

The very similar physico-chemical properties, especially the similarity of the optical rotation values of the intermediates, the alkaloids and their derivatives, confirm the spacial structural conformity of the three alkaloids of the ergotamine group.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ AG., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 60. Mitteilung: H. KOBEL, E. SCHREIER & J. RUTSCHMANN, *Helv.* **47**, 1052 (1964).
 [2] A. STOLL, A. HOFMANN & TH. PETRZILKA, *Helv.* **34**, 1544 (1951).
 [3] A. STOLL, A. HOFMANN & B. BECKER, *Helv.* **26**, 1602 (1943).
 [4] A. HOFMANN, A. J. FREY & H. OTT, *Experientia* **17**, 206 (1961).
 [5] A. HOFMANN, H. OTT, R. GRIOT, P. A. STADLER & A. J. FREY, *Helv.* **46**, 2306 (1963).
 [6] S. SMITH & G. M. TIMMIS, *Nature* **137**, 111, 1075 (1936); *J. chem. Soc.* **1937**, 396.
 [7] E. FISCHER & G. REIF, *Liebigs Ann. Chem.* **363**, 118 (1908).
 [8] P. A. STADLER, A. J. FREY & A. HOFMANN, *Helv.* **46**, 2300 (1963).
 [9] K. STICH & H. G. LEEHMANN, *Helv.* **46**, 1151 (1963).
 [10] H. OTT, A. J. FREY & A. HOFMANN, *Tetrahedron* **19**, 1675 (1963).
 [11] A. BUTENANDT, P. KARLSON & W. ZILLIG, *Z. physiol. Chem.* **288**, 279 (1951).

212. Isolierung und Synthese des Ergostins, eines neuen Mutterkorn-Alkaloids

62. Mitteilung über Mutterkornalkaloide [1]¹⁾

von **W. Schlientz, R. Brunner, P. A. Stadler, A. J. Frey²⁾, H. Ott²⁾** und **A. Hofmann**
(29. VIII 64)

Die erstaunliche Tatsache, dass nach vielen Dezennien Mutterkornforschung in zahlreichen Laboratorien in aller Welt heute immer noch neue Alkaloide aufgefunden werden, erklärt sich aus den zum Teil nur sehr geringen chemischen und physikalischen Unterschieden zwischen einzelnen Mutterkornalkaloiden, so dass Nebenalkaloide, die in Mischkristallisaten nur in Spuren vorhanden sind, erst jetzt mit den in den letzten Jahren verfeinerten Nachweis- und Trennungsmethoden festgestellt und isoliert werden können.

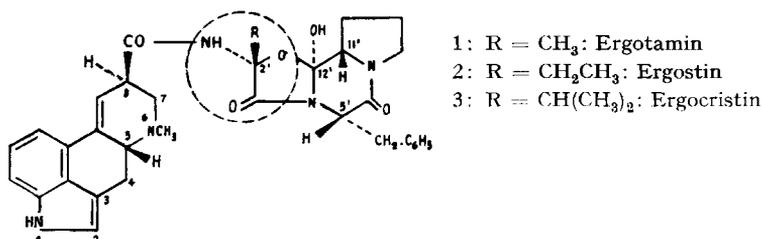
So haben wir erst kürzlich in Zuchtmutterkorn neben dem bereits vor 45 Jahren von STOLL [2] entdeckten und seither laufend in grossem Maßstab für vielseitige therapeutische Verwendung hergestellten Ergotamin ein in sehr geringer Menge vorhandenes Begleitalkaloid aufgefunden. Das neue Alkaloid ist physikalisch und chemisch dem Ergotamin (Formel 1) sehr nahe verwandt. Seine Bruttoformel enthält nur 1 Kohlenstoff- und 2 Wasserstoffatome mehr als diejenige des Ergotamins.

Die Ergebnisse von Abbaueversuchen mit dem vorerst nur in kleiner Menge zur Verfügung stehenden neuen Alkaloid liessen vermuten, dass es sich um ein im α -Hydroxy- α -aminosäure-Teil des Molekels homologes Ergotamin handeln könnte. Diese Hypo-

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1933.

²⁾ Jetzige Adresse: Research Laboratories, SANDOZ PHARMACEUTICALS, Hanover, N. J., USA.

these liess sich durch den Vergleich mit der entsprechenden synthetischen Verbindung 2 überprüfen, die wir kurz vorher nach dem für die Synthese des Ergotamins [3] [4] entwickelten Verfahren hergestellt hatten. Das neue Begleitalkaloid des Ergotamins erwies sich tatsächlich identisch mit der synthetischen Base 2, in welcher der α -Hydroxy-L-alanin-Rest des Ergotamins durch den α -Hydroxy-L- α -aminobuttersäure-Rest ersetzt ist.



In der Verbindung 2 liegt also der erste Vertreter einer dritten Untergruppe der Mutterkornalkaloide vom Peptid-Typus vor, die strukturell zwischen den zwei bisher bekannten Untergruppen, zwischen den Alkaloiden der Ergotamin-Gruppe (mit dem α -Hydroxy-L-alanin-Rest als charakteristischem Baustein) und der Ergotoxin-Gruppe (gekennzeichnet durch den α -Hydroxy-L-valin-Rest) steht. Wir schlagen für das neue Alkaloid die Bezeichnung *Ergostin* vor. Es ist dies eine Verkürzung von Ergo(cri)stin, der Bezeichnung des dem Ergotamin in der Ergotoxin-Gruppe entsprechenden Alkaloids (Formel 3), von welchem sich das Ergostin durch den Mindergehalt von CH₂ unterscheidet.

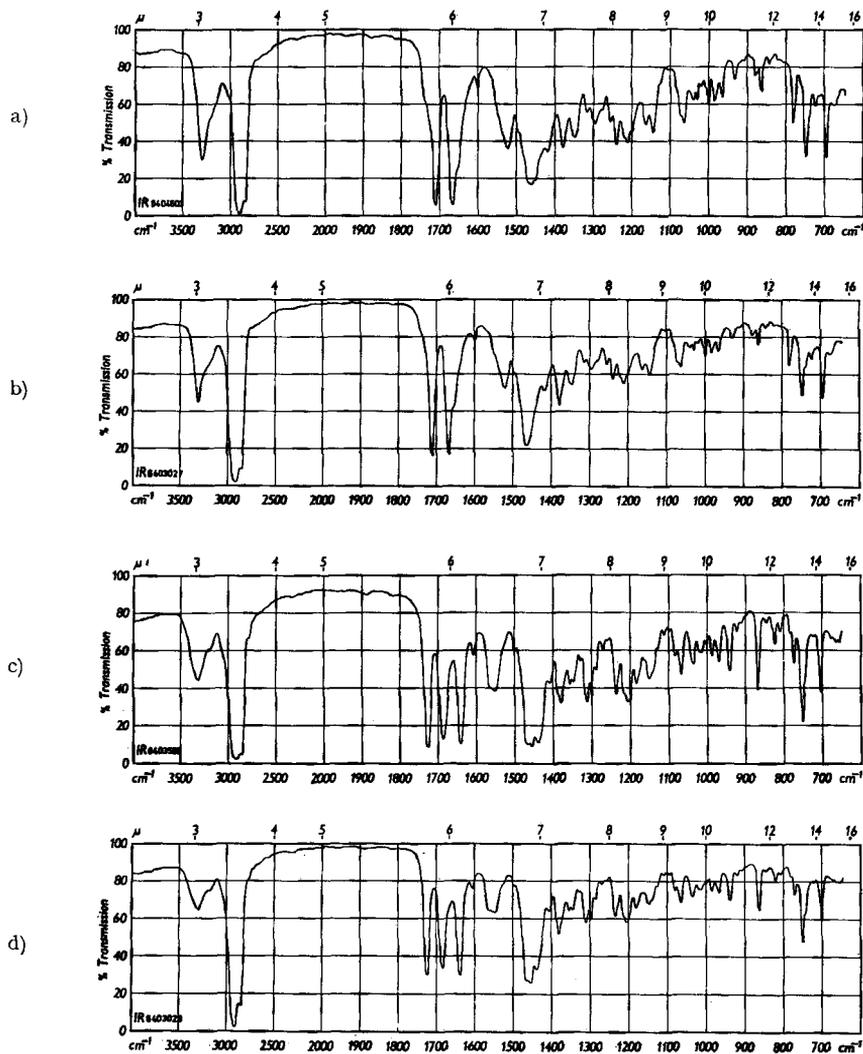
I. Vorkommen, Isolierung und Eigenschaften des Ergostins. – Den ersten Hinweis für das Vorhandensein eines Begleitalkaloids des Ergotamins erhielten wir bei einer speziellen Ausführung der papierchromatographischen Untersuchung von rohen Ergotamin-Kristallisaten, die aus schweizerischem Zuchtmutterkorn gewonnen worden waren.

Bei Verwendung von Papier, das mit Formamid/Benzoesäure imprägniert worden war, und Äther oder Benzol als Fließmittel, wurde ein Fleck beobachtet (sichtbar im UV.-Licht oder nach Besprühen mit VAN URK-Reagens [5]), der etwas schneller als der Hauptfleck des Ergotamins wanderte. Im experimentellen Teil (s. Tabelle III) sind die R_f-Werte des Ergostins und der nächstverwandten Alkaloide sowie ihrer Iso-Formen in verschiedenen Systemen zusammengestellt.

Das neue Alkaloid wurde hierauf papierchromatographisch auch in vielen Handelsdrogen, u. a. in amerikanischen Wilddrogen, festgestellt.

In präparativen Mengen erhielten wir das Ergostin durch chromatographische Auftrennung der Gesamtalkaloide aus schweizerischem Zuchtmutterkorn an Aluminiumoxid-Säulen (BROCKMANN, Aktivität II) mit methanolhaltigem Chloroform als Durchlaufmittel unter den im experimentellen Teil beschriebenen Bedingungen. Das Alkaloid haftet an Aluminiumoxid weniger gut als Ergotamin und etwas stärker als Ergotaminin.

Ergostin, C₃₄H₃₇O₅N₅, kristallisiert besonders gut aus Essigester oder aus Aceton in langgestreckten Prismen, die kein Kristalllösungsmittel enthalten und bei 204–208° unter Zersetzung schmelzen. Das Alkaloid ist in Chloroform, Alkohol oder Aceton



IR.-Spektren (in Nujol)

a) Ergostin nat. b) Ergostin synth. c) Ergostinin nat. d) Ergostinin synth.

leicht löslich, mässig bis schwer in Essigester und Benzol. Der spez. Drehwert von Ergostin $[\alpha]_D^{20} = -169^\circ$ (in Chloroform) liegt zwischen den entsprechenden Werten von Ergotamin und Ergocristin. Bei der KELLER'schen Farbreaktion entsteht vorerst eine blaue Färbung, die nach etwa 15 Sekunden nach Blaugrün umschlägt. Lösungen von Ergostin fluoreszieren im UV.-Licht intensiv blau, gleich wie diejenigen aller anderen Mutterkornalkaloide, die sich von der Lysergsäure ableiten, und zeigen das für den Lysergsäure-Rest charakteristische UV.-Absorptionsspektrum. Das IR.-Spektrum (s. Figur) ist dem des Ergotamins und Ergocristins sehr ähnlich. Ergostin gibt gut kristallisierende Salze, von denen einige im experimentellen Teil beschrieben sind.

Ergostin liess sich unter den für die Hydrierung der bekannten Mutterkornalkaloide angewandten Bedingungen [6] in Dihydro-ergostin, Smp. 224–226° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -59^\circ$ (Pyridin), überführen.

Ergostin liess sich nach den für die Isomerisierung in die Isolysergsäure-Form üblichen Methoden, z. B. durch Kochen in methanolischer Lösung, in das am C-8 des Lysergsäure-Teiles diastereomere Alkaloid umlagern, dem die Isolysergsäure zugrunde liegt und das nach der bei den Mutterkornalkaloiden eingebürgerten Nomenklatur als Ergostinin zu bezeichnen ist.

Ergostinin kristallisiert aus 250 Teilen siedendem Methanol oder Äthanol beim Erkalten in langen, zugespitzten, kristalllösungsmittelfreien Prismen vom Smp. 215–216° (Zers.). In Chloroform ist es leicht, in Benzol sehr schwer löslich. Ergostinin zeigt einen für die Isolysergsäure-Alkaloide charakteristischen hohen positiven Drehwert, $[\alpha]_D^{20} = +357^\circ$ (in Chloroform).

Ergostinin lässt sich auch anhand der KELLER'schen Farbreaktion von Ergostin unterscheiden, indem die zuerst auftretende Blaufärbung erst nach 2–3 Minuten nach Blaugrün umschlägt. Das UV.-Spektrum ist identisch mit dem des Ergostins, IR.-Spektrum s. Figur.

Über eine erste Untersuchung der pharmakologischen Eigenschaften des Ergostins in der Medizinisch-Biologischen Abteilung der SANDOZ AG., Basel, wurde andernorts berichtet [7].

II. Hydrolytische Spaltung des Ergostins. – Bei der energischen alkalischen Hydrolyse des Ergostins unter den seinerzeit für das Ergocristin beschriebenen Bedingungen [8] und entsprechender Aufarbeitung wurden als Spaltstücke *d*-Lysergsäure, eine Aminosäure- und eine α -Ketosäure-Fraktion erhalten. In der Aminosäure-Fraktion liessen sich nach zusätzlicher Behandlung mit konz. HCl Prolin und Phenylalanin papierchromatographisch nachweisen. Die ölige Ketosäure wurde zur Charakterisierung in das kristallisierte Phenylhydrazon übergeführt, das wider Erwarten weder mit dem Brenztraubensäure-phenylhydrazon aus den Alkaloiden der Ergotamin-Gruppe, noch mit Dimethylbrenztraubensäure-phenylhydrazon, das aus den Alkaloiden der Ergotoxin-Gruppe erhalten wird, übereinstimmte. Die Elementaranalyse, die ein CH_2 mehr, bzw. weniger als bei diesen beiden bisher aus Mutterkornalkaloiden erhaltenen Phenylhydrazonen anzeigte, liess vermuten, dass es sich um das Phenylhydrazon der α -Ketobuttersäure handeln könnte, was dann durch den Vergleich mit synthetischem α -Ketobuttersäure-phenylhydrazon bestätigt wurde. Die beiden Präparate stimmten in den Eigenschaften, insbesondere auch im NMR.-Spektrum, überein.

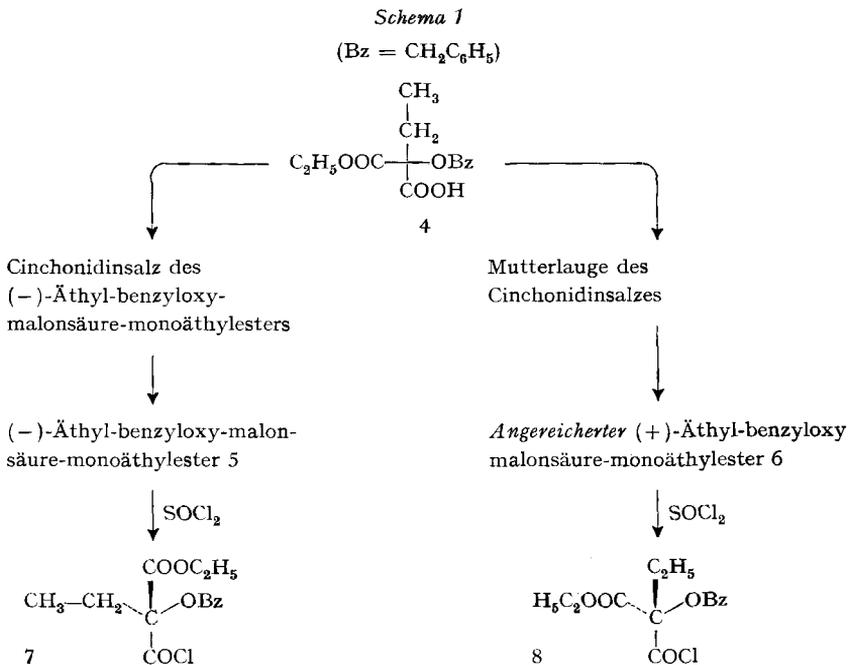
Bei der milden alkalischen Hydrolyse von Ergostin mit nur 1 Äquivalent wässrig-alkoholischem KOH wurden entsprechend den früher bei den bekannten Peptidalkaloiden identifizierten Spaltstücken [9] ein Gemisch von *d*-Lysergsäure- und *d*-Isolysergsäure-amid und ein acyliertes saures Dipeptid erhalten, dessen Analyse mit der Formulierung als α -Ketobutyryl-L-phenylalanyl-L-prolin übereinstimmte.

Auf Grund der angeführten Daten und Abbauprodukte und unter der Annahme eines den Alkaloiden der Ergotamin- und Ergotoxin-Gruppe entsprechenden strukturellen und sterischen Baues durfte für das Ergostin die Formel 2 in Betracht gezogen werden. Der Vergleich und die dabei festgestellte Identität des Ergostins mit der, wie

im nachstehenden Abschnitt beschriebenen, auf synthetischem Wege gewonnenen Verbindung 2 bestätigte diese Hypothese.

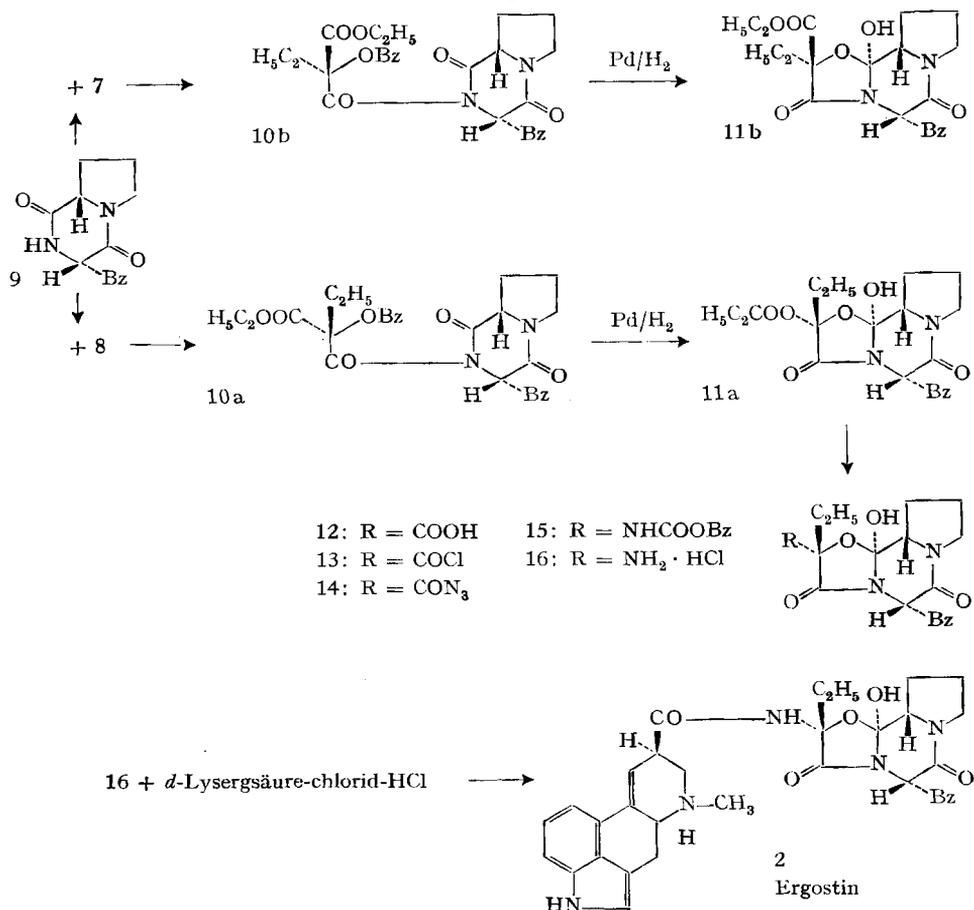
III. Synthese des Ergostins. – Dieses Ergotamin-Homologe wurde nach dem für das Ergotamin entwickelten Syntheseverfahren [3] [4] gemäss Schema 1 und 2 aufgebaut.

a) *Herstellung und Bestimmung der absoluten Konfiguration des Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-Bausteines.* Das bei dieser Synthese für den Aufbau des α -Hydroxy- α -aminobuttersäure-Restes benötigte Malonsäure-Derivat, der *R*-(+)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (6) wurde entsprechend dem *R*-(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester [10], der für die Synthese des Ergotamins diente, hergestellt. Die vorerst als Racemat anfallende Verbindung 4 liess sich über das Cinchonidin-Salz in die beiden Antipoden auftrennen. Das Salz des linksdrehenden Halbesters wurde als schwerer lösliche Komponente durch Kristallisation aus Essigester rein erhalten, während sich der rechtsdrehende Halbester nur in angereicherter Form aus der Mutterlauge gewinnen liess (siehe Schema 1). Die Zuweisung der absoluten Konfiguration: *R* für den (+)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (6), bzw. *S* für den (–)-Halbester (5) und *S*, bzw. *R* für die entsprechenden Säure-chloride³⁾, leitet sich aus dem Vergleich der Drehwerte dieser Äthyl-malonsäure-Derivate mit denen der entsprechenden Methyl-malonsäure-Derivate ab, deren absolute Konfiguration bekannt ist [10] (vgl. Tab. I).



³⁾ Es ist zu beachten, dass bei der CAHN-INGOLD-PRELOG-Nomenklatur der absoluten Konfiguration beim Übergang vom Halbester zum Säurechlorid wegen Umkehr des relativen Gewichtes von zwei Substituenten *innerhalb der gleichen sterischen Reihe* ein Wechsel von *R* zu *S* eintritt.

Schema 2
(Bz = CH₂C₆H₅)



b) *Herstellung des Peptidteils des Ergostins.* (+)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (8), dem nach der obigen Ableitung *S*-Konfiguration zukommt, wurde in angereicherter Form mit *L*-Phenylalanyl-*L*-prolin-lactam [= (3*S*:9*S*)-Phenylalanyl-prolin-lactam] (9) zum acylierten Dioxopiperazin 10a kondensiert. Da *N*-Acyl-dioxopiperazine labil sind, wurde das sterisch nicht einheitliche Rohprodukt ohne vorhergehende Reinigung zum Cyclolcarbonsäure-ester 11a weiterverarbeitet und die Abtrennung des am C-2' epimeren Beiproduktes 11b auf dieser stabilen Stufe durchgeführt.

Die Cyclol-Bildung erfolgte gleich wie bei der Synthese des Ergotamins und Ergosins stereospezifisch. Es entstand jeweils nur die eine der am C-12' epimeren Formen mit α -ständiger Lage der Hydroxylgruppe (11a bzw. 11b). Diese mit dem Ergotamin am C-12' übereinstimmende Konfiguration wurde aus dem Vergleich der Werte des spezifischen Drehvermögens und der pK_{MCS}^* -Werte der einander entsprechenden Cyclolcarbonsäure-ester abgeleitet.

Der weitere aus Formel-Schema 2 ersichtliche Aufbau zum Aminocyclol-hydrochlorid 16 erfolgte unter gleichen oder ähnlichen Reaktionsbedingungen wie sie bei der Synthese des Ergotamins [3] und des Ergosins [1] angewandt wurden.

Tabelle 1. Vergleich der Drehwerte des Äthyl- und des Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylesters und ihrer Derivate

Verbindung	Drehung in	$[\alpha]_D^{20}$
Cinchonidinsalz des S-(--)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylesters	Äthanol, $c = 1$	-66°
S-(--)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (5)	Äthanol, $c = 3$	$-6,9^\circ$
angereicherter R-(+)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (6)	Äthanol, $c = 4$	$+2,3^\circ$
R-(--)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (7)	Benzol, $c = 3$	-31°
angereichertes S-(+)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (8)	Benzol, $c = 2$	$+19^\circ$
Cinchonidinsalz des S-(--)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylesters	Äthanol, $c = 2$	-69°
S-(--)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester	Äthanol, $c = 4$	$-10,3^\circ$
R-(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester	Äthanol, $c = 2$	$+9,5^\circ$
R-(--)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid	Benzol, $c = 5$	-27°
S-(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid	Benzol, $c = 2$	$+28,2^\circ$

c) *Acylierung des Aminocyclols 16 mit Lysergsäure zum Ergostin*. Da das Aminocyclol in freier Form so unbeständig ist, dass es nicht gefasst werden kann, musste der Umsatz mit der Lysergsäure wie beim Ergotamin durch Suspension des Aminocyclol-hydrochlorids 16 zusammen mit einem Überschuss von *d*-Lysergsäure-chlorid-hydrochlorid [11] in Methylenchlorid und Zugabe von Pyridin bei tiefer Temperatur erfolgen. Das auf diese Weise gewonnene Lysergyl-aminocyclol 2 stimmte in allen physikalischen und chemischen Eigenschaften, insbesondere auch im IR.-Spektrum (siehe Figur a und b) mit dem natürlichen Mutterkornalkaloid Ergostin überein. Neben 2 entstand durch spontane Umlagerung des Lysergsäure-Restes im Verlaufe der Umsetzung auch gleichzeitig das entsprechende Isolysergyl-aminocyclol, das sich als identisch mit dem natürlichen Alkaloid Ergostinin erwies (vgl. IR.-Spektrum, Figur c und d).

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind korrigiert. Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer (Modell 21), die NMR.-Spektren auf einem VARIAN-NMR.-Spektrophotometer (Modell A-60) aufgenommen.

1. *Papierchromatographisches Verhalten von Ergostin und Ergostinin*. Es wurde Papier SCHLEICHER & SCHUELL 2043 BM verwendet und nach dem aufsteigenden Verfahren gearbeitet. Die in Tabelle II beschriebenen Systeme ermöglichen eine gute Trennung von Ergostin und Ergostinin von den nah verwandten Alkaloiden Ergotamin, Ergotaminin, Ergocristin und Ergocristinin. Die entsprechenden R_f-Werte sind in Tabelle III zusammengestellt.

2. *Präparative Isolierung von Ergostin*. 1,0 kg Gesamtalkaloide aus schweizerischer Mutterkorndroge, die als Hauptalkaloid Ergotamin enthält, wurde in 8 l abs. Chloroform gelöst, auf eine Säule aus 24 kg Aluminiumoxid (BROCKMANN, Aktivität II), Durchmesser 20 cm, Länge ca. 75 cm, gegeben und das Chromatogramm mit Chloroform, das 0,5% Methanol enthält, entwickelt. Die ersten 24 l des Elutionsmittels enthielten noch keine Alkaloide, sondern lediglich ölige Begleit-substanzen. Nachdem ein alkaloidhaltiger Vorlauf von 10 l aufgefangen worden war, wurde das

Tabelle II. Systeme für Papierchromatographie von Ergostin und Ergostinin und der nächstverwandten Alkaloide

	mobile Phase		stationäre Phase
System I	40% Formamid	} pH 5,2 }	Papier imprägniert mit einer 10-proz. Chloroformlösung von Dimethylphthalat
	60% 0,1M Natriumcitratpuffer nach SÖRENSEN		
System II	20% Formamid	} pH 4,4 }	
	80% 0,1M Natriumcitratpuffer nach SÖRENSEN		
System III	Äther, mit Formamid gesättigt	} Papier imprägniert mit einer methanolischen Lösung von 25% Formamid + 1% Benzoesäure	
System IV	Benzol, mit Formamid gesättigt		

Tabelle III. Rf-Werte von Ergostin und Ergostinin und der nächstverwandten Alkaloide

System	Rf-Werte				System	Rf-Werte			
	I	II	III	IV		I	II	III	IV
Ergotamin	0,65	0,45	0,32	0,26	Ergotaminin	0,35	0,23	0,58	0,55
Ergostin	0,43	0,30	0,51	0,42	Ergostinin	0,13	0,09	0,75	0,82
Ergocristin	0,24	0,17	0,72	0,71	Ergocristinin	0,04	0,03	0,82	0,93

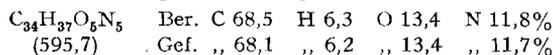
Lösungsmittel abgesaugt und mit dem Vorlauf vereinigt und hierauf die Säule mechanisch in verschiedene Zonen zerlegt. Aus den einzelnen Zonen eluierte man die Alkaloide mit 10% Methanol enthaltendem Chloroform und ermittelte ihre Alkaloid-Zusammensetzung papierchromatographisch.

263 g Alkaloidgemisch aus dem Vorlauf und der untersten Zone, welches die gesamte Menge Ergostin enthält, wurden erneut an einer gleich grossen Säule Aluminiumoxid in Chloroform, das 0,5% Methanol enthält, chromatographiert und in verschiedene Zonen aufgeteilt.

Aus den papierchromatographisch ermittelten Ergostin-Zonen liessen sich 43 g Roh-Ergostin, das mit viel Ergotaminin verunreinigt war, isolieren. Dieses Alkaloidgemisch wurde in 1,5 l Methanol gelöst und 2 Std. bei 0° stehengelassen, wobei die Hauptmenge des schwerlöslichen Ergotaminins auskristallisierte. Es konnten 28 g praktisch reines Ergotaminin abfiltriert werden. Das Filtrat wurde im Vakuum auf etwa 100 ml eingedunstet und mit 4,6 g Di-*p*-toluyl-L-weinsäure [11] in 50 ml Methanol versetzt, wobei sofort die Kristallisation von Ergostin-di-*p*-toluyl-L-tartrat begann. Man liess 2 Std. im Kühlschrank stehen und nutschte dann unter Nachwaschen mit Methanol ab. Ausbeute: 8,9 g Ergostin-di-*p*-toluyl-L-tartrat. Dieses Salz, das ausgezeichnet kristallisiert, schmilzt bei 186° (Zers.). Aus dem Salz wurde die Base durch Aufschlännen in 500 ml 1N Sodälösung und dreimaligem Ausschütteln mit je 500 ml Chloroform freigesetzt. Die praktisch reine Base (6,7 g) kristallisierte beim Aufnehmen in 100 ml heissem Essigester in feinen Nadeln. Nach einmaligem Umkristallisieren aus diesem Lösungsmittel wurden 5,9 g reines Ergostin erhalten.

3. *Eigenschaften von Ergostin.* Ergostin ist in Chloroform, Methanol, Äthanol oder Aceton leicht löslich. Es löst sich in der 100fachen Menge Essigester oder der 200fachen Menge Benzol bei Siedehitze. Aus Essigester kristallisiert das Ergostin in langgestreckten Prismen, die kein Kristalllösungsmittel enthalten. Das kugelige Aggregate bildende Kristallinat aus Benzol weist 1 Mol. Kristalllösungsmittel auf. Smp. 204–208° (Zers.), $pK^* = 5,4$ (in 80-proz. wäss. Methylcellosolve). $[\alpha]_D^{20} = -169^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -203^\circ$ ($c = 1,0$ in Chloroform); $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -39^\circ$ ($c = 1,0$ in Pyridin).

Für die Elementaranalyse wurde das Essigester-Kristallinat in Chloroform gelöst, das Lösungsmittel abgedampft und die amorphe Base 4 Std. im HV bei 120° getrocknet. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 315 m\mu$ ($\log \epsilon = 3,95$); IR.-Spektrum s. Fig. a.



KELLER'sche Farbreaktion: 0,3 mg Substanz werden in 1,0 ml Eisessig, enthaltend 0,05% $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, gelöst und sorgfältig mit 1,0 ml konz. H_2SO_4 unterschichtet. An der Berührungsfläche der beiden Phasen bildet sich ein blauer Ring. Beim Durchschütteln entsteht eine blaue Färbung, die in ungefähr 15 Sek. nach grün umschlägt.

Salze des Ergostins: Das neutrale Tartrat kristallisiert aus Methanol in rhombenförmigen Platten. Smp. 188–191° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$ ($c = 1,5$ in Dimethylformamid).

Das Ergostin-hydrogenmaleinat kristallisiert aus Methanol in dreieckigen Platten mit abgeschnittenen Ecken. Smp. 191–192° (Zers.).

Beide Salze sind in Wasser sehr schwer löslich.

Dihydro-ergostin: Bei der katalytischen Hydrierung von Ergostin unter den üblichen Bedingungen [6] erhalten. Aus Methanol feine, prismenförmige Kristalle, Smp. 224–226° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -59^\circ$ ($c = 1,8$ in Pyridin); -30° ($c = 1,6$ in CHCl_3). Für die Analyse wurde 4 Std. im HV bei 120° getrocknet.

$\text{C}_{94}\text{H}_{99}\text{O}_5\text{N}_5$	Ber. C 68,3	H 6,6	O 13,4	N 11,7%
(597,7)	Gef. „ 67,7	„ 6,8	„ 13,3	„ 11,6%

4. Umlagerung von Ergostin in Ergostinin. 1,0 g Ergostin wurde in 30 ml Methanol in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Nach etwa 15 Min. begann das schwerer lösliche Isomere, das Ergostinin, auszukristallisieren. Man kochte noch 45 Min. weiter und nutschte dann nach dem Stehen über Nacht im Eisschrank ab. Ausbeute: 0,7 g Ergostinin. Durch Einengen der Mutterlauge und erneutes Kochen liess sich eine weitere Menge Ergostinin gewinnen. Ergostinin kristallisiert aus 250 Teilen siedendem Methanol oder Äthanol beim Erkalten in langen, zugespitzten Prismen ohne Kristalllösungsmittel. Smp. 215–216° (Zers.). In Chloroform ist das Alkaloid leicht, in Benzol sehr schwer löslich. $pK_{\text{MCS}}^* = 5,3$ (in 80-proz. wäss. Methylcellosolve). $[\alpha]_D^{20} = +357^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +446^\circ$ ($c = 1,0$ in Chloroform); $[\alpha]_D^{20} = +429^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +538^\circ$ ($c = 1,0$ in Pyridin).

Beim Trocknen des Methanol-Kristallisates im HV bei 120° trat kein Gewichtsverlust ein. UV.-Spektrum: wie Ergostin. IR.-Spektrum: siehe Fig. c. KELLER'sche Farbreaktion: blau, innerhalb 2–3 Min. Umschlag nach bläulich grün.

$\text{C}_{94}\text{H}_{97}\text{O}_5\text{N}_5$	Ber. C 68,5	H 6,3	O 13,4	N 11,8%
(595,7)	Gef. „ 68,5	„ 6,6	„ 13,2	„ 11,7%

5. Alkalische Hydrolyse von Ergostin. 2,0 g Ergostin wurden in 20 ml 1N methanolischem KOH gelöst. Dann dampfte man das Lösungsmittel im Vakuum bei Raumtemperatur ab, löste den zurückbleibenden Sirup in 40 ml 8-proz. wässrigem KOH und kochte 1 Std. in N_2 -Atmosphäre unter Rückfluss.

Nach dem Erkalten wurde der grösste Teil der Lysergsäure mit verdünnter Schwefelsäure ausgefällt. Dann wurde zur Isolierung der α -Ketosäure 3mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Den Rückstand der eingedampften Äther-Extrakte löste man in wenig Wasser, filtrierte durch Talk und versetzte das Filtrat mit einer konzentrierten Lösung von 0,2 g Phenylhydrazin-HCl in 2N HCl. Das Phenylhydrazon der α -Ketobuttersäure kristallisierte sogleich in blassgelben Nadelchen aus, die aus Alkohol-Wasser umkristallisiert wurden. Smp. und Misch-Smp. mit authentischem α -Ketobuttersäure-phenylhydrazon 148°. Zur Analyse wurde im HV bei 100° getrocknet.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$	Ber. C 62,5	H 6,3	O 16,7	N 14,6%
(192,2)	Gef. „ 62,7	„ 6,2	„ 16,4	„ 14,2%

Zur Isolierung der Lysergsäure wurde die wässrige Suspension, die nach der Äther-Extraktion zurückblieb, bestehend aus rohem Lysergsäuresulfat, unter Nachwaschen mit wenig verdünnter Schwefelsäure abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Soda schwach alkalisch gestellt und hierauf durch Sättigen mit CO_2 noch wenig Lysergsäure ausgefällt. Die vereinigten Lysergsäure-Fractionen löste man in wenig konz. wässrigem Ammoniak, filtrierte und konzentrierte das Filtrat im Vakuum bei Raumtemperatur. Dabei schied sich die Lysergsäure als graues, kristallines Pulver ab. Beim Umkristallisieren aus der 100fachen Menge kochenden Wassers wurde reine α -Lysergsäure in den typischen 6eckigen Plättchen vom Smp. 240° (Zers.) und $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$ (Pyridin) erhalten.

Zur Gewinnung der Aminosäure-Fraktion dampfte man das Filtrat, aus dem die Lysergsäure mit CO_2 ausgefällt worden war, im Vakuum zur Trockne ein und extrahierte den Rückstand

wiederholt mit absolutem, kochendem Alkohol. Der Rückstand der Alkoholextrakte wurde in 20 ml konz. HCl 8 Std. auf 100° erhitzt. Das dunkel gefärbte Hydrolysat dampfte man zur Trockene ein, löste in wenig Wasser, entfärbte mit Tierkohle und bestimmte im Filtrat die Aminosäuren papierchromatographisch in zwei Systemen. Papier: SCHLEICHER & SCHUELL 2043b, Methodik: aufsteigend.

Tabelle IV. *Papierchromatographische Charakterisierung von Phenylalanin und Prolin*

Fließmittel	Rf-Werte		
Collidin	0,50	} = Phenylalanin	0,22
<i>n</i> -Butanol mit NH ₄ OH ges.	0,40		0,12
			} = Prolin

6. *Partielle alkalische Hydrolyse von Ergostin* [9]. 2,0 g Ergostin wurden in 5 ml Äthanol gelöst und mit 2,0 ml 1,82*N* wäss. KOH (= 1,09 Äqu.) 20 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann gab man 5 ml Wasser zu und kochte noch 1 Std. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, wonach man den Lysergsäure-Teil in Form des Amids mit 100 ml, dann zweimal mit 50 ml Chloroform/Isopropylalkohol (3:1) extrahierte. Die vereinigten Auszüge wurden mit wenig Wasser gewaschen und gaben dann einen Rückstand von 0,80 g, der aus einem Gemisch von gleichen Teilen *d*-Lysergsäure-amid und *d*-Isolysergsäure-amid bestand.

Zur Isolierung des Peptidteiles wurde die mit Chloroform/Isopropylalkohol extrahierte wässrige Phase mit 2*N* HCl angesäuert und hierauf mit 100 ml, dann noch zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Die mit wenig Wasser gewaschenen und mit Na₂SO₄ getrockneten Chloroform-Auszüge gaben einen Eindampfrückstand von 0,70 g rohem α -Ketobutyryl-L-phenylalanyl-L-prolin. Zur Entfernung von kleineren, wasserlöslichen Spaltstücken löste man das Rohprodukt in 5 ml Methanol, verdünnte mit 10 ml Wasser und fällte dann das saure Acyl-dipeptid durch Verdampfen des Methanols im Vakuum bei Raumtemperatur wieder aus. Nach dem Dekantieren des überstehenden Wassers wurde die gleiche Operation mit dem klebrigen Rückstand noch einmal wiederholt. Zur Abtrennung von unlöslichen Verunreinigungen löste man das getrocknete Produkt in 25 ml Äther und filtrierte durch Talk. Der Eindampfrückstand des Filtrates bestand aus 0,26 g einer gelblichweissen amorphen Substanz, deren Daten und Analysenwerte auf α -Ketobutyryl-L-phenylalanyl-L-prolin stimmten. $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ ($c = 0,6$ in Äthanol). Zur Analyse wurde im HV 6 Std. bei 30° getrocknet.

C₁₈H₂₂O₅N₂ Ber. C 62,4 H 6,4 N 8,1% Mol.-Gew. 346,4
 Gef. „ 61,8 „ 6,7 „ 7,9% „ „ 337 (titr. mit 0,1*N* NaOH)

7. Synthese des Ergostins

Rac. *Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester* 4. Die Herstellung erfolgte analog der Gewinnung des *rac.* Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylesters [10]. Gelbes Öl, $n_D^{20} = 1,4980$, Äqu.-Gew.: gef. 250, ber. 266.

Spaltung des rac. Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylesters 4 in die optischen Antipoden 5 und 6. 532 g (2,13 Mol) roher, *rac.* Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester 4 und 630 g Cinchonidin (2,13 Mol) wurden in möglichst wenig Essigester warm gelöst und beim Erkalten mit 700 ml Heptan verdünnt, wobei langsam Kristallisation einsetzte. Man liess einen Tag bei +5° stehen, wobei ein dicker Kristallbrei des Cinchonidinsalzes von (-)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester entstand. Die Kristalle wurden nochmals aus Essigester umkristallisiert. Das Cinchonidinsalz des (-)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylesters fiel dabei bereits optisch rein an: 277 g farblose Nadeln, Smp. 147–148°, $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ$ ($c = 1$ in Äthanol).

C₃₃H₄₀O₆N₂ Ber. C 70,7 H 7,2 O 17,1 N 5,0%
 (560,7) Gef. „ 70,5 „ 7,1 „ 17,4 „ 5,1%

Die erste Mutterlauge, die das angereicherte Cinchonidinsalz des (+)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylesters enthielt, wurde, da Kristallisationsversuche misslangen, durch Verteilen zwischen Äther und 10-proz. wässriger Phosphorsäure zu Cinchonidin und angereicherter (+)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester 6 aufgespalten. Man erhielt so 337 g rohen, angerei-

cherten (+)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester 6 als braunes Öl, $[\alpha]_D^{20} = +2,3^\circ$ ($c = 4$ in Äthanol), $n_D^{22} = 1,4965$, Äqu.-Gew.: gef. 255, ber. 266.

Die in gleicher Weise durchgeführte Aufspaltung des optisch reinen Cinchonidinsalzes des (-)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylesters lieferte quantitativ den optisch homogenen Monoäthylester 5: farbloses Öl, $n_D^{21} = 1,4973$, $[\alpha]_D^{20} = -6,9^\circ$ ($c = 3$ in Äthanol).

$C_{14}H_{18}O_5$ (266,3) Ber. C 63,1 H 6,8 O 30,0% Gef. C 62,0 H 6,6 O 30,3%

R(-)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid 7: Hergestellt wie Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid [10]. Farbloses Öl, Sdp. 95–100°/0,004 Torr. $n_D^{20} = 1,4980$, $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ ($c = 3$ in Benzol).

$C_{14}H_{17}O_4Cl$ Ber. C 59,1 H 6,0 O 22,5 Cl 12,5%
(284,7) Gef. „ 59,0 „ 6,1 „ 22,3 „ 12,2%

S-(+)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid 8: Aus angereichertem (+)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester 6 erhielt man hochvakuumdestilliertes S-(+)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid 8 in 25% Ausbeute als praktisch farbloses Öl, Sdp. 85–90°/0,001 Torr. $n_D^{20} = 1,5000$, $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ ($c = 2$ in Benzol) mit einer optischen Reinheit von ca. 80%.

$C_{14}H_{17}O_4Cl$ Ber. C 59,1 H 6,0 O 22,5 Cl 12,5%
(284,7) Gef. „ 58,5 „ 6,0 „ 22,2 „ 12,6%

Acyl-dioxopiperazin 10b: Zu einer Suspension von 3,66 g (15 mMol) (3S:9S)-Phe-pro-lactam 9 in 10 ml abs. Dioxan und 1,18 g (15 mMol) abs. Pyridin wurden bei 0° bis +5° unter Rühren 4,25 g (15 mMol) R(-)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid 7 getropft. Die Suspension wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 75° erhitzt und 2 Std. bei dieser Temperatur gehalten. Dann wurde auf Eis gegossen, mit HCl sauer gestellt und mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden zuerst mit 2N HCl, dann mit $NaHCO_3$ -Lösung und schliesslich mit Wasser gewaschen, worauf man nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 und dem Entfernen des Lösungsmittels 6,7 g grossteils kristallines Rohmaterial erhielt, aus welchem nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Isopropyläther 3,9 g (53%) dünn-schichtchromatographisch reines Acyl-dioxopiperazin 10b erhalten wurden. Unregelmässige, sechseckige Platten, Smp. 124–126°, $[\alpha]_D^{20} = +97^\circ$ ($c = 1$ in Äthanol). UV.-Spektrum: Extinktion bei 220 m μ 10500. IR.-Spektrum: Keine Banden oberhalb 3100 cm^{-1} . $\tilde{\nu}(CO) = 1663, 1709$ und $1745 cm^{-1}$.

$C_{28}H_{32}O_6N_2$ Ber. C 68,3 H 6,5 O 19,5 N 5,7%
(492,6) Gef. „ 68,1 „ 6,3 „ 19,9 „ 5,9%

Cyclo-carbonsäure-äthylester 11b: 3,0 g (6,1 mMol) Acyl-dioxopiperazin 10b wurden in 40 ml Eisessig in Gegenwart von 1,5 g Palladium-Aktivkohle-Katalysator (5% Pd) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Das kristalline Rohprodukt wurde aus Essigester umkristallisiert, wobei 2,0 g (82%) reiner Cyclo-carbonsäure-äthylester 11b anfielen: Säulenförmige Kristalle, Smp. 183–184°, $[\alpha]_D^{20} = -59,5^\circ$ ($c = 1$ in Pyridin), $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$ ($c = 1$ in Äthanol). UV.-Spektrum: Maximum bei 190 m μ ($\log \epsilon = 4,80$), Extinktion bei 220 m μ 8000. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(OH, NH) 3250\text{--}3080$, $\tilde{\nu}(CO) 1628$ und $1732 cm^{-1}$. $pK_{MCS}^* = 10,35$ (Cyclol-OH).

$C_{21}H_{26}O_6N_2$ Ber. C 62,7 H 6,5 O 23,8 N 7,0%
(402,4) Gef. „ 62,9 „ 6,6 „ 24,1 „ 6,8%

Acyl-dioxopiperazin 10a: 27 g (0,11 Mol) (3S:9S)-Phe-pro-lactam 9 wurden wie vorstehend beschrieben mit 31,4 g (0,11 Mol) S-(+)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid 8 acyliert. Man erhielt 48,5 g (89%) rohes Acyl-dioxopiperazin 10a als rotbraunes, viskoses Öl, welches ohne weitere Reinigung weiter verwendet wurde.

Cyclo-carbonsäure-äthylester 11a: 48,3 g rohes Acylierungsprodukt 10a wurden in 500 ml Eisessig mit 40 g Palladium-Aktivkohle-Katalysator (5% Pd) bei 35° hydriert. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Essigester/Isopropyläther liessen sich 10,8 g der Hauptkomponente des Cyclo-carbonsäure-äthylesters 11a rein abtrennen, Smp. 161–163°. Die vereinigten Mutterlaugen wurden an 600 g trockenem Silicagel chromatographiert. Mit Methylenchlorid, enthaltend 0,4% Methanol, wurden insgesamt weitere 6 g Cyclo-carbonsäure-äthylester 11a von der Säule gewaschen, welche nach Kristallisation aus Essigester/Isopropyläther 4,5 g reines Material ergaben. Massive Prismen, Smp. 161–163°, $[\alpha]_D^{20} = -15,7^\circ$ ($c = 1$ in Pyridin), $[\alpha]_D^{20} = -21,6^\circ$ ($c = 1$

in Äthanol). UV.-Spektrum: Maximum bei 198,5 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,80$), Extinktion bei 220 $m\mu$ 7900. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{OH}) = 3450$, $\tilde{\nu}(\text{CO}) = 1648, 1715$ und 1736 cm^{-1} . $pK_{\text{MCS}}^* = 10,88$ (Cyclol-OH).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_2$	Ber. C 62,7	H 6,5	O 23,8	N 7,0%
(402,4)	Gef. „ 62,4	„ 6,6	„ 24,2	„ 7,0%

Mit Methylchlorid, enthaltend 1% Methanol, wurden 4,7 g leicht verunreinigter Cyclolcarbonsäure-äthylester 11 b, welcher nach Kristallisation aus Essigester rein erhalten wurde, eluiert: 2,9 g (7%) farblose Nadeln, Smp. 183–185°.

Cyclolcarbonsäure 12: 15,1 g (37 mMol) Cyclolcarbonsäure-äthylester 11 a wurden in 80 ml 1 N NaOH bei Raumtemperatur gelöst und 1 Std. stehengelassen. Nach dem Ansäuern der Lösung mit 20 ml 4 N HCl liess man einige Std. bei +5° stehen, wobei die Cyclolcarbonsäure 12 praktisch quantitativ auskristallisierte. Nach Kristallisation aus Methanol/Wasser wurden 13,2 g (93%) reines Material erhalten: Smp. 137–139° (Zers.). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10,7^\circ$ ($c = 1$ in Pyridin). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{OH}, \text{NH}) 3325\text{--}3550 \text{ cm}^{-1}$, $\tilde{\nu}(\text{CO}) 1634, 1684$ und 1714 cm^{-1} . $pK_{\text{MCS}}^* = 4,09$ (COOH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2$	Ber. C 61,0	H 5,9	O 25,6	N 7,5%
(374,4)	Gef. „ 60,8	„ 6,2	„ 25,4	„ 7,1%

Cyclolcarbonsäure-chlorid 13: Zur Suspension von 14,8 g (71 mMol) frisch sublimiertem Phosphorpentachlorid in 150 ml abs. Äther und 50 ml Petroläther wurden 13,3 g (35,5 mMol) fein pulverisierte Cyclolcarbonsäure 12 bei Zimmertemperatur unter Rühren gefügt. Anschliessend wurde 1½ Std. bei 20° weitergerührt, wobei man portionenweise insgesamt 100 ml Petroläther zusetzte. Die entstandene Suspension des Säurechlorids 13 wurde abfiltriert und mit einem Gemisch von gleichen Teilen Äther und Petroläther gut nachgewaschen. Ausbeute: 11,7 g. Smp. 97° (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +41^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}$	Ber. C 58,1	H 5,4	O 20,4	N 7,1	Cl 9,0%
(392,8)	Gef. „ 58,0	„ 5,4	„ 20,7	„ 7,1	„ 8,4%

Cyclolcarbonsäure-azid 14: Aus 11,7 g (30 mMol) Cyclolcarbonsäure-chlorid 16 wurden nach dem gleichen Verfahren wie bei der Herstellung des Cyclolcarbonsäure-azids der Ergotamin-Reihe [4] 9,1 g kristallines Azid 14 (Rohausbeute 76%) erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe des Azids bis zum konstanten Smp. aus Methylchlorid/Petroläther umkristallisiert. Smp. ca. 95° (Zers.). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{--N}_3) 2150, 2220 \text{ cm}^{-1}$, $\tilde{\nu}(\text{CO}) 1615, 1707$ und 1739 cm^{-1} .

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}_5$	Ber. C 57,1	H 5,3	O 20,0	N 17,5%
(399,4)	Gef. „ 57,2	„ 5,3	„ 20,2	„ 17,2%

Carbobenzoxy-aminocyclol 15: 3,6 g (9 mMol) Cyclolcarbonsäure-azid 14 und 1,9 ml (18 mMol) abs. Benzylalkohol wurden in 40 ml abs. Chloroform 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 2,7 g rohes Carbobenzoxy-aminocyclol 15, welche nach Kristallisation aus Essigester/Isopropyläther 1,7 g (40%) reines Material ergaben. Prismen, Smp. 197–199°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8^\circ$ ($c = 1$ in Pyridin). IR.-Spektrum: Wichtigste Banden bei 3210, 3050, 1725, 1712, 1640 und 1548 cm^{-1} . UV.-Spektrum: λ_{max} bei 251,5 ($\log \epsilon = 2,57$), 257 ($\log \epsilon = 2,66$) und 266 $m\mu$ ($\log \epsilon = 2,61$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}_3$	Ber. C 65,1	H 6,1	O 20,0	N 8,8%
(479,5)	Gef. „ 64,8	„ 5,9	„ 20,1	„ 8,7%

Aminocyclol-hydrochlorid 16: 2,7 g (5,6 mMol) Carbobenzoxy-aminocyclol 15 wurden in einem Gemisch von 65 ml Methanol, 5 ml Methylchlorid und 2,8 ml 4 N methanolischer Salzsäure mit 3 g vorhydriertem Palladium-Aktivkohle-Katalysator (5% Pd) bei Normaldruck hydriert. Man erhielt so 1,95 g amorphes Pulver, welches sofort weiter verwendet wurde.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_3\text{Cl}$	Ber. C 56,6	H 6,3	O 16,8	N 11,0	Cl 9,3%
(381,8)	Gef. „ 55,8	„ 6,6	„ 17,5	„ 10,8	„ 9,1%

Verknüpfung von 16 mit d-Lysergsäure-chlorid-hydrochlorid zum Ergostin und Ergostinin: 1,9 g (5 mMol) Aminocyclol-hydrochlorid 16 und 3,2 g (10 mMol) *d*-Lysergsäure-chlorid-HCl wurden in der beschriebenen Weise [4] umgesetzt. Man erhielt 3 g Rohprodukt, welches an der vierzigfachen Menge Aluminiumoxid, Aktivität 1, chromatographiert wurde. Mit Methylchlorid, enthaltend 0,1% Methanol, wurden 900 mg rohes Ergostin eluiert. Kristallisation aus Methanol lieferte 350 mg reines Ergostinin mit den beim natürlichen Alkaloid beschriebenen Eigenschaften (12%, bezogen auf eingesetztes Aminocyclol-hydrochlorid). IR.-Spektrum: s. Fig. d)

Mit Methylenchlorid, enthaltend 0,2% Methanol, wurde das Ergostin von der Säule gewaschen. Kristallisation aus Essigester gab langgestreckte Prismen, Smp. 204–205° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -166^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform). Ausbeute: 550 mg (18%, bezogen auf eingesetztes Aminocyclo-HCl). IR.-Spektrum (vgl. Fig. b) und übrige Eigenschaften identisch mit denen des natürlichen Alkaloids.

SUMMARY

A new alkaloid $C_{34}H_{37}O_5N_5$, only a very small quantity of which (0.5 to 1%) is present as an accompanying alkaloid of ergotamine, was found in ergot obtained from a variety of sources. The new ergot alkaloid, which was named ergostine, structurally falls midway between ergotamine and ergocristine. It differs from these two alkaloids only in the α -hydroxy- α -amino acid radical, in as far as ergostine contains the α -hydroxy- α -amino butyric acid radical.

Under the usual conditions ergostine can be rearranged to form a stereo-isomeric alkaloid which derives from isolysergic acid and is accordingly to be referred to as ergostinine.

The structure of ergostine, which was elucidated by means of degradation, was confirmed by the total synthesis of this alkaloid as a result of which the absolute configuration at the various centres of asymmetry could also be defined.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ AG., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 61. Mitteilung: P. A. STADLER, A. J. FREY, H. OTT & A. HOFMANN, *Helv.* **47**, 1911 (1964).
- [2] Schweiz. Pat. 79879 (1918); DRP 357272 (1922); A. STOLL, *Verh. schweiz. naturf. Ges.* **1920**, 190; Schweiz. Apotheker-Ztg. **60**, 341, 358, 374 (1922); *Helv.* **28**, 1283 (1945).
- [3] A. HOFMANN, A. J. FREY & H. OTT, *Experientia* **17**, 206 (1961).
- [4] 58. Mitteilung: A. HOFMANN, H. OTT, R. GRIOT, P. A. STADLER & A. J. FREY, *Helv.* **46**, 2306 (1963).
- [5] 35. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: A. STOLL & A. RÜEGGER, *Helv.* **37**, 1725 (1954).
- [6] 9. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: A. STOLL & A. HOFMANN, *Helv.* **26**, 2070 (1943).
- [7] A. CERLETTI, *Med. exp.* **8**, 278 (1963).
- [8] 8. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: A. STOLL, A. HOFMANN & B. BECKER, *Helv.* **26**, 1602 (1943).
- [9] 20. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: A. STOLL & A. HOFMANN, *Helv.* **33**, 1705 (1950).
- [10] 57. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: P. A. STADLER, A. J. FREY & A. HOFMANN, *Helv.* **46**, 2300 (1963).
- [11] Schweiz. Pat. Anmeldung Nr. 11132.
- [12] 4. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: A. STOLL & A. HOFMANN, *Helv.* **26**, 922 (1943).
- [13] H. OTT, A. J. FREY & A. HOFMANN, *Tetrahedron* **19**, 1675 (1963).