

Mitteilung aus „The Wellcome Physiological Research Laboratories“ zu Herne Hill, London.

Die Mutterkornalkaloide.

Von G. Barger und H. H. Dale.

(Eingegangen den 16. X. 1906.)

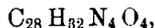
Da wir uns schon seit einigen Jahren mit der Untersuchung des Mutterkorns beschäftigt haben, und an zwei Veröffentlichungen darüber beteiligt gewesen sind, haben wir mit besonderem Interesse die wertvolle Mitteilung gelesen, welche Herr Dr. F. Kraft im Heft V dieses Archivs¹⁾ über Mutterkorn gemacht hat.

In der ersten²⁾ unserer zwei Veröffentlichungen wurden einige eigenartige physiologische Reaktionen beschrieben, welche mit sehr verschiedener Intensität von fast allen Mutterkornpräparaten gezeigt werden. In der zweiten Mitteilung³⁾, welche nur eine vorläufige war, hat der eine von uns, gemeinschaftlich mit F. H. Carr, das Prinzip, welches diese Reaktionen verursacht, als ein dem Ergotin in nahe verwandtes Alkaloid beschrieben, das krystallinische Salze liefert und daher rein erhalten werden kann. Für dieses Alkaloid haben wir, beim Mangel an unzweideutiger Kenntnis seiner Beziehung zum Ergotin, den Namen Ergotoxin vorgeschlagen.

Offenbar ist Herr Kraft beim Studium der Mutterkornalkaloide unabhängig von uns zu Ergebnissen gekommen, die zum Teil mit dem, was wir schon veröffentlicht haben, in Einklang stehen, zum Teil auch mit dem, was wir erst später zu publizieren beabsichtigten, sich decken. Herr Kraft stimmt darin mit uns überein, daß er im Mutterkorn das Vorkommen von zwei nahe verwandten Alkaloiden annimmt: 1. das Ergotin (nach Tanret = Sekalin, Jacobj), und 2. das Ergotoxin (in dem amorphen Ergotin von Tanret enthalten), das Herr Kraft Hydroergotin nennt.

Mit seiner Auffassung der Beziehung zwischen diesen zwei Alkaloiden können wir uns dagegen nicht einverstanden erklären.

Wie schon in der zweiten unserer Mitteilungen erwähnt, ist die Formel des Ergotins wahrscheinlich



und nicht $C_{85}H_{40}N_4O_6$, wie von Tanret angegeben wurde.

¹⁾ Dieses Archiv 244, 336.

²⁾ Dale, Journal of Physiology, 1906, 34, 163.

³⁾ Barger und Carr, Chemical News, 24. August, 1906, 89.

Vom Ergotoxin haben wir mehrere krystallinische Salze dargestellt. So haben wir das Chlorid, Bromid, Sulfat, Nitrat, Phosphat, Oxalat und Tartrat durch Umkrystallisieren rein erhalten. Aus den bisher gemachten Analysen dieser Salze leiten wir für das Ergotoxin die Formel $C_{26}H_{50}N_4O_8$ oder $C_{27}H_{52}N_4O_8$ ab.

Die beschränkte Menge des Materials, die Schwierigkeiten der vollständigen Reindarstellung, sowie auch der Verbrennung, machen es ziemlich mühsam, die Formel für das Ergotoxin ganz bestimmt zu ermitteln. Mit weiteren Analysen, die jetzt im Gange sind, hoffen wir die Anzahl der C- und H-Atome genauer zu bestimmen. Es steht aber schon fest, daß das Ergotoxinmolekül eben so viele N-Atome wie das des Ergotininis enthält, jedoch um ein O-Atom ärmer ist. Falls die Formel $C_{26}H_{50}N_4O_8$ richtig wäre, würde das Ergotinin ein Acetylderivat des Ergotoxins sein. Wir glauben sogar aus dem reinsten Ergotoxin durch Acetylieren Ergotinin erhalten zu haben, freilich bisher nur in geringer Ausbeute. Wir glauben auch durch Behandlung des Ergotininis mit Säuren die umgekehrte Umwandlung in das Ergotoxin erzielt zu haben.

Unsere chemischen Untersuchungen waren bis zu diesem Punkte fortgeschritten, als die Mitteilung von Herrn Kraft erschien. Unsere Freude, so viele unserer Ergebnisse durch die Beobachtungen von einem unabhängigen Forscher bestätigt zu sehen, war mit Verwunderung gemischt über die Folgerungen, welche er über die Beziehung des zweiten Alkaloids zum Ergotinin gezogen hatte. Hätten die analytischen Zahlen Herrn Kraft zur Verfügung gestanden, so würde er ihnen einen größeren Wert zugeschrieben haben, als den Versuchen, auf welche er seine Hypothese gründet. Wir können die Resultate unserer Analysen nicht mit seiner Auffassung des Ergotoxins als eines Hydrats des Ergotininis in Einklang bringen, denn die Formel $C_{28}H_{54}N_4O_5$ würde einen Fehler von 2 bis 3% C und 0,7% N in unseren Analysen der Ergotoxinsalze bedingen. Die Schlußfolgerung von Herrn Kraft, daß „das amorphe Alkaloid jedenfalls das Hydrat des krystallisierten“ sei, zieht er scheinbar hauptsächlich aus der angeblichen Bildung von Ergotinin durch bloßes Kochen des amorphen Alkaloids mit Alkohol. Wir haben diesen Versuch mit aus dem krystallinischen Chlorid dargestellten Ergotoxin wiederholt, leider ohne diesen wichtigen Befund bestätigen zu können. Naturgemäß hängt der ganze Wert dieses Versuches von der Reinheit des benutzten amorphen Alkaloids ab, d. h. es muß ergotininfrei sein. Wir bezweifeln, ob eine Methode der fraktionierten Fällung für die Einheitlichkeit des „Hydroergotininis“ Gewähr leistet.

Unserer Meinung nach ist also der Name „Hydroergotinin“ zu

verwerfen, nicht nur weil wir das amorphe Alkaloid, mit seinen krystallinischen Salzen, zufällig einen Monat früher als Ergotoxin beschrieben haben, sondern auch weil wir glauben, daß der Name „Hydroergotin“ auf eine irrtümliche Auffassung der Beziehung zwischen den Mutterkornalkaloiden gegründet ist.

Kürzlich hat der eine von uns eine Reihe physiologischer Vorgänge beschrieben, die durch intravenöse Einspritzung verschiedener Mutterkornpräparate erzeugt werden. Mit der Sphacelinsäure und dem Cornutin Kobert's, mit dem Chrysotoxin und Secalinatoxin Jacobj's, und auch mit käuflichen Ergotininsalzen beobachtet man, bei einem künstlich atmenden Tier, dessen Gehirn und verlängertes Mark zerstört worden sind, ein starkes Steigen des Carotidruckes und eine Kontraktion des Uterus des Sphincter iridis, und der Harnblase — also eine weitausgebreitete Reizung der glatten Muskel. Darauf folgt eine eigenartige Lähmung der motorischen Elemente im Bauchsympathicus, während weder die inhibitorischen Elemente desselben, noch der craniale und sacrale Teil des autonomen Systems angegriffen werden. Als Beispiel dieser Wirkung kann man die Blutdruckerniedrigung anführen, die nach derartiger Mutterkornvergiftung von Nebennierenextrakt, Nikotin oder Splanchnicusreizung, anstatt der normalen Erhöhung bewirkt wird — ein Phänomen, das wir als „peripherische vasomotorische Umkehrung“ bezeichnen können.

Das Auftreten dieser Wirkung mit so vielen angeblich verschiedenen Präparaten deutete auf die Anwesenheit eines aktiven Prinzipes oder vielleicht zweier eng verbundener aktiven Prinzipie in alle denselben hin. Mittels dieser Erscheinung führten wir die physiologische Wirksamkeit bald auf die alkaloidischen Bestandteile zurück. Aus Präparaten wie Sphacelinsäure und Chrysotoxin wurden stark wirksame Alkaloide ziemlich leicht erhalten, während die nicht-basischen Rückstände nur Spuren dieser Wirksamkeit behalten hatten. Freilich hat Jacobj selbst eine solche Trennung durchgeführt, merkwürdigerweise ohne die Bedeutung seiner Beobachtungen zu erkennen.

Kobert, der ein von Tanret bezogenes Originalpräparat untersuchte, fand das krystallinische Ergotin ganz inaktiv. Aus einer Untersuchung des reinen umkrystallisierten Ergotinins mittels der oben erwähnten Blutdruck-Methode folgerten wir, daß auch in dieser Hinsicht seine Wirksamkeit zu vernachlässigen ist. Freilich ist die physiologische Prüfung des Ergotinins mit besonderen Schwierigkeiten verbunden. Gelöst in einem indifferenten Mittel, wie Alkohol, fällt das Alkaloid unmittelbar im unlöslichen Zustande aus, wenn die eingespritzte Lösung mit dem Blut in Berührung kommt. Wenn man

dagegen chemische Lösungsmittel, wie Alkalien oder organische Säuren, gebraucht, mit welcher das Alkaloid seinen Bestimmungsort noch im gelösten Zustande erreichen soll, so kann man nicht, wie auch aus Krafft's Beobachtungen hervorgeht, die Bildung vom Ergotoxin ausschließen. Man kann nur sagen, daß Ergotin in, in einer solchen Lösung eingespritzt, nur soviel Wirksamkeit entfaltet, als man der unvermeidlichen Verunreinigung mit Ergotoxin zuschreiben kann.

Es folgt also, daß die reinen Ergotoxinsalze die schon beschriebene Wirksamkeit in hohem Grade besitzen müssen. Dieses ist wirklich der Fall. So z. B. werden durch die intravenöse Einspritzung von 0,0005 g eines Ergotoxinsalzes in eine Katze eine sehr bedeutende und anhaltende Erhöhung des Blutdruckes, von größeren Gaben bis zu 0,002 g, eine erhebliche Kontraktion des Uterus, der Augenpupillen und der Harnblase bewirkt. 0,001 bis 0,002 g ruft in der Katze die oben beschriebene „peripherische vasomotorische Umkehrung“ hervor. Wie in der früheren Mitteilung erwähnt, sind die Nagetiere gegen das Ergotoxin viel weniger empfindlich als die Fleischfresser.

Es wurde nun auch versucht, wie weit dem Ergotoxin die anderen Wirkungen zukommen, welche den verschiedenen Mutterkornpräparaten zugeschrieben worden sind. Dabei kam hauptsächlich die gangränerzeugende Wirkung der Sphacelinsäure (und des Chrysotoxins) und die Krampfwirkung des Cornutins in Betracht. Intravenöse oder subkutane Einspritzung von in Wasser gelösten Ergotoxinsalzen ruft in einem Hahn¹⁾, in Gaben von 0,002 bis 0,005 g, Ataxie, Zittern, Dyspnoe, Speichelfluß, violette Verfärbung des Kammes und flüssigen Durchfall hervor. Nach 24 Stunden erholt sich das Tier, meist ohne bleibende Änderung des Kammes. Mehrere solche Gaben verursachten auch Darmentzündung und Tod. 0,01 g in gleicher Weise auf einmal verabreicht rufen die akuten Symptome mit größerer Heftigkeit hervor und führen bald durch Krampfanfälle zum Tod.

Subkutane Applikation von 0,01 g des reinen Alkaloids in Alkohol gelöst, um langsame Resorption des in den Geweben gefällten Alkaloids zu erzielen, verursacht nur ziemlich schwache, aber länger andauernde allgemeine Symptome. Die violette Verfärbung des Kammes jedoch ist sehr intensiv. Nach 24—48 Stunden ist der Kamm wieder rot, mit Ausnahme der Spitzen, die alle schwarz sind und eintrocknen. Eine weitere Gabe von 0,02 g in Alkohol ruft eine noch länger dauernde Intoxikation und danach ein ausgedehntes wahres Gangrän des Kammes hervor.

¹⁾ Für diese Versuche am Hahn sind wir unserem Kollegen Herrn Symons verpflichtet.

Offenbar kann das Ergotoxin sowohl das Bild der Cornutin-, wie auch der Sphacelinsäure-Vergiftung Kobert's erzeugen, ersteres wenn es schnell, letzteres wenn es langsam resorbiert wird, was mit dem größeren Ergotoxingehalt des Cornutins zusammenhängt. Die von Kobert nach äußerst kleinen Cornutingaben am Frosch beobachteten Krämpfe haben wir mit Ergotoxin nicht erzeugen können; dagegen erfolgt nach einer Gabe von $\frac{1}{20}$ bis $\frac{1}{10}$ mg nur eine vorübergehende veratrinähnliche Flexorenlähmung, nach größeren Gaben eine allgemeine Lähmung und schließlich der Tod.

0,003 g Ergotoxin, als in Wasser gelöstes Salz, in die Ohrvene eines Kaninchens eingespritzt, ruft Zittern, Zuckungen, Speichelfluß und schließlich den Tod durch Erstickung hervor.

0,005 g eines Ergotoxinsalzes in die Oberschenkelmuskeln einer Katze eingespritzt, bewirkt Erbrechen, Ataxie, Schläfrigkeit, Speichelfluß, Lähmung des Sphincter ani, erhebliche Pupillenkontraktion und nach mehreren Stunden den Tod mit Lungenkongestion.

0,003 g einer trächtigen Katze in ähnlicher Weise eingespritzt, brachte ähnliche allgemeine Symptome mit dauernder Uteruskontraktion hervor. In derselben Nacht warf das Tier drei fast ausgetragene tote Junge.

Ergotoxin ruft also sowohl im intakten wie auch im narkotisierten oder gehirnlosen Tier eine kräftige Kontraktion des Uterus und, im ersten Fall, später auch Abort hervor. Es ist zu bedauern, daß Herr Kraft die therapeutische Unbrauchbarkeit des amorphen Alkaloids aus drei mit seinem „Hydroergotin“ an Nagetieren gemachten Versuchen folgert, weil, wie schon erwähnt, die Glattmuskulatur dieser Tiere gegen Ergotoxin besonders unempfindlich ist. Nichtsdestoweniger hat er in einem der drei Fälle „heftige Wehen“, und in einem anderen schließlich doch Abort beobachtet. Ueberdies können wir nicht mit Herrn Kraft übereinstimmen, wenn er vom therapeutischen wirksamen Bestandteil des Mutterkorns verlangt, daß er zu irgend welcher Periode der Schwangerschaft mit Sicherheit Abort erzeugen soll. Freilich ist Ergotoxin, wie auch der Name andeutet, in größeren Gaben ein Gift. Zur therapeutischen Anwendung kommen aber nur äußerst kleine Mengen in Betracht, um Kontraktion der Gebärmutter nach der Geburtsarbeit zu verursachen oder zu begünstigen. Ohne die Möglichkeit des Vorkommens anderer therapeutisch anwendbarer Bestandteile des Mutterkorns zu verneinen, glauben wir, im Ergotoxin einen Körper gefunden zu haben, der zu diesem Zweck sehr geeignet ist.

Vielleicht möchte man im Ergotoxin nur ein gereinigtes Cornutin sehen. Man muß aber bedenken, daß Kobert die Namen Sphacelin-

säure und Cornutin seinen Präparaten gab, nur weil sie nach seiner Meinung physiologisch rein waren. Gerade in physiologischer Hinsicht aber erinnert Ergotoxin noch stärker an die Sphacelinsäure als an das Cornutin, sodaß wir für dieses neue chemische Individuum einen neuen Namen wählen mußten.

Die ausführliche Beschreibung unserer Versuche, welche noch im Gange sind, wird hoffentlich bald in einer englischen Zeitschrift folgen. Hier beabsichtigen wir hauptsächlich einer Verwirrung vorzubeugen, die durch zweierlei Benennungen desselben Körpers leicht entstehen könnte.

Mitteilung aus der pharmazeutischen Abteilung
des chemischen Instituts der Universität Greifswald.

Ueber die Alkaloide der Pareirawurzel.

Von M. Scholtz.

(Eingegangen den 9. X. 1906.)

Vor mehreren Jahren¹⁾ zeigte ich, daß das aus der käuflichen Pareirawurzel, *Radix Pareirae bravae*, gewonnene *Bebeerin*, das bis dahin nur in amorphem Zustande bekannt war, durch Behandeln mit Methylalkohol zur Krystallisation gebracht werden kann, daß das krystallisierte Alkaloid aber beim Umlösen aus anderen Lösungsmitteln, ausgenommen Aethylalkohol, wieder in den amorphen Zustand übergeht. Das amorphe Alkaloid schmilzt unscharf bei 180°, das krystallisierte bei 214°. Ferner läßt sich die Formel der Verbindung,

$C_{18}H_{21}NO_3$, auflösen in $C_{18}H_{14}O$ $\begin{cases} \text{OH} \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{N} \cdot \text{CH}_3 \end{cases}$ und zwar ist die OH-Gruppe

ein Phenolhydroxyl. Es wurde damals auch das Jodmethylat und einige Oxydationsprodukte, sowie das Acetylbebeerin und das Benzoylbebeerin beschrieben und gezeigt, daß bei der Destillation mit Zinkstaub Methylamin und ortho-Kresol entstehen.

¹⁾ Archiv der Pharmazie 236, 530 (1898) und 237, 199 (1899). Dort ist auch die ältere Literatur über Bebeerin angegeben.