

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 Debyeogramme der linearen Glieder die gleichen Reflexe auf wie das Polyamin. 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

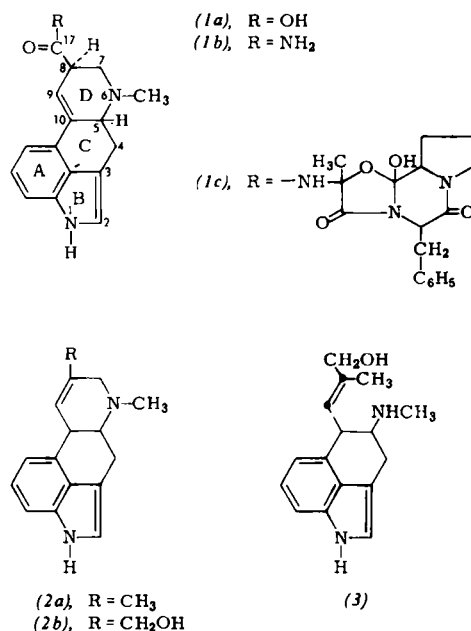
Herrn Professor Hans von Euler in Verehrung zum 90. Geburtstag gewidmet

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 Elymoclavine (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-Derivate.

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 -Ketoglutarinsäure.

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 Alkaloide 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. 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 Alkaloide.

	Appliziert	Einbauraten
Oberflächenkulturen	DL-Tryptophan- β - ^{14}C	10,7–39,4 % bei Zusatz 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 Alkaloide [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 ausgewachsenen, gewaschenen 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).

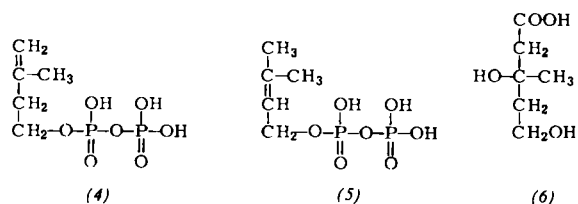
[b] *H. Plieninger*, *R. Fischer*, *G. Keilich* u. *H. D. Orth*, *Liebigs Ann. Chem.* 642, 214 (1961).

[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 gelangene Strukturaufklärung [21] des Chanoclavins (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-2-³H und Mevalonsäure-4-³H 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-2-¹⁴C in Agroclavin und Elymoclavin. Er bestimmte durch Oxydation nach Kuhn und Roth und Abbau der erhaltenen Essigsäure die Aktivität der CH₃- bzw. CH₂OH-Gruppe, die zuvor zur Methylgruppe reduziert wurde. Dieser Abbau ergab zunächst das überraschende Resultat, daß C-17 im Elymoclavin 90% der Gesamtaktivität enthielt, im Agroclavin jedoch nur etwa 33%. Eine spätere Überprüfung [25] zeigte jedoch, daß in beiden Fällen C-17 die Hauptmenge an ¹⁴C enthält. Zu ähnlichen Resultaten kamen Baxter und Mitarbeiter [27], die das biosynthetisch aus Mevalonsäure-2-¹⁴C 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-

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.

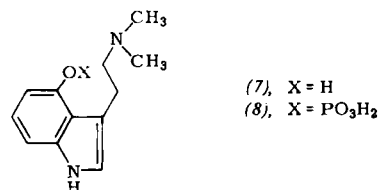
Die Herkunft des C-Atoms, das in der N-Methylgruppe enthalten ist, konnte von Baxter [28] weitgehend geklärt werden. Die ¹⁴C-markierte Methylgruppe von Methionin sowie Formiat-¹⁴C wurden verwertet. Der Abbau des mit diesen markierten Verbindungen erhaltenen Festuclavins ergab, daß die N-Methylgruppe die gesamte Radioaktivität enthält [29]. Die höhere Einbaurate von Methionin-[¹⁴C-CH₃] und der Einbau von Methionin-[¹⁴C, ³H-CH₃] ohne Veränderung des ¹⁴C/³H-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 Kohlenstoffgerüsts der Mutterkornalkaloide geklärt. Nunmehr interessierten die Art der Zusammenfügung der ermittelten Vorläufer zum Ergolinringssystem 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

[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).

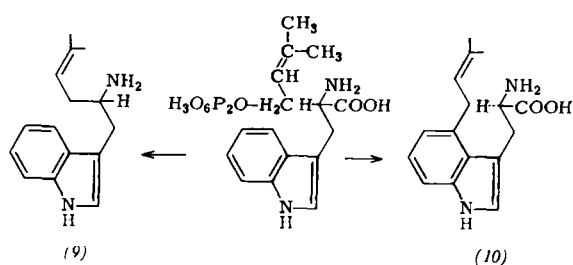
[28] R. M. Baxter, S. I. Kandel u. A. Okany, *Chem. and Ind.* 1961, 1453.

[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- ^{14}C (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 ^{14}C -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. dtsh. pharmaz. Ges. 294, 230 (1961).*

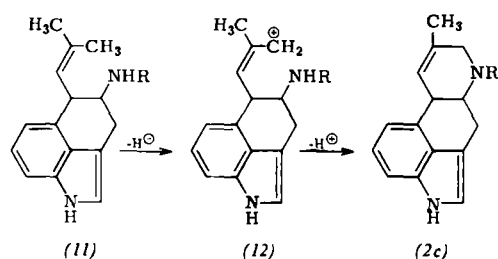
[32] *D. Gröger, K. Mothes, H.-G. Floß u. F. Weygand, unveröffentlicht.*

[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 Alkaloide 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 Amino-Gruppe führen zum Ring D (2c).



Auch weitere Umwandlungen der Clavin-Alkaloide 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 Isotopentechnik aufzuklären. Es standen sich hier im wesentlichen zwei Ansichten gegenüber: Nach *Abe* [2] sollten alle Mutterkornalkaloide 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 Abesche Ansicht verlor an Wahrscheinlichkeit, als festgestellt wurde, daß Mevalonsäure-2- ^3H etwa ebenso gut in die Clavine eingebaut wird wie Mevalonsäure-2- ^{14}C [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

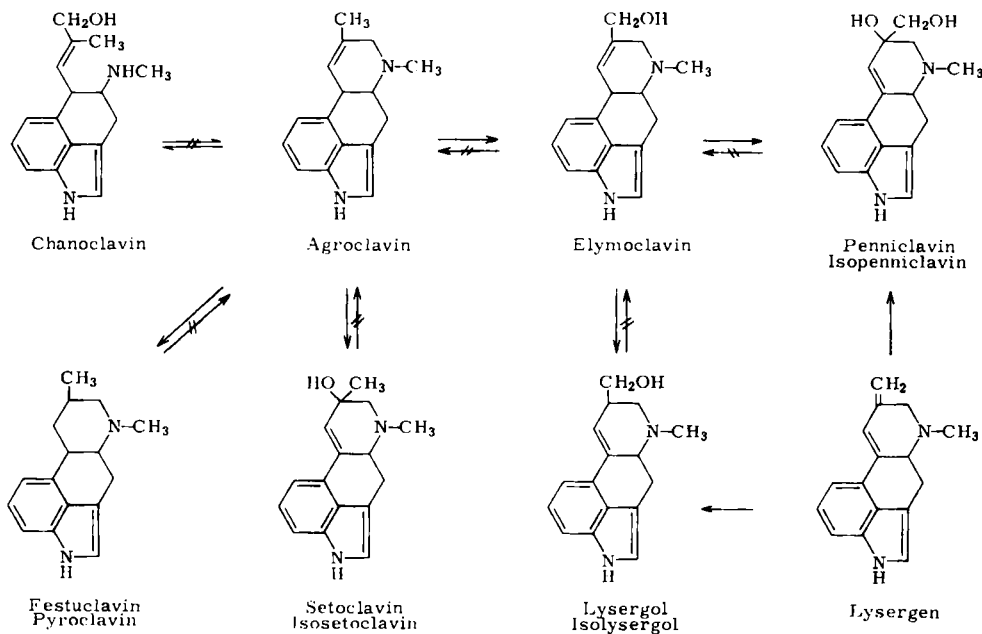
Agroclavin → Elymoclavin → (Iso)penniclavine

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

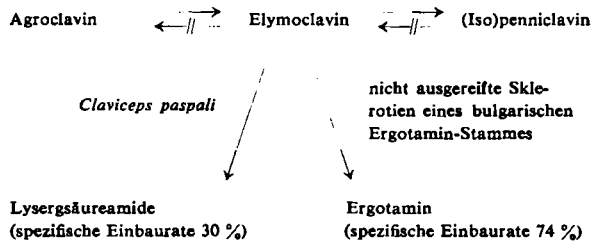
alkaloiden klären können, und auch Baxter et al. [29] kamen zu gleichartigen Resultaten (Schema 2).

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 semperviva* 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



Schema 1. Bildung von Lysergsäure-Derivaten aus Clavinen

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

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

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 reife 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-

- [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).

- [40] A. Brack, R. Brunner u. H. Kobel, Helv. chim. Acta 45, 276 (1962).
 [41] K. Mothes u. K. Winkler, Tetrahedron Letters, im Druck.

chenkultur, daß von den daraus isolierten Alkaloiden Chanoclain, Agroclavin, Elymoclain und Penniclavine das Chanoclain eine wesentlich höhere spezifische Aktivität hatte als die drei anderen Alkaloide [42]. Es kann somit nicht aus diesen entstanden sein. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, daß nach

[42] F. Weygand, H.-G. Floß u. U. Mothes, unveröffentlicht.

Arigoni [43] die Hydroxymethylgruppe des Chanoclavins zum Ring C trans-ständig ist. Wir vermuten daher, daß Chanoclavin auch durch eine Nebenreaktion gebildet werden kann, indem die sonst zur Umwandlung von Agroclavin in Elymoclavin dienende Oxydation stattfindet, bevor der Ring D geschlossen wird.

Eingegangen am 11. Dezember 1962 [A 282]

[43] *D. Arigoni*, Persönliche Mitteilung.

ZUSCHRIFTEN

Zur Beweglichkeit des Hydrid-Wasserstoffs in Trialkyl-zinn-, -germanium- und -silicium-hydriden

Von Priv.-Doz. Dr. W. P. Neumann und
Dipl.-Chem. R. Sommer

Chemisches Institut der Universität Gießen

Organozinnhydride werden leicht an Olefine, Alkine, Azomethine und Carbonylverbindungen addiert [1], radikalisch [2,3] oder auch polar [3,4]. Dies veranlaßte uns, die Beweglichkeit des Hydridwasserstoffs im Organozinnhydrid-Molekül zu untersuchen. Mischt man äquimolare Mengen Triisobutylzinnhydrid (1) und Triäthylzinndeuterid (2) bei 40 °C, so ist ohne Katalysatoren (z. B. Spuren von Al-alkylen) bereits nach 25 min eine völlige Gleichverteilung nach (a) eingetreten (Tabelle 1):

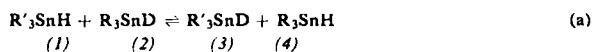


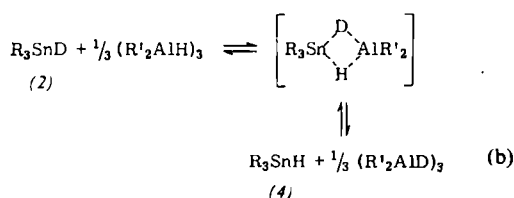
Tabelle 1. H-D-Austausch nach (a) zwischen äquimolaren Mengen $(i\text{-C}_4\text{H}_9)_3\text{SnH}$ und $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SnD}$

[min]	1,8	5,4	10,9	22,7
$\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SnH}$ (4), Mol.-%	4,2	11	19	24

Die vorgewärmten Substanzen wurden unter Argon in eine temperierte Destillationsapparatur pipettiert und dann gerührt. Nach einer vorgegebenen Zeit (s. Tabelle 1) verminderten wir plötzlich den Druck auf 12 Torr, wobei innerhalb einiger Sekunden etwas (2) und Triäthylzinnhydrid (4) übergingen. Letzteres wurde IR-spektroskopisch ($1805\text{--}1815\text{ cm}^{-1}$) bestimmt. Jeder Meßpunkt in Tabelle 1 stammt aus einem eigenen Ansatz. Die Trialkylzinn-deuteride stellten wir analog den Hydriden [5] aus den Trialkylzinn-chloriden und Diäthylaluminium-deuterid [6] dar:

(C₂H₅)₃SnD (2): K_{p11} 35–37 °C, n_D²⁰ 1,4702, ν_{SnD} 1304 cm⁻¹; (i-C₄H₉)₃SnD (3): K_{p11} 104–106 °C, n_D²⁰ 1,4697, ν_{SnD} 1302 cm⁻¹; (C₆H₅)₃SnD [7]: K_{p0,002} 152–156 °C (kristallin bei 20 °C), n_D¹⁸ 1,6318, ν_{SnD} 1323 cm⁻¹.

Der H-D-Austausch zwischen (2) und der äquimolaren Menge Diisobutylaluminium-hydrid nach (b) führt bei 50°C schon nach 3 min – unserem ersten Meßwert – zu äquimolaren Mengen (2) und (4):



Einen analogen Übergangszustand möchten wir auch bei (a) annehmen, jedoch muß seine Konzentration klein sein:

kryoskopische Molekulargewichtsbestimmungen an Trialkylzinnhydriden ergaben das einfache Formelgewicht [1].

Ein zu (b) analoges Gleichgewicht trat selbst bei 60 °C nicht auf, als wir Triäthylsilicium- und Triäthylgermanium-hydrid mit der äquimolaren Menge Diäthylaluminium - deuterid rührten. Als Ursache für diese Unterschiede möchten wir die stärkere Polarisierbarkeit der Sn-H-Gruppe und die so erleichterte Bildung der Übergangskomplexe annehmen.

Eingegangen am 24. Juni 1963 [Z 528]

[1] Zusammenfassung: W. P. Neumann, Angew. Chem. 75, 225 (1963).

[2] W. P. Neumann, H. Niermann u. R. Sommer, *Angew. Chem.* 73, 768 (1961); *Liebigs Ann. Chem.* 659, 27 (1962); R. Calas, J. Valade u. J. C. Pommier, *C. R. hebd. Séances Acad. Sci.* 255, 1450 (1962).

[3] W. P. Neumann u. E. Heymann, *Angew. Chem.* 75, 166 (1963).

[4] Für die nicht katalysierte Addition an Olefine nehmen J. G. Noltes u. G. J. M. van der Kerk [Chimia 16, 122 (1962); dort weitere Literatur] einen polaren Mechanismus an.

[5] W. P. Neumann, *Angew. Chem.* 73, 542 (1961); W. P. Neumann u. H. Niermann, *Liebigs Ann. Chem.* 653, 164 (1962).

[6] G. Wilke u. H. Müller, Liebigs Ann. Chem. 618, 267 (1958).

[7] H. G. Kuivila, L. W. Menapace u. C. R. Warner [J. Amer. chem. Soc. 84, 3584 (1962)] erwähnen diese Substanz, jedoch ohne Angaben über Darstellung und Eigenschaften.

Über die Darstellung eines stabilen, nicht aromatischen Diazoniumsalzes

Von Dr. H. Reimlinger

Union Carbide European Research Associates, S. A., Brüssel

Aliphatische Diazoniumsalze sind hypothetische Zwischenprodukte der Desaminierungsreaktion. Auf Grund der Cyclisierungsreaktion des α -Pyridinylphenyl-diazomethans zum Triazolderivat war anzunehmen [1], daß beim γ -Pyridinylphenyl-diazomethan die Möglichkeit besteht, bei Zugabe einer starken Säure ein stabiles nichtaromatisches Diazoniumsalz zu erhalten.

Die durch Oxydation des Hydrazons von 4-Benzoylpyridin mit Silberoxyd in Pentan erhaltene rote Lösung der Diazoverbindung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Petroläther (Kp 40–60°C) umkristallisiert. Fp 64,5–66°C (IR-Absorption in KBr: $\text{N}\equiv\text{N}$ 4,90 μ). Die analysenreine Diazoverbindung wurde in Äther gelöst und Trichloressigsäure zugegeben, wobei das Diazoniumsalz als gelboranger Niederschlag ausfiel. Zersp. 97°C (IR-Absorption in KBr: $\text{N}\equiv\text{N}$ 4,85 μ ; $=\text{N}^{\oplus}<\text{H}$ breite Bande 3,5–4,4 μ). Die Elementaranalyse liefert Werte, die die Bruttoformel $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}_3$ bestätigen. Die gelbe Lösung des Salzes in Wasser ist relativ stabil.