

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 214–218 (1985)

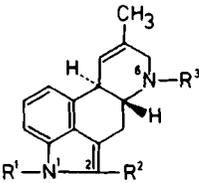
Partialsynthese neuer Ergolinderivate aus Clavinalkaloiden, 4. Mitt.¹⁾**N-1-, C-2- und N-6-monosubstituierte Agroclavine**Eckart Eich*, Reinhold Sieben und Christoph Becker^{†)}Fachbereich Pharmazie der Universität Mainz, Saarstr. 21, D-6500 Mainz
Eingegangen am 4. November 1983

Agroclavin (**1**) wird in flüssigem Ammoniak/Kaliumamid mit Alkyljodid am Indolstickstoff alkyliert. **1** läßt sich mit N-Iodsuccinimid zu 2-Iod-**1** (**3**) umsetzen. Mit der Bromcyan-Methode wird 6-Nor-**1** (**4b**) gewonnen und danach an N-6 alkyliert.

Partial Synthesis of New Ergoline Derivatives from Clavine Alkaloids, IV: Agroclavines Monosubstituted at N-1, C-2, and N-6

Agroclavine (**1**) is alkylated at the indole nitrogen with alkyl iodide in ammonia/potassium amide. It is convertible to 2-iodo-**1** (**3**) with N-iodosuccinimide. Compound 6-nor-**1** can be prepared by means of the cyanogen bromide method; alkylation at N-6 is described exemplarily for the ethyl derivative.

Für Untersuchungen über die Substratspezifität der Agroclavinhydroxylase bei *Claviceps fusiformis*²⁾ und für pharmakologische Untersuchungen auf antibiotische³⁾ und zytostatische Wirkung⁴⁾ wurden an den Positionen N-1, C-2 und N-6 variierte Derivate von **1** benötigt. Über die Methylierung am Indolstickstoff der Clavinalkaloide **1**, Elymoclavin und Lysergol wurde von uns bereits kürzlich berichtet¹⁾. Analog erfolgte die Partialsynthese der Derivate **2a–2g** durch Umsetzung von **1** in flüssigem Ammoniak mit Kaliumamid und den entsprechenden Alkyljodiden (zu **2a**, **2b**, **2d**, **2e**, **2g**), Allyljodid (zu **2c**) und Benzylbromid (zu **2f**). Die Umsetzungsraten, die in der Regel bei 50–60 % liegen, betragen bei der 1-Allylierung und 1-Benzylrierung 80–90%, bei der 1-Isobutylierung jedoch nur 10 %.



	R ¹	R ²	R ³		R ¹	R ²	R ³
1	H	} H	} CH ₃	2f	Benzyl	H	CH ₃
2a	C ₂ H ₅			2g	C ₈ H ₁₇	H	CH ₃
2b	C ₃ H ₇			3	I	CH ₃	
2c	C ₃ H ₅			4a	} H	} H	C≡N
2d	C ₄ H ₉			4b			H
2e	iso-C ₄ H ₉			4c			C ₂ H ₅

Obgleich 1-Methyl-1 als freie Base gut kristallisiert¹⁾, konnten die hier aufgeführten Derivate von 1 lediglich als Hydrogentartrate (**2b**, **2c**), Ditoluoylhydrogentartrate (**2a**, **2d**, **2e**) bzw. als Pikrate (**2f**, **2g**) analysenrein zur Kristallisation gebracht werden. **2a** kristallisierte zwar auch mit Weinsäure, jedoch war das erhaltene weinsaure Salz (mutmaßlich Hydrogentartrat mit 1 H₂O) nicht stabil. Es bildeten sich mehrere Zersetzungsprodukte, während das Ditoluoylhydrogentartrat stabil blieb. Analoges gilt für **2d** und **2e**. Alle 1-substituierten Derivate von 1 zeigen bei der *van Urk*-Reaktion auf dem DC eine charakteristische Violettfärbung (1: Blaufärbung), die mit steigender C-Zahl von Blauviolett zunehmend in Rotviolett übergeht. Die Farbreaktion ist bei diesen Derivaten weniger empfindlich als bei 1.

Die Iodierung von 1 erfolgte analog der von Yamatodani⁵⁾ für 2-Bromagroclavin beschriebenen Methode mit N-Iod-succinimidin Dioxan. An C-2 halogenierte Derivate von 1 kristallisieren als Basen im Gegensatz zu den 1-alkylierten ausgesprochen gut. Sie können naturgemäß keine *van Urk*-Reaktion geben. Läßt man jedoch mit *van Urk*-Reagens besprühte DC längere Zeit liegen, so kommt es bei 2-Iod-1(**3**) zur Blaufärbung, was auf Abspaltung von Iod unter dem Einfluß der im Reagens enthaltenen Salzsäure zurückzuführen sein dürfte. Das resultierende 1 gibt dann natürlich eine positive *van Urk*-Reaktion auf der Höhe des Rf-Wertes von 3.

In den nativen Alkaloiden ist das basische N-6 des Ergolins methylsubstituiert. Für die oben näher bezeichneten Zwecke wurde das N-6-Ethylhomologe von 1 benötigt.

Die von Cassidy et al.⁶⁾ bei Chanoclavine-I und Dihydrolysergol-I erfolgreich angewandte N-Demethylierung mit Azodicarbonsäurediethylester in absol. Ether und wasserfreiem Aceton unter Stickstoff blieb trotz Variation der Versuchsbedingungen bei 1 erfolglos. Die von Fehr et al.⁷⁾ bei Lysergsäure-Derivaten angewandte Modifikation der Bromcyan-Methode nach v. Braun führte durch milde direkte Reduktion mit Zink in Essigsäure zu den entsprechenden 6-Nor-lysergsäure-Derivaten.

Analog wurde 1 zunächst in Dichlormethan mit sehr guter Ausbeute in 6-Cyano-6-nor-1 (**4a**) überführt. **4a** zeigt mit *van Urk*-Reagens zuerst eine hellrote Färbung, die beim Abflammen des DC in Tiefblau übergeht. Im zweiten Schritt wurde **4a** mit Zink in Eisessig zu 6-Nor-1(**4b**) reduziert. Nichtumgesetztes **4a** läßt sich aufgrund der Tatsache, daß es keinen Alkaloidcharakter besitzt, von **4b** durch Extrahieren der weinsauren wäßrigen Phase mit Dichlormethan abtrennen. **4b** wurde mit Ethylbromid in Dimethylformamid/K₂CO₃ in die tertiäre Base **4c** überführt. Beide Stoffe geben eine normale *van Urk*-Reaktion.

Experimenteller Teil

Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Universität Mainz. – *IR-Spektren:* Beckman IR 4220. *Schmp. (unkorr.):* Büchi-Apparatur nach *Tottoli*. *DC:* Kieselgel-Fertigplatten 60 F₂₅₄ „Merck“ (0,25 mm), Laufstrecke 15,5 cm. Fließmittel (V:V): A: CHCl₃/C₂H₅OH 80 : 20; B: CHCl₃/HN(C₂H₅)₂ 90 : 10. *Detektion:* Nach Markierung der Fluoreszenzlöschung bei 254 nm wird mit *van Urk*-Reagens besprüht und die Färbung unter Fächeln mit der Bunsenflamme entwickelt.

Allg. Arbeitsvorschrift für die 1-Alkylierung von 1

0,46 g (11,74 mmol) Kalium werden bei –50° in 700 ml flüssigem NH₃ gelöst und die blaue Lösung bis zur Entfärbung gerührt. Nach Zusatz von 2,0 g (8,4 mmol) i. Vak. getrocknetem 1 wird bei –45° etwa 30 min bis zur fast vollständigen Auflösung gerührt. Schließlich fügt man bei –40° 11,74 mmol des betreffenden Alkylhalogenids (für **2f** Benzylbromid, in allen anderen Fällen das Iodid), gelöst in 3 ml

Tab. 1: 1-Alkyl-Derivate von Agroclavin (1)

Base	Salz	Schmp.°	Summenformel (Molmasse)	Ber. Gef. C	H	N	DC ⁺ RF-Wert der freien Base Fließmittel A
2a	1-Ethyl-1-di-O,O'-p-toluoyl- 2R,3R-hydrogentartrat	152–154 (Zers.)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ · C ₂₀ H ₁₈ O ₈ (652,8)	69,9 69,9	6,17 6,07	4,3 4,3	0,39
2b	1-Propyl-1-hydrogentartrat	128–132 (Zers.)	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ · C ₄ H ₆ O ₆ · H ₂ O (448,5)	61,6 61,4	7,19 6,93	6,3 6,3	0,42
2c	1-Allyl-1-hydrogentartrat	111–114 (Zers.) (Aceton/Ether)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ · C ₄ H ₆ O ₆ · H ₂ O (446,5)	61,9 61,9	6,77 6,60	6,3 6,3	0,42
2d	1-Butyl-1-di-O,O'-p-toluoyl- 2R,3R-hydrogentartrat	155–157 (Zers.)	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ · C ₂₀ H ₁₈ O ₈ · 1/2H ₂ O (689,8)	69,7 69,5	6,53 6,39	4,1 4,2	0,44
2e	1-Isobutyl-1-di-O,O'-p-toluoyl- 2R,3R-hydrogentartrat	150–152 (Zers.)	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ · C ₂₀ H ₁₈ O ₈ · 1/2H ₂ O (689,8)	69,7 69,3	6,53 6,38	4,1 4,1	0,44
2f	1-Benzyl-1-pikrat	105–107 (Zers.)	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (557,6)	62,5 62,1	4,88 4,95	12,6 12,6	0,47
2g	1-Octyl-1-pikrat	64–66 (Zers.)	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (579,7)	62,2 62,0	6,43 6,58	12,1 12,0	0,50

+) Zur Färbung mit van Urk-Reagens siehe Text.

Tab. 2: An N-6 veränderte Derivate von Agroclavin (I)

	Schmp. °	Ausbeute %	Summenformel (Molmasse)	Ber. Gef. C	H	N	IR cm ⁻¹	Fließmittel A	Fließmittel B	DC ⁺ Rf-Werte
4a	6-Cyano-6-nor-1 208 (Zers.) (Isopropylether)	86	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ (249,3)	77,1 76,8	6,06 6,27	16,9 16,7	3420, 2220 (2800 fehlt)	0,70	0,49	
4b	6-Nor-1 157-160 (Zers.) (Isopropylether, Petrolether)	71	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ (224,3)	80,3 80,5	7,19 7,21	12,5 12,2	3420, 3300 (2800, 2220 fehlen)	0,06	0,29	
4c	6-Ethyl-6-nor-1 220-221 (Zers.) (Petrolether)	58	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ (252,4)	80,9 80,9	7,99 7,94	11,1 11,0	3420, 2800	0,25	0,49	

^{+) 4a} ergibt mit van Urk-Reagens zunächst hellrote Färbung, die beim Abflammen der DC-Platte in Blau übergeht; die übrigen Stoffe geben eine Blaufärbung.

absol. Ether, hinzu und rührt noch etwa 30 min. Nach Verdampfen des NH_3 wird der Rückstand mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Die so gewonnenen Rohbasen werden an 40 g Kieselgel „Woelm“ sc gereinigt. Mit Hilfe von Dichlormethan lassen sich hierbei die 1-substituierten Derivate **2a** bis **2g** von nichtumgesetztem **1** abtrennen. Zur Charakterisierung s. Tab. 1.

Darstellung von **3**

Eine Lösung von 1 g **1** in 40 ml absol. Dioxan wird mit einer Lösung von 1,2 g N-Iod-succinimid in 40 ml absol. Dioxan versetzt und 30 min bei 65° auf dem Wasserbad erwärmt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 0,1 N- H_2SO_4 aufgenommen. Nach dem Alkalisieren mit NH_3 -Lsg. wird portionsweise mit Ether extrahiert, das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und an einer Kieselgel-Säule chromatographiert.

2-Iod-agroclavin (3): Schmp.: 180° (Zers.) aus CH_2Cl_2 . $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{I}$ (364,2) Ber.: C 52,8 H 4,71 N 7,7; Gef.: C 52,3 H 4,90 N 7,5. DC-Rf-Werte: Fließmittel A – 0,51; Fließmittel B – 0,58.

Darstellung von 6-Cyano-6-nor-**1** (**4a**)

Eine bei 25° hergestellte Lösung von 4,22 g **1** in 125 ml Dichlormethan wird mit 5 g Bromcyan versetzt und nach 4,5 h Rühren bei 25° i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit 2 N-Weinsäure aufgenommen und mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Durch Umkristallisieren aus Dichlormethan/Isopropylether und nachfolgend aus Isopropylether werden farblose Kristalle gewonnen. Daten s. Tab. 2.

Darstellung von 6-Nor-**1** (**4b**)

2,5 g **4a** werden mit 50 ml Eisessig, 10 ml Wasser und 10 g Zinkstaub 3 h bei 100° auf dem Wasserbad erhitzt. Das Filtrat wird i. Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird zur Trockne eingengt, der Rückstand mit 2N-Weinsäure aufgenommen und nichtumgesetztes **4a** durch Extrahieren mit Dichlormethan entfernt. Die wäbr. Phase wird mit NH_3 -Lsg. alkalisiert und ebenfalls mit Dichlormethan ausgeschüttelt. **4b** wird durch Einengen der organischen Phase gewonnen und aus Isopropylether/Petrolether umkristallisiert. Daten s. Tab. 2.

Darstellung von 6-Ethyl-6-nor-**1** (**4c**)

Eine Lösung von 0,81 g (3,6 mmol) **4b** in 8 ml DMF wird nach Zusatz von 0,8 g Kaliumcarbonat und 0,41 g (3,8 mmol) Ethylbromid 5 h bei 25° gerührt. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird eingengt und sc an Kieselgel „Woelm“ gereinigt. Elutionsmittel Dichlormethan mit 0,5 % Methanol. Daten s. Tab. 2.

Literatur

+) Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation C. Becker, Mainz.

3. Mitt.: E. Eich, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 781 (1983).
- R. Sieben, U. Philippi und E. Eich, J. Nat. Prod. 47, 433 (1984).
- E. Eich, D. Eichberg, G. Schwarz, F. Clas und M. Loos, Arzneim. Forsch., im Druck.
- E. Eich, D. Eichberg und W. E. G. Müller, Biochem. Pharmacol., 33, 523 (1984).
- S. Yamatodani, Annu. Rep. Takeda Res. Lab. 19, 15 (1960).
- J. M. Cassidy, C. I. Abou-Chaar und H. G. Floss, Lloydia 36, 390 (1973).
- T. Fehr, P. A. Stadler und A. Hofmann, Helv. Chim. Acta 53, 2197 (1970).

[Ph 876]