

- [43] N. Wiberg, G. Schwenk u. W. Uhlenbrock, noch unveröffentlicht.
- [44] G. Briegleb: Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe. Springer, Berlin 1961.
- [44a] „Lewis-basisches“ BSD wirkt demnach als Säure-Base-System gerade entgegengesetzt wie die „Lewis-sauren“ organischen Azoverbindungen $X-CO-N=N-CO-X$ [E. Fahr u. H. Lind, Angew. Chem. 78, 376 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 372 (1966)].
- [45] Da Trimethylsilan als Produkt der BSD-Thermolyse in Toluol (Abschnitt 4.1) nicht nachzuweisen ist, verläuft diese mithin nicht über R_3SiH (vgl. (14)).
- [46] N. Wiberg u. G. Schwenk, noch unveröffentlicht.
- [47] Das mit SO_2 gruppenverwandte Ozon setzt sich mit BSD bei $-78^\circ C$ unter Bildung von Stickstoff, R_3SiOH und $(R_3Si)_2O$ um. Möglicherweise bildet sich analog zu Reaktion (36) zunächst die Verbindung $R_3Si-O-O-O-SiR_3$, die in $(R_3Si)_2O$ und seinerseits mit BSD reagierenden Singulett-Sauerstoff zerfallen müßte.
- [48] W. I. Patnode u. F. C. Schmidt, J. Amer. Chem. Soc. 67, 2272 (1945); L. H. Sommer, E. W. Pietrusza, G. T. Kerr u. F. C. Whitmore, ibid. 68, 156 (1946).
- [49] N. Wiberg u. H. J. Pracht, noch unveröffentlicht.
- [50] Die Geschwindigkeit der Reaktion von BSD mit Tosylazid ist kleiner als die Geschwindigkeit der BSD-Darstellungsreaktion (2).
- [51] N. Wiberg u. B. Neruda, Chem. Ber. 99, 740 (1966).
- [52] N. Wiberg u. W.-Ch. Joo, J. Organometal. Chem. 22, 349 (1970).
- [53] E. W. Abel, R. A. N. McLean u. I. H. Sabherwal, J. Chem. Soc. A 2371 (1968).
- [54] A. Hughes u. C. Srivananit, J. Heterocyclic Chem. 7, 1 (1970); A. Schmidpeter u. W. Zeiß, Angew. Chem. 83, 12 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, Nr. 12 (1971).
- [55] Unter den Hydrolysebedingungen ($20-40^\circ C$) entstehen durch Thermolyse von BSD nur geringe Mengen an (11) und verschwindende Mengen an (12). Der Hauptanteil von bei der Hydrolyse reichlich gebildetem (11) und (12) muß demnach auf anderem Weg entstanden sein.
- [56] Mit wäßrigen Säuren hydrolysieren auch (9) und (10) zu Hydrazin und Ammoniumazid^[36].
- [57] Entsprechend könnten natürlich auch Hydrolyse-Zwischenprodukte wie (38) oder (40) in ihrerseits in Ammoniumazid abreagierende Silylamine (12), (41) und Stickstoffwasserstoffsäure zerfallen.
- [58] Das Hydrazin (37) entsteht im Falle der Protolyse von BSD mit wenig Ammoniak zu einem großen Anteil.
- [59] Die Thermolyse von Diimin soll nach Literaturangaben^[11] nur zu Stickstoff und Hydrazin führen, so daß die Bildung von Ammoniumazid anscheinend nicht auf den Zerfall von Diimin zurückgeht, sondern notgedrungen auf die Hydrolyse der Silyltetrazene (38) und (40).

Die Muskatnuß als Rauschdroge

Ein Beitrag zur Chemie und Pharmakologie der Muskatnuß (*Myristica fragrans*)

Von Dieter Abbo Kalbhen^[*]

Durch den Mißbrauch der Muskatnuß zu Rauschzwecken ist diese Droge erneut in das Interesse der Chemie und Pharmakologie gerückt. Als psychotrope Wirkstoffe konnten mehrere Phenylallyl-Derivate identifiziert werden, deren biologische Umwandlungsprodukte mescalin- und amphetamin-ähnliche Strukturen haben. Für die Intensität der halluzinogenen Wirkung dieser Verbindungen wird die Möglichkeit, LSD-ähnliche Strukturelemente zu simulieren, diskutiert.

1. Einleitung

Die Geschichte der Muskatnuß als Arzneimittel ist sehr wechselhaft. Obwohl die Muskatnuß in Indien und in den arabischen Ländern schon 700 Jahre v. Chr. als Gewürz und als Heilmittel verwendet wurde, war diese Droge den Griechen und Römern unbekannt und ist erst im Mittelalter durch arabische Handelsleute und später durch portugiesische und holländische Händler in Europa eingeführt worden. Die von den ostindischen Gewürzinseln kommende Ware unterlag lange dem portugiesischen und holländischen Monopol. Erst 1843 gelang es den Engländern und Franzosen, dieses Monopol durch den Anbau von Muskatnußbäumen auf den Karibischen Inseln zu brechen. Somit stehen heute Muskatnüsse ostindischer und westindischer Herkunft zur Verfügung.

Ähnlich wie viele andere Küchengewürze, z. B. Nelken, Pfeffer, Paprika, Kümmel, Fenchel, Anis, hatte auch die Muskatnuß im Altertum bei Indern und Arabern eine große Bedeutung als Arzneimittel; sie wird auch heute noch in der Volksmedizin dieser Länder angetroffen. Angewendet wurden und werden verschiedenartige Zubereitungen der Muskatnuß als Analgeticum, Stomachicum, Digestivum, Hypnoticum, Aphrodisiacum und Amenorrhoeicum. Die europäischen Ärzte des Mittelalters, die bekanntlich viele Rezepte und Behandlungsmethoden von ihren arabischen Kollegen übernahmen, verordneten die Muskatnuß für ein ebenso weites Indikationsgebiet.

Während die Verwendung als Gewürz bis zum heutigen Tage geblieben ist, verlor die Muskatnuß seit Beginn des 18. Jahrhunderts in Europa an Interesse und Bedeutung für die Medizin. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts stieg die Popularität dieser Droge noch einmal kurz an, als sich das Gerücht verbreitete, Muskat sei ein wirksames Abortivum. Mehrere medizinische Journale berichteten zu dieser Zeit über eine Häufung von Muskatnußvergiftungen bei Frauen.

[*] Priv.-Doz. Dr. D. A. Kalbhen
Pharmakologisches Institut der Universität
53 Bonn, Reuterstraße 2b

Auch schon früher sind Intoxikationen durch die betäubenden und psychotropen Wirkungen der Muskatnuß beschrieben worden. So führte 1829 der bekannte Breslauer Physiologe *Purkinje*⁽¹⁾ einen Selbstversuch durch und beschrieb nach Einnahme von drei geriebenen Muskatnüssen Symptome, die der Haschischwirkung sehr ähnlich sind. Bei übermäßigem Gebrauch von Muskatnüssen in der Volksmedizin als Magenmittel, als Abortivum oder in Liebestränken treten beim Menschen Vergiftungserscheinungen auf, die sich in Schweißausbruch, Harndrang, Kopfschmerzen, Übelkeit, in Gleichgewichtsstörungen, Lachkrämpfen, Halluzinationen und/oder Stupor (Teilnahmslosigkeit, Stumpfsinn) manifestieren.

Obwohl die halluzinogene Wirkung schon um die Jahrhundertwende vielfach beschrieben war, kam es erst nach dem 2. Weltkrieg zu einer breiteren Verwendung der Muskatnuß als Rauschmittel und zwar vor allem, wenn nicht ausschließlich, in den USA. Hier wird diese Droge besonders von Jugendlichen, Studenten, Hippies und Strafgefangenen benutzt, um sich in Rauschzustände mit Halluzinationen zu versetzen. Da die Muskatnuß als Gewürz allgemein bekannt und als Handelsware überall erhältlich ist und bislang auch in den Gefängnisküchen verwendet wurde, ist diese Droge dem genannten Personenkreis leicht zugänglich und als Ersatz für die unter Kontrolle stehenden Stoffe wie Marihuana, Mescaline oder LSD willkommen. (Inzwischen hat die amerikanische Regierung die Verwendung von Muskatnußgewürzen in den Küchen der Strafanstalten eingestellt.)

2. Inhalts- und Wirkstoffe der Muskatnuß

Die weite Verbreitung und Verwendung als Gewürz, besonders aber die beobachteten psychotropen und toxischen Wirkungen der Muskatnuß haben schon sehr früh das Interesse an der stofflichen Zusammensetzung dieser Droge geweckt. Eine eingehende Analyse publizierten *Power* und *Salway*^(2, 3) bereits 1907 und 1908. Diese Autoren konnten durch verschiedene Extraktions- und Destillationsverfahren zeigen, daß die Muskatnuß zu 25–40% aus fetten Ölen (Muskatnußbutter), zu 8–15% aus ätherischen Ölen und zu 45–60% aus cellulosehaltigen Gerüststoffen besteht.

Während die fetten Öle aus der Muskatnuß medizinisch nur wenig Beachtung fanden, konzentrierte sich die therapeutische Anwendung vor allem auf das ätherische Öl. So enthielten das bis Ende 1968 gültige Deutsche Arzneibuch und der Ergänzungsband, 6. Ausgabe, die in Tabelle 1 zusammengestellten Muskatnußpräparate. In der seit 1. Januar 1969 gültigen 7. Ausgabe des Deutschen Arznei-

buchs sind die Muskatnuß und ihre Präparate nicht mehr enthalten.

Bei der weiteren analytischen Untersuchung des ätherischen Muskatnußöles, wobei in jüngster Zeit besonders durch die Verwendung gaschromatographischer Methoden ausgezeichnete Ergebnisse erzielt wurden, konnten die in Tabelle 2 genannten Komponenten qualitativ und quantitativ nachgewiesen werden.

Tabelle 2. Bestandteile des ätherischen Öls der Muskatnuß.

1. Terpen-Kohlenwasserstoffe	
α -Pinen	Toluol
β -Pinen	<i>p</i> -Cymol
Camphen	Linalool
Sabinen	Geranylacetat
<i>p</i> -Mentha-1,4-dien	Cineol
<i>p</i> -Mentha-1,4(8)-dien	Campher
<i>p</i> -Mentha-1,8-dien	Citronellol
<i>p</i> -Menth-1-en-4-ol (4-Terpinol)	Citronellal
<i>p</i> -Menth-1-en-8-ol	(+)-Borneol
2. Phenyl-allyl-Derivate [a]	
Myristicin (1)	Methylisoeugenol (6)
Elemicin (2)	Isoeugenol (7)
Safrol (3)	Isoelemicin (8)
Methyleugenol (4)	Methoxyeugenol (9)
Eugenol (5)	
3. Myristicinsäure	
4. Nicht identifizierte Substanzen	

[a] Formeln siehe Abschnitt 3.

Als Hauptbestandteil (ca. 80%) der Gruppe der Phenyl-allyl-Derivate konnten Myristicin (1), Elemicin (2) und Safrol (3) identifiziert werden.

Bei der Suche nach den medizinisch wirksamen Bestandteilen zeigte sich, daß die vom ätherischen Öl befreiten Nüsse keinerlei Wirkung mehr besaßen, woraus gefolgert wurde, daß das ätherische Öl, vor allem die Hauptkomponente Myristicin, als wirksames Prinzip zu betrachten sei. Obwohl *Warburg* 1897⁽⁴⁾ die Beteiligung der ätherischen Öle an der Muskatnußwirkung bezweifelte, ergaben sich bereits zu Beginn dieses Jahrhunderts Anhaltspunkte dafür, daß das Myristicin für die pharmakologischen und toxischen Effekte des Muskatnußöls verantwortlich sei^(3, 5, 6).

3. Halluzinogene Wirkstoffe der Muskatnuß

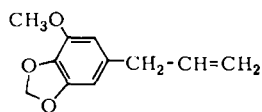
Nachdem weitere Untersuchungen immer wieder bestätigten, daß die ätherischen Öle Hauptträger der „Muskatnußwirkung“ sind, konzentrieren sich neuere Arbeiten vor allem auf die Phenyl-allyl-Derivate (1)–(9) (siehe Tabelle 2).

Von diesen Phenyl-allyl-Derivaten, die je nach Anbaugelände der Muskatnuß in unterschiedlichen Mengen im ätherischen Öl vorhanden sind, ist bisher nur das Myristicin (1) als einzelne Substanz pharmakologisch untersucht worden. Bei der Maus trat eine leichte Hemmung der Monoaminoxidase auf; beim Menschen konnte eine deutliche Wirkung (s. Abschnitt 4) nachgewiesen werden. Es ist in diesem Zusammenhang jedoch zu erwähnen, daß die Wirkung stets intensiver war, wenn gleichzeitig die anderen Bestandteile des ätherischen Öls verabreicht wurden. Es

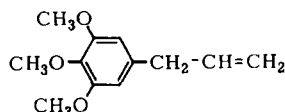
Tabelle 1. Muskatnußpräparate DAB VI und Ergänzungsband VI.

Oleum Nucistae, Oleum Myristicae, Muskatnußfett, DAB VI;
Oleum Myristicae aethericum, Oleum Macidis, Muskatöl, DAB VI (auch als Bestandteil des Spiritus Melissae Compositus, Melissengeist, DAB VI);
Semen Myristicae, Muskatnußkerne, Ergb. VI;
Macis, Muskatblüte, Ergb. VI;
Tinctura Macidis, Muskatinktur, Ergb. VI;
Ceratum Nucistae, Muskatbalsam, Ergb. VI.

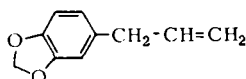
wird angenommen, daß die Terpen-Kohlenwasserstoffe durch Irritation des Magen-Darm-Kanals die Resorption der Phenyl-allyl-Derivate begünstigen, ohne selbst an der psychotropen Wirkung beteiligt zu sein.



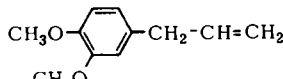
(1), Myristicin



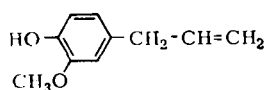
(2), Elemicin



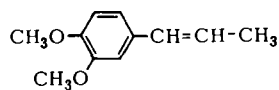
(3), Safrol



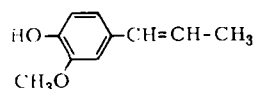
(4), Methyleugenol



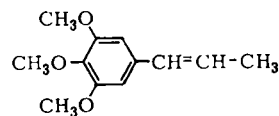
(5), Eugenol



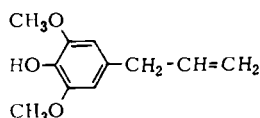
(6), Methylisoeugenol



(7), Isoeugenol



(8), Isoelemicin



(9), Methoxyeugenol

4. Halluzinogenes Wirkungsbild beim Menschen

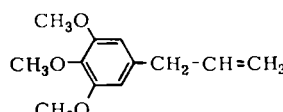
Durch die in USA weitverbreitete Autobiographie des bei Rassenunruhen ermordeten *Malcolm X*⁽¹⁷⁾ ist die Verwendung der Muskatnuß als Rauschdroge weiten Kreisen, vor allem Jugendlichen, bekanntgemacht worden. Als Ersatz für Cannabis-Drogen, Mescaline oder LSD sind Muskatnußzubereitungen von sehr zahlreichen Personen zu Rauschzwecken eingenommen worden, so daß heute gute Kenntnisse über das Wirkungsbild von Muskat-Intoxikationen vorliegen.

Die Droge wird im allgemeinen gemahlen und in einem Getränk verrührt in einer Menge von 5–30 g eingenommen. 2 bis 5 Stunden nach der Einnahme setzt die psychotomimetische Wirkung ein, die sich von einer leichten Bewußtseinsveränderung bis zu intensivsten Halluzinationen erstrecken kann. Während visuelle Halluzinationen weniger häufig sind als bei LSD- oder Mescaline-Intoxikationen, kommt es zu deutlichen Veränderungen des Zeit- und Raumgefühls. Ferner wird häufig über ein Gefühl des Schwebens und der Loslösung der Gliedmaßen vom Körper berichtet. Als Nebensymptome werden vor allem Übelkeit, Kopfschmerzen, trockener Mund, Erhöhung der Pulsfrequenz und Schwindelgefühl vermerkt. Alle Symptome der Muskat-Intoxikation vergehen gewöhnlich nach

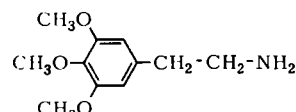
12 bis 48 Stunden. Als Nachwirkung kommt es gelegentlich zu einer dauerhaften Aversion gegen den Muskatnußgeschmack und/oder -geruch. Aus diesem Grunde wird die Muskatnuß meist nur ein- oder zweimal, sehr selten häufiger als Rauschdroge verwandt.

5. Biotransformation der Phenyl-allyl-Derivate

Für die Deutung der halluzinogenen Wirkung der Phenyl-allyl-Derivate hat *Shulgin*⁽⁸⁾ eine interessante Hypothese entwickelt. Vergleicht man die Strukturformel des Elemicins (2) mit der des Mescalins (10), so ergibt sich eine

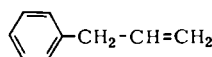


(2), Elemicin

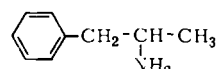


(10), Mescaline

gewisse Ähnlichkeit. *Shulgin*⁽⁸⁾ nimmt nun an, daß Elemicin (2), Myristicin (1) sowie die anderen Phenyl-allyl-Derivate im menschlichen Organismus durch direkte Transaminierung oder durch Oxidation mit anschließender Transaminierung in das Aminoderivat umgewandelt werden. Wie *Kawabata*⁽⁹⁾ fand, führt der Metabolismus von Allylbenzol (11) zu Zimtsäure, β -Hydroxy- β -phenylpro-

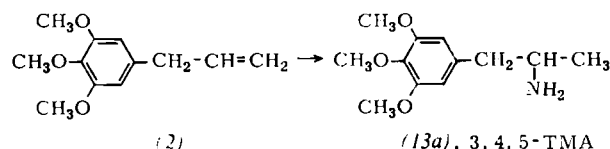


(11)



(12), Amphetamin

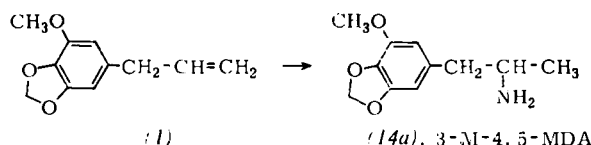
pionsäure und *p*-Hydroxyphenylessigsäure. Inzwischen wies *Barfknecht*⁽¹⁰⁾ nach, daß Ratten verfüttertes Allylbenzol teilweise auch zu Amphetamin (12) abbauen. Infolgedessen erscheint es berechtigt, die Bildung von 3,4,5-Trimethoxy-amphetamin (13a) aus Elemicin (2)



(2)

(13a), 3, 4, 5-TMA

und die Bildung von 3-Methoxy-4,5-methylenedioxy-amphetamin (14a) aus Myristicin (1) anzunehmen.



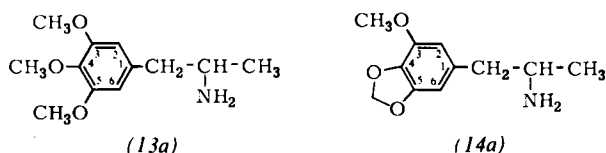
(1)

(14a), 3-M-4, 5-MDA

Wie aus der Formel von 3,4,5-Trimethoxy-amphetamin (13a) zu entnehmen ist, enthält es Strukturelemente des Amphetamins (12) und des Mescalins (10). Die Verbindung (13a), die 1947 von *Hey*⁽¹¹⁾ synthetisiert wurde, zeigte bei der pharmakologischen Prüfung eine zweimal stärkere halluzinogene Wirkung als Mescaline. Interessanterweise ist die Weckamin-Wirkung des Amphetamins, die

sich durch erhöhten Blutdruck, erhöhte Pulsfrequenz und Schlaflosigkeit manifestiert, im Trimethoxy-Derivat (13a) nicht mehr enthalten. In den vergangenen Jahren hat Shulgin^[12] weitere isomere Trimethoxy-amphetamine (13) synthetisiert und auf ihre halluzinogene Wirkung hin untersucht (Tab. 3).

Tabelle 3. Relative halluzinogene Wirkung der isomeren Trimethoxy-amphetamine (TMA) (13) und Methoxy-methylenedioxy-amphetamine (MMDA) (14) [Wirkung von Mescaline (10) = 1].



(13)-Isomere			rel. Wirkung
Stellung von CH ₃ O			
a	3,4,5		2
b	2,3,4		0
c	2,3,5		< 7
d	2,3,6		< 10
e	2,4,5		17
f	2,4,6		12

(14)-Isomere			rel. Wirkung
Stellung von CH ₃ O	—O—CH ₂ —O—		
a	3	4,5	2
b	2	4,5	21
c	2	3,4	18

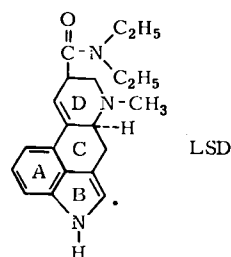
Neben den Trimethoxy-Verbindungen synthetisierte und untersuchte Shulgin^[12] auch Substanzen, bei denen zwei Methoxygruppen durch eine Methylenedioxygruppe ersetzt wurden, d. h. Isomere von (14a) (Tab. 3).

Das 3-Methoxy-4,5-methylenedioxy-amphetamin (14a) entspricht also dem Metaboliten, der im Organismus durch Transaminierung aus Myristicin (1) entsteht. Auch aus den anderen Phenyl-allyl-Derivaten im ätherischen Öl der Muskatnuß könnten durch Biotransformation die entsprechenden Amphetamin-Derivate entstehen. Eingehende tierexperimentelle Untersuchungen zur Biotransformation der genannten Phenyl-allyl-Derivate werden zur Zeit von Kalbhen und Braun^[13] durchgeführt.

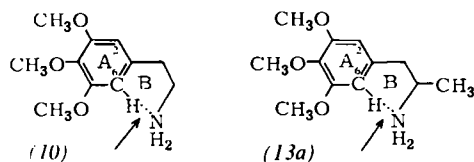
6. Deutung der halluzinogenen Wirkung der Amphetamin-Derivate

Bei einem Vergleich der halluzinogenen Wirkung der Trimethoxy-amphetamin-Isomeren (13) zeigen sich deutliche quantitative Unterschiede. Da nachgewiesen werden konnte, daß diese Substanzen vom Organismus mit gleicher Geschwindigkeit und über den gleichen Reaktionsweg abgebaut und ausgeschieden werden und daß sich auch der Verteilungskoeffizient (Fett zu Wasser) der Isomeren nicht wesentlich unterscheidet, wurde nach weiteren Möglichkeiten gesucht, ihre unterschiedliche halluzinogene Aktivität zu erklären. Snyder und Richelson^[14] entwickelten eine Hypothese, die eine interessante Deutung dieser Phänomene ermöglicht.

Bekanntlich ist das Lysergsäurediäthylamid (LSD) unter den bisher gefundenen halluzinogenen Wirkstoffen die bei weitem stärkste Droge, die bereits bei einer Dosierung von 50–100 Mikrogramm beim Menschen sehr intensive und lang anhaltende Halluzinationen hervorruft. Die genannten Autoren gehen aufgrund dieser intensiven Wirkung davon aus, daß die LSD-Struktur optimale Eigenschaften für die Auslösung halluzinogener Effekte besitzt. Auffallende Strukturmerkmale sind das Indolgerüst und die beiden angelagerten sechsgliedrigen Ringe. Zum besseren Verständnis der folgenden Ausführungen sind die Ringe mit A, B, C, D bezeichnet worden.



Beim Vergleich der Struktur anderer halluzinogener Drogen, die keine Indolgruppierung enthalten, mit der Struktur des LSD zeigt sich, daß z. B. Mescaline (10) oder die erwähnten Amphetamin-Derivate (13) und (14), die aus dem Metabolismus von Myristicin und Elemicin hervorgehen oder synthetisiert wurden, lediglich den Benzolring A gemeinsam haben. Beim Mescaline ist es durchaus möglich, durch Konformationsänderung der Seitenkette eine Indolstruktur zu simulieren. Diese Konformation kann durch eine Wasserstoffbrücke stabilisiert werden. Das Ausmaß dieser intramolekularen Wasserstoffbrücken hängt selbstverständlich von der Größe der negativen Ladung an C-2 oder C-6 ab, und diese wiederum wird durch die Natur benachbarter Substituenten am Benzolring bestimmt. Durch die benachbarten Trimethoxygruppen ist die negative Ladung beim Mescaline an C-2 oder C-6 in der Tat am größten, so daß sich beim Mescaline durch intramolekulare Wasserstoffbrücken eine Art Ring B bilden kann und somit eine Indol-Struktur simuliert wird.

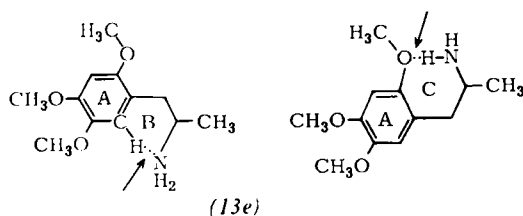


Interessanterweise konnte für das 2,3,4-Trimethoxy-amphetamin (13b), bei dem sich keine derartige Wasserstoffbrücke ausbilden kann, auch keine halluzinogene Wirkung nachgewiesen werden.

Überträgt man nun die Möglichkeit intramolekularer Wasserstoffbrücken auf die Strukturen der eingangs erwähnten sechs isomeren Trimethoxy-amphetamine (13), so ergeben sich interessante Hinweise, die zur Deutung der unterschiedlich starken Wirkung beitragen.

(13a) kann in gleicher Weise wie Mescaline (10) durch eine Wasserstoffbrücke den Ring B ausbilden und somit die Indolstruktur simulieren. Auch bei (13e) ist dies mög-

lich. Außerdem kann diese Substanz zusätzlich eine Wasserstoffbrücke vom Amingruppenwasserstoff zum Sauerstoff der 2-Methoxygruppe herstellen, so daß die entstehende Struktur sich dem Ring C im LSD-Molekül nähert.

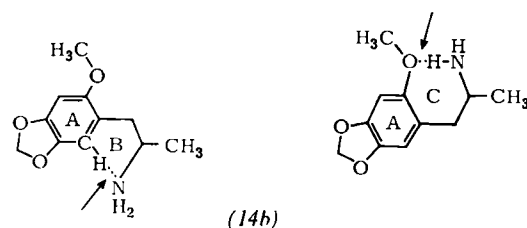


Somit erscheint es möglich, daß das 2,4,5-TMA (13e) den Ring B und den Ring C des LSD simulieren kann, wobei selbstverständlich ein Molekül zu einer bestimmten Zeit nur in einer von beiden Konformationen vorliegen kann.

Für die Bildung des Ringes C ist außerdem entscheidend, in welchem Maße die Methoxygruppe an C-2 frei beweglich ist. Eine benachbarte, also in Position 3 befindliche Methoxygruppe behindert die freie Rotation der Methoxygruppe an C-2, so daß der Ring C nicht simuliert werden kann. Hiermit läßt sich erklären, warum das 2,3,5-Trimethoxy-Derivat (13c) eine schwächere halluzinogene Wirkung entfaltet als das 2,4,5-Trimethoxy-Derivat (13e) und warum das 2,3,4-Trimethoxy-Derivat (13b) praktisch wirkungslos ist.

Die Annahme, daß benachbarte Methoxygruppen die Ausbildung einer Ring-C-Konformation behindern, wird durch die Untersuchung von Verbindungen vom Typ der Methoxy-methylendioxy-amphetamine (14) bestätigt. Während nämlich (13b) unwirksam ist und auch weder Ring B noch Ring C simulieren kann, zeigt 2-Methoxy-3,4-methylendioxy-amphetamin (14c) eine starke halluzinogene Wirkung, was auf die Möglichkeit der Bildung einer Ring-C-Konformation zurückgeführt werden kann.

Auch das 2-Methoxy-4,5-methylendioxy-amphetamin (14b) kann den Ring C und/oder den Ring B simulieren, während das 3-Methoxy-4,5-methylendioxy-amphetamin (14a) nur eine Ring-B-Konformation einnehmen kann, was sich auch in der geringeren Wirksamkeit bestätigt.



Bei der Betrachtung der Formeln von 2,3-Dimethoxy-4,5-methylendioxy-amphetamin und von 2,5-Dimethoxy-3,4-methylendioxy-amphetamin läßt sich aufgrund der diskutierten Arbeitshypothese voraussagen, daß die zweite Ver-

bindung stärker wirkt als die erste. Diese Überlegung konnte durch die pharmakologische Prüfung bestätigt werden.

Schließlich sei noch das 2,5-Dimethoxy-4-methyl-amphetamin (DOM) erwähnt, das unter der Bezeichnung STP in den USA große Popularität als Rauschdroge erlangt hat. Die sehr intensive psychotomimetische Wirkung dieser Substanz läßt sich mit der günstigen Position der Methoxygruppen, die eine Ring-B- oder/und Ring-C-Konformation zulassen, erklären. Außerdem verhindert die Methylgruppe an C-4 einen schnellen enzymatischen Abbau dieser Verbindung, was zur Potenzierung der Wirkung beitragen kann.

7. Schlußbetrachtung

Obwohl für LSD und für die anderen hier beschriebenen halluzinogenen Drogen noch keine spezifischen Rezeptor-Lokalisationen und Angriffspunkte auf molekularer Ebene aufgezeigt werden konnten, bietet die oben beschriebene Arbeitshypothese von Snyder und Richelson^[12] einen wertvollen Beitrag zur Aufklärung der Wirkungsweise der genannten Psychotomimetica. Angeregt durch den Mißbrauch der Muskatnuß zu Rauschzwecken hat die pharmakologische Forschung bei der Prüfung der psychoaktiven Komponenten neue Impulse erhalten und ein sicherlich interessantes Modell über Struktur-Wirkungs-Beziehungen demonstrieren können. Für die praktische Medizin dürfte die Muskatnuß jedoch nahezu bedeutungslos geworden sein, und es ist kaum anzunehmen, daß dieses bekannte Gewürz wegen seines intensiven Geschmacks als Rauschdroge eine langanhaltende Popularität bewahren wird.

Eingegangen am 20. Oktober 1970 [A 818]

- [1] J. E. Purkinje, Neue Breslauer Sammlungen aus dem Gebiet der Heilkunde 1, 423 (1829).
- [2] F. B. Power u. A. W. Salway, J. Chem. Soc. 91, 2037 (1907).
- [3] F. B. Power u. A. W. Salway, J. Chem. Soc. 93, 1653 (1908).
- [4] O. Warburg: Die Muskatnuß. Leipzig 1897.
- [5] A. R. Cushny, Proc. Roy. Soc. Med. 1908-1, 39; H. H. Dale, ibid. 23, 69 (1909); F. Jurns: On Myristicin and Some Closely Related Substances. Berichte der Fa. Schimmel & Comp., Leipzig 1904.
- [6] G. B. Wallace: Contributions to Medical Research. Vaughn, Ann Arbor, Michigan 1903, S. 351.
- [7] Malcolm X with A. Haley: The Autobiography of Malcolm X. Grove Press, New York 1964.
- [8] A. T. Shulgin, Nature 210, 380 (1966).
- [9] H. Kawabata, Yakugaku Zasshi (J. Pharmac. Soc. Japan) 65, 9 (1945).
- [10] C. F. Barfknecht, zit. von A. T. Shulgin et al. in D. H. Efron: Ethnopharmacologic Search for Psychoactive Drugs. Public Health Service Publication Nr. 1645, Washington 1967, S. 210.
- [11] P. Hey, Quart. J. Pharm. Pharmacol. 20, 129 (1947).
- [12] A. T. Shulgin, Nature 197, 379 (1963).
- [13] D. A. Kalbhen u. U. Braun, noch unveröffentlicht.
- [14] S. H. Snyder u. E. Richelson in D. H. Efron: Psychopharmacology. Public Health Service Publication Nr. 1836, Washington 1968, S. 1199.