

säure wurde mit 0,01N Natronlauge (Indikator Thymolblau) zurücktitriert. Berechnung der Konstanten wie oben angegeben.

Als Beispiel sei die Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten des Oximtosylates **1** mit 1 Moläquivalent Natriumäthylat angeführt (Tab. 3).

2. Als Reaktionsgefäß für die *konduktometrischen Messungen* dienen zylindrische Kolben mit 30 ml Inhalt, die mit die Elektroden tragenden Schliffzapfen verschlossen werden konnten. Die Elektroden besaßen zwei ca. 60 mm<sup>2</sup> grosse Platinplatten in einem Abstand von ca. 6 mm. Die Zunahme der Leitfähigkeit wurde von einem PHILIPS-Konduktometer Modell «PR 9 501» als Stromstärkeänderung registriert und über einen Widerstand von 10<sup>3</sup> Ω als Spannungsänderung auf einen PHILIPS-Schreiber Modell «PR 4 069 M/00» übertragen. Die Linearität des Konduktometers im Arbeitsbereich wurde kontrolliert.

Es wurden jeweils 10<sup>-3</sup>M Lösungen des Oximtosylates **1** in 100proz. Äthanol mit einem Moläquivalent Triäthylamin eingesetzt.

Die Auswertung der Messungen erfolgte nach ROSEVEARE [7]. Auf Grund der erhaltenen Kurven wurden nach Gleichung (5) vier Konstanten bestimmt und die RG-Konstante als algebraisches

$$k = \frac{1}{\tau} \ln \frac{v_2 - v_1}{v_3 - v_2}, \quad \tau = t_3 - t_2 = t_2 - t_1 \quad (5)$$

Mittel berechnet. Die Abweichung mehrerer Versuche vom Mittelwert betrug im Durchschnitt 1,5%, wobei  $v_1$ ,  $v_2$  und  $v_3$  die Leitfähigkeit zur Zeit  $t_1$ ,  $t_2$  und  $t_3$  bedeutet.  $\tau$  betrug jeweils eine Halbwertszeit.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. EISELE, C. A. GROB, E. RENK & H. VON TSCHAMMER, *Helv.* **57**, 816 (1968).  
 [2] W. C. YOUNG & L. J. ANDREWS, *J. Amer. chem. Soc.* **66**, 421 (1944).  
 [3] C. A. GROB, H. P. FISCHER, W. RAUDENBUSCH & J. ZERGENYI, *Helv.* **47**, 1003 (1964).  
 [4] P. G. GASSMANN, J. L. LUMB & F. V. ZALAR, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 946 (1967).  
 [5] M. COHEN & H. C. UREY, *J. Amer. chem. Soc.* **60**, 679 (1938).  
 [6] M. L. BENDER, *Chem. Reviews* **60**, 53 (1960).  
 [7] W. E. ROSEVEARE, *J. Amer. chem. Soc.* **53**, 1651 (1931).

## 121. Die Pyrrolizidin-Alkaloide aus *Senecio alpinus* (L.) SCOP., *S. subalpinus* KOCH und *S. incanus* L. subsp. *carniolicus* (WILLD.) BR.-BL.

Pyrrolizidin-Alkaloide, 13. Mitteilung<sup>1)</sup>

von A. KLÁSEK, T. REICHSTEIN und F. ŠANTAVÝ

Chemisches Institut der Medizinischen Fakultät, Palacký Universität, Olomouc,  
 Tschechoslowakei, und Institut für Organische Chemie der Universität, Basel

(10. V. 68)

*Summary.* – *Senecio alpinus* (L.) SCOP. is very rich in alkaloids. The dried overground parts gave 0,45% crude alkaloid mixture. The main component is seneciphylline (**1**); small amounts of crystalline jacozone (**4**) could also be isolated. – *Senecio subalpinus* KOCH gave 0,368% of crude alkaloid mixture. In contrast to former results only 0,1% of this was present in the form of N-oxides. The bulk was a ca. 1:1 mixture of seneciphylline with senecionine (**3**). – *Senecio incanus* L. subsp. *carniolicus* (WILLD.) BR.-BL. gave 0,40% of crude alkaloid mixture; from this some pure seneciphylline could be isolated. – In all three plants the presence of integerrimine (**2**) and other non-identified alkaloids could be established by thin layer chromatography.

<sup>1)</sup> 12. Mitt.: A. KLÁSEK *et al.* [1].

**1. Programm.** – Im Rahmen einer systematischen Untersuchung über das Vorkommen von Pyrrolizidin-Alkaloiden [1] haben wir die drei im Titel genannten Arten der Gattung *Senecio* (*Asteraceae*) analysiert. Von diesen war *S. subalpinus* KOCH bereits früher [2] untersucht worden. Die jetzige Analyse gab merklich abweichende Werte, was auf zeitliche Schwankungen deutet. Pflanzen der Gattung *Senecio* können, wo sie verbreitet sind, bei Menschen und Tieren chronische Lebernekrose hervorrufen [3] [4] [5], wofür in erster Linie die darin enthaltenen Pyrrolizidin-Alkaloide verantwortlich sind.

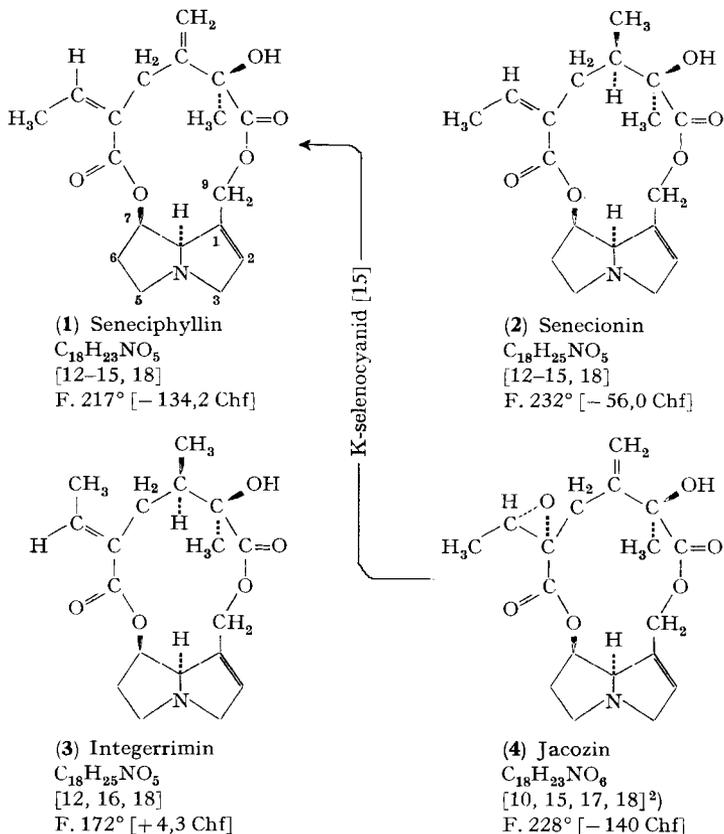
**2. Beschaffung des Ausgangsmaterials.** – *Senecio alpinus* (L.) SCOP. 10 kg oberirdische Teile (Stengel, Blätter und Blüten) wurden von dem einen von uns (T.R.) am 7. Sept. 1966 westl. von Trübsee ob Engelberg (Schweiz) bei 1650–1700 m gesammelt, wo die Pflanze über Kalk sehr reichlich auf Weiden wächst. Das Material wurde am folgenden Tag in Basel bei 60–70° getrocknet (2,60 kg). 3 zugehörige Herbarmuster mit Blüten wurden im Chemischen Institut Olomouc deponiert.

*Senecio subalpinus* KOCH. Die oberirdischen Teile wurden zur Blütezeit von Herrn Dr. J. STARÝ im September 1966 bei ca. 1400 m unter dem Sattel Osobitá (Roháče, Hohe Tatra, Tschechoslowakei) gesammelt und lieferten 225 g trockene Droge.

*Senecio incanus* L. *subsp. carniolicus* (WILLD.) BR.-BL. Die oberirdischen Teile wurden zur Blütezeit von Herrn Dr. J. STARÝ im Sept. 1966 bei ca. 2000 m bei Tri kopy in Roháče (Hohe Tatra, Tschechoslowakei) gesammelt und lieferten 110 g trockene Droge.

**3. Isolierung der rohen Alkaloide und ihre Trennung.** – Zur Gewinnung der rohen Alkaloide wurde das gepulverte Pflanzenmaterial mit Methanol extrahiert. Der Extrakt wurde in zitronensaurer wässriger Lösung mit Petroläther und Äther ausgeschüttelt. Nach Zusatz von  $\text{NH}_3$  wurden die Basen mit Chloroform ausgeschüttelt und falls nötig durch Wiederholung dieser Operationen gereinigt. Die stärker polaren N-Oxide verbleiben dabei in der wässrigen Phase; sie wurden nach Zusatz von Säure mit Zn-Staub reduziert und die dabei entstehenden Basen nach Zusatz von  $\text{NH}_3$  wieder mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Methode (vgl. Exper. Teil) ist eine Modifikation des Verfahrens von KOEKEMOER & WARREN [6]. Aus den so gewonnenen Basen wurden die krist. Alkaloide entweder durch direkte Kristallisation oder nach Verteilungschromatographie (*n*-Butanol gesättigt mit 5-proz. wässriger Essigsäure an Cellulose [7]) erhalten.

**4. Resultate.** – 4.1. *Senecio alpinus*. Das trockene Material lieferte 0,45% Rohalkaloide, davon 0,173% aus N-Oxiden. Direkte Kristallisation lieferte reines Seneciophyllin (1), eine zusätzliche Menge konnte aus den Mutterlaugen nach weiterer Reinigung und nach Verteilungschromatographie gewonnen werden. Die totale Ausbeute an diesem weit verbreiteten und biologisch stark wirksamen [8] [9] Alkaloid betrug 0,254%. Wir schätzen, dass der wirkliche Gehalt ca. 0,35% betrug (bzw. 0,09% der frischen Pflanzen). Bei der Chromatographie wurde noch eine kleine Menge (0,0003%) Jacozin (4) isoliert, das bisher nur aus *Senecio jacobaea* L. erhalten worden war [10]. Die Identität ist durch direkten Vergleich mit authentischem Material (Smp., Misch-Smp., DC, IR.-Spektrum Fig. 1 und Massenspektrum Fig. 2) sichergestellt worden. – In den Mutterlaugen der zwei genannten Alkaloide konnten durch Dünnschichtchromatographie (DC) 7 weitere Stoffe mit  $\text{hR}_F = 46, 42, 32, 30, 25, 22$  u. 16 nachgewiesen



werden, die mit DRAGENDORFF-Reagens Färbungen gaben. Von diesen zeigte einer ( $hR_F = 42$ ) gleiche Laufstrecke wie Integerrimin (3), das erstmals von MANSKE [11] aus *Senecio integerrimus* NUTT. isoliert worden war.

4.2. *Senecio subalpinus* KOCH. Aus dieser Pflanze hatten wir früher [2] total 0,25% Rohalkaloide isoliert, die Hauptmenge davon (0,18%) aus N-Oxiden. Die tertiären Basen lieferten damals ein Mischkristallisat, das aus Seneciphyllin (1) und Senecionin (2) im Verhältnis von ca. 1:4 bestand. – Jetzt erhielten wir total 0,368% rohe Alkaloide, davon nur 0,1% aus N-Oxiden. Dies ist ein weiterer Hinweis, dass das Verhältnis der tertiären Basen zu den N-Oxiden veränderlich sein kann [19]. Aus dem rohen Gemisch der tertiären Basen wurde auch jetzt wieder ein Mischkristallisat von 1 und 2 erhalten. Es zeigte Smp.  $218\text{--}221^\circ$  und  $[\alpha]_D^{24} = -95^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,212$  in Chf.). Auf Grund der Drehung war hier das Verhältnis von 1 und 2 aber ca. 1:1. Auch das IR.-Spektrum dieses Präparates zeigte, dass ein Gemisch dieser zwei Alkaloide vorlag. In den Mutterlaugen der Kristalle gelang es durch DC wieder Integerrimin (3) (früher [2]

<sup>2)</sup> Eine genaue Formel für Jacozin (4) konnten wir nirgends finden. CULVENOR [15] gibt jedoch eine Teilformel, in der lediglich die Konfiguration am C-Atom, das die HO-Gruppe trägt, unbestimmt ist. Da er Jacozin reductiv in Seneciphyllin (1) überführen konnte [15] und die Struktur des letzteren völlig gesichert ist [18], muss Jacozin Formel 4 besitzen.

nicht identifiziert) nachzuweisen, ferner drei nicht identifizierte DRAGENDORFF-positive Stoffe mit den  $hR_F$ -Werten 82, 46 und 18.

4.3. *Senecio incanus* L. subsp. *carniolicus* (WILLD.) BR.-BL. Das Trockenmaterial dieser ausgesprochenen Hochgebirgspflanze lieferte 0,40% Rohalkaloide, davon 0,18% aus N-Oxiden. Nach Vorreinigung und Verteilungschromatographie konnte eine kleine Menge reines Seneciphyllin (1) isoliert werden. In den Mutterlaugen liess sich durch DC wieder Integerrimin (3) ( $hR_F = 42$ , Violettfärbung mit Jodplateat) nach-

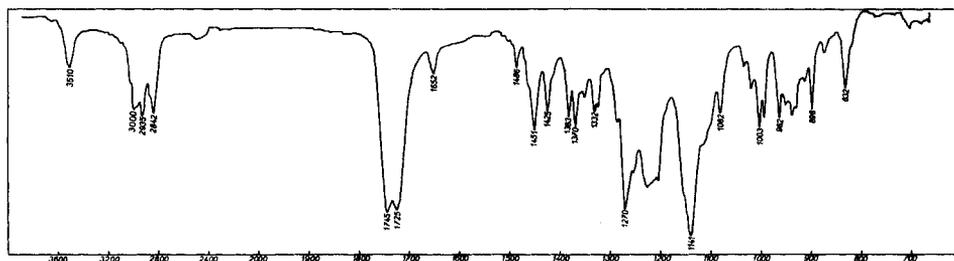


Fig. 1. IR-Spektrum von Jacozin (4), isoliert aus *Senecio alpinus*, enthielt noch ca. 12% Jacobin. In Chloroform<sup>3)</sup>

Authentisches Jacozin<sup>4)</sup> (enthielt ebenfalls eine Spur Jacobin) gab ein identisches Spektrum.

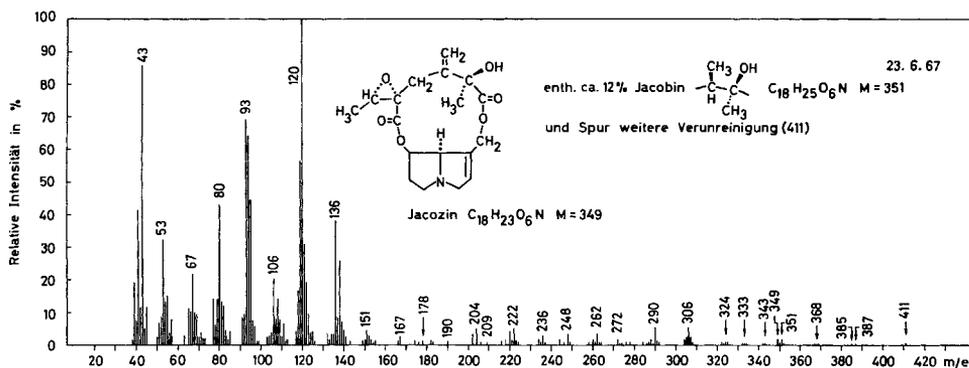


Fig. 2. Massenspektrum von Jacozin (4), Smp. 212–214°, isoliert aus *Senecio alpinus*, enth. ca. 12% Jacobin<sup>5)</sup>.

Die Vermessung der wichtigsten Spitzen ergab: Gef. 411,1994 ± 0,01 sehr schwach, C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>8</sub> Ber. 411,1893; Gef. (Jacobin) 351,1682 ± 0,009, C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub> Ber. 351,1682; Gef. (Jacozin) 349,1614 ± 0,009, C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> Ber. 349,1525. Bei der Verunreinigung (*m/e* 411) könnte es sich daher vielleicht um ein Produkt (Artefact?) der Anlagerung von Essigsäure an Jacobin handeln, das ev. bei der Chromatographie mit Essigsäure auf Zellulose entstanden sein könnte.

<sup>3)</sup> Aufgenommen von Herrn Dr. L. HRUBAN und Frl. S. HEGEROVÁ im chemischen Institut der Med. Fakultät der Polacký Universität, Olomouc, auf einem Intrascan (HILGER)-Spektrophotometer.

<sup>4)</sup> Wir danken Herrn Prof. C. C. J. CULVENOR, Melbourne, Australien, auch hier bestens für eine Probe des authentischen Materials.

<sup>5)</sup> Wir danken Herrn Prof. A. R. BATTERSBY, The ROBERT ROBINSON Laboratories, University of Liverpool, auch hier bestens für diese Aufnahme, sie erfolgte auf einem A.E.I. MS. 9 Spectrometer.

weisen sowie 8 weitere DRAGENDORFF-positive Stoffe ( $hR_F = 90, 82, 46, 35, 33, 32, 31$  und 20), die nicht identifiziert werden konnten.

5. Schlussfolgerungen. – Die erwähnten Resultate zeigen, dass die drei genannten *Senecio*-Arten recht ähnliche Alkaloide führen. Bei *Senecio alpinus* und *S. subalpinus* ist dies nicht verwunderlich, da diese zwei Arten nahe verwandt sind und nach BERGER & GAMS [20] zu derselben Sektion (*Reniformes*) gehören. *S. incanus subsp. carniolicus* gehört jedoch einer anderen Sektion (*Incani*) an.

Vom toxicologischen Standpunkt aus, verdient *S. alpinus* besonderes Interesse, denn es zeigt von allen europäischen *Senecio*-Arten, die bisher untersucht wurden mit 0,45% (der trockenen Pflanze bzw. ca. 0,117% der frischen) den höchsten Alkaloidgehalt auf. Einen Gehalt gleicher Grösse zeigten bisher Vertreter der Gattungen *Senecio* aus Südafrika, Australien und Canada [21].

Wir danken Herrn Dr. J. STARÝ, C. Sc., vom Forschungsinstitut für Naturstoffe in Prag, für das genannte Pflanzenmaterial, Herrn Dr. B. ŠULA, Museum des Kreises Olomouc, für die Kontrolle der botanischen Bestimmung, Herrn Prof. C. C. J. CULVENOR, Universität Melbourne, Australien für authentische Proben von Senecionin, Seneciphyllin und Jacozin, Herrn Dr. L. HRUBAN und Frl. S. HEGEROVÁ aus unserem Institut in Olomouc für die UV.- und IR.-Spektr.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° ca.  $\pm 2^\circ$ , darüber  $\pm 3^\circ$ . Zur Aufnahme von UV.-Spektr. diente ein UNICAM SP. 700 Spektrophotometer. Für die Dünnschichtchromatographie nach STAHL [22] diente Kieselgel G auf Glasplatten von 10 × 20 cm mit Fließmittel Benzol-Äthylacetat-Diäthylamin-(70:20:10). Zur Sichtbarmachung der Flecke diente DRAGENDORFF-Reagens [23] sowie Jodplateatlösung [24]. Die  $R_F$ -Werte wurden als  $hR_F$ -Werte angegeben für Front = 100.

*Gewinnung der rohen Alkaloide* (vgl. [6]). 1 kg getrocknetes Pflanzenmaterial wurde gepulvert, bei 20° erschöpfend mit Methanol (ca. 10 kg) perkoliert und das Perkolat im Vakuum bei 30° auf 300 ml eingengt. Das Konzentrat wurde mit 300 ml Wasser verdünnt, mit gesättigter Zitronensäurelösung auf pH = 4 gebracht und dreimal mit je 200 ml Petroläther, dann 5mal mit je 200 ml Äther ausgeschüttelt. (Liefert die Pe- und Ae-Extrakte, die hier nicht besprochen werden.) Die saure wässrige Phase wurde mit  $NH_3$  auf pH = 10,5 gebracht und 5mal mit je 300 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über  $Na_2SO_4$  getrockneten Auszüge lieferten beim Eindampfen im Vakuum das rohe Alkaloidgemisch.

Die verbleibende wässrige Phase wurde zur Reduktion der N-Oxide mit HCl bis zur kongosauren Reaktion sowie mit 30 g Zinkstaub versetzt und unter öfterem Durchschütteln 8 Tage bei 20° stehengelassen. Dann wurde filtriert, das Filtrat mit  $NH_3$  auf pH = 10,5 gebracht und 5mal mit Chloroform (je  $\frac{1}{3}$  des Wasservolumens) ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über  $Na_2SO_4$  getrockneten Auszüge lieferten beim Eindampfen die aus den N-Oxiden stammenden rohen Alkaloide.

*Reinigung der rohen Alkaloidgemische.* Das rohe Gemisch wurde durch Zusatz von gesättigter Zitronensäurelösung auf pH = 4 gebracht. Unlösliche Anteile wurden abfiltriert und das Filtrat mit Äther ausgeschüttelt (gibt neutralen Ae-Extr., hier nicht untersucht). Die saure wässrige Phase wurde wie oben mit  $NH_3$  auf pH = 10,5 gebracht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Waschen, Trocknen und Eindampfen gab das gereinigte Alkaloidgemisch.

*Chromatographie an Zellulosesäulen.* Eine Chromatographiesäule wurde zur Hälfte mit *n*-Butanol, das mit 5-proz. Essigsäure gesättigt war, gefüllt und bei offenem Hahn allmählich Zellulosepulver zugeschüttet. Nach Absetzen wurden die Schichten von je 1–2 cm jeweils leicht gepresst und mit demselben Lösungsmittel eluiert, bis die Schicht kompakt war. Das Alkaloidgemisch wurde in Chloroform gelöst, mit 10facher Menge Zellulosepulver gemischt, im Vakuum getrocknet und dann zuoberst auf die Säule gepresst, worauf sofort mit der Chromatographie begonnen wurde. Das ausfließende Eluat wurde mit DRAGENDORFF-Reagens (Tüpfelprobe auf Papier

sowie DC) geprüft. Die Fraktionen, die nach DC dieselben Stoffe enthielten, wurden vereinigt, im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit  $\text{NH}_3$  auf  $\text{pH} = 10,5$  gebracht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das so gewonnene Material diente zur Kristallisation.

*Senecio alpinus* (L.) Scop. 2,6 kg getrocknetes und gepulvertes Material lieferten 7,2 g (0,277%) rohe Alkaloide als bräunliche, teilweise krist. Masse. Aus den N-Oxiden wurden noch 4,5 g (0,173%) gleichen Materials gewonnen.

Die 7,2 g rohen tertiären Basen lieferten aus Chloroform, dann aus Äthylacetat-Methanol, 2,3 g reines *Seneciphyllin* (I) vom Smp. 217–218°,  $[\alpha]_D^{24} = -123^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,647$  in Chloroform). Misch-Smp. mit authentischem Material<sup>6)</sup> ohne Erniedrigung, auch die Laufstrecken im DC sowie die IR.-Spektren waren genau gleich. – Die aus N-Oxiden gewonnenen Basen (4,5 g) lieferten aus Äthylacetat noch 2,7 g reines Seneciphyllin.

Die Mutterlaugen beider Kristallisate zeigten nach DC gleiche Zusammensetzung. Sie wurden vereinigt (6,7 g), in Zitronensäurelösung gereinigt (siehe oben) und lieferten 3,0 g gereinigtes Material. Davon wurden 2,5 g an einer Zelloulose säule (40 × 650 mm) chromatographiert. Über das Ergebnis orientiert Tabelle 1.

Tabelle 1. *Chromatographie von 2,5 g Alkaloidgemisch aus Senecio alpinus*<sup>6)</sup>

Fr-Nr. je 10 ml	Roh- menge in mg	Flecke im DC, hR <sub>F</sub>	Isolierte Kristalle			
			Menge in mg	Smp.	$[\alpha]_D$ Chf	hR <sub>F</sub>
A	nicht gewogen	keine Alkaloide	–	–	–	–
1–15	7,8	keine Alkaloide	–	–	–	–
16–17	13,8	46, 43, 42	–	–	–	–
18–23	1005,0	46, 43, 42, 32, 22, 16	980,0	217–218°	– 118°	43
24–30	490,0	46, 43, 42, 35, 22, 16	430,0	216–218°	– 123°	43
31–35	90,6	82, 46, 43, 32, 25, 22	40,0	215–217°	– 112°	43, 35
36–42	170,8	46, 43, 42, 35, 25, 22	18,0	204–206°	– 91°	43, 35
43–63	1,2	82, 46, 43, 42, 30	–	–	–	–

Die Kristalle aus den Fr 18–30 mit hR<sub>F</sub> = 43 waren wieder reines Seneciphyllin (I).

Die Kristalle aus den Fr. 36–42 gaben nach Umkristallisieren aus Benzol 9 mg Präp. Nr. 1370 vom Smp. 212–214°,  $[\alpha]_D^{24} = -152^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,46$  in Chloroform) das zur Hauptsache aus Jacozin (4) bestand, aber noch ca. 12% Jacobin und Spuren anderer Verunreinigungen (vgl. Fig. 2) enthielt. Die Mischprobe mit authentischem Material<sup>4)</sup> gab keine Depression; auch die Laufstrecken im DC und die IR.-Spektren (vgl. Fig. 1) waren gleich. Für Jacozin aus *Senecio jacobea* [10] wird Smp. 228° und  $[\alpha]_D^{21} = -140^\circ$  in Chloroform angegeben. Das Protonenresonanz-Spektrum unseres Präparates in  $\text{CDCl}_3$ <sup>7)</sup> stimmte weitgehend mit dem von CULVENOR [15] publizierten Spektrum überein; es zeigte nur im Gebiet der Methylsignale noch schwache zusätzliche Signale, die vermutlich von beigemengtem Jacobin stammten. Die Signale des Pyrrolizidin-Anteils liessen sich auf Grund der Angaben von CULVENOR *et al.* [16] zuordnen.

*Senecio subalpinus* Koch. 225 g getrocknete und gepulverte Droge wurden nach angegebener Vorschrift verarbeitet und lieferten 0,6 g (0,266%) rohes Alkaloidgemisch, nach Reduktion der

<sup>6)</sup> Authentisches Material zeigte in demselben System die folgenden hR<sub>F</sub>-Werte: Seneciophyllin = 43; Integerrimin = 42; Jacobin = 36; Jacozin = 35; Alkaloid-S-C = 32; Ridellin = 17 und Othosenin = 14. Integerrimin färbt sich mit Jodplattat intensiv violett, ebenso der Fleck mit hR<sub>F</sub> = 25. Auf Grund dieses Verhaltens wird die Anwesenheit von Integerrimin in *Senecio alpinus* sehr wahrscheinlich. Die Flecke mit hR<sub>F</sub> = 46, 32, 30, 25 und 16 konnten bisher nicht identifiziert werden.

<sup>7)</sup> Wir danken den Herren Dr. H. FUHRER und A. BORER, Physikalabor der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, auch hier bestens für die Aufnahme dieses Spektrums; sie erfolgte auf einem VARIAN-Spektrograph, Modell HA-100.

N-Oxide noch 0,23 g (0,102%). Nach DC zeigten beide Teile gleiche Zusammensetzung. Das Rohprodukt wurde in Zitronensäurelösung gereinigt, und von dem erhaltenen kristallinen Material wurde 0,18 g an einer Zellosensäule (15 × 240 mm) wie oben getrennt. Über das Ergebnis orientiert Tabelle 2.

Tabelle 2. *Chromatographie von 180 mg Alkaloidgemisch*

Fr-Nr. je 1 ml	Roh		Isolierte Kristalle			
	Menge in mg	Flecke im DC, hR <sub>F</sub>	Menge in mg	Smp.	[α] <sub>D</sub> Chf	hR <sub>F</sub>
1–40	30	keine Alkaloide	–	–	–	–
41–49	82	82, 46, 43, 42	22	218–221°	– 95°	44
50–53	3	82, 43	–	–	–	–
54–55	2	43, 18	–	–	–	–

Weiteres Nachwaschen mit 100 ml Lösungsmittel gab noch 25 mg DRAGENDORFF-negatives Material.

Die Fr 41–49 gaben aus Äthylacetat 22 mg Mischkristallinat, das auf Grund von Smp., Drehung, Laufstrecke im DC sowie IR.-Spektrum aus ungefähr gleichen Teilen *Senecionin* (2) und *Seneciphyllin* (1) bestand.

Die Substanz, die den Fleck mit hR<sub>F</sub> = 42 verursachte und die sich mit Jodplateat wieder violett färbte, wird als Integerrimin angesehen. Die anderen Flecke mit hR<sub>F</sub> = 82, 46 und 18 wurden nicht identifiziert.

*Senecio incanus* L. *subsp. carniolicus* (WILLD.) BR.-BL. 110 g getrocknete Droge lieferten 0,25 g (= 0,227%) rohes Alkaloidgemisch und durch Reduktion der N-Oxide noch 0,20 g (= 0,182%). Beide Teile wurden vereinigt und in Zitronensäurelösung gereinigt wobei 0,20 g gereinigtes Alkaloidgemisch erhalten wurde. Dieses wurde an einer Zellosensäule (15 × 260 mm) chromatographiert. Über das Resultat orientiert Tabelle 3.

Tabelle 3. *Chromatographie von 200 mg Alkaloidgemisch*

Fr-Nr. je 1 ml	Roh		Isolierte Kristalle			
	Menge in mg	Flecke im DC, hR <sub>F</sub>	Menge in mg	Smp.	[α] <sub>D</sub> Chf	hR <sub>F</sub>
1–15		keine Alkaloide	–	–	–	–
16–35	63,2	keine Alkaloide	–	–	–	–
36–43	67,9	82, 46, 43, 42, 33, 31, 20	16,2	215–217°	– 121°	43
44–50	56,6	90, 43, 35, 32				

Die isolierten Kristalle waren nach Smp., Drehung, Misch-Smp., Laufstrecke im DC und IR.-Spektrum identisch mit *Seneciphyllin* (1). Der Stoff, der den Fleck mit hR<sub>F</sub> = 42 verursachte, färbte sich mit Jodplateat wieder violett und dürfte mit Integerrimin identisch sein. Die weiteren Flecke mit hR<sub>F</sub> 90, 82, 46, 35, 33, 32, 31 und 20 konnten bisher nicht identifiziert werden. Die Flecke mit den hR<sub>F</sub>-Werten 46, 35 und 32 dürften auch nach den Farbreaktionen mit denjenigen in *S. alpinus* identisch sein. Die Stoffe mit den hR<sub>F</sub>-Werten 82 und 46 sind in allen drei Arten nachweisbar gewesen.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. KLÁSEK, N. NEUNER-JEHLE & F. ŠANTAVÝ, Collect. czechoslov. chem. Commun., im Druck, und frühere Lit. daselbst.
- [2] B. TRIVEDI & F. ŠANTAVÝ, Collect. czechoslov. chem. Commun. 28, 3455 (1963).
- [3] H. B. SCHRÖTER & F. ŠANTAVÝ, Collect. czechoslov. chem. Commun. 25, 472 (1960).

- [4] R. SCHÖNTAL, J. exp. Med. Soc. 4, 126 (1961).  
 [5] C. C. J. CULVENOR, A. T. DANN & A. T. DICK, Nature 195, 570 (1962).  
 [6] M. J. KOEKEMOER & F. L. WARREN, J. chem. Soc. 1957, 66.  
 [7] V. S. ALEXEJW & O. J. BANKOVSKI, Farmaceuticesky Žur. 20, 49 (1965).  
 [8] N. SAPEIKA, South African med. J. 26, 485 (1952).  
 [9] J. VANEK, Acta morphol. Acad. Sci. hung. 8, 323 (1958).  
 [10] R. B. BRADBURY & C. C. J. CULVENOR, Austral. J. Chemistry 7, 378 (1954).  
 [11] R. H. F. MANSKE, Canad. J. Res. B 17, 1 (1939).  
 [12] NELSON J. LEONARD in R. H. F. MANSKE (Editor), «The Alkaloids», Vol. 1, 107–164 (1950), und Vol. 6, 35–121, Academic Press New York – London 1960.  
 [13] J. FRIDRICHSONS, A. McL. MATHIESON & J. D. SUTOS, Tetrahedron Letters 1960, Nr. 23, 35.  
 [14] S. MASAMUNE, J. Amer. chem. Soc. 82, 5253 (1960).  
 [15] C. C. J. CULVENOR, Austral. J. Chemistry 17, 233 (1964).  
 [16] a) C. C. J. CULVENOR, M. L. HEFFERNAN & W. G. WOODS, Austral. J. Chemistry 18, 1605 (1965);  
 b) C. C. J. CULVENOR & W. G. WOODS, *ibid.* 18, 1625 (1965).  
 [17] R. B. BRADBURY & J. B. WILLIS, Austral. J. Chemistry 9, 258 (1956).  
 [18] F. L. WARREN, «The Pyrrolizidine Alkaloids II», in L. ZECHMEISTER (Edit.), Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe 24, 329–406, Springer-Verlag, Wien – New York 1966, u. frühere Lit. d. selbst.  
 [19] R. SCHÖNTAL, Nature 175, 595 (1955).  
 [20] H. BERGER & H. GAMS in G. HEGI, «Illustrierte Flora von Mitteleuropa», 1. Aufl., Bd. VI. 2, S. 726–727, Freising 1929.  
 [21] F. ŠANTAVÝ, Acta Univ. Olomouc, Fac. Med. 33, 7 (1963).  
 [22] E. STAHL, Angew. Chem. 73, 646 (1961).  
 [23] R. MUNIER, Bull. Soc. chim. biol. 35, 1225 (1953).  
 [24] R. HILZ, F. F. CASTANO & G. A. LIGHTBOURN, J. Lab. clin. Med. 54, 634 (1959).

## 122. Fluorénacènes et fluorénaphènes Synthèses dans la série des indéno-fluorènes XI [1]

### Trans-Fluorénacène et dérivés méthylés

par Louis Chardonens et Luc Salamin

Institut de chimie inorganique et analytique de l'Université de Fribourg

(1 V 68)

*Résumé.* On décrit la préparation, à partir de la dibromo-2,5-téréphtalophénone et de quelques-uns de ses dérivés méthylés, par déshydrobromation accompagnée d'une double cyclisation, de la *trans*-fluorénacène-dione (dioxo-6,12-dihydro-6,12-indéno[1,2-*b*]fluorène) et de quelques dérivés méthylés. Ces dicétones polycycliques sont colorées en orangé, rouge ou violet, et cuvables. Leur réduction selon WOLFF-KISHNER fournit les hydrocarbures correspondants.

Le dihydro-6,12-indéno[1,2-*b*]fluorène (I) (*trans*-fluorénacène en nomenclature abrégée [2]) a été décrit pour la première fois par DEUSCHEL [3], qui l'a synthétisé en deux étapes à partir du cyclohexène et du *p*-xylène avec un rendement de 13,4% de la théorie. Dans la suite, EBEL & DEUSCHEL [4] ont amélioré la méthode en simplifiant la technique et abouti en quatre étapes (rendement global 68,5%) à la dione correspondante, soit au dioxo-6,12-dihydro-6,12-indéno[1,2-*b*]fluorène (II) ou *trans*-fluorénacène-dione.