

parent compound, except that the CHOH proton absorption is replaced by a more complex signal integrating for 2H at  $\delta$  3.73 which, on irradiation at  $\delta$  2.62 (H-C-18), collapsed into an AB quartet ( $J = 11$  Hz)], which, after  $\text{SiO}_2$  chromatographic purification, was oxidized with chromium trioxide-pyridine complex<sup>8</sup> to give a lactone, m.p. 208–213° (lit. 213–216°),  $[\alpha]_D = +58^\circ$  (lit.  $+65.2^\circ$ ), whose mass, NMR-, IR- and UV-spectra were the same as those of compound VIII, derived from scalarin (II) on sodium borohydride reduction<sup>2</sup>.

**Riassunto.** Ulteriori studi dell'estratto dalla spugna *Spongia officinalis* hanno condotto all'isolamento di un nuovo sesterterpene, deoxoscalarina (III), strettamente correlato alla scalarina (II), precedentemente ottenuta dalla spugna *Cacospongia scalaris*. La scalarina e la deoxoscalarina posseggono un nuovo scheletro carbonioso

tetraciclico biogeneticamente derivabile da quello del cheilanthatriolo (I), sesterterpene tricyclico, isolato recentemente da una felce. (I), (II) e (III) rappresentano un tipo nuovo nella classe dei sesterterpeni; essi sembrano originati biogeneticamente dal geranilfarnesolo attraverso una insolita ciclizzazione iniziata al gruppo isopropilidico, che è, invece, comune nei triterpeni.

G. CIMINO, S. DE STEFANO and L. MINALE

Laboratorio per la Chimica e Fisica di Molecole di Interesse Biologico del C.N.R., Via Totano, 2, Arco Felice, Napoli (Italy), 28 December 1972.

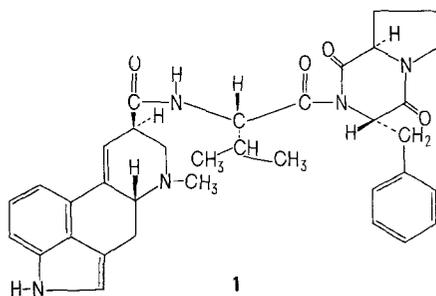
<sup>8</sup> V. I. STENBERG and R. J. PERKINS, J. org. Chem. 28, 323 (1963).

### Ein neues Alkaloid aus dem Mycel eines *Claviceps purpurea*-Stammes. Zur Biogenese von Ergocristin<sup>1</sup>

In jüngster Zeit wurde von verschiedenen Arbeitskreisen die Biogenese des Peptidteils von Mutterkornalkaloiden bearbeitet<sup>2–5</sup>. Soliessich an *Claviceps*-Stämmen, welche in Submerskultur Ergocornin und Ergokryptin bilden, zeigen, dass weder L-Valyl-L-prolin-lactam<sup>4</sup> noch d-Lysergyl-valin<sup>5</sup> als direkte Vorstufen für die Ergotoxinreihe gelten können.

Wir haben aus dem lyophilisierten Mycel eines Ergocristin-bildenden *Claviceps purpurea*-Stammes nach schonender Extraktion ein neues Alkaloid mit ähnlichen chromatographischen Eigenschaften wie Ergocristin isoliert, dessen Konfiguration **1** aus den untenstehenden physikalischen und chemischen Daten abgeleitet wurde.

Mikroanalyse und Massenspektrum ( $M^+ = 593$ ) entsprechen  $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4$ . IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1660, 1710  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  Carbonyl eines N-Acylamids)<sup>6</sup>. UV: charakteristischer Chromophor der Lysergsäure:  $\lambda_{\text{max}}$  307 (3,99) nm (log  $\epsilon$ ). Aminosäure-Analyse: 1 Valin, 1 Phenylalanin, 1 Prolin.



**1** N-[N-(d-Lysergyl)-L-valyl]-L-phenylalanyl-D-prolin-lactam

Das NMR-Spektrum (100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ) weist die charakteristischen Protonensignale einer Isopropylgruppe ( $\delta$  0,9 und ca. 2 ppm), einer Benzylgruppe ( $\delta$  3,2 und 7,2) sowie für Prolin ( $\delta$  1,5–2,2) und Lysergsäure (z. B. H-9:  $\delta$  6,55 d) auf. Die C-2-Protonen des Phenylalanins und des Valins erscheinen, wie für N-Acyl-dioxopiperazine zu erwarten, nach tiefem Feld verschoben ( $\delta$  5,25 t bzw.  $\delta$  5,65 m).

Eine Aussage über die Chiralität des Prolins im Dioxopiperazinring ermöglicht die chemische Verschiebung des C-2 Protonensignals ( $\delta$  2,5 t) im Prolinteil. Doppelresonanzversuche durch Einstrahlung bei 1,75 und 2,0 ppm

beweisen dessen Kopplung mit den  $\text{CH}_2$ -Gruppen des Prolins. (Das Spektrum von N-(d-Lysergyl)-L-valin-methylester weist in diesem Bereich keine störenden Signale auf.)

Zum Vergleich sind die  $\delta$ -Werte der entsprechenden Protonen im L-Phenylalanyl-L-prolin-lactam (3,7 ppm), N-Acetyl-L-phenylalanyl-L-prolin-lactam (Smp. 124–125°;  $[\alpha]_D^{20} = +141^\circ$ ; c = 1, Aethanol; 3,7 ppm) und L-Phenylalanyl-D-prolin-lactam (2,9 ppm) angeführt. Diese bei diastereomeren Dioxopiperazinen mit einer Benzylgruppe besonders ausgeprägte Shift-Differenz der C-2-Protonen des Prolinteils muss daher dem Einfluss des Phenylringstroms zugeschrieben werden<sup>7</sup>. Daraus ergibt sich ein Hinweis für die D-Konfiguration des Prolins in **1**.

Ergänzende Informationen über die Struktur von **1** erhält man auf Grund der äusserst rasch verlaufenden, basenkatalysierten Methanolyse der neuen Verbindung. (5 min Raumtemperatur bei Anwesenheit von 1% Triäthylamin oder 5% Pyridin, oder 3 Tage Raumtemperatur ohne Basenzusatz.) In jedem Falle entstehen in gleichen Anteilen N-(d-Lysergyl)-L-valin-methylester **2** (gefasst als Hydrogenmaleinat: Smp. ca. 190° (Zers.)  $[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$ ; c = 1, Aethanol/Wasser 1:1), L-Phenylalanyl-D-prolin-lactam **3** (Smp. 150–153°,  $[\alpha]_D^{20} = +87,7^\circ$ ; c = 1, Aethanol) und eine amorphe, schwer zu reinigende Verbindung, deren NMR- und Massenspektrum ( $M^+ = 625$ ) mit N-(d-Lysergyl)-L-valyl-L-phenylalanyl-D-prolin-methylester **4** vereinbar ist. Eine Epimerisierung in die d-Isolysergsäureformen erfolgt dabei noch nicht.

Analog liefert N-Acetyl-L-phenylalanyl-L-prolin-lactam unter den gleichen Bedingungen  $\geq 95\%$  L-Phenylalanyl-L-prolin-lactam und nur Spuren des D-Prolin-Isomeren, obwohl von der Synthese des Ergotamins und seiner

<sup>1</sup> 75. Mitteilung über Mutterkornalkaloide. 74. Mitt. siehe Helv. chim. Acta 55, 75 (1972).

<sup>2</sup> S. AGURELL, Acta pharm. suecica 3, 71 (1966).

<sup>3</sup> A. MINGHETTI und F. ARCAMONE, Experientia 25, 926 (1969).

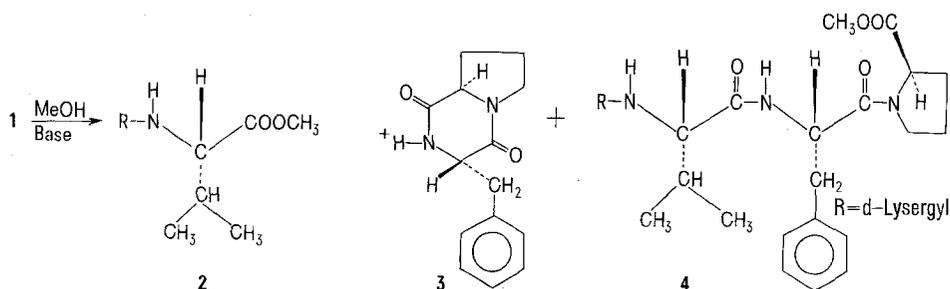
<sup>4</sup> D. GRÖGER und S. JOHNE, Experientia 28, 241 (1972) sowie weitere Literaturzitate darin.

<sup>5</sup> H. G. FLOSS, G. P. BASMADJIAN, M. TCHENG, D. GRÖGER und D. ERGE, Lloydia 34, 446 (1971).

<sup>6</sup> R. G. GRIOT und A. J. FREY, Tetrahedron 19, 1661 (1963).

<sup>7</sup> C. JOHNSON und F. BOVEY, J. chem. Phys. 29, 1012 (1958).

Schema 1



Analogen her bekannt ist<sup>8</sup>, dass N-Acyl-dioxopiperazine mit L-Konfiguration im Prolin-Teil in polaren Lösungsmitteln leicht Konfigurationsumkehr in die D-Prolin-Form erleiden können. Somit darf angenommen werden, dass **1** tatsächlich ein genuines Alkaloid darstellt und nicht erst unter den Bedingungen der Isolierung aus dem Analog **5** mit L-Prolin-Konfiguration entstanden ist.

Die sehr mild verlaufende Methanolyse des neuen Alkaloids veranlasst uns, den früher als Naturprodukt beschriebenen Methylester **2**<sup>9</sup> als Artefakt anzusehen. Versuche haben gezeigt, dass unter den damals angewandten Extraktionsbedingungen<sup>10</sup> Verbindung **1** rasch nach Schema 1 reagiert, womit aber das Vorkommen von **1** auch in Mutterkorndroge wahrscheinlich gemacht wird. Durch Extraktion bei 0°C unter Ausschluss von Wasser lässt sich diese Reaktion praktisch vollständig unterbinden.

Dem neuen Alkaloid **1** kommt möglicherweise eine Schlüsselposition in der Biogenese von Ergot-Septidalkaloiden zu, weil damit die Existenz des schon von AGURELL<sup>2</sup> postulierten Analogons mit L-Prolin-Konfiguration **5** als Precursor wahrscheinlich gemacht wird. Unter der plausiblen Annahme, dass die Oxidation von **5** zum genuinen Ergotoxinalkaloid ein geschwindigkeitsbestimmender Schritt sei, könnte als Konkurrenzreaktion dazu eine irreversible Epimerisierung zu **1** stattfinden, das biogenetisch nicht mehr weiter verarbeitet werden kann.

Unter Berücksichtigung aller bisher vorliegenden Ergebnisse wäre also folgende Stufenfolge bei der Biogenese von Ergocristin denkbar:

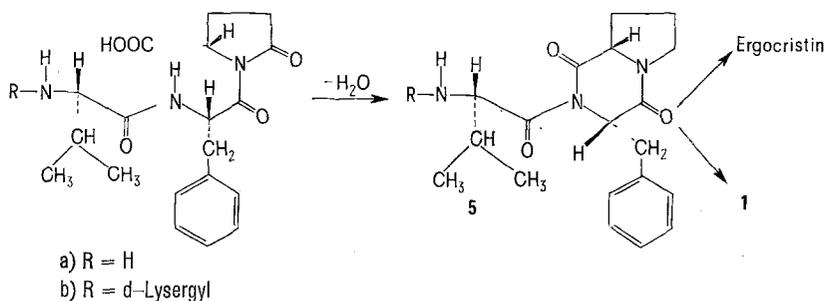
erhalten wurden, der nach halbquantitativ-papierchromatographischer Analyse ca. 32% Ergocristin, 32% Ergocristinin, 3% Ergotamin, 3% Ergotaminin, 5% Ergobasin, 15% Agroclavin und 10% **1** enthielt. Nach Säulenchromatographie an 150 g Kieselgel wurden mit 3% Methanol in Methylenechlorid der Reihe nach Ergocristinin, Ergotaminin, Ergocristin und mit 5% Methanol die **1** enthaltenden Fraktionen eluiert. Man erhielt nach Kristallisation aus Aether und einer Spur Methylenechlorid 81 mg reines **1** in zu Drusen vereinigten kleinen Prismen. Smp. 230–232° (Zers.). Nach Umkristallisation aus Methylenechlorid/Aether stieg der Smp. auf 232–235° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = +5,0^\circ$  (c = 0,4 Chloroform). Mutterlaugenrückstand: 109 mg grünlicher Schaum, noch ca. 70% **1** und ca. 10% von inzwischen entstandenem **2** enthaltend.

**Summary.** A new alkaloid from the lyophilized mycelia of a *Claviceps purpurea* strain, N-[N-(d-Lysergyl)-L-valyl]-L-phenylalanyl-D-prolin-lactam, has been isolated and characterized. From its fast methanolyse it is deduced that the previously reported N-(d-Lysergyl)-L-valin-methylester is actually an artefact. The biogenetic significance and its possible role in biogenesis of Ergocristine is discussed.

P. STÜTZ, R. BRUNNER und P. A. STADLER

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien,  
Sandoz A.G., CH-4002 Basel (Schweiz),  
28. Dezember 1972.

Schema 2



**Experimentelles.** 100 g lyophilisiertes Mycel wurden in 1 l abs. Methanol bei 0°C suspendiert und nach Zugabe von 50 g wasserfreiem Natriumsulfat während 30 min bei dieser Temperatur gerührt und filtriert. Der Eindampfrückstand des Filtrates wurde pulverisiert, in einem Gemisch von Methylenechlorid/Methanol = 5:1 nach Zugabe von 50 g Natriumsulfat nochmals 2 h bei 20°C gerührt und über Hyflo filtriert. Das so erhaltene Rohprodukt liess sich nach Aufnahmen in Petroläther als amorphes Pulver filtrieren. Zur weiteren Reinigung wurde in Methylenechlorid unter Zugabe von wenig Methanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt, worauf nach schonendem Eindampfen des Filtrates 1,3 g eines beigen Schaumes

<sup>8</sup> A. HOFMANN, H. OTT, R. GRIOT, P. A. STADLER und A. J. FREY, *Helv. chim. Acta* **46**, 2306 (1963).

<sup>9</sup> W. SCHLIENTZ, R. BRUNNER und A. HOFMANN, *Experientia* **19**, 397 (1963).

<sup>10</sup> Extraktion mit wässr. Methanol und Waschen der bis zuletzt noch Methanol enthaltenden organischen Phase mit wässriger Base.