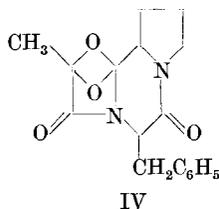
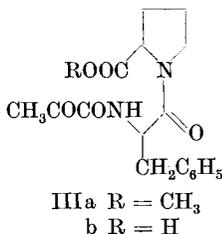
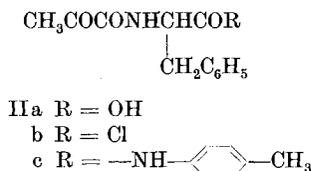
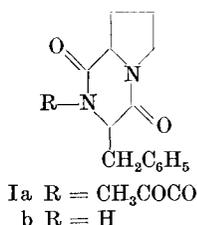


93. N-Pyruvoyl-DL-phenylalanyl-DL-prolin-lactam. Über das thermische Abbauprodukt von Ergotamin

von C. A. Grob und W. Meier.

(13. III. 56.)

N-Pyruvoyl-phenylalanyl-prolin-lactam (Ia) ist im Zusammenhang mit der *Barger-Stoll*-Formulierung¹⁾²⁾ des Ergotamins (Va) von Interesse, besonders aber im Hinblick auf das thermische Abbauprodukt dieses Alkaloids. Letzteres enthält noch sämtliche Kohlenstoffatome des Peptidteiles von Ergotamin und wurde von *Stoll* und Mitarb. als viergliedriges Spiroacetal gemäss IV formuliert. Wir beschreiben im folgenden Herstellung und Reaktionen der rac. Verbindung Ia und gehen dann auf die Beziehung zum erwähnten thermischen Abbauprodukt ein³⁾.



Nachdem sich gezeigt hatte, dass die direkte Acylierung von Phenylalanyl-prolin-lactam (Ib) mit Derivaten aliphatischer Säuren nicht in einfacher Weise durchführbar ist, wurde der stufenweise Aufbau von Ia versucht. Zu diesem Zwecke wurde N-Pyruvoyl-DL-phenylalanin (IIa)⁴⁾ mit Phosphorpentachlorid in das nicht isolierte

¹⁾ G. Barger, Handbuch der exper. Pharmakol., Ergänz. Werk, Bd. 6, S. 84, 221 (1938).

²⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, Helv. **34**, 1544 (1951).

³⁾ Diese im Jahre 1952 durchgeführten Versuche wurden vorzeitig abgebrochen und sind deshalb unvollständig.

⁴⁾ M. Bergmann & K. Grafe, Z. physiol. Chem. **187**, 196 (1930).

Säurechlorid (IIb)⁵⁾ übergeführt und dieses mit DL-Prolin-methylester zum N-Pyruvoyl-DL-phenylalanyl-DL-prolin-methylester (IIa) umgesetzt. Diese Kupplung wurde, der bekannten Veränderlichkeit von N-Pyruvoylpeptiden bei pH-Werten über 10⁴⁾⁶⁾⁷⁾ Rechnung tragend, in Hydrogencarbonat-alkalischer Lösung ausgeführt und zuerst im Falle der Herstellung des N-Pyruvoyl-DL-phenylalanyl-p-toluidids (IIc) studiert. Sowohl IIc als auch IIIa sind kristallisiert und liefern leicht Oxime.

N-Pyruvoyl-DL-phenylalanyl-DL-prolin-methylester (IIIa) konnte durch Erhitzen mit oder ohne Lösungsmittel nicht zum N-Pyruvoyldioxopiperazin Ia ringgeschlossen werden. Der Ester wurde deshalb mit verd. Salzsäure zur entsprechenden Säure IIIb hydrolysiert. Die alkalische Verseifung von IIIa führte, wie erwartet, zu unübersehbaren Veränderungen. Die Säure IIIb gibt ebenfalls ein Oxim. Mit verd. NaOH wird sie in guter Ausbeute in eine isomere Säure umgewandelt, deren Untersuchung noch nicht abgeschlossen ist.

Die Säure IIIb stellt die rac. Form des bereits von *Stoll & Hofmann*⁸⁾ durch milde alkalische Hydrolyse aus Dihydro-Ergotamin erhaltenen amorphen Pyruvoyl-L-phenylalanyl-L-prolins dar. Die von diesen Autoren erzielte geringe Ausbeute an IIIb dürfte zum Teil auf die Veränderlichkeit der Verbindung in alkalischem Medium zurückzuführen sein.

In heissem Acetanhydrid in Gegenwart von Natriumacetat ging die Säure IIIb glatt in das rac. N-Pyruvoyl-phenylalanyl-prolin-lactam (Ia) über⁹⁾. Das Pyruvoylderivat Ia kristallisiert unter Einschluss von Wasser. Die durch Sublimation im Hochvakuum erhältliche wasserfreie Verbindung besitzt wie das thermische Abbauprodukt von Ergotamin²⁾ die Zusammensetzung C₁₇H₁₈O₄N₂. Wie dieses wird sie durch milde Einwirkung von Alkali in Brenztraubensäure und Phenylalanyl-prolin-lactam (Ib) gespalten. Hydrolyse bzw. Methanolyse tritt bereits nach längerem Stehen in Wasser bzw. Methanol ein. Im Gegensatz zum thermischen Abbauprodukt, dessen Spaltung zu einer optisch aktiven Form von Ib, nämlich L-Phenylalanyl-D-prolin-lactam führt, liefert das synthetische Pyruvoylderivat naturgemäss racemisches Ib. Die Synthese dieser früher von *Stoll & Hofmann*⁸⁾ isolierten Verbindung ist im experimentellen Teil beschrieben.

⁵⁾ Es ist nicht ausgeschlossen, dass das Säurechlorid IIb infolge der hohen Reaktivität des Amid-Wasserstoffs teilweise oder ganz in das entsprechende Azlacton übergeht.

⁶⁾ *M. Errera & J. P. Greenstein*, Arch. Biochemistry **14**, 477 (1947); *ibid.* **15**, 445 (1947).

⁷⁾ *J. V. Scudi*, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1403 (1937).

⁸⁾ *A. Stoll & A. Hofmann*, Helv. **33**, 1705 (1950).

⁹⁾ *M. Bergmann & J. Tietzmann*, J. biol. Chemistry **155**, 535 (1944), haben einen ähnlichen Ringschluss beschrieben.

Die Vermutung, dass das thermische Abbauprodukt aus Ergotamin nicht IV, sondern eine optisch aktive Form von Ia, nämlich N-Pyruvoyl-L-phenylalanyl-D-prolin-lactam darstellt, konnte durch einen Vergleich der IR.-Absorptionsspektren bestätigt werden¹⁰⁾. Fig. 1 zeigt den praktisch gleichen Kurvenverlauf der Spektren der synthetischen rac. Verbindung Ia (obere Kurve) und des thermischen Abbauproduktes (untere Kurve), in welchen drei Carbonylbanden bei 5,79, 5,86 und 5,97 μ und die Methyl-Bande bei 7,2 μ besonders hervortreten. Die Untersuchung der IR.-Absorption von Brenztraubensäure-diäthylamid hat ergeben, dass die wahre integrale Absorption der Ketogruppe im Pyruvoylrest dieser Verbindung bei 5,83 μ nur ungefähr ein Viertel der gesamten Carbonylabsorption beträgt. Ihr Anteil kann also bei Anwesenheit dreier Amidfunktionen wie in Ia kaum mehr erkannt werden.

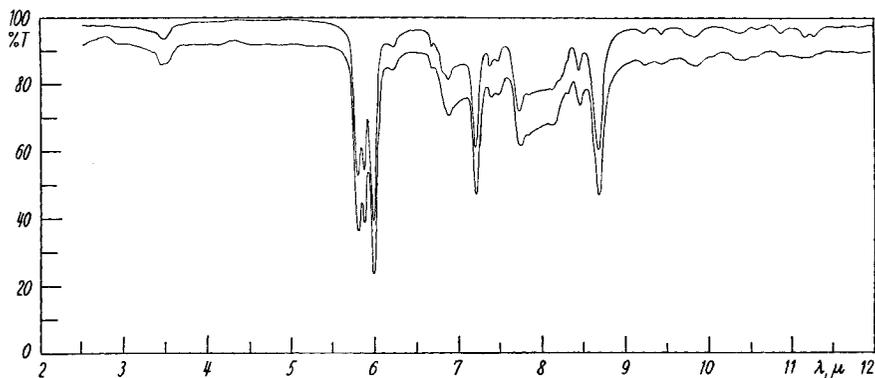


Fig. 1.

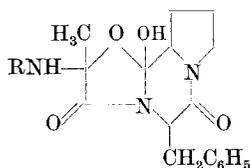
IR.-Spektren in Methylenchlorid, Schichtdicke 0,206 mm, auf einem *Perkin-Elmer*-Spektrographen aufgenommen. Obere Kurve: N-Pyruvoyl-DL-phenylalanyl-DL-prolin-lactam (Ia) ($c = 1,94 \cdot 10^{-2}$). Untere Kurve: Thermisches Abbauprodukt $C_{17}H_{18}O_4N_2$ von Ergotamin ($c = 2,37 \cdot 10^{-2}$), Kurve um 5% nach unten verschoben.

Bei der Ableitung der Spiroacetalstruktur IV haben sich *Stoll* und Mitarb.²⁾ unter anderem auf den gesättigten Charakter des thermischen Abbauproduktes gestützt. Es ist deshalb erwähnenswert, dass die synthetische Pyruvoylverbindung VII über Platin in Eisessig nur sehr langsam Wasserstoff aufnimmt.

Auf Grund der *Barger-Stoll*-Formulierung Va des Ergotamins kann nun die Bildung von Ia bzw. VII als Folge zweier konventioneller Eliminierungen über die α -Hydroxy- α -amino-Verbindung VI beschrieben werden. Das Gesagte dürfte auch für die thermischen Abbauprodukte der übrigen Ergotalkaloide²⁾ gelten, wobei je nach Fall der Pyruvoyl- und/oder Phenylalaninrest in VII durch den Di-

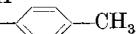
¹⁰⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. A. *Stoll*, Basel, auch an dieser Stelle bestens für die freundliche Überlassung einer Probe dieser Verbindung.

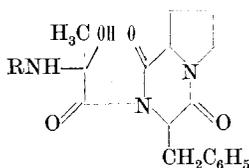
methylpyruvoylrest und die entsprechende variable Aminosäure zu ersetzen wären.



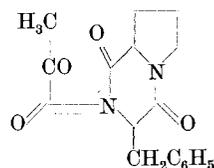
Va R = Lysergsäurerest

b R = H

c R = 



VI



VII

Diese Formulierung legt die Möglichkeit einer umgekehrten Reaktionsfolge nahe, nämlich die Synthese von Verbindungen der Struktur V über VI durch Addition von Amid an die Pyruvoylverbindung VII. In der Literatur sind nun einige Hinweise für die Bildung von α -Hydroxy- α -amino-derivaten aus freier Brenztraubensäure und einfachen Amid an vorhanden¹¹). Das Pyruvoyl-lactam VII addiert jedoch unter den verschiedensten Bedingungen weder Acetamid noch 1-Cyclohexencarbonsäureamid, was übrigens auch für den Pyruvoyldipeptidester IIIa zutrifft. Es scheint somit, dass nur die freie α -Ketosäure zur Bildung stabiler α -Hydroxy- α -amino-derivate befähigt ist, denn auch beim Brenztraubensäure-methylester soll die Addition von Acetamid ausbleiben¹²).

In Anbetracht der grösseren Additionsfähigkeit von Aminen wurde das Pyruvoyl-lactam VII mit Ammoniak bzw. p-Toluidin behandelt, in der Hoffnung, zu Verbindungen vom Typus Vb und c zu gelangen. In beiden Fällen erfolgte aber zur Hauptsache Spaltung zu Phenylalanyl-prolin-lactam (Ib). Somit tritt wie bei der oben erwähnten Hydrolyse die Addition eines Nucleophils am Ketocarbonyl zugunsten der zur Spaltung führenden Anlagerung am Amidcarbonyl zurück. Wir möchten schliesslich bemerken, dass diese Versuche weder eindeutig für noch gegen die Richtigkeit der Formulierung Va oder einer alternativen Form sprechen.

Wir danken Herrn Dr. P. Zoller für die Aufnahme und Auswertung der IR.-Spektren.

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze $\pm 1^\circ$.

DL-Phenylalanyl-DL-prolin-lactam (Ib). Diese Verbindung wurde unter Benutzung bekannter Vorschriften²) hergestellt¹³). Eine auf 0° gekühlte Lösung von 17,0 g Carbobenzoxy-DL-phenylalanin¹⁴) in 180 ml abs. Chloroform wurde portionenweise mit

¹¹) D. Shemin & R. M. Herbst, J. Amer. chem. Soc. **60**, 1954 (1938); R. M. Herbst, ibid. **61**, 483 (1939); W. Shive & G. W. Shive, ibid. **68**, 117 (1946).

¹²) R. Adams, J. L. Johnson & B. Englund, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5080 (1950).

¹³) Dieser Versuch wurde von Herrn Dr. H. von Sprecher, Gümliigen, ausgeführt.

¹⁴) M. Bergmann & L. Zervas, Ber. deutsch. chem. Ges. **65**, 1192 (1932).

14,0 g Phosphorpentachlorid versetzt und 35 Min. zwischen -5 und 0° unter gelegentlichem Umschwenken stehengelassen. Die Chloroformlösung wurde dann zweimal rasch mit je 120 ml Eiswasser ausgeschüttelt und sofort zu einem gut gerührten und gekühlten Gemisch von 200 ml ges. KHCO_3 -Lösung und einer Lösung von 8,5 g DL-Prolin-methylester in 50 ml abs. Chloroform zugegeben. Nach weiterem Rühren während 2 Std. bei 0° wurde die Chloroformschicht abgetrennt, nacheinander mit verd. Sodalösung, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende, im Hochvakuum getrocknete zähe Öl (23,3 g), welches zur Hauptsache Carbobenzoxy-DL-Phenylalanyl-DL-prolin-methylester darstellte, konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden und wurde direkt weiterverarbeitet.

Das Öl wurde in 130 ml Methanol gelöst, mit 10 ml Wasser, 8 ml Eisessig und 6,5 g 5-proz. Palladium auf BaSO_4 versetzt und zur Reduktion ein Wasserstoffstrom durchgeleitet. Die anfänglich träge CO_2 -Abspaltung kam durch kurzes Erwärmen in Gang und war nach 14 Std. praktisch beendet. Die filtrierte Lösung wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht und im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Essigester gelöst und mit KHCO_3 -Lösung extrahiert. Die gewaschene und getrocknete Esterlösung wurde eingengt und mit etwas Äther versetzt, worauf nach längerem Stehen 8,5 g des rohen Lactams Ib ausfielen. Nach Umlösen aus Essigester wurden sechseckige, durchsichtige Platten vom Smp. 148 — 150° (Lit.⁸) 149° erhalten. Der Smp. blieb bei weiterer Kristallisation unverändert.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$	Ber. C 68,81	H 6,61	N 11,48%
	Gef. ,, 68,85	,, 6,53	,, 11,54%

N-Pyruvoyl-DL-phenylalanin. Die Vorschrift von *Bergmann & Grafe*⁴) wurde wie folgt variiert: 77,0 g α, α -Diacetamino-propionyl-DL-phenylalanin wurden mit 520 ml 1-n. Salzsäure innert 30 Min. auf 110° erhitzt und die Lösung 70 Min. bei einer Ölbadtemperatur von 110 — 115° unter Rückfluss in leichtem Sieden gehalten. Das beim Abkühlen ausgeschiedene Öl wurde viermal mit je 100 ml Äther extrahiert, die vereinigten Ätherauszüge mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, etwas eingengt und über Nacht stehengelassen. Ca. 1 g ausgeschiedenes Ausgangsmaterial wurde abfiltriert, das ätherische Filtrat eingedampft und der ölige Rückstand (34 g) bei 11 mm zwischen 80 — 90° getrocknet. Die obige extrahierte Reaktionslösung wurde im Vakuum auf dem Dampfbad auf ca. 300 ml eingengt, mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt und 60 Min. in einem Ölbad auf 115 — 120° erhitzt. Nochmalige Extraktion mit Äther lieferte nach dem Trocknen noch 11 g öligen Rückstand, der mit obigen vereinigt in Äther aufgenommen wurde. Beim Versetzen mit Petroläther trat Kristallisation ein. Nach Stehen bei 0° wurden die Kristalle abgenutzt und das Filtrat eingengt, worauf wieder Kristallisation eintrat. Insgesamt wurden 33,5 g (62%) farblose Kristalle erhalten, Smp. 90 — 92° . Nochmaliges Umlösen aus heissem Benzol erhöhte den Smp. auf $93,5$ — 94° (Lit.⁴) Smp. 94° . N-Pyruvoyl-DL-phenylalanin verändert sich beim Lösen in 1-n. NaOH. Die durch Ansäuern erhaltliche gummiartige Masse löst sich nicht mehr in Äther.

N-Pyruvoyl-DL-phenylalanyl-p-toluidid (IIc). Eine Lösung von 2,0 g N-Pyruvoyl-DL-phenylalanin (IIa) in 50 ml abs. Chloroform wurde unter Kühlung auf ca. -10° auf einmal mit 2,0 g PCl_5 versetzt, wobei nach einstündigem Stehen unter gelegentlichem Umschütteln eine klare Lösung eintrat. Die CHCl_3 -Lösung wurde rasch mit Eiswasser ausgeschüttelt und sofort unter Eiskühlung zu einem heftig gerührten Gemisch von 10 g Kaliumhydrogencarbonat in 30 ml Wasser und von 3,5 g p-Toluidin in 30 ml Chloroform zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 30 Min. bei 0° gerührt, die Chloroformlösung abgetrennt, mit verd. Salzsäure und dann mit Wasser neutral gewaschen. Die über Na_2SO_4 getrocknete Lösung wurde eingedampft und der Rückstand mit Benzol digeriert. Man gewann so total 1,3 g (47%) rohes IIc in Form farbloser Nadelchen, Smp. 188 — 190° . Kristallisation aus Isopropanol lieferte reines IIc, Smp. 192 — 193° .

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$	Ber. C 70,35	H 6,22	N 8,64%
	Gef. ,, 70,30	,, 6,25	,, 8,81%

Oxim: durch 14stündiges Stehenlassen einer äthanolischen Lösung von IIc mit Hydroxylaminacetat bei Raumtemperatur gewonnen; nach Umlösen aus Essigester Smp. 195—196°.

$C_{19}H_{21}O_3N_3$ Ber. C 67,24 H 6,24% Gef. C 67,00 H 6,32%

N-Pyruvoyl-DL-phenylalanyl-DL-prolin-methylester (IIIa). Zu einer auf -10° gekühlten Lösung von 14,0 g N-Pyruvoyl-DL-phenylalanin in 300 ml abs. Chloroform wurden unter Schütteln innert 15 Min. 14,0 g PCl_5 in Portionen zugegeben. Nach weiteren 15 Min. bei 0° wurde rasch mit 400 ml Eiswasser durchgeschüttelt und die Chloroformlösung sofort zu einem gut gerührten und auf 0° gekühlten Gemisch von 75 g $KHCO_3$, 11,0 g Prolin-methylester-hydrochlorid, 300 ml Wasser und 40 ml Chloroform gegeben. Nach weiterem Rühren während 2 Std. bei 0° und 1 Std. bei Raumtemperatur wurde die Chloroformschicht abgetrennt, mit verd. Salzsäure und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem öligen Rückstand kristallisierten nach Behandlung mit Äther 8,3 g (40,4%) IIIa in Nadelchen, Smp. 159—160°. Aus Methanol farblose Tafelchen, Smp. 162—163°. $\lambda_{max}^{EtOH} = 347 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,25$; Schulter bei 245 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon = 3,2$.

$C_{18}H_{22}O_5N_2$ Ber. C 62,41 H 6,40 N 8,09% Gef. C 62,30 H 6,41 N 8,19%

Die beträchtlichen öligen Rückstände der Mutterlauge konnten nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Oxim: durch 12stündiges Stehenlassen von IIIa mit Hydroxylaminacetat in wässrigem Methanol bei Raumtemperatur erhalten; nach Kristallisation aus Essigester-Petroläther Smp. 115—116°.

$C_{18}H_{23}O_5N_3$ Ber. C 59,96 H 6,48 N 11,41% Gef. C 59,82 H 6,42 N 11,62%

N-Pyruvoyl-DL-phenylalanyl-DL-prolin (IIIb). 7,6 g N-Pyruvoyl-dipeptidester IIIa in 40 ml Dioxan und 150 ml 1-n. Salzsäure wurden 1 Std. in einem Bad von 120° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Salzsäure durch vorsichtigen Zusatz von 10 g $KHCO_3$ abgestumpft und der ausfallende Kristallbrei, bestehend aus Säure und unverseiftem Ester, abgenutscht. Das Filtrat wurde im Vakuum bei ca. 40° auf 60 ml eingengt, zusammen mit dem obigen Niederschlag bis zur alkalischen Reaktion mit $KHCO_3$ versetzt und zweimal mit je 30 ml Chloroform extrahiert.

Die Chloroformlösungen wurden nochmals mit 20 ml 0,5-n. $KHCO_3$ -Lösung und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte nach Kristallisation aus Isopropanol 0,91 g (12%) Ausgangsmaterial, Smp. 161—162°.

Die vereinigten $KHCO_3$ -Lösungen wurden mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösungen hinterliessen nach dem Eindampfen 4,8 g kristallinen Rückstand, der mit 5 ml Äther angerieben wurde. Dabei schieden sich 3,8 g (52%) farblose Kristalle von IIIb, Smp. 198—201° ab. Weitere Kristallisation aus Isopropanol lieferte farblose Blättchen, Smp. 204—205°. $\lambda_{max}^{EtOH} = 347 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,24$; Schulter bei 245 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon = 3,2$.

$C_{17}H_{20}O_5N_2$ Ber. C 61,43 H 6,07 N 8,43% Gef. C 61,58 H 6,13 N 8,44%

Isomere Säure $C_{17}H_{20}O_5N_2$. 200 mg IIIb wurden in 2 ml 1-n. NaOH gelöst und nach 20minütigem Stehen bei 20° mit verd. Salzsäure angesäuert. Die ausgeschiedene gummiartige Masse wurde in Essigester aufgenommen und die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand wurde in wenig Essigester gelöst und mit Äther versetzt, wobei 116 mg einer kristallinen Säure, Smp. 177—179°, ausfielen. Aus der Mutterlauge konnten noch 34 mg derselben Säure, total also 150 mg (75%) gewonnen werden. Aus Methanol-Essigester prismatische Kristalle, Smp. 179—180°.

$C_{17}H_{20}O_5N_2$ Ber. C 61,43 H 6,07 N 8,43% Äq.-Gew.¹⁵⁾ 332,35 Mol.-Gew.¹⁶⁾ 332,35
Gef. „ 61,21 „ 6,05 „ 8,24% „ 340,68 „ 298; 312

¹⁵⁾ Durch Titration mit 0,01-n. NaOH bestimmt.

¹⁶⁾ Nach Methode Gysel. Laut einer Privatmitteilung von Herrn Dr. H. Gysel, CIBA AG., Basel, soll die Beschreibung dieser Methode demnächst veröffentlicht werden. Wir sind ihm für die Ausführung der Bestimmung sehr zu Dank verpflichtet.

N-Pyruvoyl-DL-phenylalanyl-DL-prolin-lactam (Ia). 2,0 g N-Pyruvoyl-DL-phenylalanyl-DL-prolin (III b) und 0,6 g wasserfreies Natriumacetat wurden unter Feuchtigkeitsausschluss mit 16 ml Acetanhydrid 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die homogene Lösung wurde dann unter vermindertem Druck möglichst vollständig eingedampft und der ölige Rückstand in Chloroform gelöst. Die Lösung wurde mit eiskalter verd. KHCO_3 -Lösung und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Essigester lieferte insgesamt 1,4 g (70%) des N-Pyruvoyl-dioxopiperazins Ia. Farblose Prismen, Smp. 122—122,5°; nach weiterer Kristallisation aus Essigester Smp. 122—123°. Die als Hydrat vorliegende Verbindung sublimierte rückstandslos bei 100—110°/0,01 mm und schmolz dann bei 157—158°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$	Ber.	C 64,95	H 5,77	N 8,91%
	Gef. ¹⁷⁾	„ 64,72	„ 5,71	„ 8,76%
	Gef. ¹⁸⁾	„ 64,88	„ 5,84	„ 9,10%

Die bei 158° schmelzende wasserfreie Verbindung nimmt an der Luft Wasser auf und geht dabei allmählich wieder in die bei 123° schmelzende Form über. Diese ist löslich in warmem Äthanol, Methanol und kaltem Chloroform, aber unlöslich in Äther.

Spaltung von Ia. a) *Mit Wasser*. 100 mg Ia wurden mit 2,5 ml Wasser 60 Min. unter Rückfluss gekocht und die erkaltete Lösung mit wenig Phenylhydrazin und einem Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Es fiel momentan ein gelber Kristallbrei in Form feiner Fäserchen aus. Diese Kristalle (35 mg) wurden in wenig verd. Sodalösung aufgenommen, über wenig Tierkohle filtriert und die klare Lösung mit verd. HCl angesäuert. Die abgeschiedenen hellgelben Kristalle schmolzen bei 182—185°, nach Wiederholung dieser Reinigung bei 187—188° und ergaben mit authentischem Brenztraubensäurephenylhydrazon keine Depression des Smp.

b) *Mit NaOH*. 116 mg Ia, Smp. 122°, wurden mit 0,8 ml 1-n. NaOH und 7 ml Wasser 5 Min. auf dem Dampfbad erwärmt, wobei die Substanz vollständig in Lösung ging. Titration der überschüssigen Lauge ergab einen Verbrauch von 0,38 ml 1-n. NaOH (ber. für 1 Äquiv. 0,37 ml). Die neutralisierte wässrige Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mehrmals mit heissem Essigester extrahiert. Durch Eindampfen und Kristallisation des Rückstandes aus Methanol-Äther wurden 45 mg (45%) DL-Phenylalanyl-DL-prolin-lactam (Ib) in Form sechseckiger Blättchen, Smp. 148—149°, gewonnen, welche mit der authentischen Verbindung, Smp. 148—150°, keine Smp.-Depression ergaben. Die Wiederholung des Versuches lieferte das Lactam Ib in 52% Ausbeute.

c) *Mit Methanol*. Eine Lösung von 100 mg Ia, Smp. 158°, in 1 ml abs. Methanol wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht und die nach Methylpyruvat riechende Lösung im Vakuum eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Methanol-Äther lieferte 50 mg Lactam Ib in sechseckigen Blättchen, Smp. 148—149°; Misch-Smp. mit authentischer Probe ohne Depression.

d) *Mit Ammoniak*. Durch eine Lösung von 100 mg Ia in 3 ml CH_2Cl_2 wurde trockenes Ammoniak geleitet, wobei sich die Lösung nach wenigen Sekunden trübte und sich beim Kratzen ein klebriger, süßlich riechender kristalliner Niederschlag von Brenztraubensäureamid absetzte. Dieser schmolz bei 120—121°¹³⁾ unter beginnender Sublimation bei ca. 100°. Der nach Abdampfen des Methylenchlorids zurückbleibende Rückstand kristallisierte nach Anreiben mit Essigester vollständig zu sechseckigen Platten, Smp. 147—148,5°, welche mit Ib identisch waren.

e) *Mit p-Toluidin*. 100 mg Ia wurden mit 100 mg p-Toluidin 30 Sek. auf 50—60° erwärmt, wobei unter Gelbfärbung eine klare Lösung eintrat. Nach dem Abkühlen wurde

¹⁷⁾ Diese Analyse wurde unmittelbar im Anschluss an die Sublimation durchgeführt.

¹⁸⁾ Nach dem Trocknen im Schweinchen über Phosphorpentoxyd während 9 Std. bei 35° und 0,02 mm.

¹⁹⁾ Nach L. Claisen & J. Shadwell, Ber. deutsch. chem. Ges. **11**, 1563 (1878), schmilzt Brenztraubensäureamid unter Sublimation bei 125°.

mit Äther versetzt, wobei 68 mg (87%) Lactam vom Smp. 146,5–147,5° auskristallisierten.

Kondensationsversuche von N-Pyruvoyl-DL-phenylalanyl-DL-prolin-lactam (Ia) mit Säureamiden. Diese wurden mit 1-Cyclohexen-carbonsäureamid bzw. Acetamid in Essigester oder Chloroform sowie ohne Lösungsmittel unter Variierung der Reaktionszeit und Temperatur, ferner mit und ohne katalytische Mengen Trichloressigsäure durchgeführt. In den meisten Fällen konnten 80–90% der Ausgangsmaterialien neben wenig amorphen Produkten zurückgewonnen werden.

Die Analysen wurden teils von Herrn *E. Thommen*, Basel, teils von Herrn *A. Peisker*, Mikroanalytisches Laboratorium, Brugg, ausgeführt.

SUMMARY.

The thermal cleavage product $C_{17}H_{18}O_4N_2$ of ergotamine is shown to be an optically active form of N-pyruvoyl-phenylalanine-proline lactam (Ia), the inactive form of which has been synthesized. So far attempts to synthesize compounds related to ergotamine of type V by addition of amides to Ia have been unsuccessful.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel;
Wissenschaftliche Abteilung der
HACO-Gesellschaft AG., Gümligen-Bern.

94. Elektrochromatographische Trennung von Alkali- und Erdalkalisalzen

von *H. Seiler*, *K. Artz* und *H. Erlenmeyer*.

(13. III. 56.)

In früheren Mitteilungen¹⁾²⁾ berichteten wir über eine Methode die es erlaubt, Ionen der Alkali- und Erdalkaligruppe papierchromatographisch zu trennen und nachzuweisen. Als Nachweisreagens wurde Violursäure verwendet, die mit diesen Kationen, sofern sie als Salze schwächerer Säuren vorliegen, charakteristisch gefärbte Salze bildet. Lagen die zu analysierenden Ionen als Salze starker Säuren vor, so mussten sie mit Hilfe eines Anionenaustauschers in seiner Acetatform in die Acetate übergeführt werden.

Dieser umständliche und zeitraubende Austausch lässt sich, wie wir fanden, durch Verwendung einer elektrochromatographischen Arbeitsweise³⁾ umgehen, über die im folgenden berichtet werden soll. Die Methode gestattet zudem in vielen Fällen den Nachweis der im Salzgemisch vorhandenen Kationen und Anionen in einem Arbeitsgang.

¹⁾ *H. Seiler, E. Sorkin & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **35**, 120 (1952).

²⁾ *H. Erlenmeyer, H. v. Hahn & E. Sorkin*, *Helv.* **34**, 1419 (1951).

³⁾ *H. H. Strain & J. C. Sullivan*, *Analyt. Chemistry* **23**, 816 (1951); *G. Haugaard & T. D. Kroner*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 2135 (1948).