

257. Die Synthese und Stereochemie des Ergotamins

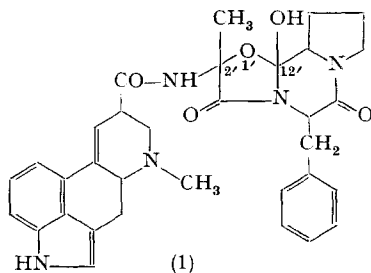
(58. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾)

von A. Hofmann, H. Ott²⁾, R. Griot²⁾, P. A. Stadler und A. J. Frey²⁾

(26. VIII. 63)

Ergotamin nimmt unter den zahlreichen heute bekannten Mutterkornalkaloiden eine dominierende Stellung ein. Es wurde 1918 von A. STOLL aus Mutterkorn schweizerischer Provenienz isoliert, in reiner Form dargestellt und beschrieben^{3) 4)}. Ergotamin war das erste chemisch einheitliche und voll wirksame Mutterkornalkaloid und auch das erste Mutterkornalkaloid, das eine vielseitige, weitverbreitete medizinische Anwendung fand. Zuerst nur bei der klassischen Indikation der Mutterkornalkaloide als blutstillendes Mittel in der Geburtshilfe eingesetzt, erlangte es bald, vor allem dank den grundlegenden Untersuchungen von ROTHLIN und Mitarbeitern⁵⁾, eine noch weit grössere Bedeutung in der Inneren Medizin und Neurologie als Sympathikus-dämpfendes, vasokonstriktorisches, zentral leicht sedierendes Medikament. Heute ist Ergotamin, das von allen Mutterkornalkaloiden in bezug auf die medizinische Verwendung immer noch an erster Stelle steht, aus dem Arzneimittelschatz nicht mehr wegzudenken.

Ergotamin gehört zur Gruppe der Mutterkornalkaloide vom Peptid-Typus, also jener Alkaloide, in denen die Lysergsäure mit einem aus drei Aminosäuren bestehenden Peptid-Rest amidartig verknüpft ist^{4) 6)}. Die Struktur der Lysergsäure ist zur Hauptsache durch JACOBS und Mitarbeiter⁷⁾, ihre Stereochemie durch STOLL und Mitarbeiter⁸⁾ aufgeklärt worden. Auf Grund von umfassenden Abbaustudien konnten STOLL, HOFMANN & PETRZILKA 1951 auch die Struktur des Peptidteiles ermitteln



¹⁾ 57. Mitteilung: P. A. STADLER, A. J. FREY & A. HOFMANN, *Helv.* **46**, 2300 (1963).

²⁾ Neue Adresse: Research Laboratories, SANDOZ Pharmaceuticals, Hanover, N. J., USA.

³⁾ Schweiz. Pat. 79879 (1918); D.R.P. 357272 (1922); A. STOLL, *Verh. schweiz. naturf. Ges.* **1920**, 190; *Schweiz. Apotheker-Ztg.* **60**, 341, 358, 374 (1922).

⁴⁾ A. STOLL, *Helv.* **28**, 1283 (1945).

⁵⁾ Spätere zusammenfassende Publikationen, die den Zugang zur Originalliteratur weisen: E. ROTHLIN, *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* **2**, 249 (1946/1947); E. ROTHLIN & A. FANCHAMPS, *Revue Pathologie gen. comp.* **55**, 1427 (1955).

⁶⁾ S. SMITH & G. M. TIMMIS, *J. chem. Soc.* **1932**, 1543; W. A. JACOBS & L. C. CRAIG, *Science* **81**, 256 (1935); *J. org. Chemistry* **7**, 245 (1937).

⁷⁾ Übersicht über die zahlreichen Originalarbeiten bei A. L. GLENN, *Quart. Rev.* **8**, 192–218 (1954).

⁸⁾ A. STOLL, A. HOFMANN & F. TROXLER, *Helv.* **32**, 506 (1949); A. STOLL, TH. PETRZILKA, J. RUTSCHMANN, A. HOFMANN & Hs. H. GÜNTARD, *Helv.* **37**, 2039 (1954).

und so für Ergotamin eine wohlbegründete Strukturformel (1) in Vorschlag bringen⁹⁾. Damit war der Weg für die Synthese dieses komplizierten Naturstoffes frei.

Die Synthese der Lysergsäure, der ersten Hälfte der Ergotamin-Molekel, ist bereits 1954 durch KORNFIELD *et al.* durchgeführt worden¹⁰⁾. Die Synthese des Peptidteils des Ergotamins und dessen Verknüpfung mit Lysergsäure zum identischen Naturprodukt gelang erst 1961 HOFMANN, FREY & OTT in den SANDOZ-Laboratorien¹¹⁾. Die vorliegende Arbeit enthält die detaillierte Beschreibung und zum Teil auch Ergänzung unserer damals in vorläufiger Form mitgeteilten Ergebnisse.

Der Peptidteil enthält zwei ungewöhnliche Strukturelemente, deren Aufbau das Kernproblem der Synthese darstellte, nämlich eine α -Hydroxy- α -aminosäure-Gruppierung in Stellung 2' kombiniert mit einer Orthocarbonsäure-Gruppierung in Stellung 12', einer sogenannten Cyclol-Struktur¹²⁾. Synthese-Verfahren zum Aufbau von α -Hydroxy- α -aminosäure-Derivaten, zum Teil im Zusammenhang mit Versuchen zum Aufbau von Tripeptiden vom Ergotalkaloid-Typ, wurden schon früher ausgearbeitet¹³⁾. Diese erwiesen sich indessen als zu wenig verallgemeinerungsfähig, als dass sie in eine Planung der hier vorliegenden synthetischen Probleme hätten mit einbezogen werden können.

Ein Hauptgedanke unserer Synthesepanung bestand darin, die α -Hydroxy- α -amino-Gruppierung erst in einer der letzten Stufen, d. h. kurz vor der Verknüpfung mit der Lysergsäure, zu bilden, denn es ist bekannt¹³⁾, dass einmal vorhanden, die α -Hydroxy- α -aminofunktion sehr labil ist. Damit war folgerichtig der Weg vorgezeichnet, zu versuchen, zuerst stabile Cyclolstrukturen vom Typus (2) aufzubauen, welche in Stellung 2¹⁴⁾ eine funktionelle Gruppe aufweisen, die sich leicht und stereospezifisch zu einer Aminogruppe abbauen oder umlagern lässt. Es war naheliegend, den CURTIUS'schen Abbau eines Carbonsäureazids zum entsprechenden Amin für diesen Zweck vorzusehen.

In diesem Sinne konzentrierten sich unsere ersten Versuche auf den Aufbau von Cyclolen der Formel (2) (Schema 1).

Am 4. Europäischen Peptid-Symposium in Moskau, August 1961, berichteten wir¹⁵⁾ über die erfolgreiche Synthese solcher Cyclolgruppierungen. In zwei späteren Publi-

⁹⁾ A. STOLL, A. HOFMANN & TH. PETRZILKA, *Helv.* **34**, 1544 (1951) (24. Mitteilung über Mutterkornalkaloide).

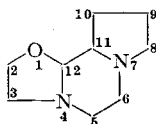
¹⁰⁾ E. C. KORNFIELD, E. J. FORNEFELD, G. B. KLINE, M. J. MANN, R. G. JONES & R. B. WOODWARD, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5256 (1954); E. C. KORNFIELD, E. J. FORNEFELD, G. B. KLINE, M. J. MANN, D. E. MORRISON, R. G. JONES & R. B. WOODWARD, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3087 (1956).

¹¹⁾ A. HOFMANN, A. J. FREY & H. OTT, *Experientia* **17**, 206 (1961).

¹²⁾ Vgl. «Chem. Aspects of the Structure of Small Peptides» von D. M. WRINCH, Munksgaard, Kopenhagen (1960), und D. M. WRINCH, *Nature*, **138**, 241 (1936).

¹³⁾ M. M. SHEMYAKIN, E. S. TCHAMAN, L. I. DENISOVA, G. A. RAVDEL & W. J. RODIONOW, *Bull. Soc. chim.* **1959**, 530; V. K. ANTONOV, G. A. RAVDEL & M. M. SHEMYAKIN, *Chimia* **14**, 374 (1960); M. M. SHEMYAKIN & V. K. ANTONOV, *Doklady Akad. Nauk. U.S.S.R.*, **129**, 349 (1959).

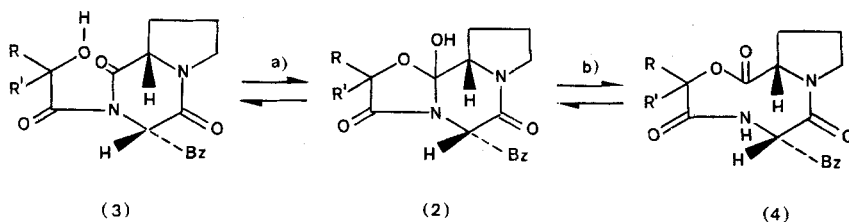
¹⁴⁾ Die Numerierung erfolgt im ganzen Text gemäss Ring Index (Ed. 1959), 330. Für 8H-Oxazolo-(3,2-a)-pyrrolo-(2,1-f)-pyrazine:



¹⁵⁾ A. HOFMANN, A. J. FREY, H. OTT & J. RUTSCHMANN, *Zhur. Vsesoyuz. Khim. Obshestva Im. D. I. Mendeleeva*, **7**, 466 (1962).

kationen¹⁶⁾ gingen wir ausführlich auf die strukturellen Voraussetzungen und den stereochemischen Verlauf solcher Cyclolisierungen ein. Kurz zusammengefasst geht aus diesen Arbeiten hervor, dass sich N-(α -Hydroxyacyl)-lactame und -diketopiperazine (z. B. (3)) spontan zu Cyclolen (2) cyclisieren, und dass solche Verbindungen, je nach Ringgrösse des Lactams und Art der Substituenten im Oxazolidonring, recht stabil sein können.

Schema 1 (Bz = $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$)



Zum Aufbau von Cyclolen stehen theoretisch zwei Wege offen:

a) Cyclolisierung von N-(α -Hydroxyacyl)-lactamen (3) durch Anlagerung der Hydroxylgruppe an die aktivierte Carbonylgruppe einer Imid-Struktur.

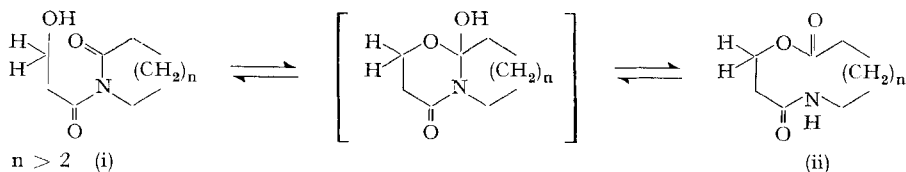
b) Transannularer Ringschluss durch covalente Anlagerung des Amid-Stickstoffs an die Lactoncarbonyl-Gruppe im grossen Ring (4).

Beide Wege liessen sich realisieren, wobei sich die Variante a) als experimentell ergiebiger erwies. Wesentlich war weiterhin die Feststellung, dass nach der Methode a) die Cyclolisierung in bezug auf Stellung 12 stereospezifisch verläuft, wenn z. B. Phenylalanyl-prolin-lactam mit α -Benzyloxy-propionsäurechlorid acyliert und hierauf cyclolisiert wird¹⁷⁾. Der Weg b) (Schema 1) liess sich bis heute nur in schlechter Ausbeute realisieren, was auf den Schwierigkeiten zur Herstellung des Neunring-Lactons¹⁸⁾ beruht.

¹⁶⁾ Vgl. H. OTT, A. J. FREY & A. HOFMANN, *Tetrahedron* 16 (1963), im Druck; R. G. GRIOT, K. STICH & A. J. FREY, *ibid.*, im Druck.

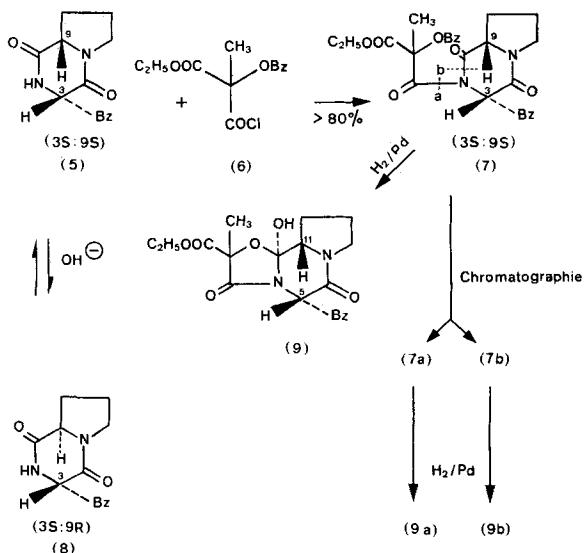
¹⁷⁾ Der ausführliche Beweis für die Stereospezifität der Cyclolbildung in diesem speziellen Fall wurde in der Arbeit von OTT, FREY & HOFMANN¹⁶⁾ erbracht: Von den beiden möglichen stereoisomeren Cyclolen des Typus (2) entsteht immer ausschliesslich dasjenige, welches die Cyclol-OH-Funktion in *trans*-Anordnung zum H-Atom am C-Atom 11 aufweist.

¹⁸⁾ Die Bildung eines Cyclols auf dem Weg b) wurde kürzlich von R. C. SHEPPARD, *Experientia* 19, 125 (1963), beschrieben. Andererseits wurde diese transannulare Reaktion zwischen Stickstoff und Carbonyl-Kohlenstoffatom in grossen Ringen in einfachen synthetischen Modellschubstanzen schon früher beobachtet und untersucht. Vgl. dazu: N. J. LEONARD, R. C. FOX & M. OKI, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 5708 (1954); L. A. COHEN & B. WITKOP, *ibid.* 77, 6595 (1955). In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass N-(β -Hydroxyacyl)-lactame (i) unter Umacylierung ausschliesslich in die Form (ii) mit einem grossen Ring übergehen: Vgl. R. G. GRIOT, K. STICH & A. J. FREY, *Tetrahedron* 16 (1963), im Druck; V. K. ANTONOV, A. M. SHKROB & M. M. SHERMYAKIN, *Tetrahedron letters*, 7, 439 (1963).



Die an Modellsubstanzen gewonnenen Erkenntnisse^{15) 19)} wurden sinngemäss auf den Aufbau des Peptidteils des Ergotamins übertragen. Die erste Stufe dieser Synthese bestand in der Acylierung von (3*S*:9*S*)-Phenylalanyl-prolin-lactam¹⁹⁾ (5) mit Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid¹⁾ (6) (Schema 2) zum N-Acyldiketopiperazin (7). Diese Acylierung liess sich in absolutem Pyridin bei 0° oder in siedendem Benzol mit der berechneten Menge Pyridin in über 80% Ausbeute durch-

Schema 2 (Bz = -CH₂C₆H₅)

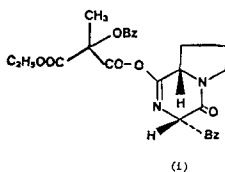


führen²⁰⁾. Das als Ausgangsmaterial verwendete (3*S*:9*S*)-Phenylalanyl-prolin-lactam enthält bereits 2 der insgesamt 4 Asymmetriezentren des Peptidteils in der richtigen, schon früher durch Abbau ermittelten Konfiguration⁹⁾. Die Acylierung mit *racemischem* Säurechlorid (6) gab folgerichtig zwei diastereoisomere Acylierungsprodukte (7).

Diese Acylierungsprodukte sind gegenüber basischen Reagenzien ausserordentlich labil. Die dabei erfolgende Spaltung kann auf zwei Wegen erfolgen, welche im Formelschema 2 mit a bzw. b gekennzeichnet sind. In jedem Falle entsteht ein Gemisch von Spaltprodukten, welches u. a. (3*S*:9*S*)- und (3*S*:9*R*)-Phe-Pro-lactam (5 bzw. 8) enthält. Daraus konnte geschlossen werden, dass basenkatalysierte Isomerisierung am C-Atom 9 des Phe-Pro-lactams relativ leicht eintritt. In

¹⁹⁾ Zur Herstellung von (3*S*:9*S*)-Phenylalanyl-prolin-lactam (5) in guter Ausbeute siehe H. OTT, A. J. FREY & A. HOFMANN, *Tetrahedron* 16 (1963), im Druck.

²⁰⁾ Als Zwischenprodukt der Acylierung tritt offenbar der Iminolester (i) auf, der sich erst durch Erhitzen in die N-Acylform (7) umlagert. Damit erklären sich die eher schwankenden Ausbeuten beim Acylieren in Pyridin bei 0° bzw. die Möglichkeit, durch Erhitzen von Acylierungsprodukt-Mutterlauge in Benzol weitere Mengen N-Acylierungsprodukt zu gewinnen.



diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass (3*S*:9*S*)-Phe-Pro-lactam (5) mit 1*N* Natronlauge in Stellung 9 relativ leicht isomerisiert wird, wobei sich ein Gleichgewicht einstellt, welches im Verhältnis 9:1 zu Gunsten der (3*S*:9*R*) Form verschoben ist. Im Falle von *N*-acyliertem (3*S*:9*S*)-Phe-Pro-lactam (z. B. (7)) ist diese Tendenz der alkalischen Isomerisierung am C-Atom 9 aus verständlichen Gründen noch stark erhöht, so dass schon in Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Verbindung (7) bei *a* gespalten und das oben erwähnte Gemisch von (3*S*:9*R*)- und (3*S*:9*S*)-Phe-Pro-lactam (9:1) erhalten wird²¹⁾. Diese Faktoren mussten bei der Durchführung der Synthese in bezug auf Wahl der Reagenzien gebührend berücksichtigt werden. In saurem Milieu oder mit Hydrazin fand die Spaltung der Verbindung (7) ohne Isomerisierung am C-Atom 9 statt.

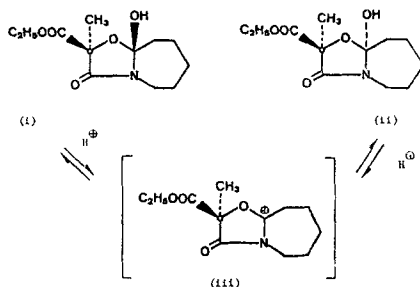
Bei schwach saurer Hydrolyse der Acylierungsprodukte (7) konnte nur (3*S*:9*S*)- und keine Spur (3*S*:9*R*)-Phe-Pro-lactam isoliert werden, ein chemischer Beweis dafür, dass während der Acylierung am labilen Asymmetriezentrum 9 keine Isomerisierung erfolgt. Das Gemisch der beiden diastereoisomeren Acylierungsprodukte (7*a*) und (7*b*) liess sich durch Chromatographie an Silicagel leicht auftrennen. Bei hydrogenolytischer Spaltung der Benzyläthergruppe in (7*a*) bzw. (7*b*) mit Palladium auf Aluminiumoxid in Eisessig entstanden in guter Ausbeute die kristallinen Cyclolester (9*a*) bzw. (9*b*) (Smp. 135–136° bzw. 202–204°; Schema 3).

Später wurde zur Acylierung von (5) optisch aktives *S*-(+)- bzw. *R*-(-)-Methylbenzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid¹⁾ (6*a* bzw. 6*b*) verwendet, wobei jeweils in ca. 80-proz. Ausbeute ein und nur ein Cyclolisierungsprodukt (9*a* bzw. 9*b*) erhalten wurde. Dieses Resultat bestätigte erneut, dass der Cyclolringschluss und damit die Bildung des neuen Asymmetriezentrums C-12 in diesem Falle *stereospezifisch* verläuft²²⁾. Ferner war damit die absolute Konfiguration dieser beiden Cyclole (9*a*) und (9*b*) in Stellung 2 festgelegt.

²¹⁾ Die Tatsache, dass bei der Pyrolyse bzw. Hydrolyse von Ergotamin (vgl. A. STOLL *et al.*⁹⁾) jeweils (3*S*:9*R*)-Phenylalanyl-prolin-lactam erhalten wurde, ist in Anbetracht dieser leichten Isomerisierbarkeit nicht mehr erstaunlich.

²²⁾ Die sterische Einheitlichkeit der cyclisierten Verbindungen zeigte sich vor allem im Kernresonanzspektrum: Die C-Methylgruppe tritt als scharfes Singlett auf. Die Äthylestergruppe zeigt ein sauberes A₂X₃-Spektrum.

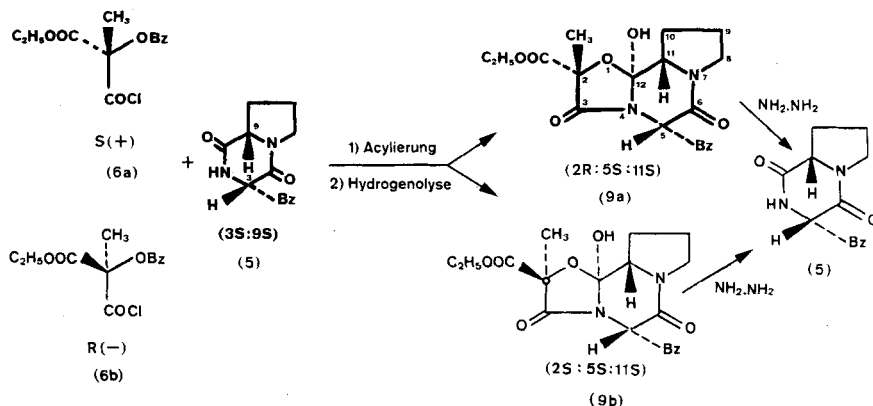
Es ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, dass die Synthese des bicyclischen Cyclolesters ausgehend von *rac.* Methylbenzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (6) und Caprolactam, unter *stereo-unspezifischer* Cyclolisierung zum Gemisch der beiden möglichen Racemate (i) und (ii) führt. (Doppeltes Auftreten des C-Methyl-Singletts und A₂X₃-Spektrums der Äthylgruppe im NMR.)



Das Verhältnis der Racemate im Gemisch, abhängig von der Aufarbeitungsmethode, liess sich durch Zusatz von Säure beeinflussen. Die Cyclolhydroxyl-Funktion kann offensichtlich leicht im Sinne eines S_N1-Mechanismus über das Carboniumion (iii) ausgetauscht werden.

Die allgemeinen chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften von Cyclol-Verbindungen wurden schon, wie erwähnt, beschrieben¹⁵⁾¹⁶⁾. Die Eigenschaften der Cyclole (9a) bzw. (9b) seien deshalb hier nur kurz zusammengefasst: (9a) bzw. (9b) sind leicht löslich in der berechneten Menge wässriger Natronlauge und können durch Zugabe von verdünnter Salzsäure quantitativ wieder zurückgewonnen werden. Die pK_{MCS}^* -Werte von (9a) bzw. (9b) sind: 10,7 bzw. 10,0.

Schema 3 (Bz = $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$)



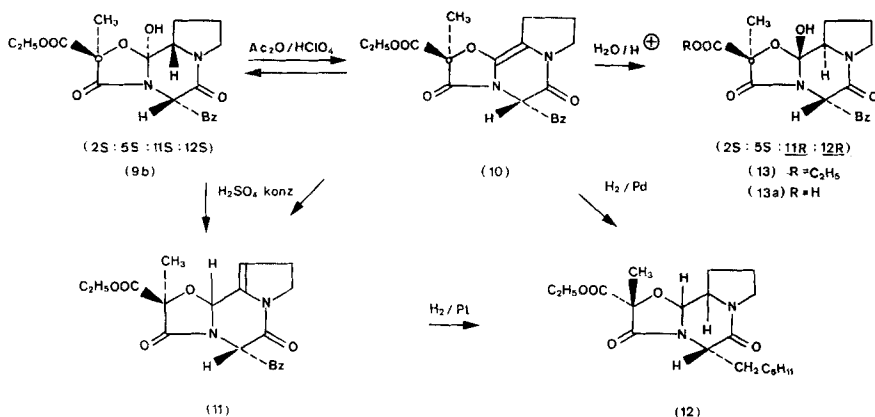
Im Kernresonanzspektrum zeigt z. B. (9a) für die tertiäre OH-Gruppe ein Dublett bei 247 cps ($J = 1,5$ cps). Dieses charakteristische Protonensignal lässt sich mit Deuterium augenblicklich zum Verschwinden bringen. Die Methyl-Gruppe am C-Atom 2 erscheint als scharfes Singlett bei 95 cps.

Die tertiäre Cyclol-hydroxylgruppe liess sich nicht acylieren. Beim Versuch der Acetylierung in Acetanhydrid mit einer Spur Perchlorsäure bei Zimmertemperatur wurde sofort ein Mol Wasser abgespalten. Dabei entstand z. B. aus dem Ester (9b) die Verbindung (10) (Schema 4), welche im UV-Spektrum ein Absorptionsmaximum bei $308 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 3,8$) aufweist. Wurde die Wasserabspaltung mit konzentrierter Schwefelsäure bei Zimmertemperatur durchgeführt, so erhielt man ein zu (10) isomeres Produkt (11), welches im UV-Spektrum nur noch eine Endabsorption bei $220 \text{ m}\mu$ zeigt. (10) liess sich mit konzentrierter Schwefelsäure in (11) überführen. Diese Daten und insbesondere die Kernresonanzspektren von (10) und (11) (keine OH-Gruppe; Vinylproton in Verbindung (11)) sind für die im Schema 4 gezeichneten Strukturen charakteristisch. Hydrierung der Doppelbindung in Stellung 11, 12 mit Platin als Katalysator in Eisessig gelang nur unter gleichzeitiger Hydrierung des Benzolrings, wobei die Verbindung (12) unbekannter Stereochemie isoliert wurde.

Die spezifische Drehung der $\Delta^{11,12}$ -Verbindung (10) ($[\alpha]_D^{20} = +358^\circ$) fiel beim Stehen in saurer, wässriger Lösung je nach dem pH-Wert mehr oder weniger rasch auf $+30^\circ$ bis $+60^\circ$ ab, was eine solvolytische Reaktion anzeigte. Im Dünnschichtchromatogramm konnten neben Ausgangsmaterial zwei Reaktionsprodukte nachgewiesen werden. Das eine davon war mit dem Cyclolester (9b) identisch (Smp. $202-204^\circ$). Im zweiten Produkt vom Smp. $135-136^\circ$ und $[\alpha]_D^{20} = +106^\circ$ wurde der (2S:5S:11R:12R)-Cyclolester (13) vermutet, resultierend aus der Anlagerung des

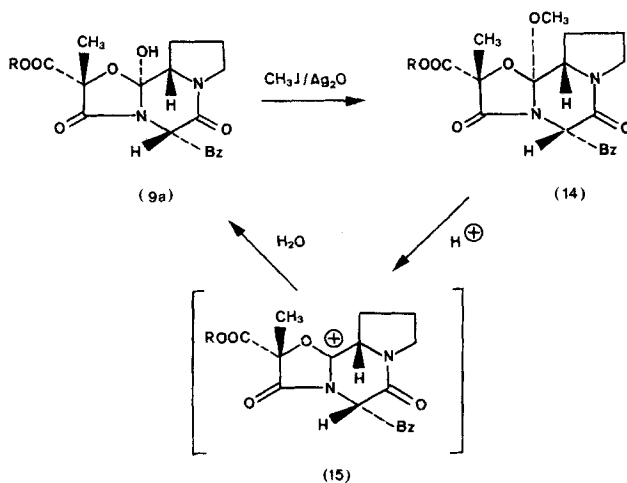
Protons in Stellung 11 von der α -Seite. Die Richtigkeit dieser Annahme wurde bewiesen durch Synthese des Cyclolesters (13) auf dem üblichen Weg, ausgehend von (3*S*:9*R*)-Phenylalanyl-prolin-lactam (8) und *R*-(-)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (6b). Auf Grund von Modellbetrachtungen erscheint die β -Stellung der Cyclohydroxylgruppe in Verbindung (13) wahrscheinlich. Für die α -Stellung der Cyclohydroxylgruppe am C-12 in (9b) bzw. (9a) werden im Laufe dieser Arbeit sowohl chemische als auch physiko-chemische Beweise erbracht.

Schema 4 (Bz = $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$)



Diese Wasserabspaltungs- bzw. -anlagerungsreaktionen der Verbindungen (9) bzw. (10) unter milden Bedingungen stellen wohl den besten Beweis für das Vorliegen der postulierten Cyclostruktur dar²³⁾.

Schema 5 (Bz = $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$)

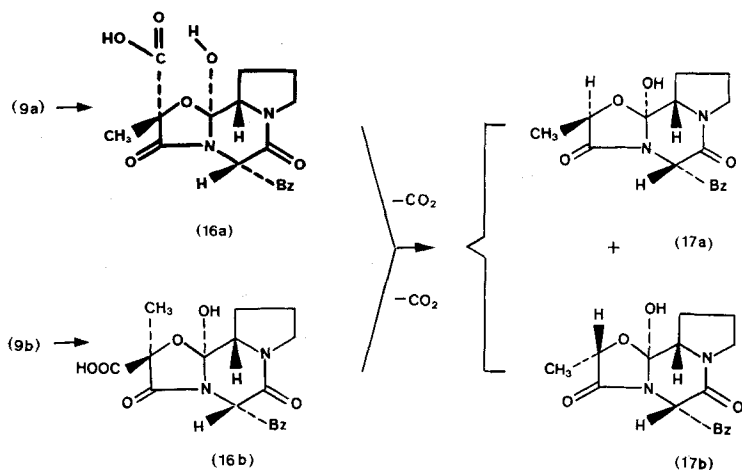


²³⁾ Anlagerungsversuche von Alkoholen anstelle von Wasser wurden ebenfalls versucht. Indessen konnten immer nur Gemische mehrerer Verbindungen isoliert werden, welche nicht weiter untersucht wurden.

Die Cyclol-hydroxylgruppe [z. B. Cyclolester (9a), $R=CH_3$; Schema 5] liess sich mit Methyljodid/Silberoxid in guter Ausbeute methylieren. Die Methylierungsprodukte [z. B. (14)] waren erwartungsgemäss nicht mehr alkalilöslich. Durch Einwirken von verdünnter Salzsäure bei Raumtemperatur konnte durch Abbau der Methoxylgruppe die entsprechende Cyclolverbindung zurückgewonnen werden. Wir formulieren diese Solvolyse als S_{N1} -Reaktion über das resonanzstabilisierte Carbonium-Ion (15). Es ist bemerkenswert, dass unter den obengenannten Reaktionsbedingungen keine Isomerisierung am C-Atom 11 beobachtet wird, was nur mit dem Fehlen der E_1 -Konkurrenz-Reaktion erklärt werden kann.

Die relative Alkalistabilität der Cyclolgruppierung ermöglichte die quantitative Überführung der Äthylester (9a) bzw. (9b) in die entsprechenden Cyclolcarbonsäuren durch milde alkalische Hydrolyse (Schema 6). Die in Wasser schwer löslichen Cyclolcarbonsäuren (16a) bzw. (16b) kristallisierten beim Ansäuern der alkalischen Lösungen aus. Als Malonsäure-Derivate neigten sie sehr zur Decarboxylierung: Kochen

Schema 6 (Bz = $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$)



in 5-proz. Essigsäure während 15 Min. oder Stehenlassen in verdünnter Salzsäure bei Raumtemperatur genügte dazu. Erwartungsgemäss wurde dabei aus beiden Säuren infolge Racemisierung am C-Atom 2 ein und dasselbe Decarboxylierungsprodukt erhalten, bestehend aus der Mischung der diastereoisomeren Cyclole (17a) und (17b)²⁴⁾.

Die pK_{MCS}^* -Werte der Cyclolsäuren (16a) bzw. (16b) lieferten einen wichtigen Hinweis für die absolute Konfiguration dieser Verbindungen am C-Atom 12: pK_{MCS}^* (16a) = 4,0 und 9,9; pK_{MCS}^* (16b) = 4,9 und 9,1. Die höhere Acidität der Carboxylgruppe und geringere Acidität der Cyclol-OH-Gruppe in (16a) verglichen mit (16b) deuten auf eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der OH- und COOH-Gruppe in (16a) hin²⁵⁾. Das macht es wahrscheinlich, dass in der Cyclolcarbonsäure

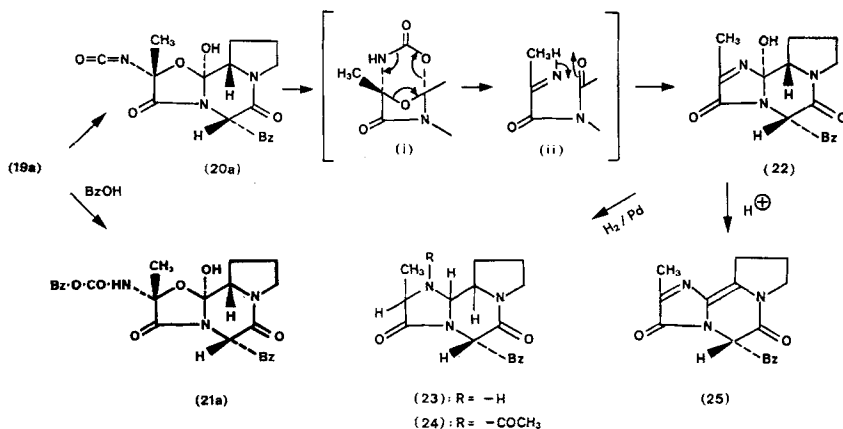
²⁴⁾ Die Verbindungen (17a) bzw. (17b) wurden schon in der Arbeit von H. OTT, A. J. FREY & A. HOFMANN, *Tetrahedron*, *l.c.*¹⁶⁾, beschrieben.

²⁵⁾ Vgl.: Wasserstoffbrücken-Bildung, abgeleitet von der Säurestärke: W. KLYNE, *Progress in Stereochemistry* I, London 1954, Seite 241.

des Isocyanats (20b) in absolutem Benzylalkohol wurde 2 β -Carbobenzoxyaminocyclol (21b) praktisch quantitativ erhalten.

Wurde dagegen das diastereoisomere Azid (19a) in nicht polaren Lösungsmitteln erhitzt, so entstand (Schema 8) neben wenig Isocyanat (20a) unter N₂- und CO₂-Entwicklung ein Produkt C₁₇H₁₉O₃N₃ (22) (Smp. 246°, $[\alpha]_D^{20} = +87^\circ$). Diese Verbindung zeigte im UV.-Spektrum ein Absorptionsmaximum bei 252 m μ ($\epsilon = 3,4$), das sich bei Zugabe von 0,1 N Perchlorsäure bathochrom nach 375 m μ ($\epsilon = 4,2$) verschob. Bei der Hydrierung verbrauchte (22), (Schema 8), mit Platin in Eisessig rasch 2 Mol. Wasserstoff und gab eine sekundäre, kristallisierte Base (23) (Smp. 158–161°, $[\alpha]_D^{20} = +128^\circ$) deren N-Acetyl-Derivat (24) (Smp. 250–251°, $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$) ebenfalls kristallin isoliert wurde.

Schema 8 (Bz = –CH₂·C₆H₅)



Aus (22) konnte durch Erhitzen in verdünnter Essigsäure leicht ein Mol Wasser abgespalten werden, wobei ein gelbes Kristallinat (25) entstand, das im UV.-Spektrum das schon oben erwähnte Absorptionsmaximum bei 375 m μ ($\epsilon = 4,2$) zeigte.

Alle diese Umsetzungen lassen sich im Sinne von Schema 8 zwanglos erklären:

Die *cis*-Anordnung von Isocyanatgruppe und Cyclolhydroxylgruppe in (20a) erlaubt eine intramolekulare Addition zum cyclischen Urethan (i), welches sofort unter Kohlendioxidabspaltung über einen Mehrzentren-Mechanismus zerfällt. Die im Zwischenprodukt (ii) gebildete Iminogruppierung cyclolisiert sich schliesslich zum Endprodukt (22), einem sogenannten N-Cyclol²⁷⁾.

Besonders eindrucksvoll waren die Unterschiede im Reaktionsverhalten der beiden Isocyanate (20a) bzw. (20b), wenn diese in Chloroform in Gegenwart von Triäthylamin erwärmt wurden: Das Isocyanat (20a) ging unter diesen Bedingungen quantitativ in die N-Cyclolverbindung (22) über; (20b) dagegen gab unter denselben Reaktionsbedingungen in über 70% Ausbeute und unter Abspaltung von Isocyanensäure, welche als Cyanursäure isoliert wurde, eine Verbindung mit der Bruttoformel

²⁷⁾ Nachdem festgestellt worden war, dass O-Cyclole stabile Verbindungen sein können, war anzunehmen, dass demselben Prinzip folgend auch N- bzw. S-Cyclole stabile Systeme darstellen könnten. Mit Verbindung (22) wurde erstmals ein Vertreter der N-Cyclole gefasst. Vgl. auch: D. S. JONES, G. W. KENNER & R. C. SHEPPARD, *Experientia* 19, 126 (1963).

$C_{17}H_{18}O_4N_2$ (Smp. 183° , $[\alpha]_D^{20} = +136^\circ$), welche schon beim Stehen in Methanol bei Raumtemperatur in Brenztraubensäure-methylester und (3S:9R)-Phenylalanyl-prolin-lactam (8) zerfiel. Dieses Reaktionsprodukt war identisch mit dem schon früher beschriebenen⁹⁾ und in bezug auf seine Struktur immer wieder diskutierten²⁸⁾ Pyrolysenprodukt des Ergotamins, dem (3S:9R)-Pyruvoyl-phenylalanyl-prolinlactam (26) (Schema 7). Die Tatsache, dass sich unter diesen milden Reaktionsbedingungen die Konfiguration am C-Atom 9 ändert, steht im Einklang mit der früher beschriebenen Beobachtung, dass N-Acyldioxopiperazine in Stellung 9 ausserordentlich leicht isomerisieren.

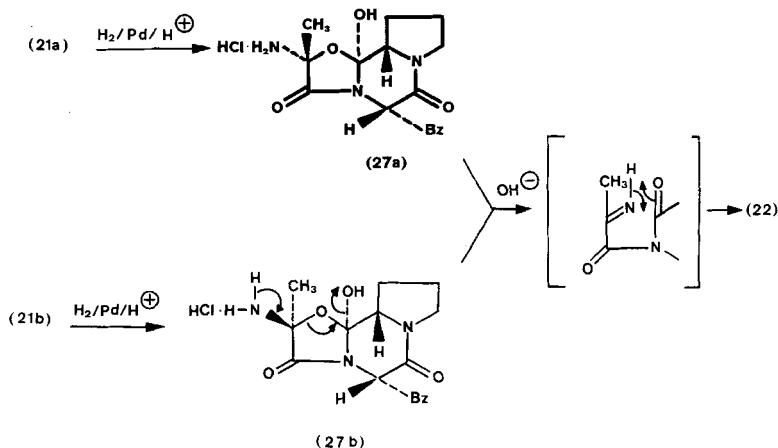
Auf Grund dieser chemischen Befunde und im Wissen, dass die CURTIUS'sche Umlagerung unter Erhaltung der Konfiguration abläuft²⁹⁾, konnte abgeleitet werden, dass in allen Verbindungen der a-Reihe die funktionellen Gruppen an den C-Atomen 2 und 12 *cis* – in den Verbindungen der b-Reihe dagegen *trans* angeordnet sind. Dies bedeutet andererseits, dass die Cyclol-hydroxylgruppe sowohl in der a- als auch in der b-Reihe α -ständig ist. Zum gleichen Resultat führte, wie bereits erwähnt, die Interpretation der pK_{MCS}^* -Werte der Carbonsäuren (16a) und (16b).

Unter milderen Versuchsbedingungen konnte später auch das Isocyanat (20a) in besseren Ausbeuten dargestellt werden, doch trat stets das N-Cyclol (22) als Nebenprodukt auf.

Das 2 α -Carbobenzoxycyano-cyclol (21a) entstand durch Erwärmen des Säureazids (19a) mit Benzylalkohol in Chloroform in über 80% Ausbeute. Dagegen führte die Einwirkung von Benzylalkohol auf das Isocyanat (20a) unter allen Reaktionsbedingungen im wesentlichen zum N-Cyclol (22).

Die Schutzgruppe in den Carbobenzoxycyano-cyclolen (21a) und (21b) liess sich hydrogenolytisch in methanolischer Salzsäure mit Palladium als Katalysator leicht entfernen. Die resultierenden primären Amine (Schema 9) kristallisierten als Hydro-

Schema 9 (Bz = $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$)



²⁸⁾ C. A. GROB & W. MEIER, *Helv.* 39, 776 (1956); A. STOLL, A. HOFMANN, H. G. LEEMANN, H. OTT & H. R. SCHENK, *ibid.* 39, 1165 (1956); M. GREEN & E. A. C. LUCKEN, *ibid.* 44, 1417 (1961).

²⁹⁾ W. A. NOYES & R. S. POTTER, *J. Amer. Soc.* 34, 1067 (1912); vgl.: J. HINE, *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill 1956, S. 318.

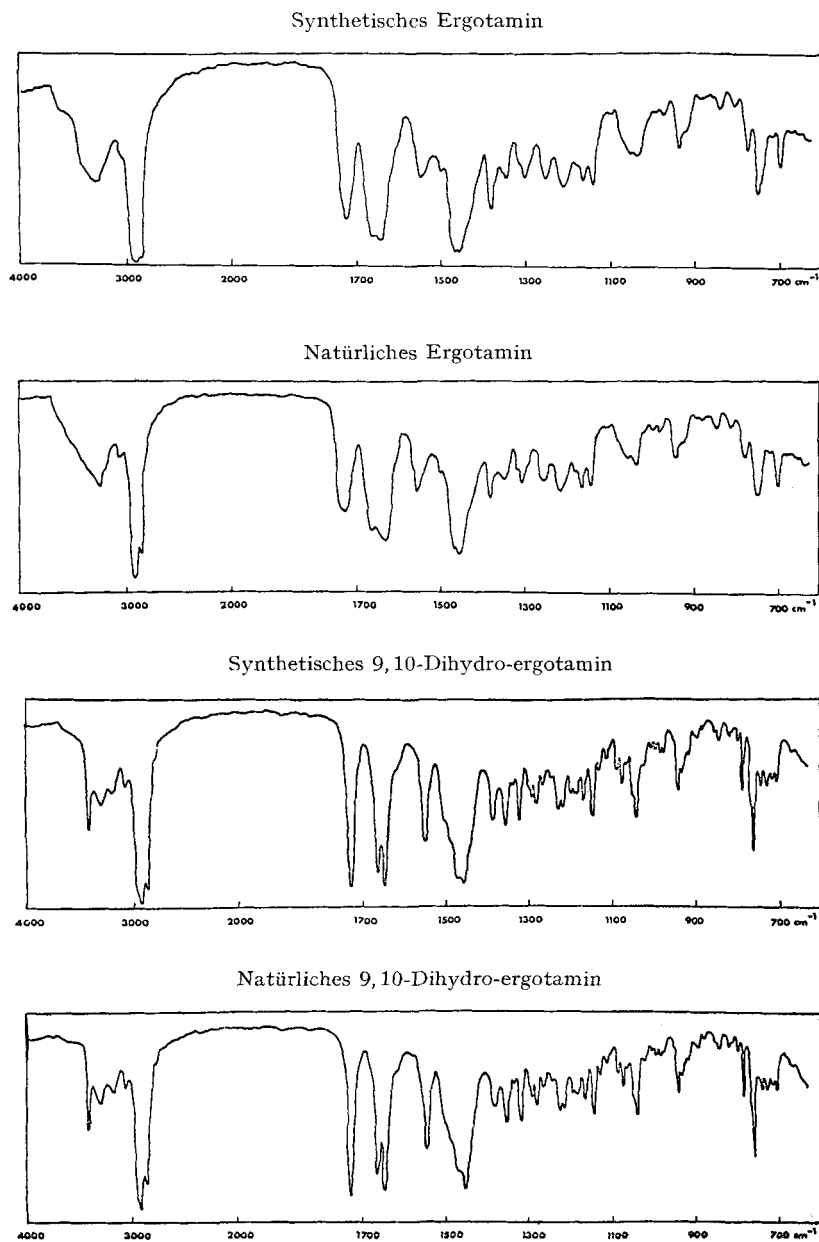
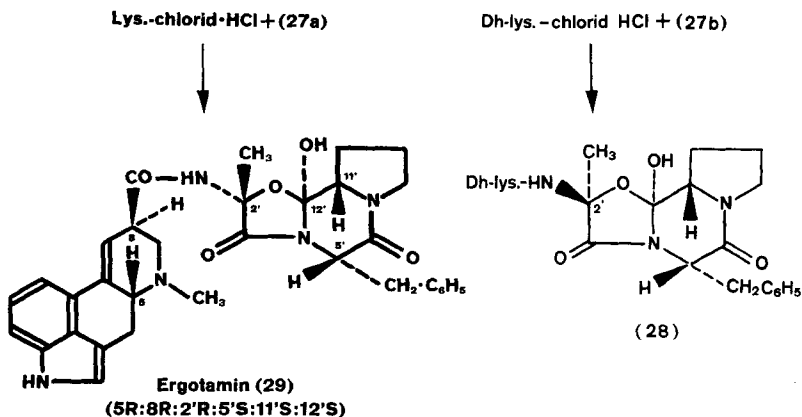


Fig. 1

chloride (27a) bzw. (27b). Wurde versucht, aus den Salzen (27a) und (27b) die Basen herzustellen, so erhielt man, wohl über den im Schema 9 angedeuteten Mechanismus, aus beiden Verbindungen quantitativ ein und nur ein Umwandlungsprodukt, nämlich das bereits beschriebene N-Cyclol (22).

Die letzte Stufe der Ergotaminsynthese, die Acylierung des Peptidteils mit Lysergsäure (Schema 10) liess sich mit über 70% Ausbeute realisieren, wenn eine Aufschlammung von Lysergsäurechlorid-hydrochlorid³⁰⁾ und Aminocyclol-hydrochlorid (27a) in Methylenchlorid unter gutem Rühren bei -10° mit Pyridin versetzt wurde.

Schema 10 Lys. = Lysergyl Dh-lys. = 9,10-Dihydro-lysergyl



Das synthetische Ergotamin erwies sich mit dem natürlichen Ergotamin im chromatographischen Verhalten, Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, spezifischer Drehung, UV.- und IR.-Spektrum (siehe Fig. 1) und im pharmakologischen Test³¹⁾ als identisch. Analog wurde aus (27a) mit 9,10-Dihydrolysergsäure-chlorid eine Verbindung erhalten, die in allen Eigenschaften mit 9,10-Dihydro-ergotamin übereinstimmte³²⁾.

Synthetisches 9,10-Dihydro-ergotamin-Isomeres (28)

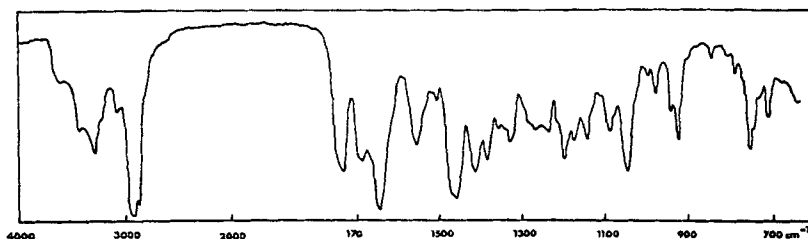


Fig. 2

Das durch Verknüpfung von (27b) mit 9,10-Dihydrolysergsäure erhaltene synthetische 9,10-Dihydro-ergotamin-Isomere (28) zeigte Smp. $200-203^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = -47,5^{\circ}$; IR.-Spektrum siehe Fig. 2.

Durch diese stereospezifische Synthese wurde die Struktur des Ergotamins, wie sie auf Grund von Abbauversuchen vor 12 Jahren postuliert worden ist⁹⁾, endgültig

³⁰⁾ Schweiz. Pat. Anmeldung: Nr. 11132.

³¹⁾ Die pharmakologischen Vergleichsversuche wurden in der medizinisch-biologischen Abteilung (Leitung Dr. A. CERLETTI) der SANDOZ A.G., Basel, durchgeführt.

³²⁾ A. STOLL & A. HOFMANN, *Helv.* 26, 2077 (1943).

bewiesen. Gleichzeitig liessen sich dabei die vorher noch unbekannten absoluten Konfigurationen an den Asymmetrie-Zentren C-2' und C-12' im Peptidteil ableiten.

Da auch die absolute Konfiguration der Lysergsäure kürzlich ermittelt wurde³³⁾, kann nun für Ergotamin die vollständige Stereoformel (Schema 10, Formel (29)) angegeben werden.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind korrigiert. Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem BECKMAN-Spektrophotometer (Modell DK 1) und die IR.-Absorptionsspektren mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer (Modell A 21) aufgenommen. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte auf einem VARIAN High Resolution NMR.-Spektrometer (Modell A-60) mit Tetramethylsilan (0 c/s) als interner Referenz. Bei der in c/s erfolgenden Beschreibung der NMR.-Signale bedeuten: *s* (Singlett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *q* (Quadruplett): die in Klammern angefügten Zahlen betreffen die durch Integration ermittelte Protonenanzahl. Die pK*-Bestimmungen erfolgten in Methylcellosolve-Wasser (Molverhältnis ca. 1:1).

1. N-Acyl-dioxopiperazine; Verbindungen (7), (7a), (7b). – 1.1. *Acylierung von (3S:9S)-Phe-Pro-lactam (5) mit rac. Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (6) zu (7)*: 19 g (78 mMol) Dioxopiperazin (5)¹⁹⁾ wurden in 120 ml abs. Pyridin gelöst und diese Lösung bei –20° mit 23,3 g (86 mMol) racemischem Säurechlorid (6)¹⁾ versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Std. bei 4° im Eisschrank stengelassen, wobei sich allmählich Pyridin-hydrochlorid ausschied. Die leicht bräunlich gefärbte Mischung goss man auf 350 ml 5N Salzsäure und 800 g Eis und extrahierte die wässrige Emulsion nach 30-minütigem Stehen dreimal mit Äther. Die ätherischen Phasen wusch man zweimal mit verd. Salzsäure, zweimal mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Kochsalz-Lösung. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels verblieben 34,2 g (91% d. Th.) gelbliches, viskoses Öl.

Im Dünnschicht-Chromatogramm (Silicagel-Platte, Chloroform/2% Methanol als mobile Phase, Besprühen mit Kaliumpermanganat-Lösung und anschliessend mit konz. Schwefelsäure) treten die beiden diastereoisomeren Acylierungsprodukte (7a) und (7b) als deutlich getrennte Flecken auf.

1.2. *Chromatographische Auftrennung des Acylierungsgemisches (7) in (7a) und (7b)*: 34,2 g des rohen Acylierungsgemisches (7) wurden an einer Säule von 1,7 kg Silicagel mit abs. Chloroform als Eluiermittel chromatographiert. Die Auftrennung wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Die ersten Fraktionen enthielten 1,2 g nicht näher untersuchte ölige Nebenprodukte. Aus den folgenden 8 Fraktionen wurden 9,7 g chromatographisch reines Acyl-dioxopiperazin (7a) erhalten. Die nächsten Fraktionen waren Gemische der beiden Acylierungsprodukte (7a) und (7b) mit zunehmendem Gehalt an (7b), und schliesslich konnten aus weiteren 9 Fraktionen total 7,5 g der reinen Komponente (7b) eluiert werden. Die letzten Fraktionen des Chromatogramms enthielten unbekannte Nebenprodukte (8,6 g) der Acylierungsreaktion. Die Acyl-dioxopiperazine (7a) bzw. (7b) konnten nicht zur Kristallisation gebracht werden und wurden daher ohne nähere Charakterisierung zu (9a) bzw. (9b) hydriert.

1.3. *Acylierung von (3S:9S)-Phe-Pro-lactam (5) mit S-(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (6a) zu (7a)*: 105 g (0,43 Mol) Dioxopiperazin (5) wurden in 1 l abs. Benzol und 67 ml (0,85 Mol) Pyridin heiss gelöst, mit 127 g (0,47 Mol) S-(+)-Säurechlorid (6a)¹⁾ versetzt und das Reaktionsgemisch 15 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht, wobei Pyridin-hydrochlorid in schweren Kristallen ausfiel. Die Mischung wurde im Vakuum stark eingeeengt, mit 1,5 l Äther versetzt und dreimal mit verd. Salzsäure, zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen extrahierte man noch je zweimal mit Äther, vereinigte diese Extrakte mit der Hauptfraktion und trocknete über Natriumsulfat. Nach der Entfernung des Lösungsmittels verblieben 220 g (ber. 206 g) eines gelblichen Öls, das mit dem unter 2.2 beschriebenen Acylierungsprodukt (7a) dünnschichtchromatographisch identisch war.

³³⁾ H. G. LEEMANN & S. FABBRI, *Helv.* 42, 2696 (1959); P. A. STADLER & A. HOFMANN, *Helv.* 45, 2005 (1962).

1.4. *Acylierung von (3S:9S)-Phe-Pro-lactam (5) mit R-(-)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (6b) zu (7b)*: 48,8 g (0,2 Mol) Dioxopiperazin (5) wurden in 500 ml abs. Benzol und 30 ml (0,38 Mol) Pyridin gelöst. Hierauf wurden 60 g R-(-)-Säurechlorid (6b)¹ zugefügt und die Mischung 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung (wie unter 2.3 beschrieben) resultierten 93 g (97%) öliges Reaktionsprodukt, das mit dem unter 1.2 beschriebenen Acyl-dioxopiperazin (7b) im Dünnschichtchromatogramm identisch war.

2. Cyclocarbonsäure-äthylester (9a), (9b). – 2.1. *Cyclocarbonsäure-äthylester (9a)*: 220 g des unter 1.3 beschriebenen rohen Acyl-dioxopiperazins (7a) wurden in 2 l Eisessig gelöst und in Gegenwart von 100 g Palladiumkatalysator (5% Pd auf Aluminiumoxid) bei Raumtemperatur und unter Normaldruck hydriert. Nach beendeter H₂-Aufnahme wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft. Zur möglichst weitgehenden Entfernung der Essigsäure wurde der ölige Eindampfrückstand mehrmals in Benzol gelöst und wieder zur Trockne verdampft: 185 g (ber. 167 g) roher Cyclocarbonsäure-äthylester (9a). 5 g dieses Rohprodukts (der Rest wurde direkt zur Cyclocarbonsäure (16a) hydrolysiert) wurden in Methylenchlorid gelöst und die Lösung dreimal mit Wasser extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des organischen Lösungsmittels wurde der kristalline Rückstand (4,2 g) aus Alkohol/Wasser umkristallisiert. Smp. 135–136°; $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin); $pK_{MCS}^* = 10,7$. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}$ (CO) = 1630, 1740 cm⁻¹; $\tilde{\nu}$ (OH) $\sim$ 3100 cm⁻¹ (Nujol).

C ₂₀ H ₂₄ O ₆ N ₂	Ber. C 61,8	H 6,2	O 24,7	N 7,2%
(388,4)	Gef. „ 61,9	„ 6,3	„ 24,9	„ 7,2%

2.2. *Spaltung von (9a) mit Hydrazin*: Zu 388 mg (1 mMol) Cyclolester (9a) wurden 64 mg (2 mMol) Hydrazin und 60 mg (1 mMol) Essigsäure in 5 ml Alkohol gegeben. Die Lösung wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Den Eindampfrückstand nahm man in Methylenchlorid auf und wusch dreimal mit verd. Essigsäure. Nach dem Trocknen der organischen Phase und Entfernen des Lösungsmittels verblieben 254 mg kristallisierendes Öl. Aus Essigester/Äther (1:3) 160 mg (66%) (3S:9S)-Phe-Pro-lactam (5) vom Smp. 136–137° (Identifizierung durch Misch-Smp. und IR.-Spektrum).

2.3. *Cyclocarbonsäure-äthylester (9b)*: 93 g des unter 1.4 beschriebenen rohen Acyl-dioxopiperazins (7b) wurden in 1 l Eisessig in Gegenwart von 45 g Palladiumkatalysator innert 15 Std. unter Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und die leichtflüchtigen Anteile im Vakuum abdestilliert. Der kristalline Rückstand wurde zur Entfernung von noch anhaftender Essigsäure mehrmals mit Benzol abgedampft. Zur Analyse kristallisierte man das Rohprodukt (62 g, Ausbeute 80% über 2 Stufen) zweimal aus Essigester um. Smp. 202–204°; $[\alpha]_D^{20} = -33,5^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin); $pK_{MCS}^* = 10,0$. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}$ (CO) = 1630, 1730, 1755 cm⁻¹; $\tilde{\nu}$ (OH) $\sim$ 3100 cm⁻¹ (Nujol).

C ₂₀ H ₂₄ O ₆ N ₂	Ber. C 61,8	H 6,2	O 24,7	N 7,2%
(388,4)	Gef. „ 62,1	„ 6,3	„ 24,5	„ 7,2%

2.4. *Spaltung von (9b) mit Hydrazin*: Eine Lösung von 388 mg (1 mMol) Cyclolester (9b) in 5 ml Alkohol wurde mit 2 ml Hydrazinhydrat versetzt und über Nacht bei 0° stehengelassen. Nach dem Verdampfen der leichtflüchtigen Anteile im Vakuum wurde der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und dreimal mit verd. Essigsäure extrahiert. Durch Kristallisation des Eindampfrückstands (245 mg) aus Essigester/Äther erhielt man 175 mg (72%) reines (3S:9S)-Phe-Pro-lactam (5) vom Smp. 135–136° (Identifizierung durch Misch-Smp. und IR.-Spektrum).

3. Dehydratisierung von Cyclocarbonsäure-äthylester (9b); Verbindungen (10), (11), (12). – 3.1. *Dehydratisierung mit Perchlorsäure zur $\Delta^{11,12}$ -Verbindung (10)*: 5,0 g (13 mMol) Cyclocarbonsäureäthylester (9b), gelöst in einer Mischung von 50 ml Eisessig und 50 ml Acetanhydrid, wurden bei 0° innert 5 Min. mit 20 ml 1 N Perchlorsäure in Eisessig versetzt. Die Lösung wurde 1/2 Std. bei 0° gerührt und dann auf 250 g Eis gegossen. Man setzte 2,5 ml Pyridin zu und rührte die wässrige Lösung 2 Std. bei 0°, wobei sich langsam ein weisser kristalliner Niederschlag von (10) bildete. Dieser wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet (2,32 g; 49%). Zur Analyse wurde das Wasserabspaltungsprodukt (10) aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Smp. 114–115°; $[\alpha]_D^{20} = +310^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 308 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon =$

3,78). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{CO}) = 1655, 1720, 1755 \text{ cm}^{-1}$ (Nujol). NMR.-Spektrum: Kein Hydroxylproton; kein Vinylproton.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2$	Ber. C 64,9	H 6,0	O 21,6	N 7,6%
(370,4)	Gef. „ 64,8	„ 5,8	„ 21,7	„ 7,4%

3.2. *Dehydratisierung mit konz. Schwefelsäure zur $\Delta^{10,11}$ -Verbindung (11)*: 2,0 g (5,2 mMol) Cyclocarbonsäure-äthylester (9b) wurden in 10 ml konz. Schwefelsäure gelöst und 2 Std. bei Raumtemperatur im verschlossenen Kölbchen stehengelassen. Die klare, farblose Lösung goss man auf 250 ml Eiswasser und extrahierte dreimal mit Methylenchlorid. Die organischen Phasen wurden je einmal mit Wasser, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft (1,84 g öliges Rückstand). Die $\Delta^{10,11}$ -Verbindung (11) kristallisierte aus Äther/Petroläther in feinen Prismen (1,53 g, 80%) vom Smp. 160–161°. Zur Analyse wurde das Präparat einmal aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Smp. 162–163°; $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{CO}) = 1660, 1725, 1750 \text{ cm}^{-1}$ (Nujol). NMR.-Spektrum: Vinylproton bei $298 \text{ c/s/q/J}_1 = 6,5 \text{ c/s}$, $J_2 = 1,8 \text{ c/s}$ (7), (CDCl_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2$	Ber. C 64,9	H 6,0	O 21,6	N 7,6%
(370,4)	Gef. „ 64,7	„ 5,8	„ 22,3	„ 7,4%

3.3. *Umlagerung von (10) in (11)*: 185 mg (0,5 mMol) Anhydroverbindung (10) liess man in 1 ml konz. Schwefelsäure 2 Std. bei Raumtemperatur stehen und erwärmte anschliessend 10 Min. auf 40°. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wusch man mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Kochsalz-Lösung. Der Eindampfrückstand (170 mg) kristallisierte aus Äther/Petroläther in feinen Prismen vom Smp. 161–162°. Die Verbindung erwies sich in Schmelzpunkt, Misch-Smp., IR.- und NMR.-Spektrum als identisch mit der durch direkte Einwirkung von konz. Schwefelsäure aus dem Cyclolester (9b) hergestellten $\Delta^{10,11}$ -Verbindung (11).

3.4. *Katalytische Hydrierung der $\Delta^{11,12}$ -Verbindung (10) zu (12)*: 155 mg (0,42 mMol) $\Delta^{11,12}$ -Verbindung (10), gelöst in 10 ml Eisessig, wurden in Gegenwart von 100 mg vorhydriertem Platin-Katalysator bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Die sehr langsame Wasserstoff-Aufnahme kam nach ca. 3 Std. zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und diese Lösung zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdampfen der leichtflüchtigen Anteile konnten durch Kristallisation aus Äther/Petroläther 94 mg (60%) Hydrierungsprodukt (12) in farblosen Prismen vom Smp. 124–125° erhalten werden. Zur Analyse wurde das Präparat einmal aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Smp. 125–126°. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{CO}) = 1660, 1710, 1740 \text{ cm}^{-1}$ (Nujol).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{N}_2$ (378,5)	Ber. C 63,5	H 8,0	N 7,4%	Gef. C 63,1	H 8,0	N 7,6%
--	-------------	-------	--------	-------------	-------	--------

Die unter analogen Bedingungen versuchte Hydrierung der Anhydroverbindung (11) gelang nicht; es konnte nur Ausgangsmaterial in guter Ausbeute regeneriert werden.

4. Wasseranlagerung an (10); Verbindungen (9b), (13). – Zur Lösung von 2,0 g (5,4 mMol) Anhydroverbindung (10) in 100 ml Alkohol fügte man 100 ml 2N Salzsäure und liess die Lösung 60 Std. bei Raumtemperatur stehen. Die farblose Lösung wurde zur Entfernung des Alkohols bei Raumtemperatur im Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand dreimal mit Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen wusch man zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknete über Pottasche und verdampfte zur Trockne. Im Dünnschicht-Chromatogramm erwies sich der Eindampfrückstand (1,7 g Öl) als Gemisch von mindestens 4 Komponenten. Nach Zugabe von 5 ml Essigester kristallisierten 280 mg Cyclocarbonsäure-äthylester (9b) vom Smp. 199–203°. Die Identifizierung erfolgte durch Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschicht-Chromatographie.

Die gesamte Mutterlauge (1,4 g) wurde an der 30fachen Menge Silicagel mit Chloroform als Eluiermittel chromatographiert und der Verlauf der Auftrennung dünnschichtchromatographisch verfolgt. Durch Vereinigung von drei chromatographisch praktisch einheitlichen Fraktionen wurden 305 mg eines öligen Produktes erhalten, das einen grösseren Rf-Wert zeigte als der Cyclolester (9b). Da alle Versuche zur Kristallisation misslangen, wurde das Reaktionsprodukt in einer Mischung von 5 ml Methanol und 5 ml 1N Natronlauge gelöst und 2 Std. bei Raumtemperatur

stehengelassen. Nach Zugabe von 5 ml 1N Salzsäure und Einengen der Lösung im Vakuum kristallisierten 215 mg einer Cyclocarbonsäure vom Smp. 123–125° aus. Zur Analyse wurde diese Säure zweimal aus Essigester umkristallisiert. Smp. 138–139°; $[\alpha]_D^{20} = +106^\circ$ ($c = 1$ in Alkohol).

$C_{18}H_{20}O_6N_2$	Ber. C 60,0	H 5,6	O 26,6	N 7,8%
(360,4)	Gef. „ 59,9	„ 5,8	„ 26,4	„ 7,8%

Die Verbindung war nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit der aus (3S:9R)-Phe-Pro-lactam (8) hergestellten (2S:5S:11R:12R)-Cyclocarbonsäure (13a).

5. Synthese von (2R:5S:11R:12R)-Cyclocarbonsäure (13a). – 5.1. *Acylierung*: Zur Lösung von 488 mg (2 mMol) (3S:9R)-Phe-Pro-lactam (8) in 4 ml Pyridin und 2 ml abs. Dioxan fügte man 650 mg (2,4 mMol) *R*-(–)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (6b) und erhitzte die Mischung 15 Std. auf 80°. Nun setzte man 5 ml Eiswasser zu und liess zur vollständigen Zersetzung von überschüssigem Säurechlorid $\frac{1}{2}$ Std. stehen. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden dreimal mit verd. Salzsäure, zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Kochsalz-Lösung (alles eiskalt) gewaschen. Beim Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels verblieben 1,04 g (ber. 958 mg) bräunliches Öl.

5.2. *Hydrogenolyse*: Das unter 5.1 beschriebene rohe Acylierungsprodukt, gelöst in 10 ml Essig, wurde in Gegenwart von 1 g Palladium-Katalysator (5% Pd auf Aluminiumoxid) innert 18 Std. hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, mit Methylenchlorid gewaschen, das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft und der ölige Rückstand zur Entfernung der Essigsäure dreimal mit Benzol abgedampft.

5.3. *Hydrolyse*: Der unter 5.2 beschriebene rohe Cyclolester (13) (800 mg Öl, ber. 776 mg) wurde zur Verseifung in 5 ml Methanol und 5 ml 1N Natronlauge $2\frac{1}{2}$ Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die klare Lösung engte man im Vakuum bei Raumtemperatur zur Entfernung des Methanols ein, säuerte mit verdünnter Salzsäure an und extrahierte die wässrige Lösung dreimal mit Essigester. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen verblieben 700 mg farbloses Öl. Aus Essigester kristallisierten 553 mg (77% d. Th. über alle Stufen) Cyclocarbonsäure (13a). Zur Analyse wurde das Präparat noch einmal aus Essigester umkristallisiert. Smp. 139–140°; $[\alpha]_D^{20} = +103^\circ$ ($c = 1$ in Alkohol). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}$ (CO) = 1630, 1700, 1740 (*m*), 1760 cm^{-1} ; $\tilde{\nu}$ (OH) = 3100 cm^{-1} (Nujol).

$C_{18}H_{20}O_6N_2$	Ber. C 60,0	H 5,6	O 26,6	N 7,8%
(360,4)	Gef. „ 60,3	„ 5,6	„ 26,5	„ 8,0%

6. Cyclocarbonsäuren (16a), (16b) und deren Decarboxylierungsprodukte (17a + 17b).

– 6.1. *Cyclocarbonsäure (16a)*: Die Lösung von 180 g rohem Cyclocarbonsäure-äthylester (9a) in 1 l Methanol wurde unter Rühren und Eiskühlung rasch mit 1 l 2N Natronlauge versetzt und diese Lösung 2 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Beim Ansäuern der Lösung mit 1 l 2N Salzsäure kristallisierte die Cyclocarbonsäure (16a) in feinen Nadeln vom Smp. 120–122° aus. Ausbeute: 120 g (80% über 3 Stufen, berechnet auf (5) als Ausgangsmaterial). Zur Analyse wurde eine Probe noch einmal aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Weisse Nadeln, Smp. 120–122° (unter Decarboxylierung); $[\alpha]_D^{20} = -10,5^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin); $pK_{MCS}^* = 4,0$ und 9,9.

$C_{18}H_{20}O_6N_2$	Ber. C 60,0	H 5,6	O 26,6	N 7,8%
(360,4)	Gef. „ 60,0	„ 5,9	„ 26,8	„ 7,6%

Analog wurden aus 7,4 g (19 mMol) reinem Cyclolester (9a) 6,82 g (99%) Cyclocarbonsäure (16a) erhalten.

6.2. *Cyclocarbonsäure (16b)*: 38,8 g (0,1 Mol) reinen Cyclolester (9b) löste man in 250 ml Methanol und fügte unter Eiskühlung rasch 200 ml 2N Natronlauge zu. Dann liess man 2 Std. bei Raumtemperatur stehen und versetzte hierauf mit 200 ml 2N Salzsäure. Beim Entfernen des Methanols durch Einengen der Lösung im Rotationsverdampfer kristallisierten 33,1 g (92%) Cyclocarbonsäure (16b) in Nadeln vom Smp. 198–199° aus. Zur Analyse wurde das Präparat noch einmal aus Alkohol/Wasser umkristallisiert. Smp. 202–204°; $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin); $pK_{MCS}^* = 4,9$ und 9,1.

$C_{18}H_{20}O_6N_2$	Ber. C 60,0	H 5,6	O 26,6	N 7,8%
(360,4)	Gef. „ 60,0	„ 5,6	„ 27,0	„ 8,1%

6.3. *Decarboxylierung von (16a)*: 360 mg (1 mMol) Cyclolcarbonsäure (16a) wurden in 10 ml 10-proz. wässriger Essigsäure 15 Min. zum Sieden erhitzt. Hierauf wurde dreimal mit Methylenchlorid extrahiert und die Extrakte noch je zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Der kristalline Eindampfrückstand (305 mg) ergab aus Essigester/Äther 253 mg (80%) Cyclolgemisch (17a) + (17b) in farblosen Nadeln. Smp. 193–196°; $[\alpha]_D^{20} = -22,5^\circ$ ($c = 0,4$ in Alkohol). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{CO}) = 1620, 1735 \text{ cm}^{-1}$; $\tilde{\nu}(\text{OH}) = 3125 \text{ cm}^{-1}$ (Nujol). NMR.-Spektrum: C-2-Methylgruppe erscheint in zwei Dubletts gleicher Intensität: $82 \text{ c/s/d/J} = 7 \text{ c/s}$, $87 \text{ c/s/d/J} = 7 \text{ c/s}$, (CDCl_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$	Ber. C 64,5	H 6,4	O 20,3	N 8,9%
(316,4)	Gef. „ 64,5	„ 6,4	„ 20,6	„ 8,8%

Dieses Decarboxylierungsprodukt war laut Misch-Smp., spezifischer Drehung, dünnschichtchromatographischem Verhalten, NMR.-Spektrum und IR.-Spektrum identisch mit dem früher²⁴) beschriebenen Cyclolgemisch (17a) + (17b).

6.4. *Decarboxylierung von (16b)*: 500 mg (1,4 mMol) Cyclolcarbonsäure (16b) wurden in 15 ml 10-proz. wässriger Essigsäure 15 Min. zum Sieden erhitzt. Innert 5 Min. war eine klare Lösung entstanden. Diese wurde dreimal mit Methylenchlorid extrahiert und die organischen Phasen je zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Der kristallisierte Eindampfrückstand (455 mg) ergab aus Essigester/Äther 374 mg (85%) Decarboxylierungsprodukt. Smp. 195–196°; $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ ($c = 0,3$ in Alkohol). Dieses war völlig identisch mit dem aus Cyclolcarbonsäure (16a) in analoger Weise hergestellten Cyclolgemisch (17a) + (17b).

7. Methylierung der Cyclol-hydroxylgruppe; Verbindung (14). – 7.1. *Cyclolcarbonsäure-methylester (9a, R = CH₃, Schema 5)*: Zu der Suspension von 3,6 g (10 mMol) Cyclolcarbonsäure (16a) in 60 ml abs. Äther und 30 ml Methylenchlorid fügte man unter Umschwenken portionenweise ätherische Diazomethan-Lösung, wobei allmählich eine klare Lösung entstand. Die von einem geringen Überschuss leicht gelbe Lösung wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der praktisch reine Methylester zur Analyse aus Äther umkristallisiert (3,4 g; 91%). Smp. 172–174°; $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2$	Ber. C 61,0	H 5,9	O 25,7	N 7,5%
(374,4)	Gef. „ 61,3	„ 6,1	„ 26,1	„ 7,6%

7.2. *Methylierungsprodukt (14)*: 2 g (5,3 mMol) Cyclolcarbonsäure-methylester (9a, R = CH₃) wurden in 30 ml Methyljodid und 1 ml Chloroform gelöst. Nach Zugabe von 4 g frisch gefälltem und mit abs. Alkohol und Äther gewaschenem Silberoxid rührte man die Reaktionsmischung 2 Std. bei Raumtemperatur. Hierauf filtrierte man vom anorganischen Niederschlag ab und verdampfte zur Trockne (2,26 g Öl). Aus Äther kristallisierte die Methoxyverbindung (14) in feinen weissen Prismen (1,8 g; 87%). Smp. 120–122°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2$	Ber. C 61,8	H 6,2	O 24,7	N 7,2%
(388,4)	Gef. „ 62,0	„ 6,2	„ 24,6	„ 7,5%

Einwirkung von Salzsäure: 10 mg (14) wurden in 1 ml 4N Salzsäure in 95-proz. Methanol 8 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Hierauf wurde zur Trockne verdampft. Das Reaktionsprodukt bestand gemäss Dünnschichtchromatogramm aus einer Mischung von Ausgangsverbindung (14) und Cyclolcarbonsäure-methylester (9a, R = CH₃).

7.3. *Cyclolcarbonsäure-methylester (9b, R = CH₃)*: Eine Suspension von 1,0 g (2,8 mMol) Cyclolcarbonsäure (16b) in 10 ml Methylenchlorid versetzte man portionenweise mit ätherischer Diazomethan-Lösung, wobei allmählich eine klare Lösung entstand. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum verblieb ein kristallisierter Rückstand. Aus Essigester kristallisierte der Methylester (9b, R = CH₃) in feinen Prismen (945 mg; 91%). Smp. 209–211°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2$	Ber. C 61,0	H 5,9	O 25,7	N 7,5%
(374,4)	Gef. „ 61,0	„ 6,0	„ 25,5	„ 7,8%

7.4. *Methylierungsprodukt aus (9b, R = CH₃)*: 374 mg (1 mMol) Methylester (9b, R = CH₃) wurden in 6 ml Methyljodid, 1 ml Chloroform und 0,5 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 700 mg frisch gefälltem Silberoxid rührte man das Gemisch 2 Std. bei Raumtemperatur. Hierauf filtrierte man vom anorganischen Niederschlag ab und verdampfte zur Trockne. Der kristalline Rückstand

ergab aus Essigester/Äther 310 mg (80%) Methylierungsprodukt (gleiche Strukturformel wie (14), aber umgekehrte Konfiguration in Stellung 2) in farblosen Prismen. Smp. 141–142°.

$C_{20}H_{24}O_6N_2$	Ber. C 61,8	H 6,2	O 24,7	N 7,2%
(388,4)	Gef. „ 62,0	„ 6,5	„ 24,8	„ 7,0%

8. Cyclocarbonsäure-chloride (18a), (18b). – 8.1. (16a) $\rightarrow$ (18a) mit Oxalylchlorid: 12,0 g (33,3 mMol) Cyclocarbonsäure (16a) wurden mit 33,3 mMol Natriummethylat in 90 ml Methanol (hergestellt durch Auflösen von 800 mg Natrium in Methanol) umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum trocknete man das zurückbleibende amorphe Natriumsalz 2 Std. bei 100° im Hochvakuum. Das Natriumsalz wurde bei 0° mit 75 ml frisch destilliertem Oxalylchlorid versetzt und die klare Lösung 2 Std. bei 0° gerührt (Magnetrührer), wobei sich allmählich Kochsalz ausschied. Die Reaktionsmischung verdampfte man bei Raumtemperatur im Vakuum unter Feuchtigkeitsausschluss zur Trockne, nahm den Rückstand in abs. Methylenchlorid auf und filtrierte vom anorganischen Niederschlag durch eine mit Hyflo beschickte Glasfilternutsche ab. Das Filtrat wurde im Vakuum zu einem dünnflüssigen Öl eingengt und dieses mit 80 ml abs. Äther versetzt. Aus der Lösung kristallisierten rasch 10,5 g (83%) Cyclocarbonsäure-chlorid (18a) in feinen Prismen vom Smp. 122–123°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert. Smp. 123–124°; $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$ ($c = 0,2$ in Chloroform).

$C_{18}H_{19}O_5N_2Cl$ (378,8)	Ber. C 57,1	H 5,1	Cl 9,4%	Gef. C 57,4	H 5,3	Cl 9,2%
--------------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

8.2. (16a) $\rightarrow$ (18a) mit Phosphorpentachlorid: Die Suspension von 24,0 g (66,6 mMol) fein-pulverisierter Cyclocarbonsäure (16a) und 26,5 g (127 mMol) sublimiertem und pulverisiertem Phosphorpentachlorid in 300 ml abs. Äther wurde 2 Std. bei Raumtemperatur kräftig geschüttelt. Dabei ging das Phosphorpentachlorid allmählich in Lösung, und die Säure (16a) wandelte sich in das in Äther ebenfalls schwerlösliche Säurechlorid (18a) um. Dieses filtrierte man, wobei darauf geachtet wurde, dass noch ungelöstes Phosphorpentachlorid als schweres Kristallisat im Kolben zurückblieb. In dieser Weise erhielt man 23,2 g (91,5%) weisses, kristallines Cyclocarbonsäure-chlorid (18a), das für die weitere Umsetzung genügend rein war.

8.3. (16b) $\rightarrow$ (18b) mit Oxalylchlorid: 6 g (16,7 mMol) Cyclocarbonsäure (16b) wurden analog wie unter 8.1 beschrieben in das Natriumsalz übergeführt und dieses 15 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Nun versetzte man bei Raumtemperatur mit 40 ml Oxalylchlorid und kratzte mit einem Glasstab, bis Kristallisation einsetzte. Dies war zur Erreichung einer guten Ausbeute notwendig. Nach 1½ Std. entfernte man die leichtflüchtigen Anteile bei Raumtemperatur im Vakuum möglichst weitgehend und digerierte den kristallinen Eindampfrückstand mit 40 ml abs. Äther. Nach dem Abfiltrieren und Waschen mit abs. Äther wurden 4,8 g (76%) feinkristallines Cyclocarbonsäure-chlorid (18b) vom Smp. 169–171° erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert. Smp. 174°; $[\alpha]_D^{20} = +14^\circ$ ($c = 0,2$ in Chloroform).

$C_{18}H_{19}O_5N_2Cl$	Ber. C 57,1	H 5,1	N 7,4	Cl 9,4%
(378,8)	Gef. „ 57,4	„ 5,0	„ 7,3	„ 9,2%

8.4. (16b) $\rightarrow$ (18b) mit Phosphorpentachlorid: Aus 10,0 g (28 mMol) Cyclocarbonsäure (16b) und 18,3 g (88 mMol) Phosphorpentachlorid, suspendiert in 85 ml abs. Äther, entstanden in analoger Weise wie bei der Herstellung von (18a) beschrieben 9,85 g (94%) rohes, kristallines Säurechlorid (18b), das für die weitere Umsetzung genügend rein war.

9. Cyclocarbonsäure-azide (19a), (19b). – 9.1. Azid (19a): 23,2 g des unter 8.1 beschriebenen Cyclocarbonsäure-chlorids (18a) wurden in 650 ml trockenem Aceton gelöst und mit einer Lösung von 5,5 g (85 mMol) Natriumazid in 23 ml Wasser versetzt. Nun wurde 1 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt, bei 20–30° im Rotationsverdampfer stark eingengt und nach dem Verdünnen mit Methylenchlorid dreimal mit Wasser gewaschen. Durch Vereinigung der alkalisch reagierenden wässrigen Phasen und Ansäuern mit verd. Salzsäure konnten 6,9 g Cyclocarbonsäure (16a) regeneriert werden. Die Methylenchlorid-Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bei Raumtemperatur verdampft. Bei Zugabe von Äther kristallisierten 15,4 g (65%) Cyclocarbonsäure-azid (19a) in weissen Prismen. Unter Berücksichtigung der regenerierten Carbonsäure (16a) betrug die Ausbeute über 2 Stufen 84%. Das Azid zersetzte sich unter Stickstoffentwicklung beim Erwärmen über 60°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methylen-

chlorid/Äther umkristallisiert. $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$ ($c = 0,3$ in Pyridin). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(-N_3) = 2150, 2200, 2250 \text{ cm}^{-1}$ (Nujol).

$C_{18}H_{19}O_5N_5$	Ber. C 56,1	H 5,0	O 20,8	N 18,2%
(385,4)	Gef. „ 56,6	„ 5,2	„ 21,1	„ 17,4%

9.2. *Azid (19b)*: 9,85 g (26 mMol) des unter 8.3 beschriebenen Cyclolocarbonsäure-chlorids (18b) wurden in 350 ml trockenem Aceton gelöst und mit einer Lösung von 2,1 g (32 mMol) Natriumazid in 7 ml Wasser versetzt. Die Durchführung und Aufarbeitung der Reaktion erfolgte wie unter 9.1. Aus Äther kristallisierten 8,95 g (89%) des Azids (19b) in feinen, farblosen Prismen. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert. Kein definierter Smp., sondern langsame Zersetzung beim Erhitzen über 100° . $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform).

$C_{18}H_{19}O_5N_5$	Ber. C 56,1	H 5,0	O 20,8	N 18,2%
(385,4)	Gef. „ 56,4	„ 5,1	„ 21,3	„ 17,2%

10. *Cyclol-isocyanat (20a), (20b)*. – 10.1. *Isocyanat (20a)*: 1 g (2,6 mMol) Azid (19a) wurde in 6 ml abs. Benzol unter Rühren 15 Min. auf $66\text{--}69^\circ$ erhitzt. Dabei entstand rasch eine klare Lösung, aus der gegen Ende der Reaktion das Isocyanat (20a) auszukristallisieren begann. Das Produkt wurde abfiltriert (660 mg; 72%) und mit Äther gewaschen. Zur Analyse wurde das Präparat einmal aus Benzol umkristallisiert. Smp. $220\text{--}225^\circ$ (unter Gasentwicklung). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(-NCO) = 2250 \text{ cm}^{-1}$, $\tilde{\nu}(CO) = 1620, 1735 (m), 1755 \text{ cm}^{-1}$ (Nujol).

$C_{18}H_{19}O_5N_3$	Ber. C 60,5	H 5,3	O 22,4	N 11,8%
(357,4)	Gef. „ 60,9	„ 5,5	„ 22,0	„ 11,7%

10.2. *Isocyanat (20b)*: 2,57 g (6,7 mMol) Azid (19b) wurden in 17 ml abs. Toluol 10 Min. zum Sieden erhitzt. Unter Stickstoffentwicklung entstand rasch eine klare Lösung, aus der nach wenigen Min. das Isocyanat (20b) auszukristallisieren begann. Die Mischung wurde im Vakuum zur Hälfte eingengt und abgekühlt. Das Isocyanat wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet: 2,17 g (91%) weisse Prismen. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert. Smp. $153\text{--}154^\circ$. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(-NCO) = 2250 \text{ cm}^{-1}$ (Nujol).

$C_{18}H_{19}O_5N_3$	Ber. C 60,5	H 5,3	O 22,4	N 11,8%
(357,4)	Gef. „ 60,6	„ 5,4	„ 22,7	„ 11,8%

11. *N-Cyclol (22) und dessen Umwandlungsprodukte; Verbindungen (22), (23), (24), (25)*. – 11.1. *N-Cyclol (22) aus dem Azid (19a)*: 385 mg (1 mMol) Azid (19a) wurden in 5 ml abs. Benzol 10 Min. zum Sieden erhitzt, wobei unter Gasentwicklung vorerst Lösung und dann wieder Kristallisation beobachtet wurde. Die Mischung engte man im Vakuum ein, verdünnte mit 3 ml Äther und filtrierte den kristallinen Niederschlag ab (254 mg, 81%). Zur Analyse wurde die Verbindung noch einmal aus Benzol umkristallisiert. Smp. 246° ; $[\alpha]_D^{20} = +87^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} 252 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,4$) in Alkohol; $\lambda_{max} 375 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,2$) in Alkohol/0,1N Perchlorsäure. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(CO) = 1620, 1645 (m), 1725 \text{ cm}^{-1}$, $\tilde{\nu}(OH) = 3100 \text{ cm}^{-1}$ (Nujol).

$C_{17}H_{19}O_3N_3$	Ber. C 65,2	H 6,1	O 15,3	N 13,4%
(313,3)	Gef. „ 65,2	„ 6,3	„ 15,6	„ 12,8%

11.2. *N-Cyclol (22) aus dem Isocyanat (20a)*: Die Lösung von 357 mg (1 mMol) Isocyanat (20a) in 25 ml Methylenchlorid wurde mit 2 Tropfen Triäthylamin versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gelinde zum Sieden erhitzt. Nach dem Entfernen der leichtflüchtigen Anteile im Vakuum kristallisierten aus Essigester 290 mg (93%) des N-Cyclols (22).

11.3. *Katalytische Hydrierung von (22) zu Verbindung (23)*: 1,25 g (4 mMol) N-Cyclol (22), in 30 ml Eisessig gelöst, wurden in Gegenwart von 200 mg Platin-Katalysator bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme (8 mMol) war nach 1 Std. beendet. Vom Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft, der Eindampfrückstand in Methylenchlorid aufgenommen und diese Lösung zweimal mit verd. Ammoniak und einmal mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen im Vakuum verblieb 1,3 g weisser Schaum. Bei Zugabe von Äther kristallisierten 830 mg des cyclischen Amins (23) in feinen Prismen. Aus der Mutterlauge wurden noch 123 mg der gleichen Substanz erhalten. Ausbeute 80%. Zur Analyse wurde das Präparat aus Äther umkristallisiert. Smp. $158\text{--}161^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +128^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin).

$C_{17}H_{21}O_2N_3$	Ber. C 68,2	H 7,1	O 10,7	N 14,1%
(299,4)	Gef. „ 68,6	„ 7,3	„ 11,0	„ 14,5%

11.4. *Acetylderivat* (24): 500 mg (1,7 mMol) des Amins (23) wurden in einer Mischung von 3 ml Acetanhydrid und 3 ml Pyridin 15 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die N-Acetylverbindung (24) kristallisierte aus der Reaktionslösung in grossen Prismen vom Smp. 246–248° (480 mg; 87%). Zur Analyse wurde das Präparat aus Benzol umkristallisiert. Smp. 250–251°; $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}$ (CO) = 1640, 1650, 1680, 1710 cm^{-1} (Nujol).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3$	Ber. C 66,9	H 6,8	O 14,1	N 12,3%
(341,4)	Gef. „ 67,1	„ 6,9	„ 14,2	„ 12,4%

11.5. *Wasserabspaltungsprodukt* (25): 3 g N-Cyclol (22) wurden in 300 ml 5-proz. wässriger Essigsäure 4½ Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die klare, bräunliche Lösung extrahierte man dreimal mit Methylenchlorid. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet und im Vakuum eingengt. Zur Entfernung noch anhaftender Essigsäure wurde der Rückstand zweimal mit Benzol abgedampft. Aus Essigester/Äther 1,2 g (42%) Anhydroverbindung (25) in gelben Prismen. Zur Analyse wurde eine Probe aus Essigester umkristallisiert. Smp. 161–162°; $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$ ($c = 0,5$ in Alkohol). UV.-Spektrum: λ_{max} 375 m μ ($\log \epsilon = 4,2$) in Alkohol. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}$ (CO) = 1670, 1685, 1700 (Schulter) cm^{-1} (Nujol).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3$	Ber. C 69,1	H 5,8	O 10,8	N 14,2%
(295,3)	Gef. „ 69,2	„ 6,2	„ 11,1	„ 14,5%

12. *Pyrolysenprodukt von Ergotamin* (26). – Die Lösung von 500 mg (1,4 mMol) Isocyanat (20b) in 15 ml Methylenchlorid wurde mit 2 Tropfen Triäthylamin versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gelinde zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen auf 0° schied sich Cyanursäure in fein kristalliner Form aus. Diese wurde abfiltriert und ohne weitere Reinigung zur Analyse gegeben.

$\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_3\text{N}_3$ (129)	Ber. C 27,9	H 2,3	O 37,2%	Gef. C 28,0	H 2,4	O 36,7%
--	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

Das Filtrat verdampfte man im Vakuum zur Trockne. Aus dem Eindampfrückstand kristallisierten bei Zugabe von Essigester 325 mg (75%) (3S:9R)-N-Pyruvoyl-Phe-Pro-lactam (26) vom Smp. 180–182°. Zur Analyse wurde das Präparat noch einmal aus Essigester umkristallisiert. Smp. 183°; $[\alpha]_D^{20} = +136^\circ$ ($c = 0,3$ in Alkohol). Das Präparat war mit authentischem Pyrolysenprodukt von Ergotamin in Smp., Misch-Smp., spezifischer Drehung, chromatographischem Verhalten und IR.-Spektrum völlig identisch.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$	Ber. C 65,0	H 5,8	O 20,4	N 8,9%
(314,3)	Gef. „ 64,8	„ 5,9	„ 20,6	„ 9,1%

Methanolyse zu (3S:9R)-Phe-Pro-lactam (8): 60 mg der Verbindung (26) wurden in 10 ml Methanol gelöst und 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Entfernen der leichtflüchtigen Anteile im Vakuum kristallisierten beim Zusatz von Essigester 31 mg (67%) (3S:9R)-Phe-Pro-lactam vom Smp. 148–150° (Identifizierung durch Misch-Smp. und IR.-Spektrum).

13. *Carbobenzoxyamino-cyclol* (21a), (21b). – 13.1. *Azid* (19a) $\rightarrow$ *Carbobenzoxyamino-cyclol* (21a): 15,4 g (40 mMol) Cyclolecarbonylsäure-azid (19a) und 8,6 g (80 mMol) abs. Benzylalkohol wurden in 110 ml Chloroform 1½ Std. unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde im Wasserstrahlvakuum und anschliessend im Hochvakuum bei 100° möglichst weitgehend von leichtflüchtigen Anteilen befreit. Bei Zugabe von 100 ml Äther zum öligen Rückstand kristallisierten 15,2 g (81%) Carbobenzoxyamino-cyclol (21a) in feinen Prismen vom Smp. 171–172°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Äther umkristallisiert. Smp. 172–174°; $[\alpha]_D^{20} = -4,4^\circ$ ($c = 0,3$ in Pyridin). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}$ (CO) = 1625, 1690, 1730 cm^{-1} , $\tilde{\nu}$ (OH) = 3050 cm^{-1} , $\tilde{\nu}$ (NH) = 3200, 3275 cm^{-1} (Nujol).

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}_3$	Ber. C 64,5	H 5,8	O 20,6	N 9,0%
(465,5)	Gef. „ 64,7	„ 5,9	„ 20,5	„ 9,0%

13.2. *Azid* (19b) $\rightarrow$ *Carbobenzoxyamino-cyclol* (21b): 770 mg (2 mMol) Azid (19b) wurden in 10 ml abs. Benzylalkohol 5 Min. auf 130° erhitzt und anschliessend vom überschüssigen Benzylalkohol im Hochvakuum bei 100–120° befreit. Bei Zugabe von 10 ml Äther zum öligen Rückstand kristallisierten 820 mg (88%) Carbobenzoxy-amino-cyclol (21b) in farblosen Prismen. Zur Analyse wurde das Präparat aus Äther umkristallisiert. Smp. 224–225° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}$ (CO) = 1620, 1725 cm^{-1} , $\tilde{\nu}$ (OH) = 3050 (breit) cm^{-1} , $\tilde{\nu}$ (NH) = 3300 (Schulter), 3375 cm^{-1} (Nujol).

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}_3$	Ber. C 64,5	H 5,8	O 20,6	N 9,0%
(465,5)	Gef. „ 64,3	„ 5,8	„ 20,7	„ 9,5%

13.3. *Isocyanat (20b)* $\rightarrow$ *Carbobenzoxymino-cyclol (21b)*: 357 mg (1 mMol) Isocyanat (20b) und 216 mg (2 mMol) abs. Benzylalkohol wurden in 10 ml Benzol 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum und Zusatz von 3 ml Äther kristallisierten 420 mg (90%) Carbobenzoxymino-cyclol (21b) vom Smp. 223–224°.

14. Aminocyclol-hydrochloride (27a), (27b). – 14.1. *Aminocyclol-hydrochlorid (27a)*: 10,0 g (21,5 mMol) Carbobenzoxymino-cyclol (21a) wurden in 700 ml Methanol und 20 ml 4N methanolischer Salzsäure gelöst und in Gegenwart von 5 g Palladium-Katalysator (5% Pd auf Aluminiumoxid) bei Normaldruck hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme (ca. 400 ml) kam nach 30 Min. zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat bei 20–30° im Vakuum zu einem dünnflüssigen Öl eingeeengt. Nach Zugabe von 50 ml Aceton kristallisierte das Aminocyclol-hydrochlorid (27a) in farblosen, kubischen Kristallen. Diese wurden abfiltriert und mit Aceton und anschliessend mit Äther gewaschen. Ausbeute 6,6 g (83%). Die Verbindung zeigte keinen scharfen Smp., sondern zersetzte sich allmählich beim Erhitzen über 200°.

$C_{17}H_{22}O_4N_3Cl$	Ber. C 55,5	H 6,0	N 11,4	Cl 9,7%
(367,8)	Gef. „ 55,5	„ 6,0	„ 11,2	„ 9,6%

Beim Versuch, das Aminocyclol-hydrochlorid aus Methanol umzukristallisieren, trat rasch Rotfärbung der anfänglich farblosen Lösung auf, und es konnten nur noch ca. 10% des eingesetzten Materials kristallisiert werden.

Versuch zur Isolierung der Base: Die Suspension von 80 mg Aminocyclol-hydrochlorid (27a) in Methylenchlorid wurde mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung im Scheidetrichter geschüttelt, wobei die Kristalle sofort in Lösung gingen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte trocknete man über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der kristalline Rückstand (71 mg) lieferte beim Umkristallisieren aus wenig Essigester 55 mg (81%) des früher beschriebenen N-Cyclols (22) (Identifizierung durch Misch-Smp., Analyse und IR.-Spektrum).

14.2. *Aminocyclol-hydrochlorid (27b)*: 1,5 g (3,2 mMol) Carbobenzoxymino-cyclol (21b) wurden in einer Mischung von 35 ml Methanol, 15 ml Methylenchlorid und 10 ml 4N methanolischer Salzsäure gelöst und in Gegenwart von 1,5 g Palladium-Katalysator (5% Pd auf Aluminiumoxid) bei Normaldruck hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (30 Min.) wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat bei 20–25° im Vakuum auf ca. 3 ml eingeeengt. Hierauf versetzte man mit 20 ml abs. Äther und schüttelte das Gemisch im verschlossenen Kolben kräftig durch, bis vollständige Kristallisation stattgefunden hatte. Das Aminocyclol-hydrochlorid (27b) wurde abfiltriert und mit Äther gewaschen (780 mg; 66%). Die Verbindung zeigte wie (27a) keinen scharfen Smp., sondern zersetzte sich langsam beim Erhitzen auf über 200°. Die methanolische oder wässrige Lösung des Hydrochlorids (27b) färbte sich beim Stehen allmählich rot.

$C_{17}H_{22}O_4N_3Cl$	(367,8)	Ber. C 55,5	H 6,0	Cl 9,7%	Gef. C 55,8	H 6,2	Cl 9,5%
------------------------	---------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

Versuch zur Isolierung der Base: Bei der Freisetzung der Base aus dem Aminocyclol-hydrochlorid (27b) mit Natriumhydrogencarbonat wurde als einziges Produkt das N-Cyclol (22) in 90-proz. Ausbeute isoliert (Identifizierung durch Misch-Smp. und IR.-Spektrum).

15. Verknüpfung des Peptidteils mit Lysergsäure bzw. 9,10-Dihydrolysergsäure; Ergotamin (29), Ergotaminin, 9,10-Dihydro-ergotamin, isomeres 9,10-Dihydro-peptid-alkaloid (28). – 15.1. *Ergotamin (29) und Ergotaminin aus Aminocyclol-hydrochlorid (27a)*: 2,6 g (7 mMol) Aminocyclol-hydrochlorid (27a) und 5,7 g (17,6 mMol) *d*-Lysergsäurechlorid-hydrochlorid wurden zusammen fein pulverisiert und in 50 ml abs. Methylenchlorid suspendiert. Diese Suspension wurde bei –10° mit 25 ml Pyridin versetzt, wobei rasch eine klare Lösung entstand. Diese rührte man $\frac{1}{2}$ Std. bei 0° und anschliessend $1\frac{1}{2}$ Std. bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung versetzte man mit 200 ml verd. Sodalösung und extrahierte dreimal mit Chloroform. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Zur möglichst vollständigen Entfernung des Pyridins wurde noch dreimal mit Benzol abgedampft. Der kristalline, hellbraune Rückstand (4,5 g) wurde in 20 ml Methanol heiss gelöst. Beim Stehen kristallisierten langsam 820 mg des sehr schwer löslichen Ergotaminins vom Smp. 236° und der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{20} = +385^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin). Das Präparat war in der

Mischprobe, im chromatographischen Verhalten und im IR.-Spektrum mit authentischem Ergotaminin identisch.

$C_{33}H_{35}O_5N_5$ (581,7)	Ber. C 68,1 Gef. „ 68,0	H 6,1 „ 6,1	O 13,8 „ 14,1	N 12,0% „ 11,8%
---------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

Die Mutterlauge engte man im Vakuum stark ein und versetzte mit 20 ml 2-proz. methanolischer Schwefelsäure. Beim Animpfen mit Ergotaminsulfat setzte sofort reichliche Kristallisation ein. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° wurde das Kristallinat abfiltriert und mit kaltem Methanol gewaschen. Das in dieser Weise gewonnene Salz (1,31 g) vom Smp. 198° gab mit authentischem Ergotaminsulfat keine Smp.-Depression.

Durch Wiederholung des oben beschriebenen Trennungsvorgangs konnten aus der Mutterlauge nochmals 265 mg Ergotaminin und 570 mg Ergotaminsulfat erhalten werden. Auf eine weitere Aufarbeitung der restlichen Mutterlauge, die noch wesentliche Mengen Ergotamin und Ergotaminin enthielt, wurde verzichtet. Ausbeute: 27% Ergotaminin + 42% Ergotaminsulfat, berechnet auf eingesetztes Aminocyclol-hydrochlorid (27a).

Freisetzen des Ergotamins: 500 mg synthetisches Ergotaminsulfat wurden mit 10 ml verd. Ammoniak versetzt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen wusch man zweimal mit gesättigter Kochsalz-Lösung, trocknete über Natriumsulfat und verdampfte zur Trockne. Aus 90-proz. Aceton kristallisierten 420 mg Ergotamin in wasserklaren Prismen. Die an der Luft getrockneten Kristalle (2 Mol. Aceton + 2 Mol. Wasser als Kristall-Lösungsmittel) zeigten die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = -120^\circ$ ($c = 0,2$ in Chloroform). In gleicher Weise umkristallisiertes natürliches Ergotamin gab $[\alpha]_D^{20} = -118^\circ$ ($c = 0,2$ in Chloroform). Die IR.-Spektren der beiden getrockneten Präparate waren deckungsgleich (Fig. 1).

15.2. *9,10-Dihydro-ergotamin*: 368 mg (1 mMol) Aminocyclol-hydrochlorid (27a) und 980 mg (3 mMol) 9,10-Dihydro-*d*-Lysergsäurechlorid-hydrochlorid wurden analog wie unter 15.1 beschrieben miteinander umgesetzt und aufgearbeitet. Der bräunliche Eindampfdruckstand wurde in 20 ml Methylenchlorid gelöst und dreimal mit je 10 ml verd. Weinsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit verd. Ammoniak basisch gestellt und viermal mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein bräunlicher Schaum (500 mg). Aus Methanol kristallisierten 380 mg (65% berechnet auf (27a)) 9,10-Dihydro-ergotamin vom Smp. 240–241°. Aus Methanol kristallisiertes authentisches 9,10-Dihydro-ergotamin zeigte den Smp. 241–242°, Misch-Smp. mit dem synthetischen Präparat ohne Depression. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 100° über Nacht getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -63^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin). Die IR.-Spektren von synthetischem und natürlichem 9,10-Dihydro-ergotamin waren identisch (Fig. 2).

$C_{33}H_{37}O_5N_5$ (583,7)	Ber. C 67,9 Gef. „ 67,7	H 6,4 „ 6,4	O 13,7 „ 13,5	N 12,0% „ 12,2%
---------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

15.3. *Isomeres 9,10-Dihydro-peptidalkaloid (28) aus Aminocyclol-hydrochlorid (27b)*: 1,84 g (5 mMol) Aminocyclol-hydrochlorid (27b) und 4,85 g (15 mMol) 9,10-Dihydro-*d*-Lysergsäurechlorid-hydrochlorid wurden analog wie unter 15.2 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Aus Methanol kristallisierten 2,1 g (72% der Theorie) des isomeren 9,10-Dihydro-peptidalkaloids (28) in farblosen Prismen. Zur Analyse wurde das Präparat aus Methanol umkristallisiert und 15 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 200–203°; $[\alpha]_D^{20} = -47,5^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin).

$C_{33}H_{37}O_5N_5$ (583,7)	Ber. C 67,9 Gef. C 67,4	H 6,4 H 6,8	N 12,0% N 11,6%
------------------------------	----------------------------	----------------	--------------------

Die Verbindung war in Smp., $[\alpha]_D^{20}$, chromatographischem Verhalten und im IR.-Spektrum (Fig. 2) von natürlichem 9,10-Dihydro-ergotamin wesentlich verschieden.

SUMMARY

A stereospecific synthesis of ergotamine is described which confirms the postulated formula containing a cyclol structure. During this work it was also possible to determine the previously unknown configurations at the asymmetric centers C-2' and C-12'.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien,
SANDOZ AG., Basel