

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Band: 3 (1947-1948)

Heft: 1

Artikel: Der Einfluss der Glykosidifizierung auf die Wirkung von Alkaloiden

Autor: Casparis, P.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-306881>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 19.10.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Der Einfluß der Glykosidifizierung auf die Wirkung von Alkaloiden

Von P. Casparis, Bern

Man hat vielfach festgestellt, daß Glykoside mit besonderer physiologischer Wirkung bei Abspaltung von Zucker eine Wirkungseinbuße erleiden. Dies ist ja auch der Grund, weshalb man bei glykosidführenden Drogen oft durch Stabilisation die glykosidspaltende Wirkung von Fermenten zu eliminieren sucht oder weshalb man von solchen Einflüssen losgelöste Reinglykoside verwendet. Diese Wirkungsabnahme kann umgekehrt so interpretiert werden, daß zum mindesten in manchen Fällen die Wirkung einer zuckerfreien Substanz, eines Aglykon, durch Bindung an Zucker, d. h. durch Glykosidifizierung, verstärkt oder modifiziert oder überhaupt erst erzielt werden kann.

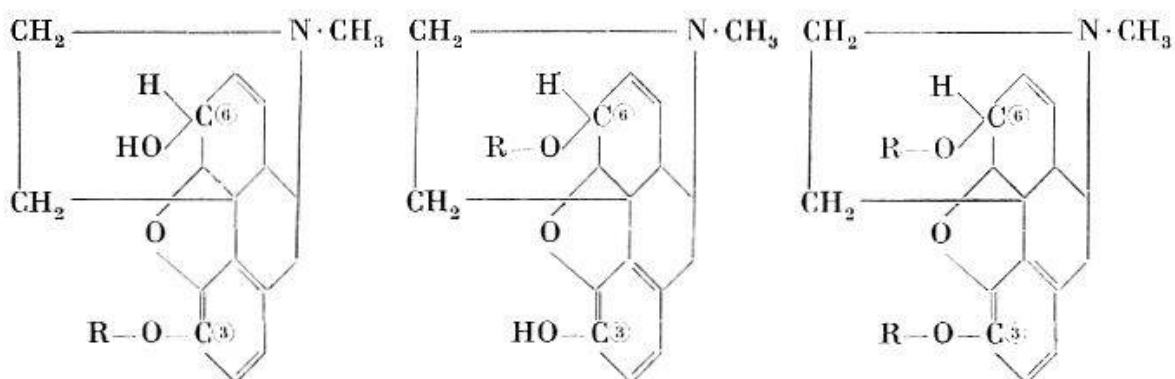
Die Frage, wie denn eine Glykosidifizierung die biologische Wirkung von an und für sich schon stark wirkenden Stoffen, wie es z. B. die Alkaloide sind, zu beeinflussen vermag, liegt nahe und ist auch schon öfters gestellt worden. Erfahrungen mit Naturstoffen können hier nicht wie bei anderen Glykosiden herangezogen werden, weil Alkaloidglykoside in der Natur nur selten und in Verbindungen vorkommen, die sich bis dahin als physiologisch wenig interessant erwiesen haben. Daher ist man für das Studium der Frage, inwieweit eine Glykosidifizierung die Wirkung eines Alkaloides beeinflusse, auf synthetische Glykoside angewiesen. Solche sind natürlich nur herstellbar mit Alkaloiden, welche die Voraussetzung zur Glykosidbildung erfüllen, also beispielsweise eine Hydroxylgruppe besitzen. In der Literatur sind einige wenige solcher synthetischer Glycoalkaloide beschrieben, so von *Mannich* jenes des Morphins, von *Karrer* ein solches des Dihydrocupreins, von *Lemette* und *Polonovski* solche des Chinins, Atropins und Hyoscyamins. In allen diesen Fällen handelt es sich um das Glykosid der *d*-Glukose. Die Wirkung wird im allgemeinen als von jener des nicht an Zucker gebundenen Alkaloids als nicht verschieden beschrieben. Wenn wir es trotz dieser Befunde unternommen haben, solche Alkaloidglykoside auf breiterer Basis zu studieren, so geschah dies vor allem aus zwei Gründen:

1. Frühere Autoren notieren im allgemeinen lediglich kurz die gleich-

artige Wirkung, sagen aber nichts aus über mögliche quantitative Unterschiede. Diese aber können gegebenenfalls beträchtlich und interessant sein.

2. Andere Zucker als *d*-Glukose sind wie erwähnt nicht untersucht worden. Es läßt sich aber denken, daß der Einfluß der Zuckerart auf die Wirkung erheblich sein kann, wie man dies ja vor allem von den herzaktiven Glykosiden her kennt.

Wir haben zunächst die Verhältnisse am Morphin zu studieren begonnen, das infolge seiner beiden verschiedenartigen Hydroxyle besonders interessant ist. Es sind die nachfolgenden drei Typen von Morphin-glykosiden denkbar:



Morphin-3-glykosid (I)

Morphin-6-glykosid (II)

Morphin-3, 6-glykosid (III)

(R = Zuckerrest)

Leicht zugänglich sind die Morphin-3-glykoside, von denen *Mannich* bereits das Glukosid hergestellt hat. Mit *Béchert* bereiteten wir außer diesem das Galaktosid, Laktosid, Maltosid, Cellobiosid und ein Azetylderivat des Cellobiosidoglukosids. Von diesen wurden die ersteren drei im pharmakologischen Laboratorium der Firma Dr. A. Wander A.G. in Bern von *Leinzinger* geprüft und mit dem Morphin verglichen. Die in Serienversuchen an weißen Mäusen durchgeführte Untersuchung erstreckte sich zunächst auf die Bestimmung der analgetischen Wirkung. Hierfür wurde die mechanische Reizung mit der Gefäßklemme an der Schwanzwurzel nach *Haffner* und zudem die thermische Reizung mit dem abgestuften Wärmereiz nach *Woolfe* und *Macdonald* gewählt. Dazu wurden Toxizitätsbestimmungen an Mäusen und Ratten und Ausscheidungsbestimmungen an Meerschweinchen durchgeführt. Weiterhin wurde auf das für Morphin-derivate charakteristische Schwanzphänomen nach *Straub* und auf die eingetretenen Schädigungen der Tiere geachtet.

Die von *Leinzinger* erhaltenen Resultate sind in mehrfacher Hinsicht interessant und lassen sich kurz etwa folgendermaßen zusammenfassen:

Die analgetische Wirkung des Morphins wird durch dessen Glykosidifizierung in Stellung 3 im Mäuseversuch ganz erheblich herabgesetzt,

auch wenn berücksichtigt wird, daß das Morphinmolekül gewissermaßen durch den Zuckeranteil verdünnt wird. Dementsprechend bedarf es zur Erzielung der Analgesie so beträchtlicher Mengen Glykosid, daß dieses, bezogen auf die darin enthaltene Morphinmenge, ein Mehrfaches jener enthalten muß, die zur Erreichung des analgetischen Effektes nötig ist. Der Eintritt der Analgesie ist zudem gegenüber Morphin auffallend, oft um Stunden, verzögert. Die *dosis analgetica* nähert sich außerdem der *dosis toxica* oder deckt sich mit ihr. Während bei der Maus die letale Morphindosis bei 0,2–0,4 mg/g liegt, genügen z. B. vom Morphinglykosid 1,5 mg/g, entsprechend einem Gehalt an Morphin von 0,93 mg/g noch nicht, um 100% der Versuchstiere zu töten. Die untersuchten 3 Glykoside, 2 Monosaccharid- und ein Disaccharidglykosid, zeigten in ihrer analgetischen Wirkung und der letalen Dosis keine wesentlichen Unterschiede. Bei Ausscheidungsversuchen an Meerschweinchen konnte *Leinzinger* noch 33% des subdorsal verabreichten Morphinglykosides im Harn wieder finden. Er schließt daraus, wie auch aus der Tatsache, daß bei oraler Darreichung, bei der auf dem Verdauungswege eine Glykosidhydrolyse am raschesten zu erwarten wäre, ein dem abgespaltenen Morphin entsprechender rascherer Effekt nicht eintritt, daß entgegen der bisher für das Morphinglykosid und Alkaloidglykoside überhaupt geltenden Auffassung, wonach diese leicht im Organismus hydrolysiert werden, zum mindesten die geprüften Morphinglykoside im Körper nicht oder kaum einer Spaltung unterliegen. Ihre Wirkung ist also eine solche des Glykosidmoleküls und keine solche der Spaltprodukte.

Es versteht sich, daß aus diesen Befunden am Tier um so weniger auf die Wirkung am Menschen geschlossen werden kann, als bekanntlich gerade Morphinderivate in dieser Beziehung sehr unterschiedlich wirken. Für diese Morphin-3-glykoside ist aber nach den bisherigen Ergebnissen doch kaum damit zu rechnen, daß sie therapeutische Bedeutung erlangen können. Da in ihnen die aktive Phenolhydroxylgruppe durch den Zuckertest blockiert ist, wird es interessant sein, die isomeren Morphin-6-glykoside damit zu vergleichen. Der Zugang zu solchen ist umständlicher als jener zu den bisher besprochenen, weil zuerst die Phenolgruppe abgedeckt werden muß. Als Zwischenprodukt haben wir zunächst den 6-Tetraacetylglykosido-morphin-3-benzoyl-ester prüfen lassen, da wir vorerst bei seiner Verseifung nur amorphe, veränderliche Produkte erhielten. Es ist vor kurzem *Sprecher* in unserem Institut aber gelungen, auch das Morphin-6-glukosid kristallin zu erhalten. Die Prüfung des genannten Acetylbenzoylestere verdanken wir ebenfalls *Leinzinger*. Bei analoger Methodik wie bei den Morphin-3-glykosiden zeigte dieses Präparat, das einen Morphingehalt von rund 40% hat, bei subkutaner

Verabreichung mit 0,02 mg/g Maus die günstigste Dosis bei maximaler Wirksamkeit und ohne Zeichen von Schädigung. Die gleiche orale Dosis ist unwirksam. Die mittlere letale Dosis liegt 10mal höher.

Das Präparat zeigt also ein dem Morphin viel ähnlicheres Verhalten als die Morphin-3-glykoside. Mit den letzteren besitzt es die Eigenschaft, daß die Wirkung wesentlich später eintritt als beim Morphin. Ein abschließendes Urteil läßt sich indessen erst fällen, wenn an Stelle dieses Esters das reine Morphin-6-glukosid geprüft wird.

Die bisherigen Ergebnisse unserer Untersuchungen haben uns gezeigt, daß man die von *Fränkel* in seinem bekannten Werk über die Arzneimittelsynthese den damaligen Erfahrungen entsprechende Formulierung, wonach die Glykoside von Basen oder Alkaloiden gleich oder schwächer wirksam sind als die Aglykone, nur bedingt akzeptieren kann. Sie haben uns veranlaßt, weitere Erfahrungen an anderen Alkaloidglykosiden zu sammeln. An solchen sind bisher in unserem Institut einige Codeinglykoside von *Kühni* hergestellt worden, das Dihydromorphinonglukosid von *Burkhard* und ein Apomorphinglukosid von *Sprecher*. Erstere beide sind in ihrer Konstitution klar, da nur eine Haftstelle für den Zucker möglich ist. Beim Apomorphin mit seinen 2 phenolischen Hydroxylen können wir noch nicht sagen, wo der Zucker sitzt. Über die biologische Prüfung, die ebenfalls im pharmakologischen Institut der Firma Wander durchgeführt wird, läßt sich heute lediglich sagen, daß bei den Kodeinglykosiden die bei den Morphin-3-glykosiden gemachte Feststellung, wonach kein wesentlicher Unterschied zwischen einem Mono- und einem Disaccharidglykosid vorliegt, bestätigt wird. Dies läßt für weitere Untersuchungen eine Vereinfachung des Problems erhoffen, indem zukünftig jeweils von einem Alkaloid nur ein Glykosid hergestellt und geprüft werden muß. Indessen möchten wir uns in dieser Frage ein abschließendes Urteil noch vorbehalten.

Zusammenfassung

Der Vortragende hat mit seinen Mitarbeitern verschiedene Glykoside des Morphins, Codeins, Dihydromorphinons und Apomorphins hergestellt. Von diesen wurden solche des Morphins und Codeins pharmakologisch untersucht. Bei der Prüfung an der Maus erscheint der analgetische Effekt der Morphin-3-glukoside stark vermindert, während ein Derivat eines Morphin-6-glykosides eine dem Morphin ähnliche Wirkung zeigt. Die Art des Zuckers scheint in diesen Alkaloidglykosiden ohne wesentlichen Einfluß auf die Wirkung zu sein. Ausscheidungsversuche mit Morphinglukosid an Meerschweinchen zeigen, daß diese Glykoside entgegen bisheriger Auffassung im Körper kaum gespalten werden, indem ein beträchtlicher Teil unverändert im Harn wiederzufinden ist.

Résumé

Le rapporteur a préparé avec ses collaborateurs différents glycosides de la morphine, de la codéine, de la dihydromorphinone et de l'apomorphine. Il a procédé à des recherches pharmacologiques avec ceux de la morphine et de la codéine. Chez la souris, l'effet analgésique du glycoside de la morphine en position 3 paraît fortement diminué, tandis qu'un dérivé glycosidique d'une morphine en position 6 montre une action analogue à celle de la morphine. La nature du sucre, dans ces gluco-alcaloïdes, ne paraît pas avoir une importance sur l'activité. Chez le cobaye, des essais sur l'élimination des glycosides de la morphine montrent que, contrairement à la conception admise, ils sont à peine dégradés dans l'organisme, tandis qu'une quantité importante, non modifiée, se retrouve dans l'urine.

Riassunto

L'A. e i suoi collaboratori hanno preparato diversi glucosidi della morfina, della codeina, della diidromorfina e dell'apomorfina. Si è fatto lo studio delle proprietà farmacologiche di quelli della morfina e della codeina. L'effetto analgetico sul topo del glucoside della morfina sostituita in posizione 3, è fortemente diminuito, mentre un glucoside della morfina sostituita in posizione 6 dimostra un'azione analoga a quella della morfina. La specie di zucchero non sembra influire sull'azione di questi glucosidi degli alcaloidi. Prove di eliminazione, eseguite con i glucosidi della morfina nelle cavie mostrano che, contrariamente a quello che si ammetteva fin'ora, essi sono scissi in piccola quantità nell'organismo, dato che una notevole parte di essi si ritrova tale e quale nell'urina.

Summary

The lecturer and his co-workers have prepared different glycosides of morphine, codeine, dihydromorphinone and apomorphine. Of these, the morphine and codeine derivatives have been pharmacologically investigated. From tests on the mouse it appeared that the analgetic effect of morphine-3-glycoside is very much reduced, whereas a derivative of a morphine-6-glycoside showed a similar action to morphine. The type of sugar in these alkaloidal glycosides appeared to be without marked influence on the activity. Excretion experiments with morphine glycoside on guinea pigs showed that, contrary to previous ideas, this glycoside is scarcely split at all in the body since a considerable portion can be recovered unchanged from the urine.