

1. Notiz über das Vorkommen von C-Mavacurin in der Wurzelrinde von *Strychnos nux-vomica* L.

59. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide [1]

von A. Guggisberg, M. Hesse, H. Schmid und P. Karrer

(10. VIII. 65)

Die in Amerika, vor allem in Südamerika, auftretenden Pflanzen der *Logonia*-Gattung *Strychnos* sind durch ihren Gehalt an quartären Indolalkaloiden charakterisiert; tertiäre Basen treten in der Regel nur als Nebenalkaloide auf¹⁾. Andererseits sind unseres Wissens bisher aus in Afrika und Asien heimischen *Strychnos*-Arten keine quartären Alkaloide isoliert worden.

Als einzige alkaloidische Bindeglieder zwischen amerikanischen und nicht amerikanischen *Strychnos*-Arten sind bisher die tertiären Basen Diabolin (1) und N,O-Diacetyl-WIELAND-GÜMLICH-Aldehyd (2) aus den südamerikanischen *S. diaboli* [3] und *S. chlorantha* PROG. [1] einerseits und aus der in Afrika heimischen *S. henningsii* GILG. [4]²⁾ und einer noch nicht mit Bestimmtheit identifizierten *S. KL 1929*³⁾ aus Selangor, Malaya [5] andererseits bekannt geworden⁴⁾. Strychnin, Brucin usw. hat man dagegen in südamerikanischen Strychnaceen unseres Wissens noch nicht aufgefunden.

Wir hatten nun kürzlich Gelegenheit, ein in Guatemala C.A. aus Samen, die aus Indochina stammten, aufgezogenes Exemplar von *Strychnos nux-vomica* L. zu untersuchen. Die wertvolle Droge verdanken wir Herrn Dr. B. A. KRUKOFF. Die Wurzelrinde des Baumes enthielt etwa 9% tertiäres Alkaloid-Gemisch, aus dem man (-)-Strychnin und (-)-Brucin in reiner Form abtrennen und durch die Mischprobe, IR.-Spektren, das dünnschichtchromatographische Verhalten und die spez. Drehungen mit den authentischen Alkaloiden identifizieren konnte. Dünnschichtchromatographisch liess sich noch Vomycin und massenspektrometrisch *ar.*-Methoxystrychnin ($M = 364$) nachweisen.

Die Wurzelrinde ergab aber auch eine Fraktion quartärer Basen, die ganz überwiegend aus einem einzigen Alkaloid, nämlich dem (+)-C-Mavacurin (3) [7] [8] bestand. Der Gehalt an dem als krist. Jodid isolierten Indolalkaloid betrug ca. 0,12%. Die Identifikation erfolgte anhand der UV-, IR.- und MS.-Spektren [9], der spez. Drehung und des papierchromatographischen Verhaltens.

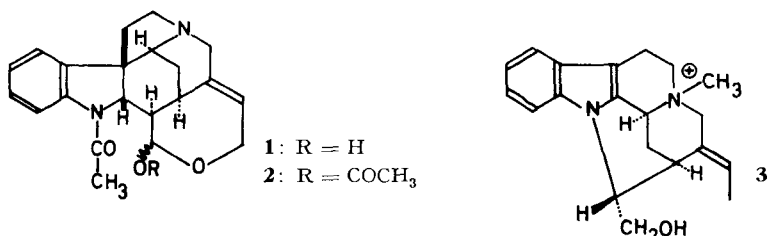
¹⁾ Die Angaben über die Vorkommen der Alkaloide sind der Monographie von M. HESSE [2] entnommen.

²⁾ Die Pflanze enthält auch 11-Methoxy-12-hydroxy-diabolin [4].

³⁾ *S. KL 1929* ist nahe verwandt mit *S. Ignatii* BERG [5].

⁴⁾ Aus der südafrikanischen *S. holstii* GILG. var. *reticulata* (BURTT, DAVY et HONORÉ) DUVIGN. fa. *condensata* DUVIGN. ist kürzlich das Retulin (= N(a)-acetylierter 18-Desoxy-WIELAND-GÜMLICH-Alkohol) erhalten worden [6].

Als Vorkommen von **3** sind das südamerikanische Calebassen-Curare sowie die in Südamerika heimischen *S. macrophylla* B. RODR., *S. divaricans* DUCKE, *S. toxifera* ROB. SCHOMB, *S. amazonica* KRUK., *S. Mitscherlichii* SCHOMB., *S. subcordata* SPRUCE, *S. Melinoniana* BAILL., *S. Froesii* DUCKE und *S. rubiginosa* DC. angegeben [2] [10]. C-Mavacurin stellt somit ein weiteres Bindeglied zwischen amerikanischen und afrikanisch-asiatischen Strychnaceen dar.



Die Stammrinde enthält neben Brucin und Strychnin (dünnschichtchromatographisch nachgewiesen) höchstens Spuren von quartären Alkaloiden. Dasselbe gilt für die Blätter, aus denen wir von den tertiären Alkaloiden noch das (+)-Vomicin abtrennten und identifizierten⁵⁾. Auch in den Samen unserer *S. nux-vomica* liessen sich keine quartären Indolalkaloide nachweisen; die tertiären Hauptalkaloide sind gemäss Dünnschichtchromatogrammen Strychnin, Brucin und Vomicin.

Dem SCHWEIZ. NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG danken wir für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil⁶⁾

1. *Isolierung von C-Mavacurin aus der Wurzelrinde eines Baumes von Strychnos nux-vomica* L., der in Chicacao, Guatemala, C.A., von B. A. KRUKOFF gezogen wurde, und zwar aus Samen, welche aus Indochina stammten. – 50 g der fein pulverisierten Droge hat man im Turmix mit 500 ml Methanol, das 3% Essigsäure enthielt, während längerer Zeit extrahiert. Anschliessend wurde abgutscht, mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den im Wasser aufgenommenen Rückstand hat man mit Ammoniak versetzt und fünfmal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die eingedampften Chloroformauszüge hinterliessen 4,6 g Material. Die wässrige Phase wurde wieder eingedampft und der getrocknete Rückstand mit 99,5-proz. Äthanol ausgezogen. Den Alkoholauszug hat man hierauf zur Trockne gebracht und den in wenig Wasser gelösten Rückstand mit ges. wässr. Pikrinsäurelösung versetzt. Die ausgefallenen, mit kaltem Wasser gewaschenen Pikrate wurden in üblicher Weise mit Hilfe von Amberlite IRA 400 (Chlorid-Form) in die Chloride umgewandelt, die gemäss papierchromatographischer Analyse im wesentlichen aus einem einzigen Alkaloid bestanden. Zur Isolierung des Hauptalkaloides hat man die Rohchloride an Cellulosepulver mit dem Gemisch «C» (1% Methanol)⁷⁾ chromatographiert. Die das gesuchte Alkaloid enthaltenden Fraktionen hat man eingedampft und den braun gefärbten Rückstand in Chloroform-Methanol = 80:20 gelöst und über eine kurze Aluminiumoxidsäule (MERCK mit 12% Wasser) filtriert. Das eingedampfte, dann in wenig Wasser aufgenommene Eluat gab mit gesättigter Natriumjodid-Lösung 62 mg Jodid; nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol erhielt man 33 mg reines kristallisiertes C-Mavacurin-jodid. UV.-Spektrum (95-proz. Alkohol): λ_{max} (nm (log ϵ)): 224 (4,64); 279 (3,92) (vgl. [7]). $[\alpha]_D^{25} = +247^\circ \pm 7^\circ$ ($c = 0,338$; Aceton/Wasser = 1/1) (vgl. [8]).

⁵⁾ In den Blättern einer aus Vietnam stammenden *S. nux-vomica* sind mit Sicherheit Strychnin, Brucin und Vomicin nachgewiesen worden [11].

⁶⁾ Betreffs allgemeiner Bemerkungen vgl. [8]. Dünnschichtchromatogramme auf Kieselgel G (MERCK) mit Chloroform: Methanol: Benzol = 3:1:1.

⁷⁾ Wassergesättigtes Methyläthylketon + 1% Methanol.

In diesen Eigenschaften stimmt das Alkaloid-Jodid mit dem authentischen Präparat überein. Identisch sind auch die IR.-Spektren (KBr) sowie die Massenspektren der Jodide und Chloride (vgl. [9]). Das aus dem Jodid bereitete Chlorid zeigte dieselbe Cer(IV)-sulfat-Farbreaktion und denselben R_f -Wert (Lösungsmittel «C») wie C-Mavacurinchlorid.

Die tertiären Alkaloide enthaltende Fraktion hat man mit Aceton digeriert. Der unlösliche Rückstand wurde abfiltriert, getrocknet, in heissem Benzol gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Nach Filtration erhielt man ein hellgelbes Filtrat, das eingedampft wurde. Der Rückstand gab nach zweimaliger Kristallisation aus wenig 95-proz. Äthanol reines Strychnin vom Smp. und Misch-Smp. 283–285°. $[\alpha]_D^{24} = -132^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,605$; CHCl_3). Auch die IR.-Spektren (KBr) und Dünnschichtchromatogramme zeigten die Identität mit Strychnin.

Die nach der Abtrennung des Strychnins verbliebenen äthanolischen Mutterlaugen hat man eingengt, mit Oxalsäure neutralisiert und dann eingedampft. Den Rückstand zog man mit wenig kaltem 95-proz. Äthanol aus, löste den Rückstand in wenig Wasser, setzte Ammoniak zu und extrahierte mit Essigsäure-äthylester. Die eingedampfte Essigester-Phase gab nach zweimaligem Umlösen aus Aceton Brucin vom Smp. und Misch-Smp. 175–178°. $[\alpha]_D^{23} = -130^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,186$; CHCl_3). Die weitere Identifikation erfolgte wie beim Strychnin angegeben. Dünnschichtchromatographisch liess sich die Anwesenheit von Vomycin feststellen. Die Isolierung dieses Alkaloids erfolgte aber aus den Blättern.

2. *Isolierung von Vomycin aus den Blättern von Strychnos nux-vomica L.* – 40 g fein zerkleinerte trockene Blätter wurden wie vorstehend beschrieben mit Essigsäure-Methanol extrahiert. Den Extrakt dampfte man ein, setzte verd. Salzsäure zu und schüttelte zur Abtrennung von Chlorophyll und anderer Neutralteile mit Benzol: Hexan = 1:1 aus. Die Salzsäure-Phase wurde nun ammoniakalisch gestellt und mit Chloroform ausgezogen. Der eingedampfte Chloroformauszug wurde zur Abtrennung des relativ rasch wandernden Vomycins an 10 g Kieselgel (0,05–0,2 mm) mit Chloroform-Methanol-Benzol (3:1:1) chromatographiert. Die Vomycin-haltigen Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft und daraus aus Aceton reines Vomycin vom Smp. und Misch-Smp. 280° erhalten; $[\alpha]_D^{23} = +77^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,216$; CHCl_3). Wichtige IR.-Banden (KBr): 1681, 1634, 1603, 1572 cm^{-1} . Massenspektrum: 380 (M^+ , 68%), 352 (14%), 337 (8%), 321 (100%), 306 (30%), 304 (17%), 267 (18%), 251 (25%), 199 (18%), 184 (16%), 160 (17%), 159 (22%), 146 (22%).

Die Hauptalkaloide auch dieses Extraktes waren Strychnin und Brucin.

Die ursprünglich wässrige Phase, die keine Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat-Reagens oder Kaliumjodoplatinat-Lösung gab, wurde eingedampft, mit 99-proz. Äthanol extrahiert, der Extrakt zur Trockne gebracht und wieder mit Äthanol ausgezogen. Der nach dem Eindampfen erhaltene Rückstand gab keine Jodoplatinat-Farbreaktion und mit dem Cer(IV)-sulfat-Reagens nur eine äusserst schwache Reaktion; mit gesättigter wässriger Pikrinsäure wurde kein unlösliches Pikrat gefällt.

3. Ferner hat man noch einen Extrakt aus 40 g *Stammrinde* bereitet. Dieser Auszug enthielt zur Hauptsache Strychnin und Brucin; quartäre Indolalkaloide liessen sich in ihm nicht nach weisen.

4. Der Extrakt aus 44 g *Samen* gab ebenfalls keine Reaktionen auf quartäre Alkaloide.

ZUSAMMENFASSUNG

Ein aus Samen von *Strychnos nux-vomica L.*, welche aus Indochina stammten, von Dr. KRUKOFF in Guatemala C.A. gezogener Baum wurde näher auf seinen Alkaloid-Gehalt hin untersucht. Während Samen, Stammrinde und Blätter der Droge nur tertiäre Alkaloide enthielten – in reiner Form wurden Strychnin, Brucin und Vomycin isoliert –, liessen sich im Extrakt der Wurzelrinde neben den tertiären Alkaloiden das quartäre Curare-Alkaloid C-Mavacurin als Hauptalkaloid nachweisen und als krist. Jodid in ca. 0,1% Ausbeute isolieren und identifizieren. C-Mavacurin stellt das bisher einzige quartäre alkaloidische Bindeglied zwischen amerikanischen und nichtamerikanischen Strychnaceen dar.

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 58. Mitteilung: H. MÜLLER, M. HESSE, P. WASER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **48**, 320 (1965).
- [2] M. HESSE, *Indolalkaloide in Tabellen*, Springer-Verlag, Heidelberg 1964.
- [3] H. KING, *J. chem. Soc.* **1949**, 955.
- [4] J. S. GROSSERT, J. M. HUGO, M. E. VON KLEMPERER & F. L. WARREN, *J. chem. Soc.* **1965**, 2812; K. BIEMANN, J. S. GROSSERT, J. M. HUGO, J. OCCOLOWITZ & F. L. WARREN, *ibid.* **1965**, 2814.
- [5] C. G. CASINOVI, G. B. MARINI-BETTÒLO & N. G. BISSET, *Nature* **193**, 1178 (1962); C. G. CASINOVI, I. GONZALES HUERTA, M. MAROTTA & G. B. MARINI-BETTÒLO, *Estratto dai Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità* **27**, 75 (1964).
- [6] N. G. BISSET, *Chemistry & Ind.* **1965**, 1036.
- [7] H. BICKEL, E. GIESBRECHT, J. KEHRLE, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **37**, 553 (1954); H. BICKEL, H. SCHMID & P. KARRER, *ibid.* **38**, 649 (1955).
- [8] M. HESSE, W. V. PHILIPSBORN, D. SCHUMANN, G. SPITELLER, M. SPITELLER-FRIEDMANN, W. I. TAYLOR, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **47**, 878 (1964).
- [9] M. HESSE, W. VETTER & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 674 (1965).
- [10] G. B. MARINI-BETTÒLO, *Res. Progr. org.-biol. medicin. Chemistry* **1**, 209 (1964), und dort zitierte Arbeiten.
- [11] M. QUIRIN, J. LÉVY & J. LEMEN, *Ann. pharmac. franç.* **23**, 93 (1965).

2. Die Copolymerisation von Mischkristallen aus 3,3-Bis-chloromethyl-oxetan und 3-Äthyl-3-chloromethyl-oxetan mit Bortrifluorid-Gas

von Kurt Moser, Koichiro Hayashi, Seizo Okamura und Rudolf Signer

(14. VIII. 65)

In den letzten Jahren wurde in einer grossen Anzahl von Arbeiten eingehend gezeigt, dass sich die Monomeren nicht nur im flüssigen oder gelösten, sondern auch im kristallinen Zustand polymerisieren lassen. Vor allem durch Strahlungspolymerisation wurden sehr viele Ringverbindungen im festen Zustand polymerisiert. Es wurde gefunden, dass einige Phänomene dieser Festkörperpolymerisationen nicht allein vom chemischen Gesichtspunkt aus erklärt werden können, sondern dass sehr oft auch physikalische und kristallographische Effekte für das Verständnis der Polymerisationsmechanismen mitberücksichtigt werden müssen oder sogar im Vordergrund stehen.

Im Kristallgitter ist die Lage der einzelnen Molekeln streng fixiert, und eine Polymerisation ist deshalb nur in einer bestimmten kristallographischen Richtung möglich. Diese Annahme konnte zum Beispiel im Falle von Trioxan durch RÖNTGEN-Messungen eindeutig bewiesen werden [1]. Naturgemäss führen diese streng gerichteten Polymerisationen im Kristallgitter oft zu gut orientierten, kristallinen Produkten.

Die Kristallisationsbedingungen der Monomeren haben bei der Strahlungspolymerisation einen grossen Einfluss auf die Ausbeuten [2]. So ergeben gut ausgebildete