn viele Asymmetriezentren vorhanden sind, wie z. B. bei den Gallensäuren und Sterinen. Ausnahmen sind in der Reihe der Phenylloxalkylamine (Ephedrin, Norephedrin) bekannt, ferner in der Morphin-Sinomenin-Reihe <sup>28a</sup>), bei den Aminosäuren z. B. Prolin (d-Prolin aus Mutterkornalkaloiden) und bei einer anderen Verbindungsklasse z. B. d-Campher (Japancampher), l-Campher (Matricaria-campher).

Es ist also nun der interessante Zusammenhang hergestellt, daß Curin sowohl aus Tubo-Curare als auch aus einer Chondrodendronart gewonnen werden kann. Ein weiteren Einblick in den botanischen Ursprung des Tubo-Curare gewährt die Betrachtung des Tubo-Curarins. Diese quaternäre Base stellt das wirksame Prinzip des Tubo Curare dar und wurde bereits von Boehm in amorpher Form erhalten. H. King<sup>30)</sup> gelang 1935 die Kristallisation und der Nachweis, daß d-Tubo-curarin-chlorid und Curinchlormethylat isomer und wahrscheinlich diastereomer sind. Durch die nahe chemische Verwandtschaft zwischen Tubo-Curarin und Curin erfährt die Vermutung eine neue Stütze, daß sich die Alkaloide des Tubo-Curare auf eine bestimmte Pflanze zurückführen lassen, die in der Familie der Menispermaceae und besonders in der Gattung Chondrodendron zu suchen ist.

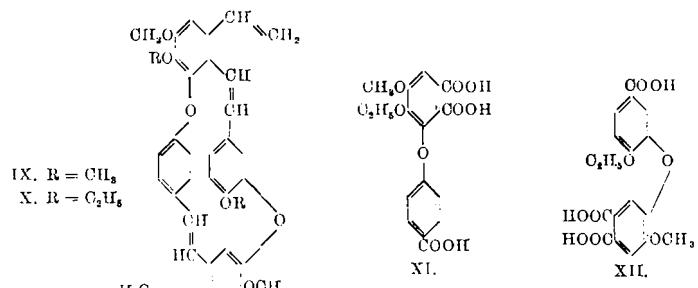
Was die Konstitutionsermittlung anlangt, so hatte Boehm für Curin die Formel  $C_{18}H_{19}O_3N$  vorgeschlagen. Faltis (1932)<sup>31)</sup>, King (1934)<sup>32)</sup> und Späth (1934)<sup>33)</sup> kauften aus verschiedenen Gründen zu dem Schluß, daß die Formel verdoppelt werden müsse. Ein solcher Beweis war zum Beispiel folgender<sup>33)</sup>: Durch partielle Methylierung des Curins mit ätherischer Diazomethanlösung gelangte man nach Abtrennung eines in Alkalien unlöslichen Neutraläthers zu einem Äther, der noch eine phenolische Hydroxylgruppe besaß. Da in der  $C_{18}$ -Formel die beiden anderen Sauerstoffatome, das eine als Methoxyl, das andere ätherartig schon festgelegt waren, kam nur eine Verdopplung der Formel in Betracht, so daß das Curin sich nun als  $C_{36}H_{38}O_6N_2$  darstellte.

Fußend auf den Arbeiten von Späth über Curin<sup>27, 33)</sup> sowie auf den Arbeiten über Isochondrodendrin<sup>31, 34)</sup> und Chondrodendrin<sup>35)</sup> von F. Faltis stellt sich nach King<sup>36)</sup> Curin, wie Formel V zeigt, dar. Späth<sup>27)</sup> hatte bei der Zinkstaubdestillation des entmethylierten Curins 1-Methylisochinolin (VI) erhalten. Bei der Kalischmelze des entmethylierten Bebeerins und erneuter Methylierung des anfallenden Säuregemisches

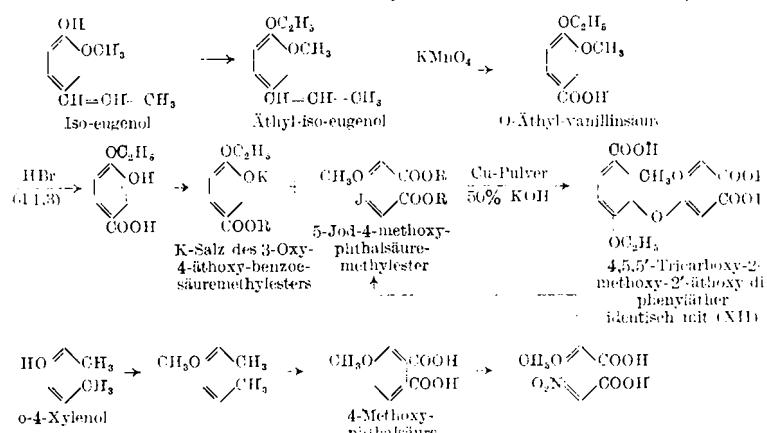
waren Anissäure (VII) und Veratrumsäure (VIII) zu erhalten.



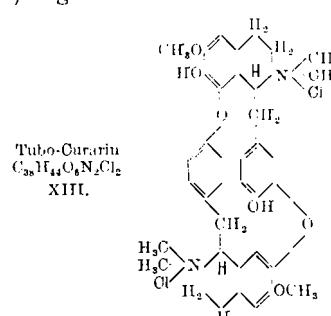
In Übereinstimmung daint hatte Boehm<sup>26)</sup> bei der Kalischmelze Protocatechusäure isolieren können. O-Methyl-curinchlormethylat und O-Methyl-tubocurarinchlorid liefern nach zweistufigem Hofmannschen Abbau denselben stickstofffreien Körper, nämlich O-Methyl-bebeerylen C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub><sup>37)</sup> (IX).



Zur Feststellung der Lage der freien phenolischen Hydroxylgruppen bedient man sich eines Verfahrens von *Späth*, indem man sie durch Äthylierung markiert. Man gelangt so von den äthylierten Alkaloiden durch den erwähnten Abbau zum O-Äthylbebeerylen (X). Bei der Oxydation dieser neutralen Substanz mit  $\text{KMnO}_4$ , zunächst in Aceton und dann in wäßrigem Medium, erhielt man zwei isomere Säuren  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_9$  (XI und XII), deren Konstitution durch die Synthese bewiesen wurde<sup>38)</sup>.



Die Lage der Methoxyl- und Hydroxylgruppen im Tubocurarin (XIII) liegt noch nicht so fest. Es ist wahrscheinlich,



daß es ein Diasteromeres von Bebeerin-chlormethylat ist, daß also auch beide Hydroxyle in ein und derselben Benzylisochiolininhälfte liegen.

Was die physiologische Wirksamkeit betrifft, so rufen 500 γ/kg Frosch noch vollkommene Lähmung hervor, während d-Bebeerin-chlormethylat nur  $\frac{1}{40}$  dieser Wirksamkeit besitzt. Curin selbst hat

27) E. Späth, W. Leithe u. F. Ludeck, Ber. dtsch. chem. Ges., **61**, 1698 [1928].  
 28) Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **236**, 530 [1898]; **237**, 199 [1899], **244**, 535  
     [1906]; **249**, 416 [1911]; **251**, 136 [1913]; **252**, 513 [1914]; **253**, 622 [1915].  
 29) H. King, J. chem. Soc. [London] **1940**, 737.  
 30) Liebigs Ann. Chem. **547**, 180 [1941].  
 31) J. chem. Soc. [London] **1935**, 1381.  
 32) F. Faltis, S. Wrana u. E. Kühas, Liebigs Ann. Chem. **497**, 69 [1932].  
 33) Annu. Rep. Progr. Chem. **30**, 249 [1934].  
 34) E. Späth u. F. Käffner, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 55 [1934].  
 35) F. Faltis u. H. Ditterich, ebenda **67**, 231 [1934]; F. Faltis u. H. Frauendorfer, ebenda  
     **63**, 806 [1930]; F. Faltis u. K. Zwierlein, ebenda **62**, 1084 [1929]; F. Faltis u. A. Trotter,  
     ebenda **61**, 315 [1928]; F. Faltis u. F. Neumann, Mh. Chem. **42**, 311 [1921].  
 36) Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1269 [1930]; zur Schreibweise Chondro-folinin (statt Chon-  
     dodolinin) vgl. J. chem. Soc. [London] **1935**, 1381, Ann.  
 37) J. chem. Soc. [London] **1939**, 1159.

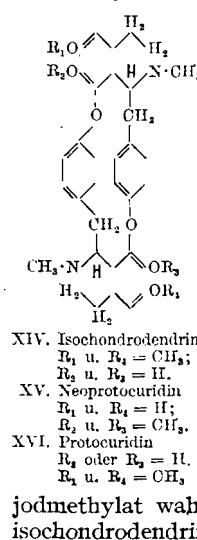
schwach curariforme Wirkung<sup>38</sup>), sein Chlormethylat ist 226mal wirksamer als die tertiäre Base.

### C. Topf-Curare.

Schon Boehm hatte vor 40 Jahren aus Topf-Curare drei Alkaloide isoliert und Protocurin ( $C_2 H_{23} O_3 N$ ), Protocuridin ( $C_{19} H_{18} O_3 N$ ) und Protocurarin ( $C_{19} H_{15} O_2 N$ , amorph) genannt.

King<sup>39</sup>) konnte 1936 an Hand zweier Muster echten Topf-Curares aus der Gegend des unteren Amazonas die wichtigsten Inhaltsstoffe charakterisieren und chemisch aufklären. Das von ihm untersuchte Topf-Curare besaß die geringe Wirksamkeit von 27 mg/kg Frosch. Durch Fällen mit Bicarbonat und Ausziehen mit Äther wurde eine Fraktion nichtquaternärer Alkaloide erzielt. Daraus ließ sich eine kristallisierte tertiäre Base isolieren, nämlich Protocuridinhydrochlorid ( $C_{36} H_{38} O_6 N_2 \cdot 2HCl$ ). Ein weiteres isomeres Alkaloid wurde im Neoprotocuridinchlorhydrat gefunden. Beide Alkaloide besitzen indessen fast keine Curarewirkung. Die Hauptwirksamkeit steckt noch in dem nicht kristallisierten Anteil der quaternären Fraktion. Durch fraktionierte Sublimatfällung konnte in mühsamer Arbeit eine 10fache Wirksamkeitssteigerung erzielt werden. Ein schließlich resultierendes amorphes Jodid war mit 1,5 mg/kg Frosch wirksam, das ist  $\frac{1}{3}$  der Wirksamkeit des Tubo-Curarins. Das Jodid trägt phenolischen Charakter.

Diese Befunde verdienen großes Interesse, da sie dazu dienen, die botanische Herkunft des Topf-Curare zu entschleiern. In den meisten Angaben über Topf-Curare war als Stammplante eine Strychnosart angegeben, nämlich Strychnos Castelnæi. King gelangte zufällig in den Besitz einer kleinen Menge der Rinde dieser Pflanze. Er erhielt daraus etwa 0,2% amorpher nichtquaternärer Alkaloide und die gleiche Menge ebenfalls amorpher quaternärer Alkaloide. Die Wirksamkeit der quaternären Fraktion betrug 1,5 mg/kg Frosch. Mit Bichromat-Schwefelsäure erhielt man eine Farbreaktion, ähnlich der, wie sie unter den gleichen Bedingungen auch Strychnin gibt. Phenolische Hydroxylgruppen waren nicht nachzuweisen, wie überhaupt diese Fraktion jede Ähnlichkeit mit dem aus Topf-Curare isolierten wirksamen Jodid vermissen ließ. Es ist also erwiesen, daß für das von King untersuchte Topf-Curare Strychnosarten nicht Verwendung fanden. Vielmehr zeigt sich auch hier wieder der Zusammenhang von



Topf-Curare mit den Menisperazineen, der durch die nahe chemische Verwandtschaft des Protocuridins mit dem aus Chondrodendronarten isolierten Isochondrodendrin (XIV) offenbar wird. Das optisch inaktive Neoprotocuridin besitzt ein zentrosymmetrisches Molekül und wird am besten durch Formel (XV) wiedergegeben. Es ist isomer mit Isochondrodendrin. Bei erschöpfender Methylierung und folgendem Abbau erhält man aus d-Isochondrodendrin und Neoprotocuridin denselben Körper, nämlich inaktives  $\alpha$ -Methyl-isochondrodendrinnmethin-jodmethylat. Auch das optisch aktive Protocuridin (XVI), bei dem die Stellung der Hydroxyl- und Methoxylgruppen noch nicht ganz sicher ist, steht in nem Zusammenhang mit Isochondrodendrin, indem nämlich sein O-Methyl-jodmethylat wahrscheinlich identisch ist mit dem O-Methyl-isochondrodendrin-jodmethylat.

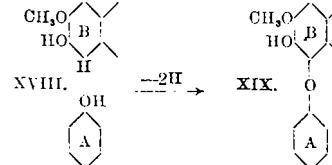
Der Grundkörper der hier im Rahmen der Pfeilgifte behandelten Bis-benzyl-tetrahydro-isochinolin-alkaloide ist ebenfalls in der Natur aufgefunden worden. Es ist das aus Cocculus-Arten (Familie Menispermaceae) isolierte Coclaurin (XVII)<sup>40</sup>), das interessanterweise schwache Curarewirksamkeit besitzt<sup>41</sup>.

Durch Mischdehydrierung zweier solcher phenolischer Bausteine gelangt man dann zu den Bis-norcoclaurinalkaloiden, von denen sich die beprochenen Basen ableiten lassen. Erfolgt die Verknüpfung symmetrisch, gelangt man zum Typ des Iso-chondrodendrins (d-Protocuridin, Neoprotocuridin), erfolgt sie asymmetrisch, so kommt man zum Bebeerin-Typus (l-Curin, d-Tubocurarin). Durch die Arbeiten von F. von Bruchhausen, F. Faltis, E. Späh und vor allem auch von Kondo sind jetzt etwa 20 Alkaloide vom Bis-coclaurin-Typus bekannt, in der die ätherartige Verknüpfung in mannigfacher

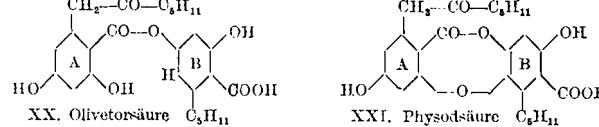
<sup>38</sup>) R. West, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. **56**, 81 [1937]; Chem. Ztbl. **1938**, II, 3948.  
<sup>39</sup>) J. chem. Soc. [London] **1937**, 1472.  
<sup>40</sup>) H. u. T. Kondo, J. prakt. Chem. **126**, 24 [1930].  
<sup>41</sup>) P. C. Plugge, Naunyn-Schmeidbergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **32**, 206 [1893].

Weise variiert. Nach Kondo<sup>42</sup>) kann man unter Einbeziehung des Stammalkaloids, Coclaurin, bis jetzt 6 Gruppen unterscheiden. Neben einfacher (Dauricin) und — verschieden angreifender — zweifacher Ätherbindung (Isochondrodendrin, Methylisochondrodendrin<sup>43</sup>), Curin, Bebeerin, einerseits; Oxy-acanthin, Berbamin, Tetrandin, Phaeanthin, Trilobamin anderseits) existieren auch Verbindungen mit 3 ätherischen Brückensauerstoffatomen (Trilobin, Menisarin usw.), in denen sich eine Diphenyl-dioxo-Struktur findet.

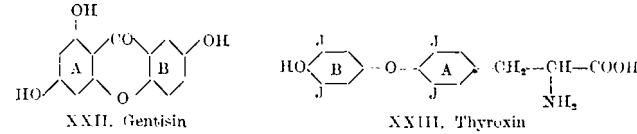
Zum Aufbauprinzip dieser Naturprodukte, die sich vom Diphenyläther ableiten, ist zu bemerken, daß die unter Dehydrierung erfolgende Ätherbildung bei den Bis-benzyl-tetrahydro-isochinolinderivaten so vor sich geht, daß die phenolische Hydroxylgruppe am



Ring A (XVIII) des einen Coclaurinbausteins die Brücke zur  $\alpha$ -Stellung des phenolischen Hydroxyls im Kern B schlägt (XIX). Wie Faltis<sup>44</sup>) zeigt, setzt bei andern Naturstoffen die Ätherbildung eher an dem zur phenolischen Hydroxylgruppe paraständigen II-Atom ein. So läßt der Vergleich des von Asahina<sup>45</sup>) aufgefundenen



Plechtentepsids Olivetorsäure (XX) mit dem „Depsidon“ Physodsäure (XXI) an das Vorliegen einer biochemischen Gesetzmäßigkeit denken. Andere Beispiele finden sich bei den Xanthonen, z. B. dem Gentisin (XXII), ferner beim Thyroxin.



### D. Calebassen-Curare.

Das wirksamste Pfeilgift, das es überhaupt gibt, stellt das in Flaschenkürbissen verpackte sogenannte Calebassen-Curare dar. Die chemische Bearbeitung dieses Giftes ist außerordentlich erschwert durch die je nach Herkunft stark wechselnde Zusammensetzung der Calebassen und — wie sich neuerdings herausgestellt hat — durch die große Zahl der darin vorkommenden schwer trennbaren Isomeren. Seit R. Boehm, der zu einem etwa 10 γ/Frosch wirksamen angereicherten amorphen Curarin kam, ist es bis vor kurzem nicht gelungen, ein kristallisiertes Prinzip zu isolieren.

H. Wieland, W. Konz u. R. Sonderhoff<sup>46</sup>) gelangten 1936 zum erstenmal zu einem kristallisierten Alkaloid von hoher Wirksamkeit. Die methodische Neuerung, deren Ausbau und Entwicklung sich späterhin sehr erfolgreich auswirkte, bestand in der adsorptiven Fraktionierung des Gemisches der Alkaloidreinecke an Tonerde<sup>47</sup>).

Aus neuem Calebassenmaterial, das aus verschiedenen Gegenden von Venezuela (oberer Orinoko) stammte, isolierten H. Wieland u. H. J. Pistor<sup>48</sup>) auf einfacherem Weg das oben erwähnte Alkaloid, das als erste aus Calebassen-Curare dargestellte Base den Namen Calebassen-Curarin I oder kurz C-Curarin I erhielt. Die Summenformel des Chlorhydrats ist  $C_{21} H_{21} N_2 Cl \cdot H_2 O$ . Die außerordentlich geringe Dosis von 3 γ ist noch imstande, beim Frosch vollkommen Lähmung hervorzurufen.

C-Curarin I-chlorhydrat ist in chemischer Hinsicht ein recht bemerkenswerter Körper. Löst man es in konz. Salzsäure, so tritt eine intensiv violette Färbung auf, die bei ausreichender Verdünnung der Lösung mit Wasser wieder vollständig verschwindet. Es handelt sich hier offenbar um eine Halochromie, jene selbe Erscheinung, wie sie bei den Carboniumsalzen, z. B. des Triphenylcarbinols, bekannt ist. Für die Entstehung dieser merkwürdigen Halochromieerscheinungen beim C-Curarin I findet sich jedoch vorläufig keine Erklärung.

Bei der Oxydation in saurer Lösung beobachtet man eine schöne, charakteristische Blaufärbung. Diese erinnert an die typischen Farbreaktionen in der Gruppe der Strychnosalkaloide, die von Wieland<sup>49</sup>) und Mitarbeitern aufgeklärt wurden. Darnach ver-

<sup>42</sup>) H. Kondo u. M. Tomita, Stereochemische und biogenetische Betrachtungen über die Bis-coclaurinalkalioide, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **274**, 65 [1930].

<sup>43</sup>) H. Kondo, H. Tomita u. S. Uyeo, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 1890 [1937].

<sup>44</sup>) F. Faltis, K. Kadiera u. F. Dohammer, ebenda **69**, 1269 [1936].

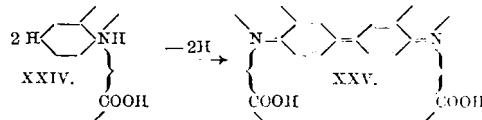
<sup>45</sup>) R. Asahina u. H. Nagami, ebenda **68**, 77 [1935].

<sup>46</sup>) Liebigs Ann. Chem. **527**, 160 [1937].

<sup>47</sup>) D. R. P. 665511 [1938].

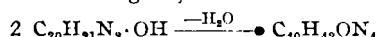
<sup>48</sup>) H. Wieland, F. Calvet u. W. W. Moyer, ebenda **491**, 107 [1931].

fällt der Benzolkern, der z. B. in der Vomicinsäure (XXIV) eine sub-

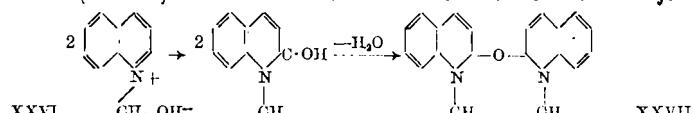


stituierte Aminogruppe trägt, der oxydativen Biphenylierung und die Moleköl damit dem Übergang in ein merichinoides Biphenochinon-imonumsalz (XXV, chinoid formuliert).

C-Curarin I ist eine quartäre Ammoniumbase. Aus ihren Salzen mit Silberoxyd in Freiheit gescetzt, erleidet sie beim Erwärmen eine merkwürdige Umwandlung<sup>48, 50</sup>. Nach der Gleichung:



erhält man eine tertiäre „Ätherbase“. Dies erinnert an das Verhalten quartärer Chinoliniumbasen (XXVI)<sup>51</sup>, die sich in Dihydrochinolyläther (XXVII) umwandeln können. Die aus dem Chinolinjod-



methylat mit Silberoxyd frei gemachte Base geht wohl zunächst in die Carbinol- oder Pseudobase über — wie solche ja durch die Untersuchungen von Hantzsch, Decker, Kaufmann an den Beispielen des Pyridins<sup>52</sup>, Chinolins<sup>53, 54</sup>, Acridins<sup>55</sup>, Cotarnins<sup>56</sup>, Papaverins<sup>57</sup> der Triphenylmethanfarbstoffe u. a. bekanntgeworden sind. Zwei solche Cyclaminanole (Decker) treten dann unter Wasseraustritt zum symmetrischen Äther zusammen. Die vorliegenden Tatsachen, die in C-Curarin I einen Chinolin- oder Isochinolin-Kern denken lassen, stehen vielleicht auch im Zusammenhang mit den erwähnten Oxydationsfarbreaktionen, die — wie J. Tafel<sup>58</sup> gezeigt hat — ihr Vorbild im Verhalten des Tetrahydrochinolins finden.

Auffallend an den Curare-Alkaloiden ist die große Zahl der bislang isolierten Isomeren<sup>59</sup>). C-Curarin III, ein ziemlich unwirksamer Begleitkörper des C-Curarin I, hat die gleiche Summenformel  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2^+$ . Bemerkenswert an dieser Base ist die hohe spezifische Drehung ihres Chlorhydrats:  $[\alpha]_D^{20} = -930^\circ$ . Soweit sich überschreien läßt, ist bei Naturstoffen bis jetzt noch kein so hohes Drehvermögen festgestellt worden. Asymmetrische Kohlenstoffatome allein vermögen auch keine solch hohe Drehung hervorzurufen. Dagegen kann das durch Molekularasymmetrie bedingte Drehvermögen recht beachtliche Werte annehmen. So ist auch beim Curin die hohe Drehung ( $[\alpha]_D^{20} = -328^\circ$ ) hauptsächlich durch den dreidimensionalen Molekeltbau, der keine Symmetrieebene besitzt, bedingt<sup>60</sup>.

Den Körper mit dem höchsten je beobachteten Drehvermögen hat R. Kuhn<sup>61</sup> dargestellt: das Kondensationsprodukt von 2,2'-Diamino-1,1'-dinaphthyl mit Benzil (XXVIII).

$[\text{M}]_D^{20} = -17040^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -3720^\circ$ . Solche und andere Überlegungen lassen es unwahrscheinlich erscheinen, daß den Curarinen ein ähnlich hochgradig annelliertes Ringsystem wie dem Strychnin oder Vomicin zugrunde liegt, man ist vielmehr versucht, an eine Art Bichinolyl- (oder Biindolyl)- Verknüpfung zu denken.

Das dritte Isomere dieser Reihe wurde aufgefunden, als die neuen verbesserten Aufarbeitungsmethoden, die sich beim Calebassen-Curare so bewährt hatten, nun bei einer Probe Rindenextrakt aus Strychnos toxifera angewandt wurden<sup>59</sup>). Es war schon immer vermutet worden, daß diese Pflanze das Ausgangsmaterial für das Calebassen-Curare bilde. Schon Wieland u. Pistor<sup>60</sup> hatten umsonst versucht, eine kristallisierte Base aus dem sehr schwer zugänglichen Rindenmehl von Strychnos toxifera zu erhalten. Unlängst gelang nun daraus die Isolierung eines außerordentlich wirksamen Alkaloids, des **Toxiferin I** ( $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_2^+$ ). Noch die minimale Dosis von 0,3 γ (0,0000003 g) bewirkte beim 40 g schweren Frosch vollständige Lähmung. Toxiferin I besitzt also die stärkste bisher bei Alkaloiden beobachtete pharmakologische Wirkung. Das stärkste Gift war bisher Aconitin mit einer letalen Dosis von 100 γ/kg Ratte (intraperitoneal injiziert)<sup>62</sup>) und etwa 12 mg

<sup>51</sup> H. Wieland, H. J. Pistor u. K. Bähr, Liebigs Ann. Chem. **547**, 140 [1941].

<sup>52</sup> A. Kaufmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 680 [1911].

<sup>53</sup> H. Decker u. A. Kaufmann, J. prakt. Chem. **84**, 219 [1911].

<sup>54</sup> W. Roser, Liebigs Ann. Chem. **282**, 363 [1894].

<sup>55</sup> H. Decker, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 2568 [1903].

<sup>56</sup> A. Hantzsch, ebenda **32**, 575 [1899].

<sup>57</sup> W. Roser, Liebigs Ann. Chem. **272**, 221 [1898].

<sup>58</sup> H. Decker u. O. Klauser, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 520 [1904].

<sup>59</sup> Liebigs Ann. Chem. **301**, 318 [1898], **304**, 40 [1899].

<sup>60</sup> H. Wieland, K. Bähr u. B. Witkop, ebenda **547**, 156 [1941].

<sup>61</sup> H. Kondo u. M. Tomita, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **274**, 65 [1936], Abb. 9.

<sup>62</sup> R. Kuhn u. P. Goldfinger, Liebigs Ann. Chem. **470**, 183 [1929].

<sup>63</sup> J. C. Munch u. G. S. Giltlinger, J. Amer. pharmac. Assoc. **18**, 17 [1929].

beim Menschen. Toxiferin I dürfte vergleichsweise 5—10mal stärker sein.

Bei der Aufarbeitung weiterer Calebassen wurde in der Folgezeit ein neues Hauptalkaloid gefunden, dessen Drehung und Farbreaktion so ähnlich mit denen des Toxiferin I waren, daß die Vermutung nahelag, endlich Calebassen-Curare zu besitzen, das in der Hauptsache aus Strychnos toxifera bereitet sei. Das neue Alkaloid erwies sich dann aber als im Froschtest nur  $\frac{1}{5}$  so wirksam, immerhin doppelt so wirksam wie C-Curarin I. Weil es 2 H-Atome mehr als Toxiferin I besitzt, wurde es C-Dihydrotoxiferin I genannt. Hatte sich die anfängliche Erwartung, daß nun der Nachweis der Herkunft des Pfeilgiftes in den zur Untersuchung gelangten Calebassen aus der Rinde von Strychnos toxifera gelungen sei, nicht erfüllt, so verlich dennoch die Isolierung eines weiteren Alkaloids aus der Rinde dem erwarteten Zusammenhang eine gewisse Stütze.

Bei der Aufarbeitung des Rindenextraktes konnte man aus einer bestimmten Reineckatfraktion das Pikrat einer ziemlich wirksamen Base, Toxiferin II genannt, erhalten, das durch seine Acetonschwierlöslichkeit ausgezeichnet war. Die Wirksamkeit dieses Pikrats betrug 8 γ, woraus sich für das Chlorhydrat eine Wirksamkeit von 5 γ/Frosch errechnet. Bei der Zersetzung des Pikrats mit Salzsäure und Äther erhielt man eine isomere Base (Toxiferin IIa), deren Wirksamkeit auf 30 γ/Frosch zurückgegangen war, deren chemischer Charakter sich aber kaum geändert hatte. Noch nicht genug mit dieser offenbar durch die Säure bewirkten Isomerisierung, erlitt das Toxiferin IIa bei der Adsorption an Tonerde nochmals eine Isomerisierung unter Wirksamkeitsverringerung. Die neue Base (Toxiferin IIb) war nur noch 100 γ/Frosch wirksam. Das Alkaloid Toxiferin II wurde auch in Calebassen gefunden und seine Identität durch die charakteristischen Umwandlungen exakt bewiesen.

So ist der genaue pflanzliche Ursprung des Calebassen-Curare immer noch nicht geklärt, vor allem konnte bisher noch kein C-Curarin I in der untersuchten Rinde nachgewiesen werden. Doch steht es wohl außer Zweifel, daß nur eine (oder mehrere) Pflanze der Gattung Strychnos aus der Familie der Loganiaceen in Frage kommen kann.

#### E. Physiologische und pharmakologische Charakterisierung.

Der quergestreifte Muskel empfängt die vom zentralen Nervensystem ausgehenden Befehle auf dem Wege über die motorische Nervenfaser. Beim Eintritt in den Muskel spalten sich die Nervenstämmen zu feinsten Endverästelungen auf, die die Innervation sämtlicher Muskelfasern besorgen. Diese Endäste tragen typische Endorgane, die sogenannten motorischen Endplatten (Abb. 1). Bei der Übermittlung moto-

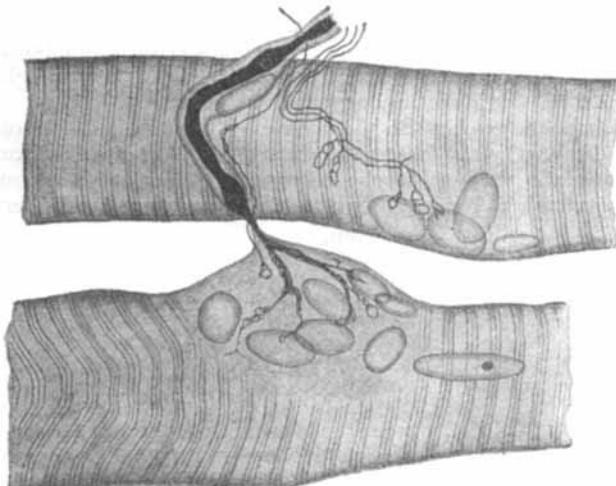


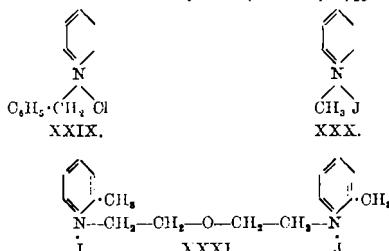
Abb. 1. Der motorische Nervenfortsatz verbindet sich mit der Motorischen Endplatte, die der quergestreiften Motorischen Faser aufgelagert ist. Die Nervenfibrillen bilden ein Netzwerk in der Platte, in welcher mehrere Kerne liegen. Zugleich sieht man, wie neben der motorischen Faser dünne autonome Fasern münden.

(Nach Boeke aus Petersen.)  
Aus Rein: Einführung in die Physiologie des Menschen, Berlin 1938.

rischer Impulse besitzen sie den Charakter selbständiger Zwischenglieder. Dies geht z. B. daraus hervor, daß bestimmte Gifte (wie z. B. Curare) in der Lage sind, die motorischen Endplatten vollkommen selektiv auszuschalten. Durch die Unterbrechung der Reizleitung können die Muskeln nicht mehr betätigt werden. Es tritt eine vollkommen Lähmung auf, die sich zunächst in den Muskeln der Extremitäten ent-

wickelt, allmählich auf die Muskulatur von Kopf und Rumpf übergreift und schließlich auf die der Atmung. Sobald die Bewegungen des Brustkorbs und des Zwerchfells aufhören, tritt der Tod ein. Das Herz als sogenanntes automatisches Organ wird von der Lähmung nicht berührt. Curare ist daher eine für physiologische Versuche sehr wichtige Substanz, die benutzt wird, um den Einfluß der Nerven auszuschalten, wo die direkte Muskeleregbarkeit untersucht werden soll.

Die Wirkung auf die motorischen Endplatten ist beim Curare besonders stark ausgeprägt, sie eignet aber auch andern Verbindungen, vor allen Dingen solchen, die wie das Curare quaternäre Ammoniumbasen sind, so z. B. Methylverbindungen von Alkaloiden: Methylstrychnin<sup>63)</sup>, Methylveratrin, Methylechinin. Auch das Isostrychnin, das beim Erhitzen von Strychnin mit Wasser auf 160–180° entsteht<sup>64)</sup>, soll curareartige Wirkung besitzen<sup>65, 66)</sup>. Neben anderen Verbindungen<sup>67)</sup> wirken auch Trimethylamin und Campher curareartig. Schon einfache quartäre Pyridiniumderivate verursachen, besonders bei subcutaner Anwendung, typische Curarelähmung, eine Wirkung, die dem Pyridin selbst nur in geringem Maße zukommt<sup>68)</sup>. Die Wirksamkeit des Curare mit 0,0001 g angenommen, zeigte im Froschtest Pyridiniumchlorbenzylat (XXIX)  $\frac{1}{25}$ , Pyridiniumjod-



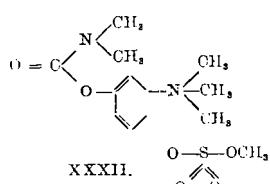
methylat (XXX)  $\frac{1}{100}$  der Curarewirkung. Auch Verbindungen vom Typ (XXXI), wie sie durch Anlagerung von 2,2'-Dijoddiäthyläther an  $\alpha$ -Picolin entstehen, erwiesen sich als wirksam<sup>69)</sup>. „Sogar in lebenden Tieren können sich Substanzen mit Curarewirkung bilden; so kann die eßbare Muschel (*Mytilus edulis*), bekannt aus mehreren Vergiftungen, wenn sie sich in ruhig stehendem, verunreinigtem Wasser aufhält, ein wie Curarin wirkendes Gift enthalten, das wieder verschwindet, wenn die Tiere in frisches Wasser gebracht werden. Einige Fische, die japanischen Tetrodonarten, scheinen nach Untersuchungen von *Takahashi* u. *Inoko* in ihren Ovarien normalerweise ein Gift zu enthalten, das u. a. Curarinwirkung hat“<sup>70)</sup>.

Da die Curarinausscheidung durch den Urin außergewöhnlich rasch ist, kann es peroral zu keiner Curare-Vergiftung kommen<sup>71)</sup>.

Aus den roten Bohnen eines in Mexiko wachsenden Baumes der Gattung *Erythrina* konnte in neuester Zeit ein kristallisiertes Alkaloid: Erythroidin ( $C_{18}H_{16}O_3N$ )<sup>72)</sup> isoliert werden, das auch peroral Curare-Wirksamkeit entfaltet.

Was den Mechanismus der Curare-Vergiftung anlangt, so bringt die Beobachtung nichts Neues, daß Curarin am Froschpräparat genau proportional zur Erregungsgeschwindigkeit den Zerfall der Kreatinphosphorsäure verringert<sup>73)</sup>.

Aufschlußreicher ist, daß viele — nicht alle — Stoffe, die die Acetylcholinesterase hemmen, Anticurarinwirkung besitzen. So wurden Frösche curariert, bis der *Gastrocnemius* auf maximale Reize des Nervus ischiadicus nicht mehr reagierte.



Prostigmin (XXXII) war imstande — im Gegensatz zu Eserin —, den Curareblock aufzuheben<sup>74, 75, 76, 77)</sup>. Prostigmin, das ur-

<sup>63)</sup> S. L. Cowan u. H. R. Ing, J. Physiology **82**, 432 [1934].

<sup>64)</sup> A. Bacovescu u. A. Pictet, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 2787 [1905]; H. Leuchs u. R. Nitzeck, ebenda **55**, 3171 [1922]; A. E. Oxford, W. H. Perkin, R. Robinson, J. chem. Soc. [London] **1927**, 2389.

<sup>65)</sup> Cinsa u. Vecchiotti, Atti It. Accad. naz. Lincei, Rend. (5) **23**, II, 480 [1914].

<sup>66)</sup> Paderi, Arch. Farmacol. sperim. Sci. attini **18**, 66 [1914].

<sup>67)</sup> R. Katagi, Ber. ges. Physiol. exp. Pharmacol. [Abt. B], Ber. ges. Biol. **40**, 851 [1927]; K. Tranchi, ebenda **51**, 371 [1929]; H. H. Meyer, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **29**, 1. [1926]; M. Poujol, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Association **101**, 90 [1929]; W. F. Werner u. F. W. Blanchard, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **28**, 182 [1928].

<sup>68)</sup> O. Magidson u. O. Menschikoff, Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 1209 [1926]; Sunnessen, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **35**, 23 [1895].

<sup>69)</sup> C. Rohmann u. K. Zitan, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 296 [1938].

<sup>70)</sup> E. Pousson: Lehrbuch der Pharmakologie, Leipzig 1937, S. 71.

<sup>71)</sup> F. Flury u. H. Zangger: Lehrbuch der Toxikologie, Berlin 1928, S. 294.

<sup>72)</sup> K. Folkers u. R. T. Major, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1580 [1937]; K. Folkers u. K. Unna, J. Amer. pharmac. Assoc. **27**, 693 [1938].

<sup>73)</sup> D. Nachmansohn, Biochem. Z. **213**, 262 [1928].

<sup>74)</sup> D. Jacobson u. G. Kahlson, Skand. Arch. Physiol. **79**, 27 [1938].

<sup>75)</sup> A. Rosenblueth, D. B. Lindsay, R. S. Morrison, Amer. J. Physiol. **115**, 53 [1936].

<sup>76)</sup> G. Briscoe, J. Physiology **86**, Proc. 1 [1936].

<sup>77)</sup> Anticurarewirkung von Miotin: A. C. White u. E. Steadman, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **60**, 198 [1937].

sprünglich gegen Verstopfung erfunden worden war, da es die Darmperistaltik anregt, besitzt heute eine besondere Bedeutung. Es gibt nämlich eine Krankheit, bei der die Patienten über schnell eintretende Ermüdung klagen. Sie können irgend eine Bewegung eine gewisse Anzahl von Malen ausführen, dann wird die Bewegung immer langsamer, bis sie zum Schluß ganz aufhört. Der Grund dieser eigenartigen Lähmung (Myasthenia gravis) liegt in einer Störung des Acetylcholinabbaus. Durch Prostigmingaben wird hier vollkommene Heilung erzielt. Wenn die Störung des Acetylcholinabbaus solche lähmungsartigen Erscheinungen hervorruft, so scheint dies anzudeuten, daß auch bei der Curare-Vergiftung vielleicht der erhöhte Zerfall des Acetylcholins, das ja in den motorischen Nervenendplatten in besonders hoher Konzentration vor kommt, eine Rolle spielt. Vielleicht besitzt demnach Curarin eine aktivierende Wirkung auf die Cholinesterase, wie sie beim Glutathion, Sympatol und Pilocarpin beobachtet worden ist<sup>78)</sup>.

Einen ganz anderen Antagonismus zum Curarin besitzen Strychnin und das Gift des *Tetanus*-bazillus (*Clostridium Tetani*). Diese Gifte steigern nämlich die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks bis zum äußersten. Wo der Körper auf Fremdreize nur mit schwachen Reflexbewegungen antwortet, verstärkt sich das bei der Strychnin- oder Starrkrampfvergiftung so sehr, daß der kleinste Reiz, eine leise Berührung oder ein aufs Auge fallender Lichtstrahl, eine krampflaute Dauerkontraktion der gesamten Skelettmuskulatur erzeugt, den sogenannten Tetanus. Es ist verständlich, daß bei Unterbrechung der Reizleitung zwischen Rückenmark und Muskulatur, z. B. durch Lähmung der motorischen Endplatten mit Curare, der Starrkrampf gelöst wird. Nach dem Geschilderten müßte also im Curarin ein ausgezeichnetes Mittel gegen Starrkrampf vorliegen. Leider sind jedoch die Schwierigkeiten bei seiner Anwendung recht groß. Die bisher angewandten amorphen, uneinheitlichen Präparate erlauben keine exakte Dosierung, so daß der Patient sich immer zwischen Skylla und Charybdis befindet: auf der einen Seite der tödliche Starrkrampf bei Unterdosierung, auf der anderen Seite die tödliche Atemlähmung bei Überdosierung des Curare.

Jedoch hat schon *Cl. Bernard* 1865 das Curare gegen Tetanus empfohlen. In der Folge wurde dieses Indicationsgebiet von verschiedenen Seiten weiter geprüft<sup>79, 80)</sup>.

Vor allem haben sich neuerdings englische Autoren für die Verwendung von Curare bei Starrkrampf eingesetzt<sup>81, 82)</sup>. Schon 1931 hatten *Hartridge* und *West* bei Hunden mit Erfolg Starrkrampf mit Curare bekämpft. „Drei Jahre später, 1934, bekam Dr. *Leslie Cole* vom Addenbrook-Krankenhaus, Cambridge, einen Mann mit schwerem Starrkrampf eingeliefert, der sich aus einer klaffenden Wunde am Finger, die er sich zwei Tage zuvor beim Schilfschneiden gezogen hatte, entwickelt hatte. Trotz großer Mengen von Antitoxin verschlechterte sich sein Befinden schnell, und da keine Hoffnung mehr für ihn bestand, beschloß Dr. *Leslie Cole*, Curare anzuwenden. Er bekam einen Vorrat von Prof. *Hartridge* und spritzte vorsichtig 32 mg ein. Nach 2 h begannen die Krämpfe nachzulassen. Man wiederholte die Dosis, und 48 h lang ging alles gut. Dann begannen die Krämpfe wieder. Kühner geworden, versuchten sie es noch einmal, voll Angst, sie könnten zu viel geben und die Atmung völlig lähmen. Aber dem entgingen sie. Der Mann erholte sich ohne Rückfall und verließ nach einem Monat das Krankenhaus — eine Wunderkur!“<sup>83)</sup>.

Die beiden großen Schwierigkeiten, die bei der Anwendung von Curare zu überwinden sind, bestehen einmal in der Gefahr der Atemlähmung. Jedoch kann man sie durch die Benutzung von Atmungsapparaten überwinden, die erlauben, die Atmung künstlich fortzusetzen. Die andere Schwierigkeit lag bis jetzt in der Uneinheitlichkeit und folglich schweren Dosierbarkeit der zur Anwendung gelangten Präparate. Seit der Isolierung definierter kristallisierte Verbindungen aus Calebassen dürfte auch sie überwunden sein. Vielleicht werden sich nun Curare-Alkaloide nach eingehender pharmakologischer Prüfung für die klinische Anwendung geeignet erweisen, und es steht zu hoffen, daß der Chemiker dem Arzt damit eine neue wirksame Waffe geben wird, die er im Kampf gegen die furchtbare und verbreitete Krankheit des Starrkrampfs verwenden kann.

Eingeg. 28. Juni 1941. [A. 51.]

<sup>78)</sup> E. Koser, Klin. Wschr. **17**, 1811 [1938]; vgl. auch über Cholinesterase den zu sammelnden Beitrag, die: Ztschr. **54**, 357 [1941].

<sup>79)</sup> Bergell u. Lenz, Therap. d. Gegenwart **1904**, 398.

<sup>80)</sup> R. Boehm, ebenda **1904**, 489.

<sup>81)</sup> Cole, Lancet **1934**, 475.

<sup>82)</sup> R. West, Brit. med. J. **1935**, 125.

<sup>83)</sup> J. Harpole: Am Puls des Lebens, Deutsche Verlags-Anstalt, Stuttgart-Berlin 1939, S. 18.