

Pyrrolizidinalkaloide

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 *Senecionaceae* gehört. Ähnlich häufig ist das Vorkommen von Alkaloiden in der Gattung *Crotalaria*, zur Unterfamilie der *Genisteae* gehörend.

Tabelle 1: Pyrrolizidinalkaloide in Pflanzen.

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

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.

Verwendung:

Pflanzen, die Pyrrolizidinalkaloide enthalten, sind weltweit verbreitet und werden in vielen Ländern, vornehmlich solchen der Dritten Welt als Heil-, Stärkungs-, Nahrungs- und Futtermittel verwendet. Vergiftungsfälle treten u. a. durch Genuß von verunreinigtem Getreidemehl z. B. mit Samen von *Heliotropium* und verschiedener *Crotalaria*-arten auf.

Wirkungscharakter:

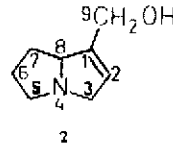
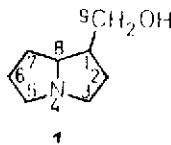
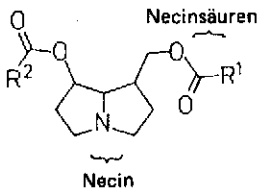
Chemisch gehören die meisten dieser Alkaloide zu den Esteralkaloiden. Deren Komponenten leiten sich

vom bicyclischen Aminoalkohol 1-Hydroxymethyl-pyrrolizidin, Necin genannt, und von Mono- oder Dicarbonsäuren, den Necinsäuren, ab.

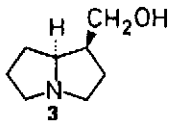
Die Hydroxymethylpyrrolizidine können gesättigt oder, 1,2-ungesättigt sein.

Weitere Hydroxylgruppen können in Position 7, selten 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 α -H-Reihe an.

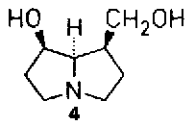
In Tabelle 2 sind die wichtigsten Aminoalkohole zusammengefaßt. Die Hydroxylgruppen sind in den meisten Fällen in den Positionen 9 und/oder 7 mit Mono- oder Dicarbonsäuren verestert. Diese Säuren enthalten, wenn man von der Essigsäure absieht, 5 bis 10 C-Atome und variieren sehr in ihrer Struktur. Sie umfassen 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.



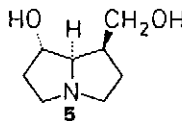
Necine, die sich von 1 ableiten:



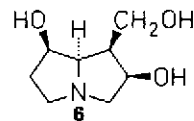
Isotratonecanol
1 β -Hydroxymethyl-
8 α -H-pyrrolizidin



Platynecin
1 β -Hydroxymethyl-
7 β -hydroxy-8 α -H-
pyrrolizidin

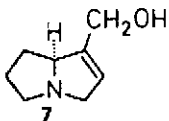


Hastanecin
1 β -Hydroxymethyl-
7 α -hydroxy-8 α -H-
pyrrolizidin

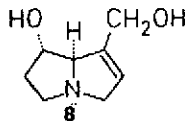


Rosmarinecin
1 β -Hydroxymethyl-2 β -
7 β -dihydroxy-8 α -H-
pyrrolizidin

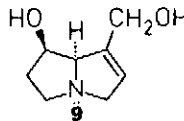
Necine, die sich von 2 ableiten:



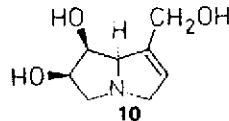
Supinidin
1-Hydroxymethyl-1,2-
dehydro-8 α -H-
pyrrolizidin



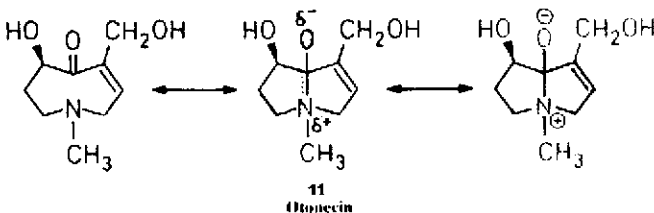
Heliotridin
1-Hydroxymethyl-1,2-
dehydro-7 α -hydroxy-
8 α -H-pyrrolizidin

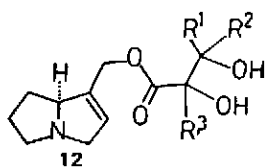


Retronecin
1-Hydroxymethyl-1,2-
dehydro-7 β -hydroxy-
8 α -H-pyrrolizidin

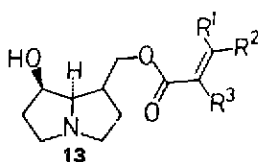


Crotanecin
1-Hydroxymethyl-1,2-
dehydro-6 β , 7 β -dehydroxy-
8 α -H-pyrrolizidin

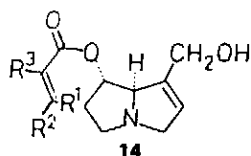




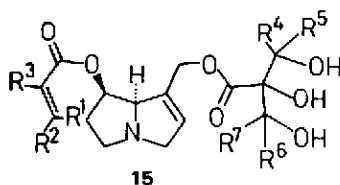
12
Amabilin
(Supinidin + Viridiflorinsäure)



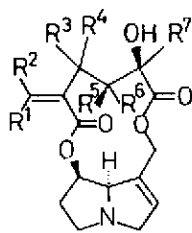
13
Fuchsisenecionin
(Platynecin + Seneciolsäure)



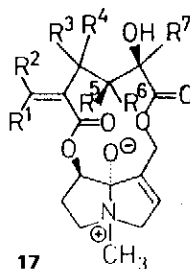
14
7-Angelylheliotridin
(Heliotridin + Angelikasäure)



15
Echimidin
(Retronecin + Angelika +
Echimidinsäure)



16
Senecionin
(Retronecin +
Seneciolsäure)



17
Senkirkin
(Otonecin + Seneciolsäure)

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 sind an einigen natürlich vorkommenden Alkaloiden dargelegt. Necine mit einer Hydroxylgruppe können nur mit einer Monocarbonsäure verestert werden, wie das Amabilin. Bei Necinen mit zwei Hydroxylgruppen kann die Veresterung mit einer Monocarbonsäure – hierfür stehen die Beispiele Fuchsisenecionin und 7-Angelylheliotridin – erfolgen, sie kann aber auch mit zwei Monocarbonsäuren eintreten, wie das Beispiel Echimidin 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 und Senkirkin, deren oberes Ringsystem 12gliedrig ist.

Ein Teil dieser Alkaloide wirkt toxisch, carcinogen, mutagen und teratogen, aber auch 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 C₅-Carbonsäure, die verzweigt sein muß, verestert sind, so daß die Partialstruktur eines Allylestere 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, Senecionin und Senkirkin, 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.

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 sind ebenfalls untoxisch.

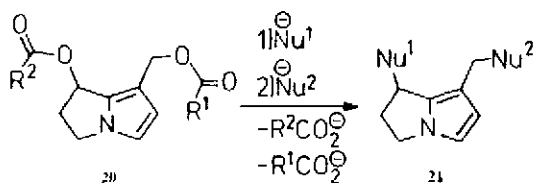
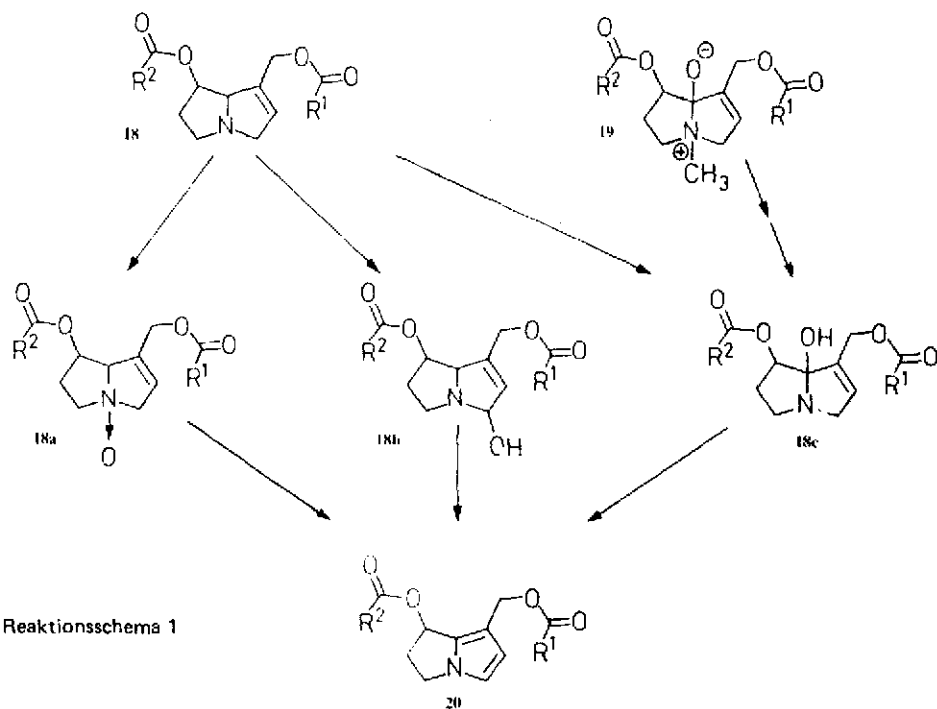
Nach einer Untersuchung von Mattocks bilden sich aus gesättigten Pyrrolizidinalkaloiden Pyrrolidinderivate. Diese Pyrrolidinpyrrolo-Verbindungen sind verhältnismäßig stabil. Sie können nicht als alkylierende

Agentien wirksam werden, weil der Stickstoff kein konjugiertes System mit der noch vorhandenen Estergruppe zu bilden vermag.

Der Hauptanteil der Alkaloide gelangt jedoch in die Leberzellen. Hier werden sie metabolisch umgewandelt:

Liegt ihnen ein Necin des Supinidin-, Heliotridin- oder des Retronecintyps zugrunde, werden sie durch microsomale Oxygenasen, die Cytochrom-P-450- unabhängig sind, in das N-Oxid umgewandelt. Dieses reagiert unter Wasserabspaltung zu dem entsprechenden Dehydropyrrolizinalkaloid 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-pyrrolizinalkaloide durch Wasserabspaltung und Umlagerung in die analogen Dehydropyrrolizinalkaloide übergehen können.



Auch die Alkaloide des Otonocintyps, 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 in der eben beschriebenen Weise in die Dehydropyrrolizidinalkaloide 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 H₂N-Gruppen (X, Y) von Proteinen oder Enzymen, aber auch die Purin- und Pyrimidinbasen der DNS- bzw. RNS sein – läuft bei Diestern eine zweifache bimolekulare nucleophile Substitution (S_N2-Reaktion) ab.

Bei der Reaktion mit den Purin- und Pyrimidinbasen der DNS oder der RNS kommt es zu Vernetzungen (cross linking).

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.

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.

Symptome:

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 Hypertensionen, die ein akutes Rechtsherzversagen (Cor pulmonale) zur Folge haben können (Budd Chiari Syndrom).

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.

Literatur:

RÖDER, E.: Wie verbreitet und wie gefährlich sind Pyrrolizidinalkaloide? Pharmazie in unserer Zeit – 13. Jahrgang 1984 Nr.2

ROTH, L., DAUNDERER, M., KORMANN, K.: Giftpflanzen, Pflanzengifte, Ecomed, 1987