

# ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

67. Jahrgang · Nr. 14/15 · Seite 361 – 416 · 21. Juli 1955

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

## Neuere Arbeiten über Curare, insbes. Calebassen-Curare und Alkaloide aus Strychnos-Rinden

Von Prof. Dr. P. KARRER und Prof. Dr. HANS SCHMID

Chemisches Institut der Universität Zürich

Etwa 45 Alkaloide aus Calebassen-Curare und Rinden von Strychnos-Arten sind bekannt. Sie konnten größtenteils papierchromatographisch getrennt oder isoliert werden. Wenn auch schon einige Einblicke in ihre Konstitution gewonnen wurden, so werden weitere Untersuchungen und Syntheseversuche voraussichtlich doch noch viele Jahre in Anspruch nehmen. Bisher wird nur *d*-Tubocurarin als einziges natürliches Curare-Alkaloid in der Medizin verwendet. Der vorliegende Bericht umfaßt Arbeiten aus den letzten Jahren und gibt eine Übersicht über Isolierung, Eigenschaften, Synthesen und pharmakologische Wirkungen.

### 1. Die verschiedenen südamerikanischen Curare-Arten und Ihre Herkunft

Vor 12 Jahren veröffentlichte *B. Witkop* in dieser Zeitschrift<sup>1)</sup> ein Übersichtsreferat über Pfeilgifte, insbesondere über jene, deren wirksame Anteile Alkaloide sind. Es wurde auch darauf hingewiesen, daß in der Regel drei verschiedene südamerikanische Curare-Arten unterschieden werden: Topfcurare, Tubocurare und Calebassen-Curare, die sich nicht nur in der Art ihrer Verpackung (Tontöpfchen bzw. Bambusröhren bzw. Flaschenkürbisse) unterscheiden, sondern auch in der Natur ihrer wirksamen Bestandteile. Sie entstammen verschiedenen Pflanzen, enthalten verschiedene Alkaloide und besitzen stark unterschiedliche Toxicität. Am giftigsten ist das Calebassen-Curare, darum das meist begehrte, aber auch das am schwierigsten zu beschaffende. Die Verpackungsweise des Giftes geht übrigens in neuester Zeit seiner stofflichen Beschaffenheit nicht immer parallel; ein Teil des Calebassen-Curare, das wir erhielten, war nicht in Kürbissen, sondern in Tontöpfchen verpackt.

Unsere eigenen Arbeiten auf diesem Gebiet, über welche im folgenden zusammenfassend berichtet wird, betreffen hauptsächlich die Alkaloide aus Calebassen-Curare, sowie solche aus Rinden verschiedener *Strychnos*-Arten.

In der Literatur gibt es zahlreiche verschiedenartige Angaben, Berichte und Meinungen über die Pflanzen, welche zur Bereitung des Calebassen-Curare dienen sollen. Aber schon *Alexander v. Humboldt* und nach ihm verschiedene andere Forscher wiesen darauf hin, daß *Strychnos*-Arten besonders häufig zur Bereitung von Curare dienen. So wurden z. B. genannt<sup>2)</sup>: *Str. toxifera*, *Str. Gubleri*, *Str. Castelnaei*, *Str. rubiginosa*, *Str. hirsuta*, *Str. yapurensis*, *Str. triplinervia*, *Str. Curare Baillon* u. a. m. Die meisten Berichterstatter sind sich darüber einig, daß aber außer *Strychnos*-Extrakten solche anderer Pflanzen mitverwendet werden, z. B. *Cocculus*-Arten (*Cocculus toxiferus* *Wedell*, *C. Amazonum* *Mart.*, *Menispermum Cocculus* *L.*; letztere enthält den giftigen Bitterstoff Pikrotoxin, der

krampferzeugend wirkt); ferner sollen *Menispermaceen* mitverarbeitet werden (z. B. *Abuta rufescens* *Aubl.*, *Abuta Imene* *Eichl.*), ferner *Araceen* (*Dieffenbachia Seguine*) evtl. auch *Euphorbiaceen*. Nach der Meinung gewisser Forscher sind allerdings alle Zusätze, die zu der *Strychnos*-Abkochung gemacht werden, gering anzuschlagen und sollen eher dazu dienen, die Giftbereitung, die mit viel Zeremoniell verbunden ist, noch geheimnisvoller zu machen.

Bis in die neueste Zeit wurde der Frage, ob die in den Curare-Giften enthaltenen Alkaloide noch dieselben Stoffe sind, die sich in den Pflanzen selbst finden, kaum Beachtung geschenkt. Vor wenigen Jahren hat aber *Oswaldo de Lazzarini-Pekolt*<sup>3)</sup> die Ansicht vertreten, daß die Curare-Alkaloide, welche den Charakter quartärer Ammoniumsalze besitzen, erst bei der Herstellung des Curare-Giftes, also während der Extraktions- und Konzentrationsprozesse gebildet werden. Er ist der Meinung, daß die quartären Alkaloid-Salze nicht oder nur zum kleinsten Teil als solche in den Pflanzen vorkommen, sondern sich erst beim Kochen der verschiedenen Pflanzensaft bilden, indem hierbei aus tertären, unwirksamen Basen durch Methylierungsprozesse die quartären, Curare-wirksamen Verbindungen entstehen.

Um wirksames Curare herzustellen, sei es nötig, drei verschiedene Arten von Pflanzen zu benutzen:

- 1.) Pflanzen, die alkylierbare Alkaloide enthalten.
- 2.) Pflanzen, die imstande sind, das Gemisch der Extrakte während der Konzentrierung zu alkalisieren.
- 3.) Pflanzen, die Methyl- und andere Ester enthalten, die die nötigen Alkyl-Gruppen liefern, welche dann mit den Alkaloiden der erstgenannten Pflanzengruppe die wirksamen, quartären Ammoniumbasen bilden.

Nach *Lazzarini-Pekolt* gibt es eine große Zahl von Pflanzen, die zur Herstellung des Curare dienen können: *Longanaceae* (der Gattung *Strychnos*), *Menispermaceae* (der Gattung *Chondrodendron*, *Elissarrhena*, *Anomospermum*, *Sciadotenia*, *Telitoxicum*, *Abuta*, *Cocculus* usw.), *Lauraceae*

<sup>1)</sup> Diese Ztschr. 55, 85 [1942].

<sup>2)</sup> Zitiert nach *L. Lewin*: Die Pfeilgifte. Leipzig 1923.

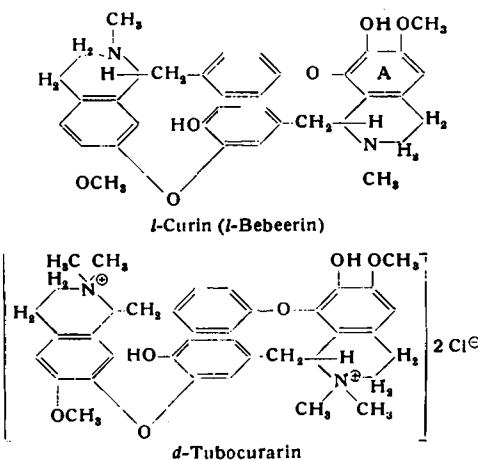
<sup>3)</sup> Rev. Soc. brasili. Quim. 19, nos. 3–4 [1950].

(der Gattung *Nectandra* u. a.), wahrscheinlich auch *Solanaceae* und Arten anderer Familien. — Auch von zum Alkalisieren des Gemisches anwendbaren Pflanzen sind angeblich eine große Anzahl bekannt. Am häufigsten würden verwendet: *Dieffenbachia*, *Arum*, *Melothria*, *Cyclanthera*, *Clavija*, *Piper*, *Ipomoea* usw. — Um die zur Bildung quartärer Salze nötigen Alkyl-Gruppen zu erhalten, sollen meistens Pflanzen der Gattungen *Aristolochia*, *Duguetia*, *Xylopia*, *Zinziber*, *Petiveria*, *Gallesia*, *Octotea*, *Fagara* u. a. m. verwendet werden. Infolgedessen könnte die Zusammensetzung des Curare nach Belieben des Herstellers geändert werden.

Wenn wir noch feststellen, daß *Heinr. Wieland*, der in den Jahren 1937—41 über Calebassencurare-Alkaloide arbeitete, die in größter Menge darin vorkommenden quartären Curare-Basen in der Rinde von *Strychnos toxifera* nicht aufzufinden konnte, so müssen wir zugeben, daß wir bis vor kurzem über die Provenienz der meisten dieser Giftstoffe noch ganz im Unklaren waren.

## 2. Tubocurare und Topfcurare

Am besten ist man z. Zt. über die Alkaloide des Tubocurare orientiert. Aus diesem haben *Böhm* und *King* neben der tertiären Base *l*-Curin (= *l*-Bebeerin) das quartäre *d*-Tubocurarin als aktives Prinzip isoliert. Ihre Konstitution wurde durch Arbeiten von *King*<sup>4)</sup> sowie *Dutcher* und *Wintersteiner*<sup>5)</sup> aufgeklärt. Es handelt sich um relativ kompliziert gebaute Di-isochinolin-Derivate folgender Konstitution (*d*-Tubocurarinchlorid und *l*-Curin-dimethochlorid sind nicht enantiomorph):



Die Konstitutionsaufklärung dieser Verbindungen gelang im wesentlichen durch das Studium der Abbauprodukte, die aus den Basen beim *Hofmannschen* Abbau, bei der Zinkstaub-Destillation und der Alkalischmelze entstehen.

*d*-Chondrocurin (= *d*-Chondrocurin) aus *Chondrodendron tomentosum*, eine tertiäre Base, unterscheidet sich nach *Wintersteiner* und *Dutcher* von der tertiären Base, welche dem *d*-Tubocurarin zugrunde liegt, nur darin, daß im Ring A die Stellungen von OH und OCH<sub>3</sub> vertauscht sind.

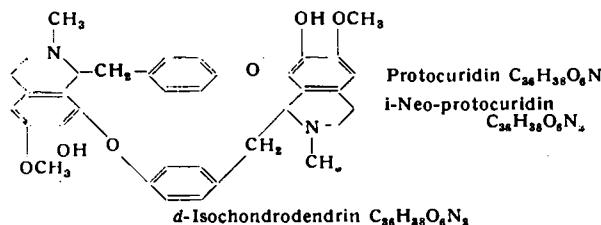
Dieses Tubocurare wird mit großer Wahrscheinlichkeit aus brasilianischen *Menispermaceen*, und zwar aus *Chondrodendron*-Arten hergestellt, denn es gelang *King* und *Wintersteiner*, aus der Rinde von *Chondrodendron tomentosum* die quartären Alkaloide *d*-Tubocurarin und das verwandte *d*-Chondrocurarin, sowie die tertiären Basen *l*-Curin, *d*-Chondrocurin, *d*-Isochondrodendrin und *d*-Iso-

<sup>4)</sup> J. chem. Soc. [London] 1935, 1381; 1939, 1157; 1940, 737; 1947, 936; 1948, 265. — Nature [London] 158, 515 [1946].

<sup>5)</sup> Science [New York] 97, 467 [1943]. J. Amer. chem. Soc. 68, 419 [1946].

chondrodendrin-dimethyläther zu gewinnen. (Einmal wurde auch der Antipode *l*-Tubocurarin beobachtet.) *d*-Tubocurarin wird heute, bis jetzt als einziges natürliches Curare-Alkaloid, medizinisch verwendet. Es führt den Handelsnamen „Intocostrin“<sup>6a)</sup>. Seine Wirksamkeit und Toxicität erscheint, gemessen an jenen gewisser Calebassen-Alkaloide, gering.

Topfcurare, das hauptsächlich aus dem Orinoco-Gebiet stammt, ist relativ wenig giftig und wird von den Indianern hauptsächlich zur Erlegung kleiner Tiere (Vögel usw.) verwendet. Ausgangsmaterial für Topfcurare scheinen *Chondrodendron*-Arten zu sein, denn einige aus diesem Pfeilgift isolierte Stoffe, wie *d*-Protocuridin, *i*-Neo-protocuridin und *d*-Iso-chondrodendrin, wurden auch in *Chondrodendron*-Arten (*Ch. tomentosum*, *Ch. platyphllum*, *Ch. candidans* u. a.) gefunden. Es handelt sich um tertiäre, wenig wirksame Basen. *d*-Protocuridin und *i*-Neo-protocuridin besitzen die Summenformeln C<sub>38</sub>H<sub>58</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>; für *d*-Isochondrodendrin wurde folgende Struktur vorgeschlagen:



Die in Topfcurare vorhandenen quartären Alkaloide, die wahrscheinlich die Hauptträger der Wirksamkeit darstellen, wurden bisher noch nicht rein isoliert. Vielleicht stammen sie aus zugemischten Extrakten von *Strychnos*-Arten.

## 3. Calebassen-Curare

Das wichtigste und am stärksten wirksame südamerikanische Pfeilgift ist das Calebassen-Curare, dessen Toxicität für den Frosch ca. 0,5—1 mg/kg beträgt. Die erste chemische Bearbeitung dieses Pfeilgiftes geht auf den Pharmakologen *Böhm* zurück, doch gelang es erst *Heinr. Wieland* und seinen Mitarbeitern, in den Jahren 1937—41 die ersten kristallisierten und reinen Alkaloide daraus zu isolieren. Seit 1945 beschäftigt sich auch das Chemische Institut der Universität Zürich mit den Inhaltsstoffen des Calebassen-Curare<sup>6)</sup>; außerdem haben *King*<sup>7)</sup> in England sowie neuestens *Theodor Wieland*<sup>8)</sup> über Calebassen-Alkaloide gearbeitet. Qualitative Versuche über Vorkommen von Alkaloiden in verschiedenen *Strychnos*-Rinden wurden von *D. Bovet*, *S. Marini-Bettolo* und ihren Mitarbeitern ausgeführt<sup>9a)</sup>.

Das uns zur Verfügung stehende, aus dem Rio-Negro-Gebiet stammende Calebassen-Curare enthält eine große Zahl verschiedener Verbindungen. Mit Hilfe von Papierchromatogrammen ist es gelungen, in diesem Calebassen-Curare über 30 verschiedene Alkaloide nachzuweisen.

<sup>6)</sup> E. R. Squibb and Sons, New York.  
<sup>7)</sup> P. Karrer u. H. Schmid, Helv. chim. Acta 29, 1853 [1946]. P. Karrer u. E. Matter, ebenda 29, 1871 [1946]. H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 30, 1162 [1947]; 30, 2081 [1947]; 33, 512 [1950]. H. Schmid, A. Ebnöther u. P. Karrer, ebenda 33, 1486 [1950]. H. Schmid, K. Schmid, P. Waser u. A. Ebnöther, ebenda 34, 2042 [1951]. H. Schmid, J. Kebrele u. P. Karrer, ebenda 35, 1864 [1952]. J. Kebrele, H. Schmid, P. Waser u. P. Karrer, ebenda 36, 102 [1953]; 36, 345 [1953]; 36, 1384 [1953]. H. Bickel, E. Giesbrecht, J. Kebrele, H. Schmid u. P. Karrer, Helv. chim. Acta 37, 553 [1954]. H. Asmis, E. Bächli, E. Giesbrecht, J. Kebrele, H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 37, 1968 [1954]. E. Giesbrecht, H. Meyer, E. Bächli, H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 37, 1974 [1954]. H. Asmis, H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 37, 1983 [1954]. H. Asmis, E. Bächli, H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 37, 1993 [1954].

<sup>8)</sup> H. King, J. chem. Soc. [London] 1949, 955.  
<sup>9)</sup> Th. Wieland u. H. Merz, Liebigs Ann. Chem. 580, 204 [1953]. Th. Wieland, H. Fritz u. K. Hasspacher, ebenda 588, 1 [1954]. Gazz. Chim. Italiana 84, 1141, 1147, 1155, 1161 [1954].

Zur Erkennung der einzelnen Flecken auf den Papierchromatogrammen verwendeten wir einerseits die Farbreaktionen mit Cer(IV)-sulfat, die mit den verschiedenen Basen rot, blau, gelb, grün, rotblau oder gelbgrün ausfallen können, ferner Farbreaktionen mit Zimtaldehyd, Salpetersäure, Schwefelsäure sowie die Fluoreszenz im UV, die einige dieser Alkaloide besitzen.

Bild 1 gibt ein Chromatogramm der Gesamtalkaloide aus Calebassen-Curare wieder. Es handelt sich bei diesen Verbindungen um ähnlich strukturierte quartäre Ammoniumsalze; die Flecken sind um eine vom Ursprung ausgehende Gerade angeordnet und sie sind nicht, wie die konstitutionell verschiedenartig gebauten Aminosäuren, auf die ganze Papierfläche verteilt.

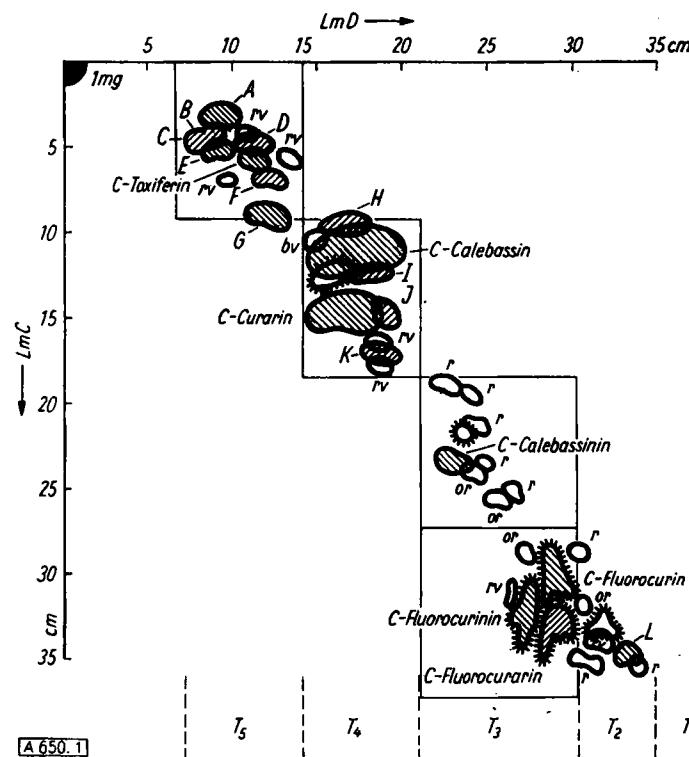


Bild 1

Papierchromatogramm von 1 mg gereinigter Chloride aus Calebassen-Curare N III. Das C-Fluorocurinin kam in dieser Calebasse nicht vor. Da es aber in den meisten der von uns untersuchten Calebassen enthalten war, wurde es zum Vergleich trotzdem eingezzeichnet. Die einzelnen Flecke wurden durch Ansprühen mit Cer(IV)-sulfat- bzw. Jodlösung kenntlich gemacht.

— Fluoreszenz im UV. r = rote, bv = blaurotviolette, rv = rotviolette, or = orange Cer(IV)-sulfat-Reaktion. C-Calebassinin ließ sich nur durch Besprühen mit Jodlösung nachweisen. Die schraffierten Flecke repräsentieren isolierte Alkaloide.

Die Trennung der Calebassen-Alkaloide gelang H. Wieland und Mitarbeitern<sup>9)</sup> durch Chromatographie ihrer Salze mit Reinecke-Säure; auch wir haben zuerst dieses Verfahren benutzt, nachher aber mit der chromatographischen Trennung der Chloride an einer Säule von Papierpulver bessere Erfahrungen gemacht.

Aus dem oben genannten Calebassen-Curare konnten bisher die in Tabelle 1 gezeigten Verbindungen in chromatographisch einheitlicher Form isoliert werden.

Einige der von H. Wieland und Mitarbeitern aus Calebassen isolierten Alkaloide sind mit solchen der vorgenannten Gruppen identisch, andere sind verschieden. Außerdem haben er sowie King aus Rinde von *Strychnos toxifera* einige Alkaloide gewonnen (z. B. Toxiferin I und II); da

<sup>9)</sup> H. Wieland, W. Konz u. R. Sonderhoff, Liebigs Ann. Chem. 527, 160 [1937].

|                    |  | Rc mit Lsgm. C |
|--------------------|--|----------------|
| C-Alkaloid A       | $C_{20}H_{35}O_8N_2^+$                         | 0,23           |
| C-Alkaloid B       | $C_{20}H_{35}ON_2^+$                           | 0,34           |
| C-Alkaloid C       | ?  | 0,34           |
| C-Alkaloid D       | $C_{20}H_{35}ON_2^+$                           | 0,35           |
| C-Alkaloid E       | $C_{19}H_{33}ON_2^+$                           | 0,36           |
| C-Toxiferin I      | $C_{20}H_{33}N_2^+$                            | 0,42           |
| C-Alkaloid F       | $C_{20}H_{35}O_8N_2^+$                         | 0,49           |
| C-Alkaloid G       | $C_{20}H_{35}ON_2^+$                           | 0,65           |
| C-Alkaloid H       | ?  | 0,71           |
| C-Calebassin       | $C_{20}H_{35}ON_2^+$                           | 0,80           |
| C-Alkaloid I       | $C_{19}H_{33}N_2^+$<br>( $C_{20}H_{35}N_2^+$ ) | 0,89           |
| C-Curarin          | $C_{20}H_{33}N_2^+$                            | 1,00           |
| C-Alkaloid J       | $C_{19}H_{33}N_2^+$                            | 1,04           |
| C-Dihydrotoxiferin | $C_{20}H_{33}N_2^+$                            | 1,22           |
| (= C-Alkaloid K)   |  |                |
| C-Alkaloid UB      | $C_{19}H_{33}O_8N_2^+$                         |                |
| C-Alkaloid M       | ?  | 1,45           |
| C-Alkaloid Y       | ?  | 1,59           |
| C-Calebassinin     | $C_{19}H_{33}O_8N_2^+$                         | 1,68           |
| C-Fluorocurarin    | $C_{20}H_{35}O_8N_2^+$                         | 2,10           |
| C-Fluorocurarinin  | $C_{21}H_{35}O_8N_2^+$                         | 2,23           |
| C-Fluorocurarin    | $C_{20}H_{35}ON_2^+$                           | 2,25           |
| (= C-Curarin III)  |  |                |
| C-Alkaloid L       | ?  | 2,50           |
| C-Mavacurin        | $C_{20}H_{35}ON_2^+$                           | 2,70           |

Tabelle 1

Rc = zurückgelegter Weg d. Alkaloids  
zurückgelegter Weg von Curarin

Lsgm. C = wassergesättigtes Methyläthylketon + 1–3 %  $CH_3OH$

dies vor der Zeit der Papierchromatographie lag, konnten sie damals noch nicht papierchromatographisch auf Einheitlichkeit geprüft werden.

#### 4. Alkaloide aus *Strychnos*-Rinden

Wir waren nun kürzlich in der Lage, die Alkaloide aus der Rinde einer *Strychnos*-Art, die von Prof. Frey-Wyssling als der *Strychnos Mitscherlichii*-Gruppe angehörend identifiziert wurde, zu untersuchen<sup>10)</sup>. In dem Extrakt dieser Rinde ließen sich folgende Alkaloide papierchromatographisch und durch ihre Farbreaktionen eindeutig nachweisen:

C-Fluorocurarinin, C-Fluorocurarin, C-Curarin, C-Calebassin, C-Alkaloid I und C-Alkaloide der B-, C-, D-Gruppe.

Diese Alkaloide fanden sich in der untersuchten Rinde in ungefähr denselben Mengenverhältnissen wie in den Calebassen; auch in der Rinde waren die Hauptalkaloide C-Curarin und C-Calebassin. Das zweidimensionale Papierchromatogramm der Alkaloide aus *Strychnos Mitscherlichii* (Bild 2) zeigte größte Ähnlichkeit mit demjenigen einer Calebasse.

Die nachgewiesenen Alkaloide aus der Rinde von *Str. Mitscherlichii* sind Vertreter von fünf der acht Gruppen bzw. Typen, in die wir die Calebassen-Alkaloide eingeteilt haben. Es fehlen, wie in vielen Calebassen, die Vertreter der Toxiferin-Gruppe, die in *Strychnos toxifera* gefunden worden sind.

Die Eingeborenen des mittleren und oberen Rio-Negro-Gebietes machen offenbar bei der Bereitung des Calebassen-Curare von der Rinde von *Strychnos Mitscherlichii* Gebrauch und, sofern solche Calebassen-Alkaloide zu der Toxiferin-Gruppe führen, auch von *Strychnos toxifera*. Welche weiteren Pflanzen mitverarbeitet werden, muß durch die Untersuchung anderer Rinden noch ermittelt werden.

Neuerdings waren wir in der Lage, die Alkaloide von zwei Calebassen zu untersuchen, welche der Indianerstamm

<sup>10)</sup> Helv. chim. Acta 36, 345 [1953].

Isana im Flußgebiet Iça (Brasilien), nahe der Grenze Columbiens hergestellt hatte. Diese enthielten größtenteils andere Alkaloide als die Calebassen, die wir früher verarbeitet hatten.

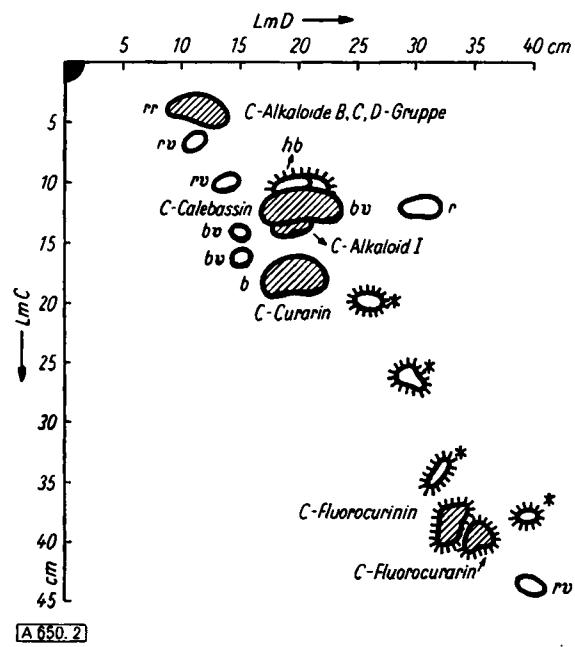


Bild 2

Papierchromatogramm von 1,3 mg gereinigter Alkaloid-Chloride aus der Rinde von *Str. Mitscherlichii*. Die einzelnen Flecken wurden durch Ansprühen mit Cer(IV)-sulfat bzw. Jod-Lösung, sowie durch ihre Fluoreszenz im UV-Licht kenntlich gemacht.

= Fluoreszenz im UV; r = rote, rv = rotviolette, b = blaue, bv = blauviolette, hb = hellblaue Cer(IV)-sulfat-Reaktion. Die fluoreszierenden, mit einem \* markierten Flecken, sprachen auf Cer(IV)-sulfat- und Jod-Lösung nicht an. Die schraffierten Flecken repräsentieren Alkaloide, die früher in kristallisierter Form aus Calebassen-Curare isoliert worden sind.

Neben dem auch in früher untersuchten Calebassen gefundenen C-Calebassin konnten wir aus den beiden erwähnten Calebassen des Isana-Stammes vier neue Alkaloide isolieren, die als C-Alkaloid O, C-Alkaloid P, C-Xanthocurin und C-Guaianin bezeichnet worden sind; C-Guaianin ließ sich auch in der Rinde von *Strychnos guianensis* nachweisen.

Die neuen quartären Alkaloide besitzen folgende wahrscheinliche Bruttoformeln und R<sub>c</sub>-Werte in den Lösungsmitteln „C“ bzw. „D“ („C“ = Wassergesättigtes Methyläthyl-keton mit 1–3% Methanol, „D“ = Essigester-Pyridin-Wasser = 7,5:2,3:1,65):

|                   |  | R <sub>c</sub> -Werte in Lösungsm. |      |
|-------------------|--|------------------------------------|------|
|                   |  | C                                  | D    |
| C-Alkaloid O ...  | $C_{20}H_{27}ON_2^+$                             | 3,95                               | 4,30 |
| C-Xanthocurin ... | $C_{20}H_{21}ON_2^+$                             | —                                  | 1,58 |
| C-Alkaloid P ...  | $C_{20}H_{25}ON_2^+$                             | —                                  | —    |
| C-Guaianin .....  | $C_{21}H_{25}ON_2^+$<br>oder $C_{20}H_{25}N_2^+$ | 1,12                               | —    |

Tabelle 2

Guaianin besitzt in seinen Eigenschaften (UV-Spektrum, Farbreaktionen usw.) Ähnlichkeit mit den Calebassen-Alkaloiden C-Curarin, C-Alkaloid E und C-Alkaloid G; C-Alkaloid O und C-Alkaloid P zeigen unter sich große Verwandtschaft, weichen aber in ihren Spektren von den übrigen bekannten Calebassen-Alkaloiden stark ab. Das gelbe C-Xanthocurin zeichnet sich durch hohe Rechts-

drehung aus:  $[\alpha]_D = + 813^\circ$  (Chlorid in Methanol); sein Spektrum und andere Eigenschaften sind ähnlich denjenigen des Sempervirins<sup>11)</sup>, N-Methylobyrrins<sup>12)</sup> und Flavocorynanthrins<sup>13)</sup>, die den Charakter sog. Anhydroniumbasen besitzen.

Auch die Rinde einer anderen *Strychnos*-Art, *Strychnos toxifera*, konnte in einer für eine erste Untersuchung ausreichenden Menge beschafft werden. Die betreffende *Strychnos*-Pflanze wuchs am Berge Imutinava (Brüllaffenberg) im Territorium Fed. Amazonas in Venezuela und wurde an Ort und Stelle von einem erfahrenen Botaniker als *Strychnos toxifera* bestimmt. Aus dieser Rinde isolierten wir<sup>14)</sup> bisher zwei quartäre Alkaloide, die bereits bekannt und mehrmals aus Calebassen gewonnen worden waren, C-Mavacurin und C-Fluorocurin, ferner ein neues quartäres Alkaloid  $C_{20}H_{21}ON_2^+$ , dem der Name Fedamazin zuteil wurde, und schließlich 10 bisher unbekannte Alkaloide von tertiärem Charakter; neun erhielten die Namen Caracurine I bis IX, das zehnte erwies sich als die Nor-base des wichtigen Calebassen-Alkaloids Dihydrotoxiferin (= C-Alkaloid K), was von besonderem Interesse ist.

Beim Fedamazin handelt es sich wieder um ein Alkaloid vom Anhydroniumbasen-Typus, wie er im Serpentin, Alstonin, Sempervirin und dem oben erwähnten C-Xanthocurin vorkommt. Die Caracurine müssen auf Grund ihrer Spektren verschiedenen Typen zugeteilt werden. Einige ihrer Eigenschaften sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Diese hier beschriebenen Alkaloide sind von jenen verschiedenen, welche vor längerer Zeit im Laboratorium von H. Wieland aus einer ebenfalls von *Strychnos toxifera* stammenden Rinde extrahiert worden sind<sup>15)</sup>. Sie sind auch verschieden von solchen, die wir qualitativ in einem ebenfalls als von *Strychnos toxifera*-Rinde bezeichneten Material nachgewiesen haben<sup>16)</sup>. Ob diese Unterschiede auf verschiedene Standorte der Pflanzen bzw. verschiedene Milieubedingungen für deren Wachstum zurückzuführen sind oder auf verschiedene Varietäten von *Strychnos toxifera* beruhen, läßt sich z. Zt. nicht entscheiden.

| Caracurine                | R <sub>c</sub> -Werte<br>(in Lösungsm. C) | Farbreakt. mit<br>Cer(IV)-sulfat + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | Farbreaktionen mit<br>Zimtaldehyd + HCl |
|---------------------------|---|---|---|
| I                         | 0,7                                       | purpurrot → bräunlich   | allmählich hellblau                     |
| II                        | 0,8                                       | purpur → bräunl. (5 min)  | allmählich hell-lila                    |
| III                       | 0,8                                       | purpur → bräunlichrot   | allmählich blauviolett                  |
| IV $C_{21}H_{25}O_3N_2X$  | 1,0                                       | violett → orangebraun   | blauviolett                             |
| V $C_{20}H_{21}ON_2X$     | 1,4                                       | purpurrot → braun   | allmählich blauviolett                  |
| VI                        | 1,6                                       | purpur → rotbraun → braun   | allmählich violett                      |
| VII $C_{20}H_{23}O_3N_2X$ | 2,1                                       | orange  | zitronengelb                            |

Tabelle 3

Es sind heute schon ca. 45 verschiedene Alkaloide bekannt, welche in Calebassen oder in Rinden von *Strychnos*-Arten aufgefunden wurden. Einige von ihnen führen oder führten in der Literatur verschiedene Namen. Die nachfolgende Zusammenstellung (Tabelle 4) gibt einen Überblick über diese Verbindungsgruppe.

Die Tatsache des Vorkommens von quartären Alkaloid-salzen in *Strychnos*-Rinden zeigt, daß die Annahme von Oswaldo de Lazzarini-Pekolt, die quartären Basen würden erst bei der Herstellung, d. h. Eindampfen des Curare durch Methylierung tertiärer Basen gebildet, in diesem allgemeinen Sinn nicht zutreffend sein kann. Es wäre höchstens diskutabel, ob ein Teil der quartären Calebassen-Basen solchen nachträglichen Methylierungen ihre Existenz verdanken.

<sup>11)</sup> V. Prelog, Helv. chim. Acta 31, 588 [1948].

<sup>12)</sup> P. Karrer u. P. Waser, ebenda 32, 409 [1949]. H. Schwarz u. E. Schüttler, ebenda 34, 641 [1951].

<sup>13)</sup> R. Schwyzer, ebenda 35, 867 [1952].

<sup>14)</sup> Helv. chim. Acta 37, 1983 [1954].

<sup>15)</sup> Liebigs Ann. Chem. 547, 156 [1941].

<sup>16)</sup> Helv. chim. Acta 36, 1384 [1953].

| Namen  | Calebassen | Isoliert aus               |
|--|------------|----------------------------|
|  |            | Rinde von                  |
| C-Curarin I <sup>1, 2, 8, 9, 10)</sup> .....   | +          | <i>Str. Mitscherlichii</i> |
| C-Curarin II <sup>3)</sup> (C-Strychnotoxin Ia) <sup>11)</sup> ..  | +          | <i>Str. Mitscherlichii</i> |
| C-Curarin III = C-Fluorocurarin <sup>2, 8, 9, 10)</sup> ..   | +          | <i>Str. Mitscherlichii</i> |
| C-Toxiferin I = Toxiferin I <sup>4, 6, 8, 9, 17)</sup> .....   | +          | <i>Str. toxifera</i>       |
| C-Toxiferin II = C-Calebassine <sup>4, 6, 8, 9, 10, 17)</sup><br>(= C-Strychnotoxin I)   | +          | <i>Str. Mitscherlichii</i> |
| Toxiferin II <sup>4)</sup> (= Strychnotoxin II <sup>11)</sup> ..   | +          | <i>Str. toxifera</i>       |
| C-Dihydrotoxiferin I = C-Alkaloid K <sup>4, 8, 9)</sup> ..   | +          |                            |
| C-Isodihydrotoxiferin <sup>4)</sup> .....  | +          |                            |
| x C-Alkaloid A <sup>5, 8, 9, 10)</sup> .....   | +          | <i>Str. Mitscherlichii</i> |
| x C-Alkaloid B <sup>6, 8, 9, 10)</sup> .....   | +          | <i>Str. Mitscherlichii</i> |
| x C-Alkaloid C <sup>8, 9, 10)</sup> .....  | +          | <i>Str. Mitscherlichii</i> |
| x C-Alkaloid D <sup>6, 8)</sup> .....  | +          |                            |
| x C-Alkaloid E <sup>6, 8)</sup> .....  | +          |                            |
| x C-Alkaloid F <sup>6, 8)</sup> .....  | +          |                            |
| x C-Alkaloid G <sup>6, 8)</sup> .....  | +          |                            |
| x C-Alkaloid H <sup>8, 9)</sup> .....  | +          |                            |
| x C-Alkaloid J <sup>8, 9)</sup> .....  | +          |                            |
| x C-Alkaloid I <sup>8, 9, 10)</sup> .....  | +          | <i>Str. Mitscherlichii</i> |
| x C-Alkaloid L <sup>8, 9)</sup> .....  | +          |                            |
| x C-Alkaloid M <sup>18)</sup> .....  | +          |                            |
| x C-Alkaloid O <sup>18)</sup> .....  | +          |                            |
| x C-Alkaloid P <sup>18)</sup> .....  | +          |                            |
| x C-Alkaloid UB <sup>7, 8, 9)</sup> .....  | +          |                            |
| x C-Alkaloid Y <sup>13, 8)</sup> .....   | +          | <i>Str. toxifera</i>       |
| x C-Alkaloid X <sup>7, 8, 9)</sup> .....   | +          |                            |
| x C-Calebassine <sup>8, 9)</sup> .....   | +          |                            |
| x C-Fluorocurarin <sup>8, 9, 14)</sup> .....   | +          | <i>Str. toxifera</i>       |
| x C-Fluorocurarin <sup>8, 9, 10)</sup> .....   | +          | <i>Str. Mitscherlichii</i> |
| C-Mavacurin <sup>11, 14)</sup> .....   | +          | <i>Str. toxifera</i>       |
| x C-Xanthocurarin <sup>18)</sup> .....   | +          |                            |
| x C-Guanalin <sup>12)</sup> .....  | +          |                            |
| C-Alkaloid 1 <sup>11)</sup> .....  | +          |                            |
| C-Alkaloid 2 <sup>11)</sup> .....  | +          |                            |
| x Fedamazin <sup>14)</sup> .....   | —          | <i>Str. toxifera</i>       |
| x Caracurin I <sup>14)</sup> .....   | —          | <i>Str. toxifera</i>       |
| x Caracurin II <sup>14)</sup> .....  | —          | <i>Str. toxifera</i>       |
| x Caracurin III <sup>14)</sup> .....   | —          | <i>Str. toxifera</i>       |
| x Caracurin IV <sup>14)</sup> .....  | —          | <i>Str. toxifera</i>       |
| x Caracurin V <sup>14)</sup> .....   | —          | <i>Str. toxifera</i>       |
| x Caracurin VI <sup>14)</sup> .....  | —          | <i>Str. toxifera</i>       |
| x Caracurin VII <sup>14)</sup> .....   | —          | <i>Str. toxifera</i>       |
| x Caracurin VIII <sup>14)</sup> .....  | —          | <i>Str. toxifera</i>       |
| x Caracurin IX <sup>14)</sup> .....  | —          | <i>Str. toxifera</i>       |
| x Nor-dihydrotoxiferin <sup>15)</sup> .....  | —          | <i>Str. toxifera</i>       |
| Melinonin A <sup>16)</sup> (= Tetrahydroalstonin-chlormethylat) .....  |            |                            |
| Melinonin B <sup>16)</sup> .....   |            |                            |
| „Toxiferine III bis XII <sup>14</sup> von H. King <sup>17)</sup><br>(Die Einheitlichkeit dieser Verbindungen erscheint fraglich und ihr Verhältnis zu anderen Calebassen- und Strychnos-Rinden-Alkaloiden ist unbekannt) |            |                            |
| Diabolin <sup>18)</sup> .....  |            |                            |

x = erstmals in Zürich isoliert.

Tabelle 4

- 1) H. Wieland, W. Konz u. R. Sonderhoff, Liebigs Ann. Chem. 527, 160 [1937]. — 2) H. Wieland u. H. J. Pistor, ebenda 536, 68 [1938].  
3) H. Wieland, H. J. Pistor u. K. Bähr, ebenda 547, 140 [1941]. —  
4) H. Wieland, K. Bähr u. B. Witkop, ebenda 547, 156 [1941]. —  
5) P. Karrer u. H. Schmid, Helv. chim. Acta 29, 1853 [1946]. —  
6) H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 30, 1162 [1947]. — 7) H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 30, 2081 [1947]. — 8) H. Schmid, J. Kebre u. P. Karrer, ebenda 35, 1864 [1952]. — 9) H. Schmid, J. Kebre u. P. Karrer, ebenda 35, 1864 [1952]. — 10) H. Schmid, J. Kebre u. P. Karrer, Helv. chim. Acta 36, 102 [1953]. — 11) Th. Wieland u. H. Merz, Chem. Ber. 85, 731 [1952]. — 12) E. Giesbrecht, H. Meyer, E. Bächli, H. Schmid u. P. Karrer, Helv. chim. Acta 37, 1974 [1954]. — 13) H. Asmis, E. Bächli, E. Giesbrecht, J. Kebre, H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 37, 1968 [1954]. — 14) H. Asmis, H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 37, 1983 [1954]. — 15) Unveröffentlicht.  
16) E. Schlittler u. J. Hoh, Helv. chim. Acta 35, 29 [1952]. — 17) H. King, J. chem. Soc. [London] 1949, 955. — 18) E. Bader, E. Schlittler u. H. Schwarz, Helv. chim. Acta 36, 1256 [1953].

## 5. Spektren der Calebassen- und Strychnosrinden-Alkaliole

Alle von uns erhaltenen Calebassen-Alkaliole besitzen 19 bis 21, meistens ca. 20 C-Atome und 2 N-Atome, von denen das eine einer quartären Ammoniumsalz-Gruppe, das andere wohl in den meisten (oder allen) Fällen einer Indol-Gruppierung angehört. Auf Grund der Absorptions-

spektren, Farbreaktionen, spezifischen Drehungen und Abbauprodukte kann man die meisten Calebassen-Alkaliole Gruppen zuordnen, die wahrscheinlich den Indol-Ring in verschiedenen substituierter Form enthalten.

Die folgenden Bilder fassen die einer bestimmten Gruppe angehörenden Verbindungen jeweils näher zusammen und zeigen die Chromophore, die den einzelnen Gruppen höchstwahrscheinlich zugrunde liegen:

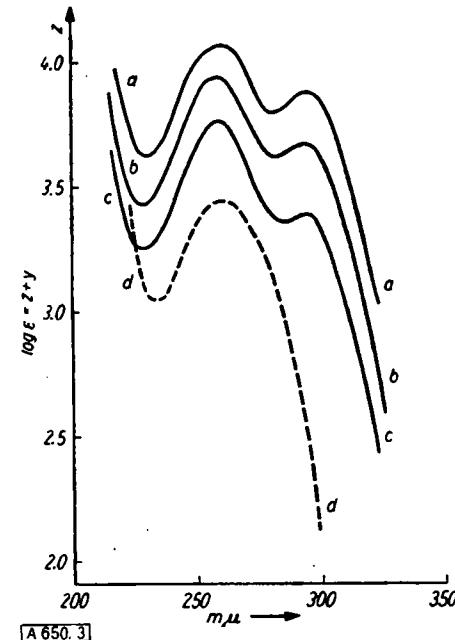
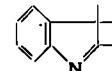
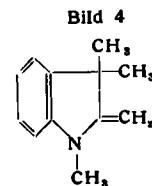


Bild 3



- a = C-Curarin-chlorid in  $H_2O$  ( $M = 342$ ),  $c = 4,32 \cdot 10^{-6}$  m.  $y = 0$   
b = C-Alkaloid-E-chlorid in  $H_2O$  ( $M = 367$ ),  $c = 3,815 \cdot 10^{-6}$  m.  $y = 0,1$   
c = C-Alkaloid-G-chlorid in  $H_2O$  ( $M = 367$ ),  $c = 4,687 \cdot 10^{-6}$  m.  $y = 0,3$   
d = 2,3,3-Trimethyl-indolenin<sup>17)</sup>  $y = 0,3$

Bild 4  
Str. melinoniana  
Str. melinoniana  
Str. toxifera  
  
Str. diaboli



- a = N-Crotonyl-carbazolin<sup>18)</sup> ....  $y = 0$   
b = C-Alkaloid-2-chlorid<sup>19)</sup> ....  $y = 0,5$   
c = C-Alkaloid-K-chlorid ( $M = 342$ ),  
 $c = 4,6 \cdot 10^{-6}$  m. in  
 $H_2O$  (Dihydrotoxiferin)<sup>20)</sup> ....  $y = 0,6$   
d = C-Toxiferin-chlorid ( $M = 361$ ),  
 $c = 2,4 \cdot 10^{-6}$  m. in  
 $H_2O$  ....  $y = 0,8$   
e = C-Alkaloid-H-chlorid ( $M = 343$ ),  
 $c = 9,72 \cdot 10^{-6}$  m. in  
 $H_2O$  ....  $y = 1,0$   
f = C-Isodihydrotoxiferin<sup>21)</sup> ....  $y = 1,2$   
g = N-Methyl-3-dimethyl-2-methyl-indolin<sup>21)</sup> ...  $y = 1,7$

- <sup>17)</sup> P. Grammaticakis, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 210, 569 [1940].  
<sup>18)</sup> V. Prelog, S. Szpilfogel u. J. Battegay, Helv. chim. Acta 30, 366 [1947].  
<sup>19)</sup> Th. Wieland u. H. Merz, Chem. Ber. 85, 731 [1952].  
<sup>20)</sup> H. Wieland, B. Witkop u. K. Bähr, Liebigs Ann. Chem. 558, 146 [1947].  
<sup>21)</sup> P. Grammaticakis, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 210, 569 [1940].

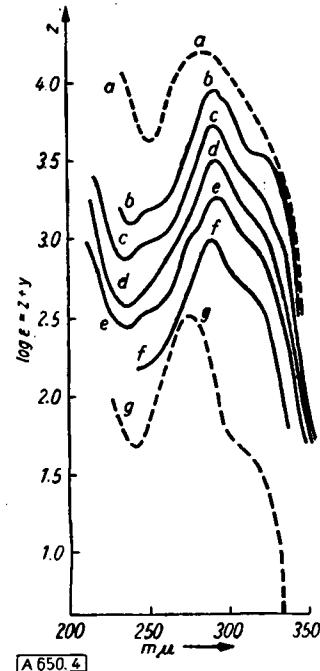


Bild 4

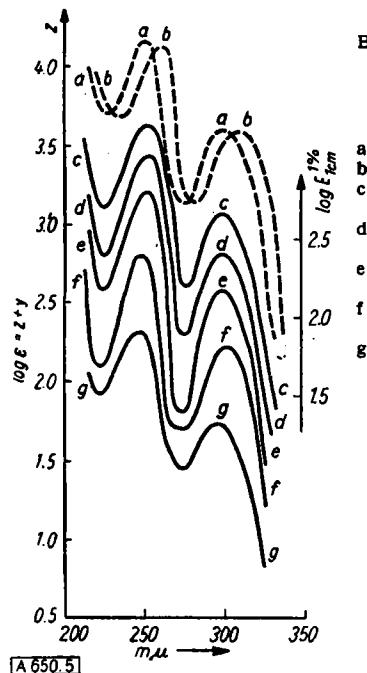
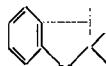


Bild 5



- a = Strychninsäure-N-oxyd<sup>23)</sup> ..... y = 0  
 b = Strychnidin<sup>23)</sup> ..... y = 0  
 c = C-Alkaloid-F-chlorid (M = 361),  
 c =  $7,32 \cdot 10^{-5}$ -m. in H<sub>2</sub>O ..... y = 0,4  
 d = C-Calebassin-chlorid (M = 381),  
 c =  $3,75 \cdot 10^{-5}$ -m. in H<sub>2</sub>O ..... y = 0,6  
 e = C-Alkaloid-A-chlorid (M = 386),  
 c =  $4,5 \cdot 10^{-5}$ -m. in H<sub>2</sub>O ..... y = 0,8  
 f = C-Alkaloid-X-chlorid<sup>23)</sup> in H<sub>2</sub>O  
 (Skala rechts)  
 g = C-Alkaloid-I-chlorid (M = 329),  
 c =  $7,05 \cdot 10^{-5}$ -m. in H<sub>2</sub>O ..... y = 1,6

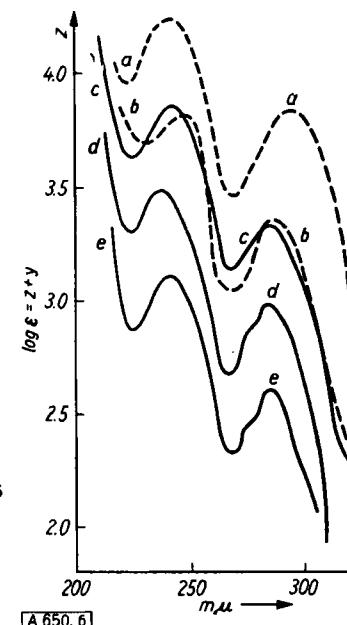
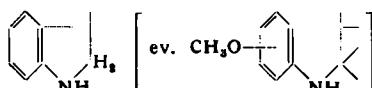


Bild 6



- a = Desoxo-tetrahydro-gelserin<sup>24)</sup> ... y = 0,45  
 b = Desacetyl-aspidospermin<sup>25, 26)</sup> ... y = 0  
 c = C-Alkaloid-C-chlorid (M = 343),  
 c =  $6,904 \cdot 10^{-5}$ -m. in H<sub>2</sub>O ..... y = 0  
 d = C-Alkaloid-D-chlorid (M = 386),  
 c =  $4,201 \cdot 10^{-5}$ -m. in H<sub>2</sub>O ..... y = 0,3  
 e = C-Alkaloid-B-chlorid (M = 497),  
 c =  $4,04 \cdot 10^{-5}$ -m. in H<sub>2</sub>O ..... y = 0,6

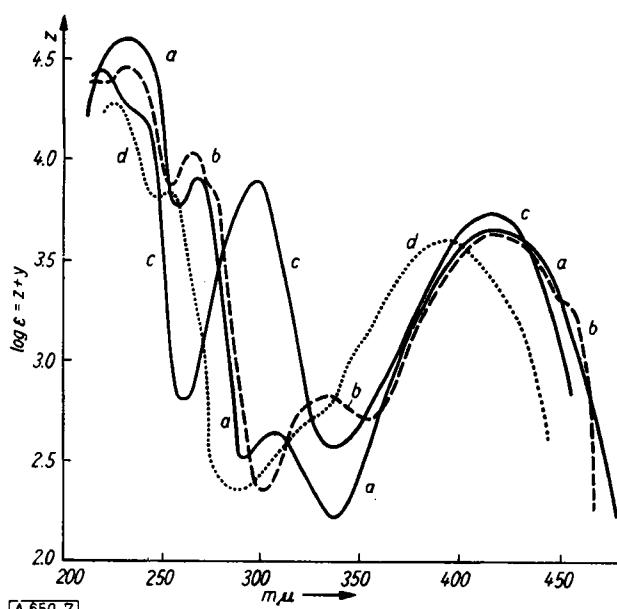
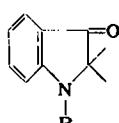


Bild 7



- a = C-Fluorocurcin-jodid<sup>27)</sup> in Wasser ..... y = 0  
 b = N-Methyl-2,2-diphenyl- $\psi$ -indoxyl<sup>28)</sup> in Alkohol ..... y = 0  
 c = C-Fluorocurcin-chlorid  
 (M = 378), c =  $5,9 \cdot 10^{-5}$ -m. in 50proz. Methanol ..... y = 0  
 d = 2,2-Dibenzyl- $\psi$ -indoxyl<sup>29)</sup>, c =  $6,7 \cdot 10^{-5}$ -m. in Alkohol .. y = 0

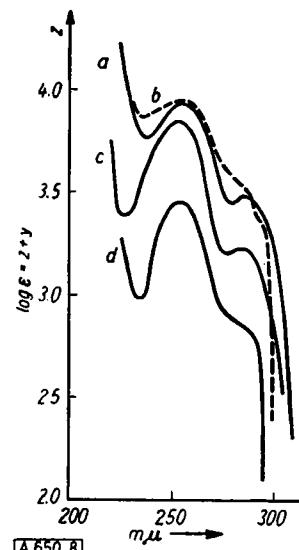
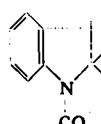
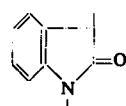


Bild 8



- a = C-Calebassinin-chlorid<sup>28)</sup> in H<sub>2</sub>O  
 (M = 355,7), c =  $5 \cdot 10^{-5}$ -m. ..... y = 0  
 b = C-Calebassinin-chlorid  
 in 0,1-n. wässriger NaOH, c =  $5 \cdot 10^{-4}$ -m. ..... y = 0  
 c = Gelserin<sup>28)</sup> ..... y = 0  
 d = Strychnin<sup>21)</sup> ..... y = 0,6

<sup>23)</sup> V. Prelog u. S. Szpilfogel, Helv. chim. Acta 28, 1671 [1945].  
<sup>24)</sup> H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 30, 2085 [1947].

<sup>25)</sup> R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog, R. P. A. Sneeden u. W. I. Taylor, Helv. chim. Acta 34, 1139 [1951].  
<sup>26)</sup> Raymond-Hamet, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 226, 2154 [1948].  
<sup>27)</sup> H. T. Openshaw u. G. F. Smith, Experientia 4, 428 [1948].

<sup>28)</sup> H. Schmid u. P. Karrer, Helv. chim. Acta 30, 2082 [1947].  
<sup>29)</sup> B. Witkop u. A. Ek, J. Amer. chem. Soc. 73, 5664 [1951].  
<sup>30)</sup> H. Schmid u. P. Karrer, Helv. chim. Acta 30, 2084 [1947].  
<sup>31)</sup> R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog, R. P. A. Sneeden u. W. I. Taylor, ebenda 34, 1146 [1951].  
<sup>32)</sup> V. Prelog u. S. Szpilfogel, ebenda 28, 1671 [1945].

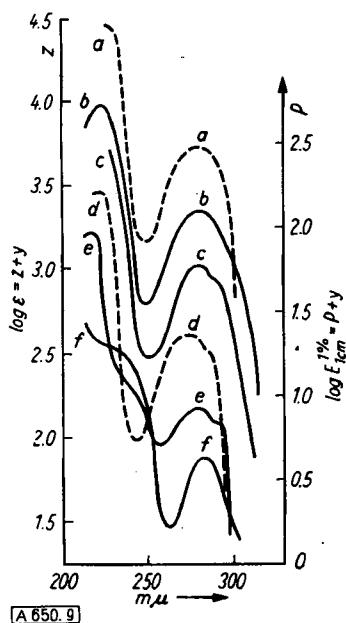


Bild 9

a = 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol<sup>23)</sup> in Alkohol .....  $y = 0$   
 b = C-Mavacurin-chlorid<sup>24)</sup> aus Pikrat  
 (c = 3,2 · 10<sup>-8</sup>-% Pikrat) in H<sub>2</sub>O (Skala rechts) .....  $y = 0$   
 c = Tetrahydro-norharman<sup>25)</sup> .....  $y = 0,85$   
 d = Mellonin-B-chlorid in Alkohol<sup>26)</sup> .....  $y = 1,15$   
 e = C-Alkaloid-J-chlorid (M = 313),  
 c = 6,89 · 10<sup>-8</sup>-m. in H<sub>2</sub>O .....  $y = 1,4$   
 f = C-Alkaloid-L-chlorid aus Pikrat  
 (c = 3,873 · 10<sup>-8</sup>-% Pikrat) in H<sub>2</sub>O (Skala rechts) ...  $y = 1,4$

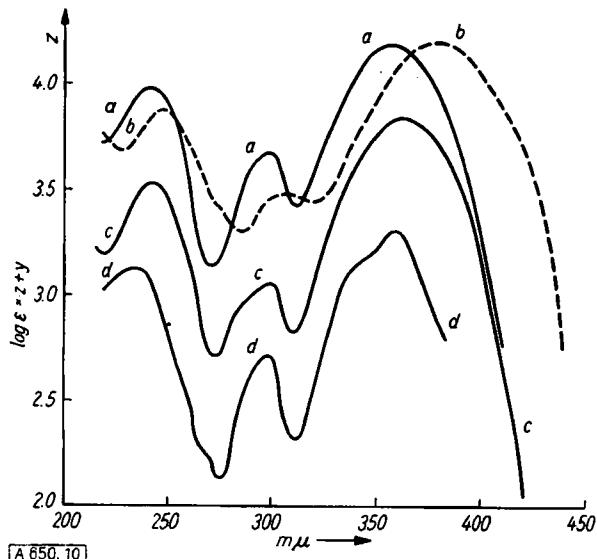
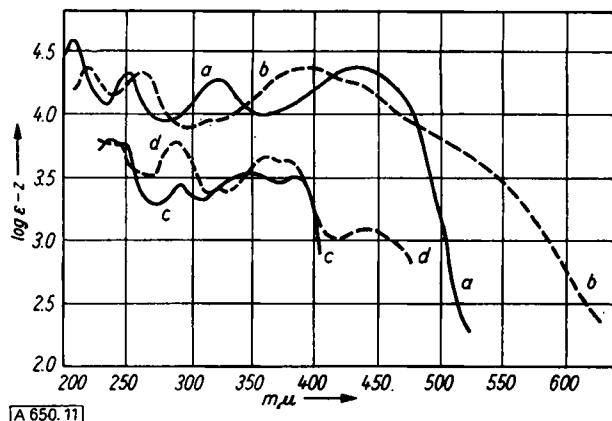


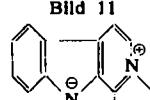
Bild 10

a = C-Fluorocurarin-chlorid (M = 352),  
 c = 3,918 · 10<sup>-8</sup>-m. (in H<sub>2</sub>O) .....  $y = 0$   
 b = C-Fluorocurarin-chlorid (M = 352), c = 3,918 · 10<sup>-8</sup>-m.  
 (in H<sub>2</sub>O + 4 % 0,1-n. NaOH) .....  $y = 0$   
 c = C-Fluorocurarin-chlorid in Alkohol, c = 3,9 · 10<sup>-8</sup>-m. ...  $y = 0,4$   
 d = C-Curarin-III-chlorid<sup>27)</sup> in Alkohol .....  $y = 0,9$

<sup>23)</sup> R. J. S. Beer, L. McGrath u. A. Robertson, J. chem. Soc. [London] 1950, 2118.  
<sup>24)</sup> Th. Wieland u. H. Merz, Chem. Ber. 85, 731 [1952].  
<sup>25)</sup> Raymond-Hamet, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 232, 508 [1951].  
<sup>26)</sup> E. Schüttler u. J. Hohl, Helv. chim. Acta 35, 29 [1952].  
<sup>27)</sup> H. Wieland, B. Witkop u. K. Bähr, Liebigs Ann. Chem. 558, 146 [1947].



A 650.11



a = C-Xanthocurinchlorid in Alkohol (c = 2,9 · 10<sup>-8</sup>-m.) ...  $z = 0$   
 b = C-Xanthocurinchlorid in 0,01-n. alkoholischer KOH  
 (c = 2,9 · 10<sup>-8</sup>-m.) .....  $z = 0$   
 c = Flavocorynanthrin in Alkohol .....  $z = 0,7$   
 d = Flavocorynanthrin in 0,001-n. alkoholischer KOH .....  $z = 0,7$

## 6. Umwandlungen von Calebassen- und Strychnos-Rinden-Alkaloiden unter der Wirkung von Säuren

Mehrere der bekannt gewordenen Calebassen- und *Strychnos*-Rinden-Alkaloide haben sich als sehr säureempfindlich erwiesen und können unter der Wirkung von H-Ionen in andere Verbindungen umgewandelt werden. So haben H. Wieland und Mitarbeiter<sup>28)</sup> aus Toxiferin-II-pikrat unter der Einwirkung von verdünnter Salzsäure das isomere Toxiferin IIa erhalten, welches bei der Adsorption an Aluminiumoxyd in ein weiteres Isomeres IIb überging. Die Überführung von C-Toxiferin II (Synonyma Calebassin und C-Strychnotoxin I) in C-Toxiferin IIa wurde von Th. Wieland und H. Merz durch geringe Mengen Eisessig oder methanolische Salzsäure erreicht<sup>29)</sup>. Auch die Umwandlung von C-Toxiferin IIa in II ist gelungen; die beiden Verbindungen besitzen praktisch identische Spektren.

Auch Caracurin V ist sehr säureempfindlich<sup>30)</sup>. Mit verdünnten Mineralsäuren, aber auch schon in verdünnter Ameisensäure oder Essigsäure wird es verändert. Die Endprodukte sind die beiden, in der gleichen *Strychnos*-Rinde wie Caracurin V aufgefundenen Caracurine II und VII. Als sehr instabiles Zwischenprodukt dieser Umwandlung konnte eine Verbindung isoliert werden, die ein UV-Spektrum vom C-Toxiferin-Typus mit dem dafür charakteristischen Maximum bei 292 mμ besitzt. Aus diesem Zwischenprodukt Caracurin Va bilden sich durch Säureeinwirkung die vorgenannten Caracurine II und VII; durch Erhitzen kann man aus ihm Caracurin V wieder zurückgewinnen:



Die Umwandlung von Caracurin V in Va scheint sich unter Anlagerung von 1 Mol H<sub>2</sub>O zu vollziehen.

Caracurin VII besitzt eine charakteristische orangegelbe Cer(IV)-sulfat-Reaktion und einen relativ großen R<sub>c</sub>-Wert.

<sup>28)</sup> Ebenda 547, 156 [1941].

<sup>29)</sup> Ebenda 580, 240 [1953]. Vgl. auch Chem. Ber. 85, 735 [1952].

<sup>30)</sup> H. Asmis, E. Bächler, H. Schmid u. P. Karrer, Helv. chim. Acta 37, 1993 [1954].

Sein Spektrum ist das eines kurzwellig absorbierenden Indolins. Caracurin II dagegen ist ein Vertreter der kurzwandernden B,C,D-Gruppe mit violetter Cer(IV)-sulfat-Reaktion.

Auch Caracurin VI, ebenfalls ein Vertreter der C-Toxiferin-Gruppe, wird durch verdünnte Schwefelsäure schnell verändert. Das Reaktionsprodukt gibt sich durch sein Spektrum als der B,C,D-Alkaloid-Gruppe angehörig zu erkennen<sup>39)</sup>.

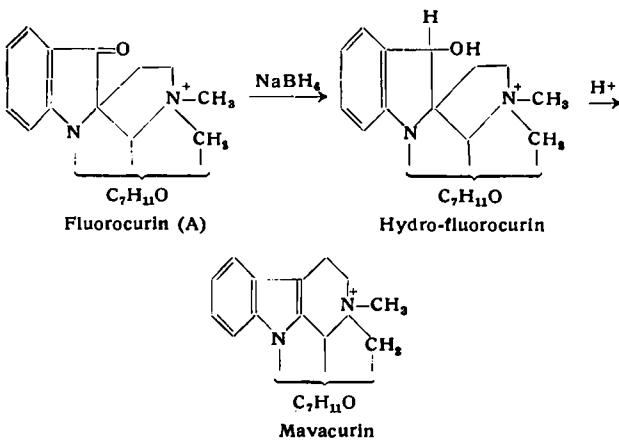
Ein drittes Beispiel einer Umwandlung eines Calebassen-Alkaloids der C-Toxiferin-Gruppe in ein solches der B,C,D-Gruppe ist die Umwandlung des C-Alkaloids C-Dihydro-toxiferin I in das C-Alkaloid D<sup>40)</sup> durch verdünnte Salzsäure<sup>39)</sup>. Diese Umwandlung war nach 8 Tagen (Zimmer-temperatur) beendet.

Als Zwischenprodukt der Umwandlung trat eine Substanz auf, die durch eine orange Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat ausgezeichnet ist und einen viel größeren  $R_f$ -Wert als das Ausgangsmaterial besitzt.

Welcher chemische Vorgang sich bei der Umwandlung von C-Dihydro-toxiferin I in C-Alkaloid D abspielt, bedarf weiterer Untersuchung. Vielleicht ist sie mit der Aufnahme von 1 Mol  $H_2O$  verbunden. Diese Frage ist rein analytisch nicht ganz leicht zu entscheiden, da diese Alkaloidsalze häufig mit Kristallwasser kristallisieren.

Ein vierter Beispiel von Säureempfindlichkeit eines Gliedes der Toxiferin-Gruppe ist C-Toxiferin I, das unter der Einwirkung von Mineralsäure mindestens zwei neue Stoffe liefert<sup>39)</sup>.

Den bisher besten Einblick in eine solche, durch  $H^+$  bewirkte Veränderung eines Calebassen-Alkaloids gewannen wir beim Fluorocurin<sup>41)</sup>. Dieses besitzt, wie sein Absorptionsspektrum zeigt, das Indoxyl-Chromophor. Der eine Teil seiner Moleköl lässt sich, wie wir heute bestimmt wissen, durch die Partialformel (A) darstellen. Durch Reduktion mit  $NaBH_4$  geht es in Hydrofluorocurin über und dieses wird durch Säuren leicht in das ebenfalls in Calebassen aufgefundene Mavacurin umgelagert, welches ein charakteristisches Indol-Spektrum besitzt:



Die Bildung von Mavacurin aus Hydro-fluorocurin ist eine Art von Retropinakolin-Umlagerung.

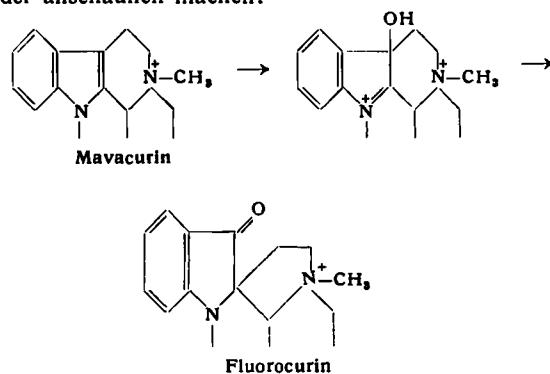
Fluorocurin und Mavacurin kommen in den Pflanzen, soweit man dies heute beurteilen kann, immer zusammen vor und dürften mit größter Wahrscheinlichkeit in genetischer Beziehung stehen. Wahrscheinlich spielt sich in der Pflanze die umgekehrte Reaktion von der in vitro beobachteten ab, d. h. Fluorocurin entsteht vermutlich aus Mavacurin. Mit B. Witkop<sup>42)</sup>, der ähnliche Beobach-

<sup>39)</sup> H. Schmid, J. Kebrele u. P. Karrer, ebenda 35, 1864 [1952].

<sup>40)</sup> H. Bickel, E. Giesbrecht, J. Kebrele, H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 37, 553 [1954].

<sup>41)</sup> Diese Ztschr. 65, 461 [1953].

tungen an Indol-Derivaten machte, nehmen wir an, daß das Indol-Derivat Mavacurin zuerst in  $\beta$ -Stellung zum Indol-Stickstoffatom oxydiert und das primär gebildete Hydroxyl-Derivat hierauf sofort zum Indoxyl-Derivat Fluorocurin umgelagert wird, wie dies folgende Strukturbilder anschaulich machen:



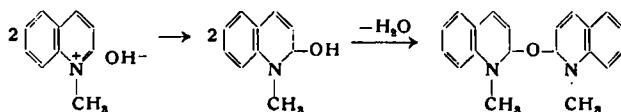
Die gegenseitige Umwandlung dieser beiden Calebassen-Alkaloide ineinander ist das erste Beispiel solcher Umformungen, das in seinen Reaktionsmechanismus einen Einblick erlaubt hat.

Da – wie wir jetzt wissen – verschiedene Calebassen- und *Strychnos*-Rinden-Alkaloide sehr säureempfindlich sind, ist es möglich, daß einzelne dieser Verbindungen, die man isoliert hat, nicht genuin in den *Strychnos*-Rinden vorkommen, sondern sich erst bei der Verarbeitung der Rinden-Auszüge oder bei der Herstellung der Calebassen aus anderen Alkaloiden bilden oder wenigstens teilweise aus diesen entstehen.

## 7. Zur Konstitution der Calebassen- und *Strychnos*-Rinden-Alkaloide

Die Konstitutionsaufklärung aller dieser Verbindungen ist ein Ziel, das noch in ziemlich weiter Ferne liegt. Chemische Untersuchungen sind sehr erschwert durch die Schwierigkeit, die der Beschaffung von Calebassen-Curare entgegensteht, durch die Schwierigkeit der Trennung der einzelnen Alkaloide – wir haben über ein Jahr chromatographiert, bis die 21 Alkaloide getrennt waren –, und durch die geringen Mengen, in denen die meisten dieser Verbindungen erhalten werden. Von einzelnen standen bisher nur Milligramme zur Verfügung, von den in größter Menge vorkommenden einige Gramm.

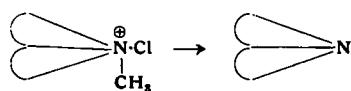
Einige erste Abbauversuche der Calebassen-Alkaloide haben H. Wieland und Mitarbeiter ausgeführt. Durch Dehydrierungsreaktionen am Dihydro-toxiferin I gelang es ihnen,  $\beta$ -Äthylindol und Isochinolin zu erhalten und aus C-Toxiferin II wurde etwas  $\beta$ -Äthylpyridin gewonnen. Beobachtungen, daß sich C-Curarin I nach Art aromatischer Verbindungen nitrieren und bromieren läßt und nach Art quartärer Chinoliniumbasen in eine „bimolekulare Ätherbase“ übergeführt wird



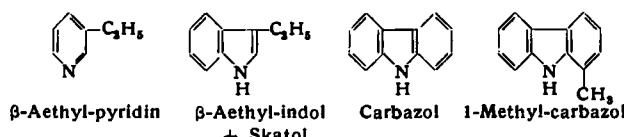
veranlaßten die genannten Autoren, an das Vorhandensein von Isochinolin bzw. Chinolin-Ringen im C-Curarin I zu denken; auch ein Indol-Ring als Teil der Moleköl wurde erwogen.

Unsere eigenen Arbeiten begannen mit der thermischen Zersetzung des C-Curarin-I-chlorids im Kathodenstrahlvakuum. Dabei wird dieses quartäre Salz in Chlor-

methyl und Norcurarin I zerlegt. Da letztere Verbindung eine tertiäre, nicht acetylierbare Base ist, so gehört das entmethylierte N-Atom zwei Ringen an:



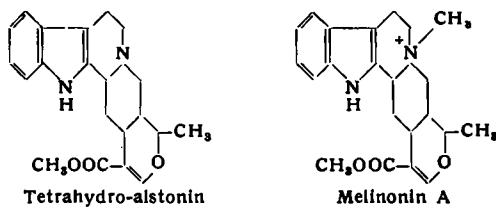
Aus dieser Nor-C-Curarin-Base konnten nach der Destillation mit Zinkstaub folgende Verbindungen isoliert werden:



Da Carbazol bei der Zinkstaub-Destillation nicht verändert wird, kann man schließen, daß die Äthyl-Gruppe im β-Äthyl-indol wahrscheinlich nicht aus C-Atomen der Norbase stammt, die man in den Spaltstücken Carbazol und 1-Methylcarbazol vorfindet. Von den 19 C-Atomen der Norbase ( $C_{19}H_{18}N_2$ ) werden somit 18 in den erwähnten Abbauprodukten wiedergefunden. Das nicht basische Indol-Stickstoffatom im C-Curarin I ist sehr wahrscheinlich ringförmig substituiert, weil im Infrarotspektrum die NH-Bande fehlt, die Zerewitjnow-Bestimmung der Base keinen aktiven Wasserstoff anzeigt und weil sich in der Norbase nur Spuren vom N-Methyl nachweisen ließen, die wahrscheinlich nicht reell sind.

Das Auftreten von β-Äthylindol bei der Zinkstaubdestillation von C-Norcurarin macht es wahrscheinlich, daß sich C-Curarin, wie viele andere Pflanzenbasen, vom Tryptamin ableitet. Die Isolierung von Carbazol und 1-Methylcarbazol machen hingegen eine Konstitution nach dem Harman-Typus (Yohimbasen) wenig wahrscheinlich. Die aufgefundenen Dehydrierungsprodukte weisen eher auf eine Verwandtschaft von C-Curarin mit den *Strychnos*-Alkaloiden hin. Aus Strychnin wurden z. B. als Produkte des energischen Abbaus β-Äthylindol, β-Collidin und Carbazol gewonnen.

Aus einer anderen südamerikanischen *Strychnos*-Art, *Str. melinoniana*, von der allerdings unbekannt ist, ob sie von den Eingeborenen zur Giftbereitung herangezogen wird, hat Schlittler<sup>43</sup>) zwei Alkaloide von quartärem Ammoniumsalzcharakter isoliert, das Melinonin A und Melinonin B. Während über die Konstitution des letzteren noch nichts bekannt ist, gelang es leicht, die Struktur des Melinonins A aufzuklären. Dieses ist das Chlormethylat des Tetrahydro-alstonins:



Melinonin A hat nur eine minimale curarisierende Wirkung. In Calebassen-Curare wurde es bisher nicht festgestellt.

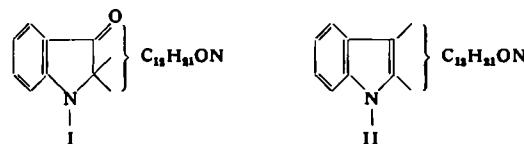
Dem C-Toxiferin II (= Calebassin) haben Th. Wieland, H. Fritz und K. Hasspacher eine Konstitutions-chemische Untersuchung gewidmet<sup>44</sup>). Nach dem UV-Spektrum des Alkaloids<sup>45</sup>) liegt sehr wahrscheinlich ein in den α- und β-Stellungen substituiertes Indolin-Derivat vor; bei

der dehydrierenden Schwefelschmelze entstand etwas β-Äthylpyridin<sup>46</sup>). Die eine der beiden im C-Toxiferin II enthaltenen, nicht aromatischen Doppelbindungen wird von Th. Wieland in Vinylstellung zum Indolin-Stickstoffatom verlegt, da nach ihrer oxydativen Öffnung und anschließender Hydrolyse Ameisensäure gebildet wurde. Schließlich wird die zweite Kohlenstoff-Doppelbindung einer Äthyliden-Seitenkette zugeordnet, weil nach dem Abbau mit Ozon Acetaldehyd gefaßt werden konnte.

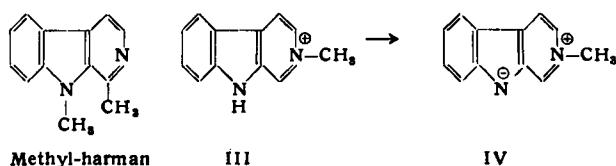
Diese Befunde bewogen die genannten Forscher, für C-Toxiferin II ein Formelbild in Erwägung zu ziehen, das sie aber auf Grund einer späteren Arbeit (Naturwissenschaften 42, 297 [1955]) wieder aufgaben<sup>46a</sup>).

Der bisher weitestgehende Einblick in die Konstitution von Curare-Alkaloiden wurde bei dem Paar Fluorocurin-Mavacurin erzielt<sup>47</sup>). Diese Verbindungen kommen in Pflanzen, soweit wir heute wissen, stets zusammen vor und es ist schon ausgeführt worden, daß sich Fluorocurin über Hydrofluorocurin durch Säure in Mavacurin überführen läßt.

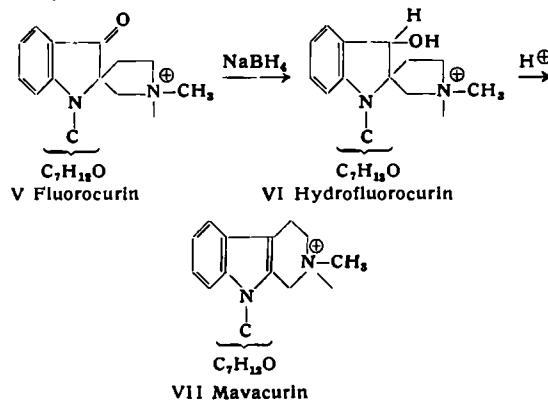
Fluorocurin besitzt ein typisches Indoxyl-Spektrum. Seine Zusammensetzung kann daher zunächst durch Formel I dargestellt werden. Für Mavacurin, das ein Indol-Spektrum zeigt, kommt dann die Partialformel II in Betracht:



Bei der Dehydrierung des Nor-mavacurins mit Selen ließ sich eine Base isolieren, welche das charakteristische Spektrum des N(1)-Methyl-harmans besitzt. Das Spektrum ihres Chlormethylates wird durch Alkali nicht verändert, was beweist, daß ihr Indol-N-Atom durch ein C-Atom substituiert ist, weil quartäre, am Indol-N nicht substituierte β-Carboliniumsalze III durch Alkali in tief gelbe Anhydro-niumbasen IV übergeführt werden:



Damit kann die Partialformel des Mavacurins, das sich aus Fluorocurin auf dem Weg über Hydrofluorocurin gewinnen läßt, durch Formel VII ausgedrückt werden, während V bzw. VI die Partialstrukturformeln für Fluorocurin bzw. Hydrofluorocurin darstellen:



<sup>43</sup>) E. Schlittler u. J. Hohl, Helv. chim. Acta 35, 29 [1952].

<sup>44</sup>) Liebigs Ann. Chem. 588, 1 [1954].

<sup>45</sup>) P. Karrer u. H. Schmid, Helv. chim. Acta 29, 1853 [1946]. J. Kehrle, H. Schmid, P. Waser u. P. Karrer, ebenda 36, 102 [1953].

<sup>46</sup>) H. Wieland, B. Witkop u. K. Bähr, Liebigs Ann. Chem. 558, 144 [1947].

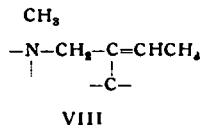
<sup>46a</sup>) Anmerkung bei der Korrektur.

<sup>47</sup>) H. Bickel, H. Schmid u. P. Karrer, Helv. chim. Acta 38, 649 [1955].

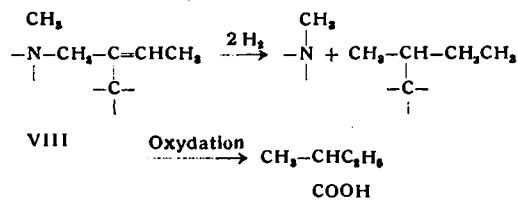
Mavacurin und Fluorocurin enthalten je eine  $C-CH_3$ -Gruppe und liefern beim Abbau mit Ozon Acetaldehyd. Daher gehört ihre einzige Kohlenstoff-Doppelbindung wahrscheinlich einer Äthyliden-Gruppe  $\text{C}=\text{CHCH}_3$  an. Diese Schlussfolgerung ließ sich auf folgende Weise weiter bestätigen.

Nor-hydrofluorocurin, die dem Hydrofluorocurin (Formel VI) entsprechende Norbase, konnte katalytisch leicht in ein Dihydro-Derivat übergeführt werden, welches noch dasselbe Absorptionsspektrum wie das Ausgangsmaterial und damit auch dessen Chromophor besaß. Die katalytische Hydrierung hatte also nur zur Reduktion der Äthyliden-Gruppe geführt. Dieses Hydrierungsprodukt wurde einer in unserem Laboratorium neu entwickelten Oxydationsmethode mittels Chromsäure unterworfen, die darauf beruht, daß man während des Erhitzens der Substanz mit Chromsäure-Schwefelsäure-Lösung die mit Wasserdampf flüchtigen Verbindungen dauernd abdestilliert. In diesem Fall kann man, anders als bei einer normalen  $C-CH_3$ -Bestimmung nach *Kuhn-Roth*, nicht nur Essigsäure als Abbauprodukt eines an Kohlenstoff gebundenen  $CH_3$  nachweisen, sondern auch höhere Fettsäuren, wenn entsprechende Alkyl-Gruppen in der Substanz, die oxydiert wurde, vorhanden gewesen waren. — Das erwähnte Hydrierungsprodukt des Nor-hydrofluorocurins lieferte bei diesem modifizierten Chromsäure-Abbau außer Essigsäure in ungefähr gleichen Mengen Propionsäure, während Nor-hydrofluorocurin nur Essigsäure ergab. Damit war das Vorhandensein der Äthyliden-Gruppe in unseren Alkaloiden sichergestellt.

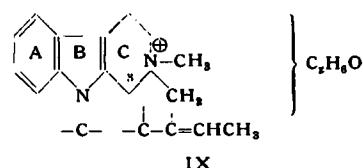
Es ließ sich dann weiter zeigen, daß diese Äthyliden-Gruppe einem Teil der Fluorocurin- bzw. Mavacurin-Moleköl angehört, der sich durch folgende Formel VIII darstellen läßt:



Hydrofluoroorcurin unterliegt, wenn es in alkoholischer Lösung mit Platin hydriert wird, einem sog. *Emde-Abbau*, d. h. die Bindung zwischen dem quartären N-Atom und einem C-Atom wird reduktiv aufgespalten; gleichzeitig tritt auch eine Absättigung der Kohlenstoffdoppelbindung mit Wasserstoff ein. Wurde nun diese „*Emde-Base*“ dem modifizierten Chromsäure-Abbau unterworfen, so ließ sich als flüchtige Fettsäure nicht nur Essigsäure, sondern gleichzeitig auch Methyl-äthyl-essigsäure nachweisen. Dieses Ergebnis lässt sich durch folgende Partialformeln anschaulich machen:

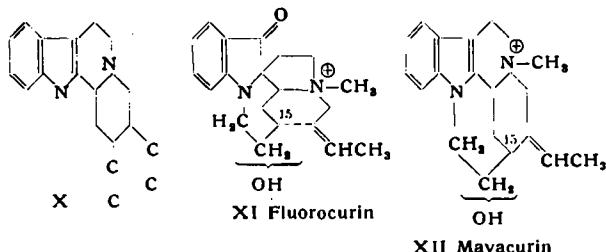


Die Atomgruppe VIII ist damit als Teilstück des Fluorourins (und Mavacurins) sichergestellt; für Mavacurin kann daher die Partialformel in IX erweitert werden:

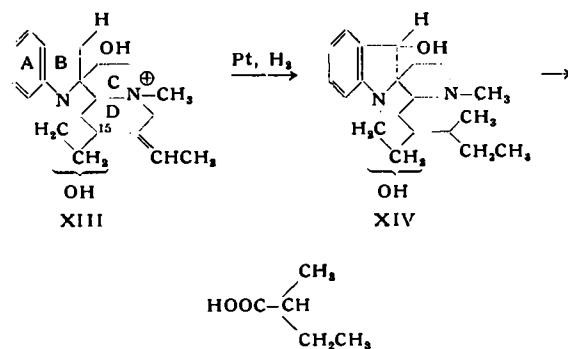


In dieser sind 18 der 20 im Alkaloid vorkommenden C-Atome enthalten. Die beiden letzten C-Atome müssen so eingefügt werden, daß zwei weitere, Methyl-freie Kohlenstoffringe entstehen.

Biogenetische Überlegungen sprechen dafür, daß die beiden fehlenden C-Atome in der Formel IX so angebracht werden müssen, daß das Kohlenstoffgerüst X des Corynantheins, Alstonins und ähnlicher Alkaloide entsteht. Wenn dies der Fall ist, nehmen die Formeln des Fluorourins bzw. Mavacurins die Gestalt XI bzw. XII an, in denen die Stellung der Hydroxyl-Gruppe noch offen ist (vielleicht am C<sub>15</sub>).



Diese Formeln stehen mit allen bisher ermittelten experimentellen Ergebnissen im Einklang. Der *Emde*-Abbau des Norhydrofluoroururins XIII lässt sich dann durch folgende Strukturbilder wiedergeben:

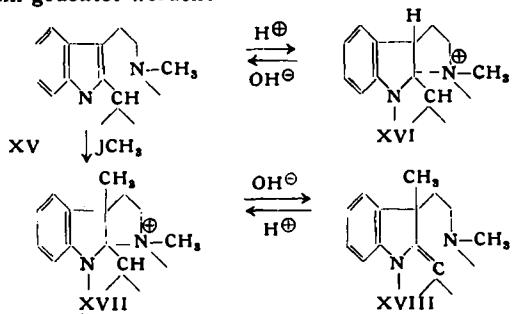


Ähnlich wie Hydrofluorourin durch  $H^+$  in Mavacurin umgewandelt wird, lässt sich auch die Verbindung XIV in ein entsprechendes Mavacurin-Derivat überführen.

Nach diesen Formeln sind das (Ind)-N-Atom(I) und C-Atom 15 in den beiden Alkaloiden durch eine Kohlenstoffbrücke verbunden, so daß ein 7-gliedriger Ring entsteht. Kalotten-Modelle zeigen, daß solche Strukturen sterisch möglich sind.

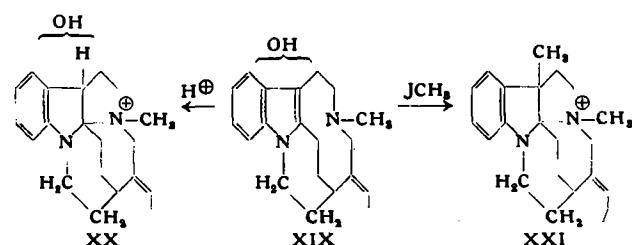
Das Vorkommen eines 6-gliedrigen Ringes D in den beiden Substanzen läßt sich noch durch die folgenden Beobachtungen weiter stützen. Bei der Behandlung von Mavacurin in 0,1 n alkoholischer Kaliumhydroxyd-Lösung mit Platin und Wasserstoff nimmt dieses 1 Mol  $H_2$  auf und erleidet damit ebenfalls einen *Emde*-Abbau. Im Gegensatz zu dem durch *Emde*-Abbau aus Norhydrofluorocurin entstandenen Produkt, das bei der Chromsäureoxydation 2 Mol Essigsäure liefert, also 2 (C)CH<sub>3</sub>-Gruppen enthält, gibt die durch Abbau von Mavacurin gewonnene *Emde*-Base  $\epsilon$ -Dihydro-mavacurin nur 1 Mol CH<sub>3</sub>COOH. Diese besitzt ein charakteristisches Indol-Spektrum, ihre Salze mit Säuren dagegen ein Indolin-Spektrum. Dasselbe Indolin-Spektrum zeigt auch eine Additionsverbindung, die man aus  $\epsilon$ -Dihydromavacurin und Jodmethyl erhält. Diese Änderungen im Spektrum müssen durch eine Wechselwirkung zwischen dem Indol-Chromophor und dem N<sub>(b)</sub> der Alkaloidmolekülen bedingt sein und können nur als rever-

sible, transanulare Reaktionen im Sinne folgender Formeln gedeutet werden:



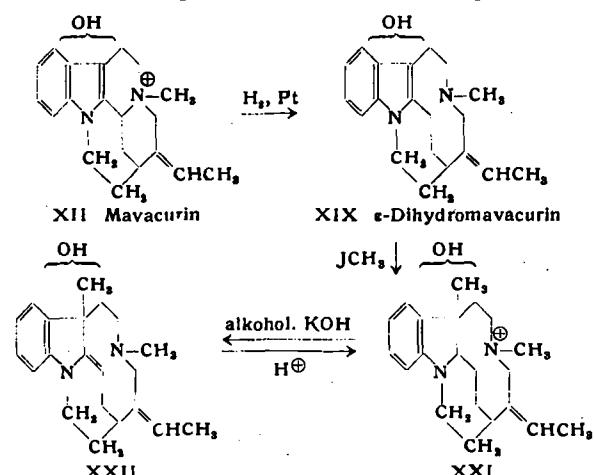
Das Additionsprodukt von  $\text{JCH}_3$  an die „Emde-Base“  $\epsilon$ -Dihydromavacurin besitzt die Teil-Struktur XVII. Dafür spricht, daß es, wie das Salz XVI, ein Indolin-Spektrum aufweist, vor allem aber auch die Tatsache, daß bei Verwendung von  $^{14}\text{CH}_3\text{J}$  das Additionsprodukt XVII beim Abbau mit Chromsäure radioaktive Essigsäure liefert, in welcher etwa die Hälfte der Radioaktivität der ursprünglichen Moleköl enthalten ist. Die bei der Methylierung von XV eingetretene  $\text{CH}_3$ -Gruppe befindet sich demnach an ein C-Atom gebunden.

Diese Ergebnisse berechtigen zur Schlußfolgerung, daß die aus Mavacurin gebildete „Emde-Base“  $\epsilon$ -Dihydromavacurin der Strukturformel XIX entspricht; bei der Salzbildung entsteht aus ihr die Verbindung XX, bei der Einwirkung von Jodmethyl die Substanz XXI; In beiden Fällen finden transanulare Reaktionen statt.



Es ist bekannt, daß derartige transanulare Reaktionen nur in 8,9- oder 10-gliedrigen Ringen ablaufen und in der Bildung eines neuen, fünf- oder sechsgliedrigen Ringes bestehen. Daher muß der Ring D, der sich aus der oben erwähnten Partialformel IX des Mavacurins entwickeln läßt, fünf- oder sechsgliedrig sein. Eine weitere Schlußfolgerung ist die, daß er am Ring C (am C-Atom 3) angeschlossen sein muß.

Die Formeln XI für Fluorocurin und XII für Mavacurin befinden sich mit allen diesen Überlegungen in Übereinstimmung und der „Emde-Abbau“ des Mavacurins läßt sich nunmehr durch folgende Strukturbilder wiedergeben:

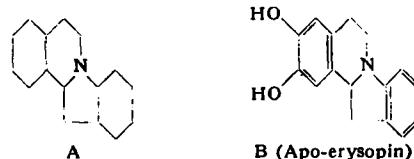


Die Lage der einzigen im Mavacurin und Fluorocurin vorhandenen aliphatischen Kohlenstoff-Doppelbindung in Bezug auf das N(b)-Atom ist dieselbe wie im Strychnin.

### 8. Erythrina-Alkaloide

In neuerer Zeit ist eine Gruppe von Alkaloiden gefunden worden, die tertiäre, nicht quartäre Basen sind und trotzdem ausgesprochene, starke Curare-Wirkung besitzen. Es handelt sich um Alkaloiden aus den Samen von *Erythrineen*, Pflanzen aus der Familie der Leguminosen, die in Südamerika vorkommen. Ramirez und Ribera (1935)<sup>48</sup>), später Lehmann<sup>49</sup>), Cicardo<sup>50</sup>), Unna und Greslin<sup>51</sup>) haben die Curare-Wirkung der Extrakte solcher Samen erkannt und die eigentümliche Tatsache festgestellt, daß diese ihre Wirkung auch bei Applikation per os entfalten, während Tuben-, Topf- und Calebassen-Curare nur stark wirksam sind, wenn sie in die Blutbahn gelangen. Später haben Folkers und Mitarbeiter<sup>52</sup>) aus *Erythrina*-Samen eine Reihe von Substanzen rein isoliert, vor allem die sog. Erythroidine  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ; von etwa 50 untersuchten Arten von *Erythrineen* waren *Erythrina americana*, *E. glauca*, *E. cristá galli* und *E. Eggersii* besonders alkaloidreich.

Die Konstitution der Erythrina-Basen ist noch nicht aufgeklärt; wahrscheinlich leiten sie sich von dem tetracyclischen Ringsystem A ab (Prelog). Apo-erysopin, ein Abbauprodukt mancher Erythrina-Alkaloide, scheint die Konstitution B zu besitzen.



Einzelne Erythrina-Alkaloide (Erysothiopin, Erysothiavin) enthalten Schwefel.

Die Erythrina-Alkaloide erniedrigen den Blutdruck, sind für das Herz toxisch und hemmen – im Gegensatz zu den eigentlichen Curare-Giften – die Wirkung der Cholinesterase nicht.

### 9. Pharmakologie der Curare-Alkaloide<sup>53</sup>)

Curare lähmt die Verbindungsstelle zwischen den motorischen Nerven und der Muskefaser, die sog. Nervenendplatten. Es hemmt oder verhindert damit die Impulsübertragung, ändert aber dabei die Erregungsleitung im Nerven und die Aktionspotentiale bei direkter Nervenreizung nicht. Die Übertragung des Nervenreizes auf die Muskefaser geschieht unter normalen Umständen unter der Wirkung des durch den Reiz gebildeten Acetylcholins. Wird der Muskel vorher curarisiert, so entsteht zwar als Folge des Nervenreizes ebenfalls Acetylcholin, aber der Muskel bleibt schlaff, spricht nicht an; die Reizschwelle des Muskels für das freigesetzte Acetylcholin ist unter der Wirkung des Curare sehr stark erhöht worden. Durch Stoffe, welche Cholinesterase hemmen und daher die Wirkungsdauer des Acetylcholins steigern (z. B. Eserin oder Prostigmin) kann die Curarisierung des Muskels wieder rückgängig gemacht werden.

Curare-wirksame Verbindungen haben in den letzten 10 Jahren großes medizinisches Interesse erlangt, seit Griff-

<sup>48</sup>) Ann. Inst. Biol. Mex. 6, 301 [1935].

<sup>49</sup>) J. Pharmacol. 60, 69 [1937].

<sup>50</sup>) Rev. Soc. Argent. Biol. 13, 121 [1937].

<sup>51</sup>) J. Pharmacol. 80, 53 [1944].

<sup>52</sup>) Literaturangaben siehe Bovet u. Bovet-Nitti, Experientia 4, 325 [1948] sowie T. A. Henry; The Plant Alkaloids 4th Ed. p. 386 u. ff., London 1949.

<sup>53</sup>) Vgl. D. Bovet u. F. Bovet-Nitti, Experientia 4, 325 [1948]. P. Waser, Helv. Physiolog. Pharmacolog. Acta Supplementum VIII [1953]: Calebassen-Curare.

Jith und Johnson 1942 gezeigt haben, daß Curare in der Chirurgie bei der Anästhesierung wertvolle Hilfe leisten kann. Da es die Muskulatur ruhig stellt und entspannt, eine Aufgabe, die gewöhnlich das Anästhesierungsmittel erfüllen muß, so ist es bei gleichzeitiger Applikation von Curare möglich, mit bedeutend geringeren Dosen Anästhesierungsmittel auszukommen. Bei Bauch-, Unterleibssoperationen und in der Thoraxchirurgie wird es heute viel angewandt, oft unter gleichzeitiger künstlicher Beatmung des Patienten. Geringer ist seine Bedeutung zur Verhinderung von Krämpfen beim Cardiazol- und Elektroschock. Die Einführung eines reinen, standardisierten Curarepräparates durch Wintersteiner, des *d*-Tubocurarin oder „Intocostrins“, war die Voraussetzung für eine allgemeine klinische Anwendbarkeit. Gute Curare-Präparate besitzen praktisch keine Nebenwirkungen, insbesondere bleibt der Kreislauf unbeeinflußt. So kann z. B. C-Toxiferin bei künstlicher Beatmung einem Tier in der 100fachen Lähmungsdosis appliziert werden, ohne daß sich Blutdruck und Herzfrequenz ändern.

Die Curarisierung einer Maus oder eines Kaninchens beginnt mit einem unsicheren, zittrigen Gang des Tieres, dann tritt der sog. „head-drop“ ein, d. h. ein Herabfallen des Kopfes, der nicht mehr in normaler Lage gehalten werden kann; mit fortschreitender Lähmung folgt die Seitenlage, in die sich das Tier ohne Abwehr bringen läßt. Dann tritt der Tod durch Atmungslähmung ein oder evtl., bei kleineren Dosen, eine Erholung, wobei die gleichen Paralysestufen rückwärts durchlaufen werden.

Die von uns isolierten Calebassen-Curare-Alkaloide besitzen sehr verschiedene Toxicitäten. Diese liegen zwischen 0,3 γ bis 20 mg/kg Maus-Gewicht, was einem Verhältnis von 1:10<sup>5</sup> entspricht (Tabelle 5).

| C-Alkaloid-Chloride          | HD      | SL       | DML      | The-<br>rap. B | Lähmungs-<br>dauer |
|------------------------------|---------|----------|----------|----------------|--------------------|
| E                            | 0,3–4,0 | 0,5–5,0  | 0,95–8,0 | 3,2            | 18 min             |
| G                            | 0,6–5,0 | 0,65–7,0 | 0,7–12,0 | 1,2            | 7 min              |
| Toxiferin                    | 9       | 12       | 23       | 2,5            | 12 min             |
| H                            | 16      | 21       | 24       | 1,5            | 3,7 min            |
| Curarin                      | 30      | 35       | 50       | 1,7            | 4 „                |
| Dihydro-toxiferin (K)        | 30      | 40       | 60       | 2,0            | 5,5 „              |
| A                            | 70      | 100      | 150      | 2,1            | 2 „                |
| F                            | 75      | 85       | 120      | 1,6            | 1,3 „              |
| I                            | 174     | 180      | 195      | 1,1            | 2,75 „             |
| Calebassine                  | 240     | 260      | 320      | 1,3            | 3 „                |
| C                            | 240     | 280      | 380      | 1,6            | 2,75 „             |
| B                            | 280     | 310      | 350      | 1,25           | 1,3 „              |
| J                            | 290     | 460      | 560      | 1,9            | 1,5 „              |
| D                            | 1100    | 1600     | 2000     | 1,8            | 1,3 „              |
| Fluorocurarin                | 1800    | 2100     | 4000     | 2,2            | 2 „                |
| L                            | 1900    | 2200     | 2400     | 1,3            | 2 „                |
| Fluorocurinin                | 2750    | 2900     | 3250     | 1,2            | 1,2 „              |
| Fluorocurin                  | 4400    | 5500     | 8000     | 1,8            | 1,5 „              |
| Calebassinin                 | 22000   | 25000    | 44000    | 2              | 0,3 „              |
| <i>d</i> -Tubocurarinchlorid | 75      | 100      | 130      | 1,7            | 1 „                |

Tabelle 5

Wirkungsdosen von Curare-Alkaloiden im Maus-Test<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> HD = Head-drop, SL = Seitenlage, DML = Dosis minima letalis. Alle Dosen in γ-Alkaloid pro kg Maus.

Von Interesse ist die Beobachtung, daß die stark wirksamen Alkaloide im Papierchromatogramm kleine Rc-Werte besitzen, d. h. nur kurz wandern. Die rasch wandernden Alkaloide, wie C-Fluorocurarin, C-Fluorocurinin, C-Fluorocurinin, C-Calebassinin, C-Alkaloid L und Mavacurin besitzen nur sehr geringe oder überhaupt keine curarisierende Wirkung. Innerhalb der einzelnen Gruppen der stark wirksamen Alkaloide nimmt die biologische Aktivität mit steigenden Rc-Werten bzw. zunehmenden Verteilungskoeffizienten zwischen organischer Phase/Wasser ab. Es scheint daher, daß die Stärke der Curare-Wirkung von die-

sem Verteilungskoeffizienten, oder anders ausgedrückt, von der kleineren oder größeren Wasserlöslichkeit beeinflußt wird.

| Gruppe            | C-Alkaloid-Chloride   | Head-drop-<br>Dosen | Rc   |
|-------------------|-----------------------|---------------------|------|
| Curarin-Gruppe    | E                     | 0,3–4,0             | 0,36 |
|                   | G                     | 0,6–5,0             | 0,65 |
|                   | Curarin               | 30                  | 1,0  |
| Toxiferin-Gruppe  | Toxiferin             | 9                   | 0,42 |
|                   | H                     | 16                  | 0,71 |
|                   | Dihydro-toxiferin (K) | 30                  | 1,22 |
| Calebassin-Gruppe | A                     | 70                  | 0,23 |
|                   | F                     | 75                  | 0,49 |
|                   | I                     | 174                 | 0,89 |
|                   | Calebassine           | 240                 | 0,80 |
| B, C, D-Gruppe    | C                     | 240                 | 0,34 |
|                   | B                     | 280                 | 0,34 |
|                   | D                     | 1100                | 0,35 |

Tabelle 6  
Zusammenhang zwischen Lähmungswirkung und Rc-Werten<sup>54)</sup>  
von Curare-Alkaloiden

In Bild 12 sind die Wirksamkeiten der einzelnen Alkaloide wie folgt dargestellt: auf der Abszisse sind mit logarithmischer Teilung head-drop-Dosis und Letal-Dosis, auf der Ordinate (in logarithmischem Maßstab) die Lähmungsdauer und eine dazwischen liegende Dosis eingetragen. Jedem Alkaloid entspricht eine rechteckige Fläche, deren Abszisse die therapeutische Breite und deren Ordinate die Intensität der Lähmung darstellt. Alkaloide mit großen Flächen sind für die Curarisierung von Mäusen besonders geeignet, da sie eine starke paralytische Wirkung und eine große therapeutische Breite zeigen. Dies betrifft vor allem C-Curarin, C-Toxiferin I und die C-Alkaloide E, G und K. Sieben der untersuchten Alkaloide sind stärker wirksam als *d*-Tubocurarin, z. B. C-Alkaloid E 250 mal, C-Alkaloid G 120 mal. 1 g E lähmt 100 t Mäuse.

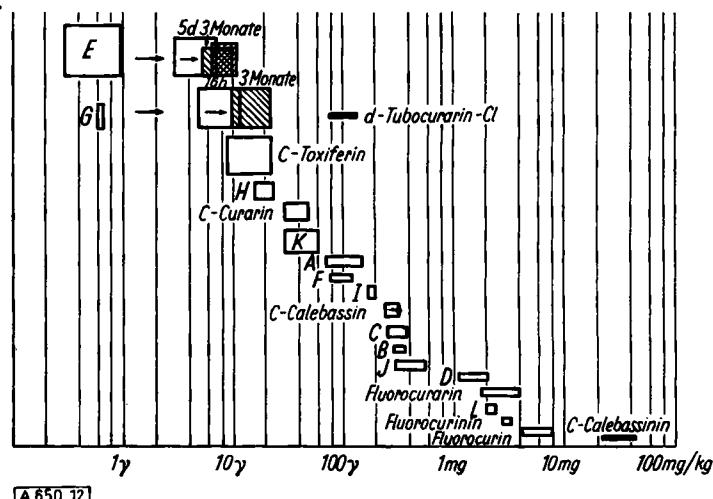


Bild 12  
Wirksame Dosis Frosch mg/kg Letale Dosis Kaninchen mg/kg

Die Bedeutung, die Curare in neuerer Zeit für die Medizin gewonnen hat, veranlaßte zahlreiche Forscher und natürlich viele pharmazeutische Fabriken im vergangenen Jahrzehnt, durch Synthese künstliche Curare-Stoffe herzustellen. Da die meisten natürlichen Curare-Alkaloide quartäre oder bi-quartäre Ammoniumsalze sind — eine Ausnahme machen nur die erwähnten Erythrina-Alkaloide, die den Charakter tertiärer Basen besitzen — so hatten synthetische Versuche die Herstellung quartärer Ammoniumsalze verschiedenster Art zum Ziel.

<sup>54)</sup> Helv. chim. Acta 35, 1869 [1952]. Rc mit Lösungsmittel „C“.

Vielen synthetischen Arbeiten diente die Formel des *d*-Tubocurarin als Vorbild, deren wichtigstes Merkmal das Vorhandensein zweier quartärer Ammoniumsalzgruppen ist. So wurden synthetisch viele Verbindungen aufgebaut, die ebenfalls zwei quartäre Ammoniumsalzgruppen enthalten. Unter diesen haben die folgenden, als verhältnismäßig gut wirksam, klinische Anwendung gefunden, wenn auch z. T. nur vorübergehend:



Decamethonium

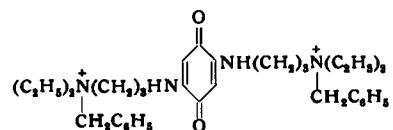
Barlow und Ing (1948)

Paton und Zaimis (1948)



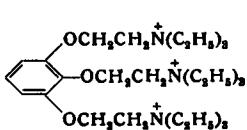
Succinylcholin = Celocurin

Ginzel, Klupp, Werner (1951)



Mytolon

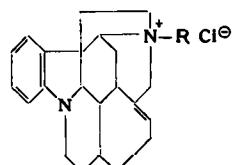
Gavalito, Soria, Hoppe (1948)



Flaxedil

Bovet (1947)

In unserem Laboratorium wurden eine größere Zahl von Halogenalkylaten des Strychnidins, Dihydrostrychnidins, Neostrychnidins und Brucidins für die pharmakologische Prüfung synthetisiert; diese enthalten, wie die Calebassencurare-Alkaloide, nur eine quartäre Ammoniumsalzgruppe. Es wurde schon erwähnt, daß C-Curarin mit Strychnin Verwandtschaft zu besitzen scheint. — Verschiedene der hergestellten und pharmakologisch geprüften Chlor- und Jod-Alkylate des Strychnidins und Neostrychnidins erwiesen sich stark Curare-wirksam, erreichen aber paralysierende Wirkung und Toxicität des C-Curarins oder gar des C-Toxiferins I nicht.



Strychnidin-chlor-alkylate

So wurden an solchen Verbindungen z. B. Wirkungsdosen und Toxicitäten bestimmt, wie sie Tabelle 7 zeigt.

|                                  | Wirksame Dosis Frosch mg/kg | Letale Dosis Kaninchen mg/kg |
|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Strychnidin-chlormethylat        | 8                           | 1,4                          |
| Strychnidin-chloräthylat         | 10                          | 0,6                          |
| Strychnidin-chlorpropylat        | 23                          | ?                            |
| Strychnidin-chlorbutylat         | 14                          | 1,9                          |
| Strychnidin-chlorbenzylat        | 21                          | 1,3                          |
| Dihydrostrychnidin-chlormethylat | 35                          | 1,7                          |
| Dihydrostrychnidin-chlorbenzylat | 28                          | 2,3                          |
| C-Curarin                        | 0,1                         | 0,03                         |
| C-Toxiferin I                    | 0,005–0,009                 | 0,008–0,012                  |

Tabelle 7

Über die Verteilung und die Ausscheidungsverhältnisse der Curare-Alkaloide im Organismus wußte man bisher wenig. Schon lange bekannt ist allerdings die Tatsache, daß das in die Blutbahn gebrachte Curare sehr schnell resorbiert wird, während die Aufnahme per os nur sehr langsam verläuft; die Ausscheidung durch den Harn geschieht schnell. Um die Ausscheidungs- und Verteilungsverhältnisse besser studieren zu können, wurde ein radioaktives C-Curarin hergestellt, indem man an Norcurarin  $^{14}\text{CH}_3\text{J}$ , anlagerte<sup>65</sup>.

Von diesem radioaktiven C-Curarin wurden Katzen hohe Dosen verabfolgt. In einem Versuch, bei dem die normale Ausscheidung gewahrt blieb, ließen sich 3 h nach der Injektion ca. 25 % des injizierten Curarins im Harn nachweisen und nur 0,5 % in der ausgeatmeten Luft.

In einem zweiten Versuch wurde die normale Ausscheidung des Curarins durch die Niere durch einen *shunt* der Nierengefäße verhindert. Jetzt fand man das injizierte Alkaloid auf Muskel, Leber, Darm, Niere und Galle verteilt. Auf Gewicht bezogen, hatte die Muskulatur aber nur wenig Curarin aufgenommen, in der ausgeatmeten Luft waren nur Spuren vorhanden. Darüber orientiert Tabelle 8.

| Organe                     | Gefund. Aktivität in % d. applizierten | C-Curarin/g od. cm <sup>3</sup> Organ |
|----------------------------|--|---------------------------------------|
| Leber                      | 17,54                                  | 9,51                                  |
| Muskel                     | 12,25                                  | 0,41                                  |
| Darm                       | 4,74                                   | 1,21                                  |
| Niere                      | 2,87                                   | 8,06                                  |
| Lunge                      | 0,93                                   | 2,23                                  |
| Milz                       | 0,33                                   | 2,09                                  |
| Herz                       | 0,10                                   | 0,34                                  |
| Thymus                     | 0,06                                   | 0,84                                  |
| Thyreoida                  | 0,01                                   | 1,10                                  |
| Ganglion                   | —                                      | 1,84                                  |
| Nebennieren                | 0,01                                   | 0,82                                  |
| Galle                      | 11,01                                  | 159,8                                 |
| Urin                       | 1,4                                    | 10,4                                  |
| Serum                      | 5,54                                   | 1,75                                  |
| Gehirn                     | Spuren                                 | Spuren                                |
| CO <sub>2</sub> ausgeatmet | Spuren                                 | Spuren                                |

Tabelle 8  
Katze ♂, 3,0 kg, 4,352 mg radioaktives C-Curarin-chlorid intravenös injiziert. (12,2 re. 10,146 · 10<sup>6</sup> cpm). Versuchsdauer 2 h

In den Calebassencurare- und Strychnos-Rinden-Alkaloiden ist eine große Gruppe neuer und sehr interessanter Pflanzenbasen entdeckt worden, welche die Forschung voraussichtlich noch viele Jahre in Anspruch nehmen wird. Vielleicht werden dabei auch noch einige Ergebnisse von praktischer Bedeutung anfallen, denn das Bedürfnis der Medizin nach einem völlig nebenwirkungsfreien Curare-Präparat konnte bis heute noch nicht voli befriedigt werden.

An den Arbeiten über Curarealkaloide waren im Chemischen Institut der Universität Zürich beteiligt: P. D. Dr. P. Waser, Dr. J. Kebrle, Dr. A. Ebnöther, Dr. E. Giesbrecht, Dr. H. Asmis, Dr. H. Bickel, Dr. C. H. Eugster, K. Schmid, Fr. E. Bächli, H. Meyer.

Eingeg. am 16. März 1955 [A 650]

<sup>65</sup> H. Schmid, K. Schmid, P. Waser u. A. Ebnöther, Helv. chim. Acta 34, 2042 [1951].