

Über die Chemie der Senecio-Alkaloide und verwandter Verbindungen

Von Prof. Dr. ROGER ADAMS

Chemistry Department, University of Illinois (USA)

Nach einem Vortrag auf der 2. Auswärtigen Vortragstagung der GDCh am 18. Juli 1953 in Berlin

Die Senecio-Alkaloide sind Ester, die zumeist aus einem basischen, ein oder zwei alkoholische OH-Gruppen tragenden Pyrrolizidin (Necin) und aliphatischen ein- oder zweibasischen Carbonsäuren (Necinsäuren) aufgebaut sind. Die Isolierung der Senecio-Alkaloide, ihr Abbau, die Konstitutions- und Konfigurations-Bestimmungen der Necine und Necinsäuren sowie die Konstitution der Alkaloide selbst werden mitgeteilt. Der interessanteste Typ liegt in der großen Gruppe von Senecio-Alkaloiden vor, die sich aus einer Molekel eines zwei Hydroxyl-Gruppen tragenden Pyrrolizidins und einer zweibasischen Säure aufbauen. Diese Alkaloide enthalten 12- oder 13-gliedrige Ringe.

Einleitung

Einige Pflanzengattungen aus verschiedenen Familien umfassen Arten, die Alkaloide mit ähnlichen strukturellen Merkmalen enthalten. Die wichtigsten dieser Gattungen sind *Crotalaria*, *Heliotropium*, *Trachelanthus*, *Trichodesma* und insbesondere die Gattung *Senecio*, zu der über zwölfhundert beschriebene Arten gehören.

Die Zahl der bisher aus diesen Pflanzen isolierten Alkaloide ist groß und wird wahrscheinlich noch ansteigen, wenn man weitere Pflanzenarten untersucht. Da die chemische Erforschung dieser Alkaloide erst vor etwa 20 Jahren begonnen wurde und diese Substanzen keine brauchbaren pharmakologischen Eigenschaften zeigen, sind sie dem Organiker nicht so vertraut wie andere Alkaloide. Die meisten dieser Verbindungen verursachen Leberzirrhosen¹⁾, während andere Lungengifte²⁾ sind. So schreibt man die Viehverluste auf den Weiden in West-Texas hauptsächlich dem Genuß von *Senecio longilobus* zu.

Die Untersuchungen auf diesem Arbeitsgebiet wurden an der Universität von Illinois vor etwa 15 Jahren am Alkaloid Monocrotalin begonnen, das aus den Samen von *Crotalaria spectabilis* erhalten wurde³⁾. Diese Pflanze gehört zu den Leguminosen und wird im Süden der Vereinigten Staaten in großem Umfange angebaut, um dem Boden Stickstoff zuzuführen. Sie kann jedoch wegen ihres Alkaloid-Gehaltes nicht verfüttert werden. Die Vorversuche mit Monocrotalin deuteten darauf hin, daß diese Substanz mit den schon vorher aus verschiedenen *Senecio*-Arten isolierten Alkaloiden chemisch eng verwandt war; wir haben daher unsere Untersuchungen auch auf diese Gruppe von Alkaloiden ausgedehnt.

Alle diese Verbindungen sind Ester, die sich, abgesehen von wenigen Ausnahmen, aus einem ein oder zwei alkoholische Hydroxyl-Gruppen tragenden, bicyclischen, tertiären Amin und aliphatischen ein- oder zweibasischen Carbonsäuren aufbauen. Es sind zwei allgemeine Abbaumethoden für diese Alkaloide angewandt worden. Einmal die alkalische Hydrolyse, die das basische „Necin“ und die „Necinsäure“ (oder ein Umwandlungsprodukt der Necinsäure) liefert, aus denen sich das ursprüngliche Alkaloid zusammensetzt. Die andere Abbaumethode, die sich als äußerst wertvoll erwiesen hat, besteht in einer hydrierenden Spaltung des Alkaloids, wobei man ein Umwandlungsprodukt des Necins und die Necinsäure erhält.

Die Terminologie dieser Alkaloide und ihrer Abbauprodukte ist verwirrend, da in der Literatur für die gleichen Alkaloide und ihre Derivate verschiedene Namen auftauchen. In diesem Beitrag sollen für die verschiedenen Substanzen die Namen benutzt werden, die von den Autoren eingeführt wurden, die jeweils zuerst das betreffende Alkaloid beschrieben haben.

Die Chemie der genannten Alkaloide soll nun in drei Abschnitten besprochen werden:

- 1.) Die basischen Spaltstücke oder Necine;
- 2.) Die sauren Spaltstücke oder Necinsäuren;
- 3.) Die Konstitution der Alkaloide.

Die Necine

Grundskelett der Necine

Die Aufklärung der Konstitution des basischen, den meisten Necinen gemeinsamen Grundgerüsts verdankt man *Menschikov*⁴⁾, der durch Hydrolyse des Alkaloids Heliotrin aus *Heliotropium lasiocarpium* das Necin Heliotridin, $C_8H_{13}O_2N$ (I), erhielt. Er zeigte, daß Heliotridin zwei Hydroxyl-Gruppen, ein tertiäres, keinen Methyl- oder Alkyl-Rest tragendes Stickstoffatom und eine

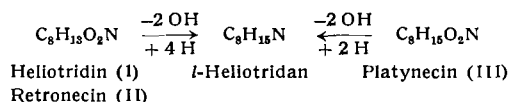
¹⁾ Y. Asahina, Arch. Pharmacol. 251, 355 [1913]; A. R. Cushny, J. Pharmacol. Exper. Therap. 2, 531 [1910]; K. K. Chen, et al., ebenda 54, 299 [1935]; 68, 130 [1940]; 75, 69, 78, 83 [1942]; 78, 372 [1943]; 79, 133 [1943]; 83, 265 [1945]; 87, 38, 382 [1946]; Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 76, 530 [1951]; O. D. Ratnoff u. G. S. Mirick, Johns Hopkins Hosp. 84, 507 [1949]; J. W. Cook, Brit. J. Cancer 4, 405 [1950].

²⁾ R. B. Becker, W. M. Neal, P. T. D. Arnold u. A. L. Shealy, J. Agric. Res. 50, 911 [1935].

³⁾ R. Adams u. E. F. Rogers, J. Amer. Chem. Soc. 61, 2815 [1939].

⁴⁾ a) G. P. Menschikov, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 974 [1932]; b) ebenda 66, 875 [1933]; c) ebenda 68, 1051 [1935].

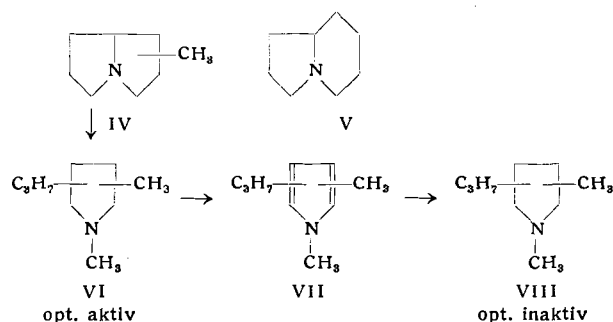
Doppelbindung besitzt. Durch Absättigung der Doppelbindung und Ersatz der Hydroxyl-Gruppen durch Wasserstoff erhielt er eine völlig gesättigte Base der Summenformel $C_8H_{15}N$, die er als *l*-Heliotridan bezeichnete.



Barger⁵⁾ untersuchte das Alkaloid Retrorsin aus *Senecio retrorsus*, aus dem er durch Hydrolyse Retronecin (II) erhielt. Dieses hatte die gleiche Summenformel und ähnliche chemische Eigenschaften wie Heliotridin; es war offenbar ein Stereoisomeres des letzteren. Nach der von *Menschikov* angegebenen Methode ließ es sich zu *l*-Heliotridan abbauen^{6, 7)}.

Auch das durch alkalische Hydrolyse von Platyphyllin, dem Alkaloid aus *Senecio platyphyllus*, erhältliche Platynecin (III), das zwei Hydroxyl-Gruppen, aber keine Doppelbindung enthält⁸⁾, lieferte das gleiche Abbauprodukt *l*-Heliotridan⁹⁾.

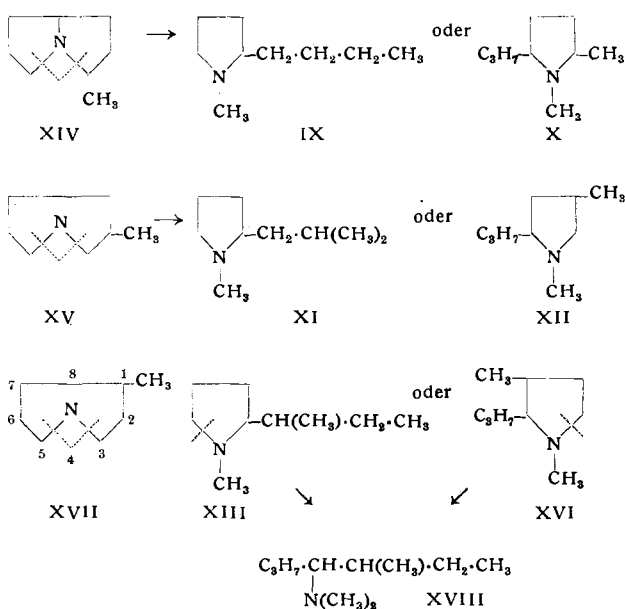
Die Konstitutionsermittlung des *l*-Heliotridans war daher von entscheidender Wichtigkeit für die Kenntnis dieser Alkaloide. *Menschikov*^{4b)} schlug für die Verbindung zwei Strukturformeln vor, die mit der gefundenen Summenformel und den chemischen Eigenschaften im Einklang standen: die Struktur eines bis dahin unbekannten Methyl-pyrrolizidins (IV) oder eines Octahydro-pyrrocolins (V). Die letztgenannte Formel wurde später verworfen, da Heliotridan eine C-Methyl-Gruppe enthielt und bei der Dehydrierung kein Pyridin-Derivat lieferte¹⁰⁾. Der Beweis für die Anwesenheit von wenigstens einem 5-gliedrigen Stickstoff-haltigen Ring wurde durch erschöpfende Methylierung und nachfolgende Reduktion des Abbauprodukts erbracht¹¹⁾. Die so erhaltene optisch aktive Base (VI), die er als *l*-Dihydro-des-N-methylheliotridan bezeichnete, ließ sich leicht zu einem optisch inaktiven Pyrrol (VII) dehydrieren. Die Reduktion des Pyrrols VII lieferte das nun optisch inaktive Pyrrolidin (VIII) zurück, das als Vergleichssubstanz für synthetische Produkte von besonderem Wert war^{12, 13)}.



Menschikov hat die Struktur des *dl*-Dihydro-des-N-methylheliotridans (VIII) so abgeleitet, daß er die Verbindung VIII mit synthetischen Pyrrolidin-Derivaten, die durch *Hofmann*schen Abbau und nachfolgende Reduktion

der verschiedenen isomeren Monomethyl-pyrrolizidine entstehen können, verglichen hat.

So wurden die Pyrrolidine IX¹⁴⁾, XI¹⁰⁾, XII¹⁴⁾, XIII¹⁵⁾ und XIII¹³⁾ von *Menschikov* dargestellt und ihre Pikrate im Schmelzpunkt mit *dl*-Dihydro-des-N-methylheliotridan-pikrat verglichen. Es zeigte sich, daß alle diese Verbindungen verschieden waren; die Formeln XIV und XV kamen also für *l*-Heliotridan nicht in Frage. Da alle anderen möglichen Strukturformeln ausgeschlossen waren, wurde die Formel XVI als richtig angenommen, obwohl eine Verbindung dieser Konstitution nicht synthetisch dargestellt worden war. Für *l*-Heliotridan ergab sich damit die Konstitution eines 1-Methyl-pyrrolizidins (XVII). Bei nochmaliger erschöpfender Methylierung und nachfolgender Reduktion ergaben sowohl XIII als auch *dl*-Dihydro-des-N-methylheliotridan die Verbindung XVIII. Dies war eine weitere Bestätigung dafür, daß die Strukturformeln XVI für das Pyrrol-Derivat und XVII für *l*-Heliotridan richtig waren.



Menschikov hatte für das Pyrrolidin-Derivat die Strukturformel XIII ausgeschlossen, da das Pikrat seines synthetischen Produktes der Konstitution XIII nicht mit *dl*-Dihydro-des-N-methylheliotridan identisch war. Er hatte hierbei nicht berücksichtigt, daß eine Verbindung mit der Konstitution XIII in zwei Stereoisomeren auftritt. Es bestand also die Möglichkeit, daß seine Synthese gerade zum falschen Stereoisomeren geführt hatte. Als mögliche Konstitutionsformeln für *dl*-Dihydro-des-N-methylheliotridan mußten daher die beiden Formeln XIII und XVI in Betracht gezogen werden.

Es ist uns gelungen, eine Verbindung der Formel XVI zu synthetisieren und auch die beiden Stereoisomeren zu isolieren⁷⁾. Durch Hydrierung von 1-Methyl-3-phenoxypropyl-propylketon (XIX) bei Gegenwart von Methylamin entstanden die beiden stereoisomeren Amine XX und XXI. Aus der Verbindung XX wurde dann bei Einwirkung von Bromwasserstoffsäure und anschließend von Alkali 1,3-Dimethyl-2-propylpyrrolidin (XVIa) erhalten, dessen Pikrat vom Fp 116 °C sich mit *dl*-Dihydro-des-N-methylheliotridan-pikrat identisch erwies. Das stereoisomere Amin XXI geht unter den Bedingungen der reduktiven

⁵⁾ G. Barger, T. R. Seshadri, H. E. Watt u. T. Yabuta, J. Chem. Soc. [London] 1935, 11.

⁶⁾ R. Konovalova u. A. Orekhov, Bull. Soc. chim. France [5] 4, 1285 [1937].

⁷⁾ R. Adams u. E. F. Rogers, J. Amer. Chem. Soc. 63, 228 [1941].

⁸⁾ A. Orekhov u. D. Liebel, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 650 [1935].

⁹⁾ R. Konovalova u. A. Orekhov, ebenda 69, 1908 [1936].

¹⁰⁾ G. P. Menschikov, Bull. Acad. Sci., U. S. S. R., Classe sci. math. nat., Ser. chim. 4, 969 [1936].

¹¹⁾ G. P. Menschikov, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1555 [1935].

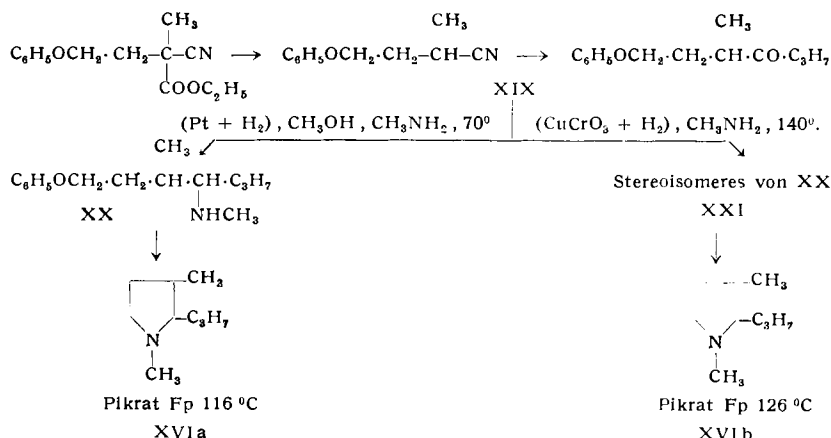
¹²⁾ G. P. Menschikov, Bull. Acad. Sci., U. R. S. S., Classe sci. math. nat., Ser. chim. 5, 1035 [1937].

¹³⁾ G. P. Menschikov, J. Gen. Chem., U. S. S. R. 7, 1632 [1937].

¹⁴⁾ G. P. Menschikov u. J. Zhdanovich, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1799 [1936].

¹⁵⁾ G. P. Menschikov, ebenda 69, 1802 [1936].

Aminierung unter Abspaltung von Phenol in das Stereoisomere 1,3-Dimethyl-2-propyl-pyrrolidin (XVIb) über, dessen Pikrat bei 126 °C schmilzt.



Die Konstitution des Retronecins

Bei diesem Stand der Untersuchung waren nur geringe Fortschritte hinsichtlich der Klärung der Stellung der Hydroxyl-Gruppen und der Doppelbindung im Methylpyrrolizidin-Kern erzielt worden. Es soll an dieser Stelle nur über die Versuche berichtet werden, die wir speziell zur Konstitutionsaufklärung des Retronecins, dessen Konstitution durch die Formel XXII wiedergegeben wird, unternommen haben. Bei Beginn unserer Untersuchungen war bekannt 1.) daß die beiden Hydroxyl-Gruppen in Retronecin verschieden leicht verestert werden; 2.) daß an einer Hydroxyl-Gruppe oder deren Ester leicht Hydrogenolyse eintritt; 3.) daß die Molekel keine C-Methyl-Gruppe enthält.

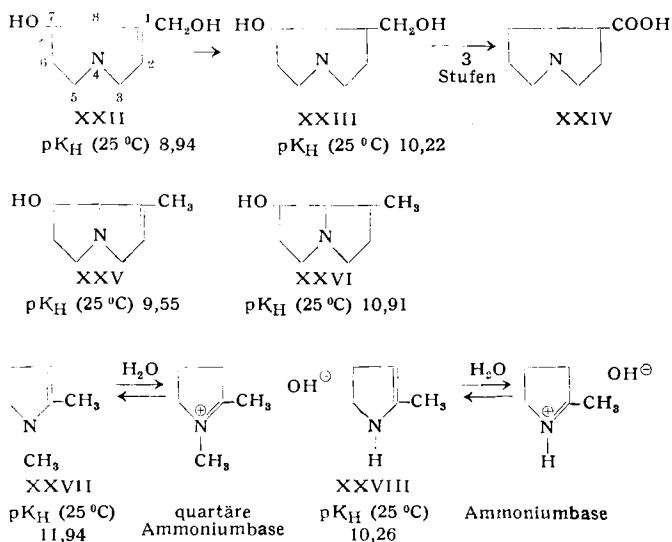
Wir konnten die Lage der primären Hydroxyl-Gruppe mit Hilfe der folgenden Umsetzungen festlegen. Durch vorsichtige Hydrierung des Retronecins¹⁶⁾ in Gegenwart von Raney-Nickel wurde die Doppelbindung abgesättigt, ohne daß eine von beiden Hydroxyl-Gruppen eliminiert wurde, und es entstand Platynecin (XXIII); die beiden Hydroxyl-Gruppen im Retronecin und im Platynecin müssen sich also an gleichen Stellen in der Molekel befinden. Damit waren die von *Konovalova* und *Orekhov*⁹⁾ am Platynecin gemachten Beobachtungen auch für unsere Substanz bedeutsam geworden. Diese Autoren hatten festgestellt, daß sich die beiden Hydroxyle in XXIII verschieden leicht verestern lassen. Da diese Verschiedenheit in der Reaktionsgeschwindigkeit beider Hydroxyl-Gruppen auch in der gesättigten Molekel besteht, kann ihre Hauptursache nicht in der Doppelbindung liegen. Im Gegensatz zu Monobenzoyl-retronecin ließ sich Monobenzoyl-platynecin nicht hydrierend spalten. Es war gegen Wasserstoff bei Anwesenheit von Platin- oder Nickel-Katalysator völlig beständig; ein Hinweis, daß die labile Hydroxyl-Gruppe im Retronecin in Beziehung zur Doppelbindung, möglicherweise in Allyl-Stellung steht¹⁶⁾.

Dann konnte die Anwesenheit einer primären Hydroxyl-Gruppe im Platynecin und damit auch im Retronecin bewiesen werden¹⁷⁾. Es wurde die Monobenzoyl-Verbindung des Platynecins dargestellt und die zweite Hydroxyl-Gruppe über das Chlorid durch Wasserstoff ersetzt. Nach Verseifung des Benzoyl-Restes wurde der erhaltene Alkohol oxydiert. Hierbei entstand eine Verbindung (XXIV), die eine Carboxyl-Gruppe enthielt und sich auf Grund ihrer chemischen Eigenschaften und auf Grund der Bildung

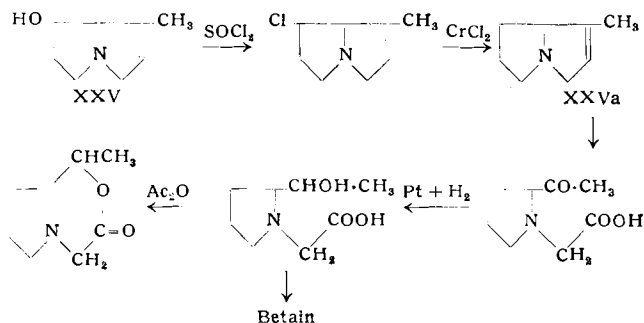
eines Betains als Aminosäure erwies. Durch diese Versuche wird bewiesen, daß die reaktionsfähigere Hydroxyl-Gruppe primär ist und an der in 1-Stellung befindlichen Methyl-Gruppe des Pyrrolizidin-Kerns steht.

Ein deutlicher Hinweis darauf, daß sich die Doppelbindung in 1,2-Stellung befindet — dies würde einer Allylalkohol-Struktur entsprechen —, bestand in der leichten Ersetzbarkeit der Hydroxyl-Gruppe durch Wasserstoff. Um das Vorliegen eines Vinylamins auszuschließen, wurden die Basenstärken der folgenden Verbindungen bestimmt¹⁸⁾: Retronecin (XXII) und Platynecin (XXIII) sowie Desoxyretronecin (XXV) und Retronecanol (XXVI). Hierbei ergab sich, daß die beiden ungesättigten Verbindungen (XXII und XXV) schwächer basisch als die entsprechenden gesättigten Verbindungen (XXIII und XXVI) waren.

Wir haben weiterhin gezeigt, daß tertiäre Vinylamine immer stärkere Basen als ihre gesättigten Analoga sind;



vielleicht weil sich die ersteren im Sinne der Formeln XXVII und XXVIII zu quartären Ammoniumbasen umlagern. Damit waren auf Grund der Basizitätsbeziehungen zwischen den einzelnen Naturprodukten die Stellungen (2,3), (5,6), (1,8) oder (7,8) für die Doppelbindung ausgeschlossen worden; die 1,8- und 7,8-Stellungen scheiden außerdem schon aus sterischen Gründen aus. Es bleiben also für die Doppelbindung nur noch die Stellungen (1,2) oder (6,7) übrig. Durch Ozonisation des aus Desoxyretronecin (XXV) dargestellten Isoheliotridens (XXVa)



¹⁶⁾ R. Adams u. E. F. Rogers, J. Amer. Chem. Soc. 63, 537 [1941].
¹⁷⁾ R. Adams u. K. E. Hamlin, ebenda 64, 2597 [1942].

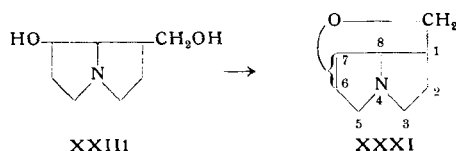
¹⁸⁾ a) R. Adams u. J. E. Mahan, ebenda 64, 2588 [1942]; b) R. Adams, M. Carmack u. J. E. Mahan, ebenda 64, 2593 [1942].

konnten wir zeigen, daß der Doppelbindung die 1,2-Stellung zukommt. Das Reaktionsprodukt war ein Methylketon, enthielt eine Carboxyl-Gruppe und erwies sich als 2-Acetyl-1-pyrrolidin-essigsäure. Eine derartige Verbindung konnte nur aus der Substanz mit der 1,2-ständigen Doppelbindung hervorgehen.

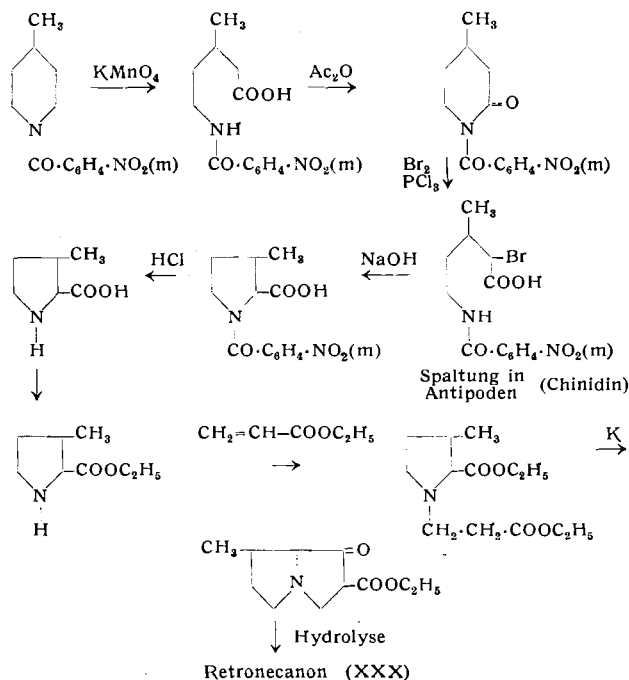
Wie sich aus dem Übergang von Retronecanol (XXVI) in das Keton Retronecanon (XXX) bei der Einwirkung von Aluminium-tert.-butylat in Cyclohexanon ergab, war die zweite Hydroxyl-Gruppe sekundär¹⁷). Retronecanon gab sowohl ein Oxim als auch ein Semicarbazon.



Platynecin (XXIII) läßt sich leicht zu einem beständigen Äther, dem Anhydro-platynecin (XXXI) dehydratisieren^{8, 9, 19}). Am Modell läßt sich dieser Übergang am besten verstehen, wenn man die zweite Hydroxyl-Gruppe in 6- oder 7-Stellung annimmt. Andere Versuche, darunter



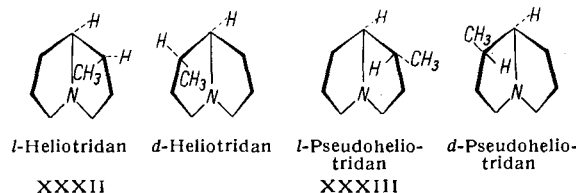
das Ergebnis des am Platynecin vorgenommenen Bromcyan-Abbaus nach von Braun, sprechen für die Stellung der Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 7^{18b}). Durch Synthese des optisch aktiven 7-Keto-1-methyl-pyrrolizidins, das mit Retronecanon identisch war, wurde dann die Stellung der sekundären Hydroxyl-Gruppe eindeutig bewiesen²⁰).



Um die Zahl der bei dieser Synthese möglicherweise entstehenden optischen Isomeren zu begrenzen, wurde α -Brom- β -methyl- δ -(*m*-nitrobenzoylamino)-valeriansäure in optische Antipoden gespalten und nur die *l*-Form für die nachfolgenden Umsetzungen verwandt.

Für die Synthese des *dl*-1-Methyl-pyrrolizidins (*dl*-Heliotridans) sind verschiedene Methoden ausgearbeitet wor-

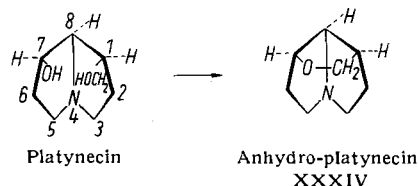
den. Nach der Methode von Leonard und Felley²¹) ließen sich die beiden Racemate isolieren. Sie wurden beide in optische Antipoden gespalten; damit waren die *l*-Formen der beiden Stereoisomeren dargestellt. Diese erwiesen sich identisch mit den Abbauprodukten der Necine aus den Alkaloiden Heliotrin bzw. Trachelanthamin, dem *l*-Heliotridan (XXXII) und dessen Stereoisomeren, dem *l*-Pseudoheliotridan (XXXIII).



Stereochemie der Necine

Nachdem die Konstitution des Retronecins und seine strukturellen Beziehungen zu den anderen Basen dieser Gruppe von Alkaloiden aufgeklärt waren, brauchten nur noch die sterischen Zusammenhänge zwischen diesen Verbindungen geklärt werden. Die Molekel des 1-Methylpyrrolizidins bietet ein interessantes Beispiel von Stereoisomerie. Die beiden C-Atome 1 und 8 sind asymmetrisch, das C-Atom 8 kann aber aus spannungstheoretischen Gründen nur in einer bestimmten Konfiguration vorliegen. Da die beiden Ringe nicht in einer Ebene liegen, sondern miteinander einen Winkel bilden, besteht außerdem Molekelasymmetrie, so daß diese Verbindung in zwei Racematen oder in vier optisch aktiven Formen vorkommen kann. Im Falle des 1-Oxymethyl-pyrrolizidins sind in der Natur alle vier optisch aktiven Formen aufgefunden worden.

Leonard und Felley²¹) haben gewisse Schlußfolgerungen betreffs der absoluten Konfigurationsbeziehungen zwischen *l*-Heliotridan sowie *l*-Pseudoheliotridan und Platynecin gezogen. Wie sich aus Modellbetrachtungen ergab, kann Anhydroplatynecin nur in einer Konfiguration, und zwar mit einer zum H-Atom in 8-Stellung trans-ständigen 1,7-Methylenoxy-Brücke (XXXIV) vorliegen. Obwohl es denkbar ist, daß die zur Darstellung von Anhydroplatynecin aus Platynecin benutzten Reagentien (POCl_3 , SOCl_2 , PCl_5 , PCl_3 , H_2SO_4) eine Inversion an C-7 bewirken, erschien es sehr unwahrscheinlich, daß an C-1 eine Umkehrung der Konfiguration eintreten würde. Es wurde deshalb angenommen, daß sich im Platynecin die Oxymethyl-Gruppe in trans-Stellung zu dem in 8 befindlichen Wasserstoffatom befindet. Die Methyl-Gruppe in dem durch Abbau von Platynecin gewonnenen *l*-Heliotridan (XXXII) muß also auch trans-ständig zu dem an C-8 befindlichen Wasserstoffatom stehen. Dies ermöglicht eine Angabe über die sterische Anordnung der Methyl-Gruppen im Heliotridan und Pseudoheliotridan (XXXIII) zu machen.



Es lassen sich aber noch weitere Schlußfolgerungen ziehen. Wenn man annimmt, daß bei der Bildung von Anhydroplatynecin aus Platynecin an C-7 keine Inversion stattfindet, und daß deshalb die sekundäre Hydroxyl-Gruppe an C-7 auch in trans-Stellung zum Wasserstoff-

¹⁹) A. Orekhov, R. Kononova u. D. Liedel, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1886 [1935].

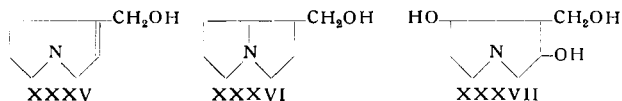
²⁰) R. Adams u. N. J. Leonard, J. Amer. Chem. Soc. 66, 257 [1944].

²¹) N. J. Leonard u. D. L. Felley, ebenda 71, 1758 [1949]; ebenda 72, 2537 [1950].

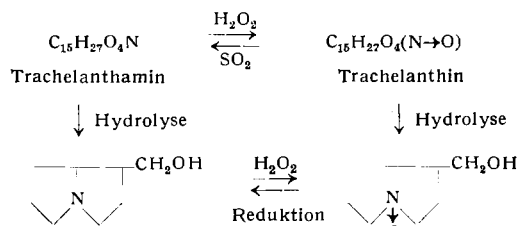
atom an C-8 steht, so läßt sich die absolute Konfiguration aller Necine und ihrer Abbauprodukte angeben. Eine weitere experimentelle Bestätigung dieser absoluten Konfigurationen wäre wünschenswert.

Es ist bisher nur ein Necin, das Otonecin^{22, 23}) gefunden worden, dessen basischer Anteil keinen Pyrrolizidin-Kern zu enthalten scheint.

Zusammenfassend seien die verschiedenen Pyrrolizidin-Basen hier noch einmal aufgeführt: es sind Retronecin (XXII) und dessen Stereoisomeres, das Heliotridin; Platynecin (XXIII) und dessen Stereoisomeres, das Dioxyheliotridin²⁴); Supinidin²⁵) (XXXV); Isoretronecanol (XXXVI) und dessen Stereoisomere Trachelanthamidin²⁶) und Laburnin²⁷); außerdem Rosmarinecin^{28, 31}), dessen Konstitution (wahrscheinlich XXXVII) noch nicht bewiesen ist.



Einige Senecioalkaloide treten in der Pflanze gemeinsam mit den entsprechenden Aminoxyden auf. Wie *Menschikov*^{32, 33}) gezeigt hat, lassen sich die Pyrrolizidine und ihre Aminoxyde leicht ineinander überführen. Für derartige Umwandlungen sind in der Literatur mehrere Beispiele angegeben³⁴). Die Aminoxyde dieser Pyrrolizidine müssen daher als natürliche, zusätzlich zu den oben aufgeführten Basen vorkommende Necine betrachtet werden.



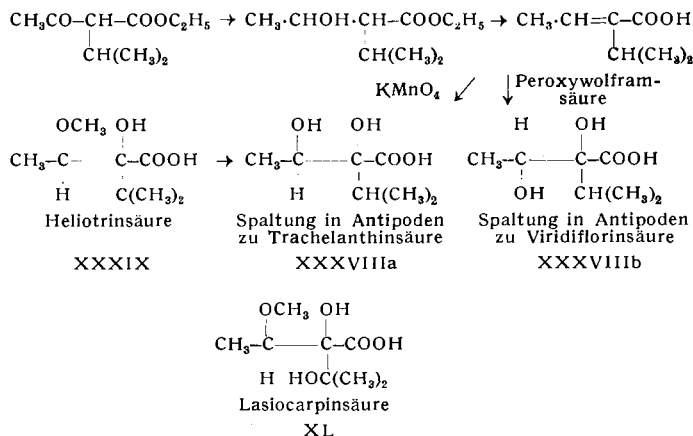
Die Necinsäuren

Trachelanthinsäure, Mono- und Dicrotalisäure

Die Besprechung der Konstitution der sauren Bestandteile dieser Alkaloide soll auf die Säuren beschränkt werden, deren Konstitution im wesentlichen gesichert ist. Die zu besprechenden Ergebnisse sollen hierbei nicht in chronologischer Reihenfolge, sondern nach der Kompliziertheit der Strukturen dieser Säuren aufgeführt werden.

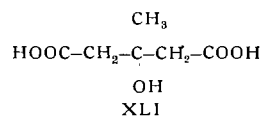
Die Alkaloide Trachelanthin^{32, 33}), Trachelanthamidin³²), Heliotrin^{34, 36}), Lasiocarpin³⁷), Viridiflorin³⁸), Lindelofin³⁹),

Lindelofamin³⁹) und Supinin²⁵) lieferten bei der Hydrolyse einbasische Säuren. *Menschikov* schrieb der Trachelanthinsäure auf Grund seiner Abbauprodukte die Struktur einer 2-Methyl-3,4-dioxy-3-pentancarbonsäure (XXXVIIIa) zu^{32, 33}). Viridiflorinsäure (XXXVIIIb)³⁸) erwies sich als Stereoisomeres und Heliotrinsäure (XXXIX) als Monomethyläther von XXXVIIIa⁴⁰). Sehr wahrscheinlich ist die Lasiocarpinsäure (XL) mit diesen Verbindungen eng verwandt⁴⁴).



Wir konnten nun die von *Menschikov* angegebenen Strukturformeln für die Trachelanthin- und Viridiflorinsäure durch die Synthese bestätigen^{42, 43}). Ferner haben wir durch Entmethylierung der Heliotrinsäure (XXXIX) Trachelanthinsäure (XXXVIIIa) erhalten; der ersteren kommt also auch cis-Konfiguration zu⁴⁴).

Die einfachste bisher aus diesen Alkaloiden erhaltene zweibasische Säure ist die aus Dicrotalin, dem Alkaloid aus *Crotalaria dura* oder *globifera*, isolierte Dicrotalisäure⁴⁵). Bei der Verseifung des Dicrotalin entsteht neben Retronecin eine zweibasische Säure der Summenformel C₆H₁₀O₅, die eine Hydroxyl-, eine C-Methyl- und zwei Carboxyl-Gruppen enthält. Die Konstitution einer β-Methyl-β-oxyglutarsäure (XLI) ergab sich für diese Verbindung daraus, daß sie durch Anhydridbildung sowie Acetylierung und nachfolgende Pyrolyse in β-Methyl-glutonsäure-anhydrid überging. Sowohl das Anhydrid als auch die zugehörige Säure erwiesen sich mit authentischen Präparaten identisch. Eine Synthese der Dicrotalisäure bestätigte die Konstitution XLI⁴⁶).

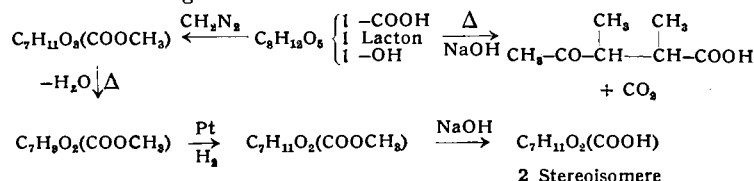


Die Konstitutionsermittlung der aus Monocrotalin, dem Alkaloid aus *Crotalaria spectabilis*, erhältlichen Monocrotalisäure erwies sich als Aufgabe, deren Lösung viele Jahre erforderte. Man erhält die Monocrotalisäure der Summenformel C₆H₁₂O₅ durch hydrierende Spaltung des Alkaloids³). Sie ist eine einbasische Säure, die außerdem eine alkoholische Hydroxyl-Gruppe und einen 5-gliedrigen Lacton-Ringenthält. Der Ester dieser Säure spaltet beim Erhitzen mit einem Katalysator leicht eine Molekel Wasser ab; die hierbei gebildete Doppelbindung läßt sich mit Wasserstoff absättigen, und es entsteht eine Substanz, in der die

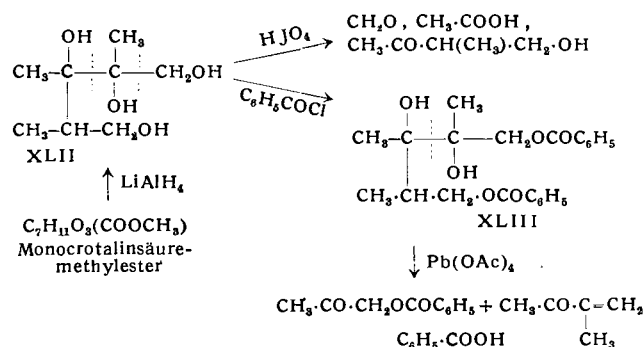
- ²²) E. S. Zhdanovich u. G. P. Menschikov, J. Gen. Chem., U. S. S. R., 11, 835 [1941].
²³) A. V. Danilova u. R. A. Kononova, ebenda 20, 1921 [1950].
²⁴) G. P. Menschikov u. A. D. Kuzovkov, J. Gen. Chem., U. S. S. R., 19, 1702 [1949].
²⁵) G. P. Menschikov u. E. L. Gerevich, ebenda 19, 1383 [1949].
²⁶) G. P. Menschikov, ebenda 16, 1311 [1946].
²⁷) F. Galinovsky, H. Goldberger u. M. Pohm, Mh. Chemie 80, 550 [1949].
²⁸) H. L. deWaal, Onderstepoort J. Vet. Sci. Animal Ind. 16, 149 [1941].
²⁹) H. L. deWaal, J. S. African Chem. Inst. 24, 29 [1941].
³⁰) G. Barger u. J. J. Blackie, J. Chem. Soc. [London] 1936, 743.
³¹) M. F. Richardson u. F. L. Warren, ebenda 1943, 452.
³²) G. P. Menschikov u. G. M. Borodina, J. Gen. Chem., U. S. S. R., 11, 209 [1941]; ebenda 15, 225 [1945].
³³) G. P. Menschikov, ebenda 17, 343 [1947].
³⁴) a) E. C. Leisegang u. F. L. Warren, J. Chem. Soc. [London] 1949, 486. b) S. M. H. Christie, M. Kropman, E. C. Leisegang u. F. L. Warren, ebenda 1949, 1700; c) M. J. Kockemoer u. F. L. Warren, ebenda 1941, 66.
³⁵) R. A. Kononova, Doklady Akad. Nauk., S. S. S. R. 78, 905 [1951]; Russ. P. 69881 v. 31. Dezember 1947 (Chem. Abstr. 44, 2042 [1950]).
³⁶) E. M. Trautner u. O. E. Neufeld, Austr. J. Sci., 11, 211 [1949].
³⁷) G. P. Menschikov u. J. Zhdanovich, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1110 [1936].
³⁸) G. P. Menschikov, J. Gen. Chem., U.S.S.R., 18, 1736 [1948].
³⁹) A. S. Labenskii u. G. P. Menschikov, ebenda 18, 1836 [1948].

- ⁴⁰) G. P. Menschikov, ebenda 9, 1851 [1939].
⁴¹) L. J. Drummond, Nature [London] 167, 41 [1951].
⁴²) R. Adams u. W. Herz, J. Amer. Chem. Soc. 72, 155 [1950]; R. Adams u. B. L. Van Duuren, ebenda 74, 5349 [1952].
⁴³) L. J. Dry u. F. L. Warren, J. Chem. Soc. [London] 1952, 3445.
⁴⁴) R. Adams u. B. L. Van Duuren, J. Amer. Chem. Soc., im Druck.
⁴⁵) J. S. C. Marais, Onderstepoort J. Vet. Sci. Animal Ind. 20, 61 [1944].
⁴⁶) R. Adams u. B. L. Van Duuren, J. Amer. Chem. Soc., im Druck.

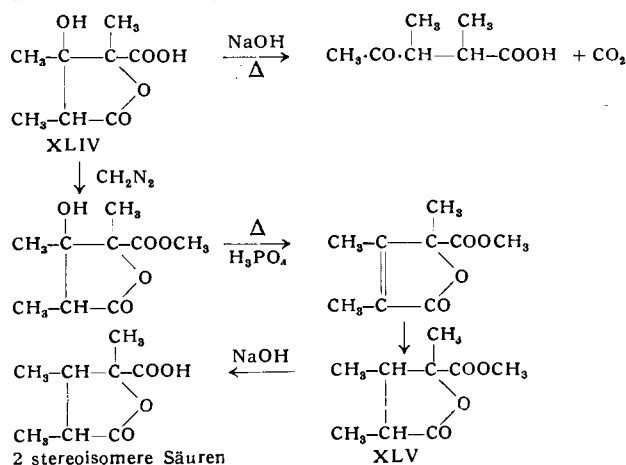
Hydroxyl-Gruppe der Monocrotalinsäure durch Wasserstoff ersetzt ist⁴⁷⁾. Beim Erhitzen der Säure mit Alkali oder bei der alkalischen Verseifung des Alkaloids entsteht unter CO₂-Abspaltung α,β-Dimethyl-laevalinsäure⁴⁸⁾, die durch Vergleich ihres Dinitro-phenylhydrazons mit einem authentischen Präparat identifiziert wurde⁴⁸⁾. Der besonders aus diesem letzteren Versuch gezogene Schluß betreffs der Konfiguration der Monocrotalinsäure erwies sich als irrig und hatte eine mehrjährige fruchtlose Forschungsarbeit zur Folge.



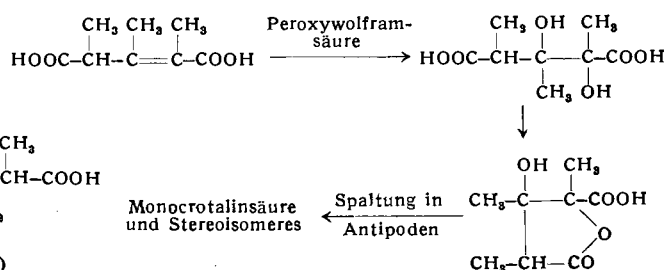
Die Grundlage für die Konstitutionsaufklärung der Monocrotalinsäure lieferte die Reduktion des Monocrotalinsäure-methylesters und des Anhydro-monocrotalinsäure-methylesters mit Lithiumaluminiumhydrid⁴⁹⁾. Aus Monocrotalinsäure-methylester entstand hierbei eine Tetraoxy-Verbindung (XLII), die sich mit Perjodsäure leicht zu Formaldehyd, Essigsäure und 2-Methyl-3-ketobutanol oxydieren ließ. XLII lieferte nur ein Dibenzoyl-Derivat (XLIII), das mit Bleitetraacetat umgesetzt wurde. Die Identifizierung der hierbei erhaltenen Abbauprodukte bewies die Struktur von XLIII; damit war auch die Konstitution der Monocrotalinsäure im Sinne der Formel XLIV festgelegt.



Die charakteristischen Umwandlungen, die die Monocrotalinsäure erleidet, sind damit geklärt. Es ließ sich zeigen, daß bei der Verseifung des Dihydroanhydro-Derivats XLV an dem in α-Stellung zum Lacton-Ring ständigen C-Atom eine Epimerisierung eintritt^{49a)}.



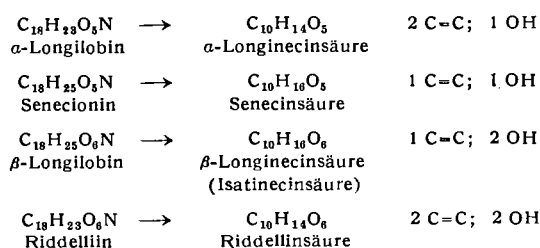
Monocrotalinsäure wurde dann durch trans-Addition von 2 Hydroxyl an cis-α,β,γ-Trimethyl-glutaconsäure und Lactonisierung sowie Aufspaltung des Reaktionsprodukts in optische Antipoden synthetisch dargestellt; ihre Konstitution war damit eindeutig bewiesen⁵⁰⁾.



Die Konstitution der (zweibasischen) C₁₀-Necinsäuren

Die bisher untersuchten Alkaloide aus *Senecio*-Arten lieferten bei der Hydrolyse zweibasische Säuren mit zehn Kohlenstoffatomen. Derartige Säuren sind auch bei zwei *Crotalaria*-Arten aufgefunden worden. Die Summenformel dieser Verbindungen, von denen viele in Form von Stereoisomeren auftreten, sind C₁₀H₁₄O₅, C₁₀H₁₄O₆, C₁₀H₁₄O₇, C₁₀H₁₆O₅ bzw. C₁₀H₁₆O₆. Alle Säuren sind zweibasisch und enthalten eine oder zwei Doppelbindungen sowie eine oder zwei Hydroxyl-Gruppen.

Vier von diesen Säuren, die Senecin-, α-Longinecin-, β-Longinecin- und die Riddellinsäure leiten sich von vier verschiedenen aus *Senecio longilobus* isolierten Alkaloiden ab⁵¹⁾. Da sich die Säuren lediglich durch das Verhältnis von Doppelbindungen zu Hydroxyl-Gruppen voneinander unterscheiden, haben wir angenommen, daß sie sich alle vom gleichen Grundgerüst ableiten. Die nachfolgenden Versuche haben diese Annahme bestätigt.



Die Retronecinsäure (XLVI), die zwei Hydroxyl-Gruppen und eine Doppelbindung enthält, wurde von Warren und Mitarbeiter⁵²⁾ untersucht. Sie haben Retronecinsäure (XLVI) der Oxydation mit Bleitetraacetat unterworfen. Die dabei erhaltene ungesättigte zweibasische Säure wurde hydriert und das erhaltene Dihydro-Derivat durch Vergleich des Imids mit einem authentischen Präparat als α-Methyl-α'-äthylglutarsäure identifiziert. Die Säure XLVI lieferte durch Ozon-Abbau und anschließende Umsetzung mit Bleitetraacetat Methylbernsteinsäure.

Warren und Mitarbeiter^{34b, 52)} haben auch darauf hingewiesen, daß Isatinecinsäure (XLVII) ein geometrisches Isomeres der Retronecinsäure (XLVI) ist. Die Isatinecinsäure bildet leicht ein Lacton, das mit Retronecinsäure-lacton identisch ist. Durch Hydrolyse des Lactons erhält man in jedem Fall Retronecinsäure. Es ließ sich kein Weg für eine direkte Überführung von Isatinecinsäure in Retronecinsäure finden. Auf Grund von Schmelzpunkten,

⁵⁰⁾ R. Adams, B. L. Van Duuren u. B. H. Braun, ebenda 74, 5608 [1952].

⁵¹⁾ R. Adams u. T. R. Govindachari, ebenda 71, 1956 [1949].

⁵²⁾ S. M. H. Christie, M. Kropman, L. Novellie u. F. L. Warren, J. Chem. Soc. [London] 1949, 1703.

⁴⁷⁾ R. Adams, E. F. Rogers u. R. S. Long, ebenda 61, 2822 [1939].

⁴⁸⁾ R. Adams u. R. S. Long, ebenda 62, 2289 [1940].

⁴⁹⁾ R. Adams u. T. R. Govindachari, ebenda 72, 158 [1950]. a) R. Adams u. F. B. Hauserman, ebenda 74, 694 [1952].

[illegible]
$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2\text{OH} \\
 | \quad | \\
 \text{HOOC}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}-\text{COOH} \quad \rightleftharpoons \quad \text{Lacton} \\
 || \quad | \\
 \text{H}-\text{C}-\text{CH}_3 \quad \text{OH} \\
 \text{XLVI}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2\text{OH} \\
 | \quad | \\
 \text{HOOC}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}-\text{COOH} \quad \uparrow \\
 || \quad | \\
 \text{CH}_3-\text{C}-\text{H} \quad \text{OH} \\
 \text{XLVII}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\
 | \quad | \\
 \text{HOOC}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}-\text{COOH} \quad \rightleftharpoons \quad \text{Lacton} \\
 || \quad | \\
 \text{H}-\text{C}-\text{CH}_3 \quad \text{OH} \\
 \text{XLIX}
 \end{array}$$

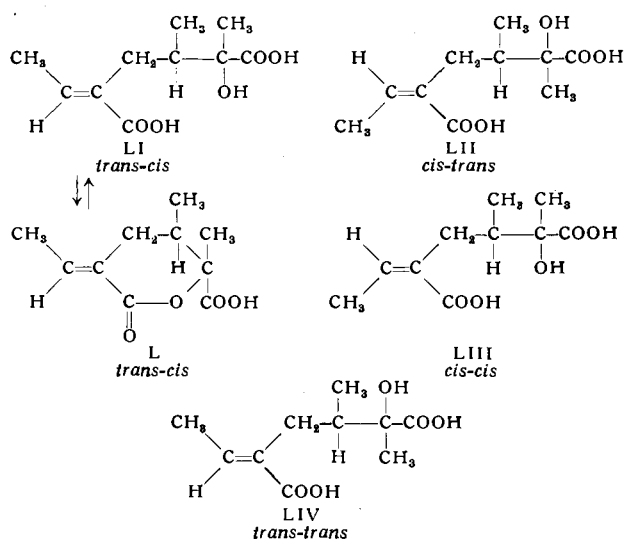
$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\
 | \quad | \\
 \text{HOOC}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}-\text{COOH} \quad \uparrow \\
 || \quad | \\
 \text{CH}_3-\text{C}-\text{H} \quad \text{OH} \\
 \text{XLVIII}
 \end{array}$$

⁵³⁾ M. Kropman u. F. L. Warren, ebenda 1949, 2852; ebenda 1950, 700.
⁵⁴⁾ R. Adams u. B. L. Van Duuren, J. Amer. Chem. Soc., im Druck.

Säuren	Formeln	Geom. Konfig.	max. (m μ)	ϵ -max.
Angelica	$\text{HOOC}-\text{C}-\text{CH}_3$ $\text{CH}_3-\text{C}-\text{H}$	cis	216	9,500
Tiglin	$\text{HOOC}-\text{C}-\text{CH}_3$ $\text{H}-\text{C}-\text{CH}_3$	trans	212	13,500
Senecin	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$	cis	215	6,200
Usaramoen-senecin	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$	cis	215	6,000
Integerri-necin	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$	trans	214	9,020
Integerri-necinsäure-lacton	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$	trans	222	12,000

Es wurde hierbei gefunden, daß die Senecin- und Usaramoensenecinsäure der Angelicasäure entsprechen, während die Integerrinecinsäure der Tiglinsäure entspricht. Daher müssen in Senecin- und Usaramoensenecinsäure die Methyl- und die Carboxyl-Gruppe an der Doppelbindung in cis-Stellung zueinander stehen, wohingegen sie in der Integerrinecinsäure trans-ständig angeordnet sind.

Die Tatsache, daß alle drei Säuren das gleiche Integerrinecinsäure-lacton (L) bilden, zeigt ganz deutlich, daß das asymmetrische, eine Methyl-Gruppe und ein Wasserstoffatom tragende β -C-Atom in all diesen Säuren und im Lacton die gleiche Konfiguration hat. Es ist weiterhin folgerichtig anzunehmen, daß die tertiäre Hydroxyl-Gruppe am asymmetrischen α -C-Atom der Integerrinecinsäure (LI) in cis-Stellung zur Carboxyl-Gruppe steht, mit der sie das Lacton bildet, da diese Säure auch wieder durch Hydrolyse des Lactons zurückgebildet wird. Senecinsäure (LII) und Usaramoensenecinsäure (LIII), die an der Doppelbindung die gleiche Konfiguration haben, können sich also nur in der Anordnung von Methyl- und Hydroxyl-Gruppe am α -C-Atom unterscheiden.



⁵⁵⁾ A. V. Danilova u. R. A. Konovalova, Doklady Akad. Nauk, S. S. S. R. 73, 315 [1950].

sich von den drei anderen im Schmelzpunkt, sie liefert aber das gleiche Lacton. Leider ist in der Literatur die spezifische Drehung dieser Verbindung nicht angegeben. Diese Säure dürfte das der Integerrinecinsäure entsprechende geometrische trans-Isomere sein; von der letztgenannten Säure müßte sie sich außerdem dadurch unterscheiden, daß die Hydroxyl-Gruppe am α -C-Atom trans-ständig zur Carboxyl-Gruppe angeordnet ist, mit der Lacton-Bildung eintritt.

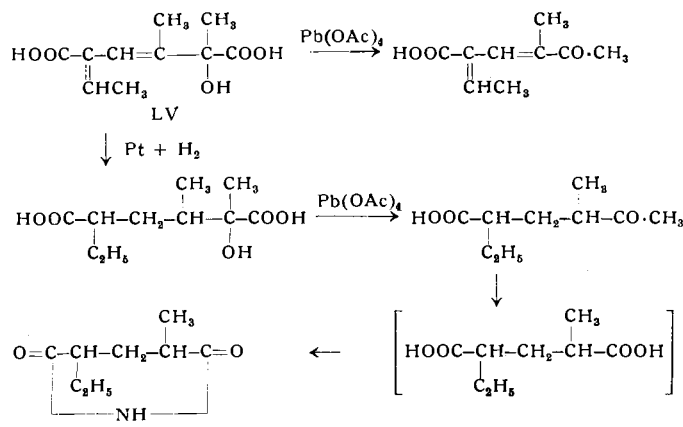
Danilova und Kononova⁵⁵⁾ erhielten durch Verseifung des gleichen Alkaloids Platyphyllin, das Platynecinsäure ergab, in äthanolischer Lösung Senecinsäure. Dies ist ein Hinweis darauf, daß die Konfiguration der erhaltenen Säure von der Art der Hydrolyse abhängig ist. Die gleichen Beobachtungen sind auch bei der Hydrolyse der oben besprochenen Alkaloide Retrorsin und Isatidin gemacht worden.

Es läßt sich hieraus entnehmen, daß die erhaltene Säure nicht in der Form im Alkaloid vorliegen muß, in der sie isoliert wurde, und daß nicht nur die cis-Formen der Säuren in den Alkaloiden vorkommen, wie Warren und Mitarbeiter^{52, 53)} angenommen haben. Dies wird durch die spektroskopischen Daten der Alkaloide bestätigt. Die UR-Absorptionsspektren des Integerrimins und Usaramoensins sind fast identisch, sie zeigen aber merkbliche Unterschiede gegenüber dem Spektrum des Senecionins. Aus den UV-Spektren läßt sich folgern, daß die an der Doppelbindung befindlichen Gruppen im sauren Spaltstück der Alkaloide beim Integerrimin und Usaramoensin trans-ständig, dagegen im Senecionin cis-ständig angeordnet sind. Dies bedeutet wiederum, daß sich die Alkaloide Integerrimin und Usaramoensin nur in der Konfiguration am α -C-Atom unterscheiden.

Alkaloide	Geom. Konfig.	λ_{\max} (m μ)	ϵ_{\max}
Angelicasäure	cis	216	9,500
Tiglinsäure	trans	212	13,500
Integerrimin	trans	212	10,900
Usaramoensin	trans	203	12,700
Senecionin	cis	215	2,400

Tabelle 2

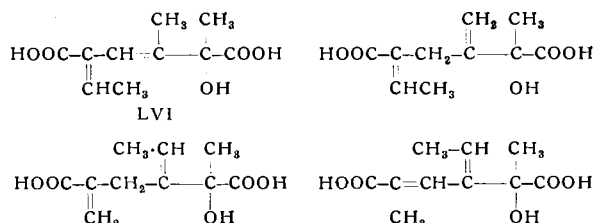
α -Longinecinsäure, $C_{10}H_{14}O_5$ (LV), hat zwei Doppelbindungen und eine Hydroxyl-Gruppe⁵⁶⁾. Durch oxydativen Abbau und anschließende Reduktion entstand aus ihr α -Methyl- α' -äthylglutarsäure⁵⁷⁾. Es ist bezeichnend, daß das bei der Oxydation mit Bleitetraacetat entstandene Methylketon optisch inaktiv ist, d. h. es ist jede Asymmetrie in der Molekel verschwunden. Die Konstitution der Tetrahydro- α -longinecinsäure wurde durch diese Umsetzung eindeutig festgelegt.



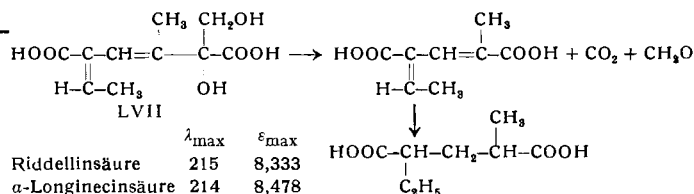
⁵⁶⁾ R. Adams u. T. R. Govindachari, J. Amer. Chem. Soc. 71, 1180 [1949].

⁵⁷⁾ R. Adams, T. R. Govindachari, J. H. Looker u. J. D. Edwards, ebenda 74, 700 [1952].

Als nächstes mußte die Lage der Doppelbindungen ermittelt werden. Bei der Ozonisation konnte nur Acetaldehyd und kein Formaldehyd erhalten werden. Es waren drei C-Methyl-Gruppen in der Molekel; das UR-Spektrum zeigte die Abwesenheit von endständigen Methylgruppen an. Das UV-Absorptionsspektrum deutete auf das Vorliegen einer α,β -ungesättigten Säure und schloß gleichzeitig die Anwesenheit eines zur Carboxyl-Gruppe konjugierten 1,3-Dien-Systems, wie es in der Sorbinsäure vorliegt, aus. Von den vier möglichen Strukturformeln steht nur die Formel LVI im Einklang mit all diesen Ergebnissen.



Die Riddellinsäure, $C_{10}H_{14}O_6$ (LVII), enthält zwei Doppelbindungen und zwei Hydroxyl-Gruppen⁵⁸⁾. Sowohl das Alkaloid als auch die Säure geben Sulfid-Derivate, ein Hinweis auf das Vorliegen eines Glykols, das auch durch Criegee-Spaltung nachgewiesen wurde⁵⁹⁾. Die Oxydation der Riddellinsäure mit 2 Mol Bleitetraacetat in wäßriger Lösung lieferte 1 Mol Kohlendioxyd, 1 Mol Formaldehyd und eine kristalline, optisch inaktive, zweibasische Säure der Summenformel $C_8H_{10}O_4$. Diese neue Säure nahm in einer stereospezifischen Reaktion leicht 2 Mol Wasserstoff auf und lieferte das sterisch reine, niedriger schmelzende Stereoisomere der α -Methyl- α' -äthylglutarsäure, das sich mit einem authentischen Präparat identisch erwies.



Aus der Identität der Absorptionsmaxima im UV-Absorptionsspektrum von Riddellin- und α -Longinecinsäure und der großen Ähnlichkeit der UR-Absorptionsspektren ihrer Dimethylester kann mit Sicherheit geschlossen werden, daß die Doppelbindungen in beiden Verbindungen ähnlich angeordnet sind.

Konstitution und Eigenschaften der Alkaloide

Es sollen nun die Eigenschaften der Alkaloide besprochen werden. Die Gesamtalkaloide, besonders die aus einigen *Senecio*-Arten, sind Gemische, die einer Auftrennung in einzelne Komponenten durch Kristallisation großen Widerstand entgegensetzen. Die Gesamtalkaloide von *Senecio longilobus* wurden deshalb sorgfältig chromatographisch untersucht⁵⁶⁾, desgleichen diejenigen einiger anderer Arten⁵¹⁾. Es gelang so, vier reine Alkaloide abzutrennen, die alle Retronecin als basischen Anteil enthielten und sich nur in der sauren Komponente unterschieden.

Diese Trennung wurde dadurch erschwert, daß sich keine der bekannten Methoden zur Bestimmung der Zonen von farblosen Substanzen anwenden ließ. Wir haben die Gesamtalkaloide auf die Säule gebracht und dann durch portionsweise Zugabe von Chloroform eluiert. Die Fraktionen wurden getrennt aufgefangen und jeweils die optische

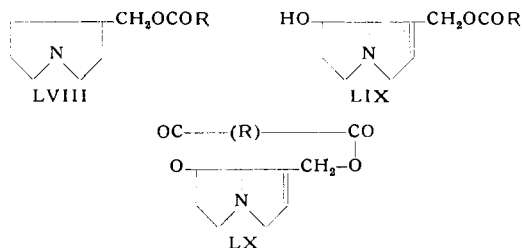
⁵⁸⁾ R. Adams, K. E. Hamlin, G. F. Jelinek u. R. F. Philips, ebenda 64, 2760 [1942].

⁵⁹⁾ R. Adams u. B. L. Van Duuren, ebenda, im Druck.

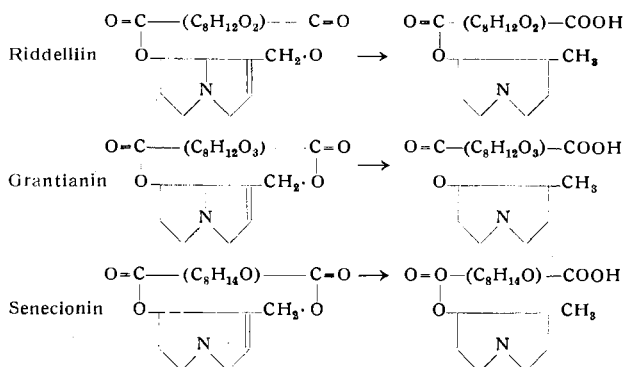
Drehung bestimmt. Hierbei wurde beobachtet, daß die Drehung in den einzelnen Fraktionen bis zu einem Maximum anstieg und dann jedesmal wieder auf Null abfiel. Das so gewonnene Eluat enthielt die beiden Alkaloide, in denen die saure Komponente nur eine Hydroxyl-Gruppe besaß. Die Extraktion der an der Säule adsorbierten Substanz lieferte dann die beiden anderen Alkaloide, deren saurer Bestandteil zwei Hydroxyl-Gruppen trug. Die weitere Auftrennung dieser beiden Substanzpaare in die reinen Verbindungen war sehr viel schwieriger und erforderte noch verschiedene Adsorptionen und fraktionierte Elutionen.

Diese Ergebnisse zeigen, welche große Sorgfalt man bei der Untersuchung dieser Alkaloide aufwenden muß, um mit Sicherheit reine Substanzen zu bekommen. Es ist wahrscheinlich, daß mehrere dieser Alkaloide, die in der Literatur als reine Verbindungen beschrieben sind, sich in Wirklichkeit aus einem oder aus mehreren Alkaloiden zusammensetzen. Die Identität von reinem Isatidin und von β -Longilobin⁶⁰) sowie von α -Longilobin und Seneciphyllin ist bewiesen worden⁶¹). Weiterhin besteht Gewißheit, daß bei gleichen Pflanzen die jeweiligen Mengen der einzelnen Alkaloide und auch die Beschaffenheit der Alkaloide von der Zeit der Ernte und von dem Klima abhängen, in dem die Pflanzen gewachsen sind.

Alle Alkaloide dieser Gruppe sind Ester. Diejenigen Alkaloide, die bei der Hydrolyse einbasische Säuren und Pyrrolizidine mit nur einer Hydroxyl-Gruppe liefern, können offensichtlich nur die eine Struktur LVIII haben. In den Alkaloiden, die sich aus einer einbasischen Säure und einem Pyrrolizidin mit zwei Hydroxyl-Gruppen zusammensetzen, ist die primäre Hydroxyl-Gruppe verestert (LIX), da sich diese Alkaloide zu einem Necin und zu einer Necinsäure hydrierend spalten lassen. Der interessanteste Typ liegt in der großen Gruppe von Senecio-Alkaloiden vor, die sich aus einer Molekel eines zwei Hydroxyl-Gruppen tragenden Pyrrolizidins und einer zweibasischen Säure aufbauen (LX).



Diese Alkaloide stellen eine Gruppe von natürlich vorkommenden Verbindungen mit 12- oder 13-gliedrigen Ringen dar. Wir konnten derartige große Ringe durch hydrierende Spaltung der Alkaloide nachweisen; es entstehen

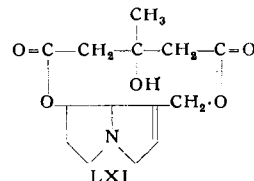


⁶⁰) F. L. Warren, M. Kropmann, R. Adams, T. R. Govindachari u. J. H. Looker, ebenda 72, 1421 [1950].

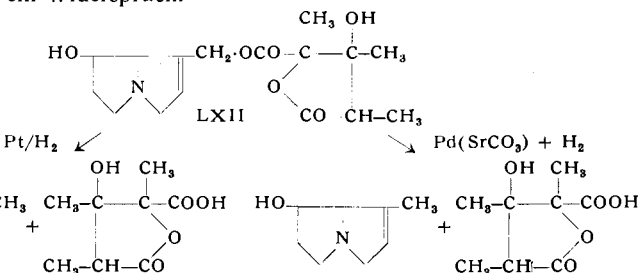
⁶¹) R. Adams u. J. H. Looker, ebenda 73, 134 [1951].

hierbei Verbindungen, die alle Eigenschaften von Aminosäuren besitzen^{58, 59, 62, 63}). Wie an den Modellen gezeigt wurde, begünstigt die gewinkelte Anordnung der Ringe im Pyrrolizidin-Kern die Bildung von Ringen etwa dieser Größe (vgl. obige Formeln).

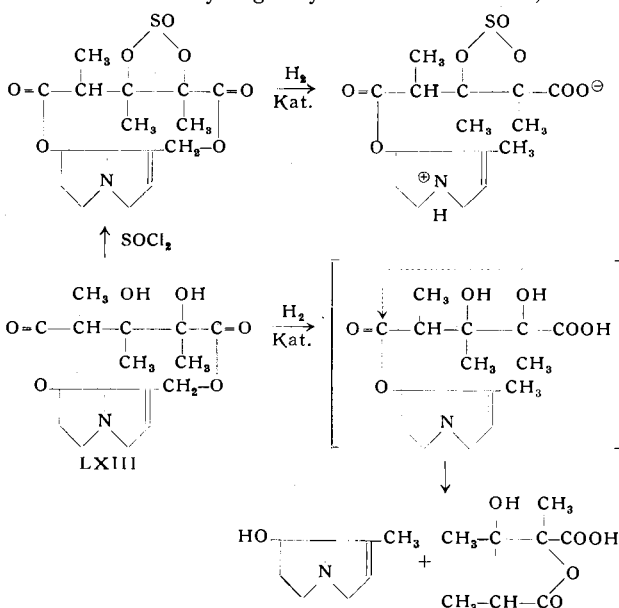
Die Konstitution des Dicrotalins⁴⁴) wird durch Formel LXI wiedergegeben. Da die zweibasische Säure hier symmetrisch ist, kann über die Struktur dieser Verbindung kein Zweifel bestehen.



Das Monocrotalin nimmt bei der Hydrierung mit Platin 2 Mol Wasserstoff auf und liefert Monocrotalinsäure sowie Retronecanol³); mit Palladium auf Strontiumcarbonat wird dagegen nur 1 Mol Wasserstoff aufgenommen, und es entsteht Monocrotalinsäure und Desoxy-retro-necin⁶⁴). Auf Grund dieser Versuche sollte dem Alkaloid die Konstitution XLII zukommen. Es bestand jedoch noch ein Widerspruch.



Das UR-Spektrum des Monocrotalins zeigte nicht die für Monocrotalinsäure und ihre Derivate charakteristische Absorption des 5-gliedrigen Lacton-Rings, sondern lediglich Ester-Banden. Es wurde daraus geschlossen, daß die Monocrotalinsäure in Analogie zum Dicrotalinsäure und zu den Senecio-Alkaloiden im Alkaloid als Dicarbonsäureester (LXIII) vorliegt. Die Bestätigung dieser Annahme wurde durch Umsetzung des Monocrotalins mit Thionylchlorid zum Schwefligsäureester bewiesen⁶⁴). Diese Verbindung lieferte bei der Hydrogenolyse eine Aminosäure, die an



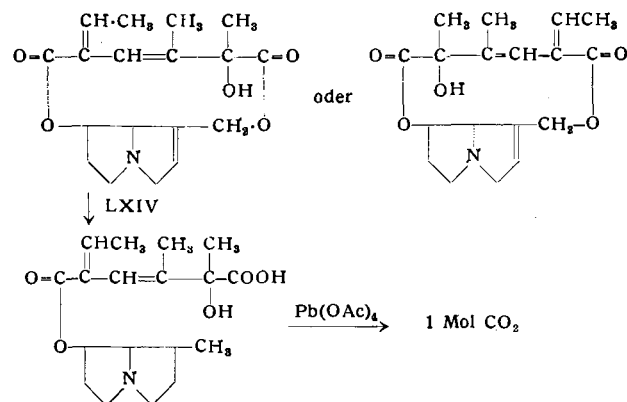
⁶²) R. Adams, M. Carmack u. E. F. Rogers, ebenda 64, 571 [1942].

⁶³) R. Adams u. T. R. Govindachari, ebenda 71, 1953 [1949].

⁶⁴) R. Adams, P. R. Shafer u. B. H. Braun, ebenda 74, 5612 [1952].

der sekundären Hydroxyl-Gruppe noch die Ester-Gruppierung enthält. Die Bildung der Monocrotalinsäure bei der Hydrierung des Monocrotalins läßt sich erklären, wenn man annimmt, daß zuerst eine hydrierende Spaltung eintritt und dann sofort eine Umesterung folgt.

Die *Senecio*-Alkaloide aus den *Necinen* *Retronecin*, *Platynecin* oder deren Stereoisomeren und den Säuren *Senecine*-, *Integerrinecin*-, *Usaramoensinecin*-, *Retronecin*-, *Isatinecin*-, α -*Longinecin*- sowie *Riddellinsäure* können in ähnlicher Weise formuliert werden. Die Konstitution des *Riddelliins* wird durch Formel LXIV wiedergegeben. Der



Nachweis, welche der beiden Carboxyl-Gruppen der unsymmetrischen zweibasischen Säure mit der primären, und welche mit der sekundären Hydroxyl-Gruppe verestert ist, wurde nur beim *Isatidin*⁶⁵⁾ und beim *Riddelliin*⁶⁹⁾ er-

⁶⁵⁾ E. C. Leisegang u. F. L. Warren, J. Chem. Soc. [London] 1960, 702.

bracht. Z. B., bei der Oxydation des Hydrogenolyseprodukts von *Riddelliin*, des *Dihydorriddelliins*, mit *Bleite*-traacetat entsteht *Kohlendioxyd*; ein Hinweis, daß die der tertiären Hydroxyl-Gruppe benachbarte Carboxyl-Gruppe mit der primären Hydroxyl-Gruppe des *Necins* verestert ist. Außerdem zeigt das UR-Spektrum des *Dihydorriddelliins* eine für α,β -ungesättigte Carbonsäureester charakteristische Bande, die beim Vorliegen einer anderen Struktur nicht vorhanden sein dürfte.

Es ist wahrscheinlich, daß all diese Alkaloide ähnlich gebaut sind, aber diese Annahme bedarf noch der experimentellen Bestätigung.

Zusammenfassung

Um kurz zusammenzufassen; es sind Methoden angegeben worden, die gestatten,

- 1.) die eng verwandten Alkaloide dieser Klasse zu isolieren und voneinander zu trennen;
- 2.) sie zu den *Necinen* und zu den *Necinsäuren* abzubauen;
- 3.) die Konstitutionen und in einem begrenzten Umfang auch die absoluten Konfigurationen der *Necine* zu bestimmen;
- 4.) die Konstitutionen der *Necinsäuren* festzulegen und zum Teil ihre sterische Konfiguration zu beweisen;
- 5.) die Konstitution der Alkaloide aufzuklären.

Man besitzt nun hinreichende Grundkenntnisse über diese Verbindungen, so daß die Konstitutionsaufklärung vieler Alkaloide, die früher isoliert wurden, und vieler, die in der Zukunft noch isoliert werden, keine allzu schwierige Aufgabe sein wird.

Eingeg. am 18. Juli 1953 [A 515]

Über Zwitterionen, die nur aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff aufgebaut sind

Von Prof. Dr. RICHARD KUHN und Dr. HELMUTH KAINER

Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie

Sauerstoff-freie Zwitterionen sind erhältlich, wenn z. B. in quartäre Ammoniumbasen hinreichend saure NH-Gruppen eingebaut werden. Als geeignet erwies sich das *Tetrazol*. Das einfachste Zwitterion der hier behandelten Art ist das 5-Diazotetrazol, CN_4 , welches keinen Wasserstoff mehr enthält. Für das „Nitron“ werden die Zwitterion-Formen, die A. Schönberg vorschlug, im Zusammenhang mit den Säure- und Basen-dissoziationskonstanten sowie mit den Absorptionsspektren erörtert.

In den bisher bekannten Zwitterionen wird die positive Ladung von Ammonium-, Sulfonium-, Phosphonium-Ionen u. a. getragen, während die negative Ladung meist an Sauerstoff-Atomen lokalisiert ist, die sich durch Abgabe eines Protons von Sulfosäure-Gruppen, Phosphorsäure-Resten, sauren phenolischen oder enolischen Hydroxylen usw. ableiten. Nach den für die Bildung von Zwitterionen entwickelten theoretischen Vorstellungen¹⁾ sollten solche auch auftreten, wenn hinlänglich saure NH-Gruppen z. B. in der Molekel einer quartären Ammoniumbase vorkommen, so daß das Produkt aus der Wasserstoffionen-Konzentration $[\text{H}^+]$, welche die NH-Gruppe liefert, und der Hydroxylionen-Konzentration $[\text{OH}^-]$, die von der quartären Base stammt, das Ionenprodukt des Wassers $[\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-] = 10^{-14}$ überschreitet, wobei sich undissoziiertes H_2O bilden muß.

¹⁾ Vgl. R. Kuhn: Physical Properties and Chemical Reactions of Zwitterions, The Peter C. Reilly Lectures in Chemistry, Vol. IV, 15 [1950].

Tetrazol-Derivate

Eine Sauerstoff-freie organische Säure, deren Dissoziationskonstante derjenigen der Essigsäure gleichkommt, liegt im *Tetrazol* CH_2N_4 vor, $k = 1,54 \cdot 10^{-5}$ ($t = 25^\circ\text{C}$)²⁾. Es war somit zu erwarten, daß quartäre Basen bei Einführung eines sauren Tetrazol-Ringes in die Molekel innere Salze, d. h. Betaine bilden würden, die in den einfachsten Fällen nur aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff aufgebaut sein sollten.

Um diese Überlegung zu prüfen, haben wir das Benzaldehyd-tetrazolyl-5-hydrazon mit diazotiertem Anilin zum roten N-5-Tetrazolyl-C, N'-diphenyl-formazan (I, Fp 143°C) umgesetzt, das sich durch Einwirkung von N-Bromsuccinimid³⁾ unter Verlust von 2 H-Atomen in das farblose C, N-Diphenyl-N'-5-tetrazolyl-tetrazolium-

²⁾ E. Oliveri-Mandalà, Gazz. chim. ital. 44 11, 175 [1914]; 45 1, 303 [1915].

³⁾ R. Kuhn u. W. Münzing, Chem. Ber. 86, im Druck [1953].