

RÉSUMÉ.

Le fractionnement des bases extraites d'un lot d'écorces d'Erythrophleum guineense provenant de Yangambi (province de Stanleyville) a permis d'isoler plusieurs alcaloïdes cristallisés, la cassaine et la cassaïdine déjà connues et deux autres bases que nous avons appelées *cassamine* ($C_{25}H_{39}O_5N$; F. 86–87°; $[\alpha]_D = -56^0$) et *érythrophlamine* ($C_{25}H_{39}O_6N$; F. 149–151° [α] $_D = -62,5^0$).

L'érythrophlamine est identique à l'alcaloïde «A» isolé par B. G. Engel (Thèse E. P. F., Zurich 1945; L. Ruzicka, Pl. A. Plattner et B. G. Engel, Exper. 1, 160 (1945)) des eaux-mères de la coumingine.

Laboratoire de chimie organique de
l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

308. Über Curarewirkung einiger Strychnidin- und Dihydrostrychnidin-chlor-alkylate

von P. Karrer, C. H. Eugster und P. Waser.

(20. X. 49.)

In Fortsetzung unserer Arbeiten über Stoffe mit Curarewirkung¹⁾ haben wir eine Reihe von quartären Ammoniumsalzen des Strychnidins und Dihydro-strychnidins hergestellt und auf Curarewirkung geprüft. Mehrere dieser Verbindungen waren schon bekannt, andere wurden erstmals dargestellt. Die untersuchten Verbindungen sind folgende:

Strychnidin-chlormethylat ²⁾	Dihydrostrychnidin-A-chlor-methylat ³⁾
Strychnidin-chloräthylat	
Strychnidin-chlor-n-propylat	Dihydrostrychnidin-A-chlor-benzylat
Strychnidin-chlor-n-butylat	Strychnin-chlormethylat ⁴⁾
Strychnidin-chlorbenzylat	Strychnin-chlorbenzylat ⁴⁾

Die Synthesen der genannten Verbindungen wurden von C. H. Eugster im chemischen Institut der Universität Zürich, ihre pharmakologische Prüfung von P. Waser im Bürgerspital Basel (Direktor Prof. Dr. H. Staub) ausgeführt.

¹⁾ P. Karrer und H. Schmid, Helv. 29, 1853 (1946); H. Schmid und P. Karrer, Helv. 30, 1162 (1947); P. Karrer und P. Waser, Helv. 32, 409 (1949).

²⁾ G. R. Clemo, W. H. Perkin und R. Robinson, Soc. 1927, 1589.

³⁾ A. E. Oxford, W. H. Perkin und R. Robinson, Soc. 1927, 2389.

⁴⁾ L. E. Craig, Chemical Reviews 42, 400 (1948).

Herstellung der Präparate.

Strychnidin wurde zum erstenmal von *Tafel*¹⁾ durch elektrolytische Reduktion des Strychnins neben anderen Produkten gewonnen. Wir wendeten zur Reduktion der Säureamidgruppe das neue Reduktionsverfahren mit LiAlH_4 an und konnten die Base in Rohausbeuten bis zu 90% isolieren. Die Darstellung der übrigen Verbindungen geschah auf übliche Weise.

1. Reduktion des Strychnins.

19,2 g hochvakuumtrockenes Strychnin werden aus einer im Dampf hängenden Hülse mit Äther extrahiert und zu einer Lösung von 3,6 g LiAlH_4 in 300 cm³ Äther zugetropft. Dauer der Extraktion ca. 60 Stunden. Darauf wird sehr vorsichtig mit Wasser zersetzt (noch besser mit Essigester²⁾). Diese Zersetzung dauert geraume Zeit, da von dem knolligen Reaktionsprodukt überschüssiges LiAlH_4 eingeschlossen wird. Wenn man unvorsichtig vorgeht, kann die Ausbeute bis unter 20% sinken. Der Äther wird abgegossen und der Rückstand 3—4mal mit Chloroform ausgekocht. Die filtrierten und eingedampften Äther- und Chloroformauszüge gaben 16,75 g kristallisiertes Rohstrychnidin (91%), woraus durch Umkrystallisieren und Sublimieren 13,25 g reines Produkt erhalten wurden (72%). Schmelzpunkt der reinsten Fraktion 256° (Vakuum). Die verschiedenen Farbreaktionen und übrigen Eigenschaften stimmten mit den aus der Literatur bekannten überein³⁾.

2. Strychnidin-chlormethylat.

Aus dem Jodmethylat mittels AgCl auf übliche Weise gewonnen. Feine Nadeln aus wenig Methanol. Smp. 310°. Leicht Wasser- und Alkohol-lösliche Substanz.

3. Strychnidin-chloräthylat.

Aus dem Jodäthylat mit AgCl . Feine Nadeln aus Butanol. Schmelzpunkt nach einmaligem Umkrystallisieren 294° (Vakuum, Zersetzung). Falls eine rötliche Verunreinigung auftritt, so kann sie mit geringen Substanzverlusten durch Verteilen zwischen Butanol-Wasser entfernt werden. Sie geht in die Wasserschicht über. Das Äthylat ist in Wasser und Alkohol spielend löslich.

4. Strychnidin-chlorpropylat.

Durch Erhitzen mit überschüssigem n-Propylchlorid während 4 Stunden im Rohr auf 125°. Nach Umkrystallisieren aus wenig Wasser feine Nadeln mit Smp. 290° (Vakuum), unter Aufschäumen. Durch erneutes Umkrystallisieren steigt der Smp. auf 293,5—294,5°. Leicht Wasser- und Alkohol-lösliche Substanz.

5. Strychnidin-chlor-n-butylat.

Ebenfalls durch Umsatz im Bombenrohr. Nach einmaligem Umlösen aus wenig Wasser schwach rötliche, feine, verfilzte Nadelchen. Reinste Fraktionen haben den Smp. 280,5—281,5° unter Aufschäumen. Die Substanz ist in Wasser und Alkohol leicht löslich.

6. Strychnidin-chlor-benzylat.

Durch Erhitzen in überschüssigem Benzylchlorid, wobei für kurze Zeit Lösung, dann Trübung und rasche Krystallisation eintritt. Nach dem Erkalten verdünnt man mit etwas Äther und krystallisiert mit Tierkohle aus Wasser um. Grosse, farblose oder schwach rötliche Krystalle. Sie zerfallen beim Trocknen zu einem weissen Pulver. Smp. 292—293° (Vakuum) unter Aufschäumen. Die Substanz zeigt in Wasser und Alkohol gute Löslichkeit.

¹⁾ A. **301**, 314 (1898).

²⁾ Siehe H. M. *Wüest* und Mitarbeiter, *Helv.* **32**, 451 (1949).

³⁾ Verwendet man bei der Reduktion des Strychnins mit LiAlH_4 statt Äther Tetrahydrofuran als Lösungsmittel, so ist die Reduktion in viel kürzerer Zeit beendet.

7. Dihydrostrychnidin-A-chlormethylat.

Auf bekannte Weise aus dem Dihydrostrychnidin-A¹). Reinigung am einfachsten und mit geringen Substanzverlusten durch Verteilen zwischen Butanol und Wasser. Das Salz geht in das Butanol. Der Schmelzpunkt liegt über 320°. Spielend löslich in Alkohol und Wasser.

8. Dihydrostrychnidin-A-chlorbenzylat.

Durch Erhitzen von Dihydrostrychnidin mit Benzylchlorid. Die Reinigung erfolgt durch Verteilen zwischen Chloroform und Wasser. Nach Umkrystallisation der Rückstände der Chloroformauszüge aus Methanol-Äther erhält man fast farblose Krystalle vom Smp. 294–295° (Vakuum, Zersetzung) unter Aufschäumen. Das Salz löst sich leicht in Wasser und Alkohol.

9. Strychnin-chlormethylat.

Aus dem Jodid (in Benzol-Methanol) mittels AgCl. Schmelzpunkt nach Umkrystallisation aus Wasser 288,5–291° (Vakuum, Zersetzung) unter Aufschäumen. Feine Nadelchen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind.

10. Strychnin-chlorbenzylat.

Aus Wasser farblose Krystallkörner, die beim Trocknen in der Wärme rasch verwitern. Smp. 275,5° (Vakuum, Zersetzung) unter Aufschäumen.

Pharmakologische Prüfung auf Curarewirkung und Toxizität.

Die Prüfung auf die Curare-Wirksamkeit erfolgte am Frosch endolymphal (e. l.) und am Kaninchen durch intravenöse Injektion (i. v.) nach der Head-drop Methode. Alle Substanzen ausser dem Strychnidin-Jodmethylat waren gut wasserlöslich und nur für das letztere musste ein geringer Alkoholzusatz verwendet werden, der jedoch die Ergebnisse nicht störte.

Bei den Fröschen (*Rana esculenta*) wurden die Substanzen in den Bauchlymphsack injiziert und die geringste Menge sowie Zeit bestimmt, bis Rückenlage und reflexlose Lähmung eintraten. Bei einigen Stoffen konnte auch am isolierten Nerv-Muskelpräparat (*M. gastrocnemius*) eine Abnahme der galvanischen indirekten Reizbarkeit, mit Zunahme der Reizschwelle, bis auf 10fache Stromwerte gegenüber dem normalen Muskel beobachtet werden. Fast alle Tiere erholten sich völlig innerhalb 4 bis 18 Stunden. Die in dieser Beziehung leicht toxischen Stoffe sind mit (+) bezeichnet, was bis zu 10% getöteten Fröschen entspricht; + bedeutet stärker toxisch mit bis 25% toten Tieren. Es wurden im ganzen 300 Frösche mit einem mittleren Gewicht von 35–40 g verwendet, wovon 80 nur für gleichzeitig laufende Kontrollversuche mit den natürlichen Standardsubstanzen. Das von uns früher verwendete Intocostrin zeigte einen Anstieg im Laufe des Februars bis Juni von 2,5 auf 4,5 mg/kg, was durch die geringere Empfindlichkeit der Sommerfrösche bedingt ist. Als noch geeigneteren Standard führen wir jetzt das reine *d*-Tubocurarinchlorid ein. Alle bestimmten Froschdosen beziehen sich daher auf den Mai/Juni-Wert von 4,2 mg/kg Froschgewicht.

Die Kaninchenwerte wurden gleich wie früher²⁾ bestimmt. Sie sind weniger von Umweltseinflüssen abhängig als die Froschdosen und nicht mit der Jahreszeit wechselnd. Nur selten war bei einzelnen Tieren eine abnorme Reaktion wie Überempfindlichkeit mit raschem Tod, oder eine Unterempfindlichkeit festzustellen. In 100 Kaninchenversuchen konnten solche Tiere ohne weiteres ausgeschaltet werden. Das Gewicht betrug 2,3–4,5 kg, so dass die Prüfung in bezug auf Gewicht, Geschlecht und Rasse bei ganz verschiedenen Tieren erfolgte. Die angegebenen Letaldosen entsprechen den Werten, von welchen an ohne künstliche Atmung, mit tödlichem Ausgang zu rechnen ist. Die Grenze der möglichen Überdosierung bei künstlicher Beatmung wurde noch nicht

¹⁾ H. L. Holmes und R. Robinson, Soc. 1939, 608.

²⁾ P. Karrer und P. Waser, Helv. 32, 409 (1949).

festgestellt. Alle überlebenden Tiere erholten sich rasch und zeigten später, auch nach mehreren Versuchen, keine besonderen Veränderungen. Nur wenige Tiere nahmen an Gewicht ab; einzelne wurden auch schwerer. Die Art und Reihenfolge der Muskellähmungen war denjenigen analog, die durch die natürlichen Alkaloide hervorgerufen wurden. Die Ausnahmen sollen anderswo besprochen werden. Krämpfe wurden nie beobachtet.

Für die Toxizitätsprüfung verwendeten wir 200 weisse Mäuse mit einem Gewicht von 15–20 g. Die Injektion erfolgte subcutan (s. c.) am Rücken. Einzelne Tiere konnten 2–3mal gespritzt werden, nachdem sie sich während 1 bis 2 Wochen erholt hatten. Es wurden steigende Dosen verabreicht, bis sich Atemstörungen, Watschelgang, Seitenlage und Erstickungszeichen zeigten. Die angegebenen Werte entsprechen ungefähr der Letaldose bei 50% der Mäuse, wurden aber wegen der dafür zu kleinen Anzahl verwendeten Tiere nicht als diese, sondern als Dosis minima letalis angegeben. Wir haben eine minimale Überlebensdauer von 15 bis 24 Stunden für eine negative Bewertung gefordert.

Im Gesamten kann über die untersuchten Verbindungen gesagt werden, dass sich die Strychnidinverbindungen in bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen geeigneter erwiesen haben, als die Strychnin- oder Dihydrostrychnidin-derivate. Bei den Strychninsalzen ist noch eine gewisse Krampfbereitschaft bei den Fröschen zu beobachten, die besonders nach der eigentlichen Lähmung, also in der Erholungszeit, in einer auffälligen Steifheit der Extremitäten zum Ausdruck kommt. Dihydrostrychnidinverbindungen waren stärker toxisch und bewirkten bei Kaninchen oft Atemlähmung (wahrscheinlich zentral), bevor die Muskellähmung oder ein Head-drop deutlich vorhanden waren. Alle Chlorbenzylate zeigten bei den Fröschen neben einer gesteigerten Wirksamkeit stärkere Toxizität. Ein zu Vergleichszwecken geprüfetes Jodmethylat war ebenfalls stärker toxisch und viel weniger wirksam als das entsprechende Chlormethylat.

Weitere pharmakologische Eigenschaften werden später mitgeteilt.

Curare-Wirksamkeit verschiedener Strychnin-Alkaloide.

Alkaloid	Frosch, e.l. paralyt. Wirksamkeit mg/kg	Frosch Toxizi- tät	Kaninchen, i. v.		Maus, s. c. Toxizität Dos. min. let. mg/kg
			Head- drop mg/kg	Letal- dose mg/kg	
Strychnin-chlormethylat	40 ¹⁾	(+)	3,0	4,2	310 ³⁾
Strychnin-chlorbenzylat	33 ²⁾	+	2,0	2,8	200
Strychnidin-chlormethylat	8	—	0,8	1,4	35
Strychnidin-jodmethylat	19	(+)	2,0	2,9	140
Strychnidin-chloräthylat	10	—	0,45	0,6	10
Strychnidin-chlorpropylat	23	—	2,2	> 7,0	210
Strychnidin-chlorbutylat	14	—	1,2	1,9	140
Strychnidin-chlorbenzylat	21	+	0,9	1,3	60
Dihydrostrychnidin-chlormethylat	35	—	1,6	1,7	10
Dihydrostrychnidin-chlorbenzylat	28	+	1,4	2,3	65
Calebassen-Curare <i>Roche</i>	1,8	—	0,8	1,2	8,0
<i>d</i> -Tubocurarin-chlorid	4,2	—	0,15	0,16	1,2
Intocostin	4,5	—	0,16		
Tubarin	4,3	—	0,15		

²⁾ N-Benzylstrychnin — Br: 6–10 mg/kg.

³⁾ N-Methylstrychnin — Cl: 5 mg/kg. Werte 1–3 cit. aus *L. E. Craig*, Chem. Rev. **42**, 285 (1948).

Zusammenfassung.

Aus dem durch Reduktion von Strychnin mittels LiAlH_4 erhaltenen Strychnidin wurden das Chlormethylat, Chloräthylat, Chlor-n-propylat, Chlor-n-butylat und Chlorbenzylat dargestellt und auf ihre Curare-Wirkung geprüft. Mehrere dieser Verbindungen erwiesen sich als sehr stark Curare-wirksam. Vergleichsweise wurde auch die Curare-Wirkung von Dihydrostrychnidin- Δ -chlormethylat, Dihydrostrychnidin- Δ -chlor-benzylat, Strychnin-chlormethylat und Strychninchlor-benzylat untersucht.

Zürich, Chemisches Institut der Universität;
Basel, Bürgerspital.

309. Corchorotoxin, ein herzwirksamer Stoff aus Jute-Samen

von P. Karrer und P. Banerjea.

(20. X. 49.)

Aus Jutesamen, den Samen von *Corchorus capsularis*, isolierte *Nirmal Kumar Sen* zwei Verbindungen, die Corchorin¹⁾ und Corchoritin²⁾ genannt wurden. Beide schmecken sehr bitter und besitzen ähnliche Wirkung auf das Herz wie die Verbindungen der Digitalisgruppe. Darauf ist es wohl zurückzuführen, dass Extrakte aus Juteblättern und andern Teilen der Jutepflanze in Bengalen medizinische Anwendung finden³⁾.

Corchorin¹⁾ wurde als eine farblose, krystallisierte Substanz beschrieben, die bei 174–175° schmilzt, die Bruttoformel $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_8$ besitzt, rechtsdrehend ist ($[\alpha]_{\text{D}} = +33,4^\circ$) und eine ungesättigte β, γ -Lactongruppe enthält. Durch saure Hydrolyse liess es sich in Zucker (Glucose?) und das Aglykon Corchogenin¹⁾ spalten, für welches die Summenformel $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$ in Vorschlag gebracht wurde. Corchogenin schmilzt bei 112–114°, ist in Wasser, NaHCO_3 - und Na_2CO_3 -Lösung unlöslich, wird dagegen von Natronlauge in Lösung gebracht. Es reduziert in der Hitze ammoniakalische Silbernitratlösung, gibt in alkoholischer Lösung mit Eisen(III)-chlorid Gelbfärbung, während es in Chloroform mit Essigsäureanhydrid und konz. Schwefelsäure eine blaue Farbreaktion hervorruft. Ein Acetyl- oder Benzoyl-derivat liess sich aus ihm nicht herstellen, während aus dem Glucosid Corchorin ein Pentacetyl-Derivat gewonnen werden konnte.

¹⁾ J. Indian Chem. Soc. **7**, 83, 905 (1930).

²⁾ J. Indian Chem. Soc. **8**, 651 (1931).

³⁾ N. K. Sen und Nagendra Nath Das, Indian J. of Physiol. **2**, 1 (1948).