

Zur Biosynthese der Tropanalkaloide VI.⁺)
N-METHYLPUTRESCIN ALS EINE MÖGLICHE VORSTUFE DES
PYRROLIDINRINGS IN HYOSCYAMIN UND SCOPOLAMIN

H.W. Lieblsch, W. Maier und H.R. Schütte
Institut für Biochemie der Pflanzen der
Deutschen Akademie der Wissenschaften
zu Berlin, Halle (Saale)

(Received 20 June 1966)

Ornithin und Putrescin sind die besten Precursoren für die Biosynthese des Pyrrolidinringes der Tropanalkaloide (1-5). Dabei wird Ornithin stereospezifisch eingebaut: Das Kohlenstoffatom 2 ergibt das C-1 des Tropins (6) und die δ -Aminogruppe liefert den heterocyclischen Stickstoff (7). Die Methylgruppe entsteht aus C₁-Donatoren (8). Neuere Untersuchungen zeigen, daß auch N-methylierte Vorstufen für die Biosynthese des Pyrrolidinringes der Tropanalkaloide (9, 10) und des Nicotins (11,12) in Frage kommen. Wir haben die Rolle des N-Methylputrescins als eine Vorstufe der Tropanalkaloide untersucht. Dazu wurde an aseptisch gezogene Kulturen isolierter Wurzeln von *Datura metel* N-Methylputrescin-[¹⁴CH₃-¹⁵N] verabreicht. Nach 6 Tagen erzielten wir einen guten Einbau in

⁺) v. Mitt. dieser Reihe s. Zitat (2).

Hyoscyamin und Scopolamin. Die Einbauraten liegen in der gleichen Größenordnung wie nach Verfütterung von Ornithin oder Putrescin.

Tabelle Die spezifischen Einbauraten in Hyoscyamin und Scopolamin nach Verabreichung von 9 mg N-Methylputrescin- $\left[^{14}\text{C}_3\text{-}^{15}\text{N}\right]$

	spezifische Einbaurate ^{14}C	^{15}N	$\frac{^{15}\text{N}}{^{14}\text{C}} \cdot 100$
Hyoscyamin	3,03 %	2,81 %	92,7 %
Scopolamin	0,56 %	0,51 %	91,1 %

Die Versuche zeigen, daß das Verhältnis von ^{14}C zu ^{15}N nahezu das gleiche ist wie in der Ausgangssubstanz. Die N-Methylgruppe des Tropins wurde nach Umsetzung mit HJ als Triäthylmethylammoniumjodid isoliert und enthält nahezu die gesamte Radioaktivität (95,5 %). Die hohe spezifische Einbaurate beider Isotope macht es sehr wahrscheinlich, daß es sich bei dem N-Methylputrescin um eine physiologisch mögliche Vorstufe handelt. Nachdem schon frühere Versuche zeigten (1,2,4,5), daß die Carboxylgruppe des Ornithins für den Ringschluß nicht nötig ist, ist nun sicher, daß die Methylierung vor der Cyclisierung zum Pyrrolidinring erfolgen kann.

Methoden

Die Darstellung des N-Methylputrescin- $\left[^{14}\text{CH}_3\text{-}^{15}\text{N}\right]$ erfolgte aus Methylamin- $\left[^{14}\text{C}, ^{15}\text{N}\right]$ und Brombutyronitril (13). Die Anzucht des Pflanzenmaterials und die Isolierung der Alkaloide wurde bereits früher beschrieben (1). Aus 55 Kolben isolierten wir 3,5 mg Hyoscyamin und 3 mg Scopolamin mit einer spezifischen Radioaktivität von $1,18 \cdot 10^8$ bzw. $2,18 \cdot 10^7$ Imp/Min/mMol und einem ^{15}N -Überschuß von 1,39 bzw. 0,25 % (Mittelwerte). Der ^{15}N -Überschuß in den Alkaloiden wurde nach Trockenverbrennung auf spektrophotometrischem Wege bestimmt (14). Dazu mußten Hyoscyamin und Scopolamin durch Kochen mit 35 %iger KOH zu Tropin bzw. Scopolin hydrolysiert und im Hochvakuum sublimiert werden. Zur Überführung des Tropins in ein Derivat eignet sich die Umsetzung mit Äthylbromid in Acetonitril zum quartären Tropinäthobromid (15). Die Abspaltung der N-Methylgruppe erfolgte mit Jodwasserstoffsäure (16), das entstehende Methyljodid wurde in einer alkoholischen Lösung von Triäthylamin aufgefangen (17). Die Radioaktivität wurde in einem Packard-Flüssigkeitsszintillationsspektrometer vom Typ Tricarb 3364 bestimmt.

L i t e r a t u r

1. Liebisch, H.W., H.R. Schütte u. K. Mothes, Liebigs Ann. Chem. 668, 139 (1963)
2. Liebisch, H.W., H. Ramin, I. Schöffinius u. H.R. Schütte, Z.Naturforschg. 20b, 1183 (1965)
3. Leete, E., J.Amer.chem.Soc. 84, 55 (1962)
4. Leete, E. u. M.C.L. Loudon, Chem.and Ind. 1963, 1725
5. Kaczowski, J. u. L. Marion, Canad.J.Chem. 41, 2651 (1963)
6. Leete, E., Tetrahedron Letters (London) 1964, 1619
7. Liebisch, H.W. u. H.R. Schütte, Z.Pflanzenphysiol. 1966
(im Druck)
8. Marion, L. u. A.F. Thomas, Canad.J.Chem. 33, 1853 (1955)
Leete, E., J.Amer.chem.Soc. 82, 612 (1960)
9. Neumann, D. u. H.-B. Schröter, Tetrahedron Letters (London)
1966, 1273
10. Schröter, H.-B., D. Neumann u. K. Mothes, Z.Naturforschg.,
im Druck
11. Schröter, H.-B. u. D. Neumann, Tetrahedron Letters (London)
1966, 1279
12. Schütte, H.R., W. Maier u. K. Mothes, Acta biochim.polon.
1966, im Druck
13. Maier, W., D. Neumann, H.-B. Schröter u. H.R. Schütte,
Z.Chem. 6, im Druck
14. Munsche, D., Isotopenpraxis 1, 32 (1965)
15. Zeile, K. u. W. Schulz, Ber.dtsch.chem.Ges. 88, 1078 (1955)
16. Sirotenko, A.A., Mikrochim.Acta (Wien) 1955, 1
17. Rapoport, H., J.Amer.chem.Soc. 83, 3381 (1964)