

Erhard Röder

## Wie verbreitet und wie gefährlich sind Pyrrolizidinalkaloide?

Tabelle 1. Pyrrolizidinalkaloide in Pflanzen.

<b>Apocynaceae</b>			
Alafia	(1)	Parsonsia	(4)
Anodendron	(1)	Urechites	(1)
<b>Asteraceae (Compositae)</b>			
Adenostyles	(3)	Gynura	(1)
Brachyglottis	(1)	Kleinia	(1)
Cacalia	(4)	Ligularia	(4)
Doronicum	(1)	Petasites	(3)
Emilia	(2)	Senecio	(122)
Erechtites	(1)	Syneilesis	(1)
Eupatorium	(4)	Tussilago	(1)
Farfugium	(1)		
<b>Boraginaceae</b>			
Amsinckia	(3)	Macrotomia	(1)
Anchusa	(2)	Messerschmidia	(1)
Asperugo	(1)	Myosotis	(1)
Caccinia	(1)	Paracaryum	(1)
Cynoglossum	(9)	Paracynoglossum	(1)
Echium	(4)	Rindera	(4)
Ehretia	(1)	Solenanthus	(4)
Heliotropium	(15)	Symphytum	(7)
Lappula	(2)	Tournefortia	(2)
Lindelofia	(8)	Trachelanthus	(2)
Lithospermum	(1)	Trichodesma	(2)
		Ulugbekia	(1)
<b>Celastraceae</b>			
Bhesa	(1)		
<b>Euphorbiaceae</b>			
Phyllanthus	(1)	Securinega	(1)
<b>Fabaceae (Papilionaceae)</b>			
Adenocarpus	(4)	Cytisus	(1)
Crotalaria	(54)		
<b>Gramineae</b>			
Festuca	(1)	Thelepogon	(1)
Lolium	(1)		
<b>Orchidaceae</b>			
Chysis	(1)	Malaxis	(2)
Doritis	(1)	Phalaenopsis	(14)
Hammarbya	(1)	Vanda	(4)
Kingiella	(1)	Vandopsis	(2)
Liparis	(7)		
<b>Ranunculaceae</b>			
Caltha	(2)		
<b>Rhizophoraceae</b>			
Cassipourea	(2)		
<b>Santalaceae</b>			
Thesium	(1)		
<b>Sapotaceae</b>			
Mimusops	(1)	Planchonella	(2)
<b>Scrophulariaceae</b>			
Castilleja	(1)		

### Einleitung

Pflanzen, die Pyrrolizidinalkaloide enthalten, sind weltweit verbreitet und werden in vielen Ländern, vornehmlich solchen der Dritten Welt als Heil-, Stärkungs-, Nahrungs- und Futtermittel verwendet.

Zahlreiche Vergiftungsfälle traten sowohl bei Tieren als auch bei Menschen nach Einnahme dieser Pflanzen auf. Der Ausbruch einer fast epidemieartig verlaufenden Lebererkrankung im nordwestlichen Pakistan im Jahre 1974, von der über 1600 Personen betroffen waren, ließ sich auf den Verzehr von Brot zurückführen, dessen Mehl durch Samen von Heliotropiumarten verunreinigt war, die einen hohen Gehalt an Pyrrolizidinalkaloiden aufweisen.

Fast zur gleichen Zeit wurde aus Zentralindien eine ähnliche Krankheitswelle gemeldet, bei der von 67 erkrankten Personen 23 starben. Ausgelöst wurde sie durch den Genuß von Getreidemehl, verunreinigt durch den Samen verschiedener Crotalariaarten, die ebenfalls einen hohen Gehalt an Pyrrolizidinalkaloiden besitzen.

In einem zusammenfassenden Bericht von 1979 wird wiederum aus Indien berichtet, daß nach Verzehr von Samen und Blättern von Heliotropiumarten ca. 100 Personen erkrankten und daran starben. Von vereinzelt Erkrankungen wurde aus Jamaika, Südafrika und den Vereinigten Staaten berichtet, ebenfalls ausgelöst durch pyrrolizidinhaltige Pflanzen.

### Vorkommen

Wie die Übersicht zeigt, kommen die Pyrrolizidinalkaloide und oft auch deren N-Oxide in zahlreichen Pflanzenfamilien vor, die kaum miteinander verwandt sind (Tabelle 1).

Die meisten Alkaloide findet man in der sehr artenreichen Gattung Senecio, die zur Unterfamilie der Senecioneae gehört. Ähnlich häufig ist das Vorkommen von Alkaloiden in der Gattung Crotalaria, zur Unterfamilie der Genisteae gehörend.

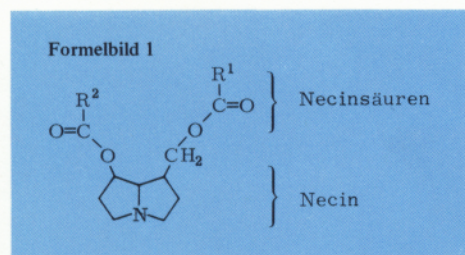
Pyrrolizidinalkaloide findet man auch dort,



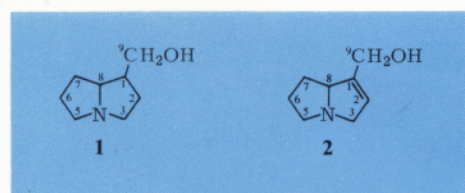
wo man sie nicht vermutet, z.B. in Honig, oder in der Milch von Kühen, Schafen und Ziegen, die alkaloidhaltiges Futter in größeren Mengen zu sich genommen haben.

## Chemie

Chemisch gehören die meisten dieser Alkaloide zu den Esteralkaloiden. Deren Komponenten leiten sich vom bicyclischen Aminoalkohol 1-Hydroxymethyl-pyrrolizidin, Necin genannt, und von Mono- oder Dicarbonsäuren, den Necinsäuren, ab (Formelbild 1).



Die Hydroxymethylpyrrolizidine können gesättigt (1) oder 1,2-ungesättigt (2) sein.



Weitere Hydroxylgruppen können in Position 7, selten in Position 2 oder 6 stehen. Die zusätzlichen Hydroxylgruppen führen zur Ausbildung von stereoisomeren Varianten, die am H-Atom des C-8-Atoms orientiert werden. Die Basen, die in den meisten Alkaloiden enthalten sind, gehören der C-8 $\alpha$ -H-Reihe an\*.

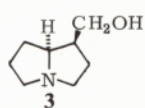
In Tabelle 2 sind die wichtigsten Aminoalkohole zusammengefaßt.

Die Hydroxylgruppen sind in den meisten Fällen in den Positionen 9 und/oder 7 mit Mono- oder Dicarbonsäuren verestert. Diese Säuren enthalten, wenn man von der Essigsäure absieht, 5 bis 10 C-Atome und variieren sehr in ihrer Struktur. Sie umfassen

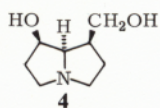
\* Konventionsgemäß wird die  $\alpha$ -Bindung, die vom Beobachter weggerichtet ist, gestrichelt dargestellt, die  $\beta$ -Bindung – dem Beobachter zugewandt – mit keilförmiger Bindung symbolisiert. Eine Sonderstellung nimmt das Otonecin ein.

Tabelle 2. Übersicht über die Necine.

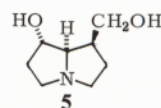
Necine, die sich von 1 ableiten:



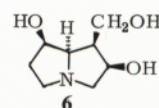
Isoretronecanol  
1 $\beta$ -Hydroxymethyl-  
8 $\alpha$ -H-pyrrolizidin



Platynecin  
1 $\beta$ -Hydroxymethyl-  
7 $\beta$ -hydroxy-8 $\alpha$ -H-  
pyrrolizidin

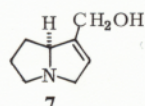


Hastanecin  
1 $\beta$ -Hydroxymethyl-  
7 $\alpha$ -hydroxy-8 $\alpha$ -H-  
pyrrolizidin

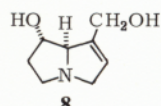


Rosmarinecin  
1 $\beta$ -Hydroxymethyl-2 $\beta$ -  
7 $\beta$ -dihydroxy-8 $\alpha$ -H-  
pyrrolizidin

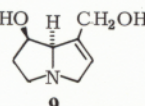
Necine, die sich von 2 ableiten:



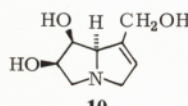
Supinidin  
1-Hydroxymethyl-1,2-  
dehydro-8 $\alpha$ -H-pyrrolizidin



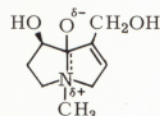
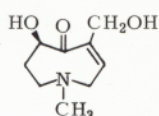
Heliotridin  
1-Hydroxymethyl-1,2-  
dehydro-7 $\alpha$ -hydroxy-8 $\alpha$ -H-pyrrolizidin



Retronecin  
1-Hydroxymethyl-1,2-  
dehydro-7 $\beta$ -hydroxy-  
8 $\alpha$ -H-pyrrolizidin



Crotanecin  
1-Hydroxymethyl-  
1,2-dehydro-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -  
dihydroxy-8 $\alpha$ -H-pyrrolizidin



Otonecin

Mono- und Dicarbonsäuren mit verzweigten Kohlenstoffketten, die sich auf einfache Grundstrukturen zurückführen lassen und zusätzlich Substituenten tragen. Als Substituenten können Methoxy-, Epoxy-, Hydroxy-, Carboxy- und Acetylgruppen auftreten, woraus sich zahlreiche Struktur- und Stereoisomere ableiten lassen. In Tabelle 3 sind die wichtigsten Carbonsäuren, die bislang in den natürlichen Alkaloiden gefunden wurden, zusammengestellt.

Durch Kombination der Necine und Necinsäuren läßt sich theoretisch eine unvorstellbar große Zahl von Alkaloiden ableiten; praktisch wurden bis jetzt ca. 200 entdeckt und in ihrer Struktur aufgeklärt.

Die Veresterungsmöglichkeiten seien an einigen natürlich vorkommenden Alkaloiden dargelegt. Necine mit einer Hydroxylgruppe können nur mit einer Monocarbonsäure verestert werden, wie das Amabilin (12).

Bei Necinen mit zwei Hydroxylgruppen kann die Veresterung mit einer Monocarbonsäure – hierfür stehen die Beispiele Fuchsisenecionin (13) und 7-Angelylheliotridin (14) – erfolgen, sie kann aber auch mit zwei Monocarbonsäuren eintreten, wie das Beispiel Echimidin (15) zeigt.

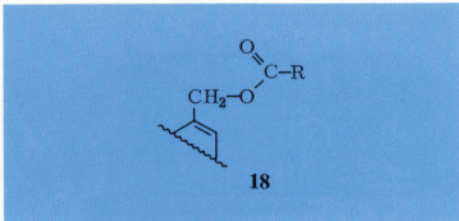
Die meisten Alkaloide leiten sich aber von den 7,9-Necindiolen ab, die mit einer Dicarbonsäure verestert sind, wodurch ein zusätzliches 11 bis 14gliedriges Ringsystem entstehen kann. Die bekanntesten Alkaloide dieser Gruppe sind das Senecionin (16) und Senkirkirin (17), deren oberes Ringsystem 12gliedrig ist (Tabelle 4).

## Wirkungsweise

Ein Teil dieser Alkaloide wirkt toxisch, carcinogen, mutagen und teratogen, aber nach den Untersuchungen von Schoental, Culvenor und Mattocks in der genannten Weise nur



dann, wenn sie Derivate der 1,2-Dehydro-1-hydroxymethylpyrrolizidine sind, und wenn sie mit einer mindestens C<sub>5</sub>-Carbonsäure, die verzweigt sein muß, verestert sind, so daß die Partialstruktur eines Allylesters (18) vorliegt.



Wirkungsverstärkung erfolgt, wenn eine weitere OH-Gruppe in Position 7 des Necins eintritt und ebenfalls verestert ist. Dies ist z. B. der Fall bei Echimidin (15), Senecionin

(16) und Senkirkin (17), denen die Necine Retronecin und Otonecin zugrunde liegen. Insgesamt 86 der bisher bekannten Alkaloide weisen diese Struktur auf.

Nach oraler Aufnahme werden die Alkaloide im Darm resorbiert. Liegen sie als N-Oxide vor, werden sie zunächst durch Reduktasen der Bakterienflora reduziert und in dieser Form resorbiert. Ein Teil der Alkaloide wird durch die im Blut befindlichen unspezifischen Esterasen in die Necine und die Necinsäuren gespalten. Die Necine werden vermutlich als Konjugate über die Nieren ausgeschieden.

Der Hauptanteil der Alkaloide gelangt jedoch in die Leberzellen. Hier werden sie metabolisch umgewandelt gemäß Reaktionsschema 1.



*Symphytum officinale* L., Beinwell (Boraginaceae): Lycopsamin, 7-Acetylycopsamin, Symphytin, Symlandin, Intermedin, 7-Acetylintermedin, Uplandicin.

*Petasites off. Moench* (*P. hybridus* L.) (Asteraceae): Senecionin, Integerrimin, Senkirkin.

*Senecio nemorensis* L., ssp. *nemorensis* et ssp. *fuchsii* Gmel. (Asteraceae): Nemorensin, Senecionin, Fuchsisenecionin u. a.



Tabelle 3. Übersicht über die wichtigsten Carbonsäuren in natürlichen Pyrrolizidin-alkaloiden.

		Monocarbonsäuren
C <sub>2</sub>	C-CO <sub>2</sub> H	Essigsäure
Acrylsäurederivate	$\begin{array}{c} \text{C} \\   \\ \text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Angelikasäure
C <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{C} \\   \\ \text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \\   \\ \text{C} \end{array}$	Tiglinsäure
	$\begin{array}{c} \text{C} \\   \\ \text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \\   \\ \text{C} \end{array}$	Senecioidsäure
Buttersäurederivate	$\begin{array}{c} \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\   \\ \text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Echimidinsäure
C <sub>7</sub>		Heliotrininsäure
		Lasiocarpinsäure
		Macrotominsäure
		Trachelanthinsäure
		Virdiflorinsäure
		Dicarbonsäuren
Glutarsäurederivate	$\begin{array}{c} \text{C} \\   \\ \text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Dicretalinsäure
C <sub>6</sub>		Crobarbatinsäure
C <sub>7</sub>	$\begin{array}{c} \text{C} \quad \text{C} \\   \quad   \\ \text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Monocretalinsäure
C <sub>8</sub>	$\begin{array}{c} \text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \\   \quad   \quad   \\ \text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Fulvininsäure
		Crispatinsäure
		Spectabilinsäure
		Retusininsäure
C <sub>10</sub>	$\begin{array}{c} \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \quad \text{C} \\   \quad   \\ \text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Incaninsäure
		Junceinsäure
		Trichodesminsäure
		Granatiansäure
	$\begin{array}{c} \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \quad \text{C} \\   \quad   \\ \text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Axillarsäure
Adipinsäurederivate	$\begin{array}{c} \text{C}-\text{C} \quad \text{C} \\   \quad   \\ \text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Nilgirsäure
C <sub>9</sub>		Jacobinsäure
C <sub>10</sub>	$\begin{array}{c} \text{C}-\text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \\   \quad   \quad   \\ \text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Jacolininsäure
		Jacozininsäure
		Integerrinecinsäure
	$\begin{array}{c} \text{C}-\text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \\   \quad   \quad   \\ \text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Isatinecinsäure
		Retronecinsäure
		Senecinsäure
		Usaramoensinsäure
	$\begin{array}{c} \text{C}-\text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \\   \quad   \quad   \\ \text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Ridellinsäure
		Seneciphyllinsäure
		Spartiodinecinsäure
	$\begin{array}{c} \text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \\   \quad   \quad   \quad   \\ \text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Sceleranecinsäure
		Sceleratininsäure
		Swazinecinsäure
		Seneciverninsäure
Pimelinsäurederivate	$\begin{array}{c} \text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \\   \quad   \quad   \quad   \\ \text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Nemorensinsäure
C <sub>10</sub>	$\begin{array}{c} \text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \\   \quad   \quad   \\ \text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Bulgarseninsäure
	$\begin{array}{c} \text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \\   \quad   \quad   \\ \text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	

Liegt ihnen ein Necin des Supinidin-, Heliotridin- oder des Retronecintyps (19) zugrunde, werden sie durch microsomale Oxygenasen, die Cytochrom-P-450-unabhängig sind, in das N-Oxid (19a) umgewandelt. Dieses reagiert unter Wasserabspaltung zu dem entsprechenden Dehydropyrrolizidinalkaloid (21) weiter.

Neuerdings wird eine Hydroxylierung der dem Stickstoff benachbarten C-Atome (C-3 und C-8) angenommen, wobei nach Mattocks und White die sehr unbeständigen 3- bzw. 8-Hydroxy-pyrrolizidinalkaloide (19b, 19c) durch Wasserabspaltung und Umlagerung in die analogen Dehydropyrrolizidinalkaloide (21) übergehen können.

Auch die Alkaloide des Otonecintyps (20), die sich durch eine N-Methylgruppe und eine Ketofunktion in Position 8 von den Alkaloiden des Retronecintyps unterscheiden, werden auf einem analogen Weg abgebaut. Sie werden zunächst demethyliert – vermutlich wird die Methylgruppe als Kation abgespalten – und die intermediär gebildeten 8-Hydroxyalkaloide (20b) in der eben beschriebenen Weise in die Dehydropyrrolizidinalkaloide (21) umgewandelt. Die Dehydropyrrolizidine sind als Pyrrolopyrrolidin-Derivate hochreaktiv und stellen die eigentliche metabolisch aktivierte Form der Pyrrolizidinalkaloide dar.

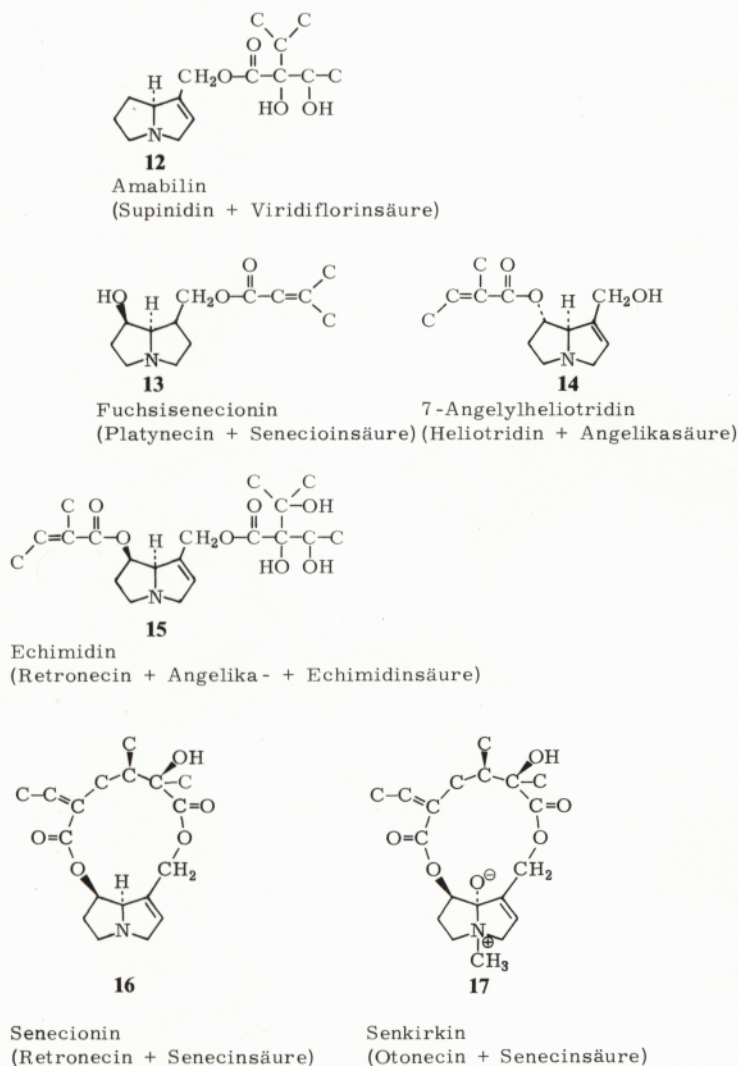
In Gegenwart nucleophiler (elektronenreicher) Systeme – das können HO-, HS- oder H<sub>2</sub>N-Gruppen (X<sup>-</sup>, Y<sup>-</sup>) von Proteinen oder Enzymen, aber auch die Purin- und Pyrimidinbasen der DNS- bzw. RNS sein – läuft bei Diestern eine zweifache bimolekulare nucleophile Substitution (S<sub>N</sub>2-Reaktion) ab, wie im Reaktionsschema 2 auf der Seite 38 dargelegt ist.

Bei der Reaktion mit den Purin- und Pyrimidinbasen der DNS oder der RNS kommt es zu Vernetzungen (cross linking), wie das im Formelbild 2 an einem DNS-Strang formuliert ist.

Monoester können nur als monofunktionelle Alkylantien fungieren, sie blockieren die DNS oder RNS nicht so nachhaltig wie die Diester; sie lösen nur akuttoxische Effekte aus. Diester dagegen wirken, wie oben dargelegt wurde, als bifunktionelle Alkylantien. Sie sind wesentlich toxischer und besitzen carcinogene, mutagene und teratogene Eigenschaften.



Tabelle 4. Veresterungsmöglichkeiten in natürlichen Pyrrolizidinalkaloiden.



Da die genannten Giftungsreaktionen in den Leberzellen ablaufen, sind diese den alkylierenden Wirkungen besonders ausgesetzt; d.h. hier kommt es vorwiegend zu Intoxikationen in Form von venoocclusiven Veränderungen, Cirrhosen, Megalocytosen und Hyperplasien der Leber. Letztere können in Adenome und Carcinome übergehen.

Die Metaboliten, die nicht in den Leberzellen abgefangen werden, gelangen über den Blutkreislauf in die Lunge, wo sie weitere Intoxikationen auslösen in Form von pulmonalarteriellen Hypertensien, die ein akutes Rechtsherzversagen (Cor pulmonale) zur Folge haben können.

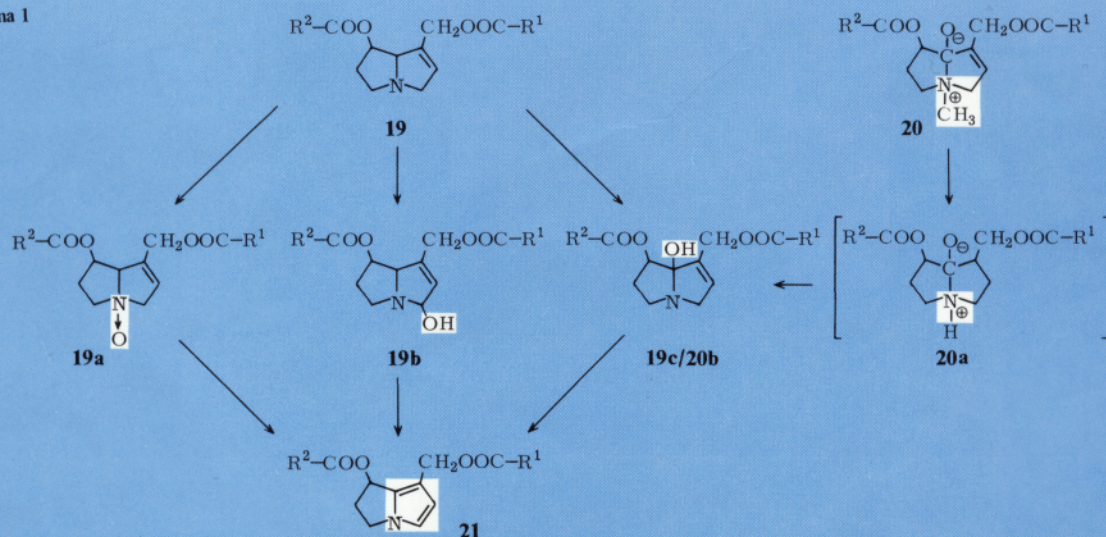
Die Ausscheidung findet über das renale System statt, wobei weitere Schäden in Form von Blasentumoren ausgelöst werden können.

Nichttoxisch sind die freien Necine, auch dann, wenn sie 1,2-ungesättigt sind. Eine anionische Abspaltung der Hydroxylgruppen ist nicht möglich.

Alkaloide mit gesättigten Ringsystemen wie z.B. Fuchsisenecionin (13) sind ebenfalls untoxisch.

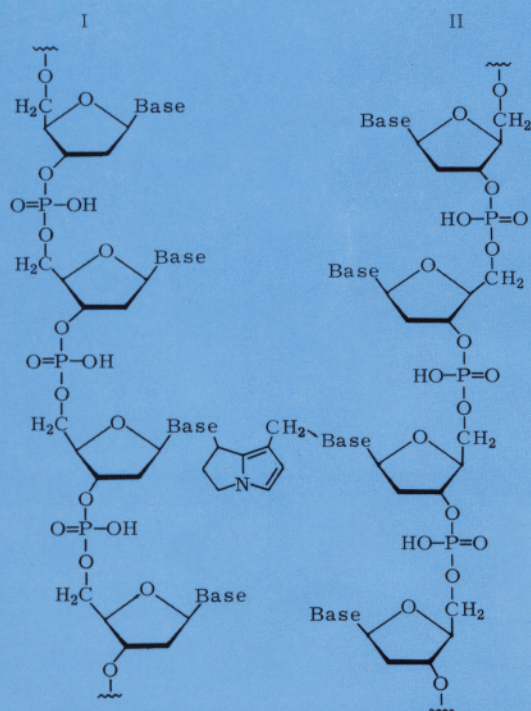
Nach einer Untersuchung von Mattocks bilden sich aus gesättigten Pyrrolizidinalkaloiden (23) Pyrroliderivate des Typs (24), wie aus Reaktionsschema 3 hervorgeht. Diese Pyrrolidinpyrrolo-Verbindungen sind verhältnismäßig stabil. Sie können nicht als alkylierende Agentien wirksam werden, weil der Stickstoff kein konjugiertes System mit

Reaktionsschema 1

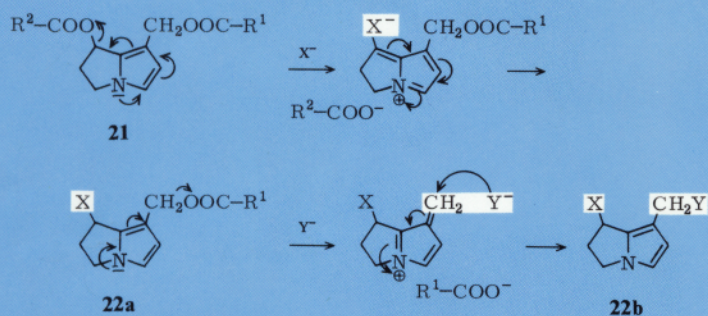




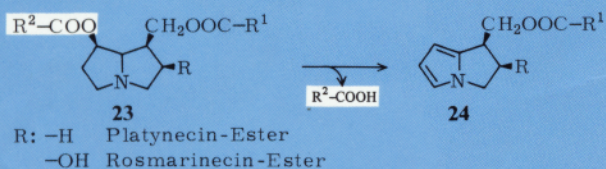
Formelbild 2



Reaktionsschema 2



Reaktionsschema 3



der noch vorhandenen Estergruppe zu bilden vermag.

#### Ausblick

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Pyrrolizidinalkaloide in der Pflanzenwelt weit verbreitet vorkommen. Von der Vielzahl

der bekannten Alkaloide stellen aber nur relativ wenige für den Menschen und das Nutzvieh ein Risiko dar. Dies trifft vornehmlich dann zu, wenn Pflanzen mit noch unbekannten Inhaltsstoffen als Nutzpflanzen verwendet werden.

Die Aufgaben der Zukunft sollten darin be-

stehen, verstärkt solche Pflanzen auf ihre Inhaltsstoffe hin zu untersuchen, die neu als Nutzpflanzen zur Diskussion stehen, auch dann, wenn toxische Eigenschaften bislang noch nicht zur Kenntnis gelangten.

#### Literatur

[1] L. B. Bull, C. C. J. Culvenor, A. T. Dick: *The Pyrrolizidine Alkaloids*, North Holland, Amsterdam 1968.

[2] A. Klasek, O. Weinbergova: *The Pyrrolizidine Alkaloids*, Akademiai Kiado, Budapest, 1975, S. 36.

[3] L. W. Smith, C. C. J. Culvenor: *Plant Sources of Hepatotoxic Pyrrolizidine Alkaloids*, *Lloydia* **44**, 129 (1981).

[4] D. J. Robins: "The Pyrrolizidine Alkaloids" *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* **41**, 115 (1982).

[5] E. K. McLean: *The Toxic Actions of Pyrrolizidine (Senecio) Alkaloids*, *Pharmacol. Rev.* **23**, 429 (1970).

Ein ausführliches Literaturverzeichnis kann vom Autor angefordert werden.

Prof. Dr. rer. nat. Erhard Röder, geboren am 31. 3. 1929 in Engers am Rhein, studierte Pharmazie und Chemie an der Universität Mainz. Promotion 1963 bei Prof. Dr. Fritz Strassmann. Habilitation 1970 in Bonn für das Fach Pharmazie. Seit 1971 bis 1979 Wissenschaftlicher Rat und Professor, ab 1980 Professor am Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn. Arbeitsgebiete: Radiochemie, Analytik, Chemie der Pyrrolizidinalkaloide.

#### Anschrift:

Prof. Dr. Erhard Röder, Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn 1.