

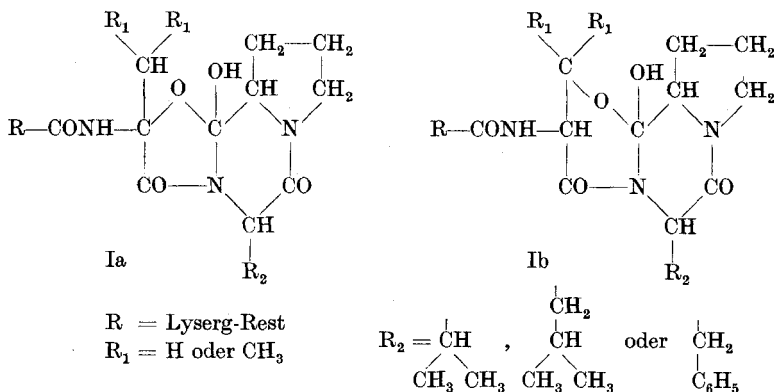
76. Versuche zur Synthese des Peptidteils der Mutterkornalkaloide I.

27. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll und Th. Petrzilka.

(26. I. 52.)

In der 24. Mitteilung dieser Reihe²⁾ konnten für die Mutterkornalkaloide vom Peptidtypus Strukturformeln angegeben werden, die allen bis heute vorliegenden Befunden gerecht werden. Der tripeptidartige Rest, der an der Lysergsäure hängt, besitzt Cyclolstruktur (Formel I), wobei die meisten experimentellen Ergebnisse sowohl mit der Variante Ia als auch mit Ib, gewisse Befunde jedoch nur mit der Formel Ia erklärbar sind.



Bevor die Konstitutionsaufklärung den Stand erreicht hatte, wie er in der genannten Publikation dargelegt ist, hatten wir bereits auch mit synthetischen Versuchen begonnen. In der vorliegenden Arbeit berichten wir nun vorerst über jene Versuche, denen die Serin-Formulierung (Ib) als Arbeitshypothese zugrunde gelegt wurde, also über Versuche zur Synthese von Peptiden, die Serin oder Dimethylserin enthalten. Wir gingen zunächst von der Dihydro-lysergsäure aus, weil diese stabiler und daher leichter zu handhaben ist als Lysergsäure. Zuerst wurden die offenkettigen Dihydro-lysergsäure-tripeptide hergestellt, mit der gleichen Reihenfolge der Aminosäuren, wie sie in den natürlichen Mutterkornalkaloiden festgestellt worden ist³⁾, also an den Lysergsäure-Rest anschliessend Serin oder Dimethylserin,

¹⁾ 26. Mitteilung, *Helv.* **35**, 148 (1952).

²⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, *Helv.* **34**, 1544 (1951).

³⁾ A. Stoll, Th. Petrzilka & B. Becker, *Helv.* **33**, 57 (1950).

dann eine der sogenannten variablen Aminosäuren, z. B. Leucin, und als letztes Glied Prolin. Da die Konfiguration des Oxy-aminosäure-Restes in den natürlichen Alkaloiden nicht bekannt ist, wurden für die synthetischen Versuche sowohl D- wie L-Serin, bzw. D- und L-Dimethylserin verwendet. Ebenso haben wir Tripeptide mit D- und L-Prolin hergestellt. Versuche zur Cyclisierung dieser offenkettigen Peptide haben wir schon durchgeführt, freilich bisher ohne Erfolg.

Parallel mit den Dihydro-lysergyl-tripeptiden stellten wir auch die entsprechenden p-Tosyl-tripeptide dar, mit der Absicht, sie zu cyclisieren, nachher den p-Tosyl-Rest reduktiv zu entfernen und den so erhaltenen Peptidteil mit Lysergsäure zu verknüpfen.

Weiter wird über Dihydro-lysergyl-peptide berichtet, die anstelle des Dimethylserins dessen Wasserabspaltungsprodukt, das Dehydrovalin, enthalten, und als Zwischenprodukte für die Synthese der natürlichen Mutterkornalkaloide dienen könnten.

Schliesslich werden Oxazolidone beschrieben, die als Nebenprodukte bei den Peptidsynthesen erhalten wurden.

I. D- und L-p-Tosyl-serin-peptide.

Als Ausgangsmaterial für die Reihe der p-Tosyl-Peptide diente DL-Tosyl-serin, das über sein Brucin- und Chininsalz in die optischen Antipoden gespalten wurde. Für die Zerlegung des DL-Serins war bisher nur der Weg über die p-Nitro-benzoyl-Verbindung beschrieben worden¹⁾. Ausgehend von den optisch aktiven p-Tosyl-serinen stellten wir durch stufenweisen Aufbau über die Ester, Hydrazide und Azide den D-, bzw. L-p-Tosyl-seryl-L-leucyl-L-prolin-methylester dar. Die wichtigsten Eigenschaften dieser Verbindungen sind in der Tab. 1 zusammengestellt.

II. Dihydro-lysergyl-D- und L-serin-peptide.

Nach dem gleichen Verfahren, nämlich über die Stufen Methylester-Hydrazid-Azid wurden die Dihydro-lysergyl-serin-peptide schrittweise aufgebaut. Für Einzelheiten der für die Darstellung der einzelnen Verbindungen angewandten Methoden, die gelegentlich von den üblichen etwas abweichen, verweisen wir auf den experimentellen Teil.

Die neuen Dihydro-lysergyl-serin-Derivate sind mit einigen ihrer Eigenschaften in der Tab. 2 zusammengestellt.

III. Dihydro-lysergyl-D- und L-dimethylserin-peptide.

Als Ausgangsmaterial für die in der Tab. 3 zusammengestellten Dihydro-lysergyl-dimethylserin-Derivate diente DL-Dimethylserin, dessen Synthese von *W. Schrauth & H. Geller*²⁾ beschrieben worden

¹⁾ *E. Fischer & W. A. Jacobs*, B. **39**, 2942 (1906).

²⁾ B. **55**, 2783 (1922); vgl. auch *S. Tatsuoka, T. Ueno & K. Hirata*, J. Pharm. Soc. Japan **70**, 229 (1950).

Tabelle 1.
D- und L-p-Tosyl-serin-peptide und ihre Zwischenprodukte.

No.	Verbindung	Bruttoformel	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ in Alkohol	Kristallisation	Abschn. im exp. Teil
1	Brcinsalz von p-Tosyl-L-serin	$C_{33}H_{39}O_9N_3S$	195-196°	—	aus Methanol in Prismen	A 2
2	Chininsalz von p-Tosyl-D-serin	$C_{30}H_{37}O_7N_3S$	193-194°	—	aus Methanol in Nadeln	A 3
3	p-Tosyl-L-serin	$C_{10}H_{13}O_3NS$	230-232°	+ 13,3°	aus Methanol in Nadeln	A 4
4	p-Tosyl-D-serin	$C_{10}H_{13}O_3NS$	230-232°	- 13,2°	aus Methanol in Nadeln	A 5
5	p-Tosyl-L-serin-methylester	$C_{11}H_{15}O_3NS$	92-93°	+ 10,6°	aus Äther in feinen Nadeln	A 6
6	p-Tosyl-D-serin-methylester	$C_{11}H_{15}O_3NS$	92-93°	- 10,6°	aus Äther in feinen Nadeln	A 7
7	p-Tosyl-L-serin-hydrazid	$C_{10}H_{13}O_4N_3S$	176-178°	+ 32° ¹⁾	aus Methanol in Nadeln	A 8
8	p-Tosyl-D-serin-hydrazid	$C_{10}H_{13}O_4N_3S$	176-178°	- 32° ¹⁾	aus Methanol in Nadeln	A 9
9	p-Tosyl-L-seryl-L-leucin-äthylester	$C_{18}H_{25}O_6N_2S$	81-83°	- 28°	aus Äther/Petroläther in feinen Nadeln	A 10
10	p-Tosyl-D-seryl-L-leucin-äthylester	$C_{18}H_{25}O_6N_2S$	135-136°	+ 3°	aus $CHCl_3$ /Äther in Nadeln	A 11
11	p-Tosyl-L-seryl-L-leucin-hydrazid	$C_{16}H_{26}O_5N_4S$	214-215°	- 47° ¹⁾	aus Methanol in feinen Nadeln	A 12
12	p-Tosyl-D-seryl-L-leucin-hydrazid	$C_{16}H_{26}O_5N_4S$	215-217°	+ 25° ¹⁾	aus Methanol in feinen Nadeln	A 13
13	p-Tosyl-L-seryl-L-leucyl-L-prolin-methylester	$C_{22}H_{33}O_7N_3S$	—	- 80°	amorph	A 14
14	p-Tosyl-D-seryl-L-leucyl-L-prolin-methylester	$C_{22}H_{33}O_7N_3S$	—	- 35°	amorph	A 15

¹⁾ In Eisessig.

Tabelle 2.
Dihydro-lysergyl-D- und L-serin-peptide und ihre Zwischenprodukte.

No.	Verbindung	Bruttoformel	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ in Pyridin	Kristallisation	Abschn. im exp. Teil
1	Dihydro-lysergyl-L-serin-methylester ¹⁾	$C_{30}H_{23}O_4N_3$	197–198°	– 110°	aus Essigester in Prismen	B 1
2	Dihydro-lysergyl-D-serin-methylester	$C_{30}H_{23}O_4N_3$	191–192°	– 108°	aus Essigester in Nadeln	B 2
3	Dihydro-lysergyl-L-O-acetyl-serin-methylester	$C_{32}H_{27}O_5N_3$	160°	– 114°	aus CH_2Cl_2 /Äther in derben rechteckigen Platten	B 3
4	Dihydro-lysergyl-L-serin-amid	$C_{13}H_{24}O_3N_4$ H_2O	220–225°	– 102°	aus verdünntem Alkohol in feinen Nadeln	B 4
5	Dihydro-lysergyl-L-O-acetyl-serin-amid	$C_{21}H_{26}O_4N_4$ $\frac{1}{2}H_2O$	194–195°	– 101°	aus verdünntem Alkohol in Prismen	B 5
6	Dihydro-lysergyl-L-serin-hydrazid	$C_{19}H_{25}O_3N_5$	270–272°	—	aus Alkohol mikro-kristalliner Niederschlag	B 6
7	Dihydro-lysergyl-D-serin-hydrazid	$C_{19}H_{25}O_3N_5$	263–265°	—	aus Alkohol in Prismen	B 7
8	L-4-(Dihydro-lysergyl-amido)-oxazolidon-(2)	$C_{19}H_{29}O_3N_4H_2O$	244–246°	– 175°	aus Methanol in Prismen	B 8
9	D-4-(Dihydro-lysergyl-amido)-oxazolidon-(2)	$C_{19}H_{29}O_3N_4$	233–235°	– 61°	aus Methanol in feinen Prismen	B 9
10	Dihydro-lysergyl-L-seryl-L-leucin-methylester	$C_{26}H_{36}O_4N_4$ H_2O	183–185°	– 99°	aus feuchtem Essigester in Prismen	B 10
11	Dihydro-lysergyl-D-seryl-L-leucin-methylester	$C_{26}H_{36}O_4N_4$	249–250°	– 85°	aus Aceton in kurzen feinen Nadeln	B 11
12	Dihydro-lysergyl-L-seryl-L-leucin-hydrazid	$C_{25}H_{35}O_4N_6$	259–262°	– 84°	aus Methanol in Nadeln	B 12
13	Dihydro-lysergyl-D-seryl-L-leucin-hydrazid	$C_{25}H_{35}O_4N_6$	276–278°	– 88°	aus verdünntem Hydrazinhydrat in feinen Nadeln	B 13
14	Dihydro-lysergyl-L-seryl-L-leucyl-L-prolin-methylester	$C_{31}H_{43}O_6N_5$ $\frac{3}{2}H_2O$	130–131°	– 125°	aus verdünntem Alkohol in feinen Prismen	B 14
15	Dihydro-lysergyl-D-seryl-L-leucyl-L-prolin-methylester	$C_{31}H_{43}O_6N_5$	—	– 104°	amorph	B 15
16	Dihydro-lysergyl-L-seryl-L-leucyl-L-prolin	$C_{30}H_{41}O_6N_5 \cdot 2H_2O$	228–230°	– 71°	aus Alkohol in prächt. Nadeln	B 16
17	Dihydro-lysergyl-D-seryl-L-leucyl-L-prolin-methylester	$C_{31}H_{43}O_6N_5$	141–146°	– 74°	aus CH_2Cl_2 /Äther in Nadeln	

¹⁾ 18. Mitt. Helv. 33, 108 (1950).

Tabelle 3.
Dihydro-lysergyl-D- und L-dimethyl-serin-peptide und ihre Zwischenprodukte.

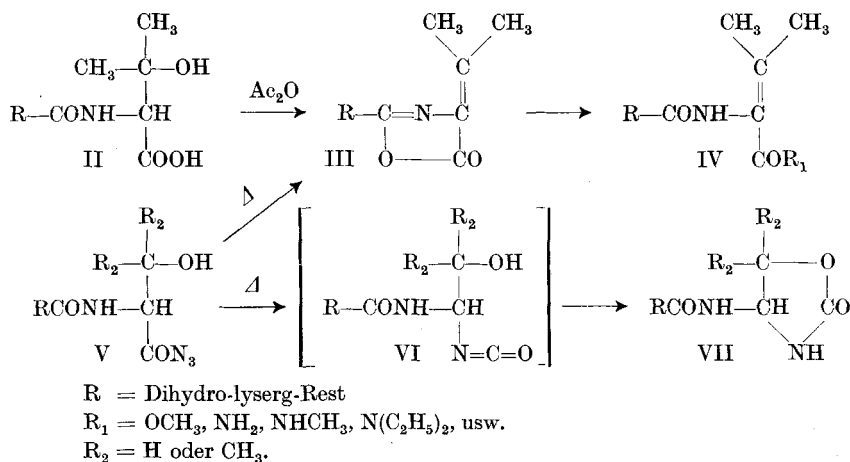
No.	Verbindung	Bruttoformel	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ in Pyridin	Kristallisation	Abschn. im exp. Teil
1	DL-Formyl-O-methyl-dimethylserin	$C_7H_{13}O_4N$	175°	—	aus Wasser in Prismen oder Platten	C 1
2	Bruceinsalz von L-Formyl-O-methyl-dimethylserin	$C_{30}H_{39}O_3N_3$	150-151°	—	aus Alkohol	C 2
3	Bruceinsalz von D-Formyl-O-methyl-dimethylserin	$C_{30}H_{39}O_3N_3$	194-196°	—	aus Isopropanol	C 3
4	L-Formyl-O-methyl-dimethylserin	$C_7H_{13}O_4N$	163-165°	- 5° ¹⁾	aus Wasser in viereckigen Blättchen	C 4
5	D-Formyl-O-methyl-dimethylserin	$C_7H_{13}O_4N$	164-165°	+ 5° ¹⁾	aus Wasser in viereckigen Blättchen	C 5
6	L-Dimethylserin	$C_5H_{11}O_3N$	205°	+ 4,7° ¹⁾	aus Wasser in sechseckigen Blättchen	C 6
7	D-Dimethylserin	$C_5H_{11}O_3N$	205°	- 4,6° ¹⁾	aus Wasser in sechseckigen Blättchen	C 7
8	Dihydro-lysergyl-L-dimethylserin-methylester	$C_{22}H_{29}O_4N_3$	178-182°	- 114°	aus Benzol in feinen Nadeln	C 8
9	Dihydro-lysergyl-D-dimethylserin-methylester	$C_{22}H_{29}O_4N_3$	213-216°	- 105°	aus Aceton/Benzol in Prismen	C 9
10	Dihydro-lysergyl-L-dimethylserin-amid	$C_{21}H_{28}O_3N_4$	151-154°	- 113°	aus verdünntem Methanol in haarfeinen Nadeln	C 10
11	Dihydro-lysergyl-D-dimethylserin-amid	$C_{21}H_{28}O_3N_4$	230-233°	- 92°	aus Methanol in Prismen	C 11
12	Dihydro-lysergyl-L-dimethylserin-hydrazid	$C_{21}H_{29}O_3N_5$	237-240°	—	aus Methanol in Nadeln	C 12
13	Dihydro-lysergyl-D-dimethylserin-hydrazid	$C_{21}H_{29}O_3N_5$	249-252°	—	aus stark verdünntem Alkohol in Prismen	C 13
14	L-4-(Dihydro-lysergyl-amido)-5-dimethyl-oxazolidon-(2)	$C_{31}H_{36}O_3N_4$	280°	- 172°	aus Methanol in feinen Nadeln	C 14
15	D-4-(Dihydro-lysergyl-amido)-5-dimethyl-oxazolidon-(2)	$C_{31}H_{36}O_3N_4$	268-270°	- 65°	aus Aceton in unregelmässigen Polyedern	C 15
16	Dihydro-lysergyl-L-dimethylseryl-L-leucin-methylester	$C_{28}H_{40}O_5N_4$ CH_3OH	193-195°	- 102°	aus verdünntem Methanol in feinen Nadeln	C 16
17	Dihydro-lysergyl-D-dimethylseryl-L-leucin-methylester	$C_{28}H_{40}O_5N_4$	202-204°	- 79°	aus Aceton in haarfeinen Nadeln	C 17
18	Dihydro-lysergyl-D-dimethylseryl-L-leucyl-D-prolin-methylester	$C_{33}H_{47}O_6N_5$	—	- 61°	amorph	C 18

¹⁾ In Wasser.

ist. Die Aufteilung der racemischen Aminosäure in die optischen Antipoden führten wir in Anlehnung an das von *H. D. West & H. E. Carter*¹⁾ beim Threonin angewandte Verfahren durch, indem das bei der genannten Synthese anfallende O-Methyl-dimethylserin nach der Methode von *J. S. Fruton & H. T. Clarke*²⁾ formyliert wurde. Die Spaltung des DL-Formyl-O-methyl-dimethylserins liess sich mit Hilfe des Brucinsalzes durchführen. Dieses erwies sich als besonders günstig, weil aus einer alkoholischen Lösung nur das L-formyl-O-methyl-dimethylserin-saure Brucin, aus einer isopropanolischen Lösung nur das D-Salz auskristallisierte.

IV. Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-peptide.

Peptidartige Derivate der Dihydro-lysergsäure, die an Stelle von Dimethylserin Dehydro-valin enthalten, liessen sich über das Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-azlacton (III) gewinnen. Letzteres entsteht bei der Behandlung von Dihydro-lysergyl-dimethylserin (II) mit Essigsäure-anhydrid.



Durch Umsatz von III mit Alkoholen erhielt man Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-ester, mit Aminen Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-amide und mit Aminosäure-estern Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-peptide. Auf diese Weise wurde der Dihydro-lysergyl-dehydro-valyl-L-phenylalanin-methylester gewonnen. Das daraus hergestellte Azid verknüpfte man mit D-Prolin-methylester zum Dihydro-lysergyl-dehydro-valyl-L-phenylalanyl-D-prolin-methylester, der in bezug auf seine Bausteine dem Dihydro-ergocristin nahe steht.

Einige Eigenschaften der so gewonnenen Verbindungen sind in der Tab. 4 zusammengestellt.

¹⁾ J. Biol. Chem. **119**, 109 (1937).

²⁾ J. Biol. Chem. **106**, 667 (1934).

Tabelle 4.

Derivate des Dihydro-lysergyl-dehydro-valins.

No.	Verbindung	Bruttoformel	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ in Pyridin	Kristallisation	Abschn. im exp. Teil
1	Dihydro-lysergyl-dehydrovalin-azlacton	$C_{21}H_{23}O_2N_3$	240–241°	– 107°	aus Aceton in rhombischen Blättchen	D 1
2	Dihydro-lysergyl-dehydrovalin-methylester	$C_{22}H_{27}O_3N_3$	245–246°	– 130°	aus Methanol in haarfeinen Nadeln	D 2
3	Dihydro-lysergyl-dehydrovalin-amid	$C_{21}H_{26}O_2N_4$	240–241°	– 126°	aus Methanol in kurzen Prismen	D 3
4	Dihydro-lysergyl-dehydrovalin-methylamid	$C_{22}H_{28}O_2N_4$	272–274°	– 125°	aus Methanol in Prismen	D 4
5	Dihydro-lysergyl-dehydrovalin-diäthylamid	$C_{25}H_{34}O_2N_4$	232–234°	– 109°	aus Alkohol/Essigester in Blättchen	D 5
6	Dihydro-lysergyl-dehydrovalyl-L-phenylalanin-methylester	$C_{31}H_{36}O_4N_4$	237–239°	– 52°	aus Essigester in Prismen od. Spiessen	D 6
7	Dihydro-lysergyl-dehydrovalyl-L-phenylalanyl-D-prolin-methylester	$C_{36}H_{43}O_5N_5 \cdot 2H_2O$	141–143°	– 32°	aus verdünntem Aceton in feinen Prismen	D 7

V. 4-(Dihydro-lysergyl-amido)-oxazolidone.

Bei der Kondensation von Dihydro-lysergyl-D-dimethylserin-azid (V) mit Aminosäure-estern wurde die Bildung von D-4-(Dihydro-lysergyl-amido)-5-dimethyl-oxazolidon-(2) (VII) als Nebenprodukt beobachtet. Ein Teil des Azids wandelt sich offenbar in das Isocyanat VI um, welches intramolekular mit der Hydroxylgruppe des Serin-Restes unter Bildung des cyclischen Urethans reagiert.

Wir haben diese Oxazolidone auch präparativ nach der von *J. S. Fruton*¹⁾ angegebenen Methode durch Erwärmen einer Essigester-Lösung von Dihydro-lysergyl-serin-, bzw. -dimethylserin-azid dargestellt, wobei in einem Falle als Nebenprodukt eine kleine Menge des Azlactons III isoliert wurde.

Einige charakteristische Eigenschaften dieser Oxazolidone sind in den Tab. 2 und 3 bei den entsprechenden Serin-, bzw. Dimethylserin-Derivaten aufgeführt.

VI. Pharmakodynamische Wirkung.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen wurden im pharmakologischen Laboratorium „Sandoz“ (Leitung Prof. *E. Rothlin*)

¹⁾ J. Biol. Chem. **146**, 463 (1942).

auf ihre Wirksamkeit geprüft. Keines der synthetischen Dihydrolysergyl-peptide war sympathicolytisch wirksam. Dagegen zeigten einige der neuen Verbindungen eine kontrahierende, relativ flüchtige Wirkung auf den Uterus.

Experimenteller Teil.

A. p-Tosyl-serin-peptide.

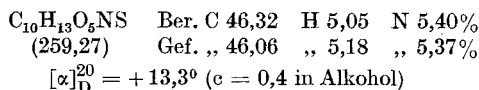
1. p-Tosyl-DL-serin. Diese Verbindung ist bereits von *D. W. Woolley*¹⁾ dargestellt worden, doch fanden wir die hier wiedergegebene Vorschrift vorteilhafter. Zu einer gekühlten Lösung von 8,91 g DL-Serin in 50 cm³ 2-n. Natronlauge und 50 cm³ Dioxan tropfte man unter gutem Rühren eine Lösung von 19 g p-Tosyl-chlorid in 50 cm³ Dioxan, wobei man durch gleichzeitiges Zutropfen von 50 cm³ 2-n. Natronlauge die Lösung ständig alkalisch hielt. Man rührte über Nacht, wobei die Lösung allmählich Zimmertemperatur erreichte; beim Ansäuern mit starker Salzsäure (kongo) und Einengen der Reaktionslösung schied sich p-Tosyl-DL-serin in feinen Blättchen vom Smp. 215—216° ab. Ausbeute 20,5 g, d. s. 79% d. Th.

2. Brucinsalz von p-Tosyl-L-serin. 19,34 g p-Tosyl-DL-serin und 29,5 g Brucin löste man in 250 cm³ heissem Methanol. Beim Abkühlen der methanolischen Lösung kristallisierten 20 g Brucinsalz des p-Tosyl-L-serins aus, welches beim Umkristallisieren aus Methanol 18,8 g des reinen Salzes in Prismen vom Smp. 195—196° lieferte.

3. Chininsalz von p-Tosyl-D-serin. Die Mutterlauge des unter 2. beschriebenen Brucinsalzes wurden im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit etwas mehr als der berechneten Menge 2-n. Natronlauge geschüttelt. Durch Ansäuern der wässrigen Phase wurden 9,79 g p-Tosyl-serin abgeschieden, das zusammen mit 10,3 g wasserfreiem Chinin in 100 cm³ heissem Methanol gelöst wurde. Beim Abkühlen der methanolischen Lösung schieden sich 16 g p-tosyl-D-serin-saures Chinin in Nadeln vom Smp. 193—194° ab.

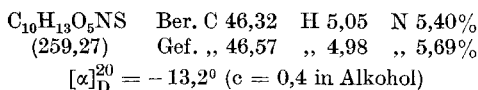
4. p-Tosyl-L-serin. 20 g des unter 2. beschriebenen Brucinsalzes wurden durch Aufnehmen in Chloroform und Schütteln mit 22 cm³ 2-n. Natronlauge zerlegt und das p-Tosyl-L-serin durch Ansäuern der wässrigen Lösung in Freiheit gesetzt. Man erhielt so 7,54 g des L-Serin-Derivates in Nadeln vom Smp. 230—232°.

Für die Analyse wurde eine Probe der Substanz aus Methanol, worin sie ziemlich schwer löslich ist, umkristallisiert.



5. p-Tosyl-D-serin. Aus 16 g des unter 3. beschriebenen p-tosyl-D-serin-sauren Chinins wurde die Säure wie unter 4. beschrieben freigesetzt. Man erhielt so 5,7 g p-Tosyl-D-serin in Nadeln vom Smp. 230—232°.

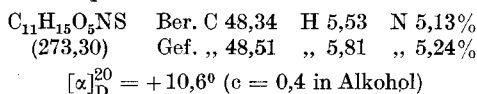
Für die Analyse wurde eine Probe der Substanz aus Methanol umkristallisiert und im Hochvakuum getrocknet.



6. p-Tosyl-L-serin-methylester. 5,3 g p-Tosyl-L-serin wurden durch Sättigen einer methanolischen Lösung (100 cm³) mit trockenem Salzsäuregas verestert. Die Lösung verdampfte man im Vakuum zur Trockne, löste den Rückstand in Äther und schüttelte mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus. Beim Verdampfen der ätherischen Lösung verblieben 5,59 g kristallisierter p-Tosyl-L-serin-methylester.

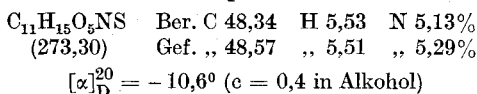
¹⁾ J. Biol. Chem. **172**, 71 (1948).

Für die Analyse wurde eine Probe der Substanz aus Äther umkristallisiert, woraus sie in feinen Nadeln vom Smp. 92–93° erschien.



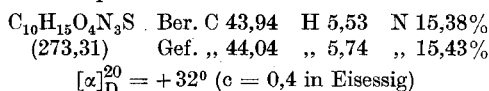
7. p-Tosyl-D-serin-methylester. 5,7 g p-Tosyl-D-serin wurden, wie für das L-Isomere beschrieben, verestert und aufgearbeitet. Der kristallisierte Rückstand wog 5,75 g.

Für die Analyse wurde eine Probe des p-Tosyl-D-serin-methylesters aus Äther umkristallisiert, woraus feine Nadeln vom Smp. 92–93° erhalten wurden.

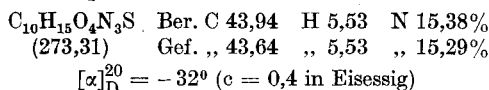


8. p-Tosyl-L-serin-hydrazid. 5,39 g p-Tosyl-L-serin-methylester löste man in 7 cm³ Methanol, versetzte die Lösung mit 2,2 cm³ Hydrazinhydrat, erwärmte einige Min. auf dem Wasserbad und liess dann über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Am Morgen hatte sich der Kolbeninhalt in einen dicken Brei verwandelt, das p-Tosyl-L-serin-hydrazid wurde abgenutscht und mit wenig Methanol nachgewaschen (4,47 g).

Für die Analyse wurde eine Probe des Hydrazids aus Methanol umkristallisiert, woraus es in Nadeln vom Smp. 176–178° erschien.

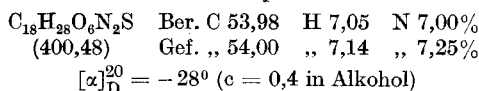


9. p-Tosyl-D-serin-hydrazid. Die D-Verbindung wurde auf gleiche Weise wie das L-Isomere dargestellt. Beim Umkristallisieren aus Methanol wurde das p-Tosyl-D-serin-hydrazid in Nadeln vom Smp. 176–178° erhalten.



10. p-Tosyl-L-seryl-L-leucin-äthylester. Zu einer eisgekühlten Lösung von 6,7 g p-Tosyl-L-serin-hydrazid in 28 cm³ 2-n. Salzsäure tropfte man unter gutem Rühren 26 cm³ 1-n. Natriumnitritlösung, wobei das Azid bald auskristallisierte. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit Essigester ausgerührt und im Scheidetrichter nacheinander mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser geschüttelt, die Essigesterlösung über Natriumsulfat getrocknet und mit einer gekühlten Lösung von 4,2 g L-Leucin-äthylester in Essigester versetzt. Man liess über Nacht stehen, versetzte zur Zerstörung von überschüssigem Azid mit 1 cm³ Pyridin, verdampfte die Lösung im Vakuum zur Trockne, nahm den Rückstand in Äther auf, schüttelte nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete die Ätherlösung über Natriumsulfat und verdampfte im Vakuum zur Trockne. Der Rückstand, welcher nach einigem Stehen kristallisierte, wog 8,55 g, entsprechend einer Rohausbeute von 87%.

Eine Probe des p-Tosyl-L-seryl-L-leucin-äthylesters wurde aus Äther/Petroläther umkristallisiert, woraus feine Nadeln vom Smp. 81–83° erhalten wurden.



11. p-Tosyl-D-seryl-L-leucin-äthylester. 5,9 g p-Tosyl-D-serin-hydrazid wurden, wie unter 10. für das L-Isomere beschrieben, in das Azid übergeführt und mit 3,6 g L-Leucin-äthylester kondensiert. Die übliche Aufarbeitung ergab 7,03 g kristallisierten Rückstand, entsprechend einer Rohausbeute von 81%.

Für die Analyse wurde der p-Tosyl-D-seryl-L-leucin-äthylester aus Chloroform/Äther umkristallisiert, woraus er sich in Nadeln vom Smp. 135—136° abschied.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_2\text{S} \quad \text{Ber. C } 53,98 \quad \text{H } 7,05 \quad \text{N } 7,00\% \\ (400,48) \quad \text{Gef. } \text{, } 53,86 \quad \text{, } 7,16 \quad \text{, } 6,99\% \end{array}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3^{\circ} \quad (c = 0,4 \text{ in Alkohol})$$

12. p-Tosyl-L-seryl-L-leucin-hydrazid. Zu einer Lösung von 8,35 g p-Tosyl-L-seryl-L-leucin-äthylester in 15 cm³ Methanol fügte man 3 cm³ Hydrazinhydrat, erwärmte auf dem Wasserbad einige Min. zum Sieden und liess über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, wobei sich der Kolbeninhalt in einen dicken Kristallbrei verwandelt hatte. Das ausgeschiedene p-Tosyl-L-seryl-L-leucin-hydrazid wog 7,05 g, entsprechend einer Ausbeute von 84%.

Für die Analyse wurde eine Probe des Hydrazids aus Methanol umkristallisiert, woraus feine Nadeln vom Smp. 214—215° erhalten wurden.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_4\text{S} \quad \text{Ber. C } 49,72 \quad \text{H } 6,78 \quad \text{N } 14,50\% \\ (386,46) \quad \text{Gef. } \text{, } 49,79 \quad \text{, } 6,94 \quad \text{, } 14,72\% \end{array}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47^{\circ} \quad (c = 0,4 \text{ in Eisessig})$$

13. p-Tosyl-D-seryl-L-leucin-hydrazid. Aus 6,83 g p-Tosyl-D-seryl-L-leucin-äthylester wurde, wie unter 12. für die entsprechende L-Serin-Verbindung beschrieben, das Hydrazid hergestellt.

Beim Umkristallisieren aus Methanol wurde das p-Tosyl-D-seryl-L-leucin-hydrazid in feinen Nadeln vom Smp. 215—217° erhalten.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_4\text{S} \quad \text{Ber. C } 49,72 \quad \text{H } 6,78 \quad \text{N } 14,50\% \\ (386,46) \quad \text{Gef. } \text{, } 49,82 \quad \text{, } 7,00 \quad \text{, } 14,51\% \end{array}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25^{\circ} \quad (c = 0,4 \text{ in Eisessig})$$

14. p-Tosyl-L-seryl-L-leucyl-L-prolin-methylester. Zu einer eisgekühlten und gerührten Lösung von 7,5 g p-Tosyl-L-seryl-L-leucin-hydrazid in 30 cm³ n. Salzsäure und 3 cm³ Eisessig tropfte man eine n. Natriumnitritlösung bis zur positiven Kaliumjodid-Stärke-Reaktion. Das gebildete Azid wurde mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung mit Eiswasser und dann mit kalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die über Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung des Azids wurde mit 3 g L-Prolin-methylester versetzt und über Nacht im Eisschrank stengelassen. Nach Zusatz von 1 cm³ Pyridin arbeitete man wie üblich auf, wobei 6,4 g rohes Kupplungsprodukt, entsprechend einer Ausbeute von 68%, erhalten wurden.

Da alle Kristallisationsversuche mit dem p-Tosyl-L-seryl-L-leucyl-L-prolin-methylester negativ verliefen, wurde eine Probe der Substanz an einer Säule von Aluminiumoxyd chromatographiert.

Für die Analyse wurde eine Fraktion des Chromatogramms verwendet, welche mit Chloroform, das 0,5% Methanol enthält, eluiert worden war.

$$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{N}_3\text{S} \quad (483,56) \quad \text{Ber. N } 8,69\% \quad \text{Gef. N } 8,25\%$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80^{\circ} \quad (c = 0,8 \text{ in Alkohol})$$

15. p-Tosyl-D-seryl-L-leucyl-L-prolin-methylester. p-Tosyl-D-seryl-L-leucin-hydrazid wurde, wie unter 14. beschrieben, mit L-Prolin-methylester kondensiert. Die übliche Aufarbeitung ergab ein rohes Kondensationsprodukt, das auch in diesem Fall nicht kristallisiert werden konnte.

Für die Analyse des p-Tosyl-D-seryl-L-leucyl-L-prolin-methylesters wurde eine chromatographisch an einer Aluminiumoxyd-Säule gereinigte Fraktion verwendet.

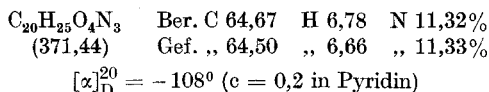
$$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{N}_3\text{S} \quad (483,56) \quad \text{Ber. N } 8,69\% \quad \text{Gef. N } 8,59\%$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35^{\circ} \quad (c = 0,6 \text{ in Alkohol})$$

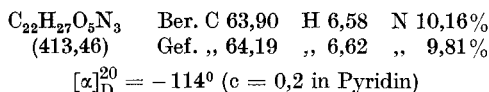
B. Dihydro-lysergyl-serin-peptide.

1. Dihydro-lysergyl-D-serin-methylester. 0,25 g Dihydro-lysergyl-azid wurden mit 0,145 g D-Serin-methylester in 0,3 cm³ Essigester nach der früher gegebenen Vorschrift¹⁾ kondensiert. Da das Reaktionsprodukt in diesem Fall wasserlöslich war, konnte es nicht ausgeschüttelt werden. Man löste es deshalb in Aceton und chromatographierte an einer Säule von 10 g Aluminiumoxyd. Die erste Fraktion bestand aus wenig gelblichem Öl (30 mg) und wurde verworfen. Das nachfolgende Eluat lieferte aus Aceton 20 mg Kristalle vom Smp. 219–222°, welche für das Harnstoffderivat charakteristisch sind, das durch Umwandlung des Azids in das Isocyanat und Kondensation des letzteren mit D-Serin-methylester entsteht. Die folgenden, mit Aceton und schliesslich mit methanolhaltigem Aceton ausgewaschenen Fraktionen, enthielten 0,26 g des gesuchten Dihydro-lysergyl-D-serin-methylesters, welcher aus Essigester 0,18 g (57% d.Th.) feine Nadeln vom Smp. 190–192° lieferte.

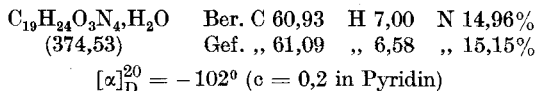
Durch Umkristallisation aus Essigester erhielt man den Dihydro-lysergyl-D-serin-methylester in feinen, zu Büscheln verwachsenen Nadeln vom unveränderten Smp. 191 bis 192°.



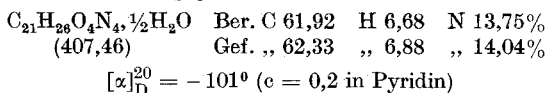
2. Dihydro-lysergyl-L-O-acetyl-serin-methylester. 0,3 g Dihydro-lysergyl-L-serin-methylester¹⁾ wurden mit 1 cm³ Acetanhydrid und 1 cm³ Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur stengelassen, die Lösung hierauf im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die getrocknete Essigesterlösung hinterliess beim Eindampfen 0,35 g Rückstand, aus welchem das Acetyl-Derivat aus Methylenchlorid/Äther in derben, rechteckigen Platten vom Smp. 160° kristallisierte.



3. Dihydro-lysergyl-L-serin-amid. Eine Lösung von 0,2 g Dihydro-lysergyl-L-serin-methylester in 2 cm³ Methanol und 3 cm³ flüssigem Ammoniak blieb 4 Tage im Bombenrohr bei Zimmertemperatur stehen, worauf der Inhalt im Vakuum zur Trockne verdampft wurde. Den Rückstand löste man in wenig Alkohol und verdünnte die Lösung mit reichlich Wasser, wobei das Dihydro-lysergyl-L-serin-amid in prächtigen, feinen Nadeln vom Smp. 220–225°, nach langsamem Sintern ab 140°, auskristallisierte. Das Amid enthält 1 Mol Kristallwasser, welches auch beim Trocknen bei 100° im Hochvakuum nicht abgegeben wird.



4. Dihydro-lysergyl-L-O-acetyl-serin-amid. 0,2 g Dihydro-lysergyl-L-serin-amid wurden in 2 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid gelöst und die Lösung bei Zimmertemperatur über Nacht stengelassen. Durch Kristallisation des Reaktionsproduktes aus stark verdünntem Alkohol wurden prächtige Prismen vom Smp. 194–195° erhalten. Das Acetyl-Derivat kristallisiert mit 0,5 Mol Kristallwasser, welches auch beim Trocknen im Hochvakuum bis zu 140° nicht abgegeben wird.



¹⁾ 18. Mitt., Helv. 33, 108 (1950).

5. Dihydro-lysergyl-L-serin-hydrazid. 4,05 g Dihydro-lysergyl-L-serin-methylester¹⁾ löste man in 40 cm³ Alkohol und versetzte die heisse Lösung mit 10 cm³ wasserfreiem Hydrazin, wobei sich das Hydrazid bald als fein verteilter Niederschlag abzuschleiden begann. Man liess 90 Min. bei 70° und hierauf über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und nutschte ab. Das Hydrazid wog nach dem Trocknen im Exsikkator über konz. Schwefelsäure 3,55 g. Der Smp. der reinsten so erhaltenen Präparate lag bei 270—272°. Dihydro-lysergyl-L-serin-hydrazid ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln und auch in Wasser schwer löslich.

6. Dihydro-lysergyl-D-serin-hydrazid. 2,8 g Dihydro-lysergyl-D-serin-methylester wurden, wie unter 5. beschrieben, in das Hydrazid übergeführt, wobei 2,38 g Prismen vom Smp. 263—265° erhalten wurden.

7. L-4-(Dihydro-lysergyl-amido)-oxazolidon-(2). Aus 0,42 g Dihydro-lysergyl-L-serin-hydrazid wurde wie in der weiter unten (s. unter 9.) angegebenen Vorschrift das Azid bereitet. Beim Erwärmen der Essigesterlösung des Azids auf dem Wasserbad konnte starke Stickstoffentwicklung beobachtet werden. Man erwärmte noch einige Min. zum Sieden und verdampfte dann im Vakuum zur Trockne. Der Rückstand lieferte aus Methanol 0,18 g derbe Prismen vom Smp. 244—246°.

Das Oxazolidon enthielt 1 Mol Kristallwasser, das auch beim Trocknen im Hochvakuum bei 100° nicht abgegeben wurde.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_4\cdot\text{H}_2\text{O} \quad \text{Ber. C 61,27} \quad \text{H 6,50} \quad \text{N 15,06\%} \\ (372,41) \quad \quad \quad \text{Gef. ,, 61,67} \quad \text{,, 6,52} \quad \text{,, 15,09\%} \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -175^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

8. D-4-(Dihydro-lysergyl-amido)-oxazolidon-(2). Dihydro-lysergyl-D-serin-azid wurde, wie unter 7. beschrieben, durch Erwärmen in das Oxazolidon übergeführt, welches aus Methanol in langen, feinen Prismen vom Smp. 233—235°, nach Sintern und Umwandlung bei 155°, erhalten wurde.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_4 \quad \text{Ber. C 64,39} \quad \text{H 6,30} \quad \text{N 15,81\%} \\ (354,4) \quad \quad \quad \text{Gef. ,, 63,84} \quad \text{,, 6,22} \quad \text{,, 15,97\%} \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -61^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

9. Dihydro-lysergyl-L-seryl-L-leucin-methylester. Eine eisgekühlte Lösung von 0,37 g Dihydro-lysergyl-L-serin-hydrazid in 10 cm³ 0,1-n. Salzsäure versetzte man mit 1 cm³ n. Natriumnitritlösung und dann tropfenweise unter energischem Rühren mit 0,1-n. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion. Die klare, schwach gelbe Lösung machte man mit kalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch und schüttelte mit Essigester und dann einmal mit Äther aus. Die über Natriumsulfat getrocknete Lösung des Azids versetzte man mit 0,23 g L-Leucin-methylester und liess 24 Std. im Eisschrank stehen. Dann wurde einmal mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit Wasser geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand von 0,45 g wurde in Chloroform aufgenommen und an einer Säule von Aluminiumoxyd chromatographiert. Die kristallisierten Fraktionen des Chromatogramms, welche den gesuchten Dihydro-lysergyl-L-seryl-L-leucin-methylester enthielten, wurden aus feuchtem Aceton oder Essigester umkristallisiert, woraus Prismen vom Smp. 183—185°, nach starkem Sintern bei 157°, erschienen.

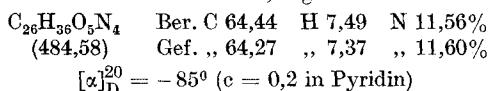
Die Kristalle des Dihydro-lysergyl-L-seryl-L-leucin-methylesters enthalten 1 Mol Kristallwasser, welches auch beim Trocknen im Hochvakuum bei 100° nicht abgegeben wird.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{N}_4\cdot\text{H}_2\text{O} \quad \text{Ber. C 62,13} \quad \text{H 7,62} \quad \text{N 11,15\%} \\ (502,60) \quad \quad \quad \text{Gef. ,, 62,28} \quad \text{,, 7,42} \quad \text{,, 11,10\%} \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -99^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

10. Dihydro-lysergyl-D-seryl-L-leucin-methylester. 0,37 g Dihydro-lysergyl-D-serin-hydrazid wurden, wie beim entsprechenden L-Serin-Derivat beschrieben, diazo-

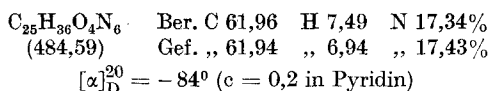
¹⁾ 18. Mitt., Helv. 33, 108 (1950).

tiert und mit L-Leucin-methylester kondensiert. Die übliche Aufarbeitung ergab 0,3 g kristallisierten Rückstand, aus welchem der Dihydro-lysergyl-D-seryl-L-leucin-methylester durch Umkristallisieren aus Aceton in kurzen, feinen Nadeln vom Smp. 249–250° gewonnen wurde. Ausbeute an reinem Produkt 0,22 g.



11. Dihydro-lysergyl-L-seryl-L-leucin-hydrazid. Eine Lösung von 0,1 g Dihydro-lysergyl-L-seryl-L-leucin-methylester in 0,5 cm³ Methanol versetzte man in der Wärme mit 0,03 cm³ Hydrazinhydrat, erwärmte noch einige Min. zum Sieden und liess dann bei Zimmertemperatur stehen, wobei das Hydrazid sich nach einer Stunde gallertig abzuscheiden begann. Beim Verdünnen mit mehr Methanol und Erwärmen auf dem Wasserbad trat plötzlich Kristallisation in feinen Nadeln vom Smp. 250–252° ein.

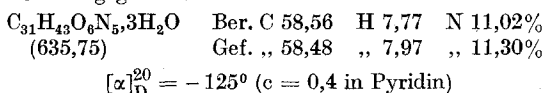
Für die Analyse wurde das Hydrazid aus Methanol umkristallisiert, wodurch sich der Smp. auf 259–262° erhöhte.



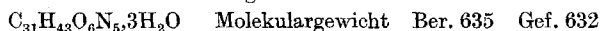
12. Dihydro-lysergyl-D-seryl-L-leucin-hydrazid. 0,42 g Dihydro-lysergyl-D-seryl-L-leucin-methylester wurden bei Zimmertemperatur mit 0,3 cm³ wasserfreiem Hydrazin übergossen, wobei nach ein bis zwei Min. klare Lösung eintrat. Man liess ½ Std. bei Raumtemperatur stehen und verdünnte dann unter Kühlung mit 2 cm³ Wasser, wobei schon nach Zugabe der ersten Tropfen reichliche Kristallisation eintrat. Das Hydrazid (0,40 g) schmolz bei 276–278°; spezifische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -88^{\circ}$ (c = 0,2 in Pyridin).

13. Dihydro-lysergyl-L-seryl-L-leucyl-L-prolin-methylester. 1,9 g Dihydro-lysergyl-L-seryl-L-leucin-hydrazid wurden, wie unter 9. beschrieben, in das Azid übergeführt und dieses in Essigesterlösung bei 0° mit 2,6 g L-Prolin-methylester kondensiert. Die Reaktionslösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und direkt über eine Säule von Aluminiumoxyd filtriert, wobei mit Essigester insgesamt 1,9 g Dihydro-lysergyl-tripeptid-methylester eluiert wurden. Die Verbindung kristallisierte aus verdünntem Alkohol in feinen Prismen vom Smp. 130–131°.

Das Kristallinat enthielt 3 Mol Kristallwasser, welches auch beim Trocknen im Hochvakuum bei 100° nicht abgegeben wurde.

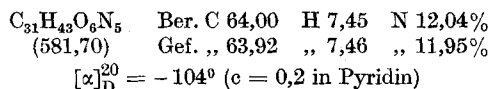


Kolorimetrische Molekulargewichtsbestimmung: Die Farbintensität bei der Farb-reaktion nach *Van Urk-Smith* mit p-Dimethylaminobenzaldehyd in schwefelsaurer Lösung unter Belichtung mit UV.-Licht wurde kolorimetrisch mit einer Standard-Farbkurve von Dihydroergotamin-methansulfonat verglichen.



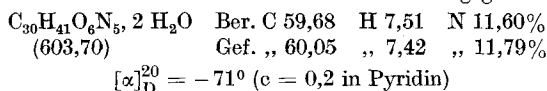
14. Dihydro-lysergyl-D-seryl-L-leucyl-L-prolin-methylester. 0,48 g Dihydro-lysergyl-D-seryl-L-leucin-hydrazid wurden wie üblich in das Azid verwandelt und dieses mit 0,28 g L-Prolin-methylester bei 0° in Essigesterlösung kondensiert. Das Reaktionsprodukt wurde an einer Säule von 16 g Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei mit Essigester insgesamt 0,49 g Dihydro-lysergyl-tripeptid-methylester eluiert wurden.

Da alle Kristallisationsversuche erfolglos blieben, wurde für die Analyse ein amorphes Präparat verwendet.

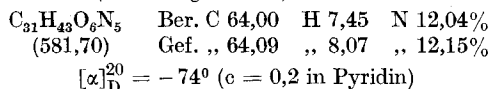


15. Dihydro-lysergyl-L-seryl-L-leucyl-D-prolin. Die Kondensation wie unter 13. beschrieben von 0,4 g Dihydro-lysergyl-L-seryl-L-leucin-azid mit 0,3 g D-Prolin-methylester ergab 0,42 g Reaktionsprodukt, das an einer Säule von 14 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Durch Elution mit Essigester wurden 0,38 g Dihydro-lysergyl-tripeptid-methylester ($[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$, $c = 0,2$ in Pyridin) erhalten, der auch in diesem Fall nicht kristallisiert werden konnte. Dagegen lieferte hier die Verseifung mit Natronlauge das Dihydro-lysergyl-tripeptid in kristalliner Form.

Verseifung: Eine Lösung von 0,2 g Dihydro-lysergyl-tripeptid-methylester in 1 cm³ Methanol versetzte man mit 1 cm³ n. Natronlauge, liess 15 Min. bei Raumtemperatur stehen und neutralisierte dann die Natronlauge mit der berechneten Menge n. Schwefelsäure, wobei das Dihydro-lysergyl-tripeptid gallertig ausfiel. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus heissem Alkohol umkristallisiert, wobei prächtige Nadeln erhalten wurden, die sich beim Stehen der Lösung in sechseckige Platten vom Smp. 228—230° umwandelten. Das Dihydro-lysergyl-L-seryl-L-leucyl-D-prolin kristallisierte mit 2 Mol Kristallwasser, welche auch beim Trocknen im Hochvakuum bei 100° nicht abgegeben wurden.



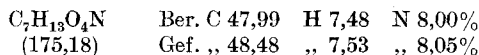
16. Dihydro-lysergyl-D-seryl-L-leucyl-D-prolin-methylester. Die Diazotierung und Kondensation von 0,97 g Dihydro-lysergyl-D-seryl-L-leucin-hydrazid mit 0,45 g D-Prolin-methylester in Essigesterlösung bei 0° ergab 1,1 g Rückstand, welcher in Essigester gelöst und durch eine Säule von 32 g Aluminiumoxyd filtriert wurde. Das Filtrat enthielt 1,02 g kristallisierten Dihydro-lysergyl-tripeptid-methylester, der für die Analyse noch zweimal aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert wurde. Feine, verfilzte Nadeln vom Smp. 141—146° (Sinterung ab 136°).



C. Dihydro-lysergyl-dimethylserin-peptide.

1. DL-Formyl-O-methyl-dimethylserin. 50 g DL-O-Methyl-dimethylserin¹⁾ löste man in 250 cm³ wasserfreier Ameisensäure, versetzte unter Eiskühlung mit 50 cm³ Acetanhydrid, liess $\frac{1}{2}$ Std. im Eiswasser und 3 Std. bei Raumtemperatur stehen, verdünnte die Lösung mit 50 cm³ Wasser, liess weitere 3 Std. bei Zimmertemperatur stehen, verdampfte im Vakuum zur Trockne und kristallisierte den Rückstand aus 100 cm³ Wasser, woraus 50 g Kristallinat vom Smp. 170—171° erhalten wurden. Durch Konzentration der Mutterlaugen konnten weitere 2 g etwas weniger reiner Substanz gewonnen werden, so dass die Ausbeute 87% d.Th. betrug.

Für die Analyse wurde ein Präparat zweimal aus Wasser umkristallisiert, wodurch sich der Smp. auf 175° erhöhte.



2. Brucinsalz von L-Formyl-O-methyl-dimethylserin. 1,75 g DL-Formyl-O-methyl-dimethylserin und 4,0 g im Hochvakuum getrocknetes Brucin löste man zusammen in 60 cm³ Alkohol. Durch Reiben mit dem Glasstab konnte aus der alkoholischen Lösung das L-formyl-O-methyl-dimethylserin-saure Brucin zur Kristallisation gebracht werden (2,92 g). Einmaliges Umkristallisieren aus der zehnfachen Menge Alkohol lieferte 2,66 g (93% d.Th.) reines Salz vom Smp. 150—151°.

3. Brucinsalz von D-Formyl-O-methyl-dimethylserin. Die Mutterlaugen des unter 2. beschriebenen L-formyl-O-methyl-dimethylserin-sauren Brucins dampfte man

¹⁾ W. Schrauth & H. Geller, B. 55, 2783 (1922).

im Vakuum zur Trockne ein und kristallisierte den Rückstand aus der zehnfachen Menge Isopropylalkohol. Man erhielt so 2,52 g (88% d. Th.) reines D-Brucinsalz vom Smp. 194—196°.

Die Trennung des DL-formyl-O-methyl-dimethylserin-sauren Brucins konnte mit ähnlich guten Resultaten auch in der umgekehrten Reihenfolge durchgeführt werden, indem zuerst aus isopropylalkoholischer Lösung die D-Verbindung abgeschieden, und hierauf aus der zur Trockne gebrachten Mutterlauge das L-Brucinsalz aus Alkohol kristallisiert wurde.

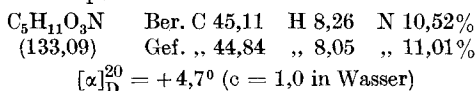
4. L-Formyl-O-methyl-dimethylserin. 4,9 g des unter 2. beschriebenen L-formyl-O-methyl-dimethylserin-sauren Brucins wurden in Chloroform gelöst und die Lösung mit 12 cm³ n. Natronlauge und etwas Wasser geschüttelt. Der gesammelte wässrige Auszug wurde mit der berechneten Menge n. Salzsäure versetzt und bis zur beginnenden Kristallisation eingengt, worauf beim Abkühlen 1,08 g L-Formyl-O-methyl-dimethylserin vom Smp. 163° erhalten wurden.

Zweimaliges Umkristallisieren lieferte 0,82 g viereckige Blättchen vom Smp. 163 bis 165° und der spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = -5^{\circ}$ (c = 1,0 in Wasser).

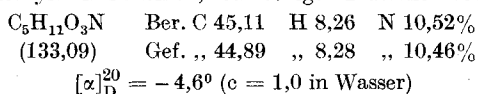
5. D-Formyl-O-methyl-dimethylserin. Aus 4,2 g D-formyl-O-methyl-dimethylserin-saurem Brucin wurde, wie unter 4. beschrieben, die Säure in Freiheit gesetzt und zweimal aus Wasser umkristallisiert, wobei viereckige Blättchen vom Smp. 164—165° und der spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = +5^{\circ}$ (c = 1,0 in Wasser) erhalten wurden.

6. L-Dimethylserin. 0,71 g L-Formyl-O-methyl-dimethylserin kochte man mit 4 cm³ 40-proz. Bromwasserstoffsäure 2 Std. am Rückfluss, verdampfte die Lösung im Vakuum zur Trockne, löste den Rückstand in absolutem Alkohol und neutralisierte vorsichtig mit Ammoniak, worauf L-Dimethylserin in feinen, sechseckigen Blättchen vom Smp. 205° auskristallisierte.

Für die Analyse wurde ein Präparat noch zweimal aus Wasser/Alkohol umkristallisiert, ohne dass sich sein Smp. veränderte.



7. D-Dimethylserin. 0,4 g D-Formyl-O-methyl-dimethylserin wurden, wie unter 6. beschrieben, mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure behandelt und aufgearbeitet. Man erhielt 0,23 g D-Dimethylserin in feinen, sechseckigen Blättchen vom Smp. 205°.



8. Dihydro-lysergyl-L-dimethylserin-methylester. Die Kondensation von Dihydro-lysergsäure-azid mit Dimethylserin-methylester verlief sehr langsam, so dass die Ansätze zur Erzielung guter Ausbeuten in möglichst konzentrierter Lösung 1—2 Tage bei Zimmertemperatur stehen bleiben mussten. Bei zu kurzer Reaktionsdauer oder Arbeiten in verdünnten Lösungen wurden meist grosse Mengen des Harnstoffderivates erhalten, das durch Umwandlung des Dihydro-lysergsäure-azids in das Isocyanat und Vernüpfung des letzteren mit Dimethylserin-methylester entstand.

2,02 g fein pulverisiertes Dihydro-lysergsäure-azid und 1,16 g L-Dimethylserin-methylester wurden in je 3 cm³ Essigester und Isopropanol geschüttelt. Nach 15 Std. hatte sich alles Azid gelöst, und man liess noch weitere 12 Std. bei Raumtemperatur stehen. Hierauf versetzte man mit 1 cm³ Pyridin, verdünnte mit Chloroform und schüttelte mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Nach dem Verdampfen des Chloroforms verblieb ein Rückstand von 2,6 g, der an einer Säule von 140 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Durch Elution mit Chloroform und methanolhaltigem Chloroform erhielt man insgesamt 2,4 g Substanz, welche aus Benzol, das wenig Aceton enthielt, kristallisierte (2,28 g).

Für die Analyse wurde eine Probe der Substanz noch zweimal umkristallisiert, indem man sie in Aceton löste, klar filtrierte, das Filtrat auf dem Wasserbad einengte und Benzol zutropfte, bis fast alles Aceton verdrängt war. Man erhielt so den Dihydro-lysergyl-L-dimethylserin-methylester in feinen Nadeln vom Smp. 178—182°.

$C_{22}H_{29}O_4N_3$	Ber. C 66,14	H 7,32	N 10,52%
(399,48)	Gef. ,, 66,11	„ 7,71	„ 10,62%

$$[\alpha]_D^{20} = -114^{\circ} \text{ (c = 0,2 in Pyridin)}$$

9. Dihydro-lysergyl-D-dimethylserin-methylester. 2,5 g Dihydro-lysergylsäure-azid kondensierte man, wie unter 8. beschrieben, mit 1,66 g D-Dimethylserin-methylester. Das Kondensationsprodukt (3,25 g) wurde wieder chromatographisch gereinigt, wobei das immer in kleiner Menge entstehende Harnstoffderivat in den ersten Fraktionen des Chromatogramms abgetrennt werden konnte.

Der Dihydro-lysergyl-D-dimethylserin-methylester ist schwerer löslich als die entsprechende L-Verbindung und wurde für die Analyse aus Aceton/Benzol 1:4 umkristallisiert, woraus sich Prismen vom Smp. 213—216° abschieden.

$C_{22}H_{29}O_4N_3$	Ber. C 66,14	H 7,32	N 10,52%
(399,48)	Gef. ,, 66,08	„ 7,53	„ 10,69%

$$[\alpha]_D^{20} = -105^{\circ} \text{ (c = 0,2 in Pyridin)}$$

10. Dihydro-lysergyl-L-dimethylserin-amid. 0,2 g Dihydro-lysergyl-L-dimethylserin-methylester wurden, wie unter B 3. beschrieben, in das Amid übergeführt, welches aus stark verdünntem Methanol in haarfeinen, verfilzten Nadeln vom Smp. 151 bis 154° kristallisierte.

$C_{21}H_{28}O_3N_4$	Ber. C 65,60	H 7,34	N 14,57%
(384,46)	Gef. ,, 65,43	„ 8,09	„ 14,86%

$$[\alpha]_D^{20} = -113^{\circ} \text{ (c = 0,3 in Pyridin)}$$

11. Dihydro-lysergyl-D-dimethylserin-amid. Aus 0,2 g Dihydro-lysergyl-D-dimethylserin-methylester wurden, wie für das L-Isomere beschrieben, das Amid dargestellt und dieses aus Methanol umkristallisiert, woraus Prismen vom Smp. 230—233° erhalten wurden.

$C_{21}H_{28}O_3N_4$	Ber. C 65,60	H 7,34	N 14,57%
(384,46)	Gef. ,, 65,43	„ 8,03	„ 14,91%

$$[\alpha]_D^{20} = -92^{\circ} \text{ (c = 0,2 in Pyridin)}$$

12. Dihydro-lysergyl-L-dimethylserin-hydrazid. 0,4 g Dihydro-lysergyl-L-dimethylserin-methylester wurden mit 1,5 cm³ wasserfreiem Hydrazin übergossen, worauf alsbald klare Lösung eintrat. Nach 15 Min. verdampfte man die Lösung im Vakuum bei einer Badtemperatur von 40° zu einem dicken Sirup, welcher zuerst bei Raumtemperatur und zuletzt im Hochvakuum bei 100° getrocknet wurde. Der amorphe Rückstand kristallisierte aus Methanol in Nadeln vom Smp. 237—240°.

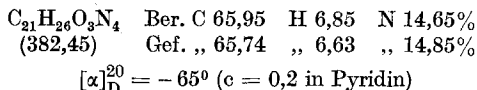
13. Dihydro-lysergyl-D-dimethylserin-hydrazid. 0,4 g Dihydro-lysergyl-D-dimethylserin-methylester wurden, wie unter 12. beschrieben, in das Hydrazid umgewandelt, welches aus stark verdünntem Alkohol in Prismen vom Smp. 249—252° kristallisierte.

14. L-4-(Dihydro-lysergyl-amido)-5-dimethyl-oxazolidon-(2). 0,3 g Dihydro-lysergyl-L-dimethylserin-hydrazid führte man, wie unter B 9. beschrieben, in das Azid über, welches nach der unter B 7. angegebenen Vorschrift in das Oxazolidon verwandelt wurde. Die Verbindung bildet aus Methanol feine Nadeln vom Smp. 280°.

$C_{21}H_{26}O_3N_4$	Ber. C 65,95	H 6,85	N 14,65%
(382,45)	Gef. ,, 65,82	„ 6,91	„ 14,68%

$$[\alpha]_D^{20} = -172^{\circ} \text{ (c = 0,2 in Pyridin)}$$

15. D-4-(Dihydro-lysergyl-amido)-5-dimethyl-oxazolidon-(2). Dihydro-lysergyl-D-dimethylserin-azid, wurde wie unter B 7. beschrieben, in das Oxazolidon übergeführt, welches aus Aceton in unregelmässigen Polyedern vom Smp. 268—270° kristallisierte.

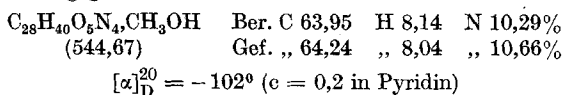


Das beschriebene Oxazolidon entstand auch regelmässig als Nebenprodukt bei der Kondensation von Dihydro-lysergyl-D-dimethylserin-azid mit Aminosäureestern (s. unter 17.) unter milden Bedingungen.

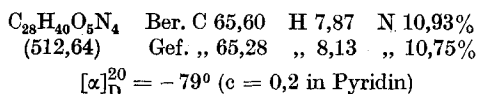
Durch Chromatographie der Mutterlauge des Oxazolidons konnte eine kleine Menge des unter D 1. beschriebenen Azlactons isoliert werden. Es wird bei der thermischen Zersetzung des Azids offenbar als Nebenprodukt gebildet.

16. Dihydro-lysergyl-L-dimethylseryl-L-leucin-methylester. 0,4 g Dihydro-lysergyl-L-dimethylserin-hydrazid wurden, wie unter B 7. beschrieben, in das Azid umgewandelt und mit 0,2 g L-Leucin-methylester kondensiert. Das Reaktionsprodukt wurde an einer Säule von 20 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten mit Chloroform eluierten Fraktionen enthielten 0,17 g des gesuchten Dihydro-lysergyl-D-dimethylseryl-L-leucin-methylesters, der nach zweimaligem Umkristallisieren aus verdünntem Methanol sehr feine Nadeln vom Smp. 193—195° (für die im Hochvakuum getrocknete Substanz) bildete.

Die Verbindung kristallisierte mit 1 Mol Methanol, das auch beim Trocknen im Hochvakuum nicht abgegeben wurde.



17. Dihydro-lysergyl-D-dimethylseryl-L-leucin-methylester. Aus 0,4 g Dihydro-lysergyl-D-dimethylserin-hydrazid wurde wie üblich (vgl. unter B 9.) das Azid bereitet, welches mit 0,19 g L-Leucin-methylester in Essigesterlösung kondensiert wurde. Durch Chromatographie an einer Säule von 25 g Aluminiumoxyd konnte das Reaktionsprodukt in zwei Fraktionen getrennt werden. Die ersten mit Chloroform eluierten Fraktionen enthielten 0,2 g des gesuchten Kondensationsproduktes, das aus Aceton in haarfeinen Nadeln vom Smp. 202—204° kristallisierte.



Die folgenden, durch Elution mit methanolhaltigem Chloroform gewonnenen Anteile lieferten aus Aceton 0,1 g Polyeder vom Smp. 268—270°, welche in allen Eigenschaften mit dem unter 15. beschriebenen D-4-(Dihydro-lysergyl-amido)-5-dimethyl-oxazolidon-(2) übereinstimmten und mit diesem in der Mischprobe keine Depression des Smp. ergaben.

18. Dihydro-lysergyl-D-dimethylseryl-L-leucyl-D-prolin-methylester. Aus 0,54 g Dihydro-lysergyl-D-dimethylseryl-L-leucin-methylester wurde, wie unter 12. beschrieben, das entsprechende Hydrazid bereitet, welches nach dem Trocknen im Hochvakuum direkt wie üblich (vgl. unter B 7.) in das Azid übergeführt und mit 0,22 g D-Prolin-methylester kondensiert wurde. Das Reaktionsprodukt (0,56 g) wurde an einer Säule von 28 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Durch Elution mit Chloroform und Chloroform, welches 1/4% Methanol enthielt, konnten drei amorphe Fraktionen von 0,25, 0,04 und 0,16 g aufgefangen werden, die in ihren Eigenschaften übereinstimmten und alle die gleiche spezifische Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -61^{\circ}$ (c = 0,2 in Pyridin) aufwiesen.

Leider konnte der Dihydro-lysergyl-tripeptid-methylester bisher nicht kristallisiert erhalten werden.

D. Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-peptide.

1. Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-azlacton. Eine Lösung von 2,6 g Dihydro-lysergyl-DL-dimethylserin-methylester in 10 cm³ Methanol versetzte man portionenweise mit 15 cm³ n. Natronlauge, liess 20 Min. bei Zimmertemperatur stehen, neutralisierte die Natronlauge mit der berechneten Menge n. Salzsäure, und verdampfte, ohne vom ausgefallenen Dihydro-lysergyl-dimethylserin abzufiltrieren, im Vakuum zur Trockne. Den Rückstand versetzte man nach dem Trocknen im Hochvakuum mit 40 cm³ Acetanhydrid und 2 g wasserfreiem Natriumacetat, schüttelte über Nacht auf der Maschine bei Raumtemperatur, wobei mit Ausnahme von wenig Salz alles klar in Lösung ging. Die Lösung verdampfte man im Vakuum zur Trockne, löste den Rückstand in Chloroform und schüttelte mehrmals mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die über Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung hinterliess beim Eindampfen einen kristallisierten Rückstand, der aus Aceton umkristallisiert wurde (1,8 g).

Für die Analyse wurde das Azlacton noch zweimal aus Aceton umkristallisiert, woraus zu Rosetten verwachsene rhombische Blättchen vom Smp. 240—241° erhalten wurden.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3 \quad \text{Ber. C } 72,18 \quad \text{H } 6,64 \quad \text{N } 12,03\% \\ (349,41) \quad \text{Gef. } , 72,14 \quad , 6,66 \quad , 12,06\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -107^{\circ} \quad (c = 0,3 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

2. Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-methylester. 0,2 g Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-azlacton in 5 cm³ Methanol erhitzte man über Nacht im Bombenrohr auf 100°. Der gebildete Methylester kristallisierte aus Methanol in ziemlich schwer löslichen, haarfeinen Nadeln vom Smp. 245—246°.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_3 \quad \text{Ber. C } 69,26 \quad \text{H } 7,14 \quad \text{N } 11,02\% \\ (381,46) \quad \text{Gef. } , 69,28 \quad , 7,67 \quad , 11,08\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -130^{\circ} \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

3. Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-amid. 0,1 g Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-azlacton wurden, wie unter B 3. beschrieben, in das Amid übergeführt, welches aus Methanol in kleinen kurzen Prismen vom Smp. 240—241°, nach Sinterung ab 195°, erschien.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_4 \quad \text{Ber. C } 68,83 \quad \text{H } 7,15 \quad \text{N } 15,29\% \\ (366,45) \quad \text{Gef. } , 69,08 \quad , 7,55 \quad , 15,19\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -126^{\circ} \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

4. Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-methylamid. Eine Lösung von 0,2 g Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-azlacton in 2 cm³ Methanol und 3 cm³ Methylamin wurde 20 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt, im Vakuum zur Trockne verdampft und das Methylamid aus Methanol umkristallisiert, wobei schön ausgebildete Prismen vom Smp. 272—274° gebildet wurden.

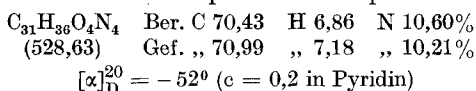
$$\begin{array}{l} \text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_4 \quad \text{Ber. C } 69,45 \quad \text{H } 7,42 \quad \text{N } 14,73\% \\ (380,48) \quad \text{Gef. } , 69,75 \quad , 7,93 \quad , 14,47\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -125^{\circ} \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

5. Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-diäthylamid. 0,2 g Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-azlacton in 5 cm³ Diäthylamin wurden 2 Std. am Rückfluss gekocht und hierauf 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Diäthylamid erschien aus Alkohol/Essigester in zu Drusen verwachsenen Blättchen vom Smp. 232—234°.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_4 \quad (422,55) \quad \text{Ber. N } 13,28\% \quad \text{Gef. N } 13,16\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -109^{\circ} \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

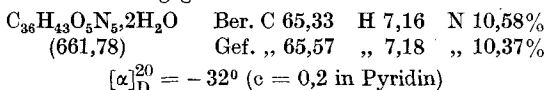
6. Dihydro-lysergyl-dehydro-valyl-L-phenylalanin-methylester. Eine Lösung von 0,35 g Dihydro-lysergyl-dehydro-valin-azlacton und 0,35 g L-Phenylalanin-methylester in einem Gemisch von 3 cm³ Essigester und 5 cm³ Dioxan wurde 20 Std. bei 50° aufbewahrt. Nach dem Verdampfen der Lösung wurde der Rückstand (0,7 g) an einer

Säule von 20 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten mit Chloroform eluierten Fraktionen lieferten 0,24 g ölige Substanz, welche verworfen wurde. Die folgenden, mit Chloroform + ½% Methanol ausgewaschenen Fraktionen enthielten 0,28 g rohes Peptid, welches aus Essigester in Prismen oder Spiessen vom Smp. 237—239° erschien.



7. Dihydro-lysergyl-dehydro-valyl-L-phenylalanyl-D-prolin-methylester. 0,36 g Dihydro-lysergyl-dehydro-valyl-L-phenylalanin-hydrazid, welches aus dem entsprechenden Ester in der üblichen Weise durch Auflösen in wasserfreiem Hydrazin und Verdünnen mit Wasser dargestellt worden war, wurden nach der unter B 9. gegebenen Vorschrift in das Azid übergeführt und mit 0,23 g D-Prolin-methylester kondensiert. Das Reaktionsprodukt (0,25 g) wurde an einer Säule von 13 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Durch Elution mit Chloroform wurden aus der Säule 0,08 g Substanz gewonnen, welche aus Aceton/Wasser den gesuchten Dihydro-lysergyl-tripeptid-methylester in feinen Prismen vom Smp. 141—143° lieferten.

Die Verbindung kristallisierte mit 2 Mol Kristallwasser, welche auch beim Trocknen im Hochvakuum bei 80° nicht abgegeben wurde.



Zusammenfassung.

Es wird die Synthese von Dihydro-lysergyl-peptiden, welche D- oder L-Serin, bzw. D- oder L-Dimethylserin, L-Leucin und D- oder L-Prolin enthalten, beschrieben. In Modellversuchen wurden die entsprechenden p-Tosyl-peptide hergestellt.

Durch Behandlung des Dihydro-lysergyl-dimethylserins mit Acetanhydrid erhielt man ferner das Azlacton des Dihydro-lysergyl-dehydrovalins, das seinerseits mit Alkoholen, Aminen und Aminosäureestern umgesetzt wurde.

Aus den Dihydro-lysergyl-serin-, bzw. -dimethylserin-aziden bildeten sich leicht die entsprechenden Oxazolidone.

Zur Gewinnung der optisch aktiven Bausteine für diese Synthesen wurden DL-p-Tosyl-serin und DL-Formyl-O-methyl-dimethylserin in die Antipoden zerlegt. Durch Hydrolyse der beiden optisch aktiven Dimethylserin-Derivate wurden D- und L-Dimethylserin erstmals dargestellt.

Einige der dargestellten Verbindungen besitzen interessante pharmakologische Eigenschaften.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium „Sandoz“, Basel.