K. Mayer*) und E. Eich

Zur C-17-Oxidation von Clavinalkaloiden mit primärer alkoholischer Hydroxylgruppe

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Eingegangen am 8. November 1974)

Die Oppenauer-Oxidation von **1** mit Cyclohexanon führt zu dem Aldolkondensationsprodukt **4** und der Carbonsäure **3**. Analog konnte Lysergsäure (**8**) in geringer Menge aus **6** gewonnen und im Reaktionsgemisch von **7** nachgewiesen werden. Damit wurden erstmals Clavinalkaloide mit primärer alkoholischer Hydroxylgruppe chemisch zu den entsprechenden Carbonsäuren oxidiert.

C-17-Oxidation of Clavine Alkaloids with a Primary Alcoholic Hydroxyl Group

1 is converted by Oppenauer oxidation with cyclohexanone to the aldol condensation product **4** and to the carboxylic acid **3**. Lysergic acid (**8**) was obtained in a small yield by the analogous reaction of **6** and was found in the reaction mixture of **7**. Thus clavine alkaloids with a primary alcoholic hydroxyl group were oxidized chemically for the first time.

Während die klassischen Mutterkornalkaloide die Oxidationsstufe der Lysergsäure (**8**) besitzen, ist den Clavinalkaloiden gemeinsam, daß das C-17-Atom nicht oder nur bis zur Alkoholstufe oxidiert ist. Es erscheint wünschenswert, die durch Submerskultur von Claviceps purpurea gut zugänglichen Clavine auf chemischem Weg in Lysergsäure (**8**) bzw. Dihydrolysergsäure-I (**3**) zu überführen.

Wie uns bekannt, sind Oxidationsreaktionen an tetracyclischen Clavinen bereits in den fünfziger Jahren bei *Hofmann*[1] unternommen worden, ohne jedoch zum gewünschten Ziel geführt zu haben. Auch in unserem Arbeitskreis[2] blieben umfangreiche Versuche zunächst ohne Erfolg. Die Hydroxymethylgruppe des Elymoclavins (**6**) erwies sich den meisten Oxidationsmitteln gegenüber als äußerst widerstandsfähig. Dies scheint schon deswegen bemerkenswert, weil andererseits Chanoclavin-I, ein Clavinalkaloid mit geöffnetem Ring D, durch MnO_2-Oxidation leicht in den entsprechenden Aldehyd überführt werden kann[3]. Kürzlich konnten *Lin* et al.[4] erstmals über ein C-17-Oxidationsprodukt des Elymoclavins (**6**) berichten. Durch DMSO-Acetanhydrid-Oxidation erhielten sie 6-Methyl-8-acetoxymethylen-9-ergolen, das Enolacetat des bisher unbekannten Lysergaldehyds.

* Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation von *K. Mayer*.

1 A. Hofmann, persönliche Mitteilung an H. Rochelmeyer.

2 E. Eich, Habilitationsschrift, Mainz 1973.

3 B. Naidoo, J. M. Cassady, G. E. Blair und H. G. Floss, Chem. Commun. *1970*, 471.

4 C.-C. Leslie Lin, G. E. Blair, J. M. Cassady, D. Gröger, W. Maier und H. G. Floss, J. org. Chemistry *38*, 2249 (1973).

Bei unseren Versuchen gingen wir von den Alkoholen Elymoclavin (**6**), Lysergol (**7**) und Dihydrolysergol-I (**1**) aus.

1 wurde als natürlich vorkommendes Alkaloid erstmals aus Claviceps gigantea Fuentes, Lourdes de la Isla, Ullstrup, et Rodriguez isoliert[5]. Chemisch schon länger bekannt, kann es z. B. durch Hydrierung von **6** oder durch Reduktion des Dihydrolysergsäuremethylesters[6][7] erhalten werden. Das bei unserer Arbeit eingesetzte **1** wurde durch Hydrierung von **7** gewonnen, worüber an anderer Stelle berichtet werden soll.

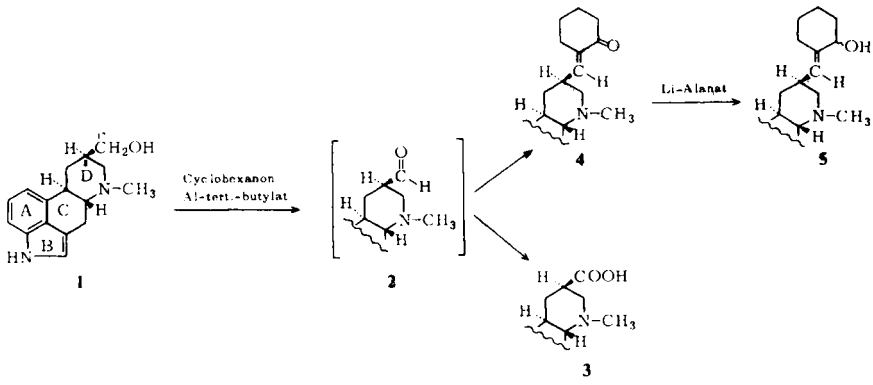
Als Modellsubstanz wurde **1** gewählt, weil der dieser Verbindung entsprechende Aldehyd – auf reduktivem Wege hergestellt[8] – bekannt war, die Stabilität – ungesättigter – Ergolenaldehyde aber fraglich erschien. Die Oppenauer-Oxidation in der Ausführung mit Cyclohexanon als Dehydrierungsmittel und Aluminium tert.-butylat als Redoxkatalysator erwies sich als eine geeignete Methode. Für die Oxidation von **1** wurde Xylol als Verdünnungsmittel gewählt. Die Reaktion kam nach 3 h zum Stillstand. Durch Extraktion des abfiltrierten Katalysators, der infolge von Kondensationsreaktionen weitgehend hydrolysiert war, mit verd. Ammoniakflüssigkeit ging eine Substanz in Lösung, die im Misch-DC mit Dihydrolysergsäure-I (**3**) identisch war. Die Elementaranalyse der als Monohydrat isolierten Substanz und der IR-spektroskopische Vergleich mit authentischem Material bestätigten dies. Die Ausbeute betrug 4,1 % d. Th.

Das sauer extrahierte Filtrat des Reaktionsgemisches wurde nach Alkalisierung in Methylenchlorid aufgenommen. Neben ca. 40 % nicht umgesetzten Ausgangsmaterials ließ sich dc eine van-Urk-positive Substanz (= Blaufärbung) in gleicher Größenordnung nachweisen. 4 bis 5 weitere "Blaufärber" wurden als Nebenprodukte angesehen und nicht weiter untersucht. Die Hauptsubstanz konnte sc in einer Ausbeute von 13 % d. Th. isoliert werden. Durch hochauflösende MS ergab sich die Summenformel $C_{22}H_{26}N_2O$. Das UV-Spektrum zeigte – bei gleichen Maxima – nicht das für hydrierte Mutterkorn-Alkaloide charakteristische Minimum bei ca. 245 nm, was auf den Eintritt eines neuen Chromophors deutet. Absorption in diesem Bereich könnte auf das Vorliegen eines Sechsring-Enons (λ_{max} ber. 242 nm) hinweisen. Diese Annahme wird durch das IR-Spektrum, das starke Banden bei 1690 cm^{-1} (Ketocarbonyl) und 1615 cm^{-1} (exocyclische konj. Doppelbindung) zeigt, gestützt. Die Daten lassen den Schluß zu, daß die Substanz das bisher noch nicht bekannte 6-Methyl-8-(2-oxo-cyclohexyliden-methyl)-ergolin-I (**4**) darstellt, was durch $LiAlH_4$-Reduktion weiter erhärtet werden konnte. Der entstandene Alkohol, 6-Methyl-8-(2-hydroxy-cyclohexyliden-methyl)-ergolin-I (**5**), ebenfalls noch nicht beschrieben, zeigte im IR-Spektrum OH-Valenzschwingung sowie massenspektroskopisch ein M^+-H_2O-

5 S. Agurell und E. Ramstad, Acta pharmac. Suecica *2*, 231 (1965).
6 S. Yamatodani und M. Abe, Bull. agric. chem. Soc. Japan *19*, 94 (1955), ref. C.A. *50*, 16800 a (1956).
7 M. Semonský und N. Kucharzyk, Collect. czechoslov. chem. Commun. *33*, 577 (1968).
8 Schweiz. Pat. Nr. 459243, ref. C. A. *70*, 58089x (1969).

Fragment. Erwartungsgemäß wies die Verbindung das für hydrierte Mutterkornalkaloide typische UV-Spektrum auf. Hinweise auf die Konfiguration der olefinischen Doppelbindung von **4** sollten durch Vergleich der H-NMR-Daten mit denen eines als Modell geeigneten Isomerenpaares möglich sein. Als solches wurden cis- und trans-2-Äthylidencyclohexanon gewählt. Bei diesen beiden Isomeren ist eine deutliche Abhängigkeit der Resonanzlage des Vinylprotons von der räumlichen Nähe zum Carbonylsauerstoff festzustellen, und zwar erhält man für die trans-Verbindung ein Signal bei $\delta \approx 6{,}6$ ppm und für die cis-Form bei $\delta \approx 5{,}6$ ppm[9)10)11)]. Die Substanz **4**, deren Vinylproton ein komplexes Signal bei $\delta = 6{,}44$ ppm aufweist und ebenso ihr Reduktionsprodukt **5** dürften also der trans-Reihe zuzuordnen sein.

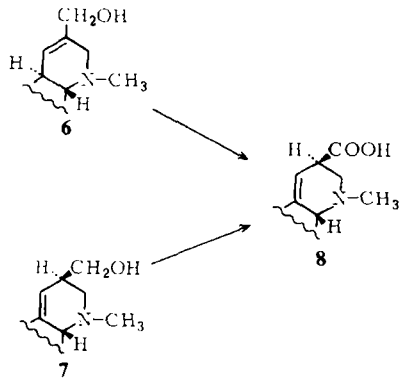
Wie aus den Endprodukten der Umsetzung von **1** abgeleitet werden kann, stabilisiert sich der als Intermediär-Produkt anzunehmende Aldehyd, Dihydrolysergal-I (**2**), durch Folgereaktionen. Dabei steht die Aldolkondensation mit Cyclohexanon im Vordergrund, simultan erfolgt aber offenbar auch Cannizzaro-Reaktion unter Bildung von Dihydrolysergsäure-I (**3**).



Die Oxidation von Elymoclavin (**6**) erfolgte analog der von **1**. Der größeren Labilität des $\Delta^{8,9}$-ungesättigten Alkaloids Rechnung tragend, wurde Xylol durch das niedriger siedende Toluol ersetzt. Die aktivierende Wirkung der Doppelbindung ermöglichte auch so noch eine um die Hälfte gekürzte Reaktionszeit. Trotzdem ließ sich eine partielle Zersetzung des Ansatzes nicht vermeiden. Wird dagegen versucht, die Reaktionstemperatur durch Benzol als Lösungsmittel herabzusetzen, so findet praktisch keine Umsetzung mehr statt. Ebenso wie bei der Oxidation von **1** hielt der Katalysator eine saure Verbindung adsorbiert, wenn auch in geringerem Maße. Die Substanz, von der nur eine sehr kleine Menge isoliert werden konnte, zeigte die ty-

9 J. E. Dubois und M. Dubois, C. R. hebd. Seances Acad. Sci. *256*, 715 (1963).
10 L. A. Paquette und R. F. Eizember, J. Amer. chem. Soc. *89*, 6205 (1967).
11 J. K. Crandall und J. P. Arrington, J. Amer. chem. Soc. *89*, 6208 (1967).

pische Fluoreszenz $\Delta^{9,10}$-ungesättigter Ergolene bei 325 nm. Sie lieferte ein mit dem Monohydrat der Lysergsäure (**8**) deckungsgleiches IR-Spektrum, ebenso stimmte das IR-Spektrum ihres Methylesters mit authentischem Material überein. Das Filtrat des Reaktionsgemisches zeigte dc Spuren des Ausgangsalkaloids sowie als Hauptprodukt einen hellblau fluoreszierenden Doppelfleck, der sich mit van-Urk-Reagenz blaugrün anfärbt. Isolierung war wegen Zersetzlichkeit nicht möglich. Bei der Oxidation des Lysergols (**7**) waren dc ebenfalls Lysergsäure (**8**) sowie der blaugrüne Doppelfleck nachzuweisen.



Auch bei Lysergsäure als einzig faßbarem Oxidationsprodukt der Ergolenalkohole ist Bildung über Aldehydstufe anzunehmen, im Falle von **6** als Ausgangssubstanz unter gleichzeitiger Isomerisierung der olefinischen Doppelbindung. Die auch im Vergleich mit der entsprechenden Reaktion von **1** geringe Ausbeute muß mit der großen Empfindlichkeit der zugrundeliegenden – frei unbekannten – Aldehydstufe in Zusammenhang gesehen werden. Nach unserer Auffassung bringt die Oxidation der Hydroxymethylgruppe von **6** bzw. **7** nur dann Erfolg, wenn es gelingt, den entsprechenden Aldehyd durch möglichst schnell verlaufende Folgereaktionen in stabilere Verbindungen zu überführen.

Beschreibung der Versuche

Die Elementaranalyse und die hochaufgelösten Massenspektren wurden von Laboratorien des FB Chemie, Univ. Mainz, ausgeführt. Schmp.: Apparatur n. Tottoli, unkorr.; UV-Spektren: Beckman DB bzw. DBT, Methanol, Angaben in nm. IR-Spektren: Beckman IR 33, KBr-Technik, cm^{-1}. NMR: Bruker WH 90, TMS als int. Standard, δ-Werte in ppm, ca. 1 proz. Lösungen in $CDCl_3$. DC: "Merck"-Kieselgelfertigplatten; Laufmittel für Säuren: Äthylacetat/Propanol-2/konz. Ammoniak 45 + 35 + 20; für Basen: Chloroform/Aceton/Äthanol 42 + 28 + 28; Sprühmit-

12 A. Stoll und Th. Petrzilka, Helv. chim. Acta *36*, 1125 (1953).

tel: van-Urk-Reagenz (200 mg p-Dimethylaminobenzaldehyd in 100 ml HCl konz. + 0,1 ml $FeCl_3$ 10 %, Sichtbarmachung durch Abflammen mit dem Bunsenbrenner). Ausführung der Oxidationsversuche unter N_2 und Lichtschutz.

Dihydrolysergsäure-I (3)

5 g 1 wurden in je 250 ml absol. Cyclohexanon und absol. Xylol in der Siedehitze weitgehend gelöst und nach Zugabe von 15 g Al-tert.-butylat 3 h unter Rückfluß gerührt. Es folgte Filtration. Der Rückstand wurde mit 100 ml Aceton gewaschen, einmal mit 50 ml und viermal mit 25 ml 2,5 proz. Ammoniak extrahiert. Die wäßrige Phase wurde fünfmal mit je 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Dann wurde sie vorsichtig i. Vak. eingeengt. Bei pH 7 wurde von ausgefallenen Al-Hydroxiden abgetrennt. Durch Ansäuren mit Weinsäure auf pH 5,5 fiel 3 aus. Nach Aufnahme in 2,5 proz. Ammoniak wurde mit CO_2 umgefällt und i. Vak. getrocknet. Die Ausbeute an 3 als Monohydrat betrug 230 mg, (4,1 % d. Th.). Schmp.: 318°; Rf: 0,31; IR: Ident. mit Vergleichssubst.

$C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot H_2O$ (288,3) Ber.: C 66,65 H 6,99; N 9,72; Gef.: C 66,51 H 7,05; N 9,80.

6-Methyl-8-(2-oxo-cyclohexyliden-methyl)-ergolin-I (4)

Das Filtrat des obigen Reaktionsgemisches wurde fünfmal mit 250 ml 5 proz. Weinsäurelösung extrahiert. Durch fünfmaliges Ausschütteln der sauren Auszüge mit je 100 ml Benzol konnten Selbstkondensationsprodukte des Cyclohexanons, die nach Ansprühen als roter Fleck erkennbar, abgetrennt werden. Nach Alkalisieren mit verd. Ammoniak wurden die basischen Verbindungen fünfmal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Auszüge mit 100 ml H_2O rückgewaschen und i. Vak. auf ca. 100 ml eingeengt. Die Lösung wurde auf eine Säule, die mit 30 g SiO_2 Woelm, Akt. I, beschickt war, aufgetragen. Als Elutionsmittel diente Methylenchlorid mit 0 bis 1 % Methanol. Durch Einengen und Umkristallisation aus Benzol konnten 850 mg 4 (13 % d. Th.) erhalten werden. Schmp.: 241° (Zers.); Rf: 0,45.
MS: M^+ ber. für $C_{22}H_{26}N_2O$: m/e 334,2039; gef.: m/e 334,2139; m/e 154,0688 Benz(c,d)indol-Rest, base peak; UV: Maxima bei 222, 279, 291. IR: 3420 (Indol-NH), 2800 und 1445 ($N\text{-}CH_3$), 1690 (Ketocarbonyl), 1615 (exocycl. konj. Doppelbindung); NMR: 7,96 (Indol-NH, s), 7,36–6,38 (4H, Indol, m), 6,44 (1 olef. H, m), 2,48 (3H, $N\text{-}CH_3$, s).

6-Methyl-8-(2-hydroxy-cyclohexyliden-methyl)-ergolin-I (5)

200 mg 4, durch Äther allmählich aus einer Extraktionshülse gelöst, wurden mit 200 mg $LiAlH_4$ reduziert und der entstandene Alkohol auf übliche Weise aufgearbeitet. Umkristallisation erfolgte aus Benzol/n-Heptan. Ausbeute 158 mg = 78,6 % d. Th. Schmp.: 131° (Zers.); Rf: 0,25.
MS: M^+ ber. für $C_{22}H_{28}N_2O$: m/e 336,2295; gef.: m/e 336,2209; m/e 318,2039 ($M^+ - H_2O$), m/e 154,0653 (base peak, Benz(c,d)indol-Rest. UV: Maxima bei 222, 280, 291, Minimum bei 243; IR: 3420 und 3300 (Indol-NH und -OH), 2795 und 1445 ($N\text{-}CH_3$); NMR: 7,94 (Indol-NH, s); 7,26–6,90 (4H, Indol, m); 5,24 (1 olef. H, m); 2,48 (3H, $N\text{-}CH_3$, s).

Lysergsäure (8)

In einem Gemisch von 150 ml absol. Cyclohexanon und 300 ml absol. Toluol wurden 6 g 6 gelöst und mit 18 g Al-tert.-butylat versetzt, wonach sich der Ansatz rasch dunkelbraun verfärbte. Nach 1 h Rühren unter Rückfluß erfolgte die Aufarbeitung zunächst analog Substanz 3. Da die wäßrige Lösung auch am Neutralpunkt noch, im Vergleich zur gesuchten Substanz, größere Mengen an Al-hydroxiden gelöst enthielt, mußten diese durch weiteres vorsichtiges Einengen

zur Flockung gebracht werden, was Verlust an adsorbierter Lysergsäure (8) mit sich brachte. Zuletzt fielen 15 mg 8 als Monohydrat aus. Schmp.: 238°; Rf 0,31; IR deckungsgleich mit auth. Material. Zur weiteren Charakterisierung wurde 8 nach der Methanol/HCl-Gas-Methode[12] in Methyllysergat überführt.
Schmp., DC und IR waren identisch mit Vergleichssubstanz.

Ein der Umsetzung von 6 analoger Oxidationsversuch wurde mit 200 mg 7 durchgeführt. Die Auswertung erfolgte dc.

Anschrift: Prof. Dr. E. Eich, 65 Mainz, Saarstr. 21. [Ph 515]

C.H. Brieskorn und W. Kilbinger[1]

Struktur eines Saponins aus Polygala chinensis L.*)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg
(Eingegangen am 8. November 1974).

Das Hauptsaponin von Polygala chinensis L. besteht aus Presenegenin, p-Methoxyzimtsäure und einem verzweigten Kohlenhydrat. Der Zuckeranteil ist aufgebaut aus drei Molekeln Rhamnose, einer Molekel Xylose und zwei Molekeln Glucose. Die Verzweigung geht von der zweiten Rhamnose aus.

Structure of a Saponin of Polygala Chinensis

The main saponin of Polygala chinensis consists of presenegenin, p-methoxycinnamic acid and a branched carbohydrate. The carbohydrate is made up of three molecules of rhamnose, one molecule of xylose and two molecules of glucose. The branching originates from the second rhamnose.

Wie bereits mitgeteilt[2], zeigen Radix Polygalae senegae, freigewachsen und kultiviert, sowie Radix Polygalae albae weitgehend ähnliche biologische und technologische Eigenschaften. Dies trifft nicht für Radix Polygalae chinensis zu, obgleich das Aglykon ihrer Saponine gleichfalls Presenegenin ist.

Zur Gewinnung des Saponins wird die Wurzel von Polygala chinensis zunächst mit Petroläther und Äther, dann mit Methanol extrahiert. Aus dem Methanolextrakt werden die Begleitstoffe über Aktivkohle und Sephadex G 25 entfernt. Aus den saponinhaltigen Filtraten läßt sich das Saponingemisch mit n-Butanol ausschütteln. Es wird über Äthanol und Äther gereinigt. Das Saponingemisch läßt sich, nachdem

* Herrn Professor Dr. *Paul Tunmann*, Würzburg, zum 65. Geburtstag gewidmet.

1 Teil der Dissertation *W. Kilbinger*, Würzburg 1973.

2 C.H. Brieskorn und F. Renke, Dtsch. Apotheker-Ztg. *108*, 1601 (1968).