

cyclischen Oligoamide weisen dagegen überwiegend die gleichen Reflexe auf wie das zugehörige Hochpolymere [57,66, 67]. An diesen Verbindungen treten auch Langperioden auf, deren Größe den Schluß zuläßt, daß die hochgliedrigen ringförmigen Oligoamide als Doppelketten vorliegen.

Bei den Oligoaminen [27,76,78] weisen die Debyogramme der linearen Glieder die gleichen Reflexe auf wie das Poly-amin. Die Langperioden-Reflexe deuten bei den cyclischen Oligoaminen auf gestreckte Doppelketten hin [76], bei den linearen Verbindungen stimmen sie in einigen Fällen mit der Moleküllänge überein [27,78].

[101] B. Seidel, J. Polymer Sci. 55, 411 (1961).

Wir danken dem Bundeswirtschaftsministerium (Forschungsvorhaben J 272), dem Fonds der chemischen Industrie sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 25. September und am 5. November 1962 [A 295]

[102] H. Staudinger u. W. Heuer, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 222 (1930).

[103] L. Valentine, J. Polymer Sci. 27, 313 (1958).

[104] L. Valentine, Ann. Sci. Text. Belges 4, 206 (1955).

[105] H. Zahn, Palette 2, 17 (1959).

Die Biogenese der Mutterkornalkaloide

von PROF. DR. F. WEYGAND UND DR. H.-G. FLOSS

ORGANISCH-CHEMISCHES INSTITUT DER TECHNISCHEN HOCHSCHULE MÜNCHEN

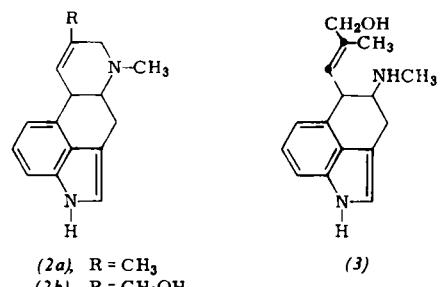
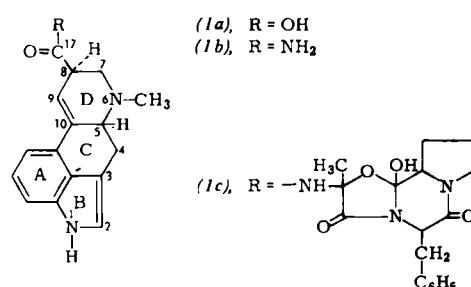
Herrn Professor Hans von Euler in Verehrung zum 90. Geburtstag gewidmet

Die Biogenese des Ergolinringes von Lysergsäure-Derivaten und Clavinen wird erörtert. Bausteine sind Tryptophan und Mevalonsäure; die N-Methylgruppe wird von Formiat oder Methionin geliefert. Die Vorstellungen und Resultate über die Art und Weise der Verknüpfung der Bausteine werden behandelt. Schließlich werden die biogenetischen Beziehungen zwischen den Mutterkornalkaloiden, soweit sie bis jetzt bekannt sind, im Zusammenhang mit der Biogenese dargelegt.

Zur Gruppe der Mutterkornalkaloide im weiteren Sinne gehören einerseits die Amide der Lysergsäure (*1a*) mit meist eigenartig gebautem cyclischem Peptidteil, z. B. Ergotamin (*1c*), andererseits die Clavine, von denen die wichtigsten das Agroclavin (*2a*), das Elymoclavin (*2b*) und das Chanoclavin (*3*) sind. Die Konstitutionsaufklärung der seit langem bekannten Lysergsäurederivate verdankt man Barger, Jacobs und Craig sowie vor allem Stoll und Hofmann [1]. Die Clavine, die erst seit etwa 15 Jahren bekannt sind, wurden vor allem von Abe sowie von Stoll und Hofmann [2] bearbeitet. Die Clavine sind strukturelle Varianten des 6,8-Dimethylergolins, die keine Peptidkomponente enthalten.

Die medizinisch interessierenden Mutterkornalkaloide mit Peptidteil werden auch heute noch aus dem auf Roggen gezüchteten Mutterkorn gewonnen. Während nämlich die Clavine in saprophytischen Kulturen in relativ großen Mengen gebildet werden, entstehen nur geringe Mengen Peptid-Deri-

vate. Man hat dies durch vielfältige Variationen in der Zusammensetzung der Nährmedien und andere Maßnahmen zu ändern versucht, offenbar aber nur mit geringem Erfolg. In jüngster Zeit gelang es, einen Stamm von *Claviceps paspali* zu isolieren, der Lysergsäureamid und das Hydroxyäthylamid in großen Mengen produziert [3].



[1] Übersichten über Strukturaufklärung: [a] A. Stoll in L. Zechmeister: Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe. Springer, Wien 1952, Bd. IX, S. 114; [b] A. L. Glenn, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 8, 192 (1954); Stereochemie und absolute Konfiguration: [c] A. Stoll, Th. Petrzilka, J. Rutschmann, A. Hofmann u. H. H. Günthard, Helv. chim. Acta 37, 2039 (1954); [d] J. B. Stenlake, Chem. and Ind. 1953, 1089; J. chem. Soc. (London) 1955, 1626; [e] H. G. Leemann u. S. Fabbri, Helv. chim. Acta 42, 2696 (1959); Synthesen: [f] E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison, R. G. Jones u. R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. 78, 3087 (1956); [g] A. Hofmann, A. J. Frey u. H. Ott, Experientia 17, 206 (1961).

[2] Literaturzusammenstellung siehe z. B. M. Abe in: 2. Arbeitstagung über Biochemie und Physiologie der Alkaloide, Halle (Saale) 1960, im Druck.

[3] F. Arcamone, E. B. Chain, A. Ferretti, A. Minghetti, P. Pennella, A. Tonolo u. L. Vero, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B, 155, 26 (1961).

Frühere Vorstellungen über die Biosynthese der Mutterkornalkaloide

Alle Spekulationen über die biologische Entstehung der Mutterkornalkaloide stimmten darin überein, daß Tryptophan das Ausgangsmaterial ist, sonst aber unterscheiden sie sich stark voneinander. Keine von ihnen traf zu.

Die meisten Autoren beachteten bei ihren Überlegungen, daß Tryptophan in der 4-Stellung nur schwer elektrophil zu substituieren ist. Sie vermuteten daher, daß sich zunächst ein chinoides System bildet, an das die fehlenden Kohlenstoffatome angegliedert werden. *Van Tamelen* [4] hatte darüber hinaus angenommen, daß ein Dihydronicotinsäure-Derivat oder eine ähnliche Verbindung addiert wird und daß sich an diese Addition bekannte biochemische Reaktionen anschließen.

Harley-Mason [5] ging ebenfalls von einer chinoiden Verbindung aus, formulierte den Aufbau der Ringe C und D dann aber mit Acetondicarbonsäure und Formaldehyd.

Auch *Plieninger* [6] diskutierte die – allerdings nicht näher ausgeführte – Addition einer aktiven Methylengruppe an ein chinoides System.

Wendler [7] hingegen nahm einen Ringschluß mit der Carboxylgruppe des Tryptophans an, ebenso *Feldstein* [8]. *Wendler* vermutete die anschließende Kondensation mit Citronensäure, *Feldstein* mit α -Ketoglutarsäure.

R. Robinson [9] schließlich nahm an, daß Tryptophan und Bernsteinsäure zuerst eine Claisenkondensation eingehen. Das noch fehlende C-Atom sollte vom Formaldehyd geliefert werden.

Arbeiten mit radioaktiv markierten Verbindungen

Zu Beginn unserer Untersuchungen lagen Ergebnisse von *Gröger* und *U. Mothes* [10] vor, wonach Tryptophan die Ausbeute an Mutterkornalkaloiden in der Freilandkultur signifikant steigert, wenn es in die Markhöhlen der Roggenpflanzen injiziert wird. Gemeinsam mit *Mothes* und seiner Gruppe begannen wir daraufhin Untersuchungen unter Verwendung ^{14}C - und ^3H -markierter Verbindungen.

Zuerst wurde DL-Tryptophan- β - ^{14}C in die Internodien von Roggenpflanzen, welche im Gewächshaus aufgezogen und mit *Claviceps purpurea* infiziert worden waren, injiziert. Es gelang, radioaktive Alkalioide zu isolieren und diese zu radioaktiver Lysergsäure und Isolysergsäure zu hydrolysieren [11].

Etwa gleichzeitig führten *Suhadolnik* und Mitarbeiter [12] in den USA ähnliche Versuche durch, aus denen sie schlossen, daß Tryptophan nicht zur Biosynthese der Mutterkornalkaloide verwertet wird. Warum sie keine positiven Resultate erhielten, wurde nicht geklärt.

- [4] E. E. van Tamelen, *Experientia* 9, 457 (1953).
- [5] J. Harley-Mason, *Chem. and Ind.* 1954, 251.
- [6] H. Plieninger, *Experientia* 14, 57 (1958).
- [7] N. L. Wendler, *Experientia* 10, 338 (1954).
- [8] A. Feldstein, *Experientia* 12, 475 (1956).
- [9] R. Robinson: *The Structural Relations of Natural Products*. The Clarendon Press, Oxford 1955, S. 7.
- [10] D. Gröger u. U. Mothes, *Pharmazie* 11, 323 (1956).
- [11] K. Mothes, F. Weygand, D. Gröger u. H. Grisebach, *Z. Naturforsch.* 13b, 41 (1958).
- [12] R. J. Suhadolnik, L. M. Henderson, J. B. Hanson u. Y. H. Loo, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 3153 (1958).

Wir wiederholten daraufhin unsere Versuche im Freiland [13] und erhielten nach Infektion mit *Claviceps purpurea*, Stamm XXVII, eine Einbaurate [*] von 0,16% mit einer spezifischen Einbaurate [**] von 3,21%. Diese Ziffern wären sicherlich höher gewesen, hätte man die Menge des tatsächlich in die Sklerotien gelangten Tryptophans zugrundelegen können.

Mit Pilzkulturen im Laboratorium fanden wir die in Tabelle 1 aufgeführten Resultate. Die Einbaurate für DL-Tryptophan- β - ^{14}C konnte in „replacement“-Kulturen [**] bis auf 47,5% gesteigert werden [14], und es zeigte sich, daß nicht nur die L-Form, sondern zumindest in gewissem Grade auch die D-Form des Tryptophans (Racemase?) zum Aufbau des Ergolinringes verwertet wird [15]. Offenbar wird das Tryptophan im

Tabelle 1. Einbau von radioaktiv markiertem Tryptophan und Indol in Mutterkornalkaloide mit einer saprophytischen Kultur von *Claviceps purpurea*, Stamm SD 58. Der Stamm bildet vorzugsweise Elymoclavin neben Agroclavin und Penniclavine. Isoliert wurden die gesamten Alkalioide.

	Appliziert	Einbauraten
Oberflächen-kulturen	DL-Tryptophan- β - ^{14}C	10,7–39,4 % bei Zu-satz steigender Mengen Pyridoxalphosphat [13]
	D-Tryptophan- ^3H (^3H im Indolkern)	14 % [15]
	DL-Tryptophan-(carboxyl- ^{14}C)	kein Einbau [13, 14]
„Replacement“-Kulturen	DL-Tryptophan- β - ^{14}C	47,5 % [*] [14]
	Indol- ^3H	5,5–24 % im Elymoclavin [*] [15]

[*] Spezifische Einbaurate.

Lauf der Alkaloidsynthese decarboxyliert, denn ein in der Carboxylgruppe ^{14}C -markiertes Tryptophan ergab nur nicht radioaktive Alkalioide [13, 14]. Inzwischen haben auch andere Arbeitskreise Tryptophan als Vorläufer der Mutterkornalkaloide bestätigt [16–20].

Bei unseren Versuchen mit saprophytischen Kulturen fanden wir ferner, daß Acetat-1- ^{14}C mit Einbauraten bis zu 0,3% bei der Alkaloidbiosynthese verwertet wird

[13] D. Gröger, H. J. Wendt, K. Mothes u. F. Weygand, *Z. Naturforsch.* 14b, 355 (1959).

[14] D. Gröger, K. Mothes, H. Simon, H.-G. Floß u. F. Weygand, *Z. Naturforsch.* 15b, 141 (1960).

[15] D. Gröger, K. Mothes, H. Simon, H.-G. Floß u. F. Weygand, *Z. Naturforsch.* 16b, 432 (1961).

[*] Die Einbaurate wird definiert als $\frac{\text{Gesamtaktivität im Produkt} \cdot 100}{\text{Gesamtaktivität des Vorläufers}} [\%]$ die spezifische Einbaurate als $\frac{\text{spezifische molare Aktivität des Produktes} \cdot 100}{\text{spezifische molare Aktivität des Vorläufers}} [\%]$

[**] Als „replacement“-Kultur bezeichnet man ausgewachsenes, gewaschenes Mycel in einem Nährmedium, welches das vegetative Wachstum weitgehend unterdrückt.

[16] W. A. Taber u. L. C. Vining, *Chem. and Ind.* 1959, 1218.

[17] R. M. Baxter, S. I. Kandel u. A. Okany, *Chem. and Ind.* 1960, 266.

[18] [a] H. Plieninger, R. Fischer, W. Lwowski, A. Brack, H. Kobel u. A. Hofmann, *Angew. Chem.* 71, 383 (1959).

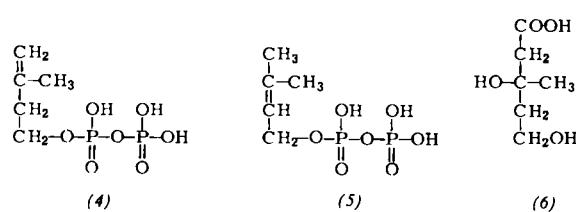
[b] H. Plieninger, R. Fischer, G. Keilich u. H. D. Orth, *Liebigs Ann. Chem.* 642, 214 (1961).

[19] L. R. Brady u. V. E. Tyler jr., *Planta med.* 7, 225 (1959).

[20] F. Arcamone, E. B. Chain, A. Ferretti, A. Minghetti, P. Pennella u. A. Tonolo, *Biochim. biophysica Acta* 57, 174 (1962).

[13]. Dieses Resultat stand im Einklang mit unserer Hypothese [11], daß die noch fehlenden fünf Kohlenstoffatome von einem Körper mit isoprenoidem Charakter stammen. Wir wurden in dieser Annahme durch die kurz zuvor gelungene Strukturaufklärung [21] des Chanooclavins (3) bestärkt. Seine Struktur mit offenem Ring D läßt sich durch eine solche Annahme gut erklären.

Als aktives Isopren sind von *Bloch* und von *Lynen* das Isopentenyl-pyrophosphat (4) und das isomere Dimethylallyl-pyrophosphat (5) erkannt worden, die aus der von *Folkers* als acetat-ersetzendem Faktor entdeckten Mevalonsäure (6) hervorgehen [22]. In der Tat fanden wir, daß Mevalonsäure-2-¹⁴C mit einer spezifischen



Einbaurate von 16% für die Alkaloidsynthese verwertet wird [23]. Damit war zum ersten Mal gezeigt worden, daß Mevalonsäure nicht nur zum Aufbau typischer Isoprenkörper, sondern auch zur Biosynthese von Alkaloiden dienen kann.

Da weitere Versuche zeigten, daß auch Mevalonsäure- $2\text{-}^3\text{H}$ und Mevalonsäure- $4\text{-}^3\text{H}$ in Clavine eingebaut werden [14], ist es wahrscheinlich, daß die Mevalonsäure ohne vorherige Zerlegung in kleinere Bruchstücke verwertet wird.

Unsere Ergebnisse mit Mevalonsäure wurden von anderen Arbeitskreisen bestätigt [24–27]. Birch [24] fand ebenfalls einen Einbau von Mevalonsäure- 2^{14}C in Agroclavin und Elymoclavin. Er bestimmte durch Oxydation nach Kuhn und Roth und Abbau der erhaltenen Essigsäure die Aktivität der CH_3 - bzw. CH_2OH -Gruppe, die zuvor zur Methylgruppe reduziert wurde. Dieser Abbau ergab zunächst das überraschende Resultat, daß C-17 im Elymoclavin 90% der Gesamtkaktivität enthielt, im Agroclavin jedoch nur etwa 33%. Eine spätere Überprüfung [25] zeigte jedoch, daß in beiden Fällen C-17 die Hauptmenge an ^{14}C enthält. Zu ähnlichen Resultaten kamen Baxter und Mitarbeiter [27], die das biosynthetisch aus Mevalonsäure- 2^{14}C gewonnene Lysergsäure-Derivat Ergosin abbauten.

Aus Versuchen von *Baxter* et al. [27a] und von *Plieninger* [18b] folgt zudem, daß die Mevalonsäure in die Mutterkornalkaloide auf dem bei den Terpenen gefundenen Weg über Isopentenyl- oder Dimethylallyl-

[21] A. Hofmann, R. Brunner, H. Kobel u. A. Brack, Helv. chim. Acta 40, 1358 (1957).

[22] Übersicht: *A. F. Wagner* u. *K. Folkers*, Endeavour 20, 177 (1961).

[23] F. Weygand, Angew. Chem. 71, 383 (1959).

[24] A. J. Birch, B. J. McLoughlin u. H. Smith, Tetrahedron Letters 1960, Nr. 7, S. 1.

[25] S. Bhattacharji, A. J. Birch, A. Brack, A. Hofmann, H. Kobel, D. C. C. Smith, H. Smith u. J. Winter, J. chem. Soc. (London) 1962, 421.

[26] [a] E. H. Taylor u. E. Ramstad, Nature (London) 188, 494 (1960).

[b] E. H. Taylor u. E. Ramstad, J. pharmac. Sci. 50, 681 (1961).

[27] [a] R. M. Baxter, S. I. Kandel u. A. Okany, Tetrahedron Letters 1961, 596.

[b] R. M. Baxter, S. I. Kandel u. A. Okany, J. Amer. chem. Soc. 84, 2997 (1962).

pyrophosphat eingebaut wird. Nicht radioaktives Isopentenyl- und Dimethylallyl-pyrophosphat erniedrigte in *Baxters* Versuchen die Einbaurate von Mevalonsäure-2-¹⁴C. Außerdem zeigten Versuche mit Mevalonsäure-1-¹⁴C die Eliminierung der Carboxylgruppe. *Plieninger* fand einen Einbau von deuteriertem Isopentenyl-pyrophosphat in die Clavine.

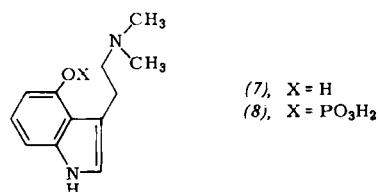
Die Herkunft des C-Atoms, das in der N-Methylgruppe enthalten ist, konnte von *Baxter* [28] weitgehend geklärt werden. Die ^{14}C -markierte Methylgruppe von Methionin sowie Formiat- ^{14}C wurden verwertet. Der Abbau des mit diesen markierten Verbindungen erhaltenen Festyclavins ergab, daß die N-Methylgruppe die gesamte Radioaktivität enthält [29]. Die höhere Einbaurate von Methionin-[$^{14}\text{C}-\text{CH}_3$] und der Einbau von Methionin-[$^{14}\text{C}, ^3\text{H}-\text{CH}_3$] ohne Veränderung des $^{14}\text{C}/^3\text{H}$ -Verhältnisses zeigten, daß die N-Methylgruppe vom Methionin durch Transmethylierung geliefert werden kann. Möglicherweise verläuft auch die Biosynthese auf diesem Wege.

Durch die geschilderten Versuche war somit die Herkunft des gesamten Kohlenstoffgerüstes der Mutterkornalkaloide geklärt. Nunmehr interessierten die Art der Zusammenfügung der ermittelten Vorläufer zum Ergolinringsystem und die biogenetischen Beziehungen der Mutterkornalkaloide untereinander und besonders der Clavine zu den Lysergsäure-Derivaten.

Bildung der Ringe C und D

Die Frage nach der Bildung der Ringe C und D schien besonders schwierig zu sein, da man annehmen mußte, daß das Indolringssystem in der 4-Stellung elektrophil schwer zu substituieren ist. Der großen Zahl natürlich vorkommender 5-substituierter Indole stehen nur verschwindend wenige 4-substituierte Derivate gegenüber. Eine frühere Vermutung, die 4-Stellung werde durch eine 5-ständige Hydroxylgruppe aktiviert, konnten Plieninger [18b] und Baxter [17] widerlegen.

Großes Interesse fand in diesem Zusammenhang die Entdeckung der Pilzstoffwechselprodukte Psilocin (7) und Psilocybin (8) [30], besonders, als wenig später nachgewiesen werden konnte, daß diese in 4-Stellung hydroxylierten Indolderivate aus Tryptophan entstehen [31].



Damit war gezeigt worden, daß in der Natur eine Hydroxylierung des Tryptophans in der 4-Stellung möglich

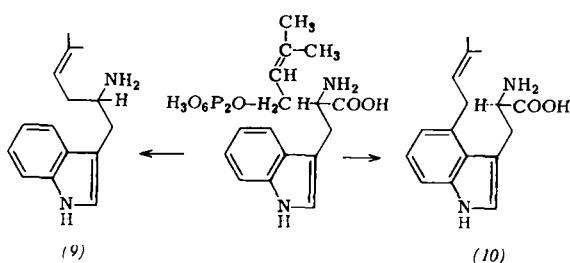
[28] R. M. Baxter, S. I. Kandel u. A. Okany, Chem. and Ind. 1961, 1453.

[29] S. I. Kandel, R. M. Baxter, A. Okany u. K. L. Tam, Vortrag beim International Symposium on Organic Chemistry of Natural Products, Brüssel 1962.

[30] A. Hofmann, R. Heim, A. Brack, H. Kobel, A. Frey, H. Ott, Th. Petrzilka u. F. Troxler, Helv. chim. Acta 42, 1557 (1959).

ist, und es tauchte die Vermutung auf, daß eine derartige Reaktion auch für die Biogenese der Mutterkornalkaloide bedeutsam sein könnte [31].

Eine Alternative ist die Annahme einer direkten Kondensation von Tryptophan mit einem aktiven Isopren, vermutlich dem Dimethylallyl-pyrophosphat. Für diese Reaktion bestehen zwei Möglichkeiten: Sie kann durch Angriff auf die 4-Stellung des Indolringsystems zum 4-Dimethylallyl-tryptophan (10) [25] führen oder durch Angriff auf das α -C-Atom der Tryptophan-Seitenkette unter Decarboxylierung zur Verbindung (9). Im ersten Fall muß das kondensierende Enzym auf irgendeine Weise bewirken, daß die Reaktion nicht an der elektronisch begünstigten 5- oder 7-Stellung, sondern an der 4-Stellung einsetzt. Im zweiten Fall ergibt sich die Bevorzugung der 4-Stellung aus der Anordnung der C-Atome in (9), da beim Ringschluß die 5-Stellung aus räumlichen Gründen nicht mehr angegriffen werden kann.



Es liegen einige experimentelle Untersuchungen über die Bildung des Ergolinringsystems vor, jedoch ist dieser Fragenkomplex noch weitgehend ungeklärt. Nach Versuchen von *Baxter* [28,29] und uns [32] wird wahrscheinlich weder Tryptamin noch N(α)-Methyltryptophan noch N(ω)-Methyltryptamin bei der Alkaloid-Biosynthese verwertet. Der Kondensation des Tryptophans mit dem aktiven Isopren geht also weder eine Decarboxylierung noch eine Methylierung voraus. Versuche mit 4-Hydroxytryptophan liegen bisher noch nicht vor. *Plieninger* [33] hat kürzlich 4-Dimethylallyl-tryptophan-¹⁴C (10) synthetisiert und gefunden, daß diese Verbindung mit einer spezifischen Einbaurate von 4,2% bei der Bildung von Elymoclavin verwertet wurde. Wir haben andererseits die Verbindung (9) mit einer Tritium-Markierung im Indolkern synthetisiert. Auch diese Verbindung gab radioaktives Elymoclavin, und zwar betrugen die Einbauraten 20 bis 33% [34]. Da die Ergebnisse mit diesen beiden Vorläufern nicht vergleichbar waren, wurden ¹⁴C-markiertes (10) und ³H-markiertes (9) gemeinsam Kulturen von Mutterkornpilzen zugesetzt. Die Versuche, die unter verschiedenen Bedingungen in Heidelberg, München und von *D. Gröger* in Halle durchgeführt wurden, zeigten stets, daß (10) besser als (9) verwertet wird. Das Verhältnis der Verwertung bewegte sich in den Grenzen (10): (9) = 1,6:1 bis 87:1.

[31] A. Brack, A. Hofmann, F. Kalberer, H. Kobel u. J. Rutschmann, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 294, 230 (1961).

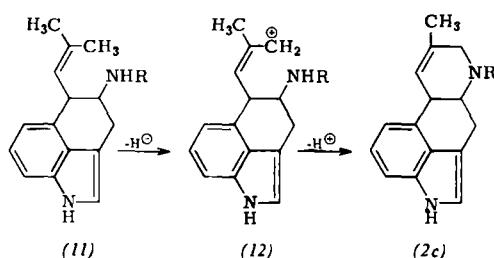
[32] D. Gröger, K. Mothes, H.-G. Floß u. F. Weygand, unveröffentlicht.

[33] H. Plieninger, R. Fischer u. V. Liede, Angew. Chem. 74, 430 (1962).

[34] F. Weygand, H.-G. Floß u. U. Mothes, Tetrahedron Letters 1962, 873.

Die Einbauraten für (10) liegen zwischen 3,5 und 20%, die für (9) zwischen 0,04 und 5%. Die früher für die Verbindung (9) gefundenen hohen Einbauraten konnten bisher nicht reproduziert werden. Die Gründe dafür sind noch unbekannt [*]. Andererseits sind auch die Einbauraten des Dimethylallyl-tryptophans in die Alkalioide nicht höher als die, welche man im allgemeinen unter vergleichbaren Bedingungen mit Tryptophan findet. Falls (10) ein Folgeprodukt des Tryptophans in der Biosynthesekette ist, sollte es aber besser als dieses verwertet werden. Natürlich können Permeabilitätsprobleme und dergleichen eine Rolle spielen.

Bezüglich der Bildung der Ringe C und D kann man sich beispielsweise vorstellen, daß das Kondensationsprodukt aus Tryptophan und aktivem Isopren, d. h. (9), (10) oder eine ähnliche Verbindung, allylständig an der Methylengruppe dehydriert und das Allylkation in 4-Stellung oder in der Seitenkette elektrophil zu (11) angelagert wird. Erneute Bildung eines Allylkations an der cis-ständigen Methylgruppe (12) und Ringschluß mit der Aminogruppe führen zum Ring D (2c).



Auch weitere Umwandlungen der Clavine-Alkalioide lassen sich durch solche Allyl-Dehydrierungen und ihre Folgereaktionen, z.B. Allylverschiebung und Hydroxylierung, erklären.

Biogenetische Beziehungen

Viel einfacher ist es, biogenetische Beziehungen zwischen den Mutterkornalkaloiden mit Hilfe der Isotopenmethode aufzuklären. Es standen sich hier im wesentlichen zwei Ansichten gegenüber: Nach *Abe* [2] sollten alle Mutterkornalkalioide aus einer gemeinsamen Vorstufe, dem C-17-Aldehyd, hervorgehen, indem dieser zur Lysergsäure oxydiert und zu Elymoclavin, Agroclavin und Chanoclavin reduziert wird. Nach der anderen Ansicht, die z. B. *Rochelmeyer* [35] formuliert hat, sollten die Clavine Vorstufen der Lysergsäure sein. Die Abe'sche Ansicht verlor an Wahrscheinlichkeit, als festgestellt wurde, daß Mevalonsäure-2-³H etwa ebenso gut in die Clavine eingebaut wird wie Mevalonsäure-2-¹⁴C [14]. Da C-2 der Mevalonsäure in C-17 der Clavine übergeht, hätte bei Richtigkeit der Ansicht von *Abe* ein erheblicher Tritiumverlust eintreten müssen. Daß dies nicht der Fall ist, hat *Baxter* erst kürzlich bestätigt [29]. Die ersten klärenden Versuche kamen von *Agurell* und

[*] Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß der von uns verwendete Pilzstamm unmittelbar nach den ersten Versuchen mit Verbindung (9) seine Alkaloidproduktion praktisch völlig einstellte. Daher können wir die Bedingungen der früheren Versuche nicht genau reproduzieren.

[35] H. Rochelmeyer, Pharmaz. Ztg. 103, 1269 (1958).

Ramstad [36], die mit ihrem *Claviceps*-Stamm die biogenetische Reaktionsfolge

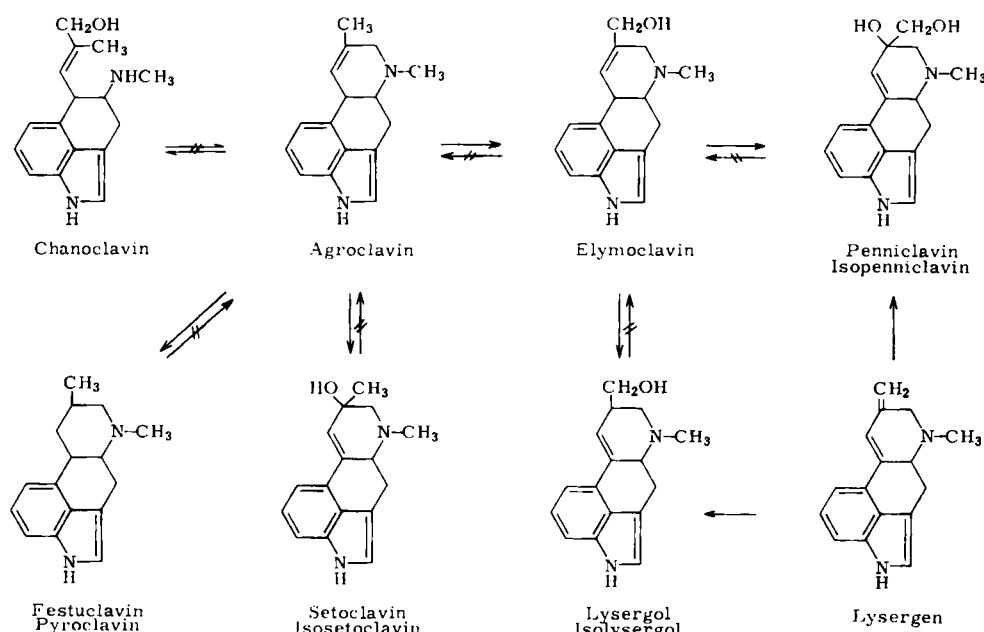


nachweisen konnten. Jede dieser Umwandlungen erwies sich als irreversibel. Damit scheidet eine reduktive Bildung der Clavine aus.

Kürzlich ließ sich nun zeigen [37], daß die biologische Umwandlung von Elymoclavin in Lysergsäure-Derivate möglich ist. Diese Umwandlung konnte sowohl durch Applikation von Elymoclavin-³H an Sklerotien eines Roggenmutterkorn-Stammes nach einer von Winkler

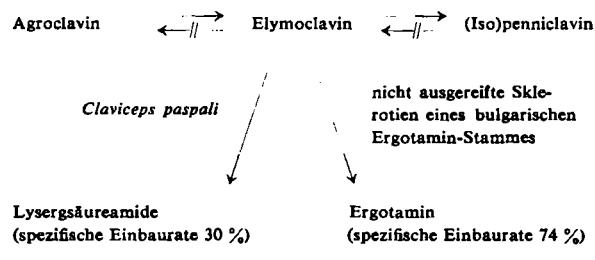
alkaloiden klären können, und auch Baxter et al. [29] kamen zu gleichartigen Resultaten (Schema 2).

Danach leiten sich die meisten Clavine von Agroclavin und Elymoclavin ab. Die Epimeren an C-8, die bei diesen Umwandlungen gebildet werden, z. B. Penniclavine und Isopenniclavine, gehen nicht ineinander über. Sie entstehen also offenbar unabhängig voneinander. Interessant ist ferner, daß die Umwandlung von Agroclavin in Setoclavin und von Elymoclavin in Penni- und Isopenniclavine nicht nur mit *Claviceps*-Stämmen, sondern auch mit dem mexikanischen Rauschpilz *Psilocybe semperfervida* gelingt [40].



Schema 2. Biogenetische Beziehungen zwischen einigen Clavinalkaloiden

und Mothes [38] ausgearbeiteten Methode bewiesen werden (spezifische Einbauraten bis zu 74%) als auch mit Hilfe submerser Kulturen eines *Claviceps paspali*-Stammes, der einfache Lysergsäureamide bildet. In diesem



Fall wurden spezifische Einbauraten bis zu 30% gefunden. Diese Versuche machen es wahrscheinlich, daß die Lysergsäure-Derivate durch oxidative Umwandlung aus Clavinen gebildet werden (Schema 1).

Inzwischen haben Agurell und Ramstad [39] die biogenetischen Beziehungen zwischen zahlreichen Clavinen

[36] S. Agurell u. E. Ramstad, Tetrahedron Letters 1961, 501.

[37] K. Mothes, K. Winkler, D. Gröger, H.-G. Floß, U. Mothes u. F. Weygand, Tetrahedron Letters 1962, 933.

[38] K. Winkler u. K. Mothes, Planta med. 10, 208 (1962).

[39] S. Agurell u. E. Ramstad, Arch. Biochem. Biophysics 98, 457 (1962).

Zuletzt sei noch auf die eigentümliche Stellung des Chanoclavins innerhalb der Mutterkornalkaloide hingewiesen. Es wurde gelegentlich als Vor- oder Nebenprodukt der Alkaloide vom Clavin-Typ angesehen, jedoch könnte es auch das Produkt einer Öffnung von Ring D sein. Baxter [29] berichtete, Chanoclavin sei bei seinen Versuchen weder aus Agroclavin entstanden, noch gehe es in dieses über. Zu den gleichen Resultaten kamen Agurell und Ramstad [39]. Demnach scheint in den untersuchten Fällen Chanoclavin kein Vorläufer bei der Biogenese der Clavine mit geschlossenem D-Ring zu sein.

Sehr bemerkenswerte Resultate erhielten kürzlich Mothes und Winkler [41]. Nach Applikation von Elymoclavin-³H und -¹⁴C an reifende Sklerotien fanden sie außer dem Übergang in Ergotamin auch eine Markierung des Chanoclavins, und zwar mit einer spezifischen Einbaurate von 40%. Damit ist gezeigt, daß Chanoclavin durch eine Ringöffnung entstehen kann.

Es sei aber darauf hingewiesen, daß dies nach unseren Ergebnissen vermutlich nicht der einzige Bildungsweg für Chanoclavin ist. Wir fanden nämlich nach Zugabe von tritium-markiertem Tryptophan zu einer Oberflä-

[40] A. Brack, R. Brunner u. H. Kobel, Helv. chim. Acta 45, 276 (1962).

[41] K. Mothes u. K. Winkler, Tetrahedron Letters, im Druck.

