

haben ihm den Ehrendoktor verliehen, zahlreiche Akademien und wissenschaftliche Gesellschaften ernannten ihn zum Ehrenmitglied, und die Universität Mexiko verlieh ihm den Professorstitel. Das Vertrauen und die Achtung der Kollegen der ganzen Welt beriefen ihn schließlich zum Präsidenten der Union Internationale de Chimie.

Man würde der Persönlichkeit von *A. Stoll* aber nicht gerecht werden, wollte man nur seine Verdienste in Wissenschaft und Technik hervorheben und nicht auch des Menschen gedenken, dessen Interessen weit über die Grenzen seines Faches hinausgehen. Sie gelten allen wertvollen geistigen und kulturellen Strömungen seiner Zeit. Seine besondere Liebe gilt der bildenden Kunst, und wer das Glück hatte, die von ihm zusammengetragene Sammlung von Meisterwerken der Malerei in seinem Landsitz am Genfer See zu sehen, zu der Gemälde von *Hodler* aus allen Schaffensperioden gehören, in der aber auch *Renoir* und *Cézanne* nicht fehlen, wer den Garten hat bewundern können, den neben Plastiken von Schweizer und Münchener Bildhauern ein so erlesenes Kunstwerk wie *Rodins* St. Jean schmückt, und wer den Hausherrn von der Schönheit aller

dieser Dinge hat sprechen hören, der weiß, wie sehr die Begeisterungsfähigkeit für alles Schöne und Gute zum Bilde seiner Persönlichkeit gehört.

Zum Bild seiner Persönlichkeit gehört aber ebenso seine Güte und Hilfsbereitschaft. So war es für ihn immer eine Freude zu hören, daß die Ergebnisse seiner Arbeit kranken Menschen Heilung brachten. Und seine oft im Stillen geübte Hilfsbereitschaft zeigte sich wohl am schönsten, als *R. Willstätter* München verlassen mußte; es war *A. Stoll*, der dem verehrten Lehrer in Locarno eine ruhige Zuflucht für den Lebensabend verschaffte.

So steht heute an der Spitze der „Union“ ein Mann, der auf den verschiedensten Gebieten, in der Wissenschaft, in der Industrie und im öffentlichen Leben in seltener Weise sich bewährt und ausgezeichnet hat. Seine überragende Persönlichkeit, die Vielseitigkeit seiner Interessen und seine ungebrochene Schaffenskraft lassen ihn noch nicht das verdiente *otium cum dignitate* genießen; sie lassen vielmehr weitere erfolgreiche Arbeit im Dienste der Allgemeinheit erwarten. Mögen ihm dafür noch viele Jahre vergönnt sein!

*C. Schöpf*

## Neues aus der Chemie der Pyrrolizidin-Alkaloide

Von Prof. Dr. R. ADAMS und Dr. M. GIANTURCO

Noyes Chemical Laboratory, University of Illinois, Urbana (Illinois)/USA

Die neuere Chemie der Senecio-Alkaloide Jacobin, Tomentosin, Mikanoidin, Spartiodin und Sceleratin sowie der Crotalaria-Alkaloide Trichodesmin, Juncein und Grantianin wird behandelt. Die Stereochemie an der oder den Doppelbindungen in den Alkaloiden und den entsprechenden Säuren verlangt eine weitere Untersuchung und Klärung. Biogenetische Beziehungen der Necinsäuren werden aufgezeigt.

### Einführung

Die verschiedenen ausgezeichneten Übersichten<sup>1)</sup>, die uns über das Gesamtgebiet der Pyrrolizidin-Alkaloide zur Verfügung stehen, umfassen die wichtigsten Ergebnisse auf diesem Gebiet bis einschließlich 1954. Inzwischen sind weitere bedeutsame Beiträge erschienen und interessante Ergebnisse durch die Anwendung moderner Arbeitsmethoden erzielt worden. So haben sich Papier- und Säulen-Verteilungschromatographie als äußerst nützlich bei der Trennung nahe verwandter Alkaloide und bei deren Identifizierung erwiesen. Die sorgfältige Deutung der IR- und UV-Spektren sowie gewisse Ergebnisse aus Abbau- und Synthesever suchen haben die Konstitutionsaufklärung mehrerer Alkaloide ermöglicht und die Aufstellung wahrscheinlicher Strukturformeln für andere erlaubt.

Dieser Aufsatz berührt das Tatsachenmaterial, das bereits in früheren Übersichten besprochen wurde nur so weit, als es zum Verständnis notwendig ist. Er behandelt die Chemie des Jacobins, Tomentosins, Mikanoidins, Spartiodins und des Sceleratins, die alle aus Senecio-Arten isoliert wurden, sowie der aus Crotalaria-Arten erhältlichen Alkaloide Trichodesmin, Juncein und Grantianin. Es werden weiterhin die strukturellen Beziehungen dieser Alkaloide untereinander und zu den früher bekannt gewordenen Alkaloiden angegeben sowie die allerdings noch spärlichen Beiträge zur Stereochemie dieser Verbin-

dungen und ihrer basischen sowie sauren Bruchstücke besprochen. Schließlich wird eine Theorie über die Biogenese der Necine und der Necinsäuren aufgestellt.

Die neu untersuchten Alkaloide sind, bis auf eine Ausnahme, 11 oder 12 Ringglieder enthaltende cyclische Ester (z. B. III), die sich vom Retronecin (I) oder Platynecin (II) ableiten, und die wegen der gewinkelten Struktur des Pyrrolizidin-Kerns im wesentlichen spannungsfrei sind. Die Necinsäuren aus Senecio-Alkaloiden sind substituierte Adipinsäuren, während die aus Crotalaria-Alkaloiden substituierte Glutarsäure darstellen.

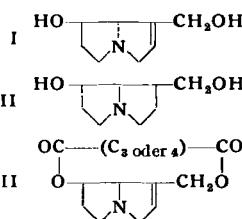
Die Senecio-Alkaloide Jacobin, Tomentosin, Mikanoidin und Spartiodin werden zusammen in einer Gruppe besprochen. Die Chemie des Sceleratins, das anscheinend zum Crotalaria-Typ gehört, soll dagegen im Rahmen der Besprechung der zweiten Alkaloid-Gruppe behandelt werden, die das Trichodesmin, Juncein und Grantianin umfaßt.

### Methoden zur Trennung strukturell verwandter Pyrrolizidin-Alkaloide

Man weiß seit langem, daß viele Pflanzenarten komplizierte Gemische von Pyrrolizidin-Alkaloiden liefern, aber nur in wenigen Fällen gelang es, hieraus die einzelnen Komponenten durch fraktionierte Kristallisation in reinem Zustand zu gewinnen<sup>2)</sup>. Die Adsorptionschromatographie brachte einen Fortschritt, da sie die

<sup>1)</sup> a) J. A. Henry: Plant Alkaloids, 4. Aufl., S. 601, J. u. A. Churchill Ltd., 1949; b) N. J. Leonard: Senecio Alkaloids in „The Alkaloids“ von R. H. F. Manske u. H. L. Holmes, Bd. I, S. 107, Academic Press, New York, 1949; c) R. Adams, Über die Chemie der Senecio-Alkaloide und verwandte Verbindungen, diese Ztschr. 65, 433 [1953]; d) F. L. Warren: The Pyrrolizidine Alkaloids in „Progress in the Chemistry of Organic Natural Products“, Bd. 12, S. 198, Springer Verlag, Wien, 1955.

<sup>2)</sup> H. L. de Waal, Onderstepoort, a) J. Vet. Sci. Animal Ind. 16, 149 [1941]; b) ebenda 12, 155 [1939]. G. Barger u. J. J. Blackie, J. chem. Soc. [London] 1937, 584.



Auftrennung der vier am häufigsten in einer Pflanze zusammen auftretenden Alkaloide in zwei Substanzpaare erlaubte. Diese Methode erwies sich jedoch als zeitraubend und langweilig, wenn man sie zur Trennung der einzelnen Komponenten eines derartigen Paares anwandte<sup>8)</sup>. Es handelt sich bei diesen beiden Paaren von Alkaloiden um

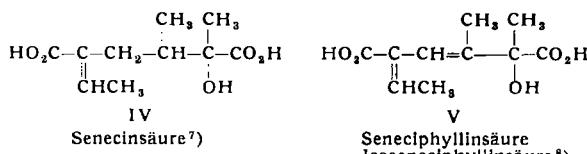
1. Seneciphyllin,  $C_{18}H_{23}O_5N$  ( $R_f = 0,58$ ), und Senecionin,  $C_{18}H_{25}O_5N$  ( $R_f = 0,62$ ).
2. Riddelliin,  $C_{18}H_{23}O_6N$  ( $R_f = 0,40$ ), und Retrorsin,  $C_{18}H_{25}O_6N$  ( $R_f = 0,44$ )<sup>4)</sup>.

Die Verteilungschromatographie ist nun in letzter Zeit das Verfahren der Wahl zur Trennung solcher Alkalioide mit sehr ähnlicher Konstitution geworden, wie z. B. Seneciphyllin und Senecionin, die sich lediglich darin unterscheiden, daß das erste drei, das letztere nur zwei Doppelbindungen enthält. Die Papierchromatographie hat sich als äußerst wertvoll zur schnellen Ermittlung der Reinheit des jeweils vorliegenden Alkaloid-Materials erwiesen<sup>4,5)</sup>. Weiterhin hat man durch Vergleich der untereinander sehr ähnlichen IR-Spektren vieler Pyrrolizidin-Alkalioide ein paar Banden mit guter Intensität im kurzweligen Gebiet gefunden, die für einige der Alkalioide charakteristisch sind, und die den Nachweis geringer Verunreinigungen in einem Präparat mit Sicherheit gestatten. So zeigt z. B. das Seneciphyllin eine besondere Bande bei  $902\text{ cm}^{-1}$  (stark) und eine zweite bei  $992\text{ cm}^{-1}$  (mittel). Beim Senecionin und seinen Stereoisomeren findet man eine Bande bei  $757\text{ cm}^{-1}$  (mittel), während Riddelliin und Retrorsin charakteristische Banden mittlerer Intensität bei  $1055$  bzw.  $1120\text{ cm}^{-1}$  besitzen.

Die kombinierte Verwendung von Papier- und Säulen-Verteilungschromatographie sowie Spektralanalyse hat die rasche Ermittlung der Zusammensetzung verschiedener Alkaloid-Gemische ermöglicht, von denen einige als einheitliche Substanzen beschrieben worden waren.

Durch Adsorptions-Chromatographie hat man gezeigt, daß die Alkalioide aus *Senecio douglasii*, *S. carthamoides* und *S. eremophilus* Mischungen von zwei oder mehr der vier Alkalioide Senecionin, Seneciphyllin, Retrorsin und Riddelliin darstellen. Aus IR-Untersuchungen leitete man ab, daß die Alkalioide aus *Senecio ampullaceus*, *parksii* und *vulgaris* ähnliche Gemische sind. Durch Verteilungschromatographie hat man die Alkaloid-Gemische aus einigen anderen Senecio-Arten in ihre Komponenten getrennt. So erhielt<sup>4,5,6)</sup> man aus den Rohalkaloiden von *Senecio fremontii*, *Erectites hieracifolia* und *Senecio pterophorus* Senecionin und Seneciphyllin, aus *Senecio brasiliensis*<sup>9)</sup> Senecionin, Seneciphyllin und Jacobin, während aus *Senecio ambrosioides*<sup>6)</sup> Senecionin, Seneciphyllin und Retrorsin isoliert wurden.

Da die sauren Bruchstücke der neu untersuchten Alkalioide mit den Necinsäuren aus den vier häufigsten Senecio-Alkaloiden nahe verwandt sind, sollen hier die Konstitutionsformeln dieser vier Säuren (IV bis VII), ohne aller-



<sup>7)</sup> R. Adams u. T. R. Govindachari, J. Amer. chem. Soc. 71, 1180, 1956 [1949].

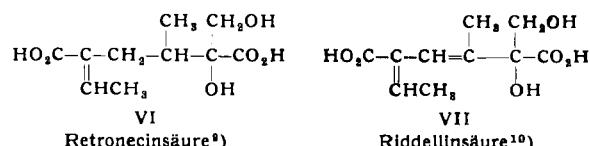
<sup>8)</sup> Über die zur Bestimmung der  $R_f$ -Werte verwendeten Lösungsmittel und Bedingungen vgl. R. Adams u. M. Gianturco, J. Amer. chem. Soc. 78, 398 [1956].

<sup>9)</sup> C. C. J. Culverwell u. L. W. Smith, Chem. & Ind. 1954, 1386.

<sup>10)</sup> R. Adams u. M. Gianturco, Senecio-Alkalioide. J. Amer. chem. Soc. 78, 5315 [1956].

<sup>11)</sup> M. Kropman u. F. L. Warren, J. chem. Soc. [London] 1949, 2852; ebenda 1950, 700.

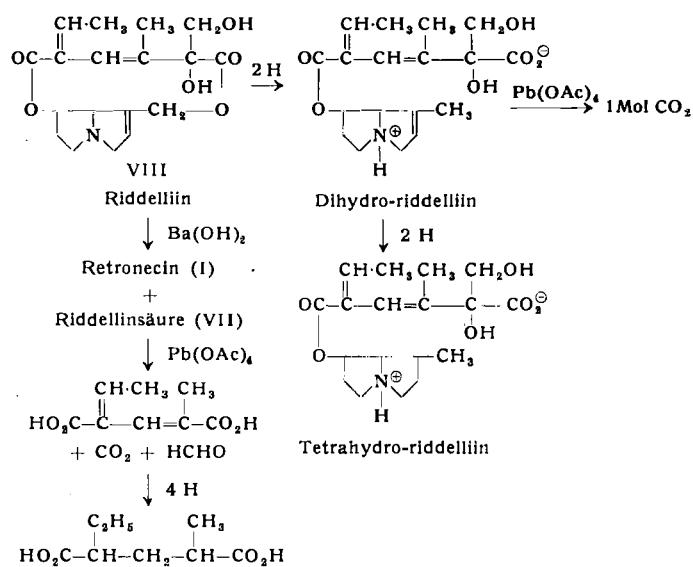
<sup>12)</sup> R. Adams, T. R. Govindachari, J. M. Looker u. T. D. Edwards, Jr., J. Amer. chem. Soc. 74, 700 [1952].



dings auf die Konfiguration um die CC-Doppelbindung oder an asymmetrischen C-Atomen einzugehen, aufgeführt werden.

### Senecio-Alkalioide

Der Abbau der Senecio-Alkalioide wird gewöhnlich durch Verseifung oder durch eine hydrierende Spaltung erreicht. Die Verwendung von Alkali bei der Verseifung bewirkt zwar keine Veränderung des Necins, kann aber — ohne die Konfiguration an den asymmetrischen C-Atomen zu berühren — einen Wechsel in der geometrischen Anordnung um die CC-Doppelbindung der Necinsäuren verursachen. Bei der Hydrogenolyse entstehen im allgemeinen Aminosäuren, die bei der Oxydation mit Bleitetraacetat die äquimolare Menge Kohlendioxyd liefern. Mit Hilfe der letztgenannten Reaktion kann man die Anwesenheit einer  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäure-Gruppierung im reduzierten Alkaloid nachweisen und außerdem die eine Carboxyl-Gruppe der Necinsäure besonders erfassen, die mit dem Allylhydroxyl des Necins verestert ist. Diese Umwandlungen, die bereits in den beiden letzten Literaturübersichten beschrieben sind, werden nachstehend am Beispiel des Riddelliins formuliert:



### Jacobin

Das Jacobin, das aus verschiedenen Senecio-Arten isoliert wurde<sup>11)</sup>, liefert bei der alkalischen Hydrolyse Retronecin und Jaconeinsäure  $C_{10}H_{16}O_6$ . Die gleiche Säure wird auch neben einem anderen Necin bei der Hydrolyse des aus *Senecio othonnae*<sup>12)</sup> und *Senecio renardi*<sup>13)</sup> erhaltenen Otosenins sowie des im *Senecio tomentosus* neben Senecionin vorkommenden Alkaloids Tomentosin erhalten<sup>14)</sup>.

<sup>11)</sup> S. M. H. Christie, M. Kropman, L. Novellie u. F. L. Warren, J. chem. Soc. [London] 1949, 1703; S. M. H. Christie, M. Kropman, E. C. Liesegang u. F. L. Warren, ebenda 1949, 1700.

<sup>12)</sup> R. Adams u. B. L. Van Duuren, J. Amer. chem. Soc. 75, 4638 [1953].

<sup>13)</sup> R. H. F. Manske, Canad. J. Research 15, 651 [1931]; G. Barger u. J. J. Blackie, J. chem. Soc. [London] 1937, 584; T. R. Hosking u. C. W. Brandt, New Zealand J. Sci. Technol. 17, 638 [1936].

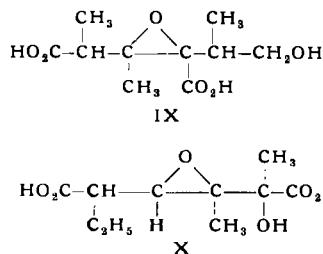
<sup>14)</sup> Zhdanovich u. G. P. Menshikov, J. Gen. Chem. USSR 11, 835 [1941].

<sup>15)</sup> A. V. Danilova u. R. A. Korovalova, ebenda 20, 1921 [1950].

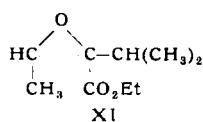
<sup>16)</sup> R. Adams, M. Gianturco u. B. L. Van Duuren, J. Amer. chem. Soc. 78, 3513 [1956].

Die Jaconecinsäure<sup>14, 15)</sup> ist zweibasisch. Sie gibt eine Farreaktion mit Eisen(III)-chlorid, ein Hinweis auf das Vorliegen einer  $\alpha$ -Hydroxy-carbonsäure, was durch die Bildung der 1 molaren Menge Kohlendioxyd bei der Oxydation der Säure mit Bleitetraacetat bewiesen wurde. Sie enthält drei C-Methyl-Gruppen und bildet ein Monoacetyl-Derivat. Außerdem reagiert sie nicht mit Perjodsäure, was das Vorliegen einer 1,2-Glykol-Gruppierung ausschließt, und sie läßt sich nicht katalytisch hydrieren, was auf die Abwesenheit einer CC-Doppelbindung in der Moleköl hindeutet.

Das IR-Spektrum der Säure bestätigt einerseits die Abwesenheit einer CC-Doppelbindung in der Moleköl dieser Verbindung, zum anderen verrät es das Vorliegen eines alkoholischen Hydroxyls ( $3270\text{ cm}^{-1}$ ), von C-Methyl-Gruppen, einer Äthylenoxyd-Gruppierung<sup>16)</sup> ( $878, 1153, 1213, 1266\text{ cm}^{-1}$ ) sowie von zwei Carbonsäure-Carbonylgruppen bei  $1730$  und  $1685\text{ cm}^{-1}$ . Die letzte Bande entspricht der CO-Valenzschwingung einer  $\alpha$ -Hydroxy-carbonsäure. Bradbury<sup>15)</sup> hat die Konstitution IX, Adams, Gianturco und Van Duuren<sup>14)</sup> haben dagegen die Konstitution X für die Jaconecinsäure vorgeschlagen.



Eine Substanz der Formel IX sollte jedoch leicht ein Lacton bilden oder schon als solches auftreten, und sie sollte weder eine Eisen(III)-chlorid-Reaktion noch eine Moleköl Kohlendioxyd bei der Einwirkung von Bleitetraacetat liefern, zwei Reaktionen, die beide für  $\alpha$ -Hydroxyäuren charakteristisch sind. Um diese Umsetzungen mit Formel IX vereinbar zu können, muß man annehmen, daß der Äthylenoxyd-Ring sehr leicht unter Ausbildung einer  $\alpha$ -Hydroxy-carbonsäure geöffnet werden kann, was im Widerspruch zur Beständigkeit der Jaconecinsäure sogar gegenüber kochender wäßriger Salzsäure oder Alkali steht. Der Äthylenoxyd-Ring in der Verbindung XI, die ziemlich ähnlich wie IX gebaut ist, wird außerdem von Methanol bei Anwesenheit von



wenig Schwefelsäure leicht aufgespalten. Die Äthylenoxyd-Gruppen in Glycidäuren werden gewöhnlich leicht zu Glykolen hydrolysiert und gehen mit Acetanhydrid in die entsprechenden Diacetyl-Verbindungen über. Demnach sollte eine Substanz der Konstitution IX ein Tri- und nicht ein Mono-acetyl-Derivat geben. Außerdem werden Glycidäuren mit Alkali zu Kohlendioxyd und Carbonyl-Verbindungen abgebaut<sup>17)</sup>. Man kann also von einer Substanz der Formel IX nicht erwarten, daß sie unter den Bedingungen der alkalischen Hydrolyse, die man zum Abbau der Alkaloide verwendet, beständig ist. Es gibt jedoch Epoxyde, die keine Glycidäuren sind, und die sowohl gegen Säure und Alkali als auch gegen Acetanhydrid extrem beständig sind<sup>18)</sup>.

Die Konstitutionsformel X wird allen diesen experimentellen Befunden gerecht\*). Zudem besitzt sie das gleiche Kohlenstoffgerüst, das man auch in den vier hauptsächlich

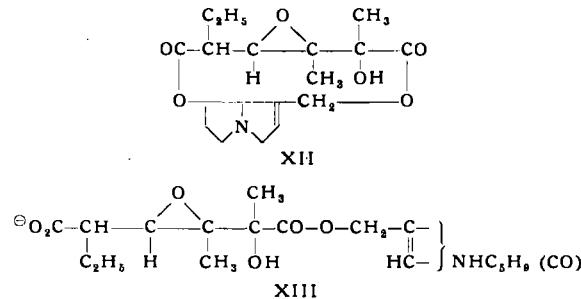
<sup>16)</sup> R. B. Bradbury, Chem. a. Ind. 1954, 1021. R. B. Bradbury und J. B. Willis, Austral. J. Chem. 9, 258 [1956].

<sup>17)</sup> Nach Bradbury deutet die Anwesenheit dieser Banden auf das Vorliegen einer Äthylenoxyd-Gruppierung in der Moleköl. Es ist bemerkenswert, daß die Jaconecinsäure die einzige der vielen im Laboratorium der University of Illinois untersuchten Senecio-Säuren ist, die alle diese 4 Banden besitzt.

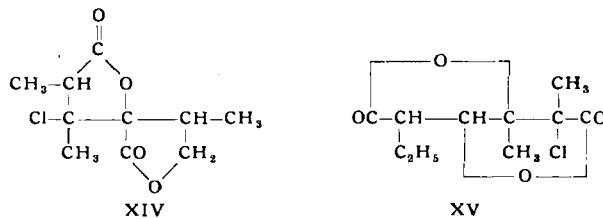
<sup>18)</sup> N. G. Durzens, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 141, 767 [1905]. L. J. Dry, M. J. Koekemoer u. F. L. Warren, J. chem. Soc. [London] 1955, 59; C. Doree u. A. C. Pepper, ebenda 1942, 477.

\* Den Beitrag, den Bradbury und Willis<sup>16)</sup> im Austral. J. Chem. veröffentlichten, erhielten wir erst, nachdem dieser Aufsatz bereits im Satz war. Er enthält eine Beschreibung zusätzlicher Experimente an Jacobin und anderen Alkaloiden aus *Senecio jacobaea*. Die Ergebnisse der neuen Untersuchungen über

vorkommenden Necinsäuren fand: Es ist ein Epoxid der Dihydro-isoseneciphyllinsäure. Das Jacobin selbst, das nach dem IR-Spektrum ein Diester ist, kann demzufolge durch die Formel XII<sup>14)</sup> wiedergegeben werden. Das Tomentosin, das im IR-Spektrum und in seiner Löslichkeit die Eigenschaften einer Aminosäure besitzt, ist ein Monoester der Jaconecinsäure mit einer Base unbekannter Konstitution. Es enthält, wie aus den Hydrierungsversuchen hervorgeht, eine Allylalkohol-Gruppierung und wahrscheinlich auch ein Keto-carbonyl in einem Fünfring, wie man dem IR-Spektrum entnehmen kann. Für dieses Alkaloid wurde die Teilstruktur XIII vorgeschlagen<sup>14)</sup>.



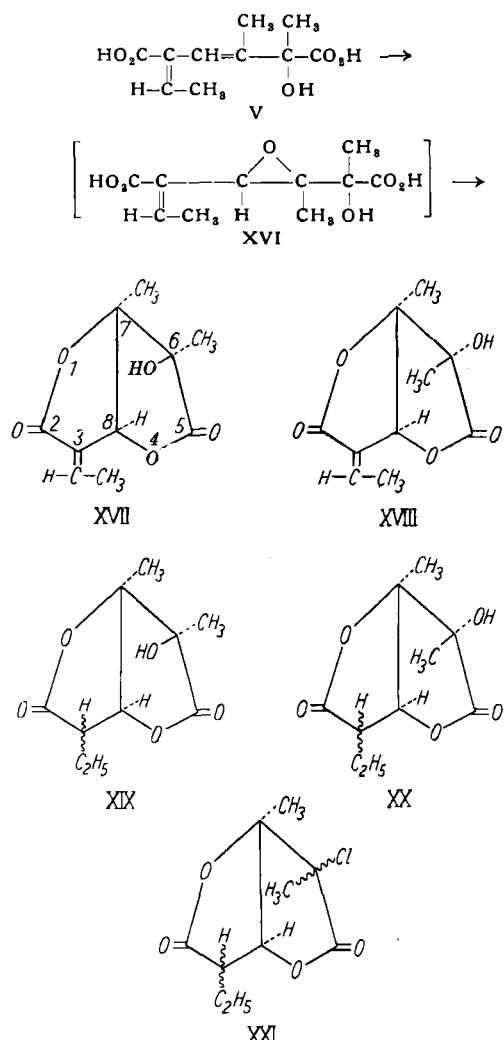
Der Abbau von Otosenin, Jacobin oder Tomentosin mit Salzsäure führt zu einer Chlor-haltigen Substanz der Formel  $C_{10}H_{13}O_4Cl$ . Diese Verbindung reagiert neutral, verbraucht aber zwei Äquivalente Alkali, wobei sie in Jaconecinsäure verwandelt wird, und enthält weder aktive Wasserstoff-Atome noch CC-Doppelbindungen. Ihr IR-Spektrum zeigt die Abwesenheit von Hydroxyl- und freien Carbonsäure-Carbonylgruppen an; die beobachtete Carbonyl-Bande bei  $1785\text{ cm}^{-1}$  kann einem  $\gamma$ -Lacton zugeordnet werden. Bradbury<sup>15)</sup> schlug für diese Verbindung die Formel XIV, Adams, Gianturco und Van Duuren<sup>14)</sup> dagegen Formel XV vor, die sich von der Konstitution X für die Jaconecinsäure ableitet.



Die vorgeschlagene Strukturformel XV wurde experimentell durch eine Untersuchung des Verlaufs der Oxydation von Isoseneciphyllinsäure (V) gestützt. Diese Säure wird von Perbenzoësäure, wahrscheinlich über ein intermediär gebildetes Äthylenoxyd (XVI), in ein Gemisch von Di-lactonen verwandelt, die in eine einheitliche Substanz (XVII) und in ein hauptsächlich aus der Verbindung XVIII bestehendes Stereoisomerengemisch getrennt wurden. Die katalytische Hydrierung von XVII ergab zwei Substanzen — wahrscheinlich Diastereoisomere, die sich in

Jacobin und Jaconecinsäure können den von uns vorgeschlagenen Strukturen für das Alkaloid und seine Hydrolyse-Produkte zugeordnet werden. Nur zweierlei sei zu den Ergebnissen dieser Veröffentlichung bemerkt: Die Annahme von Bradbury und Willis, wonach Jaconecinsäure eine primäre Alkohol-Gruppe enthält, da sie bei  $1069\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum eine starke Absorptionsbande zeigt, ist ungerechtfertigt. In den Laboratorien der University of Illinois ist gefunden worden, daß viele nicht-prämiäre Alkohole und in der Tat viele tertiäre  $\alpha$ -Hydroxsäuren gesicherter Konstitution eine starke Absorption in ihrem IR-Spektrum an dieser Stelle besitzen. Die Autoren bezweifeln die von Adams und Mitarbeitern vorgeschlagene Struktur für Seneciphyllin-Säure ( $\alpha$ -Longinecin-Säure) auf Grund der C-Methyl-Bestimmung. Der gefundene Wert von 2,2 C-Methyl-Gruppen, der offensichtlich derselbe ist wie der, den Bradbury und Willis gefunden haben, zeigt nach unseren Erfahrungen drei und nicht zwei C-Methyl-Gruppen an. In ihrer Veröffentlichung<sup>18)</sup> werden auch Jaconin und Jacolin beschrieben, und zwar als das Chlorhydrin und Glykol des Epoxids Jacobin. Schließlich werden Spektren und Hydrolyse-Ergebnisse von Jacozin mitgeteilt.

der Konfiguration am C-Atom 3 unterscheiden (XIX) — die beide nicht mit Thionylchlorid reagierten. Die Hydrierung von XVIII ergab dagegen ein Stereoisomerengemisch (XX), das bei der Einwirkung von Thionylchlorid wieder ein Diastereomerengemisch (XXI) der Zusammensetzung  $C_{10}H_{18}O_4Cl$  lieferte. Das letztgenannte Präparat zeigte nun ein sehr ähnliches IR-Absorptionsspektrum, wie die aus den Alkaloiden und Salzsäure erhaltene Chlorhaltige Verbindung der gleichen Zusammensetzung.



### Mikanoidin

Das aus *Senecio mikanoides* (Walp) Otto isolierte Mikanoidin wird als amorphes Alkaloid beschrieben<sup>19)</sup>. Bei der Hydrolyse liefert es das als Pikrat charakterisierte Mikanecin, das sich als Pikrat identisch mit Platynecin-pikrat<sup>20)</sup> erwies, und eine Säure  $C_{10}H_{14}O_4$ , die sog. Mikanecinsäure. Die IR-Spektren dieser Säure und ihres Dimethylesters zeigen das Vorliegen von 2 konjugierten Carboxyl- bzw. Carbomethoxy-Gruppen (1690 und 1680  $\text{cm}^{-1}$  (Nujol-Emulsion) für die Säure; 1735, 1730  $\text{cm}^{-1}$  und bes. 1260  $\text{cm}^{-1}$  (sehr stark) für den Ester (Chloroform)), zwei oder mehr CC-Doppelbindungen (1650  $\text{cm}^{-1}$  (stark) und 1638  $\text{cm}^{-1}$  (Schulter)) und C-Methyl-Gruppen. Quantitative Hydrierungsversuche weisen auf die Anwesenheit von drei CC-Doppelbindungen in der Molekel.

Das UV-Absorptionsspektrum der Mikanecinsäure zeigt lediglich ein Absorptionsmaximum bei 216  $\mu\mu$  (95% Alkohol), das für  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäuren charak-

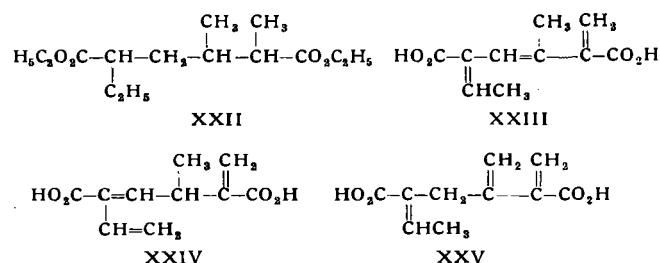
<sup>19)</sup> R. H. F. Manske, Canad. J. Research 14 B, 6 [1936].

<sup>20)</sup> R. Adams u. M. Gianturco, Senecio-Alkaloids: Mikanidine, the Alkaloid of Senecio Mikanoides, J. Amer. chem. Soc. 78 [1956].

teristisch ist und die Anwesenheit eines mit einer Carbonylgruppe völlig konjugierten 1,3-Dien-Systems, wie es in der Sorbinsäure vorliegt, ausschließt. Beim Übergang der Crotonsäure zur Sorbinsäure findet man nämlich eine Verschiebung der UV-Absorptions-Maxima von etwa 210 auf 260  $\mu\mu$ .

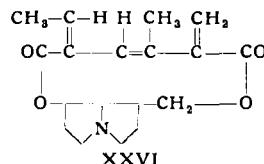
Diese Tatsachen lassen es glaubhaft erscheinen, daß die Mikanecinsäure der Isosenecephyllinsäure,  $C_{10}H_{14}O_5$ , nahe verwandt ist, und daß sie tatsächlich eine dehydratierte Isosenecephyllin- oder Seneciphyllinsäure sein kann.

Die Übereinstimmung des Grundgerüsts der Mikanecinsäure mit dem der Senecio-Necinsäuren ergab sich aus einem Vergleich der IR-Spektren von Hexahydromikanecinsäure-diäthylester und synthetischem 2,3-Dimethyl-5-carbäthoxy-heptansäureäthylester (XXII)<sup>20)</sup>. Die drei CC-Doppelbindungen können nur in dieses Grundgerüst in drei Kombinationen (XXIII, XXIV, XXV) eingefügt werden, die alle mit den oben erwähnten IR- und UV-spektroskopischen Daten im Einklang stehen.



Die Abwesenheit einer für die  $\text{CH}_2=\text{CHR}$ -Gruppierung charakteristischen Bande bei 995–985  $\text{cm}^{-1}$  im IR-Spektrum der Mikanecinsäure schließt die Konstitution XXIV aus. Damit steht im Einklang, daß das IR-Spektrum der Mikanecinsäure eine der CH-Wagging-Schwingung der  $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{CHR}_3$ -Gruppierung zugeordnete Bande bei 835  $\text{cm}^{-1}$  zeigt und auch eine sehr starke, scharfe Bande bei 920  $\text{cm}^{-1}$  (Oberschwingung bei 1840  $\text{cm}^{-1}$ ) besitzt. Die letzte ist von der breiten Bande bei 960  $\text{cm}^{-1}$ , die der Hydroxyl-Deformationsschwingung der Carboxyl-Gruppe entspricht, verschieden. Im IR-Spektrum des Mikanecinsäure-methylesters erscheint diese Bande bei 925  $\text{cm}^{-1}$  (Oberschwingung bei 1850  $\text{cm}^{-1}$ ). Für die CH-Wagging-Schwingung einer  $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{CH}_2$ -Gruppierung wird in der Literatur eine starke Bande bei 895–885  $\text{cm}^{-1}$  angegeben (Oberschwingung mittlerer Intensität bei 1800–1700  $\text{cm}^{-1}$ ). Wenn die Methylen-Gruppe jedoch außerdem mit einer Carboxyl- oder Cyano-Gruppe konjugiert ist, so erfolgt die Absorption bei höheren Wellenzahlen; im Methacrylsäure-methylester und im  $\alpha$ -Äthyl-acrylnitril findet sich die der CH-Wagging-Schwingung entsprechende Bande bei 935  $\text{cm}^{-1}$  (Oberschwingung bei 1870  $\text{cm}^{-1}$ ) und in der Methacrylsäure bei 950  $\text{cm}^{-1}$  (Oberschwingung bei 1900  $\text{cm}^{-1}$ ). Die IR-spektroskopischen Daten stehen demnach mit den Konstitutionsformeln XXIII oder XXV für die Mikanecinsäure im Einklang. Wegen der Leichtigkeit, mit der man die Umwandlung einer Verbindung der Formel XXV in XXIII unter den Bedingungen der alkalischen Hydrolyse des Alkaloids erwarten muß, erscheint die Konstitution XXIII für die Mikanecinsäure jedoch als die wahrscheinlichste.

Wenn man annimmt, daß sich das Mikanoidin vom Seneciphyllin durch eine Wasserabspaltung in der sauren und eine Reduktion in der basischen Hälfte der Molekel ableitet, so gibt Formel XXVI die wahrscheinlichste Konstitution des Alkaloids wieder.



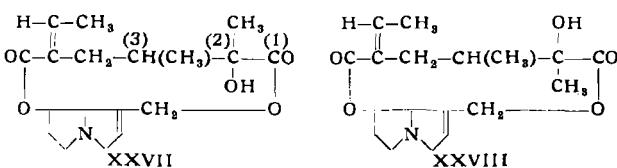
## Spartiodin

Die Gesamtalkaloide aus *Senecio spartioides* lassen sich in drei Komponenten auftrennen: Senecionin, Seneciphyllin und sein Isomeres, das Spartiodin<sup>21)</sup>, alle Retronecin-Derivate. Das IR-Spektrum von Spartiodin<sup>22)</sup> zeigt zwei Ester-Carbonyl-Gruppen zugehörige Banden, nämlich eine nichtkonjugierte ( $1742\text{ cm}^{-1}$ ) und eine konjugierte ( $1710\text{ cm}^{-1}$ ) sowie eine starke Bande für eine CC-Doppelbindung ( $1655\text{ cm}^{-1}$ ). Die Anwesenheit einer alkoholischen Hydroxyl-Gruppe wird durch das Auftreten einer Bande bei  $3500\text{ cm}^{-1}$  nachgewiesen, die man bei der Aufnahme des Alkaloids in Chloroform-Lösung beobachtete.

Quantitative Hydrierungsversuche zeigten die Anwesenheit von drei CC-Doppelbindungen in der Molekel; es wurde hierbei unter Ausbildung einer Aminosäure die 4-molare Menge Wasserstoff aufgenommen. Das IR-Spektrum dieser Aminosäure enthält die Banden einer Carboxyl-Gruppe (Zwitterion) ( $1580\text{ cm}^{-1}$ ), einer Salzbindung ( $2340\text{ cm}^{-1}$ ) und eines nichtkonjugierten Estercarbonyls ( $1730\text{ cm}^{-1}$ ). Die Hydrierung verläuft offensichtlich nach den auch bei den anderen *Senecio*-Alkaloiden gültigen Regeln; die hydrierende Spaltung der Ester-Bindung an der primären Allylalkohol-Gruppierung des Retronecins geschieht vor der Reduktion der CC-Doppelbindungen.

Ein Vergleich der IR-Spektren des Seneciphyllins und Spartiodins mit denen von Senecionin und seinem Stereoisomeren Integerrimin sowie Usaramoensin gestattete die Aufstellung einer Strukturformel für das Spartiodin. Außerdem ermöglichte er gewisse Schlußfolgerungen über die geometrische Konfiguration an der mit dem Estercarbonyl konjugierten CC-Doppelbindung sowie auch über die Epimerieverhältnisse am asymmetrischen C-Atom 2 in allen fünf Alkaloiden.

Wie man aus den UV-Spektren<sup>23)</sup> festgestellt hat, besitzen Integerrimin und sein Stereoisomeres Usaramoensin an der CC-Doppelbindung die gleiche Konfiguration (wahrscheinlich trans) und unterscheiden sich nur in der Konfiguration des asymmetrischen C-Atoms 2. Die Konfiguration dieses C-Atoms 2 im Integerrimin geht daraus hervor, daß das saure Spaltstück dieses Alkaloids, die Integerrinecinsäure und das zugehörige Lacton leicht ineinander überführbar sind. Da außerdem kein Konfigurationswechsel am C-Atom 2 bei der alkalischen Hydrolyse der Alkalide zu erwarten ist, kann das Usaramoensin durch die Projektionsformel XXVIII wiedergegeben werden.



Die Konfiguration am C-Atom 3 wird in den Formeln nicht wiedergegeben. Sie ist im Integerrimin, Usaramoensin und Senecionin die gleiche, da alle diese Alkalide das gleiche Integerrinecinsäure-lacton liefern, man kennt jedoch ihre Beziehung zur Konfiguration des C-Atoms 2 nicht.

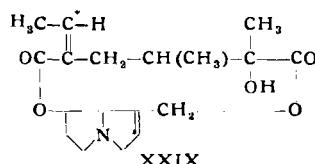
Die in Nujol-Emulsion aufgenommenen IR-Spektren von Integerrimin und Usaramoensin sind sehr ähnlich; die Carbonyl-Banden sind jedoch im ersten scharf, was auf die Abwesenheit, im letzteren dagegen breit, was auf das Vorliegen einer Wasserstoff-Brücke schließen läßt. Dies

<sup>21)</sup> R. H. F. Manske, Canad. J. Research 17 B, 1 [1939].  
<sup>22)</sup> R. Adams u. M. Gianturco, *Senecio Alkaloids: Spartiodine, the Alkaloid from Senecio Spartoides. Stereochemical relationship to other Senecio Alkaloids*, J. Amer. chem. Soc. 78 [1956].  
<sup>23)</sup> R. Adams u. B. L. Van Duuren, ebenda 75, 4631 [1953].

steht mit den vorgeschlagenen Konstitutionsformeln im Einklang: Wenn man im Modell die dichtest mögliche Anordnung für das Usaramoensin (XXVIII) aufbaut, so befindet sich die Hydroxyl-Gruppe in einer räumlichen Lage, die die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoff-Brücke erlaubt; beim Modell des Integerrimins (XXVII) ist dies nicht der Fall.

Wie man aus den UV-Spektren ermittelte, unterscheiden sich die aus den jeweiligen Alkaloiden durch Hydrolyse erhältlichen Usaramoensin- und Integerrinecinsäure in ihrer Konfiguration an der CC-Doppelbindung. Auf Grund eines Vergleichs ihrer Spektren mit denen der Angelica- und Tiglinsäure hatte man ihnen zuerst cis- bzw. trans-Konfiguration zugeordnet<sup>24)</sup>. Cason und Kalm<sup>24)</sup> haben jedoch kürzlich die Frage nach der Gültigkeit einer solchen Konfigurationszuordnung für  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäuren mit sperrigen  $\alpha$ -ständigen Substituenten aufgeworfen, da in diesen Verbindungen die cis-Form die sterisch weniger gehinderte, d.h. ebenere, sei und deshalb einen höheren Extinktionskoeffizienten als die entsprechende trans-Form haben müsse. Dies würde die Verhältnisse im Modellsubstanzenpaar Angelica- und Tiglinsäure, wo der  $\alpha$ -Substituent eine kleine Gruppe ist, umkehren. Die Argumente von Cason und Kalm sind wahrscheinlich nicht auf die Alkalide anwendbar, bei denen die Wechselwirkung mit den  $\beta$ -Methyl-Gruppen durch die Ringstruktur verhindert wird, aber sie könnten für die entsprechenden sauren Spaltstücke gelten. Unter dieser Annahme würde die Usaramoensin- und Integerrinecinsäure an der CC-Doppelbindung trans- bzw. cis-konfiguriert sein. Dies steht auch mit der Tatsache im Einklang, daß die Usaramoensinsäure aus dem Alkaloid unter milden, die Integerrinecinsäure dagegen unter drastischen Verseifungsbedingungen erhalten wurde, die eher geeignet sind, ein weniger stabiles Isomeres in das stabilere umzuwandeln.

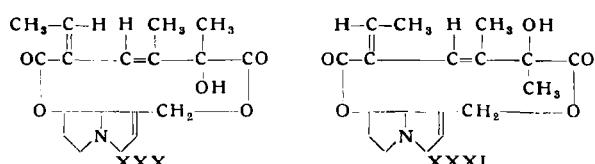
Die UV- und IR-Spektren des Senecionins zeigen, daß sich in ihm die Konfiguration an der CC-Doppelbindung (wahrscheinlich cis) von der im Integerrinecin und Usaramoensin unterscheidet. Die Konfiguration am asymmetrischen C-Atom 2 des Senecionins läßt sich auf Grund eines Vergleichs der Konfiguration der Reaktionsprodukte einer wäßrig-alkalischen Verseifung von Usaramoensin und Senecionin angeben. Da, wie man an Hand der UV-Spektren feststellte, die Senecinsäure die gleiche Konfiguration an der CC-Doppelbindung wie die Usaramoensinsäure<sup>23, 25)</sup> besitzt, und da die Konfiguration am C-Atom 3, wie aus der Bildung des gleichen Integerrinecinsäure-lactons aus beiden Säuren hervorgeht, die gleiche ist, muß das C-Atom 2 in der Senecinsäure (und damit im Senecionin) die entgegengesetzte Konfiguration wie das C-Atom 2 der Usaramoensinsäure (und damit des Usaramoensins XXVIII) haben. Folglich ist XXIX die wahrscheinlichste Konstitutionsformel für das Senecionin. Dies steht mit den scharfen Carbonyl-Banden im IR-Spektrum des Senecionins (in Nujol-Emulsion) im Einklang,



<sup>24)</sup> J. Cason und M. J. Kalm, J. org. Chemistry 19, 1947 [1954].  
<sup>25)</sup> Die Doppelbindungen im Senecionin und Usaramoensin besitzen verschiedene Konfigurationen; die Doppelbindungen in der Senecinsäure und Usaramoensinsäure sind dagegen gleich konfiguriert. Es scheint, als ob die trans-Konfiguration der CC-Doppelbindung (wie im Usaramoensin und Integerrimin) in den Alkaloiden die beständiger ist, während für die entsprechenden Säuren das Gegenteil gilt. Es ist daher möglich, daß Alkali schon unter milden Bedingungen einen Konfigurationswechsel an der CC-Doppelbindung des Senecionins (weniger beständige Form) vor der Hydrolyse bewirkt. Die Hydrolyse würde dann zur Bildung der weniger stabilen Form der Säure führen, die unter den milden Bedingungen der Hydrolyse nicht weiter verändert würde.

die die Abwesenheit einer Wasserstoff-Brückenbindung des Hydroxyl-Wasserstoffatoms am C-Atom 2 anzeigen.

Das IR-Spektrum des Seneciphyllins ähnelt sehr dem des Senecionins und das Spektrum des Spartiodins ähnelt wiederum denen des Integerrimins und Usaramoensins, unterscheidet sich aber von denen des Seneciphyllins und Senecionins. Aus den Molekelmodellen ergibt sich, daß die 3-ständige CC-Doppelbindung der beiden sauren Spaltstücke von Seneciphyllin und Spartiodin in Bezug auf die Kohlenstoff-Kette cis-konfiguriert sein muß. Es ist daher wahrscheinlich, daß die gleiche Beziehung zwischen Seneciphyllin und Senecionin (XXIX) sowie zwischen Spartiodin und Usaramoensin (oder Integerrimin) hinsichtlich der mit dem Estercarbonyl konjugierten CC-Doppelbindung besteht. Die sehr scharfen Carbonyl-Banden im Seneciphyllin und die breiten Carbonyl-Banden im Spartiodin sind ein Hinweis, daß die Konfiguration des asymmetrischen C-Atoms 2 einerseits im Seneciphyllin und Senecionin und zum anderen im Spartiodin und Usaramoensin wahrscheinlich identisch sind. Dies führt zu den Formeln XXX für Seneciphyllin und XXXI für Spartiodin.



#### Neue Alkaloide von ähnlichem Typ

Heliosupin  $C_{50}H_{31}O_7N$  aus *Heliotropum supinum* scheint ein Derivat des Heliotridins zu sein<sup>25a</sup>). Makrophyllin  $C_{13}H_{21}O_3N$  aus *Senecio makrophyllus* ergibt bei der Hydrolyse Macro-necin  $C_8H_{15}O_2N$  und Angelicasäure<sup>25b</sup>).

#### Crotalaria-Alkaloide

Die Crotalaria-Alkaloide sind Derivate des Retronecins, in denen beide Hydroxyl-Gruppen mit einer Molekel einer substituierten Glutarsäure zu einem 11-gliedrigen cyclischen Ester verestert sind. Wenn man diese Alkaloide einer alkalischen Hydrolyse unterwirft, so erhält man das Necin zwar unverändert, die Necinsäuren werden aber häufig vor oder nach der Lösung der Ester-Bindungen zerstellt. Jedoch hat sich auch die Kenntnis der Bruchstücke dieser Säuren für die Konstitutionsaufklärung der Necinsäuren wertvoll erwiesen. Will man die unveränderten Säuren erhalten, so ist die Hydrierung des Alkaloids das Verfahren der Wahl. Die Primärprodukte dieser Reaktion sind Aminosäuren, die sich bis auf eine Ausnahme hierbei in nicht mehr zwitterionische Salze umwandeln, aus denen die Säuren und die Umwandlungsprodukte der Basen leicht erhalten werden können.

#### Monocrotalin

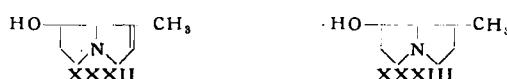
Das erste erschöpfend untersuchte Crotalaria-Alkaloid war das Monocrotalin, das Alkaloid aus *Crotalaria spectabilis*. Da die Arbeiten am Monocrotalin als Muster für die Strukturaufklärung verschiedener anderer Alkaloide dienten, soll hier eine Beschreibung der charakteristischen Grundzüge seines Konstitutionsbeweises angeführt werden.

Das Monocrotalin liefert bei der Hydrierung zuerst ein Dihydro- und dann ein Tetrahydro-Derivat. Beide Substanzen sind Salze, die mit kalter Mineralsäure in die Basen

<sup>25a)</sup> S. I. Denisova, G. P. Menshikov u. L. M. Utkin, Doklady Akad. Nauk SSSR 93, 59 [1953].

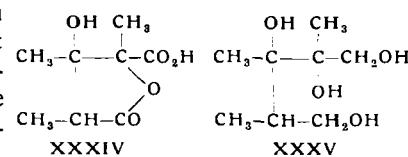
<sup>25b)</sup> A. Danilova, L. Utkin u. P. Massagetov, J. Gen. Chem. USSR 25, 797 [1955].

Desoxy-retronecin (XXXII) bzw. Retronecanol (XXXIII) und Monocrotalinsäure zerlegt werden<sup>26</sup>).



Der  $p_H$ -Wert wäßriger Lösungen dieser beiden Hydrierungsprodukte wird bei Zugabe einer geringen Menge eines Sulfonsäure-Gruppen enthaltenden Ionenaustauschers (Dowex 50) erniedrigt, was den salzartigen Charakter dieser Verbindungen bestätigt. Hierzu steht in Gegen- satz das Verhalten von Lösungen der durch Reduktion von Senecio-Alkaloiden erhaltenen Aminosäuren, deren  $p_H$  natürlich durch einen solchen Zusatz nicht verändert wird.

Die in Formel XXXIV wiedergegebene Konstitution der Monocrotalinsäure konnte auf Grund der Lithium-alanat-Reduktion des Monocrotalinsäure-methylesters zu einem Tetrolo (XXXV), das sich mit Perjodsäure zu identifizierbaren Bruchstücken spalten ließ, aufgestellt werden<sup>27</sup>). Diese Konstitu- tion wurde dann durch eine eindeutige Synthese be- stätigt<sup>28</sup>.



Das Monocrotalin (XXXVI) ist ein Diester aus Retronecin (I) und der zweibasischen Säure, die bei der Öffnung des Lacton-Rings der Monocrotalinsäure (XXXIV) entsteht. Dies wurde zuerst aus dem IR-Spektrum des Alkaloids festgestellt, das nur eine einzige breite Estercarbo- nyl-Bande ( $1725 \text{ cm}^{-1}$ , mit einer Schulter bei  $1737 \text{ cm}^{-1}$ ) zeigt und keine Carbonyl-Bande für einen 5-gliedrigen Lacton-Ring ( $1760-1800 \text{ cm}^{-1}$ ) besitzt, wie sie für die Spektren der Monocrotalinsäure, ihres Methylesters und der durch die Hydrierung von Monocrotalin erhältlichen Salze charakteristisch ist.

Die Konstitution wird weiterhin durch chemische Be- weise gestützt. Bei der Umsetzung von Monocrotalin mit Thionylchlorid bildet sich unter Chlorwasserstoff-Ent- wicklung in quantitativer Ausbeute das kristalline Hydro- chlorid eines neutralen Schwefigsäureesters (XXXVII). Dies beweist das Vorliegen von zwei benachbarten freien Hydroxyl-Gruppen im Alkaloid. Bei vorsichtiger Hydro- genolyse nahm dieser Schwefigsäureester genau 1 Molekel Wasserstoff auf, und es entstand eine Aminosäure (XXXVIII). Das IR-Spektrum des hydrierten Schweflig- säureesters enthält die erwarteten Banden, aber außerdem, was äußerst wichtig ist, eine Ester-Bande ( $1736 \text{ cm}^{-1}$ ), die man in den durch Reduktion von Monocrotalin gebil- deten Salzen nicht findet. Dies zeigt eindeutig, daß die saure Molekelhälfte ursprünglich mit zwei Ester-Bindun- gen an dem Pyrrolizidin-Kern haftete, von denen eine leicht hydrogenolytisch gespalten wird. Die andere bleibt nur dann erhalten, wenn das zur Carbonyl-Gruppe  $\alpha$ -ständige Hydroxyl, das bei der hydrierenden Spaltung frei wird, blockiert ist, was im vorliegenden Falle durch die Schwefigsäureester-Gruppierung bewirkt wird. Dem- nach wird bei der Hydrogenolyse des Monocrotalins der Allylester zuerst gespalten, dann muß eine intramolekulare Umesterung zwischen dem zur Carboxyl-Gruppe in 7-Stellung des Retronecin-Kerns (XXXIX) unter Bildung von Monocrotalinsäure (XXXIV) und Desoxyretronecin (XXXII) erfolgen.

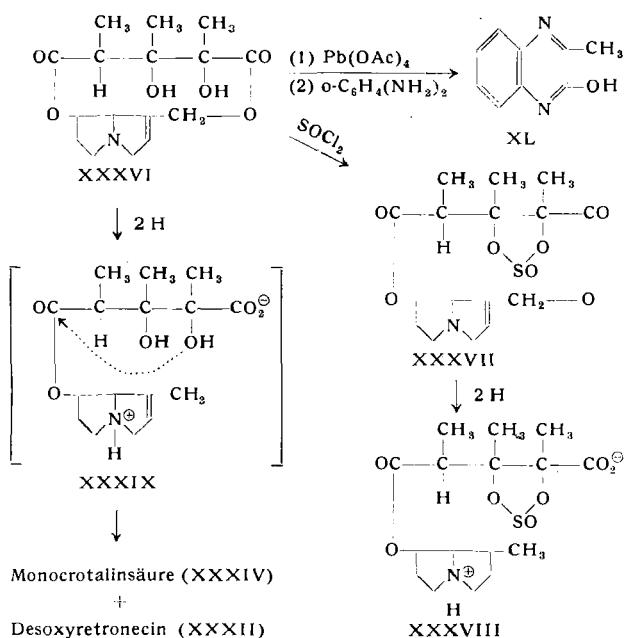
Die Anwesenheit von zwei Hydroxyl-Gruppen in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Stellung zum Carbonyl einer Carboxyl-Gruppe ließ sich

<sup>26)</sup> R. Adams, P. R. Shafer u. B. H. Braun, J. Amer. chem. Soc. 74, 5612 [1952].

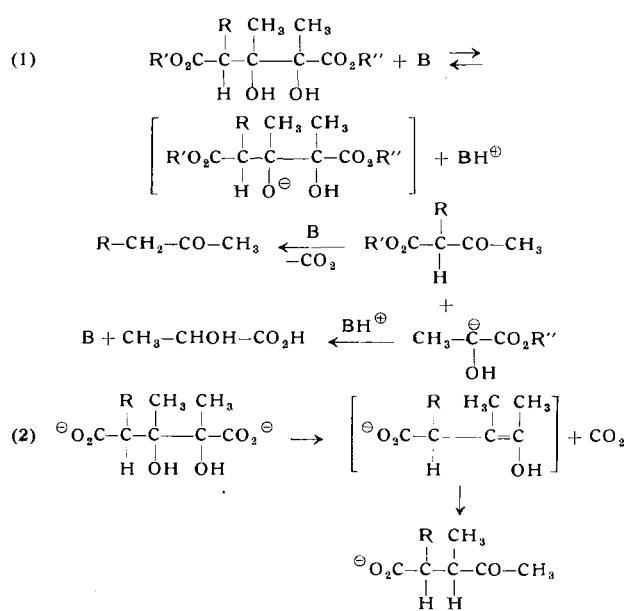
<sup>27)</sup> R. Adams u. T. R. Govindachari, ebenda 72, 158 [1950].

<sup>28)</sup> R. Adams, B. E. Van Duuren u. B. H. Braun, ebenda 74, 5608 [1952].

durch Oxydation der Monocrotalinsäure mit Bleitetraacetat nachweisen. Der entstandene Brenztraubensäureester wurde im Reaktionsgemisch durch Umsetzung mit o-Phenyldiamin-hydrochlorid nachgewiesen, wobei 2-Hydroxy-3-methyl-chinoxalin (XL) entstand. Die  $\alpha,\beta$ -Dihydroxycarbonyl-Gruppierung muß weiterhin am Allylhydroxyl des Retronecins haften, da sonst — wenn man also die Carboxyl-Gruppen der Necinsäure gegeneinander vertauscht — keine Hydroxyl-Gruppe in  $\gamma$ -Stellung zur veresterten 7-ständigen Carboxyl-Gruppe für die Umesterung zur Verfügung steht.



Die Formel XXXVI für das Monocrotalinsäure erklärt auch dessen wichtige Umwandlungen zu Retronecin,  $\alpha,\beta$ -Dimethyl-lävulinsäure, Methyl-äthyl-keton<sup>29)</sup> und Kohlendioxyd bei der Einwirkung von Alkali befriedigend. Bei der Behandlung von Monocrotalinsäure mit Alkali entsteht dagegen nur  $\alpha,\beta$ -Dimethyl-lävulinsäure und Kohlendioxyd<sup>30)</sup>. Der Abbau verläuft also über zwei verschiedene Reaktionsfolgen. Dies läßt sich damit erklären, daß die



<sup>29)</sup> Bei allen anfänglichen Versuchen entging das Methyl-äthylketon der Beobachtung. Erst als das Trichodesmin gerade bearbeitet wurde, faßte man das Keton bei der Wiederholung des alkalischen Abbaus von Monocrotalinsäure.

<sup>30)</sup> R. Adams u. M. Gianturco, J. Amer. chem. Soc. 78, 1922 [1956].

Verseifung des Alkaloids, wie Gleichung (1) und (2) zeigen, nach oder vor dem Auseinanderbrechen des sauren Molekelseiles erfolgen kann.

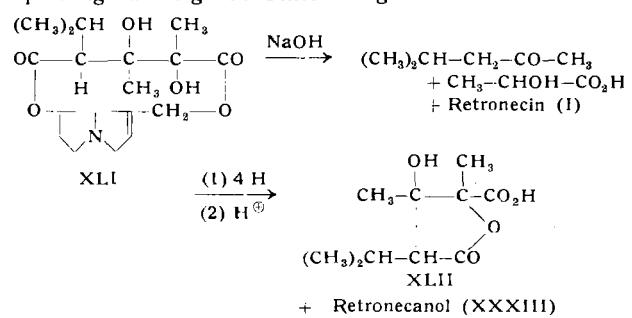
### Trichodesmin

Das aus dem Samen von *Crotalaria juncea*<sup>31)</sup> erhältliche Alkaloid Trichodesmin,  $C_{18}H_{27}O_6N$ , das zuerst durch Extraktion von *Trichodesma incanum*<sup>32)</sup> gewonnen wurde, ist mit dem Monocrotalinsäure nahe verwandt. Es läßt sich katalytisch zu einem Tetrahydro-Derivat<sup>33)</sup> reduzieren, einem Salz, dessen IR-Spektrum keine Estercarbonyl-Absorption, dagegen aber Banden bei 1615, 1765 und 2400  $\text{cm}^{-1}$  besitzt, die für ein Carboxylat-Ion, ein  $\gamma$ -Lacton bzw. für eine Salzbindung charakteristisch sind. Wie man mit Hilfe eines Sulfonsäure-Gruppen enthaltenden Ionenaustauschers feststellte, ist dieses Salz kein Betain. Diese Ergebnisse erinnern an die Ergebnisse bei der Reduktion des Monocrotalins.

Das Alkaloid verbraucht 1 Moläquivalent Perjodsäure, was auf die Anwesenheit von zwei benachbarten Hydroxyl-Gruppen in der Molekül deutet und die Zeit, die für die vollständige Oxydation benötigt wird, weist, verglichen mit der Oxydationsdauer bei anderen Glykolen bekannter Konfiguration, darauf hin, daß sie sich in trans-Stellung befinden. Da Trichodesmin nur die zwei Hydroxyl-Gruppen enthält, die mit Perjodsäure reagieren, und da auch Retronecin zwei solcher Gruppen enthält, müssen die beiden Hydroxyl-Gruppen des Retronecins im Alkaloid verestert sein. Die Hydroxyl-Gruppen des Trichodesmins reagieren mit Thionylchlorid zu dem Hydrochlorid eines sauren Schwefigsäureesters des Alkaloids, was die trans-Konfiguration der Hydroxyl-Gruppen bestätigt; die Bildung eines neutralen Schwefigsäureesters ist hier wegen der damit verbundenen Ringspannung unwahrscheinlich.

Die IR-Spektren des Trichodesmins, seines Hydrierungsprodukts und der Trichodesmin-säure  $C_{10}H_{16}O_5$  sind denen des Monocrotalins, dessen Hydrierungsprodukts bzw. der Monocrotalinsäure sehr ähnlich.

Menshikov verseifte Trichodesmin mit wässriger Natronlauge zu Retronecin, Methyl-isobutyl-keton, *dl*-Milchsäure und Kohlendioxyd<sup>34)</sup>. Derartige Reaktionsprodukte sind zu erwarten, wenn dieser Abbau dem bei der Einwirkung von Alkali auf Monocrotalinsäure besprochenen, in Gleichung (1) formulierten, entspricht. Die Stellung der beiden Hydroxyl-Gruppen im Bezug auf die Carboxyl-Gruppen und die Orientierung des sauren Bruchstücks in der Molekül des Alkaloids sind folglich gleichartig wie im Monocrotalinsäure. Die Formel XLII wird allen bekannten chemischen Eigenschaften des Trichodesmins gerecht. Die Bildung der Trichodesmin-säure (XLII), eines Homologen der Monocrotalinsäure, läßt sich durch eine der hydrierenden Spaltung nachfolgende Urmesterung erklären.



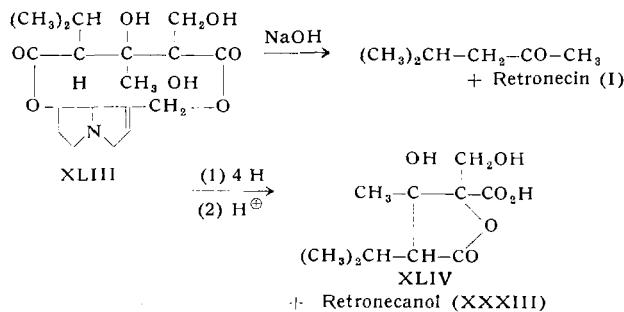
<sup>31)</sup> Dieselben, ebenda 78, 1919 [1956].

<sup>32)</sup> G. P. Menshikov u. W. Rubinsteine, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2039 [1935].

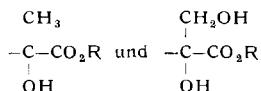
<sup>33)</sup> G. P. Menshikov, Bull. Acad. Sci. USSR Classe Sci. Math. Nat. sér. Chem. 4, 959 [1936].

## Juncein

Die Samen von *Crotalaria juncea* enthalten neben Trichodesmin, Senecionin, Seneciphyllin und Riddelliin das Alkaloid Juncein<sup>31)</sup>,  $C_{18}H_{27}O_7N$ . Das IR-Spektrum des Junceins<sup>34)</sup> zeigt die üblichen Estercarbonyl- ( $1720\text{ cm}^{-1}$ ), alkoholische Hydroxyl- ( $3520\text{ cm}^{-1}$ ) und CC-Doppelbindungs-Banden ( $830\text{ cm}^{-1}$ ). Diese letzte Bande ist wahrscheinlich der CH-Wagging-Schwingung der  $R_1R_2C=CHR_3$ -Gruppierung zuzuschreiben und findet sich in allen Alkaloiden, die Retronecin als Necin haben. Das IR-Spektrum des Hydrierungsprodukts, des Tetrahydro-junceins, zeigt die Banden einer Salzbindung ( $2500\text{ cm}^{-1}$ ), eines Carboxyls (Zwitterion) ( $1615\text{ cm}^{-1}$ ) sowie eines  $\gamma$ -Lactons ( $1765\text{ cm}^{-1}$ ), aber keine Banden für eine Ester-Gruppierung oder für CC-Doppelbindungen. Das Tetrahydro-juncein wird bei der Einwirkung von kalter Salzsäure zu Retronecanol und Junceinsäure,  $C_{10}H_{16}O_6$ , zerlegt. Das IR-Spektrum der Junceinsäure deutet auf die Anwesenheit einer  $\gamma$ -Lacton-Gruppierung [ $1742\text{ cm}^{-1}$  (Nujol-Emulsion),  $1780\text{ cm}^{-1}$  (Tetrahydrofuran)], einer Carboxylcarbonyl-Gruppe ( $1710\text{ cm}^{-1}$ ), alkoholischer Hydroxyl-Gruppen ( $3480$  und  $3340\text{ cm}^{-1}$ ), aber keiner Doppelbindungen. Diese Säure ist also mit der Trichodesmin- und Monocrotalinsäure nahe verwandt. Eine Untersuchung der Einwirkung der Perjodsäure auf Juncein lieferte den Schlüssel zur völligen Konstitutionsaufklärung des Alkaloids. Es wird ein Moläquivalent des Oxydationsmittels in weniger als 3 min, genau ein zweites Moläquivalent im Verlauf von 20 min verbraucht. Das Oxydationsgemisch enthält Formaldehyd, was die Anwesenheit einer  $CH_2OH$ -Gruppe beweist. Aus diesen Beobachtungen läßt sich ableiten, daß in der Alkaloid-Moleköl drei Hydroxyl-Gruppen an benachbarten C-Atomen stehen, von denen eines primär ist. Bei der Einwirkung von wäßriger Natronlauge zersetzt sich das Juncein und man erhält Methyl-isobutyl-keton, was anzeigt, daß das Alkaloid dem Trichodesmin sehr ähnlich aufgebaut ist. Diesen Versuchsergebnissen werden die Konstitutionsformeln XLIII für das Juncein und XLIV für die Junceinsäure gerecht.



Trichodesmin (XLII) und Juncein (XLIII) sind demnach ein weiteres Paar von Alkaloiden, die sich nur in den beiden Gruppen



unterscheiden. Die anderen Paare sind Senecionin und Retrorsin sowie Seneciphyllin und Riddelliin, die die gleiche Verwandtschaft zeigen.

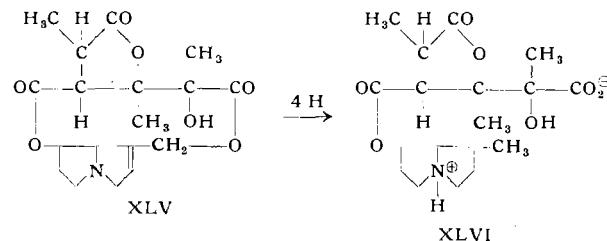
## Grantianin

Das aus *Crotalaria grantiana*<sup>35)</sup> erhältliche Grantianin,  $C_{18}H_{23}O_7N$ , hat ein Sauerstoff-Atom mehr und vier Wasserstoff-Atome weniger in der Moleköl als das Trichodesmin (XLII). Es wird durch Alkali zu Retronecin und einer nicht

<sup>34)</sup> R. Adams u. M. Gianturco, J. Amer. chem. Soc. 78, 1926 [1956].  
<sup>35)</sup> R. Adams, M. Carmack u. E. F. Rogers, ebenda 64, 571 [1942].

kristallisierenden Säure hydrolysiert. Das IR-Spektrum des Grantianins zeigt Banden für 2 Estercarbonyl-Gruppen ( $1717$  und  $1732\text{ cm}^{-1}$ ), eine Bande für ein  $\gamma$ -Lacton ( $1765\text{ cm}^{-1}$ ) und eine für ein alkoholisches Hydroxyl ( $3520\text{ cm}^{-1}$ )<sup>36)</sup>. Es ist somit das erste bekanntgewordene *Crotalaria*-Alkaloid, das einen  $\gamma$ -Lacton-Ring enthält.

Bei der Hydrierung des Grantianins werden vier Wasserstoff-Atome aufgenommen. Das IR-Spektrum des Hydrierungsprodukts zeigt die Banden eines  $\gamma$ -Lactons ( $1767\text{ cm}^{-1}$ ), alkoholischer Hydroxyl-Gruppen ( $3380\text{ cm}^{-1}$ ), eines nichtkonjugierten Esters ( $1736\text{ cm}^{-1}$ ), einer Säure (Zwitterion) ( $1615\text{ cm}^{-1}$ ) und einer salzartigen Bindung ( $2200$ – $2400\text{ cm}^{-1}$ ). Bei dem oben beschriebenen Test mit dem Sulfonsäure-Ionen austauscher erwies sich die Substanz als Aminosäure. Dies ist eine besonders wichtige Beobachtung, weil sie zeigt, daß der im ursprünglichen Alkaloid nachgewiesene  $\gamma$ -Lacton-Ring im Reaktionsprodukt der hydrierenden Spaltung noch vorhanden und keine Umesterung eingetreten ist. Auf Grund dieser Ergebnisse werden die Konstitutionsformeln XLV für das Alkaloid und XLVI für dessen Hydrierungsprodukt vorgeschlagen<sup>36)</sup>. Demnach wird das Grantianin als oxydiertes Trichodesmin (XLII) angesprochen.



Der im sauren Bruchstück des Grantianins vorhandene 5-gliedrige Lacton-Ring verändert anscheinend das Verhalten oder die Stereochemie der Moleköl so, daß keine Umesterung des Hydrierungsproduktes unter den angewandten Bedingungen eintritt.

## Sceleratin

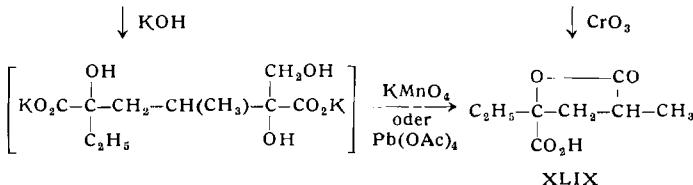
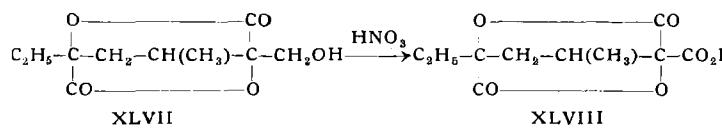
De Waal und Mitarbeiter erhielten aus *Senecio sceleratus* ein dem Juncein isomeres Alkaloid  $C_{18}H_{22}O_7N$ <sup>37)</sup>. Obwohl dieses Alkaloid aus einer *Senecio*-Pflanze stammt, soll seine Konstitution in diesem Abschnitt besprochen werden, da seine Eigenschaften es in die *Crotalaria*-Gruppe einreihen. Da die Arbeiten von de Waal vor der Strukturaufklärung einiger Necinsäuren ausgeführt wurden, erscheint eine erneute Auslegung dieser Ergebnisse auf der Grundlage unserer jetzigen Kenntnisse angebracht, wenn auch außer den IR-Spektren einiger Abbauprodukte des Alkaloids kein weiteres Versuchsmaterial bekannt wurde.

Das Sceleratin liefert bei der alkalischen Hydrolyse oder bei der Hydrogenolyse außer Retronecin bzw. Retronecanol ein Dilacton der Summenformel  $C_{10}H_{14}O_5$ , das sog. Sceleranecin-dilacton. Von den beiden Lacton-Ringen in diesem Dilacton wird der eine durch Wasser langsam geöffnet, während der andere weit beständiger gegen eine Hydrolyse ist; man braucht heißes Alkali, um ihn zu öffnen. Es wurde angegeben, daß das Sceleranecin-dilacton zwei C-Methyl-Gruppen und eine primäre Hydroxyl-Gruppe enthält; es wird von Salpetersäure zu einer Carbonsäure  $C_{10}H_{12}O_6$  oxydiert, die zwei Lacton-Ringe der gleichen Stabilität wie die entsprechenden Lacton-Ringe im Sceleranecin-dilacton enthält. Das letztere liefert bei

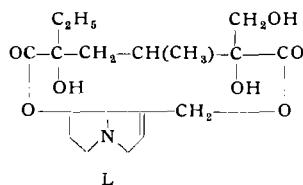
<sup>36)</sup> R. Adams u. M. Gianturco, ebenda 78, 4458 [1956].

<sup>37)</sup> H. L. de Waal u. T. P. Pretorius, Onderstepoort J. veterin. Sci. animal Ind. 17, 181 [1945]; H. L. de Waal u. A. Crouse, J. South African chem. Inst. 1, 23 [1948]; H. L. de Waal, W. T. Serforstein u. C. F. Garbers, ebenda 4, 115 [1951].

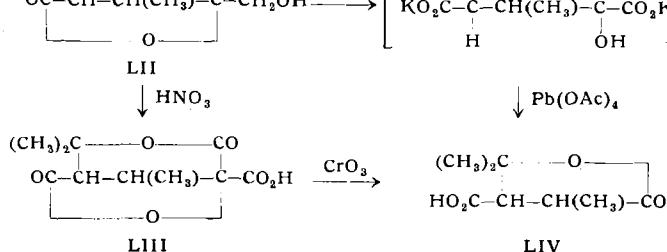
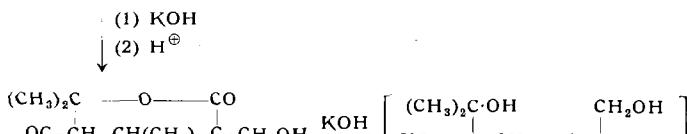
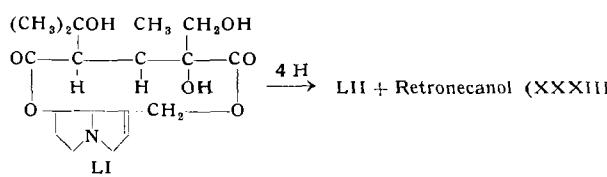
der Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischem Medium eine Monocarbonsäure  $C_8H_{12}O_4$ , die einen beständigen Lacton-Ring enthält; die gleiche Substanz wird bei der Einwirkung von Bleitetraacetat auf das Kaliumsalz der Sceleranecinsäure erhalten. Außerdem sind andere weniger wichtige Umwandlungen beschrieben worden. Auf Grund dieser Ergebnisse schlug *de Waal* die nachstehenden Konstitutionsformeln<sup>37)</sup> für Sceleranecin-dilacton (XLVII) und dessen Oxydationsprodukte mit Salpetersäure (XLVIII), Kaliumpermanganat oder Bleitetraacetat (XLIX) vor.



Die Formel L würde möglicherweise dann die Konstitution des Alkaloids wiedergeben.

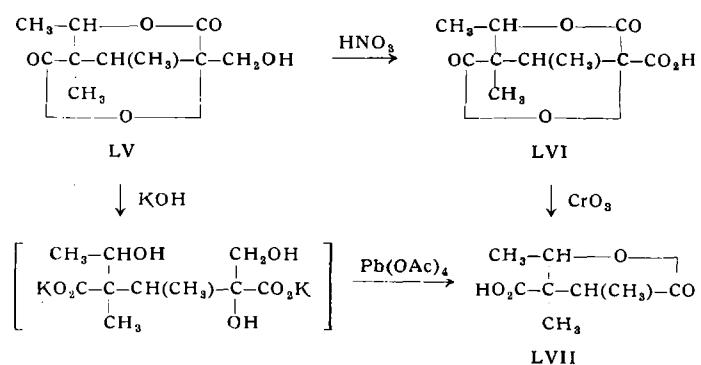


Diese Formeln vermögen drei experimentelle Tatsachen nur unbefriedigend wiederzugeben: 1. Die verschiedenen Hydrolysegeschwindigkeiten für die beiden Lacton-Ringe im Sceleranecin-dilacton und dessen Oxydationsprodukt  $C_{10}H_{12}O_6$  deuten eher auf das Vorliegen eines 6-gliedrigen Lacton-Rings als von zwei 6-gliedrigen Lacton-Ringen in jeder dieser Molekülen. 2. Bei der Oxydation des Kaliumsalzes, einer Verbindung der Struktur XLVII mit Bleitetraacetat, sollte eine  $C_7$ -Ketosäure entstehen, während jedoch tatsächlich eine  $C_8$ -Lacton-carbonsäure bei der  $Pb(OAc)_4$ -Oxydation des Kaliumsalzes der Sceleranecinsäure entsteht. 3. Das aus Retronecin und Sceleranecinsäure aufgebaute Alkaloid sollte nach der *de Waal*-schen Formulierung bei der Reduktion zu einer Amino-



säure, und nicht, wie experimentell gefunden wurde und wie man auch beim Monocrotalin, Trichodesmin und Juncin beobachtet hat, zu einem Salz des Retronecanols führen. Da das Sceleratin in seinem Verhalten bei der Hydrierung den Crotalaria-Alkaloiden gleicht, haben Adams und Gianturco<sup>38)</sup> die Konstitutionen LI für das Alkaloid, LII für das Dilacton und LIII bzw. LIV für dessen Oxydationsprodukte vorgeschlagen, die mit den Ergebnissen aller chemischen Abbauversuche in Einklang stehen.

*De Waal* und *van Duuren*<sup>39)</sup> haben außerdem kürzlich die früheren experimentellen Ergebnisse *de Waals* überprüft. Sie nehmen nun an, allerdings ohne weitere Versuchsanzeigen zu machen, daß das Sceleranecin-dilacton drei und nicht zwei  $C$ -Methyl-Gruppen enthält. Sie schlagen jetzt die nachstehenden Konstitutionsformeln für Sceleranecin-dilacton (LV) und dessen Oxydationsprodukte (LVI sowie LVII) vor.



Es ist klar, daß einige der ursprünglichen Versuchsergebnisse<sup>37)</sup> fehlerhaft waren. So stimmen bei den  $C$ -Methyl-Bestimmungen des Sceleranecin-dilactons und dreier verschiedener Derivate, die alle die gleiche Anzahl von  $C$ -Methyl-Gruppen enthalten müssen, drei Analysen auf 3 und eine Analyse auf 2  $C$ -Methyl-Gruppen. Diese Frage kann nur durch weitere Versuche geklärt werden.

Die von Adams und Gianturco<sup>36)</sup> vorgeschlagenen Formeln (LI-LIV) geben wahrscheinlich die Konstitution des Alkaloids und seiner Abbauprodukte besser wieder, und sie zeigen eindeutig seine Verwandtschaft zu den anderen bekanntgewordenen Crotalaria-Alkaloiden und deren Abbauprodukten. Außerdem stimmen sie mit den IR-Spektren überein.

#### Dicrotalin

Um eine vollständige Zusammenstellung der Crotalaria-Alkalide zu geben, soll auch das Dicrotalin erwähnt werden. Es ist ein Diester aus Retronecin und  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methyl-glutarsäure. Dieses saure Bruchstück wurde mit Hilfe einer eindeutigen Synthese aufgebaut<sup>39)</sup>.

#### Stereochemische Beziehungen zwischen den Pyrrolizidin-Basen

Unsere beschränkten Kenntnisse der sterischen Anordnung an den Doppelbindungen und asymmetrischen C-Atomen der Necinsäuren sind im Abschnitt über Spartiodin besprochen worden.

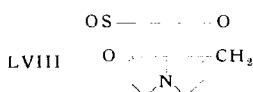
Die bisher bewiesenen Raumformeln für verschiedene Pyrrolizidin-Basen sind in Tafel 1 aufgeführt. Es werden nun lediglich die hervorstechendsten Tatsachen diskutiert, die eine Klärung der Frage nach der Stereochemie der wichtigsten, sowohl natürlich vorkommenden als auch synthetischen Pyrrolizidin-Basen erlaubten<sup>40)</sup>.

<sup>38)</sup> H. L. *de Waal* u. B. L. *Van Duuren*, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 4464 [1956].

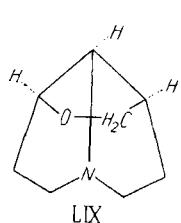
<sup>39)</sup> R. Adams u. B. L. *Van Duuren*, ebenda 75, 2377 [1953].

<sup>40)</sup> R. Adams u. B. L. *Van Duuren*, ebenda 76, 6379 [1954]; dort finden sich weitere Literaturangaben.

Das am weitesten verbreitete Necin, das Retronecin (I), wird durch vorsichtige Hydrierung mit Raney-Nickel in Platynecin (II) verwandelt.



Das letztere liefert mit Thionylchlorid in der Kälte das Hydrochlorid des Platynecin-schweifigsäureesters (LVIII), der, wie man am Modell zeigen kann, nur dann eine sehr kleine Ringspannung besitzt, wenn die Schweifigsäureester-Brücke sich im Innern der gewinkelten Moleköl erstreckt. Die Hydrolyse dieser Substanz mit kaltem, verdünntem Alkali liefert Platynecin zurück, was die Möglichkeit einer Konfigurationsumkehr bei der Umsetzung des Necins mit Thionylchlorid ausschließt. Weiterhin erleidet Platynecin mit Phosphoroxychlorid in Benzol eine Wasserabspaltung zu einem beständigen Äther, der, wie das Modell zeigt, nur in der Konfiguration LIX vorkommen kann. Diese Tatsachen deuten darauf hin, daß die beiden Gruppen C<sub>1</sub>—CH<sub>2</sub>OH und C<sub>7</sub>—OH des Platynecins zueinander in cis- oder endo-Stellung (LX) stehen<sup>41)</sup>.



Das Platynecin wird unter Bedingungen, die die C<sub>1</sub>—CH<sub>2</sub>OH-Bindung wahrscheinlich nicht angreifen, in *l*-Isoretronecanol verwandelt, von dem also mit Sicherheit angenommen werden kann, daß es die C<sub>1</sub>—CH<sub>2</sub>OH-Gruppierung in der endo-Stellung hat. Diese Verbindung stellt nun ein wertvolles Bindeglied zwischen Retronecin und seinem Isomeren, dem Heliotridin, dar. Das Heliotridin geht in völlig analoger Weise, in der Retronecin in Platynecin verwandelt wird, in ein Isomeres des letzteren, in das sog. Dihydroxy-heliotridan über. Dieses läßt sich durch eine Reaktionsfolge, die die C<sub>1</sub>—CH<sub>2</sub>OH-Bindung wahrscheinlich nicht angreift, in *l*-Isoretronecanol umwandeln. Dies beweist, daß die C<sub>1</sub>—CH<sub>2</sub>OH-Gruppierung im Platynecin und im Dihydroxy-heliotridan die gleiche endo-Konfiguration besitzt. Die letztgenannte Verbindung liefert jedoch weder einen inneren Äther bei der Umsetzung mit Phosphoroxychlorid in Benzol, noch einen cyclischen Schweifigsäureester bei der Einwirkung von Thionylchlorid in der Kälte. Das bei der Umsetzung mit Thionylchlorid erhaltene Reaktionsprodukt leitet sich also wirklich vom Dihydroxy-heliotridan durch Ersatz einer Hydroxyl-Gruppe gegen ein Chlor-Atom ab<sup>42)</sup>.

Diese Tatsachen deuten darauf hin, daß im Dihydroxy-heliotridan die C<sub>1</sub>—CH<sub>2</sub>OH- und die C<sub>7</sub>—OH-Gruppe auf entgegengesetzten Seiten der gewinkelten Moleköl stehen. Da die C<sub>1</sub>—CH<sub>2</sub>OH-Gruppe die endo-Stellung besetzt, wird der C<sub>7</sub>—OH-Gruppe die exo-Konfiguration zugeordnet.

<sup>41)</sup> Die Gruppen, die sich im Inneren der gewinkelten Moleköl erstrecken, werden als endo-Gruppen, die anderen als exo-Gruppen bezeichnet.

<sup>42)</sup> Diese wahrscheinlich nach S<sub>N</sub>2 ablaufende Reaktion dürfte leichter an der C<sub>1</sub>—CH<sub>2</sub>OH-Gruppierung eintreten. Ein Angriff des Agens von der dem Substituenten entgegengesetzten Seite an C<sub>7</sub> wäre außerdem sterisch nicht begünstigt.

Durch analoge Überlegungen kann man die folgenden Schlüsse über die Stereochemie der anderen Pyrrolizidin-Basen ziehen:

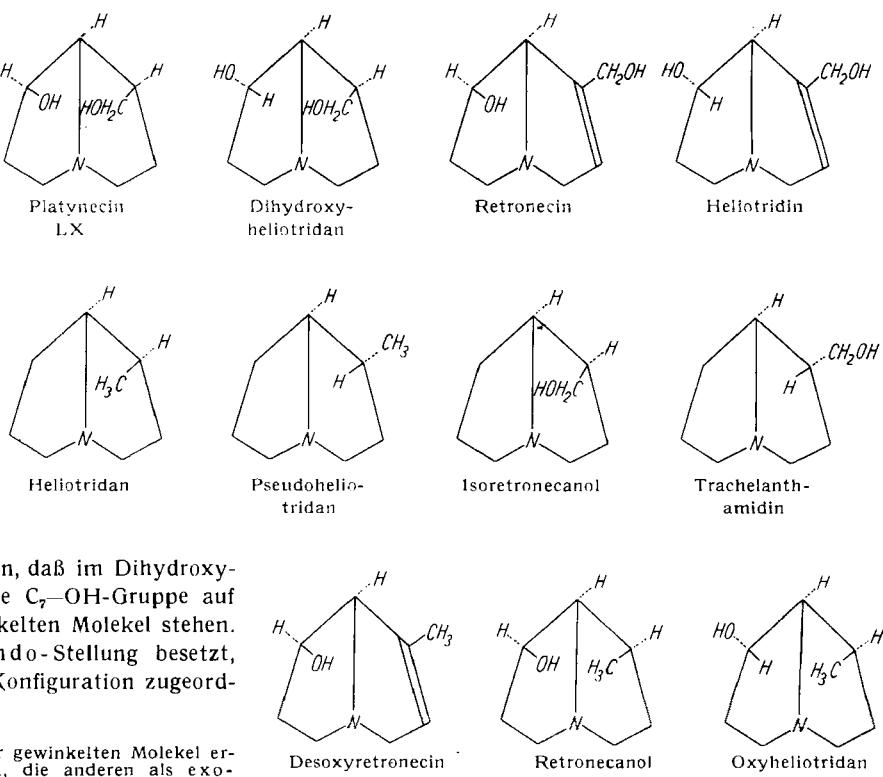
a) Da Platynecin und Dihydroxy-heliotridan aus Retronecin und Heliotridin mit Hilfe einer Reaktion erhalten werden, die die Konfiguration der C<sub>7</sub>—OH-Gruppe wahrscheinlich nicht verändert, besitzt diese Gruppe im Retronecin endo- und im Heliotridin exo-Konfiguration.

b) Da *l*-Heliotridan aus Platynecin unter Bedingungen erhalten wurde, die die C<sub>1</sub>—CH<sub>3</sub>-Bindung nicht angreifen dürften, hat diese Gruppe im Heliotridan endo- und in dessen Diastereomeren *dl*-Pseudoheliotridan exo-Konfiguration.

c) Da die C<sub>1</sub>—CH<sub>2</sub>OH-Gruppe im Isoretronecanol als endo-ständig erkannt wurde, müssen die aus Trachelanthamin bzw. dem Alkaloid von *Cytisus laburnum* erhältlichen *l*- und *d*-Trachelanthamidin diese Gruppe in der exo-Konfiguration enthalten.

d) Da Desoxyretronecin durch hydrierende Spaltung von Retronecinestern, wie z. B. Monocrotalin, unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff erhalten wird, muß die C<sub>2</sub>—OH-Gruppe endo-konfiguriert sein.

e) Da Retronecanol durch Hydrierung von Desoxyretronecin oder durch Hydrogenolyse von Retronecinestern, wie z. B. Monocrotalin, Trichodesmin oder Juncein<sup>43)</sup> erhalten wird, muß es die C<sub>7</sub>—OH-Gruppe in der endo-Konfiguration haben. Da weiterhin Retronecanol unter Bedingungen, die die C<sub>1</sub>—CH<sub>3</sub>-Bindung wahrscheinlich nicht angreifen, in *l*-Heliotridan umgewandelt wird, muß dessen C<sub>1</sub>—CH<sub>3</sub>-Gruppierung ebenfalls endo-Konfiguration besitzen. Analoge Überlegungen führen zu dem Schluß, daß das Diastereomere des Retronecanols, das Oxyheliotridan, die C<sub>1</sub>—CH<sub>3</sub>-Gruppe in der endo-, die C<sub>7</sub>—OH-Gruppe dagegen in der exo-Stellung trägt.



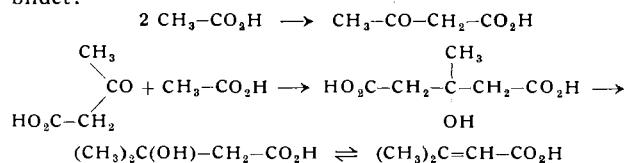
Tafel 1. Raumformeln für Pyrrolizidin-Basen

<sup>43)</sup> R. Adams u. N. J. Leonard, J. Amer. chem. Soc. 66, 257 [1944], haben gezeigt, daß diese Hydrierungen asymmetrisch verlaufen.

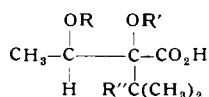
## Biogenetische Beziehungen der Necinsäuren

Die Isolierung von Alkaloiden, die alle Ester aus Retro-necin oder verwandten Basen und einer Vielzahl von Säuren sind, deren Gerüst aus 5, 6, 7, 8 oder 10 Kohlenstoff-Atomen besteht, aus Pflanzen verschiedener Gattungen der Familien *Boraginaceae*, *Compositae* und *Leguminosae* ließ vermuten<sup>36)</sup>, daß die Biogenese der Säuren über ähnliche Zwischenprodukte verläuft, und daß alle diese Säuren Reaktionsprodukte mehrfacher Kondensationen von Acetat-Einheiten mit sich selbst oder mit einfachen Dreikohlenstoff-Einheiten darstellen, wie sie gewöhnlich in den Pflanzen vorkommen.

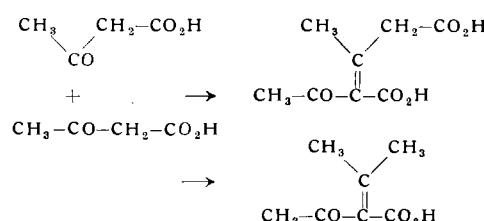
Die in den Rhizomen von *Senecio kaemperi Sieb* vorkommende<sup>44)</sup> Seneciosäure ( $\beta,\beta$ -Dimethyl-acrylsäure) und die Dicrotalinsäure ( $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methyl-glutarsäure), die das saure Spaltstück des aus *Crotalaria dura* und *Crotalaria globifera* erhältlichen Alkaloids Dicrotalin<sup>39)</sup> darstellt, sind von großer biologischer Bedeutung; sie wurden als Zwischenprodukte bei der Synthese des Cholesterins im menschlichen Körper<sup>45)</sup>, der Terpene<sup>46)</sup> und im Stoffwechsel des Leucins<sup>47)</sup> formuliert. Weiterhin ist gezeigt worden, daß die Seneciosäure bei Kulturen der Stengelteile von Guayule-Pflanzen die Kautschukbildung erhöht<sup>48)</sup>. Diese Säuren werden sehr wahrscheinlich aus Acetat-Einheiten über Acetyl-Co A und Aceto-acetyl-Co A gebildet:



Die  $C_7$ -Necinsäuren, in deren Grundgerüst man eine Isopentan-Einheit wiedererkennen kann, an deren C-Atom 3 eine  $C_2$ -Einheit angefügt ist, werden durch die allgemeine Formel wiedergegeben, in der R, R', R'' = H (Trachelanthin- und Viridiflorinsäure) oder R, R' = H und R'' = OH (saures Bruchstück des Macrotamins), bzw. R = CH<sub>3</sub>, R', R'' = H (Heliotrinsäure) ist. Diese Säuren



entstehen wahrscheinlich durch einfache, allgemein in Pflanzen ablaufende Reaktionen aus  $\alpha$ -Isopropylidenacetessigsäure, die wiederum aus 2 Molekülen Acetessigsäure und nachfolgender Abspaltung von einer Molekel Kohlenstoffdioxid gebildet werden kann:



Das Skelett der einzigen  $C_8$ -Säure, der Monocrotalinsäure, wird gleichfalls aus einer Isopentan-Einheit gebildet, die am C-Atom 3 mit dem C-Atom 2 eines Dreikohlen-

<sup>44)</sup> Y. Asahina, Arch. Pharmaz. 251, 355 [1913].

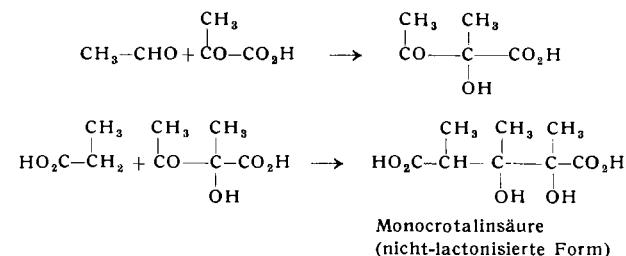
<sup>45)</sup> K. Block: Harvey Lectures, Academic Press, New York, 1952 bis 1953, 868; L. C. Clark, T. Harary, O. Reiss u. K. Block, Federation Proc. 13, 192 [1954].

<sup>46)</sup> R. Robinson: The Structural Relations of Natural Products; S. 16, The Clarendon Press, Oxford, 1955.

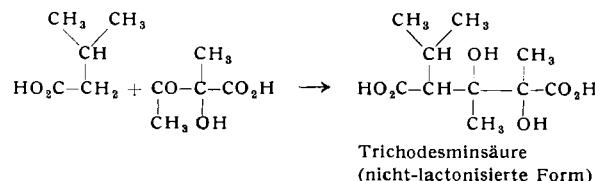
<sup>47)</sup> M. J. Coon, W. G. Robinson u. B. K. Bachawat: Amino Acid Metabolism; S. 431, John Hopkins Press, Baltimore, 1955.

<sup>48)</sup> B. Arreguin, J. Bonner u. B. J. Wood, Arch. Biochem. 31, 234 [1951]; J. Bonner, B. Arreguin, ebenda 27, 109 [1949]; J. Bonner, M. W. Parker u. J. C. Montermoso, Science [Washington] 120, 549 [1954].

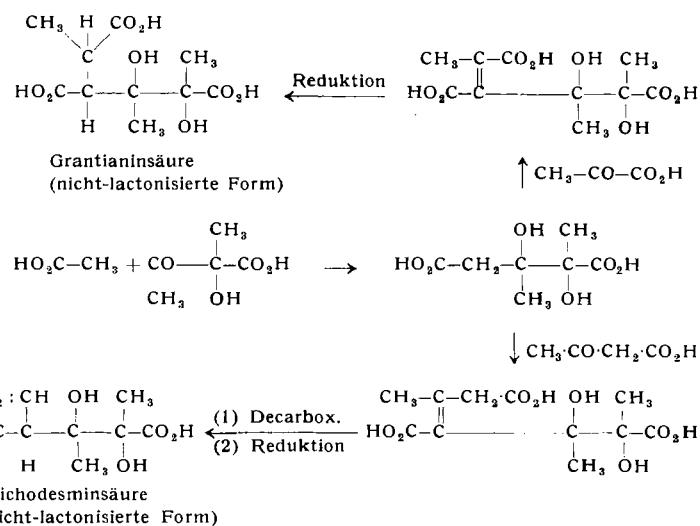
stoff-Bruchstücks verknüpft wird: Die Säure könnte durch Kondensation von Propionat mit  $\alpha$ -Acetyl-milchsäure entstanden sein.  $\alpha$ -Acetyl-milchsäure wird in der Natur wahrscheinlich aus Brenztraubensäure und Acetaldehyd<sup>49)</sup> synthetisiert, und es ist häufig angenommen worden, daß sie bei bakteriellen Reaktionen beteiligt ist<sup>50)</sup>.



Im Skelett der  $C_{10}$ -Crotalaria-Säuren sind deutlich zwei Isopentan-Einheiten zu erkennen, die an den  $C_3$ -Atomen miteinander verbunden sind. Diese Säuren können bei der Kondensation von  $\alpha$ -Acetyl-milchsäure (oder Acetyl-glycerinsäure) mit Isovalerianat,  $\beta$ -Hydroxy-isovalerianat, Methyl-succinat oder deren Äquivalenten entstehen. Die für die Trichodesminsäure vorgeschlagene Bildungsweise soll als Beispiel dienen:



Die Synthese könnte natürlich auch stufenweise aus  $\alpha$ -Acetyl-milchsäure und Acetat erfolgen, wie es nachstehend am Beispiel der Bildung von Grantianin- und Trichodesminsäure beschrieben wird.

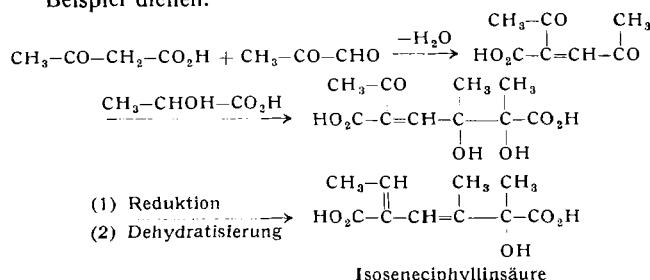


Ähnlich könnten die  $C_{10}$ -Seneciosäuren, deren Skelett zwei Isopentan-Einheiten mit einer  $C_3$ -C<sub>1</sub>-Verknüpfung besitzt, bei der Kondensation von Acetylacetat mit einer einfachen Dreikohlenstoff-Einheit, wie Methylglyoxal, entstehen, der eine zweite Kondensation mit Lactat oder Glycerat bzw. deren Äquivalenten und die üblichen Reaktionen, wie Dehydrierung, Reduktion oder dergleichen, folgen.

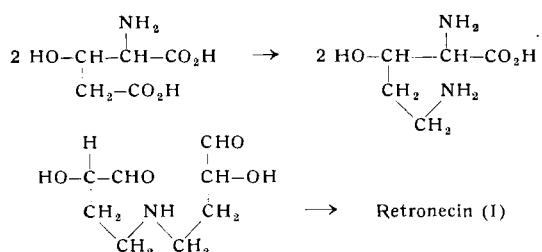
<sup>49)</sup> R. Strassman, A. J. Thomas u. S. Weinhouse, J. Amer. chem. Soc. 75, 5135 [1953]; P. P. Singer u. J. Pensky, Biochim. biophysica Acta 9, 316 [1952].

<sup>50)</sup> E. Juin, J. biol. Chemistry 195, 715 [1952]; D. Watt u. L. O. Krämpitz, Federation Proc. 6, 301 [1947].

Die Synthese der Isoseneциphyllinsäure möge als Beispiel dienen.



Es ist bemerkenswert, daß Robinson<sup>51)</sup> die Bildung des Retronecins aus zwei Molekülen des von der Hydroxy-glutaminsäure abgeleiteten Hydroxy-ornithins nach dem folgenden Schema angenommen hat:



Es wurde nun tatsächlich die Aminosäure D,L- $\beta$ -Hydroxy-N-methyl-norvalin, die eine dem Hydroxy-ornithin ziemlich nahe verwandte Konstitution besitzt, aus *Crotalaria juncea*<sup>31)</sup> isoliert, was als Stütze für Robinsons Annahme gelten kann.

## Zusammenfassung und Ausblick

Die Methoden zur Gewinnung der Pyrrolizidin-Alkaloide haben sich als zufriedenstellend erwiesen. Die Trennung derartiger strukturell nahe verwandter Alkaloide durch

<sup>51)</sup> Siehe Anm. <sup>46</sup>), S. 72.

Verteilungschromatographie gelingt leicht und erlaubt es, Substanzen zu isolieren, die in den Gemischen nur zu wenigen Prozenten enthalten sind. Die Papierchromatographie stellt ein schnelles Hilfsmittel dar um festzustellen, ob ein reines Alkaloid oder ein Gemisch von Alkaloiden vorliegt. Die IR-Spektren dieser Alkaloide zeigen im Gebiet niedriger Wellenzahlen charakteristische Banden, die es erlauben, sie voneinander zu unterscheiden und ihre Anwesenheit nebeneinander festzustellen. Ein reines Alkaloid kann durch das IR-Spektrum identifiziert werden. Mit Hilfe der UV-Spektren gelingt es, die Alkaloide und die aus ihnen erhaltenen Säuren hinsichtlich ihrer Konfiguration an der CC-Doppelbindung zueinander in Beziehung zu bringen.

Man weiß nun genug über die Methoden zum Abbau dieser Alkaloide zu den Säuren und allgemein über die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Säuren aus vielen Senecio- und Crotalaria-Alkaloiden, um eine Grundlage für die Untersuchung von irgendwelchen neuen Necinsäuren zu haben, die in der Zukunft gefunden werden mögen.

Die Stereochemie an der oder den CC-Doppelbindungen in den Alkaloiden und in den entsprechenden Säuren verlangt eine weitere Untersuchung und Klärung. Eine genauere Kenntnis der Konfiguration an den asymmetrischen C-Atomen erscheint wünschenswert.

Die Konfigurationsbeziehungen zwischen den asymmetrischen C-Atomen im Retronecin und verwandten Basen sowie deren Derivaten scheint weitgehend geklärt zu sein. Die absolute Konfiguration dieser Basen wäre eine Untersuchung wert.

Die Bearbeitung anderer Senecio-, Crotalaria- und verwandter Alkaloide dürfte sich durch die Verwendung der bereits für die Konstitutionsbestimmung bisher bekannter Alkaloide benutzten Methode sehr erleichtern lassen.

(Übersetzt von Doz. Dr. J. Thesing, Darmstadt)

Eingegangen am 17. August 1956 [A 766]

# Über Ommochrome, eine Klasse natürlicher Phenoxazon-Farbstoffe

Von Prof. Dr. A. BUTENANDT

Max-Planck-Institut für Biochemie und Physiologisch-Chemisches Institut der Universität München

Ommochrome sind saure Naturfarbstoffe, die besonders bei Arthropoden verbreitet vorkommen. Zu ihnen gehören die Augenfarbstoffe der Insekten. Man teilt die Ommochrome in die niedrigermolekularen Ommatine und die höhermolekularen Ommine ein. Der bestuntersuchte Vertreter der Ommatine ist der Phenoxazon-Farbstoff Xanthommatin, dessen Konstitutionsermittlung und Synthese den ersten Zugang zur Chemie der Ommochrome eröffnet hat. Die Konstitutionsermittlung der Farbstoffe wurde durch Modellversuche an ihren Vorstufen Tryptophan, Kynurenin und Oxykynurenin wesentlich erleichtert.

Als Ommochrome bezeichnet man nach einem Vorschlag von *E. Becker*<sup>1)</sup> eine Klasse natürlich vorkommender Farbstoffe, die sich aus dem Tryptophan-Stoffwechsel ableiten und sich besonders im Reich der Gliederfüßer (*Arthropoden*) finden. Ihr Vorkommen ist zwar nicht auf diese Tierklasse beschränkt, jedoch dürfen die Ommochrome als eine für Arthropoden, besonders für Insekten, charakteristische Farbstoffklasse angesehen werden. Ihr Vorkommen in den Ommatidien der Insekten-Augen führte zu ihrer Entdeckung und zu ihrem Namen.

Außer in den Augen findet man Ommochrome in der Epidermis und in Hüllen von Organen bei vielen Arthropoden, vor allem bei Maden, Raupen und adulten Formen der Insekten. Auch unter den Flügelfarbstoffen der Schmetterlinge kommen Ommochrome vor, und als ergiebige Quelle für ihre chemische Bearbeitung erwiesen sich die Schlupfsekrete mancher Schmetterlinge und Heuschreckenarten. Bemerkenswert ist das reiche Vorkommen in den Augen und in der Haut der *Cephalopoden*<sup>2)</sup>.

Ommochrome sind saure Farbstoffe von rotem, braunem, gelbem bis violettem Farbton, die in allen neutralen Lö-

<sup>1)</sup> E. Becker, Biol. Zbl. 59, 597 [1939]; Naturwissenschaften 48, 237 [1941]; Z. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre 80, 157 [1942].

<sup>2)</sup> I. Schwinck, Naturwissenschaften 40, 365 [1953].