

- [7] P. DOTY, B. BUNCE MCGILL & S. A. RICE, Proc. Nat. Acad. Sci. *44*, 432 (1958).
 [8] J. R. FRESKO & P. DOTY, J. Amer. chem. Soc. *79*, 3928 (1957).
 [9] S. W. LUBORSKY & G. L. CANTONI, Biochim. biophys. Acta *61*, 481 (1962).
 [10] M. L. KREMER & G. STEIN, Trans. Faraday Soc. *55*, 959 (1959).
 [11] Vgl. W. G. BARB, J. H. BAXENDALE, P. GEORGE & K. R. HARGRAVE, Trans. Faraday Soc. *47*, 462 (1951); siehe dort weitere Literaturangaben.
 [12] Vgl. CH. WALLING, Radiation Research *Suppl.* *3*, 10 (1963); A. J. SWALLOW, «Radiation Chemistry of Organic Compounds», Pergamon Press, Oxford 1960, S. 57; G. F. SMITH & W. L. DUNKLEY, Arch. Biochemistry Biophysics *98*, 46 (1962).
 [13] H. HILL, Proc. Roy. Soc. *107*, 205 (1930); F. FEIGL, P. KRUMHOLZ & H. HAMBURG, Z. analyt. Chem. *90*, 199 (1932).
 [14] Vgl. N. URI in W. O. LUNDBERG, «Autoxidation and Antioxidants», Vol. I, Interscience Publishers, New York 1961, S. 93.
 [15] THE SVEDBERG & K. O. PEDERSEN, «Die Ultrazentrifuge», Th. Steinkopff, Leipzig 1940, S. 16, Gl. (27b); C. O. BECKMAN & J. ROSENBERG, Ann. N. Y. Acad. Sci. *46*, 209 (1945).

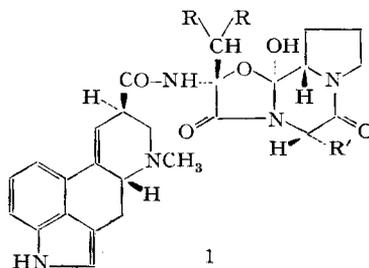
211. Die Synthese des Ergosins und des Valin-Analogen der Ergotamin-Gruppe

61. Mitteilung über Mutterkornalkaloide [1]¹⁾

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

(29. VIII. 64)

Die Mutterkornalkaloide vom Peptid-Typus der allgemeinen Formel 1 [2] sind auf Grund struktureller Merkmale in zwei Gruppen unterteilt worden [3], in die Ergotamin-Gruppe und in die Ergotoxin-Gruppe. In den Alkaloiden der Ergotamin-Gruppe ist R = H, d. h. die α -Hydroxy-aminosäure, welche den Peptid-Teil mit dem



R' =

	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
R = H	Ergotamin	Ergosin	[Ergovalin]	Ergotamin-Gruppe
R = CH ₃	Ergocristin	Ergokryptin	Ergocornin	Ergotoxin-Gruppe

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1921.

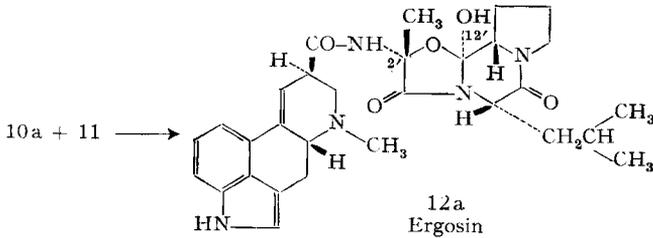
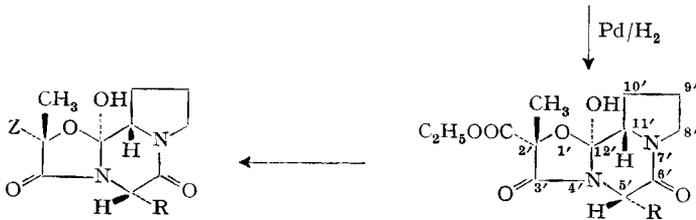
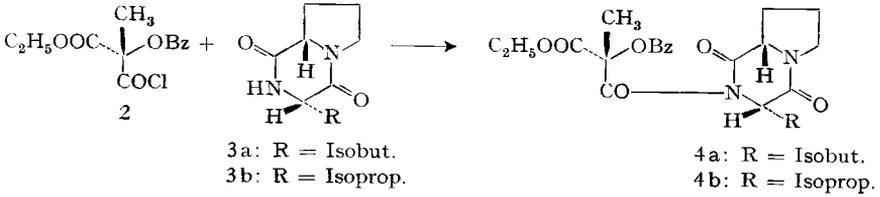
²⁾ Jetzige Adresse: Research Laboratories, SANDOZ PHARMACEUTICALS, Hanover, N. J., USA.

Schema 1

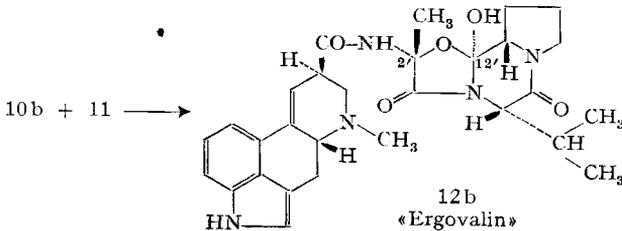
(Bz = -CH₂C₆H₅)

Synthese a) des Ergosins (R = CH₂CH(CH₃)₂ = Isobut.)

und b) des Valin-Analogen (R = CH(CH₃)₂ = Isoprop.).



11: *d*-Lysergsäure-chlorid-HCl



Lysergsäure-Rest verbindet, ist hier α -Hydroxy-alanin. Demgegenüber ist in die Alkaloide der Ergotoxin-Gruppe der Rest des α -Hydroxy-valins eingebaut ($R = CH_3$). Innerhalb dieser beiden Gruppen unterscheiden sich die einzelnen Alkaloide nur durch die variable Aminosäure, die beim Ergotamin und Ergocristin L-Phenylalanin, beim Ergosin und Ergokryptin L-Leucin und beim Ergocornin L-Valin ist. Das dem Ergocornin entsprechende Valin-Analoge in der Ergotamin-Gruppe ist bis jetzt in der Natur noch nicht aufgefunden worden.

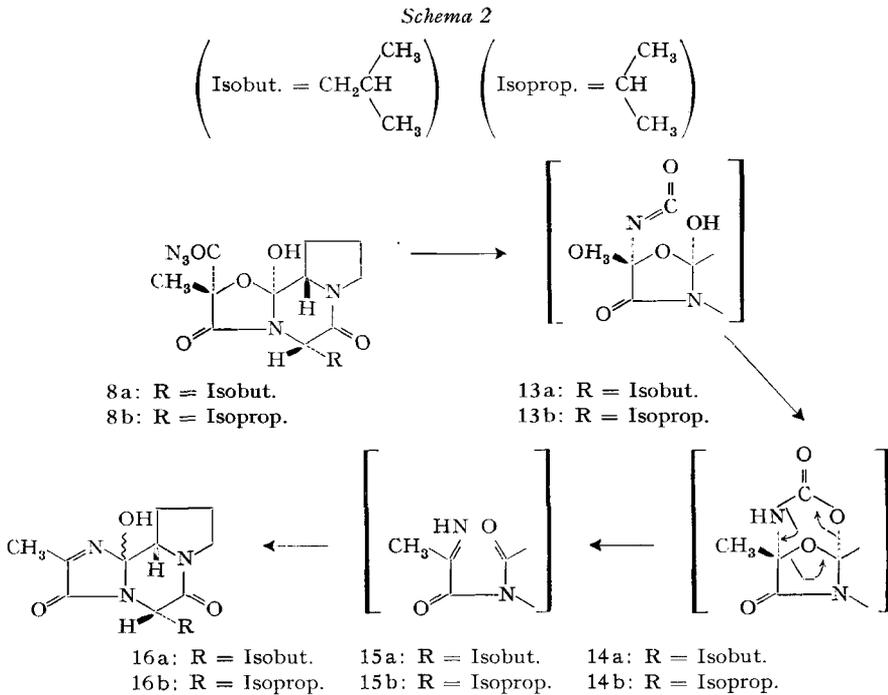
Die Struktur und Stereochemie des Ergotamins sind vor einiger Zeit durch eine übersichtlich und eindeutig verlaufende Totalsynthese dieses Alkaloids gesichert worden [4] [5]. Nachstehend beschreiben wir die Synthese des Ergosins und des Valin-Analogen der Ergotamin-Gruppe. Wir schlagen für letztere Verbindung, die eine in der Systematik der natürlichen Mutterkornalkaloide klaffende Lücke schliesst, die Bezeichnung «Ergovalin» vor.

A. Ergosin. – Ergosin, das 1936 von SMITH & TIMMIS aus Mutterkorn spanischer Provenienz isoliert wurde [6], unterscheidet sich in seiner Struktur vom Ergotamin nur durch den Ersatz des L-Phenylalanin-Restes durch den L-Leucin-Rest. Es war daher möglich, nach dem gleichen Verfahren, nach dem das Ergotamin synthetisiert worden war, einzig durch Austausch des L-Phenylalanins gegen das L-Leucin auch das Ergosin totalsynthetisch herzustellen (Formelschema 1).

L-Leucyl-L-prolin-lactam (3a), das in der Literatur schon beschrieben war [7] [2], für das aber im experimentellen Teil dieser Arbeit ein verbessertes Herstellungsverfahren angegeben wird, wurde in Dioxan-Pyridin mit S-(+)-Methyl-benzyloxymalonsäure-monoäthylester-chlorid (2) [8] acyliert. Das labile Reaktionsprodukt 4a wurde ohne weitere Reinigung und Charakterisierung durch reduktive Abspaltung des Benzylrestes und spontane Cyclolisierung in den stabilen Cyclol-carbonsäure-äthylester 5a umgewandelt. Das 90–95% reine Rohprodukt liess sich durch Umkristallisieren aus Isopropyläther/Heptan von geringen Mengen isomerer Beimischungen (vermutlich Derivate des D-Prolins) vollständig befreien.

Die Cyclol-Struktur von 5a gab sich an den chemischen Eigenschaften (schwach sauer, beständig in schwach basischem Medium) zu erkennen und zeigte sich auch im UV.-Spektrum der Verbindung, das durch ein Maximum bei 200 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,13$) charakterisiert ist [9] [10].

Die Entstehung von praktisch nur einem einzigen, sterisch einheitlichen Cyclol-carbonsäure-ester zeigte, dass, gleich wie bei der Synthese des Ergotamins, die Cyclol-Bildung stereospezifisch erfolgt war, d. h. dass nur die eine der am C-12' möglichen epimeren Formen gebildet worden war. Die α -ständige Lage der Cyclol-Hydroxylgruppe in 5a ergab sich unter anderem aus der Umwandlung des Azids 8a beim Erwärmen in Toluol unter Zusatz von Triäthylamin über die mutmasslichen Zwischenstufen des Isocyanates 13a, des zyklischen Urethans 14a und des Ketimins 15 in das N-Cyclol 16a (Formelschema 2). Die Bildung eines inneren Urethans und damit der formulierte Reaktionsablauf ist begünstigt, wenn die Cyclol-Hydroxylgruppe cis-ständige Lage zur α -ständigen Azid-, bzw. Isocyanat-Gruppe, einnimmt. Der entsprechende Abbau zum N-Cyclol ist schon beim Ergotamin für die Ableitung der Konfiguration am C-12' benützt worden [5].



Die Umwandlung der Carbäthoxy-Gruppe in 5a in eine Amino-Gruppe erfolgte mittels eines CURTIUS'schen Abbaues über die Stufen der Carbonsäure 6a, des Säurechlorids 7a, des Säureazids 8a und des Benzylurethans 9a. Die im experimentellen Teil angegebenen Reaktionsbedingungen sind ähnlich denjenigen der entsprechenden Stufen bei der Synthese des Peptidteils des Ergotamins [5]. Auch die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Zwischenprodukte entsprechen weitgehend denjenigen der analogen Stufen der Ergotamin-Synthese.

Das in freier Form unbeständige Aminocyclol wurde in Form des Hydrochlorids 10a in Methylenchlorid-Suspension bei 0° mit *d*-Lysergsäurechlorid-hydrochlorid (11) durch Zusatz von Pyridin umgesetzt, wobei als Hauptprodukt eine Verbindung erhalten wurde, die in allen Eigenschaften, insbesondere auch im IR.-Spektrum (vgl. Fig. 1), mit dem natürlichen Alkaloid Ergosin übereinstimmte. Als Nebenprodukt fiel als Folge einer teilweisen Isomerisierung im Lysergsäure-Teil Ergosinin an.

Durch diese eindeutig verlaufende Synthese ist die Struktur des Ergosins, wie sie auf Grund von Abbaueversuchen ermittelt worden war, bestätigt worden. Ferner konnte die absolute Konfiguration an den Asymmetrie-Zentren am C-2' und C-12', die bisher unbekannt war, ermittelt werden. Das Alkaloid, dessen Konstitution durch die Formel 12a wiedergegeben wird, besitzt den gleichen sterischen Bau wie das Ergotamin, was aus Analogie-Gründen zu erwarten war.

B. Valin-Analoga der Ergotamin-Gruppe. – Die Synthese dieses in der Systematik der natürlichen Mutterkornalkaloide fehlenden Alkaloides verlief ganz analog dem Aufbau des Ergotamins und des Ergosins durch Ersatz des L-Phenylalanins, bzw. L-Leucins, durch L-Valin.

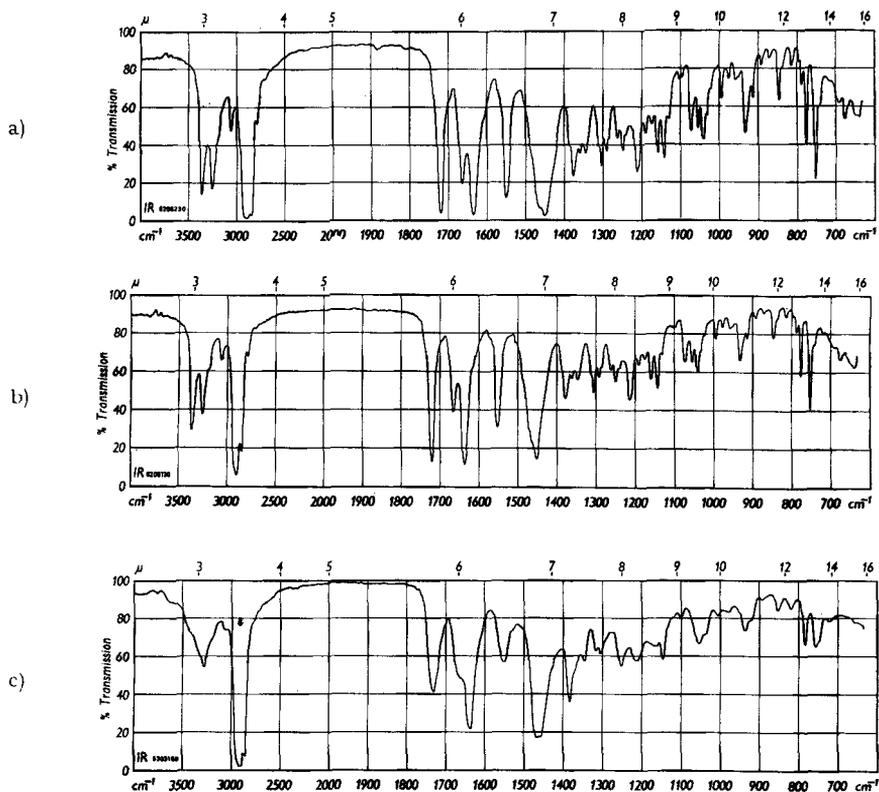


Fig. 1. IR-Spektren (in Nujol)

a) Synthetisches Ergosin; b) Natürliches Ergosin; c) «Ergovalin»

Ausgangsmaterial der Synthese war das in der Literatur schon beschriebene [11] L-Valyl-L-prolin-lactam (Formelschema 1), für dessen Gewinnung aber nicht der dort beschriebene Weg benützt wurde, sondern das in der vorliegenden Arbeit angegebene Verfahren zur Herstellung des L-Leucyl-L-prolin-lactams. Die Acylierung von 3b mit S-(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (2) [8] lieferte in guter Ausbeute das kristallisierte Acylierungsprodukt 4b, dessen Stabilität deutlich grösser war als die des entsprechenden Acylierungsproduktes 4a der Ergosin-Reihe. Die Verbindung 4b liess sich im Gegensatz zu 4a ohne merkliche Isomerisierung umkristallisieren. Bei der hydrogenolytischen Abspaltung des Benzylrestes in 4b wurde eine stabile Verbindung 5b erhalten, deren Cyclol-Struktur sich anhand der gleichen Kriterien ergab, wie sie für 5a angeführt wurden. Die Cyclol-Bildung erfolgte hier ebenfalls stereospezifisch, d. h. es entstand nur das eine der beiden am neu gebildeten Asymmetrie-Zentrum C-12' möglichen Epimeren. Auch die Umwandlung der Carbäthoxy-Gruppe in 5b über die freie Carbonsäure 6b, das Säurechlorid 7b, das Azid 8b und das Benzylurethan 9b in die Amino-Gruppe im Aminocyclol-hydrochlorid 10b verlief analog den Umsetzungen bei der Synthese des Ergotamins und des Ergosins.

Die α -ständige Lage der Cyclol-Hydroxylgruppe in Stellung 12' wurde auf Grund der gleichen Umsetzung und der gleichen Überlegungen abgeleitet wie beim Ergotamin und Ergosin.

Das Azid 8b gab beim Erhitzen in Benzollösung mit katalytischen Mengen Triäthylamin über die nicht gefassten Zwischenstufen 13b–15b das N-Cyclol 16b.

Kondensation des Aminocyclol-hydrochlorids, das in freier Form nicht beständig ist, mit *d*-Lysergsäure-chlorid-hydrochlorid lieferte in guter Ausbeute das Valin-Analoge der Ergotamin-Reihe, das Ergovalin 12b, neben der isomeren Verbindung, die durch Umlagerung des Lysergsäure-Restes in die Isoform entstanden ist und die entsprechend der bei den Mutterkornalkaloiden eingebürgerten Nomenklatur als «Ergovalinin» bezeichnet werden könnte.

Die spezifischen Drehwerte des Ergovalins ($[\alpha]_D^{20} = -143^\circ$) und des Ergovalinins ($[\alpha]_D^{20} = +419^\circ$) in Chloroform ordnen sich gut in die entsprechenden Werte der beiden natürlichen Alkaloidpaare, Ergotamin-Ergotaminin und Ergosin-Ergosinin, ein. Auch die Drehwerte der Zwischenprodukte der Peptidteilsynthese sowie des Dihydroderivates des «Ergovalins» verlaufen parallel mit den entsprechenden Daten der beiden natürlichen Alkaloide (s. Fig. 2), was als zusätzlicher Beweis für den übereinstimmenden sterischen Bau gelten darf.

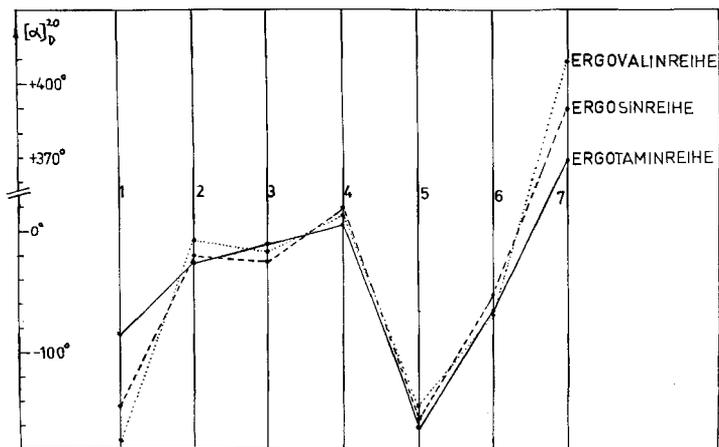


Fig. 2. Drehwerte $[\alpha]_D^{20}$ von Zwischenstufen der Peptidteil-Synthese sowie der Alkaloide der Ergotamin-Gruppe, ihrer Dihydro-Derivate und Isoformen

- 1 = Lactame (in Wasser)
- 2 = Cyclolcarbonsäure-äthylester (in Äthanol)
- 3 = Cyclolcarbonsäuren (in Pyridin)
- 4 = N-Carbobenzoxy-aminocyclole (in Äthanol)
- 5 = Peptidalkaloide (in Chloroform)
- 6 = 9,10-Dihydro-peptidalkaloide (in Pyridin)
- 7 = Isoformen der Peptidalkaloide (in Chloroform)

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind korrigiert. Die UV.-Spektren wurden, sofern nichts anderes angegeben, in Methanollösung mit einem BECKMAN-Spektrophotometer (Modell DK 1), die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer (Modell A 21) aufgenommen.

A. Synthese des Ergosins

1. Herstellung von L-Leucyl-L-prolin-lactam (3a). – 1.1. *N*-Carbobenzoxy-L-prolyl-L-leucin-methylester. Eine Lösung von 29 g (0,2 Mol) L-Leucin-methylester und 50 g (0,2 Mol) *N*-Carbobenzoxy-L-prolin in 50 ml Methylenchlorid und 100 ml abs. Äther versetzt man bei 20° tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 45 g (0,22 Mol) Dicyclohexyl-carbodiimid in 50 ml abs. Äther. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 1 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 83 g Rohprodukt, welches nach Kristallisation aus Benzol/Heptan 61 g (81%) *N*-Carbobenzoxy-L-prolyl-L-leucin-methylester in farblosen zugespitzten Stäbchen vom Smp. 75–76° ergab. Zur Analyse wurde weitere zweimal aus Benzol/Heptan umkristallisiert; der Smp. stieg dabei auf 76–77°. $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$ ($c = 1,5$ in Äthanol).

$C_{20}H_{28}O_5N_2$	Ber. C 63,8	H 7,5	O 21,2	N 7,4%
(376,44)	Gef. „ 63,7	„ 7,4	„ 20,8	„ 7,5%

1.2. *L*-Leucyl-L-prolin-lactam (3a). 69 g (0,183 Mol) *N*-Carbobenzoxy-L-prolyl-L-leucin-methylester wurden in 750 ml abs. Methanol mit 25 g vorhydriertem Palladiumkatalysator auf Aluminiumoxid (5% Pd) bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt: 41,8 g öliges L-Prolyl-L-leucin-methylester, welcher durch Erhitzen im Vakuum auf 120° während 2,5 Std. zum L-Leucyl-L-prolin-lactam (3a) zyklisiert wurde. Umkristallisieren aus Essigester lieferte 31,4 g (81%) reines Produkt vom Smp. 163–165°, $[\alpha]_D^{20} = -144^\circ$ ($c = 0,5$ in Wasser).

$C_{11}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 62,8	H 8,6	O 15,2	N 13,3%
(210,27)	Gef. „ 62,9	„ 8,9	„ 15,5	„ 13,4%

2. Herstellung des Cycloleucyl-carbonsäure-äthylesters 5a. – 2.1. *Acylierung von 3a mit S-(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (2) zu 4a.* 10,5 g (50 Millimol) L-Leucyl-L-prolin-lactam (3a) suspendierte man in 6 ml abs. Dioxan, setzte zuerst 3,95 g (50 Millimol) abs. Pyridin, dann 13,5 g (50 Millimol) *S*-(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (2) [8] zu und erwärmte anschliessend das Gemisch unter Rühren 1½ Std. auf 70°. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmasse mit Äther verdünnt und mit eiskalter 2*N* HCl, dann mit Eiswasser, mit NaHCO₃-Lösung und nochmals mit Eiswasser extrahiert. Die ätherischen Lösungen wurden mit Na₂SO₄ gut getrocknet und vom Lösungsmittel schonend befreit. Der Rückstand, 20,5 g eines honigartigen Rohproduktes, kristallisierte allmählich (Smp. unscharf ca. 80°). Beim Versuch, das Acylierungsprodukt 4a durch Kristallisation oder Chromatographie an Silicagel zu reinigen, erfolgte rasch Umlagerung in das Isomere mit *D*-Prolin-Konfiguration.

2.2. *Cycloleucyl-carbonsäure-äthylester 5a.* 20,5 g des rohen Acylierungsproduktes 4a wurden in 250 ml Feinsprit mit 10 g Palladium auf Aktivkohle (5% Pd) als Katalysator bei 20° und Normaldruck hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme filtrierte man vom Katalysator ab und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der zunächst ölige Rückstand von 15,5 g kristallisierte nach längerem Stehen. Während der Hauptteil ohne weitere Reinigung verseift wurde, wurde eine kleine Probe des Cycloleucyl-carbonsäure-äthylesters 5a aus Isopropyläther/Heptan zur Analyse umkristallisiert: derbe, stengelige Kristalle, Smp. 100–101°, $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ ($c = 1$ in Äthanol). UV.-Spektrum: λ_{max} 200 m μ ($\log \epsilon = 4,13$); $\log \epsilon$ bei 220 m $\mu = 3,5$).

$C_{17}H_{26}O_6N_2$	Ber. C 57,6	H 7,4	O 27,1	N 7,9%
(354,39)	Gef. „ 57,8	„ 7,5	„ 27,1	„ 8,0%

3. Herstellung des Aminocycloleucyl-hydrochlorids 10a. – 3.1. *Verseifung von 5a zur Cycloleucyl-carbonsäure 6a.* 15,3 g roher Cycloleucyl-carbonsäure-äthylester 5a wurden in 10 ml Methylalkohol gelöst und unter Köhlen mit 100 ml 1*N* NaOH versetzt. Anschliessend liess man das Verseifungsgemisch 2½ Std. bei 20° stehen. Zur Entfernung nicht verseifter Bestandteile extrahierte man dann zweimal mit Äther, filtrierte die wässrig-methanolische Lösung durch Aktivkohle und stellte das Filtrat mit 60 ml 2*N* HCl sauer, worauf die Cycloleucyl-carbonsäure 6a rasch in farblosen Nadeln umkristallisierte. Ausbeute 10,6 g (65% über alle drei Stufen), bezogen auf eingesetztes L-Leucyl-L-prolin-lactam. Smp. 191° (Zers.). Eine Probe wurde aus Methanol bis zum konstanten Smp. umkristallisiert: Smp. 192–193°, $[\alpha]_D^{20} = -25,5^\circ$ ($c = 1$ in Pyridin).

$C_{15}H_{22}O_6N_2$	Ber. C 55,2	H 6,8	O 29,4	N 8,6%
(326,34)	Gef. „ 55,2	„ 6,9	„ 29,1	„ 8,7%

3.2. *Cyclo-carbonsäure-chlorid 7a*. 9,8 g (30 Millimol) fein pulverisierte, hochvakuumtrockene Cyclo-carbonsäure 6a und 18,7 g frisch sublimiertes, fein pulverisiertes Phosphorpentachlorid wurden in 200 ml abs. Äther suspendiert und 2 Std. gut gerührt. Das ausgeschiedene Cyclo-carbonsäure-chlorid 7a wurde dann abgenutscht, mit abs. Äther gut nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet: 9,3 g, Smp. 146–147°.

3.3. *Cyclo-carbonsäure-azid 8a*. Zu einer Lösung von 9,3 g rohem Cyclo-carbonsäure-chlorid 7a in 150 ml Aceton wurde eine konzentrierte wässrige Lösung von 2,65 g Natriumazid bei Zimmertemperatur getropft. Anschliessend rührte man 2 Std. bei 20°. Hierauf saugte man den grössten Teil des Acetons im Vakuum ohne zu erwärmen ab und schüttelte den Rückstand zwischen Methylenechlorid und wässrigem Natriumhydrogencarbonat aus. Das Methylenechlorid wurde im Vakuum bei 20° entfernt, der Rückstand (4,5 g) mit Äther aufgeschlämmt, der Äther abfiltriert und das rohe Cyclo-carbonsäure-azid 8a nach vorsichtiger Trocknung im Hochvakuum bei 20° sofort weiter verarbeitet. Aus der NaHCO₃-Lösung und den Waschwässern konnten nach Ansäuern noch 3,5 g Cyclo-carbonsäure vom Smp. 192–193° zurückgewonnen werden.

3.4. *N-Carbobenzoxy-aminocyclo 9a*. 4,5 g Azid 8a und 2,76 g abs. Benzylalkohol wurden in 30 ml abs. Chloroform 1½ Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, das Reaktionsgemisch dann im Vakuum von leichtflüchtigen Bestandteilen befreit und der Rückstand aus Methylenechlorid/Essigester umkristallisiert: 3,4 g Stäbchen vom Smp. 208–210° (Zers.). Zur Analyse wurde eine Probe von 9a bis zum konstanten Smp. von 212–213° (Zers.) umkristallisiert. $[\alpha]_D^{20} = +19,1^\circ$ ($c = 2$ in Äthanol).

$C_{22}H_{29}O_6N_3$	Ber. C 61,2	H 6,8	O 22,2	N 9,7%
(431,48)	Gef. „ 60,8	„ 6,8	„ 22,0	„ 10,0%

3.5. *Aminocyclo-hydrochlorid 10a*. 1,0 g (2,3 Millimol) N-Carbobenzoxy-aminocyclo 9a wurde in 75 ml Methanol, enthaltend 7,4 Millimol HCl, mit 2 g vorhydriertem Palladiumkatalysator auf Aktivkohle (5% Pd) hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator engte man das Filtrat bei 20° im Vakuum auf ca. 30 ml ein, worauf Kristallisation einsetzte. Zur Vervollständigung der Abscheidung wurde mit abs. Äther auf ca. 200 ml verdünnt. Ausbeute 674 mg (88%) Aminocyclo-hydrochlorid 10a in Form von mikroskopisch kleinen, beidseits zugespitzten Stäbchen vom Smp. 192–193° (Zers.).

$C_{14}H_{24}O_4N_3Cl$	Ber. C 50,4	H 7,2	O 19,2	N 12,6	Cl 10,6%
(333,82)	Gef. „ 49,1	„ 7,1	„ 18,5	„ 12,3	„ 11,8%

4. **Kondensation zu Ergosin (12a) und Ergosinin.** – Zu einer auf 0° abgekühlten Suspension von 0,5 g (1,5 Millimol) Aminocyclo-HCl 10a und 1,0 g (3,1 Millimol) Lysergsäure-chlorid-HCl in 10 ml abs. Methylenechlorid wurden 5,5 ml abs. Pyridin in einem Guss zugesetzt und das Reaktionsgemisch ½ Std. bei 0° weitergerührt. Dann wurde auf Zimmertemperatur erwärmt und nochmals 1½ Std. bei 20° gerührt.

Die Isolierung des gebildeten Alkaloids erfolgte wie üblich nach Alkalisieren mit Soda-Lösung und Verdünnen mit Wasser durch Extraktion mit Chloroform. Die mit Wasser gewaschenen Chloroformextrakte gaben nach dem Trocknen 1,0 g dunkles Harz, das an 30 g trockenem Silicagel MERCK chromatographiert wurde. Mit Methylenechlorid, enthaltend 1% Methanol, wurden 175 mg aus der Säule eluiert, die sich nach zweimaligem Kristallisieren aus Methanol als reines Ergosinin erwiesen: 100 mg farblose Nadelchen, Smp. 190–191° (Zers.); Misch-Smp. mit natürlichem Ergosinin ohne Depression. $[\alpha]_D^{20} = +390^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform). Dünnschichtchromatographisch verhielten sich das synthetische Produkt und natürliches Ergosinin sowohl an Aluminiumoxid- als auch an Silicagelplatten in verschiedenen Lösungsmittelsystemen gleich. Der Vergleich der IR.-Spektren des Syntheseproduktes und von Ergosinin, aufgenommen in Nujol-Suspension und in Methylenechlorid-Lösung, ergab Deckungsgleichheit.

$C_{30}H_{37}O_5N_5$	Ber. C 65,8	H 6,8	O 14,6	N 12,8%
(547,64)	Gef. „ 64,8	„ 7,0	„ 14,0	„ 12,6%

Nachdem mit Methylenechlorid und 1,5% Methanol einige Mischfraktionen von Ergosinin und Ergosin eluiert waren, wurden mit Methylenechlorid und 2% Methanol schliesslich 430 mg bereits praktisch reines Ergosin von der Säule gewaschen, welches durch zweimaliges Umkristallisieren aus Essigester weiter gereinigt wurde: farblose, rechteckige Platten, gleiche Kristallisationsform wie natürliches Ergosin, Smp. 224–225° (Zers.); Misch-Smp. mit authentischem Ergosin ohne

Depression (224°). $[\alpha]_D^{20} = -155^\circ$ ($c = 0,45$ in Chloroform). Das dünn-schichtchromatographische Verhalten des Syntheseproduktes war sowohl an Silicagel- als auch an Aluminiumoxidplatten identisch mit dem des natürlichen Ergosins.

Die IR.-Spektren, aufgenommen in Methylenchlorid und in Nujol (vgl. Fig. 1) und das Kernresonanzspektrum, aufgenommen in CDCl_3 , des synthetischen Materials waren identisch mit denjenigen des natürlichen Ergosins.

$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}_5$	Ber. C 65,8	H 6,8	O 14,6	N 12,8%
(547,64)	Gef. ,, 65,5	,, 6,9	,, 15,0	,, 12,5%

Di-*p*-toluyl-L-tartrat des synthetischen Ergosins: mikroskopisch kleine, rechteckige Kristalle, Smp. 199–200°; Misch-Smp. mit authentischem Material: 199–200°, $[\alpha]_D^{20} = -62^\circ$ ($c = 0,5$ in Äthanol).

5. Umlagerung des Cyclolcarbonsäure-azids 8 a zum N-Cyclol 16 a. – 2,8 g rohes Cyclolcarbonsäure-azid 8 a wurden in 100 ml abs. Toluol gelöst und 10 Min. auf 70° erhitzt. Dann wurden 0,2 ml abs. Triäthylamin zugesetzt und das Reaktionsgemisch 30 Min. zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels blieb ein grossteils kristalliner Rückstand von 2,3 g zurück. Beim Auflösen in Essigester/Isopropyläther konnte daraus eine erste Kristallisation von 0,47 g N-Cyclol gewonnen werden. Die Mutterlauge wurde an 50 g trockenem Silicagel MÉRCK chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid, enthaltend 2% Methanol, weitere 1,2 g N-Cyclol 16 a, Smp. 182–183°, eluiert werden konnten. Eine Probe wurde zur Analyse aus Essigester/Heptan umkristallisiert. Sehr feine, leicht grünlichgelbe Nadelchen, Smp. 184–186°. $[\alpha]_D^{20} = +119^\circ$ ($c = 1$ in Äthanol). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 192 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,09$) und $253 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,46$), Minimum bei $229 \text{ m}\mu$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_3$	Ber. C 60,2	H 7,6	O 17,2	N 15,0%	M.-Gew. 279,3
	Gef. ,, 60,8	,, 8,0	,, 17,2	,, 15,7%	,, 342

B. Synthese des Ergovalins

Da die einzelnen Stufen fast durchwegs unter gleichen Bedingungen durchgeführt wurden und gleich verliefen wie bei der vorstehend beschriebenen Synthese des Ergosins, werden im folgenden die Zwischenprodukte ohne Kommentar durch ihre wichtigsten Daten charakterisiert. Nur wo Abweichungen in der Arbeitsweise oder in den Eigenschaften der Reaktionsprodukte zu verzeichnen sind, werden zusätzliche Angaben gemacht.

1.1. *Der N-Carbobenzyloxy-L-protyl-L-valin-methylester* kristallisierte nicht und wurde als zähes Öl, $n_D^{20} = 1,5115$, im Rohzustand weiterverarbeitet.

1.2. *L-Valyl-L-prolin-lactam (3b)*: aus Essigester Nadelchen, Smp. 190–192°, $[\alpha]_D^{20} = -159^\circ$ ($c = 0,7$ in Äthanol).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$	Ber. C 61,2	H 8,2	O 16,3	N 14,3%
(196,2)	Gef. ,, 61,9	,, 8,6	,, 16,2	,, 14,2%

2.1. *Acylierung von 3b mit S-(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (2) zu 4b*. Das Acylierungsprodukt 4b erwies sich im Vergleich zu 4a relativ stabil und konnte ohne Isomerisierung aus Äther umkristallisiert werden. Smp. 110–111°, $[\alpha]_D^{20} = +138^\circ$ (in Äthanol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_2$	Ber. C 64,2	H 7,0	O 22,3	N 6,5%
(430,5)	Gef. ,, 64,6	,, 6,9	,, 21,9	,, 6,5%

2.2. *Cyclolcarbonsäure-äthylester 5b*. Aus Isopropyläther umkristallisiert, Smp. 104–105°, $[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$ ($c = 2$ in Äthanol). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 200,5 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,17$), in Äthanol.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2$	Ber. C 56,5	H 7,1	O 28,2	N 8,2%
(340,4)	Gef. ,, 56,4	,, 7,1	,, 27,7	,, 8,0%

3.1. *Cyclolcarbonsäure 6b*. Aus Methanol farblose Nadeln vom Smp. 187–188°, $[\alpha]_D^{20} = -16,5^\circ$ ($c = 2,2$ in Pyridin). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 201 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,16$), in Äthanol.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_2$	Ber. C 53,8	H 6,5	O 30,7	N 9,0%
(312,3)	Gef. ,, 54,0	,, 6,6	,, 30,9	,, 9,1%

3.2. *Cyclolcarbonsäure-chlorid 7b*. Smp. 133–134° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}$	Ber. C 50,8	H 5,8	O 24,2	N 8,5	Cl 10,7%
(330,8)	Gef. ,, 50,6	,, 5,9	,, 23,7	,, 8,4	,, 10,4%

3.3. *Cyclocarbonsäure-azid 8b*. Aus Methylenechlorid-Petroläther feine Nadeln, Smp. 98° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3). IR.-Spektrum: wichtigste Banden bei 3480–3400 (breit) 2250, 2190, 2145, 1721, 1686 und 1650 cm^{-1} (in CH_2Cl_2).

3.4. *N-Carbobenzoxy-aminocyclol 9b*. Aus Essigester Prismen. Smp. 190–191°; $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ ($c = 2$ in Äthanol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}_3$	Ber. C 60,4	H 6,5	O 23,0	N 10,1%
(417,5)	Gef. „ 60,0	„ 6,5	„ 22,6	„ 10,5%

3.5. *Aminocyclol-hydrochlorid 10b*. Mikrokristallines Pulver, Smp. 163° (Zers.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_3\text{Cl}$	Ber. C 48,8	H 6,9	O 20,0	N 13,1	Cl 11,1%
(319,8)	Gef. „ 48,9	„ 7,0	„ 20,2	„ 13,1	„ 11,2%

4. *Ergovalin (12b)*, *Ergovalinin*. 2,0 g Aminocyclol-hydrochlorid 10b (6,25 Millimol) und 5 g (12,4 Millimol) *d*-Lysergsäurechlorid-hydrochlorid lieferten unter den gleichen Reaktionsbedingungen und bei gleicher Aufarbeitung wie vorstehend beim Ergosin beschrieben 4,1 g Rohprodukt, aus welchem man durch Umkristallisieren aus Methanol 630 mg Ergovalinin direkt abtrennen konnte. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methanol war das *Ergovalinin* dünnschichtchromatographisch rein: farblose, rechteckige Platten, Smp. 221–222°, $[\alpha]_D^{20} = +419^\circ$ ($c = 0,3$ in Chloroform), $[\alpha]_D^{20} = +438^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin), KELLER'sche Farbreaktion blau, UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 239 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,32$) und $311 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,93$). Minima bei 230 und $268,5 \text{ m}\mu$.

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_5$	Ber. C 65,2	H 6,6	O 15,0	N 13,1%
(533,6)	Gef. „ 64,6	„ 6,9	„ 14,8	„ 13,1%

Die Mutterlauge wurde an 95 g Aluminiumoxid MERCK chromatographiert. Mit Methylenechlorid und 0,1% Methanol wurden weitere 400 mg Ergovalinin von der Säule eluiert, gefolgt von Mischfraktionen von Ergovalin und Ergovalinin. Praktisch reines *Ergovalin*, total 1,1 g, konnte mit Methylenechlorid und 0,2 bis 0,5% Methanol von der Säule gewaschen werden. Nach Kristallisation aus Essigester war das Alkaloid dünnschichtchromatographisch rein. Farblose, feine Nadeln, Smp. 177–178° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -143^\circ$ ($c = 0,6$ in Chloroform), $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ ($c = 0,6$ in Pyridin). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 241 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,32$) und $311,5 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,97$), Minima bei 232 und $269,5 \text{ m}\mu$. IR.-Spektrum siehe Fig. 1.

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_5$	Ber. C 65,3	H 6,6	O 15,0	N 13,1%
(533,6)	Gef. „ 64,3	„ 6,5	„ 15,2	„ 12,7%

Ergovalin-sulfat: Nadeln aus Methanol; Smp. 205–206° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +100,5^\circ$ ($c = 0,5$ in Wasser).

$\text{C}_{58}\text{H}_{72}\text{O}_{14}\text{N}_{10}\text{S}$	Ber. C 59,8	H 6,2	O 19,2	N 12,0	S 2,8%
(1165,2)	Gef. „ 59,2	„ 6,3	„ 18,8	„ 11,6	„ 2,9%

5. *9,10-Dihydro-ergovalin*. 2 g Ergovalin hydrierte man mit 2 g fünfprozentigem Palladium auf Aluminiumoxid in 50 ml Feinsprit. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wurde die Hydrierung abgebrochen und wie üblich aufgearbeitet. Farblose Stäbchen aus Äthanol/Essigester, Smp. 221–222°, $[\alpha]_D^{20} = -5,8^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform), $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$ ($c = 1$ in Pyridin). KELLER'sche Farbreaktion: violettstichig blau. UV.-Spektrum: λ_{max} bei $223 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,51$), $280 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,84$) und $291 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,75$). Minima bei 244,5 und $288,5 \text{ m}\mu$.

$\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}_5$	Ber. C 65,0	H 7,0	O 14,9	N 13,1%
(535,6)	Gef. „ 64,7	„ 6,9	„ 14,7	„ 12,9%

6. *N-Cyclol 16b*. Nadeln aus Essigester-Heptan, Smp. 205–206°, $[\alpha]_D^{20} = +188^\circ$ ($c = 2$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} bei $194,5 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,07$) und $250,5 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,43$), Minimum bei $228,5 \text{ m}\mu$. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}$ OH 3540 und $3200\text{--}3250 \text{ cm}^{-1}$, $\tilde{\nu}$ CO 1717 und 1642 cm^{-1} (in Methylenechlorid).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_3$	Ber. C 58,5	H 7,2	O 18,1	N 15,8%
(265,3)	Gef. „ 58,8	„ 7,4	„ 18,0	„ 16,1%

SUMMARY

The total synthesis of ergosine, a naturally occurring ergot alkaloid, and of ergovaline, which contains valine as the variable amino acid of the peptide part and has not been found in nature yet, is described in accordance with the process developed for the synthesis of ergotamine.

The very similar physico-chemical properties, especially the similarity of the optical rotation values of the intermediates, the alkaloids and their derivatives, confirm the spacial structural conformity of the three alkaloids of the ergotamine group.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ AG., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 60. Mitteilung: H. KOBEL, E. SCHREIER & J. RUTSCHMANN, *Helv.* **47**, 1052 (1964).
- [2] A. STOLL, A. HOFMANN & TH. PETRZILKA, *Helv.* **34**, 1544 (1951).
- [3] A. STOLL, A. HOFMANN & B. BECKER, *Helv.* **26**, 1602 (1943).
- [4] A. HOFMANN, A. J. FREY & H. OTT, *Experientia* **17**, 206 (1961).
- [5] A. HOFMANN, H. OTT, R. GRIOT, P. A. STADLER & A. J. FREY, *Helv.* **46**, 2306 (1963).
- [6] S. SMITH & G. M. TIMMIS, *Nature* **137**, 111, 1075 (1936); *J. chem. Soc.* **1937**, 396.
- [7] E. FISCHER & G. REIF, *Liebigs Ann. Chem.* **363**, 118 (1908).
- [8] P. A. STADLER, A. J. FREY & A. HOFMANN, *Helv.* **46**, 2300 (1963).
- [9] K. STICH & H. G. LEEHMANN, *Helv.* **46**, 1151 (1963).
- [10] H. OTT, A. J. FREY & A. HOFMANN, *Tetrahedron* **19**, 1675 (1963).
- [11] A. BUTENANDT, P. KARLSON & W. ZILLIG, *Z. physiol. Chem.* **288**, 279 (1951).

212. Isolierung und Synthese des Ergostins, eines neuen Mutterkorn-Alkaloids

62. Mitteilung über Mutterkornalkaloide [1]¹⁾

von **W. Schlientz, R. Brunner, P. A. Stadler, A. J. Frey²⁾, H. Ott²⁾** und **A. Hofmann**
(29. VIII 64)

Die erstaunliche Tatsache, dass nach vielen Dezennien Mutterkornforschung in zahlreichen Laboratorien in aller Welt heute immer noch neue Alkaloide aufgefunden werden, erklärt sich aus den zum Teil nur sehr geringen chemischen und physikalischen Unterschieden zwischen einzelnen Mutterkornalkaloiden, so dass Nebenalkaloide, die in Mischkristallisaten nur in Spuren vorhanden sind, erst jetzt mit den in den letzten Jahren verfeinerten Nachweis- und Trennungsmethoden festgestellt und isoliert werden können.

So haben wir erst kürzlich in Zuchtmutterkorn neben dem bereits vor 45 Jahren von STOLL [2] entdeckten und seither laufend in grossem Maßstab für vielseitige therapeutische Verwendung hergestellten Ergotamin ein in sehr geringer Menge vorhandenes Begleitalkaloid aufgefunden. Das neue Alkaloid ist physikalisch und chemisch dem Ergotamin (Formel 1) sehr nahe verwandt. Seine Bruttoformel enthält nur 1 Kohlenstoff- und 2 Wasserstoffatome mehr als diejenige des Ergotamins.

Die Ergebnisse von Abbaueversuchen mit dem vorerst nur in kleiner Menge zur Verfügung stehenden neuen Alkaloid liessen vermuten, dass es sich um ein im α -Hydroxy- α -aminosäure-Teil des Molekels homologes Ergotamin handeln könnte. Diese Hypo-

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1933.

²⁾ Jetzige Adresse: Research Laboratories, SANDOZ PHARMACEUTICALS, Hanover, N. J., USA.