

# ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

65. Jahrgang · Nr. 17/18 · Seite 433-472 · 7. September 1953

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

## Über die Chemie der Senecio-Alkaloide und verwandter Verbindungen

Von Prof. Dr. ROGER ADAMS

Chemistry Department, University of Illinois (USA)

Nach einem Vortrag auf der 2. Auswärtigen Vortragstagung der GDCh am 18. Juli 1953 in Berlin

Die Senecio-Alkaloide sind Ester, die zumeist aus einem basischen, ein oder zwei alkoholische OH-Gruppen tragenden Pyrrolizidin (Necin) und aliphatischen ein- oder zweibasischen Carbonsäuren (Necinsäuren) aufgebaut sind. Die Isolierung der Senecio-Alkaloide, ihr Abbau, die Konstitutions- und Konfigurations-Bestimmungen der Necine und Necinsäuren sowie die Konstitution der Alkaloide selbst werden mitgeteilt. Der interessanteste Typ liegt in der großen Gruppe von Senecio-Alkaloiden vor, die sich aus einer Moleköl eines zwei Hydroxyl-Gruppen tragenden Pyrrolizidins und einer zweibasischen Säure aufbauen. Diese Alkaloide enthalten 12- oder 13-gliedrige Ringe.

### Einleitung

Einige Pflanzengattungen aus verschiedenen Familien umfassen Arten, die Alkaloide mit ähnlichen strukturellen Merkmalen enthalten. Die wichtigsten dieser Gattungen sind *Crotalaria*, *Heliotropium*, *Trachelanthus*, *Trichodesma* und insbesondere die Gattung *Senecio*, zu der über zwölfhundert beschriebene Arten gehören.

Die Zahl der bisher aus diesen Pflanzen isolierten Alkaloide ist groß und wird wahrscheinlich noch ansteigen, wenn man weitere Pflanzenarten untersucht. Da die chemische Erforschung dieser Alkaloide erst vor etwa 20 Jahren begonnen wurde und diese Substanzen keine brauchbaren pharmakologischen Eigenschaften zeigen, sind sie dem Organiker nicht so vertraut wie andere Alkaloide. Die meisten dieser Verbindungen verursachen Leberzirrhosen<sup>1)</sup>, während andere Lungengifte<sup>2)</sup> sind. So schreibt man die Viehverluste auf den Weiden in West-Texas hauptsächlich dem Genuss von *Senecio longilobus* zu.

Die Untersuchungen auf diesem Arbeitsgebiet wurden an der Universität von Illinois vor etwa 15 Jahren am Alkaloid Monocrotalins begonnen, das aus den Samen von *Crotalaria spectabilis* erhalten wurde<sup>3)</sup>. Diese Pflanze gehört zu den Leguminosen und wird im Süden der Vereinigten Staaten in großem Umfange angebaut, um dem Boden Stickstoff zuzuführen. Sie kann jedoch wegen ihres Alkaloid-Gehaltes nicht verfüttert werden. Die Vorversuche mit Monocrotalins deuteten darauf hin, daß diese Substanz mit den schon vorher aus verschiedenen *Senecio*-Arten isolierten Alkaloiden chemisch eng verwandt war; wir haben daher unsere Untersuchungen auch auf diese Gruppe von Alkaloiden ausgedehnt.

Alle diese Verbindungen sind Ester, die sich, abgesehen von wenigen Ausnahmen, aus einem ein oder zwei alkoholische Hydroxyl-Gruppen tragenden, bicyclischen, tertiären Amin und aliphatischen ein- oder zweibasischen Carbonsäuren aufbauen. Es sind zwei allgemeine Abbaumethoden für diese Alkaloide angewandt worden. Einmal die alkalische Hydrolyse, die das basische „Necin“ und die „Necinsäure“ (oder ein Umwandlungsprodukt der Necinsäure) liefert, aus denen sich das ursprüngliche Alkaloid zusammensetzt. Die andere Abbaumethode, die sich als äußerst wertvoll erwiesen hat, besteht in einer hydrierenden Spaltung des Alkaloids, wobei man ein Umwandlungsprodukt des Necins und die Necinsäure erhält.

Die Terminologie dieser Alkaloide und ihrer Abbaumprodukte ist verwirrend, da in der Literatur für die gleichen Alkaloide und ihre Derivate verschiedene Namen auftauchen. In diesem Beitrag sollen für die verschiedenen Substanzen die Namen benutzt werden, die von den Autoren eingeführt wurden, die jeweils zuerst das betreffende Alkaloid beschrieben haben.

Die Chemie der genannten Alkaloide soll nun in drei Abschnitten besprochen werden:

- 1.) Die basischen Spaltstücke oder Necine;
- 2.) Die sauren Spaltstücke oder Necinsäuren;
- 3.) Die Konstitution der Alkaloide.

### Die Necine

#### Grundskelett der Necine

Die Aufklärung der Konstitution des basischen, den meisten Necinen gemeinsamen Grundgerüstes verdankt man Menschikov<sup>4)</sup>, der durch Hydrolyse des Alkaloids Heliotrin aus *Heliotropium lasiocarpum* das Necin Heliotridin,  $C_8H_{13}O_2N$  (I), erhielt. Er zeigte, daß Heliotridin zwei Hydroxyl-Gruppen, ein tertiäres, keinen Methyl- oder Alkyl-Rest tragendes Stickstoffatom und eine

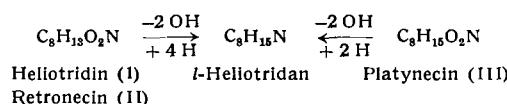
<sup>1)</sup> Y. Asahina, Arch. Pharmaz. 251, 355 [1913]; A. R. Cushny, J. Pharmacol. Exper. Therap. 2, 531 [1910]; K. K. Chen, et al., ebenda 54, 299 [1935]; 68, 130 [1940]; 75, 69, 78, 83 [1942]; 78, 372 [1943]; 79, 133 [1943]; 83, 265 [1945]; 87, 38, 382 [1946]; Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 76, 530 [1951]; O. D. Ratnoff u. G. S. Mirick, Johns Hopkins Hosp. 84, 507 [1949]; J. W. Cook, Brit. J. Cancer 4, 405 [1950].

<sup>2)</sup> R. B. Becker, W. M. Neal, P. T. D. Arnold u. A. L. Shealy, J. Agric. Res. 50, 911 [1935].

<sup>3)</sup> R. Adams u. E. F. Rogers, J. Amer. Chem. Soc. 61, 2815 [1939].

<sup>4)</sup> a) G. P. Menschikov, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 974 [1932]; b) ebenda 66, 875 [1933]; c) ebenda 68, 1051 [1935].

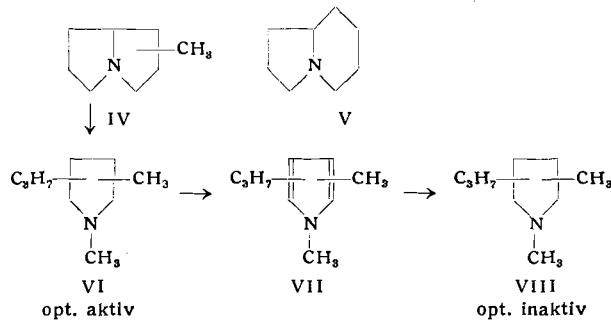
Doppelbindung besitzt. Durch Absättigung der Doppelbindung und Ersatz der Hydroxyl-Gruppen durch Wasserstoff erhielt er eine völlig gesättigte Base der Summenformel  $C_8H_{15}N$ , die er als *l*-Heliotridan bezeichnete.



Barger<sup>5)</sup> untersuchte das Alkaloid Retrorsin aus *Senecio retrorsus*, aus dem er durch Hydrolyse Retronecin (II) erhielt. Dieses hatte die gleiche Summenformel und ähnliche chemische Eigenschaften wie Heliotridin; es war offenbar ein Stereoisomeres des letzteren. Nach der von Menschikov angegebenen Methode ließ es sich zu *l*-Heliotridan abbauen<sup>6, 7)</sup>.

Auch das durch alkalische Hydrolyse von Platiphyllin, dem Alkaloid aus *Senecio platyphyllus*, erhältliche Platynecin (III), das zwei Hydroxyl-Gruppen, aber keine Doppelbindung enthält<sup>8)</sup>, lieferte das gleiche Abbauprodukt *l*-Heliotridan<sup>9)</sup>.

Die Konstitutionsermittlung des *l*-Heliotridans war daher von entscheidender Wichtigkeit für die Kenntnis dieser Alkaloide. Menschikov<sup>4b)</sup> schlug für die Verbindung zwei Strukturformeln vor, die mit der gefundenen Summenformel und den chemischen Eigenschaften im Einklang standen: die Struktur eines bis dahin unbekannten Methyl-pyrrolizidins (IV) oder eines Octahydro-pyrrocolins (V). Die letztgenannte Formel wurde später verworfen, da Heliotridan eine C-Methyl-Gruppe enthielt und bei der Dehydrierung kein Pyridin-Derivat lieferte<sup>10)</sup>. Der Beweis für die Anwesenheit von wenigstens einem 5-gliedrigen Stickstoff-haltigen Ring wurde durch erschöpfende Methylierung und nachfolgende Reduktion des Abbauprodukts erbracht<sup>11)</sup>. Die so erhaltene optisch aktive Base (VI), die er als *l*-Dihydro-des-N-methylheliotridan bezeichnete, ließ sich leicht zu einem optisch inaktiven Pyrrol (VII) dehydrieren. Die Reduktion des Pyrrols VII lieferte das nun optisch inaktive Pyrrolidin (VIII) zurück, das als Vergleichssubstanz für synthetische Produkte von besonderem Wert war<sup>12, 13)</sup>.

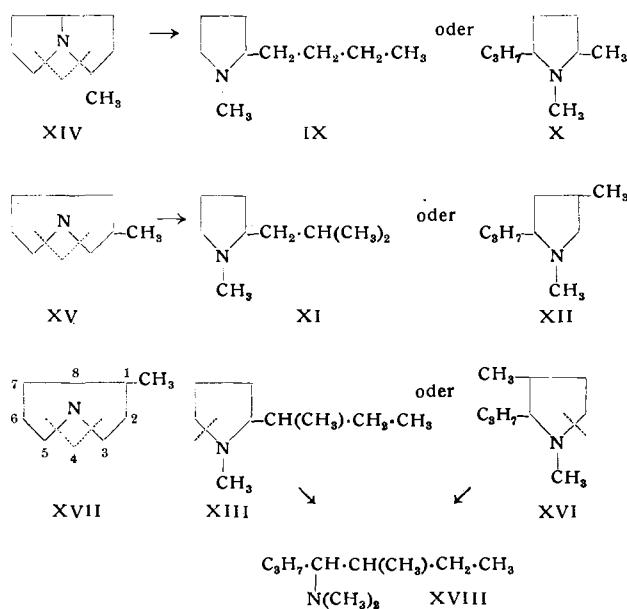


Menschikov hat die Struktur des *dl*-Dihydro-des-N-methylheliotridans (VIII) so abgeleitet, daß er die Verbindung VIII mit synthetischen Pyrrolidin-Derivaten, die durch Hofmannschen Abbau und nachfolgende Reduktion

<sup>5)</sup> G. Barger, T. R. Seshadri, H. E. Watt u. T. Yabuta, J. Chem. Soc. [London] 1935, 11.  
<sup>6)</sup> R. Konovalova u. A. Orekhov, Bull. Soc. chim. France [5] 4, 1285 [1937].  
<sup>7)</sup> R. Adams u. E. F. Rogers, J. Amer. Chem. Soc. 63, 228 [1941].  
<sup>8)</sup> A. Orekhov u. D. Liedebel, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 650 [1935].  
<sup>9)</sup> R. Konovalova u. A. Orekhov, ebenda 69, 1908 [1936].  
<sup>10)</sup> G. P. Menschikov, Bull. Acad. Sci., U. S. S. R., Classe sci. math. nat., Ser. chim. 4, 969 [1936].  
<sup>11)</sup> G. P. Menschikov, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 1555 [1935].  
<sup>12)</sup> G. P. Menschikov, Bull. Acad. Sci., U. R. S. S., Classe sci. math. nat., Ser. chim. 5, 1035 [1937].  
<sup>13)</sup> G. P. Menschikov, J. Gen. Chem., U. S. S. R. 7, 1632 [1937].

der verschiedenen isomeren Monomethyl-pyrrolizidine entstehen können, verglichen hat.

So wurden die Pyrrolidine IX<sup>14)</sup>, X<sup>10)</sup>, XI<sup>14)</sup>, XII<sup>15)</sup> und XIII<sup>13)</sup> von Menschikov dargestellt und ihre Pikrate im Schmelzpunkt mit *dl*-Dihydro-des-N-methylheliotridan-pikrat verglichen. Es zeigte sich, daß alle diese Verbindungen verschieden waren; die Formeln XIV und XV kamen also für *l*-Heliotridan nicht in Frage. Da alle anderen möglichen Strukturformeln ausgeschlossen waren, wurde die Formel XVI als richtig angenommen, obwohl eine Verbindung dieser Konstitution nicht synthetisch dargestellt worden war. Für *l*-Heliotridan ergab sich damit die Konstitution eines 1-Methyl-pyrrolizidins (XVII). Bei nochmaliger erschöpfender Methylierung und nachfolgender Reduktion ergaben sowohl XIII als auch *dl*-Dihydro-des-N-methylheliotridan die Verbindung XVIII. Dies war eine weitere Bestätigung dafür, daß die Strukturformeln XVI für das Pyrrol-Derivat und XVII für *l*-Heliotridan richtig waren.

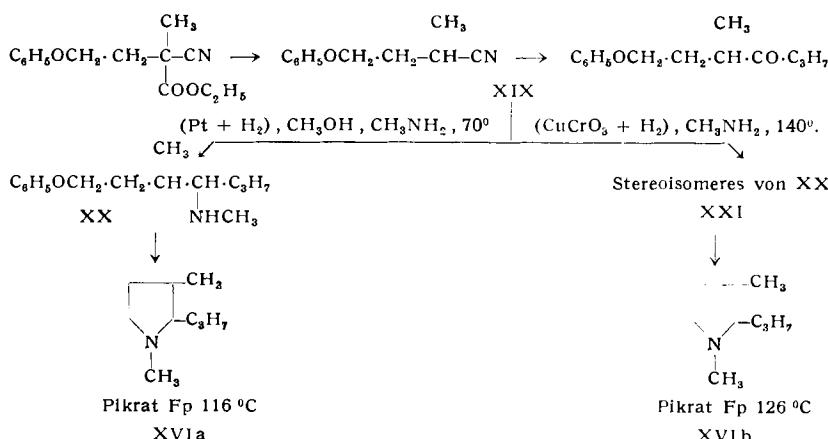


Menschikov hatte für das Pyrrolidin-Derivat die Strukturformel XIII ausgeschlossen, da das Pikrat seines synthetischen Produktes der Konstitution XIII nicht mit *dl*-Dihydro-des-N-methylheliotridan identisch war. Er hatte hierbei nicht berücksichtigt, daß eine Verbindung mit der Konstitution XIII in zwei Stereoisomeren auftritt. Es stand also die Möglichkeit, daß seine Synthese gerade zum falschen Stereoisomeren geführt hatte. Als mögliche Konstitutionsformeln für *dl*-Dihydro-des-N-methylheliotridan mußten daher die beiden Formeln XIII und XVI in Betracht gezogen werden.

Es ist uns gelungen, eine Verbindung der Formel XVI zu synthetisieren und auch die beiden Stereoisomeren zu isolieren<sup>7)</sup>. Durch Hydrierung von 1-Methyl-3-phenoxy-propyl-propylketon (XIX) bei Gegenwart von Methylamin entstanden die beiden stereoisomeren Amine XX und XXI. Aus der Verbindung XX wurde dann bei Einwirkung von Bromwasserstoffsäure und anschließend von Alkali 1,3-Dimethyl-2-propylpyrrolidin (XVIa) erhalten, dessen Pikrat vom Fp 116 °C sich mit *dl*-Dihydro-des-N-methylheliotridan-pikrat identisch erwies. Das stereoisomere Amin XXI geht unter den Bedingungen der reduktiven

<sup>14)</sup> G. P. Menschikov u. J. Zhdanovich, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 1799 [1936].  
<sup>15)</sup> G. P. Menschikov, ebenda 69, 1802 [1936].

Aminierung unter Abspaltung von Phenol in das Stereoisomere 1,3-Dimethyl-2-propyl-pyrrolidin (XVIb) über, dessen Pikrat bei 126 °C schmilzt.



#### Die Konstitution des Retronecins

Bei diesem Stand der Untersuchung waren nur geringe Fortschritte hinsichtlich der Klärung der Stellung der Hydroxyl-Gruppen und der Doppelbindung im Methylpyrrolizidin-Kern erzielt worden. Es soll an dieser Stelle nur über die Versuche berichtet werden, die wir speziell zur Konstitutionsaufklärung des Retronecins, dessen Konstitution durch die Formel XXII wiedergegeben wird, unternommen haben. Bei Beginn unserer Untersuchungen war bekannt 1.) daß die beiden Hydroxyl-Gruppen in Retronecin verschieden leicht verestert werden; 2.) daß an einer Hydroxyl-Gruppe oder deren Ester leicht Hydrogenolyse eintritt; 3.) daß die Molekel keine C-Methyl-Gruppe enthält.

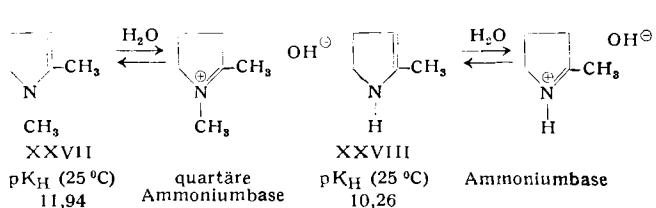
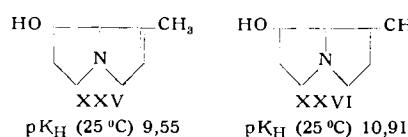
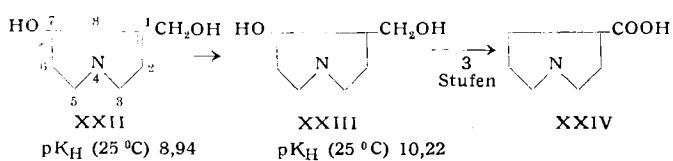
Wir konnten die Lage der primären Hydroxyl-Gruppe mit Hilfe der folgenden Umsetzungen festlegen. Durch vorsichtige Hydrierung des Retronecins<sup>16)</sup> in Gegenwart von Raney-Nickel wurde die Doppelbindung abgesättigt, ohne daß eine von beiden Hydroxyl-Gruppen eliminiert wurde, und es entstand Platynecin (XXIII); die beiden Hydroxyl-Gruppen im Retronecin und im Platynecin müssen sich also an gleichen Stellen in der Molekel befinden. Damit waren die von Konovalova und Orekhov<sup>9)</sup> am Platynecin gemachten Beobachtungen auch für unsere Substanz bedeutsam geworden. Diese Autoren hatten festgestellt, daß sich die beiden Hydroxyle in XXIII verschieden leicht verestern lassen. Da diese Verschiedenheit in der Reaktionsgeschwindigkeit beider Hydroxyl-Gruppen auch in der gesättigten Molekel besteht, kann ihre Hauptursache nicht in der Doppelbindung liegen. Im Gegensatz zu Monobenzoyl-retronecin ließ sich Monobenzoyl-platynecin nicht hydrierend spalten. Es war gegen Wasserstoff bei Anwesenheit von Platin- oder Nickel-Katalysator völlig beständig; ein Hinweis, daß die labile Hydroxyl-Gruppe im Retronecin in Beziehung zur Doppelbindung, möglicherweise in Allyl-Stellung steht<sup>16)</sup>.

Dann konnte die Anwesenheit einer primären Hydroxyl-Gruppe im Platynecin und damit auch im Retronecin bewiesen werden<sup>17)</sup>. Es wurde die Monobenzoyl-Verbindung des Platynecins dargestellt und die zweite Hydroxyl-Gruppe über das Chlorid durch Wasserstoff ersetzt. Nach Verseifung des Benzoyl-Restes wurde der erhaltene Alkohol oxydiert. Hierbei entstand eine Verbindung (XXIV), die eine Carboxyl-Gruppe enthielt und sich auf Grund ihrer chemischen Eigenschaften und auf Grund der Bildung

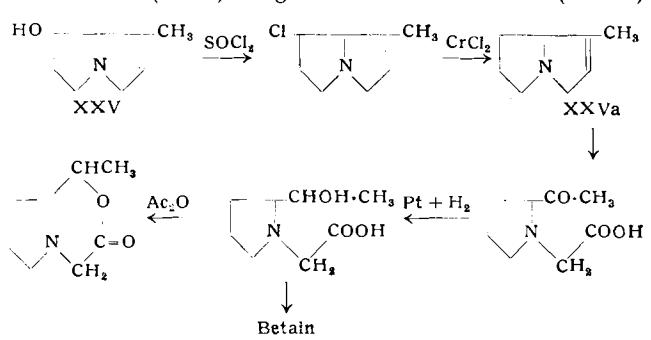
eines Betains als Aminosäure erwies. Durch diese Versuche wird bewiesen, daß die reaktionsfähigere Hydroxyl-Gruppe primär ist und an der in 1-Stellung befindlichen Methyl-Gruppe des Pyrrolizidin-Kerns steht.

Ein deutlicher Hinweis darauf, daß sich die Doppelbindung in 1,2-Stellung befindet — dies würde einer Allyl-alkohol-Struktur entsprechen —, bestand in der leichten Ersetzbarkeit der Hydroxyl-Gruppe durch Wasserstoff. Um das Vorliegen eines Vinylamins auszuschließen, wurden die Basenstärken der folgenden Verbindungen bestimmt<sup>18)</sup>: Retronecin (XXII) und Platynecin (XXIII) sowie Desoxyretronecin (XXV) und Retronecanol (XXVI). Hierbei ergab sich, daß die beiden ungesättigten Verbindungen (XXII und XXV) schwächer basisch als die entsprechenden gesättigten Verbindungen (XXIII und XXVI) waren.

Wir haben weiterhin gezeigt, daß tertiäre Vinylamine immer stärkere Basen als ihre gesättigten Analoga sind;



vielleicht weil sich die ersten im Sinne der Formeln XXVII und XXVIII zu quartären Ammoniumbasen umlagern. Damit waren auf Grund der Basizitätsbeziehungen zwischen den einzelnen Naturprodukten die Stellungen (2,3), (5,6), (1,8) oder (7,8) für die Doppelbindung ausgeschlossen worden; die 1,8- und 7,8-Stellungen scheiden außerdem schon aus sterischen Gründen aus. Es bleiben also für die Doppelbindung nur noch die Stellungen (1,2) oder (6,7) übrig. Durch Ozonisation des aus Desoxyretronecin (XXV) dargestellten Isoheliotridens (XXVa) wurde die Doppelbindung in 1,2-Stellung bestätigt.



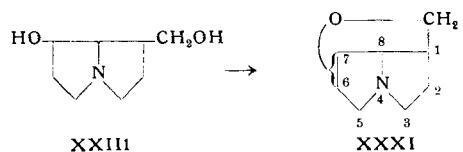
<sup>16)</sup> a) R. Adams u. E. F. Rogers, J. Amer. Chem. Soc. 63, 537 [1941]; b) R. Adams, M. Carmack u. J. E. Mahan, ebenda 64, 2593 [1942].

konnten wir zeigen, daß der Doppelbindung die 1,2-Stellung zukommt. Das Reaktionsprodukt war ein Methylketon, enthielt eine Carboxyl-Gruppe und erwies sich als 2-Acetyl-1-pyrrolidin-essigsäure. Eine derartige Verbindung konnte nur aus der Substanz mit der 1,2-ständigen Doppelbindung hervorgehen.

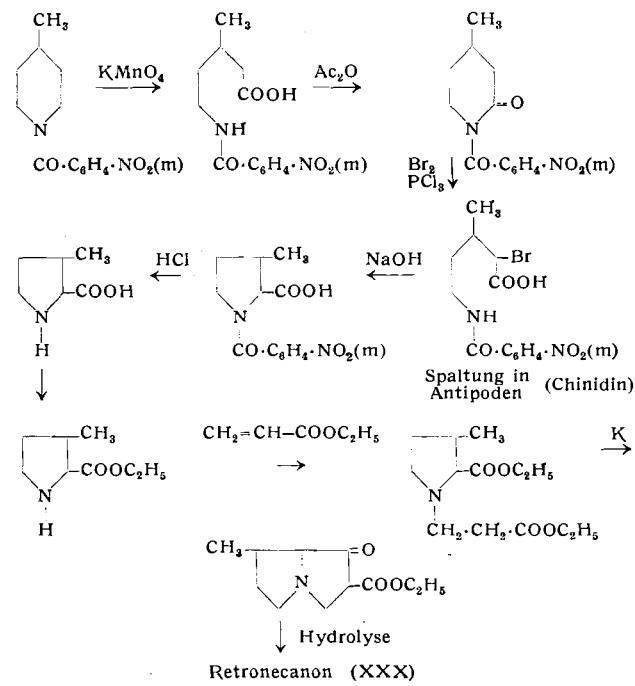
Wie sich aus dem Übergang von Retronecanol (XXVI) in das Keton Retronecanon (XXX) bei der Einwirkung von Aluminium-tert.-butylat in Cyclohexanon ergab, war die zweite Hydroxyl-Gruppe sekundär<sup>17)</sup>. Retronecanon gab sowohl ein Oxim als auch ein Semicarbazone.



Platynecin (XXIII) läßt sich leicht zu einem beständigen Äther, dem Anhydro-platynecin (XXXI) dehydratisieren<sup>8, 9, 19)</sup>. Am Modell läßt sich dieser Übergang am besten verstehen, wenn man die zweite Hydroxyl-Gruppe in 6- oder 7-Stellung annimmt. Andere Versuche, darunter



das Ergebnis des am Platynecin vorgenommenen Bromcyan-Abbaus nach von Braun, sprechen für die Stellung der Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 7<sup>18b)</sup>. Durch Synthese des optisch aktiven 7-Keto-1-methyl-pyrrolizidins, das mit Retronecanon identisch war, wurde dann die Stellung der sekundären Hydroxyl-Gruppe eindeutig bewiesen<sup>20)</sup>.



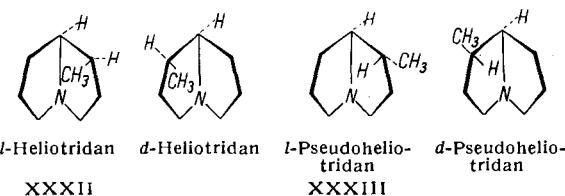
Um die Zahl der bei dieser Synthese möglicherweise entstehenden optischen Isomeren zu begrenzen, wurde  $\alpha$ -Brom- $\beta$ -methyl- $\delta$ -(m-nitrobenzoylarnino)-valeriansäure in optische Antipoden gespalten und nur die *l*-Form für die nachfolgenden Umsetzungen verwandt.

Für die Synthese des *dl*-1-Methyl-pyrrolizidins (*dl*-Heliotridans) sind verschiedene Methoden ausgearbeitet wor-

<sup>18)</sup> A. Orehov, R. Konovalova u. D. Liedebel, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1886 (1935).

<sup>20)</sup> R. Adams u. N. J. Leonard, J. Amer. Chem. Soc. 66, 257 (1944).

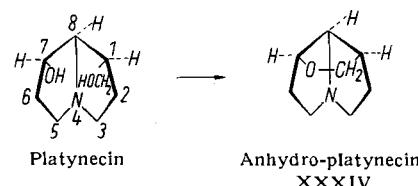
den. Nach der Methode von Leonard und Felley<sup>21)</sup> ließen sich die beiden Racemate isolieren. Sie wurden beide in optische Antipoden gespalten; damit waren die *l*-Formen der beiden Stereoisomeren dargestellt. Diese erwiesen sich identisch mit den Abbauprodukten der Necine aus den Alkaloiden Heliotrin bzw. Trachelanthamin, dem *l*-Heliotridan (XXXII) und dessen Stereoisomeren, dem *l*-Pseudoheliotridan (XXXIII).



### Stereochemie der Necine

Nachdem die Konstitution des Retronecins und seine strukturellen Beziehungen zu den anderen Basen dieser Gruppe von Alkaloiden aufgeklärt waren, brauchten nur noch die sterischen Zusammenhänge zwischen diesen Verbindungen geklärt werden. Die Molekel des 1-Methyl-pyrrolizidins bietet ein interessantes Beispiel von Stereoisomerie. Die beiden C-Atome 1 und 8 sind asymmetrisch, das C-Atom 8 kann aber aus spannungstheoretischen Gründen nur in einer bestimmten Konfiguration vorliegen. Da die beiden Ringe nicht in einer Ebene liegen, sondern miteinander einen Winkel bilden, besteht außerdem Molekelsymmetrie, so daß diese Verbindung in zwei Racematen oder in vier optisch aktiven Formen vorkommen kann. Im Falle des 1-Oxymethyl-pyrrolizidins sind in der Natur alle vier optisch aktiven Formen aufgefunden worden.

Leonard und Felley<sup>21)</sup> haben gewisse Schlußfolgerungen betreffs der absoluten Konfigurationsbeziehungen zwischen *l*-Heliotridan sowie *l*-Pseudoheliotridan und Platynecin gezogen. Wie sich aus Modellbetrachtungen ergab, kann Anhydroplatynecin nur in einer Konfiguration, und zwar mit einer zum H-Atom in 8-Stellung *trans*-ständigen 1,7-Methylenoxy-Brücke (XXXIV) vorliegen. Obwohl es denkbar ist, daß die zur Darstellung von Anhydroplatynecin aus Platynecin benutzten Reagentien (POCl<sub>3</sub>, SOCl<sub>2</sub>, PCl<sub>5</sub>, PCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) eine Inversion an C-7 bewirken, erschien es sehr unwahrscheinlich, daß an C-1 eine Umkehrung der Konfiguration eintreten würde. Es wurde deshalb angenommen, daß sich im Platynecin die Oxymethyl-Gruppe in *trans*-Stellung zu dem in 8 befindlichen Wasserstoffatom befindet. Die Methyl-Gruppe in dem durch Abbau von Platynecin gewonnenen *l*-Heliotridan (XXXII) muß also auch *trans*-ständig zu dem an C-8 befindlichen Wasserstoffatom stehen. Dies ermöglicht eine Angabe über die sterische Anordnung der Methyl-Gruppen im Heliotridan und Pseudoheliotridan (XXXIII) zu machen.



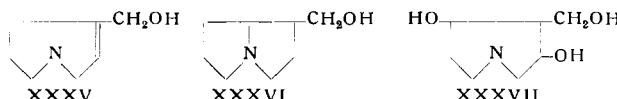
Es lassen sich aber noch weitere Schlußfolgerungen ziehen. Wenn man annimmt, daß bei der Bildung von Anhydroplatynecin aus Platynecin an C-7 keine Inversion stattfindet, und daß deshalb die sekundäre Hydroxyl-Gruppe an C-7 auch in *trans*-Stellung zum Wasserstoff-

<sup>21)</sup> N. J. Leonard u. D. L. Felley, ebenda 71, 1758 (1949); ebenda 72, 2537 (1950).

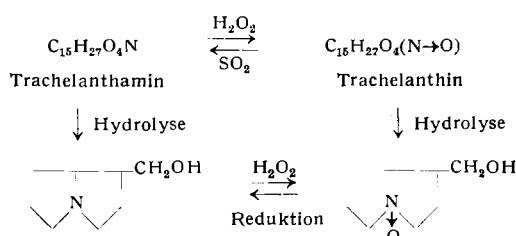
atom an C-8 steht, so läßt sich die absolute Konfiguration aller Necine und ihrer Abbauprodukte angeben. Eine weitere experimentelle Bestätigung dieser absoluten Konfigurationen wäre wünschenswert.

Es ist bisher nur ein Necin, das Otonecin<sup>22, 23</sup>) gefunden worden, dessen basischer Anteil keinen Pyrrolizidin-Kern zu enthalten scheint.

Zusammenfassend seien die verschiedenen Pyrrolizidin-Basen hier noch einmal aufgeführt: es sind Retronecin (XXII) und dessen Stereoisomeres, das Heliotridin; Platynecin (XXIII) und dessen Stereoisomeres, das Dioxy-heliotridan<sup>24</sup>); Supinidin<sup>25</sup>) (XXXV); Isoretronecanol (XXXVI) und dessen Stereoisomere Trachelanthamidin<sup>26</sup>) und Laburnin<sup>27</sup>); außerdem Rosmarinecin<sup>28-31</sup>), dessen Konstitution (wahrscheinlich XXXVII) noch nicht bewiesen ist.



Einige Senecioalkaloide treten in der Pflanze gemeinsam mit den entsprechenden Aminoxyden auf. Wie Menschikov<sup>32, 33</sup>) gezeigt hat, lassen sich die Pyrrolizidine und ihre Aminoxyde leicht ineinander überführen. Für derartige Umwandlungen sind in der Literatur mehrere Beispiele angegeben<sup>34</sup>). Die Aminoxyde dieser Pyrrolizidine müssen daher als natürliche, zusätzlich zu den oben aufgeführten Basen vorkommende Necine betrachtet werden.



### Die Necinsäuren

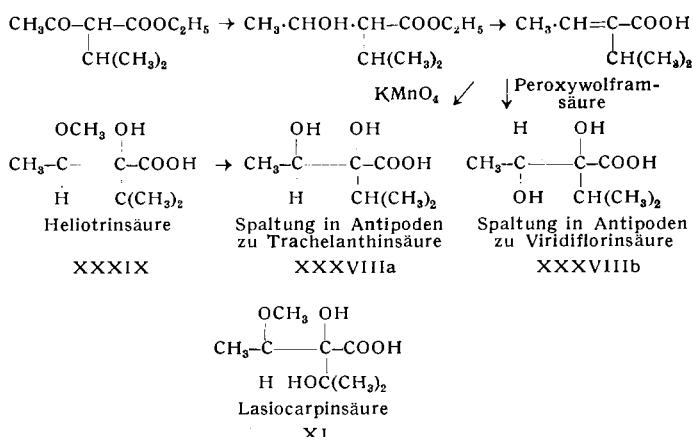
#### Trachelanthinsäure, Mono- und Dicrotalinsäure

Die Besprechung der Konstitution der sauren Bestandteile dieser Alkaloide soll auf die Säuren beschränkt werden, deren Konstitution im wesentlichen gesichert ist. Die zu besprechenden Ergebnisse sollen hierbei nicht in chronologischer Reihenfolge, sondern nach der Kompliziertheit der Strukturen dieser Säuren aufgeführt werden.

Die Alkaloide Trachelanthin<sup>32, 33</sup>), Trachelanthamidin<sup>32</sup>), Heliotrin<sup>32, 36</sup>), Lasiocarpin<sup>37</sup>), Viridiflorin<sup>38</sup>), Lindelofin<sup>39</sup>),

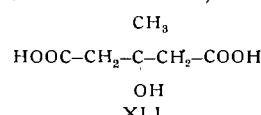
- <sup>22)</sup> E. S. Zhdanovich u. G. P. Menschikov, J. Gen. Chem., U. S. S. R., 11, 835 [1941].  
<sup>23)</sup> A. V. Danilova u. R. A. Konovatova, ebenda 20, 1921 [1950].  
<sup>24)</sup> G. P. Menschikov u. A. D. Kuzovkov, J. Gen. Chem., U. S. S. R., 19, 1702 [1949].  
<sup>25)</sup> G. P. Menschikov u. E. L. Gerevich, ebenda 19, 1383 [1949].  
<sup>26)</sup> G. P. Menschikov, ebenda 16, 1311 [1946].  
<sup>27)</sup> F. Gailovsky, H. Goldberger u. M. Pohl, Mh. Chemie 80, 550 [1949].  
<sup>28)</sup> H. L. deWaal, Ondersteoort J. Vet. Sci. Animal Ind. 16, 149 [1941].  
<sup>29)</sup> H. L. deWaal, J. S. African Chem. Inst. 24, 29 [1941].  
<sup>30)</sup> G. Berger u. J. J. Blackie, J. Chem. Soc. [London] 1936, 743.  
<sup>31)</sup> M. F. Richardson u. F. L. Warren, ebenda 1943, 452.  
<sup>32)</sup> G. P. Menschikov u. G. M. Borodina, J. Gen. Chem., U. S. S. R., 11, 209 [1941]; ebenda 15, 225 [1945].  
<sup>33)</sup> G. P. Menschikov, ebenda 17, 343 [1947].  
<sup>34)</sup> a) E. C. Leisegang u. F. L. Warren, J. Chem. Soc. [London] 1949, 486. b) S. M. H. Christie, M. Kropman, E. C. Leisegang u. F. L. Warren, ebenda 1949, 1700; c) M. J. Kockemoer u. F. L. Warren, ebenda 1941, 66.  
<sup>35)</sup> R. A. Konovatova, Doklady Akad. Nauk., S. S. S. R. 78, 905 [1951]; Russ. P. 69881 v. 31. Dezember 1947 (Chem. Abstr. 44, 2042 [1950]).  
<sup>36)</sup> E. M. Trautner u. O. E. Neufeld, Austr. J. Sci., 11, 211 [1949].  
<sup>37)</sup> G. P. Menschikov u. J. Zhdanovich, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1110 [1936].  
<sup>38)</sup> G. P. Menschikov, J. Gen. Chem., U.S.S.R., 18, 1736 [1948].  
<sup>39)</sup> A. S. Labenskii u. G. P. Menschikov, ebenda 18, 1836 [1948].

Lindelofamin<sup>39</sup>) und Supinin<sup>25</sup>) liefern bei der Hydrolyse einbasische Säuren. Menschikov schrieb der Trachelanthinsäure auf Grund seiner Abbauversuche die Struktur einer 2-Methyl-3,4-dioxy-3-pentancarbonsäure (XXXVIIa) zu<sup>32, 33</sup>). Viridiflorinsäure (XXXVIIb)<sup>38</sup>) erwies sich als Stereoisomeres und Heliotrinsäure (XXXIX) als Monomethyläther von XXXVIIa<sup>40</sup>). Sehr wahrscheinlich ist die Lasiocarpinsäure (XL) mit diesen Verbindungen eng verwandt<sup>44</sup>).



Wir konnten nun die von Menschikov angegebenen Strukturformeln für die Trachelanthin- und Viridiflorinsäure durch die Synthese bestätigen<sup>42, 43</sup>). Ferner haben wir durch Entmethylierung der Heliotrinsäure (XXXIX) Trachelanthinsäure (XXXVIIa) erhalten; der erste kommt also auch cis-Konfiguration zu<sup>44</sup>).

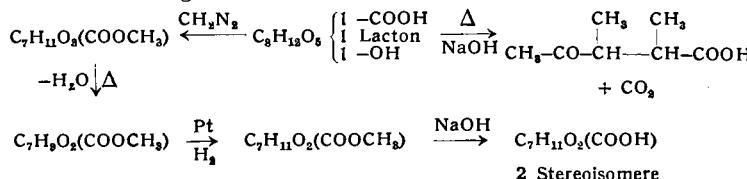
Die einfachste bisher aus diesen Alkaloiden erhaltene zweibasische Säure ist die aus Dicrotalin, dem Alkaloid aus *Crotalaria dura* oder *globifera*, isolierte Dicrotalinsäure<sup>45</sup>). Bei der Verseifung des Dicrotalins entsteht neben Retronecin eine zweibasische Säure der Summenformel C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>, die eine Hydroxyl-, eine C-Methyl- und zwei Carboxyl-Gruppen enthält. Die Konstitution einer β-Methyl-β-oxyglutarsäure (XL) ergab sich für diese Verbindung daraus, daß sie durch Anhydridbildung sowie Acetylierung und nachfolgende Pyrolyse in β-Methyl-glutronsäure-anhydrid überging. Sowohl das Anhydrid als auch die zugehörige Säure erwiesen sich mit authentischen Präparaten identisch. Eine Synthese der Dicrotalinsäure bestätigte die Konstitution XL<sup>46</sup>).



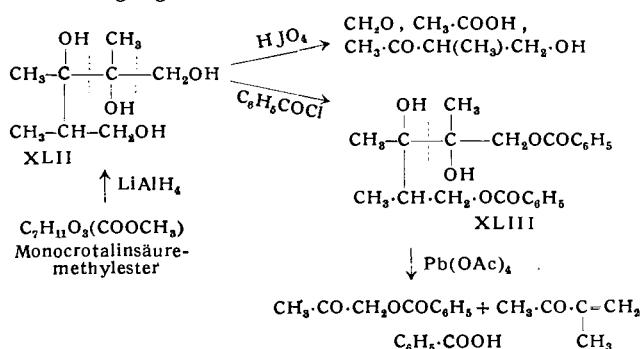
Die Konstitutionsermittlung der aus Monocrotalin, dem Alkaloid aus *Crotalaria spectabilis*, erhältlichen Monocrotalinsäure erwies sich als Aufgabe, deren Lösung viele Jahre erforderte. Man erhält die Monocrotalinsäure der Summenformel C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> durch hydrierende Spaltung des Alkaloids<sup>3</sup>). Sie ist eine einbasische Säure, die außerdem eine alkoholische Hydroxyl-Gruppe und einen 5-gliedrigen Lacton-Ringenthält. Der Ester dieser Säure spaltet beim Erhitzen mit einem Katalysator leicht eine Molekel Wasser ab; die hierbei gebildete Doppelbindung läßt sich mit Wasserstoff absättigen, und es entsteht eine Substanz, in der die

- <sup>40)</sup> G. P. Menschikov, ebenda 9, 1851 [1939].  
<sup>41)</sup> L. J. Drummond, Nature [London] 167, 41 [1951].  
<sup>42)</sup> R. Adams u. W. Herz, J. Amer. Chem. Soc. 72, 155 [1950]; R. Adams u. B. L. Van Duuren, ebenda 74, 5349 [1952].  
<sup>43)</sup> L. J. Dry u. F. L. Warren, J. Chem. Soc. [London] 1952, 3445.  
<sup>44)</sup> R. Adams u. B. L. Van Duuren, J. Amer. Chem. Soc., im Druck.  
<sup>45)</sup> J. S. C. Marais, Ondersteoort J. Vet. Sci. Animal Ind. 20, 61 [1944].  
<sup>46)</sup> R. Adams u. B. L. Van Duuren, J. Amer. Chem. Soc., im Druck.

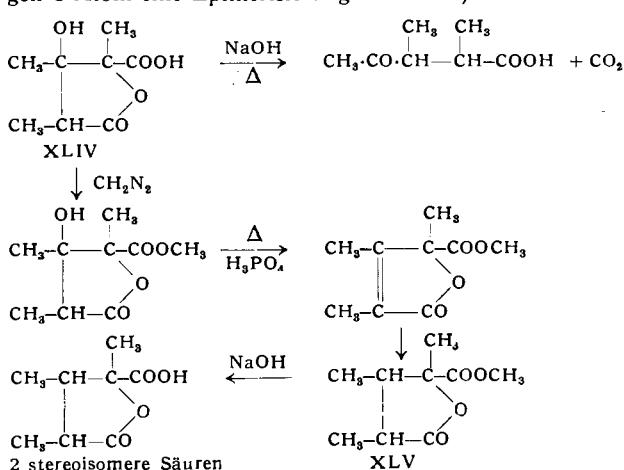
Hydroxyl-Gruppe der Monocrotalinsäure durch Wasserstoff ersetzt ist<sup>47)</sup>). Beim Erhitzen der Säure mit Alkali oder bei der alkalischen Verseifung des Alkaloids entsteht unter  $\text{CO}_2$ -Abspaltung  $\alpha,\beta$ -Dimethyl-laevulinsäure<sup>48)</sup>, die durch Vergleich ihres Dinitro-phenylhydrazons mit einem authentischen Präparat identifiziert wurde<sup>48)</sup>. Der besonders aus diesem letzteren Versuch gezogene Schluß betriffts der Konfiguration der Monocrotalinsäure erwies sich als irrig und hatte eine mehrjährige fruchtbare Forschungsarbeit zur Folge.



Die Grundlage für die Konstitutionsaufklärung der Monocrotalinsäure lieferte die Reduktion des Monocrotalinsäure-methylesters und des Anhydro-monocrotalinsäure-methylesters mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>49)</sup>. Aus Monocrotalinsäure-methylester entstand hierbei eine Tetraoxy-Verbindung (XLII), die sich mit Perjodsäure leicht zu Formaldehyd, Essigsäure und 2-Methyl-3-ketobutanol oxydieren ließ. XLII lieferte nur ein Dibenzoyl-Derivat (XLIII), das mit Bleitetraacetat umgesetzt wurde. Die Identifizierung der hierbei erhaltenen Abbauprodukte bewies die Struktur von XLIII; damit war auch die Konstitution der Monocrotalinsäure im Sinne der Formel XLIV festgelegt.



Die charakteristischen Umwandlungen, die die Monocrotalinsäure erleidet, sind damit geklärt. Es ließ sich zeigen, daß bei der Verseifung des Dihydroanhydro-Derivats XLV an dem in  $\alpha$ -Stellung zum Lacton-Ring ständigen C-Atom eine Epimerisierung eintritt<sup>49a)</sup>.

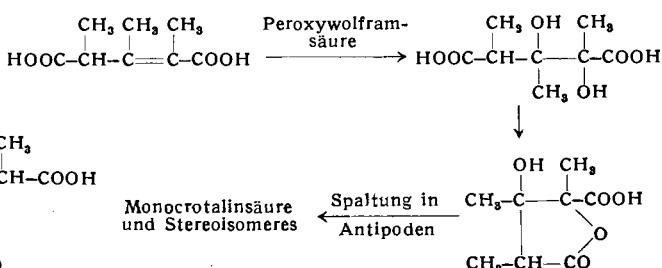


<sup>47)</sup> R. Adams, E. F. Rogers u. R. S. Long, ebenda 61, 2822 [1939].

<sup>48)</sup> R. Adams u. R. S. Long, ebenda 62, 2289 [1940].

<sup>49)</sup> R. Adams u. T. R. Govindachari, ebenda 72, 158 [1950]. a) R. Adams u. F. B. Hauserman, ebenda 74, 694 [1952].

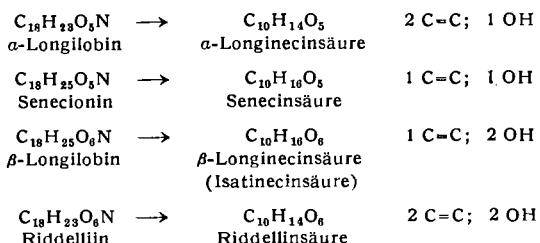
Monocrotalinsäure wurde dann durch trans-Addition von 2 Hydroxylen an cis- $\alpha,\beta,\gamma$ -Trimethyl-glutaconsäure und Lactonisierung sowie Aufspaltung des Reaktionsprodukts in optische Antipoden synthetisch dargestellt; ihre Konstitution war damit eindeutig bewiesen<sup>50)</sup>.



### Die Konstitution der (zweibasischen) $\text{C}_{10}$ -Necinsäuren

Die bisher untersuchten Alkaloide aus *Senecio*-Arten liefern bei der Hydrolyse zweibasische Säuren mit zehn Kohlenstoffatomen. Derartige Säuren sind auch bei zwei *Crotalaria*-Arten aufgefunden worden. Die Summenformel dieser Verbindungen, von denen viele in Form von Stereoisomeren auftreten, sind  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_7$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$  bzw.  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6$ . Alle Säuren sind zweibasisch und enthalten eine oder zwei Doppelbindungen sowie eine oder zwei Hydroxyl-Gruppen.

Vier von diesen Säuren, die Senecin-,  $\alpha$ -Longinecin-,  $\beta$ -Longinecin- und die Riddellinsäure leiten sich von vier verschiedenen aus *Senecio longilobus* isolierten Alkaloiden ab<sup>51)</sup>. Da sich die Säuren lediglich durch das Verhältnis von Doppelbindungen zu Hydroxyl-Gruppen voneinander unterscheiden, haben wir angenommen, daß sie sich alle vom gleichen Grundgerüst ableiten. Die nachfolgenden Versuche haben diese Annahme bestätigt.



Die Retronecinsäure (XLVI), die zwei Hydroxyl-Gruppen und eine Doppelbindung enthält, wurde von Warren und Mitarbeiter<sup>52)</sup> untersucht. Sie haben Retronecinsäure (XLVI) der Oxydation mit Bleitetraacetat unterworfen. Die dabei erhaltene ungesättigte zweibasische Säure wurde hydriert und das erhaltene Dihydro-Derivat durch Vergleich des Imids mit einem authentischen Präparat als  $\alpha$ -Methyl- $\alpha'$ -äthylglutarsäure identifiziert. Die Säure XLVI lieferte durch Ozon-Abbau und anschließende Umsetzung mit Bleitetraacetat Methylbernsteinsäure.

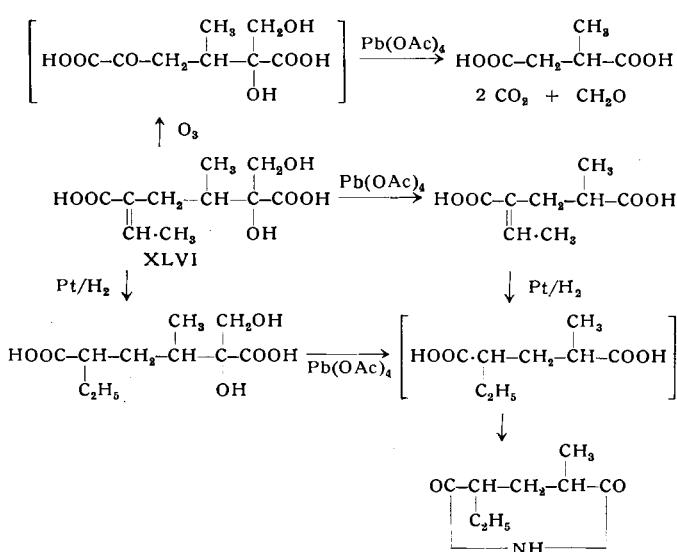
Warren und Mitarbeiter<sup>53b, 52)</sup> haben auch darauf hingewiesen, daß Isatinecinäure (XLVII) ein geometrisches Isomeres der Retronecinsäure (XLVI) ist. Die Isatinecinäure bildet leicht ein Lacton, das mit Retronecinsäure-lacton identisch ist. Durch Hydrolyse des Lactons erhält man in jedem Fall Retronecinsäure. Es ließ sich kein Weg für eine direkte Überführung von Isatinecinäure in Retronecinsäure finden. Auf Grund von Schmelzpunkten,

<sup>50)</sup> R. Adams, B. L. Van Duuren u. B. H. Braun, ebenda 74, 5608 [1952].

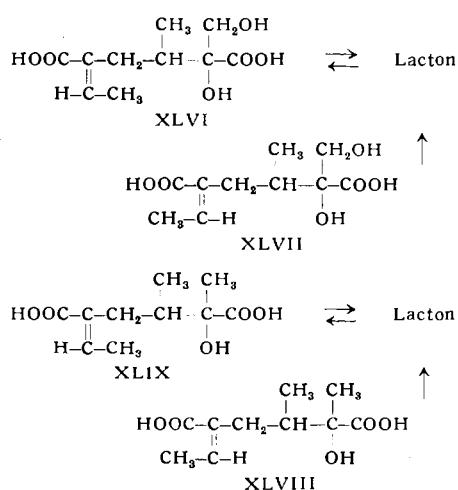
<sup>51)</sup> R. Adams u. T. R. Govindachari, ebenda 71, 1956 [1949].

<sup>52)</sup> S. M. H. Christie, M. Kropman, L. Novellie u. F. L. Warren, J. Chem. Soc. [London] 1949, 1703.

Beständigkeit der Säuren und auf Grund der UV-Absorptionsspektren schloß Warren, daß in der Isatinecinsäure die Methyl- und die Carboxyl-Gruppe an der Doppelbindung in cis-Stellung zueinander stehen, und daß die Retronecinsäure die entsprechende trans-Verbindung ist.



Die Konstitution der Senecinsäure (XLVIII), die nur eine Hydroxyl-Gruppe und nur eine Doppelbindung hat, wurde durch Kropman und Warren<sup>53)</sup> auf ähnliche Weise geklärt. Die Senecinsäure bildet das gleiche Lacton wie die Integerrinecinsäure (XLIX), während die letztere durch Hydrolyse des Lactons entsteht. Auf Grund des UV-Absorptionsspektrums schrieben die genannten Autoren der Senecinsäure die der Isatinecinsäure entsprechende cis-Konfiguration und der Integerrinecinsäure die der Retronecinsäure entsprechende trans-Konfiguration zu.



Wir haben durch wäßrige Verseifung des Usaramoensins eine dritte Säure, die der Senecin- und Integerrinecinsäure isomere Usaramoenseneecinsäure<sup>54)</sup>,  $C_{10}H_{16}O_5$ , isoliert. Diese Säure bildet nun das gleiche Lacton wie die anderen oben genannten isomeren Säuren. Ihr Auftreten ließ sich nach den Vorstellungen von Warren über die Stereochemie der  $C_{10}$ -Necinsäuren nicht verstehen; wir haben daher die Zusammenhänge noch einmal untersucht. Dazu wurden die UV-Absorptionsspektren der Tiglin- und der Angelicasäure mit den Spektren der Senecin-, Usaramoenseneecin- und Integerrinecinsäure verglichen (Tab. 1).

<sup>53)</sup> M. Kropman u. F. L. Warren, ebenda 1949, 2852; ebenda 1950, 700.

<sup>54)</sup> R. Adams u. B. L. Van Duuren, J. Amer. Chem. Soc., im Druck.

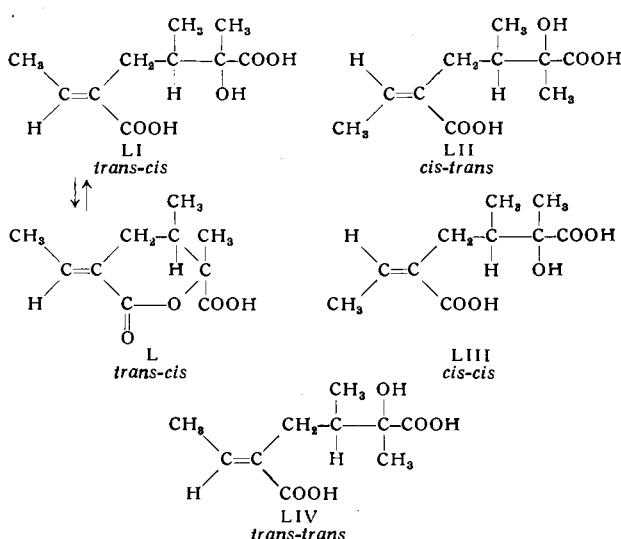
Säuren	Formeln	Geom. Konfig.	max. (m $\mu$ )	$\epsilon$ -max.
Angelica	$HOOC-C-CH_3$ $CH_3-C-H$	cis	216	9,500
Tiglin	$HOOC-C-CH_3$ $H-C-CH_3$	trans	212	13,500
Senecin	$C_{10}H_{16}O_5$	cis	215	6,200
Usaramoenseneecin	$C_{10}H_{16}O_5$	cis	215	6,000
Integerri-necin	$C_{10}H_{16}O_5$	trans	214	9,020
Integerri-necinsäure-lacton	$C_{10}H_{14}O_4$	trans	222	12,000

Tabelle 1

Es wurde hierbei gefunden, daß die Senecin- und Usaramoenseneecinsäure der Angelicasäure entsprechen, während die Integerrinecinsäure der Tiglinsäure entspricht. Daher müssen in Senecin- und Usaramoenseneecinsäure die Methyl- und die Carboxyl-Gruppe an der Doppelbindung in cis-Stellung zueinander stehen, wohingegen sie in der Integerrinecinsäure trans-ständig angeordnet sind.

Frühere Bearbeiter haben außerdem nicht berücksichtigt, daß eine Verbindung mit der Konstitution der Senecinsäure wegen der Anwesenheit von zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung in vier Racematen auftreten kann. Die drei oben beschriebenen Säuren stellen optisch aktive Formen von drei der vier möglichen Stereoisomeren dar.

Die Tatsache, daß alle drei Säuren das gleiche Integerri-necinsäure-lacton (L) bilden, zeigt ganz deutlich, daß das asymmetrische, eine Methyl-Gruppe und ein Wasserstoff-atom tragende  $\beta$ -C-Atom in all diesen Säuren und im Lacton die gleiche Konfiguration hat. Es ist weiterhin folgerichtig anzunehmen, daß die tertiäre Hydroxyl-Gruppe am asymmetrischen  $\alpha$ -C-Atom der Integerrinecinsäure (LI) in cis-Stellung zur Carboxyl-Gruppe steht, mit der sie das Lacton bildet, da diese Säure auch wieder durch Hydrolyse des Lactons zurückgebildet wird. Senecinsäure (LII) und Usaramoenseneecinsäure (LIII), die an der Doppelbindung die gleiche Konfiguration haben, können sich also nur in der Anordnung von Methyl- und Hydroxyl-Gruppe am  $\alpha$ -C-Atom unterscheiden.



Durch wäßrige Verseifung des Platypyllins haben Dani洛va und Konovalova<sup>55)</sup> eine vierte, isomere Säure, die Platynecinsäure (LIV) erhalten. Diese Säure unterscheidet

<sup>55)</sup> A. V. Dani洛va u. R. A. Konovalova, Doklady Akad. Nauk, S. S. S. R. 73, 315 [1950].

sich von den drei anderen im Schmelzpunkt, sie liefert aber das gleiche Lacton. Leider ist in der Literatur die spezifische Drehung dieser Verbindung nicht angegeben. Diese Säure dürfte das der Integerrinecinsäure entsprechende geometrische trans-Isomere sein; von der letztgenannten Säure müßte sie sich außerdem dadurch unterscheiden, daß die Hydroxyl-Gruppe am  $\alpha$ -C-Atom trans-ständig zur Carboxyl-Gruppe angeordnet ist, mit der Lacton-Bildung eintritt.

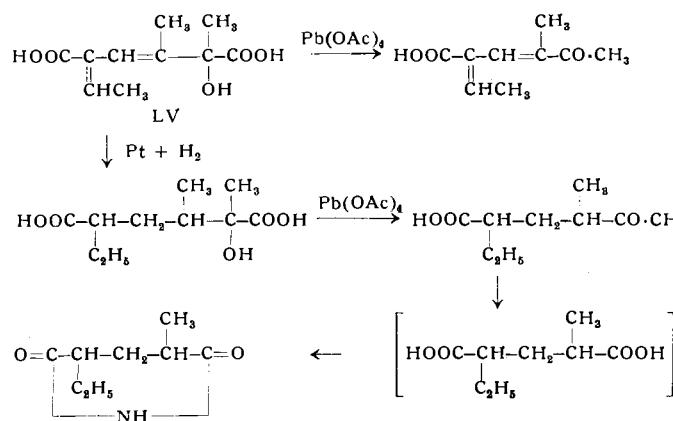
Danilova und Konovalova<sup>55)</sup> erhielten durch Verseifung des gleichen Alkaloids Platiphyllin, das Platynecinsäure ergab, in äthanolischer Lösung Senecinsäure. Dies ist ein Hinweis darauf, daß die Konfiguration der erhaltenen Säure von der Art der Hydrolyse abhängig ist. Die gleichen Beobachtungen sind auch bei der Hydrolyse der oben besprochenen Alkalioide Retrorsin und Isatidin gemacht worden.

Es läßt sich hieraus entnehmen, daß die erhaltene Säure nicht in der Form im Alkaloid vorliegen muß, in der sie isoliert wurde, und daß nicht nur die cis-Formen der Säuren in den Alkaloiden vorkommen, wie Warren und Mitarbeiter<sup>52, 53)</sup> angenommen haben. Dies wird durch die spektroskopischen Daten der Alkalioide bestätigt. Die UR-Absorptionsspektren des Integerrimins und Usaramoensins sind fast identisch, sie zeigen aber merkliche Unterschiede gegenüber dem Spektrum des Senecionins. Aus den UV-Spektren läßt sich folgern, daß die an der Doppelbindung befindlichen Gruppen im sauren Spaltstück der Alkalioide beim Integerrimin und Usaramoensin trans-ständig, dagegen im Senecionin cis-ständig angeordnet sind. Dies bedeutet wiederum, daß sich die Alkalioide Integerrimin und Usaramoensin nur in der Konfiguration am  $\alpha$ -C-Atom unterscheiden.

Alkalioide	Geom. Konfig.	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\epsilon_{\max}$
Angelicasäure	cis	216	9,500
Tiglinsäure	trans	212	13,500
Integerrimin	trans	212	10,900
Usaramoensin	trans	203	12,700
Senecionin	cis	215	2,400

Tabelle 2

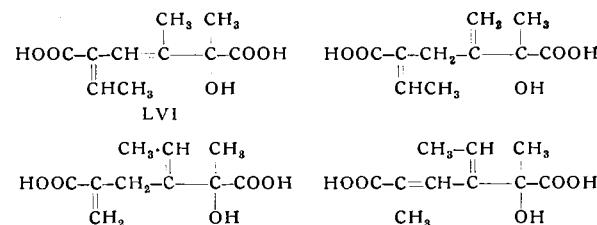
$\alpha$ -Longinecinsäure,  $C_{10}H_{14}O_5$  (LV), hat zwei Doppelbindungen und eine Hydroxyl-Gruppe<sup>56)</sup>. Durch oxydative Abbau und anschließende Reduktion entstand aus ihr  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ '-äthylglutarsäure<sup>57)</sup>. Es ist bezeichnend, daß das bei der Oxydation mit Bleitetraacetat entstandene Methylketon optisch inaktiv ist, d. h. es ist jede Asymmetrie in der Molekel verschwunden. Die Konstitution der Tetrahydro- $\alpha$ -longinecinsäure wurde durch diese Umsetzung eindeutig festgelegt.



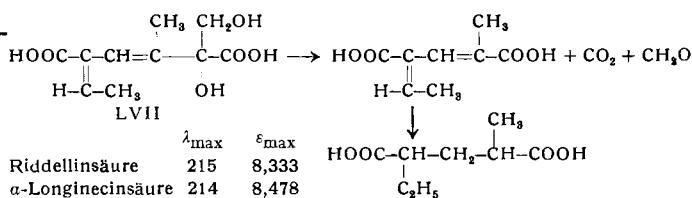
<sup>56)</sup> R. Adams u. T. R. Govindachari, J. Amer. Chem. Soc. 71, 1180 [1949].

<sup>57)</sup> R. Adams, T. R. Govindachari, J. H. Looker u. J. D. Edwards, ebenda 74, 700 [1952].

Als nächstes mußte die Lage der Doppelbindungen ermittelt werden. Bei der Ozonisation konnte nur Acetaldehyd und kein Formaldehyd erhalten werden. Es waren drei C-Methyl-Gruppen in der Molekel; das UR-Spektrum zeigte die Abwesenheit von endständigen Methylen-Gruppen an. Das UV-Absorptionsspektrum deutete auf das Vorliegen einer  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Säure und schloß gleichzeitig die Anwesenheit eines zur Carboxyl-Gruppe konjugierten 1,3-Dien-Systems, wie es in der Sorbinsäure vorliegt, aus. Von den vier möglichen Strukturformeln steht nur die Formel LVII im Einklang mit all diesen Ergebnissen.



Die Riddellinsäure,  $C_{10}H_{14}O_6$  (LVII), enthält zwei Doppelbindungen und zwei Hydroxyl-Gruppen<sup>58)</sup>. Sowohl das Alkaloid als auch die Säure geben Sulfit-Derivate, ein Hinweis auf das Vorliegen eines Glykols, das auch durch Criegee-Spaltung nachgewiesen wurde<sup>59)</sup>. Die Oxydation der Riddellinsäure mit 2 Mol Bleitetraacetat in wässriger Lösung lieferte 1 Mol Kohlendioxyd, 1 Mol Formaldehyd und eine kristalline, optisch inaktive, zweibasische Säure der Summenformel  $C_8H_{10}O_4$ . Diese neue Säure nahm in einer stereospezifischen Reaktion leicht 2 Mol Wasserstoff auf und lieferte das sterisch reine, niedriger schmelzende Stereoisomere der  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ '-äthylglutarsäure, das sich mit einem authentischen Präparat identisch erwies.



Aus der Identität der Absorptionsmaxima im UV-Absorptionsspektrum von Riddellin- und  $\alpha$ -Longinecinsäure und der großen Ähnlichkeit der UR-Absorptionsspektren ihrer Dimethylester kann mit Sicherheit geschlossen werden, daß die Doppelbindungen in beiden Verbindungen ähnlich angeordnet sind.

### Konstitution und Eigenschaften der Alkalioide

Es sollen nun die Eigenschaften der Alkalioide besprochen werden. Die Gesamtalkaloide, besonders die aus einigen *Senecio*-Arten, sind Gemische, die einer Auf trennung in einzelne Komponenten durch Kristallisation großen Widerstand entgegensetzen. Die Gesamtalkaloide von *Senecio longilobus* wurden deshalb sorgfältig chromatographisch untersucht<sup>56)</sup>, desgleichen diejenigen einiger anderer Arten<sup>51)</sup>. Es gelang so, vier reine Alkalioide abzutrennen, die alle Retronecin als basischen Anteil enthielten und sich nur in der sauren Komponente unterschieden.

Diese Trennung wurde dadurch erschwert, daß sich keine der bekannten Methoden zur Bestimmung der Zonen von farblosen Substanzen anwenden ließ. Wir haben die Gesamtalkaloide auf die Säule gebracht und dann durch portionsweise Zugabe von Chloroform eluiert. Die Fraktionen wurden getrennt aufgefangen und jeweils die optische

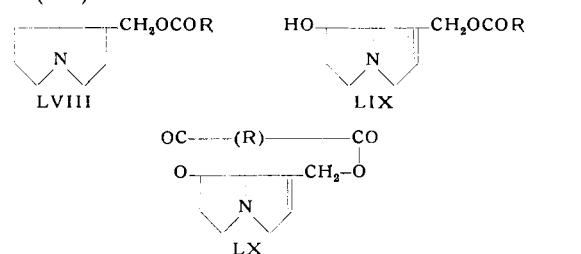
<sup>58)</sup> R. Adams, K. E. Hamlin, G. F. Jelinek u. R. F. Philips, ebenda 64, 2760 [1942].

<sup>59)</sup> R. Adams u. B. L. Van Duuren, ebenda, im Druck.

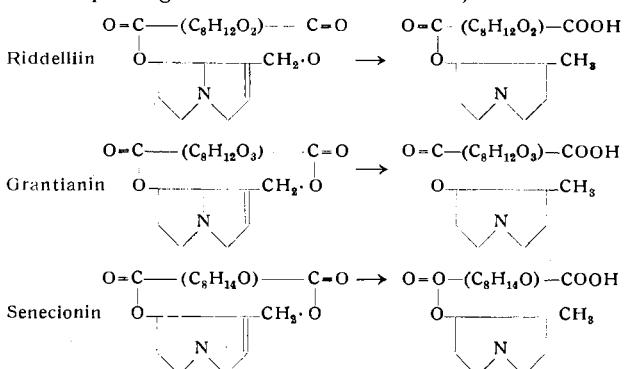
Drehung bestimmt. Hierbei wurde beobachtet, daß die Drehung in den einzelnen Fraktionen bis zu einem Maximum anstieg und dann jedesmal wieder auf Null abfiel. Das so gewonnene Eluat enthielt die beiden Alkaloide, in denen die saure Komponente nur eine Hydroxyl-Gruppe besaß. Die Extraktion der an der Säule adsorbierten Substanz lieferte dann die beiden anderen Alkaloide, deren saurer Bestandteil zwei Hydroxyl-Gruppen trug. Die weitere Auf trennung dieser beiden Substanzpaare in die reinen Verbindungen war sehr viel schwieriger und erforderte noch verschiedene Adsorptionen und fraktionierte Elutionen.

Diese Ergebnisse zeigen, welche große Sorgfalt man bei der Untersuchung dieser Alkaloide aufwenden muß, um mit Sicherheit reine Substanzen zu bekommen. Es ist wahrscheinlich, daß mehrere dieser Alkaloide, die in der Literatur als reine Verbindungen beschrieben sind, sich in Wirklichkeit aus einem oder aus mehreren Alkaloiden zusammensetzen. Die Identität von reinem Isatidin und von  $\beta$ -Longilobin<sup>60)</sup> sowie von  $\alpha$ -Longilobin und Seneciphyllin ist bewiesen worden<sup>61)</sup>. Weiterhin besteht Gewißheit, daß bei gleichen Pflanzen die jeweiligen Mengen der einzelnen Alkaloide und auch die Beschaffenheit der Alkaloide von der Zeit der Ernte und von dem Klima abhängen, in dem die Pflanzen gewachsen sind.

Alle Alkaloide dieser Gruppe sind Ester. Diejenigen Alkaloide, die bei der Hydrolyse einbasische Säuren und Pyrrolizidine mit nur einer Hydroxyl-Gruppe liefern, können offensichtlich nur die eine Struktur LVIII haben. In den Alkaloiden, die sich aus einer einbasischen Säure und einem Pyrrolizidin mit zwei Hydroxyl-Gruppen zusammensetzen, ist die primäre Hydroxyl-Gruppe verestert (LIX), da sich diese Alkaloide zu einem Necin und zu einer Necinsäure hydrierend spalten lassen. Der interessanteste Typ liegt in der großen Gruppe von Senecio-Alkaloiden vor, die sich aus einer Molekel eines zwei Hydroxyl-Gruppen tragenden Pyrrolizidins und einer zweibasischen Säure aufbauen (LX).



Diese Alkaloide stellen eine Gruppe von natürlich vorkommenden Verbindungen mit 12- oder 13-gliedrigen Ringen dar. Wir konnten derartige große Ringe durch hydrierende Spaltung der Alkaloide nachweisen; es entstehen

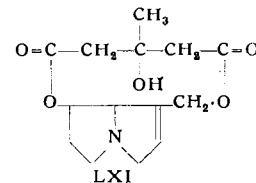


<sup>60)</sup> F. L. Warren, M. Kropmann, R. Adams, T. R. Govindachari u. J. H. Looker, ebenda 72, 1421 [1950].

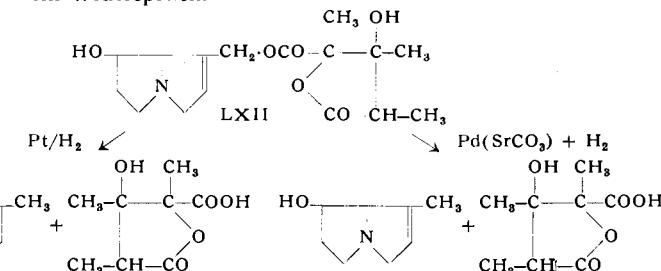
<sup>61)</sup> R. Adams u. J. H. Looker, ebenda 73, 134 [1951].

hierbei Verbindungen, die alle Eigenschaften von Aminosäuren besitzen<sup>58, 59, 62, 63</sup>). Wie an den Modellen gezeigt wurde, begünstigt die gewinkelte Anordnung der Ringe im Pyrrolizidin-Kern die Bildung von Ringen etwa dieser Größe (vgl. obige Formeln).

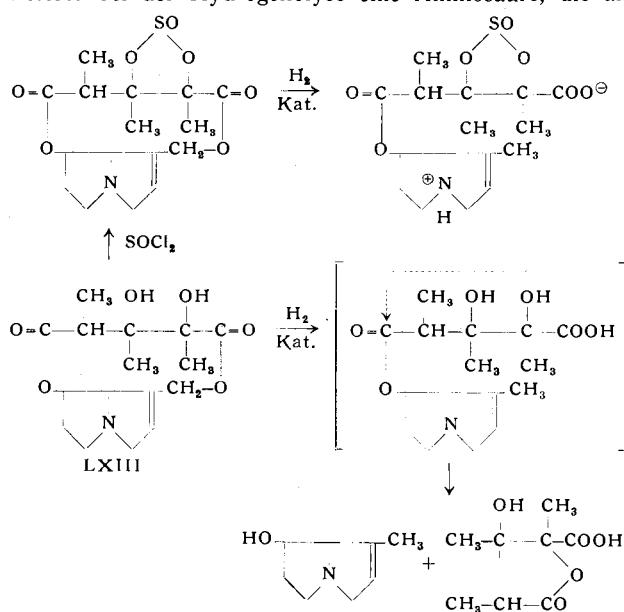
Die Konstitution des Dicrotalins<sup>44</sup>) wird durch Formel LXI wiedergegeben. Da die zweibasische Säure hier symmetrisch ist, kann über die Struktur dieser Verbindung kein Zweifel bestehen.



Das Monocrotalin nimmt bei der Hydrierung mit Platin 2 Mol Wasserstoff auf und liefert Monocrotalinsäure sowie Retronecanol<sup>9</sup>); mit Palladium auf Strontiumcarbonat wird dagegen nur 1 Mol Wasserstoff aufgenommen, und es entsteht Monocrotalinsäure und Desoxy-retronecin<sup>64</sup>). Auf Grund dieser Versuche sollte dem Alkaloid die Konstitution XLII zukommen. Es bestand jedoch noch ein Widerspruch.



Das UR-Spektrum des Monocrotalins zeigte nicht die für Monocrotalinsäure und ihre Derivate charakteristische Absorption des 5-gliedrigen Lacton-Rings, sondern lediglich Ester-Banden. Es wurde daraus geschlossen, daß die Monocrotalinsäure in Analogie zum Dicrotalin und zu den Senecio-Alkaloiden im Alkaloid als Dicarbonsäureester (XLIII) vorliegt. Die Bestätigung dieser Annahme wurde durch Umsetzung des Monocrotalins mit Thionylchlorid zum Schwefigsäureester bewiesen<sup>64</sup>). Diese Verbindung lieferte bei der Hydrogenolyse eine Aminosäure, die an



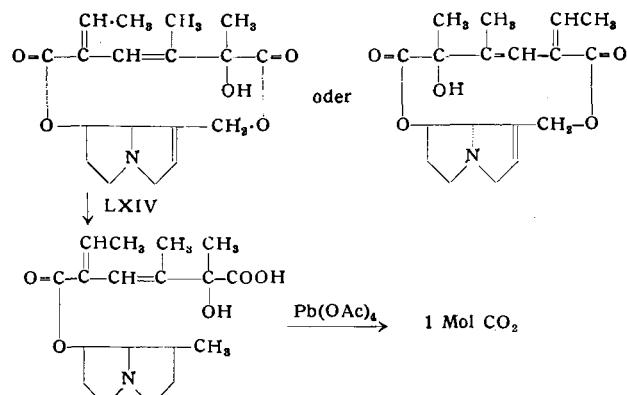
<sup>62)</sup> R. Adams, M. Carmack u. E. F. Rogers, ebenda 64, 571 [1942].

<sup>63)</sup> R. Adams u. T. R. Govindachari, ebenda 71, 1953 [1949].

<sup>64)</sup> R. Adams, P. R. Shafer u. B. H. Braun, ebenda 74, 5612 [1952].

der sekundären Hydroxyl-Gruppe noch die Ester-Gruppierung enthält. Die Bildung der Monocrotalinsäure bei der Hydrierung des Monocrotalins läßt sich erklären, wenn man annimmt, daß zuerst eine hydrierende Spaltung eintritt und darin sofort eine Umesterung folgt.

Die *Senecio*-Alkaloide aus den Necinen Retronecin, Platynecin oder deren Stereoisomeren und den Säuren Senechin-, Integerrinecin-, Usaramoensinecin-, Retronecin-, Isatinecin-,  $\alpha$ -Longinecin- sowie Riddellinsäure können in ähnlicher Weise formuliert werden. Die Konstitution des Riddelliins wird durch Formel LXIV wiedergegeben. Der



Nachweis, welche der beiden Carboxyl-Gruppen der unsymmetrischen zweibasischen Säure mit der primären, und welche mit der sekundären Hydroxyl-Gruppe verestert ist, wurde nur beim Isatidin<sup>65)</sup> und beim Riddelliin<sup>69)</sup> er-

<sup>65)</sup> E. C. Leisegang u. F. L. Warren, J. Chem. Soc. [London] 1950, 702.

bracht. Z. B., bei der Oxydation des Hydrogenolyseprodukts von Riddelliin, des Dihydroriddelliins, mit Bleitetraacetat entsteht Kohlendioxid; ein Hinweis, daß die der tertiären Hydroxyl-Gruppe benachbarte Carboxyl-Gruppe mit der primären Hydroxyl-Gruppe des Necins verestert ist. Außerdem zeigt das UR-Spektrum des Dihydroriddelliins eine für  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Carbonsäureester charakteristische Bande, die beim Vorliegen einer anderen Struktur nicht vorhanden sein dürfte.

Es ist wahrscheinlich, daß all diese Alkaloide ähnlich gebaut sind, aber diese Annahme bedarf noch der experimentellen Bestätigung.

### Zusammenfassung

Um kurz zusammenzufassen; es sind Methoden angegeben worden, die gestatten,

- 1.) die eng verwandten Alkaloide dieser Klasse zu isolieren und voneinander zu trennen;
- 2.) sie zu den Necinen und zu den Necinsäuren abzubauen;
- 3.) die Konstitutionen und in einem begrenzten Umfang auch die absoluten Konfigurationen der Necine zu bestimmen;
- 4.) die Konstitutionen der Necinsäuren festzulegen und zum Teil ihre sterische Konfiguration zu beweisen;
- 5.) die Konstitution der Alkaloide aufzuklären.

Man besitzt nun hinreichende Grundkenntnisse über diese Verbindungen, so daß die Konstitutionsaufklärung vieler Alkaloide, die früher isoliert wurden, und vieler, die in der Zukunft noch isoliert werden, keine allzu schwierige Aufgabe sein wird.

Eingeg. am 18. Juli 1953 [A 515]

## Über Zwitterionen, die nur aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff aufgebaut sind

Von Prof. Dr. RICHARD KUHN und Dr. HELMUTH KAINÉR

Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie

Sauerstoff-freie Zwitterionen sind erhältlich, wenn z. B. in quartäre Ammoniumbasen hinreichend saure NH-Gruppen eingebaut werden. Als geeignet erwies sich das Tetrazol. Das einfachste Zwitterion der hier behandelten Art ist das 5-Diazotetrazol,  $\text{CN}_6$ , welches keinen Wasserstoff mehr enthält. Für das „Nitron“ werden die Zwitterion-Formen, die A. Schönberg vorschlug, im Zusammenhang mit den Säure- und Basen-dissoziationskonstanten sowie mit den Absorptionsspektren erörtert.

In den bisher bekannten Zwitterionen wird die positive Ladung von Ammonium-, Sulfonium-, Phosphonium-Ionen u. a. getragen, während die negative Ladung meist an Sauerstoff-Atomen lokalisiert ist, die sich durch Abgabe eines Protons von Sulfosäure-Gruppen, Phosphorsäure-Resten, sauren phenolischen oder enolischen Hydroxylen usw. ableiten. Nach den für die Bildung von Zwitterionen entwickelten theoretischen Vorstellungen<sup>1)</sup> sollten solche auch auftreten, wenn hinlänglich saure NH-Gruppen z. B. in der Moleköl einer quartären Ammoniumbase vorkommen, so daß das Produkt aus der Wasserstoffionen-Konzentration  $[\text{H}^+]$ , welche die NH-Gruppe liefert, und der Hydroxylionen-Konzentration  $[\text{OH}^-]$ , die von der quartären Base stammt, das Ionenprodukt des Wassers  $[\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-] = 10^{-14}$  überschreitet, wobei sich undissoziertes  $\text{H}_2\text{O}$  bilden muß.

<sup>1)</sup> Vgl. R. Kuhn: Physical Properties and Chemical Reactions of Zwitterions, The Peter C. Reilly Lectures in Chemistry, Vol. IV, 15 [1950].

### Tetrazol-Derivate

Eine Sauerstoff-freie organische Säure, deren Dissoziationskonstante derjenigen der Essigsäure gleichkommt, liegt im Tetrazol  $\text{CH}_2\text{N}_4$  vor,  $k = 1,54 \cdot 10^{-5}$  ( $t = 25^\circ\text{C}$ )<sup>2)</sup>. Es war somit zu erwarten, daß quartäre Basen bei Einführung eines sauren Tetrazol-Ringes in die Moleköl innere Salze, d. h. Betaine bilden würden, die in den einfachsten Fällen nur aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff aufgebaut sein sollten.

Um diese Überlegung zu prüfen, haben wir das Benzaldehyd-tetrazolyl-5-hydrazon mit diazotiertem Anilin zum roten N-5-Tetrazolyl-C,N'-diphenyl-formazan (I,  $\text{Fp} 143^\circ\text{C}$ ) umgesetzt, das sich durch Einwirkung von N-Bromsuccinimid<sup>3)</sup> unter Verlust von 2 H-Atomen in das farblose C,N'-Diphenyl-N'-5-tetrazolyl-tetrazolium-

<sup>2)</sup> E. Oliveri-Mandalà, Gazz. chim. ital. 44 II, 175 [1914]; 45 I, 303 [1915].

<sup>3)</sup> R. Kuhn u. W. Münzing, Chem. Ber. 86, im Druck [1953].