

I. Isochinolin-Alkaloide

1. Protoalkaloide dieser Gruppe
2. Echte Isochinolin-Alkaloide
  - a) Biogenese des Isochinolin-Systems
  - b) Biogenese des Morphingerüstes
  - c) Vom Benzylisochinolin abgeleitete Alkaloide
  - d) Berberin-Alkaloide
  - e) Phthalidisoquinoline
  - f) Benzophenanthridin-Alkaloide
  - g) Amaryllidaceen-Alkaloide
  - h) Colchicin
  - i) Gliotoxin

II. Indol-Alkaloide

1. Tryptamin-Derivate
2. Gramin
3. Carbolin-Derivate
4. Yohimbin, Cinchonin, Strychnin
5. Ajmalin, Serpentin, Reserpin
6. Mutterkorn-Alkaloide

III. Anthranilsäure-Familie

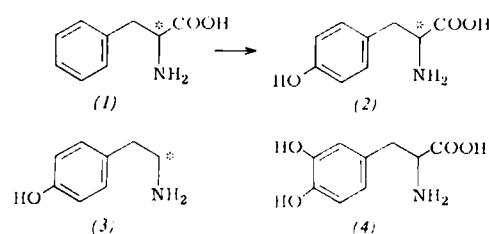
1. Damascenin
2. Chinolin- und Chinolizin-Alkaloide

IV. Verschiedenes

V. Zusammenfassung

I. Isochinolin-Alkaloide

Zu den Isochinolin-Alkaloiden gehören viele Verbindungen mit zum Teil komplizierten Strukturen und botanisch-taxonomisch recht verschiedenem Vorkommen. Schon früh wurde die Bildung dieser Alkaloide aus den aromatischen Aminosäuren Phenylalanin (1), Tyrosin (2) und Dihydroxyphenylalanin (4) diskutiert [1,2].



1. Protoalkaloide dieser Gruppe

Zu dieser Gruppe gehören Hordenin (5), Mezkalin (7) und Ephedrin (8).

Versuche mit radioaktiv markierten Verbindungen zeigten, daß Phenylalanin-(2-<sup>14</sup>C) (1) [3], Tyrosin-(1-<sup>14</sup>C) (3) [4] und Tyrosin-(2-<sup>14</sup>C) (2) [5] von Gerste in Hordenin (5) und N-Methyltyramin [Tyramin = (3)] überführt werden können. Durch Abbau zu inaktiver Anissäure (6) und Trimethylamin wurde bewiesen, daß die Radioaktivität, wie zu erwarten, spezifisch in der 1-

[\*] Teil I dieser Übersicht erschien in Angew. Chem. 75, 265 (1963).

[1] G. Trier: Über einfache Pflanzenbasen und ihre Beziehungen zum Aufbau der Eiweißstoffe und Lecithine. Gebr. Bornträger, Berlin 1912, S. 117.

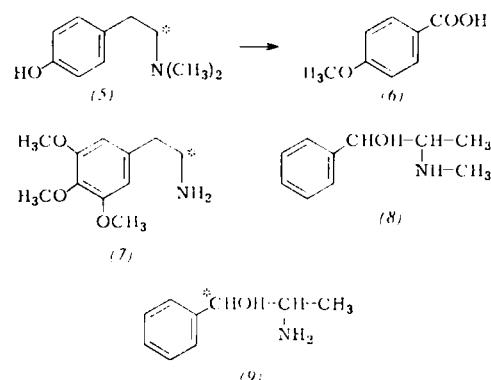
[2] R. Robinson, J. chem. Soc. (London) 111, 762, 876 (1917); The Structural Relations of Natural Products. Clarendon Press, Oxford 1955.

[3] J. Massicot u. L. Marion, Canad. J. Chem. 35, 1 (1957).

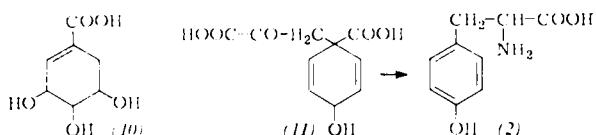
[4] E. Leete, S. Kirkwood u. L. Marion, Canad. J. Chem. 30, 749 (1952).

[5] E. Leete u. L. Marion, Canad. J. Chem. 31, 126 (1953).

Stellung des Hordenins (5) (mit Stern markiert) lokalisiert war. Die Autoren vermuten daher, daß der normale Weg vom Phenylalanin über Tyrosin zum Tyramin (3) führt; für Buchweizen und Weizen ist aber gezeigt



worden, daß Phenylalanin und Tyrosin auch auf getrennten Wegen aus Prephensäure entstehen können [6], wie es in *Escherichia coli* der Fall ist [7]. Der Hauptbiogeneseweg wäre dann Shikimisäure (10) → Prephensäure (11) → Tyrosin (2) und dann weiter zum Tyramin (3).



Quantitative Untersuchungen haben ergeben, daß Hordenin (5) aus Tyramin durch stufenweise Methylierung über N-Methyltyramin gebildet wird. Als Methyl-

[6] O. L. Gamborg u. A. C. Neish, Canad. J. Biochem. Physiol. 37, 1277 (1959); vgl. aber auch J. Massicot u. L. Marion, Canad. J. Chem. 35, 1 (1957); A. C. Neish, Ann. Rev. Plant Physiol. 11, 55 (1960).

[7] I. Schwinck u. E. Adams, Biochim. biophysica Acta 36, 102 (1959); B. D. Davis, Arch. Biochem. Biophysics 78, 497 (1958).

gruppendonatoren wurden mit Hilfe radioaktiver Markierung Methionin [8] und Betain [9] erkannt. Die Methylierung kann teilweise rückgängig gemacht werden [10].

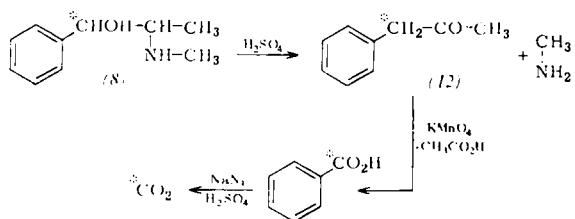
Mit Tyrosin-(2-<sup>14</sup>C) konnte gezeigt werden, daß diese Aminosäure auch für Mezkalin (7) eine spezifische Vorstufe ist [11]. Oxydation ergab inaktive Trimethoxybenzoësäure, so daß die gesamte Radioaktivität im C-Atom 1 (Stern) des Mezkalins (7) enthalten war.

Ephedrin (8) und Norpseudoephedrin (9) unterscheiden sich von den eben besprochenen einfachen Phenyläthylaminen durch eine aliphatische Hydroxylgruppe und eine C-Methylgruppe, für die man eine Bildung durch Reduktion der Carboxylgruppe oder C-Methylierung eines Phenyläthylamin-Derivates annehmen kann.

In *Ephedra distachya* wird Phenylalanin-(<sup>15</sup>N) spezifisch in Ephedrin eingebaut, während Alanin-(<sup>15</sup>N) nicht als Vorstufe in Frage kommt [12]. Dieses wichtige Resultat sagt aus, daß der Stickstoff wahrscheinlich mit dem Phenylalaningerüst direkt in das Alkaloid eingeht und nicht durch Transaminierung über den allgemeinen Stickstoff-Stoffwechsel in das Ephedrin gelangt. Wäre dies der Fall, so müßte auch der Stickstoff des Alanins in höherem Maße inkorporiert werden.

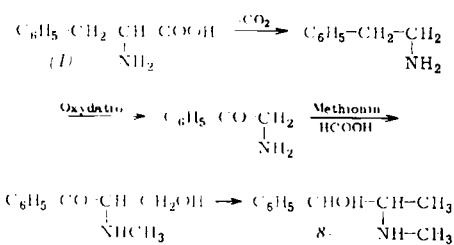
Mit diesen Befunden stimmt überein, daß Phenylalanin-(3-<sup>14</sup>C) von *Catha edulis* spezifisch in Norpseudoephedrin (9) eingebaut werden kann [13]. Nach Oxydation dieser Verbindung zu Benzoesäure und anschließender Decarboxylierung wurde die gesamte Radioaktivität, wie erwartet, in dem der Carboxylgruppe der Benzoesäure bzw. dem Kohlendioxyd entsprechenden mit Stern markierten C-Atom des Norpseudoephedrins (9) wiedergefunden.

In weiteren Versuchen konnten *Shibata* et al. zeigen, daß Acetophenon-(<sup>14</sup>CO) spezifisch in Ephedrin (8) eingebaut wird [14]; die gesamte Radioaktivität war nach Abbau über Methyl-benzylketon (12) in der Carboxylgruppe der Benzoesäure lokalisiert.



Methionin kann die N-Methylgruppe des Ephedrins liefern [15]. Die C-Methylgruppe des Ephedrins entsteht nicht aus der Carboxylgruppe des Phenylalanins;

jedoch kann Formiat-(<sup>14</sup>C) in diese Stelle eingebaut werden, so daß man Addition eines C<sub>1</sub>-Fragmentes nach Decarboxylierung der Aminosäure annehmen muß [16]. Schema 1 faßt die Ergebnisse für die Biogenese von Ephedrin (8), ausgehend vom Phenylalanin (1), zusammen. Die Reihenfolge der einzelnen Schritte soll



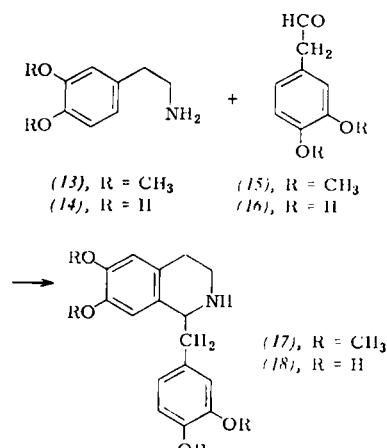
Schema 1. Biogenese des Ephedrins (8) aus Phenylalanin (1).

dabei nicht festgelegt werden. Das Schema hat Ähnlichkeit mit der Biogenese von Adrenalin und Noradrenalin [17].

## 2. Echte Isochinolin-Alkaloide

### a) Biogenese des Isochinolin-Systems

Zu den N-heterocyclischen Isochinolin-Alkaloiden gehören so komplizierte Verbindungen wie das Morphin und seine Verwandten, die Amaryllidaceen-Alkaloide, die Berberin-Alkaloide, die Chelidonium-Alkaloide und andere. Die wichtigste Reaktion bei der Biogenese dieser Stoffe ist die Kondensation eines Phenyläthylamin-Derivates (13) mit einem Phenylacetaldehyd-Abkömmling (15) (beide vom Phenylalanin abzuleiten), oder auch mit anderen Aldehyden zu Isochinolin-Derivaten. So haben *Winterstein* und *Trier* [18] schon 1910 z. B. für das Tetrahydropapaverin (17), dessen N-Methylverbindung, das Laudanosin, im Opium vorkommt, auf Grund der konstitutionellen Beziehungen zum Phe-



[16] *S. Shibata, I. Imaseki u. M. Yamazaki, Pharmac. Bull. (Tokyo)* 5, 594 (1957).

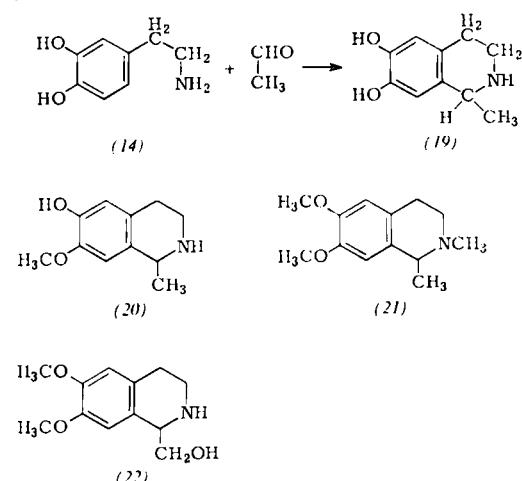
[17] *S. Udenfriend u. J. B. Wyngarden, Biochim. biophysica Acta* 20, 48 (1956); *M. Goodall u. N. Kirshner, J. biol. Chemistry* 226, 213 (1957); *N. Kirshner, ibid.* 226, 821 (1957); *G. Rosenfeld, L. C. Leeper u. S. Udenfriend, Arch. Biochem. Biophysics* 74, 252 (1958); *H. Blaschko, Brit. Med. Bull.* 13, 162 (1957); *S. Senoh, C. R. Creveling, S. Udenfriend u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc.* 81, 6236 (1959).

[18] *E. Winterstein u. G. Trier: Die Alkaloide. Gebr. Bornträger, Berlin* 1910, S. 307.

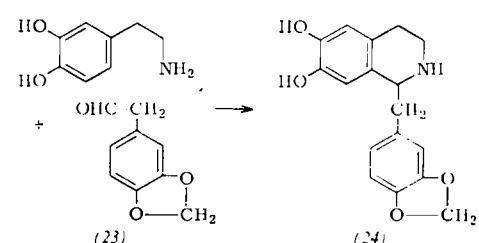
nylalanin vermutet, daß es in der Zelle aus  $\beta$ -(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylamin (13) und 3,4-Dimethoxyphenylacetaldehyd (15) durch Aldehydammoniak-Bildung und Kondensation mit dem Wasserstoffatom in p-Stellung zur einen Methoxylgruppe entsteht.

Diese Theorie hat sich für die verschiedenen Isochinolin-Alkaloide als sehr brauchbar erwiesen [19–21]. Solche Kondensationen gelangen auch unter zellmöglichen Bedingungen [19,22], nur mußte dabei im Phenyläthylamin-Teil in p-Stellung zu C-6 des Benzolringes eine freie OH-Gruppe vorhanden sein; die voll methylierten Verbindungen reagieren nur sehr langsam [23].

So entsteht [24] z. B. beim Zusammenbringen eines Salzes von  $\beta$ -(3,4-Dihydroxyphenyl)-äthylamin (14) mit Acetaldehyd bei pH = 5 in wäßriger Lösung nach dreitägigem Stehen bei 25 °C in praktisch quantitativer Ausbeute eine Verbindung (19), die man als Vorstufe der in der Natur vorkommenden Basen Salsolin (20) und Carnegin (21) ansehen kann, da Methylierung am Sauerstoff oder Stickstoff durchaus zellmögliche Reaktionen sind. In ähnlicher Weise wurde Calycotomin (22) hergestellt [25].



Wird an Stelle von Acetaldehyd Homopiperonal (23) verwendet, so kommt man zu dem Benzylisochinolin-Derivat (24) [26].



[19] Cl. Schöpf, Angew. Chem. 50, 779, 797 (1937).

[20] R. Robinson: The Structural Relations of Natural Products. Clarendon Press, Oxford 1955.

[21] L. Marion, Angew. Chem. 66, 568 (1954); J. chem. Soc. (London) 1954, 2987.

[22] G. Hahn u. K. Stiehl, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2627 (1936); G. Hahn u. F. Rumpf, ibid. 71, 2141 (1938).

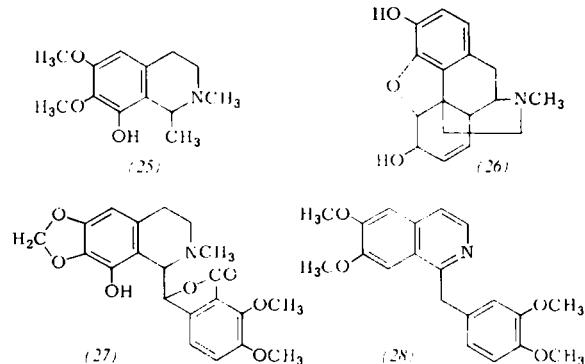
[23] G. Hahn u. O. Schales, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 25 (1935); E. Späth, F. Kuffner u. F. Keszler, ibid. 69, 378 (1936); 70, 1017 (1937).

[24] Cl. Schöpf u. H. Bayerle, Liebigs Ann. Chem. 513, 190 (1934).

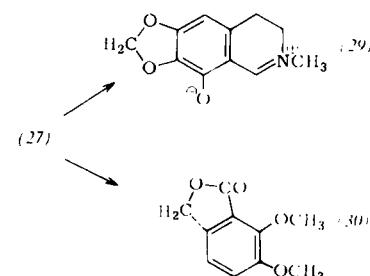
[25] A. Chatterjee u. N. A. Chaudhury, Sci. and Cult. (Calcutta) 25, 389 (1959); Chem. Zbl. 132, 10946 (1961).

[26] Cl. Schöpf u. W. Salzer, Liebigs Ann. Chem. 544, 1 (1940).

Diese Theorie zur Biosynthese der Isochinolin-Alkaloide konnte mit radioaktiv markierten Verbindungen bestätigt werden. Für das einfache Isochinolin-Alkaloid Pellotonin (25) kann Tyrosin-(2-<sup>14</sup>C) in *Lophophora williamsii* als Vorstufe dienen [27]. Bei Verabreichung von uniform markiertem L-Tyrosin-(<sup>14</sup>C) an isolierte Blätter oder isolierte unreife Kapseln konnte in allen Fällen eine beachtliche Radioaktivität in den Alkaloiden von *Papaver somniferum* [Morphin (26), Codein, Thebain, Narcotolin (27), Narcotin und Papaverin (28)] festgestellt werden [28].



Das erhaltene radioaktive Narcotolin (27) wurde in Cotarnolin (29) und Meconin (30) gespalten, wobei das erstere 52% und das letztere 48% der Radioaktivität enthielt. Dieses Ergebnis spricht für eine Bildung des Narcotolin aus zwei Molekülen Tyrosin entsprechend



den oben erörterten theoretischen Vorstellungen. Jedoch besitzt das Narcotolin (27) schon ein C-Atom mehr als die einfachen Benzylisochinolin-Alkaloide. Auf diesen Typ der Phthalidisoquinoline kommen wir später noch einmal zurück (siehe Abschnitt I, 2e).

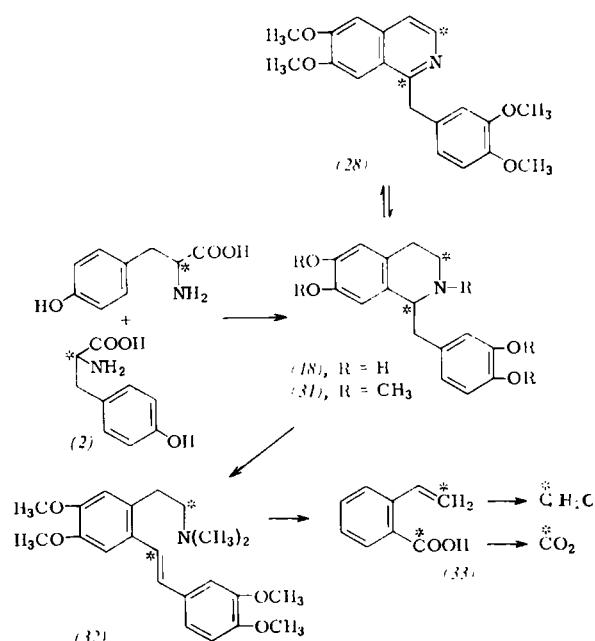
Nach Verfütterung von spezifisch markiertem Tyrosin-(2-<sup>14</sup>C) an *Papaver somniferum* wurde durch Abbau des radioaktiv gewordenen Papaverins (28) bestätigt, daß das Benzylisochinolin-Gerüst in spezifischer Weise (entsprechend den Sternen) aus zwei Molekülen Tyrosin (2) wahrscheinlich über Norlaudanosolin (18) entsteht [29]. Der Abbau verlief über Laudanosolin (31). Dieses wurde einem Hofmann-Abbau unterworfen, das resultierende Amin (32) bildete nach Oxydation und erneutem Hofmann-Abbau die Säure (33), die noch die gesamte Radioaktivität besaß. Nach Ozonolyse erhielt

[27] A. R. Battersby u. S. Gavrat, Quart. Rev. (Chem. Soc., London) 15, 272 (1961).

[28] G. Kleinschmidt u. K. Mothes, Z. Naturforsch. 14b, 52 (1959).

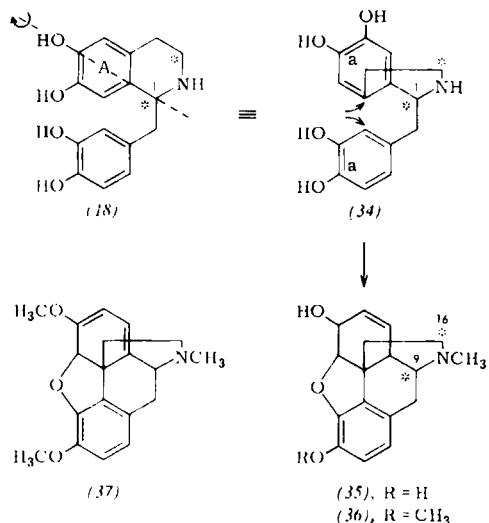
[29] A. R. Battersby u. B. J. T. Harper, Proc. chem. Soc. (London) 1959, 152; A. R. Battersby u. B. J. T. Harper, J. chem. Soc. (London) 1962, 3526.

man Formaldehyd, der praktisch die Hälfte der Radioaktivität zeigte, die andere Hälfte war nach Decarboxylierung im Kohlendioxyd enthalten.



### b) Biogenese des Morphingerüstes

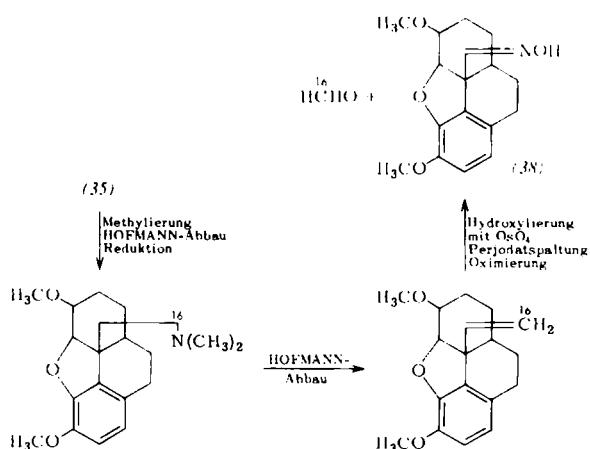
Nach der Theorie von *Robinson* und *Gulland* [30] soll Norlaudanosolin (18) auch ein Zwischenprodukt auf dem Biosyntheseweg zum Morphin (35) und seinen Derivaten [Codein (36), Thebain (37)] sein. Schreibt



man Norlaudanosolin (18) als (34), wobei lediglich der Ring A um die gestrichelte Linie gedreht ist, so ergibt sich sofort die Beziehung zum Morphin (35), das nach Verabreichung von Tyrosin-(2-<sup>14</sup>C) an den mit Sternen gekennzeichneten Stellen radioaktiv sein sollte.

Diese Hypothese konnte durch Anwendung von Tyrosin-(2-<sup>14</sup>C) bestätigt werden. Außer in das schon besprochene Papaverin wurde die Radioaktivität auch in Mor-

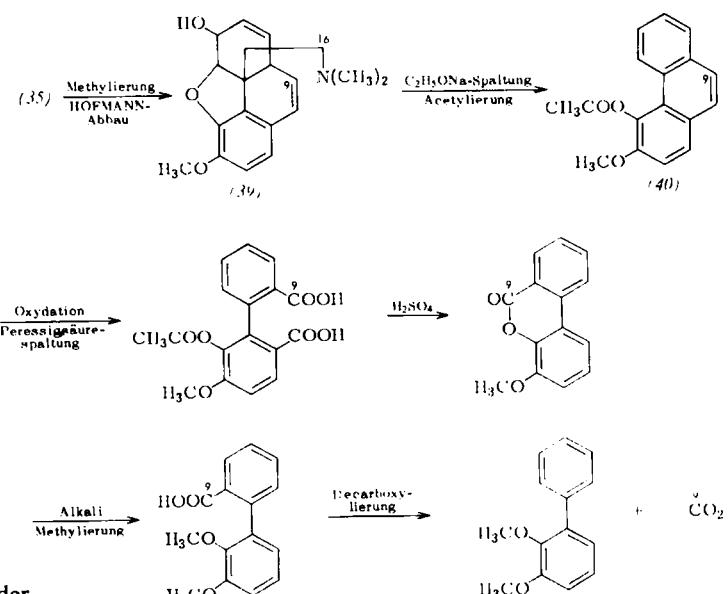
phin (35) [28,31,32], Codein (36) [33] und Thebain (37) [33] eingebaut. Durch Abbau [34] des Morphins wurde festgestellt, daß die Radioaktivität lediglich auf



Schema 2a. Abbau des Morphins (35) zur Isolierung des C-Atoms 16.

die C-Atome 9 und 16 verteilt ist. Zuerst ist das C-Atom 16 herausgeschält worden (Schema 2a) [31]. Der entstandene Formaldehyd und das Restmolekül (38) enthielten jeweils die Hälfte der Radioaktivität. In einem anderen Abbau ist das C-Atom 9 eliminiert worden (Schema 2b) [35].

Das gewonnene Kohlendioxyd, dessen Kohlenstoff das C-Atom 9 des Morphinmoleküls repräsentiert, besitzt wiederum die Hälfte der spezifischen Radioaktivität des Morphinmoleküls. Diese Ergebnisse sind von anderer Seite bestätigt worden [36], wobei das aus der Verbin-



Schema 2b. Abbau von Morphin (35) zur Isolierung des C-Atoms 9.

[31] A. R. Battersby u. B. J. T. Harper, Chem. and Ind. 1958, 364.  
[32] E. Leete, Chem. and Ind. 1958, 977.

[33] A. R. Battersby u. B. J. T. Harper, Tetrahedron Letters 1960, Nr. 27, 21.

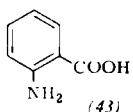
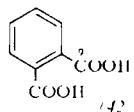
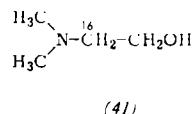
[34] A. R. Battersby, R. Binks u. B. J. T. Harper, J. chem. Soc. (London) 1962, 3534.

[35] A. R. Battersby, R. Binks u. D. J. Le Count, Proc. chem. Soc. (London) 1960, 287.

[36] E. Leete, J. Amer. chem. Soc. 81, 3948 (1959).

[30] J. M. Gulland u. R. Robinson, Mem. Proc. Manchester lit. philos. Soc. 69, 79 (1925).

dung (39) abgespaltene N,N-Dimethyl- $\beta$ -äthanolamin (41) und die nach Oxydation des Phenanthren-Derivates (40) erhaltene Phthalsäure (42) jeweils die Hälfte der Radioaktivität des ursprünglichen Morphins enthielten. Die aus Phthalsäure durch Schmidt-Abbau gewonnene Anthranilsäure (43) war halb so radioaktiv wie die Phthalsäure.



Damit darf als gesichert gelten, daß das komplizierte Morphinsystem aus zwei Molekülen Tyrosin aufgebaut werden kann. Phenylalanin-(2-<sup>14</sup>C) wird weniger stark eingebaut als Tyrosin-(2-<sup>14</sup>C) [34,36]. Dieses Ergebnis deutet wiederum auf die Reihe Shikimicäure  $\rightarrow$  Prephenäure  $\rightarrow$  Tyrosin; Phenylalanin liegt eventuell auf einem Nebenweg und muß erst in Tyrosin umgewandelt werden. Daß der Biosyntheseweg zum Morphin tatsächlich über Norlaudanosolin (18) geht, konnte durch eine außerordentlich hohe Einbaurate dieser in Stellung 1 radioaktiv markierten Vorstufe (34) in das Morphinmolekül (35) wahrscheinlich gemacht werden [37]. Nach Abbau war die gesamte Radioaktivität im C-Atom 9 des Morphins lokalisiert [38]. Damit ist gezeigt worden, daß die Pflanze eine oxydative Kupplung [20,39,40] an den beiden mit Pfeilen markierten Positionen des Norlaudanosolin-Systems (34) zum Morphin-System (35) durchzuführen vermag, eine Reaktion, die im Laboratorium mehrfach ohne Erfolg versucht worden ist [39,41]. Für diese Kupplung gibt es mehrere Hypothesen [20,40,42-44]. Norlaudanosolin-(1-<sup>14</sup>C) (34) wird auch spezifisch in Papaverin (28) eingebaut [38]. Die Pflanze ist also auch imstande, das Tetrahydroisoquinolin (34) zu aromatisieren.

Die N-Methylgruppe des Morphins (35) sowie die N- und O-Methylgruppen von Codein (36) und Thebain (37) können dem Methionin entstammen. Formiat hat sich als weniger wirksam erwiesen [45]. Ein besonderes Problem sind die natürlichen Beziehungen der einzelnen Alkaloide vom Morphintyp untereinander. Man könnte annehmen, daß im Falle des Alkaloidpaars Codein-Morphin zuerst das methoxylfreie Morphin (35) entsteht und dieses anschließend zum Codein (36) methyliert wird. Versuche mit radioaktiv markiertem Codein

[37] A. R. Battersby u. R. Binks, Proc. chem. Soc. (London) 1960, 360.

[38] A. R. Battersby, R. Binks u. G. V. Parry, Quart. Rev. (Chem. Soc., London) 15, 277 (1961).

[39] R. Robinson u. S. Sugawara, J. chem. Soc. (London) 1931, 3163; 1932, 789; 1933, 280.

[40] Cl. Schöpf, Naturwissenschaften 39, 241 (1952).

[41] Cl. Schöpf u. K. Thiersfelder, Liebigs Ann. Chem. 497, 22 (1932); J. Harley-Mason, J. chem. Soc. (London) 1953, 1465; B. Franck, G. Blaschke u. G. Schlingloff, Tetrahedron Letters 1962, Nr. 10, 439.

[42] K. W. Bentley, Experientia 12, 251 (1956); G. Storck u. R. H. F. Manske: The Alkaloids, Akademie Press, New York 1960, Bd. 6, S. 242.

[43] D. H. R. Barton u. T. Cohen: Festschrift für A. Stoll, Birkhäuser, Basel 1957, S. 117.

[44] T. Cohen, Chem. and Ind. 1956, 1391; D. H. R. Barton, A. M. Deflorin u. O. E. Edwards, J. chem. Soc. (London) 1956, 530.

[45] A. R. Battersby u. B. J. T. Harper, Chem. and Ind. 1958, 365.

und Morphin zeigten aber, daß Codein in Mohnblättern zu Morphin entmethyliert werden kann, daß sich aber Morphin unter diesen Bedingungen nicht zu Codein methylieren läßt [46,47]. Die Untersuchung der Einbaugeschwindigkeit von <sup>14</sup>C-markiertem Kohlendioxyd [48] und Tyrosin-(2-<sup>14</sup>C) [33] in Morphin (35), Codein (36) und Thebain (37) zeigte, daß zuerst Thebain die höchste Radioaktivität besaß vor Codein und Morphin. Schon nach wenigen Tagen war das Verhältnis umgekehrt, d. h. Morphin besaß die höchste Radioaktivität, vor Codein und Thebain. Daraus darf man mit einiger Vorsicht schließen, daß Thebain zuerst gebildet wird und anschließend in Codein und Morphin übergeht, wie das für das Paar Codein-Morphin schon gezeigt worden war [37]. Schließlich konnte *Papaver somniferum* radioaktiv markiertes Thebain in markiertes Codein und Morphin umwandeln, während sich die Radioaktivität von Codein und Morphin nicht in Thebain überführen ließ [47]. Alle diese Ergebnisse machen wahrscheinlich, daß auf dem Biogeneseweg zum Morphin (35) zuerst Thebain (37) entsteht, und daß dieses anschließend zu Codein (36) und Morphin entmethyliert wird. Der Vergleich des Alkaloidspektrums verschiedener Papaver-Arten bestätigt dieses Schema [47,48]. Thebain ist in jeder Papaver-Art enthalten, Morphin und Codein nur in einigen. Offenbar sind nicht alle Papaver-Arten fähig, Thebain zu Codein und Morphin zu entmethylieren und zu hydrieren. Möglicherweise werden durch eine teilweise Methylierung des Norlaudanosolins (34) verschiedene Kupplungsmöglichkeiten blockiert, so daß nur noch eine in spezifischer Weise zum Thebain führen kann. Ein an den mit a gekennzeichneten Stellen teilweise methyliertes Norlaudanosolin (34) führt theoretisch in einfacher Weise zum Thebain (37).

Kürzlich ist die Biosynthese von Morphin (35) mit <sup>14</sup>C-markiertem Kohlendioxyd untersucht worden [49]. Die Inkubationszeit betrug 6 Stunden. Analog zu den oben erwähnten Abbaureaktionen wurde das erhaltene Morphin zu den beiden postulierten Tyrosin-Resten abgebaut. Das Aktivitätsverhältnis zwischen diesen beiden Stücken betrug 3:2 bis 2:1, im Gegensatz zu einem Verhältnis von nahezu 1:1, das mehrere Autoren [28, 29, 31, 34-46] wie erwähnt durch Abbau der nach Tyrosin-(<sup>14</sup>C)-Gabe erhaltenen Alkaloide ermittelt haben. Aus der ungleichen Verteilung der Radioaktivität auf die beiden theoretischen Tyrosinhälften im Morphin, aber auch im Narcotin, schließen die Verfasser, daß der Biosyntheseweg dieser Alkaloide nicht eine Vereinigung zweier gleicher Moleküle einschließen und nicht über ein symmetrisches Zwischenprodukt verlaufen kann. Sie deuten sogar an, daß die Biosynthese dieser Alkaloide aus Tyrosin eventuell nur ein Nebenweg ist und die eigentliche Biosynthese ganz anders verläuft, wobei auf die Befunde verwiesen wird, daß Tyrosin in beträchtlichem Maße auch in Glucose eingebaut werden kann [50, 51]. Letzteres ist aber eine Selbstverständlichkeit.

[46] G. Kleinschmidt u. K. Mothes, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 293, 948 (1960); G. Kleinschmidt, Pharmazie 15, 663 (1960).

[47] F. R. Stermitz u. H. Rapoport, Nature (London) 189, 310 (1961); J. Amer. chem. Soc. 83, 4045 (1961).

[48] H. Rapoport, F. R. Stermitz u. D. R. Baker, J. Amer. chem. Soc. 82, 2765 (1960).

[49] H. Rapoport, N. Levy u. F. R. Stermitz, J. Amer. chem. Soc. 83, 4298 (1961).

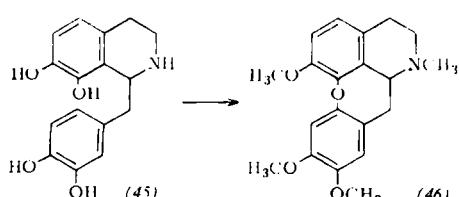
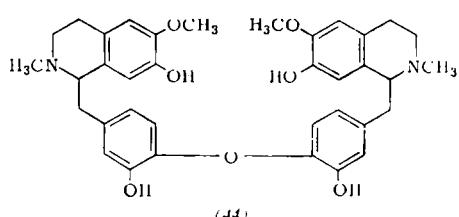
[50] I. Imaseki, R. Oneyama u. M. Tajima, J. Pharmac. Soc. Japan 80, 1802 (1960).

[51] R. K. Ibrahim, S. G. Lawson u. G. H. N. Towers, Canad. J. Biochem. Physiol. 39, 873 (1961).

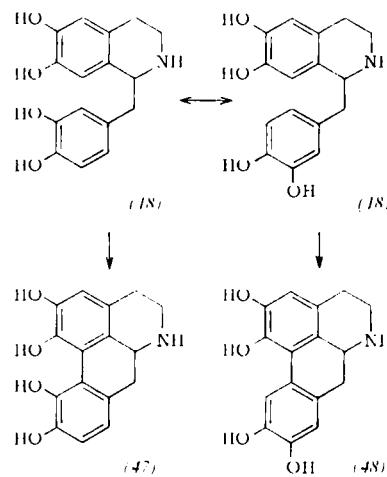
Wenn überhaupt Tyrosin abgebaut wird, so können spezifische und unspezifische ( $\text{CO}_2$ !) Produkte in den Kohlenhydrat-Stoffwechsel eintreten. Wir glauben, daß die ungleiche Aktivitätsverteilung nach diesem 6-Stunden-Experiment [49] nicht zu früheren Ergebnissen in Widerspruch steht. Die zugrunde gelegte Theorie stellt eine Bildung des Benzylisochinolin-Gerüstes (18) aus einem Phenyläthylamin-Derivat (14) und einem Phenylacetaldehyd-Derivat (16) zur Diskussion, sie geht also von zwei ungleichen Phenylalanin- bzw. Tyrosin-Abkömmlingen aus; das bedeutet, daß eine ungleiche Zahl von Reaktionsschritten bis zur Bereitstellung der eigentlichen Vorstufen eines solchen Benzylisochinolin-Systems absolviert werden muß, von denen wir nicht wissen, mit welcher Geschwindigkeit und in welchen Zellbezirken sie verlaufen, und wie groß der Vorrat an inaktiven Intermediärprodukten ist. Aus diesen Erwägungen heraus ist es sogar wahrscheinlich, daß die Verteilung der Radioaktivität zwischen den beiden Tyrosinhälften des Benzylisochinolins bei Kurzzeitversuchen ungleich ist. Bei länger dauernden Experimenten wird sich dann die Verteilung dem Verhältnis 1:1 nähern. Wir werden auch bei anderen Benzylisochinolin-Alkaloiden Abweichungen vom Verhältnis 1:1 kennenlernen [52, 53]. Selbstverständlich muß damit gerechnet werden, daß z. B. der Phenylacetaldehyd auch aus der Vorstufe des Tyrosins, der Phenylbrenztraubensäure, gebildet werden kann und nicht des Umweges über das Tyrosin bedarf. Für diese Feinheiten des Reaktionsweges, die an den prinzipiellen Feststellungen nichts ändern, fehlen noch entsprechende Versuche; vielleicht ist das Ergebnis der ungleichen Radioaktivitätsverteilung ein erster Schritt.

#### c) Vom Benzylisochinolin abgeleitete Alkalioide

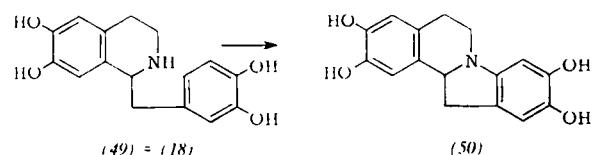
Vom einfachen Benzylisochinolin-System kommt man durch mannigfache Kupplungs- und Kondensationsreaktionen zu mehreren Alkaloidgruppen [20, 21, 43]. Zwei solcher Benzylisochinoline können sich verschiedenartig verknüpfen, wodurch die große Gruppe der Bisbenzylisochinoline oder Biscoclaurin-Alkalioide entsteht, z. B. das Aztequin (44). Durch oxidative Kupplung eines ungewöhnlich hydroxylierten Benzylisochinolins (45) gelangt man zu Alkaloiden der Cularingruppe, z. B. zum Cularin (46). Auch Aporphin-Alkalioide erhält man durch oxidative Kupplung des Norlaudanosolin-Systems (18), z. B. Verbindungen vom Bulbocapnintyp (47) und vom Glaucin-Typ (48). Durch oxidative Kupplung des Norlaudanosolin-Systems (49) mit dem



[52] J. R. Gear u. I. D. Spenser, *Nature (London)* 191, 1393 (1961).  
 [53] F. v. Bruchhausen u. H. W. Bersch, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 63, 2520 (1930).



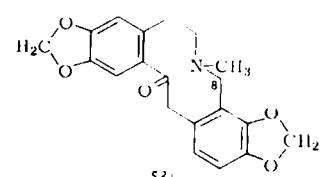
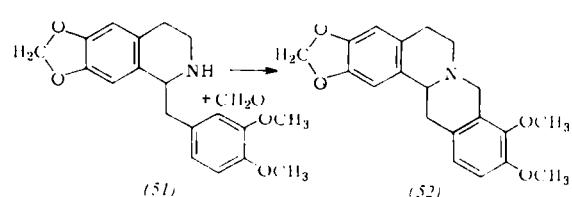
Stickstoff erhält man Dibenzopyrrocolin-Alkalioide (50); diese Reaktion ist im Laboratorium durchgeführt worden [39, 41]. Für die zuletzt genannten Alkaloid-



typen ist aber noch nicht bekannt, ob die vermutete Biogenese in der Pflanze verwirklicht ist.

#### d) Berberin-Alkalioide

Denkt man sich die einfachen Benzylisochinoline, z. B. (51), mit einem  $\text{C}_1$ -Körper kondensiert, so gelangt man zu dem um einen Ring reicheren Berberintyp (52) [20, 21, 54], der Muttersubstanz einer sehr großen Gruppe von Alkaloiden. In der Pflanze sind solche Einbauten „aktiver  $\text{C}_1$ -Fragmente“ unter Mitwirkung Folsäure enthaltender Enzyme wohl bekannt.



Auch im Laboratorium konnte dieser Übergang vom Benzylisochinolintyp zum Berberintyp verwirklicht werden [55]. Vom Berberintyp leiten sich durch Hydrolyse der Bindung zwischen dem N-Atom und dem tertiären C-Atom die Alkalioide der Protopin-Reihe (53) ab [20, 21]. Für Protopin (53) ist bisher lediglich gezeigt worden, daß die Methylendioxygruppen und die N-Methylgruppe aus der Methylgruppe des Methionins entstehen können. Eine Differenz zwischen der Radio-

[54] R. B. Woodward, *Angew. Chem.* 68, 13 (1956).

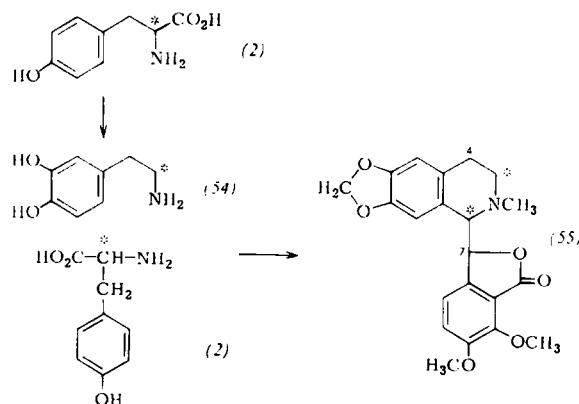
[55] A. Pictet u. A. Gams, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 44, 2480 (1911); A. Pictet u. T. Q. Chou, *ibid.* 49, 370 (1916); E. Späth u. E. Kraut, *Mh. Chem.* 50, 341 (1928).

aktivität der Methylendioxygruppen und der N-Methylgruppe und der des Gesamtalkaloïdes nach Methionin-<sup>(14)CH<sub>3</sub></sup> Gabe wird dem C-Atom 8 zugeschrieben, das aus einem C<sub>1</sub>-Körper entstehen soll [56].

Nach Verabreichung von Phenylalanin-(2-<sup>14</sup>C) (1) an *Berberis vulgaris* [57] und Tyrosin-(2-<sup>14</sup>C) (2) an *Coptis japonica* [50] konnte radioaktives Berberin [Typ (52)] isoliert werden. Von *Hydrastis canadensis* wurde Tyrosin-(2-<sup>14</sup>C) stärker in Berberin eingebaut als Phenylalanin-(2-<sup>14</sup>C) [52]. Die Verteilung der Radioaktivität stimmt dabei mit der Theorie einer Bildung aus zwei Molekülen Tyrosin überein [58].

### e) Phthalidisoquinoline

In naher Beziehung zu den Berberin-Alkaloiden stehen die Phthalidisoquinoline [20,21], zu denen das Narcotolin (27), das Hydrastin (55) und das Narcotin (56) gehören. Über die Verwendung von zwei Molekülen



Tyrosin-(<sup>14</sup>C) als Vorstufe für das Narcotolin ist im Zusammenhang mit dem Papaverin berichtet worden [28]. Auch das Hydrastin kann in *Hydrastis canadensis* spezifisch aus zwei Molekülen Tyrosin-(2-<sup>14</sup>C) synthetisiert werden [52], wobei nach einer Inkubationszeit von 17 Tagen etwa 60% der Radioaktivität im C-Atom 3 und 40% im C-Atom 1 lokalisiert waren. Phenylalanin-(2-<sup>14</sup>C) wird weniger stark eingebaut.

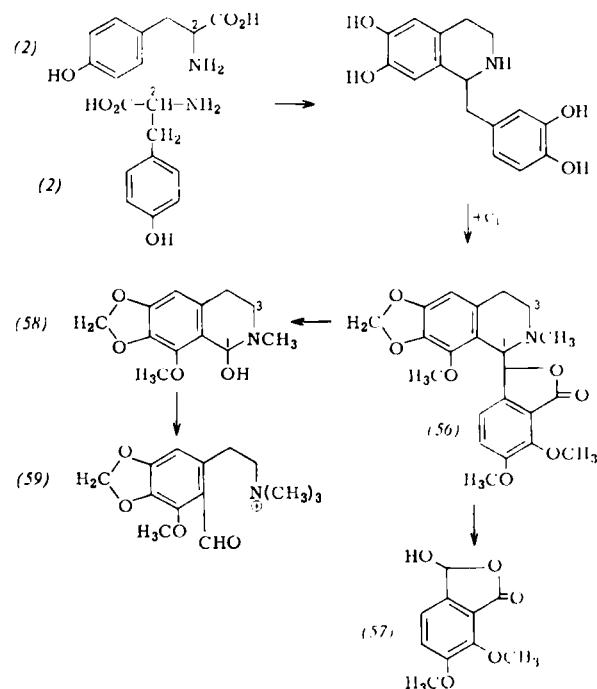
In einem anderen Versuch mit Tyrosin-(3-<sup>14</sup>C) war nach einer Inkubationszeit von 9 Tagen eine ähnliche Verteilung, nämlich 57 % im C-Atom 4 und 43 % im C-Atom 7 festzustellen [59]. Über die Bedeutung dieser Befunde ist bei der Biogenese des Morphins gesprochen worden. Interessanterweise kann Dopamin-(2-<sup>14</sup>C) (54) nur den Isochinolinring bilden, die gesamte Radioaktivität war im C-Atom 3 lokalisiert [59]. Es können also zwei Mol Tyrosin, aber nur ein Mol Dopamin in Hydrastin eingebaut werden. Einerseits sprechen die Versuche für das klassische Biogeneseschema [20, 21] und gegen eine andere Hypothese [60], wonach Prephensäure (11) eine direkte Vorstufe für die Phthalidisoquinoline vom Typ des Hydrastins (55) sein soll. Andererseits diskutieren die Autoren [59] aus der Tatsache, daß Tyrosin eine höhere spezifische Einbaurate zeigt als Dopamin, die Möglichkeit, daß letzteres nicht auf dem normalen Biosyntheseweg zum Hydrastin liegt. Beim Berberin [Typ (52)] liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt, hier zeigt Dopamin eine doppelt so große Einbaurate wie Tyrosin. Möglicherweise gibt es für die

[56] M. Sribney u. S. Kirkwood, *Nature (London)* 171, 931 (1953).  
 [57] J. L. Beal u. E. Ramstad, *Naturwissenschaften* 47, 206 (1960).  
 [58] J. D. Spenser u. J. R. Gear, *Proc. chem. Soc. (London)* 1962, 228.  
 [59] J. D. Spenser u. J. R. Gear, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 1059 (1962).

[60] E. Wenkert, *Experientia* 15, 165 (1959).

beiden Alkaloide Nuancen der Biosynthesewege, z. B. in der Geschwindigkeit einiger Reaktionsschritte. Doch muß man auch an eine Synthese in verschiedenen Zellbezirken mit unterschiedlichen Permeabilitäten denken. Wahrscheinlich besitzen Tyrosin als Aminosäure und Dopamin als Amin verschiedene Fähigkeiten zur Permeation oder zum aktiven Transport, so daß eine Interpretation der unterschiedlichen Einbauraten im Hinblick auf den Biosyntheseweg sehr schwer erscheint. Die Ergebnisse besagen aber weiterhin, daß *Hydrastis canadensis* entweder Dopamin nicht zum entsprechenden Aldehyd oxydativ desaminieren kann, oder daß der in den Synthesen unter physiologischen Bedingungen verwendete Aldehydteil durch ein anderes in der Pflanze nicht aus Dopamin zu bildendes Derivat ersetzt werden muß.

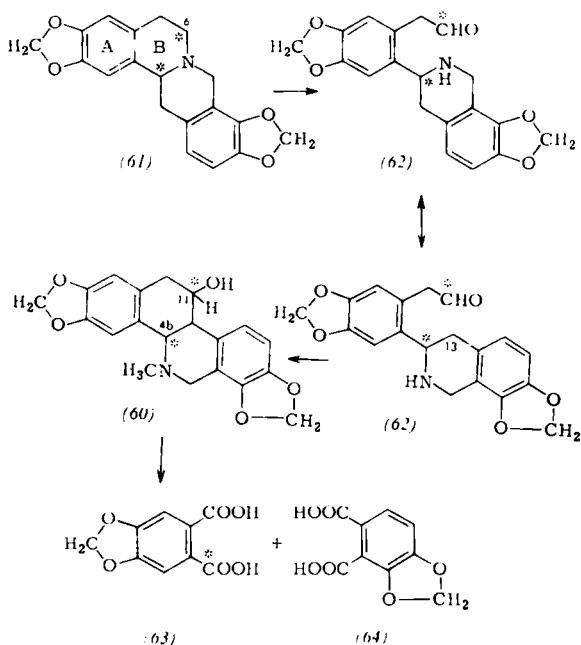
Die oben angeführten Resultate über die Biosynthese des Narcotolins (27) wurden durch Versuche bestätigt, wonach Tyrosin-(2-<sup>14</sup>C), Norlaudanosolin-(1-<sup>14</sup>C) und Formiat-(<sup>14</sup>C) von *Papaver somniferum* spezifisch in Narcotin (56) eingebaut werden [61]. Das Alkaloid wurde zu Cotarnin (58) und Opiansäure (57) abgebaut. Cotarnin ist durch Hofmann-Abbau zum Aldehyd (59) umgewandelt worden. In Übereinstimmung mit der Theorie war nach Tyrosin-(2-<sup>14</sup>C)-Fütterung die Opiansäure (57) aktivitätsfrei, das Cotarnin (58) enthielt 97 % der Radioaktivität des Narcotins (56); je die Hälfte war in den C-Atomen 1 und 3 lokalisiert. Nach Norlaudanosolin-(1-<sup>14</sup>C)-Fütterung war die gesamte Radioaktivität in der Carbonylgruppe des Aldehyds (59) nachzuweisen, während nach Formiat-(<sup>14</sup>C)-Gabe die Opiansäure (57) 48 % der Radioaktivität des Alkaloides enthielt, wobei 13 % auf ihre Carboxylgruppe entfiel, die nach der Theorie neben der Methylen- und den Methylgruppen aus einem C<sub>1</sub>-Körper entstehen soll.



### f) Benzophenanthridin-Alkaloiide

Auch die Alkaloide der Benzophenanthridin-Gruppe sollen mit den Berberin-Alkaloiden und damit zum Benzylisoquinolin in enger Beziehung stehen [20,53]. Die Bildung des Chelidonins (60) kann man sich so vor-

[61] A. R. Battersby u. D. J. McCaldin, *Proc. chem. Soc. (London)* 1962, 365.



stellen, daß z. B. Stylopin (61) durch Oxydation am C-Atom 6 in ein  $\alpha$ -Carbinolamin oder den tautomeren ringoffenen Aminoaldehyd (62) umgewandelt wird, der sich nach der Methylierung am Stickstoff durch Verknüpfung der Aldehydgruppe mit dem C-Atom 13 zum Chelidonin (60) cyclisiert.

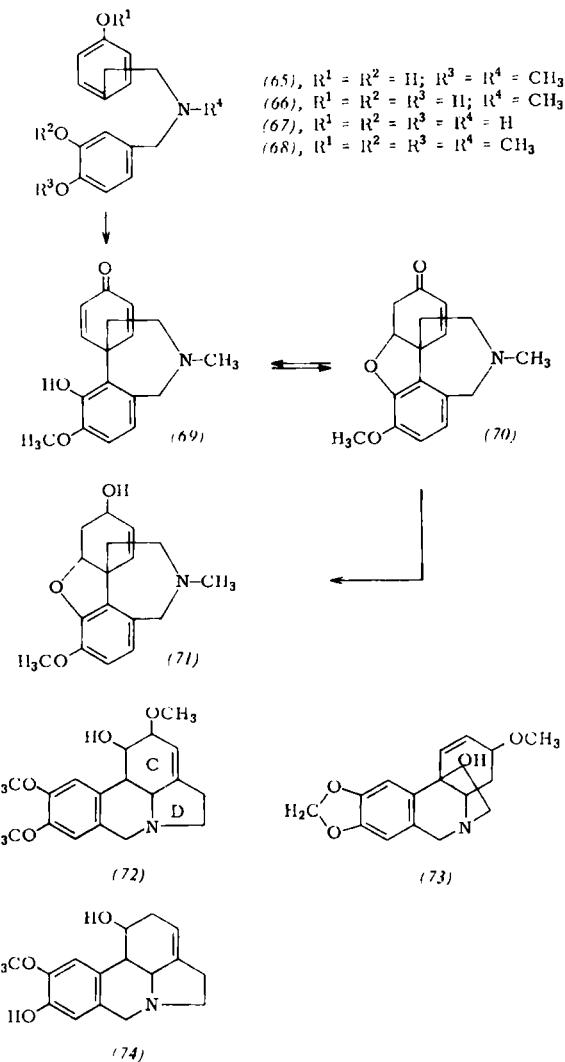
Verabreichung von Tyrosin-(2- $^{14}$ C) an *Chelidonium majus* ergab radioaktives Chelidonin und Sanguinarin [62]. Der Abbau des Chelidonins lieferte Hydrastinsäure (63) mit 40 % der Radioaktivität des Alkaloides (die Sterne bedeuten wiederum die vermutete Position der Radioaktivität) und inaktive 3,4-Methylendioxyphthal-säure (64). Da die N-Methylgruppe des Chelidonins inaktiv war, müssen die restlichen 60 % der Radioaktivität im C-Atom 11 lokalisiert gewesen sein. Danach kann Chelidonin ebenfalls nach dem klassischen Biosyntheseschema aus zwei Molekülen Tyrosin aufgebaut werden, und zwar mit einer Aktivitätsverteilung von 60 % im C-Atom 11 [ursprünglicher Isochinolinteil; Ring A und B in Formel (61)] und 40 % im C-Atom 4b (Inkubationszeit 8 Tage) entsprechend den Ergebnissen beim Hydrastin [52].

#### g) *Anaryllidaceen-Alkaloide*

Als Vorstufe der Amaryllidaceen-Alkaloide, z. B. (71), wird das Amin (68) postuliert [43], das man sich auch aus einem Phenyläthylamin-Derivat und einem C<sub>6</sub> – C<sub>1</sub>-Körper entstanden denken kann. Dieses kann durch einfache oder mehrfache oxydative Kupplung die verschiedenen Alkaloide wie den Galanthamin-Typ (71), den Lycorin-Typ (75), den Haemanthamin-Typ (73) oder den Tazettin-Typ (79) ergeben. Es wird aber auch eine Bildung aus reduzierten Vorstufen wie Shikimisäure (10) und Prephensäure (11) diskutiert [60].

In einer chemischen Synthese [63] konnte das Amin (65) – allerdings mit schlechter Ausbeute – zu Narwedin

(70) oxydiert werden, woraus durch Reduktion Galanthamin (71) und epi-Galanthamin entstand. Narwedin (70) [64] und Belladin (68) [65] kommen in der Natur vor. Radioaktives Amin (65) sowie auch Tyrosin-(2- $^{14}$ C) konnten von King-Alfred-Narzissen in Galanthamin eingebaut werden [63,66]. Auch das Amin (66) ist mit ähnlicher Einbaurate wie Tyrosin-(2- $^{14}$ C) in Galanthamin eingebaut worden [66]. Norbelladin (67) erwies sich als Vorstufe von Galanthamin (71) in Schneeglöckchen (*Galanthus elwesii*), von Galanthamin (71), Galanthin (72) und Haemanthamin (73) in King-Alfred-Narzissen [66], sowie von Haemanthamin (73), Lycorin (75) und Norpluviin (74) in Twink-Narzissen [67,68], sowie von Lycorin (75), Crinamin (73) und Belladin (68) in *Nerine bowdenii* [69]. Narzissen inkorporieren Tyrosin-(2- $^{14}$ C) in Lycorin [63,70], Norpluviin



[64] H. G. Boit, W. Döpke u. A. Beitzner, *Chem. Ber.* 90, 2197 (1957).

[65] E. Warnhoff, *Chem. and Ind.* 1957, 1385.

[66] D. H. R. Barton, G. W. Kirby, J. B. Taylor u. G. M. Thomas, *Proc. chem. Soc. (London)* 1961, 254.

[67] A. R. Battersby, R. Binks, S. W. Breuer, H. M. Fales u. W. C. Wildman, *Proc. chem. Soc. (London)* 1961, 243.

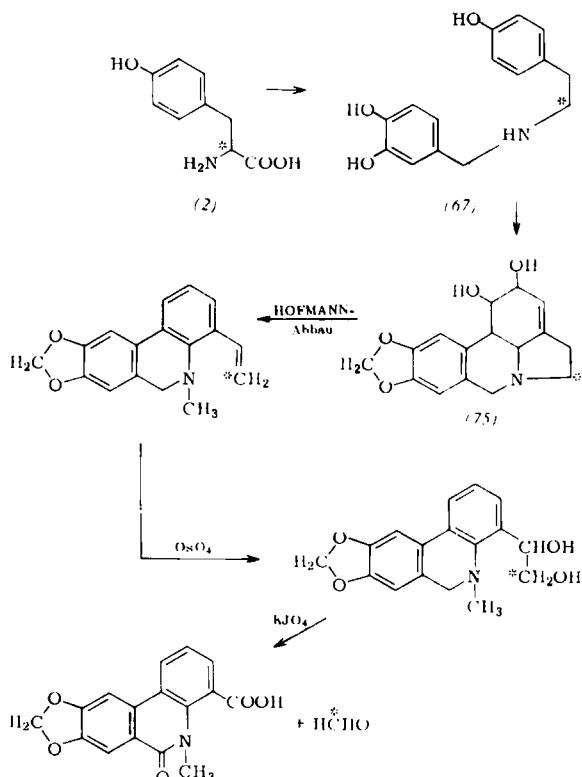
[68] A. R. Battersby, H. M. Fales u. W. C. Wildman, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 4098 (1961).

[69] W. C. Wildman, H. M. Fales, R. J. Highet, S. W. Breuer u. A. R. Battersby, *Proc. chem. Soc. (London)* 1962, 180.

[70] A. R. Battersby, R. Binks u. W. C. Wildman, *Proc. chem. Soc. (London)* 1960, 410.

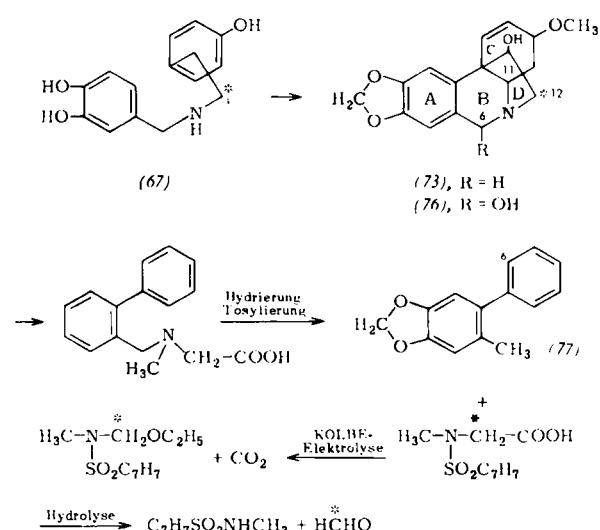
[62] E. Leete, *Abstracts 2. Internat. Symp. Chemie Naturstoffe*, Prag 1962, S. 75; *J. Amer. chem. Soc.* 85, 473 (1963).

[63] D. H. R. Barton u. G. W. Kirby, *Proc. chem. Soc. (London)* 1960, 392; *J. chem. Soc. (London)* 1962, 806.



Schema 3. Biogenese und Abbau des Lycorins (75).

[70] und Haemanthamin [68,70]. Nach der Theorie einer Bildung des Lycorins (75) aus Tyrosin (2) über ein Amin von der Art des Norbelladins (67) sollte bei Verfütterung von Tyrosin-(2-<sup>14</sup>C) die Aktivität an den mit Sternen bezeichneten Positionen lokalisiert sein. Tatsächlich enthielt der nach Schema 3 [70] erhaltene Formaldehyd die gesamte Radioaktivität des Lycorins. Auch in dem nach Fütterung von spezifisch markiertem Norbelladin-(1-<sup>14</sup>C) (67) (Markierung entsprechend Sternen) erhaltenen Lycorin war die gesamte Radioaktivität in dem C-Atom lokalisiert, das durch den im

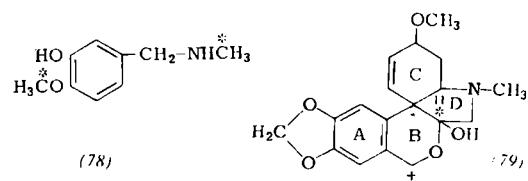


Schema 3 wiedergegebenen Abbau als Formaldehyd herausgeschält wurde. Versuche mit doppelt <sup>14</sup>C-markiertem Norbelladin (67) (Radioaktivität an den mit Stern und Kreis bezeichneten C-Atomen) oder dreifach <sup>14</sup>C-markiertem Amin (65) beweisen, daß dieses Molekül als Ganzes in Belladin (68), Crinamin (73) und Ly-

corin (75) [69] oder Galanthamin (71) [71] inkorporiert wird. Die Verteilung der Radioaktivität ist in diesen Alkaloiden entsprechend der Theorie analog der des eingesetzten Norbelladins [70]. Diese Resultate sind in Übereinstimmung mit der Annahme, daß ein Zwischenprodukt vom Typ des Norbelladins oxydative Kupplung zum Lycoringerüst erleidet. Da wahrscheinlich in Narzissen die Umwandlung von Prephensäure in Tyrosin wie in anderen Systemen [72] irreversibel ist, sprechen diese Ergebnisse für die erste Theorie [43].

Haemanthamin (73) wird auch über die Stufe des Norbelladins (67) aus Tyrosin gebildet, denn nach Verfütterung von Tyrosin-(2-<sup>14</sup>C) und Norbelladin-(1-<sup>14</sup>C) konnte nach Abbau [68,73] in beiden Fällen die Radioaktivität, wie nach der Theorie zu erwarten, ausschließlich in dem als Formaldehyd herausgeschälten C-Atom nachgewiesen werden.

Damit ist aber nur die Herkunft der Ringe C und D der Amaryllidaceen-Alkalioide geklärt. Zur Untersuchung der Herkunft der Ringe A und B, die nach der Theorie ebenfalls aus Tyrosin oder einem Äquivalent entstehen sollten, wurde Tyrosin-(3-<sup>14</sup>C) an *Sprekelia formosissima* verabreicht, wobei radioaktives Haemanthamin (73), Haemanthidin (76) und Tazettin (79) isoliert werden konnten [74]. Wenn Tyrosin-(3-<sup>14</sup>C) auch als Vorstufe des Ringes A dient, sollte die Radioaktivität bei den beiden ersten in Stellung 6 und 11 und im Tazettin in den mit Stern und Kreuz versehenen C-Atomen wiederzufinden sein. Beim Abbau des Haemanthamins



erwies sich aber das Diphenylderivat (77), dessen Methylgruppe dem C-Atom 6 entspricht, als völlig inaktiv. Die gesamte Radioaktivität war in der Carboxylgruppe des Glycin-Derivates lokalisiert, die dem C-Atom 11 entspricht [74]. Haemanthidin und Tazettin wurden ähnlich abgebaut. In beiden Fällen war entgegen der Erwartung nur das C-Atom 11 [in (76) und in (79)] radioaktiv. Das bedeutet, daß entweder eine C<sub>6</sub> - C<sub>1</sub>-Einheit keine Vorstufe des Ringes A in diesen drei Alkaloiden ist, oder daß diese Einheit in *S. formosissima* nicht aus Tyrosin entstehen kann [74]. Zu gleichen Ergebnissen führte die Verfütterung von Tyrosin-(3-<sup>14</sup>C) an *Haemanthus natalensis*, wobei radioaktives Haemanthamin (73), Haemanthidin (76) und 6-Hydroxycrinamin (76) erhalten wurden. Der Abbau des Haemanthamins zeigte ebenfalls, daß die gesamte Radioaktivität im C-Atom 11 lokalisiert war [75]. In King-Alfred-Narzissen konnte das Benzylamin (78) in Galanthamin eingebaut werden [71].

Andererseits konnte gezeigt werden [76], daß Phenylalanin-(3-<sup>14</sup>C) eine Vorstufe des Ringes A und des Benzylkohlenstoffes im Lycorin (75) und Belladin (68), aber nicht der Ringe C und D ist.

[71] D. H. R. Barton, G. W. Kirby, J. B. Taylor, G. M. Thomas, Proc. chem. Soc. (London) 1962, 179.

[72] I. Schwinck u. E. Adams, Biochim. biophysica Acta 56, 102 (1959); O. L. Gamborg u. A. C. Neish, Canad. J. Biochem. Physiol. 37, 1277 (1959).

[73] H. M. Fales u. W. C. Wildman, J. Amer. chem. Soc. 82, 197 (1960).

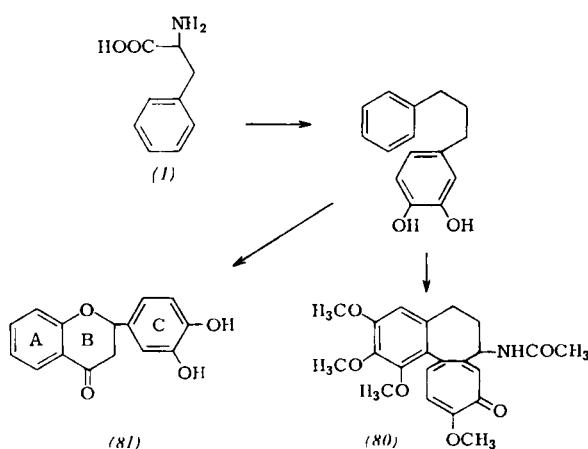
[74] W. C. Wildman, H. M. Fales u. A. R. Battersby, J. Amer. chem. Soc. 84, 681 (1962).

[75] P. W. Jeffs, Proc. chem. Soc. (London) 1962, 80.

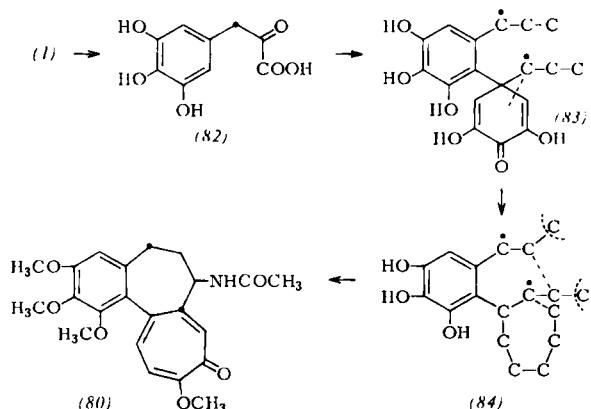
[76] R. J. Suhadolnik, A. G. Fischer u. I. Zulalian, J. Amer. chem. Soc. 84, 4348 (1962); W. C. Wildman, A. R. Battersby u. S. W. Breuer, J. Amer. chem. Soc. 84, 4599 (1962).

## h) Colchicin

Colchicin (80), das Alkaloid der Herbstzeitlose, ist wegen seines Tropolonringes und der ungewöhnlichen Stellung des Stickstoffatoms biosynthetisch besonders interessant. Es gibt mehrere Hypothesen für die Biogenese; in jedem Fall soll Phenylalanin oder eine entsprechende Verbindung eine Rolle spielen. Nach dem Schema von *Anet* und *Robinson* [77] ist Colchicin bio- genetisch mit den Flavonen (81) verwandt, von denen bekannt ist, daß der Ring A aus Acetat-Einheiten und der Rest aus Phenylalanin (1) entsteht [78]. Der Tropolonring soll sich dabei durch Erweiterung des Brenz- katechinringes unter Einbeziehung eines Einkohlen- stoff-Fragmentes bilden.



Eine andere Hypothese [79] postuliert für die Bildung von Colchicin (80) oxydative Kupplung zweier Moleküle 3.4.5-Trihydroxyphenyl-brenztraubensäure (82) zur Verbindung (83) und Ringerweiterung zu (84). Die



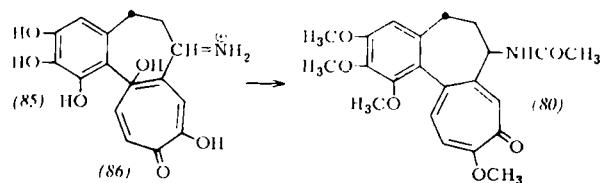
3.4.5-Trihydroxyphenyl-brenztraubensäure ist mit Phenylalanin (1) verwandt. *Wenkert* [60] nimmt an, daß Colchicin durch Kondensation einer protonierten Schiffsschen Base (85), gebildet aus Prephensäure (11) oder Phenylalanin (1) und 5-Hydroxytropolon (86)

[77] F. A. L. v. *Anet* u. R. *Robinson*, *Nature (London)* **166**, 924 (1950).

[78] H. *Grisebach*, *Z. Naturforsch.* **12b**, 227, 597 (1957); **13b**, 335 (1958); T. A. *Geissman* u. T. *Swain*, *Chem. and Ind.* 1957, 984; H. *Reznik* u. R. *Urban*, *Naturwissenschaften* **44**, 592 (1957); E. W. *Underhill*, J. E. *Watkin* u. A. C. *Neish*, *Canad. J. Biochem. Physiol.* **35**, 219, 229 (1957).

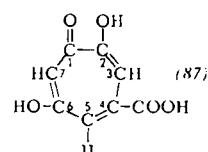
[79] B. *Belleau*, *Experientia* **9**, 178 (1953).

entstehen soll; letzteres soll aus Shikimisäure hervorgehen.

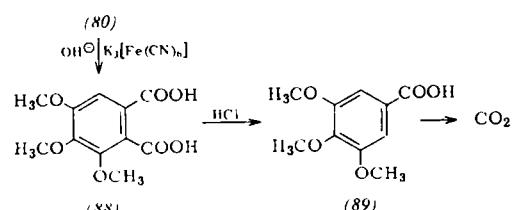


Kürzlich ist eine weitere Hypothese [80] zur Colchicin- Biosynthese veröffentlicht worden, die ebenfalls einen fertigen Tropolonring in den Syntheseweg einschließt und eine oxydative Kupplungsreaktion nach der Art der Bildung des Morphinskeletts oder des Lycorin- und Galanthaminsystems annimmt; vgl. auch [81].

Der Tropolonring der Stipitatsäure [82] (2.6-Dihydroxy-2.4.6-cycloheptatrien-1-on-4-carbonsäure) (87) kann in *Penicillium stipitatum* teilweise aus Acetat-Resten aufgebaut werden (vgl. auch [83]). Nach Acetat-(1-<sup>14</sup>C)- Verfütterung waren 41 % der Radioaktivität im C-Atom 4 und 56 % im C-Atom 6 zu finden.



Phenylalanin-(3-<sup>14</sup>C) wird von *Colchicum byzantinum* tatsächlich in Colchicin eingebaut [81]. Abbau des Colchicins über 3.4.5-Trimethoxyphthalsäure (88) zu Tri- methoxybenzoësäure (89) und anschließende Decarboxylierung zeigen, daß die gesamte Radioaktivität im Kohlendioxyd lokalisiert ist.



Auf Grund dieses Befundes schlagen *Leete* et al. [84] ein modifiziertes Anet-Robinson-Schema vor. Die Flavon- vorstufe (90), entstanden aus Phenylalanin und Acetat- Resten, reagiert danach mit einem C<sub>1</sub>-Körper zur Ver- bindung (91). Diese erleidet eine Erweiterung des Rin- ges C. Anschließende Kondensation mit Ring A würde zum Colchicingerüst (92) führen. Kernhydroxylierung ergäbe (93), das nach Eliminierung von Wasser und Verlust einer Hydroxygruppe die Verbindung (94) lie- fern könnte, aus der durch Methylierung, reduktiver Aminierung und Acetylierung Colchicin (80) entstehen müßte. Der Punkt in den Formeln (90) bis (94) soll das Schicksal der Radioaktivität von Phenylalanin-(3-<sup>14</sup>C) andeuten.

[80] A. I. *Scott*, *Nature (London)* **186**, 556 (1960).

[81] H. *Erdmann* u. C. A. *Wachtmeister* in: *Festschrift für A. Stoll*. Birkhäuser, Basel 1957, S. 144.

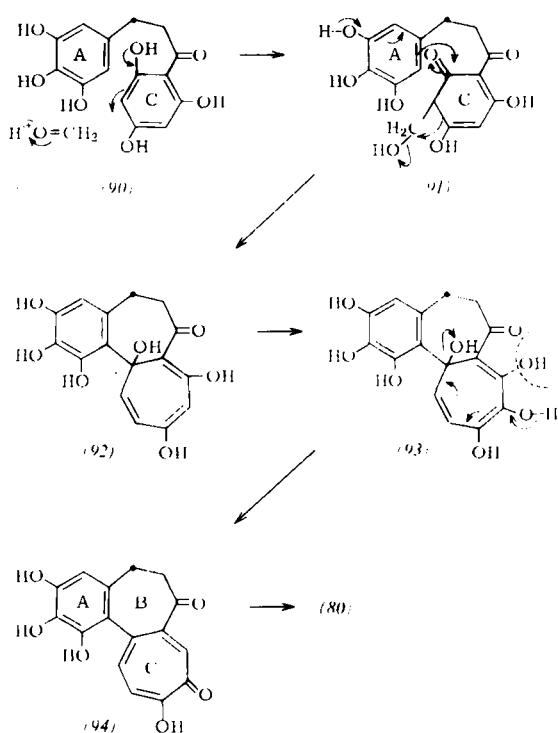
[82] R. *Bentley*, *Biochim. biophysica Acta* **29**, 666 (1958).

[83] J. H. *Richards* u. L. D. *Ferretti*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2**, 107 (1960).

[84] E. *Leete* u. P. E. *Nemeth*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 6055 (1960).

Methionin-( $^{14}\text{CH}_3$ ) [85,86] und mit geringerer Einbaurate auch Formiat-( $^{14}\text{C}$ ) [85] werden in Colchicin eingebaut. Die Methionin-( $^{14}\text{CH}_3$ )-Radioaktivität ist fast ausschließlich in den Methylgruppen lokalisiert, und zwar 10% in der O-Methylgruppe des Tropolonringes und 90% in den Methoxylgruppen des Benzolringes [86].

Entsprechend dem Einbau von Phenylalanin-(3- $^{14}\text{C}$ ) sollte nach Verfütterung von Tyrosin-(2- $^{14}\text{C}$ ) [85,86] die Radioaktivität im C-Atom 6 lokalisiert sein. Der Abbau [85] des aus diesem Versuch gewonnenen Colchicins (80) verlief über allo-Colchicein (95) und Base (96) zu dem Neutralprodukt (97). Das daraus erhaltene Glykol wurde mit Bleitetraacetat gespalten; der entstehende Dialdehyd (98) cyclisierte zu dem Phenanthrenaldehyd (99). Die Carboxylgruppe der entsprechenden Säure (100), die das ursprüngliche C-Atom 6 darstellt, ist praktisch inaktiv. 50% der Radioaktivität befinden sich in der N-Acetylgruppe, 39% im übrigen Phenanthrenrest. Die Autoren [85] diskutieren einen Abbau der aromatischen Aminosäure zu einer  $\text{C}_6 - \text{C}_1$ -Verbindung vor dem Einbau in das Colchicin. Bleibt man bei der Analogie zur Flavonsynthese, so wird dort das  $\text{C}_6 - \text{C}_3$ -Gerüst allerdings als Ganzes inkorporiert.

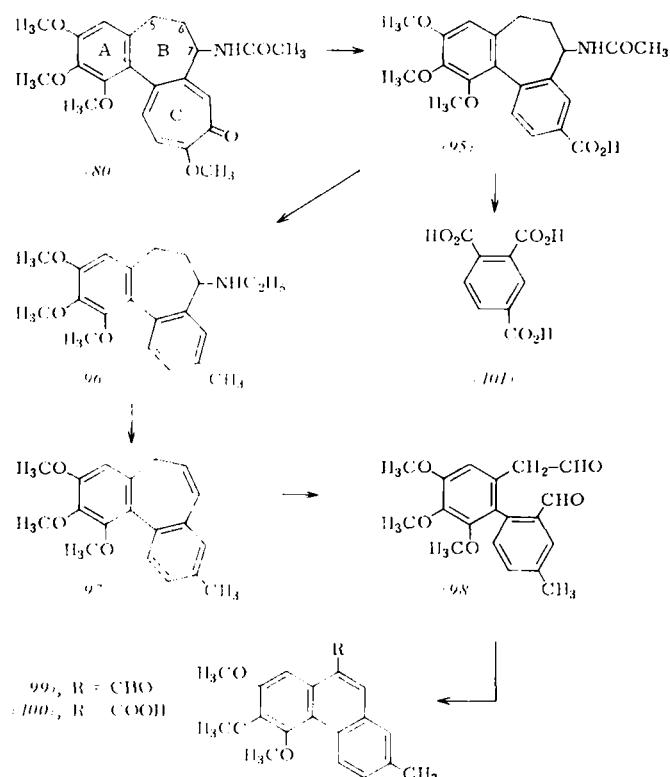


Acetat-( $^{14}\text{C}$ ), das nach den bisherigen Erfahrungen [82,83] und nach einigen der oben genannten Hypothesen in den Tropolonring inkorporiert werden sollte, bildete lediglich die N-Acetylgruppe. Das Neutralprodukt (97) sowie die aus allo-Colchicein (95) durch Oxydation entstehende Trimellitsäure (101) waren praktisch inaktiv [85,86].

Bei der Auswertung solcher negativen Ergebnisse sollte man aber sehr vorsichtig sein, es ist fraglich, ob in der Versuchszeit überhaupt Alkaloid gebildet wurde. Die Radioaktivität der N-Acetylgruppe könnte durch einfachen Austausch bedingt sein.

[85] A. R. Battersby u. J. J. Reynolds, Proc. chem. Soc. (London) 1960, 346.

[86] E. Leete u. P. E. Nemeth, J. Amer. chem. Soc. 83, 2192 (1961).



Die bisherigen Resultate ergeben noch kein abgerundetes Bild über die Biosynthese von Colchicin, so daß noch viele Experimente zur Lösung dieses interessanten Problems nötig sein dürften.

### i) Gliotoxin

Auch das Gliotoxin (104), ein von mehreren Pilzen gebildetes Antibioticum, gehört biogenetisch zur Phenylalanin-Familie. Phenylalanin-(1- $^{14}\text{C}$ ) und -(2- $^{14}\text{C}$ ) (1) werden mit hoher Einbaurate inkorporiert [87], während Tryptophan und Natriumacetat weit weniger wirksam sind.

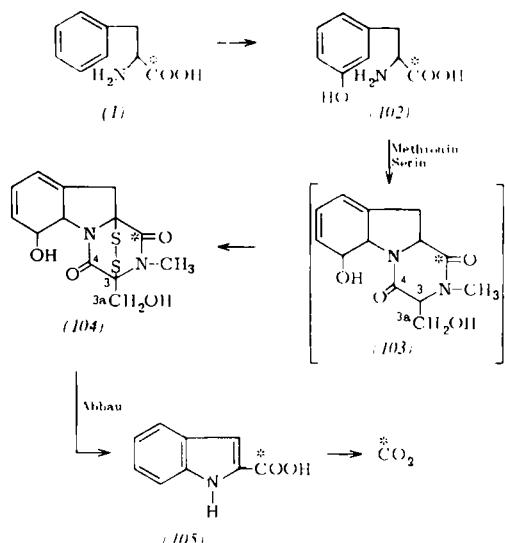
Abbau des Gliotoxins aus einem Versuch mit Phenylalanin-(1- $^{14}\text{C}$ ) zu Indolcarbonsäure (105) und Decarboxylierung ergab Kohlendioxyd, das praktisch die gesamte Radioaktivität des ursprünglichen Alkaloides enthielt. Das deutet auf einen spezifischen Aufbau des Indolteiles des Gliotoxins aus dieser Aminosäure.

Diese Vermutung konnte mit Phenylalanin-(uniform $^3\text{H}$ ) bestätigt werden [88], das stark inkorporiert wird. Die hohe Einbaurate von m-Tyrosin (102) (uniform $^3\text{H}$ ) zeigt, daß diese ungewöhnliche Aminosäure ein  $\text{C}_9$ -Zwischenprodukt zwischen Phenylalanin und Gliotoxin sein kann. Die N-Methylgruppe kann aus Methionin oder dessen Äquivalenten (Serin und Glycin) entstehen. Ein Abbau des Gliotoxins nach Gabe von Serin-(3- $^{14}\text{C}$ ) zeigte, daß 19% der Radioaktivität in der Indolcarbonsäure und 25% in der N-Methylgruppe lokalisiert waren. Es müssen also 56% auf die C-Atome 3, 3a und 4 verteilt sein. Bei Experimenten mit Serin-(1- $^{14}\text{C}$ ) waren die Indol-2-carbonsäure und die N-Methylgruppe frei von Radioaktivität, so daß in diesem Fall die gesamte Aktivität in den C-Atomen 3, 3a und 4 enthalten gewe-

[87] R. J. Suhadolnik u. R. G. Chenoweth, J. Amer. chem. Soc. 80, 4391 (1958).

[88] J. A. Winstead u. R. J. Suhadolnik, J. Amer. chem. Soc. 82, 1644 (1960).

sen sein muß. Auf Grund dieser Ergebnisse ist anzunehmen, daß Serin eine direkte Vorstufe für die C-Atome 3, 3a und 4 des Gliotoxins ist, so daß die im Schema 4 dargestellte Biosynthese vom Phenylalanin (1) über das m-Tyrosin (102) und ein hypothetisches Desthiogliotoxin (103) zum Gliotoxin (104) vorgeschlagen wird.

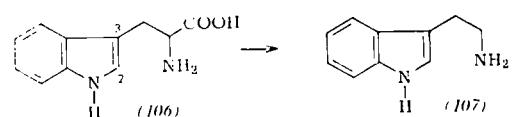


Schema 4. Biosynthese und Abbau des Gliotoxins (104).

Das Gliotoxin, vor allem aber das hypothetische Zwischenprodukt (103), kann man zur Gruppe der Diketopiperazine rechnen. Dazu gehören noch andere interessante Pilzstoffwechselprodukte, wie die Tenuazonsäure [89], die Aspergillussäure [90], das Mycelianamid [91], das Echinulin [92] und das L-Phenylalanin-anhydrid [92a].

## II. Indolalkaloide

Die Gruppe der Indolalkaloide steht in ihrer Mannigfaltigkeit den Alkaloiden der Phenylalanin-Familie in keiner Weise nach. Ihre Biosynthese ist aber noch nicht so intensiv untersucht worden, wie es bei den Phenyl-

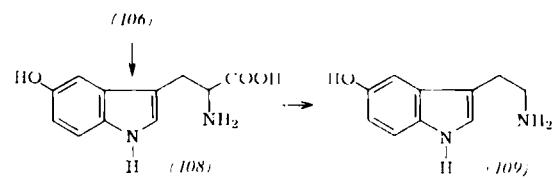


alanin-Abkömmlingen der Fall ist. Schon lange wurde vermutet, daß Tryptophan (106) die Muttersubstanz dieser großen Gruppe ist [20,54]. Dieses geht durch Decarboxylierung in das Tryptamin (107) über, das seinerseits analog dem Phenyläthylamin zu einer ganzen Reihe von Kondensationsreaktionen fähig ist.

- [89] C. E. Stickings u. R. J. Townsend, Biochem. J. 78, 412 (1961).  
 [90] J. C. McDonald, J. biol. Chemistry 236, 512 (1961); 237, 1977 (1962).  
 [91] A. J. Birch, R. J. English, R. A. Massy-Westropp u. H. Smith, J. chem. Soc. (London) 1958, 369.  
 [92] A. J. Birch, G. E. Blance, S. David u. H. Smith, J. chem. Soc. (London) 1961, 3129.  
 [92a] I. H. Birkinshaw u. Y. S. Mohammed, Biochem. J. 85, 523 (1962).

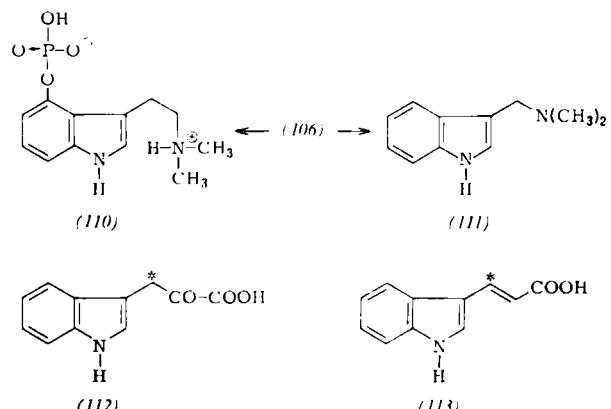
## 1. Tryptamin-Derivate

Zunächst gibt es mehrere Indolalkalamine, von denen das wichtigste das vorwiegend im Tierreich, aber auch in Pflanzen vorkommende Serotonin, 5-Hydroxytryptamin (109) ist. Dieses Amin entsteht durch Hydroxylierung von Tryptophan (106) zu 5-Hydroxy-



tryptophan (108) und anschließende Decarboxylierung [93]. Tryptamin selbst kann nicht hydroxyliert werden.

Ein anderes Tryptamin ist Psilocybin (110), der Wirkstoff der mexikanischen Rauschpilze aus der Gattung *Psilocybe*. Diese Verbindung ist ein Phosphorsäureester des N,N-Dimethyl-4-hydroxytryptamins. Auch in diesem Fall konnte gezeigt werden, daß radioaktiv markiertes Tryptophan (106) in das Psilocybin eingebaut



wird, d. h. daß es möglich ist, den Indolkern spezifisch in 4-Stellung zu oxydieren [94]. Diese Position hat eine große Bedeutung beim Aufbau des Lysergsäuregerüstes (143).

## 2. Gramin

Gramin (111) nimmt unter den Indolalkalaminen eine Sonderstellung ein, weil sein aliphatisches Stickstoffatom in 2-Stellung zum Indolring steht, während es sich beim Tryptamin in 3-Stellung befindet. Wurde Tryptophan-( $\beta$ -<sup>14</sup>C) an Gerstenkeimlinge verabreicht, so war das isolierte Gramin radioaktiv, und zwar nur am aliphatischen Kohlenstoff [95]. Nach Verabreichung von doppelt markiertem Tryptophan-(2, $\beta$ -<sup>14</sup>C) war das Radioaktivitätsverhältnis zwischen diesen beiden Positionen dasselbe wie im verfütterten Tryptophan [96]. Das bedeutet, daß bei der Biosynthese des Gramins

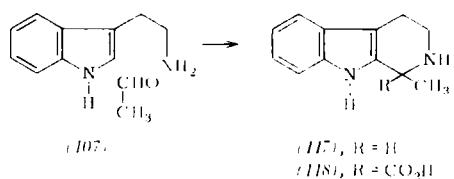
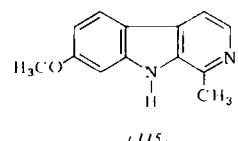
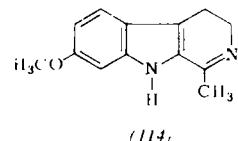
- [93] S. Udenfriend, C. R. Creveling, H. Posner, B. G. Redfield, J. Daly u. B. Witkop, Arch. Biochem. Biophysics 83, 501 (1959).  
 [94] A. Brack, A. Hofmann, F. Kalberer, H. Kobel u. J. Rutschmann, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 294, 230 (1961).  
 [95] K. Bowden u. L. Marion, Canad. J. Chem. 29, 1037, 1045 (1951).  
 [96] E. Leete u. L. Marion, Canad. J. Chem. 31, 1195 (1953).

(111) die Seitenkette des Tryptophans (106) bis auf das 3-C-Atom abgebaut wird und der Indolring als Ganzes erhalten bleibt. Der normale Tryptophan-Abbau führt zur Indolyl-3-essigsäure oder zum Indolyl-3-acetaldehyd, bei manchen Mikroorganismen zum Indol-3-aldehyd. Indolyl-3-essigsäure und ihr Amid, sowie Indolyl-3-glyoxylsäure und Indol-3-aldehyd wurden an dem aliphatischen C-Atom, das dem Indolring benachbart ist, mit  $^{14}\text{C}$  markiert und als Biosynthesevorstufe getestet, aber in keinem Fall konnte radioaktives Gramin erhalten werden [97]. Der Abbau von Tryptophan zum Gramin muß über andere Zwischenstufen verlaufen. Indolyl-3-brenztraubensäure-( $\beta$ - $^{14}\text{C}$ ) (112) und Indolyl-3-acrylsäure-( $\beta$ - $^{14}\text{C}$ ) (113) wurden bei Verfütterung an ganze Pflanzen dagegen spezifisch in Gramin eingebaut [97].

In anderen Versuchen [98] zeigten Indolyl-3-acrylsäure-( $\beta$ - $^{14}\text{C}$ ), Tryptamin, Indolyl-3-acetonitril, Indolyl-3-acetaldehyd und Indolyl-3-milchsäure bei Verfütterung an abgeschnittene Gerstensprossen keinen oder nur geringen Einbau. Einige Stoffe, die sich bei Bakterien [99] als Vorstufen des Tryptophans erwiesen haben, z. B. Shikimisäure, Anthranilsäure, Indol und Serin, können bei Gerste auch Vorstufen des Gramins sein [98]. Die Methylgruppen des Gramins können aus Methionin gebildet werden [100]. Nach Verfütterung eines Gemisches von DL-Tryptophan-( $\beta$ - $^{14}\text{C}$ ) und DL-Tryptophan-( $\beta$ - $^3\text{H}$ ) wurde ein Gramin erhalten, welches nur in der Methylengruppe der Seitenkette radioaktiv war. Das gleiche Isotopenverhältnis  $^{14}\text{C}$ : $\text{T}$  im Gramin wie in der Tryptophan-Mischung zeigt, daß die Methylengruppe des Tryptophans bei der Graminsynthese intakt bleiben muß [100a].

### 3. Carbolin-Derivate

In Analogie zu den Kondensationsreaktionen zwischen Phenyläthylamin-Derivaten mit Aldehyden oder anderen Carbonylverbindungen kann Tryptamin zu Carbo-



[97] *A. Breccia u. L. Marion*, Canad. J. Chem. 37, 1066 (1959).  
 [98] *F. Wightman, M. D. Chisholm u. A. C. Neish*, Phytochemistry 1, 30 (1961).

[99] *B. D. Davis*, *Adv. Enzymol.* **16**, 247 (1955); *Arch. Biochem. Biophysics* **78**, 497 (1958); *C. Yanofsky*, *Biochim. biophysica Acta* **20**, 438 (1956); *C. Yanofsky u. M. Rachmeler*, *ibid.* **28**, 640 (1958); *O. H. Smith u. C. Yanofsky*, *J. biol. Chemistry* **235**, 2051 (1960).

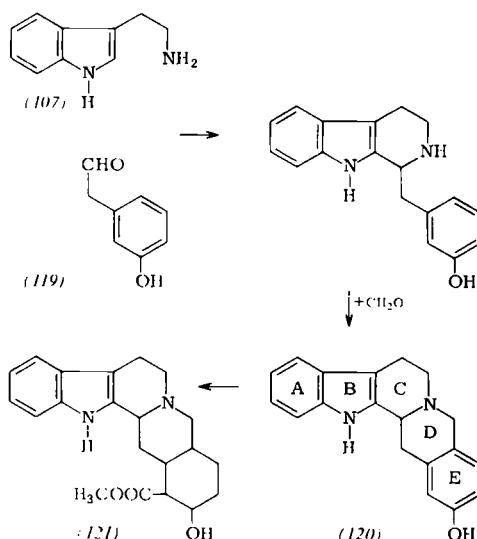
[1960] S. H. Mudd, *Biochim. biophysica Acta* 37, 164 (1960).

[100a] *D. O'Donovan u. E. Leete, J. Amer. chem. Soc. 85, 461 (1963).*

lin-Derivaten kondensiert werden, z. B. Tetrahydroharman (117). Dieses ist die Muttersubstanz der Harmala-Alkaloide Harmalin (114), Harmin (115) und Harman (116) aus der Steppenraute *Peganum harmala*. So ließ sich Tetrahydroharman (117) aus Tryptamin (107) und Acetaldehyd unter physiologischen Bedingungen bei 25 °C und pH = 5 bis 6 in guter Ausbeute herstellen [19, 24, 101]. Tryptamin kondensiert unter physiologischen Bedingungen auch glatt mit enolisierbaren  $\alpha$ -Ketosäuren zu Tetrahydro-4-carbolin-1-carbonsäuren, z. B. (118) aus Brenztraubensäure [102]. Mit radioaktiv markiertem Tryptophan wurde an *Peganum harmala* gezeigt, daß diese Aminosäure tatsächlich eine Vorstufe der Carboline ist [103].

#### 4. Yohimbin, Cinchonin, Strychnin

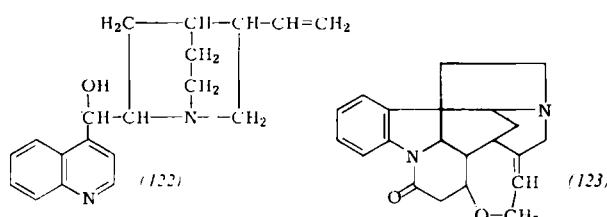
Die Alkaloide vom Typ des Yohimbins (121) haben eine gewisse Ähnlichkeit mit den Berberin-Alkaloiden, nur tritt hier das Tryptamin (107) an die Stelle des Phenyläthylamins. So wurde schon lange vermutet [20, 54, 104], daß sich das Ringsystem (120) durch Kondensation eines in m-Stellung hydroxylierten Phenylacetaldehyds (119) mit Tryptamin (107) und eine zweite Kondensa-



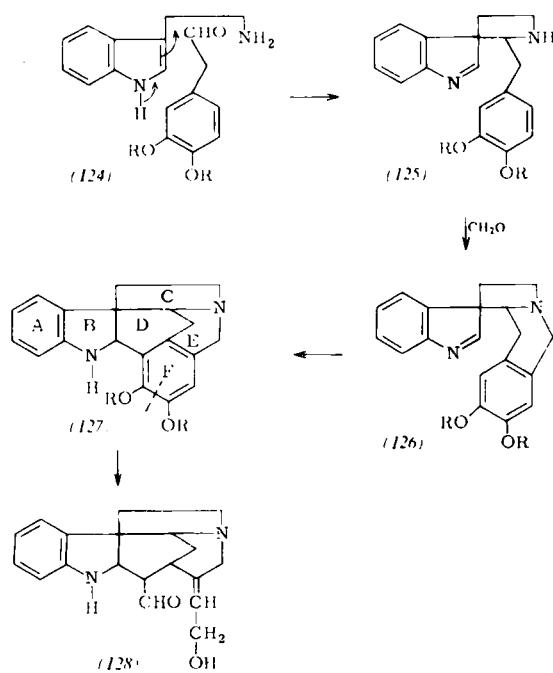
tion mit Formaldehyd bilden kann. Dann hat aber der Ring E aromatischen Charakter, während er im Yohimbin (121) hydriert ist. Aus diesem Grunde wird auch für die Ringe D und E eine Bildung aus Prephensäure (11) [105] oder Cyclopentano-monoterpenen [106] diskutiert. Auf dem von der ersten Hypothese postulierten Weg sollen auch die Alkaloide Cinchonin (122) und

- [101] *G. Hahn u. H. Ludewig*, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 2031 (1934).
  - [102] *G. Hahn, L. Bärwald, O. Schales u. H. Werner*, Liebigs Ann. Chem. **520**, 107 (1935); *G. Hahn u. A. Hansel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 2163 (1938).
  - [103] *D. Gröger u. H. Simon*, Vortrag, 2. Alkaloidtagung, Halle 1960.
  - [104] *G. Barger u. C. Scholz*, Helv. chim. Acta **16**, 1343 (1933); *G. Hahn u. H. Ludewig*, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 203 (1934); *G. Hahn u. H. Werner*, Liebigs Ann. Chem. **520**, 123 (1935).
  - [105] *E. Wenkert, N. V. Bringi*, J. Amer. chem. Soc. **81**, 1474 (1959).
  - [106] *R. Thomas*, Tetrahedron Letters **1961**, 544.

Strychnin (123) gebildet werden. Während bei der Bildung des Yohimbins (121) die Phenylacetaldehyd-Komponente mit der  $\alpha$ -Stellung des Indolringes im Tryptamin (107) kondensiert, soll das für die Biogenese des Strychnins (123) in  $\beta$ -Stellung geschehen (124). Dabei ergäbe

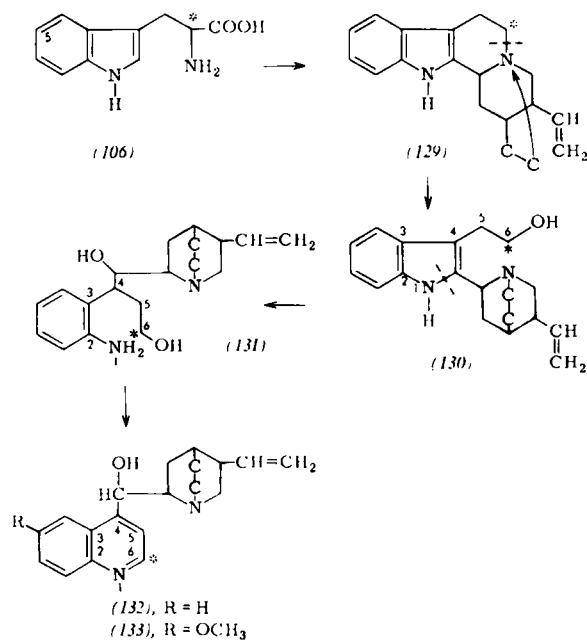


sich das Indolenin (125). Kondensation mit Formaldehyd würde zu dem pentacyclischen Gebilde (126) führen, das zu einer weiteren Kondensation fähig wäre, wobei (127) entstünde. Nimmt man weiter an, daß der Ring F (vom Phenylalanin herrührend) an der gestrichelten Linie gespalten wird (127), so läßt sich von der Verbindung (128) aus mit einem Molekül Essigsäure unschwer die Beziehung zum Strychnin herstellen. Diese nach Woodward [54,107] benannte Ringspaltung hat bei Theorien über die Alkaloid-Biogenese eine große Rolle gespielt. So soll auch an der Biosynthese des Chinins (133) und des Ajmalins (134) eine Woodward-Spaltung beteiligt sein [54]. Für das Cinchonin (122), einem Alkaloid mit dem gleichen Kohlenstoffgerüst wie das Chinin (133), wird angenommen, daß die durch Woodward-Spaltung aus (120) entstehende Verbindung (129) eine weitere Spaltung und eine Ringverknüpfung zum Cinchonamin (130) erfährt, aus dem sich durch eine dritte Woodward-Spaltung (131) und erneuten Ringschluß das Gerüst des Cinchonins (132) oder des Chinins (133) bilden soll. Die Methoxylgruppe im Chinin entspricht C-5 im Tryptophan; das Chinin ist also in der gleichen Position substituiert wie das Serotonin (109). Während für die erwähnten Theorien über die



[107] R. B. Woodward, *Nature (London)* 162, 155 (1948).

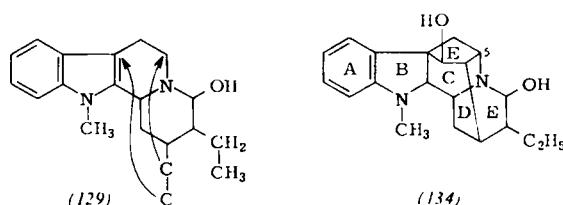
Biosynthese des Yohimbins (121) und Strychnins (123) noch keine experimentellen Beweise vorliegen, wurde die Hypothese für die Biosynthese des Chinins (133) mit radioaktiv markiertem Tryptophan (106) geprüft. Tatsächlich wird Tryptophan-( $\beta$ -<sup>14</sup>C) (die Stellung ist in



der Formel (106) durch einen Stern markiert) von *Chinchona succirubra* in Chinin (133) eingebaut. Die gesamte Radioaktivität wurde nach Abbau in Übereinstimmung mit der Theorie im C-Atom 6 wiedergefunden [108]. Ob der Chinuclidinring tatsächlich aus Phenylalanin entsteht, wurde noch nicht geklärt.

## 5. Ajmalin, Serpentin, Reserpin

Auch das Ajmalin soll sich biogenetisch vom Yohimbin-Gerüst (121) ableiten [54]. In diesem Fall hat die Hypothese über die Biogenese wesentlich zur Strukturaufklärung beigetragen. Das Produkt der Woodward-Spaltung (129) soll dabei mit einer der freien C<sub>2</sub>-Ketten unter Bildung von Ajmalin (134) zwei neue Ringe bilden.

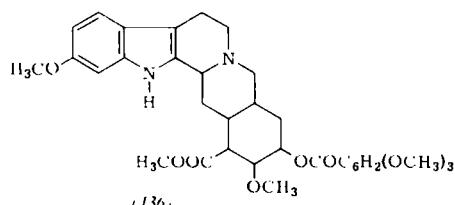
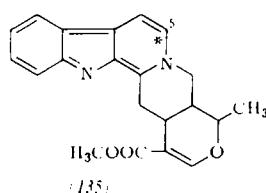


Tryptophan-(2-<sup>14</sup>C) wird von *Rauvolfia serpentina* tatsächlich in Ajmalin (134), Serpentin (135) und Reserpin (136) eingebaut [109]. Systematischer Abbau konnte für Ajmalin [109] und Serpentin [110] zeigen, daß die Radioaktivität, wie nach der Theorie zu erwarten, jeweils im C-Atom 5 lokalisiert war. Der Abbau [109,110] verlief über das N(ind)-Methylharman (137), das bei Re-

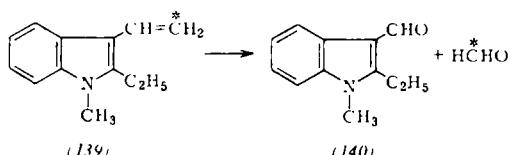
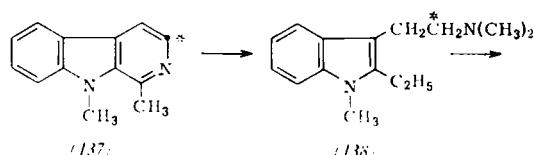
[108] N. Kowanko u. E. Leete, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 4919 (1962).  
 [109] E. Leete, *Chem. and Ind.* 1960, 692; *J. Amer. chem. Soc.* 82, 6338 (1960).

[110] E. Leete, *Tetrahedron Letters* 14, 35 (1961).

duktion, Hofmann-Abbau und erneuter Reduktion die Base (138) bildete. Diese ergab bei weiterem Hofmann-Abbau das 1-Methyl-2-äthyl-3-vinylindol (139), das mit Osmiumtetroxyd und Perjodat über das entsprechende Glykol in 1-Methyl-2-äthyl-3-indolaldehyd (140) und



Formaldehyd gespalten wurde. Der dem C-Atom 5 entsprechende Formaldehyd enthielt die gesamte Radioaktivität des Ajmalins und des Serpentins. Im Reserpin (136) war nach Hydrolyse nur die Reserpinsäure (das heterocyclische Yohimbinsystem) [110] radioaktiv. Von der Radioaktivität verfützerten Formiats-<sup>(14)C</sup> konnten



im Ajmalin nur 12% im C-Atom 21 und 48% in der N-Methylgruppe nachgewiesen werden [111]. Der Rest wurde nicht bestimmt.

Die Ringe D, E und F des Ajmalins (134) sollten nach einer Hypothese aus einem hydroxylierten Phenylalanin über das Yohimbingerüst entstehen, das nach Woodward-Spaltung (129) und erneutem Ringschluß Ajmalin (134) bildet. Phenylalanin-(2-<sup>14</sup>C) wird aber nur in verschwindendem Maße oder gar nicht [112] in Ajmalin eingebaut, so daß man diese Aminosäure als Vorstufe ausschließen kann. Nach einer anderen Theorie [60, 105, 111] sollen diese C-Atome aus Prephensäure (11) und anschließender Woodward-Spaltung entstanden sein. Verfüttertes Alanin-(2-<sup>14</sup>C), das über Brenztraubensäure mit Prephensäure in engem Zusammenhang steht [113], wird aber nur in verschwindendem Maße eingebaut, und nur 2 % der Radioaktivität sind wie vermutet in der Position 3 lokalisiert [112], so daß auch diese Theorie ausgeschlossen werden kann. Verabreichung von Mevalonsäure-(2-<sup>14</sup>C), eine erwiesene Vorstufe von Terpenen [114], ergab

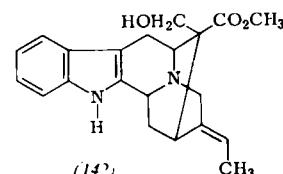
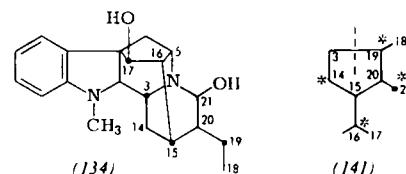
[111] P. N. Edwards u. E. Leete, Chem. and Ind. 1961, 1666.

[112] E. Leete, Ghosal u. P. W. Edwards, J. Amer. chem. Soc. 84, 1068 (1962).

[113] *J. G. Levin u. D. P. Springer, Biochem. biophys. Res. Commun. 3, 157 (1960).*

[114] *A. J. Birch, D. Boulter, R. I. Fryer, P. J. Thomson u. L. J. Willis, Tetrahedron Letters 1959, No. 3, 1.*

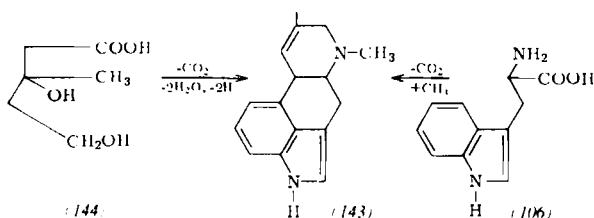
inaktives Ajmalin [112], wodurch sich eine weitere Hypothese [115,116] zur Bildung der fraglichen Ringe aus einem an der gestrichelten Linie aufgespaltenen Monoterpen vom Typ (141) als unwahrscheinlich erwiesen hat. Auch spricht der spezifische Abbau von Ajmalin (134) nach starkem Acetat-(1-<sup>14</sup>C) Einbau, wonach die C-Atome 3 und 19 jeweils  $\frac{1}{4}$  der gesamten Ajmalinaktivität besitzen und die C-Atome 14 und 18 inaktiv waren [112], gegen die Monoterpentheorie, denn dann wäre eine Aktivitätsverteilung entsprechend den Sternen in Formel (141) zu erwarten. Nimmt man an, daß die restlichen zwei Viertel der Radioaktivität auf die C-Atome 15 und 17 verteilt sind, so würde dieses Ergebnis mit einer Theorie übereinstimmen [112,117], wonach die C-Atomkette 18, 19, 20, 15, 14 und 3 durch eine Kondensation von drei Molekülen Acetyl-Coenzym A entstehen könnte; C-Atom 18 ist dabei das Methylenide der Kette. Möglicherweise wird das Acetyl-Coenzym A vor der Kondensation in Malonyl-Coenzym A umgewandelt [118]. C-Atom 21 stammt von einem Einkohlenstoffkörper [111], die Kondensation würde an einer



Methylengruppe der Poly- $\beta$ -ketosäure stattfinden. Am C-Atom 15 soll eine weitere Kondensation mit dem Methylenkohlenstoff eines Moleküls Malonyl-Coenzym A eintreten, wobei im Ajmalin eine Carboxylgruppe am C-Atom 16 verlorengehen müßte, während sie in anderen Alkaloiden, z. B. im Macusin A (142) [119], erhalten bliebe.

## 6. Mutterkorn-Alkaloide

Tryptophan-Derivate sind auch alle Mutterkorn-Alkaloide, soweit sie sich vom Ergolin-System (143) ableiten lassen. Über die Biosynthese dieser Gruppe werden *Weygand* und *Floss* ausführlich berichtet [120] (vgl. auch



- [115] E. Wenkert, J. Amer. chem. Soc. 84, 98 (1962).
  - [116] R. Thomas, Tetrahedron Letters 1961, 544.
  - [117] E. Schlittler u. W. I. Taylor, Experientia 16, 244 (1960).
  - [118] S. J. Wakil u. J. Ganguly, J. Amer. chem. Soc. 81, 2597 (1959); R. Bentley, J. G. Keil u. D. S. Bhate, J. Amer. chem. Soc. 83, 3716 (1961); R. Bentley u. J. G. Keil, Proc. chem. Soc. (London) 1961, 111; A. J. Birch, A. Cassera u. R. W. Richards, Chem. and Ind. 1961, 792.
  - [119] A. T. McPhall, J. M. Robertson, G. A. Sim, A. R. Battersby, H. F. Hodson u. D. A. Yeowell, Proc. chem. Soc. (London) 1961, 223.
  - [120] F. Weygand u. H. G. Floss, Angew. Chem., im Druck.

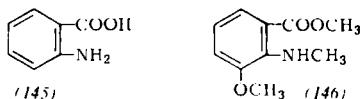
[121]), so daß hier nur der Hinweis gegeben sei, daß das Ergolin-System durch Kondensation eines Tryptophans (106) mit einer Vorstufe der Terpene, z. B. Mevalonsäure (144) gebildet werden kann. Die dabei erreichten sehr hohen spezifischen Einbauraten deuten darauf hin, daß diese Versuche den natürlichen Vorgängen nahekommen.

### III. Anthranilsäure-Familie

Zur Anthranilsäure (145)-Familie gehören neben einfachen Anthranilsäure-Derivaten wie Damascenin (146) mehrere Chinolin- und Chinazolin-Alkaloide. Daß hier keine klare Trennung nach chemischen Gesichtspunkten möglich ist, zeigt z. B. die Erwähnung der Biosynthese des Chinolin-Alkaloides Chinin (133) unter den Indol-Alkaloiden.

## 1. Damascenin

Damascenin ist ein 3-Methoxy-methylanthranilsäure-methylester (146).

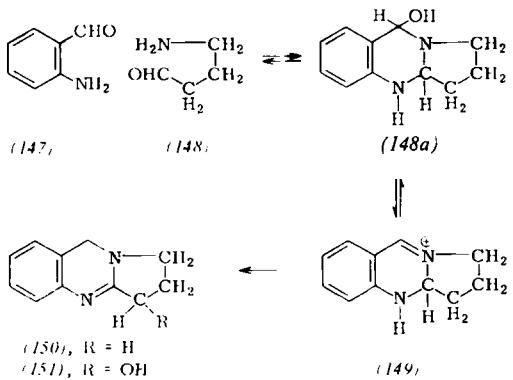


Radioaktiv markierte Anthranilsäure (145) und 3-Hydroxy-anthranoinsäure werden aber nur in geringem Maße in Damascenin eingebaut [122,123]. Nach Verfütterung von Methionin-<sup>(14)CH<sub>3</sub></sup> war die Radioaktivität nur in den drei Methylgruppen des Damascenins enthalten [123].

## 2. Chinolin- und Chinazolin-Alkaloide

Auf dem Gebiet der Chinolin- und Chinazolin-Alkaloide sind auch Synthesen unter physiologischen Bedingungen durchgeführt worden, nur wurde an Stelle von Anthranilsäure (145) der o-Aminobenzaldehyd (147) verwendet [19].

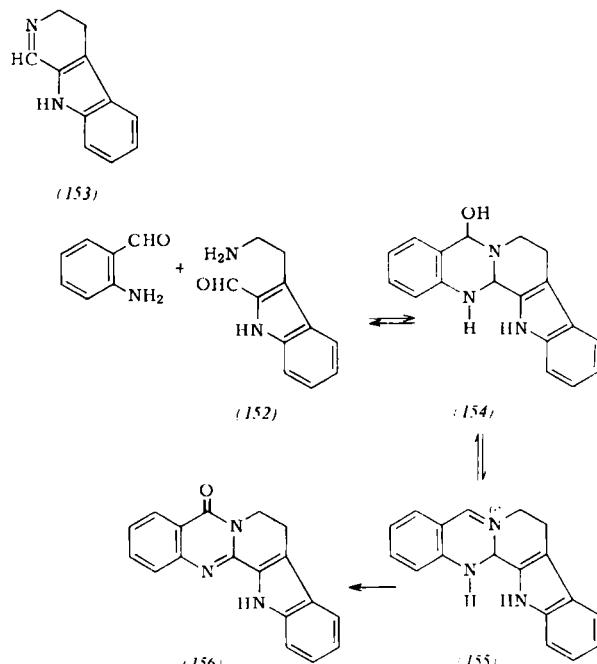
Bringt man beispielsweise o-Aminobenzaldehyd (147) bei pH = 5 mit dem Diäthylacetal des  $\gamma$ -Aminobutyraldehyds (148), das bei diesem pH-Wert bereits verseift wird,



in wäßriger Lösung zusammen, so bildet sich durch Aldehydammoniak-Bildung in reversibler Reaktion über die Base (148a) mit guter Ausbeute die quartäre Base (149), aus der durch Wasserstoffverschiebung Desoxy-vasicin (150) entstehen kann [124].

Vasicin (151), auch Peganin genannt, ist ein Alkaloid aus der Steppenraute *Peganum harmala*. Mit Anthranilsäure-(<sup>14</sup>COOH) konnte gezeigt werden, daß diese Aminosäure von *Peganum harmala* in Peganin eingebaut wird [125]. Als zweiter Baustein käme Putrescin oder Prolin in Frage, wobei entweder zuerst das Desoxyvasicin gebildet wird, das anschließend zu Vasicin oxydiert wird, oder die Vorstufe wird vorher oxydiert. Diesbezügliche Untersuchungen sind im Gang.

Tritt an die Stelle des  $\gamma$ -Aminobutyraldehyds (148) der Aminoaldehyd (152), der in der Form des Dihydroronharmins (153) beständig ist, so bildet sich ebenfalls unter



physiologischen Bedingungen in reversibler Reaktion über das Anlagerungsprodukt (154) die Base (155), die sich leicht zu Rutaecarpin (156) oxydieren lässt [19].

Auf dem Gebiet der Chinolin-Alkaloide sind aber bisher nur wenige in-vivo-Untersuchungen über die Biosynthese durchgeführt worden.

Eine der wenigen Chinolinverbindungen, über deren Biosynthese wir unterrichtet sind, ist das Viridicatin, 2,3-Dihydroxy-4-phenylchinolin (157), das aus dem Mycel von *Penicillium viride* isoliert werden kann.

Zur Untersuchung der Biosynthese wurden verschiedene mögliche Vorstufen radioaktiv markiert verabreicht. Die Aktivitätsverteilung im gebildeten Viridicatin wurde durch Abbau zu 2-Aminobenzophenon (158) und Oxalsäure oder Kohlendioxyd untersucht [126]. Tritium-markierte Anthranilsäure (145) wird mit mittlerer Einbaurate in das Viridicatin (157) inkorporiert, Anthranil-

[121] K. Winkler u. D. Gröger, Pharmazie 17, 658 (1962).

[122] *M. L. Vishin, K. Mothes, L. Engelbrecht u. H.-B. Schröter, Nature (London) 188, 61 (1960).*

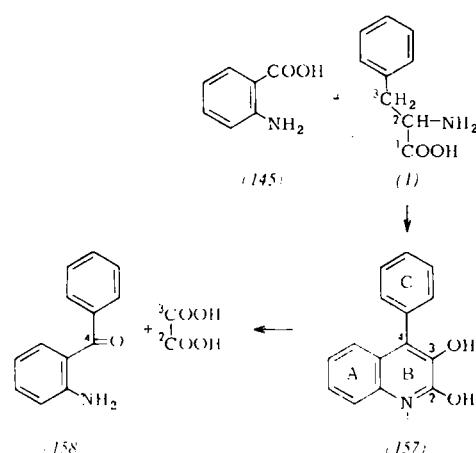
[123] *D. Munsche, H.-B. Schröter u. K. Mothes, Vortrag, Zweites Naturstoffsymposium der IUPAC, Prag 1962.*

[124] *Cl. Schöpf u. F. Oechler, Liebigs Ann. Chem. 523, 1 (1936).*

[125] D. Gröger u. K. Mothes, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges., 293, 1049 (1960).

[126] M. Luckner u. K. Mothes, Tetrahedron Letters 23, 1035 (1962); Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 296, 18 (1963).

säure-(<sup>14</sup>COOH) wird sehr schlecht eingebaut. Nach dem hier wiedergegebenen Biosynthese-Schema 5 ist dieses Ergebnis verständlich, denn danach wird die Carboxylgruppe der Anthranilsäure bei der Viridicatin-Bildung abgespalten. Entsprechend dem Schema 5 wird



Schema 5. Biosynthese und Abbau von Viridicatin (157).

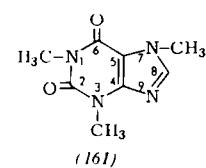
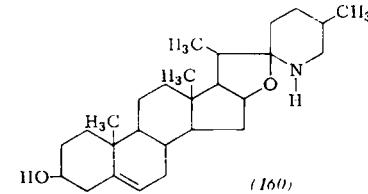
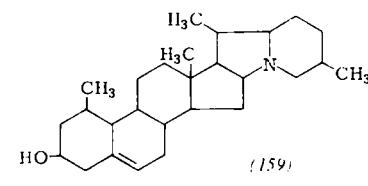
uniform <sup>14</sup>C-markiertes Phenylalanin, Phenylalanin-<sup>2-14</sup>C und Phenylalanin-(3-<sup>14</sup>C) mit hoher Einbaurate (ca. 80%) inkorporiert, wobei nach dem im Schema 5 skizzierten Abbau im ersten Fall 79,4% der Radioaktivität im 2-Aminobenzophenon (158) und 18,8% in dem der Oxalsäure entsprechenden Kohlendioxyd gefunden wurde (C-Atome 2 und 3 des Chinolinskeletts). Unter der Annahme, daß in dem uniform markierten Phenylalanin die Radioaktivität auf alle C-Atome gleich verteilt ist, wäre ein Verhältnis von 77,8% zu 22,2% zu erwarten. Das Viridicatin (157) enthielt nach Phenylalanin-(2-<sup>14</sup>C)-Fütterung die gesamte Radioaktivität in dem über die Oxalsäure zu gewinnenden Kohlendioxyd (wahrscheinlich C-3), während nach Phenylalanin-(3-<sup>14</sup>C)-Gabe die gesamte Radioaktivität im Benzophenon (158) lokalisiert war. Phenylserin-(2-<sup>14</sup>C) wird weit weniger eingebaut als Phenylalanin. Aus diesen Ergebnissen ist zu schließen, daß das vollständige Phenylalaningerüst in das Viridicatin eingebaut wird und daß Phenylserin nicht auf dem normalen Biosyntheseweg liegt. Möglicherweise wird es erst in Phenylalanin umgewandelt. Die relativ niedrige Einbaurate der Anthranilsäure könnte man so deuten, daß eventuell nicht die Anthranilsäure selbst, sondern ein aktives Vorprodukt verwendet wird. Auf jeden Fall wird die Carboxylgruppe oder ein entsprechendes C-Atom bei der Viridicatin-Synthese abgespalten, so daß das Chinolinringsystem des Viridicatins auf einem ähnlichen Wege entsteht wie das Indolring-System des Tryptophans [127].

[127] J. F. Nyc, H. K. Mitchell, E. Leifer u. W. H. Langham, J. biol. Chemistry 179, 783 (1949); D. M. Bonner u. C. W. H. Partridge, Fed. Proc. 9, 154 (1950); C. W. H. Partridge, D. M. Bonner u. C. Yanofsky, J. biol. Chemistry 194, 269 (1952); C. Yanofsky, Biochim. biophysica Acta 16, 594 (1955); J. biol. Chemistry 223, 171 (1956); Biochim. biophysica Acta 20, 438 (1956); F. W. E. Gibson, C. H. Doy u. S. B. Segall, Nature (London) 181, 549 (1958); C. H. Doy u. F. Gibson, Biochem. J. 72, 586 (1959); O. H. Smith u. C. Yanofsky, J. biol. Chemistry 235, 2051 (1960); C. H. Doy, A. Rivera u. P. R. Srinivasan, Biochem. Biophys. Commun. 4, 83 (1961); C. H. Doy, P. R. Srinivasan u. A. Rivera, Fed. Proc. 20, 10 (1961).

#### IV. Verschiedenes

Das C-Skelett der Steroid-Alkaloide der *Solanum*-Arten scheint in ähnlicher Weise wie das der tierischen Steroide zu entstehen. Darauf deuten erfolgreiche Einbauversuche mit Acetat-(1-<sup>14</sup>C) bei Tomatenpflanzen und mit Acetat-(2-<sup>14</sup>C) und Mevalonsäure-(2-<sup>14</sup>C) bei *Solanum tuberosum* und *S. aviculare* hin. In jenem Versuch entstand radioaktives Tomatidin (160) [128], in diesem aktives Solanidin (159) und Chaconin (129).

Die Biosynthese des Purin-Alkaloides Coffein (161) verläuft in *Coffea arabica* analog der Purinsynthese in Tieren und Mikroorganismen [130]. Serin-(3-<sup>14</sup>C), Glycin-(2-<sup>14</sup>C), Formaldehyd-(<sup>14</sup>C), Formiat-(<sup>14</sup>C) und Methanol-(<sup>14</sup>C) werden als C<sub>1</sub>-Körper bzw. C<sub>1</sub>-Körper-Donatoren vorwiegend in die C-Atome 2 und 8 eingebaut. Außerdem gehen sie ebenso wie die Methylgruppe von Methionin-(<sup>14</sup>CH<sub>3</sub>) in die N-Methylgruppe ein. Die Radioaktivität von Kohlendioxyd-(<sup>14</sup>C) ist nach Dunkleexperimenten hauptsächlich im C-Atom 6 lokalisiert. Die C-Atome 4 und 5 stammen aus Glycin. Glykolsäure-(2-<sup>14</sup>C) erwies sich im Gegensatz zu Versuchen mit Tabak [131] nicht als Methylgruppendonator.



Versuche mit grünen Teeblättern zeigten, daß Methylamin-(<sup>14</sup>C) in starkem Maße, Glycin-(2-<sup>14</sup>C) weniger stark und Harnstoff-(<sup>14</sup>C) nicht in Coffein eingebaut werden [132]. Ein Abbau zur Ermittlung der Aktivitätsverteilung wurde nicht durchgeführt.

[128] H. Sander u. H. Grisebach, Z. Naturforsch. 13b, 755 (1958).

[129] A. R. Guseva u. V. A. Paseshnichenko, Biochem. Russ. 23, 412 (1958); A. R. Guseva, M. G. Borikhina u. V. A. Paseshnichenko, ibid. 25, 282 (1960); A. R. Guseva, V. A. Paseshnichenko u. M. G. Borikhina, ibid. 26, 723 (1961).

[130] L. Anderson u. M. Gibbs, Fed. Proc. 20, 374 (1961); J. biol. Chemistry 237, 1941 (1962).

[131] R. U. Byerrum, L. J. Dewey, R. L. Hamill u. Ch. D. Ball, J. biol. Chemistry 219, 345 (1956).

[132] G. P. Serenkov u. E. Projsser, Ber. Akad. Wiss. USSR 140, 716 (1961).

## V. Zusammenfassung

Die beiden Teile der vorliegenden Darstellung berücksichtigen nur die wesentlichsten Beispiele einer in Aufklärung befindlichen Alkaloidbiosynthese. Es ist also keine Vollständigkeit angestrebt. Immerhin dürfte das mitgeteilte Material belegen, daß in nicht mehr als sechs Jahren auf breiter Front ein experimenteller Angriff auf das bis vor kurzem spekulativ behandelte Problem gelungen ist. Sicherlich werden weitere Untersuchungen auch noch prinzipiell neue Reaktionsmöglichkeiten erschließen. Das bisher vorliegende Material läßt aber, da an sehr verschiedenen Alkaloidtypen gewonnen, einige allgemeine Schlüsse zu, wobei wir von den Purin-Alkaloiden als einfachen Methylierungsprodukten der oxydierten Purine absehen.

Obwohl die Herkunft des heterocyclisch eingebauten Stickstoffs bisher (von der Nicotinsäure abgesehen [133]) kaum untersucht worden ist, darf man auf Grund des vielfältig erwiesenen spezifischen Einbaues von C-Atomen verfüchterter Aminosäuren schließen, daß die Alkaloidsynthese als ein besonderer Weg des Aminosäure-Stoffwechsels anzusehen ist. Das gilt auch für jene Fälle, in denen die Nicotinsäure Baustein der Alkalioide ist, da diese selbst auf eine proteinogene Aminosäure zurückzuführen ist, sowie auch für die Anthranilsäure, deren Synthese mit dem Tryptophan-Stoffwechsel eng gekoppelt ist.

Es liegen bisher keine Beweise vor, daß heterocyclisch gebundener Alkaloid-Stickstoff dem Ammoniak oder seiner verbreitetsten „entgifteten“ Form, dem Glutamin, direkt entstammen könnte (wiederum von Purinen abzusehen).

Neben den C-Ketten, die den Aminosäuren entstammen, können weitere C-Atome eingebaut werden, z. B. C<sub>1</sub>-Fragmente unter Beteiligung des Folsäuresystems, beispielsweise beim Narcotin, Acetyl- und Malonyl-

[133] E. Mothes, D. Gross, H. R. Schütte u. K. Mothes, Naturwissenschaften 48, 623 (1961); D. Gross, H. R. Schütte, G. Hübiner u. K. Mothes, Tetrahedron Letters 1963, im Druck.

Reste sowie Mevalonsäure-Einheiten, entsprechend den allgemeinen Regeln der Acetyl-CoA-Biochemie.

Die Methylgruppen am N und am phenolischen O, gelegentlich wohl auch am C, entstammen meist dem Methionin, das seinerseits durch das Folsäure-C<sub>1</sub>-Fragment-System methyliert wird.

Der Ringschluß unter Beteiligung des N kann intramolekular oder intermolekular verlaufen.

Bei intramolekularem Ringschluß sind Diamine von großer Bedeutung, die durch Oxydation an Stelle einer Aminogruppe eine Aldehydfunktion erhalten und damit meist schon spontan zur Bildung Schiffscher Basen führen.

Bei intermolekularem Ringschluß können Derivate zweier Moleküle derselben (Benzylisochinoline) oder verschiedener (Vinca-Alkalioide) Aminosäuren im Spiel sein.

In allen diesen Fällen verläuft die Kondensation überwiegend so, daß eine Aminosäure durch Decarboxylierung zum Amin, die andere durch oxydative Desamierung zum Aldehyd oder Keton die Reaktionsfähigkeit gewinnen. In selteneren Fällen sind auch säureamidartige Kondensationen beteiligt (Aspergillussäure, Peganin, Viridicatin).

Es ist ungeklärt, aber wahrscheinlich, daß Methylierungen oder Acetylierungen vor dem Ringschluß stattfinden und damit andere Reaktionswege verschließen können. Bildungen weiterer Ringe durch Kondensation mit C<sub>1</sub>-Fragmenten, durch Woodward-Spaltungen und durch dehydrierende Kupplungen verschiedener Ringe des gleichen Moleküles komplizieren das einfache Schema, das zudem besondere ungelöste Probleme einschließt, wie z. B. die Reaktionsbereitschaft wenig aktiver C-Atome (C-Atom 4 des Indolringes im Ergolin-System). Es kann nicht übersehen werden, daß im Augenblick das Hauptinteresse auf der Klärung der groben formalen Zusammenhänge zwischen Alkaloiden und ihren Vorstufen und Bausteinen liegt und daß die wissenschaftlich schwierigeren Detailfragen des Reaktionsmechanismus in den meisten Fällen noch nicht einmal aufgegriffen sind.

Eingegangen am 28. Januar 1963 [A 288]

## ZUSCHRIFTEN

### Silyl-substituiertes Aluminium-triamid [1]

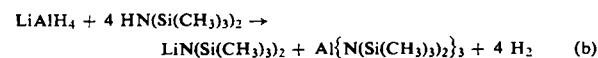
Von Dr. J. Pump, Prof. Dr. E. G. Rochow und Prof. Dr. U. Wannagat

Department of Chemistry der Harvard University, Cambridge, Mass., und Institut für Anorganische Chemie der TH Graz

Das bekannte Natrium-bis-trimethylsilyl-amid [2] ist nach unseren Untersuchungen auch durch Reaktion in Substanz nach (a)



ausgezeichnet zugänglich. Die Übertragung dieser Umsetzung auf Lithiumalanat führt nach (b)



neben der durch Umkristallisieren leicht abzutrennenden Lithium-Verbindung zu Aluminium-hexakis-trimethylsilyl-triamid (1), farblose, im Vakuum gut sublimierbare Kristallnadeln, löslich in unpolaren, organischen Lösungsmitteln;  $\text{Fp} > 500^\circ\text{C}$  (bei dieser Temperatur bereits sehr langsame Zersetzung).

Im Gegensatz zum silyl-substituierten Aluminium-trihydroxyd  $\text{Al}(\text{OSi}(\text{CH}_3)_3)_3$  (2) [3,4] zeigt das nach kryoskopischen Molekulargewichts-Bestimmungen monomere (1) kein Bestreben, über die Koordinationszahl 3 hinaus am Aluminium weitere Atome anzulagern. Mit dem nach (b) ebenfalls gebildeten Lithium-bis-trimethylsilylamid tritt ebenso wenig wie mit Natrium-trimethylsilanolat oder Äther [2,5] Komplexbildung ein. Anders als bei (2) [3] zeigt das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des hochsymmetrischen (1) nur ein scharfes Signal (Chemische Verschiebung in  $\text{CCl}_4$  gegenüber  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$  als internem Standard: 0,244 ppm) – bei 54 Wasserstoff-Atomen pro Molekül ein Kuriosum – und schließt da-