

bleibende Heizleistung erfordert, ist bei einem Kraftwerk mit lastgesteuerter Dampferzeugung im übrigen nur die bei der Grundlast anfallende Dampfmenge für die Deuterium-Anreicherung zu verwenden. Die Wasser-Destillation ist infolgedessen nur wirtschaftlich, wenn der Dampf, wie in Neuseeland, ungewöhnlich billig und gleichmäßig zur Verfügung steht. Auch dieses Verfahren dürfte daher für Deutschland nicht geeignet sein.

Bei der Tieftemperaturtrennung ist für eine Anlage mit einer Jahresproduktion von 36 t D₂O nach den amerikanischen Berechnungen eine Kapitalinvestition von 13,4 Millionen \$ erforderlich. Die Betriebskosten werden mit 1,3 Millionen \$ pro Jahr geschätzt²⁾, woraus sich ein Gestehpreis von 73 \$/kg D₂O ergibt, der erheblich unter der geforderten Grenze liegt. Bei der Übertragung auf deutsche Verhältnisse ist wegen der größeren Strom- und Wasserstoff-Preise mit einer Erhöhung der Betriebskosten um mindestens 50% zu rechnen. Außerdem werden die spezifischen Apparatkosten bei der geplanten, 6mal kleineren Anlage ungünstiger liegen. Dennoch wird das Tieftemperaturverfahren, nach Überwindung der technischen

Schwierigkeiten, auch in Deutschland besonders wirtschaftlich arbeiten.

In den Vereinigten Staaten soll das Schwefelwasserstoff-Verfahren an der Spitze der technisch realisierten Prozesse stehen. Die Anlagen dürften etwa 15 t Dampf pro kg D₂O verbrauchen, was bei dem in den USA erreichbaren Preis von 0,9 \$ pro Tonne Hochdruckdampf einem Betriebskostenanteil von nur 13,5 \$ pro kg D₂O entspricht. In Deutschland wäre diese Zahl etwa zu verdoppeln. Die Investierungskosten sind kaum zu schätzen, da nicht bekannt ist, welches Material zur Überwindung der Korrosionsschwierigkeiten verwendet worden ist. Aus diesem Grund kommt das Verfahren für Deutschland zunächst noch nicht in Frage.

Der Hochdruckaustausch zwischen Wasserstoff und Wasser mit in der flüssigen Phase umlaufendem Katalysator wird einen ähnlichen Energieverbrauch haben wie das Schwefelwasserstoff-Verfahren. Die genauen Anlagekosten sind noch nicht bekannt. Sie dürften jedoch in der gleichen Größenordnung wie beim Tieftemperaturverfahren liegen.

Eingegangen am 29. Oktober 1955 [A 690]

Neuere Entwicklungen in der Chemie der Naturstoffe

Von Prof. Dr. R. B. WOODWARD, Harvard University, Cambridge, Mass./USA

Nach einem Plenarvortrag anläßlich der GDCh-Hauptversammlung in München am 13. September 1955

Strukturelle Übereinstimmungen von Naturstoffen legen gleiche biogenetische Aufbauprinzipien nahe. Für die Alkaloide gelingt es, drei Reaktionsmerkmale herauszuarbeiten, die, verbunden mit einer Ringspaltung, den Bau vieler Alkaloide so eindeutig zu beschreiben vermögen, daß man u. U. an der Richtigkeit von Alkaloid-Formeln, die dem nicht entsprechen, zweifeln darf. Sind derart für die Alkaloid-Bildung das Zusammentreffen von basischem Stickstoffatom, Aldehyd-Gruppe und einem Kohlenstoffatom von welchem Elektronen zur Herstellung einer Bindung abgezogen werden können wesentlich, so werden als Vorstufen für pilzliche Stoffwechselprodukte (Antibiotica u. a.) Polycarbonyl- bzw. Polypropionsäure-Verbindungen nachgewiesen.

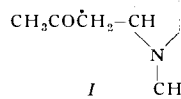
Die Strukturbestimmung eines Naturstoffs — oder seine Synthese — ist an sich für den organischen Chemiker schon spannend, anreizend und ermunternd genug, als daß sie irgendwelche zusätzliche Rechtfertigung erheischen würde. Doch wenn der Bau einer in der Natur vorkommenden Verbindung bekannt und gar ihre Synthese gelungen ist, können wir es dabei bewenden lassen? Gelegentlich werden wir zusätzliches Vergnügen und eine tiefere Einsicht erhalten, wenn wir etwas weiter gehen. Stellen wir zum Beispiel die folgende Frage: Können wir, wenn wir nur die Struktur der einzelnen Vertreter einer großen Gruppe von Naturstoffen kennen, irgend etwas über die Art ihrer Bildung in der Natur ableiten? Genau genommen liegt natürlich die Erforschung der Bildungsweise von Naturstoffen in den Händen der Biochemiker, und zweifellos kann keine Frage solcher Art endgültig beantwortet werden, bevor nicht umfassende biochemische Experimente mit Vitalsystemen erfolgreich abgeschlossen worden sind. Nichtsdestoweniger war es in bestimmten Gebieten der Chemie möglich, zu allgemein gültigen Schlüssen über den Aufbau von organischen Verbindungen in der Natur zu gelangen, ohne sich auf die tatsächlichen Vorgänge im lebenden Organismus stützen zu müssen. In diesen Bereich der Chemie, den man als theoretische Biochemie bezeichnen könnte, sind die nachstehenden Überlegungen einzugliedern.

Die Fortschritte auf dem Gebiete der theoretischen Biochemie waren vielleicht am ausgeprägtesten in der Familie der Alkaloide, und es wäre wohl ungerecht, erwähnten

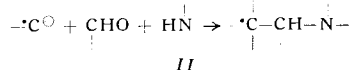
wir in diesem Zusammenhang nicht sogleich die hervorragenden Beiträge von Sir Robert Robinson in Großbritannien und C. Schöpf in Deutschland. Der erste Schritt solcher Überlegungen besteht im Versuch, gemeinsame strukturelle Züge in verschiedenen Molekeln derselben Naturstoffgruppe herauszuschälen.

Zur Biogenese der Alkaloide

Werfen wir z. B. einen Blick auf das sehr einfach gebaute Alkaloid Hygrin (I). Das tertiäre Stickstoffatom dieser Molekel ist an eine CH-Gruppe gebunden, welche

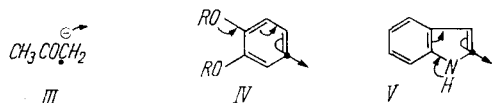


ihrerseits eine Bindung zu einem Kohlenstoffatom (mit Punkt gekennzeichnet) aufweist, von welchem Elektronen zwecks Herstellung einer Bindung abgezogen werden können (kationoides Kohlenstoffatom). Die Tatsache, daß in fast allen Alkaloiden die gleiche oder eine ähnliche strukturelle Anordnung vorkommt, führt uns zur Annahme, die im Reaktionsschema II formulierte Kondensation stelle eine fundamentale biogenetische Reaktion für Alkaloide dar.



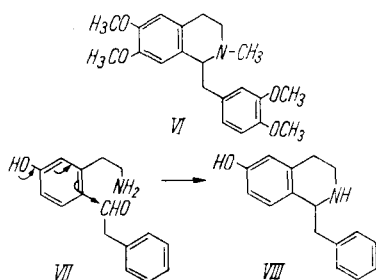
Es ist hervorzuheben, daß drei Komponenten an dieser Kondensation beteiligt sind: Erstens ein basisches

Stickstoffatom und zweitens eine Aldehyd-Gruppe. Zusätzliche strukturelle Eigenheiten der Alkaloide berechnen uns zur Annahme, daß jede dieser beiden Komponenten ausnahmslos entweder von natürlich vorkommenden Aminosäuren herrührt oder diesen nahe verwandt ist. Die dritte Komponente, das kationoide Kohlenstoffatom, tritt in den verschiedensten Formen auf, in jedem Fall jedoch bestehend aus einem Kohlenstoffatom, von welchem Elektronen zwecks Herstellung einer Bindung abgezogen werden können. Drei Beispiele sind hier wiedergegeben. Erstens, dasjenige eines durch eine α -ständige Carbonyl-Gruppe aktivierten Kohlenstoffatoms (vgl. III), zweitens, ein aromatisches Kohlenstoffatom in p-Stellung zu einer Alkoxy-Gruppe (vgl. IV) und schließlich das α -ständige Kohlenstoffatom des Indol-Kerns (vgl. V).



An jedem der hervorgehobenen Zentren sind Elektronen durch die mit Pfeilen angedeuteten elektronischen Vorgänge erhältlich. Diese biogenetische Fundamentalkonsequenz verläuft analog zu der jedem organischen Chemiker wohl bekannten Mannich-Kondensation. Daß Reaktionen dieser Art unter verhältnismäßig milden Bedingungen mit Leichtigkeit verlaufen, ist vielleicht von nicht geringer Bedeutung.

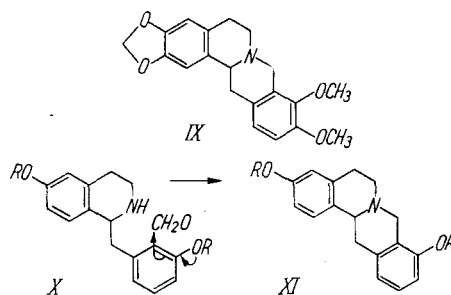
Betrachten wir einmal die Art und Weise, in der diese Reaktion nach unserer Annahme in der Natur beim Aufbau des schon ziemlich komplizierten Alkaloids Laudanosin (VI) Verwendung finden könnte. Wir nehmen an, sein Kohlenstoffgerüst werde durch Kondensation eines hydroxylierten Phenyl-äthylamins mit einem substituierten Phenylacetaldehyd aufgebaut (VII \rightarrow VIII). Es ist klar,



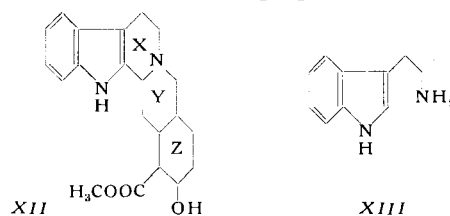
daß sowohl die eine wie die andere der beiden Komponenten als nahe Verwandte der wichtigen natürlichen Aminosäure Phenyl-alanin betrachtet werden kann, die erstere durch Decarboxylierung, die letztere durch oxydative Desaminierung und Decarboxylierung. Auf Einzelheiten, z. B. die Einführung der benötigten Hydroxyl-Gruppe in den aromatischen Ring, brauchen wir hier nicht näher einzugehen, so interessant sie auch sein mögen. Überlegungen dieser Art bedeuten und erfordern nicht — und wir möchten dies ein und für allemal ausdrücklich betonen —, daß die tatsächlich vorhandenen natürlichen Komponenten mit den erwähnten identisch sind. Wir nehmen bloß an, eine dem Phenyl-acetaldehyd entsprechende Verbindung sei an der gezeigten Reaktion beteiligt.

Im Falle des Canadins (IX) oder Tetrahydroberberins liegen die Verhältnisse etwas komplizierter. Canadin enthält einen Ring mehr als Laudanosin. Die Bildung dieses Ringes erfordert die Eingliederung eines zusätzlichen Kohlenstoffatoms in das Laudanosin-Skelett. Es ist nahelegend, daß dies durch eine weitere Kondensation des erwähnten Fundamentaltyps geschieht, im vorliegenden

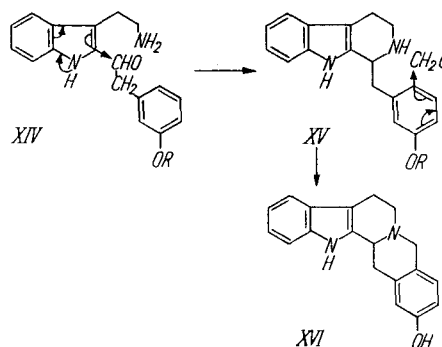
Falle unter Beteiligung von Formaldehyd oder einer äquivalenten Komponente (vgl. X \rightarrow XI).



Wir sind nun in der Lage, die wesentlich kompliziertere Molekel des Yohimbins (XII) zu betrachten. Es ist sogleich ersichtlich, daß drei Ringe des Yohimbins (in Formel XII mit X, Y und Z bezeichnet) ähnlich wie drei Ringe des Canadins angeordnet sind. Dies läßt sofort die Vermutung aufkommen, an die Stelle des Phenyl-alanin-Derivats, welches bei der Synthese des Canadins verwendet wird, trete im Falle des Yohimbins eine Tryptamin-Molekel (XIII). Wenn wir diesen Gedankengang etwas weiterverfolgen,

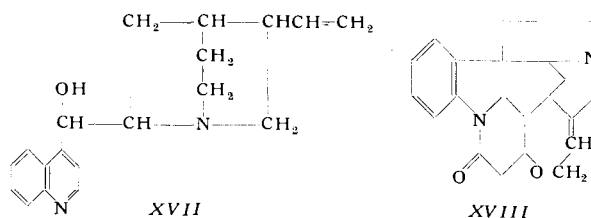


bemerken wir, daß die Kondensation eines in m-Stellung hydroxylierten Phenyl-acetaldehyds mit Tryptamin (vgl. XIV \rightarrow XV), gefolgt von einer zweiten Kondensation mit Formaldehyd (XV \rightarrow XVI), direkt zum vollständigen Kohlenstoffgerüst des Yohimbins führt. Auf die erforderlichen Änderungen des Oxydationszustandes sowie die Einführung der Carboxymethyl-Gruppe brauchen wir dabei



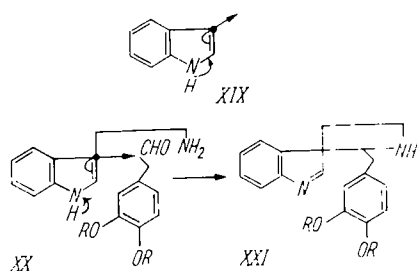
nicht näher einzugehen. Die hier geschilderte Theorie über die Herkunft des Yohimbins in der Natur wurde von Hahn¹⁾ vorgeschlagen, und es ist erwähnenswert, daß analoge Reaktionen tatsächlich von ihm für die Synthese des Yohimbins-Gerüsts verwendet wurden.

Die beiden Alkaloide Cinchonin (XVII) und Strychnin (XVIII) sind seit langem bekannt. Beide sind außer-

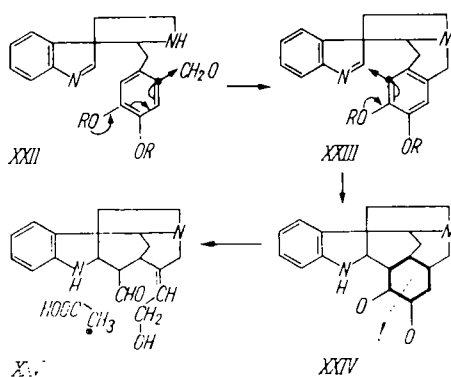


¹⁾ G. Hahn u. H. Ludwig, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 2031 [1934].
 G. Hahn u. H. Werner, Liebigs Ann. Chem. 520, 123 [1935].
 G. Hahn u. A. Hansel, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2192 [1938].

ordentlich komplex gebaut. Auf den ersten Blick hin scheinen sie recht wenig gemeinsame Züge zu besitzen, und man möchte glauben, es hier mit einer beträchtlichen Verschiedenheit der Typen zu tun zu haben. Eine genauere Untersuchung läßt jedoch bald überraschende biogenetische Zusammenhänge hervortreten. Beim Aufbau des Yohimbins macht die Natur von der Tatsache Gebrauch, daß der Indol-Kern über leicht erhältliche Elektronen in α -Stellung verfügt. Erfahrungsgemäß sind aber auch Elektronen in β -Stellung erhältlich (vgl. XIX, Pfeile), ja die β -Stellung erweist sich in vielen Laboratoriumsversuchen sogar als wesentlich reaktionsfähiger. Wenn wir nun annehmen, das β -ständige Kohlenstoffatom werde in der Natur gemäß den Richtlinien der bereits erwähnten Fundamentalreaktion mit Phenyl-acetaldehyd kondensiert (vgl. XX), so führt dies zu einem Indolenin vom Typus XXI. Weiter nehmen wir an, eine Kondensation mit Formaldehyd resultiere,



genau wie im Falle des Yohimbins, in der Bildung eines weiteren Ringes (vgl. XXII \rightarrow XXIII). Das auf diese Weise erhaltene pentacyclische Gebilde weist nun, wie die Pfeile andeuten, die Möglichkeit eines erneuten Ringschlusses auf (vgl. XXIII \rightarrow XXIV). Wenn man nämlich bedenkt, daß das α -Kohlenstoffatom des Indolenin-Kerns

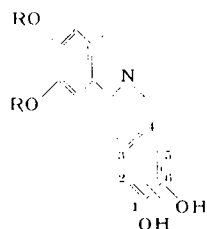
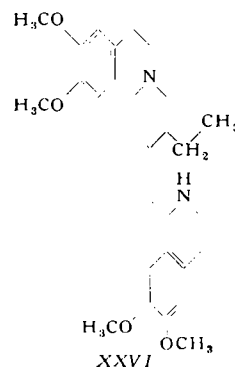


im wesentlichen einer Aldehyd-Gruppierung gleichkommt, so ist leicht ersichtlich, daß dieser letzte Ringschluß vom genau gleichen fundamentalen Reaktionstypus ist wie die Kondensationen, die beim Aufbau des restlichen Molekels verwendet wurden. Die Ähnlichkeit der hexacyclischen Struktur XXIV, zu welcher wir durch variierende Anwendung unserer einfachen Fundamentalreaktion gelangt sind, mit Strychnin fällt nunmehr deutlich ins Auge. Ein wichtiger Unterschied tritt indessen klar hervor: Das hypothetische Zwischenprodukt XXIV besitzt im Gegensatz zu Strychnin den in Formel XXIV hervorgehobenen carbocyclischen Ring. Dieser Umstand veranlaßte uns vor einigen Jahren zur Annahme, daß im Verlaufe der Biogenese des Strychnins der Sauerstoff-tragende carbocyclische Ring, welcher vom Phenyl-alanin herrührt, oxydativ oder auf andere Weise gespalten werde²⁾ (vgl. punktierte Linie in XXIV). Natürlich sollten die Atome des Ringes nach der Spaltung so angeordnet sein, daß ihre Verwendung für die Konstruktion des in Frage stehenden

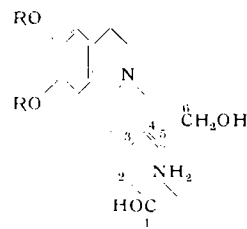
Teils der Strychnin-Molekel leicht erkennbar ist. Ein möglicher und zugleich wahrscheinlicher Verlauf der Ringspaltung führt auf der einen Seite zu einem Aldehyd, auf der anderen zu einer primären Hydroxyl-Gruppe (vgl. XXIV \rightarrow XXV). Man dürfte demnach erwarten, daß ein solches Zwischenprodukt mit einer Molekel Essigsäure (oder einem Abkömmling der Essigsäure) auf eine Weise reagiere, die nur eine Variante der fundamentalen biogenetischen Reaktion II darstellt und die direkt zum Strychnin führt. Es ist erwähnenswert, daß gerade diese Reaktion in der Folge von Robinson und Anet³⁾ im Laboratorium ausgeführt wurde unter Verwendung von Malonsäure als Essigsäure-Äquivalent.

Da uns die Spaltung eines carbocyclischen Ringes ein wesentlicher Faktor in der Biogenese des Strychnins zu sein schien, war es in der Folge nicht unvernünftig, anzunehmen, ähnliche Vorgänge würden in der Natur beim Aufbau anderer Alkaloide von Bedeutung sein. Die Entwicklungen der letzten paar Jahre haben diese Annahme so sehr mit Beweisen erhärtet, daß an ihrer Gültigkeit keine Zweifel mehr möglich sind.

Ein erster Hinweis zu ihren Gunsten kam sogleich von Seiten Robinsons⁴⁾ im Falle des Emetins (XXVI). Führen wir nämlich die Spaltung des endständigen Ringes eines Alkaloids vom Berberin-Typus auf die genau gleiche Art aus, wie wir sie im Zusammenhang mit der Biogenese des Strychnins postuliert haben (XXVII, vgl. auch XXIV), so werden wir auf der einen Seite zu einer Aldehyd-Gruppierung gelangen, welche offensichtlich mit einer zweiten Phenyl-äthylamin-Einheit reagieren kann (vgl. XXVIII). Eine solche Reaktion von dem im Verlaufe dieser Diskussion mehrfach erwähnten Typus ergibt das vollständige Gerüst des komplizierten Alkaloids Emetin. Zwei Atome



XXVII



XXVIII

des ursprünglichen Ringes treten im Emetin dabei als Äthyl-Gruppe auf. Bezeichnenderweise erscheinen diese beiden Kohlenstoffatome in allen bisher untersuchten Fällen, die in bezug auf die Eigenheiten des hier diskutierten biosynthetischen Mechanismus von Bedeutung sind, in verhältnismäßig reduziertem Zustande und nehmen an keiner weiteren Kondensation mehr teil.

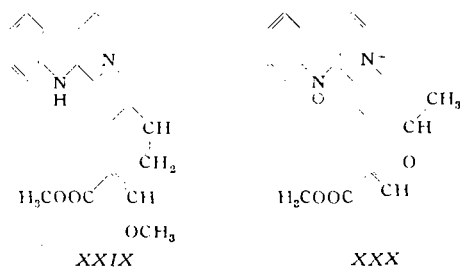
Damit wenden wir uns wieder den Indol-Alkaloiden zu. Im Hinblick auf die nunmehr deutlich erkennbare enge Verwandtschaft zwischen Strychnin und Yohimbin dürften wir wohl natürlich vorkommende Verbindungen erwarten, in denen im Gegensatz zu Yohimbin Ring E geöffnet ist. Und in der Tat, kurz nachdem unsere Spaltungshypothese vorgeschlagen worden war, wurde eine beträchtliche

³⁾ F. A. L. Anet u. Sir Robert Robinson, Chem. and Ind. 1953, 245.

⁴⁾ Sir Robert Robinson, Nature [London] 162, 206 [1948].

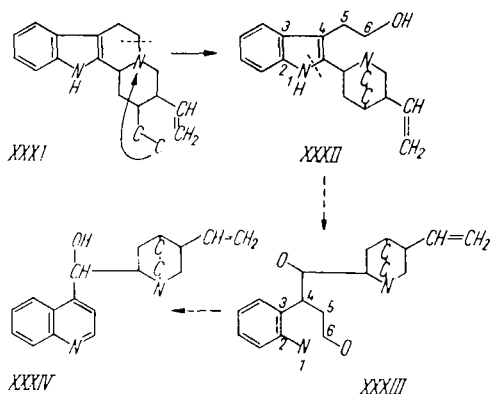
²⁾ R. B. Woodward, Nature [London] 162, 155 [1948].

Anzahl solcher Verbindungen aufgefunden. Unter ihnen sind Corynanthein (XXIX)⁵⁾ und Alstonin (XXX)⁶⁾



hervorzuheben, deren strukturelle Unterschiede in Hinsicht auf die Spaltung von Ring E besonders deutlich in Erscheinung treten. In beiden Fällen tauchen zwei Atome des aufgebrochenen Ringes als verhältnismäßig einfache Seitenkette auf, während die von uns im Falle des Strychnins und Yohimbins postulierte Aldehyd-Gruppe als Enoläther-Funktion maskiert ist.

Wir kommen nun zu einem der aufschlußreichsten Beispiele, in welchem die Rolle des biogenetischen Spaltungsmechanismus hervortritt. Es handelt sich um Cinchonamin (XXXII), das in sehr geringer Menge bei der Isolierung der Hauptalkaloide der Cinchona-Gruppe anfällt⁷⁾. Die zweiatomige Seitenkette erscheint hier — wie beim Corynanthein — in der Gestalt einer Vinyl-Gruppe. Diese Gruppierung deutet an sich schon darauf hin, der postulierte Spaltungsmechanismus sei auch hier verwendet worden. Bei genauerem Betrachten lassen sich folgende biosynthetische Zusammenhänge ableiten: Verknüpft man im Yohimbin-Gerüst mit geöffnetem Ring E (XXXI) eine der beiden von der Ringspaltung herrührenden Kohlenstoff-Seitenketten mit dem basischen Stickstoffatom und



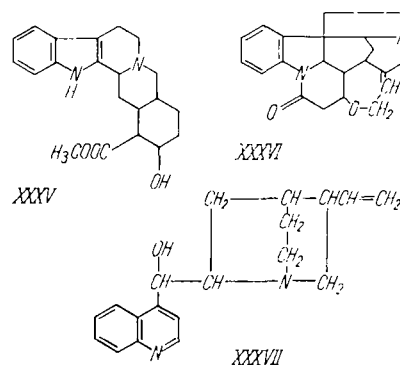
löst gleichzeitig die Bindung einer schon vorher mit dem Stickstoff verbundenen Gruppe, so gelangt man mit erstaunlicher Leichtigkeit zum vollständigen Skelett der Cinchonamin-Molekel (XXXII). Dabei ist zu beachten, daß diese Operationen zu dem allen Hauptalkaloiden der Cinchona-Gruppe eigenen Vinyl-chinuclidin-Bestandteil führen. Tatsächlich gelangen wir durch Öffnen des Indol-Rings (vgl. punktierte Linie in Formel XXXII) und nachfolgendes Schließen zum sechsgliedrigen heterocyclischen Ring zum Cinchonin selber (vgl. XXXII → XXXIII → XXXIV). Diese strukturellen Beziehungen sind viel zu klar und übersichtlich, als daß ihnen keine Bedeutung zukäme. Zweifellos vermittelt uns Cinchonamin wichtige Anhaltspunkte für den Verlauf des Aufbaus der Cinchona-Alkaloide, wie er hier skizziert ist.

⁵⁾ P. Karrer u. P. Enslin, *Helv. chim. Acta* 32, 1390 [1949]; 33, 100 [1950]. M.-M. Janot, R. Goutarel u. V. Prelog, ebenda 34, 1207 [1951].

⁶⁾ R. C. Elderfield u. R. P. Gray, *J. Org. Chem.* 16, 506 [1951]. F. E. Bader, *Helv. chim. Acta* 36, 215 [1953].

⁷⁾ R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog u. W. I. Taylor, ebenda 33, 150 [1950].

Werfen wir noch einmal einen Blick auf die Formeln von Yohimbin (XXXV), Strychnin (XXXVI) und Cinchonin (XXXVII). Noch immer sehen sie recht unterschiedlich

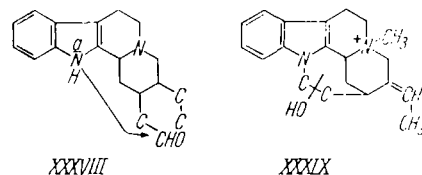


aus und vermitteln beträchtliche Abwandlungen innerhalb desselben Strukturtyps. Dennoch steht es heute außer Zweifel, daß die drei Alkaloide im wesentlichen in der Natur durch Variation der beschriebenen einfachen fundamentalen biogenetischen Reaktionen aufgebaut werden.

Selbstverständlich harren noch viele interessante Probleme einer Lösung. Die genaue Formulierung der Zwischenstufen und ihrer Umsetzungen ebenso wie deren Reihenfolge werden nur durch einschlägige biochemische Experimente aufgeklärt werden können. Ein besonders attraktives Problem bildet die Natur der Leitfaktoren, welche in der einen Pflanzen-Spezies Anstoß zur Produktion eines bestimmten Alkaloids geben, während sie eine andere Pflanzenart unter Verwendung derselben Komponenten zum Aufbau eines verschiedenen Naturstoffs anregen. Doch die wesentlichen Züge des großartigen Plans, nach welchem die Natur arbeitet, sind da, und der organische Chemiker darf in diesem besonderen Falle mit Recht darauf Anspruch erheben, ein faszinierendes Beispiel der Schönheit der Naturordnung enthüllt zu haben.

Verlauf der Ringspaltung in der Alkaloid-Biogenese

Im folgenden sollen noch einige neuere Ergebnisse der Naturstoff-Chemie diskutiert werden, die in Hinsicht auf den Verlauf der Ringspaltung in der Biogenese der Alkaloide von großer Bedeutung sind. Die Kalebassen-Curare-Alkaloide stellen eine außergewöhnlich interessante Gruppe von Verbindungen dar, welche, in großer Zahl vorhanden und zugleich nahe miteinander verwandt, schwer zu isolieren sind und daher in etwas berüchtigtem Rufe stehen. Die enorme Schwierigkeit, genügende Mengen eines ihrer Vertreter zu isolieren, ließ ihre Konstitutionsaufklärung nur langsam vorankommen. Kürzlich waren jedoch Bickel, Schmid und Karrer⁸⁾ erstmals in der Lage, ein nahezu vollständiges Bild von einem dieser Alkaloide zu entwerfen. Es handelt sich dabei um Mavacurin, dessen wahrscheinliche Struktur in Formel XXXIX dargestellt ist.

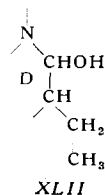
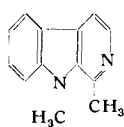
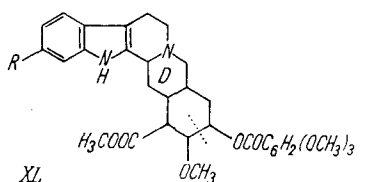


Offenbar gehört Mavacurin zum Yohimbin-Typus, wobei Ring E geöffnet ist. Die Herstellung einer Bindung zwischen der von uns schon in früheren Fällen verwendeten Aldehyd-Gruppe und Na stellt gemäß dem in Formel

⁸⁾ H. Bickel, H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 38, 649 [1955].

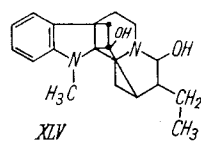
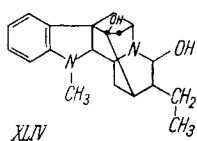
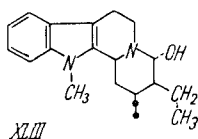
XXXVIII mit einem Pfeil angezeigten Weg eine einfache und natürliche Reaktion dar. Doch sind damit die Aufbaumöglichkeiten nicht erschöpft. Wir dürfen erwarten, daß die Aldehyd-Funktion und die von ihr aktivierte Methylengruppe in einem reaktionsfähigen Zwischenprodukt vom Typus XXXVIII zu weiteren, sogar verwickelteren internen Kondensationen fähig sind. Daß diese Erwartung berechtigt ist, soll am Beispiele des Alkaloids Ajmalin gezeigt werden.

Die Bruttoformel des Ajmalins, $C_{20}H_{26}O_2N_2$, und die Gegenwart zweier Stickstoffatome in der Molekel lassen gleich vermuten, die Verbindung sei unter die Indol-Alkaloide einzuordnen. Diese Vermutung wird bestärkt durch die Tatsache, daß Ajmalin in der Natur zusammen mit den wichtigen Yohimbin-ähnlichen Alkaloiden Reserpin (XL: $R = OCH_3$) und Deserpidin (XL: $R = H$) vorkommt. Die Dehydrierung der Verbindung liefert zudem in guter Ausbeute N-Methyl-harman (XLI). Ajmalin enthält sechs Ringe, und Robinson⁹) konnte in einer glänzenden Untersuchung das Vorhandensein eines Carbinol-amins mit benachbarter Äthyl-Gruppe (XLII) nachweisen. Die Anwesenheit einer Äthyl-Gruppe und ihre relative Lage zum



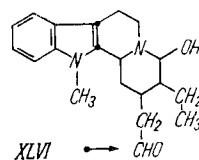
Stickstoffatom weisen sogleich darauf hin, daß wir es hier mit einem Alkaloid zu tun haben, in dessen Biogenese die Ringspaltung einbezogen werden muß.

In Formel XLIII ist das bekannte verallgemeinerte Zwischenprodukt mit geöffnetem Ring E, einer abgesättigten Gruppe auf der rechten Seite der Bruchstelle und einer reaktionsfähigeren, in der Formel durch Punkte markierten zweiatomigen Seitenkette auf der linken Seite dargestellt. Robinson^{9, 10}) nahm an, daß im Verlaufe der Biosynthese des Ajmalins die letzteren beiden Kohlenstoffatome mit Stellen anderswo in der Molekel verknüpft würden unter gleichzeitiger Bildung der benötigten beiden zusätzlichen Ringe. Zunächst stellte er Formel XLIV und vor nicht allzu langer Zeit die beträchtlich modifizierte Strukturformel XLV zur Diskussion. In Wirklichkeit würde der Aufbau beider vorgeschlagener Strukturen Zwischenprodukte

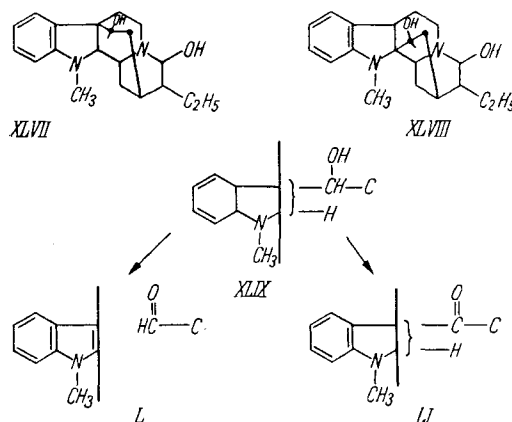


erfordern, die in wesentlichen Teilen von denjenigen abweichen, deren Beteiligung wir für die Fälle abgeleitet haben, in welchen die Ringspaltung in Erscheinung tritt.

Nun scheint aber die Ringöffnung in jedem bisher bekannten Falle auf der einen Seite zu einer Aldehyd-Gruppierung oder ihrem Äquivalent zu führen (vgl. XLVI). Ein Übergang dieses Zwischenprodukts in die von Robinson



vorgeschlagenen Strukturen würde beträchtliche Interpretationsschwierigkeiten bieten. Untersuchen wir einmal, welche einfachen internen Kondensationsmöglichkeiten für die Aldehyd-Gruppe bestehen. Zwei Alternativen müssen in Betracht gezogen werden, nämlich Kondensation entweder mit der α - oder der β -Stellung des Indol-Rings (XLVII bzw. XLVIII). Vor kurzem gelang es uns, durch Oxydationsversuche nachzuweisen, daß einer der beiden resultierenden Strukturzüge (XLIX) tatsächlich in der Ajmalin-Molekel vorliegen muß. Desoxy-ajmalin¹¹) kann nämlich durch Oxydation mit Perjodat — oder besser mit Bleitetraacetat — glatt in eine Verbindung (L) übergeführt werden, die an Stelle des ursprünglichen Dihydro-indol-Kerns einen vollaromatischen Indol-Ring und eine Aldehyd-Gruppe enthält. Dieselbe Reaktion läuft ab, wenn



auch weniger sauber, mit anderen Oxydationsmitteln wie z. B. Chromsäure. Diese aufschlußreiche Umsetzung hat vom mechanistischen Standpunkt aus gemeinsame Züge mit der Umwandlung von Pseudo-strychnin in Strychnon¹²). Ihren Mechanismus brauchen wir hier nicht weiter zu erörtern. Wir wollen lediglich darauf aufmerksam machen, daß sie eindeutig die von uns auf Grund biogenetischer Überlegungen postulierte Teilstruktur beweist. Im weiteren gelang uns im Falle des Desoxy-ajmalins und Desoxy-dihydroajmalins⁹) die Oxydation der sekundären Hydroxyl-Gruppe zum entsprechenden Keton (LI) unter Verwendung des von uns vor einigen Jahren für die Oxydation von basischen Carbinolen entwickelten Kalium-tertiär-butylat-Benzophenon-Reagenses¹³). Das Infrarot-Spektrum dieses Ketons ließ erkennen, daß sich die Carbonyl-Gruppe in einem fünfgliedrigen Ring befindet. Diese Beobachtung und weitere biogenetische Überlegungen erlauben uns, die vollständige Strukturformel für Ajmalin vorzuschlagen.

¹¹) Sir Robert Robinson, ebenda 1955, 285.

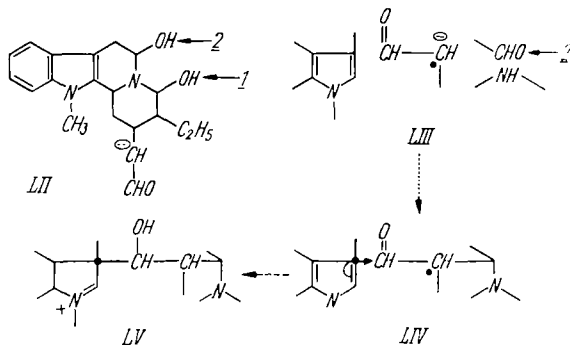
¹²) H. Leuchs, E. Tuschen u. M. Mengelberg, Chem. Ber. 77, 403 [1944]. R. B. Woodward, W. J. Brehm u. A. L. Nelson, J. Amer. chem. Soc. 69, 2250 [1947].

¹³) R. B. Woodward, N. L. Wendler u. F. J. Brutschy, ebenda 67, 1425 [1945].

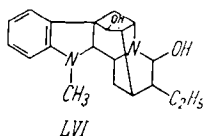
⁹) F. A. L. Anet, (Mrs.) D. Chakravarti, Sir Robert Robinson u. E. Schlittler, J. chem. Soc. [London] 1954, 1242.

¹⁰) F. C. Finch, J. D. Hobson, Sir Robert Robinson u. E. Schlittler, Chem. and Ind. 1955, 653.

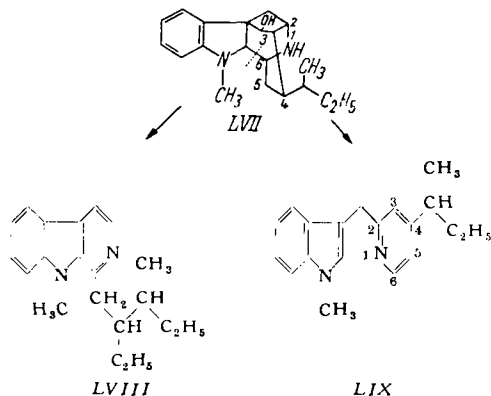
Erwägen wir kurz die nächstliegenden Kombinationsmöglichkeiten der aus der Ringspaltung hervorgegangenen aldehydischen Seitenkette mit anderen Teilen der Molekel. Wir wissen bereits, daß das in Formel LII mit Nummer 1 bezeichnete, an den basischen Stickstoff gebundene Kohlenstoffatom ein Hydroxyl trägt. Es wäre daher kaum verwunderlich, wenn in irgend einer Phase der Ajmalin-Biosynthese eine weitere solche Funktion vorübergehend vorhanden wäre. Die mögliche Lage einer zweiten Carbinol-amin-Gruppe ist mit Nummer zwei markiert. Die Kondensation (LIII \rightarrow LIV) der durch den Aldehyd aktivierten Methylengruppe darf dann als durchaus normal eingeschätzt werden. Wenn man nämlich bedenkt,



daß die Carbinol-amin-Funktion einem Imino-aldehyd gleichgestellt werden kann, wird eine Kondensation dieser Art nurmehr als ein neues Beispiel der biogenetischen Fundamentalreaktion (II) erscheinen, welche, wie wir gesehen haben, eine so umfassend wichtige Rolle beim Aufbau von Alkaloid-Gerüsten spielt. Nachdem die neue Bindung in der angegebenen Weise einmal hergestellt ist, führt die Kondensation der Aldehyd-Gruppe mit der β -Stellung des Indol-Kerns direkt zum hexacyclischen Skelett des Ajmalins (vgl. LIV \rightarrow LV). Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen hat Ajmalin demnach die Struktur LVI.



Die Alkohol-Gruppe in α -Stellung zum Dihydroindol-Kern wird von einem fünfgliedrigen Ring getragen, wie dies unsere Oxydations-Experimente fordern. Eine Bestätigung der Richtigkeit dieser Strukturformel für Ajmalin kam von Ergebnissen, die wir bei der milden Dehydrierung von



Desoxy-dihydro-ajmalin (LVII) erzielen. Die Hauptprodukte der Dehydrierung sind – neben N-Methylharman – ein Harman-Derivat (LVIII) und eine Base (LIX), welche insofern von bedeutendem Interesse ist, als

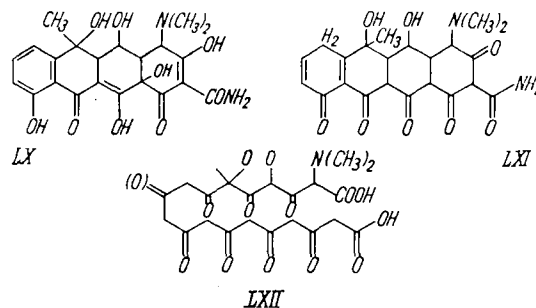
sie, wie aus dem Ultraviolett-Spektrum klar hervorgeht, sowohl ein Indol-System als auch einen damit nichtkonjugierten substituierten Pyridin-Kern besitzt. Die letztere Beobachtung liefert den Beweis dafür, daß im Ajmalin ein sechsgliedriger heterocyclischer Ring vorhanden ist, der gewöhnlich in den Indol-Alkaloiden nicht gefunden wird, jedoch für unsere Formulierung von Belang ist. Seine Atome sind in den Formeln LVII und LIX von eins bis sechs numeriert.

Zweifelloos kann die Frage, welche wir zu Beginn dieser Ausführungen gestellt haben, jetzt eindeutig bejaht werden. Die bloße Untersuchung der Alkaloid-Strukturen und die Anwendung von Fundamental-Prinzipien, welche das Verhalten von organischen Verbindungen bestimmen, verschafft uns die Möglichkeit, umfassende Kenntnisse über die Bildung der Alkaloide in der Natur abzuleiten. Tatsächlich ist die allgemeine Lage nun so gesichert, daß unsere Grundpostulate mit beträchtlichem Erfolg auf die Strukturbestimmungen von einzelnen Alkaloiden angewendet werden können. Es ist erwähnenswert, daß biogenetische Überlegungen Marksteine auf dem Weg zu den endgültigen Strukturformeln von Strychnin und Cinchonamin waren, in ähnlicher Weise wie in dem etwas eingehender besprochenen Falle des Ajmalins. In der Tat können wir jetzt soweit gehen, jede Alkaloid-Struktur, welche mit den hier umrissenen biogenetischen Prinzipien nicht zwanglos vereinbar ist, als verdächtig zu betrachten. Damit soll nicht gemeint sein, die Entwicklungen auf diesem Gebiete seien abgeschlossen. Sicherlich werden neue Prinzipien von allgemeiner Gültigkeit und umfassender Bedeutung in der Zukunft entdeckt werden, sowohl mit Hilfe der deduktiven Methode, welche wir in den vorliegenden Ausführungen betont haben, wie auch durch direktes Experimentieren mit Vitalsystemen.

Zur Biogenese von Pilz-Stoffwechselprodukten

Ähnliche Entwicklungen beginnen sich auch in einem anderen Gebiete unserer chemischen Umwelt abzuzeichnen. Die Stoffwechselprodukte der Pilze, von denen manche dank ihrer antibiotischen Wirksamkeit bekannt sind, scheinen im Gegensatz zu den Alkaloiden eine verwirrende Mannigfaltigkeit von Strukturtypen aufzuweisen. Diese Sachlage wird uns nicht überraschen, wenn wir bedenken, daß die Erforschung dieser Naturstoffgruppe noch in ihren Anfängen steckt. Noch ist bisher keine allgemeingültige Theorie ihrer Biogenese aufgestellt worden. Wir dürfen indessen nicht bezweifeln, daß eine solche gefunden werden wird und bereits ein gewisser Fortschritt möglich ist. Im Verlaufe unserer Arbeit an der Strukturbestimmung des Terramycins (LX)¹⁴⁾ wurde unsere Aufmerksamkeit in diese Richtung gelenkt.

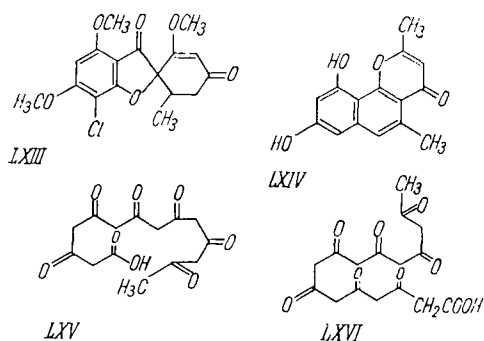
Beim ersten Anblick erscheint die Struktur der Terramycin-Molekel gewiß als äußerst komplex und ohne jede Be-



¹⁴⁾ F. A. Hochstein, C. R. Stephens, L. H. Conover, P. P. Regna, R. Pasternack, P. N. Gordon, F. J. Pilgrim, K. J. Brunings u. R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. 75, 5455 [1953].

ziehung zu uns vertrauten Naturstoffen. Doch bei näherer Betrachtung zeichnen sich bestimmte bedeutungsvolle Struktureinheiten ab. Besonders auffallend ist das ausgedehnte β -Polycarbonyl-System, welches beim hypothetischen Tautomerem (LXI) des Terramycins noch etwas deutlicher hervortritt. Die Gegenwart eines solchen Systems deutet sicher darauf hin, daß Terramycin durch Cyclisation eines offenkettigen Polycarbonyl-Vorläufers entstanden ist. Dieser Vorläufer ist an Hand des von uns willkürlich gewählten Beispiels (LXII) dargestellt. Wir wollen uns dabei an die fast ein halbes Jahrhundert alte Anregung von *Collie*¹⁵⁾ erinnern, wonach viele aromatische und phenolische Naturstoffe durch Cyclisationen gerade solcher Polyessigsäure-Abkömmlinge entstünden. *Collies* kühne Theorie war vielleicht ihrer Zeit zu weit voraus, als daß sie damals ernst genommen worden wäre. Sie wurde aber in den vergangenen Jahren von *Birch*¹⁶⁾ wieder aufgenommen, der durch sorgfältige Abgrenzung ihres Gültigkeitsbereiches und ihre erfolgreiche Anwendung auf strukturelle Probleme wenig Zweifel daran übrig ließ, daß hier wiederum ein allgemeingültiges biogenetisches Prinzip von großer Nützlichkeit aufgedeckt worden ist.

Von der großen Zahl natürlich vorkommender Phenole, Pyrone, Chinone, Flavone und Depside, welche in dieses Schema eingeordnet werden können, wollen wir hier nur Griseofulvin (LXIII) und Eleutherinol (LXIV) hervorheben, deren Bildung durch interne Kondensation der unverzweigten Polyketonsäure-Vorläufer LXV bzw. LXVI

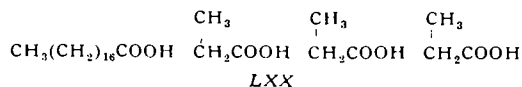
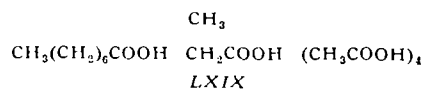
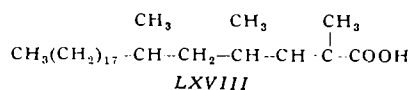
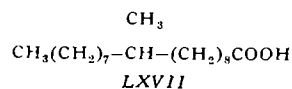


besonders klar ersichtlich ist. Mit Genugtuung soll darauf hingewiesen werden, wie gut diese Gedankengänge mit kürzlich verzeichneten Fortschritten der experimentellen Biochemie übereinstimmen. Damit meinen wir die vortrefflichen Arbeiten von *Lipmann*, *Lynen* und anderen¹⁷⁾, die nachweisen konnten, daß der Aufbau von normalen Fettsäuren in der Natur durch wiederholte Kondensationen von Essigsäure-Einheiten unter Mitwirkung von Coenzym-A verläuft. Im Hinblick auf diese Ergebnisse kann die Biosynthese mancher hochkondensierter aromatischer Naturstoffe als Variante des Fettsäureaufbaues angesehen werden.

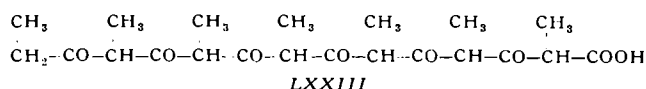
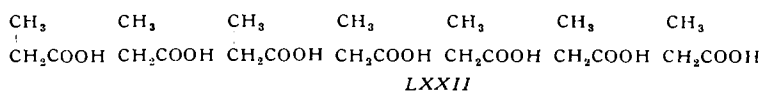
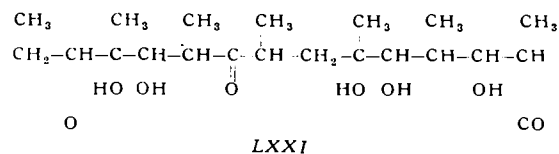
Die erwähnten Beispiele wurden indessen hauptsächlich deshalb aufgeführt, um eine kürzlich aufgetauchte Erweiterung dieser Gedankengänge zu diskutieren. Das natürliche Vorkommen einer Anzahl von langkettigen Fettsäuren mit abzweigenden Methyl-Gruppen ist seit längerem bekannt. Als Beispiele erwähnen wir Tuberculostearinsäure (LXVII)¹⁸⁾ und Mycolipensäure (LXVIII)¹⁹⁾.

¹⁵⁾ J. N. Collie, J. chem. Soc. [London] 91, 1806 [1907].
¹⁶⁾ A. J. Birch u. F. W. Donovan, Australian J. Chem. 6, 361 [1953].
A. J. Birch u. Patricia Elliott, ebenda 6, 369 [1953]. A. J. Birch u. F. W. Donovan, ebenda 6, 373 [1953]. A. J. Birch, Patricia Elliott u. A. R. Penfold, ebenda 7, 169 [1954].
¹⁷⁾ Vgl. G. D. Greville u. H. B. Stewart, Annual Reports 50, 301 [1953].
¹⁸⁾ M. A. Spielman, J. biol. Chemistry 100, 87 [1934]. F. S. Prout, J. Cason u. A. W. Ingersoll, J. Amer. chem. Soc. 70, 298 [1948].
¹⁹⁾ A. S. Bailey, N. Polgar u. Sir Robert Robinson, J. chem. Soc. [London] 1953, 3031.

Die Strukturen dieser Säuren lassen sofort erkennen, daß bestimmte Vitalsysteme eine oder mehrere Propionsäure-Einheiten an Stelle der gewöhnlich verwendeten Essigsäure unterbringen können (vgl. LXIX, bzw. LXX).



Von dieser Beobachtung ist es nicht mehr weit zur Vermutung, es müßten Naturstoffe existieren, welche ihren Ursprung in Polypropionsäure-Vorläufern haben, vollständig analog zu den Verbindungen die aus Polyessigsäuren aufgebaut werden. Und *mirabile dictu*, die Entwicklungen der jüngsten Vergangenheit haben uns eben mit einer solchen Verbindungsklasse beschert. Ihr schönstes Beispiel ist Erythromycin, dessen Kern, wie meine Kollegen von den Lilly-Laboratorien zeigen konnten²⁰⁾, die Struktur (LXXI)



aufweist. Die prachtvoll regelmäßige Anordnung der sieben Methyl-Gruppen läßt keinen Zweifel daran aufkommen, daß sieben Propionsäure-Molekeln am Aufbau dieses Kerns beteiligt sind (vgl. LXXII). Und die Lage der Sauerstoff-Funktionen ist gewiß nicht unvereinbar mit dem Dazwischentreten des hypothetischen Zwischenproduktes (LXXIII). Es ist klar, daß die Abzweigungen der Kette an den alternierenden Kohlenstoffatomen die Aromatisierung, welche den aus Polyessigsäure-Einheiten aufgebauten Verbindungen eigen ist, wirksam verhindern.

Zwei Punkte verdienen noch kurz festgehalten zu werden: Zunächst soll als Hinweis auf die Nützlichkeit der hier diskutierten theoretischen biochemischen Überlegungen betont werden, daß die Struktur des Erythromycin-Kerns in großen Zügen vorausgesagt worden war. Und schließlich möchten wir der Überzeugung Ausdruck verleihen, daß weitere Naturstoffe aufgefunden werden dürfen, deren Biosynthesen lediglich Varianten der hier geschilderten darstellen werden. Bereits zeichnet sich ab, daß Erythromycin nur mehr ein einzelner Vertreter einer großen und wichtigen Gruppe von mikrobiologischen Stoffwechselprodukten ist, von denen hier nur noch Magnamycin²¹⁾,

²⁰⁾ P. F. Wiley, K. Gerzon, E. H. Flynn, M. V. Sigal jr. u. U. C. Quarck, J. Amer. chem. Soc. 77, 3677 [1955].

²¹⁾ R. L. Wagner, F. A. Hochstein, K. Murai, N. Messina u. P. P. Regna, ebenda 75, 4684 [1953].

Pikromycin²²⁾ und Narbomycin²³⁾ erwähnt seien. Die Strukturen dieser Verbindungen sind bis jetzt noch in keinem Falle vollständig aufgeklärt; doch kann bereits an diesem Punkte kaum mehr bezweifelt werden, daß sie, wenigstens teilweise, gemäß dem hier geschilderten Konzept aufgebaut sind. So ist auch hier wiederum zu erkennen, daß die Analyse von Strukturtypen der Naturstoffe wichtige allgemeine Prinzipien der Naturordnung enthüllt und daß diese Prinzipien ihrerseits bei der Lösung von rein chemischen Problemen wertvolle Hilfe leisten können.

²²⁾ H. Brockmann, H.-B. König u. R. Oster, Chem. Ber. 87, 856 [1954]. H. Brockmann u. R. Oster, Naturwissenschaften 42, 155 [1955].

²³⁾ R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, W. Keller, F. Kradolfer, E. Kyburz, L. Neipp, V. Prelog, R. Reusser u. H. Zähler, Helv. chim. Acta 38, 935 [1955].

Überlegungen dieser Art haben nicht Anteil an der Strenge und Präzision der Beweisführung und wissenschaftlichen Leistung der reinen organischen Chemie. Aber ihre Brauchbarkeit steht außer Frage, und wir glauben, daß sie in reichem Maße beides enthüllen: Wahrheit und Schönheit.

I should like to seize this opportunity to express my very warm appreciation of the major contributions of Dr. Karl Schenker to this lecture. Dr. Schenker carried out the investigations on ajmaline described here, and further provided invaluable assistance in the preparation of this lecture for presentation and publication. It is a great pleasure to acknowledge here my debt to him, and to record my pleasure in having been associated with him.

Eingegangen am 2. November 1955 [A 697]

Elektrochemische Vorgänge an metallischen Elektroden

Von Dozent Dr. H. GERISCHER

Max-Planck-Institut für Metallforschung, Stuttgart

Im folgenden wird ein Überblick über unsere heutigen Vorstellungen und Untersuchungsmethoden sowie einige speziellere Ergebnisse und Probleme auf diesem Gebiete der Elektrochemie gegeben, das auf der Hauptversammlung der Deutschen Bunsen-Gesellschaft 1955 in Goslar eingehend diskutiert worden ist.

Theoretische Vorstellungen

Elektrodenreaktionen spielen sich allgemein an der Phasengrenze Metall/Elektrolyt ab. Wir wollen unsere Betrachtungen hier auf wäßrige Elektrolytlösungen beschränken. Der Reaktionsablauf ist verbunden mit dem Durchgang elektrischen Stromes durch die Phasengrenze, d. h. es treten elektrische Ladungsträger (Ionen, besonders Metall-Ionen, oder Elektronen) durch die Phasengrenze hindurch.

Stoßen zwei elektrisch leitende Phasen aneinander, die einen gemeinsamen elektrischen Ladungsträger enthalten, so baut sich an der Phasengrenze stets eine elektrische Doppelschicht auf, da normalerweise dieser gemeinsame Ladungsträger nicht in beiden Phasen mit gleicher chemischer Wechselwirkungskraft festgehalten wird. Deshalb treten Ladungsträger in die Phase ein, in der sie fester gebunden werden, d. h. sie suchen die Phase mit niedrigerem chemischem Potential auf. Damit wird die Elektroneutralität gestört. In der einen Phase entsteht ein Ladungsüberschuß, in der anderen fehlen die entsprechenden Ladungen. An der Phasengrenze entsteht eine elektrische Doppelschicht und der Verlauf des elektrischen Potentials zeigt dort einen Sprung.

Diese Überschußladungen, bzw. der so entstehende Potentialsprung an der Phasengrenze*), bremsen den weiteren Übertritt von Ladungsträgern infolge der elektrostatischen Abstoßung zwischen den gleichsinnig geladenen Partikeln, bis schließlich eine Gleichgewichtsverteilung der Ladungsträger erreicht ist. Es hat sich dann die Gleichgewichts-Potentialdifferenz eingestellt. Solange aber das Elektrodenpotential vom Gleichgewichtswert abweicht, fließt ein Strom durch die Phasengrenze.

Die Gesetze, nach denen dieser Ladungsübergang abläuft, bilden den Kernpunkt der theoretischen Behand-

lung von Elektrodenreaktionen. Im Unterschied zu allen sonstigen heterogenen Reaktionen spielt hier der Verlauf des elektrischen Potentials an der Phasengrenze eine entscheidende Rolle, weshalb eine möglichst genaue Kenntnis der Struktur der elektrischen Doppelschicht nötig ist.

Alle anderen Probleme haben die Elektrodenreaktionen mit den übrigen heterogenen Reaktionen gemeinsam. So spielen die Transportvorgänge zu beiden Seiten der Phasengrenze eine wichtige Rolle und oft enthält die Gesamtreaktion noch mehrere, aufeinanderfolgende chemische Reaktionsschritte. Diese Punkte: Aufbau der elektrischen Doppelschicht, Kinetik des Ladungsüberganges und Aufbau der Bruttoreaktion aus den Teilprozessen, sollen im folgenden genauer betrachtet werden.

Struktur der elektrischen Doppelschicht an der Phasengrenze Metall/Elektrolyt

Elektrische Doppelschicht nach Helmholtz

Die experimentelle Erfahrung, daß die Phasengrenze Metall/Elektrolyt unter bestimmten Bedingungen die Eigenschaften eines elektrostatischen Kondensators hat, wurde schon sehr früh von Helmholtz durch die Vorstellung gedeutet, die man heute als Helmholtzsche elektrische Doppelschicht bezeichnet¹⁾. Nach Helmholtz können wegen der definierten Raumerfüllung eines Ions die Ladungsschwerpunkte auf der Elektrolyt-Seite nicht beliebig nahe an die Metalloberfläche herantreten, sondern müssen stets einen Mindestabstand von der Größe eines Ionenradius einhalten. Wenn nun die überschüssigen Ladungsträger im Elektrolyten in diesem Abstand vor der Phasengrenze angesammelt werden, während auf dem Metall eine entsprechende Oberflächenladung mit entgegengesetztem Vorzeichen entsteht, so hat man das Bild eines

*) Eigentlich muß man auch noch die Ausrichtung vorhandener Dipole oder die Ausbildung von Dipol-Schichten an der Phasengrenze für die Entstehung eines Potentialsprunges berücksichtigen. Davon wollen wir, da es hier nur um das Verständnis für die Kinetik des Ladungsüberganges geht, absehen.

¹⁾ H. V. Helmholtz, Wied. Ann. Physik 7, 337 [1879]; Monatsb. Preuß. Akad. Wiss., Nov. 1881.