

Die Alkaloide im Stoffwechsel der Pflanze*

Von K. MOTHES

Institut für Biochemie der Pflanzen, Halle (Saale, DDR)

Die biochemische Forschung der letzten Jahrzehnte hat in einer raschen Entwicklung eine Erkenntnis zur Reife gebracht, die von Zytologie, Evolutionsforschung und Genetik vorbereitet worden ist: Das Leben, das wir kennen, ist eine Einheit. Alle Organismen, der Mensch, die Tiere, die Pflanzen, die Mikroben, haben den gleichen Grundstoffwechsel. Sie synthetisieren ihre Nukleinsäuren, ihre Eiweisse, ihre Fette u. a. m. in prinzipiell gleicher Weise. Was wir Zellatmung nennen, ist überall prinzipiell gleich. Freie Energie wird in gleichen Verbindungen auf gleiche Weise akkumuliert und verfügbar. Dass die wichtigsten Aussagen der Genetik für alle Arten von Organismen verbindlich sind, wird begreiflich, weil dem Phänomen der Vererbung überall in Stoff und Reaktion gleiche chemische Prinzipien zugrunde liegen. Aus dem Dilemma der sich auseinander entwickelnden Wissenschaften von den Lebensformen wächst eine *Allgemeine Biologie*, eine der bedeutendsten Beiträge der Naturforschung zur Kultur des 20. Jahrhunderts.

Vor diesem Hintergrund des grossen Allgemeinen wird das Besondere der verschiedenen Lebensformen deutlicher, Ausdruck der unermesslichen Möglichkeiten, die in der stofflichen Grundorganisation verborgen liegen. Das Tier hat seine weitreichende Differenzierung in den Organen und die Spezialisierung seiner Leistung mit einem Verlust an allgemeiner chemischer Potenz und mit grossen Abhängigkeiten erkauft. Die dagegen simpel anmutende autotrophe Pflanze macht mit der Festlegung strahlender Sonnenenergie bei der Reduktion des Kohlendioxyds zu Kohlenhydrat, mit der Bindung des elementaren Stickstoffs der Atmosphäre, mit der Reduktion von Nitrat und Sulfat, mit der Synthese aromatischer Systeme das tierische Leben auf dieser Erde überhaupt erst möglich. Das Tier ist gezwungen, seine komplizierte und deshalb auch empfindliche Organisation durch einen neuralen und hormonalen Steuerungsapparat aufrechtzuerhalten und alle endogenen Schädigungen zu vermeiden. Solche sind in der Anhäufung von End- und Nebenprodukten des Stoffwechsels zu sehen wie überhaupt in der disharmonischen Anreicherung einzelner Stoffe. So sorgt ein kontinuierlich wirksamer Exkretionsmechanismus ins-

besondere im Nieren- und Harnapparat dafür, dass eine metabolische Intoxikation normalerweise unterbleibt.

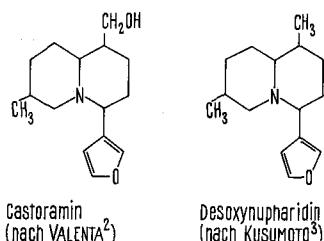
Die Pflanze verfügt nicht über einen solchen Apparat. Ihre Autotrophie gestattet die Wiederverwendung vieler Stoffwechselprodukte, z. B. des Ammoniaks und selbst des Kohlendioxyds. Sie vermag darüber hinaus End- und Nebenprodukte des Stoffwechsels bis zur Reaktionsträgheit umzuwandeln und abseits des empfindlichen protoplasmatischen Bezirkes in den Vakuolen oder Zellwänden oder in besonderen Zellen abzustellen und abzuschirmen. Das sind die «sekundären Pflanzenstoffe», Nebenprodukte des Grundstoffwechsels, aber ohne weitere Funktion in ihm. Sie sind Ausdruck der grossen chemischen Potenz der Pflanzen. So markante Wirkungen sie in einem anderen Organismus – insbesondere in dem eines höheren Tieres – hervorzurufen vermögen, in den Pflanzen, die sie erzeugen, sind sie nicht mehr als Produkte einer metabolischen Exkretion¹. Solche Stoffe sind dem Tier nicht völlig fremd, aber doch nur selten, z. B. als Pigmente der Insekten- und Vogelflügel, als Duftstoffe der Geschlechtsdrüsen, als Abwehrsekrete usw. anzutreffen.

Zu diesen sekundären Pflanzenstoffen gehören auch die Alkaloide und stellen ihre formenreichste Gruppe dar. Mehr als 1200 sind genau beschrieben, doch steigt diese Zahl – man darf sagen – wöchentlich. Sie sind nicht gleichmässig über das Pflanzenreich verteilt, vielmehr in einigen Familien gehäuft anzutreffen. Sie können auch von einigen Pilzen und Bakterien gebildet werden und fehlen sogar im Tierreich nicht völlig. Hierher gehören einige Abwehrstoffe von Insekten, Stoffe der Hautdrüsen von Kröten und Salamandern, einige Insektenstoffe, die im Puppenstadium gebildet werden, das auch keine Exkretion im Sinne einer Ausscheidung nach aussen kennt. Nicht immer dürfen die Alkaloide eines Tieres von ihm selbst gebildet wer-

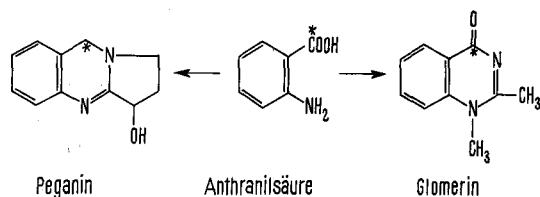
* 10. Paul-Karrer-Vorlesung, gehalten am 19. Juni 1968 in der Aula der Universität Zürich.

¹ A. FREY-WYSSLING, *Die Stoffausscheidung der höheren Pflanze* (Springer, Berlin 1935), p. 378.

den. Das ist z. B. für das Castoramin des Bibergeils in Frage zu stellen, das strukturell eine grosse Übereinstimmung mit den Alkaloiden der Rhizome der gelben Teichrose (*Nuphar*) zeigt:



Andererseits konnte SCHILDKNECHT⁴ zeigen, dass das im Tausendfüssler *Glomeris marginata* vorkommende Chinazolinalkaloid Glomerin dort in prinzipiell gleicher Weise aus Anthranilsäure synthetisiert wird wie das Peganin in höheren Pflanzen⁵. In keinem Falle



konnte eine physiologische Funktion der Alkaloide im Leben der Pflanze überzeugend dargestellt werden. Das schliesst natürlich eine ökologische Bedeutung nicht aus. Es gibt aber nur wenige Beispiele eines durch Alkaloidbesitz begründeten Vorteils. Nur unter den sehr extremen Bedingungen der Überbeweidung durch Schafe und Ziegen auf den Hochpässen des Kaukasus oder in der Nähe der alpinen Viehlager oder in den Halbwüsten Zentralasiens können Pflanzen, die reich an toxischen oder abstossend schmeckenden Substanzen sind, nach Art und Individuenzahl das Bild der Vegetation bestimmen. Das sind aber wirklich seltene Fälle mit anthropogenem Charakter.

Unsere stark utilitaristisch ausgerichtete Betrachtungsweise neigt dazu, hinter allem, was zur belebten Natur gehört, einen «Sinn» zu suchen. Die Natur schafft aber nicht nach simplen Zwecken, sie verschwendet sich in Form und Stoff. Viele ihrer Schöpfungen bleiben uns verborgen, weil sie nicht existenzfähig sind. Das Angepasstsein an die Lebensbedingungen ist eine selbstverständliche Voraussetzung für das Vorhandensein von Lebewesen. Aber diese erschöpfen sich nicht in funktionell ausdeutbaren Merkmalen.

Eine Biologie der Alkaloide darf nicht übersehen, dass diese Stoffe auch gegenüber den Pflanzen, die sie erzeugen, meist nicht harmlos sind. Bringt man sie in Lösung von aussen an die Gewebe heran, so erweisen sie sich als toxisch, auch wenn man Konzentrationen wählt, die nicht grösser sind als die im eigenen Pflanzenpreßsaft. Die Abschirmung der Alkaloide in den Vakuolen ist in vielen Fällen eine Voraussetzung ihrer

Existenz. Das Vorkommen der Alkaloide ist nicht allein durch die genetische Information bedingt, die die für die Synthese notwendigen spezifischen Enzyme weisse ausbilden lässt, sondern vor allem durch die Fähigkeit, diese Stoffe zu ertragen. Es gibt verschiedene Nachtschattengewächse, die Nikotin in geringen Konzentrationen führen. Pflanzt man sie auf Tabakwurzel, strömt laufend Nikotin, das bevorzugt in jungen Wurzelteilen gebildet wird, in das Pflanzenfreis und in dessen Blätter ein. Es unterbindet dort die Chlorophyllbildung, so dass sie dem Auge völlig weiß erscheinen können⁶ (Figur 1a, b). So können Alkaloide und andere sekundäre Pflanzenstoffe eine der Ursachen der Unverträglichkeit von Pflanzenpartnern sein.

Einige Autoren sind der Meinung, dass der gelegentlich zu beobachtende Abbau von Alkaloiden auf eine physiologische Funktion hindeute. Man kann leicht zeigen, dass von aussen an die Pflanzenzellen herangebrachte Alkalioide häufig sehr schnell abgebaut werden⁷, während die in der Zelle entstandenen stabil sind. Offenbar verhindert ihre Abschirmung den Angriff der im Protoplasma liegenden Enzyme. Eine veränderte Stoffwechselleage oder das im Zuge des Alterns erfolgende Durchlässigwerden der Vakuolenhaut ergibt neue Reaktionsmöglichkeiten für die Alkalioide. Aber

² Z. VALENTA und A. KHALEQUE, Tetrahedron Lett. 12, 1 (1959).

⁸ SH. KUSUMOTO, J. chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect. 78, 488 (1957).

⁴ H. SCHILDKNECHT und W. F. WENNEIS, Tetrahedron Lett. 1815 (1967).

⁵ D. GRÖGER, S. JOHNE und K. MOTHES, Experientia 23, 812 (1967).

⁶ K. MOTHES und A. ROMEIKE, Flora 142, 109 (1959).

⁷ D. NEUMANN und K. H. TSCHOEPE, Flora A, 156, 521 (1966).



Fig. 1 a. *Atropa belladonna* gepfropft auf *Nicotiana rustica*. Weiss-bunte Blätter als Ausdruck gestörter Chlorophyllbildung.

in keinem Falle konnte gezeigt werden, dass ein Abbau der Alkaloide lebensnotwendig oder auch nur lebenswichtig ist.

Wir wissen nur wenig über den Bildungsort der Alkaloide in den Zellen. Mit Hilfe der Mikroautoradiographie sind einige erste Schritte getan. Besser sind wir über die Organe unterrichtet, die Alkaloide zu bilden vermögen. Dabei waren die Kultur isolierter Organe und der Pflanzungsversuch von besonderer Bedeutung. Nikotin und Hyoscyamin werden in der Hauptsache in den jüngsten Wurzelteilen gebildet. Von dort werden sie in den Spross transportiert, wo sie entweder liegen bleiben oder sekundär umgewandelt werden (z. B. Nikotin in Nornikotin, Hyoscyamin in Scopolamin), oder sie werden dort ganz abgebaut. Damascenin entsteht nachweisbar nur in den reifen Samen von *Nigella damascena*. Es wird dort in besonderen Exkretzellen der Epidermis akkumuliert⁸ (Figuren 2a, b). Füttert man Damascenin über den Spross oder über die Wurzel, so verschwindet es völlig. Im allgemeinen kann man mit den heutigen Methoden ein Alkaloid erst mikrochemisch fassen, wenn eine gewisse Anreicherung erfolgt ist. Aber Anhäufungsort ist oft nicht identisch mit Bildungsort. Die zellphysiologischen Mechanismen der Akkumulation sind weitgehend ungeklärt.

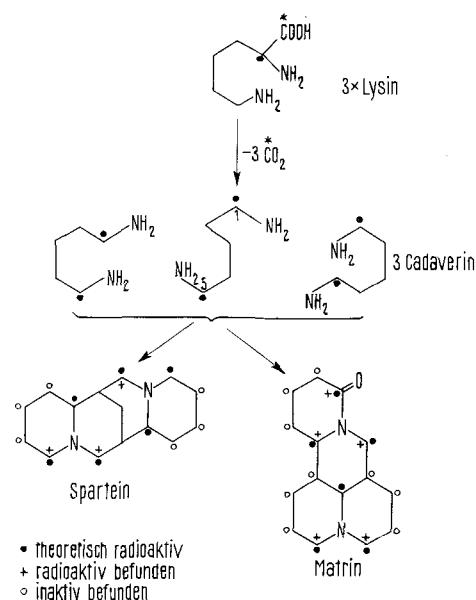
Leider verfügen wir auch nicht über genügende, sichere Nachrichten über die bei der Synthese der Alkaloide beteiligten Enzyme. Die Präparation aktiver Enzyme aus höheren Pflanzen stösst ganz allgemein auf grosse Schwierigkeiten, weil beim Homogenisieren eine Vermischung des Protoplasmas mit dem Vakuolensaft erfolgt und die in diesem enthaltenen sekundären Pflanzenstoffe vielfach eine irreversible Veränderung



Fig. 1b. *Atropa belladonna* nach Injektion von Nikotinlösung. Die neu entwickelten Blätter sind weiß-bunt (links) oder ganz chlorophyllfrei (rechts).

der Enzyme bewirken. Man kann aber auf indirektem Wege auf die Wirksamkeit bestimmter Enzyme schliessen. Das soll ein Beispiel verdeutlichen.

In den meisten Fällen geht die Alkaloidbiosynthese von proteinogenen Aminosäuren aus, die ihre Carboxylgruppe verlieren. So gehen die Chinolizidine aus nur einer Aminosäure, dem L-Lysin hervor, dessen Carboxylgruppe abgespalten wird. Diesen Verlust kann man beweisen, indem die Radioaktivität der mit ¹⁴C markierten Carboxylgruppe des Lysins nicht in die Alkaloide eingeht. Eine L-Lysin-Decarboxylase konnte aber aus Lupinenpflanzen, den Hauptvertretern der Chinolizidine, zunächst nicht präparativ dargestellt werden. Die vor allem von Prof. SCHÜTTE in unserem Institut durchgeführten Untersuchungen ergaben, dass beim Verfüttern von in α -Position mit ¹⁴C markiertem Lysin 6 C-Atome des gebildeten Sparteins radioaktiv sein müssen und dass sich diese Atome in der Nachbarschaft der N-Atome befinden. Das deutete darauf hin, dass die Decarboxylierung des Lysins zu einem symmetrischen Intermediären führt. Als ein solches bot sich Cadaverin an, bei dem das ursprüngliche α -¹⁴C-Atom des Lysins statistisch gleichmäßig auf die Positionen 1 und 5 verteilt sein müsste. In der Tat ergab die Verfütterung von 1,5-¹⁴C-Cadaverin dieselbe Verteilung der Radioaktivität wie die von α -¹⁴C-Lysin^{9,10}.



Natürlich war es wünschenswert, das postulierte Zwischenprodukt Cadaverin wirklich nachzuweisen. Das gelingt wegen seiner grossen metabolischen Aktivität normalerweise nicht. Wenn man aber α -¹⁴C-Lysin ver-

⁸ D. MUNSCHE, Flora 154, 317 (1964).

⁹ H.-R. SCHÜTTE, Festschrift für K. Mothes (Fischer, Jena 1965), p. 435.

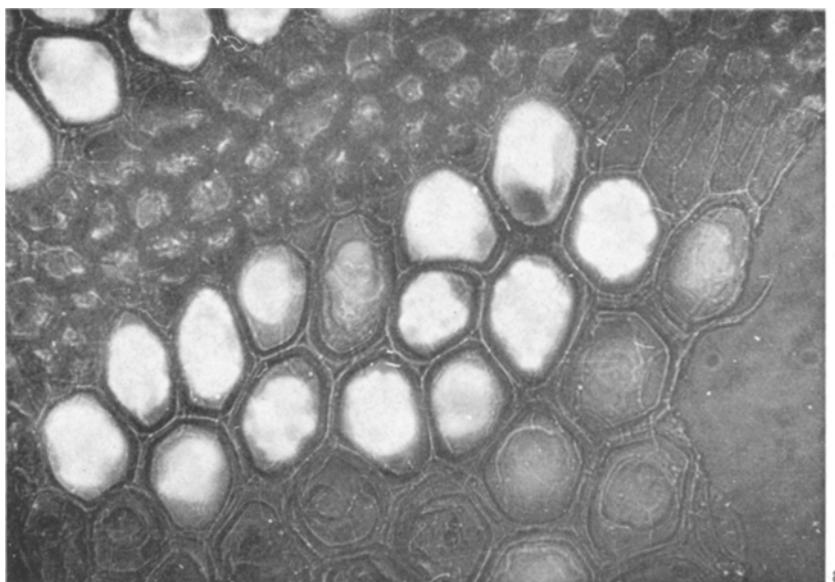
¹⁰ H. R. SCHÜTTE, Angew. Chem. 77, 1039 (1965).

füttert und gleichzeitig inaktives Cadaverin in genügender Menge, so zeigt das Cadaverin nach kurzer Zeit Radioaktivität¹¹. Diese kann nur aus dem Lysin kommen. Das normalerweise entstehende, immer nur in kleinsten Mengen vorhandene ¹⁴C-Cadaverin wird mit dem künstlich verfütterten inaktiven Cadaverin verdünnt und dadurch partiell der sofortigen vollständigen Weiterverwandlung entzogen. Darin sehen wir einen Beweis für den Ablauf einer Decarboxylierung, vermutlich unter Mitwirkung einer Decarboxylase.

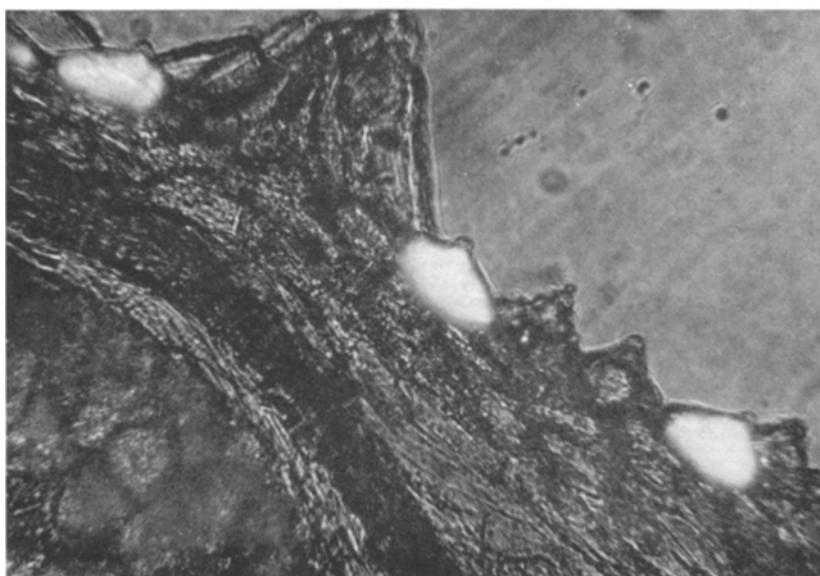
Wir dürfen jetzt annehmen, dass Spartein mit seinen 15-C-Atomen aus 3 Molekülen Lysin entstehen kann. Unklar blieb zunächst die Herkunft der N-Atome. Da Spartein nur 2 davon enthält, 3 Moleküle Lysin aber 6 N-Atome, müssen entweder 4 verlorengehen oder 2 nachträglich (z.B. als aktives Ammoniak) eingebaut

werden. Markiert man das zu verfütternde Lysin doppelt in der α -Position mit ¹⁴C und ¹⁵N und bezeichnet man das relative Isotopenverhältnis ¹⁴C:¹⁵N mit 1:1, so ergibt sich bei dem gebildeten Spartein das Verhältnis 3:1. Das bedeutet, dass die beiden N-Atome ebenfalls dem Lysin entstammen. Doch sind damit die Intermediären, die zwischen Cadaverin und Spartein liegen, noch nicht genügend geklärt. Es stehen Pipe ridein, Glutardialdehyd und ein aus 2 Molekülen Cadaverin entstehender Iminodialdehyd zur Diskussion.

Auch das Matrin entsteht auf ähnliche Weise. Spartein kann als Vorstufe für Lupanin und Hydroxylupanin dienen. Das gilt auch für die «unvollständigen» Sparteine Angustifolin und Cytisin und wahrscheinlich auch Rhombifolin. Sie sind nicht Vorstufen, sondern Abbauprodukte des Sparteins.

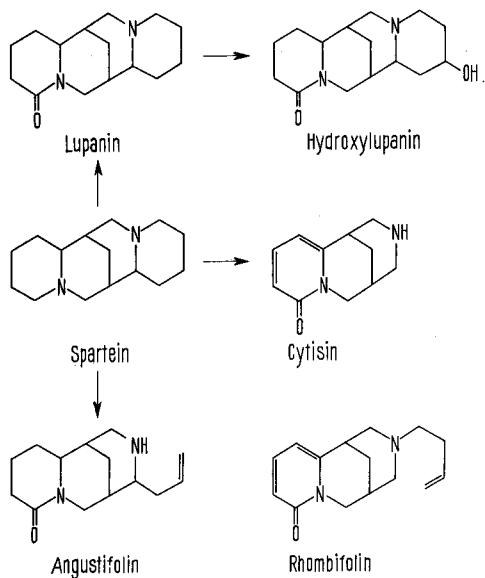


a



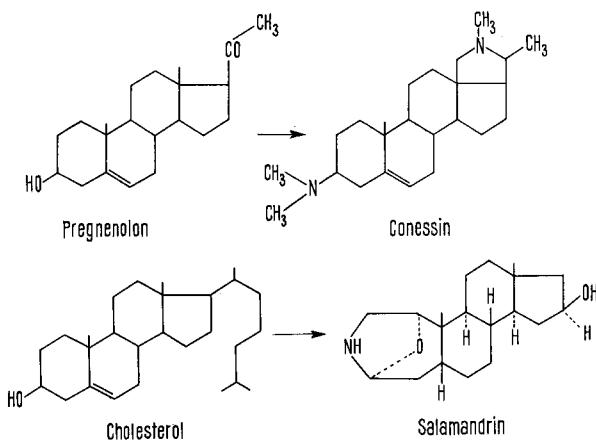
b

Fig. 2. Samen von *Nigella damascena*. Mikrophoto im UV-Licht. a) Aufsicht. b) Querschnitt. Die Damascenin führenden Zellen leuchten hell auf und sind auf Felder der Samenepidermis beschränkt.



Damit ist bewiesen, dass als Bauelement einer ganzen Gruppe von Alkaloiden nur *eine einzige* Aminosäure fungiert, die nicht nur einen Teil ihrer C-Atome, sondern auch einige ihrer N-Atome in die Synthese einbringt. Und da solche Beziehungen zu den proteinogenen Aminosäuren auch für einige andere Alkaloidtypen aufgezeigt werden konnten, darf die vor 60 Jahren aufgestellte Hypothese von G. TRIER¹², dass die Alkaloide Derivate des Aminosäurestoffwechsels sind, zur Theorie erhoben werden.

Nach den bisherigen Untersuchungen gibt es nur wenige bezeichnende Ausnahmen von dieser Regel. Die Steroidalkaloide und ihre Verwandten bauen den Stickstoff erst ein, wenn das C-Skelett bereits weitgehend fertig ist. Das konnte für die Biosynthese des Conessins aus Pregnenolon in *Holarrhena antidysenterica* durch TSCHESCHE und Mitarbeiter¹³ und für die von Salamanderalkaloiden aus Cholesterin durch HABERMEHL und Mitarbeiter¹⁴ sehr wahrscheinlich gemacht werden. HEGNAUER nennt solche Alkaloide Pseudoalkaloide.



Natürlich sagen die bisherigen Versuche nur aus, dass die Alkaloide aus proteinogenen Aminosäuren ent-

stehen können. Es bleibt zunächst noch offen, ob nicht auch Vorstufen der Aminosäuren auf «Abwegen» in die Alkaloidsynthese eingehen. Wenn man auch zugeben muss, dass auf ähnlichen Wegen, wie sie hier für die Erforschung der Chinolizidinbiosynthese beschrieben werden konnten, auch bei anderen Alkaloiden wesentliche Einblicke in die Natur der Präkursoren gewonnen wurden, so bleibt doch in fast allen Fällen eine grosse Erkenntnislücke in bezug auf die Intermediären und damit auf den genauen Bildungsweg.

Wir setzten einige Hoffnung auf das Arbeiten mit isolierten Milchsäften. Es war bekannt, dass Latex von Hevea Kautschuk zu synthetisieren vermag. Und wir fanden, dass isolierter Milchsaft vom Schlafmohn (*Papaver somniferum*) aus ¹⁴C-Tyrosin radioaktive Mohnalkaloide zu bilden vermochte¹⁵. Dieser wichtige Versuch wurde von uns mit wechselndem, stärker negativem als positivem Erfolg wiederholt, ohne dass sich uns eine Erklärung dafür anbot. FAIRBAIRN¹⁶ bestätigte unsere ersten Ergebnisse und hatte mit seinen Mohnrassen bessere Resultate. Wir untersuchten darauf verschiedene Milchsäfte auf ihre Ultrastruktur, auf ihren Chemismus und ihre synthetischen Fähigkeiten und fanden dabei für die Erscheinung der metabolischen Exkretion interessante Tatsachen, die in enger Beziehung zu unserem Problem stehen¹⁷.

Ich beschränke mich auf einige Bemerkungen über die Milchsäfte von Arten der Gattung Wolfsmilch (*Euphorbia*). Alle untersuchten Arten zeichnen sich durch eine oder mehrere Aminosäuren aus, die als Massenstoffe im Latex auftreten und ausgesprochenen Exkretcharakter haben. In keinem Falle waren die isolierten Milchsäfte in der Lage, diese Aminosäuren umzusetzen. Ungewöhnlich ist das Massenvorkommen von L-Tryptophan im Milchsaft von *E. polychroma*. Die anderen latexspezifischen Aminosäuren sind proteinfremd, haben aber enge Stoffwechselbeziehungen zu den proteinogenen. Da findet sich z.B. im Latex von *E. lathyris* Dioxypyphenylalanin (Dopa) in einer Konzentration von 1-2% (bezogen auf das Milchsaftfrischgewicht!). Natürlich liegt ein grosser Teil dieser Aminosäuren in ungelöster Form vor. Füttert man die Pflanze mit radioaktivem Tyrosin, so breitet sich dies in der Pflanze aus, erreicht aber nicht den Milchsaft. Auf dem Wege dorthin wird es in Dopa verwandelt, das im Grundgewebe der Pflanze, wenn überhaupt, dann nur in geringsten Konzentrationen vorkommt.

¹¹ H. R. SCHÜTTE und D. KNÖFEL, Z. PflPhysiol. 59, 80 (1968).

¹² G. TRIER, Über einfache Pflanzenbasen und ihre Beziehungen zum Aufbau der Eiweißstoffe und Lezithine (Bornträger, Berlin 1912), p. 117.

¹³ R. TSCHESCHE und H. HULPK, Z. Naturf. 21b, 893 (1966); 22b, 791 (1967); 23b, 283 (1968).

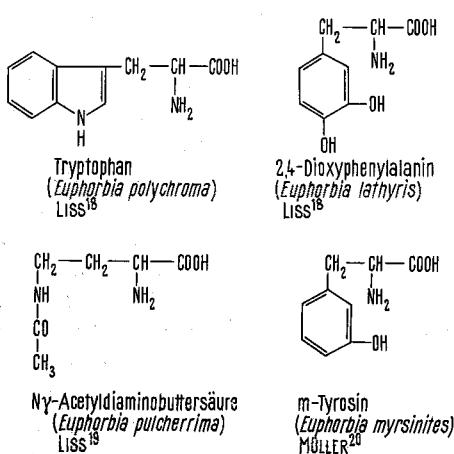
¹⁴ G. HABERMEHL und A. NAAF, Chem. Rev. 101, 198 (1968).

¹⁵ G. KLEINSCHMIDT und K. MOTHES, Z. Naturf. 14b, 52 (1959).

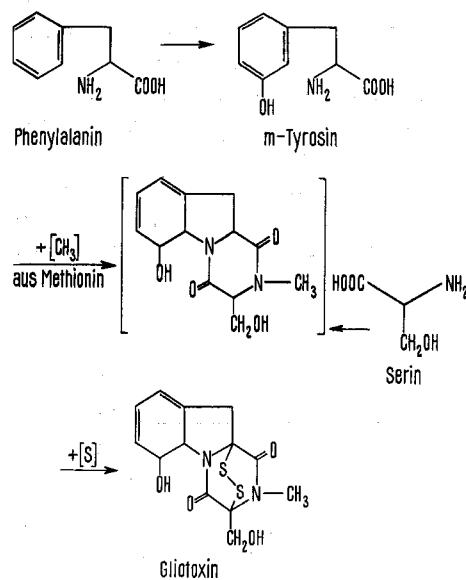
¹⁶ J. W. FAIRBAIRN und G. WASSER, Phytochemistry 3, 583 (1964).

¹⁷ K. MOTHES und L. MEISSNER, Fortschr. 38, 328 (1964).

Eine Rückverwandlung von Dopa in Tyrosin ist nicht möglich. Die Umsetzung zu schwarzbraunen Melaninen läuft auch bei Luftzutritt im isolierten Latex nicht ab. Offenbar fehlt die erforderliche Oxydase. Fällt man aber aus dem Milchsaft mit Hilfe von Aceton ein Eiweißpräparat und gibt dieses zum Milchsaft oder zu einer Dopalösung hinzu, so tritt sofort Melaninbildung ein. Hierbei ist eine Polyphenoloxydase vom Laccasetyp im Spiel, die offenbar im Latex nicht präformiert ist, sondern erst infolge einer durch Acetonfällung ausgelösten Strukturänderung aus einem anderen Eiweiß entsteht. Wahrscheinlich ist auch diese Laccasevorstufe ein Exkret (Liss¹⁸).

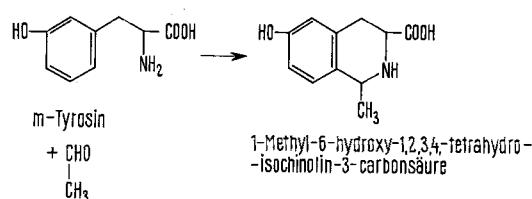


Dieser Exkretcharakter gilt sicher auch für das L-m-Tyrosin, das im Milchsaft von *E. myrsinifolia* und damit erstmals frei in höheren Pflanzen gefunden worden ist. Auch diese Aminosäure kann vom isolierten Latex weder gebildet noch umgesetzt werden. Obwohl das in dem Pilzalkaloid Gliotoxin (nach SUHADOLNIK²¹) enthaltene m-Tyrosin aus Phenylalanin durch Metoxydation entstehen kann, gibt es bei *Euphorbia* einen



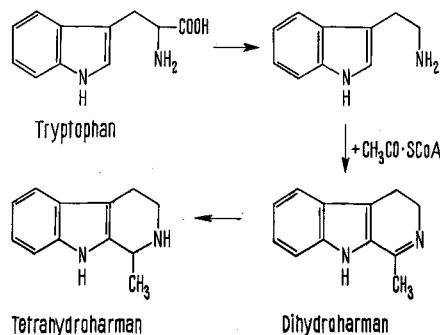
solchen Weg nicht. Vielmehr setzt dort offenbar die Synthese bereits bei der Shikimisäure an²⁰.

Dieses m-Tyrosin ist in *Euphorbia* von einer latexspezifischen Verbindung begleitet, die mit diazotierter Sulfanilsäure orange kuppelt und ninhydrin-negativ ist. Ihr kommt die Struktur einer 1-Methyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carbonsäure zu. Sie entsteht spontan unter milden zellmöglichen Bedingungen entsprechend der Schöpfischen Synthesen aus m-Tyrosin und Acetaldehyd, der in geringen Mengen in anderen *Euphorbia*-Milchsäften nachgewiesen werden konnte (P. MÜLLER²²). Solche Isochinolin-carbonsäuren sind in *Euphorbia*-Milchsäften offenbar weiter verbreitet. Der Verlust der Carboxylgruppe würde sie zu echten Alkaloiden werden lassen.



Der Zykлизierungsprozess unter Beteiligung eines Aldehyds (oder Ketons) entspricht einer echten Mannich-Kondensation. Solche Reaktionen liegen der Synthese sehr vieler Alkalioide zugrunde. Doch darf man nicht übersehen, dass in den meisten Fällen ungeklärt ist, ob wirklich ein Aldehyd im Spiele ist oder eine Säure. Der Gebrauch des Begriffes Mannich-Kondensation erfolgt also nicht immer korrekt.

SLAYTOR und MCFARLANE²³ berichten für *Passiflora edulis*, dass N-Acetyl-tryptamin eine Zwischenstufe zwischen Tryptophan und Tetrahydroharman ist. O'DONOVAN und KENNEALLY²⁴ erhalten bei *Eleagnus angustifolia* eine spezifische Inkorporation von Trypto-



¹⁸ I. Liss, Flora 151, 351 (1961).

¹⁹ I. Liss, Phytochemistry 1, 87 (1962).

²⁰ P. MÜLLER und H.-R. SCHÜTTE, Flora A, 158, 421 (1967).

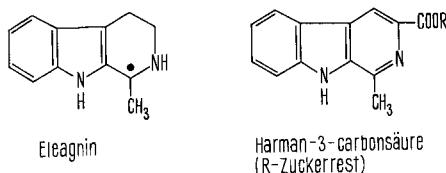
²¹ J. A. WINSTEAD und R. J. SUHADOLNIK, J. Am. chem. Soc. 82, 1644 (1960).

²² P. MÜLLER und H.-R. SCHÜTTE, Z. Naturf. 23b, 491 (1968).

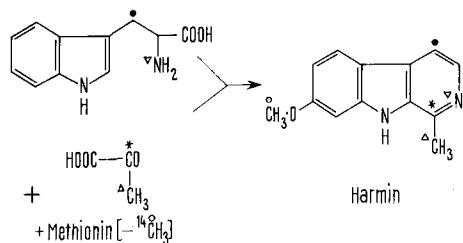
²³ M. SLAYTOR und I. J. MCFARLANE, Phytochemistry 7, 605 (1968).

²⁴ D. G. O'DONOVAN und M. F. KENNEALLY, J. chem. Soc. 1109 (1967).

phan und Acetat-[1-¹⁴C] in Eleagnin bei allerdings sehr niedrigen Einbauraten. ANTONACCIO und BUDZIKIEWICZ²⁵ diskutieren für ein neues Zuckeresteralkaloid aus *Aspidosperma polyneuron* (Harman-3-carbonsäure) den Einbau von Acetaldehyd.



STOLLE und GRÖGER²⁶ zeigen für *Peganum harmala*, dass Pyruvat den spezifischen Einbau erlaubt. Damit ist natürlich nicht entschieden, ob es unmittelbare Vorstufe ist oder über aktives Acetat oder aktiven Aldehyd inkorporiert wird. So ist an einem einfachen Beispiel dargelegt, wie schwierig klare Entscheidungen zu fällen sind. Man wird deshalb aus praktischen Gründen die Bezeichnung Mannich-Kondensation im verallgemeinernden Sinne zunächst beibehalten.



Es ist auffällig, dass bei diesen Kondensationen nur wenige der metabolisch möglichen Aldehyde (oder α -Ketosäuren oder Säuren) beteiligt sind. Auch ist zunächst keine befriedigende Erklärung dafür zu geben, dass die *in vitro* leicht ablaufende Kondensation von Tyramin mit Acetaldehyd nur selten vorkommt (sehr sporadisch in den Ordnungen der Papaverales, Centrospermae, Cactales, Leguminosae), während die mit Dioxyphenylacetaldehyd viel weiter verbreitet ist. Sie führt zu den Benzylisochinolinen und ihren Derivaten. Wir begegnen ihnen in den Ordnungen der Magnoliales, Ranales, Aristochiales, Papaverales, Leguminosae, Geraniales, Rutales, Myrtiflorae, Plumbaginales und Tubiflorae. Ihre grosse Mannigfaltigkeit (einige hundert Derivate) ist verursacht durch die Möglichkeiten, die die phenolische Hydroxylierung, Methylierungen am N und am phenolischen O, dehydrierende Kupplung, C-Brücken-Bildung durch Methylgruppen u. a. m. bieten.

Nach den in Einzelheiten vorgedrungenen Untersuchungen von BARTON²⁷, BATTERSBY²⁸, LEETE²⁹, RAPOPORT³⁰ und unseren eigenen darf man annehmen, dass L-Tyrosin als Hauptpräkursor für dieses System dienen kann, wenn auch Phenylalanin nicht völlig auszuschliessen ist. Doch ist im Gegensatz zum Tier die Umwandlung des Phenylalanins in Tyrosin bei

Pflanzen oft unmöglich oder sehr träge. Man muss in diesem Zusammenhang an die geniale Konzeption von G. TRIER erinnern, der schon 1912 schrieb¹²: «Von dieser Tatsache ausgehend sowie von der Erscheinung, dass gewisse Alkaloide der Benzylisochinolingruppe (insbesondere Papaverin und Laudanosin) eine, wenn auch versteckte Symmetrie in ihrem molekularen Bau aufweisen, erschien es möglich, auch für diese auf den ersten Blick so kompliziert aussehenden Moleküle die Abstammung von einer einzigen Aminosäure der Eiweisskörper plausibel zu machen. Man braucht sich nur vorzustellen, dass eine der aromatischen Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin) in zweierlei Richtung abgebaut wird, indem einmal eine Entcarboxylierung stattfindet und gleichzeitig ein anderer Teil in die unbeständige Aldehydform übergeht. Beide Teile können sich nun durch Kondensation vereinigen und zu einer stabileren Benzylisochinolinverbindung zusammentreten.» Diese Vorstellung nimmt im Prinzip die Ergebnisse der modernen Biochemie vorweg. Doch sind eine ganze Reihe von Feinheiten noch zu klären.

Verfüttert man ¹⁴C-Dopamin, dessen intermediäre Bildung aus Tyrosin über Dioxyphenylalanin sehr wahrscheinlich ist, so findet man seine Radioaktivität nur in dem Isochinolinsystem, nicht aber im Benzylsystem. Daraus kann man schliessen, dass entweder Dopamin nicht zum Dihydroxyphenylacetaldehyd oxydativ desaminiert werden kann, oder aber dieser Aldehyd ist überhaupt kein Präkursor, sondern die Hydroxyphenylbrenztraubensäure, deren Decarboxylierung dann erst im Zuge der Zyklisierung oder danach erfolgen würde. Da Norlaudanosolin bei der Synthese aller übrigen Benzylisochinoline eine Schlüsselstellung hat, ist bei α -¹⁴C-Markierung des Tyrosins (im Schema durch einen Punkt symbolisiert) die Aktivität in Position 1 und 3 der Benzylisochinoline zu erwarten. Das ist entsprechend den Vorstellungen von TRIER auch wirklich der Fall. Das Verhältnis der Radioaktivität von C3 zu C1 ist bald gleich 1, bald grösser als 1 gefunden worden. Das ist verständlich, wenn ein Molekül des Tyrosins über die β -Hydroxyphenylbrenztraubensäure inkorporiert wird und diese durch nichtaktive Substanz, die direkt von der Prephensäure stammt, «verdünnnt» wird.

Wie dem auch sei, auch die Synthese der Benzylisochinoline ist auf das engste mit dem Aminosäurestoffwechsel verbunden, und es genügt wie bei den Chino-

²⁵ L. D. ANTONACCIO und H. BUDZIKIEWICZ, Mh. Chem. 93, 962 (1962).

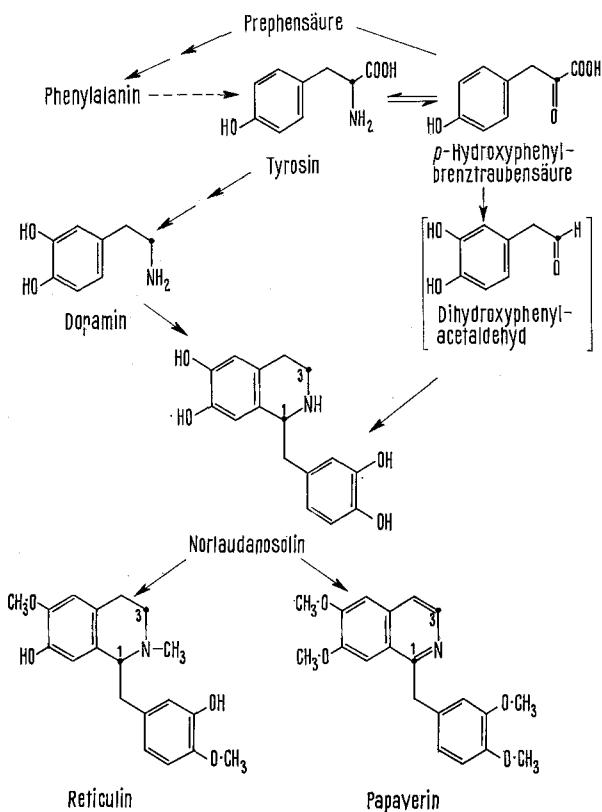
²⁶ K. STOLLE und D. GRÖGER, Arch. Pharm., 301, 561 (1968).

²⁷ D. H. R. BARTON, in *Festschrift für K. Mothes* (Fischer, Jena 1965), p. 67.

²⁸ A. R. BATTERSBY, Abh. dt. Akad. Wiss., Berl. Kl. Chemie 3, 295 (1966).

²⁹ E. LEETE und S. J. B. MURRILL, Phytochemistry 6, 231 (1967).

³⁰ H. RAPOPORT, N. LEVY und FR. R. STERMITZ, J. Am. chem. Soc. 83, 4298 (1961).



lizidinen eine einzige Aminosäure oder ihre Vorstufe als Präkursor.

Die Klärung der noch unsicheren Details würde sicher einfacher sein, wenn es gelänge, die beteiligten Enzyme zu präparieren und Alkaloide *in vitro* herzustellen. Ich verwies auf die Hoffnung, die wir gerade in dieser Beziehung auf die Milchsäfte gesetzt hatten, nachdem es gelungen war, Kautschuk aus Acetat mit Hilfe von isoliertem Hevea-Latex zu synthetisieren, und nachdem wir zunächst ähnliche Erfolge mit der Alkaloidbildung im isolierten Papaver-Latex hatten. Die ungenügende Reproduzierbarkeit und die Misserfolge bei den Versuchen, die den Alkaloiden so nahe verwandten milchsaftspezifischen Aminosäuren von *Euphorbia*-Arten im isolierten Milchsaft bilden zu lassen, veranlassten uns u.a. zu elektronenmikroskopischen Studien an intakten Milchröhren und abgezapften Milchsäften³¹.

Der Milchsaft von *Euphorbia* besteht wesentlich aus dem Inhalt einer früh angelegten zentralen Vakuole (Figur 3), in die durch pinozytoseähnliche Vorgänge von einer blasenartig sich abhebenden Membran umgebende Kautschukpartikel und Plasmateile eingeführt und zum Teil eingeschmolzen werden, ohne dass Strukturen von Zellorganellen zurückbleiben. Es ist also verständlich, dass in einem solchen Vakuolensaft wohl eine Reihe hydrolytischer Enzyme angetroffen werden, dass aber die vielleicht strukturgebundenen Systeme fehlen, die für kompliziertere Synthesen wahrscheinlich nötig sind. Dagegen entbehren die Milchröhren von

Papaver (Figur 4) im jungen Zustand der zentralen Vakuolen; vielmehr sind sie ziemlich lange mit einem Gemisch von kleineren Vakuolen und Organellen und Zytoplasma erfüllt. Es ist möglich, dass die verschiedenen Ergebnisse bei der Suche nach synthetischen Leistungen in Milchsäften mit Strukturänderungen als Folge des Alterns zu deuten sind.

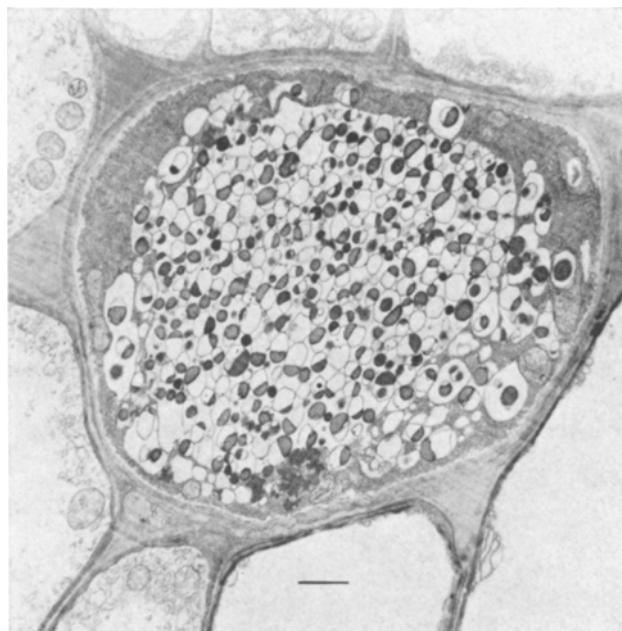


Fig. 3. Milchröhre von *Euphorbia marginata* (quer) (SCHULZE).

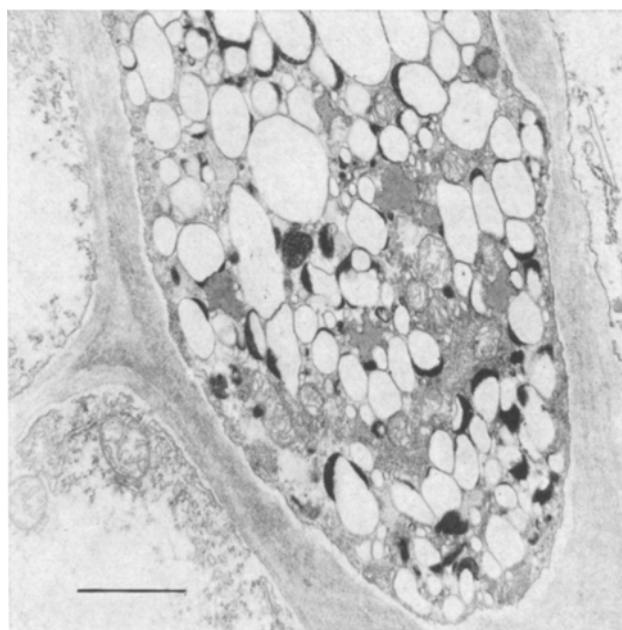


Fig. 4. Milchröhre von *Papaver somniferum* (schräg) (SCHULZE).

³¹ CHR. SCHULZE, E. SCHNEPF und K. MOTHES, Flora A, 158, 458 (1967).

Ein anderer Weg, den Stoffwechsel der Alkaloide zu analysieren, liegt in der Gewebekultur. Dieser Ausdruck ist missverständlich. Gewiss geht man bei der Anlage einer solchen Kultur von einem Gewebe aus. Was aber im Laufe vieler Abimpfungen auf festen oder in flüssigen Nährböden kultiviert wird, ist meist ein Kallus, das will heißen, ein Haufen von mehr oder minder isodiametrischen entdifferenzierten Zellen. Es ist in vielen Fällen gelungen, einen solchen unter Umständen auf eine einzige Zelle zurückgehenden Kallus zur Redifferenzierung zu veranlassen. Im besten Falle entwickeln sich dabei ganze Pflanzen, die zu einer völlig normalen Ausbildung zu bringen sind. Die entdifferenzierte Einzelzelle des Kallus muss demnach in vielen Fällen durchaus über den kompletten genetischen Apparat verfügen, der zur Entwicklung einer intakten Pflanze nötig ist. Bisher wurden diese Differenzierungsprobleme eines Kallus in erster Linie unter morphologischen Fragestellungen behandelt. Da wir aber in einer ganzen Reihe von Fällen wissen, dass die Synthese der sekundären Pflanzenstoffe auf bestimmte Gewebe oder sogar Zellen beschränkt ist und nur in bestimmten Phasen der Entwicklung erfolgt, dürfen wir auch die Ausbildung dieser chemischen Merkmale nicht als eine ganz allgemeine, immer vor sich gehende Folge des Grundstoffwechsels betrachten, sondern müssen in ihr die Folge einer Zelldifferenzierung sehen. Es ist deshalb keineswegs erstaunlich, dass die Produktion von Alkaloiden in einer sogenannten Gewebekultur meist gering ist und mit fortschreitender Entdifferenzierung des Kallus fast ganz aufhört.

Für den Fall des Schlafmohns würde das bedeuten, dass eine Kalluskultur, die keine Milchröhren differenziert, wahrscheinlich auch keine Mohnalkaloide bildet. Das ist nach unseren Erfahrungen auch der Fall (GRÜTZMANN³²). Prinzipiell müsste eine solche Differenzierung experimentell zu erreichen sein. Hier wer-

den die neuen Erkenntnisse der Regulation der Genaktivität und der Induktion der Enzymsbildung von grösstem Nutzen sein.

Hoffnungsvoll sind die Experimente mit einem anderen Mohngewächs, mit *Macleaya cordata*. KOHLENBACH³³ zeigte, dass einzelne isolierte Zellen des Palisadenparenchymzells zu einer Kalluskultur heranwachsen und allmählich neben gewöhnlichen isodiametrischen Zellen tracheidale Elemente differenzieren können, die er Milchsaftschlauchzellen oder Milchsaftzellen nannte. Wir wollen diese Zellen zunächst Alkaloidzellen nennen, denn NEUMANN und MÜLLER zeigten in unserem Institut, dass gerade diese Zellen und nur sie die Hauptalkaloide der *Macleaya* angereichert enthalten: Kryptopin, Protopin, Sanguinarin³⁴ (Figur 5). Die Alkaloidbildung und Akkumulation konnten histochemisch und mikroautoradiographisch verfolgt werden. Auch konnte in üblicher Weise die Alkaloidsynthese biochemisch durch Verfütterung markierter Vorstufen kontrolliert werden. Dabei zeigte sich, dass im Gegensatz zum Schlafmohn Phenylalanin besser genutzt wurde als Tyrosin. Es besteht die Möglichkeit, dass Tyrosin viel langsamer in die Zellen eindringt als Phenylalanin. Auch muss man damit rechnen, dass diese Aminosäuren als Induktor oder Derepressor bei der Ausbildung des alkaloidbildenden Enzymsystems wirken. Calluskulturen können auch sehr spezielle chemische Leistungen beim Umbau und Abbau von Alkaloiden zeigen. Ich mache das deutlich bei der Umsetzung von Thebain über Codein in Morphin. Das ist eine offenbar selten realisierte Reaktion, denn es gibt eine ganze Reihe von Arten der Gattung *Papaver*, die

³² K. D. GRÜTZMANN und H.-B. SCHRÖTER, Abh. dt. Akad. Wiss., Berl. Kl. Chemie 3, 347 (1966).

³³ H. W. KOHLENBACH, Z. PflPhysiol. 55, 142 (1966).

³⁴ D. NEUMANN und E. MÜLLER, Flora A, 158, 479 (1967).

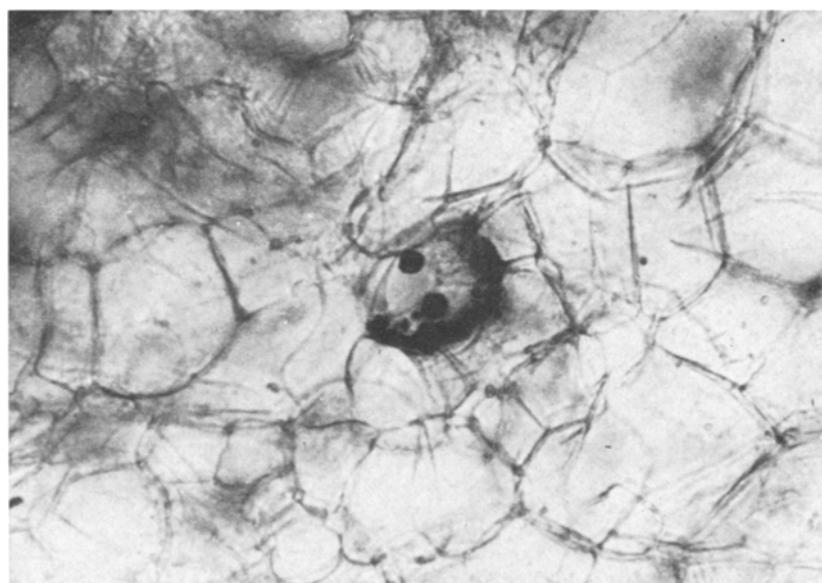
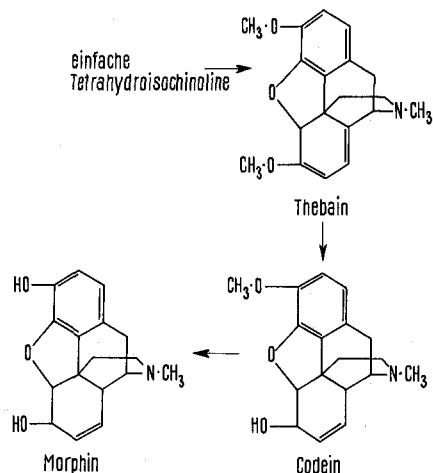


Fig. 5. Kalluskultur, gewonnen aus dem Blatt von *Macleaya cordata*. Inmitten uniformer Parenchymzellen werden nach einiger Zeit einzelne gelbe Zellen differenziert, die mit dem Alkaloidreagens nach Munier eine charakteristische Färbung geben (NEUMANN).



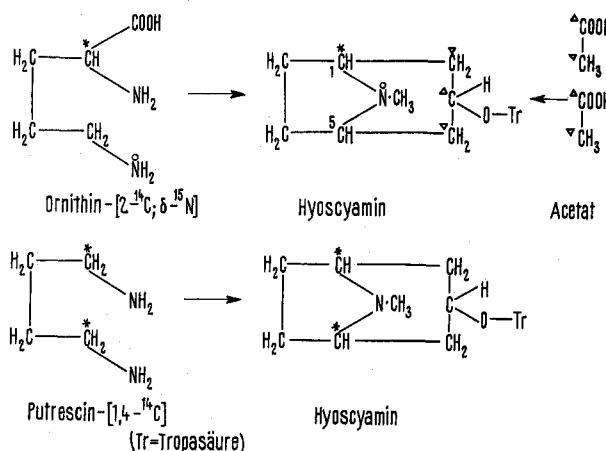
Thebain bilden, es gibt aber nur zwei Arten (*P. somniferum* und *P. setigerum*), die zur Entmethylierung und Hydrierung des Thebains befähigt sind. So haben wir eine chemische Rasse von *P. bracteatum* selektiert, die praktisch überhaupt nur Thebain enthält, und zwar in hohen Konzentrationen³⁵. Da Thebain keine grosse therapeutische Bedeutung hat, Codein und Morphin aber noch immer benötigt werden, ist versucht worden, auf biologischem Wege diesen irreversiblen Umwandlungsprozess des Thebains auch unter industriell möglichen Bedingungen mit hohem Effekt zu realisieren. Dabei zeigten sich einzelne Arten der Pilzgattung *Trametes* befähigt, Thebain in 14β -Hydroxycodein und Codeinon in Codein zu verwandeln (TSUDA³⁶, GRÖGER³⁷). Dass Kalluskulturen von *P. somniferum* Thebain in Codein und Morphin umsetzen, war nicht überraschend. Immerhin erscheint der Hinweis angebracht, dass diese Kalluskulturen keine Milchröhren besitzen. Während die Bildung der Mohnalkaloide an das Vorhandensein der Milchröhren gebunden erscheint, sind offenbar bestimmte Reaktionen bei der Umwandlung der Alkaloide auch im Parenchym möglich. Überraschend war aber der Befund, dass auch Kalluskulturen von *Nicotiana alata* diesen Prozess bewältigen (GRÜTMANN und SCHRÖTER³²).

Wenn die Umwandlung von Thebain in Codein und Morphin nur im Parenchym vor sich gehen sollte und nicht in den Milchröhren, wäre es durchaus möglich, dass die Unfähigkeit zu dieser Reaktion bei *P. bracteatum* nicht auf einem Mangel an speziellen Enzymen beruht, sondern auf der Unmöglichkeit, dass Thebain aus den Milchröhren ins Parenchym diffundiert.

Diese Ergebnisse machen es nicht unwahrscheinlich, dass bestimmte therapeutisch erwünschte Umwandlungen an Alkaloiden künftig auch mikrobiell oder mit Hilfe von Gewebekulturen erreicht werden. Ich verweise auf die wirtschaftlich bedeutsamen spezifischen Oxydationen von Steroiden durch Mikroben.

Es wird jedem Bearbeiter der Biosyntheseliteratur auffallen, dass es ungewöhnlich viele widersprüchliche Mitteilungen gibt. Die Ursache liegt weniger in metho-

dischen Mängeln als im Verhalten der Versuchspflanzen. Auf die grosse Bedeutung des Entwicklungszustandes habe ich schon hingewiesen. Pflanzen bilden weder in allen Organen noch zu jeder Zeit Alkaloide. Die Bewertung einer verfütterten Substanz als Präkursor hängt aber außerdem von ihrer Fähigkeit ab, in die Zellen einzudringen und an den Reaktionsort der Synthese zu gelangen. Oft hindern Permeabilitätschranken das Effektivwerden einer von aussen applizierten Substanz, obwohl sie bei endogener Bereitstellung der natürliche Präkursor ist. Auch gibt es Hinweise dafür, dass die gleiche Substanz in ganz verschiedene Stoffwechselbahnen eingeschleust wird, je nachdem, ob sie im Inneren der Zelle gebildet oder von aussen angeboten wird. Das hängt mit der Kompartimentierung der Zelle und mit den Stoffbahnen zusammen, die zu den Reaktionsorten führen. Im übrigen ist oft schwer, die positiven Ergebnisse richtig zu interpretieren. Es ist verständlich, dass verwandte Substanzen, die in metabolischer Wechselbeziehung zueinander stehen, alle als Präkursoren fungieren können. So gehen in die Synthese des Pyrrolidinanteils des Tropansystems sowohl Glutaminsäure wie Ornithin, Putrescin und Prolin ein. Verfüttert man Ornithin- $[\alpha-^{14}\text{C}]$ an Stech- apfelwurzeln, so wird die Radioaktivität nur in eines der beiden Brückenkarbonatome (Nr. 1 oder 5), also asymmetrisch eingebaut. Verfüttert man aber Putrescin- $[1,4-^{14}\text{C}]$, so findet sich die Aktivität in beiden Brücken-C-Atomen. Man könnte geneigt sein, daraus zu schliessen, dass der vermutlich natürliche Weg vom Ornithin nicht über ein symmetrisches Zwischenprodukt Putrescin führt. Dem steht aber entgegen, dass gleichzeitig verfüttertes inaktives Putrescin den Einbau von Ornithin- $[\alpha-^{14}\text{C}]$ herabdrückt, aber auch, dass umgekehrt inaktives Ornithin den Einbau von Putrescin- $[1,4-^{14}\text{C}]$ hemmt. Es besteht



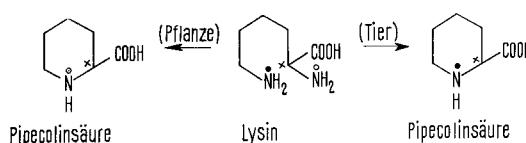
³⁵ D. NEUBAUER und K. MOTHES, Planta med. 11, 387 (1963).

³⁶ K. TSUDA, in *Chemistry of Microbiol. Products* (I.A.M. Symp. Microbiol., Tokyo 1964), vol. 6, p. 167.

³⁷ D. GRÖGER und H. P. SCHMAUDER, Experientia 25, 95 (1969).

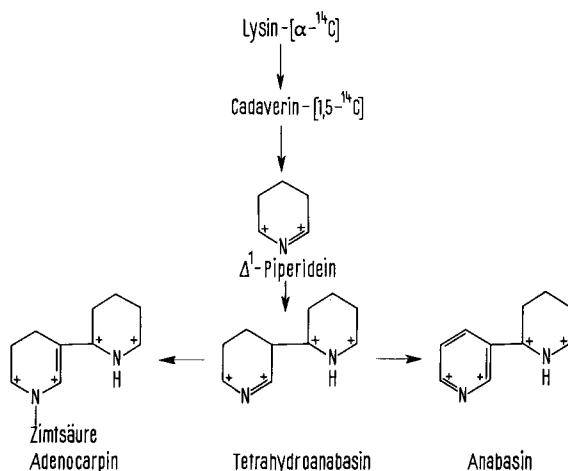
offenbar eine Konkurrenz beider Substanzen um eine aktive Oberfläche. Der stereospezifische Einbau des Ornithins könnte mit einer frühen Bindung an ein Enzym zusammenhängen oder mit einer frühen Methylierung der δ -Aminogruppe³⁸.

Positiv ausgehende Fütterungsversuche sagen also bestenfalls etwas über mögliche Präkursoren aus, aber keineswegs mit Sicherheit etwas über natürliche. Auch sind die Wege, zu einem bestimmten heterozyklischen System zu gelangen, in verschiedenen Organismen ungleich. So entsteht die Pipcolinsäure bei Tier, Pflanze und Mikrobe aus Lysin. Während aber –

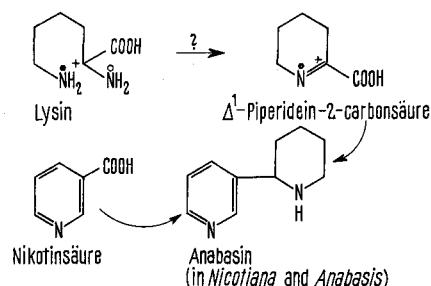


soweit geprüft – das Tier die α -Aminogruppe abspaltet, geht im pflanzlichen Stoffwechsel die ϵ -Aminogruppe verloren³⁹. In diesem Falle geht die Synthese über eine Δ^1 -Piperidein-6-carbonsäure, im Tier aber über Δ^1 -Piperidein-2-carbonsäure. Wenn man nun noch bedenkt, dass die Lysinsynthese selbst auf zwei verschiedenen Wegen abläuft, ergibt sich in diesem, aber auch in jedem anderen Fall die Frage, ob formal gleiche Stoffe auch wirklich biosynthetisch gleich (homolog) sind.

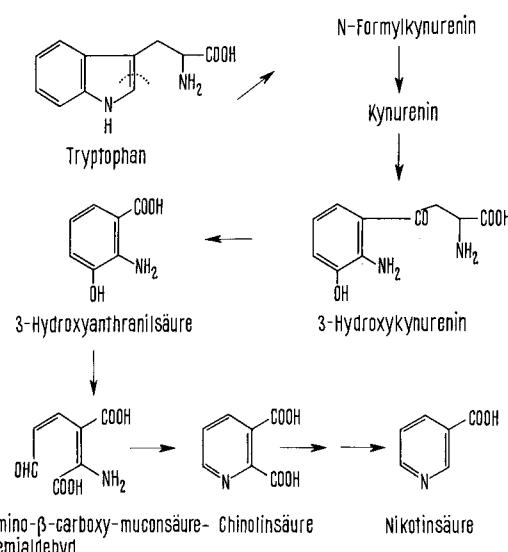
Ein aus Erbsen extrahierbares katalytisches System vermag aus Lysin über Cadaverin Anabasin zu bilden



(HASSE⁴⁰). In diesem Fall haben sowohl der Pyridinring als auch der Piperidinring gleichen Ursprung. Anabasin kommt in intakten Erbsen selbst nicht vor und ist bisher in der Familie der Papilionazeen nicht gefunden worden. Es kommt aber in einigen *Nicotianaa*arten vor und in der Chenopodiacee *Anabasis aphylla*. In diesen beiden Fällen entsteht nur der Piperideinring aus Lysin, der Piperidinring jedoch aus Nikotinsäure (DAWSON⁴¹, SCHÜTTE⁴²). Diese Nikotinsäure ist nicht allein Präkursor für die Tabakalkaloide und für



das Ricinin, sondern als Nikotinsäureamidadenindinukleotid ein universal verbreiteter Wasserstoffüberträger. Es gibt mindestens zwei Wege ihrer Biosynthese: bei den untersuchten Tieren, bei einigen Pilzen (*Neurospora*, *Claviceps*) entsteht sie im oxydativen Tryptophanabbau über Hydroxykynurein und 3-Hydroxyanthranilsäure^{43,44}, bei Mycobacterium und – wahrscheinlich – in höheren Pflanzen entsteht sie durch



Kondensation der Asparaginsäure mit einem Analogon des Glycerins^{45,46}. Erstaunlicherweise bevorzugt die Bäckerhefe nach SUOMALAINEN⁴⁷ unter aeroben Bedingungen den Tryptophanweg, unter anaeroben den über Aspartatglycerin.

³⁸ H. W. LIEBISCH und H.-R. SCHÜTTE, Z. PflPhysiol. 57, 434 (1967).

³⁹ H.-R. SCHÜTTE und G. SEELIG, Z. Naturf. 22b, 824 (1967).

⁴⁰ K. HASSE und P. BERG, Biochem. Z. 331, 349 (1959).

⁴¹ M. L. SOLT, R. F. DAWSON und D. R. CHRISTMAN, Pl. Physiol., Lancaster 35, 887 (1960).

⁴² H.-R. SCHÜTTE, K. L. KELLING, D. KNÖFEL und K. MOTHES, Phytochemistry 3, 249 (1964).

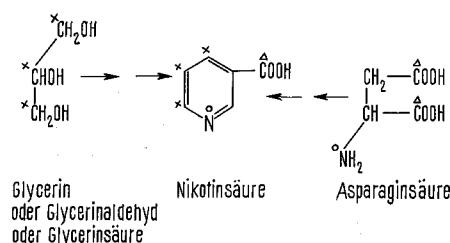
⁴³ D. GROSS, in *Biosynthese der Alkaloide* (Ed. K. MOTHES und H.-R. SCHÜTTE; Verlag der Wissenschaften, Berlin 1969), p. 215.

⁴⁴ E. KUSS, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 345, 195 (1966); 348, 1589, 1596, 1602 (1967).

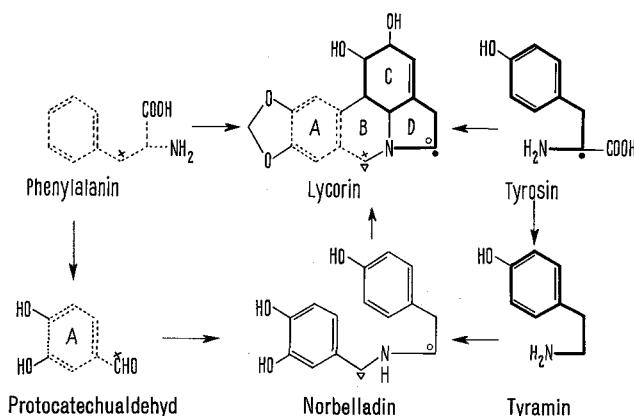
⁴⁵ D. GROSS, A. FEIGE, R. STECHER, A. ZURECK und H.-R. SCHÜTTE, Z. Naturf. 20b, 1116 (1965).

⁴⁶ D. GROSS, A. FEIGE, A. ZURECK und H.-R. SCHÜTTE: Z. Naturf. 22b, 835 (1967).

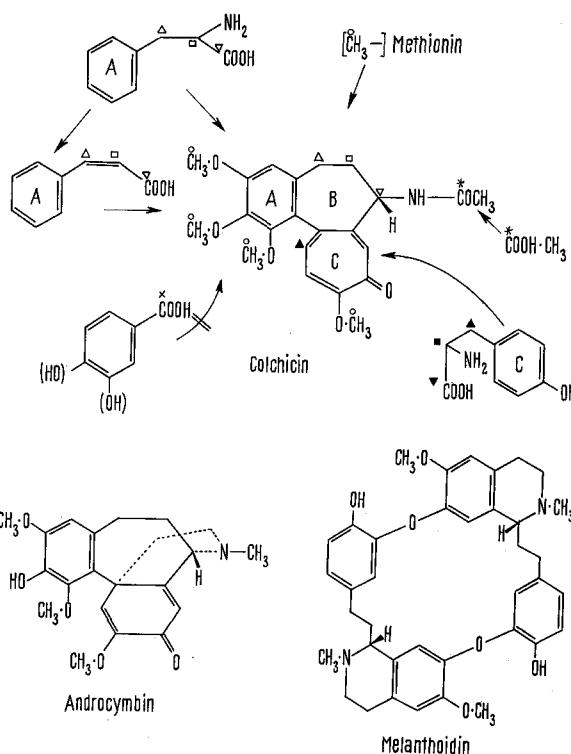
⁴⁷ H. SUOMALAINEN, T. NURMINEN, K. VIHERVAARA und E. DURA, J. Inst. Brew. 71, 227 (1965).



Die Frage nach der Bildungsgleichheit einer in verschiedenen systematischen Gruppen vorkommenden Verbindung ist von entscheidender Bedeutung für ihre taxonomische Bewertung. Wir werden mit einer solchen Homologie von Stoffen am ehesten dann rechnen können, wenn ihr Bildungsweg ungewöhnlich und kompliziert ist. So könnte man die Biosynthese der Amaryllidazeenalkaloide, die vor allem von BARTON⁴⁸, BATTERSBY⁴⁹ und SUHADOLNIK⁵⁰ aufgeklärt ist, als kompliziert bezeichnen. Diese Alkaloide entstehen aus zwei verwandten Aminosäuren, dem Tyrosin und dem Phenylalanin. Beide Aminosäuren sind bei diesen Pflanzen nicht ineinander verwandelbar. Phenylalanin geht offenbar nach Abbau zum Protocatechualdehyd mit Tyrosin (als Tyramin) in die Synthese des Norbelladins ein, dem für einige dieser Alkaloide, z. B. für das Lycorin, eine Schlüsselstellung zukommt.



Ähnliche ungewöhnliche Synthesewege liegen bei der Colchicingruppe vor, die für den Verwandtschaftsbereich der Melanthoideen der Liliaceen einen hohen systematischen Wert haben dürfte. Wir verdanken BATTERSBY die wesentlichsten Beiträge⁵¹. Auch hier geht die Synthese einerseits vom Phenylalanin aus, das wahrscheinlich über Zimtsäure mit seiner gesamten C-Seitenkette inkorporiert wird. Der Partner ist wiederum Tyrosin, das wahrscheinlich über Tyramin zu einer Bindung zwischen seiner NH₂-Gruppe und der Carboxylgruppe der Zimtsäure Anlass gibt. Nach Öffnung des Tyrosinringes und Wiederschliessung unter Einbau des C-Atoms 3 der Seitenkette ergibt sich der Tropolonring (C). Die Methylgruppe liefert wie in allen behandelten Fällen das Methionin. Die Auffindung verwandter Alkaloide (Androcymbin, Melantho-



din) in anderen Arten der Melanthoideae hat diesen Biosyntheseweg vermuten lassen. Die vergleichende Chemie der Naturstoffe spielt nach wie vor eine wichtige Rolle in der Biosyntheseforschung.

In einer solchen Lage befindet man sich bei der Bewertung der Mutterkornalkaloide und ihrer Synthese. Sie entstehen aus Tryptophan, das vor der Decarboxylierung und vor der Methylierung am N mit aktivem Isopren (mit Dimethylallylpyrophosphat) kondensiert. Das war übrigens der erste Beweis für eine Beteiligung von Isoprenverbindungen am Aufbau von Alkaloiden. Die einzelnen Schritte dieser Kondensation zu einem Vierringssystem sind noch immer nicht genügend bekannt. Weder ist die Anheftung des Isoprens an das C-Atom 4 des Indolringes noch die zweimalige Isomerisierung am C-Atom 8 genügend erklärbar. Unser Schema gibt die Vorstellungen wieder, die mit einiger Übereinstimmung vor allem von ARIGONI⁵², der Gruppe FLOSS-GRÖGER^{53,54} und PLIENINGER⁵⁵ entwickelt worden sind. Danach wird zuerst das

⁴⁸ D. H. R. BARTON, G. W. KIRBY, J. B. TAYLOR und G. M. THOMAS, Proc. chem. Soc. 179 (1962).

⁴⁹ A. R. BATTERSBY, R. BINKS, S. W. BREUER, H. M. FALES,

W. C. WILDMAN und R. J. HIGGET, J. chem. Soc. 1595 (1964).

⁵⁰ R. J. SUHADOLNIK, A. G. FISCHER und J. ZULALIAN, Biochem. biophys. Res. Commun. 11, 208 (1963).

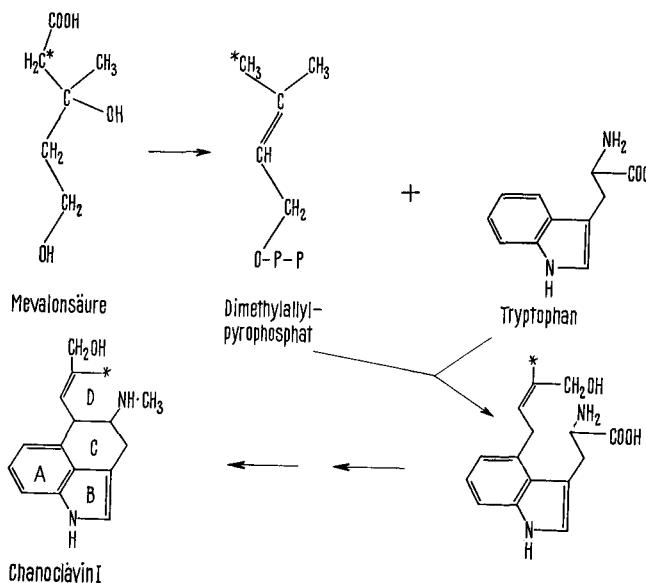
⁵¹ A. R. BATTERSBY, Pure appl. Chem. 14, 117 (1967).

⁵² T. FEHR, W. ACKLIN und A. ARIGONI, Chem. Commun. 801 (1966).

⁵³ H. G. FLOSS, Ber. dt. bot. Ges. 80, 705 (1967).

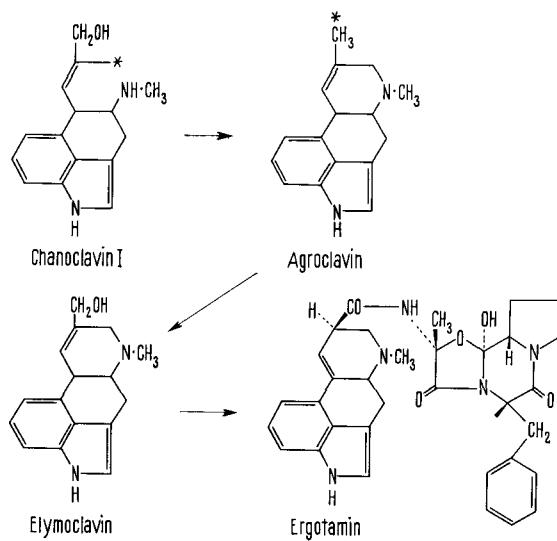
⁵⁴ D. GRÖGER, Fortschr. chem. Forsch. 6, 159 (1966).

⁵⁵ H. PLIENINGER, H. IMMEL und A. VÖLKL, Justus Liebigs Annl. Chem. 706, 223 (1967).



Chanoclavin I

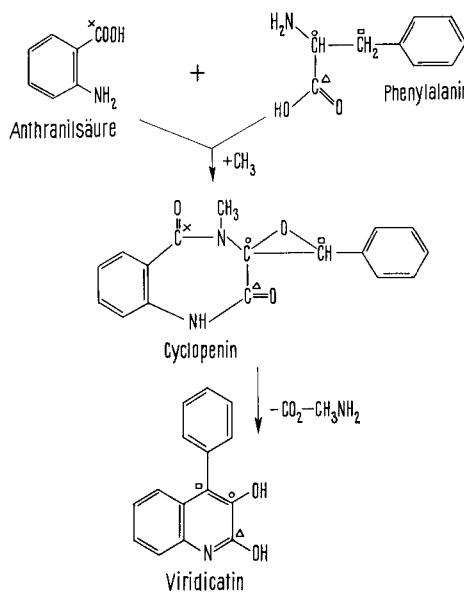
im Ring D noch offene Chanoclavin I gebildet, das über Agroclavin und Elymoclavin in die eigentlichen Lysergsäurederivate übergeht. Dazu kommt bei den therapeutisch wichtigsten Abkömmlingen noch die Bildung eines zyklischen Peptids (z.B. Ergotamin). Man ist geneigt, auch diesen Bildungsprozess als kompliziert zu bezeichnen, und ist erstaunt, dass solche Alkaloide nicht allein auf die Gattung *Claviceps* beschränkt sind, sondern auch in weiteren Ascomyceten und in Pilzen ganz anderer systematischer Stellung, vor allem aber in hochentwickelten Pflanzen – der Familie der Windengewächse – vorkommen.



Da es wahrscheinlich gemacht werden konnte, dass diese Alkaloide in Blütenpflanzen nach dem gleichen Mechanismus gebildet werden wie im Mutterkornpilz⁵⁶, liegt eine echte Konvergenz eines Merkmals vor. Da es *Claviceps*-arten und -rassen gibt, die dieses chemische Merkmal nicht ausbilden, ist der systematische Wert dieser Alkaloide gering. Man kann weder

sagen, dass die Pilze der Gattung *Claviceps* Ergolin-alkaloide enthalten, noch, dass ein Pilz zur Gattung *Claviceps* gehört, wenn er diese Alkaloide führt. Dabei ist die Aufdeckung dieser Konvergenz recht zufällig. Nur weil aus der Folklore der Indianer bekannt war, dass Samen von *Ipomoea* eine Rauschgiftwirkung haben, kam man auf die Idee, dass hier ein dem Lysergsäureäthylamid ähnlicher Stoff vorhanden sein könnte. Wie viele derartige Konvergenzen wird es geben, die sich nicht durch markante pharmakologische Wirkungen verraten. Wir dürfen nicht vergessen, dass unsere Kenntnisse über die Struktur und die Verbreitung der sekundären Pflanzenstoffe noch sehr lückenhaft sind.

Die Pilze bieten im übrigen eine ganze Reihe von Beispielen der Synthese von Heterozyklen. Ich erwähne nur die von LUCKNER eingehender studierten Chinoline der Gattung *Penicillium*⁵⁷. *P. cyclopenum* reichert Cyclopenin an, das nahe verwandte *P. viridicatum* Viridicatin. Die Bildung des Cyclopenins aus Anthranilsäure und Phenylalanin entspricht der Synthese eines zyklischen Peptids. In diese Diazepinstruktur gehen alle C- und N-Atome der beiden Präkursoren ein. Viridicatin wird aus Cyclopenin durch das Enzym Cyclopenase gebildet⁵⁸. *P. cyclopenum* besitzt dieses Enzym nicht. Das ist einer der sehr verschiedenen Wege zum Chinolinsystem.



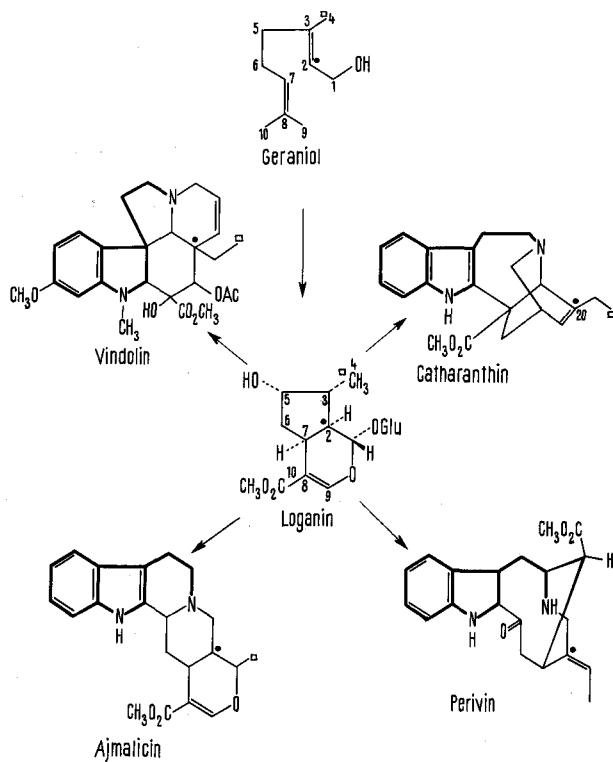
Ich wende mich nun einem der faszinierendsten Kapitel der Alkaloidbiochemie zu, für das die chemischen Grundlagen zu einem wesentlichen Teil im Institut von Professor KARRER erarbeitet worden sind. Es handelt

⁵⁶ D. GRÖGER, Pl. med. 71, 444 (1963).

⁵⁷ M. LUCKNER und K. MÖTHES, Arch. Pharm. 296, 18 (1963).

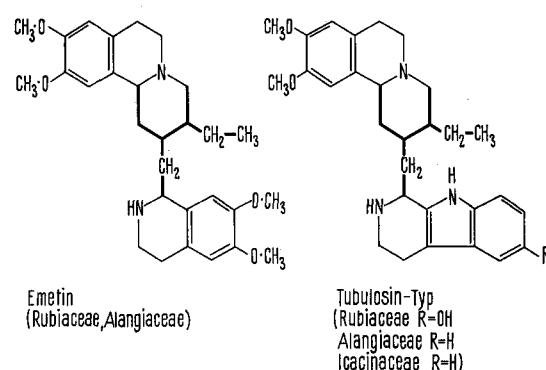
⁵⁸ M. LUCKNER, Eur. J. Biochem. 2, 74 (1967).

sich um die Indolalkaloide der Apozynazeen, Loganiazeen und Rubiazeen, die ausser einem vom Tryptophan herzuleitenden Tryptaminteil einen mannigfaltig erscheinenden Baustein besitzen, dessen Uniformität zunächst nur darin besteht, dass es sich um 9 oder 10 zusammenhängende, aber in meist mehrfach verzweigter Kette vorliegende C-Atome handelt. Ich will hier nicht auf die historische Entwicklung dieses Problems eingehen. Aus den verschiedenen Hypothesen über die Herkunft dieses 10-(9)C-Körpers schälte sich die zuerst von THOMAS⁵⁹ und unabhängig davon von WENKERT⁶⁰ aufgestellte als richtig heraus, indem ARIGONI⁶¹ und A. I. SCOTT⁶² zeigen konnten, dass Mevalonsäure, die Vorstufe der Terpene, in diese Alkaloide eingeht. Das Schema stellt dar, wie das aliphatische Monoterpen Geraniol spezifisch in Vindolin, Catharanthin, Ajmalicin und Perivin eingebaut wird, wobei Loganin^{63,64} – ein in diesen Familien weit verbreitetes terpenoides Glukosid – vielleicht regelmässig als Zwischenstufe durchlaufen wird. Jedenfalls wird angenommen, dass ein pentazyklisches Monoterpen in verschiedener Weise gespalten wird und mit dem Tryptamin zur Kondensation gelangt^{51,65,66}.



Dieses Bauprinzip kehrt bei den Emetinen^{51,67} wieder, wo anstelle des Tryptamins 2 Moleküle Dopamin durch einen solchen 9-C-Körper verbunden werden, und im Tubulosin⁶⁸, das allen Regeln zum Trotz sowohl aus einem vom Tyrosin abzuleitenden Isochinolinkörper besteht als auch einem vom Tryptophan abzuleitenden Carbolin, wobei das nämliche terpenoide Zwischenstück verbindend mitwirkt. Dieses Tubulosin

kommt nach jüngsten Untersuchungen wahrscheinlich nur in wenigen Arten vor, die sich zudem auf drei Familien verteilen, auf die Rubiazeen, Alangiazeen und Ikakinazeen. Es bleibt abzuwarten, was die Systematiker zu dieser eigenartigen Konvergenz sagen. Die systematische Stellung der Alangiazeen und der Ikakinazeen erscheint morphologisch unsicher.



Sehen wir von diesem Tubulosin ab und verbleiben wir noch einen Augenblick bei den Indol-Monoterpenalkaloiden. Es sind etwa 500 Alkaloide bekannt, die aus diesen beiden Bausteinen Tryptamin – Monoterpen bestehen, wobei sich der eine ziemlich starr erweist, der andere plastisch ist. Jede Spekulation über die Rolle der Alkaloide im Leben der Pflanze muss angesichts einer solchen Mannigfaltigkeit der molekularen Gestalten verstummen, besonders wenn man noch in Rechnung setzt, dass es Arten gibt, die gleichzeitig mehr als 50 dieser Alkaloide enthalten. Teleologisch ist das kaum begreifbar. Da ist die Natur doch das unberechenbare, einfallsreiche, spielende Kind, das fern von allem Zweckgenügen die Möglichkeiten seines Baukastens auszunutzen versteht und unsere Bewunderung für diese besondere Art von Schönheit im Gestalten herausfordert⁶⁹.

⁵⁹ R. THOMAS, Tetrahedron Lett. 16, 544 (1961).

⁶⁰ E. WENKERT, J. Am. chem. Soc. 84, 98 (1962).

⁶¹ P. LOEW, H. GOEGEL und D. ARIGONI, Chem. Commun. 347 (1966).

⁶² E. S. HALL, Fr. McCAPRA, T. MONEY, K. FUKUMOTO, J. R. HANSON, B. S. MOOTOO, G. T. PHILLIPS und A. I. SCOTT, Chem. Commun. 348 (1966).

⁶³ A. R. BATTERSBY, R. S. KAPIL, J. A. MARTIN und L. MO, Chem. Commun. 133 (1968).

⁶⁴ P. LOEW und D. ARIGONI, Chem. Commun. 137 (1968).

⁶⁵ A. R. BATTERSBY, J. C. BYRNE, R. S. KAPIL, J. M. MARTIN, T. G. PAYNE, D. ARIGONI und P. LOEW, Chem. Commun. 951 (1968).

⁶⁶ A. I. SCOTT, Chimia 22, 310 (1968).

⁶⁷ A. R. BATTERSBY und B. GREGORY, Chem. Commun. 134 (1968).

⁶⁸ A. R. BATTERSBY, J. R. MERCHANT, E. A. RUVEDA und S. S. SALGAR, Chem. Commun. 315 (1965).

⁶⁹ Hier können nur wenige orientierende Literaturhinweise gegeben werden. Alle Veröffentlichungen sind erwähnt in dem im Erscheinen begriffenen Handbuch: K. MOTHS und H.-R. SCHÜTTE, *Biosynthese der Alkaloide* (Verlag der Wissenschaften, Berlin 1969).

Summary. After their biosynthesis alkaloids usually have no physiological and only in rare cases an ecological function. The advantage of the alkaloidal character, therefore, is very small or dubious. Thus, we occasionally find in the same genus species or races which are free of alkaloids beside others containing these compounds. Also microorganisms and animals can form alkaloids. In all cases they appear to be excretes or end- or by-products of the basic metabolism. Only in relatively rare cases, N-free substances, as e.g. steroids, are transformed by additional incorporation of ammonia (probably via glutamine) to alkaloids. Mostly alkaloids arise from proteinogenous amino acids which enter these compounds not only with the greater part of their C-skeleton, but also with their amino-N. Thus the quinolizidines are formed by only 2 or 3 molecules of lysine splitting off the carboxyl group and a part of the amino groups. In a similar way benzylisoquinolines are built up. For their formation additional methyl groups are added or used for a further ring-closure, and stable systems are produced by phenolic oxydations and couplings. While in the Papaveraceae 2 molecules of tyrosine or phenylalanine

act as precursors, in the Amaryllidaceae 1 molecule of tyrosine and 1 molecule of phenylalanine are needed for alkaloidal synthesis. In a single plant we occasionally find reaction chains from simple to more and more complicated alkaloids, and the last members of such series may be already degradation products. Some rare reactions, as e.g. the transformation of thebaine to codeine and morphine, may even be performed by plant tissue devoid of alkaloid, which under natural conditions never practises this capacity. Certain enzymes of alkaloidal synthesis are probably quite widespread. The N-heterocyclic systems become complicated by the participation of additional N-free building stones. Among these, active isoprene and monoterpenes play a very important role. The tryptamine-monoterpene alkaloids are distinguished by an enormous variability. More than 500 different structures are known and in one species up to 50 of them have been found. Thus, nature works with simple building-stones, producing, however, a great variability which is observed occasionally very specifically in related plant groups and some time quite 'unsystematically' widespread, although in principle developed in a similar way.

SPECIALIA

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces brèves communications. — Für die Kurzmitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. — Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. — The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed in the authors' brief reports. — Ответственность за короткие сообщения несёт исключительно автор. — El responsable de los informes reducidos, está el autor.

Synthesis of $\text{Ca}_3\text{Y}_2\text{Ge}_3\text{O}_{12}$

Calcium yttrium germanate has been synthesized in the past by dry solid state methods¹. In the present work, it was also prepared by hydrothermal techniques.

Spectrographically pure starting materials (CaCO_3 , Y_2O_3 , and GeO_2) were mixed in appropriate proportions and fired in a cold-seal bomb at 850°C and $15,000\text{ }\psi$ for

Observed and calculated interplanar spacings (d) of calcium yttrium germanate, $\text{Ca}_3\text{Y}_2\text{Ge}_3\text{O}_{12}$

hkl	d_{obs}	d_{calc}	I_{obs}	hkl	d_{obs}	d_{calc}	I_{obs}
211	5.28	5.23	7	664	1.363	1.365	13
220	4.55	4.53	10	10.4.0	1.1880	1.1888	16
321	3.43	3.42	10	10.4.2	1.1666	1.1688	17
400	3.21	3.20	73	880	1.1299	1.1317	11
420	2.86	2.86	90	12.0.0	1.0659	1.0670	6
332	2.73	2.73	20	12.2.0	1.0511	1.0525	3
422	2.61	2.61	100	11.5.2	1.0466	1.0455	17
510	2.50	2.51	7	12.6.0	0.9542	0.9544	6
611	2.06	2.08	1	12.6.2	0.9433	0.9439	7
620	2.02	2.02	14	888	0.9244	0.9240	2
631	1.883	1.888	2	14.1.1	0.9100	0.9099	< 1
444	1.844	1.848	5	14.2.0	0.9052	0.9054	1
640	1.773	1.776	41	12.8.0	0.8877	0.8878	4
642	1.708	1.711	91	14.4.0	0.8795	0.8794	6
732	1.622	1.626	3	14.4.2	0.8708	0.8712	28
800	1.598	1.601	21	12.10.0	0.8197	0.8197	8
822	1.507	1.509	1	14.6.4	0.8129	0.8131	16
752	1.444	1.450	< 1	15.5.2	0.8034	0.8034	< 1
840	1.430	1.432	13	16.0.0	0.8003	0.8003	2
842	1.393	1.397	21	16.2.2	0.7881	0.7881	1
921	1.378	1.381	2	16.4.0	0.7764	0.7764	30