

azole is not coordinated to the copper atom. On electrostatic grounds, it is likely that in **1** the carboxylate anion ligands to the copper atom and the protonated imidazole does not ligand to copper. The frequency and shape of the bands between 950 and 550 cm^{-1} of the IR spectrum of **1** are similar in frequency and shape to the bands of ammonium paramolybdate¹⁰. This suggests that in **1** the molybdate anion forms an ammonium-type salt with the nitrogens of the imidazole. In contrast to ammonium paramolybdate most molybdates absorb close to 800 cm^{-1} ^{10, 11}.

As well as copper(II)-L-histidine, copper(II)-threonine, copper(II)-glutamine and histidine-copper(II)-threonine have been identified in normal serum⁵. Also histidine-copper(II)-glutamine and histidine-copper(II)-serine have been observed to exist in vitro at physiological pH¹². The addition of molybdate to copper(II)-threonine, copper(II)-glutamine or copper(II)-serine resulted in no precipitate being formed. However, precipitates resulted from the addition of molybdate to histidine-copper(II)-threonine, histidine-copper(II)-serine or histidine-copper(II)-glutamine. These precipitates were identified as **1** on the basis of IR-spectroscopy. The addition of molybdate to all the above copper-amino acid complexes raised the pH of these solutions (or filtrates where precipitates occurred) and also caused a shift in the absorption maxima to shorter wavelengths. These shifts in absorption maxima were a consequence of the pH change because they could also be produced by the addition of NaOH.

The present work reports the occurrence of an interaction between copper(II)-histidine and molybdate and partially characterizes this interaction. The formation of copper-

and molybdenum-containing compounds, such as $2\text{CuMoO}_4 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ and $\text{Cu}(\text{NH}_4)\text{MoS}_4$, has been proposed as a mechanism for the interaction between molybdenum and copper in vivo¹³⁻¹⁶. Unlike these compounds the interaction described in the present work is one between molybdate and a physiological form of copper, copper(II)-histidine being a component of serum⁵. As **1** dissociates above pH 6, the formation of this complex in serum would require its stabilization by a means such as being bound to protein. In molybdenum poisoning alterations in the distribution and metabolism of copper in serum occur such as an increase in direct-reacting copper, the de novo formation of a copper- and molybdenum-containing protein fraction and a reduced rate of clearance of copper¹⁷. The question of whether **1** is formed in serum in molybdenum poisoning is currently being investigated in this laboratory.

- 10 R. A. Nyquist and R. O. Kagel, *Infrared Spectra of Inorganic Compounds*, p. 330. Academic Press, New York and London 1971.
- 11 G. M. Clark and W. P. Doyle, *Spectrochim. Acta* 22, 1441 (1966).
- 12 B. Sarkar and T. P. A. Kruck, *Can. J. Biochem.* 45, 2046 (1967).
- 13 J. B. Neilands, F. M. Strong and C. A. Elvehjem, *J. biol. Chem.* 172, 431 (1948).
- 14 R. P. Dowdy, G. A. Kunz and H. E. Sauberlich, *J. Nutr.* 99, 491 (1969).
- 15 N. F. Suttle, *Proc. Nutr. Soc.* 33, 299 (1974).
- 16 C. J. Cardin and J. Mason, *Biochim. biophys. Acta* 455, 937 (1976).
- 17 M. A. Pitt, *Agents Actions* 6, 758 (1976).

Synthese und Eigenschaften von Bromocriptin¹

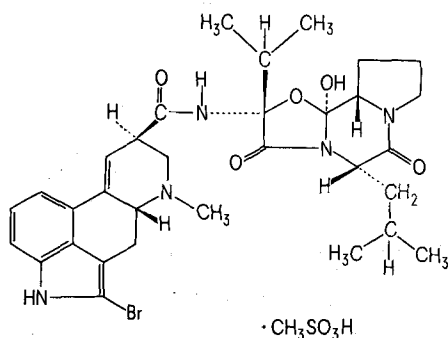
Synthesis and properties of bromocriptine

H. R. Schneider, P. A. Stadler², P. Stütz, F. Troxler und J. Seres

Chemische Forschung, Pharma Departement, SANDOZ A.G., CH-4002 Basel (Schweiz), 29. April 1977

Summary. The bromination of α -ergokryptine, a genuine ergot alkaloid of the peptide type, in position 2 of the indol nucleus to 2-bromo- α -ergokryptine is described. Its transformation to the methanesulfonate led to the prolactin inhibitor bromocriptine-methanesulfonate, Parlodel®.

Die steigende klinische Bedeutung des Prolactin-Sekretionshemmers³ Parlodel®, (**1**; Bromocriptin-methansulfonat, 2-Brom- α -ergokryptin-methansulfonat), veranlasst uns, die Synthese sowie die chemischen und physikalischen Eigenschaften dieses Präparates hier kurz zu beschreiben.



1 Parlodel®, Bromocriptin-methansulfonat, 2-Brom- α -ergokryptin-methansulfonat.

Die Halogenierung von Lysergsäurederivaten ist vor etwa 20 Jahren von F. Troxler und A. Hofmann systematisch erforscht worden; die Resultate wurden in einer zusammenfassenden Arbeit publiziert⁴. Dabei wurde gezeigt, dass Lysergsäurederivate durch Erwärmen mit 1,2 bis 1,5 Äquivalenten N-Bromsuccinimid in Dioxanlösung mit mittleren Ausbeuten in die entsprechenden 2-Bromlysergsäurederivate übergeführt werden können. Im Zuge dieser Arbeiten wurden auch die 2-Bromderivate der damals bekannten genuinen Mutterkorn-Peptidalkaloide mit Ausnahme des 2-Brom-ergokryptins hergestellt⁴. Der Grund dafür, dass 2-Brom-ergokryptin in der zitierten Arbeit⁴ nicht beschrieben worden war, lag darin, dass das damals zur Verfügung stehende Ergokryptin nicht eine chemisch einheitliche Verbindung darstellte, sondern, wie sich später herausstellte, aus einem Gemisch zweier sehr nah verwandter Verbindungen (α - und β -Ergokryptin) bestand⁵. Die Bromierung eines solchen Gemisches (eine schon bei reinen Mutterkorn-Peptidalkaloiden heikle Reaktion) hatte verständlicherweise damals zu keinen definierten, einheitlichen Bromierungsprodukten geführt, weshalb in der Liste der 2-Bromderivate von Mutterkorn-Peptidalkaloiden eine Lücke offenblieb.

Nachdem sowohl durch die Totalsynthese der Ergotoxinalkaloide⁶ als auch durch die Auftrennung des Ergokryptingemisches in die α - und die β -Form⁵ isomerenfreies, reines α -Ergokryptin zugänglich geworden war, wurde die Bromierung dieses chemisch reinen Alkaloids nach der bekannten Vorschrift⁴ mit N-Bromsuccinimid in Dioxan nachgeholt. Dabei wurde erwartungsgemäss festgestellt, dass die bei der Herstellung der andern 2-Bromderivate der Mutterkorn-Peptidalkaloide gemachten Beobachtungen auch für das 2-Brom- α -ergokryptin Geltung haben: Die Reaktion verläuft bezüglich Ausbeute an 2-Brom- α -ergokryptin am besten bei Anwendung eines geringfügigen Überschusses an N-Bromsuccinimid. Kleine Mengen an nicht umgesetztem Peptidalkaloid sowie an durch Umlagerung in Stellung 8 entstandenem 2-Brom- α -ergokryptinin müssen dabei in Kauf genommen werden. Auch bei optimalen Bedingungen entsteht das 2-Brom- α -ergokryptin in relativ bescheidener Ausbeute, da die Bildung von höher bromierten Analoga und von undefinierten Zersetzungsprodukten nicht unterdrückt werden kann. Will man durch einen grösseren Überschuss von N-Bromsuccinimid einen vollständigeren Umsatz erzwingen, so nehmen die letztgenannten Reaktionsprodukte auf Kosten der Ausbeute an 2-Brom- α -ergokryptin zu. Mutterkorn-Peptidalkaloide können bei längerem Kontakt mit Alkoholen in saurer Lösung teilweise in die entsprechenden 12'-O-Alkyl-Derivate übergehen. Um das Risiko der Bildung eines solchen unerwünschten Nebenproduktes auszuschalten, wurde die Überführung des 2-Brom- α -ergokryptins in das Methansulfonat mit der theoretischen Menge Methansulfonsäure in absolutem Chloroform vorgenommen.

Experimenteller Teil. 20,2 g (35 mmol) hochvakuumtrockenes α -Ergokryptin wurden bei 60°C in 400 ml abs. Dioxan gelöst. Zu dieser braungelben Lösung wurde bei 58–60°C innert 5 min eine Lösung von 7,48 g (42,5 mmol) N-Bromsuccinimid in 175 ml abs. Dioxan unter Rühren zugegeben. Anschliessend wurde das dunkelrot gewordene Reaktionsgemisch 75 min bei 60°C weitergerührt.

Zur Aufarbeitung wurden die flüchtigen Bestandteile der Reaktionslösung bei 60°C innert 20 min am Vakuum entfernt. Der Rückstand, ein schwarzbrauner Schaum, wurde dann zwischen 1 l Methylenchlorid und 500 ml 2N Sodalösung verteilt, die wässrig-alkalische Phase zweimal mit je 750 ml Methylenchlorid nachextrahiert und die 3 Methylenchloridlösungen noch mit 500 ml Wasser nachgewaschen. Nach dem Trocknen mit 150 g Natriumsulfat wurden die vereinigten Methylenchloridlösungen am Vakuum eingengt, wobei 23,5 g eines schwarzbraunen Schaumes hinterblieben.

Zur Isolierung der Reaktionsprodukte in reiner Form wurde das Rohprodukt an 700 g Silicagel (Korngrösse 0,063–0,2 mm) chromatographiert.

Mit Methylenchlorid und 1% Methanol wurden zuerst 970 mg eines Gemisches, welches nach der dünnsschichtchromatographischen Analyse zu etwa 90% aus 2-Brom- α -ergokryptin bestand, von der Säule gewaschen. Nach dreimaligem Umkristallisieren durch Lösen in Methylenchlorid, Verdünnen mit Methanol, der etwas Wasser enthielt und Entfernen des Methylenchlorids im Vakuum wurden 140 mg (0,6%) reines 2-Brom- α -ergokryptin in Form feiner Nadeln erhalten. Zersetzungspunkt 204,5 bis 205°C, $[\alpha]_D^{20} = +378^\circ$ (c = 1, Dimethylformamid), $[\alpha]_D^{20} = +394^\circ$ (c = 1, Chloroform), $[\alpha]_D^{20} = +461^\circ$ (c = 1, Pyridin). NMR (CD₃)₂SO: 11,42 (s, 1H, tauscht aus); 9,82 (s, 1H, tauscht aus); 7,22 (s, 1H, tauscht aus); 6,95–7,3 (m, 3H); 6,42 (d, 1H, J 6); 4,23 (t, 1H, J 7); 3–3,8 (diverse m, ca. 6H); 2,25–2,9 (div. m, ca. 3H); 2,6 (s, 3H); 1,5–2,2 (div. m, ca. 8H); 0,7–1,2 (m, 12H).

C₃₃H₄₀BrN₅O₅ Ber. C 58,7 H 6,2 Br 12,2 N 10,7 O 12,2% (654,6) Gef. C 58,5 H 6,4 Br 11,9 N 10,5 O 12,2%

Nach unreinen Zwischenfraktionen von 1,5 g, die verworfen wurden, wurden mit Methylenchlorid und 1% Methanol 13,9 g eines gelben Schaumes eluiert, welcher nach dünnsschichtchromatographischen Befunden zu 85–90% aus 2-Brom- α -ergokryptin bestand. Diese Fraktionen ergaben nach viermaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Aceton 8,8 g (38,4%) reines 2-Brom- α -ergokryptin: farblose, zu Drusen vereinigte Prismen, Zersetzungspunkt 202–203°C $[\alpha]_D^{20} = -183,4^\circ$ (c = 1,3, Chloroform), $[\alpha]_D^{20} = -98,3^\circ$ (c = 1,3, Pyridin). M/e = 655. UV (Methylenchlorid/Methanol 1:1): $\lambda_{\max} = 240$ nm (log ϵ 4,390), 302 nm (log ϵ 4,037). IR (Nujol): ν (OH, NH) 3180, ν (CO) 1630, 1659, 1715 cm⁻¹. NMR (CD₃)₂SO: 11,35 (s, 1H, tauscht aus); 9,13 (s, 1H, tauscht aus); 7,39 (s, 1H, tauscht aus); 6,9–7,2 (m, 3H); 6,25 (s, 1H); 4,33 (t, 1H, J 6,5); 2,9–3,8 (diverse m, ca. 5H); 2,50 (s, 3H); 1,5–2,8 (diverse m, ca. 15H); 0,8–1,2 (m, 12H).

C₃₂H₄₀BrN₅O₅ Ber. C 58,7 H 6,2 Br 12,2 N 10,7 O 12,2% (654,6) Gef. C 58,6 H 5,9 Br 12,0 N 10,4 O 12,5%

Mit Methylenchlorid und 4% Methanol wurden 2,7 g eines Gemisches, das nach der dünnsschichtchromatographischen Analyse zu etwa 70% aus Ausgangsmaterial bestand, von der Säule gewaschen. Zur weiteren Anreicherung wurden diese Fraktionen nochmals an der 30fachen Menge Silicagel, Korngrösse 0,063–0,2 mm, chromatographiert und dabei mit Methylenchlorid und 1% Methanol eine Fraktion von 1,1 g stark angereichertem Ausgangsmaterial erhalten, welche nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol 660 mg leicht gelblich gefärbte, zu Drusen vereinigte Prismen ergab, die sich auf Grund ihres dünnsschichtchromatographischen Verhaltens und ihrer physikalischen Eigenschaften als α -Ergokryptin erwiesen: Zersetzungspunkt 204–205°C, die Mischprobe mit Ausgangsmaterial zeigte keine Depression des Zersetzungspunktes, $[\alpha]_D^{20} = -190^\circ$ (c = 1, Chloroform).

2-Brom- α -ergokryptin-methansulfonat: 8,5 g (13 mmol) reines 2-Brom- α -ergokryptin wurden in 120 ml abs. Chloroform gelöst und bei 5–10°C mit 1,25 g (13 mmol) Methansulfonsäure versetzt.

Die klare, farblose Lösung wurde angeimpft und im Dunkeln bei Raumtemperatur 3 h stehengelassen. Nach Abfiltrieren des Niederschlages wurde dieser portionenweise mit total 100 ml abs. Chloroform nachgewaschen und im Vakuum bei 80°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, was 26 h beanspruchte: 9,0 g (92% bezogen auf 2-Brom- α -ergokryptin, 35% bezogen auf eingesetztes α -Ergokryptin) 2-Brom- α -ergokryptin-methansulfonat in Form von farblosen, schief abgeschnittenen unregelmässigen Blättchen. Zersetzungspunkt 197–198°C $[\alpha]_D^{20} = +99,8^\circ$ (c = 1,2 Methylenchlorid/Methanol 1:1). UV (Methylenchlorid/Methanol 1:1): λ_{\max} 306 nm (log ϵ 3,988). IR (Nujol): ν (OH, NH) 3250, ν (CO) 1642, 1672, 1728 cm⁻¹. NMR (CD₃)₂SO: 11,67 (s, 1H, tauscht aus); 10,2–10,7 (s, 1H, tauscht aus); 9,45 (s, 1H, tauscht aus); 7,12 (s, 1H, tauscht aus); 6,9–7,3 (m, 3H); 6,39 (s, 1H); 4,3 (t, 1H, J 6,5); 2,7–4,4 (diverse m, ca. 9H); 3,15 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 1,5–2,4 (div. m, ca. 8H); 0,7–1,2 (div. m, ca. 12H).

C₃₃H₄₄BrN₅O₈S Ber. C 52,8 H 5,9 Br 10,6 N 9,3 O 17,0 S 4,3% (750,7) Gef. C 53,2 H 6,0 Br 10,5 N 9,2 O 16,8 S 4,4%

85. Mitteilung über Mutterkornalkaloide.
- Anfragen bitte an diesen Autor richten.
- E. Flückiger und H. R. Wagner, *Experientia* 24, 1130 (1968).
- F. Troxler und A. Hofmann, *Helv. chim. Acta* 40, 2160 (1957).
- W. Schlientz, R. Brunner, A. Rüegger, B. Berde, E. Stürmer und A. Hofmann, *Experientia* 23, 991 (1967).
- P. A. Stadler, St. Guttman, H. Hauth, R. L. Huguenin, Ed. Sandrin, G. Wersin, H. Willems und A. Hofmann, *Helv. chim. Acta* 52, 1549 (1969).