

49. Meilensteine der Alkaloid-Forschung in den *Helvetica Chimica Acta*, 1918–1991

von Armin Guggisberg und Manfred Hesse

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

‘Alkaloide (Pflanzenbasen), eigentümliche, oft durch hervorragende physiologische Wirkungen ausgezeichnete Pflanzenstoffe, welche aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff bestehen, meist auch Sauerstoff enthalten und in mancher Hinsicht den Alkalien (daher der Name) gleichen...’ Diese Definition findet sich in *Meyers Konversationslexikon* von 1896, wurde also 68 Jahre nach der Namensgebung dieser Stoffe durch *W. Meissner* geschrieben. In den Lexika unserer Zeit werden nicht grundsätzlich verschiedene Definitionen angeboten. Die zu Anfang des 19. Jahrhunderts beginnende systematische Untersuchung von Alkaloiden fing selbstverständlich mit den ‘grossen’, d. h. mit den seit altersher bekannten, pharmakologisch bedeutenden Verbindungen an. Eigentlich waren diese Verbindungen bestenfalls noch stark verunreinigte Konzentrate und ‘warteten’ auf ihre Reinigung. Gleichwohl setzte eine aktive Forschungswelle ein, mit der nicht nur unsere Kenntnisse über diese Alkaloide im speziellen, sondern vielmehr unsere Kenntnisse der organischen Chemie vermehrt wurden. Die Alkaloid-Chemie hat unwiderruflich der Nomenklatur organischer Verbindungen den Stempel aufgedrückt. So erhielt z. B. Piperidin seinen Namen von Piperin, einem Alkaloid aus verschiedenen Pfeffer-Arten (z. B. *Piper nigrum* L.), aus dem es durch Behandlung mit alkoholischer Kalilauge oder konzentrierten Säuren erstmals hergestellt wurde [1]. Unschwer ist auch der Zusammenhang zwischen Chinolin (‘quinoline’) und Chinin (‘quinine’) zu erkennen, aus dem erstes durch Einwirkung von Ätzkali auf Chinin erhalten wurde [2].

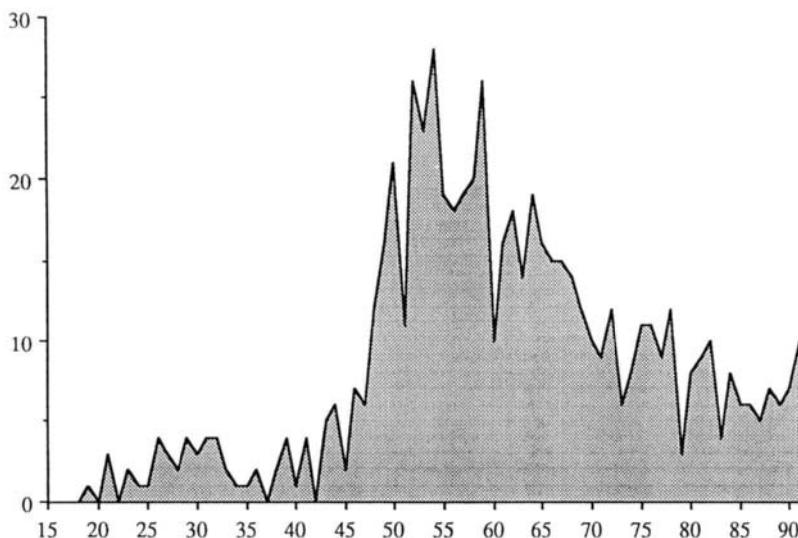
Die Resultate der ersten 100 Jahre Alkaloid-Chemie sind in den wissenschaftlichen ‘Hauszeitschriften’ der Forschungsgruppen publiziert worden¹⁾. Diese Zeitschriftentreue der Autoren blieb auch nach Gründung der *Helvetica Chimica Acta* (*HCA*) noch eine Zeitlang bewahrt. So ist es verständlich, dass die ersten Jahrgänge der *HCA* nur wenige Alkaloid-Beiträge enthalten.

Um einen umfassenden Überblick der in den *HCA* erschienenen Alkaloid-Beiträge zu erhalten, haben wir die verschiedensten Forschungsbeiträge berücksichtigt. Dazu gehören selbstverständlich Isolierung, Strukturaufklärung, Total- und Partialsynthese sowie Biogenese. Darüber hinaus waren aber auch Synthesen von Abbau-Produkten und von Analoga, ferner pharmakologische Untersuchung, systematische Erarbeitung von Gesetzmässigkeiten neuer (spektroskopischer) Methoden in unsere Statistik aufzunehmen. Wir haben *ca.* 640 Alkaloid-Veröffentlichungen zwischen 1918 und 1991 in den *HCA* gezählt. Diese Publikationen verteilen sich sehr ungleich über die einzelnen Jahre. Wie aus *Fig. 1a* hervorgeht, ist ab 1946 eine sehr starke Zunahme von Alkaloid-Arbeiten

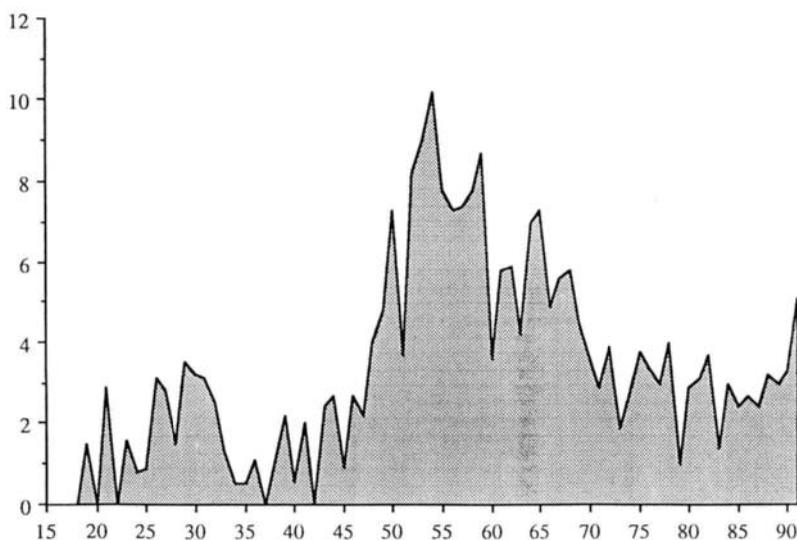
¹⁾ Bedeutende Fachzeitschriften mit Alkaloid-Beiträgen: *Ann. Chim. Phys.*; *Arch. Pharm.*; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*; *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.*; *J. Chem. Soc. (London)*; *Liebigs Ann. Chem.*

festzustellen. Von zwei Arbeiten im Jahre 1945 vermehrten sich die Beiträge auf 21 im Jahre 1950. Diese Entwicklungstendenz war nicht typisch für die *HCA* als Ganzes. Ein kleiner nachkriegszeitbedingter Anstieg der Publikationsfreudigkeit wurde zwar beobachtet: Die Zahl aller Publikationen in den *HCA* stieg von 216 (1707 Seiten) 1945 auf 288 (2267 Seiten) im Jahre 1950. Dies entspricht einer Steigerung um 33%. Im gleichen Zeitraum wurde ein Anstieg der Alkaloid-Arbeiten um 950% (bzw. 389% bei Berücksichtigung der Seitenzahlen) festgestellt! Bis zu 10% (1955) betrug die Anzahl der Alka-

Fig. 1 a)



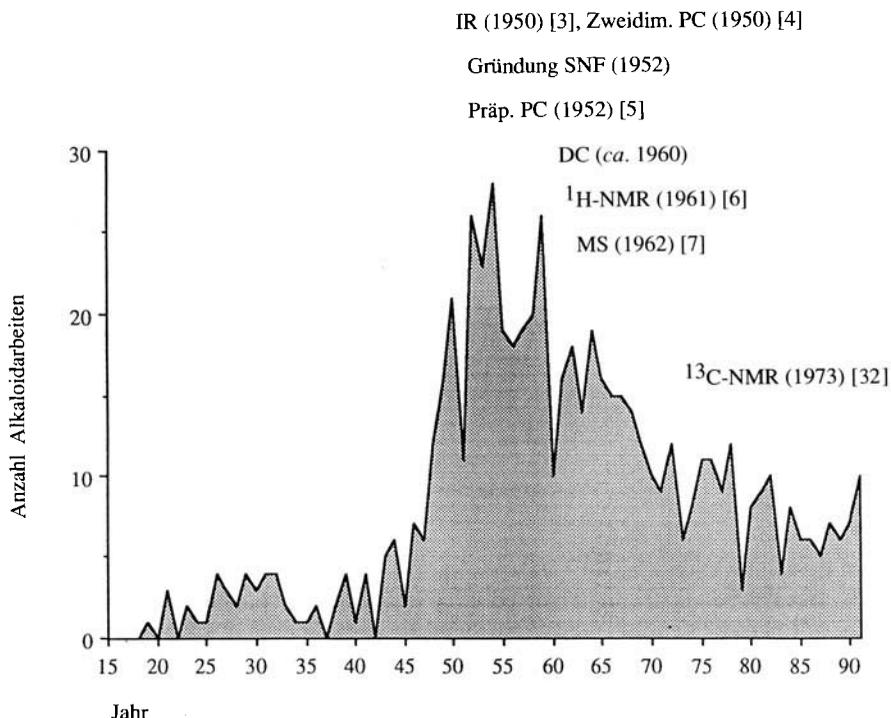
b) [%]



Publikationen in den *HCA* 1918–1991. a) Anzahl Alkaloid-Arbeiten pro Jahrgang (Total ca. 640 Publikationen).
b) Prozentualer Anteil der Alkaloid-Arbeiten an der Gesamtzahl der Publikationen pro Jahr.

loid-Publikationen an der Gesamtzahl der Publikationen (Fig. 1b). Der erwähnte Anstieg zwischen 1945 und 1950 ist also ein alkaloidspezifisches Phänomen.

Was war aber die Ursache dieses plötzlichen Aufschwungs der Alkaloid-Chemie in den HCA? Man könnte meinen, eine aussergewöhnlich interessante Naturstoff-Klasse sei entdeckt worden, an der viele Laboratorien arbeiteten. Das war jedoch nicht der alleinige Grund. Vielmehr war der auslösende Faktor methodischer Art (Fig. 2). **Hans Schmid** und



Einführung physikalischer Methoden in die Alkaloid-Chemie und ihr Niederschlag in den HCA. Der Schweizerische Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF) wurde 1952 gegründet. DC = Dünnschichtchromatographie, PC = Papierchromatographie.

Paul Karrer konnten sehr eindrücklich zeigen, dass es durch Anwendung der Papier-Chromatographie (PC)²⁾ in ein- und später zweidimensionaler Technik [4] möglich wurde, dass das ausserordentlich komplexe Substanz-Gemisch der Calebassen-Curare getrennt werden konnte³⁾. Ferner handelte es sich nicht um ein x-beliebiges Gemisch,

²⁾ Gelegentlich bedarf es nur eines geringen Anstosses von aussen, um einer bereits bekannten physikalischen Methode im organisch-chemischen Laboratorium zum Durchbruch zu verhelfen. Die Verteilungschromatographie wurde 1941 von *A. J. P. Martin* und *R. L. M. Synge* begründet. Beide erhielten 1952 den *Nobel-Preis* für Chemie. Sie hatten 1943 gemeinsam mit *R. Consden* und *A. H. Gordon* die Papier-Chromatographie entwickelt [9].

³⁾ Je nach Provenienz der Calebassen waren bis zu 60 verschiedene Alkaloide in sehr unterschiedlichen Mengen nachweisbar [10].

Fig. 3

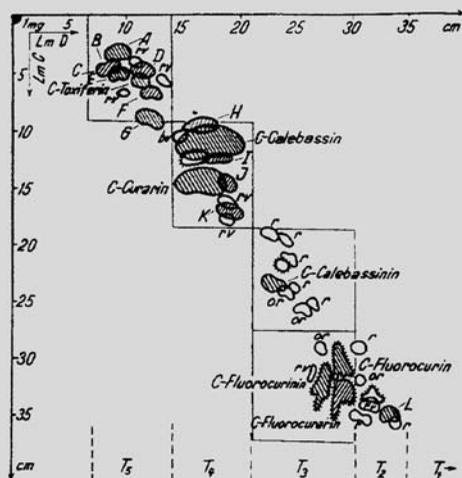


Fig. 2.

Papierchromatogramm von 1 mg gereinigter Chloride aus Calebassencurare N III. Das C-Fluorocurarin kam in dieser Calebasse nicht vor. Da es aber in den meisten der von uns untersuchten Calebassen enthalten war, wurde es zum Vergleich trotzdem eingezeichnet. Die einzelnen Flecke wurden durch Ansprühen mit Cer(IV)-sulfat- bzw. mit Jodlösung kenntlich gemacht.

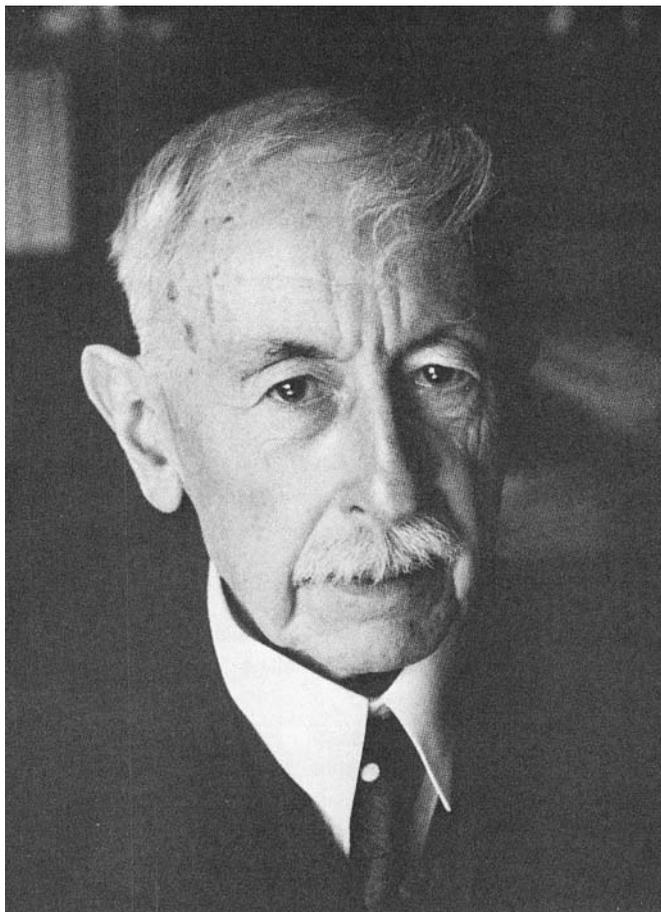
☉ = Fluoreszenz im UV. r = rote, bv = blauviolette, rv = rotviolette, or = orange
 Cer(IV)-sulfat-Reaktion. C-Calebassinin liess sich nur durch Besprühen mit Jodlösung nachweisen. Die schraffierten Flecke repräsentieren isolierte Alkaloide. Ihre Farbreaktionen sind in Tab. 3 verzeichnet.

sondern um eines von höchstem pharmakologischem Interesse. In Fig. 3 ist ein eindrucksvolles zweidimensionales Papierchromatogramm abgebildet [11]. Damit stand erstmals eine 'rasche' Methode zur Bestimmung der Zusammensetzung eines Gemisches und darüber hinaus zur Reinheitsprüfung von Alkaloiden zur Verfügung. Warum war es so ein Fortschritt, eine solche Reinigungsmethode in den Händen zu haben?

Wie wurde früher die Reinigung von Alkaloiden vorgenommen? Darüber erteilten 1910 Ernst Winterstein und Georg Trier vom Agrikulturchemischen Laboratorium an der Eidgenössischen Polytechnischen Hochschule in Zürich umfassend Auskunft [13] (Fig. 5). Besonders der letzte Abschnitt in der Fig. 5 macht deutlich, dass die Reindarstellung von Alkaloiden gelegentlich mit selektiver Zerstörung ungewünschter Begleit-Alkaloide einherging.

Ansprechende Erfolge konnten dann erzielt werden, wenn unter Ausnutzung der Löslichkeitsunterschiede sowohl der Basen als auch 'besonders gut kristallisierender' Salze fraktionierte Kristallisation möglich war [14].

In Anbetracht der erwähnten Schwierigkeiten der Reindarstellung der Alkaloide war es erforderlich, die Substanzen nicht nur durch Schmelzpunkte der verschiedenen Salze, Elementaranalysen *etc.*, sondern auch durch äussere Merkmale, wie z. B. Farbe und Kristall-Form, zu charakterisieren. So wurden die erhaltenen Kristalle eindeutig beschrieben, z. B. 'bis zu 2 cm lange, weisse, zu Büscheln vereinigte Nadeln' [15], 'durchsichtige eisähnliche Krystalle' [16], 'in massiven, zugespitzten Prismen' [14].



P. Karrer.

Paul Karrer (1889–1971) (80 Jahre)
(Aufnahme Rolf Gfeller, Brissago) [12]
Universität Zürich, Jahresbericht, S. nach 102

Von Hauptalkaloiden oder auch von besonders wichtigen Derivaten wurden gelegentlich zur eindeutigen Beschreibung der Kristall-Form (und auch zur Freude an den Formen) die Photographien der Kristalle unter dem Mikroskop publiziert (*Fig. 6*) [17].

Ein besonders wichtiges Charakterisierungsmittel für viele Alkaloide war deren Farb-Reaktionen mit diversen Reagentien. Ein Beispiel ist in *Fig. 7* gegeben, in dem die Konstitutionen der Aporphin-Alkaloide Pukatein und Laurelin beschrieben wurde [18].

Fig. 5

Die Reindarstellung der Alkaloide und besonders die Trennung der einzelnen nebeneinander in der gleichen Pflanze vorkommenden sehr nahe verwandten Basen, die sich auch in analytischer Beziehung recht ähnlich verhalten können, ist oft eine sehr schwierige und nicht immer vollkommen lösbare Aufgabe. Die Methoden, deren man sich zur Gewinnung der Alkaloide bedient, sind von Fall zu Fall verschieden, je nach der Flüchtigkeit, den Löslichkeitsverhältnissen, der mehr oder weniger großen Empfindlichkeit der Alkaloide gegen Hitze, gegen Säuren und Alkalien, je nach der Art und der Menge der in den Drogen sich vorfindenden sonstigen Pflanzenstoffe, die wieder je nach dem Pflanzenteil, aus welchem das Alkaloid gewonnen werden soll, verschieden sein können und damit eine Modifikation des Verfahrens erheischen. . . .

Flüchtige Alkaloide sind noch am leichtesten und einfachsten zu isolieren. . . .

Zur Reinigung der Alkaloide bedient man sich der Behandlung ihrer Lösungen mit Tierkohle, die aber nicht nur auf die Verunreinigungen adsorbierend wirkt, sondern auch manche Alkaloide selbst hartnäckig zurückhält, . . .

Ferner dient zur Reinigung öfteres Umkristallisieren der Rohsalze, Freimachen der Basen und Wiederaufnahme in verschiedenen Lösungsmitteln oder verdünnten Säuren.

Als wichtigstes Mittel aber, sowohl zur Reindarstellung der Gesamtalkaloide, wie auch zu ihrer Trennung, ist die Fällung mit geeigneten Reagentien anzusehen

Besonders geeignet erwiesen sich Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure und Silicowolframsäure. Sie fällen die Alkaloide nahezu quantitativ aus. . . .

In wie verschiedener Weise die Trennung der Alkaloide, über die wir nur wenige Hinweise geben konnten, stattfinden kann, mag am Beispiel des Strychnins und Brucins gezeigt werden. Sie kann erfolgen mittels Ferrocyankalium oder Kaliumchromat in essigsaurer Lösung, wobei nur Strychnin gefällt wird, mit Chlorwasser, welches Strychnin unverändert läßt, während Brucin zu einer roten Flüssigkeit gelöst wird, durch Einwirkung von Salpetersäure, welche Brucin viel stärker angreift, durch Behandeln mit absolutem Alkohol, in welchem Brucin viel leichter löslich ist.

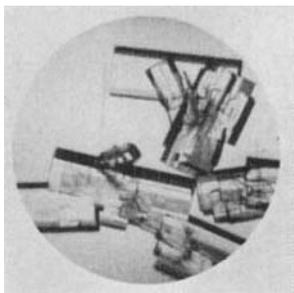


Fig. 1.
Ergotamin
(aus 90-proz. Aceton).

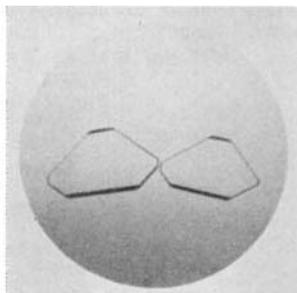


Fig. 2.
Ergotaminin
(aus Methanol).

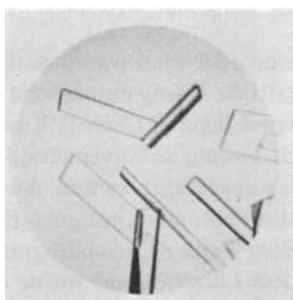


Fig. 3.
Ergotamin-hydrochlorid
(aus 90-proz. Alkohol).

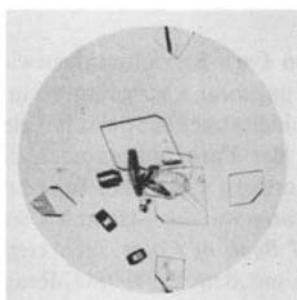


Fig. 4.
Ergotmain-sulfat
(aus 80-proz. Methanol).

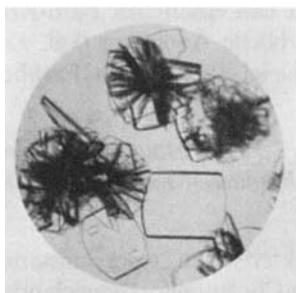


Fig. 5.
Ergotamin-phosphat
(aus 90-proz. Alkohol).

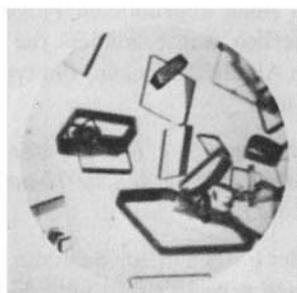


Fig. 6.
Ergotamin-tartrat
(aus 80-proz. Methanol).

Fig. 7

Pour l'analyse, la base a été séchée dans le vide à 110° en présence de pentoxyde de phosphore, de même que toutes les autres substances analysées dans la suite, sauf indication contraire. Les microanalyses de C, H et N ont été effectuées par le Dr. Ing. A. Schoeller, à Berlin.

4,907 mgr. subst. ont donné 13,130 mgr. CO₂ et 2,53 mgr. H₂O

C ₁₇ H ₁₇ O ₃ N	Calculé C	72,08	H	6,01%
C ₁₈ H ₁₇ O ₃ N	Calculé ..	73,22	..	5,76%
	Trouvé ..	72,98	..	5,73%

Réactions de coloration.

Acide sulfurique concentré:	à froid, orange, à chaud, rose, puis violet.
Acide nitrique concentré:	à froid, vermillon, à chaud, orange.
Réactif de Erämann:	orange puis violet.
Réactif de Fröhde:	vert puis brun violet.
Réactif de Mandelin:	violet sale.

Die einfachen Farb-Bezeichnungen wie z. B. orange oder blau waren natürlich viel zu subjektiv, zu ungenau, kurz gesagt zu unwissenschaftlich. Einzig numerische Bezeichnungen konnten hier abhelfen; dazu bot sich das *Munsell Book of Color* [19] an. Die exakte Bestimmung der Farb-Indizes nach diesem Buch konnte selbstverständlich nicht bei Kunstlicht, sondern musste bei Tageslicht im Freien ausgeführt werden. Aus der Erinnerung der Autoren war das Flachdach über dem Institut besonders geeignet. Bewaffnet mit dem *Munsell Book of Color*, mehreren entwickelten Papier-Chromatogrammen, einer Sprühflasche mit dem Ce(IV)SO₄-Reagens und dem Laborjournal wurde bei schönem Wetter auf dem Dach Stellung bezogen. Die Schwierigkeiten, die sich dem angehenden Naturwissenschaftler boten, waren vielfältig: Es durfte nur der Papierstreifen angesprochen werden, nicht das Buch, enthielt doch das Reagens 2N H₂SO₄ und das Buch war ein Unikat. Unter Hustenanfällen wurde nun versucht, eine möglichst genaue Übereinstimmung der im Buch abgebildeten Farbmuster mit den erhaltenen Farb-Reaktionen zu finden. Hinderlich war besonders die rasche farbliche Änderung (vgl. z.B. [20]) der angesprühten Alkaloid-Flecken. Ein typisches Beispiel einer solchen 'Farbbeschreibung' sah wie folgt aus:

'Farb-Reaktion mit Ce(IV)-sulfat: echtviolett (2,5 P 5/10) nach 1 Min. rotviolett (5,0 P 3/8), nach 2 Min. grünliche Tönung und nach weiteren 3 Min. schliesslich hellbraun (10,0 YR 8/4)'.

Die Angabe der Farben diente nicht nur der Charakterisierung einer Substanz, sondern es lassen sich auch gewisse strukturelle Elemente im Chromophor-Bereich erkennen, weshalb z.B. noch viele Jahre später Farb-Reaktionen mit dem Ce(IV)SO₄-Reagens von Indol-Alkaloiden aus *Vallesia dichotoma* tabelliert wurden und das zusätzlich zur Charakterisierung durch IR-, NMR- und Massenspektren [21]. Auch die chemotaxonomische Bewertung der Pflanzenfamilie Apocynaceae durch Farb-Tests gab wertvolle Hinweise für spätere Untersuchungen [22]. Diese Farb-Reaktion gestattet Aussagen über den Oxidationszustand (Indol, Indolin, Indolenin) sowie über das Substitutionsmuster des Indol-Teiles wahrscheinlich zu machen.

Die oben erwähnte Papier-Chromatographie erlaubte nur die Bearbeitung analytischer oder höchstens semipräparativer Quantitäten. Für die Auftrennung grösserer *N*-quaternärer Rohalkaloid-Mengen mussten neue Verfahren entwickelt werden, ganz besonders auch deshalb, weil sich die Chromatographie an Alox-Säulen [11] [23] nicht bewährte [11] [24] (Fig. 8). So liess die Einführung der präparativen Papier-Chromatographie nicht lange auf sich warten [11] (Fig. 9).

Fig. 8

2. Über die Alkaloide aus *Strychnos melinoniana* Baillon¹⁾

von E. Schlittler und J. Hohl²⁾

(2. VIII. 51.)

4. Chromatographieren der Reineckate M. Alle Chromatographiesäulen und die Auffanggefässe für die Eluate wurden mit einem schwarzen Papier umgeben, da auch wir festgestellt hatten, dass die Aluminiumoxydsäulen, welche mit Reineckaten beladen rot gefärbt waren, am Licht ausbleichten¹⁾. Das zur Eluierung verwendete Aceton wurde durch mehrstündiges Kochen über CaCl₂ und nachfolgendes Abdestillieren gereinigt.

23,3 g wasserunlösliche Reineckate M (21,0 g aus der obigen + 2,3 g einer früheren analogen Aufarbeitung) wurden in 60 cm³ abs. Aceton gelöst und auf eine Säule von 800 g Aluminiumoxyd (*Ciba* grob, nicht aktiviert; Säule 6,5 × 21,0 cm) gegossen. Bei der Eluierung mit abs. Aceton waren keine markanten Trennungsschichten oder Farbunterschiede an der Säule zu beobachten. Die obersten 9 cm des Aluminiumoxyds waren nach Durchlauf von 500 cm³ Aceton braungelb, die mittleren 8 cm schwach rosa und die untersten 4 cm rot gefärbt. Das Eluat war zuerst blutrot, dann hellrot, orange, gelb bis hellgelb gefärbt.

Fraktion	cm ³	Lösungsmittel	Farbe	Bemerkungen
1	3750	abs. Aceton	rot-hellgelb	19,24 g roter Schaum
2	1500	Aceton-Methanol 9:1	rot bis gelb	1,26 g brauner Schaum
3	1000	Aceton-Methanol 1:1	orange	0,76 g brauner Schaum
				21,26 g

Die fehlenden 2,04 g wurden vernachlässigt.

Fig. 9

234. Über Curare-Alkaloide aus *Calebassen*¹⁾.

7. Mitteilung²⁾

von H. Schmid, J. Kebrle und P. Karrer.

(14. VIII. 52.)

Wir haben deshalb ein neues präparatives Trennverfahren entwickelt, das ungleich bessere Trenneffekte zeitigt und Substanzverluste auf ein Minimum reduziert, nämlich die Verteilungschromatographie an Cellulosepulver¹⁾. Es gelang damit, aus *Calebassencurare* bisher 21 verschiedene, einheitliche quartäre Alkaloide in kristallisierter Form zu isolieren.

Einen weiteren bedeutenden Fortschritt in der raschen Reinheitsprüfung im Labor brachte etwa um das Jahr 1961 die Dünnschicht-Chromatographie und deren präparative Umsetzung in die Kieselgel-Säulenchromatographie. Beispiele der ersten Anwendungen liegen für die Trennung der Alkaloide aus *Pleiocarpa mutica* [25] und aus *Aspidosperma ulei* [26] vor.

Wie aus *Fig. 2* hervorgeht, fällt die Einführung weiterer physikalischer Methoden im organisch-chemischen Laboratorium in die 50er und ersten 60er Jahre. In sehr vielen Fällen war es die Geräteindustrie, die leistungsfähige und für den Organiker 'bedienbare' Instrumente auf den Markt brachte⁴⁾.

Basierend auf früheren Untersuchungen [28] wird erstmals 1962 in den *HCA* die Massenspektrometrie zur Strukturableitung von Alkaloiden herangezogen [7]. Pleiocarpin (**VII**, *Fig. 10*) zerfällt unter Elektronenbeschuss, ähnlich wie sein Abbauprodukt Kopsinan (**VIII**, R = H, R' = CH₃), dessen Fragment-Ionen **IX** (*m/z* 266), **XI** (*m/z* 109), **XII** (*m/z* 124) und **XIII** (*m/z* 157) angegeben sind. Die Struktur **VII** wird auch durch die neuen ¹H-NMR-Untersuchungen bestätigt. Diese Veröffentlichung [7] ist noch in anderer Hinsicht von Bedeutung. Den Autoren schien das Vertrauen in die Aussagekraft der neuen spektroskopischen Methoden noch zu fehlen. Sie schreiben:

'Einen Einblick in das Skelett des Pleiocarpins vermittelte die Zinkstaubdestillation des Alkaloids, wobei man in der Fraktion der starken Basen 3,5-Diäthylpyridin (identifiziert als Pikrat) und in der Fraktion der schwachen Basen β-Äthylindol (charakterisiert als Pikrat) isolierte'.

Dass die in [7] getroffenen Strukturzuordnungen korrekt waren, hat bereits ein Jahr später eine Gemeinschaftsarbeit dreier Laboratorien bewiesen [29]. Der methodische Wandel in der Alkaloid-Forschung ist durch nichts eindrücklicher zu belegen als durch die genannte Publikation [7].

Die sich früher teilweise über Jahrzehnte hinziehenden Strukturaufklärungsarbeiten gab es nach 1962 nicht mehr. Damit in Übereinstimmung steht die Beobachtung, dass reine Isolier- und Charakterisierungsarbeiten von Alkaloiden nur noch in wenigen Ausnahmefällen in den *HCA* publiziert wurden. Immer neue spektroskopische Methoden oder Verfeinerung bereits eingeführter Verfahren wurden zur Alkaloid-Untersuchung herangezogen: IR-Spektroskopie 1950 [3], ¹H-NMR-Spektroskopie bei 60 MHz 1961 [6], ¹H-NMR bei 100 MHz 1963 [30], Spin-Entkopplungen 1965 [31], Hochauflösende Massenspektrometrie 1965 [8] und ¹³C-NMR-Spektroskopie 1973 [32]. Das neue Instrumentarium der chemischen Laboratorien erwies sich als sehr viel teurer als das bisherige. Es darf deshalb nicht unerwähnt bleiben, dass der Aufschwung der Alkaloid-Forschung in den 50er Jahren von der Gründung des *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (1952) stark profitierte.

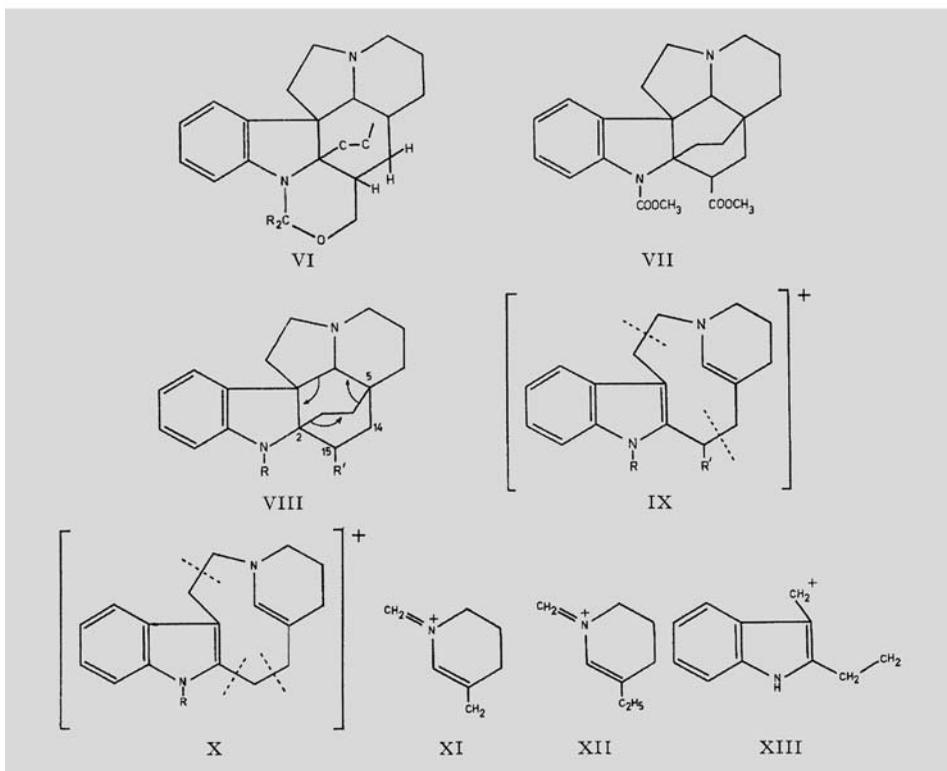
⁴⁾ Ein typisches Beispiel für den verzögerten Einzug einer physikalischen Methode in das organisch-chemische Labor liefert die Massenspektrometrie. Schon 1910 trennte *J. J. Thomson* die beiden Ne-Isotope 20 und 22. In den 30er Jahren bediente sich bereits die Erdöl-Industrie dieser Methode zur Molekulargewichtsbestimmung. Erst *K. Biemann* benutzte ein nicht gebrauchtes Massenspektrometer am MIT (Boston) zur Messung komplexer Alkaloide [27]. Durch Zufall gelangte die alkaloidreiche Pflanze *Aspidosperma quebracho-blanco* SCHLECHT [28] als eine der ersten zur Untersuchung. Die daraus isolierten sogenannten *Aspidosperma*-Alkaloide zeichnen sich durch eine sehr übersichtliche Fragmentierung aus, was die Nachfrage nach Massenspektrometern zur Anwendung dieser 'Wundermethode' stark erhöhte.

100. Die Struktur von Pleiocarpin, Pleiocarpinin und Kopsinin

(Vorläufige Mitteilung)

von W. G. Kump, D. J. Le Count, A. R. Battersby und H. Schmid

(6. III. 62)



Abgesehen von den oben genannten Gründen waren für die rasche und vereinfachte Struktur-Aufklärung noch andere Umstände massgebend. Durch die grössere Anzahl bereits strukturell bekannter Alkaloide halfen biogenetische oder auch chemotaxonomische Überlegungen, Strukturvorstellungen zu beeinflussen. Damit waren natürlich auch chemische Korrelationen zwischen Alkaloiden zum Zwecke ihrer Struktur-Abklärung oder auch zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Interesse.

Die erste Alkaloid-Arbeit, die in den *HCA* veröffentlicht wurde, befasste sich mit der Synthese des β -Collidins (= 3-Ethyl-4-methylpyridin) von **Leopold Ruzicka** [33]. Diese Verbindung war das

'...letzte Glied einer Kette von Reaktionen, die den vollständigen Aufbau der Dihydrochina-Alkaloide aus den Elementen ermöglichen würde...'

[34]. *Ruzicka* fasst im zitierten Artikel den Zweck der Synthesen treffend zusammen (Fig. 11).

Fig. 11

Diese Versuche sowie die noch ausstehende Synthese der ungesättigten Hauptalkaloide der Chinarinde werden zur Sicherstellung der Konstitutionsformeln dieser Verbindungen beitragen.

Das Chininproblem kann man aber auch noch von einem anderen Gesichtspunkt aus synthetisch in Angriff nehmen. Das Chinin sowie Derivate desselben besitzen eine besondere Wichtigkeit infolge ihrer chemotherapeutischen Wirksamkeit auf verschiedene Krankheitserreger. Um ausfindig zu machen, auf welchen Teilen der Alkaloidmolekel die spezifischen Wirkungen hauptsächlich beruhen, können zwei verschiedene Wege eingeschlagen werden.

Einmal lässt sich durch Umwandlung der natürlichen China-alkaloide eine grosse Reihe von Verbindungen mit neuen oder doch modifizierten pharmakologischen Wirkungen herstellen. Bei diesen Versuchen bleibt man jedoch entsprechend dem Wesen der anwendbaren Umwandlungs-

reaktionen meistens noch ziemlich in chemischer Nähe der Ausgangskörper. Da die China-alkaloide ein in grossen Mengen und billig zugängliches Ausgangsmaterial darstellen, sind Arbeiten in dieser Richtung experimentell sehr erleichtert und bei günstigen Wirkungen der erhaltenen Produkte auch technisch aussichtsreich.

Eine zweite Möglichkeit, die Chininwirkung zu erforschen, besteht nun darin, durch vollständige Synthese Verbindungen herzustellen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Aufbau der natürlichen China-alkaloide besitzen. Man ist dabei zwar im Prinzip freier in bezug auf die Wahl des herzustellenden Körpers; diese wird jedoch sehr beschränkt durch die Zahl der dazu in Betracht kommenden chemischen Methoden. Auch sind die meisten nötigen Ausgangsmaterialien im Vergleich mit den China-alkaloiden zu kostspielig, um eine grössere Aussicht auf die Auffindung eines praktisch verwertbaren Ersatzes der letzteren aufkommen zu lassen. Es sind daher auch die bisherigen Versuche in dieser Richtung im Gegensatz zur oben erwähnten wenig zahlreich, und die erhaltenen synthetischen Verbindungen weichen noch recht beträchtlich vom Bau der China-alkaloide ab.

In den Anfangsjahren der Alkaloid-Chemie wurden kleinere Abbau- und Spalt-Produkte von Alkaloiden in grosser Zahl aus den Elementen synthetisiert, um sie durch direkten Vergleich zu identifizieren (weil diese Substanzen kommerziell noch nicht erhältlich waren). Dadurch war es möglich, einen Einblick in die Struktur des betreffenden Alkaloides zu erhalten, ja, in einigen Fällen konnte auch die Struktur dadurch direkt abgeleitet werden. Es war aber nach wie vor erforderlich, dass eine Struktur-Hypothese eines Naturstoffes durch eine Synthese verifiziert werden musste. Im Gegensatz zu heute fehlten noch die spektroskopischen Methoden. Beim direkten Vergleich der synthetischen mit der natürlichen Probe kamen nur wenige physikalische, aber mehrere chemische Verfahren zum Einsatz. Neben dem Schmelz- bzw. Siedepunkt wurde besonders der Mischschmelzpunkt, die gleiche Kristall-Form, eventuell die spezifische Drehung

sowie die ‘Analyse’ (Verbrennungsanalyse), die Farb-Reaktion mit Säuren, Laugen, Oxidationsmitteln, Komplexbildner *etc.* verwendet, wobei nicht nur das Alkaloid selbst, sondern mehrere Derivate (bevorzugt gut kristallisierende Salze) hergestellt und verglichen wurden.

Die Bedeutung der Synthese zur Bestätigung oder Sicherstellung einer Konstitution hat bis zum heutigen Tage von ihrer Wichtigkeit nichts eingebüsst. Obwohl wir heute die Möglichkeit haben, mit den raffiniertesten spektroskopischen Methoden Einblick in die feinsten strukturellen, ja sogar konformativen Details zu gewinnen, kann es notwendig sein, eine Synthese zur Konstitutionsbestätigung auszuführen. Ein besonders eindrückliches Beispiel haben kürzlich *Burkard* und *Borschberg* geliefert [35] [36]: Für das Indol-Alkaloid (–)-Aristolasicone, isoliert aus der Elaeocarpaceae, *Aristolelia australasica* F. V. M. [37], wurde die Struktur **34** abgeleitet [37]. Das durch eine eindeutige Synthese [36] hergestellte Präparat **34** zeigte aufgrund von ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten an, dass beide

Surprisingly, a comparison between the NMR data of our synthetic (\pm)-**34** and the reported values for natural aristolasicone [6b] (see *Tables 2 and 3*) showed clearly that the two specimen must have different structures⁹). The fact that our synthetic material can be produced in a single, high-yield step from the known precursor (\pm)-**22** led us to suppose that it, indeed, possesses the anticipated aristotelin-19-one structure (\pm)-**34**. This assumption was corroborated experimentally by NOE measurements (see *Fig.* and *Exper. Part*). In addition, an examination of the chemical-shift data displayed in *Tables 2 and 3* shows that the aromatic regions of the reference compound aristoteline ((+)-**33**) and of synthetic (\pm)-**34** are very similar, as expected. On the other hand, there is no such close correlation between (+)-**33** and aristolasicone: it is, for instance, by no means clear why H–C(5) of the latter should be deshielded by 0.17 ppm as a consequence of the presence of a C=O group more than 7 Å away, nor for what reason this group should cause an upfield shift of 13 ppm for C(2) and an equal downfield-shift for C(3).

Formula **34**, thus, being reserved for our synthetic sample, an alternative structure has to be postulated for natural aristolasicone. The aforementioned deviations of its NMR parameters from the standard aristoteline (**33**) can readily be accounted for by a rotation of the indole subunit by 180°. This operation leads to the new structure proposal **36**, where C(2), adjoining the quaternary C(17) in the aristoteline skeleton, is now flanked by the CH₂(10) [2] [30]. The exact opposite being the case for C(3), these interchanges provide a satisfactory explanation for the observed upfield shift of C(2), as well as for the concomitant deshielding of C(3)¹⁰). The revised structure **36** has recently been confirmed by a single-crystal X-ray structure analysis [31] and by an independent total synthesis [32], for which *N*-protected 2-(indol-2-yl)acetaldehyde [33] served as building block.

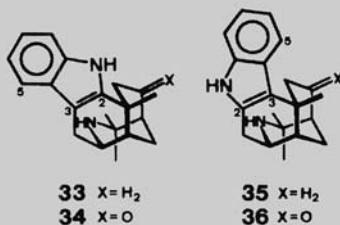
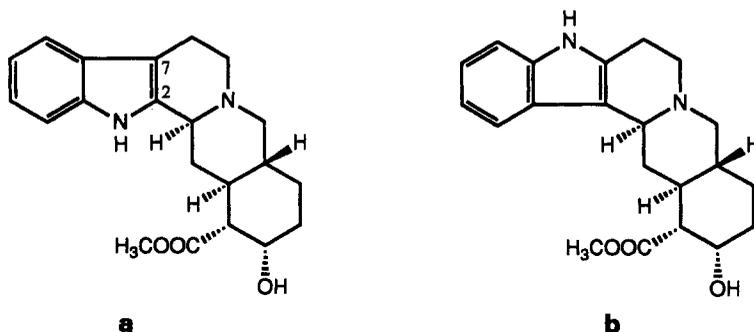


Fig. 12

Substanzen verschieden sind. Die Autoren [35] haben, basierend auf den NMR-Daten der natürlichen und der synthetischen Verbindung sowie von Vergleichsalkaloiden bekannter Struktur, die alternative Formel **36** für das natürliche Alkaloid abgeleitet (Fig. 12). Diese wurde sowohl durch Röntgenstrukturanalyse [38] als auch durch eine weitere Synthese [36] bewiesen.

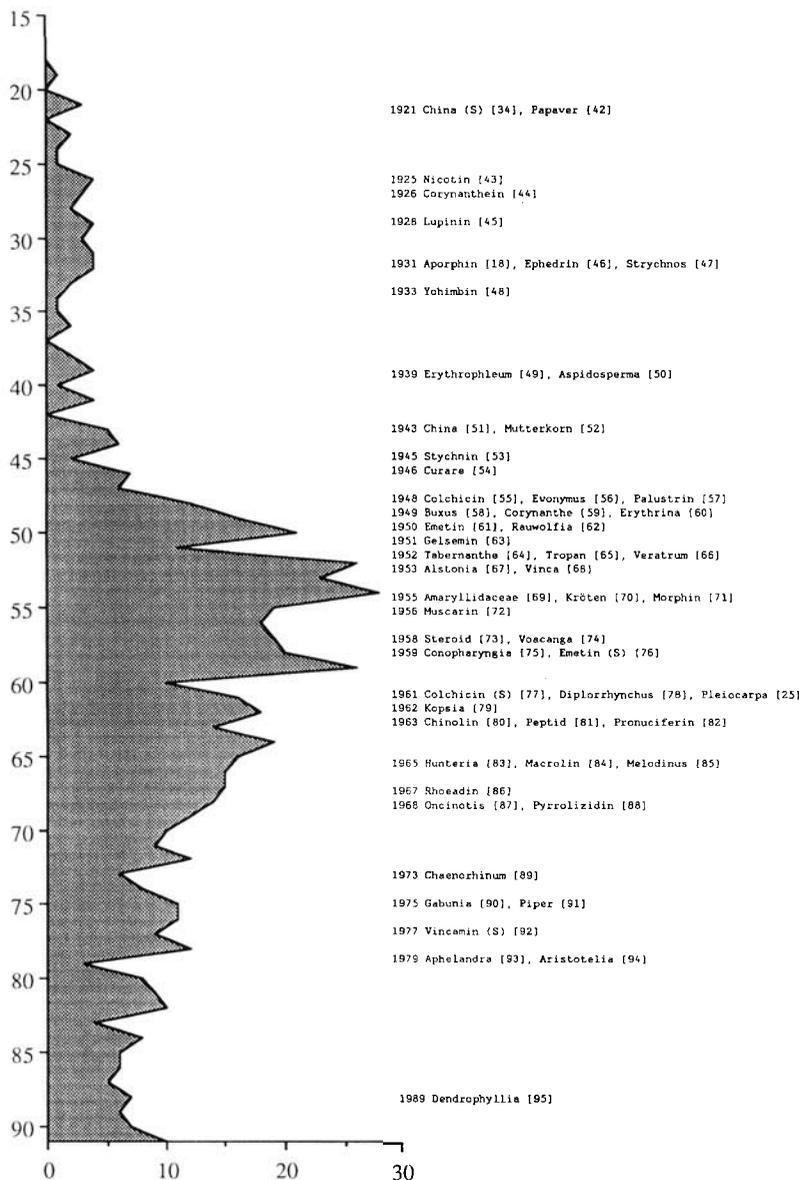
(–)-Aristolasicon (**36**) ist das erste natürliche Indol-Alkaloid, welches einen ‘umgekehrten’ Einbau des Indol-Teiles im Alkaloid aufweist. Es ist nämlich zur Selbstverständlichkeit geworden, dass die *ca.* 2000 bekannten natürlichen Indol-Alkaloide, die sich vom Tryptamin (bzw. Tryptophan) ableiten, auch dieses Bauelement noch im Alkaloid in der ursprünglichen Form enthalten. Die Schwierigkeit, beide isomeren Aristolasicone **34** und **36** voneinander zu unterscheiden, ist evident. Bereits 1964 haben Taylor *et al.* ‘invertiertes’ Yohimbin (**b**) aus natürlichem Yohimbin (**a**) hergestellt [39]⁵⁾, um die massenspektrometrischen Unterschiede beider Verbindungen zu prüfen [40]. Erwartungsgemäss sind sie mit dieser Methode nicht zu differenzieren und NMR-spektroskopische Befunde wurden nicht mitgeteilt [39].



Schwerpunkte der Alkaloid-Forschung. – In den *HCA* sind Arbeiten aus einer Fülle von Forschungsgebieten publiziert worden. Es ist im Rahmen einer solchen Jubiläumsschrift nicht möglich, alle Alkaloid-Arbeitsrichtungen zu würdigen, wie sie es verdient hätten. Eine Beschränkung auf wenige Alkaloid-Gebiete ist deshalb erforderlich. Wir haben uns entschlossen, zwei Themen zu betrachten, nämlich die *Mutterkorn-* und *Curare-Alkaloide*, die pharmakologisch von besonderem Interesse sind, und deren Chemie *fast vollständig* in den *HCA* veröffentlicht wurde. Die Vielfalt der untersuchten Alkaloide bzw. der Pflanzengattungen, die in den *HCA* ihren Niederschlag gefunden haben, ist gross. In Fig. 13 ist die Verteilung der Publikationen über Alkaloide graphisch dargestellt (gleiche, jedoch gedehnte Kurve wie Fig. 2). Dazu sind die Jahreszahlen des Erscheinens der ersten Veröffentlichung über das entsprechende Gebiet tabelliert. Es ist bemerkenswert, dass sich die komplexe Gruppe der Isochinolin-Alkaloide und der mit ihnen biogenetisch verwandten Verbindungen wie ein roter Faden von 1921 bis heute durch unsere Zeitschrift zieht.

⁵⁾ Die Synthese von **b** erfolgte durch oxidative Transformation von Yohimbin (**a**) über 7 α -Acetoxy-7*H*-yohimbin zum Yohimbin-pseudoindoxyl, welches nach NaBH₄-Reduktion und Behandlung mit 2*N* HCl umgelagert wurde [40].

Fig. 13



Verteilung der Alkaloid-Beiträge in den HCA von 1918 bis 1991. Angegeben sind die Erscheinungsjahre der ersten Arbeiten ausgewählter, intensiv bearbeiteter Alkaloid-Gruppen, Einzel-Alkaloide, alkaloidführender Pflanzengattungen, etc. (S) = Synthesearbeit [41].

Der erste HCA-Beitrag zur Konstitution eines Alkaloides, des Isochinolin-Alkaloides Chelerythrin stammte von Paul Karrer [42] (Fig. 14). Für ihn selbst bedeutete diese Untersuchung eine erste grössere wissenschaftliche Leistung, die er an einer Sitzung der

Fig. 14

Bemerkungen über das Chelerythrin

von

P. Karrer.

(11. VII. 21.)

Frankfurter Chemischen Gesellschaft vortragen durfte, wie er in seinen Lebenserinnerungen schreibt (Fig. 15) [96].

Fig. 15

Wissenschaftliche Arbeiten 1912-1936.

Organische Eisenverbindungen.

Alkaloide.

Im Jahr 1910-1918 habe ich in Frankfurt einige kleinere Untersuchungen über Alkaloide angestellt. Paul Ehrlich war damals bereits gestorben, der Speyer-Platz wegen der Kriege in seinem Gebiet stark verödet, auch hatte sich die allgemeine chemische Arbeit fast gelähmt. Ich wählte daher auf eigene Initiative nach einem neuen Arbeitsfeld, das dem Zweck der Zeit mehr entsprach, in der Richtung Heranzubringen möglicheren Neuen sollte. So wandte ich mich u. a. auch der Bearbeitung einiger Alkaloide zu. Später habe ich mich auch in Zürich wiederholt mit pflanzenbasierten beschäftigt, diese Untersuchungen ergab mir in etwa 17 Publikationen niedergelegt.

Die erste Alkaloidarbeit bezieht sich auf Copernicium-Alkaloid Chelerythrin¹⁾; sie brachte einige erste Einblicke in die Natur dieses Stoffes, vor allem brachte sie eine gewisse Verwandtschaft in den Reaktionen mit Koferrin, Berberin u. ähnlichen Verbindungen auf. Prof. Freund, damals Ordinarius für Chemie in Frankfurt, interessierte sich sehr als Alkaloidfachmann dafür u. so durfte ich die kleine Untersuchung in der obigen Chemischen Gesellschaft vortragen; es war mein erstes fachwissenschaftliches Referat.

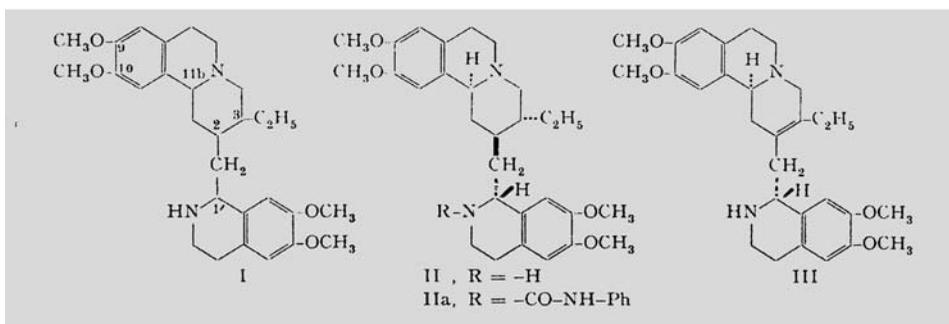
¹⁾ Ber. 50. 212 (1917); Zsch. 4. 703 (1921)

Auszug aus den handschriftlichen Erinnerungen 'Wissenschaftliche Arbeiten 1912-1936 von Paul Karrer' [96].

Dieser ersten Arbeit über Isochinolin-Alkaloide folgten viele weitere, unter denen die Synthesen in der Emetin-Reihe besonders hervorzuheben sind [97-99] (Fig. 16).

Fig. 16

163. Syntheseversuche in der Emetin-Reihe
 5. Mitteilung¹⁾
Eine neue Totalsynthese von Emetin
 von **A. Brossi, M. Baumann** und **O. Schnider**
 (6. VI. 59)



Von besonderem Interesse war zweifellos auch die Isolierung und Strukturaufklärung des ersten Proaporphin-Alkaloides Pronuciferin (Fig. 17) [82]. Die Verbindung ist biogenetisch zwischen den Tetrahydrobenzylisochinolin- und den Aporphin-Alkaloiden anzusiedeln.

Fig. 17

236. Über die Isolierung von (+)-Pronuciferin und (-)-Anonain aus den Keimlingen von *Nelumbo nucifera* GAERTN.
 2. Mitteilung über natürliche und synthetische Isochinolinderivate¹⁾
 von **Karl Bernauer**
 (24. IX. 64)

Mutterkorn-Alkaloide ('Ergot Alkaloids'). – Das Mutterkorn (*secale cornutum*) ist die Überwinterungsform des parasitischen Pilzes *Claviceps purpurea*, der besonders auf Roggen (*Secale* L., Gramineae) gedeiht. Mutterkorn ist giftig und muss deshalb vor der Verarbeitung des Roggens zu Nahrungsmitteln entfernt werden. Geschieht dies nicht, so führt die ständige Einnahme vergifteten Brotes zum Ergotismus, wie er besonders im Mittelalter vorkam und als Kribbel-Krankheit, *St.-Antonius-Feuer*, *Ignis sacer* etc. oftmals beschrieben wurde. Besonders in Jahren mit idealen Wachstumsbedingungen für den Pilz (feucht-warme Sommer) wurden Massenerkrankungen registriert, die auch noch im 20. Jahrhundert auftraten [100]. Schon früh hatten sich Ärzte mit dem Mutterkorn oder Kornzapfen auseinanderzusetzen, waren doch bereits lange seine uteruskontrahierenden Eigenschaften bekannt (Fig. 18) [101]. Die Geschichte der chemischen Erfor-

Fig. 18

Carl Nicolaus Langen
 Phil & Med. D. Acad. Leopoldino-Carolinæ
 Societ. Reg. Prussicæ. & Physio-Crit. Sen.
 wie auch des Raths eines Hochl. Cant. Lucern/
 und öffentl. Landvogten zu Knutwyl.

Beschreibung

Des bis dahin bey uns niemahl erhörten/
 und zu Zeiten sehr schädlichen Genuß

Der Korn = Zapffen

In dem Brot /

Und des darauff folgenden unversehenen
 Kalten Brandts /

Darzu

seine innerliche und äusserliche Ursachen
 sammt den erforderlichen Mittlen und Weiß
 des Aufwachs und Veräusserung der Korn-Zapffen
 becriffen seind.

Worbey weitläuffta von dem grossen Nutzen
 des natürlichen Lays

Und hergegen von dem entsetzlichen Schaden
 des vergiftten Mibltaus /

Darauff auch öftters der Bich-Presten entsteht
 gehandelt wird.

Neben einem kleinen Anhang

Etwelcher seltsammen und zu der Arznei
 sehr nützlichen Observationen.

L U C E R N /

PERMISSU SUPERIORUM.

By Heinrich Kennward Wörsing Statt: Bucht. 1717.

Fig. 18
(Forts.)

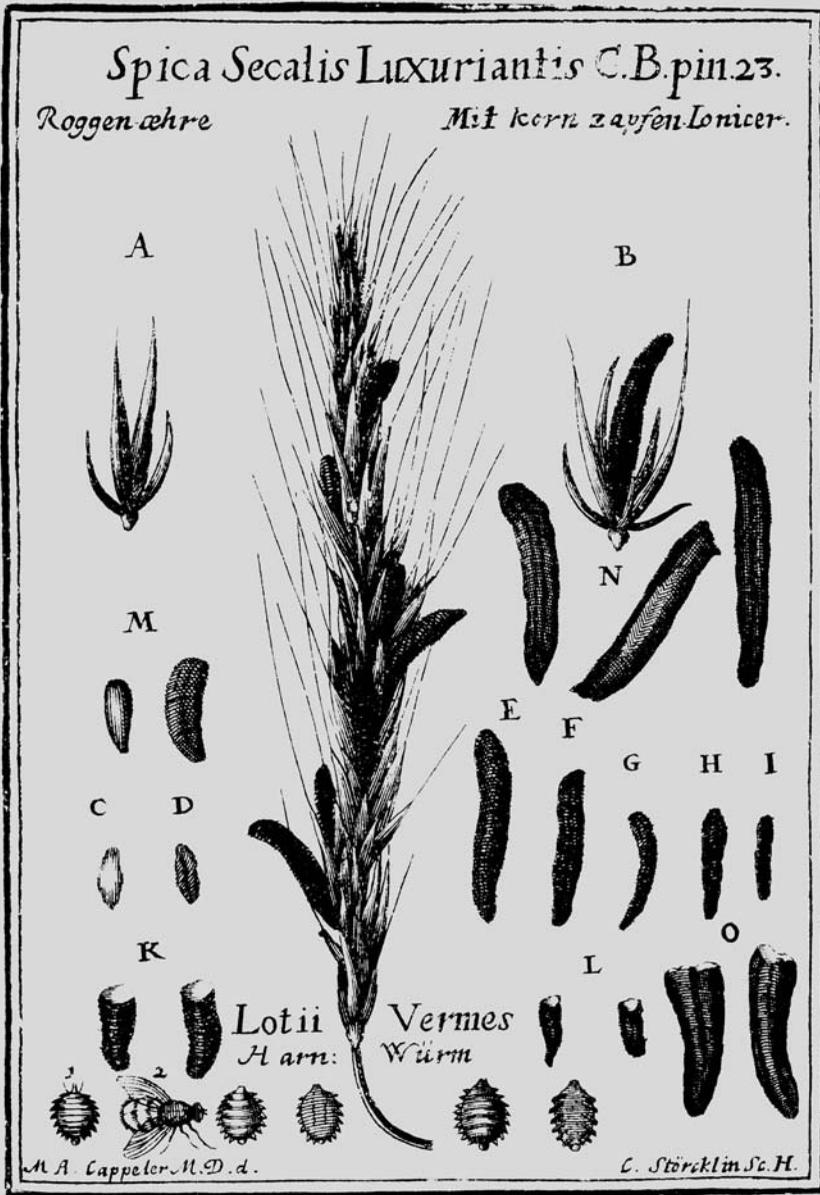
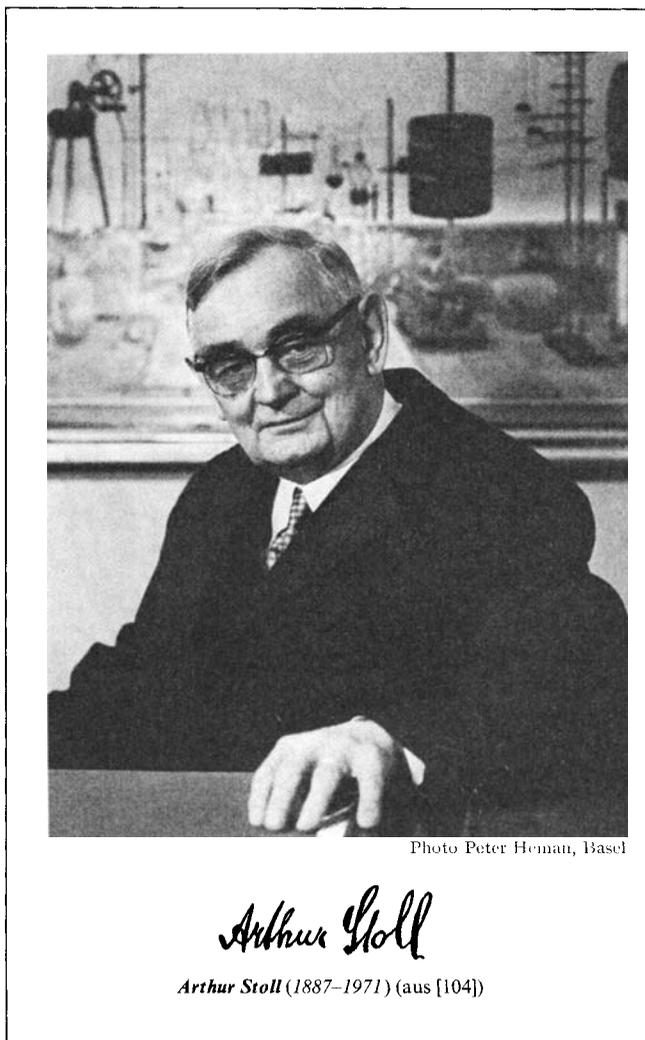


Fig. 19



schung des Mutterkorns fassen *Arthur Stoll* (Fig. 19) und *Albert Hofmann* in [102] (Fig. 20) zusammen. Das erste reine und kristalline Mutterkorn-Alkaloid, das Ergotamin, hat *Stoll* 1918 unter besonders schonenden Extraktionsmethoden isoliert [103].

‘Es wurde in der Folgezeit auf Grund ausgedehnter pharmakologischer und klinischer Untersuchungen als der Hauptträger der therapeutischen Mutterkornwirkung erkannt und nicht nur in der Geburtshilfe, sondern auf Grund seiner sympathikolytischen Wirkung auch auf anderen Gebieten der Therapie mit grösstem Erfolg verwendet’ [105].

Eine ausführliche Würdigung des Ergotamins wurde 1945 veröffentlicht [106], allerdings fehlte noch die Struktur-Formel. Weitere Alkaloid-Isolierungen folgten, nämlich Ergo-

148. Die Alkaloide der Ergotoxingruppe: Ergocristin, Ergokryptin und Ergocornin.

(7. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾)

von A. Stoll und A. Hofmann.

(29. VI. 43.)

In der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts, die für die Isolierung so mancher Wirkstoffe aus pflanzlichen Drogen fruchtbar war, blieb den zahlreichen Forschern, die sich mit dem Mutterkorn beschäftigten, ein greifbarer Erfolg versagt. Erst 1875 gelang es *Ch. Tanret*²⁾ zum erstenmal aus Mutterkorn ein kristallisiertes, anscheinend einheitliches Alkaloid zu isolieren, das er mit Ergotin in bezeichnete, um es von den Ergotinen, meist dunkelgefärbten Mutterkornextrakten, zu unterscheiden. *Tanret* beschrieb sein Alkaloid als feine weisse Krystallnadeln aus Alkohol von der Zusammensetzung $C_{35}H_{40}O_6N_4$, löslich in 50—60 Teilen kochendem 95-proz. Alkohol; $[\alpha]_D = +334^\circ$ ($c = 0,5$ in Alkohol); Smp. (unter Zersetzung) gegen 205° .

Ergotinähnliche Präparate wurden auch von späteren Forschern immer wieder dargestellt und zum Teil mit neuen Namen, wie *Picrosclerotin*³⁾, *Secalin*⁴⁾ belegt.

Aus den Mutterlaugen des Ergotins gewann *Tanret* ein amorphes Alkaloidpräparat, das dem kristallisierten Ergotin sehr ähnlich schien und das nach seiner Auffassung eine amorphe Form des kristallisierten Alkaloids darstellen sollte. Er bezeichnete es im Gegensatz zu „Ergotinine cristallisée“ mit „Ergotinine amorphe“⁵⁾.

Die Wirksamkeit des Ergotins auf die Gebärmutter war stark umstritten und damit auch die Frage, ob dieses Alkaloid das wirksame Prinzip des Mutterkorns darstelle. Der Pharmakologe *R. Kobert* kam auf Grund von ausgedehnten Untersuchungen⁶⁾ zur Ansicht, dass nicht das Ergotin sondern vielmehr eine von ihm isolierte amorphe, alkaloidartige Substanz, die er *Cornutin* nannte, den Träger der blutstillenden, uteruskontrahierenden Wirkung des Mutterkorns darstelle. *Ch. Tanret*⁷⁾, *C. C. Keller*⁸⁾, *J. S. Meulenhoff*⁹⁾ u. a. gelangten auf Grund ihrer eigenen Untersuchungen zu der Auffassung das *Cornutin* sei nur eine amorphe, weniger reine Form des Ergotins und gar nicht im Mutterkorn vorhanden, sondern es bilde sich erst beim Verarbeiten der Droge unter dem Einfluss von Säure aus dem Ergotin¹⁰⁾. *C. C. Keller*¹¹⁾ fasste seine Anschauung über den Wirkstoff des Mutterkorns dahin zusammen, dass die Droge ihren therapeutischen Wert einem einzigen Alkaloid, dem *Tanret'schen Ergotin* verdanke.

¹⁾ London 1931 bei *Gurney and Jackson*.

²⁾ C. r. Ac. Sci. **81**, 896 (1875).

³⁾ *G. Dragendorff* und *V. Podwyssotzky*, Arch. exptl. Path. Pharmakol. **6**, 153 (1876).

⁴⁾ *C. Jacobs*, Arch. exptl. Path. Pharmakol. **39**, 104 (1897).

⁵⁾ C. r. **86**, 888 (1878); Ann. Chim. Phys. [5] **17**, 493 (1879).

⁶⁾ Arch. exptl. Path. Pharmakol. **18**, 316 (1884).

⁷⁾ J. pharm. chim. **11**, 309 (1885).

⁸⁾ Schw. W'schr. Chem. Pharmaz. **32**, 121 (1894); **34**, 65 (1896).

⁹⁾ Nederl. Tijdschr. Pharm., Chem., Toxicol. **12**, 225, 257 (1900).

¹⁰⁾ Diese schon an unreinen Präparaten gemachte Beobachtung der Umwandlung von wenig aktiven Alkaloiden in aktivere Formen durch Säure hat sich bekanntlich an Reinstsubstanzen bestätigt.

¹¹⁾ Loc. cit. **34**, 74 (1896).

kryptin, Ergocornin und Ergocristin [102] und vorher Ergobasin [107]. Letzteres wurde gleichzeitig auch von anderer Seite isoliert, so dass mehrere Bezeichnungen für die Verbindung verwendet wurden: Ergometrin [108], Ergotocin [109], Ergostretin [110] und Ergonovin. Bei der basenkatalysierten Hydrolyse der erwähnten einheitlichen Mutterkorn-Alkaloide entsteht Lysergsäure [111], für die *Jacobs* Struktur **I** (Fig. 21) vorgeschla-

Fig. 21

64. Über die Isomerie von Lysergsäure und Isolysergsäure.

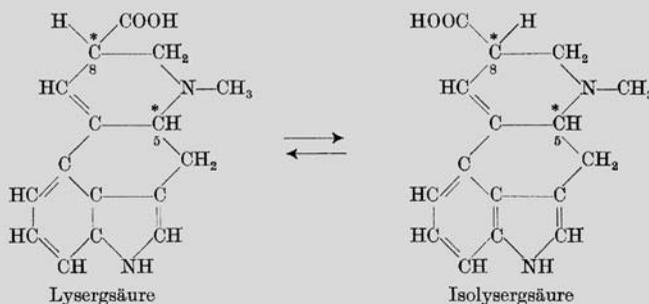
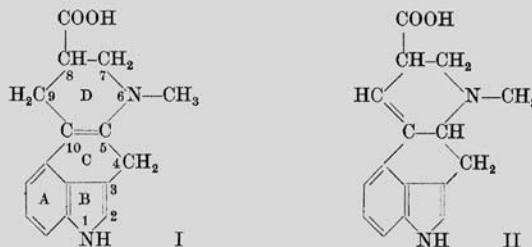
14. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von **A. Stoll**, **A. Hofmann** und **F. Troxler**.

(1. II. 49.)

1. Die bisherige Auffassung.

Die Strukturformel I der Lysergsäure, die von *Jacobs* und seinen Mitarbeitern vorgeschlagen worden ist²⁾, konnte durch die Synthese der racemischen Dihydro-lysergsäure³⁾, was das Ringsystem und die Substituenten anbelangt, weitgehend gesichert werden. Noch nicht genügend abgeklärt schien uns die Lage der einen, ausserhalb vom Indolsystem liegenden, verhältnismässig leicht hydrierbaren Doppelbindung. Deren Lage kommt deshalb eine besondere Bedeutung zu, weil die eigenartige Isomerie zwischen Lysergsäure und Isolysergsäure, die sich reversibel ineinander überführen lassen, von *Jacobs* et al. mit einer Lageänderung dieser Doppelbindung erklärt worden ist. Zu dieser Auffassung gelangten die amerikanischen Autoren, weil die Dihydro-lysergsäure, der diese Doppelbindung fehlt, sich nicht mehr isomerisieren lässt. So wurde für die Isolysergsäure die Formel II vorgeschlagen.



gen hat. Aus basischer Lösung lässt sich ein zweites Produkt isolieren, die Isolysergsäure, für die Struktur II vorgeschlagen war. In überzeugender Weise haben *Stoll*, *Hofmann* und *Troxler* zeigen können, dass nicht die (C=C)-Bindung in der Lysergsäure isomerisiert wird, sondern das 'Asymmetriezentrum an C 8' [112].

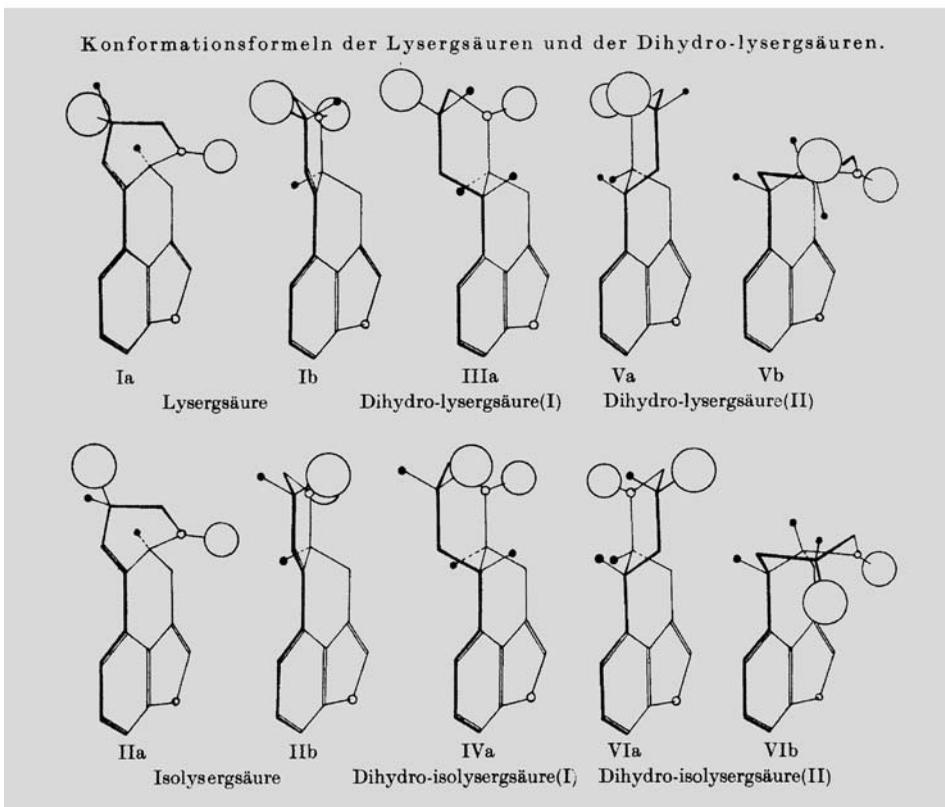
**239. Über die Stereochemie der Lysergsäuren
und der Dihydro-lysergsäuren.**

37. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von **A. Stoll, Th. Petrzilka, J. Rutschmann, A. Hofmann und Hs. H. Günthard.**

(2. X. 54.)

Fig. 22



Es folgten die Ableitung der relativen Konfiguration bei den beiden Lysergsäuren [113] (Fig. 22), die der absoluten Konfiguration, die mittels ORD-Messungen vorgenommen wurde [114], und schliesslich noch die chemische Korrelation von ‘*d*-Lysergsäure mit *D*-(+)-*N*-Methylasparaginsäure-di-*n*-propyl-ester’ [115] (Fig. 23).

Damit war ein Hauptstück der Mutterkorn-Alkaloide vollständig aufgeklärt, was insofern wichtig war, weil sich herausgestellt hatte, dass sowohl Lyserg- wie auch Isolysergsäure natürlich vorkommende Alkaloide bilden. Die ersteren bekamen die Namensendung *-in*, die letzteren *-inin* [116] (Fig. 24). Aus dieser Einteilung geht ausser dem erwähnten Punkt noch hervor, welche Hydrolyse-Produkte aus dem Peptid-Teil gebildet werden. Damit wird auch die Einteilung in drei Gruppen von Mutterkorn-Alkaloiden

Fig. 23

237. Chemische Bestimmung der absoluten Konfiguration der Lysergsäure

54. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von P. A. Stadler und A. Hofmann

(18. VIII. 62)

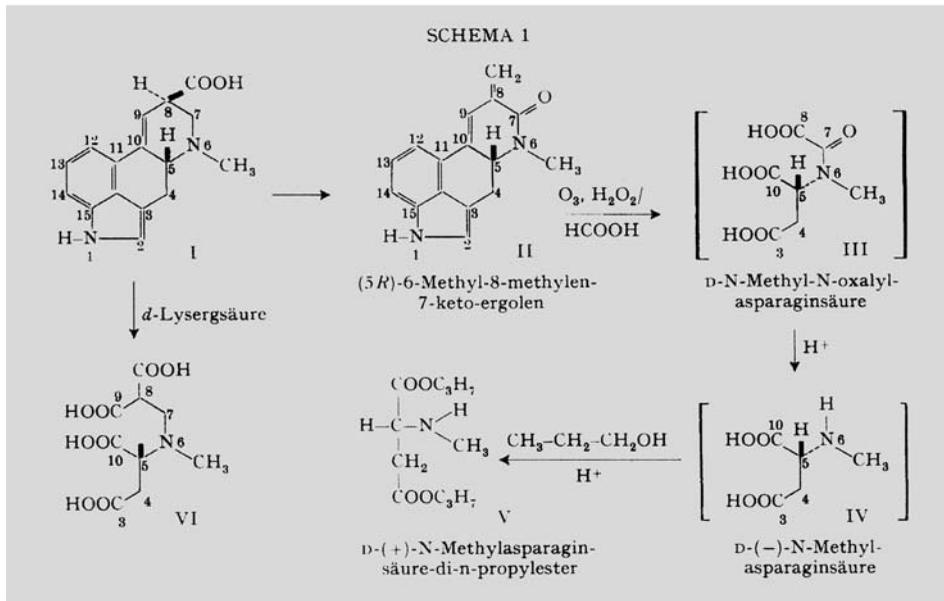


Fig. 24

	Derivat der		nach Hydrolyse isolierbare Ketosäure	nach Hydrolyse isolierbare Aminverbindungen
	Lysergsäure	Isolysergsäure		
Ergotamin- gruppe	Ergotamin Ergosin	Ergotaminin Ergosinin	Brenztrauben- säure	L-Phenylalanin, D-Prolin L-Leucin, D-Prolin
Ergotoxin- gruppe	Ergocristin Ergokryptin Ergocornin	Ergocristinin Ergokryptinin Ergocorninin	Dimethyl- brenztrauben- säure	L-Phenylalanin, D-Prolin L-Leucin, D-Prolin L-Valin, D-Prolin
Ergobasin- gruppe	Ergobasin	Ergobasinin	—	2-Amino-propanol-(1)

Einteilung der Mutterkorn-Alkaloide nach strukturellen Gesichtspunkten [116]

einleuchtend, und zwar nach dem Peptid-Teil in die Ergotamin-, die Ergotoxin- und die Ergobasin-Gruppe. Der Peptid-Teil der Naturstoffe wurde bereits 1951 geklärt [117], die Synthese und vollständige Konfiguration von Ergotamin hingegen wurden erst 1963 von Hofmann, Stadler *et al.* veröffentlicht (Fig. 25) [118].

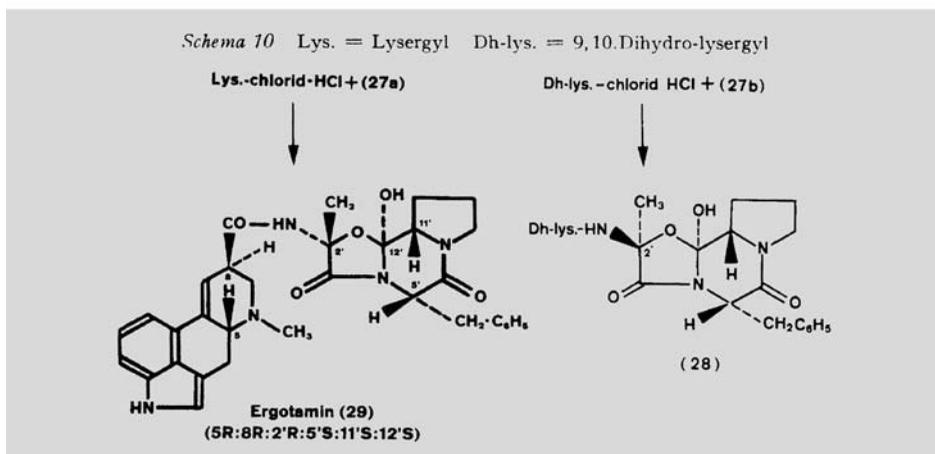
257. Die Synthese und Stereochemie des Ergotamins

(58. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾)

von **A. Hofmann, H. Ott²⁾, R. Griot²⁾, P. A. Stadler** und **A. J. Frey²⁾**

(26. VIII. 63)

Fig. 25



Bedeuteten die oben dargestellten Alkaloid-Untersuchungen schon eine der grossartigsten Pionierleistungen der organischen Chemie, die Umsetzung ihrer pharmakologischen Eigenschaften in Medikamente eine wesentliche Bereicherung der Behandlung von Krankheiten, so haben weitere Untersuchungen an Lysergsäure-Derivaten auch noch vollständig neue Aspekte medikamentöser Möglichkeiten offenbart, die Psychopharmaka. Die Synthese von Lysergsäure-diethylamid (LSD) wurde 1955 in den *HCA* publiziert (Fig. 26) [119]. Die berühmten Selbstversuche von *Albert Hofmann* hatten bereits am 19. April 1943 stattgefunden, er beschreibt sie in seinem Buch [120] (Fig. 27).

49. Amide der stereoisomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren.

38. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von **A. Stoll** und **A. Hofmann.**

(22. I. 55.)

Fig. 26

Fig. 26
(Forts.)

Tabelle 2.
Disubstituierte Amide der Lysergsäure und Isolysergsäure, $C_{15}H_{15}N_2 \cdot COR$

R =	Verbindung	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ (Pyridin)	Nr. im exp. Teil
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{---N} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	D-Lysergsäure- D-Isolysergsäure-	} di- methyl- amid	— 146°	+ 29° + 199°	22 23
	$C_{18}H_{21}ON_3$ (295,4)				
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{---N} \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	L-Lysergsäure- L-Isolysergsäure-	} diäthyl- amid	80–85° 182°	– 17° – 219°	24 25
	$C_{20}H_{25}ON_3$ (323,4)				
$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{---N} \\ \diagup \\ (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \end{array}$	D-Lysergsäure-di-n-propyl- amid	$C_{22}H_{29}ON_3$ (351,5)	195°	+ 18°	26
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{---N} \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	D-Lysergs.- D-Isolysergs.-	} di-iso- propylamid	246° 260°	+ 35° + 178°	27 28
	$C_{22}H_{29}ON_3$ (351,5)				

Fig. 27

...Im Frühjahr 1943 wiederholte ich also die Synthese von LSD-25. Es handelte sich, wie schon bei der ersten Herstellung, nur um eine Gewinnung von einigen Zehntelogramm dieser Verbindung.

In der Schlußphase der Synthese, bei der Reinigung und Kristallisation des Lysergsäure-diäthylamids in Form des Tartrates (weinsaures Salz) wurde ich in meiner Arbeit durch ungewöhnliche Empfindungen gestört. Ich entnehme die Schilderung dieses Zwischenfalls dem Bericht, den ich damals an Professor Stoll sandte.

Vergangenen Freitag, 16. April 1943, mußte ich mitten im Nachmittag meine Arbeit im Laboratorium unterbrechen und mich nach Hause begeben, da ich von einer merkwürdigen Unruhe, verbunden mit einem leichten Schwindelgefühl, befallen wurde. Zu Hause legte ich mich nieder und versank in einen nicht unangenehmen rauschartigen Zustand, der sich durch eine äußerst angeregte Phantasie kennzeichnete. Im Dämmerzustand bei geschlossenen Augen (das Tageslicht empfand ich als unangenehm grell) drangen ununterbrochen phantastische Bilder von außerordentlicher Plastizität und mit intensivem, kaleidoskopartigem Farbenspiel auf mich ein. Nach etwa zwei Stunden verflüchtigte sich dieser Zustand.

Fig. 27
(Forts.)

Um der Sache auf den Grund zu gehen, entschloß ich mich zum Selbstversuch. Ich wollte vorsichtig sein und begann deshalb die geplante Versuchsreihe mit der kleinsten Menge, von der, verglichen mit der Wirksamkeit der damals bekannten Mutterkornalkaloide, noch irgend ein feststellbarer Effekt erwartet werden konnte, nämlich mit 0,25 mg (mg = Milligramm = Tausendstelgramm) Lysergsäure-diäthylamid-tartrat.

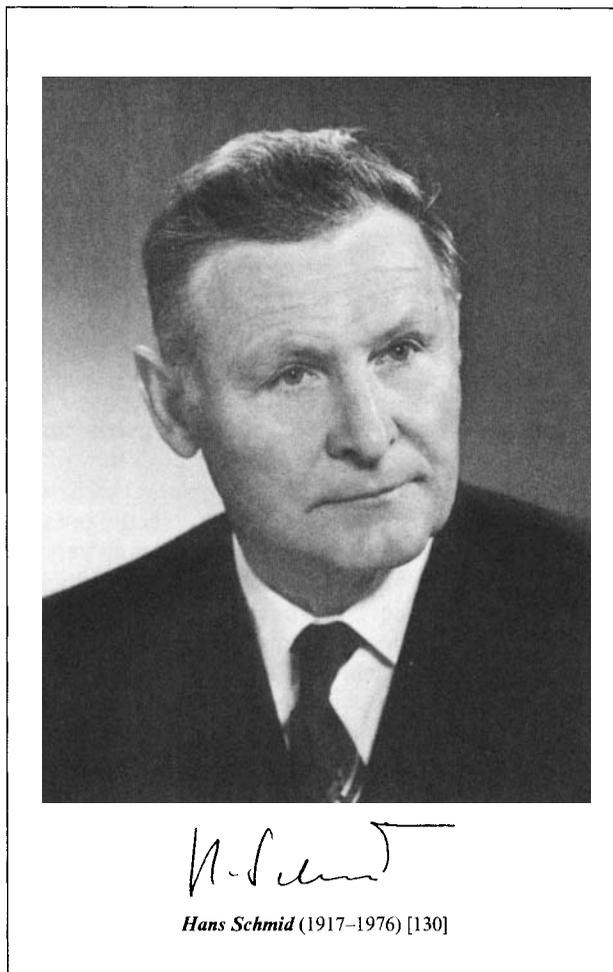
Die letzten Worte konnte ich nur noch mit großer Mühe niederschreiben. Schon jetzt war es mir klar, daß

Lysergsäure-diäthylamid die Ursache des merkwürdigen Erlebnisses vom vergangenen Freitag gewesen war, denn die Veränderungen der Empfindungen und des Erlebens waren von gleicher Art wie damals, nur viel tiefgehender. Ich konnte nur noch mit größter Anstrengung verständlich sprechen, und bat meine Laborantin, die über den Selbstversuch orientiert war, mich nach Hause zu begleiten. Schon auf dem Heimweg mit dem Fahrrad – ein Auto war im Augenblick nicht verfügbar, Autos waren während der Kriegszeit nur wenigen Privilegierten vorbehalten –, nahm mein Zustand bedrohliche Formen an. Alles in meinem Gesichtsfeld schwankte und war verzerrt wie in einem gekrümmten Spiegel. Auch hatte ich das Gefühl, mit dem Fahrrad nicht vom Fleck zu kommen. Indessen sagte mir später meine Assistentin, wir seien sehr schnell gefahren. Schließlich doch noch heil zu Hause angelangt, war ich gerade noch fähig, meine Begleiterin zu bitten, unseren Hausarzt anzurufen und bei den Nachbarn nach Milch zu fragen. ...

Gekürzter Bericht von Albert Hofmann über die LSD-Wirkung [120]

Curare-Alkaloide. – Das zweite grosse Alkaloid-Gebiet, welches eine beherrschende Rolle in den *HCA* einnahm, und dies nicht nur in der Anzahl der Publikationen, ist zweifellos das der Alkaloide aus Calebassen-Curare. Als im Jahre 1946 der Altmeister der Naturstoff-Chemie, *Paul Karrer*, und sein 29jähriger Assistent *Hans Schmid*, durch seinen Doktorvater *Ernst Späth* in Wien mit Naturstoffen und deren Problemen bestens vertraut, dieses neue und, retrospektiv betrachtet, letzte grosse Alkaloid-Problem angingen, wussten sie nicht, dass das gewählte Thema mit den Mitteln der damaligen Zeit noch nicht lösbar war. Die Konstellation war aber ideal und hat sich im Endeffekt als ein enormer Fortschritt für die Naturstoff-Chemie, die organisch-analytische Arbeits- und Denkweise und darüber hinaus für die organische Chemie erwiesen.

Fig. 28



Als Curare werden die Pfeilgifte (Blasrohr- und Bogenpfeile) südamerikanischer Indianer bezeichnet. Nach Art der Aufbewahrung, die gleichzeitig die chemische Zusammensetzung etikettiert, unterscheidet man drei Arten: Tubo-Curare (verpackt in Bambusrohrabschnitten), Topf-Curare (kleine schwarze Tontöpfchen beinhalten das Gift) und Calebassen-Curare (Aufbewahrung in birnenförmigen Kürbissen). Die in den *HCA* veröffentlichten Curare-Mitteilungen basierten im wesentlichen auf Arbeiten mit Calebassen-Curare.

Ähnlich wie beim Beginn der Untersuchungen an den Mutterkorn-Alkaloiden durch *Stoll* waren bereits vor der ersten Veröffentlichung in den *HCA* chemische Voruntersuchungen an Curare bekannt (*Fig. 29*) [54]. Besonders zu erwähnen ist hier die Arbeitsgruppe von *Heinrich Wieland*, die erste Alkaloide isoliert hatte.

Schon diese Untersuchungen zeigten, dass Calebassen-Curare keine einheitliche Zusammensetzung aufwies und dass je nach der Herkunft, je nach dem Indianer-Stamm, der

231. Über Curare-alkaloide aus Calebassen

(I. Mitteilung)

von P. Karrer und H. Schmid.

(15. X. 46.)

Die wirksamen Curare-alkaloide der Calebassen sind von H. Wieland und Mitarbeitern¹⁾ in den Jahren 1937–1941 einer ersten Untersuchung unterzogen worden. Sie haben hierbei zweierlei Arten von Calebassen zur Verfügung gehabt, die verschiedene wirksame Stoffe enthielten.

Aus Calebassen, welche die Firma *F. Hoffmann-La Roche* (Basel) vermittelte, und aus solchen, die aus dem mittleren Orinokogebiet, oberhalb Urbana in Venezuela, stammten, haben die genannten Autoren als Hauptalkaloid das Calebassen-Curarin I (C-Curarin I) $[C_{20}H_{21}N_2]^+X^-$ isoliert, als Nebenalkaloide C-Curarin II $[C_{20}H_{23}N_2]^+X^-$ und C-Curarin III $[C_{20}H_{21}N_2]^+X^-$.

Andere Calebassenarten aus Columbia und Venezuela enthielten neben C-Curarin I die Alkaloide C-Dihydro-toxiferin I $[C_{20}H_{23}N_2]^+X^-$ und C-Isodihydro-toxiferin I $[C_{20}H_{23}N_2]^+X^-$, C-Toxiferin II $[C_{20}H_{23}N_2]^+X^- \cdot H_2O$ und Toxiferin II $[C_{20}H_{23}N_2]^+X^-$. Letzteres ist neben dem Hauptalkaloid Toxiferin I $[C_{20}H_{21}N_2]^+X^-$ auch im Rindenextrakt aus *Strychnos toxifera* enthalten.

Aus diesen Feststellungen geht hervor, dass die Eingeborenen zur Bereitung ihrer Pfeilgifte offenbar verschiedenartige Pflanzen verarbeiten, deren Natur bisher nicht mit Sicherheit abgeklärt werden konnte.

Fig. 29

sie hergestellt hatte, andere chemische Zusammensetzungen festgestellt wurden. Ferner wurde später erkannt, dass nicht nur sehr verschiedene Pflanzen zur Bereitung des Curare verwendet wurden, sondern dass beim Eindicken der Pflanzenextrakte (durch die Indianer) am offenen Feuer thermische und photochemische Veränderungen der ursprünglichen Alkaloide eingetreten waren.

Der erste bedeutende Schritt zur Trennung des äusserst komplexen Substanz-Gemisches war die Anwendung der Papier-Chromatographie [4] (Fig. 30), zunächst zu analyti-

Fig. 30

72. Über Curare-Alkaloide aus Calebassen.

4. Mitteilung

von H. Schmid und P. Karrer.

(25. II. 50.)

Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, dass sich die meisten quaternären Alkaloide aus Calebassencurare recht gut papierchromatographisch nachweisen lassen. Diese Methode bewährt sich gut zur Prüfung auf Einheitlichkeit und zur Identifizierung der einzelnen Alkaloide. Präparative Trennungsgänge lassen sich damit verfolgen und kontrollieren.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

schen Zwecken und dann aber besonders für die präparative Trennung [5]. Diese erfolgte an aufwendig gestopften Cellulosepulver-Säulen⁶⁾. Ein Beispiel für eine solche Säulen-chromatographie ist in Fig. 31 angegeben. Es kam dabei eine kleinere Säule zum Einsatz.

Fig. 31

Trennung der Chloride aus N III: Die 15 g vorgereinigte Alkaloidchloride hat man in 200 ml Methanol gelöst und mit 120 g Cellulosepulver angeteigt. Nach dem Trocknen wurde das präparierte Pulver über Nacht den Dämpfen des Lösungsmittelgemisches „D“ ausgesetzt und dann auf eine Säule (140 × 6 cm) aus 1,7 kg Cellulosepulver, die vorher mit „D“ klimatisiert worden war, aufgetragen. Das Chromatogramm lief bei einer Tropfgeschwindigkeit von 60 ml pro Stunde etwa 10 Tage und lieferte etwa 800 Fraktionen zu 20 ml. Die Eluate wurden entsprechend Fig. 2 in 5 Gruppen zusammengenommen:

T ₁ 2,0 g Chloride	T ₄ 4,5 g Chloride
T ₂ 1,7 g „	T ₅ 2,4 g „
T ₃ 4,1 g „	

Auftrennung der Gruppe T₅: Diese Gruppe zeichnet sich durch den Gehalt an Alkaloiden mit sehr ähnlichen Rf-Werten und Farbreaktionen aus. Die 2,4 g Chloride wurden zuerst an 600 g Cellulosepulver mit dem Gemisch „C“ chromatographiert. Das Diagramm dieser Verteilung ist in Fig. 4c wiedergegeben. Es gelang erst nach weiteren, abwechslungsweise mit „C“ und „D“ durchgeführten Chromatogrammen die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Alkaloide zu gewinnen:

Bezeichnung des Alkaloids	kristallisiert als	aus Lösungsmittel	Menge
C-Alkaloid A	Pikrat	Aceton-Wasser	325 mg
C-Alkaloid B	Chlorid	Methanol-Äther od. Propanol	69 mg
	Pikrat	Aceton-Wasser	88 mg
C-Alkaloid C	Pikrat	Aceton-Wasser	6 mg
C-Toxiferin	Chlorid	Isopropylalkohol	98 mg
C-Alkaloid D	Pikrat	Methanol	430 mg
C-Alkaloid E	Chlorid	Methanol-Äther	25 mg
	Pikrat	Methyl-äthylketon	82 mg
C-Alkaloid F	Pikrat	Aceton-Wasser	41 mg
C-Alkaloid G	Chlorid	Methanol-Äther	143 mg

Bei fast allen Alkaloiden aus Calebassen-Curare handelte es sich um *N*-quartäre Verbindungen, die in Form ihrer Chloride chromatographiert und im allgemeinen als Chloride, Pikrate oder Perchlorate kristallisiert werden konnten. Die Namensgebung erfolgte teilweise in Anlehnung an Herkunftsbezeichnungen (z. B. C-Curarin, C-Calebassin), nach ihrem Verhalten unter der UV-Lampe (z. B. C-Fluorocurarin, C-Fluorocurin) oder nach der Elutionsgeschwindigkeit (z. B. C-Alkaloid A, C-Alkaloid B) benannt. Alle erhielten die Zusatzbezeichnung 'C', um sie klar als Calebassen-Curare-Abkömmlinge zu kennzeichnen.

Die Untersuchung der Calebassen-Curare hatte zum Ziel, die für die hohe Toxizität verantwortlichen Komponenten zu finden. Sobald reine Verbindungen vorlagen, wurden diese pharmakologisch getestet. Zur grossen Überraschung stellte sich heraus, dass ganz grosse Unterschiede zwischen den einzelnen Verbindungen bestanden. In Fig. 32 ist eine

⁶⁾ Die Dauer einer solchen Chromatographie variierte je nach Durchmesser und Länge der Säule zwischen einigen Tagen und zwei bis drei Monaten.

15. Über Curare-Alkaloide aus Calebassen.

8. Mitteilung

von **J. Kebrle, H. Schmid, P. Waser und P. Karrer.**

(2. XII. 52.)

Tabelle 3.
Wirkungsdosen von Curare-Alkaloiden im Maustest¹⁾.

C-Alkaloid-Chloride	HD	SL	DML	Therap. B.	Lähmungs- dauer
E	0,3–4,0	0,5–5,0	0,95–8,0	3,2	18 Min.
G	0,6–5,0	0,65–7,0	0,7–12,0	1,2	7 Min.
Toxiferin	9	12	23	2,5	12 Min.
H	16	21	24	1,5	3,7 Min.
Curarin	30	35	50	1,7	4 Min.
Dihydro-toxiferin (K)	30	40	60	2,0	5,5 Min.
A	70	100	150	2,1	2 Min.
F	75	85	120	1,6	1,3 Min.
I	174	180	195	1,1	2,75 Min.
Calebassin	240	260	320	1,3	3 Min.
C	240	280	380	1,6	2,75 Min.
B	280	310	350	1,25	1,3 Min.
J	290	460	560	1,9	1,5 Min.
D	1100	1600	2000	1,8	1,3 Min.
Fluorocurarin	1800	2100	4000	2,2	2 Min.
L	1900	2200	2400	1,3	2 Min.
Fluorocurinin	2750	2900	3250	1,2	1,2 Min.
Fluorocurin	4400	5500	8000	1,8	1,5 Min.
Calebassinin	22000	25000	44000	2	0,3 Min.
d-Tubocurarinchlorid	75	100	130	1,7	1 Min.

Von Interesse ist noch die Beobachtung (siehe Tab. 4), dass die stark wirksamen Alkaloide im Papierchromatogramm kleine R_f -Werte²⁾ besitzen, d. h. nur kurz wandern. Die rasch wandernden Alkaloide, wie C-Fluorocurarin, C-Fluorocurin, C-Fluorocurinin, Calebassinin, C-Alkaloid, L- und C-Mavacurin, zeigen nur sehr geringe oder überhaupt keine curarisierende Wirkung. Innerhalb der einzelnen Gruppen von stark wirksamen Alkaloiden nimmt die biologische Aktivität mit steigenden R_f -Werten bzw. zunehmenden Verteilungskoeffizienten zwischen organischer Phase/Wasser ab.

¹⁾ HD = Headdrop, SL = Seitenlage, DML = Dosis minima letalis. Alle Dosen in γ Alkaloid pro kg Maus.

solche Zusammenstellung enthalten [121]. Die Verbindungen gelangten in Form ihrer wasserlöslichen Chloride zur Prüfung. Als toxischste Verbindung erwies sich C-Alkaloid-E-Chlorid mit einer minimalen tödlichen Dosis von $ca. 0,95 \times 10^{-6}$ g/kg Maus, andere Substanzen, z. B. C-Fluorocurin-chlorid, wiesen eine um vier Zehnerpotenzen geringere Aktivität auf. C-Alkaloid E gehört zu den giftigsten Substanzen überhaupt. Curare-Alkaloide erweisen sich als sehr wirksam zur Lähmung der quergestreiften Muskulatur.

Sobald erste reine Alkaloid-Proben vorlagen, wurden Untersuchungen zur Struktur-Ableitung unternommen. Viele Beobachtungen wurden zusammengetragen und gaben langsam ein Bild von der Struktur-Vielfalt der Verbindungen. Sich ähnlich verhaltende Alkaloide wurden, wie damals üblich, in Gruppen zusammengefasst. Im folgenden skizzieren wir kurz wichtige Stationen der Struktur-Aufklärungen.

Alle Curare-Alkaloide besitzen Chromophore, deren UV-Spektren in ausführlichen Studien bestimmt wurden. Sie erwiesen sich alle als Indol oder Indol-Derivate, z. B. substituierte Indole, Indolenin, Indoxyl, Indolin, α -Methylenindolin *etc.* Damit wurden auch auf Grund des chromatographischen Verhaltens getroffene Gruppenzuordnungen bestätigt und erweitert [121].

Im Jahre 1952 veröffentlichten *Emil Schlittler* und *Joseph Hohl* [24] Untersuchungen über Alkaloide aus der südamerikanischen *Strychnos melinoniana* BAILLON, die später von *Schmid*, *Karrer* und Mitarbeitern fortgesetzt wurden [122]. Ein Teil der daraus erhaltenen *Strychnos*-Alkaloide zeigte sich identisch mit Alkaloiden aus Calebassen-Curare. So wurden z. B. die Basen C-Fluorocurin und C-Mavacurin auch aus *S. melinoniana* gewonnen. Bereits früher war eines der Calebassen-Hauptalkaloide, C-Toxiferin, mit einem aus *Strychnos toxifera* SCHOMB. identifiziert worden [123]. Spätestens durch diese Pflanzenuntersuchungen war nahezu sichergestellt, dass die Indianer zur Bereitung von Curare auch *Strychnos*-Pflanzen verwendeten. Damit lag es aus Analogiegründen (für chemotaxonomische Überlegungen war die Zeit noch nicht gekommen, vgl. [124]) nahe, Struktur-Ähnlichkeiten zum Strychnin und seinen Verwandten in Erwägung zu ziehen.

Strychnin ist das Hauptalkaloid der Frucht von *Strychnos nux-vomica* L. und war bereits in einer Reihe anderer *Strychnos*-Arten nachgewiesen worden. Die chemische Verwandtschaft der Nebenalkaloide Brucin, Vomycin und der Colubrine [47] zum Strychnin war bekannt, obwohl die Struktur von Strychnin erst 1956 [125] festgelegt wurde. Eine Neubearbeitung der *Strychnos-toxifera*-Rinde erwies sich in der Folge als sehr wertvoll bei der Struktur-Aufklärung der Calebassen-Alkaloide. Es wurden eine Reihe weiterer Alkaloide isoliert, die als Caracurin I bis Caracurin VII bezeichnet wurden [126]. Damit wuchs die Zahl der irgendwie verwandten, in ihrer Struktur aber unbekanntem Alkaloide weiter.

Fast alle Curare-Alkaloide sind, wie erwähnt, *N*-quartäre Verbindungen, von denen sich viele in die entsprechenden Nor-Basen überführen liessen und durch Remethylierung mit den ursprünglichen Alkaloiden identifiziert werden konnten. Durch partielle Remethylierung (Unterschuss an MeI) zum Beispiel von Nordihydrotoxiferin entstanden drei Verbindungen, die papierchromatographisch mit Nor-dihydrotoxiferin, C-Dihydrotoxiferin (ursprüngliches quartäres Alkaloid) und einem unvollständig methylierten Präparat identifiziert wurden. Letzteres ergab nach vollständiger Methylierung ebenfalls C-Dihydrotoxiferin. Durch diese Untersuchung war bewiesen, dass die papierchromatographisch langsam wandernden Curare-Alkaloide (vgl. *Fig. 31*) dimer sind, d. h. zwei quartäre *N*-Atome enthalten und aus zwei gleichen Hälften bestehen [127].

Durch eine Vielzahl von Versuchen wurden, obwohl noch keine Struktur-Vorschläge vorlagen, viele Curare- und *Strychnos*-Alkaloide untereinander korreliert (z. B. durch Oxidation, Säure-Behandlung, Abbau-Reaktionen; *Fig. 33* [128] und *34* [129]).

234. Umwandlung von Calebassen- und Strychnos-Alkaloiden unter der Einwirkung verdünnter Säuren.

14. Mitteilung über Curare-Alkaloide aus Calebassen und verwandte Verbindungen von H. Asmis, E. Bächli, H. Schmid und P. Karrer.

(16. IX. 54.)

Fig. 33

Zusammenfassung.

Das Strychnos-Alkaloid Caracurin V $C_{20}H_{21}ON_2Cl$ wird durch Einwirkung von verdünnter Mineralsäure in Caracurin Va ($C_{20}H_{23}O_2N_2Cl$) verwandelt, und letzteres geht bei längerer Säureeinwirkung in Caracurin II ($C_{20}H_{23}O_2N_2Cl$) und Caracurin VII ($C_{20}H_{23}O_2N_2Cl$) über.

Caracurin VI, ein Vertreter des C-Toxiferin-Typus, ist ebenfalls säureempfindlich und geht unter der Wirkung von H-Ionen leicht in zwei andere Stoffe über.

C-Dihydro-toxiferin I konnte durch Einwirkung verdünnter Säure in das C-Alkaloid D verwandelt werden, wobei als Zwischenstufe eine Substanz auftritt, die durch eine orange Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat gekennzeichnet ist.

Auch C-Toxiferin I erfährt unter der Einwirkung verdünnter Mineralsäure eine Veränderung, die z. Zt. noch in weiterer Untersuchung steht.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

210. Photochemie des C-Dihydro-toxiferins (C-Alkaloids-K). Präparative Umwandlung in C-Curarin-I und C-Calebassin.

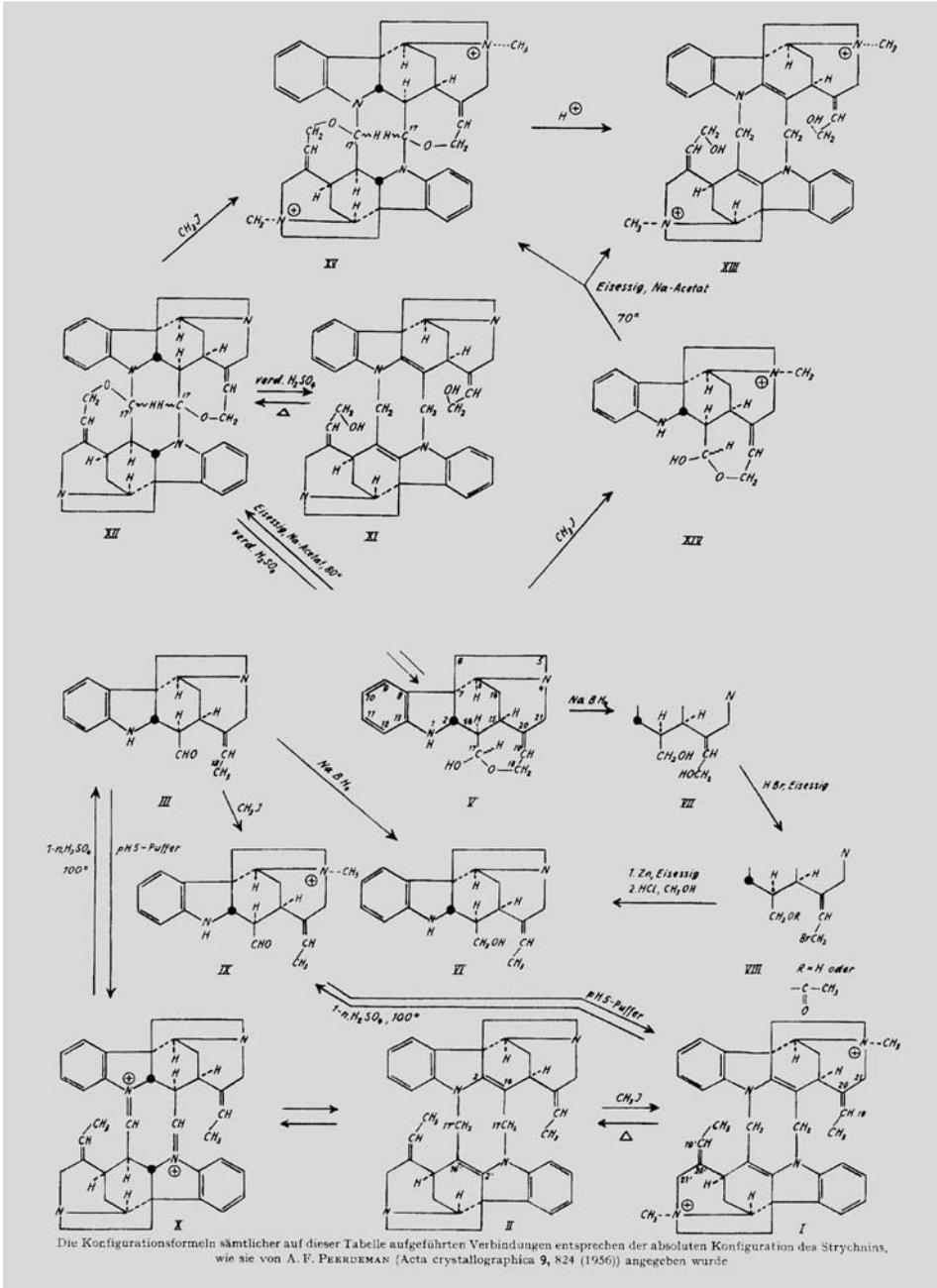
27. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide¹⁾ von K. Bernauer, H. Schmid und P. Karrer.

(11. IX. 57.)

Fig. 34

Im Jahre 1958 wurden kurz hintereinander zwei Arbeiten publiziert, die wesentlich zur Struktur-Festlegung vieler Curare-Alkaloide beitrugen: Das *Strychnos*-Alkaloid Caracurin VII wurde mit dem *Wieland-Gumlich*-Aldehyd [131], einem Abbau-Produkt des Strychnins, identifiziert [132]. Eine umfassende Studie (*Fig. 35*) führte zu Struktur-Zuordnungen der Alkaloide C-Dihydroxytoxiferin (I), Nor-dihydrotoxiferin (II), 18-Desoxy-*Wieland-Gumlich*-Aldehyd (III), *Wieland-Gumlich*-Aldehyd (V), Nor-toxiferin (XI), Caracurin-V (XII), C-Toxiferin (XIII) (*Fig. 36*) [133]. Der grosse Wurf war gelungen, ein gigantisches Problem der Struktur-Aufklärung in der Alkaloid-Chemie war prinzipiell

Fig. 35



244. Über die Konstitution der Calebassen-Alkaloide C-Dihydrotoxiferin und C-Toxiferin-I und des Alkaloids Caracurin-V aus *Strychnos toxifera*. Synthetische Versuche mit WIELAND-GÜMLICH-Aldehyd als Ausgangsstoff

36. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide¹⁾

von **Karl Bernauer, F. Berlage, W. von Philipsborn, H. Schmid und P. Karrer**

(10. X. 58)

Fig. 36

gelöst. Es tut der Sache keinen Abbruch, wenn hinzuzufügen ist, dass die (C=C)-Bindungen im zentralen Achtring des C-Toxiferins (XIII) und des C-Dihydrotoxiferins (I) noch falsch placiert waren. Die endgültigen Strukturen der fünf Hauptalkaloide sind in Fig. 37 [134] angeführt, sie repräsentieren die auf Strychnin [125] bezogene absolute Konfiguration.

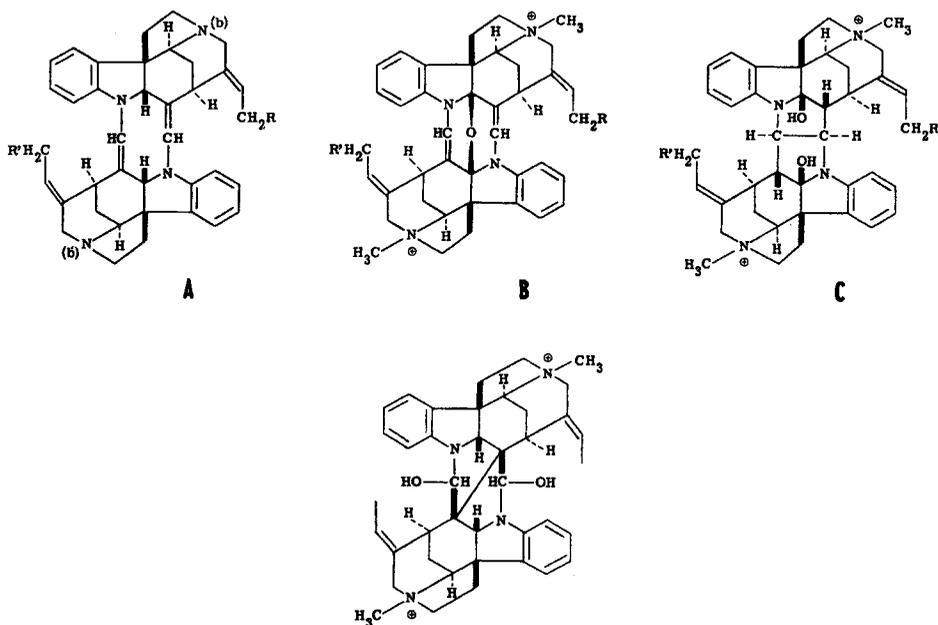


Fig. 37

Die *Curare-Hauptalkaloide* [134]. C-Toxiferin (A, R = R' = OH, N_(b):CH₃), C-Dehydroxytoxiferin (A, R = R' = H, N_(b):CH₃), C-Curarin (B, R = R' = H), C-Calebassin (C, R = R' = H), C-Alkaloid D.

Die vorher in mehreren Arbeiten festgestellten Ähnlichkeiten von Alkaloiden, die sich in Gruppeneinteilungen manifestierten, erwiesen sich als äusserst nützlich: So fand man z. B. drei parallele Reihen von Verbindungen, die sich nur durch die Substitution in der Ethyliden-Seitenkette durch eine OH-Gruppe unterschieden und aus Fig. 37 ableitbar sind. Wichtige Erkenntnisse brachten auch die früher durchgeführten Oxidationsversu-

che, durch die C-Curarin, C-Calebassin und C-Alkaloid D mit C-Dihydrotoxiferin korreliert wurden. Die eigentlichen Struktur-Ableitungen erfolgten erst später. Die Veränderungen von C-Dihydrotoxiferin zu den genannten drei Alkaloiden betreffen den zentralen Achtring. Durch zusätzliche chemische und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersu-

Fig. 38

über zwei neue Alkaloide am Calebassin: Lochneram ¹⁾ und C-Alkaloid ²⁾ v.

Über das Lochneram

34. Mitteilung über Calabassen-Alkaloide ¹⁾
 F. Burlage, K. Bismayer
 von W. Arnold, H. Schmid und P. Karrer.

Vor kürzerer Zeit berichteten wir über die Isolierung von C-Alkaloid ²⁾ ³⁾ (= C-Alkaloid) aus Sargpurgmoanthylgallen = Lochneren ²⁾³⁾ neben anderen Chromatinstoffen ³⁾⁴⁾⁵⁾ ^{Curarine} ~~Calebassin-~~ Alkaloiden aus Calabassen, die aus dem Fodiet oder C-deen Rio-Negro (Brasilien) stammten. Aus dem Fodiet als Hauptverteilungskomponente ^(Lösungsmittel C¹), welche diejenigen mit Lochneren nachfolgte, liess sich nach erneuter Verteilungschromatographie ein neues, mit Bromkaldehyd-Säure sich unterscheidend färbendes ^{quantitatives} Alkaloid als krist. Tebrapfeugel ⁶⁾ ⁷⁾ ⁸⁾ ⁹⁾ ¹⁰⁾ ¹¹⁾ ¹²⁾ ¹³⁾ ¹⁴⁾ ¹⁵⁾ ¹⁶⁾ ¹⁷⁾ ¹⁸⁾ ¹⁹⁾ ²⁰⁾ ²¹⁾ ²²⁾ ²³⁾ ²⁴⁾ ²⁵⁾ ²⁶⁾ ²⁷⁾ ²⁸⁾ ²⁹⁾ ³⁰⁾ ³¹⁾ ³²⁾ ³³⁾ ³⁴⁾ ³⁵⁾ ³⁶⁾ ³⁷⁾ ³⁸⁾ ³⁹⁾ ⁴⁰⁾ ⁴¹⁾ ⁴²⁾ ⁴³⁾ ⁴⁴⁾ ⁴⁵⁾ ⁴⁶⁾ ⁴⁷⁾ ⁴⁸⁾ ⁴⁹⁾ ⁵⁰⁾ ⁵¹⁾ ⁵²⁾ ⁵³⁾ ⁵⁴⁾ ⁵⁵⁾ ⁵⁶⁾ ⁵⁷⁾ ⁵⁸⁾ ⁵⁹⁾ ⁶⁰⁾ ⁶¹⁾ ⁶²⁾ ⁶³⁾ ⁶⁴⁾ ⁶⁵⁾ ⁶⁶⁾ ⁶⁷⁾ ⁶⁸⁾ ⁶⁹⁾ ⁷⁰⁾ ⁷¹⁾ ⁷²⁾ ⁷³⁾ ⁷⁴⁾ ⁷⁵⁾ ⁷⁶⁾ ⁷⁷⁾ ⁷⁸⁾ ⁷⁹⁾ ⁸⁰⁾ ⁸¹⁾ ⁸²⁾ ⁸³⁾ ⁸⁴⁾ ⁸⁵⁾ ⁸⁶⁾ ⁸⁷⁾ ⁸⁸⁾ ⁸⁹⁾ ⁹⁰⁾ ⁹¹⁾ ⁹²⁾ ⁹³⁾ ⁹⁴⁾ ⁹⁵⁾ ⁹⁶⁾ ⁹⁷⁾ ⁹⁸⁾ ⁹⁹⁾ ¹⁰⁰⁾ ¹⁰¹⁾ ¹⁰²⁾ ¹⁰³⁾ ¹⁰⁴⁾ ¹⁰⁵⁾ ¹⁰⁶⁾ ¹⁰⁷⁾ ¹⁰⁸⁾ ¹⁰⁹⁾ ¹¹⁰⁾ ¹¹¹⁾ ¹¹²⁾ ¹¹³⁾ ¹¹⁴⁾ ¹¹⁵⁾ ¹¹⁶⁾ ¹¹⁷⁾ ¹¹⁸⁾ ¹¹⁹⁾ ¹²⁰⁾ ¹²¹⁾ ¹²²⁾ ¹²³⁾ ¹²⁴⁾ ¹²⁵⁾ ¹²⁶⁾ ¹²⁷⁾ ¹²⁸⁾ ¹²⁹⁾ ¹³⁰⁾ ¹³¹⁾ ¹³²⁾ ¹³³⁾ ¹³⁴⁾ ¹³⁵⁾ ¹³⁶⁾ ¹³⁷⁾ ¹³⁸⁾ ¹³⁹⁾ ¹⁴⁰⁾ ¹⁴¹⁾ ¹⁴²⁾ ¹⁴³⁾ ¹⁴⁴⁾ ¹⁴⁵⁾ ¹⁴⁶⁾ ¹⁴⁷⁾ ¹⁴⁸⁾ ¹⁴⁹⁾ ¹⁵⁰⁾ ¹⁵¹⁾ ¹⁵²⁾ ¹⁵³⁾ ¹⁵⁴⁾ ¹⁵⁵⁾ ¹⁵⁶⁾ ¹⁵⁷⁾ ¹⁵⁸⁾ ¹⁵⁹⁾ ¹⁶⁰⁾ ¹⁶¹⁾ ¹⁶²⁾ ¹⁶³⁾ ¹⁶⁴⁾ ¹⁶⁵⁾ ¹⁶⁶⁾ ¹⁶⁷⁾ ¹⁶⁸⁾ ¹⁶⁹⁾ ¹⁷⁰⁾ ¹⁷¹⁾ ¹⁷²⁾ ¹⁷³⁾ ¹⁷⁴⁾ ¹⁷⁵⁾ ¹⁷⁶⁾ ¹⁷⁷⁾ ¹⁷⁸⁾ ¹⁷⁹⁾ ¹⁸⁰⁾ ¹⁸¹⁾ ¹⁸²⁾ ¹⁸³⁾ ¹⁸⁴⁾ ¹⁸⁵⁾ ¹⁸⁶⁾ ¹⁸⁷⁾ ¹⁸⁸⁾ ¹⁸⁹⁾ ¹⁹⁰⁾ ¹⁹¹⁾ ¹⁹²⁾ ¹⁹³⁾ ¹⁹⁴⁾ ¹⁹⁵⁾ ¹⁹⁶⁾ ¹⁹⁷⁾ ¹⁹⁸⁾ ¹⁹⁹⁾ ²⁰⁰⁾ ²⁰¹⁾ ²⁰²⁾ ²⁰³⁾ ²⁰⁴⁾ ²⁰⁵⁾ ²⁰⁶⁾ ²⁰⁷⁾ ²⁰⁸⁾ ²⁰⁹⁾ ²¹⁰⁾ ²¹¹⁾ ²¹²⁾ ²¹³⁾ ²¹⁴⁾ ²¹⁵⁾ ²¹⁶⁾ ²¹⁷⁾ ²¹⁸⁾ ²¹⁹⁾ ²²⁰⁾ ²²¹⁾ ²²²⁾ ²²³⁾ ²²⁴⁾ ²²⁵⁾ ²²⁶⁾ ²²⁷⁾ ²²⁸⁾ ²²⁹⁾ ²³⁰⁾ ²³¹⁾ ²³²⁾ ²³³⁾ ²³⁴⁾ ²³⁵⁾ ²³⁶⁾ ²³⁷⁾ ²³⁸⁾ ²³⁹⁾ ²⁴⁰⁾ ²⁴¹⁾ ²⁴²⁾ ²⁴³⁾ ²⁴⁴⁾ ²⁴⁵⁾ ²⁴⁶⁾ ²⁴⁷⁾ ²⁴⁸⁾ ²⁴⁹⁾ ²⁵⁰⁾ ²⁵¹⁾ ²⁵²⁾ ²⁵³⁾ ²⁵⁴⁾ ²⁵⁵⁾ ²⁵⁶⁾ ²⁵⁷⁾ ²⁵⁸⁾ ²⁵⁹⁾ ²⁶⁰⁾ ²⁶¹⁾ ²⁶²⁾ ²⁶³⁾ ²⁶⁴⁾ ²⁶⁵⁾ ²⁶⁶⁾ ²⁶⁷⁾ ²⁶⁸⁾ ²⁶⁹⁾ ²⁷⁰⁾ ²⁷¹⁾ ²⁷²⁾ ²⁷³⁾ ²⁷⁴⁾ ²⁷⁵⁾ ²⁷⁶⁾ ²⁷⁷⁾ ²⁷⁸⁾ ²⁷⁹⁾ ²⁸⁰⁾ ²⁸¹⁾ ²⁸²⁾ ²⁸³⁾ ²⁸⁴⁾ ²⁸⁵⁾ ²⁸⁶⁾ ²⁸⁷⁾ ²⁸⁸⁾ ²⁸⁹⁾ ²⁹⁰⁾ ²⁹¹⁾ ²⁹²⁾ ²⁹³⁾ ²⁹⁴⁾ ²⁹⁵⁾ ²⁹⁶⁾ ²⁹⁷⁾ ²⁹⁸⁾ ²⁹⁹⁾ ³⁰⁰⁾ ³⁰¹⁾ ³⁰²⁾ ³⁰³⁾ ³⁰⁴⁾ ³⁰⁵⁾ ³⁰⁶⁾ ³⁰⁷⁾ ³⁰⁸⁾ ³⁰⁹⁾ ³¹⁰⁾ ³¹¹⁾ ³¹²⁾ ³¹³⁾ ³¹⁴⁾ ³¹⁵⁾ ³¹⁶⁾ ³¹⁷⁾ ³¹⁸⁾ ³¹⁹⁾ ³²⁰⁾ ³²¹⁾ ³²²⁾ ³²³⁾ ³²⁴⁾ ³²⁵⁾ ³²⁶⁾ ³²⁷⁾ ³²⁸⁾ ³²⁹⁾ ³³⁰⁾ ³³¹⁾ ³³²⁾ ³³³⁾ ³³⁴⁾ ³³⁵⁾ ³³⁶⁾ ³³⁷⁾ ³³⁸⁾ ³³⁹⁾ ³⁴⁰⁾ ³⁴¹⁾ ³⁴²⁾ ³⁴³⁾ ³⁴⁴⁾ ³⁴⁵⁾ ³⁴⁶⁾ ³⁴⁷⁾ ³⁴⁸⁾ ³⁴⁹⁾ ³⁵⁰⁾ ³⁵¹⁾ ³⁵²⁾ ³⁵³⁾ ³⁵⁴⁾ ³⁵⁵⁾ ³⁵⁶⁾ ³⁵⁷⁾ ³⁵⁸⁾ ³⁵⁹⁾ ³⁶⁰⁾ ³⁶¹⁾ ³⁶²⁾ ³⁶³⁾ ³⁶⁴⁾ ³⁶⁵⁾ ³⁶⁶⁾ ³⁶⁷⁾ ³⁶⁸⁾ ³⁶⁹⁾ ³⁷⁰⁾ ³⁷¹⁾ ³⁷²⁾ ³⁷³⁾ ³⁷⁴⁾ ³⁷⁵⁾ ³⁷⁶⁾ ³⁷⁷⁾ ³⁷⁸⁾ ³⁷⁹⁾ ³⁸⁰⁾ ³⁸¹⁾ ³⁸²⁾ ³⁸³⁾ ³⁸⁴⁾ ³⁸⁵⁾ ³⁸⁶⁾ ³⁸⁷⁾ ³⁸⁸⁾ ³⁸⁹⁾ ³⁹⁰⁾ ³⁹¹⁾ ³⁹²⁾ ³⁹³⁾ ³⁹⁴⁾ ³⁹⁵⁾ ³⁹⁶⁾ ³⁹⁷⁾ ³⁹⁸⁾ ³⁹⁹⁾ ⁴⁰⁰⁾ ⁴⁰¹⁾ ⁴⁰²⁾ ⁴⁰³⁾ ⁴⁰⁴⁾ ⁴⁰⁵⁾ ⁴⁰⁶⁾ ⁴⁰⁷⁾ ⁴⁰⁸⁾ ⁴⁰⁹⁾ ⁴¹⁰⁾ ⁴¹¹⁾ ⁴¹²⁾ ⁴¹³⁾ ⁴¹⁴⁾ ⁴¹⁵⁾ ⁴¹⁶⁾ ⁴¹⁷⁾ ⁴¹⁸⁾ ⁴¹⁹⁾ ⁴²⁰⁾ ⁴²¹⁾ ⁴²²⁾ ⁴²³⁾ ⁴²⁴⁾ ⁴²⁵⁾ ⁴²⁶⁾ ⁴²⁷⁾ ⁴²⁸⁾ ⁴²⁹⁾ ⁴³⁰⁾ ⁴³¹⁾ ⁴³²⁾ ⁴³³⁾ ⁴³⁴⁾ ⁴³⁵⁾ ⁴³⁶⁾ ⁴³⁷⁾ ⁴³⁸⁾ ⁴³⁹⁾ ⁴⁴⁰⁾ ⁴⁴¹⁾ ⁴⁴²⁾ ⁴⁴³⁾ ⁴⁴⁴⁾ ⁴⁴⁵⁾ ⁴⁴⁶⁾ ⁴⁴⁷⁾ ⁴⁴⁸⁾ ⁴⁴⁹⁾ ⁴⁵⁰⁾ ⁴⁵¹⁾ ⁴⁵²⁾ ⁴⁵³⁾ ⁴⁵⁴⁾ ⁴⁵⁵⁾ ⁴⁵⁶⁾ ⁴⁵⁷⁾ ⁴⁵⁸⁾ ⁴⁵⁹⁾ ⁴⁶⁰⁾ ⁴⁶¹⁾ ⁴⁶²⁾ ⁴⁶³⁾ ⁴⁶⁴⁾ ⁴⁶⁵⁾ ⁴⁶⁶⁾ ⁴⁶⁷⁾ ⁴⁶⁸⁾ ⁴⁶⁹⁾ ⁴⁷⁰⁾ ⁴⁷¹⁾ ⁴⁷²⁾ ⁴⁷³⁾ ⁴⁷⁴⁾ ⁴⁷⁵⁾ ⁴⁷⁶⁾ ⁴⁷⁷⁾ ⁴⁷⁸⁾ ⁴⁷⁹⁾ ⁴⁸⁰⁾ ⁴⁸¹⁾ ⁴⁸²⁾ ⁴⁸³⁾ ⁴⁸⁴⁾ ⁴⁸⁵⁾ ⁴⁸⁶⁾ ⁴⁸⁷⁾ ⁴⁸⁸⁾ ⁴⁸⁹⁾ ⁴⁹⁰⁾ ⁴⁹¹⁾ ⁴⁹²⁾ ⁴⁹³⁾ ⁴⁹⁴⁾ ⁴⁹⁵⁾ ⁴⁹⁶⁾ ⁴⁹⁷⁾ ⁴⁹⁸⁾ ⁴⁹⁹⁾ ⁵⁰⁰⁾ ⁵⁰¹⁾ ⁵⁰²⁾ ⁵⁰³⁾ ⁵⁰⁴⁾ ⁵⁰⁵⁾ ⁵⁰⁶⁾ ⁵⁰⁷⁾ ⁵⁰⁸⁾ ⁵⁰⁹⁾ ⁵¹⁰⁾ ⁵¹¹⁾ ⁵¹²⁾ ⁵¹³⁾ ⁵¹⁴⁾ ⁵¹⁵⁾ ⁵¹⁶⁾ ⁵¹⁷⁾ ⁵¹⁸⁾ ⁵¹⁹⁾ ⁵²⁰⁾ ⁵²¹⁾ ⁵²²⁾ ⁵²³⁾ ⁵²⁴⁾ ⁵²⁵⁾ ⁵²⁶⁾ ⁵²⁷⁾ ⁵²⁸⁾ ⁵²⁹⁾ ⁵³⁰⁾ ⁵³¹⁾ ⁵³²⁾ ⁵³³⁾ ⁵³⁴⁾ ⁵³⁵⁾ ⁵³⁶⁾ ⁵³⁷⁾ ⁵³⁸⁾ ⁵³⁹⁾ ⁵⁴⁰⁾ ⁵⁴¹⁾ ⁵⁴²⁾ ⁵⁴³⁾ ⁵⁴⁴⁾ ⁵⁴⁵⁾ ⁵⁴⁶⁾ ⁵⁴⁷⁾ ⁵⁴⁸⁾ ⁵⁴⁹⁾ ⁵⁵⁰⁾ ⁵⁵¹⁾ ⁵⁵²⁾ ⁵⁵³⁾ ⁵⁵⁴⁾ ⁵⁵⁵⁾ ⁵⁵⁶⁾ ⁵⁵⁷⁾ ⁵⁵⁸⁾ ⁵⁵⁹⁾ ⁵⁶⁰⁾ ⁵⁶¹⁾ ⁵⁶²⁾ ⁵⁶³⁾ ⁵⁶⁴⁾ ⁵⁶⁵⁾ ⁵⁶⁶⁾ ⁵⁶⁷⁾ ⁵⁶⁸⁾ ⁵⁶⁹⁾ ⁵⁷⁰⁾ ⁵⁷¹⁾ ⁵⁷²⁾ ⁵⁷³⁾ ⁵⁷⁴⁾ ⁵⁷⁵⁾ ⁵⁷⁶⁾ ⁵⁷⁷⁾ ⁵⁷⁸⁾ ⁵⁷⁹⁾ ⁵⁸⁰⁾ ⁵⁸¹⁾ ⁵⁸²⁾ ⁵⁸³⁾ ⁵⁸⁴⁾ ⁵⁸⁵⁾ ⁵⁸⁶⁾ ⁵⁸⁷⁾ ⁵⁸⁸⁾ ⁵⁸⁹⁾ ⁵⁹⁰⁾ ⁵⁹¹⁾ ⁵⁹²⁾ ⁵⁹³⁾ ⁵⁹⁴⁾ ⁵⁹⁵⁾ ⁵⁹⁶⁾ ⁵⁹⁷⁾ ⁵⁹⁸⁾ ⁵⁹⁹⁾ ⁶⁰⁰⁾ ⁶⁰¹⁾ ⁶⁰²⁾ ⁶⁰³⁾ ⁶⁰⁴⁾ ⁶⁰⁵⁾ ⁶⁰⁶⁾ ⁶⁰⁷⁾ ⁶⁰⁸⁾ ⁶⁰⁹⁾ ⁶¹⁰⁾ ⁶¹¹⁾ ⁶¹²⁾ ⁶¹³⁾ ⁶¹⁴⁾ ⁶¹⁵⁾ ⁶¹⁶⁾ ⁶¹⁷⁾ ⁶¹⁸⁾ ⁶¹⁹⁾ ⁶²⁰⁾ ⁶²¹⁾ ⁶²²⁾ ⁶²³⁾ ⁶²⁴⁾ ⁶²⁵⁾ ⁶²⁶⁾ ⁶²⁷⁾ ⁶²⁸⁾ ⁶²⁹⁾ ⁶³⁰⁾ ⁶³¹⁾ ⁶³²⁾ ⁶³³⁾ ⁶³⁴⁾ ⁶³⁵⁾ ⁶³⁶⁾ ⁶³⁷⁾ ⁶³⁸⁾ ⁶³⁹⁾ ⁶⁴⁰⁾ ⁶⁴¹⁾ ⁶⁴²⁾ ⁶⁴³⁾ ⁶⁴⁴⁾ ⁶⁴⁵⁾ ⁶⁴⁶⁾ ⁶⁴⁷⁾ ⁶⁴⁸⁾ ⁶⁴⁹⁾ ⁶⁵⁰⁾ ⁶⁵¹⁾ ⁶⁵²⁾ ⁶⁵³⁾ ⁶⁵⁴⁾ ⁶⁵⁵⁾ ⁶⁵⁶⁾ ⁶⁵⁷⁾ ⁶⁵⁸⁾ ⁶⁵⁹⁾ ⁶⁶⁰⁾ ⁶⁶¹⁾ ⁶⁶²⁾ ⁶⁶³⁾ ⁶⁶⁴⁾ ⁶⁶⁵⁾ ⁶⁶⁶⁾ ⁶⁶⁷⁾ ⁶⁶⁸⁾ ⁶⁶⁹⁾ ⁶⁷⁰⁾ ⁶⁷¹⁾ ⁶⁷²⁾ ⁶⁷³⁾ ⁶⁷⁴⁾ ⁶⁷⁵⁾ ⁶⁷⁶⁾ ⁶⁷⁷⁾ ⁶⁷⁸⁾ ⁶⁷⁹⁾ ⁶⁸⁰⁾ ⁶⁸¹⁾ ⁶⁸²⁾ ⁶⁸³⁾ ⁶⁸⁴⁾ ⁶⁸⁵⁾ ⁶⁸⁶⁾ ⁶⁸⁷⁾ ⁶⁸⁸⁾ ⁶⁸⁹⁾ ⁶⁹⁰⁾ ⁶⁹¹⁾ ⁶⁹²⁾ ⁶⁹³⁾ ⁶⁹⁴⁾ ⁶⁹⁵⁾ ⁶⁹⁶⁾ ⁶⁹⁷⁾ ⁶⁹⁸⁾ ⁶⁹⁹⁾ ⁷⁰⁰⁾ ⁷⁰¹⁾ ⁷⁰²⁾ ⁷⁰³⁾ ⁷⁰⁴⁾ ⁷⁰⁵⁾ ⁷⁰⁶⁾ ⁷⁰⁷⁾ ⁷⁰⁸⁾ ⁷⁰⁹⁾ ⁷¹⁰⁾ ⁷¹¹⁾ ⁷¹²⁾ ⁷¹³⁾ ⁷¹⁴⁾ ⁷¹⁵⁾ ⁷¹⁶⁾ ⁷¹⁷⁾ ⁷¹⁸⁾ ⁷¹⁹⁾ ⁷²⁰⁾ ⁷²¹⁾ ⁷²²⁾ ⁷²³⁾ ⁷²⁴⁾ ⁷²⁵⁾ ⁷²⁶⁾ ⁷²⁷⁾ ⁷²⁸⁾ ⁷²⁹⁾ ⁷³⁰⁾ ⁷³¹⁾ ⁷³²⁾ ⁷³³⁾ ⁷³⁴⁾ ⁷³⁵⁾ ⁷³⁶⁾ ⁷³⁷⁾ ⁷³⁸⁾ ⁷³⁹⁾ ⁷⁴⁰⁾ ⁷⁴¹⁾ ⁷⁴²⁾ ⁷⁴³⁾ ⁷⁴⁴⁾ ⁷⁴⁵⁾ ⁷⁴⁶⁾ ⁷⁴⁷⁾ ⁷⁴⁸⁾ ⁷⁴⁹⁾ ⁷⁵⁰⁾ ⁷⁵¹⁾ ⁷⁵²⁾ ⁷⁵³⁾ ⁷⁵⁴⁾ ⁷⁵⁵⁾ ⁷⁵⁶⁾ ⁷⁵⁷⁾ ⁷⁵⁸⁾ ⁷⁵⁹⁾ ⁷⁶⁰⁾ ⁷⁶¹⁾ ⁷⁶²⁾ ⁷⁶³⁾ ⁷⁶⁴⁾ ⁷⁶⁵⁾ ⁷⁶⁶⁾ ⁷⁶⁷⁾ ⁷⁶⁸⁾ ⁷⁶⁹⁾ ⁷⁷⁰⁾ ⁷⁷¹⁾ ⁷⁷²⁾ ⁷⁷³⁾ ⁷⁷⁴⁾ ⁷⁷⁵⁾ ⁷⁷⁶⁾ ⁷⁷⁷⁾ ⁷⁷⁸⁾ ⁷⁷⁹⁾ ⁷⁸⁰⁾ ⁷⁸¹⁾ ⁷⁸²⁾ ⁷⁸³⁾ ⁷⁸⁴⁾ ⁷⁸⁵⁾ ⁷⁸⁶⁾ ⁷⁸⁷⁾ ⁷⁸⁸⁾ ⁷⁸⁹⁾ ⁷⁹⁰⁾ ⁷⁹¹⁾ ⁷⁹²⁾ ⁷⁹³⁾ ⁷⁹⁴⁾ ⁷⁹⁵⁾ ⁷⁹⁶⁾ ⁷⁹⁷⁾ ⁷⁹⁸⁾ ⁷⁹⁹⁾ ⁸⁰⁰⁾ ⁸⁰¹⁾ ⁸⁰²⁾ ⁸⁰³⁾ ⁸⁰⁴⁾ ⁸⁰⁵⁾ ⁸⁰⁶⁾ ⁸⁰⁷⁾ ⁸⁰⁸⁾ ⁸⁰⁹⁾ ⁸¹⁰⁾ ⁸¹¹⁾ ⁸¹²⁾ ⁸¹³⁾ ⁸¹⁴⁾ ⁸¹⁵⁾ ⁸¹⁶⁾ ⁸¹⁷⁾ ⁸¹⁸⁾ ⁸¹⁹⁾ ⁸²⁰⁾ ⁸²¹⁾ ⁸²²⁾ ⁸²³⁾ ⁸²⁴⁾ ⁸²⁵⁾ ⁸²⁶⁾ ⁸²⁷⁾ ⁸²⁸⁾ ⁸²⁹⁾ ⁸³⁰⁾ ⁸³¹⁾ ⁸³²⁾ ⁸³³⁾ ⁸³⁴⁾ ⁸³⁵⁾ ⁸³⁶⁾ ⁸³⁷⁾ ⁸³⁸⁾ ⁸³⁹⁾ ⁸⁴⁰⁾ ⁸⁴¹⁾ ⁸⁴²⁾ ⁸⁴³⁾ ⁸⁴⁴⁾ ⁸⁴⁵⁾ ⁸⁴⁶⁾ ⁸⁴⁷⁾ ⁸⁴⁸⁾ ⁸⁴⁹⁾ ⁸⁵⁰⁾ ⁸⁵¹⁾ ⁸⁵²⁾ ⁸⁵³⁾ ⁸⁵⁴⁾ ⁸⁵⁵⁾ ⁸⁵⁶⁾ ⁸⁵⁷⁾ ⁸⁵⁸⁾ ⁸⁵⁹⁾ ⁸⁶⁰⁾ ⁸⁶¹⁾ ⁸⁶²⁾ ⁸⁶³⁾ ⁸⁶⁴⁾ ⁸⁶⁵⁾ ⁸⁶⁶⁾ ⁸⁶⁷⁾ ⁸⁶⁸⁾ ⁸⁶⁹⁾ ⁸⁷⁰⁾ ⁸⁷¹⁾ ⁸⁷²⁾ ⁸⁷³⁾ ⁸⁷⁴⁾ ⁸⁷⁵⁾ ⁸⁷⁶⁾ ⁸⁷⁷⁾ ⁸⁷⁸⁾ ⁸⁷⁹⁾ ⁸⁸⁰⁾ ⁸⁸¹⁾ ⁸⁸²⁾ ⁸⁸³⁾ ⁸⁸⁴⁾ ⁸⁸⁵⁾ ⁸⁸⁶⁾ ⁸⁸⁷⁾ ⁸⁸⁸⁾ ⁸⁸⁹⁾ ⁸⁹⁰⁾ ⁸⁹¹⁾ ⁸⁹²⁾ ⁸⁹³⁾ ⁸⁹⁴⁾ ⁸⁹⁵⁾ ⁸⁹⁶⁾ ⁸⁹⁷⁾ ⁸⁹⁸⁾ ⁸⁹⁹⁾ ⁹⁰⁰⁾ ⁹⁰¹⁾ ⁹⁰²⁾ ⁹⁰³⁾ ⁹⁰⁴⁾ ⁹⁰⁵⁾ ⁹⁰⁶⁾ ⁹⁰⁷⁾ ⁹⁰⁸⁾ ⁹⁰⁹⁾ ⁹¹⁰⁾ ⁹¹¹⁾ ⁹¹²⁾ ⁹¹³⁾ ⁹¹⁴⁾ ⁹¹⁵⁾ ⁹¹⁶⁾ ⁹¹⁷⁾ ⁹¹⁸⁾ ⁹¹⁹⁾ ⁹²⁰⁾ ⁹²¹⁾ ⁹²²⁾ ⁹²³⁾ ⁹²⁴⁾ ⁹²⁵⁾ ⁹²⁶⁾ ⁹²⁷⁾ ⁹²⁸⁾ ⁹²⁹⁾ ⁹³⁰⁾ ⁹³¹⁾ ⁹³²⁾ ⁹³³⁾ ⁹³⁴⁾ ⁹³⁵⁾ ⁹³⁶⁾ ⁹³⁷⁾ ⁹³⁸⁾ ⁹³⁹⁾ ⁹⁴⁰⁾ ⁹⁴¹⁾ ⁹⁴²⁾ ⁹⁴³⁾ ⁹⁴⁴⁾ ⁹⁴⁵⁾ ⁹⁴⁶⁾ ⁹⁴⁷⁾ ⁹⁴⁸⁾ ⁹⁴⁹⁾ ⁹⁵⁰⁾ ⁹⁵¹⁾ ⁹⁵²⁾ ⁹⁵³⁾ ⁹⁵⁴⁾ ⁹⁵⁵⁾ ⁹⁵⁶⁾ ⁹⁵⁷⁾ ⁹⁵⁸⁾ ⁹⁵⁹⁾ ⁹⁶⁰⁾ ⁹⁶¹⁾ ⁹⁶²⁾ ⁹⁶³⁾ ⁹⁶⁴⁾ ⁹⁶⁵⁾ ⁹⁶⁶⁾ ⁹⁶⁷⁾ ⁹⁶⁸⁾ ⁹⁶⁹⁾ ⁹⁷⁰⁾ ⁹⁷¹⁾ ⁹⁷²⁾ ⁹⁷³⁾ ⁹⁷⁴⁾ ⁹⁷⁵⁾ ⁹⁷⁶⁾ ⁹⁷⁷⁾ ⁹⁷⁸⁾ ⁹⁷⁹⁾ ⁹⁸⁰⁾ ⁹⁸¹⁾ ⁹⁸²⁾ ⁹⁸³⁾ ⁹⁸⁴⁾ ⁹⁸⁵⁾ ⁹⁸⁶⁾ ⁹⁸⁷⁾ ⁹⁸⁸⁾ ⁹⁸⁹⁾ ⁹⁹⁰⁾ ⁹⁹¹⁾ ⁹⁹²⁾ ⁹⁹³⁾ ⁹⁹⁴⁾ ⁹⁹⁵⁾ ⁹⁹⁶⁾ ⁹⁹⁷⁾ ⁹⁹⁸⁾ ⁹⁹⁹⁾ ¹⁰⁰⁰⁾ ¹⁰⁰¹⁾ ¹⁰⁰²⁾ ¹⁰⁰³⁾ ¹⁰⁰⁴⁾ ¹⁰⁰⁵⁾ ¹⁰⁰⁶⁾ ¹⁰⁰⁷⁾ ¹⁰⁰⁸⁾ ¹⁰⁰⁹⁾ ¹⁰¹⁰⁾ ¹⁰¹¹⁾ ¹⁰¹²⁾ ¹⁰¹³⁾ ¹⁰¹⁴⁾ ¹⁰¹⁵⁾ ¹⁰¹⁶⁾ ¹⁰¹⁷⁾ ¹⁰¹⁸⁾ ¹⁰¹⁹⁾ ¹⁰²⁰⁾ ¹⁰²¹⁾ ¹⁰²²⁾ ¹⁰²³⁾ ¹⁰²⁴⁾ ¹⁰²⁵⁾ ¹⁰²⁶⁾ ¹⁰²⁷⁾ ¹⁰²⁸⁾ ¹⁰²⁹⁾ ¹⁰³⁰⁾ ¹⁰³¹⁾ ¹⁰³²⁾ ¹⁰³³⁾ ¹⁰³⁴⁾ ¹⁰³⁵⁾ ¹⁰³⁶⁾ ¹⁰³⁷⁾ ¹⁰³⁸⁾ ¹⁰³⁹⁾ ¹⁰⁴⁰⁾ ¹⁰⁴¹⁾ ¹⁰⁴²⁾ ¹⁰⁴³⁾ ¹⁰⁴⁴⁾ ¹⁰⁴⁵⁾ ¹⁰⁴⁶⁾ ¹⁰⁴⁷⁾ ¹⁰⁴⁸⁾ ¹⁰⁴⁹⁾ ¹⁰⁵⁰⁾ ¹⁰⁵¹⁾ ¹⁰⁵²⁾ ¹⁰⁵³⁾ ¹⁰⁵⁴⁾ ¹⁰⁵⁵⁾ ¹⁰⁵⁶⁾ ¹⁰⁵⁷⁾ ¹⁰⁵⁸⁾ ¹⁰⁵⁹⁾ ¹⁰⁶⁰⁾ ¹⁰⁶¹⁾ ¹⁰⁶²⁾ ¹⁰⁶³⁾ ¹⁰⁶⁴⁾ ¹⁰⁶⁵⁾ ¹⁰⁶⁶⁾ ¹⁰⁶⁷⁾ ¹⁰⁶⁸⁾ ¹⁰⁶⁹⁾ ¹⁰⁷⁰⁾ ¹⁰⁷¹⁾ ¹⁰⁷²⁾ ¹⁰⁷³⁾ ¹⁰⁷⁴⁾ ¹⁰⁷⁵⁾ ¹⁰⁷⁶⁾ ¹⁰⁷⁷⁾ ¹⁰⁷⁸⁾ ¹⁰⁷⁹⁾ ¹⁰⁸⁰⁾ ¹⁰⁸¹⁾ ¹⁰⁸²⁾ ¹⁰⁸³⁾ ¹⁰⁸⁴⁾ ¹⁰⁸⁵⁾ ¹⁰⁸⁶⁾ ¹⁰⁸⁷⁾ ¹⁰⁸⁸⁾ ¹⁰⁸⁹⁾ ¹⁰⁹⁰⁾ ¹⁰⁹¹⁾ ¹⁰⁹²⁾ ¹⁰⁹³⁾ ¹⁰⁹⁴⁾ ¹⁰⁹⁵⁾ ¹⁰⁹⁶⁾ ¹⁰⁹⁷⁾ ¹⁰⁹⁸⁾ ¹⁰⁹⁹⁾ ¹¹⁰⁰⁾ ¹¹⁰¹⁾ ¹¹⁰²⁾ ¹¹⁰³⁾ ¹¹⁰⁴⁾ ¹¹⁰⁵⁾ ¹¹⁰⁶⁾ ¹¹⁰⁷⁾ ¹¹⁰⁸⁾ ¹¹⁰⁹⁾ ¹¹¹⁰⁾ ¹¹¹¹⁾ ¹¹¹²⁾ ¹¹¹³⁾ ¹¹¹⁴⁾ ¹¹¹⁵⁾ ¹¹¹⁶⁾ ¹¹¹⁷⁾ ¹¹¹⁸⁾ ¹¹¹⁹⁾ ¹¹²⁰⁾ ¹¹²¹⁾ ¹¹²²⁾ ¹¹²³⁾ ¹¹²⁴⁾ ¹¹²⁵⁾ ¹¹²⁶⁾ ¹¹²⁷⁾ ¹¹²⁸⁾ ¹¹²⁹⁾ ¹¹³⁰⁾ ¹¹³¹⁾ ¹¹³²⁾ ¹¹³³⁾ ¹¹³⁴⁾ ¹¹³⁵⁾ ¹¹³⁶⁾ ¹¹³⁷⁾ ¹¹³⁸⁾ ¹¹³⁹⁾ ¹¹⁴⁰⁾ ¹¹⁴¹⁾ ¹¹⁴²⁾ ¹¹⁴³⁾ ¹¹⁴⁴⁾ ¹¹⁴⁵⁾ ¹¹⁴⁶⁾ ¹¹⁴⁷⁾ ¹¹⁴⁸⁾ ¹¹⁴⁹⁾ ¹¹⁵⁰⁾ ¹¹⁵¹⁾ ¹¹⁵²⁾ ¹¹⁵³⁾ ¹¹⁵⁴⁾ ¹¹⁵⁵⁾ ¹¹⁵⁶⁾ ¹¹⁵⁷⁾ ¹¹⁵⁸⁾ ¹¹⁵⁹⁾ ¹¹⁶⁰⁾ ¹¹⁶¹⁾ ¹¹⁶²⁾ ¹¹⁶³⁾ ¹¹⁶⁴⁾ ¹¹⁶⁵⁾ ¹¹⁶⁶⁾ ¹¹⁶⁷⁾ ¹¹⁶⁸⁾ ¹¹⁶⁹⁾ ¹¹⁷⁰⁾ ¹¹⁷¹⁾ ¹¹⁷²⁾ ¹¹⁷³⁾ ¹¹⁷⁴⁾ ¹¹⁷⁵⁾ ¹¹⁷⁶⁾ ¹¹⁷⁷⁾ ¹¹⁷⁸⁾ ¹¹⁷⁹⁾ ¹¹⁸⁰⁾ ¹¹⁸¹⁾ ¹¹⁸²⁾ ¹¹⁸³⁾ ¹¹⁸⁴⁾ ¹¹⁸⁵⁾ ¹¹⁸⁶⁾ ¹¹⁸⁷⁾ ¹¹⁸⁸⁾ ¹¹⁸⁹⁾ ¹¹⁹⁰⁾ ¹¹⁹¹⁾ ¹¹⁹²⁾ ¹¹⁹³⁾ ¹¹⁹⁴⁾ ¹¹⁹⁵⁾ ¹¹⁹⁶⁾ ¹¹⁹⁷⁾ ¹¹⁹⁸⁾ ¹¹⁹⁹⁾ ¹²⁰⁰⁾ ¹²⁰¹⁾ ¹²⁰²⁾ ¹²⁰³⁾ ¹²⁰⁴⁾ ¹²⁰⁵⁾ ¹²⁰⁶⁾ ¹²⁰⁷⁾ ¹²⁰⁸⁾ ¹²⁰⁹⁾ ¹²¹⁰⁾ ¹²¹¹⁾ ¹²¹²⁾ ¹²¹³⁾ ¹²¹⁴⁾ ¹²¹⁵⁾ ¹²¹⁶⁾ ¹²¹⁷⁾ ¹²¹⁸⁾ ¹²¹⁹⁾ ¹²²⁰⁾ ¹²²¹⁾ ¹²²²⁾ ¹²²³⁾ ¹²²⁴⁾ ¹²²⁵⁾ ¹²²⁶⁾ ¹²²⁷⁾ ¹²²⁸⁾ ¹²²⁹⁾ ¹²³⁰⁾ ¹²³¹⁾ ¹²³²⁾ ¹²³³⁾ ¹²³⁴⁾ ¹²³⁵⁾ ¹²³⁶⁾ ¹²³⁷⁾ ¹²³⁸⁾ ¹²³⁹⁾ ¹²⁴⁰⁾ ¹²⁴¹⁾ ¹²⁴²⁾ ¹²⁴³⁾ ¹²⁴⁴⁾ ¹²⁴⁵⁾ ¹²⁴⁶⁾ ¹²⁴⁷⁾ ¹²⁴⁸⁾ ¹²⁴⁹⁾ ¹²⁵⁰⁾ ¹²⁵¹⁾ ¹²⁵²⁾ ¹²⁵³⁾ ¹²⁵⁴⁾ ¹²⁵⁵⁾ ¹²⁵⁶⁾ ¹²⁵⁷⁾ ¹²⁵⁸⁾ ¹²⁵⁹⁾ ¹²⁶⁰⁾ ¹²⁶¹⁾ ¹²⁶²⁾ ¹²⁶³⁾ ¹²⁶⁴⁾ ¹²⁶⁵⁾ ¹²⁶⁶⁾ ¹²⁶⁷⁾ ¹²⁶⁸⁾ ¹²⁶⁹⁾ ¹²⁷⁰⁾ ¹²⁷¹⁾ ¹²⁷²⁾ ¹²⁷³⁾ ¹²⁷⁴⁾ ¹²⁷⁵⁾ ¹²⁷⁶⁾ ¹²⁷⁷⁾ ¹²⁷⁸⁾ ¹²⁷⁹⁾ ¹²⁸⁰⁾ ¹²⁸¹⁾ ¹²⁸²⁾ ¹²⁸³⁾ ¹²⁸⁴⁾ ¹²⁸⁵⁾ ¹²⁸⁶⁾ ¹²⁸⁷⁾ ¹²⁸⁸⁾ ¹²⁸⁹⁾ ¹²⁹⁰⁾ ¹²⁹¹⁾

chungen konnten in darauffolgenden Jahren die Konstitutionsermittlungen abgeschlossen werden: C-Calebassin [135], C-Curarin [136] und C-Alkaloid D [137].

Schon sehr bald hatte man erkannt, dass nicht alle Curare-Alkaloide Strychnin-Abkömmlinge sind. Es wurden u. a. zwei Corynanthein-Derivate identifiziert, bei denen das C(16)-Atom eine Bindung zum Indol-Kern aufweist: Lochneram, ein Sarpagin-Derivat, und C-Mavacurin. Das handgeschriebene Manuskript (Fig. 38) der Lochneram-Veröffentlichung (Fig. 39) von H. Schmid mit Korrekturen von P. Karrer war noch vorhanden.

167. Über Lochneram, ein neues Calebassenalkaloid, und über C-Alkaloid M

35. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide¹⁾

von W. Arnold, F. Berlage, K. Bernauer, H. Schmid und P. Karrer

(7. VII. 58)

Vor kürzerer Zeit berichteten wir über die Isolierung von C-Alkaloid T²⁾ (= C-Alkaloid «C»³⁾ = Sarpagin-O-methyläther²⁾)³⁾ = Lochnerin³⁾)⁴⁾) neben anderen charakteristischen Curare-Alkaloiden aus Calebassen, die aus dem Gebiet des oberen Rio-Negro (Brasilien) stammten. Aus den Fraktionen des Hauptverteilungschromatogrammes (Lösungsmittel «C»), welche denjenigen mit Lochnerin nachfolgten, liess sich nach erneuter Verteilungschromatographie ein neues, mit Zimtaldehyd-Salzsäure sich intensiv blauviolett färbendes quartäres Alkaloid als krist. Tetraphenylborat vom Smp. 200–203° und der Summenformel $C_{21}H_{27}O_2N_2^{\oplus}B(C_6H_5)_4^{\ominus}$ abscheiden. Für dieses neue Alkaloid schlagen wir den Namen Lochneram vor. Lochneram-tetraphenylborat liess sich durch Austausch an der Chloridform von Dowex 1X2 in das Chlorid und letzteres in das krist. Jodid $C_{21}H_{27}O_2N_2^{\oplus}J^{\ominus}$ umwandeln. Die beiden krist. Lochneramsalze liessen sich nun durch Smp. und Misch-Smp., spez. Drehung.

¹⁾ 34. Mitteilung vgl. Helv. 41, 1408 (1958).

²⁾ W. ARNOLD, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 40, 705 (1957).

³⁾ M. M. JANOT & J. LE MEN, C. r. hebd. séances Acad. Sci. 243, 1789 (1956).

⁴⁾ W. B. MORS, P. ZALTZMAN, J. J. BEEREBOM, S. C. PAKRASHI & C. DJERASSI, Chemistry and Ind. 1956, 173.

⁵⁾ J. POISSON, J. LE MEN & M. M. JANOT, Bull. Soc. chim. France 24, 610 (1957).

Fig. 39

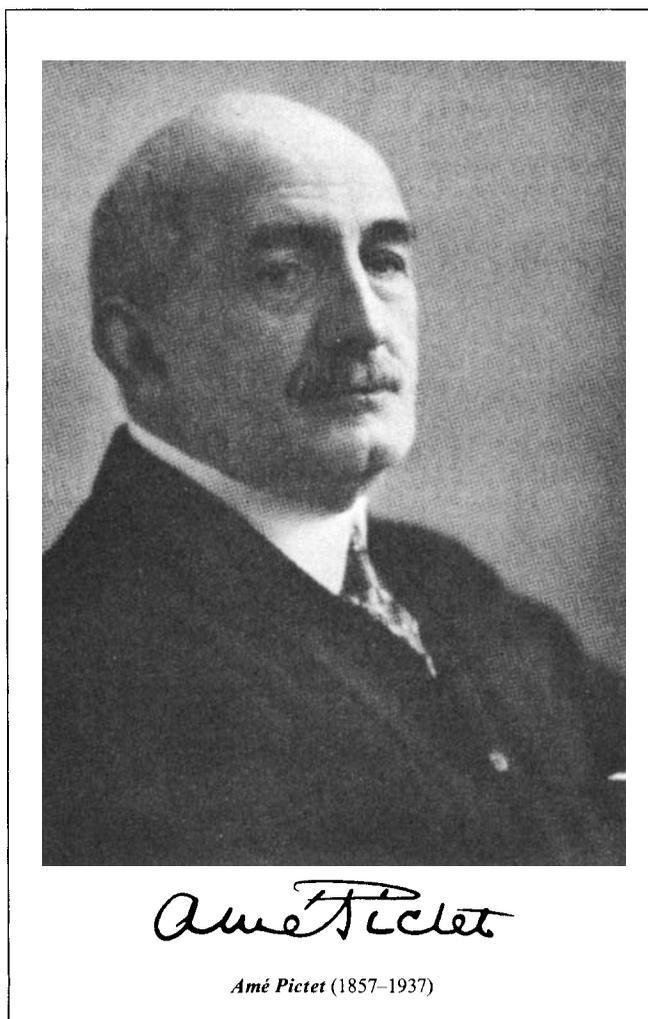
In sehr umfangreichen Studien wurde C-Mavacurin als *N*-Nor-16-epi-pleiocarpaminol erkannt, was insofern sehr bedeutungsvoll war, als die Substanzvorräte am strukturell noch unbekanntem C-Mavacurin erschöpft waren. Pleiocarpamin war vorher aus *Pleiocarpa* [25] isoliert worden und konnte in genügenden Mengen aus dem *Alstonia*-Alkaloid Villalstonin gewonnen werden. Durch die Struktur-Aufklärung von Pleiocarpin, C-Mavacurin, C-Fluorocurin [139] war das Interesse am Bisindol-Alkaloid, dem Pleiocarpamin-Derivat Villalstonin, geweckt worden und eine neue Ära der Bisindol-Alkaloide hatte begonnen [140].

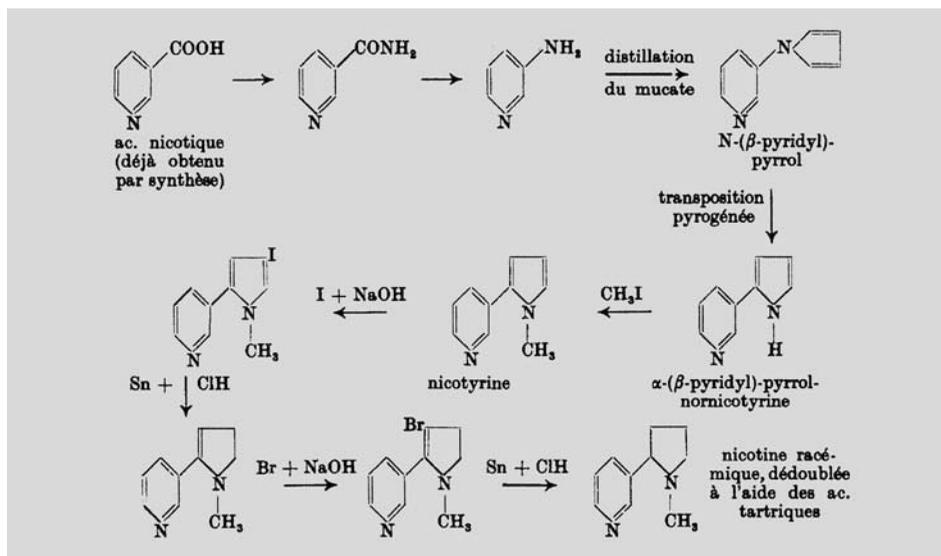
Wie eingangs erwähnt, war die Bearbeitung der Calebassen-Curare mit dem Ziel der Trennung der Alkaloide, gefolgt von deren Struktur-Aufklärung, eigentlich zur damali-

gen Zeit noch verfrüht. Es war zweifellos ein grosses Verdienst von *H. Schmid*, dieses Gebiet trotzdem erfolgreich abzuschliessen. Er setzte stets die modernsten physikalischen Methoden, z. B. Papier-Chromatographie, NMR, MS *etc.* zur Lösung der Probleme ein, noch lange bevor er über die teilweise notwendigen Spektrometer verfügte.

In einem Jubiläumsartikel dieser Art über Alkaloide sollte auch *Amé Pictet* nicht unerwähnt bleiben. Seine bedeutenden Alkaloid-Arbeiten hat er vor der Gründung der *HCA* veröffentlicht. Jedoch bietet der Nekrolog von *E. Cherbuliez* [141] Gelegenheit, über die klassische Nicotin-Synthese nachzulesen (*Fig. 41*).

Fig. 40





Unser ursprüngliches Ziel, eine Übersicht der in den *HCA* publizierten Alkaloid-Arbeiten zu geben, war von vornherein zum Scheitern verurteilt; waren es doch wie erwähnt *ca.* 640 Veröffentlichungen, die es zu bearbeiten galt, und die den Rahmen dieses Artikels gesprengt hätten. Wir mussten uns notgedrungen auf eine Auswahl beschränken. Sollten wir daher wichtige Untersuchungen zu wenig oder eventuell gar nicht berücksichtigt haben, so bitten wir die Kollegen um Verständnis.

Frau *M. Kalt* und Herrn Dr. *St. Bienz*, Zürich, danken wir für die Hilfe beim Zeichnen der Graphiken.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. Anderson, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1852**, 34, 564; A. Cahours, *ibid.* **1852**, 34, 481.
- [2] C. Gerhard, *Ann. Chem. Pharm.* **1842**, 42, 310.
- [3] H. Schmid, A. Ebnöther, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1950**, 33, 1486.
- [4] H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1950**, 33, 512.
- [5] H. Schmid, J. Kehrle, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 1864.
- [6] W. Arnold, M. Hesse, H. Hiltbrand, A. Melera, W. von Philipsborn, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1961**, 44, 620.
- [7] W. G. Kump, D. J. Le Count, A. R. Battersby, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 854.
- [8] H. Müller, M. Hesse, P. Waser, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1965**, 48, 320.
- [9] A. H. Gordon, A. J. P. Martin, R. L. M. Synge, *Biochem. J.* **1943**, 37, Proc. XIII cit. in R. Conden, A. H. Gordon, A. J. P. Martin, *Biochem. J.* **1944**, 38, 224.
- [10] K. Bernauer, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe* **1959**, 17, 184; F. Berlage, Dissertation, Universität Zürich, 1960.
- [11] H. Schmid, J. Kehrle, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 1864.
- [12] Universität Zürich, Jahresbericht 1971/72, Art. Inst. Orell Füssli, Zürich, S. 102a; A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 313.

- [13] E. Winterstein, G. Trier, 'Die Alkaloide', Borntraeger, Berlin, 1910, Auszüge aus IV: Darstellung der Alkaloide, S. 9–13.
- [14] A. Stoll, A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 1570, darin S. 1572–1576.
- [15] H. Staub, *Helv. Chim. Acta* **1927**, *10*, 826.
- [16] E. Emde, *Helv. Chim. Acta* **1929**, *12*, 365.
- [17] A. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 1283.
- [18] G. Barger, A. Girardet, *Helv. Chim. Acta* **1931**, *14*, 481.
- [19] 'Munsell Book of Color', Munsell Color Comp., Inc., Baltimore, Maryland, 1929–1942.
- [20] H. Asmis, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1983.
- [21] A. Walser, C. Djerassi, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 391.
- [22] E. Abisch, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *53*, 1844.
- [23] H. Wieland, W. Kunz, R. Sonderhoff, *Liebigs Ann. Chem.* **1937**, *527*, 160; H. King, *J. Chem. Soc.* **1949**, 955.
- [24] E. Schlittler, J. Hohl, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 29.
- [25] W. G. Kump, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 1503.
- [26] H. Lehner, J. Schmutz, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 444.
- [27] K. Biemann, *Tetrahedron Lett.* **1960**, 9.
- [28] K. Biemann, M. Friedmann-Spiteller, G. Spiteller, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 485.
- [29] C. Djerassi, H. Budzikiewicz, R. J. Owellen, J. M. Wilson, W. G. Kump, D. J. Le Count, A. R. Battersby, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 742.
- [30] C. Kump, J. Seibl, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 498.
- [31] U. Renner, H. Fritz, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 308.
- [32] N. Neuss, H. E. Boaz, J. L. Ocolowitz, E. Wenkert, F. M. Schell, P. Potier, C. Kan, M. M. Plat, M. Plat, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2660.
- [33] L. Ruzicka, V. Fornasir, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 338.
- [34] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 482.
- [35] S. Burkard, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 275.
- [36] H. Borschberg, *Chimia* **1991**, *45*, 329.
- [37] C. Kan-Fan, J.-C. Quirion, I. R. C. Bick, H.-P. Husson, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1651.
- [38] H.-P. Husson zit. in [35].
- [39] N. Finch, C. W. Gemenden, I. Hsiu-Chu Hsu, A. Kerr, G. A. Sim, W. I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2229.
- [40] W. I. Taylor zit. in H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D. H. Williams, 'Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, Vol. I: Alkaloids, Holden-Day, Inc., San Francisco, 1964, S. 48.
- [41] Vergleiche den später in den HCA erscheinenden Artikel über Synthesen 1918–1991 von W. Oppolzer.
- [42] P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 703.
- [43] P. Karrer, R. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1925**, *8*, 364.
- [44] P. Karrer, H. Salomon, *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 1059.
- [45] P. Karrer, F. Canal, K. Zohner, R. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1928**, *11*, 1062.
- [46] E. Cherbuliez, F. Neumeier, H. Lozeron, *Helv. Chim. Acta* **1931**, *14*, 186.
- [47] K. Warnat, *Helv. Chim. Acta* **1931**, *14*, 997.
- [48] G. Barger, C. Scholz, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 1343.
- [49] G. Dalma, *Helv. Chim. Acta* **1939**, *22*, 1497.
- [50] M. Hartmann, E. Schlittler, *Helv. Chim. Acta* **1939**, *22*, 547.
- [51] M. Proštenik, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 1965.
- [52] A. Stoll, A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 922.
- [53] V. Prelog, S. Szpilfogel, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *38*, 1669.
- [54] P. Karrer, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1853.
- [55] F. Šantavy, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 821.
- [56] F. Šantavy, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1655.
- [57] P. Karrer, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1062.
- [58] E. Schlittler, K. Heusler, W. Friedrich, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *22*, 2209.
- [59] P. Karrer, P. Enslin, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1390.
- [60] V. Prelog, K. Wiesner, H. G. Khorana, G. W. Kenner, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 453.
- [61] P. Karrer, O. Rüttner, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *43*, 291.
- [62] E. Schlittler, H. Schwarz, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1463.
- [63] R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog, R. P. A. Sneed, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 1139.

- [64] C. A. Burckhardt, R. Goutarel, M.-M. Janot, E. Schlittler, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 642.
- [65] A. Stoll, B. Becker, E. Jucker, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 1263.
- [66] A. Stoll, E. Seebeck, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 1270.
- [67] F. E. Bader, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 215.
- [68] E. Schlittler, A. Furlenmeier, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 2017.
- [69] J. Renz, D. Stauffacher, E. Seebeck, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1209.
- [70] A. Stoll, F. Troxler, J. Peyer, A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1452.
- [71] J. Kalvoda, P. Buchschacher, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1847; H. Corrodi, E. Hardegger, *ibid.* **1955**, *38*, 2038.
- [72] C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 1002.
- [73] H. Rostock, E. Seebeck, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 11.
- [74] D. Stauffacher, E. Seebeck, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 169.
- [75] U. Renner, D. A. Prins, W. G. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1572.
- [76] A. Brossi, H. Lindlar, M. Walter, O. Schnider, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 119.
- [77] J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, T. Threlfall, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 540.
- [78] D. Stauffacher, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 2006.
- [79] T. R. Govindachari, P. R. Pai, S. Rajappa, N. Viswanathan, W. G. Kump, K. Nagarajan, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 679.
- [80] A. Rügger, D. Stauffacher, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2329.
- [81] E. L. Ménard, J. M. Müller, A. F. Thomas, S. S. Bhatnagar, N. J. Dastoor, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 1801.
- [82] K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 1783.
- [83] B. W. Bycroft, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1598.
- [84] M. Hesse, H. Hürzeler, C. W. Gemenden, B. S. Joshi, W. I. Taylor, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 689.
- [85] H. A. Linde, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1822.
- [86] A. Guggisberg, M. Hesse, H. Schmid, H. Böhm, H. Rönsch, K. Mothes, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 621.
- [87] M. M. Badawi, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1813.
- [88] A. Klasek, T. Reichstein, F. Šantavy, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1088.
- [89] H. O. Bernhard, I. Kompiš, S. Johné, D. Gröger, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1266.
- [90] V. C. Agwada, Y. Morita, U. Renner, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1001.
- [91] B. S. Joshi, N. Viswanathan, D. H. Gawad, W. v. Philipsborn, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1551.
- [92] W. Oppolzer, H. Hauth, P. Pfäffli, R. Wenger, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1801.
- [93] P. Dätwyler, H. Bosshardt, S. Johné, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2712.
- [94] H.-P. Ros, R. Kyburz, N. W. Preston, R. T. Gallagher, I. R. C. Bick, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 481.
- [95] G. Guella, I. Mancini, H. Zibrowius, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1444.
- [96] P. Karrer, 'Wissenschaftliche Arbeiten 1912–1936', Manuskript-Kopie, Archiv Org.-chem. Institut, Universität Zürich.
- [97] A. Brossi, M. Baumann, L. H. Chopard-dit-Jean, J. Würsch, F. Schneider, O. Schnider, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 772.
- [98] A. Brossi, M. Baumann, O. Schnider, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1515.
- [99] A. Grüssner, E. Jaeger, J. Hellerbach, O. Schnider, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2431.
- [100] G. Barger, 'Ergot and Ergotism', Gurney & Jackson, London, 1931.
- [101] C. N. Langen, 'Der Korn-Zapfen', H. R. Wyssing, Statt-Bucht, Luzern, 1717.
- [102] A. Stoll, A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 1570.
- [103] A. Stoll, Deutsches Reichspatent 357.272, 1922.
- [104] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2601.
- [105] C. Schöpf, 'Das wissenschaftliche Werk von Arthur Stoll' in 'Festschrift Arthur Stoll', Birkhäuser, Basel, 1957; C. Schöpf, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 1.
- [106] A. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 1283.
- [107] A. Stoll, E. Burckhardt, *Compt. rend.* **1935**, *200*, 1680.
- [108] H. W. Dudley, J. C. Moir, *Science* **1935**, *81*, 559.
- [109] M. S. Kharasch, R. R. Legault, *Science* **1935**, *81*, 388.
- [110] M. R. Thompson, *Science* **1935**, *81*, 636.
- [111] L. C. Craig, T. Shedlovsky, R. G. Gould, W. A. Jacobs, *J. Biol. Chem.* **1938**, *125*, 289.

- [112] A. Stoll, A. Hofmann, F. Troxler, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 506.
- [113] A. Stoll, T. Petrzilka, J. Rutschmann, A. Hofmann, H. H. Günthard, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 2039.
- [114] H. G. Leemann, S. Fabbri, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2696.
- [115] P. A. Stadler, A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2005.
- [116] A. Stoll, A. Rüegger, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1725.
- [117] A. Stoll, A. Hofmann, T. Petrzilka, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 1544.
- [118] A. Hofmann, H. Ott, R. Griot, P. A. Stadler, A. J. Frey, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2306.
- [119] A. Stoll, A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 421.
- [120] A. Hofmann, 'LSD – Mein Sorgenkind', Klett-Cotta, Stuttgart, 1979.
- [121] J. Kebrle, H. Schmid, P. Waser, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 102.
- [122] C. Vamvacas, W. v. Philipsborn, E. Schlittler, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1793; E. Bächli, C. Vamvacas, H. Schmid, P. Karrer, *ibid.* **1957**, *45*, 1167.
- [123] H. King, *J. Chem. Soc.* **1949**, 3263; H. Wieland, K. Bähr, B. Witkop, *Liebigs Ann. Chem.* **1941**, *547*, 156.
- [124] M. V. Kisakürek, A. J. M. Lecuwenberg, M. Hesse, 'A Chemotaxonomic Investigation of the Plant Families Apocynaceae, Loganiaceae and Rubiaceae by Their Indole Alkaloid Content', in 'Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives', Ed. S. W. Pelletier, John Wiley & Sons Inc., New York, 1983, Chapt. 5.
- [125] A. F. Peerdeman, *Acta Crystallogr.* **1956**, *9*, 824.
- [126] H. Asmis, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1983.
- [127] W. v. Philipsborn, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 913.
- [128] H. Asmis, E. Bächli, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1993.
- [129] K. Bernauer, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1999.
- [130] H.-J. Hansen, M. Hesse, W. v. Philipsborn, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1.
- [131] H. Wieland, W. Gumlich, *Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *494*, 191.
- [132] K. Bernauer, S. K. Pavanaram, W. v. Philipsborn, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1405.
- [133] K. Bernauer, F. Berlage, W. v. Philipsborn, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 2293.
- [134] M. Hesse, 'Indolalkaloide in Tabellen', Springer Verlag, Berlin, 1964.
- [135] M. Hesse, A. Hildebrand, C. Weissmann, W. v. Philipsborn, K. Bernauer, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 2211.
- [136] J. Nagyváry, W. Arnold, W. v. Philipsborn, H. Schmid, P. Karrer, *Tetrahedron* **1961**, *14*, 138.
- [137] A. R. Battersby, D. A. Yeowell, L. M. Jackman, H.-D. Schroeder, M. Hesse, H. Hildebrand, W. v. Philipsborn, H. Schmid, P. Karrer, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 413.
- [138] W. Arnold, F. Berlage, K. Bernauer, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1505.
- [139] M. Hesse, W. v. Philipsborn, D. Schumann, G. Spittler, M. Spittler-Friedmann, W. I. Taylor, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 878.
- [140] M. Hesse, H. Hürzeler, C. W. Gemenden, B. S. Joshi, W. I. Taylor, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 698; T. Kishi, M. Hesse, W. Vetter, C. W. Gemenden, W. I. Taylor, H. Schmid, *ibid.* **1966**, *49*, 946.
- [141] E. Cherbuliez, 'A. Pictet, 1857–1937', *Helv. Chim. Acta* **1937**, *20*, 828.