

werden können. Die Ursache dürfte darin zu suchen sein, dass die VI teilweise als Lakton vorliegt; veresterte Chelatbildner bzw. solche mit Laktongruppen zeigen jedoch auf Grund ihrer Anreicherung im intracellulären Raum eine besonders stark ausgeprägte Lebereffektivität¹¹. Der Vergleich von XIV und III zeigt, dass der Vermehrung der Donorgruppen durchaus nicht immer eine Effektivitätserhöhung zu entsprechen braucht; die Bildung weniger stabiler bimetallicher Chelate dürfte allerdings im Fall der XIV nicht mehr zu vernachlässigen sein. Bei später Verabfolgung (Tab. II) zeigen alle Chelatbildner einen ausgeprägten Effektivitätsverlust. Auffallend ist jedoch, dass die V und ihre Analogen IX und X in diesem Falle eine stärkere Reduktion des ¹⁴⁴Ce-Gehalts der Leber bewirken als die bei frühzeitiger Verabreichung wirksameren II und VII. Da im Moment weder Chelatstabilitätskonstanten noch Daten über das Verhalten der in Frage stehenden Liganden im Stoffwechsel zur Verfügung stehen, kann auch noch keine plausible Erklärung für diese Diskrepanz vorgeschlagen werden.

Die an Radiocer erhobenen Befunde können natürlich, wie wir bereits früher betonten⁴, nicht ohne weiteres auf andere Elemente übertragen werden. Besonders interessant dürfte es sein, die Effektivität der hier geprüften

Substanzen, vor allem der VII, für Plutonium zu untersuchen, und zwar aus folgendem Grund: II und III zeigen bei Plutonium im Gegensatz zu Radiocer keine Effektivitätsunterschiede². Würde die für Radiocer im Vergleich zu II höhere Wirksamkeit der VII auch für Plutonium ihre Gültigkeit behalten, so könnte dies einen gewissen Fortschritt für die Therapie der Plutoniuminkorporation darstellen¹².

Summary. The influence of several new polyaminopoly-carboxylic acids on the distribution of carrierfree radio-cerium in the organs of the rat was studied. Some theoretical and practical implications of the experimental findings are discussed.

A. CATSCH und D. SCHINDEWOLF-JORDAN

Institut für Strahlenbiologie am Kernforschungszentrum Karlsruhe (Deutschland), 4. Januar 1961.

¹¹ A. CATSCH, Int. J. appl. Radiat. Isotop., im Druck.

¹² Für die Überlassung der Substanzen danken wir der J. R. Geigy A.G., Basel.

Die Totalsynthese des Ergotamins¹

Ergotamin wurde 1918 von A. STOLL entdeckt und als erstes einheitliches Mutterkornalkaloid in reinem Zustand dargestellt und beschrieben². Später konnte auf Grund von Abbaureaktionen für diesen Naturstoff die Strukturformel I abgeleitet werden^{3,4}. Diese setzt sich aus dem Lysergsäure-Rest und dem Peptidteil zusammen. Die Lysergsäure konnte 1954 totalsynthetisch hergestellt werden⁵. Der Peptidteil stellt, gemäss Arbeiten, welche in unseren Laboratorien ausgeführt worden sind⁴, ein cyclisches Tripeptid dar, das als besondere Strukturelemente eine säureamid- und esterartig substituierte Orthocarbonsäure- und eine sehr labile α -Hydroxy- α -amino-Gruppierung aufweist. Diese Cyclol-Struktur gab indessen immer wieder Anlass zu weiteren Untersuchungen und Diskussionen⁶. Nachstehend berichten wir nun über die Totalsynthese des Ergotamins, wodurch dessen Strukturformel I bestätigt wird.

L-Phenylalanyl-*L*-prolin-lactam (III; Smp. 133°; $[\alpha]_D^{20} = -83^\circ$ ($c = 0,2$ in Wasser))⁷ wurde mit *d*,*l*-Methylbenzyloxy-malonsäurehalbester-chlorid (II; $K_{p,0.03} = 138-141^\circ$; $n_D^{20} = 1,5150$; $C_{13}H_{15}O_4Cl$, ber. C 57,7%, H 5,7%, O 23,6%, Cl 13,1%; gef. C 57,4%, H 5,4%, O 23,7%, Cl 13,8%)⁸ acyliert. Man erhielt zwei diastereoisomere Acylierungsprodukte, die nach hydrogenolytischer Spaltung der Benzyloxy-Gruppe spontan zu den Verbindungen der Formel IVa ($R = -COOC_2H_5$; Smp. 135-136°; $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin); $C_{20}H_{24}O_6N_2$: ber. C 61,8%, H 6,2%, O 24,7%, N 7,2%; gef. C 61,9%, H 6,3%, O 24,9%, N 7,2%) bzw. IVb ($R = -COOC_2H_5$; Smp. 202-204°; $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ ($c = 1,0$ in Pyridin); $C_{20}H_{24}O_6N_2$: ber. C 61,8%, H 6,2%, O 24,7%, N 7,2%; gef. C 62,1%, H 6,3%, O 24,5%, N 7,2%) cyclisierten und sich durch fraktionierte Kristallisation trennen liessen. Die Cyclol-Struktur in IVa/b liess sich aus dem Vorliegen einer sauren Hydroxyl-Gruppe und aus anderen physikalischen und chemischen Befunden eindeutig ableiten.

Durch Verseifung der Äthylester-Gruppierung der Verbindung IVa wurde die Säure V ($R = -COOH$; Smp. 120-122°; $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin); $C_{18}H_{20}O_6N_2$: ber. C 60,0%, H 5,6%, O 26,6%, N 7,8%; gef. C 60,0%,

H 5,9%, O 27,3%, N 7,6%) erhalten, deren Natriumsalz mit Oxalylchlorid umgesetzt das entsprechende Säurechlorid VI ($R = -COCl$; Smp. 125-126°; $C_{18}H_{19}O_5N_2Cl$: ber. C 57,1%, H 5,0%, Cl 9,4%; gef. C 57,4%, H 5,3%, Cl 8,6%) lieferte. Dieses wurde mit Natriumazid ins Säureazid VII ($R = -CON_3$; Smp. ca. 100° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$ ($c = 0,3$ in Pyridin); $C_{18}H_{19}O_5N_5$: ber. C 56,1%, H 5,0%, O 20,8%, N 18,2%; gef. C 56,9%, H 5,2%, O 21,8%, N 16,8%) übergeführt. Durch Curtius-schen Abbau in Benzylalkohol konnte die Carbobenzoxamino-Verbindung VIII ($R = -NHCOOCH_2C_6H_5$; Smp. 172-173°; $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ ($c = 0,3$ in Pyridin); $C_{25}H_{27}O_6N_3$: ber. C 64,5%, H 5,8%, O 20,6%, N 9,0%; gef. C 64,7%, H 5,9%, O 20,5%, N 9,0%) erhalten werden. Der Peptidteil des Ergotamins wurde nun aus der Verbindung VIII durch katalytische Hydrierung in salzsaurer, methanolischer Lösung, mit Palladium als Katalysator, als Hydrochlorid erhalten (IX; $R = -NH_2 \cdot HCl$; Smp. 180-183°; $C_{17}H_{22}O_4N_3Cl$: ber. C 55,5%, H 6,0%, O 17,4%, N 11,4%, Cl 9,7%; gef. C 55,5%, H 6,0%, O 18,1%, N 11,2%, Cl 9,6%). Die Verknüpfung von IX mit Lysergsäurechlorid-hydrochlorid⁹, durchgeführt in Chloroform mit Tributylamin, lieferte synthetisches Ergotamin, das sich mit dem natürlichen Mutterkornalkaloid im optischen

¹ 50. Mitteilung über Mutterkornalkaloide. 49. Mitt. s. Exper. 17, 108 (1961).

² Schweiz. Pat. Nr. 79879 (1918); vgl. A. STOLL, Helv. chim. Acta 28, 1283 (1945).

³ S. SMITH und G. M. TIMMIS, J. chem. Soc. 1932, 1543; W. A. JACOBS und L. C. CRAIG, Science 81, 256 (1935); J. org. Chem. 1, 245 (1937).

⁴ A. STOLL, A. HOFMANN und Th. PETRZILKA, Helv. chim. Acta 34, 1544 (1951).

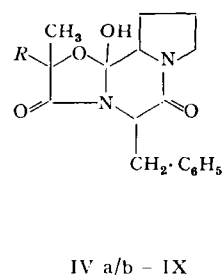
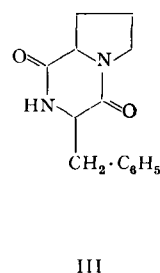
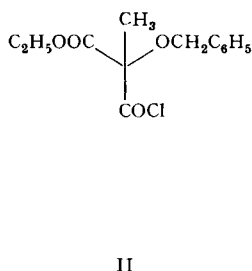
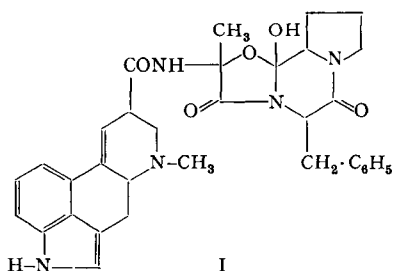
⁵ E. C. KORNFIELD et al., J. Amer. chem. Soc. 76, 5256 (1954).

⁶ C. A. GROB u. W. MEIER, Helv. chim. Acta 39, 776 (1956); W. K. ANTONOV, G. A. RAVDEL und M. M. CHEMIKINE, Chimia 14, 374 (1960).

⁷ R. E. NEUMAN und E. L. SMITH, J. biol. Chem. 193, 108 (1951).

⁸ Hergestellt durch Umsetzen von Brom-methyl-malonsäure-diäthylester mit Natriumbenzylat, Verseifung zum Halbester und Reaktion mit Thionylchlorid.

⁹ Schweiz. Patentanmeldung Nr. 11 132.



Drehvermögen, Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, UV- und IR-Spektrum, im chromatographischen Verhalten und im pharmakologischen Test als vollkommen identisch erwies.

Die ausführliche Publikation wird später in den *Helv. chim. Acta* erscheinen.

Summary. The total synthesis of the Ergot alkaloid Ergotamine is described.

A. HOFMANN, A. J. FREY und H. OTT

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium, Sandoz A.G., Basel, 17. April 1961.

Natural Chromatography and the Accumulation of Petroleum in Rocks in View of Analyses of Bitumen from the Athabasca Deposit in Canada

Petroleum is the only organic liquid which occurs in sedimentary rocks in significant quantities. Petroleum consists mainly of hydrocarbons; whereas its ultimate source, the organic matter in marine sediments, is composed of small quantities of a large variety of different compound types. It is known that fluids, mainly water solutions, flow within sedimentary rocks, percolating through the maze of capillary pores. Colloidal mineral particles in the pores may selectively filter out polar compounds from the flowing fluids.

Figure 1 shows a photomicrograph of a thin section of a common, graywacke type sandstone, prepared from a drill core from the Woodbine formation of East Texas, taken from a depth of approximately 4800 feet. The clay mineral aggregates are visible in the pore channel. Laboratory chromatographic columns and sandstones often have similar compositions and textures.

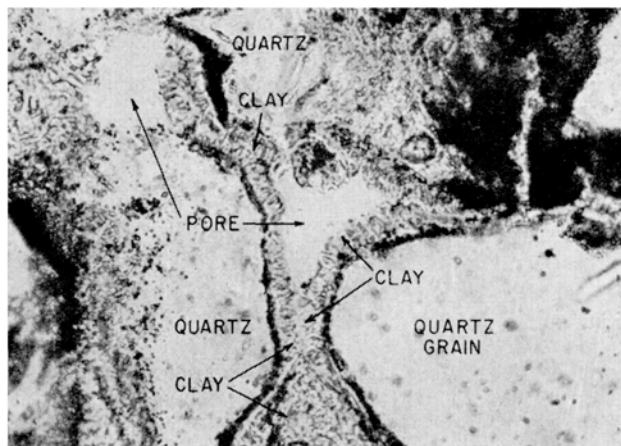


Fig. 1. Photomicrograph of a thin section of a sandstone, Woodbine formation, East Texas. Depth approximately 4800 feet, Magnification approximately 300 ×.

It has been long known that beds of clay minerals act as selective filters removing asphaltic and polar substances from petroleum¹. It is also known that certain non-hydrocarbon constituents may be preferentially distributed in petroleum deposits^{2,3} in a pattern which resembles chromatographic bands. It was found in the laboratory that among a group of organic compounds the hydrocarbons move with the least restraint through clay packed columns⁴. Furthermore, organic ions have been eluted in quartz sand and clay columns with sea water only⁵, in accordance with the chromatographic principles of MARTIN and SYNGE⁶. The chromatographic 'plate' theory can be used to predict the movement of the bands in beds of sand and clay⁷. Consequently, one may conclude that chromatography is both a laboratory process and a natural phenomenon.

The Table lists some of the components of the semi-solid Athabasca bitumen from northeastern Alberta (Canada). This analysis⁸ further substantiates the fact that this is the largest known petroleum deposit. Geological field relationships show that the petroleum in the Athabasca deposit was brought into its present resting place by percolating fluids. These two observations, together with the fact that most of the bituminous sandstones lie exposed on the surface, make the Athabasca deposit well suited for a study in natural chromatography.

The saturated hydrocarbon content of approximately 100 bituminous rock samples was determined. The samples came from three bore holes from the northeastern part of the deposit; the two holes which were the farthest were approximately 40 miles apart. If fluid flow was operational for a prolonged period of time, the chromatographic concept requires that the saturated hydrocarbons be evenly distributed over a large area in the deposit. This was found to be the case, because the saturated hydrocarbon contents of the samples showed only minor variations.

¹ J. E. GILPIN and M. P. CRAM, *Amer. Chem. J.* **40**, 495 (1908).

² L. C. BONHAM, *Bull. AAPG* **40**, 897 (1956).

³ G. W. HODGSON and B. L. BAKER, *Bull. AAPG* **43**, 311 (1959).

⁴ C. E. LEGATE, *Bull. GSA* **69**, 1603 (1958).

⁵ B. NAGY and J. P. WOURMS, *Bull. GSA* **70**, 655 (1959).

⁶ A. J. P. MARTIN and R. L. M. SYNGE, *Biochem. J.* **35**, 1358 (1941).

⁷ B. NAGY, *Geochim. cosmochim. Acta* **19**, 289 (1959).

⁸ B. NAGY and G. C. GAGNON, *Geochim. cosmochim. Acta*, in print.