

haben ihm den Ehrendoktor verliehen, zahlreiche Akademien und wissenschaftliche Gesellschaften ernannten ihn zum Ehrenmitglied, und die Universität Mexiko verlieh ihm den Professortitel. 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!

Cl. 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, Spartioidin 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 Übersichten¹⁾, 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 Syntheseversuchen haben die Konstitutionsaufklärung mehrerer Alkaloide ermöglicht und die Aufstellung wahrscheinlicher Strukturformeln für andere erlaubt.

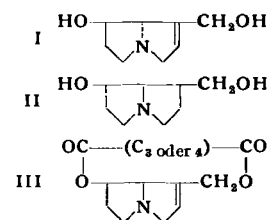
Dieser Aufsatz berührt das Tatsachenmaterial, das bereits in früheren Übersichten besprochen wurde nur soweit, als es zum Verständnis notwendig ist. Er behandelt die Chemie des Jacobins, Tomentosins, Mikanoidins, Spartioidins und des Sceleratins, die alle aus Senecio-Arten isoliert wurden, sowie der 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 Verbindungen 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 Glutarsäuren darstellen.

Die Senecio-Alkaloide Jacobin, Tomentosin, Mikanoidin und Spartioidin 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 gewinnen²⁾. Die Adsorptionschromatographie brachte einen Fortschritt, da sie die



¹⁾ 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 verwandter 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.

²⁾ 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 anwandte³⁾. Es handelt sich bei diesen beiden Paaren von Alkaloiden um

1. Seneciphyllin, $C_{18}H_{23}O_5N$ ($R_f = 0,58$), und Senecionin, $C_{18}H_{25}O_5N$ ($R_f = 0,62$).

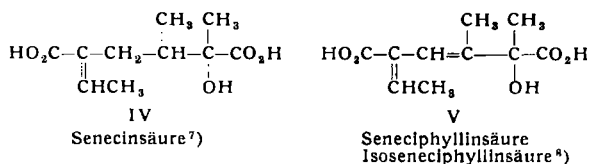
2. Riddelliin, $C_{18}H_{23}O_6N$ ($R_f = 0,40$), und Retrorsin, $C_{18}H_{25}O_6N$ ($R_f = 0,44$)⁴⁾.

Die Verteilungschromatographie ist nun in letzter Zeit das Verfahren der Wahl zur Trennung solcher Alkaloide 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^{4, 5)}. Weiterhin hat man durch Vergleich der untereinander sehr ähnlichen IR-Spektren vieler Pyrrolizidin-Alkaloide ein paar Banden mit guter Intensität im kurzwelligen Gebiet gefunden, die für einige der Alkaloide 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 cm^{-1} (stark) und eine zweite bei 992 cm^{-1} (mittel). Beim Senecionin und seinen Stereoisomeren findet man eine Bande bei 757 cm^{-1} (mittel), während Riddelliin und Retrorsin charakteristische Banden mittlerer Intensität bei 1055 bzw. 1120 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 Alkaloide aus *Senecio douglasii*, *S. carthamoides* und *S. eremophilus* Mischungen von zwei oder mehr der vier Alkaloide Senecionin, Seneciphyllin, Retrorsin und Riddelliin darstellen. Aus IR-Untersuchungen leitete man ab, daß die Alkaloide 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^{4, 5, 6)} man aus den Rohalkaloiden von *Senecio fremontii*, *Erectites hieracifolia* und *Senecio pterophus* Senecionin und Seneciphyllin, aus *Senecio brasiliensis*⁶⁾ Senecionin, Seneciphyllin und Jacobin, während aus *Senecio ambrosioides*⁶⁾ Senecionin, Seneciphyllin und Retrorsin isoliert wurden.

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



³⁾ R. Adams u. T. R. Govindachari, J. Amer. chem. Soc. 71, 1180, 1956 [1949].

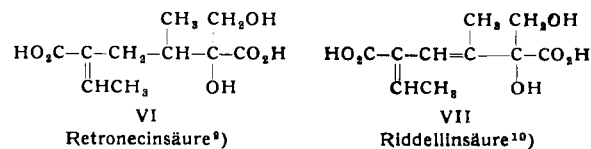
⁴⁾ Über die zur Bestimmung der R_f -Werte verwendeten Lösungsmittel und Bedingungen vgl. R. Adams u. M. Gianturco, J. Amer. chem. Soc. 78, 398 [1956].

⁵⁾ C. C. J. Culvenor u. L. W. Smith, Chem. a. Ind. 1954, 1386.

⁶⁾ R. Adams u. M. Gianturco, Senecio-Alkaloide, J. Amer. chem. Soc. 78, 5315 [1956].

⁷⁾ M. Kropman u. F. L. Warren, J. chem. Soc. [London] 1949, 2852; ebenda 1950, 700.

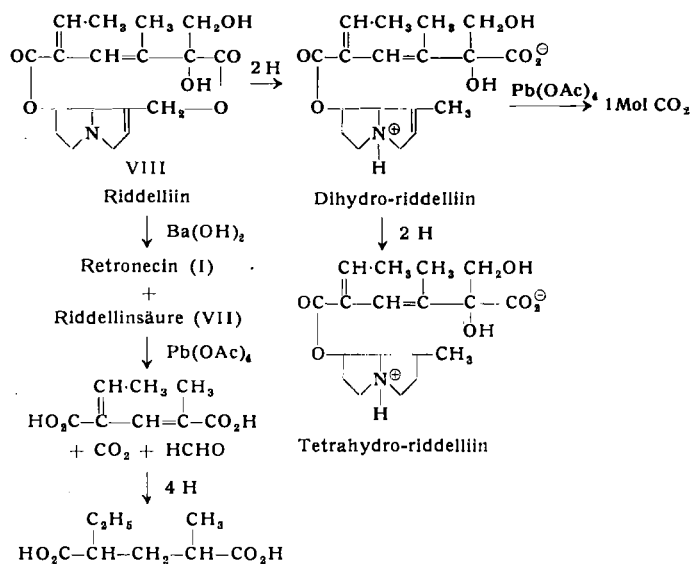
⁸⁾ R. Adams, T. R. Govindachari, J. M. Looker u. T. D. Edwards, Jr., J. Amer. chem. Soc. 74, 700 [1952].



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

Senecio-Alkaloide

Der Abbau der Senecio-Alkaloide 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 α -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 wurde¹¹⁾, liefert bei der alkalischen Hydrolyse Retronecin und Jaconecinsäure $C_{10}H_{16}O_6$. Die gleiche Säure wird auch neben einem anderen Necin bei der Hydrolyse des aus *Senecio othonnae*¹²⁾ und *Senecio renardi*¹³⁾ erhältlichen Otosenins sowie des im *Senecio tomentosus* neben Senecionin vorkommenden Alkaloids Tomentosin erhalten¹⁴⁾.

⁹⁾ 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.

¹⁰⁾ R. Adams u. B. L. Van Duuren, J. Amer. chem. Soc. 75, 4638 [1953].

¹¹⁾ 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].

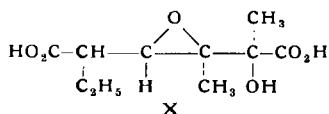
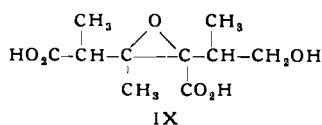
¹²⁾ Zhdanovich u. G. P. Menshikov, J. Gen. Chem. USSR 11, 835 [1941].

¹³⁾ A. V. Danilova u. R. A. Kononova, ebenda 20, 1921 [1950].

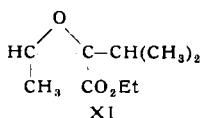
¹⁴⁾ R. Adams, M. Gianturco u. B. L. Van Duuren, J. Amer. chem. Soc. 78, 3513 [1956].

Die Jaconecinsäure^{14, 15}) ist zweibasisch. Sie gibt eine Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid, ein Hinweis auf das Vorliegen einer α -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 Molekel hindeutet.

Das IR-Spektrum der Säure bestätigt einerseits die Abwesenheit einer CC-Doppelbindung in der Molekel dieser Verbindung, zum anderen verrät es das Vorliegen eines alkoholischen Hydroxyls (3270 cm^{-1}), von C-Methyl-Gruppen, einer Äthylenoxyd-Gruppierung¹⁸) ($878, 1153, 1213, 1266\text{ cm}^{-1}$) sowie von zwei Carbonsäure-Carbonylgruppen bei 1730 und 1685 cm^{-1} . Die letzte Bande entspricht der CO-Valenzschwingung einer α -Hydroxy-carbonsäure. Bradbury¹⁵) hat die Konstitution IX, Adams, Gianturco und Van Duuren¹⁴) haben dagegen die Konstitution X für die Jaconecinsäure vorgeschlagen.



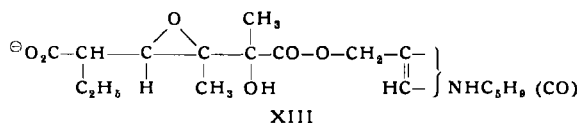
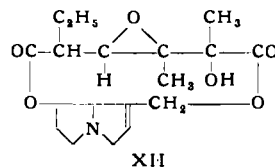
Eine Substanz der Formel IX sollte jedoch leicht ein Lacton bilden oder schon als solches auftreten, und sie sollte weder eine Eisen(III)-chlorid-Reaktion noch eine Molekel Kohlendioxyd bei der Einwirkung von Bleitetraacetat liefern, zwei Reaktionen, die beide für α -Hydroxysäuren charakteristisch sind. Um diese Umsetzungen mit Formel IX vereinbaren zu können, muß man annehmen, daß der Äthylenoxyd-Ring sehr leicht unter Ausbildung einer α -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



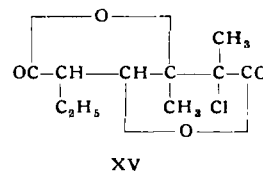
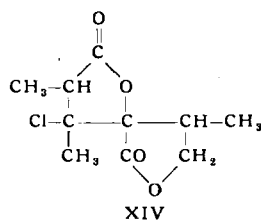
wenig Schwefelsäure leicht aufgespalten. Die Äthylenoxyd-Gruppen in Glycidsäuren werden gewöhnlich leicht zu Glykolen hydrolysiert und gehen mit Acetanhydrid in die entsprechenden Diacetyl-Verbindungen über. Demnach sollte eine Substanz der Konstitution IX ein Tri- und nicht ein Mono-acetyl-Derivat geben. Außerdem werden Glycidsäuren mit Alkali zu Kohlendioxyd und Carbonyl-Verbindungen abgebaut¹⁷). 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 Glycidsäuren sind, und die sowohl gegen Säure und Alkali als auch gegen Acetanhydrid extrem beständig sind¹⁸).

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

vorkommenden Necinsäuren fand: Es ist ein Epoxyd der Dihydro-isoseneciphyllinsäure. Das Jacobin selbst, das nach dem IR-Spektrum ein Diester ist, kann demzufolge durch die Formel XII¹⁴) 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 vorgeschlagen¹⁴).



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 cm^{-1} kann einem γ -Lacton zugeordnet werden. Bradbury¹⁵) schlug für diese Verbindung die Formel XIV, Adams, Gianturco und Van Duuren¹⁴) 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 Perbenzoesäure, 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 cm^{-1} im IR-Spektrum eine starke Absorptionsbande zeigt, ist ungerechtfertigt. In den Laboratorien der University of Illinois ist gefunden worden, daß viele nicht-primäre Alkohole und in der Tat viele tertiäre α -Hydroxysäuren gesicherter Konstitution eine starke Absorption in ihrem IR-Spektrum an dieser Stelle besitzen. Die Autoren bezweifeln die von Adams und Mitarbeitern vorgeschlagene Struktur für Seneciophyllin-Säure (α -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 Veröffentlichung¹⁵) werden auch Jacobin und Jacobin beschrieben, und zwar als das Chlorhydrin und Glykol des Epoxyds Jacobin. Schließlich werden Spektren und Hydrolyse-Ergebnisse von Jacobin mitgeteilt.

¹⁵) R. B. Bradbury, Chem. a. Ind. 1954, 1021. R. B. Bradbury und J. B. Willis, Austral. J. Chem. 9, 258 [1956].

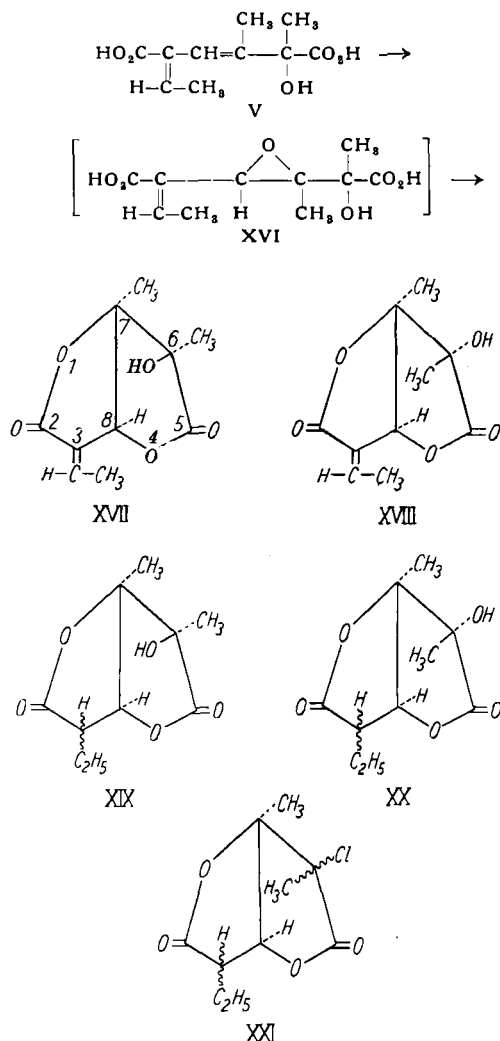
¹⁶) Nach Bradbury deutet die Anwesenheit dieser Banden auf das Vorliegen einer Äthylenoxyd-Gruppierung in der Molekel. Es ist bemerkenswert, daß die Jaconecinsäure die einzige der vielen im Laboratorium der University of Illinois untersuchten Senecio-Säuren ist, die alle diese 4 Banden besitzt.

¹⁷) N. G. Darzens, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 141, 767 [1905].

¹⁸) 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 Willis¹⁵) 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 jacobea*. Die Ergebnisse der neuen Untersuchungen über

der Konfiguration am C-Atom 3 unterscheiden (XIX) — die beide nicht mit Thionylchlorid reagierten. Die Hydrierung von XVIII ergab dagegen ein Stereoisomeren-gemisch (XX), das bei der Einwirkung von Thionylchlorid wieder ein Diastereomeren-gemisch (XXI) der Zusammen-setzung $C_{10}H_{13}O_4Cl$ lieferte. Das letztgenannte Präparat zeigte nun ein sehr ähnliches IR-Absorptionsspektrum, wie die aus den Alkaloiden und Salzsäure erhaltene Chlor-haltige Verbindung der gleichen Zusammensetzung.



Mikanoidin

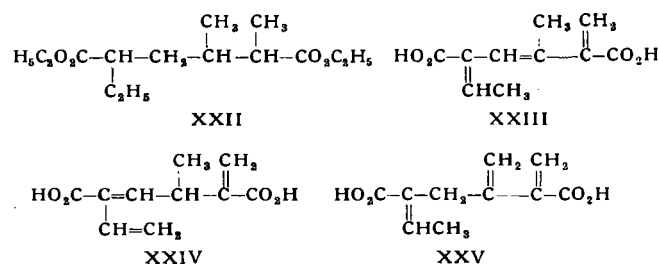
Das aus *Senecio mikanoides* (Walp) Otto isolierte Mi-kanoidin wird als amorphes Alkaloid beschrieben¹⁹⁾. Bei der Hydrolyse liefert es das als Pikrat charakterisierte Mikanecin, das sich als Pikrat identisch mit Platynecin-pikrat²⁰⁾ erwies, und eine Säure $C_{10}H_{14}O_4$, die sog. Mikanecinsäure. Die IR-Spektren dieser Säure und ihres Di-methylesters zeigen das Vorliegen von 2 konjugierten Car-boxyl- bzw. Carbomethoxy-Gruppen (1690 und 1680 cm^{-1} (Nujol-Emulsion) für die Säure; 1735 , 1730 cm^{-1} und bes. 1260 cm^{-1} (sehr stark) für den Ester (Chloroform)), zwei oder mehr CC-Doppelbindungen (1650 cm^{-1} (stark) und 1638 cm^{-1} (Schulter)) und C-Methyl-Gruppen. Quan-titative Hydrierungsversuche weisen auf die Anwesenheit von drei CC-Doppelbindungen in der Molekel.

Das UV-Absorptionsspektrum der Mikanecinsäure zeigt lediglich ein Absorptionsmaximum bei $216\text{ m}\mu$ (95% Al-kohol), das für α,β -ungesättigte Carbonsäuren charak-

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

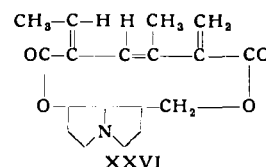
Diese Tatsachen lassen es glaubhaft erscheinen, daß die Mikanecinsäure der Isoseneciphyllinsäure, $C_{10}H_{14}O_6$, nahe verwandt ist, und daß sie tatsächlich eine dehydrati-sierte Isoseneciphyllin- oder Seneciphyllinsäure sein kann.

Die Übereinstimmung des Grundgerüsts der Mikanecin-säure mit dem der Senecio-Necinsäuren ergab sich aus einem Vergleich der IR-Spektren von Hexahydromikanecin-säure-diäthylester und synthetischem 2,3-Dimethyl-5-carbäthoxy-heptansäureäthylester (XXII)²⁰⁾. Die drei CC-Doppelbindungen können nun in dieses Grundgerüst in drei Kombinationen (XXIII, XXIV, XXV) eingefügt wer-den, die alle mit den oben erwähnten IR- und UV-spek-troskopischen 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-Spek-trum 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 cm^{-1} zeigt und auch eine sehr starke, scharfe Bande bei 920 cm^{-1} (Oberschwingung bei 1840 cm^{-1}) besitzt. Die letzte ist von der breiten Bande bei 960 cm^{-1} , die der Hydroxyl-De-for-mationsschwingung der Carboxyl-Gruppe entspricht, ver-schieden. Im IR-Spektrum des Mikanecinsäure-methyl-esters erscheint diese Bande bei 925 cm^{-1} (Oberschwingung bei 1850 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 Methy-len-Gruppe jedoch außerdem mit einer Carboxyl- oder Cyano-Gruppe konjugiert ist, so erfolgt die Absorption bei höheren Wellenzahlen; im Methacrylsäure-methylester und im α -Äthyl-acrylnitril findet sich die der CH -Wagging-Schwingung entsprechende Bande bei 935 cm^{-1} (Ober-schwingung bei 1870 cm^{-1}) und in der Methacrylsäure bei 950 cm^{-1} (Oberschwingung bei 1900 cm^{-1}). Die IR-spek-troskopischen Daten stehen demnach mit den Konstituti-onsformeln XXIII oder XXV für die Mikanecinsäure im Einklang. Wegen der Leichtigkeit, mit der man die Um-wandlung 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 wahr-scheinlichste Konstitution des Alkaloids wieder.



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

²⁰⁾ R. Adams u. M. Glanturco, Senecio-Alkaloids: Mikanoidine, the Alkaloid of Senecio Mikanoides, J. Amer. chem. Soc. 78 [1956].

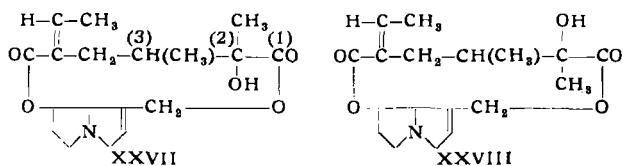
Spartioidin

Die Gesamtalkaloide aus *Senecio spartioides* lassen sich in drei Komponenten auftrennen: Senecionin, Seneciophyllin und sein Isomeres, das Spartioidin²¹⁾, alle Retronecin-Derivate. Das IR-Spektrum von Spartioidin²²⁾ zeigt zwei Ester-Carbonyl-Gruppen zugehörige Banden, nämlich eine nichtkonjugierte (1742 cm^{-1}) und eine konjugierte (1710 cm^{-1}) sowie eine starke Bande für eine CC-Doppelbindung (1655 cm^{-1}). Die Anwesenheit einer alkoholischen Hydroxyl-Gruppe wird durch das Auftreten einer Bande bei 3500 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 cm^{-1}), einer Salzbindung (2340 cm^{-1}) und eines nichtkonjugierten Estercarbonyls (1730 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 Seneciophyllins und Spartioidins mit denen von Senecionin und seinem Stereoisomeren Integerrimin sowie Usaramoensin gestattete die Aufstellung einer Strukturformel für das Spartioidin. 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-Spektren²³⁾ 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 Alkaloide zu erwarten ist, kann das Usaramoensin durch die Projektionsformel XXVIII wiedergegeben werden.



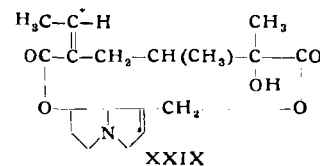
Die Konfiguration am C-Atom 3 wird in den Formeln nicht wiedergegeben. Sie ist im Integerrimin, Usaramoensin und Senecionin die gleiche, da alle diese Alkaloide das gleiche Integerrinecinsäure-lacton liefern, man kennt jedoch ihre Beziehung zur Konfiguration des C-Atoms 2 nicht.

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

steht mit den vorgeschlagenen Konstitutionsformeln im Einklang: Wenn man im Modell die dichtest mögliche Anordnung für das Usaramoensin (XXVII) 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 zugeordnet²⁴⁾. Cason und Kalm²⁵⁾ haben jedoch kürzlich die Frage nach der Gültigkeit einer solchen Konfigurationszuordnung für α,β -ungesättigte Carbonsäuren mit sperrigen α -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 Modellsystempaar Angelica- und Tiglinsäure, wo der α -Substituent eine kleine Gruppe ist, umkehren. Die Argumente von Cason und Kalm sind wahrscheinlich nicht auf die Alkaloide anwendbar, bei denen die Wechselwirkung mit den β -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 Usaramoensencinsäure^{23,25)} 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 Usaramoensencinsäure (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,



²⁴⁾ J. Cason und M. J. Kalm, J. org. Chemistry 19, 1947 [1954].

²⁵⁾ Die Doppelbindungen im Senecionin und Usaramoensin besitzen verschiedene Konfigurationen; die Doppelbindungen in der Senecinsäure und Usaramoensencinsäure sind dagegen gleich konfiguriert. Es scheint, als ob die trans-Konfiguration der CC-Doppelbindung (wie im Usaramoensin und Integerrimin) in den Alkaloiden die beständigere 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.

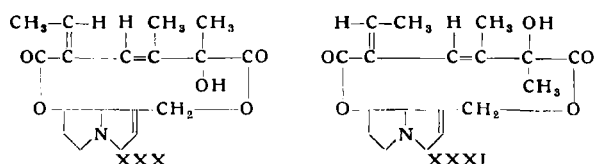
²¹⁾ R. H. F. Manske, Canad. J. Research 17 B, 1 [1939].

²²⁾ R. Adams u. M. Gianturco, Senecio Alkaloids: Spartioidine, the Alkaloid from Senecio spartioides. Stereochemical relationship to other Senecio Alkaloids, J. Amer. chem. Soc. 78 [1956].

²³⁾ R. Adams u. B. L. Van Duuren, ebenda 75, 4631 [1953].

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 Spartioidins 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 Spartioidin 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 Spartioidin 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 Spartioidin sind ein Hinweis, daß die Konfiguration des asymmetrischen C-Atoms 2 einerseits im Seneciphyllin und Senecionin und zum anderen im Spartioidin und Usaramoensin wahrscheinlich identisch sind. Dies führt zu den Formeln XXX für Seneciphyllin und XXXI für Spartioidin.



Neue Alkaloide von ähnlichem Typ

Heliosupin $C_{20}H_{31}O_7N$ aus *Heliotropum supinum* scheint ein Derivat des Heliotridins zu sein^{25a}). Makrophyllin $C_{13}H_{21}O_3N$ aus *Senecio makrophyllus* ergibt bei der Hydrolyse Macrocinec $C_8H_{15}O_2N$ und Angelicasäure^{25b}).

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 zersetzt. 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 dienen, soll hier eine Beschreibung der charakteristischen Grundzüge seines Konstitutionsbeweises angeführt werden.

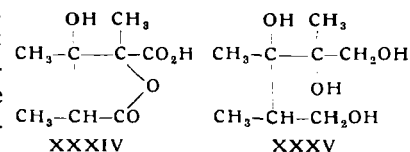
Das Monocrotalin liefert bei der Hydrierung zuerst ein Dihydro- und dann ein Tetrahydro-Derivat. Beide Substanzen sind Salze, die mit kalter Mineralsäure in die Basen

Desoxy-retronecin (XXXII) bzw. Retronecanol (XXXIII) und Monocrotalinsäure zerlegt werden²⁶).



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 Gegensatz 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 Lithiumalanat-Reduktion des Monocrotalinsäure-methylesters zu einem Tetrol (XXXV), das sich mit Perjodsäure zu identifizierbaren Bruchstücken spalten ließ, aufgestellt werden²⁷). Diese Konstitution wurde dann durch eine eindeutige Synthese bestätigt²⁸).



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 Estercarbonyl-Bande (1725 cm^{-1} , mit einer Schulter bei 1737 cm^{-1}) zeigt und keine Carbonyl-Bande für einen 5-gliedrigen Lacton-Ring ($1760\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$) 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 Beweise gestützt. Bei der Umsetzung von Monocrotalin mit Thionylchlorid bildet sich unter Chlorwasserstoff-Entwicklung in quantitativer Ausbeute das kristalline Hydrochlorid eines neutralen Schwefligsäureesters (XXXVII). Dies beweist das Vorliegen von zwei benachbarten freien Hydroxyl-Gruppen im Alkaloid. Bei vorsichtiger Hydrogenolyse nahm dieser Schwefligsäureester genau 1 Molekel Wasserstoff auf, und es entstand eine Aminosäure (XXXVIII). Das IR-Spektrum des hydrierten Schwefligsäureesters enthält die erwarteten Banden, aber außerdem, was äußerst wichtig ist, eine Ester-Bande (1736 cm^{-1}), die man in den durch Reduktion von Monocrotalin gebildeten Salzen nicht findet. Dies zeigt eindeutig, daß die saure Molekelhälfte ursprünglich mit zwei Ester-Bindungen an dem Pyrrolizidin-Kern haftete, von denen eine leicht hydrogenolytisch gespalten wird. Die andere bleibt nur dann erhalten, wenn das zur Carbonyl-Gruppe α -ständige Hydroxyl, das bei der hydrierenden Spaltung frei wird, blockiert ist, was im vorliegenden Falle durch die Schwefligsäureester-Gruppierung bewirkt wird. Demnach wird bei der Hydrogenolyse des Monocrotalins der Allylester zuerst gespalten, dann muß eine intramolekulare Umesterung zwischen dem zur Carboxyl-Gruppe α -ständigen Hydroxyl und der Ester-Gruppe in 7-Stellung des Retronecin-Kerns (XXXIX) unter Bildung von Monocrotalinsäure (XXXIV) und Desoxyretronecin (XXXII) erfolgen.

Die Anwesenheit von zwei Hydroxyl-Gruppen in α - und β -Stellung zum Carbonyl einer Carboxyl-Gruppe ließ sich

^{25a}) S. I. Denisova, G. P. Menshikov u. L. M. Utkin, Doklady Akad. Nauk SSSR 93, 59 [1953].

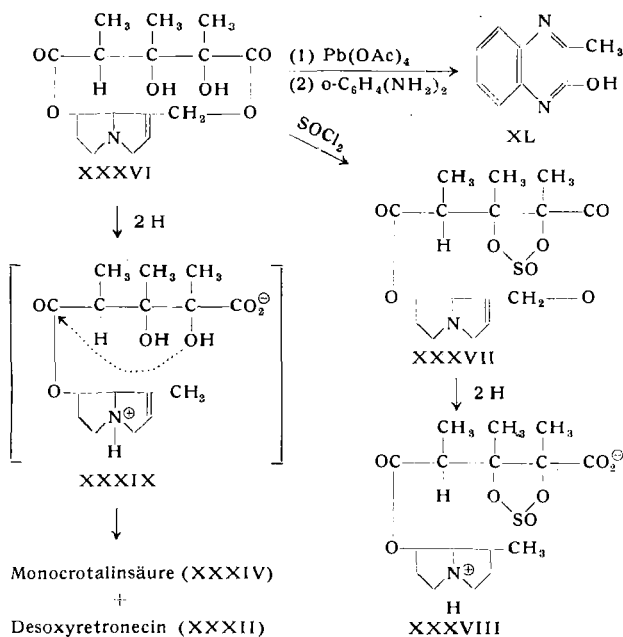
^{25b}) A. Danilova, L. Utkin u. P. Massagetov, J. Gen. Chem. USSR 25, 797 [1955].

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

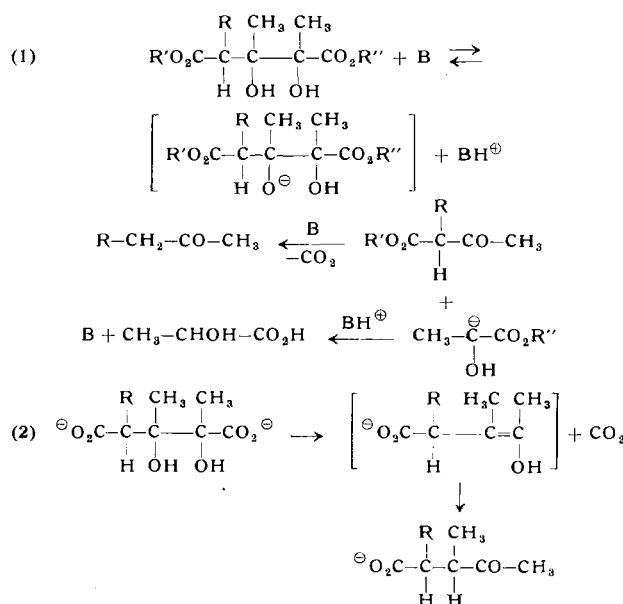
²⁷) R. Adams u. T. R. Govindachari, ebenda 72, 158 [1950].

²⁸) 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-Phenylendiamin-hydrochlorid nachgewiesen, wobei 2-Hydroxy-3-methyl-chinoxalin (XL) entstand. Die α,β -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 γ -Stellung zur veresterten 7-ständigen Carboxyl-Gruppe für die Umesterung zur Verfügung steht.



Die Formel XXXVI für das Monocrotalin erklärt auch dessen wichtige Umwandlungen zu Retronecin, α,β -Dimethyl-lävulinsäure, Methyl-äthyl-keton²⁹⁾ und Kohlendioxyd bei der Einwirkung von Alkali befriedigend. Bei der Behandlung von Monocrotalinsäure mit Alkali entsteht dagegen nur α,β -Dimethyl-lävulinsäure und Kohlendioxyd³⁰⁾. Der Abbau verläuft also über zwei verschiedene Reaktionsfolgen. Dies läßt sich damit erklären, daß die



²⁹⁾ Bei allen anfänglichen Versuchen entging das Methyl-äthyl-keton der Beobachtung. Erst als das Trichodesmin gerade bearbeitet wurde, faßte man das Keton bei der Wiederholung des alkalischen Abbaues von Monocrotalin.

³⁰⁾ 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 Molekelteiles erfolgen kann.

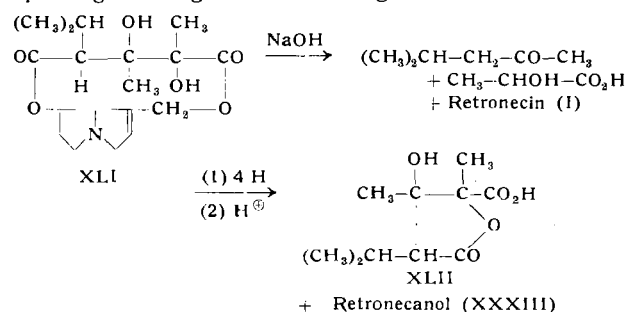
Trichodesmin

Das aus dem Samen von *Crotalaria juncea*³¹⁾ erhaltliche Alkaloid Trichodesmin, $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}$, das zuerst durch Extraktion von *Trichodesma incanum*³²⁾ gewonnen wurde, ist mit dem Monocrotalin nahe verwandt. Es läßt sich katalytisch zu einem Tetrahydro-Derivat³⁰⁾ reduzieren, einem Salz, dessen IR-Spektrum keine Estercarbonyl-Absorption, dagegen aber Banden bei 1615, 1765 und 2400 cm^{-1} besitzt, die für ein Carboxylat-Ion, ein γ -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 Molekel deutet und die Zeit, die für die vollständige Oxydation benötigt wird, weist, verglichen mit der Oxydationsdauer bei anderen Glykolen bekannter Konfiguration, daraufhin, 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 Schwefligsäureesters des Alkaloids, was die trans-Konfiguration der Hydroxyl-Gruppen bestätigt; die Bildung eines neutralen Schwefligsäureesters ist hier wegen der damit verbundenen Ringspannung unwahrscheinlich.

Die IR-Spektren des Trichodesmins, seines Hydrierungsprodukts und der Trichodesminsäure $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$ 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 Kohlendioxyd³³⁾. Derartige Reaktionsprodukte sind zu erwarten, wenn dieser Abbau dem bei der Einwirkung von Alkali auf Monocrotalin 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 Molekel des Alkaloids sind folglich gleichartig wie im Monocrotalin. Die Formel XLI wird allen bekannten chemischen Eigenschaften des Trichodesmins gerecht. Die Bildung der Trichodesminsäure (XLII), eines Homologen der Monocrotalinsäure, läßt sich durch eine der hydrierenden Spaltung nachfolgende Umesterung erklären.



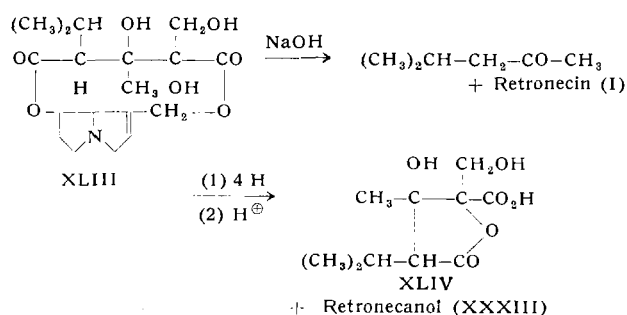
³¹⁾ Dieselben, ebenda 78, 1919 [1956].

³²⁾ G. P. Menshikov u. W. Rubinstein, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2039 [1935].

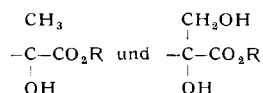
³³⁾ G. P. Menshikov, Bull. Acad. Sci. USSR Classe Sci. Math. Nat. sér. Chem. 4, 959 [1936].

Juncein

Die Samen von *Crotalaria juncea* enthalten neben Trichodesmin, Senecionin, Seneciphyllin und Riddelliin das Alkaloid Juncein³¹⁾, $C_{18}H_{27}O_7N$. Das IR-Spektrum des Junceins³⁴⁾ zeigt die üblichen Estercarbonyl- (1720 cm^{-1}), alkoholische Hydroxyl- (3520 cm^{-1}) und CC-Doppelbindungs-Banden (830 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 cm^{-1}), eines Carboxyls (Zwitterion) (1615 cm^{-1}) sowie eines γ -Lactons (1765 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 γ -Lacton-Gruppierung [1742 cm^{-1} (Nujol-Emulsion), 1780 cm^{-1} (Tetrahydrofuran)], einer Carboxylcarbonyl-Gruppe (1710 cm^{-1}), alkoholischer Hydroxyl-Gruppen (3480 und 3340 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-Molekel 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 (XLI) und Juncein (XLIII) sind demnach ein weiteres Paar von Alkaloiden, die sich nur in den beiden Gruppen



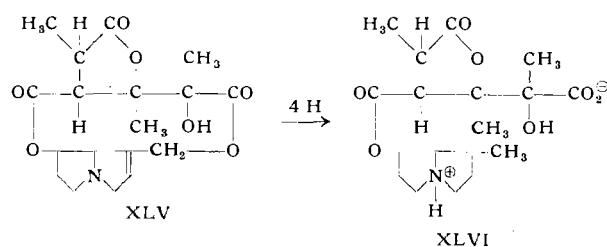
unterscheiden. Die anderen Paare sind Senecionin und Retrorsin sowie Seneciphyllin und Riddelliin, die die gleiche Verwandtschaft zeigen.

Grantianin

Das aus *Crotalaria grantiana*³⁵⁾ erhaltliche Grantianin, $C_{18}H_{25}O_7N$, hat ein Sauerstoff-Atom mehr und vier Wasserstoff-Atome weniger in der Molekel als das Trichodesmin (XLI). Es wird durch Alkali zu Retronecin und einer nicht

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

Bei der Hydrierung des Grantianins werden vier Wasserstoff-Atome aufgenommen. Das IR-Spektrum des Hydrierungsprodukts zeigt die Banden eines γ -Lactons (1767 cm^{-1}), alkoholischer Hydroxyl-Gruppen (3380 cm^{-1}), eines nichtkonjugierten Esters (1736 cm^{-1}), einer Säure (Zwitterion) (1615 cm^{-1}) und einer salzartigen Bindung (2200 – 2400 cm^{-1}). Bei dem oben beschriebenen Test mit dem Sulfonsäure-Ionenaustauscher erwies sich die Substanz als Aminosäure. Dies ist eine besonders wichtige Beobachtung, weil sie zeigt, daß der im ursprünglichen Alkaloid nachgewiesene γ -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 vorgeschlagen³⁶⁾. Demnach wird das Grantianin als oxydiertes Trichodesmin (XLI) angesprochen.



Der im sauren Bruchstück des Grantianins vorhandene 5-gliedrige Lacton-Ring verändert anscheinend das Verhalten oder die Stereochemie der Molekel 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 $C_{18}H_{27}O_7N$ ³⁷⁾. 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

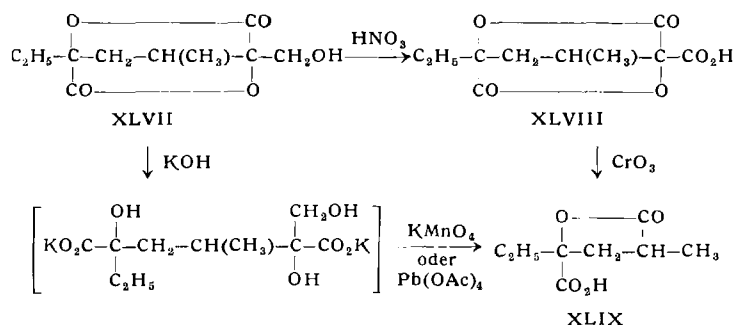
³⁶⁾ R. Adams u. M. Gianturco, ebenda 78, 4458 [1956].

³⁴⁾ R. Adams u. M. Gianturco, J. Amer. chem. Soc. 78, 1926 [1956].

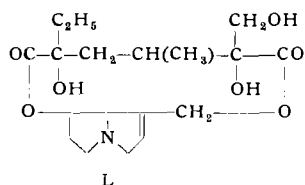
³⁵⁾ R. Adams, M. Carmack u. E. F. Rogers, ebenda 64, 571 [1942].

³⁷⁾ H. L. de Waal u. T. P. Pretorius, Onderstepoort J. veter. Sci. animal Ind. 17, 181 [1945]; H. L. de Waal u. A. Crous, J. South African chem. Inst. 7, 23 [1948]; H. L. de Waal, W. T. Serfontein u. C. F. Garbers, ebenda 4, 115 [1951].

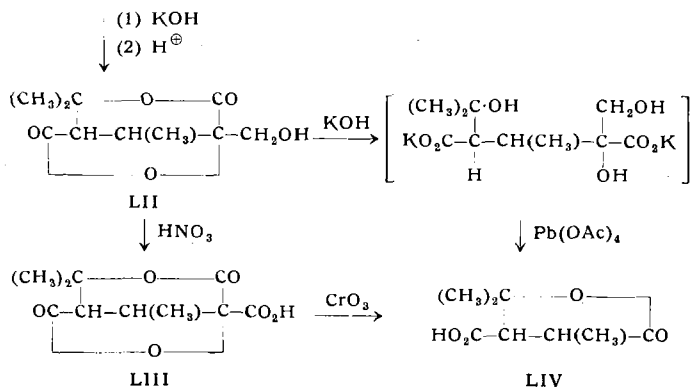
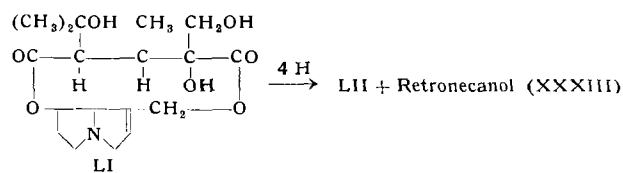
der Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischem Medium eine Monocarbonsäure $C_8H_{12}O_4$, die einen beständigen Lacton-Ring enthält; die gleiche Substanz wird bei der Einwirkung von Bleitetraacetat auf das Kaliumsalz der Sceleranecinsäure erhalten. Außerdem sind andere weniger wichtige Umwandlungen beschrieben worden. Auf Grund dieser Ergebnisse schlug *de Waal* die nachstehenden Konstitutionsformeln³⁷⁾ 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.

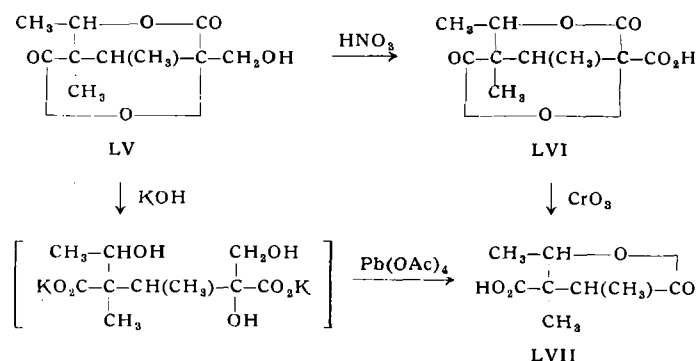


Diese Formeln vermögen drei experimentelle Tatsachen nur unbefriedigend wiederzugeben: 1. Die verschiedenen Hydrolysegeschwindigkeiten für die beiden Lacton-Ringe im Sceleranecin-dilacton und dessen Oxydationsprodukt $C_{10}H_{12}O_6$ deuten eher auf das Vorliegen eines 6-gliedrigen Lacton-Rings als von zwei 6-gliedrigen Lacton-Ringen in jeder dieser Molekeln. 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*³⁶⁾ die Konstitutionen LI für das Alkaloid, LII für das Dilacton und LIII bzw. LIV für dessen Oxydationsprodukte vorgeschlagen, die mit den Ergebnissen aller chemischen Abbauprobe in Einklang stehen.

De Waal und *van Duuren*³⁸⁾ haben außerdem kürzlich die früheren experimentellen Ergebnisse *de Waals* überprüft. Sie nehmen nun an, allerdings ohne weitere Versuchangaben 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 Versuchsergebnisse³⁷⁾ 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*³⁶⁾ 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.

Dicretalin

Um eine vollständige Zusammenstellung der Crotalaria-Alkaloide zu geben, soll auch das Dicretalin erwähnt werden. Es ist ein Diester aus Retronecin und β -Hydroxy- β -methyl-glutarsäure. Dieses saure Bruchstück wurde mit Hilfe einer eindeutigen Synthese aufgebaut³⁹⁾.

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 Spartioidin besprochen worden.

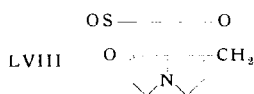
Die bisher bewiesenen Raumformeln für verschiedene Pyrrolizidin-Basen sind in Tafel 1 aufgeführt. Es werden nun lediglich die hervorstechendsten Tatsachen diskutiert, die eine Klärung der Frage nach der Stereochemie der wichtigsten, sowohl natürlich vorkommenden als auch synthetischen Pyrrolizidin-Basen erlauben⁴⁰⁾.

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

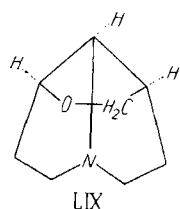
³⁹⁾ R. Adams u. B. L. Van Duuren, ebenda 75, 2377 [1953].

⁴⁰⁾ 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-schwefligsäureesters (LVIII), der, wie man am Modell zeigen kann, nur dann eine sehr kleine Ringspannung besitzt, wenn die Schwefligsäure-ester-Brücke sich im Innern der gewinkelten Molekel 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 LX vorkommen kann. Diese Tatsachen deuten darauf hin, daß die beiden Gruppen $\text{C}_1\text{—CH}_2\text{OH}$ und $\text{C}_7\text{—OH}$ des Platynecins zueinander in cis- oder endo-Stellung (LX) stehen⁴¹⁾.



Das Platynecin wird unter Bedingungen, die die $\text{C}_1\text{—CH}_2\text{OH}$ -Bindung wahrscheinlich nicht angreifen, in *l*-Isoretronecanol verwandelt, von dem also mit Sicherheit angenommen werden kann, daß es die $\text{C}_1\text{—CH}_2\text{OH}$ -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 $\text{C}_1\text{—CH}_2\text{OH}$ -Bindung wahrscheinlich nicht angreift, in *l*-Isoretronecanol umwandeln. Dies beweist, daß die $\text{C}_1\text{—CH}_2\text{OH}$ -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 Schwefligsäureester 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 Chloratom ab⁴²⁾.

Diese Tatsachen deuten darauf hin, daß im Dihydroxy-heliotridan die $\text{C}_1\text{—CH}_2\text{OH}$ - und die $\text{C}_7\text{—OH}$ -Gruppe auf entgegengesetzten Seiten der gewinkelten Molekel stehen. Da die $\text{C}_1\text{—CH}_2\text{OH}$ -Gruppe die endo-Stellung besetzt, wird der $\text{C}_7\text{—OH}$ -Gruppe die exo-Konfiguration zugeordnet.

⁴¹⁾ Die Gruppen, die sich im Innern der gewinkelten Molekel erstrecken, werden als endo-Gruppen, die anderen als exo-Gruppen bezeichnet.

⁴²⁾ Diese wahrscheinlich nach $\text{S}_{\text{N}}2$ ablaufende Reaktion dürfte leichter an der $\text{C}_1\text{—CH}_2\text{OH}$ -Gruppierung eintreten. Ein Angriff des Agens von der dem Substituenten entgegengesetzten Seite an C_7 wäre außerdem sterisch nicht begünstigt.

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

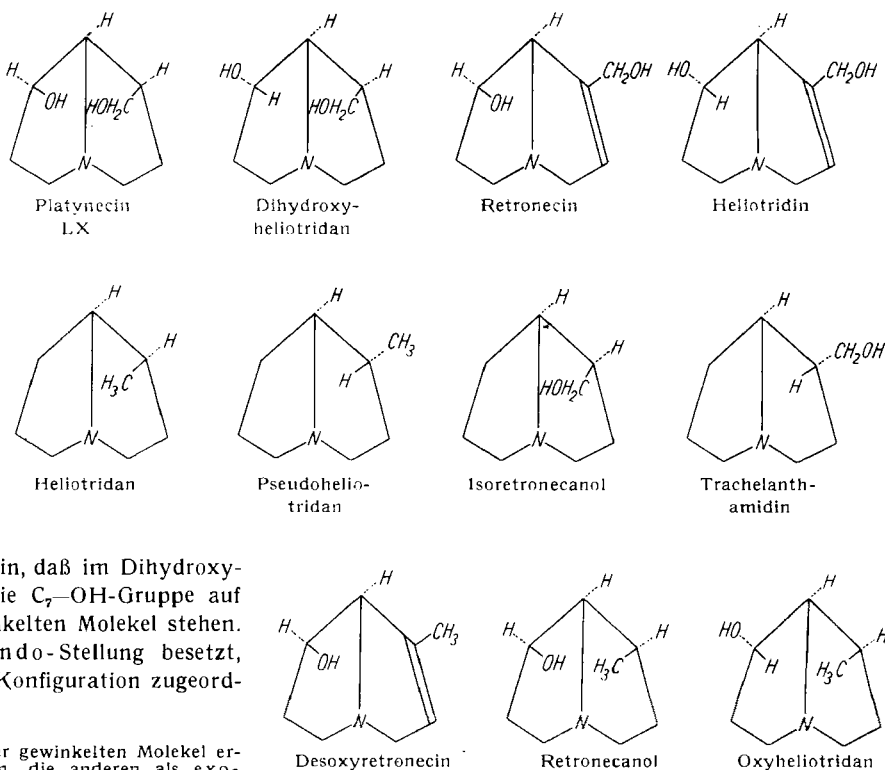
a) Da Platynecin und Dihydroxy-heliotridan aus Retronecin und Heliotridin mit Hilfe einer Reaktion erhalten werden, die die Konfiguration der $\text{C}_7\text{—OH}$ -Gruppe wahrscheinlich nicht verändert, besitzt diese Gruppe im Retronecin endo- und im Heliotridin exo-Konfiguration.

b) Da *l*-Heliotridan aus Platynecin unter Bedingungen erhalten wurde, die die $\text{C}_1\text{—CH}_3$ -Bindung nicht angreifen dürften, hat diese Gruppe im Heliotridan endo- und in dessen Diastereomeren *dl*-Pseudoheliotridan exo-Konfiguration.

c) Da die $\text{C}_1\text{—CH}_2\text{OH}$ -Gruppe im Isoretronecanol als endo-ständig erkannt wurde, müssen die aus Trachelanthamin bzw. dem Alkaloid von *Cytisus laburnum* erhältlichen *l*- und *d*-Trachelanthamin 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 $\text{C}_7\text{—OH}$ -Gruppe endo-konfiguriert sein.

e) Da Retronecanol durch Hydrierung von Desoxyretronecin oder durch Hydrogenolyse von Retronecinestern, wie z. B. Monocrotalin, Trichodesmin oder Juncin⁴³⁾ erhalten wird, muß es die $\text{C}_7\text{—OH}$ -Gruppe in der endo-Konfiguration haben. Da weiterhin Retronecanol unter Bedingungen, die die $\text{C}_1\text{—CH}_3$ -Bindung wahrscheinlich nicht angreifen, in *l*-Heliotridan umgewandelt wird, muß dessen $\text{C}_1\text{—CH}_3$ -Gruppierung ebenfalls endo-Konfiguration besitzen. Analoge Überlegungen führen zu dem Schluß, daß das Diastereomere des Retronecanols, das Oxyheliotridan, die $\text{C}_1\text{—CH}_3$ -Gruppe in der endo-, die $\text{C}_7\text{—OH}$ -Gruppe dagegen in der exo-Stellung trägt.



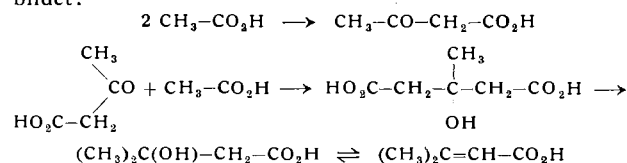
Tafel 1. Raumformeln für Pyrrolizidin-Basen

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

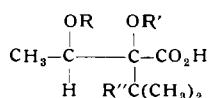
Biogenetische Beziehungen der Necinsäuren

Die Isolierung von Alkaloiden, die alle Ester aus Retrocinein 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 vermuten⁴⁶⁾, 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.

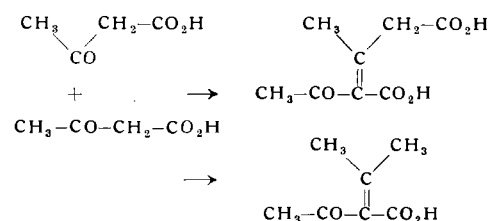
Die in den Rhizomen von *Senecio kaemperi* Sieb vorkommende⁴⁴⁾ Seneciosäure (β,β -Dimethyl-acrylsäure) und die Dicrotalinssäure (β -Hydroxy- β -methyl-glutar-säure), die das saure Spaltstück des aus *Crotalaria dura* und *Crotalaria globifera* erhältlichen Alkaloids Dicrotalin³⁹⁾ darstellt, sind von großer biologischer Bedeutung; sie wurden als Zwischenprodukte bei der Synthese des Cholesterins im menschlichen Körper⁴⁵⁾, der Terpene⁴⁶⁾ und im Stoffwechsel des Leucins⁴⁷⁾ formuliert. Weiterhin ist gezeigt worden, daß die Seneciosäure bei Kulturen der Stengelteile von Guayule-Pflanzen die Kautschukbildung erhöht⁴⁸⁾. 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 $\text{R}, \text{R}', \text{R}'' = \text{H}$ (Trachelanthin- und Viridiflorinsäure) oder $\text{R}, \text{R}' = \text{H}$ und $\text{R}'' = \text{OH}$ (saures Bruchstück des Macrotamins), bzw. $\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}', \text{R}'' = \text{H}$ (Heliotrinsäure) ist. Diese Säuren

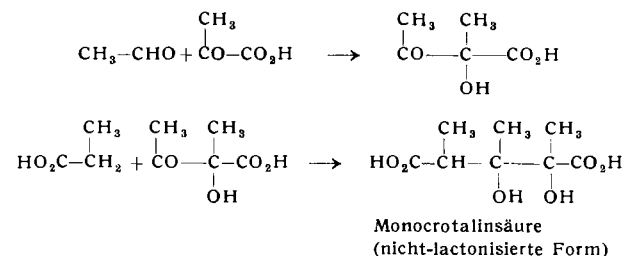


entstehen wahrscheinlich durch einfache, allgemein in Pflanzen ablaufende Reaktionen aus α -Isopropylidenacetessigsäure, die wiederum aus 2 Molekeln Acetessigsäure und nachfolgender Abspaltung von einer Molekel Kohlendioxyd gebildet werden kann:

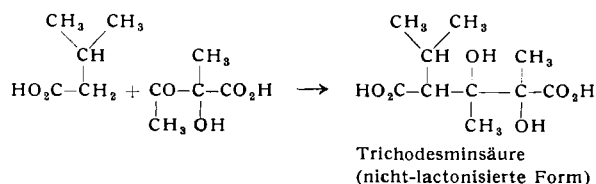


Das Skelett der einzigen C_8 -Säure, der Monocrotalin-säure, wird gleichfalls aus einer Isopentan-Einheit gebildet, die am C-Atom 3 mit dem C-Atom 2 eines Dreikohlen-

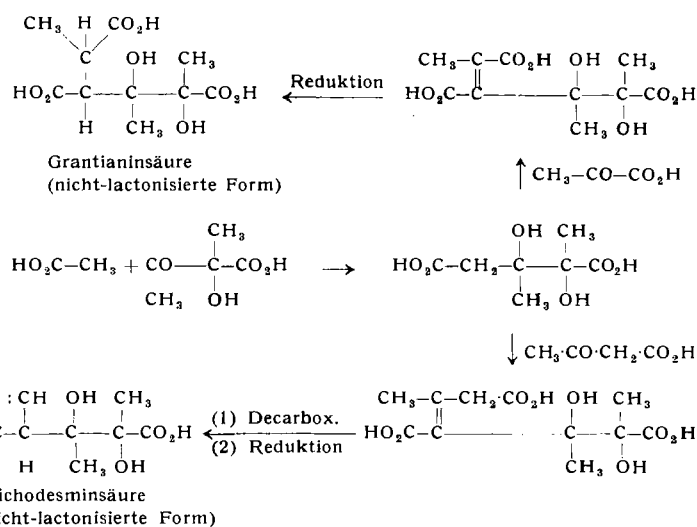
stoff-Bruchstücks verknüpft wird. Die Säure könnte durch Kondensation von Propionat mit α -Acetyl-milchsäure entstanden sein. α -Acetyl-milchsäure wird in der Natur wahrscheinlich aus Brenztraubensäure und Acetaldehyd⁴⁹⁾ synthetisiert, und es ist häufig angenommen worden, daß sie bei bakteriellen Reaktionen beteiligt ist⁵⁰⁾.



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 α -Acetyl-milchsäure (oder Acetyl-glycerinsäure) mit Isovalerianat, β -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 α -Acetyl-milchsäure und Acetat erfolgen, wie es nachstehend am Beispiel der Bildung von Grantianin- und Trichodesminsäure beschrieben wird.

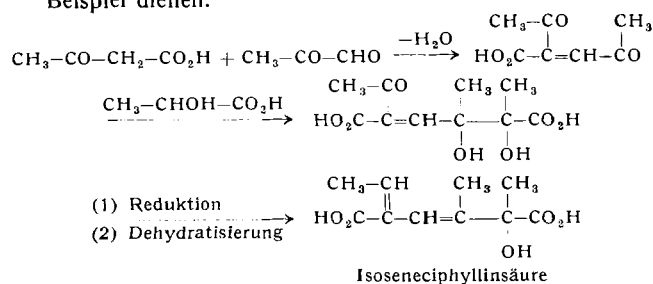


Ähnlich könnten die C_{10} -Seneciosäuren, deren Skelett zwei Isopentan-Einheiten mit einer $\text{C}_3\text{-C}_1$ -Verknüpfung besitzt, bei der Kondensation von Acetylacetat mit einer einfachen Dreikohlenstoff-Einheit, wie Methylglyoxal, entstehen, der eine zweite Kondensation mit Lactat oder Glycerat bzw. deren Äquivalenten und die üblichen Reaktionen, wie Dehydrierung, Reduktion oder dergleichen, folgen.

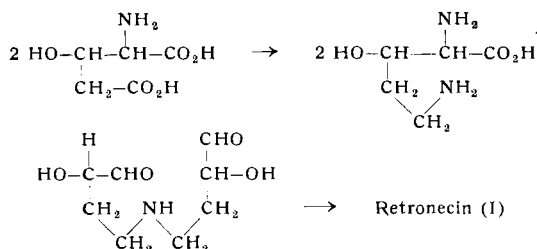
⁴⁹⁾ R. Strassman, A. J. Thomas u. S. Weinhouse, J. Amer. chem. Soc. 75, 5135 [1953]; P. P. Singer u. J. Pensky, Biochim. biophysica Acta 9, 316 [1952].
⁵⁰⁾ E. Jain, J. biol. Chemistry 195, 715 [1952]; D. Watt u. L. O. Krampitz, Federation Proc. 6, 301 [1947].

⁴⁴⁾ Y. Asahina, Arch. Pharmaz. 251, 355 [1913].
⁴⁵⁾ 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].
⁴⁶⁾ R. Robinson: The Structural Relations of Natural Products; S. 16, The Clarendon Press, Oxford, 1955.
⁴⁷⁾ M. J. Coon, W. G. Robinson u. B. K. Bachawat: Amino Acid Metabolism; S. 431, John Hopkins Press, Baltimore, 1955.
⁴⁸⁾ B. Arreguin, J. Bonner u. B. J. Wood, Arch. Biochem. 31, 234 [1951]; J. Bonner u. B. Arreguin, ebenda 27, 109 [1949]; J. Bonner, M. W. Parker u. J. C. Monterroso, Science [Washington] 120, 549 [1954].

Die Synthese der Isoseneciophyllinsäure möge als Beispiel dienen.



Es ist bemerkenswert, daß *Robinson*⁵¹⁾ die Bildung des Retronecins aus zwei Molekeln des von der Hydroxyglutaminsäure abgeleiteten Hydroxy-ornithins nach dem folgenden Schema angenommen hat:



Es wurde nun tatsächlich die Aminosäure D,L-β-Hydroxy-N-methyl-norvalin, die eine dem Hydroxy-ornithin ziemlich nahe verwandte Konstitution besitzt, aus *Crotalaria juncea*⁵¹⁾ 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

⁵¹⁾ Siehe Anm.¹⁰⁾, 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 niedermolekularen 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. Becker¹⁾ 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 angesprochen werden. Ihr Vorkommen in den Ommatidien der Insekten-Augen führte zu ihrer Entdeckung und zu ihrem Namen.

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

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*²⁾.

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

²⁾ I. Schwinck, Naturwissenschaften 40, 365 [1953].