

- [20] a) S. F. Cristol, R. M. Segueira & C. H. DePuy, J. Amer. chem. Soc. 87, 4007 (1965); b) C. W. Jefford, E. Huang Yen & R. Medary, Tetrahedron Letters, 6317 (1966); c) L. Ghosez, G. Slinckx, M. Glineur, P. Hoet & P. Laroche, Tetrahedron Letters, 2773 (1967); d) C. W. Jefford, Chimia 24, 357 (1970).
- [21] a) P. Weyerstahl, D. Klamann, C. Finger, F. Nerdel & J. Buddrus, Chem. Ber. 100, 1858 (1967); b) J. Buddrus, Angew. Chem. 84, 1173 (1972).
- [22] A. L. Goodman & R. H. Eastman, J. Amer. chem. Soc. 86, 908 (1964).
- [23] R. B. Woodward & R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 797 (1969).
- [24] a) C. W. Jefford, A. N. Kabengele & U. Burger, Tetrahedron Letters, 4799 (1972); b) C. W. Jefford, S. Mahajan, J. Waslym & B. Waegell, J. Amer. chem. Soc. 87, 2183 (1965).

## 10. Drei neue Mutterkornalkaloide aus saprophytischen Kulturen von *Claviceps paspali* Stevens et Hall

77. Mitteilung über Mutterkornalkaloide [1]

von Hans Tscherter und Hartmut Hauth

SANDOZ AG, Pharma Departement, Chemische Forschung

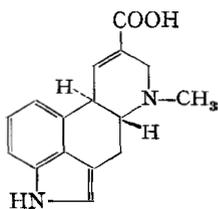
(23. XI. 73)

*Summary.* From saprophytic cultures of a strain of *Claviceps paspali* Stevens et Hall, which produces as main metabolite 6-methyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxylic acid, three new alkaloids of the clavine type were isolated. One is a dihydro derivative of setoclavine, the two others, which are named paspaclavine and paliclavine, represent new structural types.

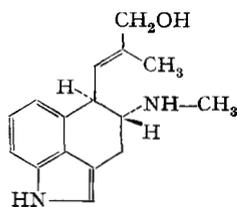
Vor einiger Zeit wurde aus Mutterkorn, das auf dem Wildgras *Paspalum dilatatum* in Portugal gefunden worden war, ein Stamm von *Claviceps paspali* STEVENS & HALL gezüchtet, der als Hauptmetabolit die bis dahin unbekannte 6-Methyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carbonsäure (1) neben wenig Lysergsäure produziert. Ausser diesen amphoteren Verbindungen wurden in der basischen Fraktion dieser Kulturen noch geringe Mengen Chanoclavin-I und Elymoclavin und Spuren nicht identifizierter Indolalkaloide papierchromatographisch nachgewiesen [2]. Nachdem nun aus Grossansätzen von Submerskulturen dieses *Claviceps*-Stammes grössere Mengen der basischen Fraktion zur Verfügung standen, konnten daraus noch zwei weitere schon bekannte Clavin-Alkaloide, nämlich Penniclavin [3] und Isochanoclavin-I [4] und drei neue Clavin-Alkaloide isoliert werden.

*Isolierung der Clavin-Alkaloide.* – Aus 20 Liter Mutterlauge, die nach Abtrennung der 6-Methyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carbonsäure und von geringeren Anteilen Lysergsäure durch Absorption an Aktivkohle erhalten worden war, wurden neutrale Begleitstoffe durch Ausrühren der sauer gestellten Lösung mit Essigsäureäthylester entfernt. Nach dem Alkalisieren mit Ammoniumhydroxid wurden durch mehrmaliges Ausschütteln mit dem gleichen Lösungsmittel die Clavin-Alkaloide extrahiert (61 g dunkler Rückstand). Im Dünnschichtchromatogramm dieses Rückstandes wurden mit Ehrlich's Reagens 6 Flecken sichtbar (Rf 0,20; 0,28; 0,38; 0,48; 0,70; 0,85), die das Vorhandensein von mindestens ebensovielen Indolalkaloiden anzeigten. Nur der Substanzfleck

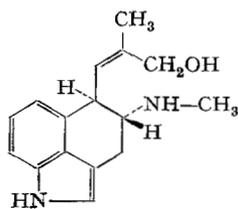
mit Rf 0,48 zeigte im UV.-Licht (366 nm) die für  $\Delta^{9,10}$ -Ergolene typische blaue Fluoreszenz. Durch Chromatographie an einer Kieselgel-Säule wurden die den 6 Flecken entsprechenden Alkaloidfraktionen isoliert und durch Kristallisation gereinigt (s. exp. Teil). Die Alkaloide mit den Rf-Werten 0,28, 0,38 und 0,48 erwiesen sich identisch mit bekannten Mutterkornalkaloiden, nämlich mit Chanoclain-I (2) [4], Isochanoclain-I (3) [4] und Penniclain (4) [3].



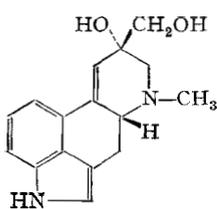
1



2



3



4

*Dihydro-setoclain-I*. - Die Substanz mit dem Rf-Wert 0,70 lieferte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol und Aceton farblose Kristalle vom Smp. 276–278° (Zers.) und  $[\alpha]_D^{20} = -51^\circ$  (Pyridin). Die Bruttoformel  $C_{16}H_{20}N_2O$  deutet, ebenso wie das UV.-Spektrum und die fehlende Fluoreszenz im UV.-Licht, auf das Vorliegen eines Dihydro-clavin-Alkaloides hin. Das IR.-Spektrum (Fig. 1) und das NMR.-Spektrum (Fig. 2) wiesen auf ein Dihydro-setoclain hin. Durch Vergleich mit dem durch Hydrierung von Setoclain [3] hergestellten Dihydro-Derivat wurde es als Dihydro-setoclain-I (5) identifiziert.

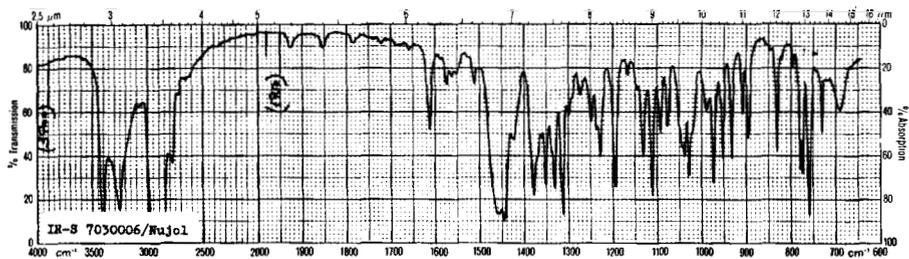


Fig. 1. IR.-Spektrum von Dihydro-setoclain-I (5) in Nujol

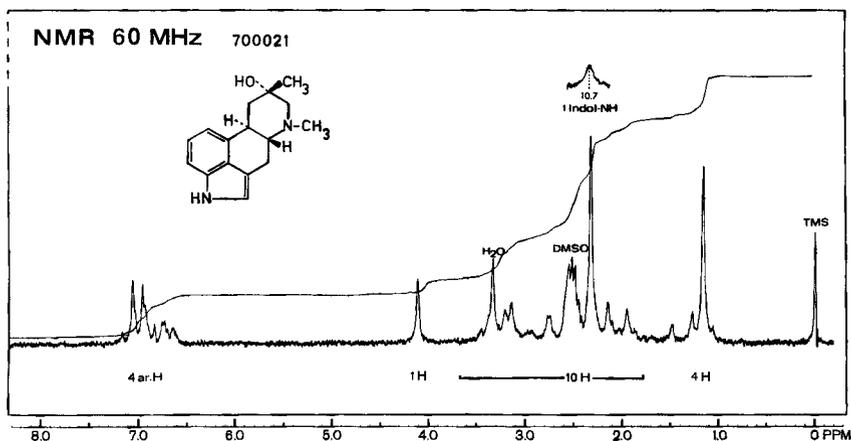
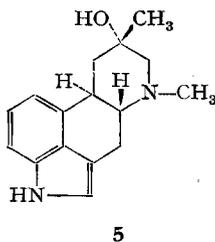
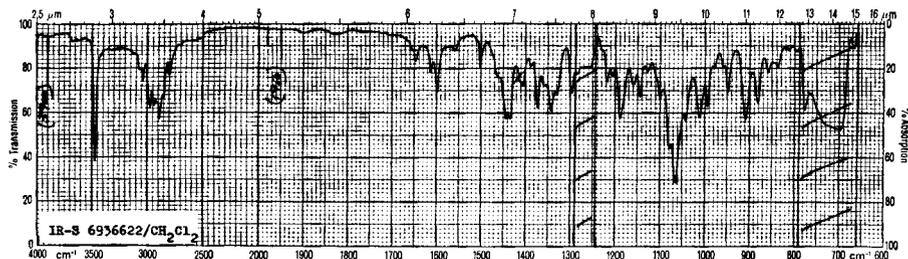


Fig. 2. NMR.-Spektrum von Dihydro-setoclavin-1 (5) in Dimethylsulfoxid



*Paspaclavin*. – Die zuerst aus der Säule eluierte Verbindung mit dem Rf-Wert 0,85 bereite bei der Reinigung beträchtliche Schwierigkeiten durch ihre geringe Stabilität (Umwandlung 7 → 8, s. u.). Das reine Alkaloid zeigte einen Smp. von 204–206° und  $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$  (Pyridin). Die Bruttoformel  $C_{18}H_{22}N_2O$  des neuen Alkaloides weist zwei C-Atome mehr auf als die gewöhnlichen Clavine. Das UV.-Spektrum (s. exp. Teil) entspricht dem der Ergoline, das IR.-Spektrum (Fig. 3) weist neben den für die Ergoline typischen Banden für Indol-NH ( $3470\text{ cm}^{-1}$ ) und für N-CH<sub>3</sub> ( $1440$  und  $2800\text{ cm}^{-1}$ ) die einer  $>C=CH_2$ -Gruppe entsprechende Absorptionsbanden ( $3050$ ;  $1650$  und  $880\text{ cm}^{-1}$ ) und bei  $1065\text{ cm}^{-1}$  eine Bande, die einem cyclischen Äther zugeordnet werden kann.


 Fig. 3. IR.-Spektrum von Paspaclavin (7) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Das NMR.-Spektrum (Fig. 4) zeigt die Signale des Indolgerüsts und der N-CH<sub>3</sub>-Gruppe. Durch Spinentkopplung von H<sub>k</sub> (6,8 ppm) ergibt sich die Lage der beiden Protonen H<sub>d</sub> bei 3,2 ppm. Mit Doppelresonanz-Versuchen wurden die Gruppierungen CH<sub>3</sub>-CH (*d*/1,4 ppm und *q*/4,48 ppm) und CH<sub>3</sub>-C=CH<sub>2</sub> (*s*/2,02 ppm und *m*/5,2 ppm)

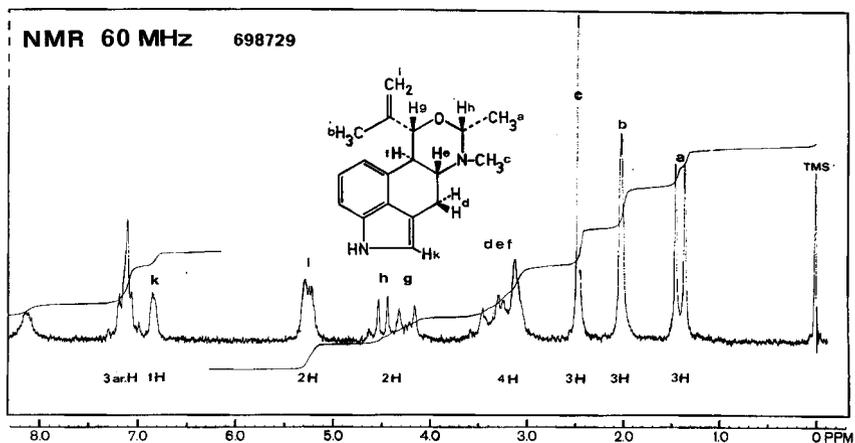
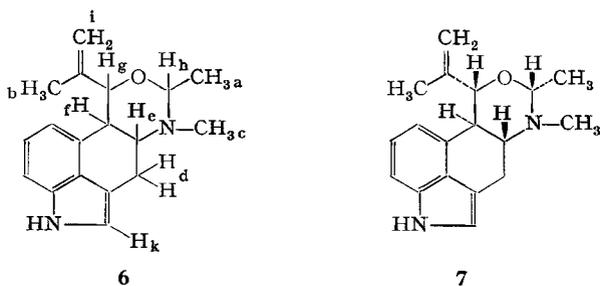


Fig. 4. NMR.-Spektrum von Paspacavin (7) in CDCl<sub>3</sub>

gesichert. In Übereinstimmung mit diesen Daten ergibt sich für diese Verbindung die Struktur **6** mit einer Aminoacetal-Gruppe, deren leichte Abspaltbarkeit die Schwierigkeiten bei der Isolierung und Reinigung erklärt.



Die relative Konfiguration der 3 Zentren mit H<sub>e</sub>, H<sub>f</sub> und H<sub>g</sub> in **6** liess sich anhand des 100 MHz-Spektrums aufklären. Dabei zeigte sich das Signal bei 4,25 ppm als Dublett mit  $J_{gf} = 11$  Hz, das dem Proton H<sub>g</sub> zuzuschreiben ist (Entkopplung mit H<sub>f</sub> bei 3,25 ppm). Durch Protonierung mit CF<sub>3</sub>COOD kam es im Bereich des Multipletts bei 3,5 ppm zu einer Signal-Verschiebung, wodurch H<sub>f</sub> als Triplet mit  $J = 10$  Hz erscheint. Daraus ergibt sich, dass H<sub>f</sub> *trans*-diaxial zu H<sub>g</sub> und H<sub>e</sub> steht.

Unter der Annahme, dass die absolute Konfiguration an C(5)(H<sub>e</sub>) derjenigen der bisher bekannten Clavine entspricht, kann für das neue Alkaloid, das wir als Paspacavin bezeichnen, die in **7** aufgezeichnete absolute Konfiguration abgeleitet werden. Da die Verbindung durch Partialsynthese (s.u.), bei welcher thermodynamische

Kontrolle herrschen dürfte, erhalten werden kann, lässt sich für die CH<sub>3</sub>-Gruppe (a in **6**) die äquatoriale Lage ableiten.

*Paliclavin*. – Das dritte neue Clavin-Alkaloid mit dem Rf-Wert 0,20 hat die Bruttoformel C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O, einen Smp. 168–170° (Zers.) und [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +3° (Pyridin). Es besitzt das gleiche UV.-Spektrum wie das Paspacalvin (**7**), weist im IR.-Spektrum (s. Fig. 5)

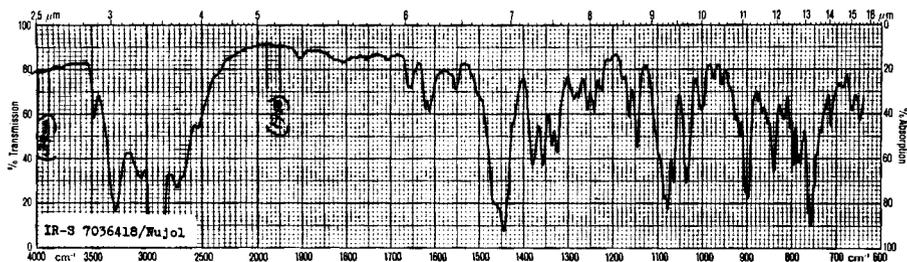


Fig. 5. IR.-Spektrum von *Paliclavin* (**8**) in Nujol

jedoch wesentliche Unterschiede auf. Aus der Bildung eines N-Acetyl-Derivates und einer O,N-Diacetyl-Verbindung lässt sich das Vorliegen einer NH- und einer OH-Gruppe ableiten.

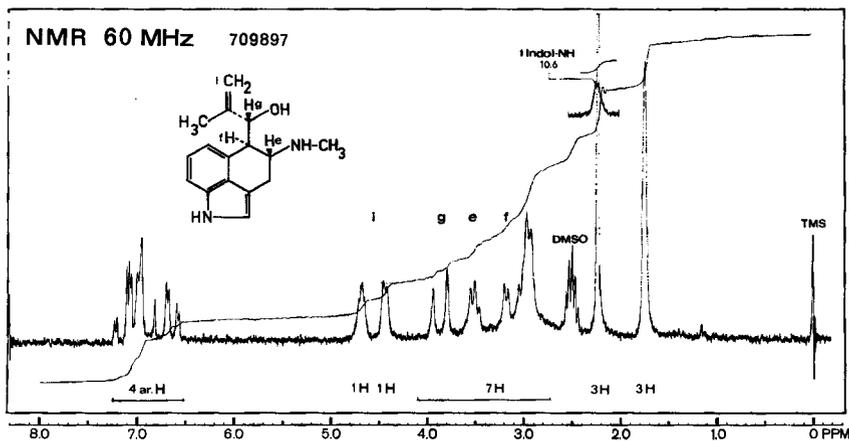
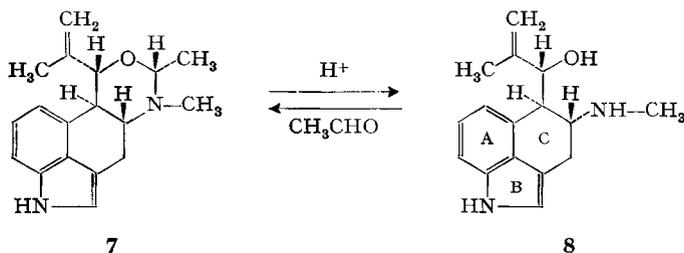


Fig. 6. NMR.-Spektrum von *Paliclavin* (**8**) in Dimethylsulfoxid

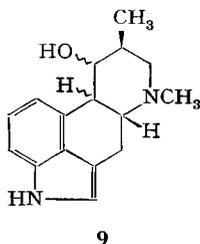
Das NMR.-Spektrum (Fig. 6) der Base **8** unterscheidet sich von dem des Paspacalvins (**7**) durch das Fehlen der CH<sub>3</sub>CH-Gruppierung. In der Tat gelang es, durch Säurekatalyse dieses Strukturelement aus **7** in Form von Acetyldehyd abzuspalten, wobei ausschliesslich das neue Clavin-Alkaloid **8** erhalten wurde. Umgekehrt lässt sich aus **8** durch Einwirkung von Acetaldehyd als einziges Produkt Paspacalvin (**7**) erhalten. Daraus leitet sich für das dritte neue Clavin-Alkaloid, das wir *Paliclavin* nennen, die Struktur **8** ab.

Die Interpretation der NMR.-Spektren steht in Übereinstimmung mit dieser Struktur.



Eine detaillierte Analyse des 100-MHz-Spektrums (in  $\text{CDCl}_3$ ) ergab bei 4,15 ppm das Dublett für das Proton  $\text{H}_g$  ( $J_{g,t} = 8$  Hz), welches mit dem Proton  $\text{H}_f$  koppelt; bei 3,32 ppm erscheint als Doppel-Dublett das Proton  $\text{H}_f$  mit den Kopplungskonstanten  $J_{g,t}$  8 Hz und  $J_{e,t}$  4 Hz. Ein Quadruplett bei 3,52 ppm ist dem Proton  $\text{H}_e$  zuzuschreiben, seine Kopplungskonstante beträgt 4 Hz. Daraus folgt, dass  $\text{H}_e$  die äquatoriale Lage einnimmt. Dies bedeutet, dass bei einem Übergang von **7** nach **8** der Ring C aus sterischen Gründen seine Konformation ändert, so dass die beiden grossen Substituenten am Ring C die axiale Lage einnehmen.

Mit Paspaclovin (**7**) und Paliclavin (**8**) wurden 2 Clavin-Alkaloide eines neuen Strukturtyps aufgefunden, wobei die strukturelle Verwandtschaft von Paliclavin (**8**) mit Fumigaclavin B (**9**) [6] auffällt.



Besonders bemerkenswert ist jedoch ein Vergleich zwischen Paliclavin (**8**) und Chanoclovin-I (**2**) bzw. Isochanoclovin-I (**3**). Welche biogenetischen Zusammenhänge zwischen diesen Verbindungen bestehen und welche Stellung Paliclavin (**8**) in der Biogenese der Clavin-Alkaloide einnimmt, muss durch eine eingehende Untersuchung noch geklärt werden.

Frau Th. Zardin danken wir für Ihre Mithilfe bei der Aufnahme und der Interpretation der NMR.-Spektren.

### Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit von Herrn H. Rey)

1. *Allgemeine Bemerkungen.* – Die Smp. wurden im Büchi-Smp.-Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind korrigiert. – Die UV.-Spektren wurden in Methanol mit einem Beckmann DK 2 und die IR.-Spektren mit einem Perkin-Elmer Modell 21 aufgenommen. Zur Aufnahme der NMR.-Spektren diente ein Varian A-60 bzw. H-100. Die Lage der Signale ist in  $\delta$  (ppm) angegeben, als Bezugssubstanz diente Tetramethylsilan ( $\delta_{\text{TMS}} = 0$ ). Die beigefügte Anzahl H wurde

durch elektronische Integration ermittelt. Es bedeutet: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *m* = Multiplett. Die Massenspektren (MS.) wurden mit einem CEC-Gerät Typ 21-110 B (70 eV, Direkteinlass) gemessen.

Die Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden an Kieselgel G ausgeführt. Als Fließmittel diente ein Gemisch von  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{konz. NH}_4\text{OH}$  87:12:1. – Die Säulenchromatogramme erfolgten nach der Durchlaufmethode an Kieselgel 0,05–0,2 mm (Fa. Merck, Darmstadt).

2. *Extraktion und Auftrennung.* – a) *Entfernung lipophiler Neutralkteile:* 20 l Fermentationsbrühe aus Submerskulturen eines *Claviceps paspali*-Stammes, aus der die amphoterer Verbindungen durch Absorption an Aktivkohle entfernt worden waren, wurden mit 10 l Wasser verdünnt, mit 2N Methansulfonsäure bis pH 3 angesäuert und mit 30 l Essigsäureäthylester und dann noch 3mal mit 20 l des gleichen Lösungsmittels ausgerührt. Die organischen Phasen wurden mit 2 l 0,1N Methansulfonsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Als Rückstand verblieben 385 g eines schwarzen, stechend riechenden Öls, das im DC. keine Spuren von Indolverbindungen zeigte und deshalb verworfen wurde.

b) *Extraktion der Clavin-Alkaloide:* Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit konz. Ammoniumhydroxid alkalisch gestellt und 4mal mit je 30 l Essigsäureäthylester ausgerührt. Die Extrakte wurden mit wasserfreiem Kaliumcarbonat kurz getrocknet und dann im Vakuum bei 50° Badtemperatur eingedampft. Als Rückstand verblieben 61 g eines schwarzbraunen Schaumes. DC. nach Besprühen mit Ehrlich's-Reagens: sechs für Indolverbindungen charakteristische blauviolette Flecken mit den Rf-Werten 0,20; 0,28; 0,38; 0,48; 0,70 und 0,85.

c) *Chromatographie an Kieselgel:* Die 61 g Rückstand wurden an 7000 g Kieselgel in ammoniakalkalischem Chloroform<sup>1)</sup>, dem steigende Mengen Methylalkohol zugesetzt wurden, chromatographiert. Säule: Ø 14 cm, Höhe 110 cm. Es wurden Fraktionen zu je 3000 ml, bzw. ab 54. Fraktion je 9000 ml aufgefangen und eingedampft.

$\text{CHCl}_3$ <sup>1)</sup> + 2% $\text{CH}_3\text{OH}$	Fraktionen 1–15	0,97 g
$\text{CHCl}_3$ + 4% $\text{CH}_3\text{OH}$	Fraktionen 16–34	5,84 g
$\text{CHCl}_3$ + 10% $\text{CH}_3\text{OH}$	Fraktionen 35–46	27,85 g
$\text{CHCl}_3$ + 20% $\text{CH}_3\text{OH}$	Fraktionen 47–59	18,4 g

3. *Penniclavlin (4).* – 7,9 g wogen die Fraktionen 37 + 38, aus welchen 0,57 g aus Aceton kristallisierendes Alkaloid erhalten wurden. Durch Rekristallisation aus Aceton blieb der Smp. bei 221–223° (Zers.) konstant.  $[\alpha]_D^{20} = +148^\circ \pm 5^\circ$  (*c* = 0,2 in Pyridin). Die Verbindung stimmte im DC. (Rf 0,48) sowie in den IR.- und NMR.-Spektren mit authentischem Penniclavlin überein.

4. *Chanoclavlin-I (2).* – 10,9 g wogen die Fraktionen 42–47, die aus Aceton 2,2 g Chanoclavlin-I lieferten. Smp. 203–205° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = -237^\circ$  (*c* = 0,2 in Pyridin). Rf-Wert im DC.: 0,28.

5. *Isochanoclavlin-I (3).* – Aus den 8,0 g des dunklen Schaumes der Fraktion 39 und 40 wurden durch mehrmalige Umkristallisation aus Aceton und Isopropylalkohol 1,12 g Isochanoclavlin-I vom Smp. 173–178° (Zers.) erhalten;  $[\alpha]_D^{20} = -207^\circ$  (*c* = 0,5 in Pyridin). Die Verbindung war nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit authentischem Isochanoclavlin-I. Rf-Wert im DC.: 0,38.

6. *Dihydro-setoclavlin-I (5).* – a) Aus den dunkelbraunen Fraktionen 33–36 des Chromatogrammes (2,55 g) erhielten wir nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methylalkohol und Aceton 0,51 g der reinen Verbindung, die sich bei 276–278° zersetzt oder im Hochvakuum bei 279–280° schmilzt. Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.  $[\alpha]_D^{20} = -51^\circ \pm 5^\circ$  (*c* = 0,2 in Pyridin). Rf-Wert im DC.: 0,70. – Farbreaktionen: In konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ : gelb, nach einigen Min. braun. In 50proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ : farblos. In konz.  $\text{HNO}_3$ : braun, nach wenigen Min. gelb. Keller [5]: intensiv blau, beständig. – UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$  223 nm; 281 nm und 292 nm (log  $\epsilon$  = 4,52; 3,83 und 3,74). – IR.-Spektrum, siehe Fig. 1. – NMR.-Spektrum, siehe Fig. 2.

$M^+$ : 256,1576; Ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ : 256,1576.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$	Ber. C 75,0	H 7,9	N 10,9	O 6,2%
(256,4)	Gef. „ 74,7	„ 7,9	„ 10,8	„ 6,7%

b) *Katalytische Hydrierung von Setoclavlin.* 100 mg Setoclavlin und 50 mg Weinsäure wurden in 5 ml 50proz. wässrigem Äthanol gelöst, mit 0,2 ml einer 15proz. Palladiumchloridlösung ver-

<sup>1)</sup> 9 Teile Chloroform + 1 Teil  $\text{NH}_3$ -gesättigtes Chloroform.

setzt und mit  $H_2$  20 Std. hydriert. Die übliche Aufarbeitung des dunkel-violetten Filtrats lieferte aus Aceton 21 mg Kristalle vom Smp. 272–275° (Zers.);  $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ \pm 5^\circ$  ( $c = 0,2$  in Pyridin). Nach Misch-Smp. mit natürlichem Dihydro-setocloclavin-I, DC. sowie UV.- und IR.-Spektren waren beide Verbindungen identisch.

7. *Paspaclavin* (7). – Die dunklen Fraktionen 16–26 (2,6 g) enthielten beträchtliche Mengen Paliclavin. Durch mehrmalige Kristallisation aus Aceton erhielt man schliesslich 0,055 g reines Paspaclavin: Smp. 204–206° (Zers.);  $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ \pm 5^\circ$  ( $c = 0,2$  in Pyridin). Rf-Wert im DC.: 0,85. – Farbreaktionen: In konz.  $H_2SO_4$ : zuerst gelb, dann orange bis braun. In 50proz.  $H_2SO_4$ : farblos. In konz.  $HNO_3$ : braun, nach wenigen Min. gelb. Keller [5]: intensiv blau, beständig. – UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  224 nm; 282 nm und 292 nm ( $\log \epsilon = 4,49; 3,83$  und  $3,76$ ). – IR.-Spektrum, siehe Fig. 3. – NMR.-Spektrum, siehe Fig. 4.

$M^+$ : 282,1735; Ber. für  $C_{18}H_{22}N_2O$ : 282,1735.

$C_{18}H_{22}N_2O$  (282,4) Ber. C 76,6 H 7,9 N 9,9% Gef. C 75,9 H 7,8 N 9,5%

Hochaufgelöste Pike im MS.:

Gefunden	Massen- und Formel-Differenz	Mögliches Fragment
<i>m/e</i> 282,1735		
<i>m/e</i> 267,1505	15,0230 = $CH_3$	$CH_3$
<i>m/e</i> 241,1332	41,0403 = $C_3H_5$	$CH_3-C=CH_2$
<i>m/e</i> 237,1392	45,0343 = $C_2H_5O$	$CH_3-CH-OH$
<i>m/e</i> 213,1398	69,0337 = $C_4H_5O$	$CH_3-C(=CH_2)-CO$
<i>m/e</i> 211,1234	71,0501 = $C_4H_7O$	$CH_3-C(=CH_2)-CH-OH$
<i>m/e</i> 208,1126	74,0609 = $C_3H_8NO$	$CH_3-CHOH-N-CH_3$

8. *Paliclavin* (8). – a) Aus der Mutterlauge von Paspaclavin (vgl. 7.) wurde Paliclavin erhalten, das nach 2maligem Umkristallisieren aus Aceton analysenrein war (0,38 g): Smp. 177–179°;  $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,2$  in Pyridin). Die Base sublimiert im Hochvakuum bei 180° unzersetzt. Rf-Wert im DC.: 0,20. – Farbreaktionen: In konz.  $H_2SO_4$ : gelb, nach einigen Min. braun. In 50proz.  $H_2SO_4$ : farblos. In konz.  $HNO_3$ : braun, nach wenigen Min. gelb. Keller [5]: intensiv blau, beständig. UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  223 nm; 283 nm und 293 nm ( $\log \epsilon = 4,47; 3,82$  und  $3,76$ ). – IR.-Spektrum, siehe Fig. 5. – NMR.-Spektrum, siehe Fig. 6.

$M^+$ : 256,1581; Ber. für  $C_{16}H_{20}N_2O$ : 256,1576.

$C_{16}H_{20}N_2O$  Ber. C 75,0 H 7,9 N 10,9 O 6,2%  
(256,4) Gef. „ 74,7 „ 7,9 „ 11,1 „ 6,4%

b) Aus den 5,22 g des dunkelbraunen Rückstandes der Fraktionen 54 und 55 des Chromatogrammes wurden durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Aceton weitere 0,94 g Paliclavin vom Smp. 177–179° und  $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ$  ( $c = 0,2$  in Pyridin) erhalten.

c) *N-Acetyl-Paliclavin*: 100 mg Paliclavin wurden in 2 ml frisch dest. Acetanhydrid gelöst und sofort wieder eingedampft. Die Kristallisation aus Methanol lieferte 41 mg N-Acetyl-Verbindung: Smp. 191–193° (Zers.);  $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,27$  in Pyridin). Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei 190° sublimiert. – IR.-Spektrum (in  $CH_2Cl_2$ ): u.a. Banden bei 3580 und 1630  $cm^{-1}$ .

$C_{18}H_{22}N_2O_2$  Ber. C 72,5 H 7,4 N 9,4 O 10,7%  
(298,4) Gef. „ 72,2 „ 7,5 „ 9,6 „ 10,9%

d) *O,N-Diacetyl-Paliclavin*: 100 mg Paliclavin wurden in 2 ml Pyridin gelöst, mit 2 ml Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemp. stehen gelassen. Nun wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand 2mal mit Äthanol/Benzol hochgezogen. Kristallisationsversuche blieben ohne Erfolg. Nach der Destillation im Hochvakuum bei 165° zeigte die Verbindung, wie aus dem DC. ersichtlich war, einen geringen Anteil an N-Mono-acetyl-Derivat.  $[\alpha]_D^{20} = -64^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,28$  in Pyridin). – IR.-Spektrum (in  $CH_2Cl_2$ ): u.a. Banden bei 1740 und 1630  $cm^{-1}$ .

9. *Umsetzung von Paliclavin mit Acetaldehyd*. – 102 mg Paliclavin wurden unter Feuchtigkeitsausschluss in 10 ml frisch dest. Acetaldehyd bei Raumtemp. gelöst, wobei innert weniger Min. eine kristalline Substanz ausfiel. Nach 20 Min. wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Methanol kristallisiert. 70 mg (62% d. Th.) vom Smp. 204–206° und  $[\alpha]_D^{20} =$

+93° ± 5° ( $c = 0,2$  in Pyridin). Rf-Wert im DC.: 0,85. Der Misch-Smp. mit Paspaclovin (7) zeigte keine Depression und das IR-Spektrum stimmt mit dem des natürlichen Paspaclovin (7) überein.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 75. Mitt.: P. Stütz, R. Brunner & P. A. Stadler, *Experientia* 29, 936 (1973); 76. Mitt.: P. Stütz & P. A. Stadler, *Tetrahedron Letters*, 1973, 5095.  
 [2] H. Kobel, E. Schreiber & J. Rutschmann, *Helv.* 47, 1052 (1964).  
 [3] A. Hofmann, R. Brunner, H. Kobel & A. Brack, *Helv.* 40, 1358 (1957).  
 [4] D. Stauffacher & H. Tscheyter, *Helv.* 47, 2186 (1964).  
 [5] A. Hofmann, *Helv.* 37, 314 (1954).  
 [6] J. F. Spilsbur & S. Wilkinson, *J. chem. Soc.* 1961, 2085.

## 11. Haschisch-Inhaltsstoffe

7. Mitteilung<sup>1)</sup>Synthese von (–)-11-Hydroxy- $\Delta^8$ -6a,10a-*trans*-Tetrahydrocannabinol

von Theodor Petrzilka und Martin Demuth

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

(26. X. 73)

*Summary.* When (–)- $\Delta^8$ -6a,10a-*trans*-THC (THC = Tetrahydrocannabinol), in the form of its diacetate, was irradiated in the presence of oxygen and a sensitizer, followed by reduction with NaBH<sub>4</sub>, three allylic alcohols were formed: (–)-8 $\alpha$ - and (–)-8 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^9$ ,<sup>11</sup>-THC (proportion 3:1) and (–)-9 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^7$ ,<sup>8</sup>-THC. Acetylation of the epimeric 8-hydroxy-compounds with Ac<sub>2</sub>O/pyridine gave the corresponding diacetates.

When (–)- $\Delta^8$ -6a,10a-*trans*-THC, in the form of its tetrahydropyranyl derivative, was heated with *m*-chloroperbenzoic acid, the two epimeric 8,9-epoxides were formed in equal amounts. These compounds, on treatment with butyllithium, afforded (–)-8 $\alpha$ - and (–)-8 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^9$ ,<sup>11</sup>-6a,10a-*trans*-THC-tetrahydropyranylother. After removing the protecting group and treatment with Ac<sub>2</sub>O/pyridine the same diacetates, as formed by photooxygenation of (–)- $\Delta^8$ -THC-acetate, were obtained as a 1:1-mixture.

On heating these epimeric diacetates to 290° they underwent allylic rearrangement to (–)-11-acetoxy- $\Delta^8$ -THC-acetate. From this (–)-11-hydroxy- $\Delta^8$ -6a,10a-*trans*-THC was obtained by treatment with LiAlH<sub>4</sub>.

**Einleitung.** – Es konnte gezeigt werden, dass es sich bei den 11-Hydroxy-Metaboliten um die eigentlich pharmakologisch aktiven Formen des (–)- $\Delta^8$ - und (–)- $\Delta^9$ -6a,10a-*trans*-Tetrahydrocannabinols<sup>2)</sup> handelt [2]–[4]. Es gelang einerseits diese metabolisierten Verbindungen durch Behandlung von (–)- $\Delta^8$ - und (–)- $\Delta^9$ -6a,10a-*trans*-THC mit Rattenleberhomogenat darzustellen [5]–[10]. Andererseits konnten sie bei *in vivo* durchgeführten Experimenten isoliert werden [2]–[4]. Verglichen mit (–)- $\Delta^8$ - und (–)- $\Delta^9$ -THC weisen die nur am C(11) hydroxylierten Metaboliten eine stark erhöhte psychogene Aktivität auf. Eine je nach Applikationsart gleiche oder verminderte Aktivität konnte bei den 7,11-bishydroxylierten Metaboliten gefunden

<sup>1)</sup> 6. Mitt. s. [1].

<sup>2)</sup> Im folgenden wird für «Tetrahydrocannabinol» die Abkürzung «THC» verwendet.