267. Eine stereospezifische, licht- und säurekatalysierte Allylumlagerung; Synthese von Paliclavin

80. Mitteilung über Mutterkornalkaloide [1]

von **Theo Fehr** und **Paul Albert Stadler**

Sandoz AG., Pharma Departement, Chemische Forschung, Basel

Herrn Dr. *A. Hofmann* zum 70. Geburstag gewidmet

(8. X. 75)

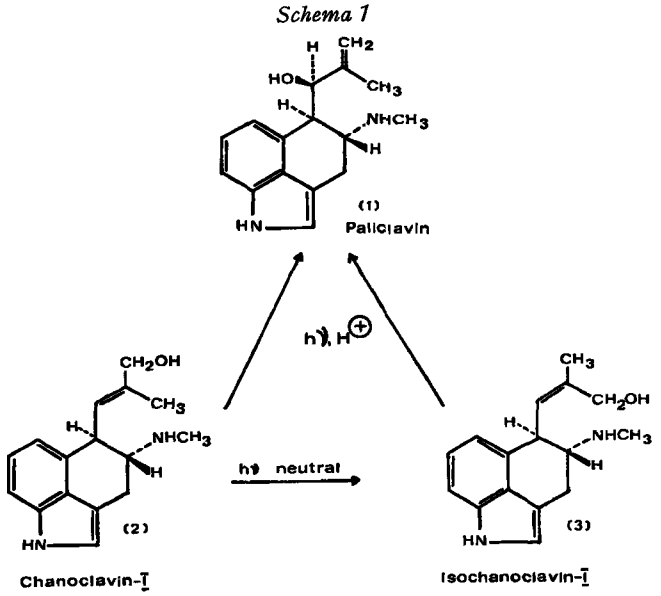
A Stereospecific, Light- and Acid Catalyzed Allylic Rearrangement; Syntsesis of Paliclavine. *Summary.* The synthesis of paliclavine, a recently isolated metabolite of a strain of *Claviceps paspali* STEVENS et HALL, was achieved by an acid- and photo-sensitized stereoselective allylic rearrangement of chanoclavine-I and isochanoclavine-I. In a second approach N-methyl-chanoclavine-I was converted to N-methyl-paliclavine by the same method, subsequent N-demethylation led to paliclavine. The chemical prerequisites and the mechanism of the reaction are discussed.

Kürzlich ist die Isolierung und Strukturaufklärung von Paliclavin (**1**), einem neuen Metaboliten von *Claviceps paspali* STEVENS ET HALL, beschrieben worden [2]. Dieses Mutterkornalkaloid stellt formal ein Allylumlagerungsprodukt der schon länger bekannten [3] tricyclischen Clavin-Alkaloide Chanoclavin-I (**2**) und Isochanoclavin-I (**3**) dar und könnte, rein hypothetisch, in der Biosynthese vom Tryptophan zu den tetracyclischen Clavin-Alkaloiden als Zwischenprodukt auftreten.

Es waren deshalb, abgesehen von einem endgültigen Strukturbeweis für das Paliclavin, vor allem Aspekte der Biogenese der Clavin-Alkaloide, die uns bewogen, eine Synthese dieses neuen Alkaloids (**1**) zu bearbeiten.

Da es sich beim Paliclavin (**1**) um ein Allyl-Isomeres von Chanoclavin-I (**2**) und von Isochanoclavin-I (**3**) handelt, erschien das Problem einer Paliclavin-Synthese

Schema 1



durch eine Allylumlagerung entweder an **2** oder an **3** lösbar. Bei solchen Allylumlagerungen entstehen leider oft alle möglichen Isomeren in nicht voraussehbaren Mengenverhältnissen, so dass *a priori* mit einer niedrigen Ausbeute an Paliclavin gerechnet werden musste. Für die Umlagerungsversuche waren deshalb grössere Mengen von **2** und **3** nötig, die nicht aus natürlichen Quellen zur Verfügung standen und daher ausgehend von dem aus Lysergsäure partialsynthetisch [4] zugänglichen Elymoclavin in bekannter Weise [5] [6] hergestellt wurden.

In der Folge wurde versucht, Allylumlagerungen bei Chanoclavin-I (**2**) (und N-Methyl-chanoclavin-I (**4**)) unter den verschiedensten sauren Reaktionsbedingungen zu erzielen. Das Resultat war immer gleich negativ: Paliclavin (**1**) (bzw. N-Methyl-paliclavin (**5**)) wurde nicht einmal in Spuren gebildet; neben nicht identifizierbaren, zum Teil mit dem *Van-Urk*-Reagens bereits negativ reagierenden Zersetzungsprodukten war nur Ausgangsmaterial nachweisbar. Auch bei Isochanoclavin-I (**3**) ergaben sich keine positiven Resultate.

Der Reaktionsverlauf änderte sich jedoch dramatisch, als Chanoclavin-I (**2**) in wässerig/schwefelsaurer Dioxanlösung mit einer Quecksilberdampf-Lampe belichtet wurde. Im Reaktionsgemisch waren nun neben drei, nur in sehr kleinen Mengen auftretenden unpolaren Nebenprodukten, die nicht näher untersucht wurden, zwei Hauptkomponenten vorhanden. Die eine (ca. 30%) wurde als Ausgangsmaterial (**2**) identifiziert. Die zweite, etwas polarere Verbindung (ca. 25%) erwies sich in jeder Hinsicht als identisch mit dem natürlichen Alkaloid Paliclavin (**1**). Entgegen den Erwartungen wurden keine Isomeren des Paliclavins, wie etwa die epimere Form, gebildet. Die licht- und gleichzeitig säurekatalysierte Allylumlagerung von Chanoclavin-I (**2**) zu Paliclavin (**1**) war also völlig stereospezifisch verlaufen.

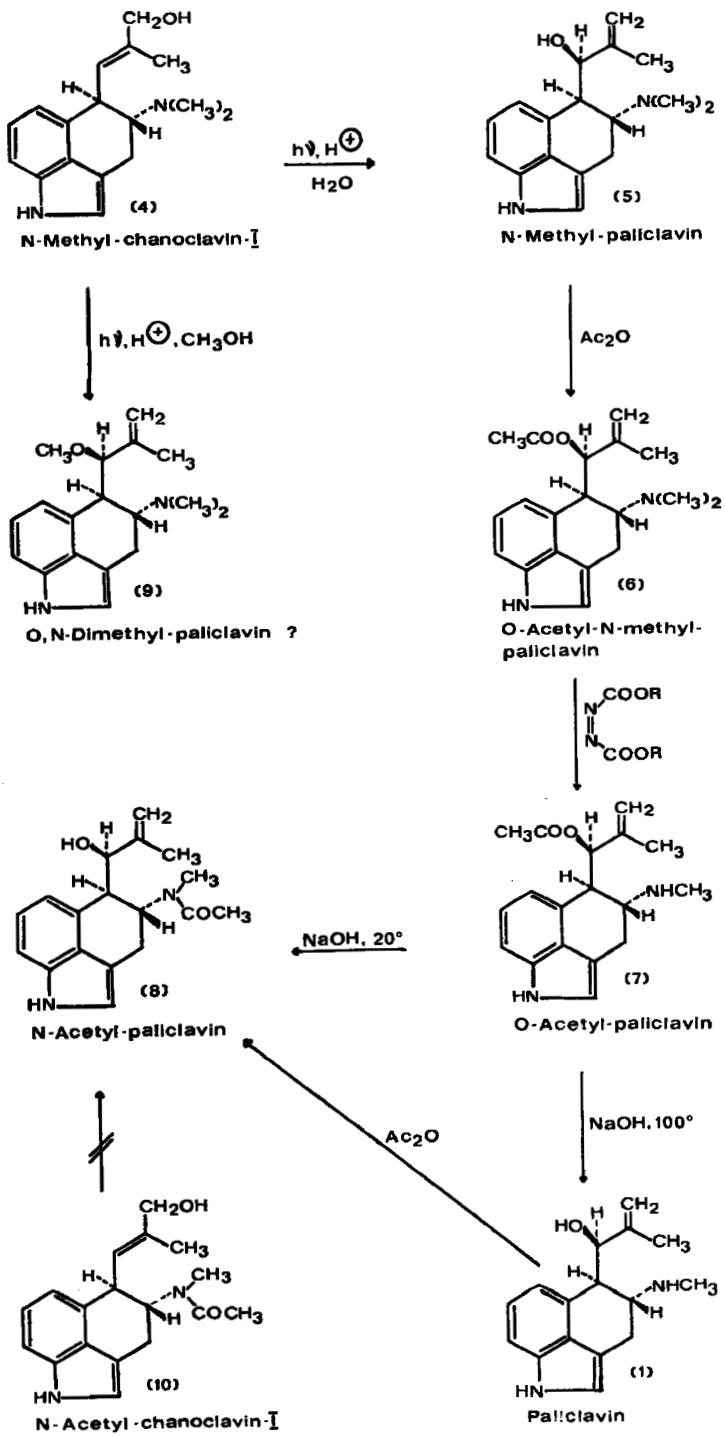
Mit diesem Ergebnis war das Problem der Synthese von Paliclavin (**1**) gelöst. In der Folge wurde nun noch versucht, mehr über diese lichtkatalysierte Allylumlagerung zu erfahren.

Zuerst wurde Isochanoclavin-I (**3**), dessen Herstellung aus Chanoclavin-I (**2**) durch lichtkatalysierte Isomerisierung der Doppelbindung *in neutralem Milieu* bekannt ist [6], ebenfalls unter sauren Bedingungen (*vide supra*) belichtet. Die chromatographische Auftrennung des Reaktionsgemisches war völlig analog derjenigen des Gemisches aus **2**. Zuerst wurde wieder ein Gemisch von drei unbekannten, apolaren Nebenprodukten (20%) eluiert, dann folgten 10% Ausgangsmaterial (**3**) und zuletzt 40% Paliclavin (**1**). Auch hier wurden keine weiteren Isomeren beobachtet, die Reaktion war stereospezifisch verlaufen. Es sei bemerkt, dass bei diesen licht- und säurekatalysierten Allylumlagerungen die Ausbeuten an Paliclavin (**1**) nicht optimal sind. Sie erreichen vor dem völligen Verschwinden des Ausgangsmaterials ein Maximum, da Paliclavin unter den Reaktionsbedingungen nicht absolut stabil ist.

Die Frage nach der Reversibilität der Reaktion muss im wesentlichen negativ beantwortet werden. Bei der Bestrahlung von **1** unter schwefelsauren Bedingungen wurden dünnschichtchromatographisch neben den drei unbekannten unpolaren Verbindungen und wenig Paliclavin nur sehr kleine Mengen an Chanoclavin-I (**2**) und Isochanoclavin-I (**3**) beobachtet.

Um festzustellen, ob die bemerkenswerte Stereospezifität der Reaktion auf eine Beteiligung der Methylaminogruppe in **2** und **3** zurückzuführen sei, wurde die Reaktion wie folgt variiert:

Schema 2


CH2OH
CH3
H
N(CH3)2
H
HN
(4)
N-Methyl-chanoclavin-I
hν, H⊕
H2O
HO
H
CH2
CH3
H
N(CH3)2
H
HN
(5)
N-Methyl-paliclavin
hν, H⊕, CH3OH
Ac2O
CH3O
CH3COO
(9)
O, N-Dimethyl-paliclavin ?
(6)
O-Acetyl-N-methyl-paliclavin
COOR
N
N
COOR
CH3
N
COCH3
NaOH, 20°
NHCH3
(8)
N-Acetyl-paliclavin
(7)
O-Acetyl-paliclavin
Ac2O
NaOH, 100°
(10)
N-Acetyl-chanoclavin-I
(1)
Paliclavin

Bei der Belichtung des aus Elymoclavin leicht zugänglichen [5] N-Methyl-chanoclavin-I (**4**) in wässerig/saurer Lösung fiel in einer wiederum stereospezifischen Reaktion eine neue Verbindung an, der aufgrund ihrer Daten zunächst Formel **5** zugewiesen wurde.

Gewissheit über Struktur und Konfiguration der neuen Verbindung musste die Verknüpfung mit Paliclavin (**1**) ergeben. Versuche zur direkten N-Desmethylierung von **5** verliefen nicht ohne Überraschungen; so lieferte z.B. der Umsatz mit Bromcyan nach *von Braun* [7] nur Zersetzungsprodukte. Die freie Hydroxylgruppe von **5** wurde daher durch Acetylierung geschützt und die Acetoxy-Verbindung **6** dem Abbau mit Azodicarbonsäure-diäthylester unterworfen (vgl. [6]). Dabei entstand ein Produkt (**7**), das gemäss NMR.-Spektrum nur noch *eine* N-Methylgruppe enthielt und bei der energischen alkalischen Verseifung in Paliclavin überging. (Unter milden alkalischen Reaktionsbedingungen wurde bei **7** nur eine Acylwanderung zum bekannten [2] N-Acetyl-paliclavin (**8**) beobachtet). Durch diese Transformationen war bewiesen, dass die licht- und säurekatalysierte Allylumlagerung auch beim N-Methyl-chanoclavin-I (**4**) sterisch analog verlaufen war. Gleichzeitig ergab sich ein zweiter Syntheseweg zum Paliclavin (**1**).

Der Vollständigkeit halber und um eventuelle Anhaltspunkte zum Mechanismus der Reaktion zu erhalten, wurde N-Methyl-chanoclavin-I (**4**) auch in methanolischer Lösung unter sauren Bedingungen belichtet. Die Reaktion verlief wiederum stereospezifisch. Es bildete sich praktisch nur *ein* neues Produkt, bei dem es sich den analytischen und spektralen Daten gemäss um N,O-Dimethyl-paliclavin (**9**) handelte.

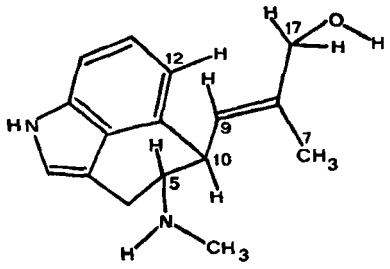
Um die Reaktion auch an einer *nichtbasischen* Verbindung zu studieren, wurde N-Acetyl-chanoclavin-I (**10**) hergestellt [8] und in schwefelsaurem wässerigem Dioxan mit einer Hochdrucklampe belichtet. In der Lösung konnten nur unverändertes Ausgangsmaterial und *van-Urk*-negative Zersetzungsprodukte, aber kein N-Acetyl-paliclavin (**8**), nachgewiesen werden. Wurde N-Acetyl-chanoclavin-I (**10**) unter denselben Bedingungen mit einer Niederdrucklampe belichtet, so entstanden in ca. 20proz. Ausbeute neue Produkte, die im Dünnschichtchromatogramm alle praktisch den gleichen Rf-Wert aufwiesen. Aus der verschiedenartigen Anfärbbarkeit der Flecken auf dem Dünnschichtchromatogramm mit dem Reagens von *van Urk* wurde auf die Anwesenheit von mindestens drei verschiedenen Verbindungen geschlossen. Wiederum war das erwartete N-Acetyl-paliclavin (**8**) im Gemisch nicht nachweisbar. Dagegen fiel nach mehrmaliger Kristallisation ein dünnschichtchromatographisch homogenes Produkt an, welches eine ungewöhnliche *van-Urk*-Reaktion zeigte. Aus dieser Beobachtung und dem NMR.-Vergleich der neuen Verbindung mit N-Acetyl-chanoclavin-I (**10**) war zu schliessen, dass in diesem Produkt das Allylsystem zwar erhalten geblieben war, im Indolteil jedoch eine tiefgreifende Veränderung stattgefunden haben musste. Damit war gezeigt, dass ein basisches Stickstoffatom in der Molekel für das Zustandekommen der Reaktion notwendig ist.

Zusammenfassend lässt sich also aussagen, dass die beschriebene Reaktion licht-, gleichzeitig säurekatalysiert und im wesentlichen nicht reversibel ist. Unabhängig davon, ob sich die Hydroxymethylgruppe in *trans*- (Chanoclavin-I (**2**)) oder in *cis*-Stellung (Isochanoclavin-I (**3**)) an der Seitenketten-Doppelbindung befindet, führt die Reaktion stereospezifisch zu einem einzigen Reaktionsprodukt, dem Paliclavin (**1**). Ausserdem ist die basische Seitenkette in Stellung 5 für die Reaktion wesentlich,

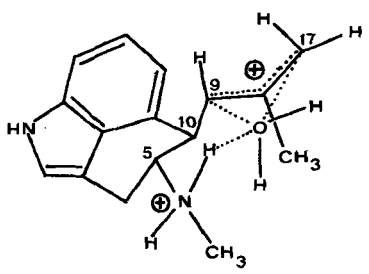
es ist aber gleichgültig, ob das basische Stickstoffatom sekundär oder tertiär ist. Bemerkenswert ist schliesslich, dass die Hydroxylgruppe bei der Reaktion offenbar nicht einfach intramolekular verschoben wird, sondern als Wasser austritt, da in Methanollösung der entsprechende Methyläther gebildet wird.

Aus dem NMR.-Spektrum von Chanoclavin-I (**2**) wurde anlässlich der Strukturaufklärung [3] abgeleitet, dass die beiden grossen Substituenten am Ring C die diäquatoriale Lage einnehmen. Modellbetrachtungen an **2** zeigen nun, dass die freie Drehbarkeit des Substituenten in Stellung 10 um die Einfachbindung 9,10 aufgehoben ist, da dabei sowohl mit dem Wasserstoffatom in Stellung 12 als auch mit dem Substituenten in Stellung 5 sterische Wechselwirkungen auftreten. Prinzipiell würden also für die Seitenkette in 10 zwei fixierte Konformationen in Frage kommen. Aus dem bekannten NMR.-Spektrum [3] von Chanoclavin-I lässt sich ableiten, dass die Verbindung die im *Schema 3* dargestellte Konformation **11** einnimmt, weil die Wasserstoffatome in Stellung 9 und 10 zueinander einen Drehwinkel von annähernd 180° aufweisen (NMR.-Signal von H–C(9): Dublett bei $\delta = 5{,}92$, $J_{9,10} = 10$ Hz, vgl. [3] [9]). Die zweite sterisch mögliche Konformation mit einem Drehwinkel von etwa 0° zwischen den beiden Wasserstoffatomen am C(9) und C(10) kann ausgeschlossen werden, da sie eine Kopplungskonstante von maximal 7 Hz bewirken würde.

Schema 3



(**11**)



(**12**)

Unter der Voraussetzung, dass Chanoclavin-I die in **11** dargestellte fixierte Konformation einnimmt, lässt sich für die Allylumlagerung (**2** → **1**) folgender hypothetischer Mechanismus ableiten: Durch Protonisierung der Alkoholgruppe am C(17) von **11** und Austritt derselben als Wasser bildet sich ein Allylkation, in welchem auch das basische Stickstoffatom in Stellung 5 in protonisierter Form vorliegt. Eine Molekel des Lösungsmittels (Wasser oder Methanol) könnte dann in der Weise zwischen die beiden positiv geladenen Zentren eintreten, dass die beiden einsamen Elektronenpaare des Sauerstoffatoms des Lösungsmittels eine maximale Stabilisierung des Systems bewirken. Das ist sicher dann der Fall, wenn ein Wasserstoffatom zwischen dem Stickstoffatom in 5 und dem Sauerstoffatom eine Brücke bildet und im übrigen die Verhältnisse so sind wie in Formel **12** dargestellt. Beachtenswert an diesem Übergangszustand **12** ist, dass die Zentren 5, 10, 9, das Sauerstoffatom, die Wasserstoffbrücke und das Stickstoffatom zusammen eine Sechsring-Sesselkonformation bilden. Wenn sich in **12** das System unter Abgabe eines Protons vom Sauer-

stoffatom stabilisiert, so entsteht zwangsläufig Paliclavin. Unklar bleibt, welche Rolle das Licht bei dieser Reaktion spielt. Es wäre denkbar, dass die Ladungsverteilung des Allylkations erst im angeregten Zustand eine optimale Interaktion mit dem Sauerstoffatom des Lösungsmittels erlaubt.

Photolytische Allylumlagerungen, allerdings nur in neutralem Milieu, sind bei der Umlagerung des Allyläthers in 5β-Methoxy-3-cholesten zu 3β-Methoxy-4-cholesten in Aceton [10] und bei der Belichtung von acyclischen Allylhalogeniden in Abhängigkeit verschiedener Lösungsmittel beobachtet worden [11].

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Schmelzpunkte wurden im geschlossenen Röhrchen unter Vakuum auf einer Schmelzpunktsapparatur nach *Tottoli* bestimmt und sind korrigiert. Die UV.-Absorptionsspektren (Angabe von λ_{max} (in nm) und log ε) wurden in Methanol auf einem *Beckman*-Spektralphotometer, Modell DK 2, aufgenommen. Die Aufnahme der IR.-Absorptionsspektren (Angaben in cm^{-1}) erfolgte auf einem *Perkin-Elmer*-IR.-Spektrophotometer, Modell 21 mit Filter. Die NMR.-Spektren wurden auf einem *Varian*-High-Resolution-NMR.-Spektrometer mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen, Angabe der chemischen Verschiebung in δ-Werten. Abkürzungen: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *m* = Multiplett, *J* = Spin-Spin-Kopplungskonstante in Hz, H = Zahl der durch elektronische Integration ermittelten Wasserstoffatome des betreffenden Signals, A = tauscht mit D_2O aus.

Paliclavin (**1**) *aus Chanoclavin-I* (**2**). 3,5 g (13,65 mmol) Chanoclavin-I (**2**) wurden in einer Mischung von 350 ml Dioxan, 400 ml Wasser und 30 ml konz. Schwefelsäure gelöst und während 8 Std. in einer Quarzapparatur mit einer UV.-Niederdrucklampe (Typ *Hanau*) belichtet. Zur Aufarbeitung wurde die saure Lösung mit 1 l Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase verworfen. Die wässerige Phase wurde mit 100 ml konz. Ammoniak alkalisch gestellt und 3mal mit je 500 ml Methylenchlorid/2-Propanol 7:3 extrahiert. Die organischen Phasen wurden 2mal mit je 250 ml Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen zur Trokkene im RV. ergab 3,6 g Produkte. Die chromatographische Auftrennung an 300 g Kieselgel erfolgte mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 95,5:4:0,5 als Eluiermittel. Der Vorlauf von 0,05 g (1,5%) bestand aus einem Gemisch von drei unbekannten, unpolaren Nebenprodukten. Die folgende, recht reine Fraktion von 0,9 g (26%) Ausgangsmaterial lieferte nach Kristallisation aus Methanol 0,6 g reines Chanoclavin-I (**2**), das dünnschichtchromatographisch, durch Smp., Misch-Smp. und optische Drehung identifiziert wurde. Eine sich anschliessende Mischfraktion von 0,1 g (3%) wurde nicht bearbeitet. Schliesslich folgten 0,9 g (26%) eines zu mindestens 90% homogenen neuen Produktes, das sich dünnschichtchromatographisch an Silicagel- und Aluminiumoxidplatten in verschiedenen Lösungsmitteln wie Paliclavin verhielt. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Aceton wurden daraus 0,2 g reines Paliclavin (**1**) erhalten: farblose, zu Drusen vereinigte, rhombische Prismen, Smp. 183–184°. Der Misch-Smp. mit natürlichem Paliclavin zeigte keine Depression, $[\alpha]_D^{20} = +3{,}7°$ (*c* = 1, Pyridin) (Literaturwerte von natürlichem Paliclavin Smp. 177–179°, $[\alpha]_D^{20} = +3°$ (*c* = 0,2, Pyridin), vgl. [2]). – NMR. (DMSO): 10,6 (*s* br., 1H, A); 6,5–7,3 (*m*, 4H); 4,8–5,2 (*s* br., 1H, A); 4,7 (*m*, 1H); 4,45 (*m*, 1H); 3,38 (*d*, 1H, *J* = 9); 3,4–3,62 (*m*, 1H); 3,17 (*m*, 1H); 2,85–3,1 (*m*, 2H); 2,21 (*s*, 3H); 1,73 (*s*, 3H). Identisch mit dem NMR.-Spektrum von natürlichem Paliclavin (vgl. [2]). – UV.: 224 (4,46), 283 (3,83) und 293 (3,76). – IR.-Spektrum (Nujol) identisch mit dem des Naturproduktes (vgl. [2]).

$C_{16}H_{20}N_2O$	Ber.	C 75,0	H 7,9	N 10,9	O 6,2%
(256,3)	Gef.	,, 75,2	,, 7,9	,, 10,8	,, 6,5%

Paliclavin (**1**) *aus Isochanoclavin-I* (**3**). 0,5 g (1,95 mmol) Isochanoclavin-I (**3**) wurden unter den gleichen Bedingungen wie Chanoclavin-I (**2**) während 4 Std. belichtet und aufgearbeitet. Die chromatographische Auftrennung des Reaktionsgemisches an 300 g Silicagel mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 94,5:5:0,5 lieferte der Reihe nach 0,1 g (20%) eines Gemisches von 3 unbekannten unpolaren Nebenprodukten, 0,05 g (10%) Ausgangsmaterial (**3**) und 0,2 g (40%) ziemlich reines Paliclavin (**1**), welches sich nach Kristallisation aus Aceton als homogen und in allen chemisch-physikalischen Daten als identisch mit natürlichem Paliclavin erwies.

N-Methyl-paliclavin (**5**). 10 g (37 mmol) N-Methyl-chanoclavin-I (**4**) wurden in 1 l Dioxan, 1,5 l Wasser und 100 ml konz. Schwefelsäure gelöst und während 20 Std. bei 2° unter Rühren mit einer UV.-Hochdrucklampe (Typ *Hanau*) belichtet. Zur Aufarbeitung wurde die saure Lösung mit Methylenchlorid extrahiert, dann wurde alkalisch gestellt und das Produkt mit Methylenchlorid/2-Propanol 7:3 in üblicher Weise aufgearbeitet: 10 g Rohprodukt. Chromatographie an der 50fachen Menge Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 94,5:5:0,5 ergab 4,2 g (42%) rohes N-Methyl-paliclavin (**5**), das nach 2maligem Kristallisieren aus Aceton rein anfiel: Smp. 166–168° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = 0°$ (CH_3OH). – UV.: 225 (4,43) und 283 (3,82) nm. – IR. (CH_2Br_2): 3650, 3450 (*v* (OH, NH)), 2950 (*v* (CH)), 1440, 1030, 900, 775 und 750. – NMR. (Deuterio-pyridin): 11,4 (*s*, 1H, A); 7,25 (*m*, 4H); 6,76 (*s* br., 1H, A); 5,05 (*s*, 2H); 4,7 (*d*, 1H, $J = 7$); 3,7 (*m*, 4H); 2,25 (*s*, 6H); 2,03 (*d*, 3H, $J = 0{,}5$).

$C_{17}H_{22}N_2O$	Ber.	C 75,5	H 8,2	N 10,4	O 5,9%
(270,4)	Gef.	,, 75,1	,, 8,3	,, 10,1	,, 5,5%

O-Acetyl-N-methyl-paliclavin (**6**). 2 g (7,4 mmol) N-Methylpaliclavin (**5**) wurden über Nacht in 50 ml Pyridin und 50 ml Essigsäureanhydrid stehengelassen. Zur Aufarbeitung wurde im RV. eingedampft und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und Natriumhydrogencarbonatlösung wie üblich verteilt. Die 2,3 g Produkt wurden aus Isopropyläther kristallisiert: 1,3 g (56,2%) farblose feine Nadeln vom Smp. 144–145°, $[\alpha]_D^{20} = -44{,}7°$ ($c = 0{,}4$, CH_2Cl_2), $[\alpha]_D^{20} = -65{,}0°$ ($c = 0{,}3$, Pyridin). – IR. (CH_2Cl_2): 3470 (*v* (NH)), 1730 (*v* (CO)). – NMR. (Deuterio-pyridin): 11,5 (*s*, 1H, A); 7,3 (*m*, 4H); 5,9 (*d*, 1H, $J = 7$); 5,05 (*s*, 2H); 3,85 (*q*, 1H, $J_1 = 3$, $J_2 = 7$); 3,3 (*m*, 3H); 2,22 (*s*, 6H); 1,93 (*s*, 3H); 1,8 (*s*, 3H).

$C_{19}H_{24}N_2O_2$	Ber.	C 73,0	H 7,7	N 9,0	O 10,2%
(312,4)	Gef.	,, 72,8	,, 7,6	,, 9,4	,, 10,0%

O-Acetyl-paliclavin (**7**). 1 g (3,2 mmol) O-Acetyl-N-methyl-paliclavin (**6**) wurden in 80 ml Äther gelöst und mit 1,12 g (6,4 mmol) Azodicarbonsäure-diäthylester versetzt und über Nacht stehengelassen. Zur Aufarbeitung wurde zwischen ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Methylenchlorid verteilt. Das Rohprodukt (0,7 g, 73%) wurde zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert und aus Äther/Isopropyläther kristallisiert: 230 mg (24,1%) farblose, mikrokristalline Plättchen. Smp. 149–150°, $[\alpha]_D^{20} = -43{,}0°$ ($c = 0{,}3$, Pyridin). – IR. (CH_2Cl_2): 3480 (*v* (NH)), 1730 (*v* (CO)). – MS. (*m/e*): 298 (M^+). – NMR. ($CDCl_3$): 8,33 (*s* br., 1H, A); 8,4 (*s*, 1H); 7,1 (*m*, 4H); 5,37 (*d*, 1H, $J = 9$); 4,9 (*d*, 2H, $J = 10$); 3,5 (*m*, 2H); 3,1 (*m*, 2H); 2,46 (*s*, 3H); 2,02 (*s*, 3H); 1,75 (*s*, 3H).

$C_{18}H_{22}N_2O_2$	Ber.	C 72,5	H 7,4	N 9,4	O 10,7%
(298,4)	Gef.	,, 72,5	,, 7,6	,, 9,3	,, 10,5%

N-Acetyl-paliclavin (**8**). 1 g (3,35 mmol) O-Acetyl-paliclavin (**7**) wurden in 50 ml Methanol gelöst und mit 7 ml 1N Natronlauge versetzt. Nach 4 Std. Rühren bei RT. wurde zwischen Methylenchlorid und Natronlauge verteilt. Das resultierende Produkt wurde einmal aus Essigester und einmal aus Aceton kristallisiert: 180 mg mikrokristallines, farbloses **8** vom Smp. 198°, $[\alpha]_D^{20} = -9{,}5°$ ($c = 0{,}4$, Pyridin). – MS. (*m/e*): 298 (M^+). – IR. (CH_2Cl_2): 1620 (*v* (CO)); IR. (KBr): 1595 (*v* (CO)). – NMR. (DMSO, 120°, HA-100): 10,06 (*s* br., 1H); 8,4 (*s*, 1H); 6,95 (*m*, 4H); 5,0 (*q*, 1H); 4,7 (*s*, 2H); 4,34 (*t*, 1H); 4,15 (*t*, 1H); 3,0 (*m*, 3H); 2,33 (*s*, 3H); 1,95 (*s*, 3H); 1,65 (*s*, 3H). Verbindung **8** war nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 identisch mit dem in der Literatur [2] beschriebenen N-Acetyl-paliclavin.

Paliclavin (**1**) *aus O-Acetyl-paliclavin* (**7**). 1,0 g (3,35 mmol) O-Acetyl-paliclavin (**7**) wurden in einem Gemisch von 50 ml Methanol und 50 ml 4N NaOH 2 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch dann mit Methylenchlorid/2-Propanol 7:3 extrahiert. Das Rohmaterial ergab nach 2maliger Kristallisation aus Aceton 150 mg (17,5%) reines Paliclavin (**1**), Smp. 183–184°, $[\alpha]_D^{20} = +3{,}7°$ ($c = 1{,}2$, Pyridin). Das Produkt war nach Smp., Misch-Smp., IR.-, UV.- und NMR.-Spektren identisch mit natürlichem Paliclavin (**1**) (vgl. [2]).

O, N-Dimethyl-paliclavin (**9**). 5 g (18,5 mmol) N-Methyl-chanoclavin-I (**4**) wurden in 1,5 l Methanol gelöst und mit 45 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Die Lösung wurde 7 Std. mit einer UV.-Hochdrucklampe (Typ *Hanau*) bei –10 bis –15° belichtet. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser verdünnt, mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid 3mal extrahiert. Die organischen Phasen wurden 2mal mit Wasser nachgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet

und zur Trockene eingedampft. Das angefallene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 94,5:5:0,5 chromatographiert, wobei 2,6 g (49,5%) weitgehend reines Material resultierten. Kristallisation aus Äther und Isopropyläther führte zu 0,7 g (13,3%) reinem **9**: farblose Prismen, Smp. 147°, $[\alpha]_D^{20} = +19{,}9°$ ($c = 0{,}5$, CH_2Cl_2). – MS. (*m/e*): 284 (M^+). – UV.: 224,5 (4,44) und 283 (3,83). – IR. (CH_2Cl_2): 3470 (*v* (NH)), 1440 (*v* (C—O—C)), 1095. – NMR. (Deuterio-pyridin): 11,3 (*s*, 1H, A); 7,15 (*m*, 4H); 4,92 (*t*, 1H, $J = 1{,}5$); 4,6 (*s*, 1H); 3,68 (*m*, 3H); 3,25 (*q*, 2H); 3,15 (*s*, 3H); 2,2 (*s*, 6H); 1,78 (*d*, 3H, $J = 1$).

$C_{18}H_{24}N_2O$	Ber.	C 76,0	H 8,5	N 9,9	O 5,6%
(284,4)	Gef.	,, 75,8	,, 8,2	,, 10,0	,, 5,9%

Belichtung von N-Acetyl-chanoclavin-I (**10**), *mit Hochdrucklampe.* 5 g (16,7 mmol) N-Acetyl-chanoclavin-I (**10**) wurden in 1,75 l Dioxan und 2 l Wasser vorsichtig mit 150 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Die Temp. stieg dabei auf 30°. Unter starkem Rühren wurde die Lösung 8 Std. bei 20–30° mit einer UV.-Hochdrucklampe (Typ *Hanau*) belichtet. Die dünnschichtchromatographische Analyse des Reaktionsproduktes in verschiedenen Systemen zeigte neben dem unveränderten Ausgangsmaterial nur *van-Urk*-negative Zersetzungsprodukte.

Belichtung von N-Acetyl-chanoclavin-I (**10**) *mit Niederdrucklampe.* 2 g (6,7 mmol) N-Acetyl-chanoclavin-I (**10**) wurden in einer Quarzapparatur in einem Gemisch von 350 ml Dioxan, 400 ml H_2O und 30 ml konz. Schwefelsäure gelöst und 13 Std. mit einer UV.-Niederdrucklampe bei 10–15° belichtet. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung unter Eiszugabe mit 100 ml konz. Ammoniak alkalisch gestellt und 3mal mit je 500 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden 2mal mit je 500 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen zur Trockene im RV. ergab 2,5 g Rohprodukt. Die chromatographische Auftrennung an 100 g Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 96:4 ergab 700 mg (35%) rohes Edukt, welches aus Methanol kristallisiert wurde: Smp. 219° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -80{,}4°$ ($c = 0{,}6$, Pyridin) (Lit. [8]: Smp. 226–228°, $[\alpha]_D^{20} = -80°$ ($c = 0{,}5$, Pyridin)) und 400 mg eines polareren, im Dünnschichtchromatogramm einen Fleck bildenden Gemisches von drei Komponenten (ersichtlich an den verschiedenartigen Anfärbungen mit *van Urkschem* Reagens). 3maliges Umkristallisieren aus Essigester ergab 16 mg eines homogenen, gelblichen Produktes: Smp. 202–204° (Zers.). – MS.: kein Molekularpik. – UV.: 189 (4,45), 225 (4,37) und 286 (3,92), Sch. bei 340. – NMR. (DMSO, 95°): 7,0 (*m*, 4H); 5,36 (*d*, 1H, $J = 4$); 4,2 (*m*, 4H); 3,0 (*m*, 3H); 2,83 (*s*, 3H); 1,95 (*s*, 3H); 1,77 (*s*, 3H). N-Acetyl-paliclavin (**8**) war im Reaktionsprodukt nicht nachweisbar.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] 79. Mitt.: *H.G. Floss, Marie Tcheng-Lin, H. Kobel & P. Stadler*, Experientia *30*, 1369 (1974).
[2] *H. Tscherter & H. Hauth*, Helv. *57*, 113 (1974).
[3] *D. Stauffacher & H. Tscherter*, Helv. *47*, 2186 (1964).
[4] *N.J. Bach & E.C. Kornfeld*, Tetrahedron Letters *1974*, 3225.
[5] *S. Bhattacharji, A.J. Birch, A. Brack, A. Hofmann, H. Kobel, D.C.C. Smith, H. Smith & J. Winter*, J. chem. Soc. *1962*, 421.
[6] *T. Fehr*, Diss. ETH Nr. 3967 (1967).
[7] *J. v. Braun*, Ber. deutsch. chem. Ges. *33*, 1438 (1900).
[8] *A. Hofmann, R. Brunner, H. Kobel & A. Brack*, Helv. *40*, 1358 (1957).
[9] *E.W. Garbisch*, J. Amer. chem. Soc. *86*, 5561 (1964).
[10] *J. Pusset & R. Beugelmans*, Tetrahedron Letters *1967*, 3249.
[11] *S.J. Cristol, G.A. Lee & A.L. Noreen*, J. Amer. chem. Soc. *95*, 7067 (1973). *S.J. Cristol & R.P. Micheli*, J. org. Chemistry *40*, 667 (1975).