

- [23] J. A. CIFONELLI & F. SMITH, *Anal. Chem.* **26**, 1132 (1954); H. T. GORDON, W. THORNBURG & L. N. WERUM, *ibid.* **28**, 849 (1956); D. F. MOWERY, *ibid.* **29**, 1560 (1957).
- [24] H. LICHTI, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **39**, 1914 (1956) und frühere Lit. daselbst.
- [25] J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **33**, 1546 (1950) und frühere Lit. daselbst.
- [26] W. A. JACOBS & M. HEIDELBERGER, *J. biol. Chemistry* **54**, 253 (1922); T. REICHSTEIN & H. ROSENMUND, *Pharm. Acta Helv.* **15**, 150 (1940).
- [27] A. LARDON, *Helv.* **33**, 639 (1950) und frühere Lit. daselbst.
- [28] C. JUSLÉN, W. WEHRLI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **45**, 2285 (1962).
- [29] R. TSCHESCHE & W. HAUPT, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **69**, 459 (1936) und frühere Lit. daselbst.
- [30] F. DOLDER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 1364 (1955).
- [31] J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **31**, 883 (1948).
- [32] G. R. DUNCAN, *J. Chromatography* **8**, 37 (1962).
- [33] C. MANNICH & G. SIEWERT, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **75**, 737 (1942); E. WEISS, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **41**, 736 (1958) (Mikroausführung).
- [34] H. KILJANI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 2866 (1930); Mikroausführung: [13].
- [35] M. BRENNER & A. NIEDERWIESER, *Experientia* **16**, 378 (1960).
- [36] E. CHARGAFF, C. LEVINE & C. GREEN, *J. biol. Chemistry* **175**, 67 (1948).
- [37] R. J. KOEGEL, J. P. GREENSTEIN, M. WINITZ, S. M. BIRNBAUM & R. A. MCCALLUM, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 5708 (1955); J. P. GREENSTEIN & M. WINITZ, «Chemistry of the Amino Acids», John Wiley and Sons, Inc., New York, London 1961.
- [38] R. CONSDEN & W. M. STANIER, *Nature* **169**, 783 (1952).
- [39] S. M. PARTRIDGE, *Nature* **164**, 443 (1949).
- [40] A. P. MACLENNAN, H. M. RANDALL & D. W. SMITH, *Analyt. Chemistry* **31**, 2020 (1959).
- [41] J. KRAUS & H. STEIN, D. B. P. 880195 vom 18. 6. 1953 (C.F. BOEHRINGER & SÖHNE, G.m.b.H., Mannheim).

244. Isomere des Chanoclavins aus *Claviceps purpurea* (FR.) TUL. (*Secale cornutum*)

63. Mitteilung über Mutterkornalkaloide [1]¹⁾

von D. Stauffacher und H. Tschertter

(10. X. 64)

Genauere Analysen von Mutterkorn verschiedenster Herkunft hatten in letzter Zeit gezeigt, dass Chanoclavin [2] auch in parasitischer Kultur sehr häufig als Nebenalkaloid in *Claviceps*-Arten auftritt [3], [4]. Allerdings ist unter diesen Bedingungen der Biosynthese sein Anteil an den Gesamtalkaloiden wesentlich geringer als in saprophytischer Kultur [3]. Bei der präparativen Isolierung von Chanoclavin aus Roggenmutterkorn fanden wir einige neue, mit diesem Alkaloid isomere Verbindungen, über welche hier berichtet werden soll.

Aus der wasserlöslichen Alkaloidfraktion von portugiesischem Roggenmutterkorn wurde zunächst nach dem Verfahren von STOLL [5] Ergobasin gewonnen und durch Kristallisation aus Benzol gereinigt. Von den Benzolmutterlaugen wurde durch Chromatographieren [2] eine Chanoclavin-Fraktion abgetrennt, die im Papierchromatogramm [6] praktisch nur den Chanoclavin-Fleck aufwies²⁾. Fraktionierte Kristallisa-

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2194.

²⁾ Die Papierchromatogramme wurden von Herrn R. BRUNNER nach [6] durchgeführt: Rf-Wert im System A 0,86, im System C 0,02, entsprechend den Rf-Werten von reinem Chanoclavin.

tion in Aceton ergab zwar reines Chanoclavlin [2], im folgenden *Chanoclavlin-(I)* genannt, die Ausbeute betrug jedoch nur etwa 20% der ganzen Chanoclavlin-Fraktion, und einzelne Mutterlaugen zeigten stärker negative Drehwerte als die Reinsubstanz. Diese Mutterlaugen lieferten bei längerem Stehen in Chloroform bei 0° Kristalle eines neuen, stärker linksdrehenden Alkaloids, welches wir *Chanoclavlin-(II)* nennen. Beim Chromatographieren der nicht mehr direkt kristallisierenden Anteile an einer Aluminiumoxidsäule mit Methanol-haltigem Chloroform fiel in den leichter eluierbaren Fraktionen ein weiteres, neues kristallisiertes Alkaloid an. Seine Ausbeute war gering; wir nennen es *Isochanoclavlin-(I)*. Weitere Elution lieferte Chanoclavlin-(I)- und -(II)-Gemische, aus welchen durch fraktionierte Kristallisation noch eine beträchtliche Menge Chanoclavlin-(II) und schliesslich *rac. Chanoclavlin-(II)* rein gewonnen werden konnten.

Alle erwähnten, isolierten Reinsubstanzen zeigten a) in der Mikroanalyse dieselbe Elementarzusammensetzung, $C_{16}H_{20}ON_2$; b) praktisch gleiche UV.-Spektren (in

Tabelle 1. Charakterisierung der vier isolierten Chanoclavlin-Isomeren

Alkaloid	krist. aus	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ (Pyr.)	DC-Rf ³⁾
Chanoclavlin-(I) [2]	Aceton	222°	– 240°	0,50
Chanoclavlin-(II)	Aceton	174°	– 332°	0,39
rac. Chanoclavlin-(II)	Aceton	179°	–	0,39
Isochanoclavlin-(I)	Isopropanol	181°	– 216°	0,60

IR.-Spektren in KBr

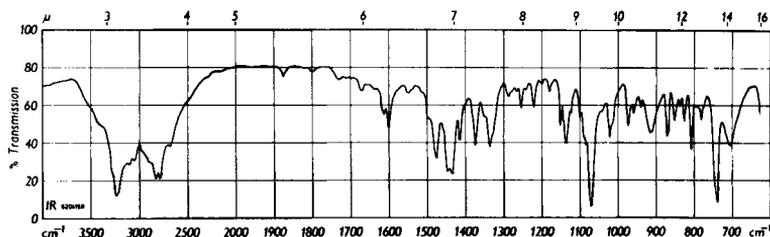


Fig. 1. Chanoclavlin-(I)

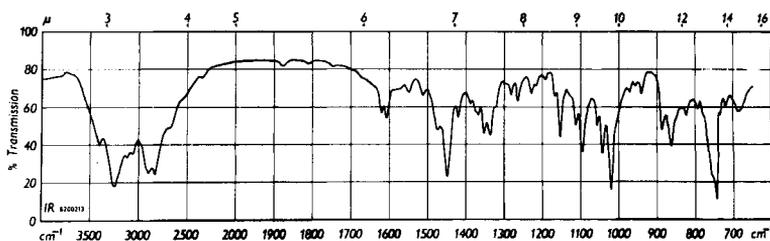


Fig. 2. Chanoclavlin-(II)

³⁾ Durchschnittliche Rf-Werte von Dünnschichtchromatogrammen (DC) auf Silicagelschicht (Kieselgel G für DC der Fa. MÉRCK, Darmstadt); Fließmittel: Chloroform/n-Butanol 2:1 in NH_3 -Atmosphäre; Flecke sichtbar gemacht mit VAN-URK-Reagens.

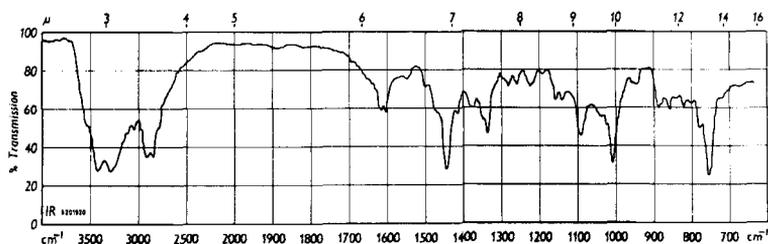
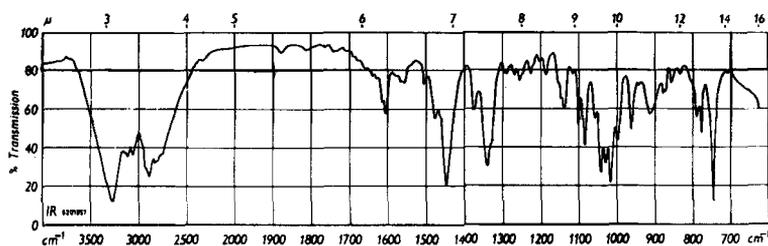
Fig. 3. *rac.* Chanoclavin-(II)

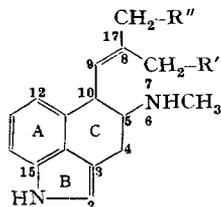
Fig. 4. Isochanoclavin-(I)

Methanol): λ_{max} 222; 281 und 291 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,50$; 3,89 und 3,82), Schulter bei 275 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,86$); λ_{min} 245 und 289 $m\mu$; c) gleiche Farbreaktionen: in konz. Schwefelsäure zitronengelb; in konz. Salpetersäure gelb; nach KELLER [7] beständig violettblau; nach VAN URK blau [8].

Charakteristische Daten sind in der Tab. 1 zusammengestellt und die in KBr aufgenommenen IR.-Spektren der Kristallisate in den Fig. 1–4 abgebildet.

Von Chanoclavin-(II) konnten ein N-Acetyl- und ein O,N-Diacetyl-Derivat hergestellt werden, die im Unterschied zu den entsprechenden Acetylderivaten von Chanoclavin-(I) [2] bedeutend stärker linksdrehend sind als das genuine Alkaloid. N-Acetyl-chanoclavin-(II) kristallisiert gut aus Methanol, Smp. 203°, $[\alpha]_D^{20} = -455^\circ$ (in Pyridin); O,N-Diacetyl-chanoclavin-(II) kristallisierte bisher nicht, $[\alpha]_D^{20} = -377^\circ$ (in Pyridin). Das *rac.* Chanoclavin-(II) lieferte beim Acetylieren ebenfalls zwei Produkte, die sich in Dünnschichtchromatogrammen genau gleich wie die vorhin beschriebenen Acetylierungsprodukte verhielten. Auch Isochanoclavin-(II) liess sich in zwei Acetylierungsprodukte überführen, deren Dünnschichtchromatogramme sich nur wenig von jenen der Chanoclavin-(I)- und -(II)-acetyl-Derivate unterschieden.

Die übereinstimmenden Bruttoformeln, UV.-Spektren, Farbreaktionen und Acetylierungsreaktionen weisen darauf hin, dass es sich bei den neuen Alkaloiden um Stereoisomere des bereits bekannten Chanoclavin-(I) handelt. Von diesen sind theoretisch



- (1a) $R' = H$, $R'' = OH$, C-10-H/C-5-H *trans*
 (1b) $R' = H$, $R'' = OH$, C-10-H/C-5-H *cis*
 (1c) $R' = OH$, $R'' = H$, C-10-H/C-5-H *trans*
 (1d) $R' = OH$, $R'' = H$, C-10-H/C-5-H *cis*

tisch 8 optisch aktive oder 4 racemische Verbindungen (1a–d)⁴⁾ möglich. Durch Interpretation und Vergleichen der NMR.-Spektren (Fig. 5–8) der einzelnen Alkaloide gelingt die exakte Zuordnung der verschiedenen Stereoisomeren⁵⁾.

Chanoclavin-(I). Das NMR.-Spektrum des bisher als Chanoclavin bezeichneten Alkaloids (Fig. 5) zeigt für die zwei Protonen am C-Atom der primären Alkoholgruppe bei $\delta = 4,46$ ein nur schwach aufgespaltenes Singlett, das sich auch bei D₂O-Zusatz nicht verändert. Im NMR.-Spektrum des Isochanoclavin-(I) (Fig. 7) ist das entspre-

NMR.-Spektren⁶⁾

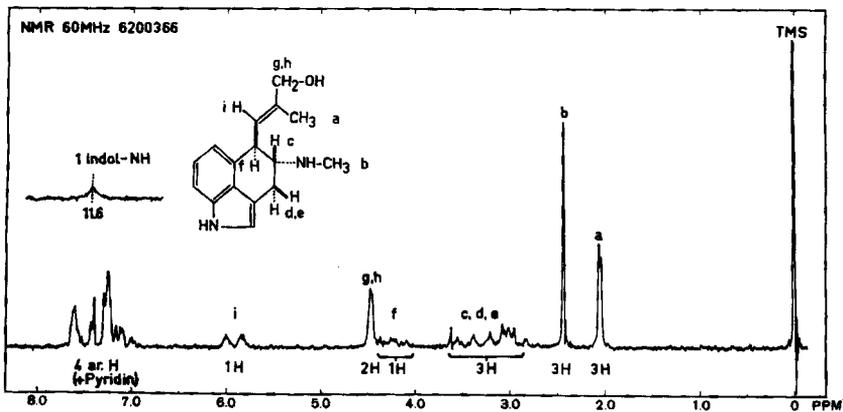


Fig. 5. *Chanoclavin-(I)*

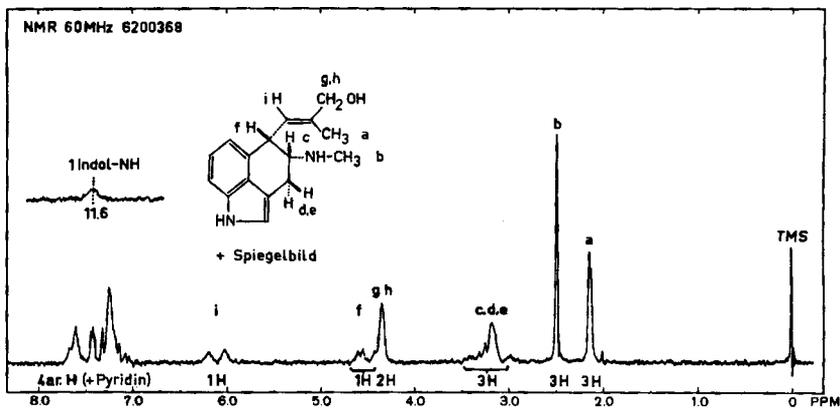


Fig. 6. *Chanoclavin-(II)* und *rac. Chanoclavin-(II)*

- ⁴⁾ Die Bezifferung der C- und N-Atome der Chanoclavin-Isomeren (1a–d) erfolgte in Anlehnung an die eingebürgerte Numerierung der Atome der Lysergsäure und der Clavine.
- ⁵⁾ Die Zuordnungen der neuen Alkaloide gelten unter der Voraussetzung, dass die Isobutenyl-Seitenkette an C-10 haftet und nicht in der allerdings sehr unwahrscheinlichen 4-Stellung vorliegt.
- ⁶⁾ Die NMR.-Spektren wurden auf einem VARIAN-Spektrographen Modell A-60 mit Deuteropyridin als Lösungsmittel gemessen. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in Millionstel (ppm) bezogen auf das Signal von internem Tetramethylsilan ($\delta_{\text{TMS}} = 0$) angegeben.

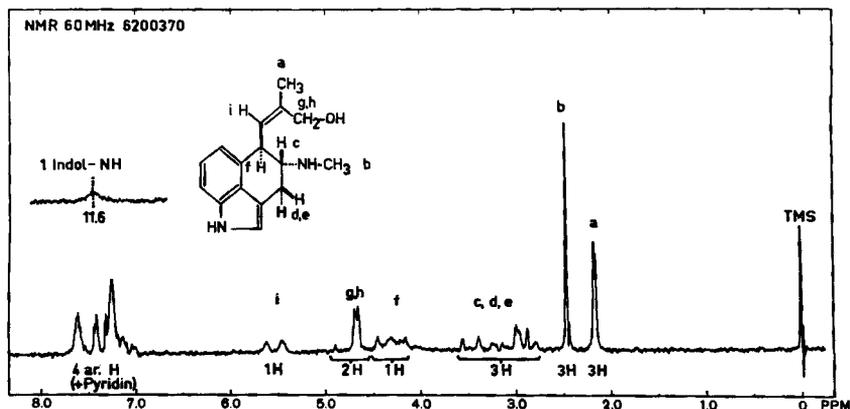
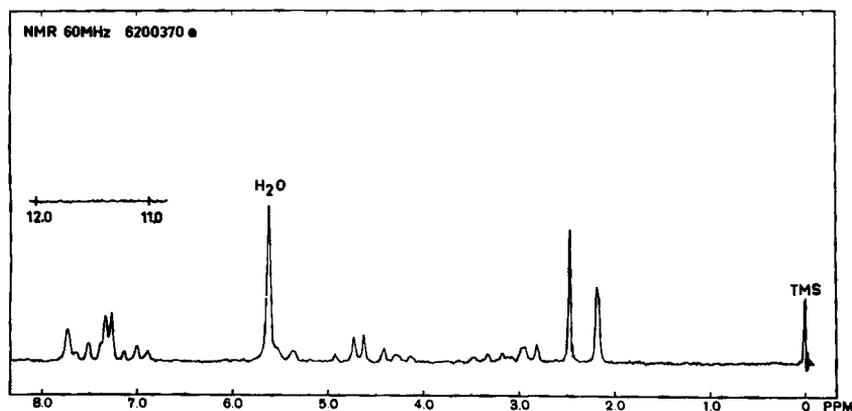
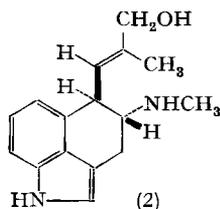


Fig. 7. Isochanoclavin-(I)

Fig. 8. Isochanoclavin-(I) + D₂O

chende Signal (g, h) aufgespalten zu einem *AB*-System, welches durch D₂O-Zusatz noch deutlicher in Erscheinung tritt (Fig. 8). Aus diesen Unterschieden der Signale der CH₂OH-Gruppe in sonst nahezu identischen Spektren ergibt sich die 17-Stellung der Hydroxylgruppe (1a), was *cis*-Stellung von CH₂OH-Gruppe und H-Atom an der isolierten Doppelbindung des Chanoclavin-(I) bedeutet. Nur eine solche Lage gewährleistet bei freier Drehbarkeit aller acyclischen Einfachbindungen in der Molekel eine nahezu symmetrische Umgebung für die zwei Protonen am C-Atom der primären Alkoholgruppe und damit das Fehlen des beim Isochanoclavin-(I) ausgeprägten *AB*-Systems. Von den in Fig. 5 angegebenen Zuordnungen sind noch die etwa 20 Hz breite Signalgruppe des H-Atoms an C-10 (f) bei $\delta = 4,22$ zu erwähnen. Sie besteht angenähert aus zwei Dubletten mit Kopplungskonstanten von 9 bis 11 Hz und bestätigt die *trans*-Stellung [12] der H-Atome an C-5 und C-10 im Ring C, die bereits aus der Überführung des Chanoclavins in Festuclavin abgeleitet worden war [2]. Da das Festuclavin mit Dihydro-*d*-lysergsäure-(I) [9] und dadurch mit *d*-Lysergsäure von bewiesener absoluter Konfiguration [10] sterisch verknüpft ist [11], muss somit dem

bisher Chanoclavin genannten Alkaloid die absolute Konfiguration (2) zugeschrieben werden⁷⁾. Zur Abgrenzung von seinen Isomeren soll es gemäss der bei den Mutterkornalkaloiden eingeführten Nomenklatur [9] als Chanoclavin-(I) bezeichnet werden.



Chanoclavin-(II) und rac. Chanoclavin-(II). Die NMR.-Spektren dieser beiden sich nur in Kristallisation und spez. Drehung unterscheidenden, neuen Substanzen waren identisch (Fig. 6). Es handelt sich um einen der optischen Antipoden und um das Racemat ein und desselben Alkaloids. Aus den Signalen des H-Atoms an C-10 (f in Fig. 6), bestehend aus zwei Dubletten mit Kopplungskonstanten von 10 Hz (Kopplung mit Vinylproton) und 4 Hz geht hervor, dass im Unterschied zu Chanoclavin-(I) bei diesem Alkaloid die beiden Methin-Wasserstoffatome am Ring C *cis*-ständig sind⁸⁾. Vinyl-Proton- und CH₂OH-Signale stimmen praktisch mit jenen von Chanoclavin-(I) überein. Wir können daher dem in optischen Antipoden aufgefundenen Chanoclavin-Isomeren die relative Konfiguration (1b) zuschreiben¹⁰⁾ und in Anlehnung an die Dihydrolysergsäurenomenklatur [9] die Bezeichnung Chanoclavin-(II) geben.

Isochanoclavin-(I). Das NMR.-Spektrum des nur in geringer Menge rein erhaltenen, optisch aktiven, neuen Alkaloids (Fig. 7) stimmt mit jenem von Chanoclavin-(I) (Fig. 5) bis auf die zwei Signalgruppen bei $\delta = 4,4$ bis $4,9$ (g, h) und $\delta = 5,5$ bis $6,0$ (i) gut überein. Das Vinyl-Protonen-Dublett (i) ist um $0,5$ ppm nach höheren Feldstärken verschoben, und das Signal der zwei Protonen (g, h) am C-Atom der primären Alkoholgruppe ist zu dem bereits erwähnten AB-System ($\delta_A = 4,73$, $\delta_B = 4,61$, $J_{AB} = 12$ Hz) aufgespalten, welches bei D₂O-Zusatz noch deutlicher hervortritt ($\delta_A = 4,79$,

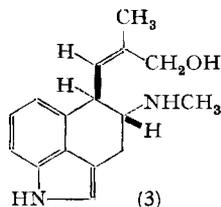
⁷⁾ Durch Verknüpfung mit Elymoclavin gelang ACKLIN, FEHR & ARIGONI der direkte chemische Beweis der vollständigen absoluten Konfiguration von Chanoclavin-(I) [12].

⁸⁾ Diese Interpretation wird gestützt durch das NMR.-Spektrum von N-Acetyl-chanoclavin-(II)⁹⁾: Das H-Atom an C-10 gibt zwei deutliche Dublette, zentriert bei $\delta = 4,82$, $J = 10$ Hz und 4 Hz. Das H-Atom an C-5 gibt ein Oktett, zentriert bei $\delta = 5,53$, $J = 4$ Hz, 5 Hz und 11 Hz. Die zwei H-Atome an C-4 geben Signale, die dem AB-Teil ($\delta = 2,67$ – $3,61$) eines ABX-Systems entsprechen, $J_{AB} = 14$ Hz, $J_{AX} = 11$ Hz, $J_{BX} = 5$ Hz (mit Feinaufspaltung durch allylische Kopplung). Die Kopplungskonstante $J_{AX} = 11$ Hz bedingt in der NEWMAN-Projektion einen Winkel von 180° zwischen der C-5-H- und einer der C-4-H-Bindungen [13], was auf die axiale Stellung des H-Atoms an C-5 im halb-sesselförmigen Ring C hinweist. Die beiden andern Kopplungskonstanten von 4 und 5 Hz bei der Aufspaltung des C-5-H-Atom-Signals bedeuten deshalb äquatoriale Lage des C-10-H- und des andern C-4-H-Atoms am Ring C [13].

⁹⁾ In den Spektren aller N-Acetyl-Derivate der Chanoclavin-Isomeren treten die Protonensignale der N-Acetyl-, der N-Methyl- und z. T. der C-Methylgruppe als je zwei Singlette mit Lösungsmittel-abhängigen δ - und Intensitätsunterschieden auf.

¹⁰⁾ Über die absolute Konfiguration des linksdrehenden Chanoclavin-(II) können wir, trotz guter Übereinstimmung mit Chanoclavin-(I) bezüglich Rotationsdispersionskurven (auch der Acetyl-derivate) und Ableitung der Konformation von Ring C (vgl. ⁸⁾), keine sichere Aussage machen, da vorläufig zu wenig Vergleichsmaterial mit analogen Verhältnissen zur Verfügung steht.

$\delta_B = 4,56$, $J_{AB} = 12$ Hz). Die Bedingungen für ein solches *AB*-System, nämlich eine stark asymmetrische Umgebung für diese zwei Protonen, ist nur bei *cis*-Anordnung von Vinyl-H und Vinyl-Methyl erfüllt (1c oder 1d). Die gute Übereinstimmung der Signale für die C-4-, C-5- und C-10-Protonen mit jenen von Chanoclavlin-(I) spricht für gleiche relative Konfiguration an den beiden Asymmetriezentren der zwei Molekeln. Da sich auch die Werte der spezifischen optischen Drehung der beiden Alkaloide verhältnismässig wenig unterscheiden (s. Tab. 1), muss auch identische absolute Konfiguration am Ring C vorliegen. Wir können deshalb für dieses weitere neue Alkaloid die Bezeichnung Isochanoclavlin-(I) einführen und die absolute Konfiguration (3) als gesichert betrachten.



Der Nachweis von natürlich vorkommenden Isomeren des Chanoclavlin-(I), insbesondere eines Racemates, ist von Bedeutung für die Vorstellungen zur Biogenese von Mutterkornalkaloiden. Über diesbezügliche Untersuchungen wird in einer nachfolgenden Arbeit von ACKLIN, FEHR & ARIGONI [12] berichtet.

Wir danken Herrn Dr. A. HOFMANN, auf dessen Anregung diese Untersuchung durchgeführt wurde, für wertvolle Hinweise.

Experimentelles. – Die Smp. wurden in offenen Kapillaren im Ölbad (App. nach Dr. TOTTOLI) bestimmt und sind korrigiert; Aufheizgeschwindigkeit in der Nähe des Smp. ca. 12°/Min.

Die UV.-Absorptionsspektren wurden in methanolischer Lösung mit einem BECKMAN-UV.-Spektrographen Modell DK 2 und die IR.-Absorptionsspektren mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrographen Modell 21 aufgenommen.

1. *Reinigung der Chanoclavlin-Fraktion.* 13 g dunkelgefärbte, nach [5] und [2] aus wild gewachsenem, portugiesischem Roggenmutterkorn gewonnene, papierchromatographisch¹¹⁾ scheinbar einheitliche Chanoclavlin-Fraktion¹¹⁾ wurden in 1 l 5-proz. wässriger Weinsäure und 3 l Essigester bis zur vollständigen Lösung geschüttelt. Hierauf trennte man die wässrige Phase ab und extrahierte sie 4mal mit je 3 l Essigester im Schütteltrichter. Die Essigesterextrakte wurden nacheinander noch 2mal mit je 200 ml 1-proz. wässriger Weinsäure gewaschen. Die vereinigten wässrigen Lösungen alkalisierte man mit überschüssiger Soda und extrahierte 8mal mit je 2 l Essigester. Die über Natriumsulfat getrockneten Extrakte wurden mit Aktivkohle behandelt, durch Talk klar filtriert und im Vakuum vom Essigester befreit. Zurück blieben 11,2 g heller Schaum (vorgereinigte Chanoclavlin-Fraktion).

2. *Chanoclavlin-(I).* Nach Einengen der acetonischen Lösung der vorgereinigten Chanoclavlin-Fraktion konnte durch fraktionierte Kristallisation mit Animpfen 2,5 g reines Chanoclavlin-(I) gewonnen werden. Es wurde nach Smp., Misch-Smp., $[\alpha]_D$, DC (s. Tab. 1), IR.-Spektrum (Fig. 1) und NMR.-Spektrum (Fig. 5), sowie durch die Daten der Acetylderivate [2] mit authentischem Chanoclavlin aus saprophytischen Claviceps-Kulturen [2] identifiziert.

3. *Chanoclavlin-(II).* – a) Durch Stehenlassen der konzentrierten Lösung der Chanoclavlin-(I)-Mutterlaugenrückstände in Chloroform, das 0,5% Methanol enthielt, wurden in 3 Tagen bei 0° langsam kristallisierendes, rohes Chanoclavlin-(II) erhalten (2,0 g). Mehrfaches Umkristallisieren

¹¹⁾ Die Isolierung dieser Fraktion verdanken wir Herrn Dr. W. SCHLIENTZ und Herrn R. BRUNNER in unserer pharmaz.-chem. Fabrikationsabteilung.

aus Aceton lieferte Prismen. Smp. 174° ; $[\alpha]_D^{20} = -332^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,50$ in Pyridin). Farbreaktionen und UV.-Spektrum s. Theoretischer Teil; IR.-Spektrum s. Fig. 2; NMR.-Spektrum s. Fig. 6.

$C_{16}H_{20}ON_2$ (256,3)	Ber. C 75,0 Gef. „ 75,0	H 7,9 „ 8,0	O 6,2 „ 6,6	N 10,9% „ 10,9%
-------------------------------	----------------------------	----------------	----------------	--------------------

Das *Hydrochlorid* kristallisiert aus Alkohol in Nadeln, Smp. 247° , $[\alpha]_D^{20} = -271^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,5$ in 50-proz. Alkohol).

$C_{16}H_{20}ON_2, HCl$ (292,8)	Ber. C 65,6 Gef. „ 65,4	H 7,2 „ 7,2	O 5,5 „ 5,6	N 9,6 „ 9,5	Cl 12,1% „ 12,0%
------------------------------------	----------------------------	----------------	----------------	----------------	---------------------

b) *N-Acetyl-chanocloclavin-(II)*. 150 mg Chanocloclavin-(II) löste man in 2 ml Acetanhydrid und dampfte die Lösung sofort im Vakuum zur Trockne ein. Der in wässriger Säure unlösliche Rückstand wurde mit abs. Alkohol abgeraucht und an 15 g neutralem Aluminiumoxid¹²⁾ (Typ 507 C, Akt. III) chromatographiert. Chloroform/0,5% Methanol eluierte in der 6.–17. Fraktion (à 15 ml) 157 mg im DC¹³⁾ einheitliches N-Acetyl-chanocloclavin-(II), welches aus Methanol in massiven Prismen kristallisiert. Smp. 203° ; $[\alpha]_D^{20} = -455^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,54$ in Pyridin). IR.-Spektrum in Nujol: 1610 cm^{-1} (N-COCH₃); NMR.-Spektrum: vgl. ⁸⁾, δ 4,28 Singlett (2 H von Allyl-CH₂-O).

$C_{18}H_{22}O_2N_2$ (298,4)	Ber. C 72,5 Gef. „ 72,4	H 7,4 „ 7,3	O 10,7 „ 10,4	N 9,4% „ 9,6%
---------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	------------------

c) *O,N-Diacetyl-chanocloclavin-(II)*. Eine Lösung von 150 mg Chanocloclavin-(II) in 5 ml Pyridin versetzte man mit 0,5 ml Acetanhydrid und liess sie über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 50 ml Äther gelöst. Nach Waschen mit verdünnter Salzsäure und Wasser und Trocknen über Kaliumcarbonat wurde die Lösung wieder zur Trockne eingedampft. Der Rückstand, 190 mg O,N-Diacetyl-chanocloclavin-(II), war im DC¹³⁾ einheitlich, kristallisierte aber nicht. Der weisse Schaum wurde im Hochvakuum 24 Std. bei 50° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -377^{\circ}$ ($c = 0,50$ in Pyridin). IR.-Spektrum in Nujol: 1620 cm^{-1} (N-COCH₃), 1730 cm^{-1} (O-COCH₃). NMR.-Spektrum in Deuteropyridin: praktisch wie bei N-Acetyl-chanocloclavin-(II) mit Ausnahme des Allyl-CH₂-O-Singletts bei $\delta = 4,59$.

$C_{20}H_{24}O_3N_2$ (340,4)	Ber. C 70,6 Gef. „ 70,2	H 7,1 „ 7,0	O 14,1 „ 14,2	N 8,2% „ 8,3%
---------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	------------------

4. *Isochanocloclavin-(I)*. Das bei der Kristallisation des rohen Chanocloclavin-(II) in der Chloroformlösung verbliebene Alkaloidgemisch wurde an einer Säule aus 1 kg basischem Aluminiumoxid (Typ 5016 A¹²⁾, Akt. III), \varnothing 6 cm, Höhe 40 cm, chromatographiert. Die Elution erfolgte mit Chloroform/0,75% Methanol in Fraktionen à 1 l. Nach den ersten 6 verworfenen Fraktionen (120 mg) wurden zwei Fraktionen erhalten (165 und 364 mg), aus welchen nach Aufnehmen in wenig Aceton rohes Isochanocloclavin-(I) auskristallisierte. Umkristallisieren aus Aceton und dann aus Isopropanol lieferte 100 mg lösungsmittelfreie stäbchenförmige Kristalle. Smp. 181° ; sublimierbar im Hochvakuum bei 170° ; $[\alpha]_D^{20} = -216^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,50$ in Pyridin). Farbreaktionen und UV.-Spektrum s. Theoretischer Teil; IR.-Spektrum s. Fig. 4; NMR.-Spektrum s. Fig. 7 und 8.

$C_{16}H_{20}ON_2$ (256,34)	Ber. C 75,0 Gef. „ 75,2	H 7,9 „ 7,8	O 6,2 „ 6,6	N 10,9% „ 10,8%
--------------------------------	----------------------------	----------------	----------------	--------------------

Acetylierung. 1 mg Isochanocloclavin-(I) wurde mit 1 Tropfen Acetanhydrid versetzt und, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Im DC¹³⁾ waren nur 2 Produkte sichtbar, die ein den Acetylierungsprodukten von Chanocloclavin-(I) und -(II) entsprechendes Bild ergaben.

5. *rac. Chanocloclavin-(II)*. Die Fraktionen 9 und 10 (1 g) des oben beschriebenen Chromatogramms bestanden nach DC³⁾ aus einem Chanocloclavin-(I)/-(II)-Gemisch, das durch Kristallisation nicht aufgetrennt werden konnte. Die Fraktionen 11–20 (3,1 g) gaben bei der Kristallisation aus Aceton total 2,1 g rohes Chanocloclavin-(II). Beim Umkristallisieren dieses Rohproduktes wurde aus der Mutterlauge ein Chloroform-Kristallisat vom Smp. 87° erhalten. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Aceton, wobei der Smp. der Kristallisate rasch bis gegen 180° anstieg und die $[\alpha]_D^{20}$ -Werte sich nach 0° verschoben, führte zu 220 mg reinem *rac.* Chanocloclavin-(II). Smp. 179° , Misch-

¹²⁾ Aloxy für Chromatographie von Fa. CAMAG, Muttenz BL.

Smp. mit Chanoclavin-(II) 166–168°; $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,50$ in Pyridin). Farbreaktionen und UV.-Spektrum s. Theoretischer Teil; IR.-Spektrum s. Fig. 3; NMR.-Spektrum s. Fig. 6.

$C_{16}H_{20}ON_2$	Ber. C 75,0	H 7,9	O 6,2	N 10,9%
(256,3)	Gef. „ 75,0	„ 8,1	„ 6,5	„ 10,7%

Acetylierung. Die wie oben beschrieben ausgeführte Acetylierung des rac. Chanoclavin-(II) ergab im DC¹³) Flecke, die mit jenen der Acetylierungsprodukte von Chanoclavin-(II) identisch waren.

SUMMARY

From a rye ergot alkaloid fraction rich in chanoclavine we isolated three new crystalline alkaloids, each a stereoisomer of the known chanoclavine. Their configurations could be elucidated by NMR.-spectra. According to the nomenclature of the dihydro-*d*-lysergic acid series the isolated alkaloids are named: chanoclavine-(I) (formerly named chanoclavine), chanoclavine-(II), rac. chanoclavine-(II) and isochanoclavine-(I).

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ AG., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 62. Mitteilung: W. SCHLIENTZ, R. BRUNNER, P. A. STADLER, A. J. FREY, H. OTT & A. HOFMANN, *Helv.* **47**, 1921 (1964).
- [2] A. HOFMANN, R. BRUNNER, H. KOBEL & A. BRACK, *Helv.* **40**, 1358 (1957).
- [3] H. KOBEL, R. BRUNNER & A. BRACK, *Experientia* **78**, 140 (1962).
- [4] M. ABE & S. YAMATODANI, *J. agric. chem. Soc. (Japan)* **28**, 501 (1954); R. VOIGT, *Naturwissenschaften* **46**, 77, 401 (1959); D. GRÖGER, V. E. TYLER JR. & J. E. DUSENBERRY, *Lloydia* **24**, 97 (1961).
- [5] Schweiz. Patent 190268 (1935); ULLMANN's Encyclopädie der technischen Chemie, 3. Aufl., 3. Band, S. 250, München-Berlin 1953.
- [6] A. BRACK, R. BRUNNER & H. KOBEL, *Helv.* **45**, 276 (1962).
- [7] A. HOFMANN, *Helv.* **37**, 314 (1954).
- [8] M. PÖHM, *Arch. Pharm.* **286**, 509 (1953).
- [9] A. STOLL, TH. PETRZILKA, J. RUTSCHMANN, A. HOFMANN & HS. H. GÜNTHARD, *Helv.* **37**, 2039 (1954).
- [10] H. G. LEEMANN & S. FABBRI, *Helv.* **42**, 2696 (1959); P. A. STADLER & A. HOFMANN, *Helv.* **45**, 2005 (1962).
- [11] E. SCHREIER, *Helv.* **47**, 1984 (1958).
- [12] W. ACKLIN, T. FEHR & D. ARIGONI, in Vorbereitung.
- [13] H. CONROY, in «Advances in Organic Chemistry, Methods and Results», Vol. II, S. 308 ff., Interscience Publishers, Inc., New York 1960.

¹³) Dünnschichtchromatogramme der acetylierten Chanoclavin-Isomeren auf Silicagel-Platten³); Fliessmittel Chloroform/20% Methanol; Flecke sichtbar gemacht mit VAN-ÜRK-Reagens. Durchschnitts-Rf-Werte für N-Acetyl-Derivate 0,65, für O,N-Diacetyl-Derivate 0,75, für genuines Alkaloid 0,05, gleich wie für Chanoclavin-(I) und seine Acetylierungsprodukte.