

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

**Band:** 22 (1966)

**Artikel:** Chemie des Calebassencurare

**Autor:** Schmid, H.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307656>

### **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>**

CHEMISCHER TEIL  
PARTIE CHIMIQUE  
CHEMICAL PART

DK: 615.785.3:547

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

**Chemie des Calebassencurare**

H. SCHMID, Zürich

In seinem Vortrag hat Herr Professor KARRER bereits auf die komplexe Zusammensetzung des Calebassencurare bzw. der Extrakte aus südamerikanischen Strychnaceen, den Quellen des Pfeilgiftes, hingewiesen. Diese und eine weitere Eigenschaft erschweren die Auftrennung: die bereits erwähnte quartäre Natur der Alkaloide. In Form ihrer einfachen Salze, wie der Chloride, Sulfate usw., sind sie gut löslich in Wasser und niederen Alkoholen, schwer löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, d. h. sie verhalten sich ähnlich wie ihre Begleitstoffe, die anorganischen Salze, Pflanzensäuren, pflanzliche Aminosäuren und Peptide. Tatsächlich sind bis 1937 alle Versuche, reine Alkaloide aus Calebassencurare zu isolieren, fehlgeschlagen. In diesem Jahr gelang es HEINRICH WIELAND und seinen Mitarbeitern, die ersten aktiven Kristallisate zu erhalten. WIELAND hatte nämlich gefunden, daß die Salze der quartären Alkaloide mit der komplexen Reineckesäure,  $H[Cr(NH_3)_2(SCN)_4]$ , die Reineckate, unlöslich in Wasser, löslich hingegen in Aceton sind. Durch Chromatographie der Reineckate am Adsorptionsmittel  $Al_2O_3$  mit Aceton als Lösungsmittel, gefolgt von Umwandlung der Reineckate in die Chloride, wurden zum ersten Mal die Alkaloide C-Curarin, C-Toxiferin und andere in reiner Form<sup>1</sup> gewonnen. Die Trennleistung der Reineckatchromatographie ist aber aus verschiedenen Gründen relativ bescheiden. Als wesentlich leistungsfähiger erwies sich die sogenannte Verteilungschromatographie der vorgereinigten Alkaloidchloride an großen Cellulosekolonnen, wobei in Kombination mit Papier- und Dünnschichtchromatographie eine gute, wenn auch sehr mühevollte Auftrennung des Calebassencurare möglich wurde. Bei den Nebenalkaloiden betrug die Anreicherungsrate oft mehr als eine Million. Der Erfolg der geschilderten Trennverfahren hing an einer scheinbaren Kleinigkeit, nämlich einem Farbreagens, das mit den einzelnen Alkaloiden charakteristische, zur Differenzierung geeignete Farb- und Verblässungsreaktionen gibt. Wir fanden im schwefelsauren Cer(IV)-sulfat ein solches Reagens.

Abb. 1 stellt ein zweidimensionales Papierchromatogramm eines Calebassencurare dar; die einzelnen Flecken hat man durch Ansprühen mit dem

<sup>1</sup> Die im Curare vorkommenden Alkaloide werden häufig mit dem Präfix «C» gekennzeichnet.

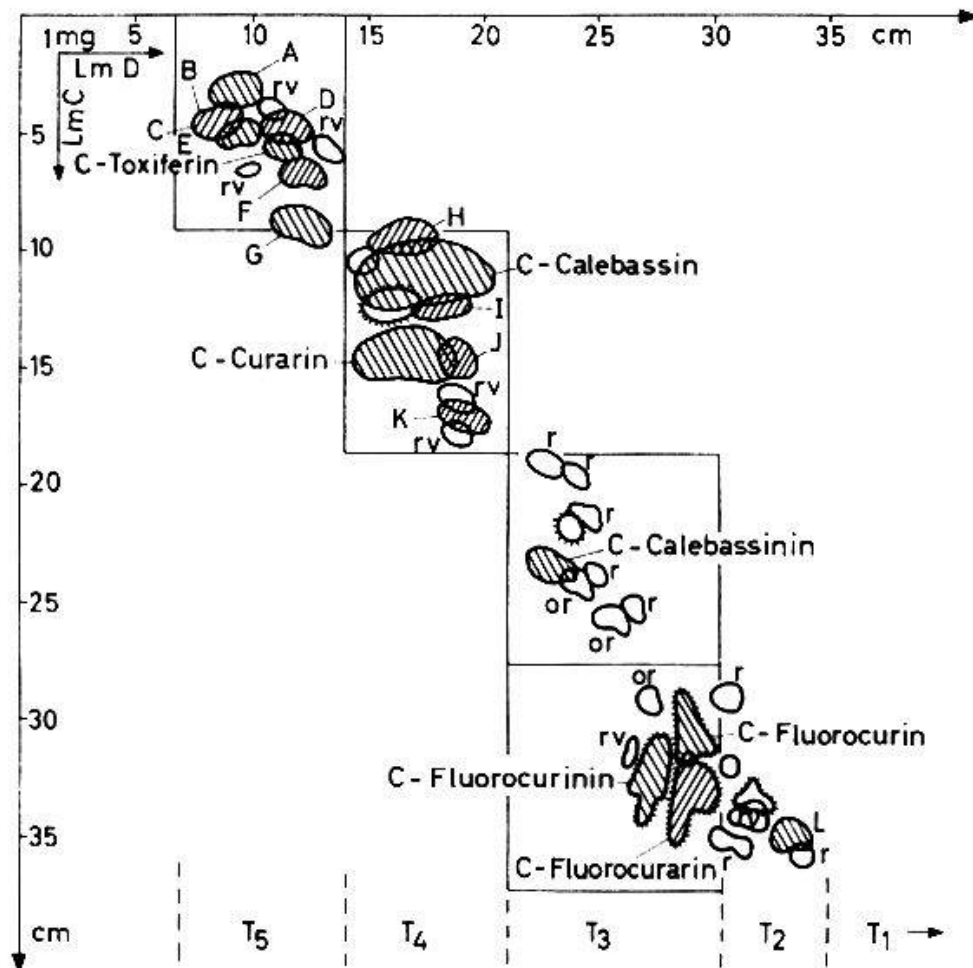


Abb. 1. Zweidimensionales Papierchromatogramm von 1 mg gereinigter Chloride aus Calebassencurare. LmC = wassergesättigtes Methyläthylketon mit 1-3% Methanol. LmD = Essigester-Pyridin-Wasser = 7,5:2,3:1,65 (Volumenteile). Die einzelnen Flecken wurden durch Ansprühen mit Cer(IV)-sulfat- bzw. mit Jodlösung kenntlich gemacht. uv = Fluoreszenz im UV. r = rote, bv = blauviolette, rv = rotviolette, or = orange Cer(IV)-sulfat-Reaktion. C-Calebassinin ließ sich nur durch Besprühen mit Jodlösung nachweisen. Die schraffierten Flecken repräsentieren isolierte Alkaloide. Die Cer(IV)-sulfat-Farbreaktionen der wichtigsten von ihnen sind nachstehend angeführt: C-Toxiferin und C-Alkaloid K (= Dihydrotoxiferin): violett → farblos; C-Alkaloid A und C-Calebassin: blauviolett → gelborange; C-Alkaloid E und C-Curarin: blau → farblos.

Cer(IV)-sulfat-Reagens sichtbar gemacht. Das Bild ist typisch. Jeder Fleck entspricht einem Alkaloid.

In Abb. 2 ist der vom Zürcher Laboratorium eingeführte Trennungsgang wiedergegeben. Mit dessen Hilfe ist es gelungen, bisher über ein halbes Hundert verschiedener Calebassen- und Strychnosalkaloide in reiner Form zu isolieren, manche von ihnen allerdings nur in äußerst kleinen Mengen. Es war jedesmal ein den Experimentator tief befriedigendes Erlebnis, die ersten Kristalle eines neuen Reinalkaloids zu sehen. Das Trennschema hat sich so gut bewährt, daß es heute auch zur Isolierung anderer quartärer Alkaloide aus verschiedenen pflanzlichen Materialien mit Erfolg angewendet wird.

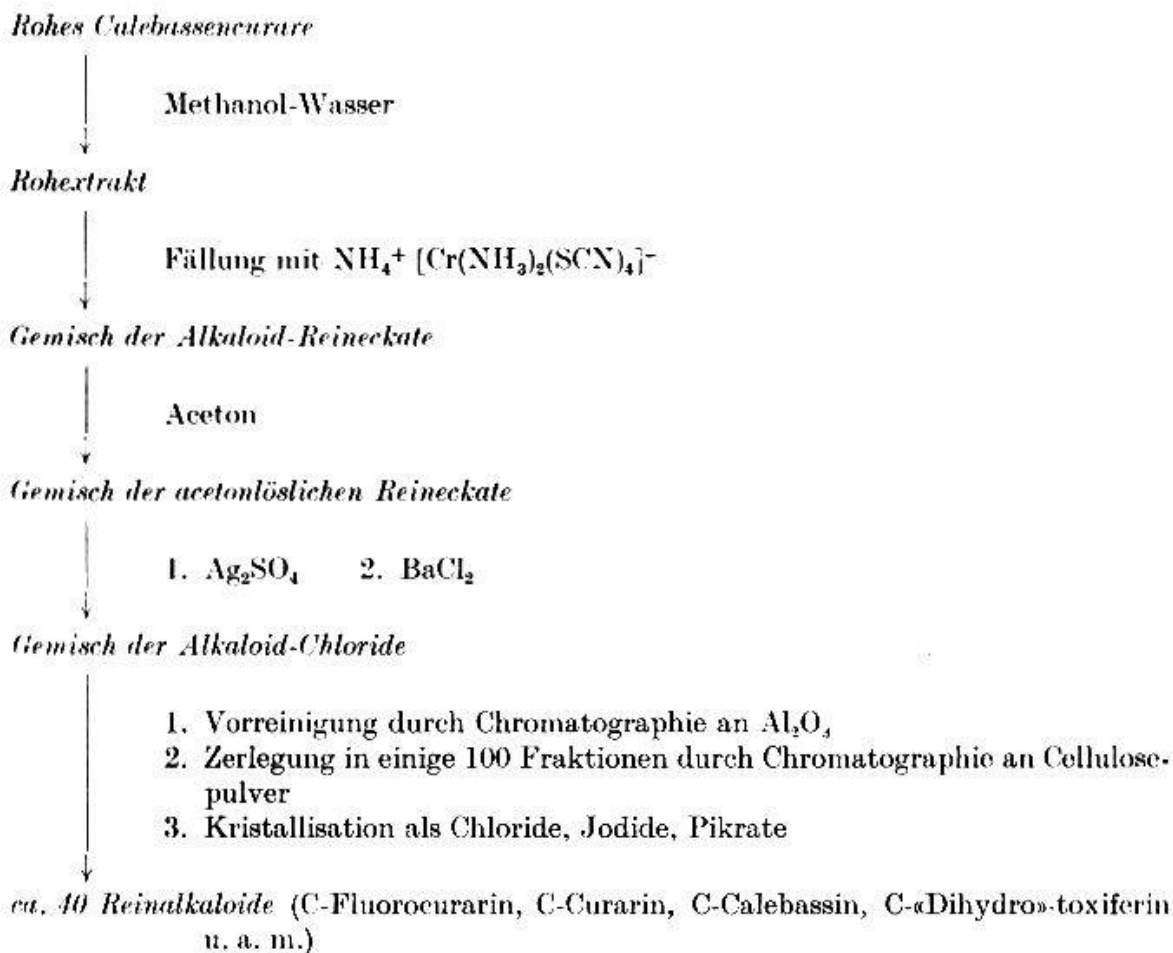


Abb. 2.

Die ersten chemischen sowie die ultraviolett- und infrarotspektroskopischen Untersuchungen wiesen darauf hin, daß es sich bei den Calebassenalkaloiden um Indolalkaloide im weitesten Sinn handelt. Manche Alkaloide enthalten demnach einen reinen Indolchromophor, wie er etwa in der Aminosäure Tryptophan vorkommt, andere einen Dihydro-indolchromophor usw. Die Farbe im Cersulfat-Test wird in erster Linie durch diesen Chromophor bestimmt. Auf Grund dieser Eigenschaften war bereits eine erste Gruppierung der Alkaloide möglich. Mit der zunehmenden Zahl isolierter Reinalkaloide wurde klar, daß sich die Alkaloide noch andersartig gruppieren lassen, nämlich in solche, die sich durch eine relativ hohe Beweglichkeit in den Papierchromatogrammen, dafür aber keine oder eine sehr kleine Curareaktivität zu erkennen geben, und andere, bei denen geringe Beweglichkeit mit hoher Curareaktivität verbunden ist.

Eine andere Art der Gruppierung schließlich basiert auf den Bruttoformeln. Deren Bestimmung durch die klassischen Analysenverfahren war aber sehr schwierig und zum Teil unsicher. Bis vor wenigen Jahren haben alle Bearbeiter für die Calebassenalkaloide  $\text{C}_{20}$ -Formeln mit 2 Stickstoffatomen diskutiert. Das eine Stickstoffatom, als N(a) bezeichnet, ist schwach basisch und Bestandteil des indolischen Chromophors. Das andere, N(b), repräsentiert das basische quartäre Zentrum. Allmählich tauchten aber

Zweifel an der allgemeinen Gültigkeit der  $C_{19}$ - $C_{20}$ -Formeln auf. In Zürich wurde dann ein Mikrottest, der sogenannte «partielle Quartärisierungstest», ausgearbeitet, der erlaubte, die Molekulargröße zu bestimmen. Dieser Test war für die Entwicklung der Calebassencurarechemie entscheidend, indem sich zeigte, daß die rasch wandernden, nicht oder schwach curareaktiven Alkaloide tatsächlich  $C_{19}$ - $C_{20}$ -Formeln besitzen, daß den hochaktiven Alkaloiden mit geringer Mobilität in den Papierchromatogrammen aber «dimere»  $C_{40}$ -Formeln mit je zwei N(a)- und N(b)-Atomen zukommen. Es sind also die Alkaloide dieser zweiten Gruppe, die uns besonders interessieren.

### $C_{40}$ -Alkaloid – Familien

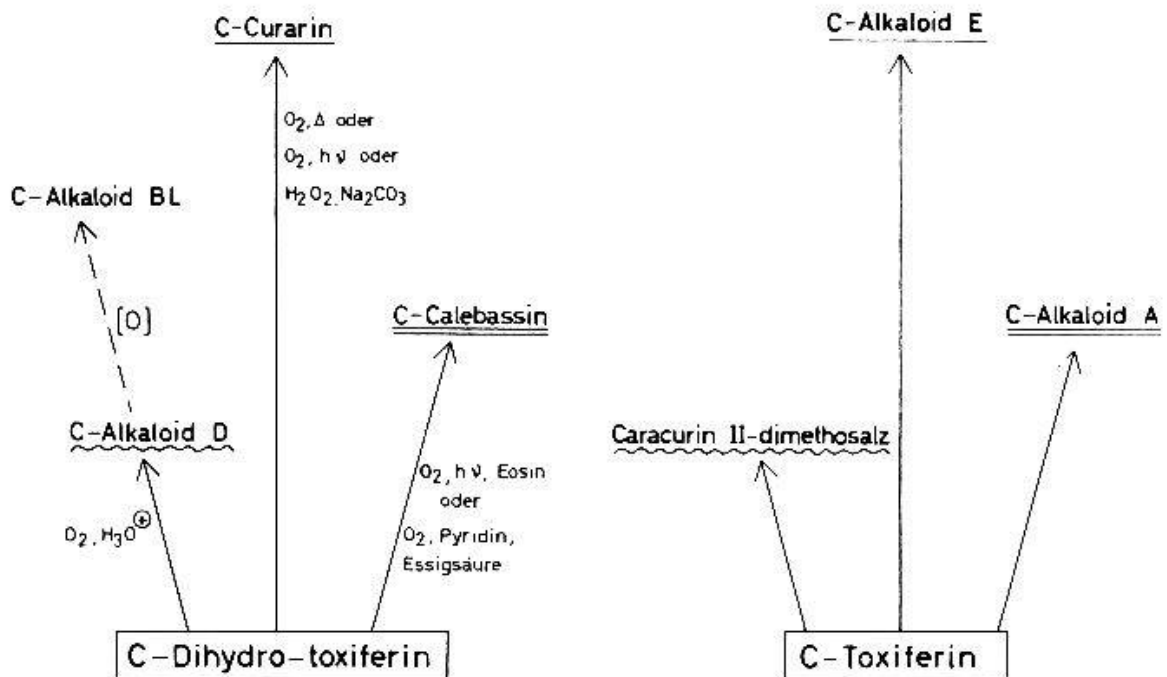
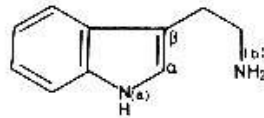


Abb. 3.

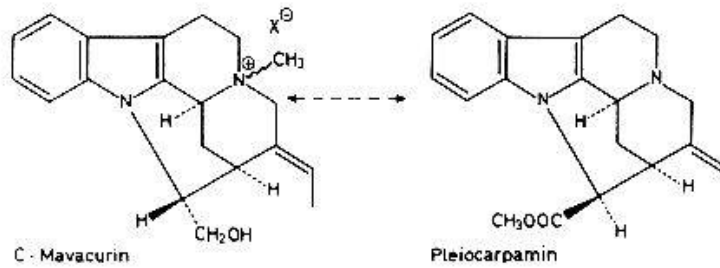
Im Zuge der chemischen Strukturaufklärungen hat man Verknüpfungen zwischen verschiedenen Alkaloiden herstellen können. Ohne diese Korrelationen wäre die Curarechemie wohl noch lange nicht so weit fortgeschritten. Solche oxydative Verknüpfungen haben z. B. innerhalb der dimeren Reihe zur Auffindung von Alkaloidfamilien geführt (Abb. 3). Vom Stammalkaloid C-Dihydro-toxiferin erhält man in vitro die auch im Calebassencurare vorkommenden Alkaloide C-Alkaloid D, C-Curarin, C-Calebassin. Mitglieder der C-Toxiferin-Familie sind die Alkaloide Dimethocaracurin-II, C-Alkaloid E und C-Alkaloid A. Die einzelnen Glieder der zwei Familien entsprechen einander in bezug auf Ultraviolett- und Infrarotspektren und Farbreaktionen weitgehend, d. h. sie müssen sich jeweils nur in den horizontalen Strukturmerkmalen unterscheiden. Der Unterschied zwischen der Dihydro-toxiferin- und der Toxiferinfamilie besteht im wesentlichen – wie wir noch

Klassen von Alkaloiden aus Curare und Strychnos Arten



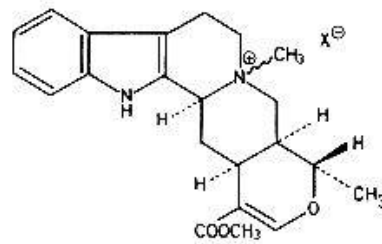
Tryptamin

Monomere Alkaloide vom  $\alpha$ -Typus:



C - Mavacurin

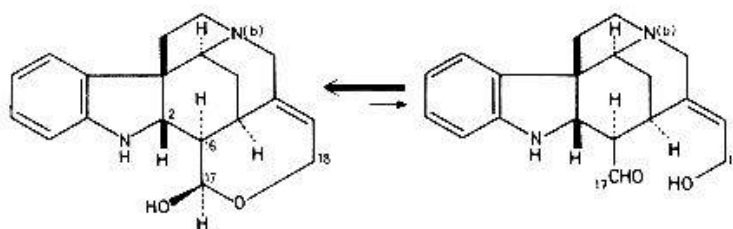
Pleiocarpamin



Melinonin A

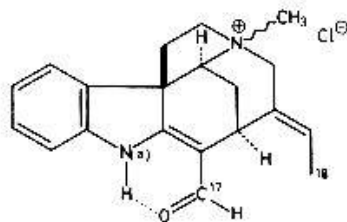
Abb. 4 a.

Monomere Alkaloide vom  $\beta$ -Typus:



Wieland - Gumlich - aldehyd

N (b) - Metho - caracurin - VII:  $\text{N}^{\oplus}(\text{b})\text{CH}_3$



C - Fluorocurarin

Abb. 4 b.

sehen werden – darin, daß die Alkaloide der letzteren in den Seitenketten zwei OH-Gruppen enthalten, die bei den Gliedern der Dihydrotoxiferinfamilie fehlen.

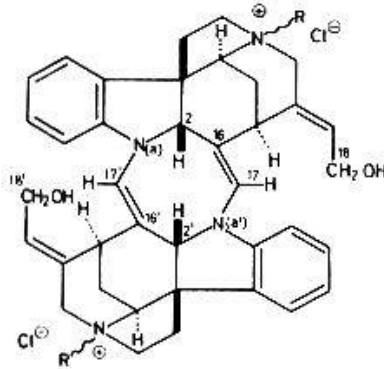
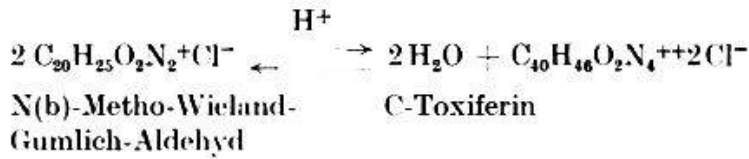
Daneben existiert noch eine Familie, die zwischen der Dihydrotoxiferin- und der Toxiferinfamilie steht.

Wir wollen nun kurz auf die Chemie der Alkaloide eingehen (Abb. 4). Es ist klar, daß die Strukturaufklärung von  $C_{20}$ -Alkaloiden einfacher ist als von dimeren  $C_{40}$ -Basen. Diese analytischen Arbeiten waren meistens durch den Mangel an Material erschwert; besondere Mikromethoden, z. B. zur Ermittlung der Natur von Seitenketten, mußten entwickelt werden; sie haben inzwischen allgemeine Anwendung in der Naturstoffchemie gefunden. Von ganz großer Bedeutung waren und sind ferner die modernen spektroskopischen Methoden, neben den erwähnten vor allem auch die Protonenresonanz- und die Massenspektroskopie sowie in vereinzelt Fällen auch die Röntgenspektroskopie.

Die monomeren Alkaloide leiten sich von Indolalkaloiden des sogenannten  $\alpha$ -Typus und des  $\beta$ -Typus ab. Beide Alkaloidtypen sind aus Tryptamin (aus Tryptophan) und einer  $C_9$ - $C_{10}$ -Einheit zusammengesetzt, die – wie neueste Forschungen ergeben haben – aus 2 Mevalonsäure-Bausteinen konstruiert, d. h. isoprenoiden Ursprungs ist. Diese  $C_9$ - $C_{10}$ -Einheit ist bei den  $\alpha$ -Alkaloiden mit der  $\alpha$ -Stellung, bei den  $\beta$ -Alkaloiden mit der  $\beta$ -Stellung des Indolkerns verknüpft. Ein Vertreter der  $\alpha$ -Alkaloide wurde im Mavacurin schon früher erwähnt. Seine Konstitutionsformel konnte mit dem uns zur Verfügung stehenden Material seinerzeit nicht vollständig aufgeklärt werden. Ein in größerer Menge aus der afrikanischen Apocynacee *Pleiocarpa mutica* isoliertes Alkaloid, das Pleiocarpamin, ließ sich kürzlich über verschiedene Zwischenstufen mit dem Mavacurin korrelieren und damit die Struktur des letzteren sicherstellen. Ein anderer Vertreter ist das Melinonin A aus *Str. melinoniana*. Alle Alkaloide vom  $\beta$ -Typ stammen vom sogenannten Wieland-Gumlich-Aldehyd  $C_{19}H_{22}O_2N_2$  bzw. seiner am N(b) methylierten Form  $C_{20}H_{25}O_2N_2^+$  ab (die als N(b)-Methocaracurin VII auch natürlich vorkommt). Erwähnt sei hier noch das im Ultraviolettlcht fluoreszierende C-Fluorocurarin.

Der Wieland-Gumlich-Aldehyd nimmt nun eine eigentliche Schlüsselstellung in der Curarechemie ein. Sein Kohlenstoffatom 17 steht auf der Oxydationsstufe eines Aldehyds. Wie bei Glukose das aldehydische C-Atom 1 ist auch im Wieland-Gumlich-Aldehyd das aldehydische Zentrum nicht frei (rechte Formel), sondern durch Hemiacetalbildung mit der benachbarten Hydroxylgruppe an C-18 maskiert (linke Formel). Zwei am N(b) methylierte, quartäre Molekeln von Wieland-Gumlich-Aldehyd können nun so miteinander verbunden werden, daß das basische N(a)-Atom der einen Molekel mit dem aldehydischen Zentrum 17 der zweiten Molekel unter Wasserabspaltung und vice versa reagiert. Diese doppelte Kondensationsreaktion wird durch Säure katalysiert und führt zu einem dimeren Alkaloid mit einem

doppelt ungesättigten zentralen achtgliedrigen Ring (Abb. 5), dem außerordentlich stark wirksamen Curarealkaloid C-Toxiferin, entsprechend der Gleichung:



C - Toxiferin: R = - CH<sub>3</sub>  
 Alloferin : R = - CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>

Abb. 5.

Haftet am N(b) statt Methyl ein Allylrest, so resultiert bei der Dimerisation das Alloferin. Alle dimeren Curarealkaloide leiten sich vom Wieland-Gumlich-Aldehyd ab. Dimere mit einer  $\beta$ - und einer  $\alpha$ -Hälfte oder zwei  $\alpha$ -Hälften sind im Calebassencurare, bisher wenigstens, nicht angetroffen worden.

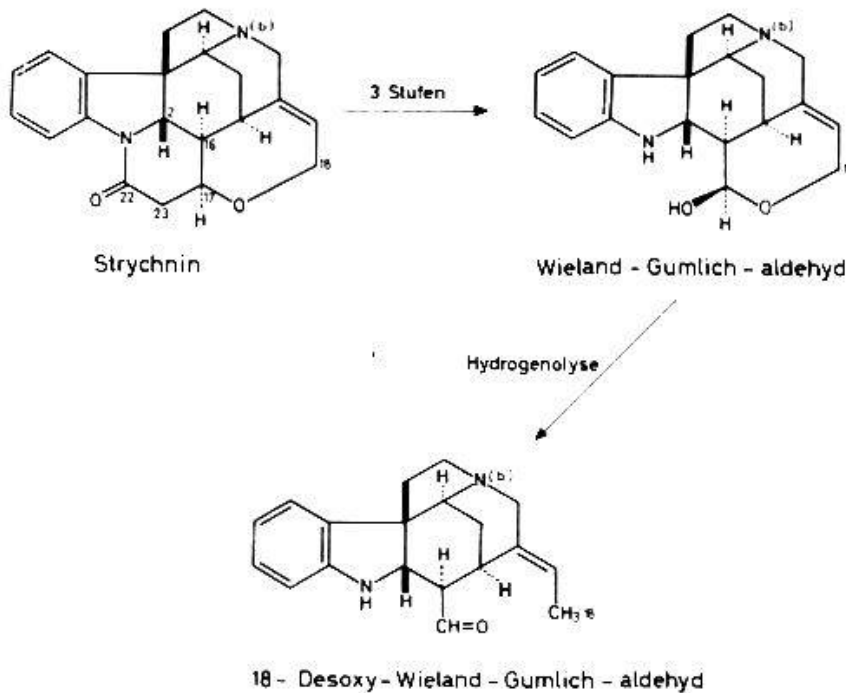


Abb. 6.



Der Wieland-Gumlich-Aldehyd ist recht kompliziert gebaut, und seine Totalsynthese wäre schwierig. Der Stoff wurde vor etwa 30 Jahren von H. WIELAND als Abbauprodukt des Strychnins, des leicht zugänglichen Hauptalkaloids von asiatischen und afrikanischen Strychnaceen, erhalten (Abb. 6). In den südamerikanischen Strychnaceen kommt das Alkaloid nicht vor. Bei diesem Abbau werden aus der Strychninmolekel die beiden «Extra»-C-Atome 22 und 23 – deren biosynthetische Quelle die Essigsäure ist – entfernt. Die in jüngster Zeit vorgenommene Klärung des Abbaumechanismus hat zu einer starken Erhöhung der Ausbeute an Wieland-Gumlich-Aldehyd geführt. Die nachfolgende Umwandlung der tertiären Base in die quartären N(b)-Metho- oder -Allylsalze bietet keine Schwierigkeiten.

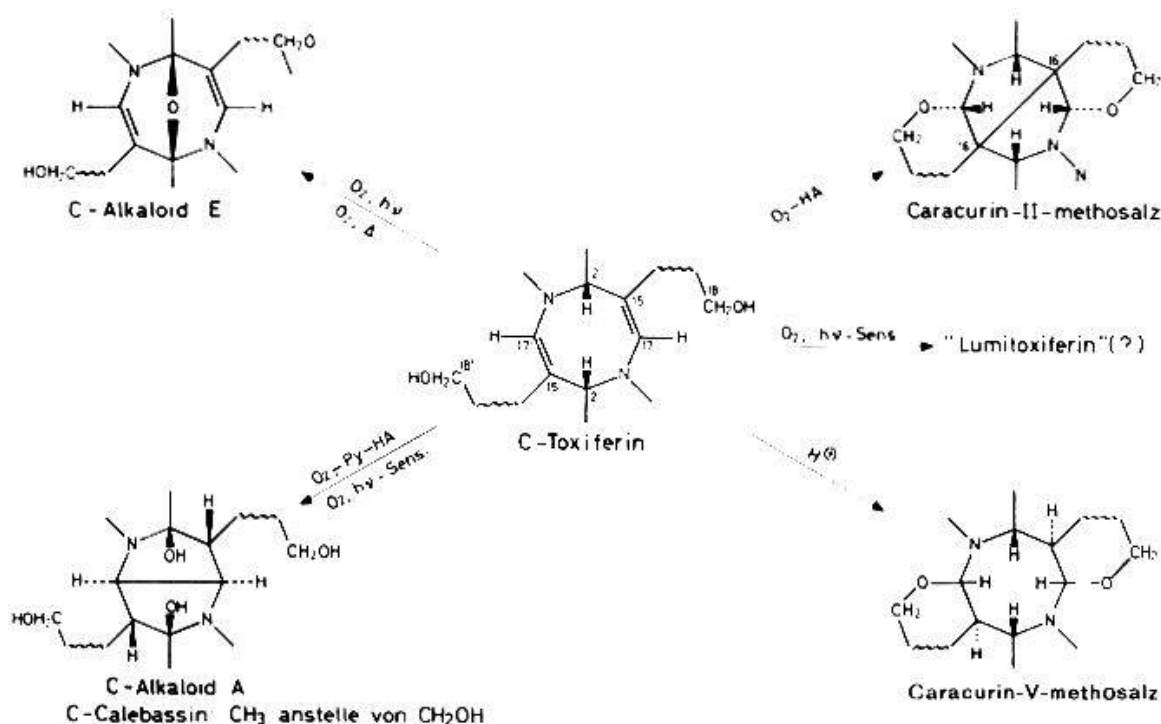


Abb. 7.

Wird im Wieland-Gumlich-Aldehyd – der jetzt in seiner offenen Form reagiert – die 18ständige Hydroxylgruppe durch Wasserstoff ersetzt, so resultiert der 18-Desoxy-Wieland-Gumlich-Aldehyd, der in Form der N(b)-Methoverbindung durch Dimerisierung das Curarealkaloid C-Dihydrotoxiferin liefert; es besitzt dieselbe Strukturformel wie C-Toxiferin, nur fehlen jetzt – wie schon erwähnt – die beiden 18,18'-ständigen Hydroxylgruppen. Das Alkaloid ist also ein Bis-desoxy-C-toxiferin und – wie schon gezeigt – Stammvater der C-Dihydrotoxiferin-Familie.

Der zentrale, relativ starre Bis-aza-cyclo-octadien-Ring im Toxiferin ist nun sehr reaktionsfreudig. Tatsächlich führen (meist oxydative) Veränderungen an ihm zu den anderen Gliedern der Toxiferinfamilie. Die in Abb. 3 wiedergegebenen phänomenologischen Beziehungen zwischen den Gliedern der Toxiferinfamilie sind in Abb. 7 nun strukturmäßig ausgedrückt. Beim

Belichten oder Erhitzen von Toxiferin in Anwesenheit von Sauerstoff oder Wasserstoffsuperoxyd resultiert das stark curareaktive Alkaloid E, in dem die beiden Hälften noch durch eine zusätzliche von den C-Atomen 2 und 2' ausgehende Ätherbrücke miteinander verbunden sind. Andere Oxydationsbedingungen bewirken die Einführung von zwei zentral gelegenen Hydroxylgruppen und die Ausbildung einer Kohlenstoffbrücke (Alkaloide A und Caracurin-II-methosalz). Genau dieselben Reaktionen laufen auch im zentralen Achterring des C-Dihydrotoxiferins ab. Man sieht dann, daß C-Curarin = 18,18'-Bis-desoxy-C-Alkaloid E. C-Calebassin = 18,18'-Bis-desoxy-C-Alkaloid A und C-Alkaloid D = 18,18'-Bis-desoxy-caracurin-II-dimethosalz sein muß. Es ist durchaus möglich, daß die in Abb. 7 aufgezeigten Reaktionen auch für die Biosynthese der betreffenden Alkaloide eine Rolle spielen.

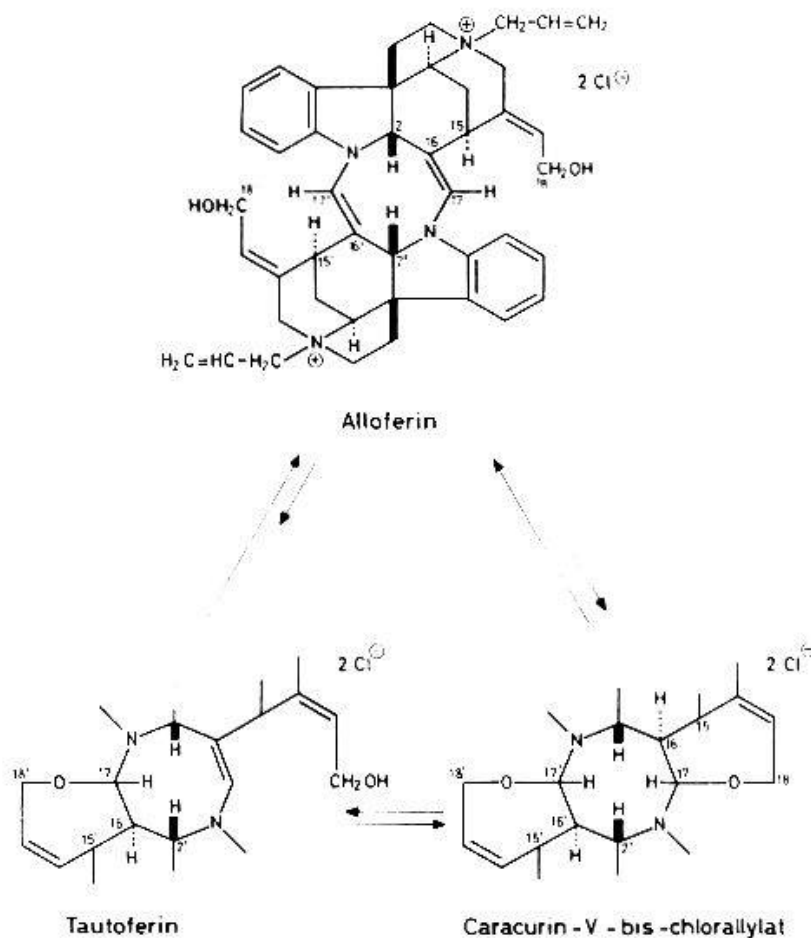


Abb. 8.

Die C,C-Verknüpfung im Calebassin bzw. C-Alkaloid A und im C-Alkaloid D bzw. Caracurin-II-methosalz hat eine starke Änderung der räumlichen Gestalt der Alkaloidmolekeln zur Folge, und zwar im Sinne eines Zusammenfaltens der beiden Hälften. Während im C-Toxiferin der Abstand zwischen den zwei quartären N(b)-Atomen ca. 14 Å beträgt, ist er auf Grund der röntgenographischen Untersuchung im Caracurin-II-methosalz nur 8,6 Å.

Ähnliches gilt auch für C-Calebassin. Dieser Unterschied ist im Hinblick auf die relativ geringe Curareaktivität der Alkaloide mit C,C-Verknüpfung der beiden Hälften bedeutungsvoll.

Noch in einer anderen Hinsicht wirkt sich die C,C-Brücke aus: Die Alkaloide sind nicht mehr in die beiden Hälften spaltbar, eine Tatsache, die ihre Strukturaufklärung sehr erschwert hat. Durch Erhitzen mit verdünnter wässriger Säure lassen sich hingegen C-Dihydrotoxiferin und C-Toxiferin relativ leicht zu den beiden Hälften, 18-Desoxy-Wieland-Gumlich-Aldehyd bzw. Wieland-Gumlich-Aldehyd hydrolysieren, d. h. die auf Seite 421 diskutierte Dimerisierungsreaktion ist reversibel. Die Hydrolysereaktion wird durch Anlagerung von 2 Mol. Wasser an die beiden Doppelbindungen des zentralen Ringes eingeleitet. Statt mit der OH-Gruppe des Wassers können diese Doppelbindungen auch intramolekular mit einer oder beiden seitenständigen Hydroxylgruppen unter Ausbildung eines bzw. zweier Ätherringe reagieren. Diese Reaktion führt beim C-Toxiferin zum Caracurin-V-methosalz (s. Abb. 7).

Besonders sorgfältig wurden kürzlich die Verhältnisse am Alloferin untersucht (Abb. 8). Unter sehr milder Säurekatalyse stellt sich in wässriger Lösung ein Gleichgewicht zwischen Alloferin, dem Tautoferin (1 Ätherring) und dem Caracurin-V-bis-allylat (2 Ätherringe) ein. Dieses Gleichgewicht liegt aber fast vollständig auf seiten des Alloferins; da ferner die Verbindungen mit Ätherringen etwas weniger curareaktiv sind als Alloferin, kommt dieser Reaktion praktisch keine Bedeutung zu.

Die chemische Erschließung der Curare- und Strychnosalkaloide stellt eines der faszinierendsten Kapitel der Naturstoffchemie dar. Prof. KARRER und der Autor dieses Artikels möchten vor allem ihren Mitarbeitern an der Universität Zürich danken, die mit Begeisterung und Können an allen Phasen der Untersuchungen, der Ausarbeitung neuer Trennmethoden, der Isolierung und Korrelierung der Curarealkaloide, an ihrer Strukturaufklärung, Synthese und schließlich Biosynthese teilgenommen haben. Die Chemikergruppe der Firma Hoffmann-La Roche AG, Basel (A. BOLLER, H. ELS und F. FÜRST), hat Wesentliches zur synthetischen Abrundung und technologischen Erschließung des Gebietes beigetragen. Nicht vergessen werden sollen die wichtigen Beiträge der Arbeitsgruppen des verstorbenen Prof. H. WIELAND sowie der Professoren TH. WIELAND, BATTERSBY und BOEKELHEIDE<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> *Zusammenfassende Literatur:* P. KARRER und H. SCHMID: Neuere Arbeiten über Curare, insbesondere Calebassencurare und Alkaloide aus Strychnos-Rinden. *Angew. Chem.* 67, 361 (1955). – K. BERNAUER: Alkaloide aus Calebassencurare und südamerikanischen Strychnos-Arten. *Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe* 17, 183 (1959). – P. KARRER, H. SCHMID und P. WASER: Kurzer Überblick über die Chemie und Pharmakologie der Calebassencurare-Alkaloide. *Farmaco* 15, 126 (1960). – A. R. BATTERSBY und H. F. HODSON: Alkaloids of Calabash Curare and Strychnos Species, in: R. H. F. MANSKE: *The Alkaloids VIII* p. 515. Academic Press, New York/London 1965.

### Zusammenfassung

Das Calebassencurare wird bekanntlich aus den Rinden südamerikanischer Strychnaceen gewonnen. Es enthält – je nach Herkunft – 20 bis 30 verschiedene quartäre (die Gruppierung  $\begin{array}{c} | \\ -\text{N}^+ - \text{CH}_3 \\ | \end{array}$  enthaltende) Alkaloide, die sich in zwei Gruppen einteilen lassen.

Die eine Gruppe besteht aus Alkaloiden mit *einem* quartären Zentrum, die auf einem 19–20 Kohlenstoffatome enthaltenden Skelett basieren. Zur zweiten Gruppe sind die *di-quartären*, «dimeren» Basen mit 40 Kohlenstoffatomen und hoher Curareaktivität zu zählen.

Die Auftrennung all dieser wasserlöslichen Alkaloide in die reinen individuellen Alkaloide stellte eine mühselige Arbeit dar und erforderte den Einsatz neuer Trennmethoden. Heute kennt man über 50 Reinalkaloide. Trotz zum Teil äußerst kleiner Menge ließ sich die Struktur einer großen Anzahl von ihnen durch chemische Abbaureaktionen – die Ausarbeitung von Mikro-techniken war hier nötig – und mit Hilfe von modernen spektroskopischen Analysenverfahren (Ultraviolett-, Infrarot-, Protonenresonanz-, Massen- und Röntgenspektroskopie) erschließen.

Dabei zeigte sich, daß ein Teil der Alkaloide der ersten Gruppe und fast alle Vertreter der zweiten Gruppe sich vom sogenannten Wieland-Gumlich-Aldehyd,  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ , ableiten.

Dieser tertiäre Stoff läßt sich einerseits aus dem leicht zugänglichen Hauptalkaloid asiatischer Strychnaceen, dem Strychnin, künstlich gewinnen. Andererseits stellt er das Ausgangsmaterial für die Synthese eines der wichtigsten hochaktiven Curarealkaloide, des Toxiferins, und seines nahen Verwandten, des Alloferins, dar: Methylierung bzw. Allylierung an seinem basischen N-Atom und säurekatalysierte «Dimerisierung» liefern die beiden Alkaloide der Zusammensetzung  $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$  bzw.  $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$ , die einen beiden Molekülhälften angehörenden zentralen Di-aza-cyclooctadien-Ring besitzen. Vom Toxiferin und seinem Bis-desoxy-Derivat, dem sogenannten «Dihydrotoxiferin» ( $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_4^{++}$ ), stammen eine Reihe weiterer dimerer Alkaloide, wie die C-Alkaloide E ( $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{N}_4^{++}$ ), A ( $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{N}_4^{++}$ ) und Caracurinmethosalz ( $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$ ) (alle aus Toxiferin) bzw. aus Dihydrotoxiferin die korrespondierenden Alkaloide Curarin ( $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{ON}_4^{++}$ ), Calebassin ( $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$ ) und das damit isomere C-Alkaloid D ( $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$ ) ab.

Die genannten Alkaloide lassen sich auch *in vitro* aus Toxiferin bzw. Dihydrotoxiferin durch kontrollierte Oxydationsreaktionen im zentralen Achtring gewinnen.

Ein großer Teil der Probleme, die das Calebassencurare dem Chemiker stellte, darf heute als gelöst betrachtet werden; das eigenartige, noch kaum verstandene chemische und photochemische Verhalten mancher Alkaloide fordert aber den Chemiker zur Weiterarbeit auf.

## Résumé

Le curare de calebasse est extrait de l'écorce de divers strychnos de l'Amérique du Sud. Il contient, selon son origine, 20-30 alcaloïdes quaternaires (c'est-à-dire possédant la fonction  $\begin{array}{c} | \\ -\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ | \end{array}$ ), qui se divisent en deux groupes.

Le premier comprend des alcaloïdes avec un seul centre quaternaire et un squelette de 19-20 atomes de carbone. Le deuxième groupe contient des bases «dimères» à deux fonctions quaternaires et un squelette de 40 atomes de carbone, douées d'une grande activité curarisante.

L'isolation à l'état pur de tous ces alcaloïdes hydrosolubles fut un travail malaisé et nécessita l'emploi de nouvelles méthodes de séparation. On connaît aujourd'hui plus de 50 alcaloïdes purs. Malgré les quantités parfois minimes de substance disponible, on a réussi à élucider la structure d'un grand nombre d'entre eux par des réactions de dégradations chimiques – où l'application de microtechniques fut indispensable – et à l'aide des analyses spectroscopiques modernes (spectroscopie dans l'ultra-violet et l'infra-rouge, résonance magnétique nucléaire, spectroscopie de masse et spectroscopie de rayons X).

On démontra ainsi qu'une partie des alcaloïdes du premier groupe et presque tous ceux du deuxième groupe dérivent de l'aldéhyde dit de «Wieland-Gumlich»  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ .

Ce composé tertiaire est obtenu artificiellement à partir de la strychnine, l'alcaloïde principal des Strychnos asiatiques. Il représente le produit de départ pour la synthèse d'un des plus importants et des plus actifs alcaloïdes du curare, la toxiférine, et de son proche parent, l'alloférine. Par méthylation (ou allylation dans le cas de l'alloférine) à l'atome d'azote basique et par «dimérisation» catalytique acide, cet aldéhyde fournit les deux alcaloïdes de formules globales  $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$  (toxiférine) et  $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$  (alloférine), qui possèdent chacun un noyau central di-aza-cyclo-octadiénique réunissant les deux moitiés de la molécule symétrique. De la toxiférine dérivent une série d'autres alcaloïdes dimères comme les C-alcaloïdes E ( $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{N}_4^{++}$ ), A ( $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{N}_4^{++}$ ), le sel quaternaire de la caracurine-II méthylée ( $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$ ), tandis qu'au dérivé bis-désoxy de la toxiférine ou «dihydrotoxiférine» ( $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_4^{++}$ ) se rattachent les alcaloïdes correspondants: curarine ( $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{ON}_4^{++}$ ), calebassine ( $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$ ) et son isomère, l'alcaloïde D ( $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$ ).

Les alcaloïdes mentionnés ci-dessus peuvent être obtenus in vitro à partir de la toxiférine ou de la dihydrotoxiférine par des réactions d'oxydation contrôlées du noyau central à huit atomes.

Une grande partie des problèmes que le curare de calebasse a posés au chimiste peut aujourd'hui être considérée comme résolue. Mais le comportement chimique et photochimique singulier et encore inexpliqué de quelques-uns de ces alcaloïdes exige du chimiste qu'il poursuive ce travail.

## Riassunto

E' risaputo che il curaro di calebasse viene ricavato dalla corteccia di *Strychnos sudamericana*. A seconda della provenienza contiene da 20 a 30 diversi alcaloidi quaternari (contenenti cioè il gruppo  $-\overset{|}{\text{N}^+}-\text{CH}_3$ ), che possono venire divisi in due categorie.

La prima è formata da alcaloidi contenenti un solo centro quaternario e con uno scheletro composto di 19 o 20 atomi di carbonio, la seconda da basi bis-quaternarie o dimere a 40 atomi di carbonio ed alta attività curarizzante.

La separazione di tutti questi alcaloidi idrosolubili nei singoli componenti puri, necessitò un lavoro faticoso e richiese l'impiego di sempre nuovi metodi.

Oggi si conoscono 50 alcaloidi puri. Anche per gli alcaloidi contenuti in minime quantità venne stabilita la struttura chimica, sia per degradazione impiegando nuove microtecniche, che con l'aiuto dei moderni mezzi di analisi spettroscopica come: raggi ultravioletti, infrarossi e Röntgen, risonanza magnetica nucleare e spettrografia di massa.

Si constatò così che una parte degli alcaloidi della prima categoria derivano dalla cosiddetta aldeide di Wieland-Gumlich ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ ).

Questa base terziaria può venir preparata partendo dall'alcaloide principale delle *Strychnos asiatiche*: la stricnina, facilmente ottenibile sul mercato. Essa può servire da prodotto di partenza nella sintesi di uno dei principali alcaloidi altamente curarizzanti, la tossiferina e del suo prossimo parente, l'alloferina, in quanto metilazione o rispettivamente allilazione dell'atomo di azoto basico e dimerizzazione per catalisi acida, forniscono i suddetti alcaloidi dalla composizione rispettiva  $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$  (tossiferina) e  $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$  (alloferina), possedenti un anello centrale di-aza-ciclo-ottadienico, appartenente alle due metà della molecola.

Dalla tossiferina e dal suo derivato bis-desossi, la cosiddetta diidrotossiferina ( $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_4^{++}$ ), originano una serie di altri alcaloidi dimeri: dalla prima i C-alcaloidi E ( $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{N}_4^{++}$ ), A ( $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{N}_4^{++}$ ) ed il sale quaternario della C-caracurina II, dal secondo la C-curarina ( $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{ON}_4^{++}$ ), C-calebassina ( $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$ ) e l'isomero C-alcaloide D ( $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$ ).

La sintesi parziale di questi alcaloidi avviene per ossidazione controllata dell'anello centrale, rispettivamente della tossiferina e della diidrotossiferina.

Una buona parte dei problemi chimici inerenti al curaro di calebasse si possono così ritenere risolti. Lo strano, e per ora incomprensibile comportamento chimico e fotochimico di alcuni alcaloidi richiede pertanto ulteriori studi.

### Summary

It is well known that calabash curare is isolated from the bark of South American *Strychnos* species. It contains—depending on its source—from 20 to 30 various quaternary (possessing the  $\begin{array}{c} | \\ -\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ | \end{array}$  group) alkaloids, which may be divided into two groups.

One group consists of alkaloids with *one* quaternary center, which are built around a skeleton containing 19–20 carbon atoms. The *di-quaternary* “dimeric” bases, which have 40 carbon atoms and higher curare activity, comprise the second group.

Separation of these many water-soluble alkaloids into the pure individual substances presented an arduous task, and required the development of new techniques. Today we know of more than 50 pure alkaloids. Despite the fact that in many cases only minimal quantities were available, it was possible to determine the structure of a large number of them by means of chemical degradations—this required the development of micro-techniques—and the use of modern spectroscopic analytic methods (ultra-violet, infrared, proton resonance, mass and X-ray spectroscopy).

It became evident that a portion of the alkaloids of the first group and virtually all members of the second are derivatives of the so-called “Wieland-Gumlich” aldehyde ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ ).

This tertiary substance may be produced by degradation of the readily available principal alkaloid of the asiatic *Strychnos* species, strychnine. Furthermore it serves as the starting material for the synthesis of one of the most important, highly active curare alkaloids, toxiferine, and of the closely related alloferin. Methylation or allylation of the basic nitrogen atom and acid catalysed “dimerization” yields the two alkaloids  $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$  (toxiferine) and  $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$  (alloferin) in which both halves of the molecule form a central di-aza-cyclo-octadiene ring. A series of further dimeric alkaloids, such as C-alkaloid E ( $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{N}_4^{++}$ ), A ( $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{N}_4^{++}$ ) and caracurine-II methosalt are derived from toxiferine and the corresponding alkaloids curarine ( $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{ON}_4^{++}$ ), calabassine ( $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$ ) and its isomer C-alkaloid D ( $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{N}_4^{++}$ ) from the bis-desoxy derivative of toxiferine, the so-called “dihydrotoxiferine”.

The alkaloids cited may be produced *in vitro* from toxiferine or dihydrotoxiferine by means of controlled oxidation reactions in the central eight-membered ring.

We may consider a large part of the problems presented to the chemist by calabash curare as already solved; but the peculiar, still scarcely understood chemical and photochemical behavior of many alkaloids challenges the chemist to further efforts.

Adresse des Autors: Prof. Dr. H. Schmid, Organisch-Chemisches Institut der Universität, Rämistrasse 76, 8001 Zürich