

148. Die Alkaloide der Ergotoxingruppe: Ergocristin, Ergokryptin und Ergocornin.

(7. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾)

von A. Stoll und A. Hofmann.

(29. VI. 43.)

Beobachtungen der Literatur und bei eigenen Untersuchungen liessen immer mehr Zweifel aufkommen über die Einheitlichkeit und Gleichmässigkeit von Ergotin- und Ergotoxinpräparaten, wie sie seit vielen Jahrzehnten vorlagen und für chemische, pharmakologische und klinische Versuche ausgedehnte Verwendung fanden. Wir zeigen im Folgenden, dass diese Zweifel berechtigt waren und dass selbst vollkommen einheitlich aussehende Ergotoxinpräparate in der Regel aus drei Komponenten, drei wohldefinierten Alkaloiden, bestehen: dem bereits schon länger bekannten Ergocristin und zwei neu aufgefundenen Alkaloiden, die wir mit Ergokryptin und Ergocornin²⁾ bezeichnen. Auch diese beiden links drehenden Alkaloide lassen sich in ihre stark rechts drehenden Paarlinge überführen, die sich von der Isolysergsäure ableiten und die wir in Anlehnung an die übliche Nomenklatur mit Ergokryptinin und Ergocorninin²⁾ bezeichnen.

Mit „Ergotoxin“ wurde, wie sich jetzt zeigt, nicht ein einheitliches chemisches Individuum, sondern ein Gemisch von variabler Zusammensetzung bezeichnet und wir behalten den Namen „Ergotoxin“ daher als Gruppenbezeichnung bei für Präparate, wie sie die Literatur bisher als Ergotoxin beschrieben und verwendet hat und, in denen die drei genannten einheitlichen, nahe verwandten Alkaloide in wechselndem Mengenverhältnis nebeneinander, gegebenenfalls in isomorpher Krystallisation vorkommen.

„Ergotoxin“ war also bis vor kurzem nur scheinbar ein feststehender Begriff und barg ein Problem in sich. Anhand einer kurzen geschichtlichen Übersicht und auf Grund eigener Beobachtungen wollen wir im folgenden Abschnitt zeigen, wie das Ergotoxinproblem heranreife und schliesslich der Lösung zugeführt wurde. Hand in Hand damit behandeln wir die Fragen, die sich konsequenterweise für das Ergotin und das ψ -Ergotin ergeben.

¹⁾ 6. Mitt. Helv. **26**, 944 (1943).

²⁾ Siehe auch Schweizer Patentanmeldung vom 16. 9. 1942 und den Vortrag „Altes und Neues über Mutterkorn“ in der Berner Naturforschenden Gesellschaft am 11. Dezember 1942, Mitt. der Naturf. Ges. Bern aus dem Jahre 1942, 45 (1943).

I. Zur Geschichte des Ergotoxins und des Ergotinins.

Es kann sich an dieser Stelle nicht darum handeln, über alle Untersuchungen, die sich mit diesen beiden Alkaloiden beschäftigen, zu referieren. Vor allem beschränken wir uns auf die chemischen und chemisch-pharmazeutischen Arbeiten und unter diesen auf solche, die zu der Grundlage beigetragen haben, auf der wir unsere Versuche aufbauten. Eine erschöpfende Geschichte des Mutterkorns und damit auch seiner wirksamen Bestandteile, soweit sie bis dahin bekannt waren, hat bekanntlich *G. Barger* gegeben in seiner Monographie: *Ergot and Ergotism*¹⁾, auf die hier namentlich im Hinblick auf die ältere Literatur verwiesen sei.

In der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts, die für die Isolierung so mancher Wirkstoffe aus pflanzlichen Drogen fruchtbar war, blieb den zahlreichen Forschern, die sich mit dem Mutterkorn beschäftigen, ein greifbarer Erfolg versagt. Erst 1875 gelang es *Ch. Tanret*²⁾ zum erstenmal aus Mutterkorn ein krystallisiertes, anscheinend einheitliches Alkaloid zu isolieren, das er mit Ergotin in bezeichnete, um es von den Ergotininen, meist dunkelgefärbten Mutterkornextrakten, zu unterscheiden. *Tanret* beschrieb sein Alkaloid als feine weisse Krystallnadeln aus Alkohol von der Zusammensetzung $C_{35}H_{40}O_6N_4$, löslich in 50—60 Teilen kochendem 95-proz. Alkohol; $[\alpha]_D = +334^\circ$ ($c = 0,5$ in Alkohol); Smp. (unter Zersetzung) gegen 205° .

Ergotinähnliche Präparate wurden auch von späteren Forschern immer wieder dargestellt und zum Teil mit neuen Namen, wie *Picrosclerotin*³⁾, *Secalin*⁴⁾ belegt.

Aus den Mutterlaugen des Ergotinins gewann *Tanret* ein amorphes Alkaloidpräparat, das dem krystallisierten Ergotin in sehr ähnlich schien und das nach seiner Auffassung eine amorphe Form des krystallisierten Alkaloids darstellen sollte. Er bezeichnete es im Gegensatz zu „Ergotinine cristallisée“ mit „Ergotinine amorphe“⁵⁾.

Die Wirksamkeit des Ergotinins auf die Gebärmutter war stark umstritten und damit auch die Frage, ob dieses Alkaloid das wirksame Prinzip des Mutterkorns darstelle. Der Pharmakologe *R. Kobert* kam auf Grund von ausgedehnten Untersuchungen⁶⁾ zur Ansicht, dass nicht das Ergotin in sondern vielmehr eine von ihm isolierte amorphe, alkaloidartige Substanz, die er *Cornutin* nannte, den Träger der blutstillenden, uteruskontrahierenden Wirkung des Mutterkorns darstelle. *Ch. Tanret*⁷⁾, *C. C. Keller*⁸⁾, *J. S. Meulenhoff*⁹⁾ u. a. gelangten auf Grund ihrer eigenen Untersuchungen zu der Auffassung das *Cornutin* sei nur eine amorphe, weniger reine Form des Ergotinins und gar nicht im Mutterkorn vorhanden, sondern es bilde sich erst beim Verarbeiten der Droge unter dem Einfluss von Säure aus dem Ergotin in¹⁰⁾. *C. C. Keller*¹¹⁾ fasste seine Anschauung über den Wirkstoff des Mutterkorns dahin zusammen, dass die Droge ihren therapeutischen Wert einem einzigen Alkaloid, dem *Tanret*'schen Ergotin in verdanke.

¹⁾ London 1931 bei *Gurney and Jackson*.

²⁾ C. r. Ac. Sci. **81**, 896 (1875).

³⁾ *G. Dragendorff* und *V. Podwysotszky*, Arch. exptl. Path. Pharmakol. **6**, 153 (1876).

⁴⁾ *C. Jacoby*, Arch. exptl. Path. Pharmakol. **39**, 104 (1897).

⁵⁾ C. r. **86**, 888 (1878); Ann. Chim. Phys. [5] **17**, 493 (1879).

⁶⁾ Arch. exptl. Path. Pharmakol. **18**, 316 (1884).

⁷⁾ J. pharm. chim. **11**, 309 (1885).

⁸⁾ Schw. W'schr. Chem. Pharmaz. **32**, 121 (1894); **34**, 65 (1896).

⁹⁾ Nederl. Tijdschr. Pharm., Chem., Toxicol. **12**, 225, 257 (1900).

¹⁰⁾ Diese schon an unreinen Präparaten gemachte Beobachtung der Umwandlung von wenig aktiven Alkaloiden in aktivere Formen durch Säure hat sich bekanntlich an Reinsubstanzen bestätigt.

¹¹⁾ Loc. cit. **34**, 74 (1896).

Einen wesentlichen Fortschritt brachte die Abklärung der Beziehung zwischen der kristallisierten und der amorphen Alkaloidfraktion im Jahre 1906 durch *G. Barger* und *F. H. Carr*¹⁾ in London und unabhängig von den englischen Autoren durch den Apotheker *F. Kraft*²⁾ in Brugg (Schweiz). Diese Forscher zeigten, dass amorphe Alkaloidfraktionen nicht einfach unreines Ergotin in darstellen, sondern zur Hauptsache aus einem von Ergotin in verschiedenen Alkaloid mit definierten chemischen Eigenschaften bestehen. Es liess sich auf einfache Weise, z. B. durch Kochen mit Methylalkohol in Ergotin in überführen und umgekehrt lieferte Ergotin in durch Einwirkung von Säuren, z. B. Essigsäure oder alkoholische Phosphorsäure, das amorphe Alkaloid. *F. Kraft* fasste es als Hydrat des Ergotin in auf und bezeichnete es mit Hydroergotin in. Auch *G. Barger* und *F. H. Carr* kamen auf Grund ihrer Analysen zur Auffassung, dass das neue Alkaloid, das sie mit Ergotoxin bezeichneten, sich von Ergotin in durch die Elemente des Wassers unterscheidet. Die weitere Untersuchung des neuen Alkaloids sowohl in chemischer wie in pharmakologischer Richtung (*H. H. Dale*) verdanken wir grösstenteils englischen Forschern, so dass sich die Bezeichnung „Ergotoxin“ in der Literatur eingebürgert hat. Das Ergotoxin erwies sich als pharmakologisch hochwirksam, im Gegensatz zu dem nur wenig oder gar nicht aktiven Ergotin in, dessen oftmals beobachtete Wirksamkeit jetzt ihre Erklärung durch einen mehr oder weniger grossen Gehalt an beigemischtem Ergotoxin fand.

Auf Grund zahlreicher Analysen und Molekulargewichtsbestimmungen ermittelten *G. Barger* und *F. H. Carr* für Ergotin in die Bruttoformel $C_{35}H_{39}O_5N_5$, die in Abänderung der 1879 aufgestellten Formel 1906 auch von *Ch. Tanret*³⁾ übernommen wurde. *G. Barger* und *F. H. Carr* beschrieben ihre Ergotin inpräparate als lange Krystallnadeln aus Alkohol, mit einem Smp. zwischen 219—229°, löslich in 52 Teilen kochendem Äthyl- und 56 Teilen kochendem Methylalkohol; $[\alpha]_D = +396^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform); $[\alpha]_D = +367^\circ$ ($c = 0,234$ in Aceton).

Für Ergotoxin stellten *G. Barger* und *F. H. Carr* auf Grund von Analysen sowohl der freien Base wie von mehreren kristallisierten Salzen die Formel $C_{35}H_{41}O_6N_5$ auf. Die Ergotoxinbase konnten sie aus keinem Lösungsmittel kristallisieren. Smp. der amorphen Base 162—164°; $[\alpha]_D = +0,6$ bis $+45,3^\circ$ (in Alkohol).

Zu Reinigungszwecken besonders geeignet und als charakteristisches Salz erschien das Ergotoxinphosphat, das in zu Büscheln angeordneten Nadeln kristallisierte, einen Smp. von 186—187° aufwies und in 14 Teilen kochendem 90-proz. Alkohol löslich war. Wie wir weiter unten zeigen werden, wären auf Grund der Beobachtung verschiedener Krystallformen von Ergotoxinphosphat im Verlaufe der *Barger*'schen Untersuchungen⁴⁾ Zweifel über die Einheitlichkeit der Präparate berechtigt gewesen.

Trotzdem nun für den therapeutischen Gebrauch in Form von Ergotoxin salzen geeignete und wirksame Präparate zur Verfügung standen und der Physiologe *H. H. Dale*⁵⁾ durch seine bedeutenden Untersuchungen eine ausreichende pharmakologische und toxiologische Grundlage für den klinischen Versuch geschaffen hatte, so haben sich Ergotoxinpräparate in der Therapie nicht durchgesetzt. Der British Pharmaceutical Codex erwähnt noch 1923, dass die Alkaloide in ihrer Wirkung enttäuscht hätten und dass Ergotoxin nicht der spezifisch wirksame Bestandteil des Mutterkorns sei. Die meisten Vorschriften der Arzneibücher führten zu alkaloidarmen galenischen Präparaten. Zwischenhinein standen als Wirkstoffe des Mutterkorns einfachere Pflanzenbasen vom Typus des Adrenalins wie Tyramin und Histamin im Vordergrund des Interesses, aber auch diese enttäuschten am Krankenbett.

1) Soc. **91**, 337 (1907).

2) Arch. Pharm. **244**, 336 (1906).

3) J. pharm. chim. [6] **24**, 397 (1906).

4) Soc. **97**, 284 (1910) und **113**, 235 (1918).

5) J. Physiol. **34**, 163 (1906).

Obschon das 1918 entdeckte Ergotamin¹⁾ und sein isomerer Paarling, das Ergotaminin ebenso wenig wie das 1936 von *S. Smith* und *G. M. Timmis*²⁾ entdeckte Alkaloidpaar Ergosin-Ergosinin zu den Alkaloiden der Ergotoxingruppe gehören, so sind besonders die Untersuchungen über Ergotamin auf die Geschichte des Ergotoxins und des Ergotininis nicht ohne Einfluss geblieben. Die Reindarstellung des Ergotamins und dessen erfolgreiche und ausgedehnte Verwendung in der Therapie bedeuteten einen Wendepunkt in der Mutterkornforschung und haben das Interesse für die wichtige Droge erneut geweckt und schliesslich dazu geführt, dass heute die Alkaloide als alleinige Träger der Mutterkornwirkung allgemein anerkannt sind und dass die Wertbestimmung von Mutterkornpräparaten auf ihrem Gehalt an Alkaloiden beruht.

Man ging dann freilich in den Analogieschlüssen zu weit, wenn man auf Grund zu wenig differenzierender Versuche annahm, es bestehe zwischen der Wirkung des Ergotamins und des Ergotoxins überhaupt kein Unterschied³⁾. Diese Annahme war so bestimmt, dass auch Zweifel über die chemische Verschiedenheit der beiden Alkaloide auftauchten, die nur durch kritische Gegenüberstellung physikalischer und chemischer Merkmale zu beseitigen waren⁴⁾.

Die verfeinerten Methoden in neueren pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen, besonders in den eingehenden Arbeiten *E. Rothlin*'s⁵⁾ zum qualitativen und quantitativen Vergleich der Wirkung auf verschiedene Organe haben für die verschiedenen Mutterkornalkaloide erhebliche Unterschiede ergeben, die natürlich auch bei Ergotoxinpräparaten mit schwankendem Komponentenverhältnis in Erscheinung treten mussten.

Die Ende der Zwanzigerjahre erneut von zwei englischen Forschern, *S. Smith* und *G. M. Timmis*⁶⁾ aufgenommenen chemischen Arbeiten über die Alkaloide des Mutterkorns ergaben als erstes schönes Ergebnis die Krystallisation der Ergotoxinbase aus Benzol, seinen einfachen Homologen oder aus Schwefelkohlenstoff. Die Krystallisation aus Benzol bestand aus massiven sechsseitigen, krystalllösungsmittelhaltigen Prismen, die beim Trocknen im Vakuum bei 90° ihr Krystallbenzol verloren und dann einen unscharfen Smp. zwischen 190—200° (korr.) und ein spez. Drehvermögen von $[\alpha]_{5461}^{18} = -226^{\circ}$ ($c = 1,0$ in Chloroform) zeigten. *Smith* und *Timmis* schreiben von ihrem krystallisierten Ergotoxin: „The sharp definition of the crystals and the constant specific rotation leave no doubt concerning the purity of the substance.“

Für Ergotinin geben die Autoren einen Smp. 239° (korr.) und $[\alpha]_{5461}^{19} = +513^{\circ}$ ($c = 1$ in CHCl_3) an.

Die Darstellung von krystallisiertem Ergotoxin bildet auch den Gegenstand einer Patentschrift⁷⁾ der *Wellcome Foundation* und *G. M. Timmis*. In einer weitern Patentschrift⁸⁾ derselben Patentinhaber wird die Darstellung der Methan- und Äthansulfonate des Ergotoxins, besonders stabilen und leicht krystallisierenden Salzen beschrieben. Für das aus Alkohol in schönen Nadeln krystallisierende Ergotoxin-äthansulfonat wird ein Smp. von 209° (korr.) angegeben. Ergotoxin-äthansulfonat ist in der Folge als Standard-Substanz in die Britische und in die USA.-Pharmakopöe aufgenommen worden.

Im Jahre 1931 beschrieben *S. Smith* und *G. M. Timmis*⁹⁾ ein neues Alkaloid, das zu Ergotinin in naher Beziehung stand und daher mit ψ -Ergotinin bezeichnet wurde. Sie fanden es beim Umkrystallisieren des rohen Ergotininis aus Aceton als leicht lösliche

1) *A. Stoll*, D.R.P. 357 272, Beispiel 2.

2) Soc. 1937, 396.

3) *H. H. Dale* und *K. Spiro*, Arch. exptl. Path. Pharmakol. **95**, 337 (1922); *E. Rothlin*, ibid. **138**, 115 (1928); *G. Barger* „Ergot and Ergotism“ S. 124 u. S. 155/157.

4) *A. Stoll*, Arch. exptl. Path. Pharmakol. **138**, 111 (1928).

5) *E. Rothlin*, Arch. Gynäkologie **166**, 89 (1937); Schw. med. W'schr. **68**, 971 (1938); zum Teil noch unveröffentlicht.

6) Soc. 1930, 1390.

8) Brit. Pat. 286 582.

7) Brit. Pat. 286 400.

9) Soc. 1931, 1888.

Fraktion in den Mutterlaugen. Nach dem Behandeln mit siedendem Methylalkohol konnte daraus ein Teil in Form von Ergotinin isoliert werden. Durch Kochen mit alkoholischer Phosphorsäure liess sich ψ -Ergotinin analog wie Ergotinin in Ergotoxin umwandeln. Unterscheidend sind die spez. Drehwerte, die für das Ergotinin und das ψ -Ergotinin angegeben wurden:

| | Ergotinin | ψ -Ergotinin |
|--|-----------|-------------------|
| $[\alpha]_D$ c = 0,35 in Chloroform | + 365° | + 410° |
| $[\alpha]_{5461}$ c = 0,35 in Chloroform | + 459° | + 513° |
| $[\alpha]_D$ c = 1 in Aceton | + 381° | + 403° |
| $[\alpha]_{5461}$ c = 1 in Aceton | + 478° | + 509° |

Aus dem Drehwert $[\alpha]_D = +396^\circ$ (c = 0,5 in CHCl_3), den *G. Barger* und *F. H. Carr*¹⁾ für ihr Ergotinin angegeben haben, folgern *S. Smith* und *G. M. Timmis*, dass jene Autoren ein zur Hauptsache aus ψ -Ergotinin bestehendes Präparat in Händen gehabt haben. Auch ihr eigenes, früher²⁾ als Ergotinin beschriebenes Präparat, möchten sie jetzt als ψ -Ergotinin aufgefasst wissen. Für das aus ψ -Ergotinin durch Umlagerung gewonnene, über das Äthansulfonat gereinigte Ergotoxin bestimmten *Smith* und *Timmis* für $[\alpha]_{5461} = -226^\circ$ (c = 1 in CHCl_3).

Die Analysenwerte für ψ -Ergotinin werden von *Smith* und *Timmis* mit C 66,6 H 6,7 und N 11,8% angegeben. Da sie auch für Ergotoxin ähnliche Werte fanden (N 11,8 bis 12,0%), schliessen sie daraus, dass Ergotoxin und ψ -Ergotinin isomer seien, dass aber die *Barger'sche* Ergotoxin-Formel $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{O}_8\text{N}_5$ (berechnet N 11,2%) einer Abänderung bedürfe. Die Aufstellung einer neuen Ergotoxin-Formel wollten sie aber erst auf Grund weiterer Untersuchungen vornehmen.

Im Laboratorium *G. Barger's* befasste sich *A. Solty's*³⁾ mit der Nachprüfung der Bruttoformeln der damals bekannten Mutterkornalkaloide. Er fand bei der Elementaranalyse des Ergotoxins im Mittel C 67,5 und N 12,0%, womit er die Auffassung, Ergotoxin sei ein Hydrat des Ergotinins, als widerlegt betrachtete. Er glaubte, dass das Molekulargewicht des Ergotoxins um 1 bis 2 C-Atome niedriger sei, als bisher angenommen wurde, wollte aber die endgültige Bestimmung der Summenformel einer eingehenderen Untersuchung vorbehalten, die er nicht ausführen konnte, weil er inzwischen gestorben ist.

Im Jahre 1937 beschrieben *A. Stoll* und *E. Burekhardt* in einer vorläufigen Mitteilung⁴⁾ die Isolierung eines neuen Paares von schön und leicht krystallisierenden Alkaloiden, des Ergocristins und des Ergocristinins. Das Ergocristin war als krystallisierte Doppelverbindung mit Ergosinin aus Ergotoxin-Mutterlaugen von spanischem und portugiesischem Mutterkorn abgeschieden worden. Die Elementarzusammensetzung des Ergocristins und des Ergocristinins entspricht der Formel $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}_5$ und damit auch der alten Formel des Ergotinins, das in manchen der übrigen Eigenschaften mit Ergocristinin übereinstimmte. Auf Grund der erheblichen Unterschiede in den Krystallisations- und in den Löslichkeitseigenschaften sowie in der pharmakologischen Wirkung des Ergocristins und des Ergotoxins musste auf chemisch verschiedene Alkaloide geschlossen werden.

Im Zusammenhang mit der Arbeit über Ergocristin und Ergocristinin von *A. Stoll* und *E. Burekhardt* machte *G. Barger* aufmerksam⁵⁾ auf den übereinstimmenden Krystallhabitus der Ergocristinsalze mit Präparaten, die *G. Barger* und *A. J. Ewins* seinerzeit⁶⁾ isolierten, und die in ihren Krystallisationen von Ergotoxin-phosphat bzw. -chlorhydrat

1) loc. cit. S. 345.

3) B. 65, 553 (1932).

2) Soc. 1930, 1394.

4) Z. physiol. Ch. 250, 1 (1937).

5) A. Stoll und E. Burekhardt, Z. physiol. Ch. 251, 287 (1938).

6) Soc. 97, 284 (1910).

abwichen. Wegen eines vermeintlichen Äthoxylgehaltes wurden sie zuerst für Salze des Ergotoxin-äthylesters gehalten. Später zogen die englischen Autoren diese Interpretation auf Grund neuer Analysen wieder zurück, ohne aber für das Auftreten verschiedener Krystallformen der Salze ihrer Ergotoxinpräparate eine Erklärung geben zu können¹⁾. Es ist wahrscheinlich, dass in den abweichenden Krystallformen, die *G. Barger* und *A. J. Ewins* beobachteten, Ergocristinsalze vorgelegen haben.

Überblickt man diese auszugsweise wiedergebene Geschichte des Ergotoxins und des Ergotinins, so stehen neben den gewichtigen Merkmalen, die für die Einheitlichkeit der Präparate sprechen, fast ebenso viele, welche — wie die Unstimmigkeiten zwischen den Elementaranalysen und den Bruttoformeln, das Auftreten des ψ -Ergotinins, abweichende Krystallformen bei Präparaten eines und desselben Alkaloids — die Einheitlichkeit von Ergotoxin- und Ergotinpräparaten in Frage stellen.

Bei unseren eigenen Versuchen mit Ergotoxin- und Ergotinpräparaten, mit denen wir uns erst seit wenigen Jahren eingehender beschäftigen, sind wir hinsichtlich ihrer Einheitlichkeit mehrfach auf Widersprüche gestossen. So hat z. B. *E. Rothlin*²⁾ auf Grund verfeinerter Methoden wiederholt beobachtet, dass die pharmakologische Wirksamkeit von Ergotoxinpräparaten verschiedener Darstellung oder Herkunft sowohl qualitativen wie quantitativen Schwankungen unterliegt. Auch in unserem Laboratorium sprachen in den letzten Jahren die Elementaranalysen von Ergotoxinpräparaten oder ihren Salzen meistens für eine sauerstoffreichere bzw. kohlenstoffärmere Bruttozusammensetzung.

Die Zweifel an der Einheitlichkeit von Ergotoxinpräparaten waren ernst zu nehmen, als die katalytische Hydrierung, bei der lediglich eine leicht hydrierbare Doppelbindung am Lyserg-Rest abgesättigt wird, zwei deutlich verschiedene Hydrierungsprodukte lieferte. Dies war umso auffallender, als Ergotamin, Ergosin, Ergocristin und Ergobasin unter gleichen Hydrierungsbedingungen je nur ein Dihydroderivat lieferten. Wir werden über die Hydrierungsprodukte von Mutterkornalkaloiden, von Lysergsäure und von Iso-lysergsäure in einer spätern Arbeit berichten. Die Beobachtungen bei der Hydrierung des Ergotoxins gaben uns die direkte Veranlassung, Ergotoxinpräparate mit neuen Mitteln auf ihre Einheitlichkeit zu untersuchen.

II. Die Auflösung des Ergotoxins in chemisch einheitliche Komponenten.

Die Krystallisation des Ergotoxins aus Benzol führte zu keiner Fraktionierung. Wir versuchten daher, Krystallisationen des Ergotoxins aus anderen Lösungsmitteln zu erzielen, vor allem aus den Alkoholen, in denen erfahrungsgemäss eher ein Zerfall von Additions-

¹⁾ Soc. 113, 235 (1918).

²⁾ Privatmitteilung.

verbindungen der Mutterkornalkaloide eintritt, aber ohne Erfolg. Selbst die fraktionierte Krystallisation der gut krystallisierenden Doppelverbindung des Ergotoxins mit dem Ergosinin liess keine Aufteilung in Fraktionen mit verschiedenen Eigenschaften erkennen. Auch die oft mit Erfolg angewandte chromatographische Adsorptionsanalyse führte nicht zum Ziel.

Da wenigstens die links drehenden Formen der Mutterkornalkaloide gute Salzbildner sind, so war durch fraktionierte Krystallisation von Ergotoxinsalzen eine Komponententrennung zu erhoffen; doch zeigen die Salze des Ergotoxins mit den üblichen Säuren durchwegs unbefriedigende Krystallisationseigenschaften. Erst durch die Verwendung von substituierten Weinsäuren, die sich schon bei der Zerlegung des rac. Isolysergsäure-hydrazids¹⁾ bewährt hatten, wurden relativ stabile und leicht krystallisierende Salze erhalten. Als besonders geeignet erwies sich die Di-(p-toluyl)-l-weinsäure. Sie lieferte ein Ergotoxinsalz, das an Stabilität und Krystallisationsfähigkeit alle bekannten Ergotoxinsalze bei weitem übertrifft. Es scheint, wie wenn die Di-(p-toluyl)-l-weinsäure über die reine Salzbildung hinaus eine Schutzwirkung gegenüber dem leicht zersetzlichen Lysergrest auszuüben vermöchte.

Die alkoholische Lösung von 1 Äquivalent Ergotoxin mit 2 Äquivalenten der Di-(p-toluyl)-l-weinsäure scheidet beim langsamen Verdünnen mit Wasser nahezu die gesamte Substanz als krystallisiertes, weisses Salz aus. Es sei vorweggenommen, dass das schon länger bekannte Ergocristin unter diesen Versuchsbedingungen als neutrales Salz der Di-(p-toluyl)-l-weinsäure auskrystallisiert, während die beiden bisher noch unbekannt Alkaloide Ergokryptin und Ergocornin bei Anwesenheit von 2 Äquivalenten der substituierten Weinsäure als beständige saure Salze krystallisieren. Die systematische Auflösung in die Komponenten, die im experimentellen Teil ausführlich beschrieben wird, basiert auf der verschiedenen Löslichkeit der drei Salze in Äthyl- und Methylalkohol verschiedener Konzentration und wird durch fraktionierte Krystallisation aus diesen Lösungsmitteln durchgeführt:

1. Das Ergocristinsalz der Di-(p-toluyl)-l-weinsäure ist sowohl in absolutem Methanol als auch in absolutem Äthanol schwer löslich und kann durch Umkrystallisieren aus diesen Lösungsmitteln rein erhalten werden.

2. Das Ergocorninsalz ist in absoluten Alkoholen sehr leicht löslich und krystallisiert aus diesen Lösungsmitteln erst beim Verdünnen mit Wasser.

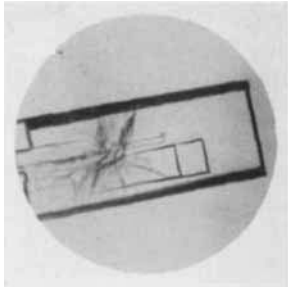
3. Das Ergokryptinsalz gewinnt man aus den Zwischenfraktionen; es ist in absolutem Äthanol sehr leicht löslich und lässt

¹⁾ A. Stoll und A. Hofmann, Helv. **26**, 922 (1943).

Tafel I.

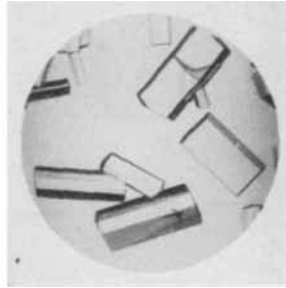
Krystallisation der Ergotoxin-Alkaloide aus Benzol.

(A: bei rascher Krystallisation, B: Umwandlung bei längerem Stehen)

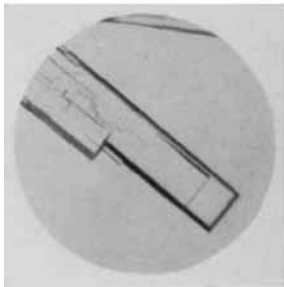


A

1. „Ergotoxin“

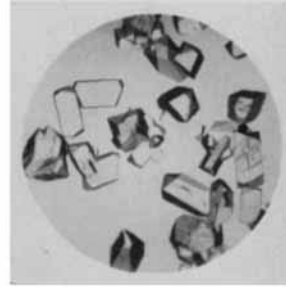


B

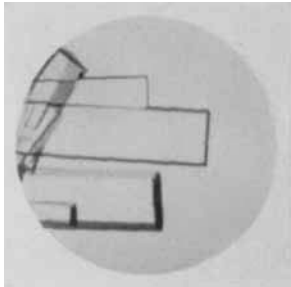


A

2. Ergocristin

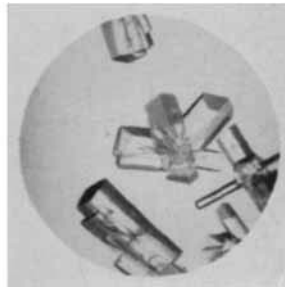


B

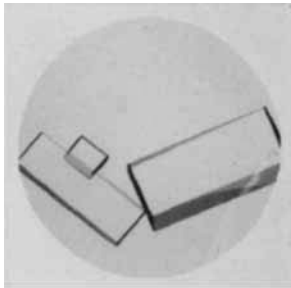


A

3. Ergokryptin

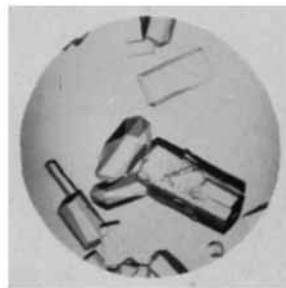


B



A

4. Ergocornin

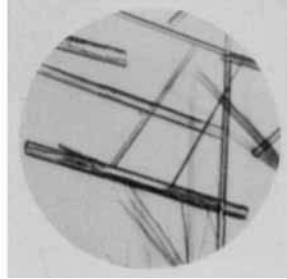


B

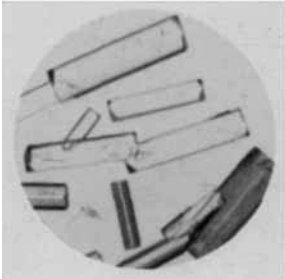
Tafel II.
Die drei Alkaloidpaare der Ergotoxin-Gruppe.



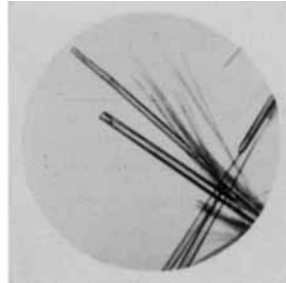
Ergoeristin
(aus Aceton)



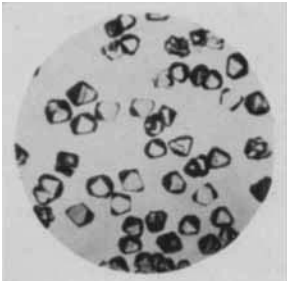
Ergoeristin
(aus Alkohol)



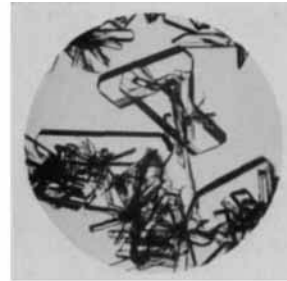
Ergokryptin
(aus Methanol)



Ergokryptin
(aus Alkohol)



Ergocornin
(aus Methanol)



Ergocornin
(aus Alkohol)

sich daraus nicht krystallisieren; dagegen kann es aus heissem abso-
ludem Methanol leicht umkrystallisiert und rein erhalten werden.

In der nachstehenden Tabelle I sind die wichtigsten Eigen-
schaften der erwähnten einheitlichen di-(p-toluyl)-*l*-weinsäuren Salze
zusammengestellt.

Tabelle I.

Die di-(p-toluyl)-*l*-weinsäuren Salze der Ergotoxinalkaloide.

| | Ergocristin-di (p-toluyl)- <i>l</i> -tartrat | Ergokryptin-di (p-toluyl)- <i>l</i> -bi- tartrat | Ergocornin-di (p-toluyl)- <i>l</i> - bitartrat |
|--|--|---|--|
| Bruttoformel . . | $(C_{35}H_{39}O_5N_5)_2 \cdot C_{20}H_{18}O_8$ | $C_{32}H_{41}O_5N_5 \cdot C_{20}H_{18}O_8$ | $C_{31}H_{39}O_5N_5 \cdot C_{20}H_{18}O_8$ |
| Smp. ¹⁾ unter Zer- setzung) . . . | 191° | 186° | 181° |
| $[\alpha]_D^{20}$ (c = 0,2 in abs. Alkohol) . | +58° | +103° | +103° |
| Löslichkeit . . . | In 80 Teilen ko- chendem Methanol oder Äthanol | In 30 Teilen ko- chendem Methanol; in Äthanol leicht löslich | In Methanol und Äthanol leicht löslich |

Die freien Basen lassen sich auf übliche Weise aus ihren Salzen
in Freiheit setzen und, zum Unterschied von Ergotoxin, als einheit-
liche Alkaloide leicht aus verschiedenen Lösungsmitteln, auch aus
den Alkoholen oder aus Aceton in krystallisierter Form abscheiden.
Ergocornin kann auf Grund seiner bemerkenswerten Schwerlöslich-
keit in Methylalkohol als freie Base aus ergocorninreichen Gemischen
abgetrennt und rein dargestellt werden.

Wir haben die Trennungsoperationen durch fraktionierte Kry-
stallisation der di-(p-toluyl)-*l*-weinsäuren Salze so ausgebildet, dass
sie auch in quantitativer Hinsicht ein ungefähres Bild über die
Zusammensetzung von Ergotoxinpräparaten verschiedener Her-
stellung und Provenienz liefern. So gewonnene Ausbeutezahlen aus
drei präparativen Versuchen des experimentellen Teils: 1. mit einem
selbst hergestellten Ergotoxinpräparat aus ungarischem Mutterkorn,
2. und 3. mit zwei englischen Präparaten von Ergotoxinäthan-
sulfonat sind in der folgenden Tabelle II zusammengestellt. Die
obern Zahlen bedeuten Prozente, bezogen auf die Summe der rein
dargestellten Komponenten = 100, die in Klammern darunter ge-
setzten Ziffern sind Prozente vom Gewicht des angewandten Ergotoxins.

Die in erster Linie präparativen Zwecken dienende Trennungs-
methode macht keinen Anspruch auf Genauigkeit, aber sie zeigt doch
eindringlich, dass die Zusammensetzung von Ergotoxinpräparaten er-
heblichen Schwankungen unterliegen kann indem einmal mehr das

¹⁾ Alle Schmelzpunkte dieser Arbeit sind korrigiert.

Ergocristin und in einem andern Präparat das Ergocornin stark vorherrschen kann, während Ergokryptin in allen von uns bisher untersuchten Präparaten stark zurücktrat.

Tabelle II.

Zusammensetzung von Ergotoxinpräparaten verschiedener Herkunft.

| Herkunft | Anteil in % an | | |
|--|----------------|-------------|------------|
| | Ergocristin | Ergokryptin | Ergocornin |
| aus ungarischem Mutterkorn . . | 31 (19) | 19 (12) | 50 (30) |
| aus Ergotoxin-äthansulfonat der <i>British Drug Houses Ltd.</i> , Lon- don | 75 (46) | 8 (5) | 17 (10) |
| aus Ergotoxin-äthansulfonat der <i>Burroughs Wellcome & Co.</i> , Lon- don | 10 (9) | — — | 90 (87) |

Die Krystallisationen des Ergocornins, Ergokryptins und Ergocristins aus Benzol verlaufen so ähnlich und weisen so ähnliche Krystallformen auf, dass man wohl von Krystallisomorphismus sprechen darf¹⁾. Zu Beginn der Krystallisation und bei rascher Abscheidung werden meistens längliche, rechteckige, dünne Platten beobachtet (s. Tafel I A), die sich beim Stehen in massive, krystalllösungsmittelhaltige Platten und Prismen mit abgedachten Enden verwandeln (s. Tafel I B). Der Isomorphismus der drei Alkaloide bei der Krystallisation aus Benzol hat die Einheitlichkeit von Ergotoxinpräparaten lange vorgetäuscht. Deutliche Unterschiede in der Krystallform zeigen die freien Basen bei der Krystallisation aus anderen Lösungsmitteln, z. B. aus Aceton oder den Alkoholen (s. Tafel II und Tabelle III).

Die Analyse und die Ermittlung der Bruttoformeln der beiden neu aufgefundenen Alkaloide Ergokryptin und Ergocornin bereiteten keine besonderen Schwierigkeiten. Die Bruttoformeln sind inzwischen auch durch die Ergebnisse des Abbaus, d. h. durch die Isolierung der Spaltstücke, worüber in der folgenden Mitteilung berichtet wird, sichergestellt. Charakteristische Eigenschaften der drei Alkaloide der Ergotoxingruppe sind in der Tabelle III zusammengestellt.

Die Salze der neuen Alkaloide mit den üblichen organischen und anorganischen Säuren lassen sich meistens in charakteristischen Krystallen erhalten. Besondere Aufmerksamkeit wurde im Hinblick auf den Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Salzen des Ergotoxins den Phosphaten und den Äthansulfonaten geschenkt.

¹⁾ Genaue krystallographische Ausmessungen sind vorgesehen.

Tabelle III.
Die Alkaloide der Ergotoxingruppe.

| | Ergocristin | Ergokryptin | Ergocornin |
|---|--|--|---|
| Bruttoformel | $C_{35}H_{39}O_5N_5$ | $C_{32}H_{41}O_5N_5$ | $C_{31}H_{39}O_5N_5$ |
| Smp. (unter Zersetzung) | 165—170° | 212—214° | 182—184° |
| $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1 in $CHCl_3$) | – 183° | – 187° | – 188° |
| $[\alpha]_{5461}^{20}$ (c = 1 in $CHCl_3$) | – 217° | – 226° | – 226° |
| $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1 in Pyridin) | – 93° | – 112° | – 105° |
| $[\alpha]_{5461}^{20}$ (c = 1 in Pyridin) | – 107° | – 133° | – 122° |
| Typische Krystallisation (s. Taf. II) | Aus Aceton in schräg abgeschnittenen Prismen | Aus wenig Methanol in gerade abgeschnittenen Prismen | Aus Methanol in schweren, stark lichtbrechenden Polyedern |

Die Phosphate der einheitlichen Alkaloide unterscheiden sich von den meistens zu Büscheln und kugeligen Aggregaten angeordneten Nadeln des Ergotoxin-phosphats durch ihre klaren mit ebenen Flächen abgegrenzten Krystallformen. Das Ergocristin-phosphat krystallisiert aus 90-proz. Alkohol in sechseckigen, dünnen Platten, das Ergokryptin-phosphat in langgestreckten, an beiden Enden zugespitzten Plättchen und das Ergocornin-phosphat in spitzen Prismen.

Von den Äthansulfonaten der drei Ergotoxin-Alkaloide zeichnet sich das Ergocornin-äthansulfonat durch seine hervorragende Krystallisationsfähigkeit in absolutem Alkohol aus. Die charakteristischen, krystallalkoholhaltigen Prismen weisen einen dreieckigen Querschnitt auf und schmelzen unter Zersetzung scharf bei 209°. Das Ergokryptin-äthansulfonat ist in Alkohol spielend löslich und krystallisiert daraus erst beim Verdünnen mit Äther in zu Büscheln angeordneten Prismen, die bei 204° unter Zersetzung schmelzen. Das Ergocristin-äthansulfonat ist in absolutem Alkohol heiss in 5 Teilen löslich, krystallisiert aber aus diesem Lösungsmittel nicht; aus Aceton werden 6-eckige Tafeln vom Smp. 207° erhalten.

Durch Kochen in methylalkoholischer Lösung oder durch Einwirkung von alkoholischem Alkali lassen sich, wie alle andern linksdrehenden Mutterkornalkaloide, auch Ergokryptin und Ergocornin in die stark rechtsdrehenden Isomeren Ergokryptinin und Ergocorninin umlagern. Die wichtigsten Daten für die 3 rechtsdrehenden Paarlinge sind in der Tabelle IV zusammengestellt. Auf die ausserordentlich hohen spezifischen Drehwerte vor allem in Pyridin sei noch besonders aufmerksam gemacht.

Tabelle IV.

Die rechtsdrehenden Isomeren der Alkaloide der Ergotoxingruppe.

| | Ergocristinin | Ergokryptinin | Ergocorninin |
|---|--|--|---|
| Bruttoformeln | $C_{35}H_{39}O_5N_5$ | $C_{32}H_{41}O_5N_5$ | $C_{31}H_{39}O_5N_5$ |
| Schmelzpunkt (unter Zersetzung) | 226° | 240—242° | 228° |
| $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1 in $CHCl_3$) | + 366° | + 408° | + 409° |
| $[\alpha]_{5461}^{20}$ (c = 1 in $CHCl_3$) | + 460° | + 508° | + 512° |
| $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1 in Pyridin) | + 462° | + 479° | + 500° |
| $[\alpha]_{5461}^{20}$ (c = 1 in Pyridin) | + 576° | + 596° | + 624° |
| $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1 in Aceton) | + 383° | + 396° | + 414° |
| $[\alpha]_{5461}^{20}$ (c = 1 in Aceton) | + 479° | + 493° | + 517° |
| Löslichkeit in kochendem Methanol | in 100 Tl. | in 50 Tl. | in 25 Tl. |
| kochendem Äthanol | in 100 Tl. | in 20 Tl. | in 15 Tl. |
| Typische Krystallisation (s. Tafel II) | Aus Äthanol in langen, dünnen Prismen | Aus Äthanol in langen, dünnen Prismen | Aus Äthanol in massiven, abgedachten Prismen |

Obwohl die drei Isomeren der Ergotoxinalkaloide in Alkohol oder Methylalkohol deutlich verschiedene Löslichkeit aufweisen, lassen sie sich durch fraktionierte Krystallisation aus Gemischen nicht einwandfrei voneinander trennen. In den schwer löslichen Spitzenfraktionen findet wohl eine Anreicherung von Ergocristinin oder Ergokryptinin oder von beiden statt; aber zu absolut einheitlichen Präparaten sind wir durch noch so häufiges Umkrystallisieren nicht gelangt. Das Hauptkriterium für die Einheitlichkeit liefert die Bestimmung des optischen Drehvermögens. Der Schmelzpunkt ist dafür nicht brauchbar; die Alkaloide schmelzen unter Zersetzung und geben in Mischung keine Schmelzpunktserniedrigung. Absolut reine Präparate von Ergocristinin, Ergokryptinin und Ergocorninin konnten wir bis jetzt nur durch Umlagerung der entsprechenden reinen linksdrehenden Alkaloide herstellen.

III. Kritische Gegenüberstellung der neuen Ergebnisse mit den Angaben der Literatur.

Im folgenden sind wir bestrebt, die wertvollen Ergebnisse früherer Untersuchungen über Ergotoxin, Ergotin und ψ -Ergotin auf Grund der nun an den einheitlichen Alkaloiden gewonnenen

Kenntnisse zu interpretieren, so gut es der Vergleich der alten mit den neuen experimentellen Befunden erlaubt.

Der Umstand, dass das Ergotoxin lange Zeit nicht krystallisiert werden konnte und in der Literatur als das „amorphe“ Mutterkornalkaloid figurierte, hat darin seine Erklärung gefunden, dass Ergotoxinpräparate keine einheitlichen Individuen, sondern Gemische von verschiedenen Alkaloiden sind. Wenn schliesslich Jahrzehnte nach seiner Entdeckung die Krystallisation des Ergotoxins gelang, so war das der besonderen Eigenschaft der Ergotoxinkomponenten zuzuschreiben, mit Benzol als Krystalllösungsmittel isomorph zu krystallisieren. Die krystallographische Einheitlichkeit, in der das prächtige isomorphe Krystallisat des Basengemisches (s. Tafel I) erscheint, war wohl der Hauptgrund dafür, dass Ergotoxinpräparate für einheitlich gehalten und in die Arzneibücher aufgenommen wurden. In andern Lösungsmitteln als in Benzol und seinen Homologen fehlen die Voraussetzungen für die isomorphe Krystallisation der Komponenten; sie stören sich gegenseitig und verhindern die Bildung von Krystallen.

Wir haben anhand der Tabelle II auf die grossen Schwankungen in der Komponentenzusammensetzung von Ergotoxinpräparaten hingewiesen, und so lassen sich die grossen Differenzen in den Löslichkeitsangaben, in den Schmelzpunkten und im spez. Drehvermögen von Präparaten verschiedener Herstellung ohne weiteres erklären.

Die Bruttoformel $C_{35}H_{41}O_6N_5$, die *G. Barger* und *F. H. Carr* sowie *F. Kraft* für das Ergotoxin bzw. Hydroergotin in aufstellten, weist darauf hin, dass schon jene ersten Präparate Gemische waren; denn wir wissen heute, dass es kein Ergotoxinalkaloid mit 6 Sauerstoffatomen gibt und dass der höhere Sauerstoffgehalt durch Alkaloide (Ergokryptin und Ergocornin) mit geringerem Kohlenstoffgehalt vorgetauscht wurde. Auch das als typisch beschriebene Ergotoxin-phosphat muss ein Gemisch gewesen sein; dafür sprechen die Analysen und das Fehlen wohldefinierter Krystallformen, wie sie die Phosphate seiner Komponenten aufweisen. Die von *G. Barger* und *A. J. Ewins* vorerst als Ergotoxin-äthylester-phosphat angesprochenen sechseckigen Krystallplatten sind wahrscheinlich im wesentlichen Ergocristin-phosphat gewesen, worauf bereits weiter oben hingewiesen wurde.

Das krystallisierte Ergotoxin von *S. Smith* und *G. M. Timmis* dürfte zur Hauptsache aus Ergocornin bestanden haben. Sein spez. Drehvermögen stimmt zwar sowohl mit den Drehwerten von Ergocornin als von Ergokryptin überein, doch ist bei der Umkrystallisation des Äthansulfonats, welche die Autoren vornahmen, das leichter lösliche Ergokryptin-äthansulfonat grösstenteils in den Mutterlaugen geblieben. Dementsprechend dürfte auch das Ergotoxin-äthansulfonat des zitierten Patentes der *Wellcome Foundation* und *G. M.*

Timmis zur Hauptsache aus Ergocornin-äthansulfonat bestanden haben.

Die guten Eigenschaften des Ergocornin-äthansulfonats waren wohl mitbestimmend für die Aufnahme des „Ergotoxin“-äthansulfonats als Standard-Substanz in die Britische und die U.S.A. Pharmakopöe. Das von *Bourroughs Wellcome & Co.* bezogene Präparat bestand denn auch, wie in der Tabelle II gezeigt wurde, weit überwiegend aus Ergocornin-äthansulfonat, während andererseits das Präparat der *British Drug Houses*, das allerdings weniger deutliche Krystalle und einen tieferen Schmelzpunkt aufwies, vorwiegend Ergocristin enthielt.

Die Analysenresultate, die *A. Soltys* veranlassten, die alte Ergotoxinformel $C_{35}H_{41}O_6N_5$ zu verwerfen und eine um 1—2 C-Atome ärmere Zusammensetzung ins Auge zu fassen, lassen sich ohne weiteres durch die Anwesenheit kohlenstoffärmerer Alkaloide in den analysierten Ergotoxinpräparaten erklären.

Einen wichtigen Vorstoss zum Nachweis der Uneinheitlichkeit von Ergotinpräparaten haben *S. Smith* und *G. M. Timmis* gemacht, als sie rohes Ergotin in zwei verschiedene Alkaloide aufteilten. Für die schwerer lösliche, weniger stark rechts drehende Fraktion behielten sie die Bezeichnung Ergotin bei; die stärker drehende, leichter lösliche Fraktion bezeichneten sie mit ψ -Ergotin. Die Analysenzahlen und die Drehwerte bei verschiedenen Wellenlängen und in verschiedenen Lösungsmitteln, die *Smith* und *Timmis* für ihr ψ -Ergotin gefunden haben, stimmen recht gut für ein Gemisch, das hauptsächlich aus Ergocornin neben wenig Ergokryptin besteht. Diese Interpretation scheint uns auch deshalb richtig, weil die englischen Autoren für das Umlagerungsprodukt ihres ψ -Ergotins Daten angeben, die genau für Ergocornin zutreffen. Damit fallen auch die Schwierigkeiten weg, welche die Deutung der Analysenresultate sowohl des ψ -Ergotins als auch des daraus gewonnenen Ergotoxins den englischen Forschern bereitet hat. Aus dem Drehwert, den *G. Barger* und *F. H. Carr* für ihr Ergotin angegeben haben, folgern *Smith* und *Timmis*, dass jene Autoren ein Präparat in Händen hatten, das zur Hauptsache aus ψ -Ergotin bestand. Wir schliessen uns dieser Ansicht im wesentlichen an, nur müssen wir nach der heutigen Kenntnis statt „ ψ -Ergotin“ „Ergocornin mit einer Beimischung von Ergokryptin“ interpretieren. Die Daten, die *Smith* und *Timmis* für das von ψ -Ergotin befreite Ergotin angeben, stimmen annähernd für Ergocristin.

Es sind demnach in der Literatur unter den Bezeichnungen Ergotoxin und Ergotin Gemische verschiedener Alkaloide beschrieben worden, in welchen bald die eine, bald die andere Komponente überwog. Die Übertragung dieser historischen Namen auf

chemisch einheitliche Alkaloide müsste daher zu Verwirrungen führen, was am deutlichsten daraus hervorgeht, dass die geschichtlichen Daten des Ergotins im wesentlichen auf die Verbindung $C_{35}H_{39}O_5N_5$ (Ergocristin) passen, während Ergotoxinpräparate oft die Verbindung $C_{31}H_{39}O_5N_5$ (Ergocornin) als Hauptbestandteil enthalten. Bei der Übertragung von „Ergotoxin“ auf einheitliche Ergocorninpräparate und „Ergotin“ auf einheitliches Ergocristin würden die alten Bezeichnungen für Alkaloide gebraucht, die verschiedenen Paaren angehören, was gegenüber der bisherigen Gepflogenheit „Ergotoxin“ und „Ergotin“ als Paarlinge aufzufassen, die sich ineinander überführen lassen, zu Missverständnissen führen müsste. Ausserdem wären die vielen Versuche, die auch auf pharmakologischem und toxikologischem Gebiet mit alten „Ergotoxin“- und „Ergotin“-Präparaten, die Gemische unbekannter Zusammensetzung darstellten, doch nicht vergleichbar.

Tabelle V.

Die bis 1942 beschriebenen einheitlichen, natürlichen Mutterkornalkaloide.

| Jahr der ersten Reindarstellung | Alkaloidpaare | $[\alpha]_D^{20}$ (in $CHCl_3$) | Zusammensetzung |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| | 1. Ergotamingruppe | | |
| 1918 | Ergotamin | -155° | $C_{33}H_{35}O_5N_5$ |
| | Ergotaminin | +385° | |
| 1936 | Ergosin | -161° | $C_{30}H_{37}O_5N_5$ |
| | Ergosinin | +420° | |
| | 2. Ergotoxingruppe | | |
| 1937 | Ergocristin | -183° | $C_{35}H_{39}O_5N_5$ |
| | Ergocristinin | +366° | |
| 1942 | Ergokryptin | -187° | $C_{32}H_{41}O_5N_5$ |
| | Ergokryptinin | +408° | |
| 1942 | Ergocornin | -188° | $C_{31}H_{39}O_5N_5$ |
| | Ergocorninin | +409° | |
| | 3. Ergobasingruppe | | |
| 1935 | Ergobasin (Ergometrin) | -44° | $C_{19}H_{23}O_2N_3$ |
| | Ergobasinin (Ergometrinin) . . | +414° | |

Wie eingangs erwähnt, soll „Ergotoxin“ als Bezeichnung einer Gruppe von Alkaloiden, die Ergocristin, Ergokryptin und Ergocornin umfasst, beibehalten werden. In der folgenden Mitteilung dieser Reihe, die sich mit den Spaltstücken dieser drei Alkaloide befasst, wird gezeigt, dass die Zusammenfassung von Ergocristin, Ergokryptin und Ergocornin zu einer Gruppe auch chemisch konstitutionell gerechtfertigt ist. Eine ähnliche Verwandtschaft besteht zwischen den Alkaloidpaaren Ergotamin-Ergotaminin und Ergosin-

Ergosinin, die wir nach dem ersten aus Mutterkorn in einheitlicher Form isolierten Alkaloid, dem Ergotamin, als Ergotamingruppe bezeichnen wollen. Die bis heute aus Mutterkorn isolierten 6 Paare einheitlicher natürlicher Alkaloide sind gruppenweise und zugleich nach ihrer ersten Reindarstellung chronologisch unter Angabe ihrer spez. optischen Drehungen und ihrer Bruttoformeln in der voranstehenden Tabelle V zusammengefasst, wobei schön zu Tage tritt, dass alle Alkaloide der Ergotamin- und der Ergotoxingruppe 5 Sauerstoff- und 5 Stickstoffatome enthalten.

Es ist wohl möglich, dass die Zahl der natürlich vorkommenden Mutterkornalkaloide noch grösser ist und dass weitere Alkaloidpaare noch aufgefunden und rein dargestellt werden. Ihr eigenartiger Aufbau unter Beteiligung verschiedener Aminosäuren lässt weitere Variationsmöglichkeiten offen.

Experimenteller Teil.

A. Die Zerlegung von Ergotoxinpräparaten in Ergocristin, Ergokryptin und Ergocornin.

1. Die Methode der Komponententrennung.

Für die Zerlegung von Ergotoxinpräparaten hat sich nach zahlreichen Versuchen die Di-(p-toluyl)-l-weinsäure aufs beste bewährt. Ihre Salze mit den Alkaloiden der Ergotoxingruppe: Ergocristin, Ergokryptin und Ergocornin krystallisieren in geeigneten Lösungsmitteln ausgezeichnet und sie sind bedeutend weniger empfindlich als viele andere Salze von Mutterkornalkaloiden, was die Trennung durch fraktionierte Krystallisation erleichtert. Diese Beständigkeit der di-(p-toluyl)-l-weinsäuren Salze ist zwar nur relativ. Um die Umlagerung in die rechtsdrehenden Isomeren der Alkaloide oder deren oxydative Zerstörung durch Licht und Luftsauerstoff tunlichst zu vermeiden und helle Präparate zu erhalten, sind vor allem die folgenden Vorsichtsmassnahmen notwendig: Die Salze sollen möglichst kurze Zeit in Lösung bleiben. Die Krystallisationsbedingungen sind daher so zu wählen, dass die Abscheidung der Salze aus den Lösungen rasch erfolgt; wenn die Krystallisation nicht innerhalb weniger Minuten einsetzt, so bleibt sie in der Regel überhaupt aus. Die Lösungen sollen womöglich nicht erwärmt werden; wo eine Behandlung mit heissem Lösungsmittel unumgänglich ist, soll sie sich auf wenige Sekunden beschränken. Ferner sind sowohl die festen Substanzen wie vor allem die Lösungen möglichst vor Licht zu schützen.

Wie im II. Abschnitt dieser Arbeit (S. 1575) bereits skizziert wurde, beruht die Aufteilung von Ergotoxinpräparaten in ihre Komponenten auf den ausgeprägten Löslichkeitsunterschieden ihrer

Salze mit Di-(p-toluyl)-*l*-weinsäure in mehr oder weniger konzentriertem Äthyl- oder Methylalkohol und der systematisch durchgeführten fraktionierten Krystallisation aus diesen Lösungsmitteln. Der Arbeitsgang ist in groben Zügen folgender:

Für die Bildung der di-(p-toluyl)-*l*-weinsäuren Salze der Ergotoxinbasen werden diese am besten in 90-proz. Alkohol mit 2 Äquivalenten Säure versetzt, worauf sich das Gemisch der Salze in schön krystallisierter Form zum weit überwiegenden Teil ausscheidet und für die eigentliche fraktionierte Krystallisation dienen kann. Das Gemisch der Salze wird nun in absolutem Alkohol gelöst und scheidet daraus den Hauptteil von fast reinem Ergocristin-di-(p-toluyl)-*l*-tartrat ab. Die Hauptmenge der Alkaloidsalze bleibt dagegen in Lösung und wird beim Verdünnen des Lösungsmittels mit Wasser auf 80-proz. Äthylalkohol ausgeschieden. Eine kleinere Menge scheidet sich bei weiterem Verdünnen des Lösungsmittels auf 50% Wassergehalt aus und nur ein kleiner Rest bleibt noch in Lösung, der als Base zurückgewonnen und mit spätern Endfraktionen vereinigt wird. Die eben beschriebenen Operationen: Auflösen in absolutem Alkohol, Krystallisieren und sukzessives Verdünnen mit Wasser etc. werden nun an den noch uneinheitlichen Krystallfraktionen wiederholt; die leichter löslichen Salze werden vereinigt und einer analogen Behandlung zunächst mit absolutem und dann 70-proz. Methylalkohol unterworfen. Durch ein- oder mehrmaliges Umkrystallisieren der Fraktionen werden die 3 Alkaloide in Form ihrer di-(p-toluyl)-*l*-weinsäuren Salze in guter Ausbeute analysenrein erhalten.

Die Methode ist so ausgebildet, dass sie bei sorgfältigem Arbeiten auch über die quantitativen Verhältnisse von Ergotoxinpräparaten ungefähren Aufschluss geben kann. Die im folgenden beschriebenen Beispiele der Komponententrennung dienen daher zugleich präparativen und analytischen Zwecken. Aus Raumersparnis verzichten wir auf die Beschreibung der vielen Vorversuche, die schliesslich zur systematischen Auflösung von Ergotoxinpräparaten in ihre Komponenten geführt haben.

2. Beispiele für die Zerlegung von Ergotoxinpräparaten.

a) Ergotoxin aus ungarischem Mutterkorn: Das Präparat war auf übliche Weise hergestellt worden und stimmte in seinen Eigenschaften mit den Angaben der Literatur überein: es krystallisierte aus Benzol in stark lichtbrechenden rechteckigen Platten und Prismen (siehe Tafel I), die beim Trocknen im Hochvakuum bei 80° 16,2% Krystalllösungsmittel verloren. Das getrocknete Präparat schmolz unscharf und unter Zersetzung zwischen 185 und 200°. Aus andern Lösungsmitteln als aus Benzol lieferte das Präparat keine

Krystallisation. Sein Phosphat schied sich aus 95-proz. Alkohol in den für Ergotoxin-phosphat charakteristischen Nadelbüscheln, die oft zu kugeligen Aggregaten vereinigt waren, ab.

Die im Nachfolgenden eingehend beschriebene fraktionierte Krystallisation wird in nebenstehendem Schema (Tabelle VI) übersichtlich dargestellt.

20,0 g im Hochvakuum bei 80° getrocknetes Ergotoxinpräparat wurden zusammen mit 12,7 g Di-(p-toluyll)-l-weinsäure¹⁾ ohne Erwärmen in 261 cm³ absolutem Alkohol gelöst. Bei einem Molekulargewicht von 609 für Ergotoxin und 386 für die Di-(p-toluyll)-l-weinsäure entspricht das dem Verhältnis von 1 Mol. Base auf 1 Mol. der zweibasischen Säure. Nun wurde die Lösung unter lebhaftem Umrühren portionenweise mit 66 cm³ 50-proz. wässrigem Alkohol versetzt, wobei die an der Einlaufstelle entstehende flockige Fällung sogleich wieder in Lösung ging. Beim raschen Versetzen der absolut alkoholischen Lösung mit Wasser würde ein Teil des Salzes in klebrigen Klumpen, die nur schwer wieder in Lösung gehen, ausfallen und die saubere Krystallisation erschweren. Aus der 90-proz. wässrigen Lösung, die etwa 10 % Alkaloidsalze enthielt, begann beim Kratzen mit dem Glasstab sogleich eine reichliche Krystallisation von fast farblosen, feinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln. Nach 5-stündigem Stehen im Dunkeln wurde der dicke Krystallbrei abgenutscht, mit 33 cm³ 90-proz. Alkohol nachgewaschen und im verdunkelten Exsikkator über Calciumchlorid im Vakuum getrocknet. Wo nichts Abweichendes bemerkt wird, sind auch die im Folgenden gewonnenen Krystallfraktionen auf gleiche Weise getrocknet worden. Die Ausbeute der Fraktion I betrug 26,0 g.

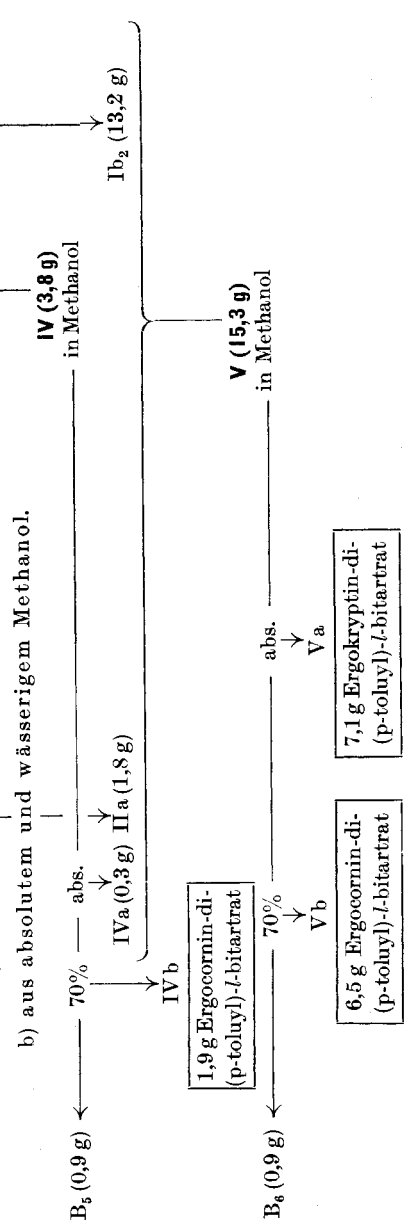
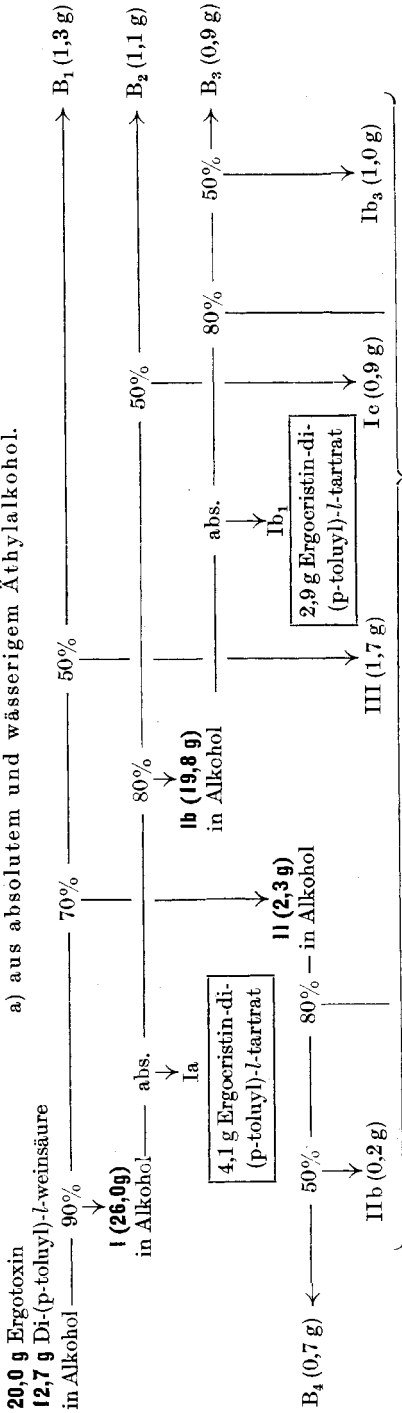
Die Mutterlauge dieser Fraktion wurde mit 103 cm³ Wasser auf eine 70-proz. wässrig alkoholische Lösung verdünnt, aus der im Verlauf von 4 Stunden 2,3 g Salz (Fraktion II) auskrystallisierten. Die um 17 cm³ 70-proz. Alkohols, die zum Nachwaschen benutzt worden waren, vermehrte Mutterlauge wurde durch Zusatz von weitem 192 cm³ Wasser auf 50-proz. Alkohol verdünnt und schied bei weiterem Stehen nochmals 1,7 g krystallisiertes Salz ab (Fraktion III).

Beim weitem Verdünnen mit Wasser würden nur klebrige amorphe Substanzen erhalten, so dass wir vorzogen, die wässrig-alkoholischen Mutterlaugen im Vakuum einzuengen, bis die Hauptmenge des Alkohols abdestilliert war, aus den Salzresten mit Natriumhydrogencarbonat die Basen in Freiheit zu setzen und mit Chloroform aufzunehmen. So erhielt man aus der Mutterlauge der Fraktion

¹⁾ Siehe 4. Mitteilung über Mutterkornalkaloide, *Helv.* **26**, 925 (1943); ergänzend sei mitgeteilt, dass wir die Herstellung der in unserer 4. Mitteilung erstmals beschriebenen Di-(p-toluyll)-weinsäuren der Mitarbeit von Fräulein Dr. *L. Emden* verdanken.

Tabelle VI.

Fraktionierte Krystallisation der Di-(p-toluy)-l-tartrate eines Ergotoxinpräparates.
 a) aus absolutem und wässrigem Äthylalkohol.



III beim Abdampfen des Chloroforms 1,3 g freie Base (Fraktion B₁). Das geringe spezifische Drehvermögen $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10^{\circ}$ (in Chloroform) wies darauf hin, dass diese Fraktion wenigstens zum Teil aus Alkaloiden der Isolysergsäurereihe bestand. Analoge Basenfraktionen (B₂ bis B₆) werden auch aus den letzten Mutterlaugen der übrigen Krystallisationsansätze erhalten. Durch Aufnehmen mit Methylalkohol kann daraus noch krystallisiertes Ergocornin gewonnen werden; sie können, vereinigt, aber auch einer erneuten fraktionierten Krystallisation in Form der di-(p-toluyl)-l-weinsäuren Salze unterworfen werden.

Das fein gepulverte Alkaloidsalz der Fraktion I (26 g) wurde mit 260 cm³ kochendem absolutem Alkohol übergossen, wenige Sekunden umgerührt und dann sogleich energisch abgekühlt. Nach 4-stündigem Stehen bei 4° hatten sich 4,1 g einer schönen Krystallisation (Fraktion Ia), die aus nahezu reinem Ergocristin-di-(p-toluyl)-l-tartrat bestand, abgeschieden. Die Mutterlauge, die um 20 cm³ absolutem Alkohol, der zum Nachwaschen diente, vermehrt worden war, wurde mit 70 cm³ Wasser auf eine 80-proz. wässrig alkoholische Lösung eingestellt und so die Hauptmenge des Salzes zur Krystallisation gebracht. Nach 5-stündigem Stehen, Abnutsehen und Nachwaschen mit 20 cm³ 80-proz. Alkohol wurden 19,8 g (Fraktion Ib) erhalten. Beim Verdünnen mit 222 cm³ Wasser auf einen Gehalt von 50-proz. Alkohol schieden sich noch 0,9 g Krystalle ab, die zur Hauptsache aus Ergocornin-di-(p-toluyl)-l-bitartrat (Fraktion Ic) bestanden. Die Mutterlauge lieferte beim Alkalischemachen mit Natriumhydrogencarbonat und Aufnehmen der in Freiheit gesetzten Base mit Chloroform beim Eindampfen dieses Lösungsmittels 1,1 g Base (Fraktion B₂), die in ihren Eigenschaften der Base B₁ ähnlich war.

Die Mittelfraktion Ib, 19,8 g, digerierte man zur Abtrennung weiterer Mengen von Ergocristin-Salz wiederum wenige Sekunden lang mit 198 cm³ kochendem absolutem Alkohol, kühlte rasch ab und liess 4 Stunden lang bei 4° stehen. Dann hatten sich 2,9 g schwerlösliches, zum überwiegenden Teil aus Ergocristin-di-(p-toluyl)-l-tartrat bestehendes Salz (Fraktion Ib₁) abgeschieden, das abgenutscht und mit 12 cm³ absolutem Alkohol nachgewaschen wurde. Verdünnen mit 52 cm³ Wasser brachte die Mutterlauge auf 80 % Alkoholgehalt, so dass wiederum die Hauptmenge des Salzes auskrystallisierte. Nach 5 Stunden wurden unter Nachwaschen mit 23 cm³ 80-proz. wässrigem Alkohol 13,2 g der Fraktion Ib₂ abgenutscht. Beim weiteren Verdünnen der Mutterlauge mit 168 cm³ Wasser auf 50 % Alkoholgehalt krystallisierten 1,0 g einer an Ergocornin-Salz stark angereicherten Fraktion Ib₃ aus. Aus der verbleibenden Mutterlauge wurden noch 0,9 g freie Base (B₃) gewonnen.

Die Fraktion II, 2,3 g, aus dem ersten Krystallisationsansatz löste sich schon in der Kälte leicht in 18 cm³ absolutem Alkohol. Eine Krystallisation blieb aus, bis man den Alkohol mit 5 cm³ Wasser auf 80 % verdünnte, worauf bei 4-stündigem Stehen 1,8 g Salz (Fraktion IIa) auskrystallisierten. Nach dem Verdünnen der Mutterlauge mit Wasser auf 50 % Alkoholgehalt konnten noch 0,2 g krystallisiertes Salz (Fraktion IIb), in dem Ergocornin angereichert war, gewonnen werden. Die verbleibende Mutterlauge lieferte noch 0,7 g freie Base (B₄).

Zur Abtrennung des hauptsächlich in den Mittelfractionen enthaltenen Ergokryptinsalzes vom Ergocornin-di-(p-toluyl)-l-bitartrat wurde nun mit Methanol als Lösungsmittel, in dem das Ergocornin-Salz spielend löslich ist, weiter fraktioniert. Die an Ergocornin-Salz reichen Fraktionen Ic, Ib₃, IIb und III, insgesamt 3,8 g, wurden in der Fraktion IV zusammengefasst und zur Abtrennung von wenig Ergokryptin-di-(p-toluyl)-l-bitartrat in 38 cm³ Methanol durch kurzes Aufkochen gelöst. Aus der sogleich wieder abgekühlten Lösung krystallisierten bei Raumtemperatur in 4 Stunden 0,3 g Salz aus (Fraktion IVa). Beim Verdünnen der Mutterlauge mit Wasser auf einen Gehalt von 70 % Methylalkohol krystallisierten 1,9 g rohes Ergocornin-di-(p-toluyl)-l-bitartrat (IVb) aus. Die verbleibende Mutterlauge lieferte noch 0,9 g freie Base (B₅).

Die aus ungefähr gleichen Teilen Ergokryptin- und Ergocornin-Salz bestehenden Fraktionen Ib₂ (13,2 g) und IIa (1,8 g) wurden mit Fraktion IVa (0,3 g) zu Fraktion V (15,3 g) vereinigt und mit 153 cm³ kochendem Methanol aufgenommen, wobei die Hauptmenge in Lösung ging. Der rasch wieder abgekühlte Ansatz blieb 6 Stunden bei Raumtemperatur stehen; das Krystallisat, das zur Hauptsache aus Ergokryptin-di-(p-toluyl)-l-bitartrat bestand, wurde abgenutscht, mit 27 cm³ Methanol nachgewaschen und wog 7,1 g (Fraktion Va). Die mit 77 cm³ Wasser auf 70 % Methylalkoholgehalt verdünnte Mutterlauge lieferte nach 6-stündigem Stehen bei 4° eine Krystallisation von 6,5 g (Fraktion Vb), die aus rohem Ergocornin-Salz bestand. Aus der Endmutterlauge liessen sich noch 0,9 g freie Base (B₆) gewinnen.

Die noch rohen Ergocristinsalz-Fractionen Ia und Ib₁, zusammen 7,0 g, wurden vereinigt und zur völligen Reinigung nochmals aus absolutem Alkohol, in dem die beigemischten Ergokryptin- und Ergocornin-Salze leicht löslich sind, umkrystallisiert. Da das krystallisierte Ergocristin-di-(p-toluyl)-l-tartrat auch in kochendem Alkohol nur langsam in Lösung geht, wurde es zur Beschleunigung des Lösungsvorgangs in den amorphen Zustand übergeführt. Das Salz löst sich in Chloroform, dem 10 % Methanol zugesetzt ist, schon in der Kälte und hinterbleibt beim Abdampfen dieser Lösung im

Vakuum amorph. Beim Übergießen mit 140 cm³ kochendem absolutem Alkohol löste der Rückstand sich augenblicklich und lieferte nach sofortigem Abkühlen und 5-stündigem Stehen bei 4° 5,1 g reines Ergocristin-di-(p-toluyl)-*l*-tartrat. Der Smp. 191—192° (unter Zersetzung) und das spez. Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = +58^\circ$ ($c = 0,2$ in absolutem Alkohol) änderten sich bei wiederholtem Umkrystallisieren nicht.

Zur Reindarstellung der Ergokryptin-Fraktion krystallisierten wir das rohe Salz der Fraktion Va (7,1 g) mehrmals aus Methanol um; beigemischtes Ergocornin-di-(p-toluyl)-*l*-bitartrat bleibt dabei in Lösung. Das rohe Salz ging bei kurzem Aufkochen mit 71 cm³ Methanol fast vollständig in Lösung und krystallisierte nach raschem Wiederabkühlen und 2-stündigem Stehen allgerösstenteils (5,8 g) wieder aus. Eine weitere Umkrystallisation erfolgte nun aus der 20-fachen Menge Methanol. 116 cm³ kochendes Methanol löste das Alkaloidsalz innerhalb weniger Sekunden vollständig. Beim Abkühlen erschien das Ergokryptin-di-(p-toluyl)-*l*-bitartrat in reinweissen Krystallnadeln und wurde nach zwei weiteren Umkrystallisationen aus der 30-fachen Menge Methylalkohol rein erhalten (4,1 g). Sein Smp. 186° (unter Zersetzung) und sein spez. Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = +103^\circ$ ($c = 0,2$ in absolutem Alkohol), änderten sich bei weiterem Umkrystallisieren nicht mehr.

Die vereinigten Ergocornin-Fraktionen IVb und Vb, zusammen 8,4 g wurden zunächst mit 50 cm³ kaltem Methanol aufgenommen und von wenig ungelöstem Ergocristin- und Ergokryptinsalz abfiltriert. Beim Verdünnen des Filtrats mit 34 cm³ Methylalkohol-Wasser 1:1 auf eine 80-proz. wässrig-methylalkoholische Lösung begann das Ergocornin-di-(p-toluyl)-*l*-bitartrat sogleich auszukrystallisieren. Zur Vervollständigung der Krystallisation blieb die Lösung 5 Stunden bei 4° stehen, worauf 6,4 g Ergocornin-Salz abgenutscht werden konnten. Bei einer zweiten Umkrystallisation aus der 10-fachen Menge 80-proz. wässrigem Methylalkohol erschien das Salz in dünnen, länglichen, sechseckigen Platten, deren Smp. 180—181° (unter Zersetzung) und das spez. Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = +103^\circ$ ($c = 0,2$ in absolutem Alkohol) bei weiterem Umkrystallisieren konstant blieben. Ausbeute: 4,9 g analysenreines Ergocornin-di-(p-toluyl)-*l*-bitartrat.

Das Ergocornin-di-(p-toluyl)-*l*-bitartrat reichert sich als das am leichtesten lösliche Salz in den Mutterlaugen an. Andererseits lässt sich Ergocornin als freies Alkaloid, wie bereits bemerkt, durch Krystallisation aus methylalkoholischer Lösung von den Begleitalkaloiden abtrennen. Es wird daher aus den Ergocornin-Salz-Mutterlaugen freigesetzt und mit den Fraktionen B₁ bis B₆ vereinigt. Beim Auflösen dieses Sammelpräparates (7,8 g) in 40 cm³ Methanol

und Animpfen mit Ergocornin-Base, die aus reinem Ergocornin-di-(p-toluyl)-*l*-bitartrat gewonnen worden war, krystallisierte das Alkaloid in kleinen, stark lichtbrechenden Polyedern. Zur weiteren Reinigung und Charakterisierung wurde das Präparat in das di-(p-toluyl)-*l*-weinsaure Salz zurückverwandelt und lieferte beim Umkrystallisieren aus der 10-fachen Menge 80-proz. Methanol die typischen sechseckigen Krystallplatten des reinen Ergocornin-di-(p-toluyl)-*l*-bitartrats, die bei 180—181° unter Zersetzung schmolzen. Ausbeute 5,7 g.

Insgesamt wurden also bei der ausführlich beschriebenen Zerlegung aus 20,0 g Ergotoxin: 5,1 g Ergocristin-di-(p-toluyl)-*l*-tartrat, entsprechend 3,8 g Ergocristin; 4,1 g Ergokryptin-di-(p-toluyl)-*l*-bitartrat, entsprechend 2,3 g Ergokryptin; 10,6 g Ergocornin-di-(p-toluyl)-*l*-bitartrat, entsprechend 5,9 g Ergocornin gewonnen. Aus den Mutterlaugen liessen sich durch Wiederholung des geschilderten Trennungsvorganges weitere Mengen der drei einheitlichen Mutterkornalkaloide abtrennen. Anderen Alkaloiden ausser den aus Ergocristin, Ergokryptin und Ergocornin während der Trennungsoperationen in kleinen Mengen gebildeten Isomeren: Ergocristinin, Ergokryptinin und Ergocorninin sind wir bei der Zerlegung von Ergotoxin-Benzolkrystallisationen nicht begegnet.

b) Ergotoxin-äthansulfonat der *British Drug Houses Ltd.*, London. Das Präparat, das London im Juli 1942 verlassen hat, war wie folgt etikettiert: „Sample Ergotoxine Ethanesulfonate, B.D.H., Physiologically tested, 23304—4205“¹⁾. Aus 0,9 g des Präparates, das eine hellgraue, krystallisierte, bei 202° unter Zersetzung schmelzende Substanz darstellte, wurden mit Natriumhydrogencarbonat die Basen in Freiheit gesetzt und mit Chloroform aufgenommen. Beim Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 0,7 g Substanz, die beim Umkrystallisieren aus heissem Benzol in den typischen schönen Platten und Prismen der Ergotoxin-Benzol-Krystallisation erschienen. In Methanol war das Präparat sehr leicht löslich und es war aus diesem Lösungsmittel keine Krystallisation zu erzielen; auch in Aceton war das Präparat sehr leicht löslich. Das Ergocristin überwog in dem Präparat so sehr, dass es aus der konzentrierten Lösung in Aceton nach dem Animpfen mit Ergocristinkrystallen teilweise auskrystallisierte. So liessen sich aus 0,7 g Ergotoxin in direkter Krystallisation 0,18 g Ergocristin gewinnen, das nach einmaligem Umkrystallisieren aus Aceton rein war. Der Rückstand der Aceton-Mutterlauge wurde in das Di-(p-toluyl)-*l*-tartrat übergeführt und das Salz vorerst in einen in absolutem

¹⁾ Wir benützen gerne die Gelegenheit, um dem Präsidenten der *British Drug Houses*, Herrn Dr. F. H. Carr, für die entgegenkommende, kostenlose Überlassung des Präparates verbindlich zu danken.

Alkohol schwer löslichen und einen leicht löslichen Anteil zerlegt. Die schwer lösliche Fraktion war Ergocristin-di-(p-toluyl)-l-tartrat (0,25 g) und lieferte nach dem Umarbeiten auf freie Base weitere 0,14 g Ergocristin als Aceton-Krystallisat.

Die alkoholische Mutterlauge hinterliess beim Eindampfen 0,33 g Rückstand, der in 3,3 cm³ kochendem Methanol aufgenommen wurde. Nach sofortigem Abkühlen der Lösung und mehrstündigem Stehen schieden sich 0,15 g Krystalle aus, die erneut mit 3 cm³ Methanol kurz aufgeköcht wurden. Dabei blieb ein Teil ungelöst und wurde abfiltriert (Fraktion U). Aus dem Filtrat krystallisierten beim Stehen 0,075 g weisses Salz aus, das mit Ergokryptin-di-(p-toluyl)-l-bitartrat identisch war. Es konnten daraus 0,035 g reines Ergokryptin in Form eines Krystallisates aus Alkohol gewonnen werden.

Der leicht lösliche Rückstand der ersten Methanolbehandlung 0,15 g, bestand im Wesentlichen aus Ergocornin-di-(p-toluyl)-l-bitartrat. Die daraus freigesetzte Base lieferte nach dem Aufnehmen mit der 10-fachen Menge Methanol 0,07 g reines krystallisiertes Ergocornin.

Die Fraktion U bestand im Wesentlichen aus Ergocristin-Salz neben wenigen Milligrammen eines sehr schwer löslichen di-(p-toluyl)-l-weinsauren Salzes, das nicht der Ergotoxin-Gruppe angehörte und das auf Grund seiner Löslichkeit und seiner Krystallform am ehesten als Ergosin-di-(p-toluyl)-l-tartrat anzusprechen war.

Dieses Ergotoxin-Äthansulfonat der *British Drug Houses* liess sich also in Ergocristin, Ergocornin, Ergokryptin und Spuren eines nicht der Ergotoxin-Gruppe angehörenden Alkaloides, sehr wahrscheinlich Ergosin, aufteilen. Aus 0,7 g des aus dem Äthansulfonat gewonnenen Basengemisches wurden 0,32 g Ergocristin, 0,07 g Ergocornin und 0,035 g Ergokryptin in krystallisierter, reiner Form isoliert.

c) Ergotoxin-äthansulfonat von *Burroughs Wellcome & Co.*, London. Zur Untersuchung gelangte ein Präparat, das wir im Sommer 1942 von der Hersteller-Firma direkt bezogen haben. In dem schön weissen Krystallpulver vom Smp. 209° (unter Zersetzung), liessen sich unter dem Mikroskop schräg abgeschnittene, dünne, lange Prismen feststellen. 0,70 g dieses Salzes lieferten beim Zerlegen mit Natriumhydrogencarbonat und Aufnehmen mit Chloroform 0,54 g freies Alkaloid, das aus heissem Benzol in rechteckig begrenzten, krystalllösungsmittelhaltigen Platten krystallisierte, die sich beim Stehen zum Teil in dicke Prismen verwandelten. In Aceton war das Präparat leicht löslich und zeigte trotz Animpfen mit Ergocristin keine Krystallisation. Dagegen krystallisierte der grösste Teil der Substanz aus methylalkoholischer Lösung beim Animpfen mit Ergocornin aus.

0,54 g Ergotoxin-Base wurden in 5,4 cm³ Methanol gelöst und mit Ergocornin angeimpft. Es schieden sich sogleich 0,4 g reines

Ergocornin in den typischen Polyedern ab. Der durch Eindampfen der methylalkoholischen Mutterlauge im Vakuum gewonnene Rückstand, 0,14 g, wurde mit überschüssiger Säure in das di-(p-toluyl)-l-weinsäure Salz übergeführt. Das Salz liess sich mit absolutem Alkohol in einen darin spielend löslichen Anteil und in eine schwer lösliche Fraktion zerlegen. Die leicht lösliche Fraktion, 0,12 g, war Ergocornin-di-(p-toluyl)-l-bitartrat, woraus sich weitere 0,07 g freies Ergocornin als Krystallisat aus Methanol gewinnen liessen.

Aus der in Alkohol schwer löslichen Fraktion des Salzes wurden 0,05 g freies Alkaloid erhalten, das aus Aceton in schönen Prismen krystallisierte und mit Ergocristin identisch war.

Das Ergotoxin-äthansulfonat von *Burroughs Wellcome & Co.* bestand also überwiegend, d. h. zu 87% aus Ergocornin; im übrigen konnten daraus noch 9% Ergocristin in krystallisiertem Zustand isoliert werden. Ergokryptin schien diesem Präparat in nachweisbaren Mengen zu fehlen.

B. Beschreibung der Alkaloide.

1. Ergocristin und Ergocristinin, $C_{35}H_{39}O_5N_5$.

Dieses Alkaloid-Paar wurde in der 1. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ zum erstenmal beschrieben und dort in seinen Eigenschaften gegenüber Ergotoxin und Ergotin, dem die gleiche Elementarzusammensetzung zugeschrieben wurde, abgegrenzt. Ergocristin war damals noch schwer zugänglich; es war aus einer Doppelverbindung mit Ergosinin, die in Ergotoxin-Mutterlaugen aufgefunden worden war, gewonnen worden. Mit Hilfe des vorstehend beschriebenen Trennungsvorganges über die di-(p-toluyl)-l-weinsäuren Salze kann nun das Ergocristin aus Ergotoxin-Präparaten leicht hergestellt werden.

Die in der ersten, vorläufigen Mitteilung von Ergocristin und Ergocristinin gegebene Beschreibung sei im folgenden auf Grund eingehender Versuche ergänzt.

a) Ergocristin-di-(p-toluyl)-l-tartrat. Beim Zusammengeben von 1 Äquivalent Ergocristin mit 1 Äquivalent Di-(p-toluyl)-l-weinsäure in der 20-fachen Menge Methyl- oder Äthylalkohol krystallisiert das Ergocristin-di-(p-toluyl)-l-tartrat aus, das sich, wie oben gezeigt wurde, für die Abtrennung von verwandten Alkaloiden und für die Charakterisierung des Ergocristins besonders eignet. Das saure Di-(p-toluyl)-l-tartrat ist nicht beständig; beim Umkrystallisieren wird die Hälfte der Säure wieder abgespalten und es krystallisiert das neutrale Salz aus. Es löst sich in der 80-fachen Menge kochendem Methyl- oder Äthylalkohol und krystallisiert aus diesen Lösungsmitteln beim Erkalten in zu Büscheln angeordneten, langen, dünnen Prismen, die bei 191° unter Zersetzung

¹⁾ Z. physiol. Ch. **250**, 1 (1937).

schmelzen. Die über Calciumchlorid im Vakuumexsikkator getrockneten Krystalle verloren im Hochvakuum bei 100° 1,5% ihres Gewichtes.

3,243 mg Subst. gaben 8,024 mg CO₂ und 1,820 mg H₂O
 3,706 mg Subst. gaben 0,286 cm³ N₂ (19°, 741 mm)
 (C₃₅H₃₀O₅N₅)₂ · C₂₀H₁₈O₈ Ber. C 67,30 H 6,03 N 8,73%
 Gef. „ 67,48 „ 6,28 „ 8,80%

$[\alpha]_D^{20} = +58^\circ$ (c = 0,2 in absolutem Alkohol)

b) Ergocristin. Zur Freisetzung der Ergocristin-Base und auch der anderen nachstehend beschriebenen Alkaloide aus den di-(p-toluy)-l-weinsäuren Salzen lösen wir diese in Chloroform, dem zur Erhöhung der Löslichkeit 5% Methanol beigemischt sind und schütteln mit überschüssiger, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die mit Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung hinterlässt dann beim Abdampfen im Vakuum die freie Base, während sich die Di-(p-toluy)-l-weinsäure aus dem natriumhydrogencarbonat-alkalischen Auszug durch Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure, Ausziehen mit Äther und Umkrystallisieren aus Benzol fast ohne Verlust zurückgewinnen lässt.

Das Ergocristin löst sich in 40 Teilen kochendem Benzol und krystallisiert daraus in länglichen, rechtwinklig begrenzten Platten (s. Tafel I, 2. A), die von denjenigen des Ergocornins oder Ergokryptins oder des Ergotoxins aus Benzol nicht zu unterscheiden sind und die sich bei längerem Stehen in dachförmig begrenzte massive Prismen umwandeln (siehe Tafel I, 2. B). In Methyl- und Äthylalkohol, aus welchen die beiden anderen Alkaloide der Ergotoxin-gruppe leicht krystallisieren, ist das Ergocristin sehr leicht löslich und kann daraus nicht krystallisiert werden. Charakteristisch für das Ergocristin ist seine Krystallisation aus Aceton, aus dem es sich in flächenreichen, schräg abgeschnittenen Prismen (siehe Tafel II) abscheidet, die 1 Mol. Krystallaceton hartnäckig zurückhalten, und die unscharf zwischen 160—175° unter Zersetzung schmelzen.

Das spez. Drehvermögen des Ergocristins wurde in Chloroform und in Pyridin bei den Wellenlängen des Natrium- und des grünen Hg-Lichtes bestimmt.

$[\alpha]_D^{20} = -183^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -217^\circ$ (c = 1 in Chloroform)

$[\alpha]_D^{20} = -93^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -107^\circ$ (c = 1 in Pyridin)

c) Salze von Ergocristin. Das Hydrochlorid und das Phosphat des Ergocristins sind bereits früher beschrieben worden¹⁾. Nachzutragen sind noch die Schmelzpunkte dieser beiden Salze. Das Hydrochlorid schmilzt bei 205°, das Phosphat bei 195°, beide unter Zersetzung.

¹⁾ loc. cit.

Äthansulfonat: 1,0 g Ergocristin-Aceton-Verbindung, entsprechend 0,92 g Alkaloid wurde in 20 cm³ absolutem Alkohol gelöst und mit 3,4 cm³ 0,437-n. alkoholischer Äthansulfonsäure neutralisiert. Beim Einengen der Lösung schied sich das Salz gallertig ab. Es liess sich aus Alkohol, in dem es heiss in der 5-fachen Menge löslich ist, nicht in krystallisierter Form abscheiden, zum Unterschied von Ergocornin-äthansulfonat, das aus diesem Lösungsmittel sehr leicht und schön krystallisiert. Dagegen krystallisierte das Ergocristin-äthansulfonat nach dem Lösen in der 100-fachen Menge kochendem Aceton beim Erkalten in länglichen, sechseckigen Tafeln, die bei 207° unter Zersetzung schmolzen.

Tartrat: 0,85 g Ergocristin wurden zusammen mit 0,105 g *d*-Weinsäure in 10 Teilen Methanol gelöst. Beim Erkalten schied sich das Tartrat als Gallerte ab. Krystallisation in kugeligen Aggregaten wurde erreicht, als man das amorphe Salz in wenig Methanol warm löste und dieses Lösungsmittel langsam durch Aceton verdrängte. Smp. 185—190° unscharf unter Zersetzung.

d) Ergocristinin. Die Darstellung und die Eigenschaften des Ergocristinins, sowie dessen Rückverwandlung in Ergocristin sind in der 1. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ beschrieben. Zum Vergleich mit den beiden anderen rechtsdrehenden Alkaloiden der Ergotoxingruppe wird hier ergänzend noch das spez. Drehvermögen in Pyridin und in Aceton angegeben und der Tafel II eine Krystallphotographie des Ergocristinins aus absolutem Äthylalkohol beigelegt.

Den korrigierten Schmelzpunkt des Ergocristinins bestimmten wir jetzt zu 226° (unter Zersetzung), währenddem früher²⁾ ein Zersetzungspunkt von 214° (nicht korr.) angegeben wurde.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +462^{\circ}; [\alpha]_{5461}^{20} = +576^{\circ} \quad (c = 1,0 \text{ in Pyridin})$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +383^{\circ}; [\alpha]_{5461}^{20} = +479^{\circ} \quad (c = 1,0 \text{ in Aceton})$$

2. Ergokryptin und Ergokryptinin.

a) Ergokryptin-di-(*p*-toluyl)-*l*-bitartrat. Die Isolierung und Reindarstellung des Ergokryptins liess sich bis jetzt nur über das di-(*p*-toluyl)-*l*-weinsaure Salz durchführen. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methanol, woraus dieses Salz besonders leicht und schön krystallisiert, blieben Schmelzpunkt und spez. Drehvermögen konstant. Das Ergokryptin-di-(*p*-toluyl)-*l*-bitartrat löst sich in der 30-fachen Menge kochendem Methylalkohol und krystallisiert beim Erkalten fast vollständig in reinweissen, langen Nadeln wieder aus, die bei 186° unter Zersetzung schmelzen. Bei langsamem Verdünnen einer 2-proz. methylalkoholischen Lösung mit 25% Wasser werden lange, schräg abgeschnittene Prismen erhalten. Das Salz ist

¹⁾ loc. cit.

²⁾ loc. cit. S. 5.

in Wasser fast unlöslich, ziemlich leicht löslich dagegen in Chloroform. Die über Calciumchlorid zur Gewichtskonstanz getrocknete Substanz erlitt beim Trocknen im Hochvakuum bei 100° noch einen Gewichtsverlust von 4,8 %.

2,930 mg Subst. gaben 6,988 mg CO₂ und 1,665 mg H₂O

3,701 mg Subst. gaben 0,226 cm³ N₂ (20°, 749 mm)

C₃₂N₄₁O₅N₅·C₂₀H₁₈O₈ Ber. C 64,90 H 6,18 N 7,28%
 Gef. „ 65,04 „ 6,36 „ 7,01%

$[\alpha]_D^{20} = +103^\circ$ (c = 0,2 in absolutem Alkohol)

b) Ergokryptin. Die aus dem di-(p-toluy)-l-weinsäuren Salz mit Natriumhydrogencarbonat freigemachte und mit Chloroform aufgenommene Base wurde nach dem Eindampfen zur Trockne in der 20-fachen Menge kochendem Benzol gelöst. Beim Erkalten krystallisierte das Ergokryptin vorerst hauptsächlich in rechtwinklig begrenzten, länglichen Platten (s. Tafel I, 3. A), die sich beim Stehen in dicke, schräg abgeschnittene, krystalllösungsmittelhaltige Prismen umwandelten (s. Tafel I, 3. B). Ergokryptin ist zum Unterschied von Ergocornin in Methylalkohol leicht löslich, krystallisiert aber aus der konzentrierten Lösung in gerade abgeschnittenen Prismen (s. Tafel II), wodurch es sich auch vom Ergoeristin unterscheidet, das wir aus methylalkoholischer Lösung nicht krystallisieren konnten. Auch in Äthylalkohol und in Aceton ist das Ergokryptin leicht löslich, scheidet sich aber bei konzentrierten Lösungen auch aus diesen Solventien in krystallisierter Form ab. In Chloroform ist es sehr leicht, in Wasser beinahe unlöslich. Die aus Methyl- oder Äthylalkohol krystallisierte Base schmilzt bei 212° unter Zersetzung. Ein für die Elementaranalyse aus Alkohol umkrystallisiertes und über Calciumchlorid getrocknetes Präparat zeigte bei 100° im Hochvakuum praktisch keinen Gewichtsverlust.

3,203; 3,068 mg Subst. gaben 7,827; 7,538 mg CO₂ und 1,955; 1,939 mg H₂O

3,436; 3,210 mg Subst. gaben 0,373; 0,347 cm³ N₂ (21°, 744 mm)

C₃₂H₄₁O₅N₅ Ber. C 66,74 H 7,18 N 12,17%
 Gef. „ 66,65; 67,01 „ 6,83; 7,07 „ 12,34; 12,29%

$[\alpha]_D^{20} = -187^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -226^\circ$ (c = 1,0 in Chloroform)

$[\alpha]_D^{20} = -112^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -133^\circ$ (c = 1,0 in Pyridin)

c) Salze von Ergokryptin. Hydrochlorid: 0,60 g Ergokryptin wurden in 6 cm³ absolutem Alkohol gelöst und mit 0,5 cm³ 2-n. Salzsäure neutralisiert. Beim allmählichen Verdünnen der Lösung in der 10-fachen Menge 80-proz. wässrigen Alkohols mit dem gleichen Volumen Äther, krystallisierte das Ergokryptin-hydrochlorid in zu Büscheln angeordneten feinen Nadeln, die bei 208° unscharf unter Zersetzung schmolzen.

Phosphat: Eine Lösung von 0,40 g Ergokryptin in 4 cm³ Alkohol wurde mit 2 cm³ 4-proz. alkoholischer Phosphorsäure neu-

tralisiert, das ausfallende Phosphat abgenutscht und in der 20-fachen Menge kochendem 90-proz. wässerigem Alkohol gelöst. Beim Erkalten krystallisierte das Ergokryptin-phosphat in länglichen, 6-eckigen Blättchen, die bei 198—200° unter Zersetzung schmolzen.

In Bezug auf die Löslichkeit in 95-proz. Alkohol, in dem sich das Ergokryptin-phosphat in ungefähr 100 Teilen löst, steht es zwischen Ergocornin-phosphat, das in der 50-fachen Menge, und Ergocristin-phosphat, das in der 150-fachen Menge löslich ist.

Tartrat: 0,40 g Ergokryptin und 0,052 g *d*-Weinsäure wurden zusammen unter leichtem Erwärmen in 3 cm³ Methanol gelöst. Beim Abkühlen erstarrte die Lösung zu einem Krystallbrei des gebildeten Tartrates, das abgenutscht und in der 10-fachen Menge heissem Methanol wieder aufgelöst, beim Erkalten in zu Büscheln angeordneten dünnen, rechteckigen Blättchen krystallisierte. Sie schmelzen unscharf und unter Zersetzung bei 209° und sind in Wasser schwer löslich.

Äthansulfonat: 0,40 g Ergokryptin, in 6 cm³ Alkohol gelöst, wurden mit 1,60 cm³ 0,437-n. alkoholischer Äthansulfonsäure neutralisiert. Dann dampfte man das Lösungsmittel auf ungefähr die Hälfte ein und fällte das Salz mit 30 cm³ Äther. Durch Aufnehmen in 5 Teilen absoluten Alkohols und vorsichtiges Verdünnen mit Äther konnte das Ergokryptin-äthansulfonat zur Krystallisation gebracht werden. Die dünnen, zu Büscheln angeordneten Prismen schmelzen bei 204° unter Zersetzung und sind in Alkohol spielend, in Wasser ziemlich leicht löslich.

d) Ergokryptinin. Das Ergokryptin lässt sich nach den üblichen Methoden, z. B. durch Kochen seiner methylalkoholischen Lösung in das rechtsdrehende Isomere umlagern. 3,0 g Ergokryptin wurden mit 45 cm³ Methanol in Stickstoffatmosphäre 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten krystallisierten 1,5 g Ergokryptinin in feinen Nadeln aus. Die Mutterlauge wurde auf die Hälfte eingedampft und erneut 1½ Stunden unter Rückfluss gekocht, wonach weitere 0,6 g Ergokryptinin auskrystallisierten. Durch wiederholte Anwendung dieser Operation liess sich praktisch alles Ergokryptin in Ergokryptinin umlagern.

Die Base löst sich in der 50-fachen Menge kochendem Methylalkohol und krystallisiert daraus beim Erkalten in weichen Nadeln, die bei 240—242° unter Zersetzung schmelzen. Von Äthanol, aus dem das Ergokryptinin in langen, dünnen Prismen krystallisiert (s. Tafel II), genügen schon 20 Teile, um es beim Aufkochen in Lösung zu bringen. In Aceton und in Chloroform ist das Alkaloid schon in der Kälte leicht löslich. Beim Trocknen im Hochvakuum bei 100° zeigte das aus Methanol krystallisierte Ergokryptinin keine Gewichtsabnahme.

3,207; 3,130 mg Subst. gaben 7,860; 7,661 mg CO₂ und 2,010; 1,947 mg H₂O
 3,464; 3,175 mg Subst. gaben 0,373; 0,340 cm³ N₂ (20°, 746 mm; 19°, 746 mm)

| | | | |
|---|---------------------|--------------|-----------------|
| C ₃₂ H ₄₁ O ₅ N ₅ | Ber. C 66,74 | H 7,18 | N 12,17% |
| | Gef. „ 66,84; 66,75 | „ 7,01; 6,96 | „ 12,31; 12,29% |

$[\alpha]_D^{20} = +408^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +508^\circ$ (c = 1,0 in Chloroform)

$[\alpha]_D^{20} = +479^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +596^\circ$ (c = 1,0 in Pyridin)

$[\alpha]_D^{20} = +396^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +493^\circ$ (c = 1,0 in Aceton)

3. Ergocornin und Ergocorninin.

a) Ergocornin-di-(p-toluyl)-*l*-bitartrat. Diese Verbindung verbleibt als das am leichtesten lösliche Salz der drei Ergotoxin-Alkaloide mit Di-(p-toluyl)-*l*-weinsäure beim Umkrystallisieren aus Methanol oder Äthanol in den Mutterlaugen. Es löst sich in der 10-fachen Menge Methylalkohol schon in der Kälte spielend. Verdünnt man eine solche Lösung vorsichtig mit 50-proz. wässrigem Methylalkohol auf einen Methanolgehalt von 80 %, dann krystallisiert das Ergocornin-di-(p-toluyl)-*l*-bitartrat in klaren, länglichen, am einen Ende spitz, am gegenüberliegenden Ende stumpfwinklig begrenzten Platten, die bei 180—181° unter Zersetzung schmelzen. Das Salz ist in Wasser beinahe unlöslich, ziemlich löslich dagegen in Chloroform. Beim Trocknen im Hochvakuum bei 100° erlitt die über Calciumchlorid zur Gewichtskonstanz getrocknete Substanz noch einen Gewichtsverlust von 5 %.

3,225 mg Subst. gaben 7,660 mg CO₂ und 1,765 mg H₂O

4,067 mg Subst. gaben 0,265 cm³ N₂ (19°, 741 mm)

| | | | |
|---|--------------|--------|---------|
| C ₃₁ H ₃₉ O ₅ N ₅ ·C ₂₀ H ₁₈ O ₈ | Ber. C 64,61 | H 6,06 | N 7,39% |
| | Gef. „ 64,78 | „ 6,12 | „ 7,43% |

$[\alpha]_D^{20} = +103^\circ$ (c = 0,2 in absolutem Alkohol)

b) Ergocornin. Auch dieses Alkaloid konnte anfänglich nur über das di-(p-toluyl)-*l*-weinsäure Salz isoliert und rein dargestellt werden. Nachdem wir seine Löslichkeitseigenschaften, vor allem seine charakteristische Schwerlöslichkeit in Methylalkohol, durch die es sich von allen bis anhin bekannten linksdrehenden Mutterkornalkaloiden unterscheidet, sowie seine grosse Krystallisationsfähigkeit aus diesem Lösungsmittel kennen gelernt hatten, ist es möglich geworden, aus Ergotoxinpräparaten, die reich an Ergocornin sind, das Alkaloid direkt heraus zu krystallisieren. Man löst das ergocorninreiche Alkaloidgemisch, um Umlagerung zu vermeiden, ohne zu erwärmen, in 5 Teilen Methanol und impft mit Ergocornin-Krystallen. Nach 2-stündigem Aufbewahren bei 0° sind unter günstigen Umständen bis zu 70 % des vorhandenen Ergocornins auskrystallisiert, ohne dass die in der Mutterlauge verbliebenen Alkaloide durch die Einwirkung des Lösungsmittels merklich in die rechtsdrehenden isomeren Formen umgewandelt worden wären.

Durch einmaliges Umkrystallisieren aus Methanol wird das Ergocornin analysenrein erhalten. Das kann schonend so durchgeführt werden, dass man das Alkaloid in wenig Chloroform, in dem es leicht löslich ist, auflöst, das Lösungsmittel im Vakuum abdampft und den amorphen Rückstand mit der 20-fachen Menge Methanol übergießt. Das Ergocornin krystallisiert dann sogleich aus dieser Lösung in schweren, stark glänzenden Polyedern (s. Tafel II). Es kann auch aus Äthylalkohol oder aus Aceton, worin es mässig löslich ist, umkrystallisiert werden. Aus der 20-fachen Menge kochendem Benzol werden meistens vorerst rechteckige, längliche, krystalllösungsmittelhaltige Platten (s. Tafel I, 4. A) erhalten, die sich analog wie bei andern Alkaloiden der Ergotoxingruppe beim Stehen in massive, flächenreiche Prismen und Platten verwandeln (s. Tafel I, 4. B). Das aus Methanol krystallisierte Ergocornin schmilzt bei 182—184° unter Zersetzung. Beim Trocknen im Hochvakuum bei 130° erleidet das Krystallisat aus Methanol einen Gewichtsverlust von 3,0%.

3,125; 3,015 mg Subst. gaben 7,594; 7,304 mg CO₂ und 2,099; 1,998 mg H₂O
 3,182; 3,300 mg Subst. gaben 0,336; 0,353 cm³ N₂ (21°, 742; 21°, 741 mm)

| | | | |
|---|---------------------|--------------|-----------------|
| C ₃₁ H ₃₉ O ₅ N ₅ | Ber. C 66,27 | H 7,00 | N 12,47% |
| | Gef. „ 66,27; 66,06 | „ 7,52; 7,41 | „ 11,97; 12,11% |

$[\alpha]_D^{20} = -188^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -226^\circ$ (c = 1,0 in Chloroform)

$[\alpha]_D^{20} = -105^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -122^\circ$ (c = 1,0 in Pyridin)

c) Salze des Ergocornins. Hydrochlorid: 0,50 g Ergocornin wurden in 10 cm³ Aceton gelöst und mit 0,45 cm³ 2-n. Salzsäure neutralisiert. Der durch Eindampfen im Vakuum gewonnene Rückstand wurde in 5 cm³ absolutem Alkohol gelöst, mit 15 cm³ Äther wieder ausgefällt und erneut in 4 cm³ Aceton aufgenommen. Beim Kratzen mit dem Glasstab krystallisierte das Ergocorninhydrochlorid in wohlausgebildeten, an den Enden dachartig abgschrägten Prismen. Smp. 223° (unter Zersetzung). Es ist in Alkohol sehr leicht, in Wasser dagegen beinahe unlöslich. Zum Unterschied von Ergocristin- und Ergokryptinhydrochlorid konnte das Ergocorninhydrochlorid aus 80-proz. wässrigem Alkohol durch Verdünnen mit Äther nicht krystallisiert erhalten werden.

38,2 mg; 40,6 mg Subst. verbrauchten 6,392; 6,617 cm³ 0,01-n. AgNO₃-Lösung
 C₃₁H₃₉O₅N₅·HCl Ber. Mol.-Gew. 598 Gef. Mol.-Gew. 598; 614

Hydrobromid: Dieses Salz wurde analog wie das Hydrochlorid hergestellt. Es krystallisiert aus Aceton in zugespitzten Prismen, die bei 225° unter Zersetzung schmelzen.

32,5; 27,6 mg Subst. verbrauchten 5,027; 4,434 cm³ 0,01-n. AgNO₃-Lösung
 C₃₁H₃₉O₅N₅·HBr Ber. Mol.-Gew. 642 Gef. Mol.-Gew. 646; 622

Phosphat: 0,40 g Ergocornin wurden in 4 cm³ Chloroform gelöst und mit 8 cm³ 1-proz. alkoholischer Phosphorsäure versetzt.

Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum verrieb man den Rückstand mit einigen cm^3 absolutem Alkohol, nutschte ab und löste das Salz in 4 cm^3 kochendem 90-proz. wässrigem Alkohol. Beim Erkalten krystallisierte es in zu Büscheln angeordneten, zugespitzten Prismen, die bei $190\text{--}195^\circ$ unter Zersetzung schmolzen. Das Ergocornin-phosphat löst sich schon in ungefähr 50 Teilen 95-proz. Alkohol, ist also in diesem Lösungsmittel bedeutend leichter löslich als Ergokryptin- und Ergocristin-phosphat.

Tartrat: Während die Tartrate von Ergocristin und Ergokryptin leicht krystallisieren, gelang es bisher nicht, das Ergocornintartrat in krystallisierter Form darzustellen. Beim Auflösen eines Äquivalents Ergocornin mit einem Äquivalent *d*-Weinsäure in Methanol krystallisierte beinahe die Hälfte des Alkaloids als freie Base wieder aus; in Lösung verblieb das saure Salz, das aber auf keine Weise zur Krystallisation zu bringen war.

Äthansulfonat: Zur Darstellung dieses Salzes wurde das Ergocornin in 10 Teilen Chloroform gelöst, mit einem Äquivalent alkoholischer Äthansulfonsäure neutralisiert, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol aufgenommen, worauf sogleich die Krystallisation des Ergocornin-äthansulfonats einsetzte. Es krystallisiert aus der 10-fachen Menge kochendem absolutem Alkohol in langen, dünnen Prismen mit dreieckigem Querschnitt, die bei 209° unter Zersetzung schmelzen. Das ausserordentlich leicht und schön krystallisierende Salz besitzt eine bemerkenswerte Stabilität.

d) Ergocorninin. Die Abscheidung der rechtsdrehenden Isomeren der Mutterkornalkaloide nach deren Kochen mit Methylalkohol unter Ausschluss von Sauerstoff beruht auf der Schwerlöslichkeit der Rechtsformen in Methanol, die bewirkt, dass diese auskrystallisieren und infolge Störung des Gleichgewichtszustandes zwischen Links- und Rechtsformen wieder nachgebildet werden und auskrystallisieren, bis schliesslich nur noch rechtsdrehende Formen in krystallisiertem Zustand vorliegen. Da nun Ergocorninin als Ausnahmefall in Methylalkohol leichter löslich ist als Ergocornin, so versagt bei diesem Isomerenpaar die sonst übliche und schonende Umlagerung durch Kochen mit Methylalkohol. Unter mehrmaliger Wiederholung führte dagegen die folgende Methode fast quantitativ zum Ziel.

3,0 g Ergocornin wurden in Chloroform gelöst, durch Verdampfen des Lösungsmittels in den leicht löslichen amorphen Zustand übergeführt, in 60 cm^3 absolutem Alkohol aufgenommen und mit 6 cm^3 4-n. Kalilauge in Wasser-Alkohol (1 : 1) versetzt. Der Ansatz blieb 45 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln stehen; dann hatte sich das Gleichgewicht zwischen den beiden isomeren Formen einge-

stellt, das optische Drehvermögen der Lösung änderte sich nicht mehr. Durch Einleiten von Kohlendioxyd neutralisierte man die Kalilauge, dampfte im Vakuum auf halbes Volumen ein, schüttelte nach dem Verdünnen mit 50 cm³ Wasser das Alkaloid in mehreren Malen mit insgesamt 150 cm³ Methylenchlorid aus und verjagte nach dem Trocknen mit geglühtem Natriumsulfat das Lösungsmittel vollständig. Der Rückstand (2,9 g) zeigte ein spez. Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = +133^\circ$ (in Chloroform), was anzeigt, dass etwa die Hälfte des Ergocornins isomerisiert worden war. Nach dem Auflösen des Isomerengemisches in 4,5 cm³ Essigester und Verdünnen mit dem gleichen Volumen Äther krystallisierten 1,5 g Substanz mit $[\alpha]_D^{20} = +378^\circ$ (in Chloroform) aus. Das Ergocorninin war also darin stark angereichert und konnte durch 4-maliges Umkrystallisieren aus Essigester-Äther rein erhalten werden (0,9 g); Smp. 228⁰ (unter Zersetzung).

Ergocorninin ist in Wasser praktisch unlöslich, sehr leicht löslich dagegen in Aceton und in Chloroform. 1 Teil des Alkaloids löst sich in 30 Teilen kochendem Benzol, in 30 Teilen kochendem Essigester, in 25 Teilen kochendem Methanol und in 15 Teilen kochendem Äthanol. Aus allen diesen Lösungen krystallisiert das Ergocorninin beim Erkalten, in besonders charakteristischer Form aus Äthylalkohol, aus dem es sich in massiven, zugespitzten Prismen (s. Tafel II) abscheidet. Diese Krystallisation erleidet beim Trocknen im Hochvakuum bei 100⁰ keinen Gewichtsverlust.

3,182; 3,130 mg Subst. gaben 7,777; 7,615 mg CO₂ und 1,997; 1,943 mg H₂O
 3,048; 3,275 mg Subst. gaben 0,333; 0,354 cm³ N₂ (20°, 749 mm; 21°, 748 mm)

| | | | |
|---|---------------------|--------------|-----------------|
| C ₃₁ H ₃₉ O ₅ N ₅ | Ber. C 66,27 | H 7,00 | N 12,47% |
| | Gef. „ 66,66; 66,35 | „ 7,02; 6,95 | „ 12,54; 12,35% |

$[\alpha]_D^{20} = +409^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +512^\circ$ (c = 1,0 in Chloroform)

$[\alpha]_D^{20} = +500^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +624^\circ$ (c = 1,0 in Pyridin)

$[\alpha]_D^{20} = +414^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +517^\circ$ (c = 1,0 in Aceton)

Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium
 „Sandoz“, Basel.