

VORSCHLAG ZUR BIOGENESE DER AMARYLLIDACEENALKALOIDE

WOLFGANG STEGLICH

Organisch-chemisches Institut der Technischen, Universität Berlin-Charlottenburg

(Received 9 April 1957)

Abstract—A scheme is proposed for the biogenesis of the Amaryllidaceae alkaloids which involves the condensation between an aliphatic and an aromatic precursor. The hydro-aromatic nature of the C-ring of the lycorine group can thus be readily accounted for.

Die Amaryllidaceen bilden eine Anzahl chemisch wie pharmakologisch interessanter Alkaloide, die wenig Beziehungen zu anderen Naturstoffen aufweisen. Sie enthalten fast alle ein charakteristisches hydriertes Indolinsystem neben einer partiell hydrierten Diphenyleinheit. Nach den bis heute vorgeschlagenen Strukturformeln lassen sich die Amaryllidaceenalkaloide in vier Gruppen einteilen, die im folgenden nach dem zuerst strukturaufgeklärten Alkaloid jeder Gruppe benannt werden sollen:

Lycorin- Lycorenin-, Tazettin-, Crinin- und Galanthamingruppe.

Ausgehend von der besonderen Rolle, die Dioxyphenylalanin bei der Biogenese verschiedener Alkaloidklassen spielt, wurde 1953 von Wenkert ein Biogeneseschema vorgeschlagen, das die Entstehung der Amaryllidaceenalkaloide durch oxydative Verknüpfung von 3, 4-Dioxyphenyläthylamin und 3, 4-Dioxyacetaldehyd annimmt.^{1,2} Trotz seiner Einfachheit hat es den Nachteil, daß es die Bildung des hydroaromatischen Ringes C der Lycoringruppe aus einem aromatischen System nur schwer erklärt.^{3,4,5}

Diese Schwierigkeit läßt sich umgehen, wenn man sich die Alkaloide durch Kondensation einer Dioxyphenylalanineinheit mit einem aliphatischen Teilstück entstanden denkt. Es lassen sich dann auf einfache Weise die Strukturtypen der bis heute bekannten Amaryllidaceenalkaloide ableiten.

Der im folgenden angegebene Weg soll das Prinzip des gemeinsamen Aufbaus der verschiedenen Alkaloidgruppen erläutern.

Als Grundbausteine der Amaryllidaceenalkaloide werden 3, 4-Dioxyphenylacetaldehyd (I), β -Ketoglutarialdehyd (II) und Glycin, bzw. deren biogenetische Äquivalente angenommen. (I) und (II) sind schon wiederholt als Grundelemente verschiedener Alkaloidklassen postuliert worden.^{1,6} Sie leiten sich auf einfache Weise vom 3, 4-Dioxyphenylalanin bzw. von der γ -Keto- α , α' -diaminopimelinsäure

¹ E. Wenkert *Chem. and Ind. (Rev.)* 1088 (1953).

² E. Wenkert und J. H. Hansen *Chem. and Ind. (Rev.)* 1262 (1954).

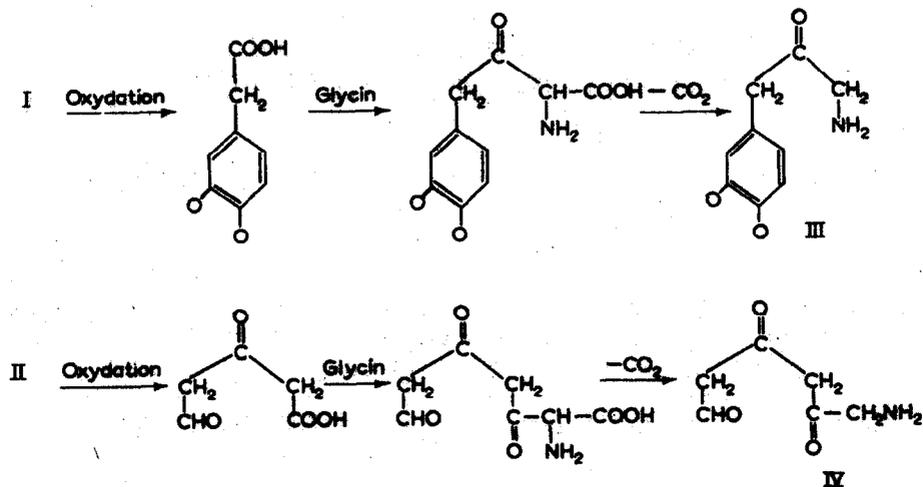
³ R. Robinson *Chem. and Ind. (Rev.)* 1317 (1953).

⁴ R. Robinson *The Structural Relations of Natural Products* p. 91. Clarendon Press, Oxford (1955).

⁵ S. Takagi, W. I. Taylor, S. Uyeo, und H. Yajima *J. Chem. Soc.* 4005 (1955).

⁶ R. Robinson *The Structural Relations of Natural Products* pp. 51, 67, 75, 77. Clarendon Press, Oxford (1955).

ab. Durch Kondensation der (I) und (II) entsprechenden Karbonsäuren mit Glycin könnten sich die Aminoketone (III) und (IV) bilden:



Ähnliche Kondensationen treten z. B. bei der Biosynthese der δ -Aminolävulinsäure⁷ und bei Robinsons Vorschlag für die Lysergsäurebiogenese auf.⁸ Durch wechselseitige Kondensationen zwischen (I) und (IV) bzw. (II) und (III) lassen sich die Grundskelette der Amaryllidaceenalkaloide ableiten.

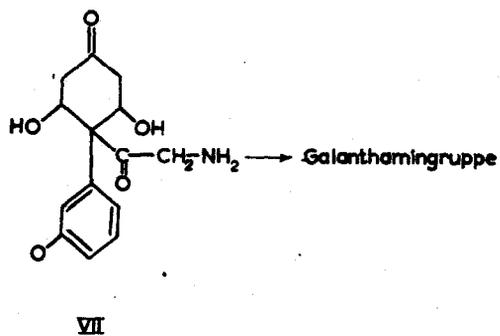
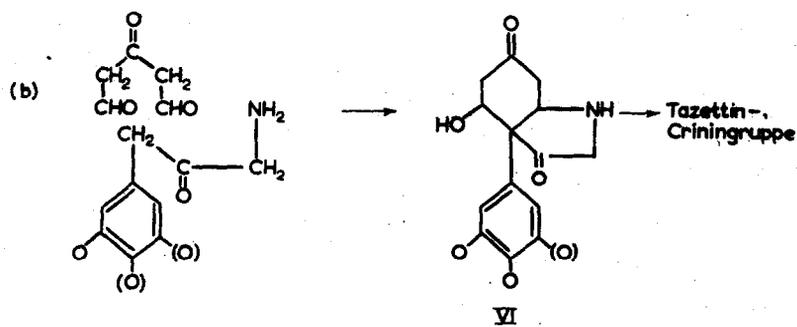
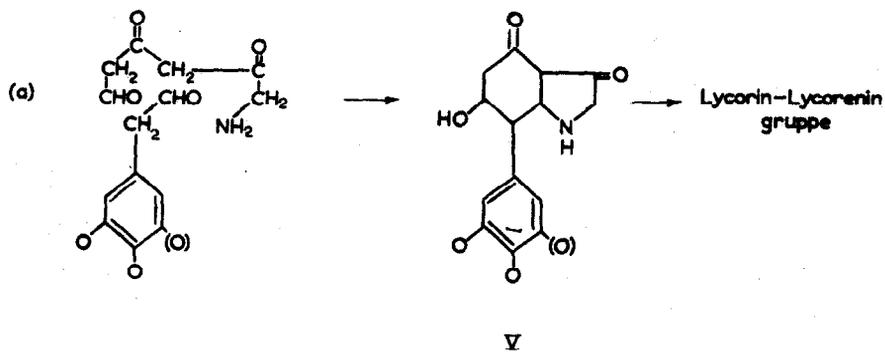
Diese Reaktionen könnten analog anderen Alkaloidsynthesen auch *in vitro* unter zellmöglichen Bedingungen verlaufen. Es mag hier erwähnt werden, daß man sich die Kondensationsprodukte auch aus anderen Teilstücken entstanden denken kann. Es ergeben sich dadurch jedoch keine vom beschriebenen Weg grundsätzlich abweichende Reaktionsfolgen.

Die eigentlichen Alkaloide können aus den Kondensationsprodukten durch eine Reihe einfacher chemischer Umwandlungen entstehen. Im einzelnen lassen sich dabei folgende Reaktionen feststellen:

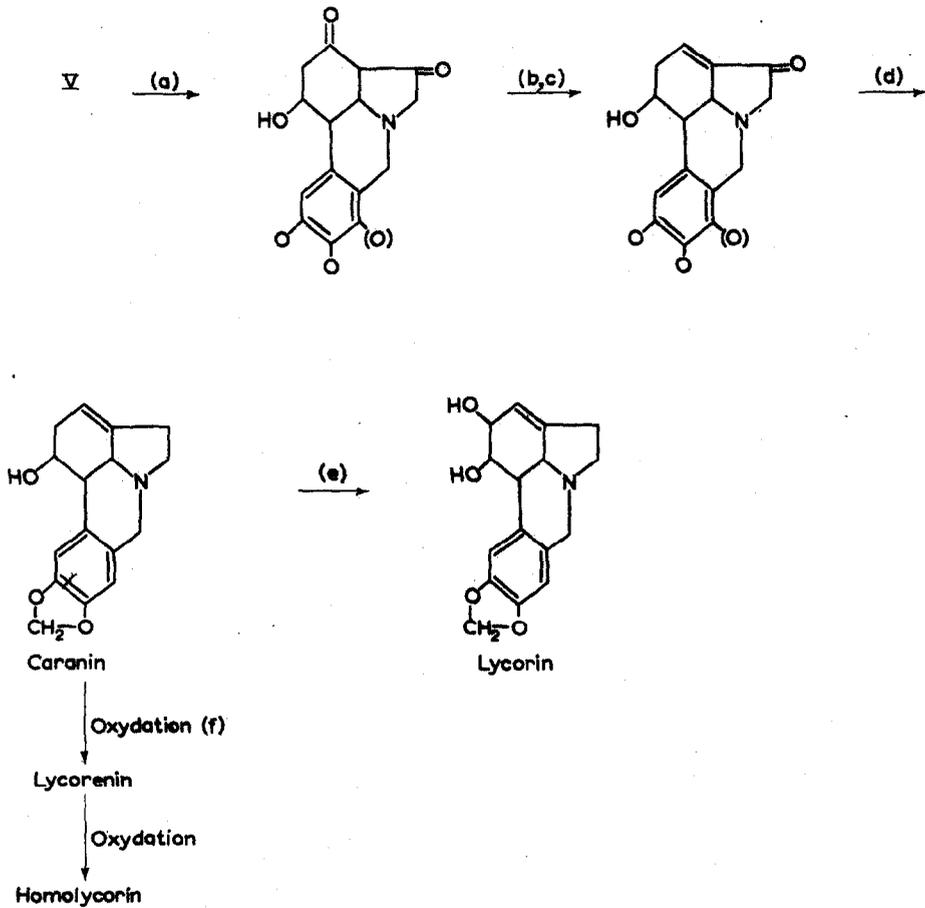
- Kondensation des Benzolkerns mit Formaldehyd in α -Stellung zur Seitenkette,
- Reduktion der Carbonylgruppe im hydroaromatischen Sechsring zur Hydroxylgruppe,
- Abspaltung von Wasser unter Bildung eines α , β -ungesättigten Carbonylsystems,
- Reduktion der Carbonylgruppe in β -Stellung zum Stickstoffatom zur Methylengruppe,
- Hydroxylierung in Allylstellung,
- Methylierung von Hydroxy- und Amino-gruppen.

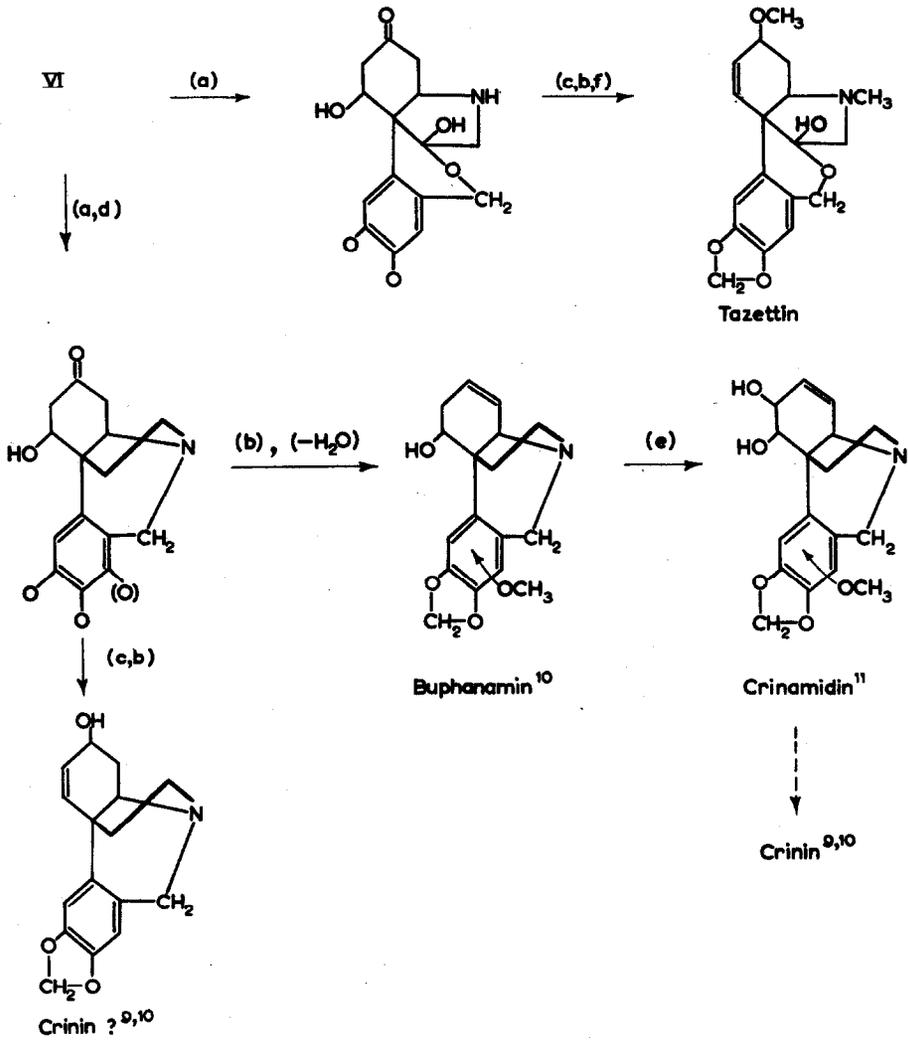
⁷ D. Shemin und C. S. Russell *J. Amer. Chem. Soc.* 75, 4873 (1953); A. Neuberg und J. J. Scott *Nature, Lond.* 172, 1093 (1953), und vorhergehende Veröffentlichungen.

⁸ R. Robinson *The structural Relations of Natural Products* p. 107. Clarendon Press, Oxford (1955).



Die folgenden Beispiele zeigen die Anwendung der Reaktionen (a-f) bei der Umwandlung der Primärkondensate in die natürlichen Alkaloide. Die Reihenfolge der Reaktionen läßt sich in den meisten Fällen verändern.

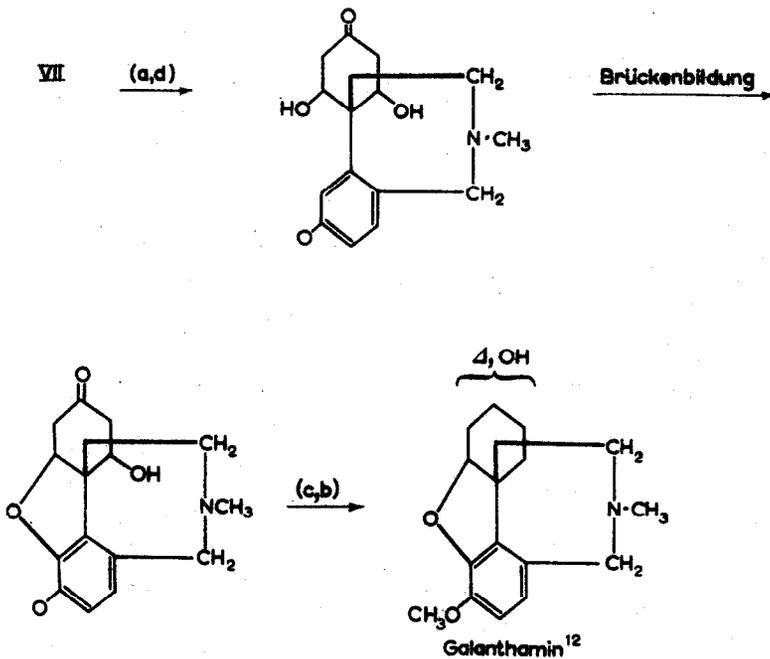




⁹ W. C. Wildman *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 4180 (1956).

¹⁰ W. C. Wildman *Chem. and Ind. (Rev.)* 1090 (1956).

¹¹ H. G. Boit und H. Ehmke *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **90**, 369 (1957).



Die angeführten Beispiele zeigen, daß man sich die Grundgerüste der bis jetzt strukturaufgeklärten Amaryllidaceenalkaloide durch Kondensation eines aliphatischen und eines aromatischen Teilstückes entstanden denken kann. Dadurch wird die hydroaromatische Natur des Ringes C der Lycorin-Lycoreningruppe ohne weiteres erklärt. Die Lage der funktionellen Gruppen läßt sich durch einfache Umformungen aus den Kondensationsprodukten (V), (VI), (VII) ableiten. Eine Ausnahme bilden evtl. einige Alkaloide der Criningruppe, deren genaue Konstitution jedoch noch nicht völlig feststeht.^{9,10}

Zur besseren Übersichtlichkeit wurde hier, wie in den übrigen Formeln auf eine genauere Beschreibung der Substituenten des Benzolkerns verzichtet. Die angeführten Alkaloide dienen nur als Beispiele für den jeweiligen Strukturtyp.

¹² S. Kobayashi, T. Shingu, und S. Uyeo *Chem. and Ind. (Rev.)* 177 (1956).