

DAS PYRROLIZIDINALKALOID SENECONIN AUS *SENECIO FUCHSII*

HELMUT WIEDENFELD und ERHARD RÖDER

Pharmazeutisches Institut der Universität, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich, W. Germany

(Eingegangen am 7 November 1978)

Key Word Index—*Senecio nemorensis*; Asteraceae; pyrrolizidine alkaloid; senecionine.

EINFÜHRUNG

Wie wir bereits berichteten, wurde aus der einheimischen Asteraceae *Senecio nemorensis* L., ssp. *fuchsii* Gmelin ein Pyrrolizidinalkaloid isoliert, das als Fuchsisenecionin identifiziert werden konnte [1].

Bei Untersuchungen der Handelsdroge Herba *Senecionis nemorensis*, ssp. *fuchsii*, die aus verschiedenen Anbaugebieten Europas stammte, wurde ein weiteres Pyrrolizidinalkaloid isoliert, dem aufgrund physikalischer und spektroskopischer Daten die Struktur des Senecionins zukommt. Die exakte Zuordnung der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Signale wird angegeben.

In einheimischer Droge ist dieses Alkaloid nur in Spuren enthalten. Klasek *et al.* [2] und Nguyen *et al.* [3] isolierten aus verschiedenen Subspezies und Varietäten der Art *Senecio nemorensis* (behandelt wurden *S. nemorensis* L., var. *subdecurrens* Griseb., *S. nemorensis* L., ssp. *jacquinianus* (Rchb.) Durand, *S. nemorensis* L., ssp. *fuchsii*, var. *nova* (Zlatnik) und *S. nemorensis* L., var. *bulgaricus* (Vel. Stoj. et Stef.) die Alkaloide Nemorensin, Retroisosenin und Bulgarsenin. Das Vorhandensein dieser Alkaloide konnte in unserer Droge nicht nachgewiesen werden.

RESULTATE UND DISKUSSION

Nach methanolischer Extraktion der gepulverten Droge wird ein Rohextrakt erhalten. Hieraus wird mit Aceton ein Alkaloidgemisch kristallisiert, das nach gaschromatographischer Analyse zu 60% aus Fuchsisenecionin und zu 40% aus einem zweiten Pyrrolizidinalkaloid besteht. Es zeigte sich, daß trotz Abänderung der Kristallisationsbedingungen diese prozentuale Zusammensetzung gleich bleibt. Das Alkaloidgemisch wird durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel in seine Einzelkomponenten aufgetrennt.

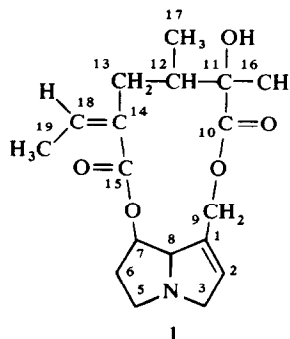
Das zweite Pyrrolizidinalkaloid (1) wird durch Massen-, IR-, ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektroskopie identifiziert.

Struktur von 1

Im Massenspektrum wird ein Molekülpeak von M^+ 335 (6.39%) erhalten, dem die Summenformel $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ zugeordnet werden kann. Im ionenstoßinduzierten Zerfall treten weitere Peaks auf bei m/e 291, 248 und 220, die die Fragmentierung der Necinsäure wiedergeben, sowie bei m/e 139, 138, 137, 121, 120, 119, 95, 94, 93 und 80, die die Zerfallsreihe des Aminoalkohols darstellen. Die letztere Reihe deutet auf ein ungesättigtes Pyrrolizidingerüst vom Typ des Retronecins hin. Im IR-Spektrum sind besonders die Banden bei 3400 cm^{-1} (schwach), freie Hydroxigruppe, 1740 und 1715 cm^{-1} für einen gesättigten und einen α,β -ungesättigten Ester und bei 1660 cm^{-1} für eine unsymmetrisch substituier-

Tabelle 1. ^1H -NMR-Daten von 1

δ (ppm)	Protonen
6.19	$1\text{H}, m, \text{C}-2\text{ H}_1$
5.71	$1\text{H}, q, \text{C}-18\text{ H}_p, J = 7\text{ Hz}, J = 1,5\text{ Hz}$
5.50; 4.07	$2\text{H}, dd, \text{C}-9\text{ H}_2, J_{AB} = 130\text{ Hz}, J_{ab} = 11.5\text{ Hz}$
5.02	$1\text{H}, m, \text{C}-7\text{ H}_1$
4.28	$1\text{H}, m, \text{C}-8\text{ H}_1$
3.95; 3.42	$2\text{H}, dd, \text{C}-3\text{ H}_2, J_{AB} = 50\text{ Hz}, J_{ab} = 16\text{ Hz}$
3.25; 2.53	$2\text{H}, m, \text{C}-5\text{ H}_2, J = 65\text{ Hz}$
3.18	$1\text{H}, s, \text{C}-11\text{ OH}$
2.53; 1.68	$2\text{H}, m, \text{C}-13\text{ H}_2, J = 77\text{ Hz}$
2.24; 2.08	$2\text{H}, m, \text{C}-6\text{ H}_2$
1.83	$3\text{H}, d, \text{C}-19\text{ H}_3, J = 7\text{ Hz}, J = 1,5\text{ Hz}$
1.68	$1\text{H}, m, \text{C}-12\text{ H}_1$
1.32	$3\text{H}, s, \text{C}-16\text{ H}_3$
0.92	$3\text{H}, d, \text{C}-17\text{ H}_3, J = 6\text{ Hz}$



stituierte Doppelbindung von Bedeutung. Die Daten des ^1H -NMR-Spektrums sind in Tabelle 1 und des ^{13}C -NMR-Spektrums in Tabelle 2 wiedergegeben.

Um eine exakte Zuordnung der ^1H -NMR-Signale vornehmen zu können, werden Entkopplungsexperimente durchgeführt. Durch Einstrahlen auf das Signal C-2 kann das AB-System C-3 deutlich gemacht werden. Die Signale für C-6 H_2 und für das Methinproton C-8 werden nach Einstrahlen auf das Multipllett des C-7 zugeordnet. Die Lage der Peaks des C-12 H_1 im Säureanteil wird durch Bestrahlen des Methylprotons C-17 offenbar. Anschließend werden die beiden C-13 H_2 -Signale durch Entkopplern der C-12 H_1 -Resonanz zugeordnet. Da bei den voran beschriebenen Entkopplungsexperimenten die Multipletts bei 3.25 und 2.53 ppm unbeeinflusst bleiben, muß es sich hierbei um die Signale der C-5 Methylengruppe handeln, was auch mit der Integrationskurve übereinstimmt. Das Signal für die OH-Gruppe bei 3.18 ppm kann durch D_2O ausgetauscht werden.

Tabelle 2. ^{13}C -NMR-Daten von 1

δ (ppm)	Kohlenstoff
177.3	C-10
167.4	C-15
135.9	C-2
133.7	C-18
133.2	C-14
131.7	C-1
77.5	C-7
76.6	C-11
74.7	C-8
62.7	C-9
59.9	C-3
52.9	C-5
38.3	C-13
37.3	C-12
34.6	C-6
24.9	C-16
14.9	C-19
10.9	C-17

Die allylische Struktur C-14-18-19 wird im ^1H -NMR-Spektrum durch das Methinproton bei 5.71 ppm und im ^{13}C -NMR-Spektrum durch die hohen ppm-Werte für C-14 und C-18 bewiesen. Da das Methinproton und das Dublett für C-19 H_3 gleich große Kopplungskonstanten von 7 Hz aufweisen, muß auf vicinale Stellung geschlossen werden. Die Cistellung der Methylgruppe C_{19} zur Karboxylgruppe wird durch den Hochfeldwert von 14.9 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum erkannt. Die Teilstruktur C-17-12-11-16 wird sowohl durch die ^1H -Signale für die Methylgruppe C-17 (Dublett, $J = 6,5$ Hz, d.h. CH_3 -Gruppe am sekundären Kohlenstoff) und für die Methylgruppe C-16 (Singulett, d.h. CH_3 -Gruppe am quartären Kohlenstoff) als auch durch die Signale des ^{13}C -Off Resonanz-Spektrums und die Fragmentierung im Massenspektrum bewiesen.

Durch die spektroskopischen Daten und die Übereinstimmung der physikalischen Daten mit Literaturangaben wird das vorliegende Pyrrolizidinalkaloid als Senecionin, einem zyklischen Diester der Senecinsäure mit Retronecin, identifiziert.

Zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide in der Handelsdroge wird eine gaschromatographische Analyse durchgeführt. Die Auswertung ergibt einen Gehalt von 0.37% Fuchsisenecionin und 0.007% Senecionin in der getrockneten und geschnittenen Handelsdroge.

EXPERIMENTELLES

Das ^1H -NMR-Spektrum wurde auf einem 90 MHz-Gerät, das ^{13}C -NMR-Spektrum auf einem 22.63 MHz-Gerät vermessen. Lösungsmittel war jeweils CDCl_3 ; innerer Standard TMS. Das Massenspektrum wurde bei einer Emission von 70 eV und einer Quelltemperatur von 200° angefertigt. Das IR-Spektrum wurde als KBr-Preßling aufgenommen. Die Extraktion der Droge erfolgte 7 Tage lang in einer Soxhlet-Apparatur mit MeOH. Der Rückstand der methanolischen Lösung wurde mit 2.5% iger HCl aufgenommen und mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wurde ammoniakalisch gemacht und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde wiederum mit HCl extrahiert, die wässrige Phase ammoniakalisch gemacht und erneut mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase lieferte nach Eindampfen zur Trockne den Alkaloid-Rohextrakt. 2 Gramm dieses Extraktes wurden mit 50 ml Aceton 5 Tage im Kühlschrank belassen. Hieraus wurde ein Alkaloidgemisch bestehend aus Fuchsisenecionin und Senecionin in kristalliner Form erhalten. Dieses Gemisch wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel-Fertigplatten (Schichtdicke 0.25 mm) in seine Einzelkomponenten getrennt. Fließmittel war CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 25% (85:14:1). Der R_f -Wert des Senecionins beträgt 0.7. Nach Auskratzen der entsprechenden Zone, Elution des Kieselgels mit MeOH und Umkristallisation des Rückstandes der methanolischen Lösung in Me_2CO -Petroläther (1:5) wird Senecionin erhalten. Fp: 243°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -73° (EtOH) (Lit.: Fp: 245°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -56° (CHCl_3) [4]). Die gaschromatographische Analyse wurde in Glassäulen von 2.4 m Länge und 2 mm Durchmesser durchgeführt. Die Belegung war 4% Silikon SE 30 auf Varaport 30. Isothermer Betrieb bei 180° Säulentemperatur. Die Injektortemperatur betrug 180°, der FID war auf 250° aufgeheizt. Trägergasfluß (Stickstoff) war 30 ml/Min. Der R_t -Wert des Senecionins beträgt 28.8 Minuten.

Danksagungen—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Bereitstellung von Personal- und Sachmitteln.

LITERATUR

1. Röder, E. und Wiedenfeld, H. (1977) *Phytochemistry* **16**, 1462.
2. Klasek, A., Sedmera, P., Boeva, A. und Santavy, F. (1973) *Collect. Czech. Chem. Commun.* **38**, 2504.
3. Nguyen Thi Nghia, Sedmera, P., Klasek, A., Boeva, A., Drjanovska, L., Dolejs, L. und Santavy, F. (1976) *Collect. Czech. Chem. Commun.* **41**, 2952.
4. Bull, L. B., Culvenor, C. C. J. und Dick, A. T. (1968) *The Pyrrolizidine Alkaloids*, p. 280. North-Holland, Amsterdam.