

Die Synthese von Naturstoffen, insbesondere von Alkaloiden, unter physiologischen Bedingungen und ihre Bedeutung für die Frage der Entstehung einiger pflanzlicher Naturstoffe in der Zelle

Von Prof. Dr. CLEMENS SCHÖPF

Institut für organische Chemie

der T. H. Darmstadt

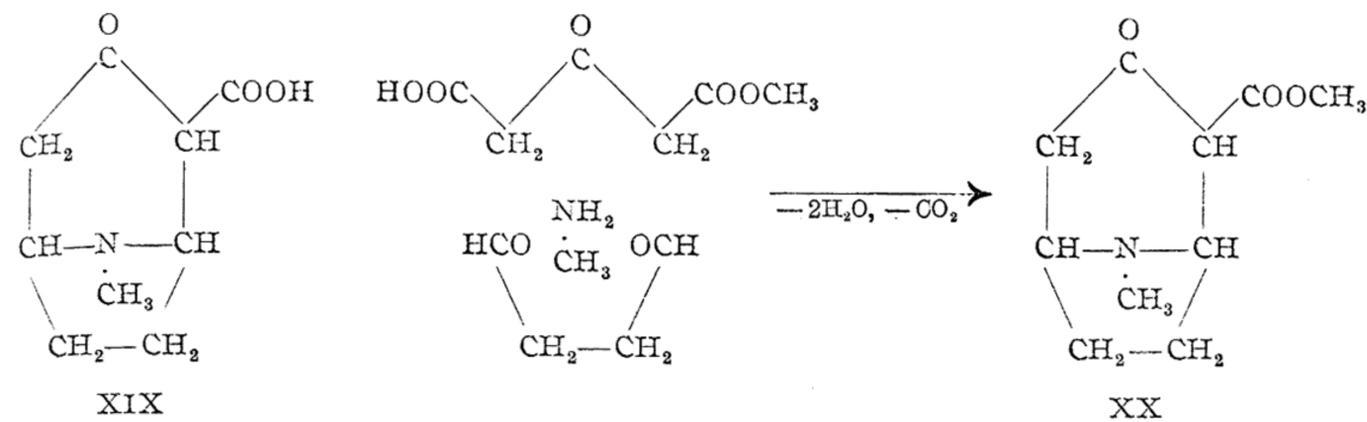
Inhalt: I. Lebenswichtige und zufällige Synthesen im Organismus. — II. Allgemeines über die Voraussetzungen für eine Beantwortung der Frage nach der Biogenese der Naturstoffe. — III. Die Synthese einiger Alkaloide der Angosturarinde. — IV. Die Synthese der Tropaalkaloide und des Pseudopelletierins. — V. Die Synthese des Lobelanins.

(Section I, II, III and V removed for brevity)

IV. Die Synthese der Tropaalkaloide und des Pseudopelletierins unter physiologischen Bedingungen.

(Mit G. Lehmann (18) und W. Arnold (19).)

Zahlreiche Pflanzenalkaloide leiten sich von dem bicyclischen System des Tropinons (XVIII) ab. Tropinon kommt nicht als solches in der Natur vor, vielmehr sind die natürlich vorkommenden Alkaloide Abkömmlinge der Reduktionsprodukte des Tropinons, der beiden stereoisomeren Alkohole Tropin und Pseudotropin, in denen das alkoholische Hydroxyl jeweils mit verschiedenartigen



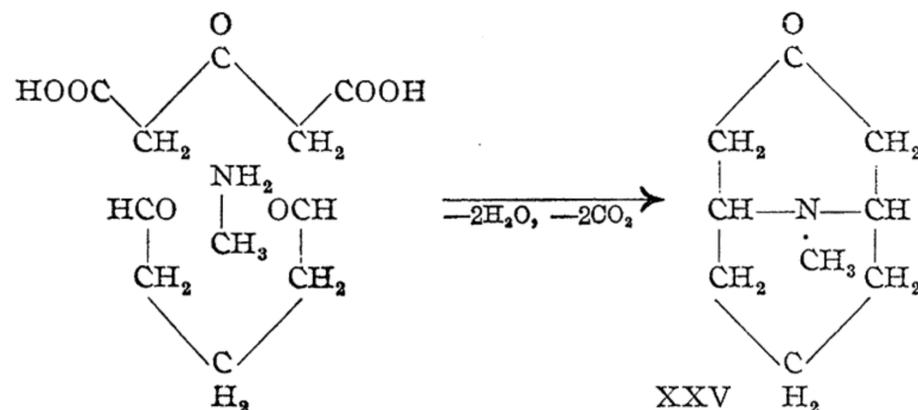
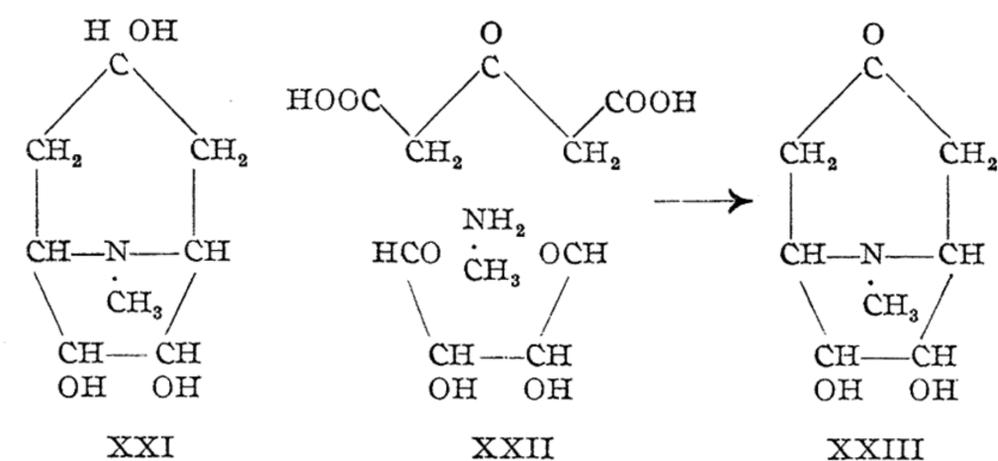
Aceton-dicarbon-säure das dem Teloidin entsprechende Keton XXIII, das wir Teloidinon nennen, unter physiologischen Bedingungen zu erhalten. Vom Teloidinon sind zwei Isomere möglich, die sich entsprechend den räumlichen Formeln XXIIIa und XXIIIb unterscheiden. Von diesen beiden Isomeren darf sich bei der erwähnten Synthese, wenn diese wirklich die

Biogenese des Teloidinons und damit des Teloidins darstellt, nur das bilden, das der Konfiguration des natürlich vorkommenden Teloidins entspricht.

Der Versuch hat ergeben, daß das in der Tat der Fall ist. Aus Mesoweinsäure-dialdehyd (XXII), Methylamin und Aceton-dicarbon-säure wird unter physiologischen Bedingungen in guter Ausbeute ein einheitliches, bei 192° schmelzendes Keton erhalten, dem nach seiner Darstellung Formel XXIII zukommen muß. Bei der Reduktion geht es in ein Gemisch zweier stereoisomerer Alkohole über, deren Isomerie der des Paares Tropin und Pseudotropin entspricht. Der eine davon erwies sich als mit dem Teloidin identisch. Es bildet sich also in der Tat bei der Synthese des Ketons XXIII ausschließlich die Konfiguration heraus, die dem Naturstoff entspricht.

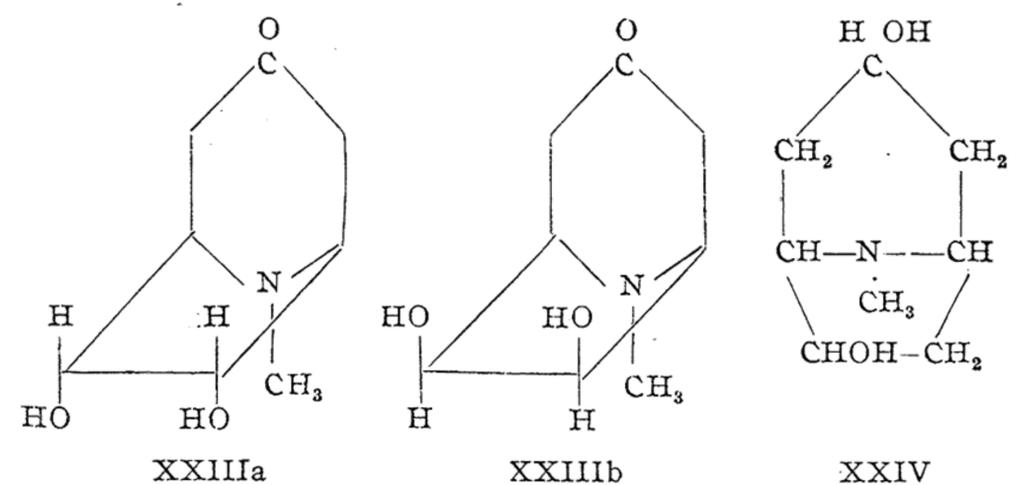
Es ist schließlich auf Grund der durchgeführten Synthesen kein Zweifel möglich, daß auch das Oxytropin der Formel XXIV, das in neuerer Zeit aufgefunden wurde (27), aus Äpfelsäure-dialdehyd, Methylamin und Aceton-dicarbon-säure über das entsprechende Oxyketon zu erhalten sein wird. Die Synthese ist allerdings noch nicht durchgeführt worden, da der Äpfelsäure-dialdehyd noch nicht bekannt ist.

In neuester Zeit ist es nun auch gelungen, das Teloidin (XXI), das mit Tiglinsäure verestert als Meteloidin zusammen mit Atropin und Scopolamin in *Datura meteloides* vorkommt (25), unter physiologischen Bedingungen synthetisch zu erhalten (19). Für das Teloidin hat King (26) auf Grund der Tatsache, daß es zusammen mit Atropin und Scopolamin²⁰⁾ vorkommt, und unter Berücksichtigung des Umstandes, daß Meteloidin nicht in optische Antipoden spaltbar ist, also symmetrisch gebaut sein muß, die Formel XXI vorgeschlagen.



Die beiden benachbarten Hydroxyle müssen dabei in cis-Stellung stehen, und ferner muß im Meteloidin die isoliert stehende Hydroxylgruppe mit Tiglinsäure verestert sein; nur dann ist Meteloidin symmetrisch gebaut und folglich nicht in optische Antipoden spaltbar.

Die in der Tropaereihe gewonnenen Ergebnisse lassen sich nun ohne weiteres auf das Pseudopelletierin (XXV) übertragen, das das Ringhomologe des Tropinons darstellt



Wenn nun unsere Ansichten über die Biogenese der Tropaalkaloide richtig sind, dann muß es möglich sein, aus Mesoweinsäure-dialdehyd (XXII), Methylamin und

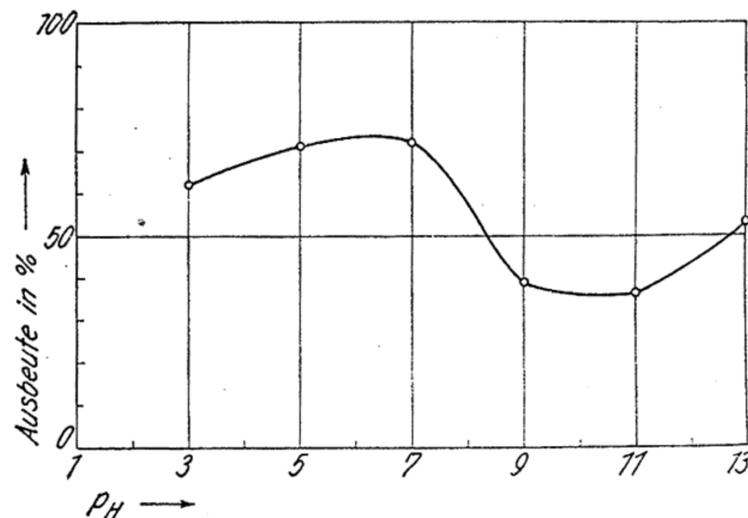


Abb. 3.

Ausbeute an Pseudopelletierin aus Glutardialdehyd ($m/_{80}$), Methylamin ($m/_{40}$) und Acetondicarbon-säure ($m/_{40}$) nach 8 tägigem Stehen bei 25°.

¹⁹⁾ Das Problem der optischen Aktivität des Ekgonins bzw. Ekgoninmethylesters wird im Abschnitt XII kurz gestreift werden.

²⁰⁾ Das Scopolamin, das an Stelle der beiden benachbarten Hydroxyle des Teloidins eine Äthylenoxydbrücke in dem Rest des basischen Alkohols trägt, soll hier außer Diskussion bleiben, da die Versuche über seine Synthese unter physiologischen Bedingungen noch nicht abgeschlossen sind.

und als solches in der Natur vorkommt. *R. Robinson* hat es aus Glutardialdehyd, Methylamin und Aceton-dicarbon-säure in alkalischer Lösung über die Stufe der Pseudopelletierin-dicarbon-säure erhalten (28). Im physiologischen pH-Bereich bildet es sich aus diesen Komponenten unmittelbar unter spontaner Kohlendioxydabspaltung.

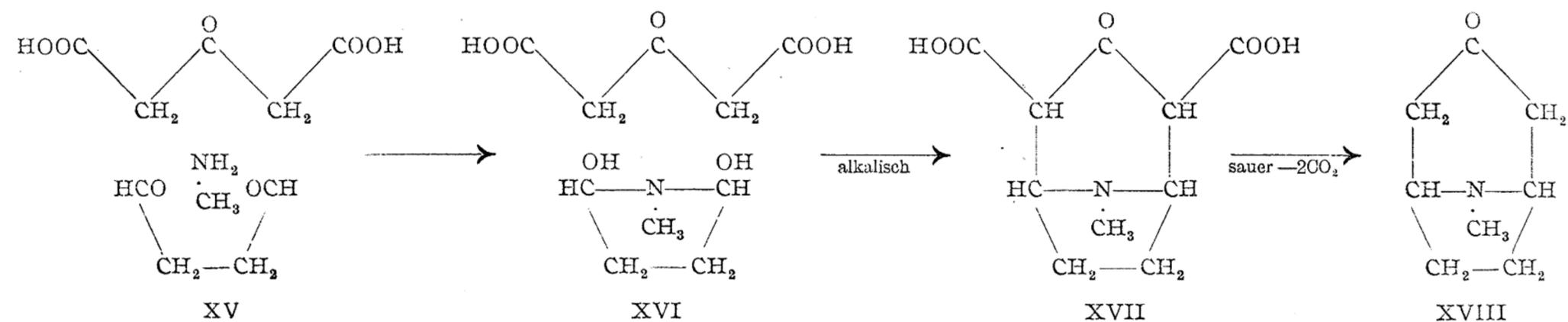
Säuren verestert ist. Einen Überblick über die isolierten Alkaloide gibt Tabelle 2 (20).

Tabelle 2.

Alkaloide, die Ester des Tropins und Pseudotropins sind¹⁷⁾.

Alkaloid	Basischer Alkohol	Verestert mit
Hyoscyamin	Tropin	(-)-Tropasäure
Atropin ¹⁸⁾	Tropin	d,l-Tropasäure
Atropamin	Tropin	Atropasäure
Belladonnin	Tropin	polym. Atropasäure
Convolamin (21)	Tropin	Veratrumsäure
Benzoyltropein (22)	Tropin	Benzoessäure
Tropacocain	Pseudotropin	Benzoessäure

Man kann, da die Reduktion einer Carbonylgruppe und die Veresterung eines alkoholischen Hydroxyls zweifellos zellmögliche, durch Enzyme katalysierte Reaktionen sind, die Frage nach der Biogenese dieser Alkaloide zurückführen auf die Frage nach der Biogenese des Tropinons. Auf diese Frage hat *R. Robinson* bereits 1917 die Antwort gegeben. Er konnte zeigen, daß beim Zusammenbringen von Succin-dialdehyd (XV) und Aceton-dicarbonensäure mit überschüssigem Methylamin sich durch Aldehydammoniak-



bildung zwischen dem Succin-dialdehyd und dem Methylamin (XVI) und anschließende Aldolkondensation in guter Ausbeute die Tropinon-dicarbonensäure (XVII) bildet, die als β -Ketosäure beim Ansäuern und Erwärmen leicht Kohlendioxyd abspaltet und Tropinon (XVIII) liefert (23).

Aufbau des Tropinons bedient (24). Gegen diese Auffassung konnte man noch einwenden, daß erstens die *Robinsons*che Tropinonsynthese in stark alkalischer Lösung, also unter nicht physiologischen Bedingungen vor sich geht, und daß zweitens zuerst die Tropinon-dicarbonensäure entsteht, die erst durch Erwärmen in saurer Lösung zu Tropinon decarboxyliert werden muß. Beide Einwände fallen weg, wenn man die Kondensation nicht im alkalischen Medium, sondern unter physiologischen Bedingungen vor sich gehen läßt. Man erhält dann, wie nach den im vorstehenden Abschnitt geschilderten Ergebnissen zu erwarten war, im p_H -Bereich 3—11 unmittelbar Tropinon. Abb. 2 zeigt die in einer Versuchsreihe bei verschiedenem p_H erzielten Ausbeuten an Tropinon.

Bei p_H 13 bildet sich in Übereinstimmung mit den Angaben von *Robinson* die Tropinon-dicarbonensäure; die geringe Menge Tropinon, die hier isoliert wurde, ist offenbar durch Kohlendioxydabspaltung aus primär gebildeter Tropinon-dicarbonensäure hervorgegangen. So ist also die *Robinsons*che Theorie der Biogenese des Tropinons bestätigt mit der kleinen Abänderung, daß nicht zuerst Tropinondicarbonensäure, sondern unter physiologischen Bedingungen unmittelbar Tropinon gebildet wird.

Eine Reihe weiterer Alkaloide leitet sich von der Tropinon-carbonsäure (XIX) ab, und zwar dadurch,

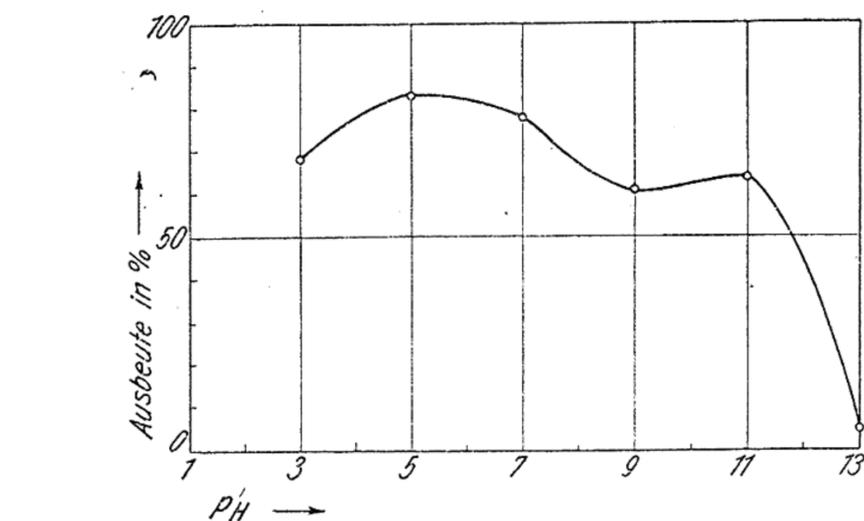


Abb. 2.

Ausbeute an Tropinon aus Succin-dialdehyd ($m/45$), Methylamin ($m/25$), und Aceton-dicarbonensäure ($m/25$) nach dreitägigem Stehen bei 20—22°.

Da nun die verwandten Bausteine zellmögliche Verbindungen darstellen, so schloß *Robinson*, daß die von ihm durchgeführten Übergänge die sind, deren sich die Zelle zum

¹⁷⁾ Für die Norbasen dieser Reihe, die also am Stickstoff Wasserstoff statt Methyl tragen, gelten dieselben Überlegungen wie für die hier besprochenen Basen. Bei der Biogenese tritt nur an die Stelle von Methylamin Ammoniak.

¹⁸⁾ Atropin entsteht aus dem Hyoscyamin durch Racemisation bei der Isolierung.

daß die Ketogruppe zum Alkohol, dem Ekgonin reduziert, die Carboxylgruppe durch Methanol verestert und die Hydroxylgruppe dieses Ekgonin-methylesters dann mit verschiedenen Säuren verestert ist. Tabelle 3 gibt einen Überblick über diese vom Ekgonin abgeleiteten Alkaloide.

Tabelle 3.
Alkaloide, die sich vom Ekgonin ableiten.

Alkaloid	Basischer Alkohol	Verestert mit
Cocain	Ekgonin-methylester	Benzoessäure
Cinnamylcocain	Ekgonin-methylester	Zimtsäure
α -Truxillin	Ekgonin-methylester	α -Truxillsäure
β -Truxillin	Ekgonin-methylester	β -Truxinsäure
Benzoylekgonin	Ekgonin	Benzoessäure

Mit Ausnahme des Benzoylekgonins ist in allen Alkaloiden die Carboxylgruppe mit Methanol verestert. Solange man mit *Robinson* bei der Biogenese des Tropinons eine primäre Entstehung von Tropinon-dicarbonensäure annahm, war es möglich, die Bildung der Tropinon-carbonsäure XIX als einseitige Decarboxylierung der Tropinon-dicarbonensäure aufzufassen. Nachdem aber gezeigt ist, daß im physiologischen p_H -Bereich aus Succin-dialdehyd, Methylamin und Aceton-dicarbonensäure unmittelbar Tropinon erhalten wird, ist diese Ansicht nicht mehr haltbar. Vielmehr muß man annehmen, daß die Carboxylgruppe der vom Ekgonin sich ableitenden Alkaloide deswegen erhalten bleibt, weil sie schon in dem Baustein der Synthese, der Aceton-dicarbonensäure, mit Methanol verestert und dadurch vor der Abspaltung geschützt ist.

Die bei verschiedenem p_H erzielten Ausbeuten einer Versuchsreihe sind in Abb. 3 wiedergegeben. Sie lassen sich noch verbessern, wenn die unbeständige Komponente der Synthese, die Aceton-dicarbonensäure, in größerem Überschuß angewandt wird. Wir haben so bei p_H 7 Pseudopelletierin in einer Ausbeute von 95% (bezogen auf Glutar-dialdehyd) in sofort praktisch reiner Form darstellen können, so daß dieses Alkaloid, für das andere Synthesen nicht zur Verfügung stehen, auf diese Weise bequem zugänglich ist.

Bemerkenswert ist, daß hier im Gegensatz zur Tropinonsynthese auch bei p_H 13 eine erhebliche Menge Pseudopelletierin erhalten wird. Wir führen dies darauf zurück, daß die bei p_H 13 zuerst entstehende Pseudopelletierin-dicarbonensäure in der alkalischen Lösung rascher Kohlendioxyd abspaltet als die Tropinon-dicarbonensäure.

Schrifttum.

(1) *A. Orechhoff* u. *G. Menschikoff*, Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 266 [1931]. — (2) *C. Mannich*, Die Synthese der Alkaloide in und außerhalb der Pflanze. Auszug in den Mitt. Dtsch. Pharmaz. Ges. **5**, 93 [1928]. — (3) Vgl. z. B. *F. G. Fischer*, *L. Ertel* u. *K. Löwenberg*, Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 30 [1931]. — (4) *E. Späth* u. *F. Kuffner*, ebenda **68**, 1745 [1935]. — (5) Ebenda **68**, 496 [1935]. — (6) Ebenda **69**, 378 [1936]. — (7) Ebenda **27**, 2723 [1894]; vgl. ferner *C. F. Cross*, *E. J. Bevan* u. *C. Beadle*, ebenda **26**, 2523 [1893]; *W. N. Harworth*, diese Ztschr. **40**, 1019 [1927]. — (8) Vgl. *F. Ehrlich*, Cellulosechem. **11**, 164 [1930]; vgl. ferner *E. Schmidt* u. Mitarb., Glucose- und Galaktoseanteil des Holzes, ebenda **10**, 126 [1929], **11**, 49 [1930], **12**, 66 [1931]. — (9) *E. Salkowski* u. *C. Neuberg*, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **36**, 261 [1902], **37**, 466 [1903]. — (10) *G. Hahn* u. *O. Schales*, Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 25 [1935]. — (11) Vgl. *E. Späth*, *F. Kuffner* u. *F. Keszler*, ebenda **69**, 378 [1936], **70**, 1017 [1937]. — (12) *G. Hahn* u. *K. Stiehl*, ebenda **69**, 2627 [1936]. — (13) Liebigs Ann. Chem. **497**, 7 [1932]. — (14) Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 1243, 1678 [1924]; Mh. Chem. **52**, 129 [1929]; Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 2244 [1929]; Mh. Chem. **55**, 352 [1930]. — (15) Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 2246 [1929]. — (16) Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **189**, 121 [1930], **193**, 88 [1930]. — (17) *C. Schöpf* u. *K. Thierfelder*, Liebigs Ann. Chem. **518**, 127 [1935]. — (18) Ebenda **518**, 1 [1935]. — (19) Noch unveröffentlicht. — (20) Vgl. *Gg. Trier*: Die Alkaloide, Bornträger, Berlin 1931. — (21) *A. Orechhoff* u. *R. Konowalowa*, Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 1153 [1934]. — (22) Mercks Jber. **47**, 53, Anm. 1 [1933]. — (23) J. chem. Soc. London **111**, 762 [1917]. — (24) Ebenda **111**, 876 [1917]. — (25) *F. L. Pyman* u. *W. C. Reynolds*, ebenda **93**, 2077 [1908]. — (26) Ebenda **115**, 486, 501 [1919]. — (27) *O. Wolfes* u. *H. Hromatka*, Mercks Jber. **47**, 45 [1934]; Chem. Ztrbl. 1934, II, 1307. — (28) *R. Ch. Menzies* u. *R. Robinson*, J. chem. Soc. London **125**, 2163 [1924]. — (29) *H. Wieland* u. *M. Ishimasa*, Liebigs Ann. Chem. **491**, 14 [1931]. — (29a) Helv. chim. Acta **17**, 992 [1934]. — (29b) *J. Meisenheimer*

u. *E. Mahler*, Liebigs Ann. Chem. **462**, 301 [1928]. — (30) 5. Pedler Lecture, „Synthesis in Biochemistry“, J. chem. Soc. London **1936**, 1082. — (31) Liebigs Ann. Chem. **513**, 190 [1934]. — (32) „Die Alkaloide“ 1. Auflage, 1910, S. 307. — (33) Vgl. den Vortrag von *G. Barger*, IX Congreso Internacional de Quimica Pura y Aplicada, Conferencias de Introduccion, Madrid 1934, S. 177. — (34) *G. Heyl*, Arch. pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **239**, 459 [1901], **266**, 668 [1928]; *E. Späth*, Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 1021 [1929]. — (35) *A. Orechhoff* u. *N. Proskurnina*, ebenda **66**, 841 [1933], **67**, 878 [1934]; *E. Späth*, *A. Orechhoff* u. *F. Kuffner*, ebenda **67**, 1214 [1934]. — (36) *E. Späth* u. *P. L. Julian*, ebenda **64**, 1131 [1931]. — (37) *G. Hahn* u. *K. Stiehl*, ebenda **69**, 2627 [1936]. — (38) *E. Späth* u. *E. Kruta*, Mh. Chem. **50**, 341 [1928]; vgl. ferner Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 1024 [1929]. — (39) *R. Robinson* u. *S. Sugasawa*, J. chem. Soc. London **1932**, 789; *C. Schöpf* u. *K. Thierfelder*, Liebigs Ann. Chem. **497**, 22 [1932]. — (40) *F. Faltis*, *K. Kadiera* u. *F. Doblhammer*, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 1269 [1936]. — (41) *G. Hahn* u. *H. Ludewig*, ebenda **67**, 2031 [1934]. — (42) *G. Hahn*, *L. Bärwald*, *O. Schales* u. *H. Werner*, Liebigs Ann. Chem. **520**, 107 [1935]. — (43) Ebenda **523**, 1 [1936]. — (44) *E. Späth*, *F. Kuffner* u. *N. Platzer*, Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 699 [1935], **69**, 255 [1936]. — (45) *O. Neubauer* u. *K. Fromherz*, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **70**, 348 [1910]; vgl. ferner *F. Ehrlich*, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 1046 [1907]. — (46) *Y. Kotake* u. Mitarb., Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **195**, 139 [1931], **214**, 1 [1933], **243**, 237 [1936]. — (47) *A. Ellinger* u. *Z. Matsuoka*, ebenda **109**, 261 [1920]. — (48) *A. Ellinger*, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 1805 [1904]; Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **43**, 336 [1904]. — (49) *E. Späth* u. *Fr. Keszler*, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 384 [1936]. — (50) Vgl. die leichte Racemisierbarkeit des Pelletins: *E. Späth* u. *Fr. Keszler*, ebenda **69**, 755 [1936]. — (51) Biochem. Z. **286**, 329 [1936]. — (52) Helv. chim. Acta **19**, 519 [1936]. — (53) Liebigs Ann. Chem. **497**, 6 [1932].

[A. 92.]