

186. Die Konstitution der Mutterkornalkaloide.

Struktur des Peptidteils. III.

24. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, A. Hofmann und Th. Petrzilka.

(12. VI. 51.)

I. Einleitung.

Anhand von Spaltstücken, die beim Abbau der Mutterkornalkaloide mit Hydrazin²⁾ und bei der partiellen Hydrolyse mit einem Äquivalent Alkali³⁾ erhalten wurden, liessen sich frühere, teilweise noch hypothetische Vorstellungen über die Struktur des Peptidteils der Mutterkornalkaloide⁴⁾ experimentell untermauern und weiter abklären. Es konnte die Reihenfolge der Aminosäuren im Peptidrest festgelegt und gezeigt werden, dass die Carboxylgruppe des Prolins lactonartig mit dem Hydroxyl des labilen Zwischengliedes, das den Lysergsäurerest mit den beiden andern Aminosäuren verbindet, verknüpft sein muss. Diesen Feststellungen trug die provisorische Strukturformel I Rechnung.

An dieser Formulierung waren indessen zwei Strukturelemente noch nicht bewiesen: 1. die Art der Verknüpfung des Lysergsäurerestes mit dem erwähnten labilen Zwischenglied und 2. die Struktur des letzteren. Um die Entstehung von α -Ketosäuren bei der Hydrolyse von Mutterkornalkaloiden zu erklären, haben *W. A. Jacobs & L. C. Craig* seinerzeit für diesen noch unaufgeklärten Baustein die Struktur einer α -Oxy- α -aminosäure in Erwägung gezogen⁵⁾. Nun ist aber bekannt, dass auch Serinderivate bei der Hydrolyse Brenztraubensäure abspalten⁶⁾. Alle bisherigen Befunde konnten also ebenso gut mit einer α,β -Struktur der Oxyaminosäure gedeutet werden.

Weiterhin lagen Befunde vor, die durch die Formulierung eines neungliedrigen Lactonrings, wie ihn die Formel I enthält, nicht erklärt werden konnten. Es war dies vor allem die Beobachtung, dass die beiden bei der Spaltung beständigen Aminosäuren leicht als gemischtes Diketopiperazin auftreten, und zwar unter Bedingungen, unter denen eher die Öffnung als die Bildung einer Lactambindung

¹⁾ 23. Mitt., *Helv.* **34**, 382 (1951).

²⁾ 16. Mitt., *Helv.* **33**, 57 (1950).

³⁾ 20. Mitt., *Helv.* **33**, 1705 (1950).

⁴⁾ *J. Biol. Chem.* **122**, 419 (1938); *G. Barger*, Handbuch d. exp. Pharmakol., Erg.-Werk, 6. Bd., 84, 222 (1938).

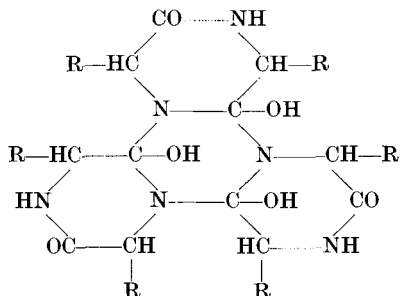
⁵⁾ *J. Biol. Chem.* **122**, 419 (1938).

⁶⁾ Vgl. z. B. *M. Bergmann* u. Mitarb., *A.* **458**, 40,76 (1927).

erwartet werden konnte, nämlich bei der alkalischen Hydrolyse¹⁾ und bei der Spaltung mit Hydrazin²⁾. Schon *W. A. Jacobs & L. C. Craig*³⁾ isolierten bei der reduktiven Spaltung von Mutterkornalkaloiden mit Natrium und Butanol Piperazine, die aus entsprechenden Diketopiperazinen entstanden sein konnten. Ebenso liess sich die Entstehung eines neutralen, gesättigten Spaltproduktes, das wir bei der thermischen Zersetzung gefunden hatten, und das noch sämtliche Kohlenstoffatome des Peptidrestes enthält, aus der einfachen Lactonformulierung I heraus nicht ableiten.

Es war somit zu prüfen, ob der in den Abbauprodukten gefundene sechsgliedrige Ring des Diketopiperazins, bzw. Piperazins, schon im Alkaloid vorgebildet sei, wie das in der Formel II zum Ausdruck kommt. Gemäss dieser Formulierung ist der neungliedrige Lactonring durch eine zusätzliche Bindung zwischen dem Stickstoffatom der variablen Aminosäure und dem Kohlenstoff des Prolinecarboxyls, an den unter diesen Umständen eine tertiäre Hydroxylgruppe zu stehen kommt, in einen sechsgliedrigen und einen fünfgliedrigen Ring unterteilt.

Eine diesen Vorstellungen entsprechende Verknüpfung zwischen den Säureamidgruppen benachbarter Peptidketten hat *D. M. Wrinch* in ihrer sogenannten Cyclol-Theorie der Peptidstruktur vorgeschlagen⁴⁾. Sie vertrat die Auffassung, dass gewisse Proteine aus cyclisierten Peptiden derart aufgebaut seien, dass mehrere Aminosäurereste (2, 6, 18, 42 oder mehr) zu einem System von 6gliedrigen Ringen sich vereinigen. Die Verknüpfung innerhalb eines solchen Systems geschieht nach dieser Vorstellung durch Wasserstoffübertragung von einer NH- auf eine CO-Gruppe, wodurch eine N-C-Bindung entsteht, und die Carbonyl-Gruppen in tertiäre Alkoholgruppen übergeführt werden, wie es die folgende Formel für 6 Aminosäurereste veranschaulicht.



¹⁾ 20. Mitt., Helv. **33**, 1705 (1950).

²⁾ 16. Mitt., Helv. **33**, 57 (1950).

³⁾ J. Biol. Chem. **108**, 595 (1934); **110**, 521 (1935).

⁴⁾ *D. M. Wrinch*, Nature **137**, 411; **138**, 241 (1936). Siehe auch *C. L. A. Schmidt*, The Chemistry of the Amino Acids and Proteins (Charles C. Thomas-Verlag 1938), S. 325.

Gegen diese Cyclol-Theorie wurden in der Folge von verschiedener Seite Einwendungen erhoben¹⁾. Es scheint aber, dass die Cyclol-Theorie von *D. M. Wrinch* wenigstens in dem einfachen Beispiel des Peptidrestes der Mutterkornalkaloide bestätigt wurde, und wir halten es für wohl möglich, dass bei weiterem Eindringen der Forschung in den Aufbau der Peptide analoge Strukturen, wie wir sie für den Peptidrest der Mutterkornalkaloide experimentell festgestellt haben, gefunden werden.

Durch die im folgenden beschriebene Untersuchung der mit LiAlH_4 erhaltenen Reduktionsprodukte der Mutterkornalkaloide einerseits und der Spaltstücke der thermischen Zersetzung andererseits ist es nämlich gelungen, von den bis anhin hypothetischen strukturellen Möglichkeiten die modifizierte Strukturformel II für den Peptidteil der Mutterkornalkaloide zu sichern.

II. Reduktion der Mutterkornalkaloide mit LiAlH_4 .

Die Entscheidung zwischen den Formeln I und II konnte in erster Linie anhand der Reduktionsprodukte, die bei der Behandlung der Mutterkornalkaloide²⁾ mit LiAlH_4 in Äthylmorpholin entstehen, getroffen werden. Mit diesem Reduktionsmittel werden Ester bekanntlich zu den entsprechenden Alkoholen und Amide zu den Aminen reduziert. Aus Verbindungen mit der Struktur I hätten somit offene Polyaminoalkohole vom Typus III entstehen müssen. Wir erhielten aber die Spaltprodukte IV, V und VI, deren Strukturformeln durch Synthesen gesichert werden konnten.

Die Schlussfolgerungen aus diesen experimentellen Befunden für die Formulierung des Peptidteils werden später, zusammen mit den Schlussfolgerungen aus der Untersuchung der thermischen Spaltprodukte gezogen. Im folgenden sollen Entstehung und Eigenschaften der Reduktionsprodukte IV, V und VI näher beschrieben und ihre Synthese erläutert werden.

1. Polyaminfraktion der Reduktionsprodukte.

a) Beschreibung der Polyamine. Die Reduktionsprodukte der allgemeinen Formel IV, die in der Tabelle 1 mit ihren wichtigsten Eigenschaften zusammengestellt sind, stellen kristallisierte, sauerstofffreie Polyamine dar, die noch sämtliche Kohlen- und Stickstoffatome der Alkaloidmolekel enthalten. Aus den Reduktionsprodukten von Dihydro-ergosin konnten zwei nach Drehwert und Schmelzpunkt verschiedene, isomere Polyamine isoliert werden. Das stärker negativ

¹⁾ Vgl. z. B. *M. Bergmann*, Ann. Rev. Biochem. **7**, 99 (1938); *F. Haurowitz*, Z. physiol. Ch. **256**, 28 (1938); *L. Pauling & C. Niemann*, Am. Soc. **61**, 1860 (1939); *W. L. Bragg*, Nature **143**, 73 (1939).

²⁾ Wir benützten für diese Untersuchungen die beständigeren Dihydro-alkaloide, in denen die leicht hydrierbare Doppelbindung ($\Delta^{9,10}$) im Ring D des Lysergsäurerestes mit Wasserstoff abgesättigt ist.

drehende Isomere bezeichneten wir als Polyamin I, dasjenige mit dem kleineren Drehwert als Polyamin II. Auch bei der Reduktion der Dihydroalkaloide der Ergotoxingruppe scheinen beide Polyamine zu entstehen, doch gelang es in diesen Fällen nur, die Polyamine II mit dem kleineren Drehwert zu isolieren.

Tabelle 1.

Polyamine aus der Reduktion von Dihydro-ergosin, Dihydro-ergocristin, Dihydro-ergokryptin, Dihydro-ergocornin im Vergleich zu partiell synthetischen Polyaminen

	Bezeichnung	Bruttoformel	$[\alpha]_D^{20}$ (Pyridin)	Smp.	Abschnitt im exp. Teil
1	Polyamin I aus Dihydro-ergosin . .		– 91°	192	A. 1. a)
2	Reduktionsprodukt von synthet. Dihydro-lysergyl-D-alanyl-L,L ¹)-1,2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid . .		– 93°	192–193°	B. 5. b)
3	Polyamin II aus Dihydro-ergosin . .	$C_{30}H_{47}N_5$	– 26°	152°	A. 1. b)
4	Reduktionsprodukt von synthet. Dihydro-lysergyl-L-alanyl-L,L-1,2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid . .		– 23°	156–158°	B. 5. a)
5	Reduktionsprodukt von synthet. Dihydro-lysergyl-L-alanyl-L,D-1,2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid . . .		+ 16°	204–206°	B. 5. c)
6	Reduktionsprodukt von synthet. Dihydro-lysergyl-D-alanyl-L,D-1,2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid . . .		+ 18°	205–206°	B. 5. d)
7	Polyamin II aus Dihydro-ergocornin	$C_{31}H_{49}N_5$	– 17°	145–147°	A. 4.
8	Polyamin II aus Dihydro-ergokryptin	$C_{32}H_{51}N_5$	– 18°	153–154°	A. 3. b)
9	Reduktionsprodukt von synthet. Dihydro-lysergyl-L-valyl-L,L-1,2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid . .	$C_{32}H_{51}N_5$	– 12°	154–155°	B. 5. e)
10	Reduktionsprodukt von synthet. Dihydro-lysergyl-D-valyl-L,L-1,2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid . .	$C_{32}H_{51}N_5$	– 40°	151–153°	B. 5. f)
11	Polyamin II aus Dihydro-ergocristin	$C_{35}H_{49}N_5$	– 23°	144–146°	A. 2. b)

Das Ringsystem der Dihydro-lysergsäure bleibt bei der Reduktion unversehrt erhalten, was sich schon äusserlich durch die unveränderte tiefblaue Farbreaktion nach *Keller* zu erkennen gibt. Da durch die Reduktion im Peptidteil der Molekel drei alkylierte Stickstoffatome entstehen und eines bereits im Dihydro-lysergsäure-Teil vorhanden ist, so müsste man für die Polyaminmolekel vier basische Atome erwarten. Tatsächlich verhalten sich aber die Polyamine bei der Titration mit Salzsäure als dreisäurige Basen; eines der Stickstoff-

¹) Diese Bezeichnung bezieht sich auf die für die Herstellung der Piperazine verwendeten Aminosäuren, wobei der erste Buchstabe die Konfiguration der variablen Aminosäure, der zweite diejenige des Prolins angibt.

atome scheint so schwach basisch zu sein, dass es mit Salzsäure nicht titriert werden kann. Dieselbe Beobachtung haben wir auch bei den partialsynthetisch hergestellten Polyaminen gemacht.

Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs ergab 2 aktive Wasserstoffatome, wovon eines auf die Iminogruppe des Indols entfällt. Daraus und aus der Tatsache, dass mit Acetanhydrid ein Monoacetyl-derivat entsteht, kann geschlossen werden, dass von den 3 aus dem Peptidteil entstandenen alkylierten Stickstoffatomen eines sekundär und zwei tertiär sind. Allen diesen Verhältnissen wird die Strukturformel IV gerecht.

Der endgültige Beweis für ihre Richtigkeit liess sich durch eindeutig verlaufende Synthesen von Polyaminen, die mit den aus Dihydro-ergosin und Dihydro-ergokryptin erhaltenen identisch sind, erbringen. Da der analoge Aufbau aller Mutterkornalkaloide vom Polypeptidtypus gesichert ist, können die mit diesen beiden Basen gewonnenen Erkenntnisse auch auf die übrigen Alkaloide übertragen werden.

Die Polyamine IV weisen im reduzierten Peptidteil drei asymmetrische Kohlenstoffatome auf. Während die L-Konfiguration des einen, aus der variablen Aminosäure stammenden, gesichert war, bestand Unsicherheit hinsichtlich der Konfiguration der beiden anderen Asymmetriezentren, die sich aus der labilen Oxyaminosäure und dem Prolin herleiten. Für den Vergleich mit den Reduktionsprodukten aus den Alkaloiden kamen somit grundsätzlich 4 Stereoisomere in Frage, die wir der Reihe nach synthetisiert haben. Sie sind in der Tabelle 1 jeweils unter den zu vergleichenden Polyaminen eingeordnet. Durch diesen Vergleich der sterisch definierten, synthetischen Polyamine mit den durch die LiAlH_4 -Reduktion aus den Alkaloiden gewonnenen Polyaminen konnte die Konfiguration an allen Asymmetriezentren festgelegt werden.

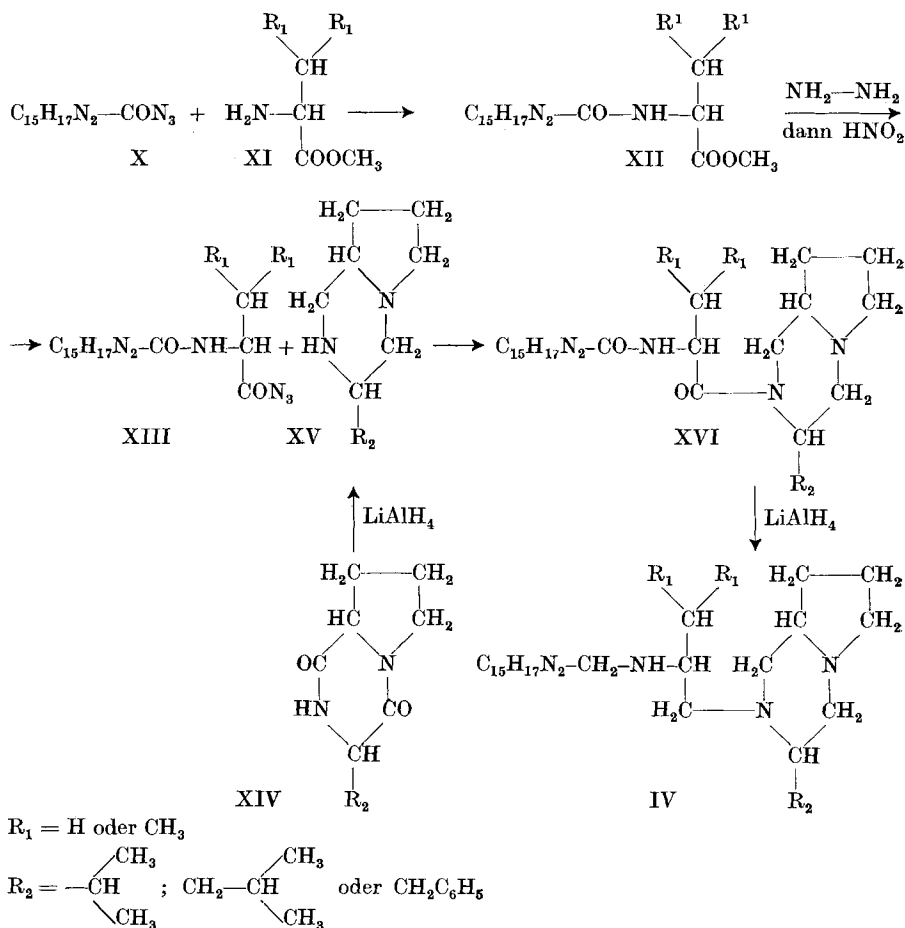
Polyamin I und II aus Dihydro-ergosin unterscheiden sich voneinander durch die Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoffatom, das aus der Oxyaminosäure hervorgegangen ist. Polyamin I besitzt D-, Polyamin II L-Alanin-Konfiguration. Polyamin II, das leichtlöslich ist und schlecht kristallisiert, konnte nicht restlos von seinem schwererlöslichen Isomeren befreit werden, was die kleinen Differenzen im Schmelzpunkt und im Drehwert gegenüber dem einheitlichen synthetischen Präparat erklärt.

Auch bei der Reduktion der andern Alkaloide scheinen beide an diesem Kohlenstoffatom diastereomeren Formen zu entstehen, doch kristallisierte nur die eine Form gut, und zwar nicht wie beim Dihydro-ergosin das Polyamin I, sondern das Polyamin II, das der L-Konfiguration des Alanins, bzw. Valins entspricht. Das Polyamin I blieb beim Arbeiten mit Dihydro-ergocristin, Dihydro-ergokryptin und Dihydro-ergocornin als Ausgangsmaterial amorph in der Mutterlauge, so dass wir auf eine weitere Charakterisierung verzichtet haben.

Die Bildung der Polyamine I und II, d. h. die Racemisierung am α -Kohlenstoffatom des Restes, der aus der Oxyaminosäure hervorgegangen ist, weist darauf hin, dass an diesem Asymmetriezentrum im Verlauf der Reduktion ein Substituentenwechsel stattgefunden hat.

Am Asymmetriezentrum, das aus dem Prolinrest hervorgegangen ist, weisen alle Polyamine, wie der Vergleich mit den synthetischen Verbindungen zeigt, L-Konfiguration auf, was neuerdings beweist, dass auch das im Peptidrest der Mutterkornalkaloide eingebaute Prolin L-Konfiguration besitzt.

b) Synthese der Polyamine. Der Verlauf der Synthese der Polyamine ist aus nachstehendem Formelschema ersichtlich:



Dihydro-lysergsäure-azid (X) wird mit Alanin-, bzw. Valin-methylester (XI) kondensiert. Den erhaltenen Dihydro-lysergyl-aminosäure-ester XII führt man über das Hydrazid in das Azid XIII

über und setzt dieses mit dem durch LiAlH_4 -Reduktion des entsprechenden Diketo-piperazins XIV erhaltenen Piperazin XV um. Das so gewonnene Dihydro-lysergyl-aminosäure-piperazid XVI wird der Reduktion mit LiAlH_4 unterworfen, wodurch die beiden Sauerstoffatome entfernt werden und man zu Polyaminen vom Typus IV gelangt.

Bei dieser Synthese sind speziell noch folgende Punkte hervorzuheben: Für die Kupplung von Carbobenzoxyl-L-leucin mit L-Prolinmethylester fanden wir die Methode über das Säurechlorid vorteilhaft¹⁾. Der in guter Ausbeute erhaltene rohe Carbobenzoxyl-L-leucin-L-prolin-methylester wurde durch Destillation im HV. gereinigt. Für die Darstellung des Diketo-piperazins spalteten wir den Carbobenzoxyl-Rest aus dem Carbobenzoxyl-dipeptidester in methanolischer Lösung unter Zusatz von Essigsäure reduktiv ab. Der erhaltene Dipeptidmethylester wurde direkt in essigsaurer Lösung durch Erwärmen lactamisiert. Nach älteren Vorschriften wird gewöhnlich die saure Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand mit einer bei 0° mit Ammoniak gesättigten methanolischen Lösung mehrere Tage stehengelassen. Wir fanden, dass bei dieser Methode mehr oder weniger starke Racemisierung unserer Lactame eintrat, was unerwünscht war. In neuerer Zeit konnten *H. T. Huang & C. Niemann*²⁾ aus Carbobenzoxyl-dipeptidestern Diketopiperazine herstellen, indem sie aus diesen mit methanolischem Ammoniak die entsprechenden Amide darstellten, die sie dann nach der reduktiven Abspaltung der Carbobenzoxyl-Gruppe in saurer Lösung cyclisierten. Demgegenüber vermeidet unsere Methode den Umweg über das Amid und liefert das gesuchte Lactam recht glatt in optisch reiner Form.

Die LiAlH_4 -Reduktion der Diketopiperazine führten wir trotz ihrer Schwerlöslichkeit in Äther durch, weil die zu erwartenden Piperazine verhältnismässig tiefsiedende, basische Öle darstellen, deren Abtrennung von Äthylmorpholin wahrscheinlich schwierig wäre.

Bei der Kupplung der Dihydro-lysergyl-aminosäure-azide mit den Piperazinen beobachteten wir eine ausgeprägte sterische Spezifität. Unter Bedingungen, unter denen L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutylpiperazin mit dem Azid glatt zum Dihydro-lysergyl-aminosäure-piperazid kuppelt, geht das entsprechende L,D-Piperazin fast vollständig in das Ureid über unter Bildung von nur kleinen Mengen des normalen Kupplungsproduktes. Dieser Befund ist wohl so zu erklären, dass im Falle des L,D-Piperazins die Kondensation infolge sterischer Hinderung so langsam verläuft, dass sich das verhältnismässig unbeständige Dihydro-lysergyl-aminosäure-azid allmählich in das entsprechende Isocyanat umlagert, das sich dann seinerseits mit dem L,D-Piperazin zum Ureid verbindet. Beim Arbeiten in möglichst konzentrierter Lösung und unter Verwendung eines Überschusses an

¹⁾ Vgl. *R. L. M. Synge*, *Biochem. J.* **42**, 99 (1948).

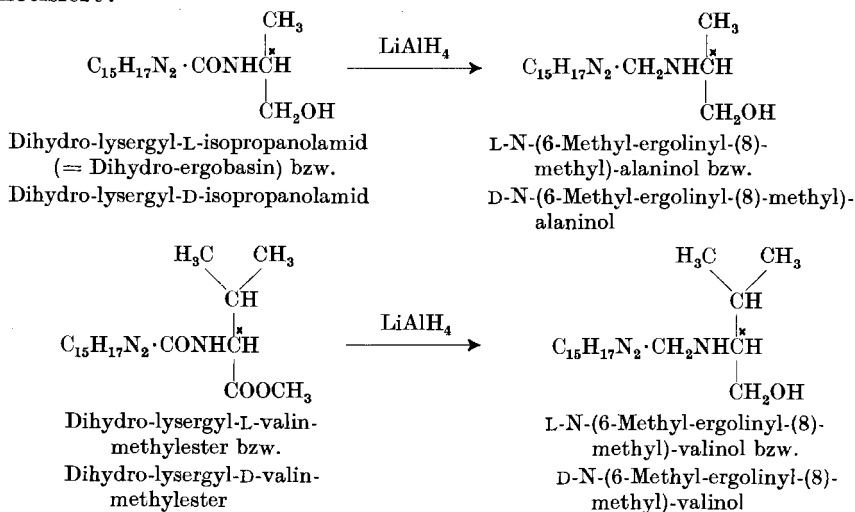
²⁾ *Am. Soc.* **72**, 921 (1950).

L,D- Piperazin konnten wir schliesslich auch damit die für die Reduktion mit LiAlH_4 ausreichenden Mengen des Dihydro-lysergyl-aminosäure-piperazids herstellen.

2. Aminoalkohol-Fraktion der Reduktionsprodukte.

Als zweites Hauptprodukt wurde bei der Reduktion mit LiAlH_4 ein aminoalkohol-artiges Spaltstück erhalten. Diese Fraktion liess sich auf Grund ihres guten Haftvermögens an der Aluminiumoxydsäule quantitativ von den Polyaminen abtrennen. Die Analyse zeigte, dass die beiden endständigen Aminosäuren abgespalten worden waren, und dass nur noch der reduzierte Rest der Oxy-aminosäure, verknüpft mit dem unveränderten Ringsystem der Dihydro-lysergsäure vorlag. Letzteres gab sich z. B. durch die positive Farbreaktion nach *Keller* zu erkennen. Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach *Zerewitinoff* zeigte drei aktive H-Atome an, wovon eines auf die Imino-Gruppe des Indolsystems, das zweite auf die Hydroxylgruppe und das dritte auf die sekundäre Aminogruppe entfällt. Bei der potentiometrischen Titration mit Salzsäure wurden zwei basische Gruppen festgestellt. Durch Behandeln mit Essigsäureanhydrid in Pyridin liessen sich zwei Acetylgruppen einführen. Diese Eigenschaften stehen in Übereinstimmung mit der Strukturformel V, die durch übersichtlich verlaufende Synthesen gesichert werden konnte. Die aminoalkohol-artigen Reduktionsprodukte sind somit N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-alaninol, bzw. -valinol.

Die Konfiguration am asymmetrischen C-Atom in den Aminoalkoholen aus der Reduktion mit LiAlH_4 liess sich durch den Vergleich mit den synthetischen Verbindungen bekannter Konfiguration ermitteln. Die Vergleichssubstanzen wurden auf folgendem Wege synthetisiert:



In der Tabelle 2 sind die wichtigsten Daten der durch Abbau aus Dihydro-ergosin und aus Dihydro-ergocristin erhaltenen Aminoalkohole denjenigen der synthetischen Verbindungen gegenübergestellt.

Tabelle 2.

Die N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-aminoalkohole aus Dihydro-ergosin und Dihydro-ergocristin und die zum Vergleich synthetisierten Verbindungen.

Bezeichnung	Bruttoformel	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ (Pyridin)	Abschnitt im exp. Teil
Aminoalkohol aus Dihydro-ergosin . .	C ₁₉ H ₂₇ ON ₃	205°	– 91°	A. 1. c)
L-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)- alaninol		199–201°	– 63°	C. 1.
D-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)- alaninol		221–222°	– 105°	C. 2. b)
Aminoalkohol aus Dihydro-ergocristin	C ₂₁ H ₃₁ ON ₃	185°	– 80°	A. 2. c)
L-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)- valinol		198–199°	– 74°	C. 3.
D-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)- valinol		196–198°	– 92°	C. 4.

Die Werte für das Drehvermögen und die Schmelzpunkte der durch reduktiven Abbau aus den Alkaloiden erhaltenen Aminoalkohole liegen ungefähr in der Mitte zwischen den Werten der entsprechenden synthetischen D- und L-Formen. Durch Mischen gleicher Mengen von D- und L-Isomeren der synthetischen Präparate wurden Kristallisate erhalten, die im Drehwert, im Schmelzpunkt und in der Kristallform mit den aus dem reduktiven Abbau stammenden Aminoalkoholen übereinstimmten. Mit diesen zeigten die synthetischen partiellen Racemate bei der Mischprobe auch keine Depression des Schmelzpunktes. Aus dem partiellen Racemat des Aminoalkohols aus Dihydro-ergocristin liess sich durch mehrmaliges Umkristallisieren die eine Komponente abtrennen und stimmte dann in allen Eigenschaften mit dem synthetischen L-Valinol-Derivat überein.

Das Spaltprodukt aus Dihydro-ergosin war damit als D,L-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-alaninol, dasjenige aus Dihydro-ergocristin als D,L-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-valinol identifiziert. Die Racemisierung des Alaninol-, bzw. Valinol-Restes spricht für einen Substituentenwechsel am asymmetrischen α -C-Atom im Verlaufe der Reduktion, also für α -Oxy- α -amino-Struktur dieser Gruppierung.

3. Piperazin-Fraktion der Reduktionsprodukte.

Als leichtlösliche, stark basische, ölige Fraktionen, die keine Keller'sche Reaktion zeigten und sich aus der Aluminiumoxydsäure sehr leicht eluieren liessen, wurden aus den Reduktionsprodukten von Dihydro-ergocristin und Dihydro-ergokryptin Piperazine der Struk-

tur VI isoliert. Der Beweis für diese Konstitution wurde durch die Synthese erbracht. Das Piperazin aus Dihydro-ergokryptin war identisch mit der Verbindung, die bei der Reduktion von L-Leucyl-L-prolin-lactam entstand, womit dieses Abbauprodukt als L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin identifiziert war. Entsprechend kann das Piperazin aus Dihydro-ergocristin als L,L-1,2-Trimethylen-5-benzyl-piperazin bezeichnet werden. Einige Daten dieser Abbauprodukte und des synthetischen Piperazins sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3.

Die Piperazine aus Dihydro-ergocristin und aus Dihydro-ergokryptin und die zum Vergleich mit letzterem synthetisierten Piperazine.

	Bruttoformel	Di-Pikrat		Abschnitt im exp. Teil
		Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ (Alkohol)	
Piperazin aus Dihydro-ergocristin = L,L-1,2-Trimethylen-5-benzyl-piperazin . . .	$C_{14}H_{20}N_2$	258°	- 17°	A. 2. a)
Piperazin aus Dihydro-ergokryptin = L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin . .	$C_{11}H_{22}N_2$	174-176°	- 5°	A. 3. a)
Synthetisches L, L-1, 2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin	$C_{11}H_{22}N_2$	185-186°	- 5° ¹⁾	B. 2. a)
Synthetisches L, D-1, 2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin		222-224°	+ 13,5° ¹⁾	B. 2. b)

Das Piperazin aus Dihydro-ergokryptin war etwas weniger rein als das synthetische Präparat, was die Differenz im Schmelzpunkt erklärt. In allen übrigen Eigenschaften stimmten die Präparate jedoch überein und gaben bei der Mischprobe keine Depression des Schmelzpunktes.

III. Thermische Spaltung.

Schon im Jahre 1910 erhielten *G. Barger & A. J. Ewins*²⁾ bei der thermischen Zersetzung von Ergotin Dimethyl-brenztraubensäureamid. *S. Smith & G. M. Timmis*³⁾ konnten aus den Produkten der thermischen Spaltung von Ergosin neben wenig Brenztraubensäureamid L-Leucyl-D-prolin-lactam isolieren. Wir selbst haben Ergokryptin und Ergocornin⁴⁾ sowie Ergotamin⁵⁾ der thermischen Spaltung unterworfen und neben wenig α -Ketosäureamid die entsprechenden Diketopiperazine isoliert.

Bei der Beschreibung des thermischen Abbaus von Ergotamin wurde schon seinerzeit ein drittes Spaltprodukt erwähnt, das sich auf Grund seiner Schwerlöslichkeit in Wasser vom Diketopiperazin abtrennen liess. Ein drittes Spaltprodukt fanden wir auch bei der Zerlegung der übrigen Peptidalkaloide. Es enthält noch sämtliche

¹⁾ In Methylenglykol.

²⁾ Soc. **97**, 284 (1910).

³⁾ Soc. **1937**, 396.

⁴⁾ *A. Stoll, A. Hofmann & B. Becker*, Helv. **26**, 1602 (1943).

⁵⁾ *A. Stoll*, Helv. **28**, 1283 (1945).

C-Atome des Peptidteils und ist deshalb besonders interessant. Zu seiner Gewinnung wurde die thermische Spaltung auf die früher¹⁾ beschriebene Weise durchgeführt. Das Verhältnis der Ausbeuten an Diketopiperazin und an grossem Spaltstück variiert von 3:1 bis 1:1, unabhängig davon, ob man die natürlichen Mutterkornalkaloide oder ihre Dihydroderivate einsetzt. Bei Verwendung der natürlichen Alkaloide verkohlt der Destillationsrückstand praktisch vollständig, während man bei den Dihydro-alkaloiden den peptidfreien Rest aus dem Destillationsrückstand in guter Ausbeute in Form von kristallisiertem Dihydro-lysergsäureamid isolieren kann. Daneben werden stets auch kleine Mengen von Dihydro-lysergsäure-lactam²⁾ gebildet.

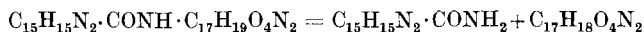
Die neuen Abbauprodukte der thermischen Spaltung sind farblose, gut kristallisierende, neutrale Verbindungen. Sie sind mit ihren wichtigsten Daten in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4.

Peptidreste aus der thermischen Spaltung der Mutterkornalkaloide.

Ausgangsmaterial	Bruttoformel d. Peptidrestes	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ $[\alpha]_{5461}^{20}$ (in Alkohol)	Typische Kristallisation	Abchnitt im exp. Teil
Ergotamin	$C_{17}H_{18}O_4N_2$	183°	+ 138° + 169°	Aus Methanol in massiven Platten und Prismen	D. 1.
Ergosin	$C_{14}H_{20}O_4N_2$	178°	+ 96° + 114°	Aus Alkohol in stumpfen Prismen	D. 2.
Ergoeristin	$C_{19}H_{22}O_4N_2$	126°	+ 145° + 175°	Aus Benzol/Petroläther oder aus Alkohol/Wasser in Nadeln	D. 3.
Ergokryptin	$C_{16}H_{24}O_4N_2$	102°	+ 117° + 140°	Aus Methanol/Wasser in sechseckigen Blättchen	D. 4.
Ergocornin	$C_{15}H_{22}O_4N_2$	111°	+ 109° + 132°	Aus Äther in sechseckigen Platten	D. 5.

Addiert man zur Bruttoformel dieser Spaltstücke die Bruttoformel von Lysergsäure-amid, so erhält man die Bruttoformel des betreffenden Alkaloids. Bei der thermischen Spaltung bricht die Alkaloidmolekel also zu einem grossen Prozentsatz in diese beiden Molekelstücke entzwei, in den Lysergsäure-Teil, der als Lysergsäure-amid anfällt, und in den Peptidteil, von dem allerdings eine Aminogruppe am Lysergsäure-Rest hängen geblieben ist. Für Ergotamin z. B. ergibt sich somit folgende Spaltungsgleichung:



Für die Beurteilung der Struktur des Peptidspaltstückes sind folgende Befunde wichtig:

¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & B. Becker, Helv. **26**, 1602 (1943).

²⁾ A. Stoll, A. Hofmann & F. Troxler, Helv. **32**, 506 (1949).

Mit der *Zerewitinoff*-Bestimmung konnten keine aktiven Wasserstoffatome nachgewiesen werden. Es sind also weder OH- noch NH-Gruppen vorhanden.

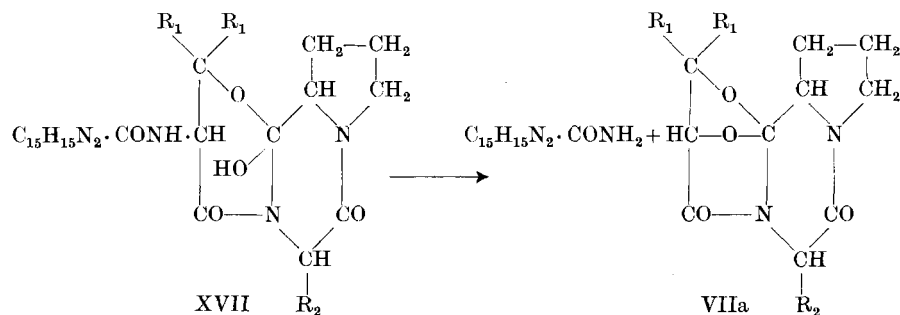
Das Spaltstück ist vollkommen gesättigt. Es nimmt weder mit Pd- noch mit Pt-Katalysator in Eisessiglösung Wasserstoff auf. Es sind somit keine Doppelbindungen, keine Carbonyl- und keine Epoxyd-Gruppen vorhanden. Aus der Bruttoformel, dem Fehlen von Doppelbindungen und von Ketogruppen ergibt sich für den Peptidrest aus der thermischen Spaltung eine tetracyclische Struktur, da überdies bei der ebullioskopischen Molekulargewichtsbestimmung das einfache Molekulargewicht gefunden wurde.

Der Peptidrest reagiert neutral. Gegenüber verdünnten Säuren ist er ziemlich beständig, sehr unbeständig jedoch gegenüber der mildesten Einwirkung von Alkali, durch das er in die α -Ketosäure (Brenztraubensäure bzw. Dimethylbrenztraubensäure) und in das zugehörige Diketopiperazin zerlegt wird. Beiläufig sei bemerkt, dass in diesem Diketopiperazin das Prolin in der D-Form vorliegt.

Berücksichtigt man ferner, dass die Carboxylgruppe der α -Ketosäure säureamidartig mit dem Stickstoff der variablen Aminosäure verknüpft sein muss, so ergibt sich für das thermische Spaltstück die Formulierung VII auf S. 1545, wo auch seine Entstehung durch Erhitzen der Alkaloide auf 200 bis 220° im HV. und seine Spaltung mit Alkali in Ketosäure VIII und Diketopiperazin IX angedeutet ist.

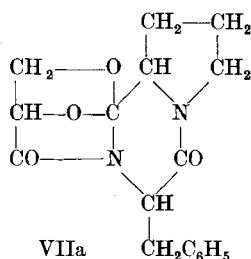
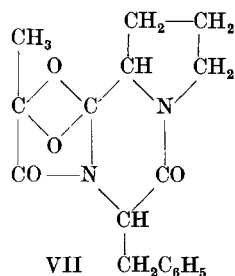
Die Entstehung eines Spaltstückes der Struktur VII lässt sich aus der Formulierung I des Peptidteils mit dem 9gliedrigen Lactonring kaum ableiten. Dagegen ergibt sich aus der Cyclol-Formel II heraus zwanglos die Möglichkeit für die Bildung von VII. Das bewegliche H-Atom des Hydroxyls am Kohlenstoff des Prolincarboxyls wird mit der Aminogruppe der Oxyaminosäure als Lysergsäure-amid abgespalten, während die freigewordenen Valenzen am Sauerstoff und am α -C-Atom sich zum Oxydtring schliessen.

Die Struktur des thermischen Spaltstückes VII bestätigt nicht nur die Cyclol-Struktur des Peptidteils, sie gibt uns auch die Möglichkeit in die Hand, einen strengen Nachweis für das Vorliegen einer α -Oxy- α -amino-Gruppierung im labilen Zwischenglied zu erbringen.



Besässe die Oxyaminosäure α - β -, also Serin-Struktur (XVII), so müsste dem thermischen Spaltstück die Konstitution VIIa zukommen.

Die Struktur VIIa ist aber schlecht vereinbar mit der Bildung der α -Ketosäure bei der Hydrolyse dieses Spaltstückes. Es wäre daraus eher Glycerinsäure bzw. Dimethyl-glycerinsäure als Hydrolysenprodukt zu erwarten. Ein Beweis gegen diese Formulierung liess sich anhand des thermischen Spaltproduktes aus Ergotamin erbringen. Für dieses bestanden gemäss Formel VII und VIIa folgende Formulierungsmöglichkeiten¹⁾:



Der Entscheid zugunsten der Formel VII liess sich durch den Nachweis einer C-Methyl-Gruppe nach der Methode von *Kuhn-Roth*²⁾ treffen. Damit scheint uns die α -Oxy- α -amino-Gruppierung der labilen Aminosäure des Peptidteils erstmals bewiesen.

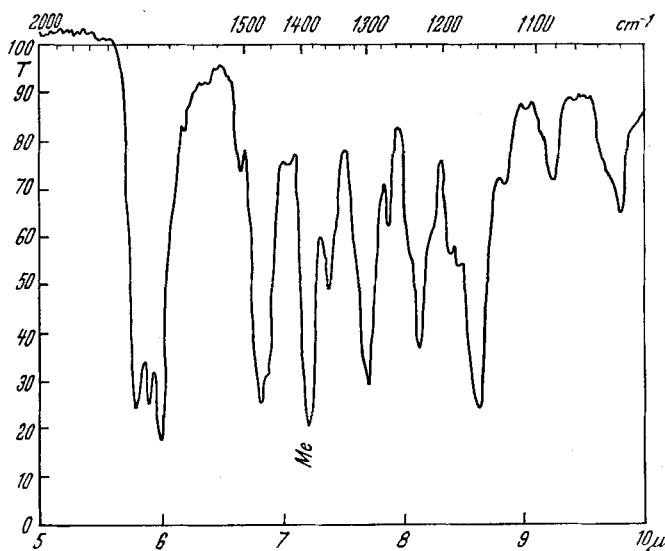


Fig. 1.

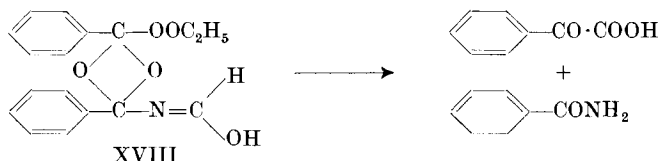
IR.-Spektrum des Spaltproduktes VII aus Dihydro-Ergotamin in Nujol.

¹⁾ Die thermischen Spaltprodukte der übrigen Alkaloide vom Peptidtypus sind für die Abklärung dieser Frage weniger geeignet, weil sie mehr als eine Methylgruppe besitzen.

²⁾ B. 66, 1274 (1933).

Auch das Infrarotspektrum (Fig. 1)¹⁾ zeigt eine starke Methylbande bei 1385 cm^{-1} , was mit Formel VII ebenfalls in Übereinstimmung steht.

Neuartig an der Struktur VII ist die Kombination des Oxazolidon-Rings mit dem Ringsystem des 1,3-Dioxa-cyclo-butans²⁾. Für den 4-Ring mit den zwei ätherartig gebundenen Sauerstoffatomen, eine Gruppierung, die man als doppeltes Acetal auffassen könnte, lassen sich in der Literatur bereits Beispiele finden. So beschrieben *O. Diels & A. Pillow*³⁾ eine Verbindung mit der Struktur XVIII, die sich gleichfalls gegen Säure stabil erwies, mit Alkali jedoch in eine Keto-säure und ein Säureamid gespalten wurde.



IV. Schlussfolgerungen.

Die Bildung von Polyaminen mit der Struktur IV beweist, dass der Ketopiperazin-Ring im Peptidteil vorgebildet, d. h. der 9gliedrige Lactonring durch eine Bindung zwischen dem Stickstoff der variablen Aminosäure und dem Kohlenstoff des Prolin-Carboxyls in einen 6gliedrigen und einen 5gliedrigen Ring unterteilt ist. Damit kommt zwangsläufig ein tertiäres Hydroxyl an den Carboxyl-Kohlenstoff des Prolins zu stehen, wie das in der Strukturformel II dargestellt ist. Wir haben für diese Struktur, die durch Cyclisierung unter Wasserstoffverschiebung vom Stickstoff einer Amidgruppe an den Sauerstoff einer benachbarten Lacton-Carbonyl-Gruppe entstanden ist, den Ausdruck Cyclol-Gruppierung übernommen. Wie eingangs erwähnt, wurde diese Bezeichnung von *D. M. Wrinch*⁴⁾ für eine Hypothese über Peptidstrukturen geschaffen. Durch die nun vorliegenden Versuche ist u. W. zum erstenmal mit chemischen Mitteln eine solche Struktur nachgewiesen worden. Es ist wohl möglich, dass es nun gelingen wird, auch in andern Peptiden mit Hilfe der LiAlH₄-Reduktion Cyclol-Strukturen nachzuweisen.

Der Cyclol-Gruppierung im Peptidteil liegt die Orthocarbon-säure-Form des Prolins zugrunde. Das eine der drei Hydroxyle ist lacton-, das andere lactamartig verknüpft, das dritte liegt frei vor.

¹⁾ Wir danken Herrn Dr. *H. Günthard*, ETH. Zürich, für die Aufnahme des Spektrums.

²⁾ Ringindex: *Patterson*, Capell. Reinhold Publ. Corp., New York 1940.

³⁾ B. **41**, 1893 (1908). Vgl. auch *O. Diels & H. Jost*, B. **35**, 3290 (1902) und *P. C. Freer*, A. **293**, 326 (1896).

⁴⁾ Loc. cit.

Die $\text{>C}_{\text{OH}}^{\text{O}}$ -Gruppierung am Kohlenstoffatom des Prolin-Carboxyls zeigt die Reaktionen einer potentiellen Carbonyl-Gruppe, was bewirkt, dass bei der LiAlH_4 -Reduktion, wie bei einer wirklichen CO-Gruppe aller Sauerstoff herausreduziert wird.

Die Strukturformel II wird durch die beiden andern Spaltstücke, den Aminoalkohol V und das Piperazin VI, ebenfalls gestützt. Es ist bekannt, dass tertiäre Amide durch LiAlH_4 unter Bildung von Aldehyden gespalten werden können, wobei der Aldehyd durch überschüssiges Reagens zum Alkohol weiter reduziert wird. So wird Benzoesäure-diäthylamid mit LiAlH_4 in Benzylalkohol und Diäthylamin gespalten¹⁾. Einer analogen Spaltung verdanken die Spaltstücke V und VI ihre Entstehung. Da sekundäre Amide diese Reaktionsmöglichkeit nicht besitzen, ist der tertiäre Charakter des Stickstoffatoms der variablen Aminosäure, wie ihn die Formel II verlangt, bestätigt.

Die Formulierung II erklärt ferner zwanglos die Entstehung des Spaltproduktes VII bei der thermischen Zersetzung der Mutterkornalkaloide. Gemäss Formel II steht ein bewegliches H-Atom in Form der tertiären OH-Gruppe zur Verfügung, das die Ablösung des Lysergsäure-Restes als Lysergsäure-amid erleichtert.

Ausser der neuformulierten Cyclol-Gruppierung waren in bezug auf die Struktur des Peptidteils, wie eingangs erwähnt, noch zwei Punkte unsicher, nämlich die Verknüpfung des Lysergsäure-Restes mit dem labilen Zwischenglied und die α -Oxy- α -amino-Struktur des letzteren.

Die Abklärung des erstgenannten Punktes ergab sich gleichfalls aus der Struktur der LiAlH_4 -Reduktionsprodukte. In den Polyaminen IV und den Aminoalkoholen V liegen die ersten Spaltstücke vor, die beweisen, dass die Lysergsäure säureamidartig mit der α -Aminogruppe der labilen Oxy-aminosäure verknüpft ist.

Die Neigung zur partiellen Racemisierung der LiAlH_4 -Reduktionsprodukte am α -C-Atom des labilen Bausteins weist auf α -Stellung der Hydroxylgruppe in dieser Oxy-aminosäure hin. Aus der Struktur VII des thermischen Spaltproduktes lässt sich die bis anhin wohl wahrscheinliche, doch nicht bewiesene α -Oxy- α -amino-Struktur des labilen Bausteins nun streng ableiten. Bei den Alkaloiden der Ergotamingruppe ist somit α -Oxy-alanin, bei den Basen der Ergotoxingruppe α -Oxy-valin das Bindeglied zwischen Lysergsäure-Rest und den beiden andern Aminosäuren.

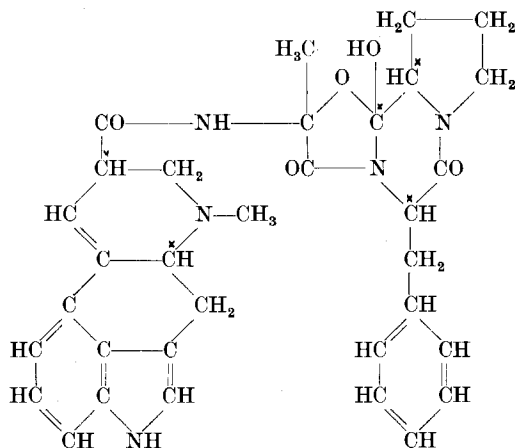
Eine weitere bis anhin offene Frage, die nun entschieden werden kann, ist die Konfiguration des Prolins im Peptidteil. Bekanntlich fand

¹⁾ L. Friedman, Abstr. of papers read at 116th Am. Soc. Meeting (1949), 5 m; vgl. auch Annual Reports **46**, 144 (1949).

man in den Hydrolysenprodukten der Mutterkornalkaloide je nach der Abbaumethode D- oder L-Prolin¹⁾). Nachdem sich nun durch den Vergleich mit den synthetischen Substanzen von bekannter Konfiguration ergeben hat, dass der Prolin-Rest in den Polyaminen I und II L-Konfiguration besitzt und u. W. bei der Reduktion von Aminosäure-Derivaten mit LiAlH_4 keine konfigurative Umlagerung beobachtet wurde, darf als feststehend gelten, dass das Prolin im Peptidteil der Mutterkornalkaloide in der L-Form vorliegt. Die Umkehr der Konfiguration am α -Kohlenstoffatom des Prolins bei der Hydrolyse mit konz. Salzsäure oder bei der thermischen Spaltung, wo man eigentlich eher Racemisierung erwartet hätte, ist aus der neuen Formulierung II erklärbar. Der eine Substituent am asymmetrischen α -C-Atom, nämlich das C-Atom der Orthocarbonsäure-Gruppierung, ist selbst asymmetrisch und kann demnach einen asymmetrisch dirigierenden Einfluss auf das benachbarte Asymmetrie-Zentrum ausüben. Diesem ist es wohl zuzuschreiben, dass unter gewissen Bedingungen nicht Racemisierung, sondern Umkehr der Konfiguration eintritt.

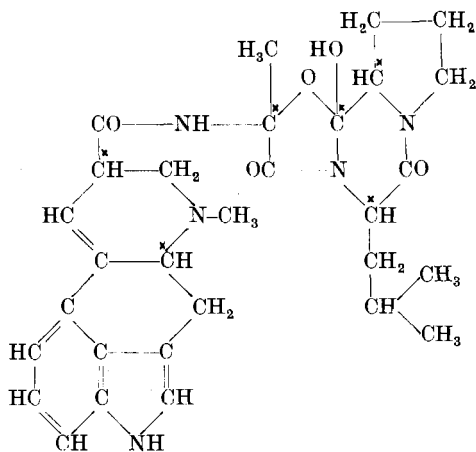
Da die Konstitution der Lysergsäure bis in ihre Einzelheiten bekannt ist und nun auch die Feinstruktur des Peptidteils und dessen Bindungsweise mit der Lysergsäure ermittelt wurde, können jetzt für die kompliziert gebauten Mutterkornalkaloide vom Peptidtypus vollständige Strukturformeln, die allen experimentellen Ergebnissen Rechnung tragen, angegeben werden.

Ergotamin.

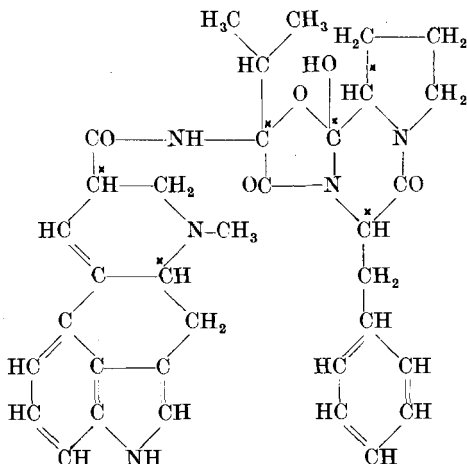


¹⁾ W. A. Jacobs & L. C. Craig, J. Biol. Chem. **110**, 521 (1935); J. Org. Chem. **1**, 245 (1937); S. Smith & G. M. Timmis, Soc. **1937**, 396; A. Stoll, A. Hofmann & B. Becker, Helv. **26**, 1602 (1943); A. Stoll, Th. Petrzilka & B. Becker, Helv. **33**, 57 (1950); A. Stoll & A. Hofmann, Helv. **33**, 1705 (1950).

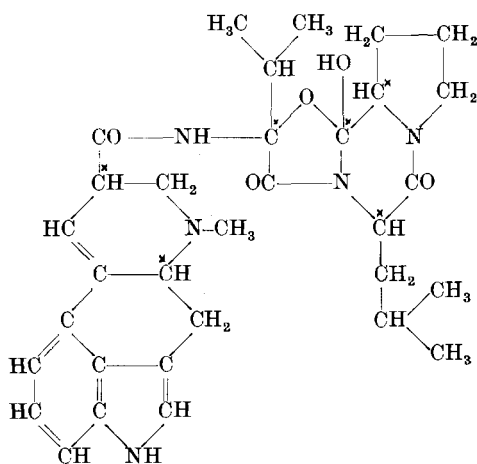
Ergosin.



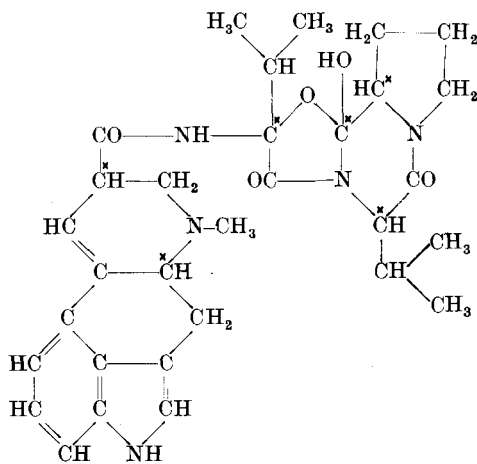
Ergocristin.



Ergokryptin.



Ergocornin.



Experimenteller Teil.

Inhaltsübersicht.

A. Die Reduktion der Mutterkornalkaloide mit LiAlH_4 .

1. Reduktion von Dihydro-ergosin.

- Polyamin I, $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_5$;
- Polyamin II, $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_5$;
- Aminoalkohol $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ON}_3$, D, L-N-(6-Methyl-ergolinyI-(8)-methyl)-alaninol.

2. Reduktion von Dihydro-ergocristin.

- 1,2-Trimethylen-5-benzyl-piperazin, $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2$;
- Polyamin II, $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_5$;
- Aminoalkohol $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ON}_3$, D, L-N-(6-Methyl-ergolinyI-(8)-methyl)-valinol.

3. Reduktion von Dihydro-ergokryptin.

- a) L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin, $C_{11}H_{22}N_2$;
- b) Polyamin II, $C_{32}H_{51}N_5$.

4. Reduktion von Dihydro-ergocornin mit $LiAlH_4$.

B. Die Synthese der Polyamine I und II.

1. Synthese von L-Leucyl-L-prolin-lactam.

- a) Carbobenzoxy-L-leucin;
- b) Carbobenzoxy-L-leucyl-L-prolin-methylester;
- c) L-Leucyl-L-prolin-lactam.

2. Reduktion der Lactame zu den Piperazinen.

- a) Reduktion von L-Leucyl-L-prolin-lactam zu L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin;
- b) Reduktion von L-Leucyl-D-prolin-lactam zu L,D-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin;
- c) Reduktion von L-Phenylalanyl-D-prolin-lactam zu L,D-1,2-Trimethylen-5-benzyl-piperazin.

3. Synthese der Dihydro-lysergyl-aminosäure-Komponenten.

- a) Dihydro-lysergyl-D-alanin-methylester;
- b) Dihydro-lysergyl-D-alanin-hydrazid;
- c) Dihydro-lysergyl-L-alanin-hydrazid;
- d) Dihydro-lysergyl-L-valin-methylester;
- e) Dihydro-lysergyl-L-valin-hydrazid;
- f) Dihydro-lysergyl-D-valin-methylester;
- g) Dihydro-lysergyl-D-valin-hydrazid.

4. Kupplung der Dihydro-lysergyl-aminosäure-Komponenten mit den Piperazinen.

- a) Kupplung von Dihydro-lysergyl-L-alanin-azid mit L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin;
- b) Kupplung von Dihydro-lysergyl-D-alanin-azid mit L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin;
- c) Kupplung von Dihydro-lysergyl-D-valin-azid mit L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin;
- d) Kupplung von Dihydro-lysergyl-L-valin-azid mit L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin;
- e) Kupplung von Dihydro-lysergyl-L-alanin-azid mit L,D-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin;
- f) Kupplung von Dihydro-lysergyl-D-alanin-azid mit L,D-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin.

5. Reduktion der Dihydro-lysergyl-aminosäure-piperazide mit $LiAlH_4$.

- a) Reduktion von Dihydro-lysergyl-L-alanyl-L,L-1,2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid mit $LiAlH_4$;
- b) Reduktion von Dihydro-lysergyl-D-alanyl-L,L-1,2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid;
- c) Reduktion von Dihydro-lysergyl-L-alanyl-L,D-1,2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid;
- d) Reduktion von Dihydro-lysergyl-D-alanyl-L,D-1,2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid;
- e) Reduktion von Dihydro-lysergyl-L-valyl-L,L-1,2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid;
- f) Reduktion von Dihydro-lysergyl-D-valyl-L,L-1,2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid.

C. Synthese der N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-aminoalkohole.

1. L-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-alaninol.
2. D-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-alaninol.
 - a) Dihydro-lysergyl-D(-)-isopropanolamid;
 - b) D-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-alaninol.
3. L-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-valinol.
4. D-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-valinol.

D. Thermische Spaltung der Mutterkornalkaloide im Hochvakuum.

1. Peptidrest $C_{17}H_{18}O_4N_2$ aus Ergotamin.
2. Peptidrest $C_{14}H_{20}O_4N_2$ aus Ergosin.
3. Peptidrest $C_{19}H_{22}O_4N_2$ aus Ergocristin.
4. Peptidrest $C_{16}H_{24}O_4N_2$ aus Ergokryptin.
5. Peptidrest $C_{15}H_{22}O_4N_2$ aus Ergocornin.

A. Die Reduktion der Mutterkornalkaloide mit $LiAlH_4$.

1. Reduktion von Dihydro-ergosin.

Eine Lösung von 2 g hochvakuumtrockenem Dihydro-ergosin in 50 cm³ Äthylmorpholin wurde in eine kräftig gerührte Suspension von 2 g $LiAlH_4$ in 20 cm³ Äthylmorpholin bei 70° Badtemperatur eingetropft und unter Feuchtigkeitsschluss bei dieser Temperatur eine Stunde weitergerührt. Hierauf dampfte man das Lösungsmittel im Vakuum bei 70° Badtemperatur ab und verdünnte den breiigen Rückstand mit 300 cm³ Äther. Nach vorsichtigem Zersetzen des überschüssigen $LiAlH_4$ mit 30 cm³ Wasser wurde die Ätherschicht abgetrennt und der dünne Brei noch dreimal mit 200 cm³ Äther ausgezogen. Die vereinigten, mit Natriumsulfat getrockneten Ätherauszüge hinterliessen die Reduktionsprodukte in Form eines dicken Sirups, der noch etwas Äthylmorpholin enthielt, das durch zweimaliges Ausrühren mit Petroläther entfernt wurde.

Das rohe Reduktionsprodukt (1,8 g) zerlegte man an einer Säule aus 200 g Aluminiumoxyd unter Verwendung von Chloroform mit ½% Alkohol als Lösungsmittel. Als Spitzenfraktion wurden 0,12 g eines Öls eluiert, das in diesem Versuch nicht weiter untersucht wurde (Fraktion I). Beim Entwickeln mit insgesamt 2 l Chloroform plus ½% Alkohol wurde 1,0 g farblose Substanz eluiert, die ein Gemisch von Polyamin I und Polyamin II darstellt (Fraktion II). Die folgenden, mit Chloroform-Alkohol (99:1) eluierten Fraktionen enthielten 0,25 g Substanz, die nicht kristallisiert werden konnte und sich als leicht zersetzlich erwies. Es handelt sich offenbar um ein Gemisch von Zwischenstufen der Reduktion (Fraktion III).

Mit Chloroform-Alkohol (9:1) liessen sich schliesslich noch 0,20 g Substanz eluieren, die zur Hauptsache aus dem Aminoalkohol (Fraktion IV) bestand. Die Isolierung der reinen Reduktionsprodukte und ihre Eigenschaften werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

a) Polyamin I, $C_{30}H_{47}N_5$. Beim Aufnehmen von Fraktion II in wenig Essigester kristallisierten von 1,0 g Rohprodukt 0,48 g Substanz vom Smp. 182°. Durch Umkristallisieren aus Essigester erhöhte sich der Schmelzpunkt auf 187°. Schliesslich wurde das reine Polyamin I aus der 120fachen Menge kochendem Aceton in zu Büscheln vereinigten, farblosen Kristallen vom Smp. 192° erhalten. Für die Analyse sublimierte man die Verbindung im HV. bei 210°.

$C_{30}H_{47}N_5$ Ber. C 75,42 H 9,92 N 14,66%
(477,62) Gef. „ 75,22 „ 9,65 „ 14,77%

$[\alpha]_D^{20} = -91^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)

Keller-Reaktion: Tiefblau wie bei der Dihydro-lysergsäure. Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Zerevitinoff: 5,005 mg Substanz gaben 0,943 cm³ CH₄ (0°, 760 mm); ber. für 4 aktive Wasserstoffatome H 0,84%; gef. H 0,85%.

Potentiometrische Titration: 90,5 mg Substanz verbrauchten 5,51 cm³ 0,1-n. HCl; Äquivalentgew. ber. 159 (für 3 basische Gruppen); gef. 164.

Kolorimetrische Molekulargewichtsbestimmung: Die Farbintensität bei der Farb-reaktion nach *Van Urk-Smith* mit p-Dimethylamino-benzaldehyd in schwefelsaurer Lösung unter Belichtung mit UV.-Licht wurde kolorimetrisch mit einer Standard-Farb-
kurve von Dihydro-ergosin verglichen.

$C_{30}H_{47}N_5$ Molekulargewicht ber. 478 gef. 480

Das Polyamin I stimmt in allen Eigenschaften mit dem durch $LiAlH_4$ -Reduktion von Dihydro-lysergyl-D-alanyl-L, L-1, 2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid erhaltenen Polyamin (Formel IV) (vgl. Abschnitt B. 5. b)) überein und gibt mit dieser synthetisch her-
gestellten Verbindung in der Mischprobe keine Depression des Schmelzpunktes.

b) Polyamin II, $C_{30}H_{47}N_5$. Der Mutterlaugenrückstand der Essigesterkristalli-
sation von Polyamin I wurde erneut chromatographiert. 0,5 g desselben wurden an einer
Säule aus 250 g Aluminiumoxyd mit Chloroform, das $\frac{1}{4}\%$ Alkohol enthielt, aufgezogen
und nach dem Durchlaufverfahren getrennt. Je 75 cm³ des Filtrates wurden eingedampft.

Fraktion	Rückstand	$[\alpha]_D^{20}$ (Pyridin)
I	16 mg	
II	53 mg	– 81°
III	81 mg	
IV	125 mg	– 36°
V	81 mg	
VI	42 mg	– 25°
VII	8 mg	

Die Fraktionen IV, V und VI wurden vereinigt und dreimal aus Aceton umkri-
stallisiert. Es konnten so 35 mg farblose, zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Smp. 152°
gewonnen werden.

Für die Analyse wurde das Polyamin II bei 50° im HV. getrocknet.

$C_{30}H_{47}N_5$ Ber. C 75,42 H 9,92 N 14,66%
(477,62) Gef. „ 75,77 „ 9,52 „ 14,82%

$[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)

Keller-Reaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

Das Polyamin II gab als Mischprobe mit einem partialsynthetisch hergestellten,
durch $LiAlH_4$ -Reduktion von Dihydro-lysergyl-L-alanyl-L, L-1, 2-trimethylen-5-isobutyl-
piperazid (Formel IV) (vgl. Abschnitt B. 5. a)) gewonnenen Präparat keine Depression
des Schmelzpunktes. Der gegenüber dem synthetischen Präparat etwas zu tiefe Schmelz-
punkt und die etwas höhere spezifische Drehung erklären sich durch Beimengung kleiner
Mengen von Polyamin I, die sich nur schwer vollständig abtrennen lassen.

c) Aminoalkohol $C_{19}H_{27}ON_3$: D, L-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-
alaninol. 0,2 g der Fraktion IV des Chromatogramms wurden zuerst aus Essigester und
dann aus der 200fachen Menge heissem Aceton umkristallisiert. Die Substanz scheidet
sich aus diesem Lösungsmittel in zu Büscheln angeordneten, zugespitzten Kristall-
blättchen vom Smp. 205° (Zers.) ab.

$C_{19}H_{27}ON_3$ Ber. C 72,80 H 8,68 N 13,41%
(313,43) Gef. „ 72,43 „ 8,55 „ 13,40%

$[\alpha]_D^{20} = -91^\circ$ (c = 0,2 in Pyridin)

Keller-Reaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

Die Verbindung ist identisch mit D, L-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-alaninol
(entsprechend Formel V), das auch partialsynthetisch hergestellt werden konnte (vgl.
Abschnitt C. 2. b)) und mit dem sie in der Mischprobe keine Depression des Schmelz-
punktes ergab.

2. Reduktion von Dihydro-ergocristin.

Zu einer gut gerührten Suspension von 5 g LiAlH_4 in 100 cm^3 Äthylmorpholin liess man innerhalb 15 Minuten eine warme Lösung von 5 g getrocknetem Dihydro-ergocristin in 200 cm^3 Äthylmorpholin bei 60–70° zufließen, rührte noch eine Stunde bei dieser Temperatur und arbeitete den Ansatz wie die Reduktionsprodukte des Dihydro-ergosins (s. dort) auf. Der ölige Eindampfrückstand der mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Auszüge wog 4,75 g. Er wurde in Benzol gelöst und an einer Säule von 500 g Aluminiumoxyd aufgezogen. Mit Benzol wurden Reste von Äthylmorpholin herausgewaschen und die Säule mit Chloroform entwickelt. Als 1. Fraktion erhielt man 0,33 g 1,2-Trimethylen-5-benzyl-piperazin (Reinigung und Charakterisierung s. weiter unten), dann folgten mit dem gleichen Lösungsmittel 2,2 g Polyamin-Gemisch (Fraktion II).

Mit Chloroform, das 1% Alkohol enthielt, wurde schliesslich das aminoalkoholartige Spaltstück eluiert (Fraktion III).

a) 1,2-Trimethylen-5-benzyl-piperazin, $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (Formel VI). Das in fast allen Lösungsmitteln spielend leicht lösliche Piperazin von Fraktion I des Chromatogramms wurde im Vakuum (11 mm Hg) bei 185° destilliert, wobei 0,22 g farbloses Destillat erhalten wurden. Von der Base, die sich an der Luft rasch verfärbt, wurde zur Charakterisierung das Pikrat bereitet. Dieses kristallisiert aus Alkohol und schmilzt bei 258° nach vorherigem Sintern bei 240°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2$, 2 $\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Ber. C 46,29 H 3,89 N 16,61%
Gef. „ 46,12 „ 3,75 „ 16,75%

$[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)

b) Polyamin II, $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_5$. Der amorphe Rückstand der Fraktion II lieferte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton 1,3 g farblose, rhombenförmige Kristalle vom Smp. 144–146°. Für die Analyse wurde die Substanz im HV. bei 70° getrocknet.

$\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_5$ Ber. C 77,87 H 9,15 N 12,98%
(539,79) Gef. „ 78,19 „ 9,08 „ 13,21%

$[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach *Zerewitinoff*: 7,743 mg Substanz gaben 0,604 cm^3 CH_4 (0°, 760 mm); ber. H 0,37% für 2 aktive Wasserstoffatome; gef. H 0,35%.

Potentiometrische Titration: 102,5 mg Subst. verbrauchten 5,83 cm^3 0,1-n. HCl; Äquivalentgewicht: Ber. 180 (für 3 basische Gruppen); gef. 176.

Acetylderivat. Das Polyamin wurde in Essigsäureanhydrid gelöst und blieb über Nacht stehen. Da das Acetylierungsprodukt nicht kristallisiert werden konnte, wurde es als amorphe, farblose Verbindung vom Smp. 120° analysiert.

$\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{ON}_5$ Ber. C 76,38 H 8,83 N 12,04%
(581,82) Gef. „ 76,69 „ 8,81 „ 12,57%

Acetylbestimmung nach *Pregl*: 8,969 mg Substanz verbrauchten 1,427 cm^3 0,01-n. NaOH.

Für 1 Acetyl: Ber. CH_3CO 7,40% Gef. CH_3CO 6,85%

c) Aminoalkohol $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ON}_3$: D, L-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-valinol (V). Fraktion III des Chromatogramms schied nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol farblose Kristalle vom Smp. 185° ab. Für die Analyse wurden diese im HV. bei 100° getrocknet.

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ON}_3$ Ber. C 73,86 H 9,15 N 12,31%
(341,48) Gef. „ 73,97 „ 9,02 „ 12,64%

$[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)

Keller-Reaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach *Zerewitinoff*: 7,793 mg Substanz gaben 0,990 cm^3 CH_4 (0°, 760 mm); ber. für 2 aktive Wasserstoffatome H 0,59%; gef. H 0,57%.

Kolorimetrische Molekulargewichtsbestimmung: Die Farbintensität bei der Farb-reaktion nach *Van Urk-Smith* mit p-Dimethylamino-benzaldehyd in schwefelsaurer Lösung unter Belichtung mit UV.-Licht wurde kolorimetrisch gemessen und mit einem Standard aus Dihydro-ergocristin verglichen.

$C_{21}H_{31}ON_3$ Molekulargewicht: Ber. 341 Gef. 342

Potentiometrische Titration: 102,4 mg Substanz verbrauchten 5,77 cm³ 0,1-n. HCl.

Äquivalentgewicht: Ber. 171 (für 2 basische Gruppen) Gef. 178

Die Verbindung ist identisch mit dem durch $LiAlH_4$ -Reduktion von Dihydro-lysergyl-D- und -L-valinester hergestellten D,L-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-valinol (vgl. Abschnitt C. 4.).

Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Aceton-Methanol konnte aus dem partiellen Racemat das L-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-valinol [Smp. 192—194°, $[\alpha]_D^{20} = -73^\circ$ (c = 0,2 in Pyridin)] rein abgetrennt und mit dem durch $LiAlH_4$ -Reduktion von Dihydro-lysergyl-L-valinmethylester erhaltenen Aminoalkohol identifiziert werden (vgl. Abschnitt C. 3.).

Dihydrochlorid. Das Dihydrochlorid des partiell racemischen Aminoalkohols kristallisiert aus 95-proz. Alkohol. Im Kapillarrohr erhitzt, zersetzte es sich von 240° an ohne deutlich zu schmelzen.

$C_{21}H_{33}ON_3Cl_2$ Ber. C 60,86 H 8,03 N 10,14 Cl 17,11%
(414,41) Gef. „ 60,50 „ 7,83 „ 10,42 „ 17,20%

$[\alpha]_D^{20} = -46^\circ$ (c = 0,35 in 50-proz. Alkohol)

Diacetylderivat. Auf den Aminoalkohol liess man in Pyridin über Nacht Acetanhydrid einwirken. Das Diacetylprodukt kristallisierte aus Essigester. Smp. 149—167°.

$C_{25}H_{35}O_3N_3$ Ber. C 70,56 H 8,29 N 9,87%
(425,56) Gef. „ 70,48 „ 7,99 „ 10,36%

Acetylbestimmung nach Pregl: 6,718 mg Substanz verbrauchten 3,019 cm³ 0,01-n. NaOH.

Ber. für 2 Acetyl CH_3CO 20,23% Gef. CH_3CO 19,33%

3. Reduktion von Dihydro-ergokryptin.

Zu einer kräftig gerührten Lösung von 4 g Dihydro-ergokryptin in 100 cm³ Äthylmorpholin liess man bei einer Temperatur von 60—70° eine Suspension von 5 g $LiAlH_4$ in 50 cm³ Äthylmorpholin zufließen und rührte weitere 40 Minuten bei dieser Temperatur. Dann wurden zur Zersetzung des $LiAlH_4$ feuchter Äther und Wasser zugefügt. Das überschüssige Wasser entfernte man mit geglühtem Natriumsulfat, filtrierte, verdampfte das Filtrat im Vakuum zur Trockne und chromatographierte den zähflüssigen Rückstand (4,1 g) an einer Säule von 200 g Aluminiumoxyd.

a) L, L-1, 2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin, $C_{11}H_{22}N_2$ (VI). Die ersten, mit Benzol eluierten Fraktionen des Chromatogramms enthielten ein dünnflüssiges basisches Öl, das in der Hauptsache aus diesem Piperazin bestand, und das durch Destillation im Vakuum (Kp_{12mm} 120—125°) gereinigt und zur Charakterisierung in sein Dipikrat übergeführt wurde. Dieses schied sich aus Alkohol als mikrokristallines Pulver vom Smp. 174—176° ab. Die Mischprobe mit synthetisch aus L-Leucyl-L-prolin-lactam dargestelltem L, L-1, 2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin-dipikrat (Smp. 185—186°) schmolz bei 182—184° und ergab somit keine Depression des Schmelzpunktes.

$C_{11}H_{22}N_2$, 2 $C_6H_5O_7N_3$ Ber. C 43,13 H 4,41 N 17,50%
Gef. „ 43,23 „ 4,45 „ 17,47%

$[\alpha]_D^{20} = -5,5^\circ$ (c = 0,4 in Alkohol)

b) Polyamin II, $C_{32}H_{51}N_5$ (IV). Die folgenden, durch Elution mit Benzol/Äther (9:1) erhaltenen Fraktionen enthielten 0,67 g Substanz, die durch Umkristallisieren aus Aceton 0,43 g Polyamin II in schönen Prismen vom Smp. 153° lieferte. Für die Analyse

wurde das Präparat noch viermal aus Aceton umkristallisiert, ohne dass der Schmelzpunkt sich veränderte.

$C_{32}H_{51}N_5$ Ber. C 75,99 H 10,18 N 13,84%
Gef. „ 76,22 „ 9,90 „ 13,89%

$[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ ($c = 0,4$ in Pyridin)

Abgesehen von einem kleinen Unterschied in der spez. Drehung stimmt die Verbindung in allen Eigenschaften, wie Schmelzpunkt, Kristallform, Löslichkeit, Verhalten im Chromatogramm mit dem durch $LiAlH_4$ -Reduktion von Dihydrolysergyl-L-valyl-L,L-1,2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid gewonnenen Polyamin überein (vgl. Abschnitt B. 5. e)). Die beiden Verbindungen ergaben als Mischprobe keine Depression des Schmelzpunktes.

4. Reduktion von Dihydro-ergocornin mit $LiAlH_4$.

Zu einer gerührten Suspension von 2 g $LiAlH_4$ in 20 cm³ Äthylmorpholin liess man bei 70° eine Lösung von 2 g Dihydro-ergocornin in 50 cm³ Äthylmorpholin zufließen und rührte eine Stunde bei dieser Temperatur. Die Reaktionslösung wurde wie im 3. Abschnitt beschrieben aufgearbeitet und lieferte 2,1 g zähflüssigen Rückstand, der an einer Säule von 200 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde.

Polyamin II, $C_{31}H_{49}N_5$. Durch Elution mit Äther erhielt man aus der mit Benzol aufgezogenen Säule 0,38 g farblose Substanz, die durch Umkristallisieren aus Äther 0,15 g Polyamin II in schiffchenförmigen Blättchen vom Schmelzpunkt 145–147° lieferte.

$C_{31}H_{49}N_5$ Ber. C 75,71 H 10,05 N 14,24%
(491,75) Gef. „ 76,48 „ 10,01 „ 14,00%

$[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin)

Keller-Reaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

B. Die Synthese der Polyamine I und II.

1. Synthese von L-Leucyl-L-prolin-lactam¹⁾.

a) Carbobenzoxyl-L-leucin. 16,8 g L-Leucin-methylesterhydrochlorid wurden nach der Vorschrift von *M. Bergmann, L. Zervas, J. S. Fruton, F. Schneider & H. Schleich*²⁾ carbobenzoxyliert, wobei 34,5 g Carbobenzoxyl-L-leucin-methylester als bewegliches Öl erhalten wurden. Zur Verseifung des Esters wurde dieser in 130 cm³ Methanol aufgenommen und unter Wasserkühlung mit 130 cm³ n. Natronlauge versetzt. Man liess eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur stehen, verdampfte die Hauptmenge des Methanols im Vakuum bei einer Badtemperatur von 40°, machte mit 5-n. HCl kongosauer und schüttelte mehrmals mit Chloroform aus. Man erhielt so 28,8 g Carbobenzoxyl-L-leucin als dickflüssiges Öl.

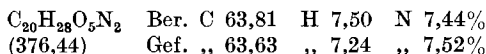
b) Carbobenzoxyl-L-leucyl-L-prolin-methylester. Die Kupplung des Carbobenzoxyl-L-leucins mit L-Prolin-methylester erfolgte nach der Methode von *R. L. M. Synge*³⁾. 28,8 g Carbobenzoxyl-L-leucin löste man in 300 cm³ wasserfreiem Chloroform, versetzte die Lösung bei 0° mit 27 g frisch sublimiertem Phosphorpentachlorid, liess unter Umschwenken ½ Stunde im Eiswasser stehen, dekantierte von wenig überschüssigem Phosphorpentachlorid ab, schüttelte die Chloroformlösung zweimal kurz mit je 200 cm³ Eiswasser und kuppelte die über Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung mit 15,8 g frisch destilliertem L-Prolinmethylester. Zu diesem Ansatz fügte man nun noch 300 cm³ einer eisgekühlten, 7-proz. Lösung von Kaliumhydrogencarbonat und liess unter gelegentlichem Schütteln mehrere Stunden im Eiswasser stehen. Nach dem Abtrennen und Verdampfen der Chloroformlösung hinterblieben 38 g roher Carbobenzoxyl-L-leucyl-L-prolin-

¹⁾ Diese Verbindung ist bereits von *E. Fischer* und *G. Reif* (*A.* **363**, 118 (1908)) dargestellt worden. Da unsere Synthese sich in wesentlichen Punkten von der zitierten unterscheidet, beschreiben wir sie ausführlich.

²⁾ *J. Biol. Chem.* **109**, 325 (1935).

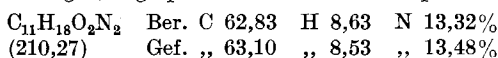
³⁾ *Biochem. J.* **42**, 99 (1948).

methylester als dickflüssiges Öl, das durch Destillation im HV. bei 160—170° gereinigt wurde.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78^{\circ} \quad (c = 0,3 \text{ in Alkohol})$$

c) L-Leucyl-L-prolin-lactam. Für die Darstellung dieses Lactams löste man 21,7 g Carbobenzoxy-L-leucyl-L-prolinmethylester in 120 cm³ Methanol, versetzte die Lösung nacheinander mit 10 cm³ Wasser, 8 cm³ Eisessig und 1,3 g Palladiumschwarz und schüttelte sie über Nacht mit Wasserstoff. Die hierauf filtrierte Lösung erhitze man zwei Stunden auf dem Wasserbad und verdampfte im Vakuum zur Trockne. Der kristallisierte Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert, woraus sich das L-Leucyl-L-prolin-lactam in prächtigen, zugespitzten Prismen vom Smp. 170—171°¹⁾ ausschied.

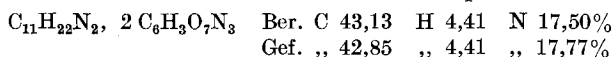


$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -144^{\circ} \quad (c = 0,4 \text{ in Wasser})$$

2. Reduktion der Lactame zu den Piperazinen.

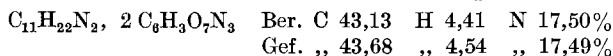
a) Reduktion von L-Leucyl-L-prolin-lactam zu L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin. 0,8 g fein pulverisiertes Lactam wurden in 200 cm³ abs. Äther gelöst, die gerührte Lösung mit 1,3 g gepulvertem LiAlH₄ versetzt und eine Stunde unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Das überschüssige LiAlH₄ löschte man vorsichtig mit wenig mehr als der eben nötigen Menge Wasser, trocknete die Ätherlösung durch Zusatz von wasserfreiem Natriumsulfat, filtrierte und verdampfte den Äther. Durch Destillation des Rückstandes im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 95—100° erhielt man das L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin als wasserhelles, bewegliches Öl, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15^{\circ}$ ($c = 0,3$ in Alkohol).

Zur weiteren Charakterisierung wurde es in das Dipikrat verwandelt, das sich aus Alkohol in Form eines mikrokristallinen Pulvers vom Smp. 185—186° ausschied.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5^{\circ} \quad (c = 0,3 \text{ in Alkohol})$$

b) Reduktion von L-Leucyl-D-prolin-lactam zu L,D-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin. 1,0 g des bei der thermischen Spaltung von Ergosin oder Ergokryptin erhaltenen²⁾, fein pulverisierten Lactams wurde wie unter a) beschrieben mit 1,5 g LiAlH₄ in 200 cm³ Äther reduziert. Nach der Destillation im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 90—100° stellt das Piperazin ein farbloses, bewegliches Öl mit der spez. Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28^{\circ}$ ($c = 0,3$ in Alkohol) dar. Sein Dipikrat wurde aus Alkohol als kanariengelbes, mikrokristallines Pulver vom Smp. 222—224° erhalten. Es ist in Alkohol bedeutend schwerer löslich als das unter a) beschriebene optische Isomere.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13,5^{\circ} \quad (c = 0,3 \text{ in Methylglykol})$$

c) Reduktion von L-Phenylalanyl-D-prolin-lactam zu L,D-1,2-Trimethylen-5-benzyl-piperazin. 1,0 g des fein gepulverten Lactams³⁾ wurden wie unter a) beschrieben in 250 cm³ Äther mit 1,3 g LiAlH₄ reduziert. Nach der Destillation im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 175—185° wurde das Piperazin als dickes, farb-

¹⁾ E. Fischer & G. Reif, l. c., geben für ihr Präparat einen Smp. von 160° an.

²⁾ S. Smith & G. M. Timmis, Soc. 1937, 396; A. Stoll, A. Hofmann & B. Becker, Helv. 26, 1602 (1943).

³⁾ A. Stoll, Helv. 28, 1308 (1945).

loses Öl erhalten, das bald kristallinisch erstarrte. Durch Umkristallisieren aus Hexan wurden derbe Prismen vom Smp. 63–65° erhalten. Die Substanz verfärbt sich beim Liegen an der Luft.

$C_{14}H_{20}N_2$ Ber. C 77,73 H 9,32 N 12,95%
(216,32) Gef. „ 77,29 „ 9,40 „ 12,36%

$[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$ (c = 0,2 in Alkohol)

Das Dipikrat wurde aus Alkohol als mikrokristallines Pulver vom Smp. 257–258° erhalten.

3. Synthese der Dihydro-lysergyl-aminosäure-Komponenten.

a) Dihydro-lysergyl-D-alanin-methylester. Dieser Ester wurde durch Kupplung von Dihydro-lysergsäure-azid mit D-Alanin-methylester nach der in der 18. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ gegebenen Vorschrift dargestellt und kristallisiert aus Methanol in kurzen Nadeln vom Smp. 249–251°.

$C_{20}H_{25}O_3N_3$ Ber. C 67,57 H 7,09 N 11,82%
(355,42) Gef. „ 67,30 „ 7,12 „ 11,68%

$[\alpha]_D^{20} = -97^\circ$ (c = 0,2 in Pyridin)

b) Dihydro-lysergyl-D-alanin-hydrazid. 3,2 g des unter a) beschriebenen Esters löste man in 250 cm³ heissem Methanol, versetzte mit 10 cm³ wasserfreiem Hydrazin, kochte die Lösung 4 Stunden lang am Rückfluss und verdampfte hierauf im Vakuum zur Trockne. Das dabei hinterbleibende Hydrazid kristallisierte aus Methanol in kurzen Nadeln vom Smp. 278–280°.

$C_{19}H_{25}O_2N_5$ Ber. C 64,20 H 7,09 N 19,70%
(355,43) Gef. „ 64,69 „ 7,07 „ 19,40%

$[\alpha]_D^{20} = -85^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)

c) Dihydro-lysergyl-L-alanin-hydrazid. 1,86 g Dihydro-lysergyl-L-alanin-methylester¹⁾ löste man in 20 cm³ Methanol und 5 cm³ wasserfreiem Hydrazin, erwärmte auf dem Wasserbad, wobei nach einigen Minuten das Hydrazid auszukristallisieren begann. Man erwärmte noch weiter eine Stunde lang und liess über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Das ausgeschiedene Dihydro-lysergyl-L-alanin-hydrazid vom Smp. 303–305° wog 1,52 g. Es war für die weitere Verwendung genügend rein.

d) Dihydro-lysergyl-L-valin-methylester. Auch dieser Ester wurde nach der Vorschrift, wie sie in der 18. Mitteilung angegeben ist, dargestellt. Feine Nadeln aus Aceton/Hexan (1 : 1) vom Smp. 248–249°.

$C_{22}H_{29}O_3N_3$ Ber. C 68,90 H 7,62 N 10,96%
(383,48) Gef. „ 68,37 „ 7,93 „ 11,07%

$[\alpha]_D^{20} = -137^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)

e) Dihydro-lysergyl-L-valin-hydrazid. 2,08 g des unter d) beschriebenen Esters wurden in 20 cm³ Alkohol und 5 cm³ wasserfreiem Hydrazin gelöst und die Lösung auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich das Hydrazid alsbald abzuscheiden begann. Zur Vervollständigung der Reaktion blieb das Reaktionsgemisch noch 3 Stunden bei 70° und dann über Nacht bei gewöhnlicher Temperatur stehen, wobei sich 1,70 g Dihydro-lysergyl-L-valin-hydrazid vom Smp. 295–300° (Zers.), das für die weitere Verwendung genügend rein war, ausschieden.

f) Dihydro-lysergyl-D-valin-methylester. Dieser Ester wurde wie sein L-Isomeres dargestellt und bildete aus Aceton/Hexan (1 : 1) feine Nadeln vom Smp. 221–222°.

$C_{22}H_{29}O_3N_3$ Ber. C 68,90 H 7,62 N 10,96%
(383,48) Gef. „ 68,11 „ 7,68 „ 11,15%

$[\alpha]_D^{20} = -113^\circ$ (c = 0,2 in Pyridin)

¹⁾ Helv. 33, 108 (1950).

g) Dihydro-lysergyl-D-valin-hydrazid. 1,0 g des unter f) beschriebenen Esters löste man in 100 cm³ Methanol und 3 cm³ wasserfreiem Hydrazin, kochte die Lösung 3 Stunden lang am Rückfluss und engte sie dann im Vakuum ein. Der Rückstand lieferte aus Methanol-Wasser (1:3) 0,9 g kurze Nadeln vom Smp. 290—292°, die ohne weitere Reinigung verwendet werden konnten.

4. Kupplung der Dihydro-lysergyl-aminosäure-Komponenten mit den Piperazinen.

a) Kupplung von Dihydro-lysergyl-L-alanin-azid mit L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin. 1,065 g Dihydro-lysergyl-L-alanin-hydrazid löste man in 30 cm³ 0,1-n. Salzsäure und tropfte zur gut gerührten und auf 0° gekühlten Lösung nacheinander 33 cm³ 0,1-n. Natriumnitritlösung und 45 cm³ 0,1-n. Salzsäure zu. Die Reaktionslösung zeigte schleimige Beschaffenheit; sie wurde mit vorgekühlter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gemacht und mit kaltem Essigester ausgezogen. Die über Natriumsulfat getrocknete Lösung des Azids kuppelte man mit 1,55 g L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin. Man liess die Komponenten 20 Stunden bei +4° aufeinander einwirken, schüttelte dann mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus und dampfte die mit Natriumsulfat getrocknete Essigesterlösung völlig ein. Der Rückstand (2,4 g) wurde in Benzol aufgenommen und an einer Säule von 100 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten, mit Benzol eluierten Fraktionen enthielten das überschüssige Piperazin. Die folgenden, mit Chloroform eluierten Fraktionen enthielten 1,45 g Kupplungsprodukt, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol 1,1 g feine Nadelchen lieferte. Smp. 133—135°.

$C_{30}H_{43}O_2N_5$ Ber. C 71,25 H 8,57 N 13,85%
(505,68) Gef. „ 71,59 „ 8,58 „ 13,59%

$[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ (c = 0,2 in Pyridin)

Keller-Reaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

b) Kupplung von Dihydro-lysergyl-D-alanin-azid mit L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin. 1,065 g Dihydro-lysergyl-D-alanin-hydrazid wurden wie unter a) beschrieben in das Azid übergeführt und in Essigesterlösung mit 1,5 g des Piperazins gekuppelt. Die chromatographische Aufteilung des Kupplungsproduktes lieferte 1,4 g rohes Piperazid, das sich aus Benzol in Nadeln vom Smp. 168—170° ausschied.

$C_{30}H_{43}O_2N_5$ Ber. C 71,25 H 8,57 N 13,85%
(505,68) Gef. „ 71,50 „ 8,55 „ 13,55%

$[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)

c) Kupplung von Dihydro-lysergyl-D-valin-azid mit L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin. 0,65 g Dihydro-lysergyl-D-valin-hydrazid wurden wie unter a) beschrieben in das Azid übergeführt und mit 0,63 g Piperazin gekuppelt. Das durch Chromatographie gereinigte Piperazid kristallisierte aus Aceton in kleinen Kristalldrusen vom Smp. 203—204°.

$C_{32}H_{47}O_2N_5$ Ber. C 72,01 H 8,88 N 13,12%
(533,74) Gef. „ 71,42; 71,93 „ 8,88; 9,49 „ 13,29%

$[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)

d) Kupplung von Dihydro-lysergyl-L-valin-azid mit L,L-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin. 1,15 g Dihydro-lysergyl-L-valin-hydrazid verwandelte man analog in das Azid und kuppelte dieses mit 1,7 g Piperazin. Das durch Chromatographie von überschüssigem Piperazin abgetrennte Kupplungsprodukt liess sich nicht kristallisieren. Es wurde ohne weitere Reinigung für die Reduktion mit LiAlH₄ verwendet.

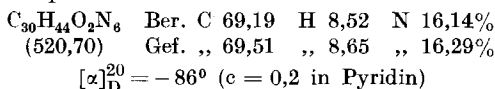
e) Kupplung von Dihydro-lysergyl-L-alanin-azid mit L,D-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin. Da Kupplungen mit dem L,D-Piperazin unter den üblichen Bedingungen fast ausschliesslich das weiter unten beschriebene Harnstoffderivat lieferten, wurden die Versuchsbedingungen wie folgt abgeändert: Man arbeitete

einerseits mit möglichst konzentrierten Lösungen und verwendete anderseits einen möglichst grossen Überschuss von Piperazin. Auch so gelang es nur, das gewünschte Kupplungsprodukt in mässigen Ausbeuten neben reichlichen Mengen des Harnstoffderivates zu isolieren.

0,71 g Dihydro-lysergyl-L-alanin-hydrazid wurden wie unter a) beschrieben in das Azid verwandelt, die getrocknete Essigesterlösung des Azids im HV. bei einer Badtemperatur von 0° auf ein kleines Volumen eingengt und mit 1,7 g kaltem L,D-Piperazin versetzt. Der Ansatz blieb 16 Stunden im Eisschrank stehen, wurde dann wie üblich aufgearbeitet und an einer Säule von 50 g Aluminiumoxyd chromatographiert.

Die ersten mit Benzol eluierten Fraktionen enthielten das überschüssige Piperazin, während die folgenden, mit Chloroform ausgewaschenen Fraktionen 0,31 g Dihydro-lysergyl-L-alanyl-piperazid lieferten, das jedoch nicht kristallisiert werden konnte und ohne weitere Reinigung für die Reduktion mit LiAlH₄ verwendet wurde.

Mit Chloroform, das 1% Methanol enthielt, konnten aus dem Chromatogramm noch 0,53 g Harnstoffderivat ausgewaschen werden, das sich aus Aceton in kurzen, feinen Prismen vom Smp. 201–203° ausschied.



f) Kupplung von Dihydro-lysergyl-D-alanin-azid mit L,D-1,2-Trimethylen-5-isobutyl-piperazin. 0,71 g Dihydro-lysergyl-D-alanin-hydrazid wurden wie das L-Isomere in das Azid übergeführt und dieses in konzentrierter Lösung mit 1,39 g Piperazin gekuppelt. Durch Chromatographie des Reaktionsproduktes konnten neben dem überschüssigen Piperazin und 0,57 g Ureid nur 0,29 g von Dihydro-lysergyl-D-alanyl-piperazid isoliert werden. Auch dieses Piperazid konnte nicht kristallisiert werden und kam ohne weitere Reinigung für die Reduktion mit LiAlH₄ zur Verwendung.

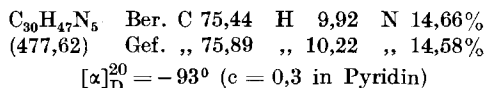
5. Reduktion der Dihydro-lysergyl-aminosäure-piperazide mit LiAlH₄.

a) Reduktion von Dihydro-lysergyl-L-alanyl-L,L-1,2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid mit LiAlH₄. 0,4 g des Piperazids wurden in 10 cm³ trockenem Äthylmorpholin mit 0,5 g LiAlH₄ versetzt und 1 Stunde bei 70° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther verdünnt, das überschüssige LiAlH₄ mit der eben ausreichenden Menge Wasser gelöscht, die Lösung über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand (0,42 g) wurde in Benzol aufgenommen und an einer Säule von 20 g Aluminiumoxyd chromatographiert.

Durch Zusatz von 10% Äther zum Benzol liessen sich 0,28 g Substanz isolieren, die aus Aceton in feinen Nadeln (80 mg) vom Smp. 156–158° kristallisierten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23^{\circ}$ (c = 0,2 in Pyridin).

Die Verbindung stimmt in allen ihren Eigenschaften mit dem aus Dihydro-ergosin gewonnenen Polyamin II überein (vgl. Abschnitt A. 1. b)).

b) Reduktion von Dihydro-lysergyl-D-alanyl-L,L-1,2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid. 0,5 g des Piperazids wurden wie unter a) beschrieben mit 0,5 g LiAlH₄ reduziert und aufgearbeitet. Durch Chromatographie konnten 0,35 g einer einheitlichen Fraktion gewonnen werden, die aus Aceton 0,27 g Prismen vom Smp. 190–192° lieferte. Durch Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel erhöhte sich der Smp. auf 192–193°.



Die Verbindung stimmte in allen Eigenschaften, wie Schmelzpunkt, $[\alpha]_{\text{D}}$, Löslichkeit, Verhalten im Chromatogramm usw. mit dem aus Dihydro-ergosin isolierten Polyamin I (vgl. Abschnitt A. 1. a)) überein. Die Mischprobe mit Polyamin I ergab keine Depression des Schmelzpunktes.

c) Reduktion von Dihydro-lysergyl-L-alanyl-L, D-1, 2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid. 0,64 g amorphes Piperazid wurden wie im vorigen Abschnitt gezeigt mit 1 g LiAlH_4 reduziert und aufgearbeitet. Äther eluierte aus dem Chromatogramm 0,39 g Substanz, von der aus Aceton 0,15 g Polyamin in Form spiessförmiger Nadeln vom Smp. 204—206° auskristallisierten.

$$\begin{array}{lll} \text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_5 & \text{Ber. C } 75,44 & \text{H } 9,92 \quad \text{N } 14,66\% \\ (477,62) & \text{Gef. } ,, 75,75 & ,, 9,79 \quad ,, 14,75\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} & = +16^{\circ} & (c = 0,2 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

d) Reduktion von Dihydro-lysergyl-D-alanyl-L, D-1, 2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid. 0,53 g amorphes Piperazid wurden mit 1 g LiAlH_4 reduziert und analog wie seine optischen Isomeren aufgearbeitet. Durch Chromatographie konnte eine Fraktion isoliert werden, die aus Aceton 120 mg Prismen vom Smp. 205—206° ausschied.

$$\begin{array}{lll} \text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_5 & \text{Ber. C } 75,44 & \text{H } 9,92 \quad \text{N } 14,66\% \\ (477,62) & \text{Gef. } ,, 75,58 & ,, 9,55 \quad ,, 14,89\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} & = +18^{\circ} & (c = 0,3 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

e) Reduktion von Dihydro-lysergyl-L-valyl-L, L-1, 2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid. 0,55 g des amorphen Piperazids wurden wie beschrieben reduziert und aufgearbeitet. Benzol/Äther (9:1) eluierten 0,24 g Substanz, die aus Aceton 130 mg prächtige Prismen vom Smp. 154—155° abschieden.

$$\begin{array}{lll} \text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_5 & \text{Ber. C } 75,99 & \text{H } 10,18 \quad \text{N } 13,84\% \\ (505,77) & \text{Gef. } ,, 75,97 & ,, 10,29 \quad ,, 13,53\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} & = -12^{\circ} & (c = 0,4 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

Die Verbindung stimmt in ihren Eigenschaften mit dem aus Dihydro-ergokryptin isolierten Polyamin II (vgl. A. 3. b)) überein.

f) Reduktion von Dihydro-lysergyl-D-valyl-L, L-1, 2-trimethylen-5-isobutyl-piperazid. 0,4 g kristallisiertes Piperazid wurden mit 0,6 g LiAlH_4 reduziert und wie üblich aufgearbeitet. Benzol/Äther (9:1) eluierten aus dem Chromatogramm 50 mg Substanz, die aus Hexan 35 mg Kristalldrusen vom Smp. 151—153° lieferte.

$$\begin{array}{lll} \text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_5 & \text{Ber. C } 75,99 & \text{H } 10,18 \quad \text{N } 13,84\% \\ (505,77) & \text{Gef. } ,, 76,11 & ,, 10,11 \quad ,, 13,74\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} & = -40^{\circ} & (c = 0,2 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

Die Substanz gab in der Mischprobe mit dem aus Dihydro-ergokryptin isolierten optisch isomeren Polyamin II eine starke Depression des Schmelzpunktes.

C. Synthese der N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-aminoalkohole.

1. L-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-alaninol.

0,3 g Dihydro-ergobasin¹⁾ in 20 cm³ Äthylmorpholin tropfte man zu einer Aufschlammung von 0,5 g LiAlH_4 in 5 cm³ Äthylmorpholin und rührte eine Stunde bei 70°. Nach dem Abkühlen löschte man das überschüssige LiAlH_4 mit Wasser, machte mit starker Natronlauge alkalisch und schüttelte mehrmals mit tert. Butanol aus. Beim Verdampfen des getrockneten Butanolauszuges hinterblieb ein fester Rückstand (0,29 g), der aus Aceton in prächtigen Prismen vom Smp. 185—189° kristallisierte. Bei der im HV. getrockneten Verbindung stieg der Smp. auf 199—201°.

$$\begin{array}{lll} \text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ON}_3 & \text{Ber. C } 72,80 & \text{H } 8,68 \quad \text{N } 13,41\% \\ (313,43) & \text{Gef. } ,, 73,20 & ,, 8,86 \quad ,, 13,02\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} & = -63^{\circ} & (c = 0,2 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

Dasselbe Reduktionsprodukt wurde erhalten, wenn man an Stelle von Dihydro-ergobasin den Dihydro-lysergyl-L-alanin-methylester als Ausgangsmaterial verwendete.

¹⁾ W. A. Jacobs & L. C. Craig, J. Biol. Chem. **113**, 767 (1936).

2. D-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-alaninol.

a) Dihydro-lysergyl-D(-)-isopropanolamid. Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte nach der in der 11. Mitteilung¹⁾ für die Partialsynthese von Dihydro-ergobasinin I gegebenen Vorschrift. Dihydro-lysergyl-D(-)-isopropanolamid kristallisiert aus Aceton in rhombischen Blättchen vom Smp. 228–230°.

$$\begin{array}{rcccl} \text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3 & \text{Ber. C } 69,70 & \text{H } 7,70 & \text{N } 12,83\% \\ (327,42) & \text{Gef. „ } 70,02 & \text{„ } 7,28 & \text{„ } 12,90\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -115^\circ & (c = 0,2 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

Keller-Reaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

b) D-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-alaninol. 0,27 g der unter a) beschriebenen Verbindung wurden wie im Abschnitt C. 1. beschrieben reduziert und aufgearbeitet. Das Reduktionsprodukt kristallisierte aus einem Gemisch von Alkohol und Aceton (1:3) in dünnen, rechteckigen Blättchen vom Smp. 221–222°. Für die Analyse wurde eine Probe der Substanz im HV. bei 200–210° sublimiert.

$$\begin{array}{rcccl} \text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ON}_3 & \text{Ber. C } 72,80 & \text{H } 8,68 & \text{N } 13,41\% \\ (313,43) & \text{Gef. „ } 73,02 & \text{„ } 8,36 & \text{„ } 13,79\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -105^\circ & (c = 0,2 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

Für den Vergleich mit dem aus Dihydro-ergosin isolierten Aminoalkohol $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ON}_3$ wurde eine Probe des Reduktionsproduktes zusammen mit einer gleichen Menge des unter C. 1. beschriebenen partiellen Isomeren aus Aceton umkristallisiert. Das so erhaltene partielle Racemat schmolz bei 215° und besaß eine spez. Drehung von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -92^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin). Es gab in der Mischprobe mit dem Aminoalkohol aus Dihydro-ergosin keine Depression des Schmelzpunktes (vgl. A. 1. c)).

3. L-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-valinol.

Zu einer bewegten Aufschlammung von 0,5 g LiAlH_4 in 5 cm³ trockenem Äthylmorpholin tropfte man bei 70° eine Lösung von 0,3 g Dihydro-lysergyl-L-valin-methylester (vgl. Abschnitt B. 3. d)) und rührte bei dieser Temperatur eine Stunde weiter. Der Ansatz wurde wie unter C. 1. beschrieben aufgearbeitet. Der Rückstand kristallisierte aus Methanol/Aceton (1:3) in schön ausgebildeten Bipyramiden vom Smp. 198–199°.

$$\begin{array}{rcccl} \text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ON}_3 & \text{Ber. C } 73,86 & \text{H } 9,15 & \text{N } 12,31\% \\ (341,48) & \text{Gef. „ } 73,36 & \text{„ } 8,88 & \text{„ } 12,43\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74^\circ & (c = 0,2 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

Keller-Reaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

4. D-N-(6-Methyl-ergolinyl-(8)-methyl)-valinol.

Reduktion und Aufarbeitung wurden wie im vorangehenden Abschnitt für das L-Isomere beschrieben durchgeführt. Aus heissem Aceton kristallisierte das Reduktionsprodukt zuerst in Nadeln, beim Stehen der kalten Lösung in kleinen Drusen. Da die beiden Kristallformen den gleichen Schmelzpunkt zeigten und ein Gemisch der beiden Formen richtige Analysenwerte ergab, ist anzunehmen, dass es sich hier um Polymorphismus handelt. Für die Analyse diente ein Präparat vom Smp. 196–198°.

$$\begin{array}{rcccl} \text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ON}_3 & \text{Ber. C } 73,86 & \text{H } 9,15 & \text{N } 12,31\% \\ (341,48) & \text{Gef. „ } 73,50 & \text{„ } 8,66 & \text{„ } 12,05\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -92^\circ & (c = 0,2 \text{ in Pyridin}) \end{array}$$

Keller-Reaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, Helv. **29**, 635 (1946).

Für den Vergleich mit dem aus Dihydro-ergocristin isolierten Aminoalkohol $C_{21}H_{31}ON_3$ wurde eine Probe des Reduktionsproduktes zusammen mit der gleichen Menge des unter 3. beschriebenen partiellen Isomeren aus Benzol umkristallisiert. Das so erhaltene partielle Racemat schmolz bei 174—176° und besass eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -83^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin). Die Mischprobe mit dem Aminoalkohol aus Dihydro-ergocristin ergab keine Depression des Schmelzpunktes.

D. Thermische Spaltung der Mutterkornalkaloide im Hochvakuum.

Für die thermische Zerlegung der Mutterkornalkaloide hat sich der kleine Apparat, den wir in der 8. Mitteilung¹⁾ beschrieben haben, gut bewährt. Zur Erzielung einer guten Ausbeute an grossem Spaltstück ist rasches Arbeiten notwendig, was nur möglich ist, wenn man nicht mehr als höchstens 1 g Alkaloid auf einmal einsetzt. Im Hochvakuum (0,001 mm Hg) und bei einer Badtemperatur von 200—220° ist die Spaltung in 10 Minuten beendet. Das dickflüssige, glasig erstarrende Destillat, das meist von Kristallen durchsetzt ist, wird mit Wasser verrieben, wobei sich der schwerlösliche Peptidrest kristallin abscheidet, während die kleineren Spaltstücke, die hier nicht von Interesse sind, in Lösung gehen. Die Substanz wird auf der Nutsche mit Wasser gut ausgewaschen, dann aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert und für die Analyse gegebenenfalls noch einmal im Hochvakuum bei 200° sublimiert.

1. Peptidrest $C_{17}H_{18}O_4N_2$ aus Ergotamin. Die Isolierung dieser Verbindung wurde schon früher beschrieben²⁾. Sie kristallisiert aus Methanol in massiven Platten und Prismen vom Smp. 183° und wurde für die Analyse bei 200° im Hochvakuum noch einmal sublimiert.

$C_{17}H_{18}O_4N_2$ Ber. C 64,94 H 5,77 N 8,92%

Gef. „ 65,23 „ 5,55 „ 9,38%

$[\alpha]_D^{20} = +138^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +169^\circ$ ($c = 0,25$ in Alkohol)

Die Bestimmung der aktiven Wasserstoffatome nach *Zerewitinoff* verlief negativ: 8,986 mg Substanz gaben 0,032 cm³ CH₄ (0°, 760 mm).

Für 1 aktives Wasserstoffatom: Ber. H 0,32%; gef. H 0,02%.

C-Methyl-Bestimmung nach *Kuhn-Roth*: 13,640 mg Substanz gaben 5,328 cm³ 0,01-n. Essigsäure; 24,798 mg Substanz gaben 9,680 cm³ 0,01-n. Essigsäure.

$C_{17}H_{18}O_4N_2$ Ber. 1 CH₃ 4,78% Gef. CH₃ 5,87; 5,94%

Alkalische Spaltung: 0,100 g Peptidrest wurden mit 6,40 cm³ 0,1-n. NaOH 5 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, wobei die Substanz in Lösung ging. Für die Rücktitration der überschüssigen Lauge verbrauchte man 3,20 cm³ 0,1-n. HCl (Phenolphthalein).

Ber. für 1 Äquivalent 3,17 cm³ 0,1-n. NaOH; verbraucht 3,20 cm³ 0,1-n. NaOH

Zur Isolierung des bei der alkalischen Verseifung entstandenen Diketopiperazins dampfte man die Titrationslösung zur Trockene ein und extrahierte den Rückstand dreimal mit 5 cm³ heissem Benzol. Aus dem konzentrierten Benzolextrakt kristallisierte das L-Phenylalanyl-D-prolinlactamin Nadeln. Aus Alkohol-Äther erschienen langgestreckte rechteckige Platten vom Smp. 150°, die bei der Mischprobe mit dem früher beschriebenen Präparat³⁾ keine Depression des Schmelzpunktes zeigten.

Die in Benzol unlösliche Fraktion, die als brenztraubensaures Natrium vorliegt, wurde in 2 cm³ Wasser gelöst. Nach Zusatz von 50 mg salzsaurem Phenylhydrazin und 50 mg Natriumacetat in 1 cm³ Wasser wurde 2 Minuten im Wasserbad erwärmt, worauf das Brenztraubensäure-phenylhydrazon in langen, hellgelben Nadeln auskristallisierte. Nach dem Umkristallisieren durch Lösen in verdünnter Sodalösung und Ansäuern mit Salzsäure schmolz die Verbindung bei 187°.

$C_9H_{10}O_2N_2$ Ber. C 60,64 H 5,66 N 15,73%

Gef. „ 60,86 „ 5,62 „ 15,58%

¹⁾ Helv. **26**, 1610 (1943).

²⁾ A. Stoll, Helv. **28**, 1283 (1945).

³⁾ A. Stoll, Helv. **28**, 1308 (1945).

Hydrierungsversuch: 0,100 g Peptidrest $C_{17}H_{18}O_4N_2$ wurden in 5 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,03 g Palladium-Mohr, das in 2 cm³ Eisessig vorhydriert worden war, versetzt und bei einem Überdruck von 1 m Wassersäule mit Wasserstoff geschüttelt, ohne dass innerhalb 1 Stunde Wasserstoff aufgenommen worden wäre. Das Ausgangsmaterial liess sich unverändert regenerieren.

2. Peptidrest $C_{14}H_{20}O_4N_2$ aus Ergosin. Bei der thermischen Zersetzung von 1,0 g Dihydro-ergosin im Hochvakuum wurden 0,41 g Destillat erhalten, von dem beim Behandeln mit Wasser 0,17 g Peptidrest ungelöst blieben. Zur Reinigung wurde dieses Spaltprodukt in wenig Methanol gelöst und mit Äther verdünnt, wodurch dunkle Verunreinigungen ausgefällt wurden. Nach Filtration durch eine Talknutsche und Eindampfen des farblosen Filtrates kristallisierte das Peptid. Aus warmem Alkohol, worin es mässig löslich ist, wurden stumpfe Prismen vom Smp. 178° erhalten. Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum sublimiert.

$C_{14}H_{20}O_4N_2$ Ber. C 59,96 H 7,19 N 10,00%
Gef. „ 60,27 „ 7,11 „ 10,07%

$[\alpha]_D^{20} = +96^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +114^\circ$ (c = 0,25 in Alkohol)

Isolierung von Dihydro-lysergsäure-amid aus dem Destillationsrückstand. Den dunklen Destillationsrückstand der thermischen Spaltung nahm man in 20 cm³ Chloroform, das 3% Alkohol enthielt, auf, filtrierte von ungelösten Verkohlungsprodukten ab und schickte die dunkle Lösung durch eine Säule aus 100 g Aluminiumoxyd. Aus dem Filtratrückstand liessen sich 0,20 g farbloses Dihydro-lysergsäure-amid kristallisieren. Aus Methanol wurden klare Platten und Prismen erhalten. (Smp. 270–280° (Zers.).

$C_{16}H_{18}ON_3$ Ber. C 71,33 H 7,11 N 15,69%
Gef. „ 71,74 „ 7,27 „ 15,94%

$[\alpha]_D^{20} = -132^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)

3. Peptidrest $C_{19}H_{22}O_4N_2$ aus Ergocristin. Aus 1 g Ergocristin liessen sich 0,18 g Peptidrest abspalten. Die Verbindung kristallisierte aus Benzol, worin sie leicht löslich ist, beim Verdünnen mit Petroläther in farblosen Nadeln. Auch beim Verdünnen der alkoholischen Lösung mit Wasser wurden Nadeln erhalten. Smp. 126°.

$C_{19}H_{22}O_4N_2$ Ber. C 66,63 H 6,48 N 8,19%
Gef. „ 66,49 „ 6,50 „ 8,24%

$[\alpha]_D^{20} = +145^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +175^\circ$ (c = 0,25 in Alkohol)

4. Peptidrest $C_{16}H_{24}O_4N_2$ aus Ergokryptin. Aus 1,0 g Ergokryptin erhielt man bei der thermischen Zersetzung 0,45 g Destillat, das zur Hälfte aus Peptidrest bestand. Beim Umkristallisieren aus Methanol unter Verdünnen mit Wasser wurden sechseckige Blättchen vom Smp. 102° erhalten. Für die Analyse wurde das Peptid im Hochvakuum sublimiert.

$C_{16}H_{24}O_4N_2$ Ber. C 62,30 H 7,85 N 9,09%
Gef. „ 62,47 „ 7,37 „ 9,39%

$[\alpha]_D^{20} = +117^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +140^\circ$ (c = 0,25 in Alkohol)

Spaltung des Peptidrestes in L-Leucyl-D-prolin-lactam und Dimethylbrenztraubensäure: 0,10 g Peptidrest aus Ergokryptin wurden in 10 cm³ 50-proz. wässrigem Methanol gelöst und 8 Stunden bei 60° gehalten. Schon nach 1 Stunde reagierte die anfänglich neutrale Lösung stark sauer.

Man verdampfte zur Trockne und nahm den Eindampfdruckstand in wenig Äther auf, aus dem das L-Leucyl-D-prolin-lactam in feinen Nadelchen auskristallisierte. Es wurde einmal aus Äther umkristallisiert, worauf es als solches und in der Mischprobe mit authentischem L-Leucyl-D-prolin-lactam einen Smp. von 148–150° zeigte.

Die ätherische Mutterlauge hinterliess beim Abdampfen ein stechend riechendes Öl. Man löste es in 1 cm³ Wasser und gab 35 mg salzsaures Phenylhydrazin und ein wenig Natriumacetat in 1 cm³ Wasser zu, worauf sich das Dimethyl-brenztraubensäure-phenyl-

hydrazon in gelben kurzen Kristallnadelchen abschied. Smp. 144°. Bei der Mischprobe mit authentischem Material zeigte sich keine Schmelzpunktserniedrigung.

Hydrierungsversuch: 0,100 g Peptidrest wurden mit 0,05 g vorhydriertem PtO₂-Katalysator in Eisessiglösung mit Wasserstoff geschüttelt. Keine Wasserstoffaufnahme. Nach dem Stehen über Nacht konnte aus dem Ansatz unverändertes Ausgangsmaterial isoliert werden.

5. Peptidrest C₁₅H₂₂O₄N₂ aus Ergocornin. Aus 1,0 g Ergocornin liessen sich 0,17 g Peptidrest abspalten. Zur Reinigung löste man diesen in Benzol, entfärbte und klärte durch einen Talkfilter und verdünnte dann mit Petroläther, worauf die Substanz in sechseckigen Platten vom Smp. 111° auskristallisierte. Sehr gut kristallisiert die Verbindung auch aus Äther, ebenfalls in sechseckigen Platten.

C₁₅H₂₂O₄N₂ Ber. C 61,18 H 7,54 N 9,52%
Gef. „ 61,55 „ 7,59 „ 9,63%

$[\alpha]_D^{20} = +109^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +132^\circ$ (c = 0,25 in Alkohol)

Ebullioskopische Molekulargewichtsbestimmung (in Benzol):

Mol.-Gew. Ber. 294 Gef. 292

Zusammenfassung.

Durch die Reduktion der Mutterkornalkaloide vom Ergotamin- und Ergotoxin-Typus mit LiAlH₄ sind 3 Arten von wohldefinierten Reduktionsprodukten erhalten worden, wie sie in den Formeln IV, V und VI wiedergegeben sind. Ihre Konstitution und Konfiguration ist durch Synthese bewiesen worden.

Bei der thermischen Spaltung der Mutterkornalkaloide vom Peptidtypus zerfällt die Molekel in Lysergsäureamid und ein Spaltstück, das der Formel VII entspricht.

Aus der Struktur der durch LiAlH₄-Reduktion gewonnenen Produkte und der Struktur der Spaltstücke der thermischen Zersetzung kann geschlossen werden, dass dem Peptidrest der Mutterkornalkaloide eine Cyclol-Struktur zukommt, wie sie in Formel II zum Ausdruck gebracht ist. Es ist in dieser Arbeit an einem einfachen Beispiel — u. W. erstmals — die Cyclol-Struktur für ein Peptid bewiesen worden. Das im Peptidrest aller Mutterkornalkaloide enthaltene Prolin liegt in der L-Konfiguration vor.

Als weiteres wichtiges Ergebnis sei hervorgehoben, dass die Aminosäure, die mit der Lysergsäure direkt verbunden ist, und die bisher nur als Zerfallsprodukt, als Ketosäure, zu fassen war, nun einwandfrei als α-Oxy-α-aminosäure erkannt ist; mit deren Aminogruppe ist die Lysergsäure amidartig verknüpft.

Durch die genannten Feststellungen sind alle Unsicherheiten über die Konstitution der Mutterkornalkaloide beseitigt, und es lassen sich die Konstitutionsformeln von Ergotamin, Ergosin, Ergocristin, Ergokryptin und Ergocornin aufstellen.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium
Sandoz, Basel.