

159. Die Synthese der Alkaloide der Ergotoxin-Gruppe

70. Mitteilung über Mutterkornalkaloide [1]

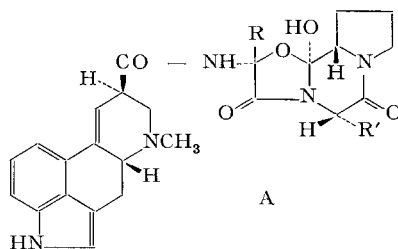
von P. A. Stadler, St. Guttman, H. Hauth, R. L. Huguenin, Ed. Sandrin,
G. Wersin, H. Willems und A. Hofmann

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG, Basel

(25. VI. 69)

Summary. The syntheses of the alkaloids of the ergotoxine-group *i.e.* ergocristine, α - and β -ergokryptine, and ergocornine, are described. Using starting material with known stereochemistry these syntheses allowed to determine the absolute configurations also at C-2' and C-12' in the peptide part, which could not be derived from analytical data. All ergot alkaloids of the peptide type possess the same stereochemical structure.

Die Peptid-Mutterkornalkaloide Ergocristin, α - und β -Ergokryptin und Ergocornin werden unter der Bezeichnung Ergotoxin-Gruppe zusammengefasst, weil ein isomorph kristallisierendes Gemisch dieser Alkaloide früher für ein einheitliches Alkaloid gehalten und als «Ergotoxin» bezeichnet worden war [2] [3]. Diese Alkaloide bilden auch in chemisch-struktureller Hinsicht eine Gruppe, indem sie in ihrem Peptidteil den gleichen α -Hydroxy- α -amino-säure-Baustein, nämlich das α -Hydroxy-L-valin, enthalten und sich dadurch von den Alkaloiden der Ergotamin-Gruppe, denen das α -Hydroxy-L-alanin gemeinsam ist, und vom Ergostin, das als Bindeglied zwischen Lysergsäure-Rest und Peptidteil α -Hydroxy-L- α -aminobuttersäure aufweist, unterscheiden. (Vgl. allgemeine Formel A).

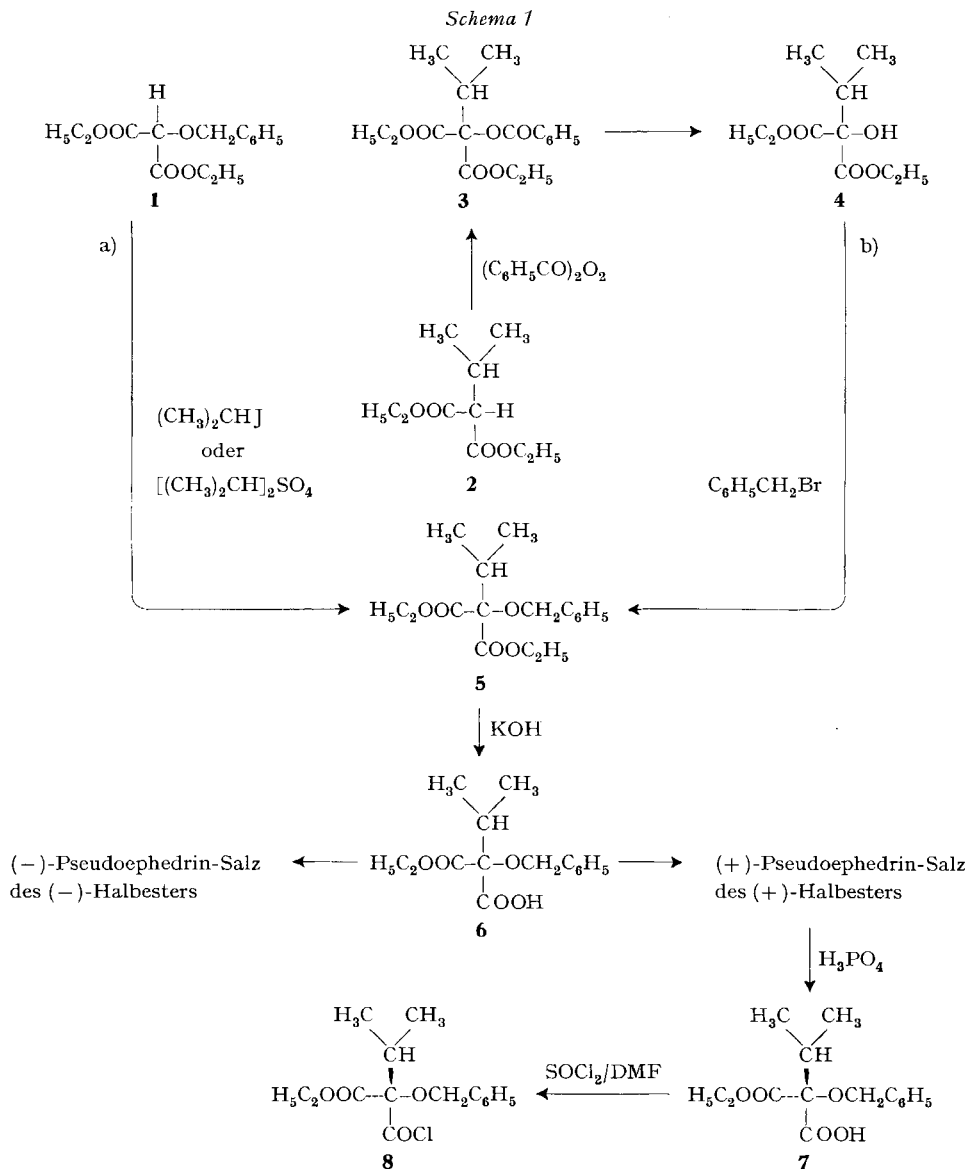


		R	
CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	R'
<i>Ergotamin-Gruppe</i>		<i>Ergotoxin-Gruppe</i>	
Ergotamin	Ergostin	Ergocristin	CH ₂ C ₆ H ₅
Ergosin	–	α -Ergokryptin	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
–	–	β -Ergokryptin	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
[Ergovalin] ¹⁾	–	Ergocornin	CH(CH ₃) ₂

¹⁾ Bisher nur als synthetisches Alkaloid beschrieben [6].

In früheren Mitteilungen dieser Reihe sind die Synthesen der Alkaloide der Ergotamin-Gruppe [4] [5] [6] und des Ergostins [7] beschrieben worden. Inzwischen konnte auch die Synthese der Alkaloide der Ergotoxin-Gruppe realisiert werden, worüber in der vorliegenden Arbeit berichtet wird. Damit sind alle natürlich vorkommenden Mutterkornalkaloide synthetisch zugänglich geworden.

Die Synthese des Ergocristins und der übrigen Alkaloide der Ergotoxin-Gruppe über die in Formelschema 1 und 2 dargestellten Stufen folgt dem für das Ergotamin entwickelten Aufbauverfahren [5].



1. *Herstellung und Bestimmung der absoluten Konfiguration des Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-Bausteines.* Das für die Herstellung des Methyl-benzyloxy-malonsäure-esters bei der Ergotamin-Synthese verwendete Verfahren, nämlich der Umsatz des entsprechenden Alkyl-brom-malonesters mit Natriumbenzylat, gab im Falle des Isopropyl-Derivates eine unbefriedigende Ausbeute. Der für die Synthese von allen vier Alkaloiden der Ergotoxin-Gruppe benötigte gemeinsame Baustein, das S-(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid **8** liess sich jedoch nach den im Schema 1 angegebenen Varianten rationell herstellen. Der als Zwischenstufe dienende Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-diäthylester **5** konnte nach zwei Verfahren gewonnen werden:

- a) Ausgehend von dem in der Literatur beschriebenen Benzyloxymalonsäure-diäthylester **1** [8] durch Alkylierung mit Isopropyljodid oder mit Diisopropylsulfat;
- b) durch Oxydation des Isopropylmalonsäure-diäthylesters **2** [9] zum Isopropyltartronsäure-diäthylester **4** und Benzylierung desselben mit Benzylbromid. Die Oxydation kann nach einer bekannten Methode mit Benzoylperoxid [10] über den Isopropyl-benzoyloxy-malonsäure-diäthylester **3** zum Isopropyltartronsäure-diäthylester **4** durchgeführt werden.

Die Zerlegung des racemischen Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylesters (**6**) in die optischen Antipoden liess sich über die Salze mit (–) bzw. (+)-Pseudoephedrin erreichen. Die absolute Konfiguration: *R* für den (+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (**7**) und *S* für das (+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (**8**) wurde aus dem Vergleich ihrer Drehwerte mit denen der entsprechenden Methyl-malonsäure-Derivate mit bekannter absoluter Konfiguration [11] abgeleitet (siehe Tabelle I)²⁾.

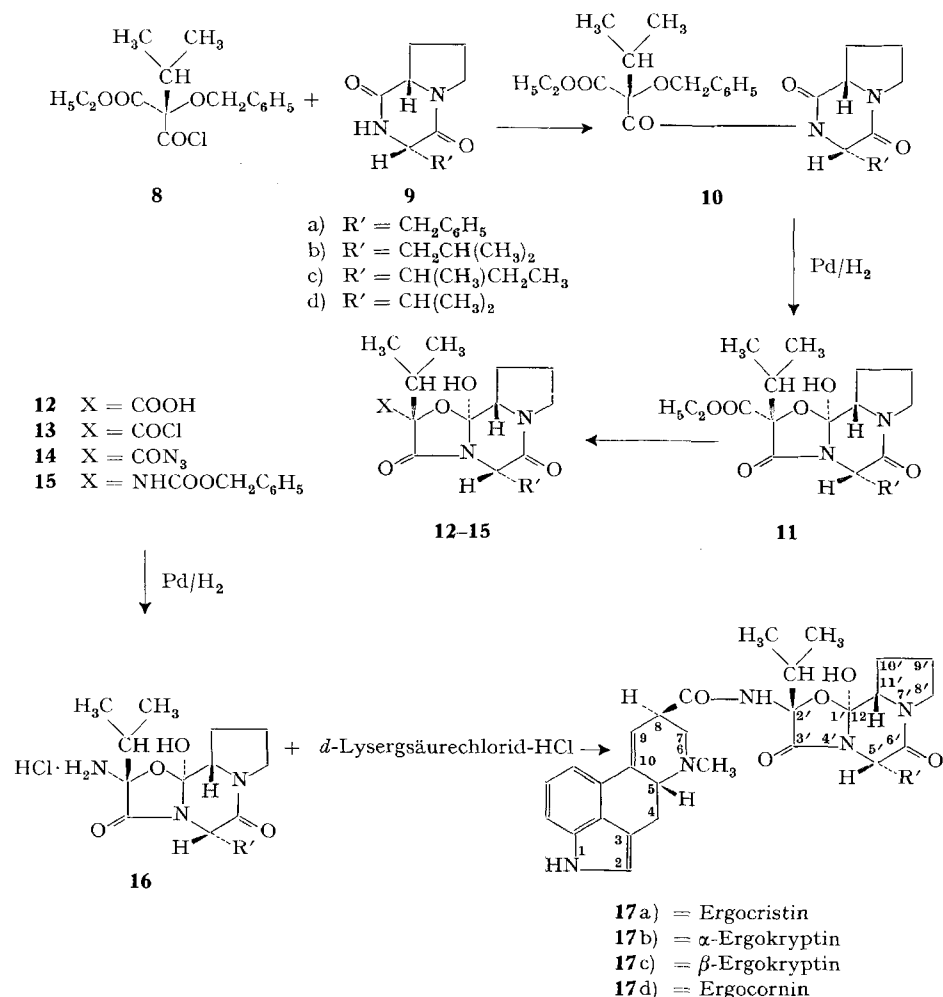
Tabelle I. *Vergleich der Drehwerte des Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylesters und -monoäthylester-chlorids mit denjenigen der entsprechenden Methyl-Analogen* [11]

Verbindung	Drehung in	$[\alpha]_D^{20}$
<i>R</i> -(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester 7	Äthanol, <i>c</i> = 5	+ 8,2°
<i>S</i> -(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid 8	Benzol, <i>c</i> = 5	+ 51,3°
<i>R</i> -(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester	Äthanol, <i>c</i> = 2	+ 9,5°
<i>S</i> -(-)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester	Äthanol, <i>c</i> = 4	– 10,3°
<i>S</i> -(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid	Benzol, <i>c</i> = 2	+ 28,2°
<i>R</i> -(-)-Methyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid	Benzol, <i>c</i> = 5	– 27°

2. *Herstellung des Peptidteiles.* Die Gewinnung der Dioxopiperazin-Bausteine, durch die sich die einzelnen Alkaloide der Ergotoxin-Gruppe voneinander unterscheiden, ist bei der Synthese der entsprechenden Alkaloide der Ergotamin-Gruppe beschrieben worden mit Ausnahme des L-Isoleucyl-L-prolin-lactams, des Bausteines des β-Ergokryptins, dessen Analogon in der Ergotamin-Gruppe noch fehlt. (Vgl. allgemeine Formel A.)

²⁾ Der Wechsel von *R* zu *S* beim Übergang vom Halbesther **7** zum Säurechlorid **8** innerhalb der gleichen sterischen Reihe ergibt sich bei Anwendung der CAHN-INGOLD-PRELOG-Nomenklatur als Folge der Umkehr des relativen Gewichtes von zwei Substituenten.

Schema 2



Die Dioxopiperazine wurden mit dem *S*-(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäuremonoäthylester-chlorid **8** unter den Reaktionsbedingungen, wie sie im experimentellen Teil am Beispiel des Ergocristins beschrieben sind, umgesetzt. Die resultierenden Acyldioxopiperazine **10a**)–**d**), die wenig stabil sind, wurden nicht isoliert, sondern zwecks Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe sogleich mit Pd-Katalysator und Wasserstoff behandelt. Die primär entstehenden Isopropyl-hydroxy-malonyl-dioxopiperazine cyclisieren sich spontan unter Bildung der entsprechenden Cyclocarbonsäureäthylester **11a**)–**d**). Die Cyclolbildung erfolgt stereospezifisch, indem jeweils nur die eine der an C-12' epimeren Formen, nämlich diejenige mit der tertiären Hydroxylgruppe in α -Stellung gebildet wird.

Die α -Stellung der Cyclol-Hydroxylgruppe wurde bei der Synthese des Ergotamins auf chemischem Weg abgeleitet [5] und durch RÖNTGEN-strukturanalytische

Messungen bestätigt [12]. Bei den erstgenannten Untersuchungen zeigte es sich, dass die sauer reagierende Cyclol-Hydroxylgruppe im Cyclolecarbonyl-äthylester bei *cis*-Stellung zur Äthoxycarbonylgruppe ein $pK_{MCS}^* = \sim 11$ aufweist, während bei *trans*-Stellung dieser beiden Gruppen ein Wert von ~ 10 gefunden wurde. Es darf deshalb aus den um 11 liegenden pK_{MCS}^* -Werten der Cyclolecarbonyl-äthylester **11a)** bis **11d)** geschlossen werden, dass die Cyclol-Hydroxylgruppe hier ebenfalls *cis* zur Äthoxycarbonylgruppe steht, für welche die α -Stellung bewiesen ist, woraus sich für die Cyclol-Hydroxylgruppe ebenfalls α -Stellung ableitet.

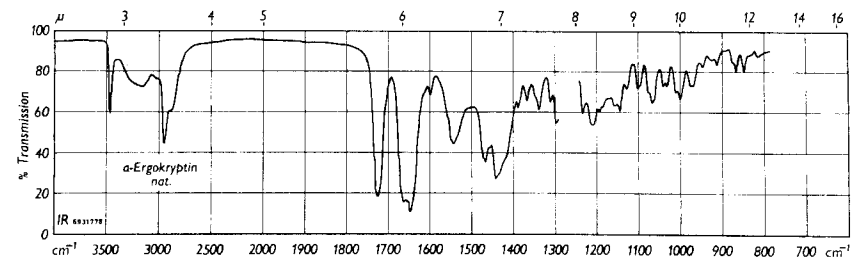
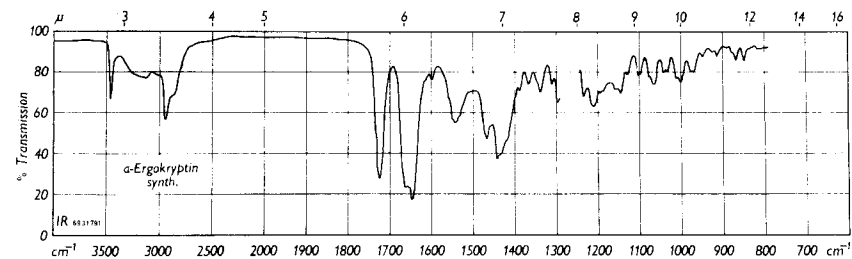
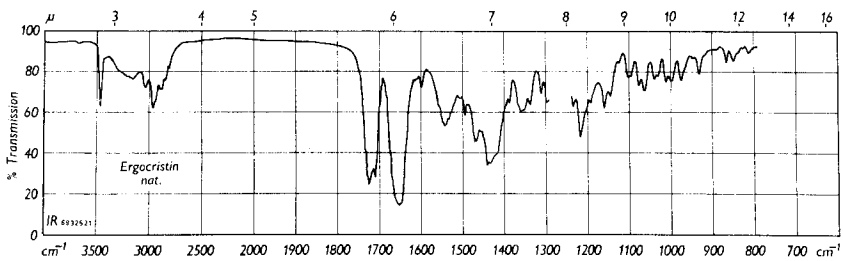
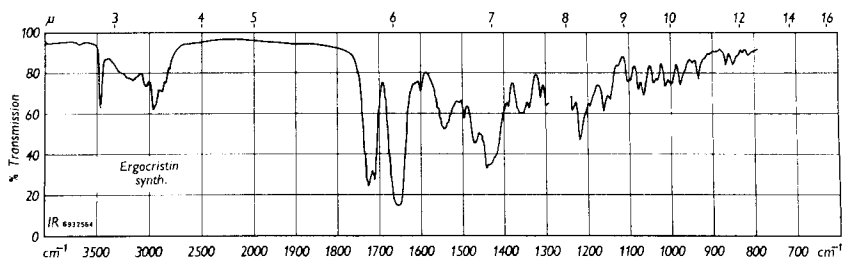
Die Cyclolecarbonyl-äthylester sind verhältnismässig stabile Verbindungen, in denen sich die Äthoxycarbonylgruppe nach der Methode von CURTIUS über die freien Carbonsäuren **12a)** bis **d)**, die Carbonsäurechloride **13a)** bis **d)**, die Azide **14a)** bis **d)**, die zum Teil nicht isoliert wurden, und die Benzoxycarbonylaminocyclole **15a)** bis **d)** durch die Aminogruppe ersetzen liess. Die entsprechenden Aminocyclole erwiesen sich erwartungsgemäss als ausserordentlich labil und konnten nur in Form der Hydrochloride **16a)** bis **d)** gefasst werden.

3. *Acylierung der Aminocyclole mit Lysergsäurechlorid zu den Alkaloiden.* Für die Verknüpfung des Lysergsäure-Restes mit dem Peptidteil bewährte sich das Verfahren, das bei der Synthese des Ergotamins ausgearbeitet worden war [5], und das der Unbeständigkeit des freien Aminocyclole Rechnung trägt. In einer Suspension des Aminocyclolehydrochlorids zusammen mit *d*-Lysergsäurechloridhydrochlorid wurde bei -10° durch Zusatz von Pyridin das Aminocyclole freigesetzt und sogleich durch das im Überschuss vorhandene Lysergsäurechlorid acyliert. Dabei erhielt man in guter Ausbeute die entsprechenden Alkaloide. Neben den linksdrehenden Alkaloiden der Lysergsäure-Reihe entstehen als Nebenprodukte infolge teilweiser Isomerisierung der Lysergsäure stets auch die stark rechtsdrehenden Isomeren, die durch die Endung -inin als Derivate der Isolysergsäure gekennzeichnet werden. Wie der Vergleich der chemischen und physikalischen Daten insbesondere der IR.-Spektren (siehe Figur) und der NMR.-Spektren im experimentellen Teil zeigt, sind die synthetischen Verbindungen mit den natürlichen Alkaloiden identisch.

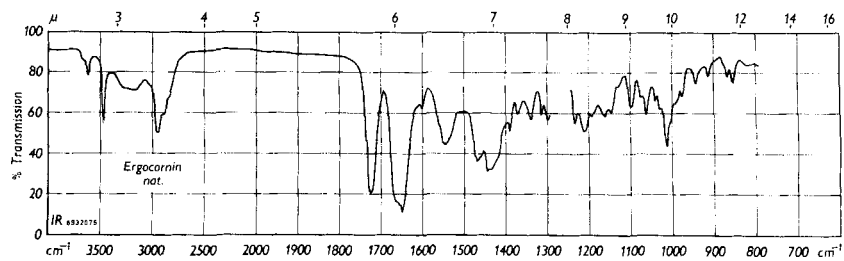
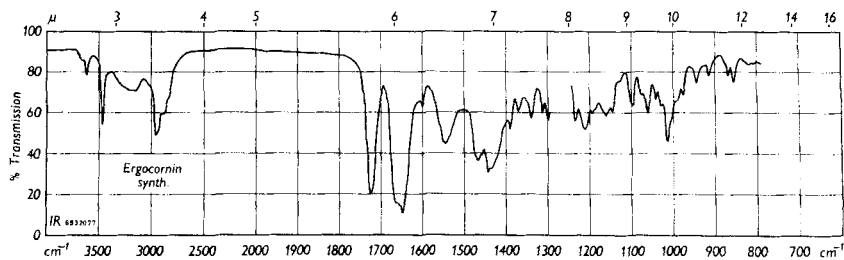
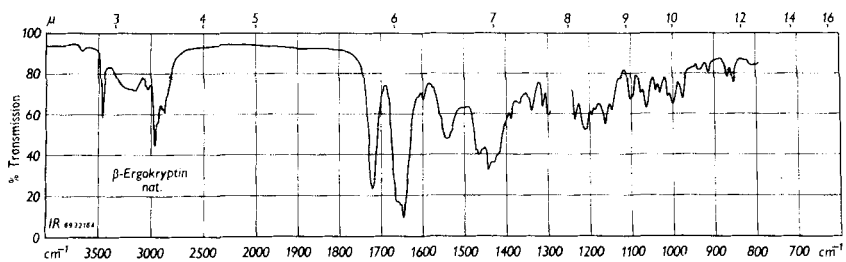
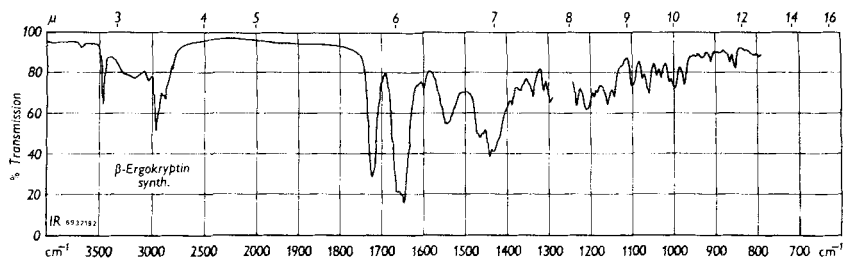
Durch die hier beschriebenen Synthesen des Ergocristins, des α - und β -Ergokryptins und des Ergocornins sind nicht nur die seinerzeit für die Alkaloide der Ergotoxingruppe abgeleiteten Strukturformeln [13] [3] bestätigt worden, sondern es ergaben sich daraus auch die absoluten Konfigurationen an den Asymmetriezentren C-2' und C-12', die mit denjenigen der Alkaloide der Ergotamin-Gruppe und des Ergostins übereinstimmen. Alle bis heute beschriebenen Mutterkornalkaloide vom Peptidtypus besitzen also den gleichen räumlichen Bau.

Experimenteller Teil

Allgemeines – Die Smp. wurden im offenen Röhrchen auf einer Schmelzpunktapparatur nach TOTTOLI bestimmt und sind korrigiert. Sdp. sind nicht korrigiert. Die UV.-Absorptionsspektren wurden, sofern kein anderes Lösungsmittel speziell angegeben ist, in Methanol auf einem BECKMAN-Spektrophotometer Modell DK 2 aufgenommen. Die Aufnahme des IR.-Absorptionsspektrums erfolgte, sofern nichts anderes angegeben ist, in Methylchloridlösung auf einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer Modell 21 mit Gitter. Die NMR.-Spektren wurden auf einem VARIAN High Resolution NMR.-Spektrometer Modell A-60 mit Tetramethylsilan als interner Referenz aufgenommen, Angabe der chemischen Verschiebungen in δ -Werten; Abkürzungen: S =



IR.-Spektren der synthetischen und natürlichen Alkaloide in CH₂Cl₂



IR.-Spektren der synthetischen und natürlichen Alkaloide in CH_2Cl_2

Singulett, D = Dublett, T = Triplett, Q = Quadruplett, M = Multiplett, J = Spin-Spin-Kupplungskonstante in cps, H = Zahl der durch elektronische Integration ermittelten Wasserstoffatome des betreffenden Signals. Die pK -Bestimmungen wurden in achtzigprozentigem Methylcellosolve in einer Apparatur nach W. SIMON vorgenommen.

1. Synthese von S-(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylesterchlorid (8)

1.1. *Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-diäthylester (5)*. – 1.1.1. *Verfahren a)*: Eine Lösung von 5,75 g (0,25 Mol) Natrium in 125 ml abs. Äthanol wurde bei 45° unter Stickstoff und intensivem Rühren innerhalb von 2 $\frac{1}{2}$ Std. zu einem Gemisch von 53,2 g (0,20 Mol) Benzyloxymalonsäure-diäthylester (1) [8] und 51,0 g (0,30 Mol) Isopropyljodid getropft. Anschliessend wurde das dickflüssige Reaktionsgemisch weitere 2 $\frac{1}{2}$ Std. bei 45° gerührt, dann abgekühlt, mit 50 ml Eiswasser versetzt, mit 10N Phosphorsäure auf pH 5 angesäuert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand ergab bei der Destillation im Hochvakuum nach Abtrennen eines kleinen Vorlaufes 49,6 g (80%) 5 farbloses Öl; Sdp. 125–127°/0,03 Torr; n_D^{20} = 1,4827; IR.: $\tilde{\nu}$ CO 1738 cm⁻¹; NMR. (CDCl₃): $D|1,03|J|7/6H|$, $T|1,27|J|7/6H|$, $M|2,53|J|7/1H|$, $Q|4,26|J|7/4H|$, $S|4,76|2H|$, $M|7,1-7,5|5H|$.

C₁₇H₂₄O₅ (308,4) Ber. C 66,2 H 7,8 O 25,9% Gef. C 65,9 H 7,9 O 26,7%

1.1.2. *Verfahren b)*: Zu einer vorgelegten Suspension von 62,4 g Natriumhydrid-Dispersion in Mineralöl (Gehalt 50%, 1,3 Mol) in 800 ml abs. Dimethylacetamid wurden unter Rühren und Kühlen 218,2 g (1 Mol) Isopropyl-tartronsäure-diäthylester (4) so zugetropft, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches im Intervall von 20° bis 30° blieb. Nach Abklingen der H₂-Entwicklung wurde der Kolbeninhalt auf 70° erwärmt und 205 g (1,2 Mol) Benzylbromid unter schwacher Kühlung so zugetropft, dass die Temperatur zwischen 70° und 75° schwankte. Anschliessend wurde 2 Std. bei 75° gehalten. Zur Zersetzung des überschüssigen Benzylbromids und zur Umesterung eventuell entstandener Benzylester wurden dann 130 ml abs. Äthanol zugesetzt und das Gemisch nochmals 30 Min. bei 75° gerührt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde mit Eisessig neutralisiert, mit 4 l Wasser verdünnt und mit Äther mehrmals extrahiert. Die Ätherextrakte wurden mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser nachgewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der gelbe, ölige Rückstand ergab nach Destillation im Hochvakuum 291 g (94%) gas-chromatographisch zu 97% reinen Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-diäthylester (5), identisch mit der nach Verfahren a) beschriebenen Verbindung.

1.2. *Isopropyltartronsäure-diäthylester (4)*: 57,6 g (1,2 Mol) Natriumhydridsuspension in Mineralöl wurden in 1 l abs. Benzol vorgelegt. Zur gut gerührten Suspension wurden unter Kühlung 202 g (1 Mol) Isopropylmalonsäure-diäthylester (2) getropft. Um den Umsatz zu vervollständigen, wurde bei 50° eine Std. weiter gerührt. Nach Abkühlen des Gemisches auf 5° wurde eine Lösung von 242 g (1 Mol) Dibenzoylperoxid in 2,4 l abs. Benzol innert 3 Std. so zugetropft, dass die Temperatur 10° nie überstieg. Anschliessend liess man bei 40° unter Rühren 1 Std. ausreagieren. Zur Zersetzung von nicht umgesetztem Benzoylperoxid wurden unter Kühlung portionenweise insgesamt 20 g Aktivkohle zugegeben. Dann wurde das Gemisch nochmals 1 Std. bei 40° gerührt und bei 20° über Nacht stehengelassen. Darauf wurde filtriert (Niederschlag nach gutem Waschen mit Benzol und Wasser verworfen). Die vereinigten Filtrate wurden mit Wasser neutral gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und alle bis zu einer Siedetemperatur von 75° bei 0,5 Torr flüchtigen Bestandteile abdestilliert. Der verbliebene Rückstand von 288,7 g, im wesentlichen roher Benzoyloxy-isopropyl-malonsäure-diäthylester (3), wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

288,7 g (0,9 Mol) roher Ester 3 wurden bei 35° bis 40° rasch zu einer Lösung von 22,3 g (0,97 Mol) Natrium in 444 ml abs. Äthanol gegeben und das Gemisch 8 Min. bei 35°–40° weiter gerührt. Anschliessend wurde unter Kühlung 58,5 g (0,97 Mol) Eisessig zugegeben, das auf 15° abgekühlte und neutralisierte Gemisch in 3 l Wasser gegossen und dreimal mit Äther extrahiert. Die Ätherlösungen wurden mit Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand ergab nach Destillation im Hochvakuum ein bei 50° bis 80°/0,5 Torr siedendes Gemisch, 280,5 g, n_D^{20} = 1,4596, von Isopropyltartronsäure-diäthylester und Benzoessäure-äthylester. Durch fraktionierte Kolonnen-Destillation wurde der Isopropyltartronsäure-diäthylester (4) rein erhalten. Farbloses Öl von apfelähnlichem Geruch. Sdp. 64–67°/0,3 Torr. Gas-chromatographisch ermittelte

Reinheit 94%. $n_D^{20} = 1,4293$; IR.: $\tilde{\nu}$ OH 3450, $\tilde{\nu}$ CO 1733 cm^{-1} ; NMR. (CDCl_3): $D/0,93/J/7/6\text{H}/$, $T/1,30/J/7/6\text{H}/$, $M/2,66/J/7/1\text{H}/$, $S/3,72/1\text{H}/$ austauschbar, $Q/4,30/J/7/4\text{H}/$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (218,25) Ber. C 55,0 H 8,3 O 36,7% Gef. C 54,5 H 8,3 O 37,1%

1.3. *rac.*-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (**6**): 924 g (3 Mol) Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-diäthylester (**5**) in 2,4 l abs. Äthanol wurden unter Rühren und Kühlen mit 4,4 l (6,15 Mol) einer 1,4 N Lösung von KOH in abs. Äthanol versetzt. Nach Stehen über Nacht wurden 3 kg Eis zugesetzt, das pH mittels konz. Phosphorsäure (ca. 120 ml) auf 8,0 gestellt und bei einer Badtemperatur von 30–40° das Äthanol im Vakuum abdestilliert. Das verbleibende Öl wurde mit 3 l dest. Wasser verdünnt und das pH der Lösung mit 4 N Natronlauge (ca. 180 ml) erneut auf 8–9 eingestellt. Dann wurde dreimal mit je 1 l Äther extrahiert (Ätherlösungen verworfen) und die wässrige Phase auf –5° abgekühlt. Nach Überschichten mit 3 l Äther wurde unter intensivem Rühren mit ca. 840 ml eiskalter konz. Phosphorsäure auf pH 2 eingestellt. Nach zweimaligem Nachextrahieren der wässrigen Phase mit je 600 ml Äther wurden die vereinigten Ätherlösungen viermal mit je 600 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei einer 50° nicht übersteigenden Badtemperatur eingengt. Gegen den Schluss wurde die Badtemperatur auf 30° gesenkt und im Vakuum und Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet: 805 g (96%) **6** als leicht gelbes, zähflüssiges Öl, homogen in Dünnschichtchromatogramm (Kieselgelplatte, Chloroform/Methanol 7:3); $n_D^{20} = 1,4988$; Äquivalentgewicht gef.: 277; NMR. (CDCl_3): $D/1,09/6\text{H}/J/7/$, $D/1,26/3\text{H}/J/7/$, $M/\sim 2,54/1\text{H}/J/7/$, $Q/4,35/2\text{H}/J/7/$, $M/4,68-4,93/2\text{H}/$, $M/7,25-7,55/5\text{H}/$, $S/11,1/1\text{H}/$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ Ber. C 64,3 H 7,2 O 28,6 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ 16,0%
(280,3) Gef. „ 64,3 „ 7,2 „ 28,8 „ 15,6%

1.4. *R*-(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (**7**): 2330 g (8,32 Mol) *rac.*-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (**6**) wurden in 15 l abs. Äther gelöst und unter heftigem Rühren und Feuchtigkeitsausschluss mit 1460 g (8,83 Mol) (–)-Pseudoephedrin (wasserfrei, getrocknet im Hochvakuum bei 50°), wobei sich dieses schnell löste. Zur Entfernung des Hauptteils des negativ drehenden Isomeren wurde mit 1 g *S*-(-)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-(–)-pseudoephedrinsalz angeimpft und 2 Tage bei 0° stehengelassen. Es bildete sich eine Kruste des oben genannten Salzes, von welcher abdekantiert wurde und die mit 1 l abs. Äther nachgewaschen wurde. Man erhielt so nach dem Trocknen 731 g (–)-Pseudoephedrinsalz des negativ drehenden Halbesters. Dessen Reinigung erfolgte durch Kristallisation aus abs. Essigester/Äther: Farblose, lange Rechtecke bis Nadeln, Smp. 113–114°, $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ ($c = 2$, Äthanol).

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_6$ Ber. C 67,4 H 7,9 N 3,1 O 21,5%
(445,6) Gef. „ 67,3 „ 7,8 „ 3,3 „ 21,8%

Die ätherische Mutterlauge, den angereicherten *R*-(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester als (–)-Pseudoephedrinsalz enthaltend, wurde mit 3 kg Eis versetzt und unter Rühren mit 1130 ml konz. Phosphorsäure angesäuert. Nach der Trennung der Phasen wurde der wässrige Teil noch dreimal mit 1 l Äther nachextrahiert, die Ätherlösungen mit Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel schonend entfernt. Der zähflüssige, ölige Rückstand wurde bei 30° im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, wobei 1870 g angereicherter *R*-(+)-Halbester anfielen. Dieser Rückstand wurde in 12 l abs. Äther gelöst und mit 1127 g (6,81 Mol) wasserfreies (+)-Pseudoephedrin versetzt.

Die Lösung wurde mit 1 g *R*-(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-(+)-pseudoephedrinsalz angeimpft und bei 0° 2 Tage stehengelassen. Dann wurde von der Kristallkruste abdekantiert, 5 l abs., auf 0° abgekühlter Äther zugegeben, die Kristallkruste pulverisiert und filtriert. Eine kleine Probe dieses rohen Salzes, $[\alpha]_D^{20} = +27,5^\circ$ ($c = 2$, Äthanol), wurde aus wenig abs. Essigester/Äther bis zur Konstanz der physikalischen Daten umkristallisiert: Kleine, verfilzte Rechtecke bis Nadeln, Smp. 112–113°, $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ ($c = 2$, Äthanol).

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_6$ Ber. C 67,4 H 7,9 N 3,1 O 21,5%
(445,6) Gef. „ 67,4 „ 8,1 „ 3,4 „ 21,6%

Da die Drehung des rohen *R*-(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-(+)-pseudoephedrinsalzes sich von der des umkristallisierten Musters praktisch nicht unterschied, wurde das Rohkristallisat direkt in die Komponenten aufgespalten. Dazu wurde es in 5 l Äther suspendiert, mit 3 kg Eis und dann unter intensivem Rühren mit 685 ml konz. Phosphorsäure versetzt. Die wässrig-saure Phase wurde dreimal mit je 1 l Äther nachextrahiert, der Ätherextrakt

mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1096 g (94%) *R*-(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester (**7**) als zähes Öl, homogen im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgelplatte mit Chloroform/Methanol 7:3). $[\alpha]_D^{20} = +8,2^\circ$ ($c = 5$, Äthanol); $n_D^{20} = 1,4988$; IR.: $\tilde{\nu}$ CO 1715, 1740 cm^{-1} .

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$	Ber. C 64,3	H 7,2	O 28,5	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ 16,0%
(280,3)	Gef. „ 64,3	„ 7,0	„ 29,0	„ 15,8%

1.5. *S*-(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (**8**): Eine Lösung von 981 g (3,5 Mol) *R*-(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester in 1,5 l abs. Methylenchlorid wurde auf -20° abgekühlt und mit 560 ml (3,85 Mol) abs. Dimethylformamid versetzt. Dann wurde unter Rühren eine Lösung von 328 ml (4,55 Mol) Thionylchlorid in 328 ml abs. Methylenchlorid bei -20° zugegeben. Nach Stehen über Nacht bei 20° wurde das Methylenchlorid bei 30° im Vakuum abgesaugt, dann wurden im Vakuum und darauf im Hochvakuum bis zu einer Badtemperatur von 70° alle leichtflüchtigen Bestandteile entfernt. Der Rückstand wurde über Nacht bei -15° stehengelassen, wobei sich ein kristallines Nebenprodukt abschied. Von diesem wurde abdekantiert und die dunkelbraune Flüssigkeit im Hochvakuum zweimal destilliert: 974 g (93%) Säurechlorid **8**, leicht gelbliches Öl. Sdp. $105^\circ/0,05$ Torr; $n_D^{20} = 1,5008$; $[\alpha]_D^{20} = +51,3^\circ$ ($c = 5$, Benzol); IR.: $\tilde{\nu}$ CO 1778, 1738, 1675 cm^{-1} ; NMR. (DCCl_3): $M/0,8-1,65/J/7/9H/$, Heptaplett/ $2,66/J/7/1H/$, $Q/4,31/J/7/2H/$, $S/4,77/2H/$, $M/7-7,8/5H/$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$	Ber. C 60,3	H 6,4	Cl 11,9	O 21,4%
(298,8)	Gef. „ 60,4	„ 6,8	„ 12,2	„ 21,2%

2. Herstellung des Peptidteils von Ergocristin

2.1. *Cyclocarbonsäure-äthylester 11a*): Eine Suspension von 112,5 g (0,46 Mol) *L*-Phenylalanyl-L-prolin-lactam (**9a**) in 140 g (1,38 Mol) abs. *N*-Methylmorpholin wurde auf 70° erwärmt, mit 139 g (0,465 Mol) *S*-(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylesterchlorid (**8**) in 5 Min. versetzt und das Gemisch 2 Std. bei $65-70^\circ$ weiter gerührt, wobei sich das Lactam nach etwa 15 Min. gelöst hatte. Nach dem Abkühlen wurde mit 400 ml abs. Dimethylformamid verdünnt und das abgeschiedene *N*-Methylmorpholin-hydrochlorid abfiltriert. Der Niederschlag wurde zweimal mit je 50 ml abs. Dimethylformamid nachgewaschen und die Dimethylformamidlösung des rohen *N*-Acyldioxopiperazins mit 60 g Palladium-Aktivkohle-Katalysator (10% Pd) bei 20° hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum und Hochvakuum von allen flüchtigen Bestandteilen befreit. Der Rückstand wurde aus Essigester/Isopropyläther kristallisiert: 134 g (70%) **11a**), farblose, stäbchenförmige Kristalle; Smp. $154-156^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = -16,5^\circ$ ($c = 1,5$, Äthanol); IR. (Nujol): $\tilde{\nu}$ CO 1742, 1640 cm^{-1} , $\tilde{\nu}$ OH 3150–3500 cm^{-1} , breit; UV.: $\lambda_{max} = 252$ (2,29), 258 (2,32) und 264 (2,21) nm, Minima bei 250, 255,5, 262,5 nm; NMR. (DCCl_3): $D/0,82/3H/J/7/$, $D/0,93/3H/J/7/$, $T/1,33/3H/J/7/$, $M/1,75-2,3/4H/$, $Q/2,62/1H/J/7/$, $M/3,3-3,85/2+3H/$, $M/4,15-4,55/3H/$, $T/4,76/1H/J/6/$, $S/7,21/5H/$. $pK_{MCS}^* = 11,1$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$	Ber. C 63,4	H 6,8	N 6,7	O 23,0%
(416,4)	Gef. „ 63,4	„ 6,7	„ 7,0	„ 23,3%

2.2. *Cyclocarbonsäure 12a*): 18,0 g (43 Millimol) Cyclocarbonsäure-äthylester (**11a**) wurden bei Zimmertemperatur 5 Std. in 45 ml 2 *N* NaOH stehengelassen. Die trübe Lösung wurde mit 4 *N* HCl auf pH 7,5 gestellt und zur Entfernung von Unverseiftem zweimal mit Essigester extrahiert. Aus dem mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschenen Extrakt wurden 1,6 g Ausgangsmaterial (**11a**) zurückgewonnen. Die wässrige Phase wurde mit 4 *N* HCl auf pH 2 gestellt und auf 0° abgekühlt, wobei die Cyclocarbonsäure (**12a**) fast quantitativ auskristallisierte. Sie wurde aus Methanol/Wasser umkristallisiert: 14,0 g (87% unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials) farblose, ein Mol Kristallwasser enthaltende Platten; Smp. $133-134^\circ$ (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -10,5^\circ$ ($c = 1,5$, Pyridin); $pK_{MCS}^* = 4,05$; IR. (Nujol): $\tilde{\nu}$ OH 3500, 3420, $\tilde{\nu}$ CO 1705, 1640 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Ber. C 59,1	H 6,4	N 6,9	O 27,6%
(406,4)	Gef. „ 59,2	„ 6,4	„ 6,9	„ 27,4%

2.3. *Cyclocarbonsäure-chlorid 13a*): 14,5 g (70 Millimol) fein pulverisiertes, frisch sublimiertes Phosphorpentachlorid wurden in einem Gemisch von 110 ml abs. Äther und 110 ml abs. Petroläther 1 Std. bei 20° gerührt, wobei der Grossteil allmählich in Lösung ging. Anschliessend wurde auf 10° abgekühlt, mit 13,6 g (35 Millimol) bei 20° im Hochvakuum getrocknete, fein pulverisierte

Cyclolcarbonsäure **12a**) versetzt und das Gemisch 2 Std. bei 20° gerührt. Das auskristallisierte Cyclolcarbonsäure-chlorid **13a**) wurde abfiltriert, mit Petroläther-Äther-Gemisch 1:1 gewaschen und bei 20° im Hochvakuum getrocknet: 12,88 g (90%) rohes Säurechlorid **13a**); Smp. 140–141° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +44,5^\circ$ ($c = 1$, Methylenchlorid).

$C_{20}H_{23}ClN_2O_5$	Ber. C 59,0	H 5,7	Cl 8,7	N 6,9	O 19,7%
(406,8)	Gef. ,, 59,0	,, 5,7	,, 8,4	,, 6,8	,, 19,4%

2.4. *Cyclolcarbonsäure-azid 14a*): Zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 12,8 g (31 Millimol) Cyclolcarbonsäure-chlorid **13a**) in 120 ml abs. Methylenchlorid wurde eine Lösung von 5 g Natriumazid in 15 ml Wasser gegeben. Die Mischung wurde 4 Min. intensiv gerührt. Dann gab man 30 ml 20-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung zu, rührte 1 Min. mit dem Vibromischer und trennte die beiden Phasen im Scheidetrichter. Die wässrig-alkalische Phase wurde weitere zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, der Extrakt mit Wasser neutral gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei 20–25° im Vakuum entfernt: 11,4 g (88%) kristallines Azid **14a**), Zersetzungspunkt ca. 90°. $[\alpha]_D^{20} = -21,5^\circ$ ($c = 1,3$, in Methylenchlorid).

2.5. *Benzoxycarbonylamino-cyclol 15a*): 11,1 g (27 Millimol) rohes Cyclolcarbonsäure-azid **14a**) wurden in 100 ml abs. Chloroform gelöst, mit 5,8 g Benzylalkohol und einem Tropfen konz. HCl versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Essigester/Isopropyläther umkristallisiert: 12,3 g (92%) praktisch reines Benzoxycarbonylamino-cyclol **15a**) vom Smp. 205–207°. Eine Probe wurde aus Essigester/Isopropyläther bis zum konstanten Smp. umkristallisiert, der Smp. stieg dabei auf 207–209°; $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ ($c = 2$, Pyridin); IR.: $\tilde{\nu}$ OH 3225, $\tilde{\nu}$ CO 1723, 1693, 1640 cm^{-1} ; NMR. ($CDCl_3$): $D/0,91/3H/J7/$, $D/1,04/3H/J7/$, $M/1,6-2,4/5H/$, $M/3,3-3,85/5H/$, $T/4,70/1H/J6/$, $S/5,12/2H/$, $S/5,96/1H/$, $D/6,53/1H/J2,5/$, verschwindet bei Zugabe von D_2O , $M/7,15-7,6/10H/$.

$C_{27}H_{31}N_3O_6$	Ber. C 65,6	H 6,3	N 8,5	O 19,5%
(493,5)	Gef. ,, 65,8	,, 6,4	,, 8,3	,, 19,4%

2.6. *Aminocyclol-hydrochlorid 16a*): 5 g (10 Millimol) Benzoxycarbonylamino-cyclol **15a**) wurden in einem Gemisch von 50 ml Methanol, enthaltend 400 mg HCl und 50 ml Tetrahydrofuran mit 2,5 g vorhydriertem Palladium-Aktivkohle-Katalysator (10% Pd) bei 20° und Normaldruck hydriert. Nach 50 Min. waren 135 ml Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bei 20–25° stark eingengt. Der ölige Rückstand wurde in 15 ml abs. Tetrahydrofuran und 5 ml abs. Äther aufgenommen, worauf das Aminocyclol-hydrochlorid **16a**) auskristallisierte, das mit abs. Tetrahydrofuran nachgewaschen und im Hochvakuum bei 20° getrocknet wurde: 3,34 g (71%) **16a**), schräg abgeschnittene, farblose Prismen mit 1 Molekel Kristall-Tetrahydrofuran; Smp. 123–124° (Zers.).

$C_{19}H_{26}ClN_3O_4 \cdot C_4H_8O$	Ber. C 59,0	H 7,3	Cl 7,6	N 9,0	O 17,1%
(468,0)	Gef. ,, 59,1	,, 7,2	,, 8,1	,, 9,0	,, 17,0%

3. **Acylierung des Aminocyclols 16a) mit d-Lysergsäurechlorid zu Ergocristin 17a) und Ergocristinin.** – 3,37 g (7,2 Millimol) Aminocyclol-hydrochlorid-THF **16a**) und 4,8 g (14,8 Millimol) *d*-Lysergsäurechlorid-hydrochlorid wurden in 40 ml abs. Methylenchlorid auf –10° abgekühlt und unter kräftigem Rühren tropfenweise mit 6,0 ml abs. Pyridin versetzt. Dann wurde $1/2$ Std. bei 0° und 4 Std. bei 20° weiter gerührt. Nach dem Verdünnen mit 50 ml Methylenchlorid und 10 ml Pyridin und Zusatz von 50 ml 2N Sodalösung wurde das Reaktionsprodukt in der üblichen Weise durch Ausschütteln mit Methylenchlorid extrahiert. Man erhielt einen Rückstand von 4,80 g, der nach den dünnschichtchromatographischen Analysen fast nur aus Ergocristin **17a**) und Ergocristinin bestand. Das Rohbasengemisch wurde in Methanol aufgenommen und mit natürlichem Ergocristinin angeimpft, worauf sofort Kristallisation dieses Alkaloids einsetzte: 700 mg schon fast reines Ergocristinin vom Smp. 223–224° (Zers.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol wurden 500 mg Reinalkaloid in Form von langen, dünnen Prismen erhalten, Smp. 226–227° (Zers.), Misch-Smp. mit natürlichem Ergocristinin ohne Depression. $[\alpha]_D^{20} = +370^\circ$ ($c = 0,4$, Chloroform); $[\alpha]_D^{20} = +471^\circ$ ($c = 0,35$, Pyridin). Die Dünnschichtchromatogramme in verschiedenen Systemen an Silicagel und Aluminiumoxidplatten waren homogen und die Rf-Werte mit denen des Naturproduktes identisch. KELLER'sche Farbreaktion: blau, wird innert ca. 10 Sek. olivgrün. UV.: λ_{max} 313 (3,96) nm, Minimum bei 271,5 nm (in Methanol/Methylenchlorid 1:1); NMR. ($CDCl_3$): $D/0,90/3H/J7/$, $D/1,13/3H/J7/$, $M/1,6-2,4/6H/$, $S/2,61/3H/$, $M/2,7-3,9/10H/$,

$T/4,64/1H/J6/$, D unscharf/6,5–6,65/1H/, $S/6,86/1H/$, $M/7,0–7,35/8H/$, M um 7,42/1H/, verschwindet bei Zugabe von D_2O , $S/8,36/1H/$, $S/9,69/1H/$; IR.-Spektrum identisch mit demjenigen des natürlichen Ergocristinins.

$C_{35}H_{39}N_5O_5$	Ber. C 68,9	H 6,4	N 11,5	O 13,1%
(609,7)	Gef. „ 69,0	„ 6,3	„ 11,7	„ 13,2%

Die vereinigten Mutterlaugen wurden an der 70-fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert. Methylenchlorid mit 0,1% Methanol eluiert weiteres Ergocristin, welches durch Kristallisation aus Methanol gereinigt wurde: 530 mg Reinalkaloid. Totalausbeute an Ergocristin 1,03 g (23% bezogen auf Aminocyclol). Mit Methylenchlorid, enthaltend 0,2% Methanol, wurde das *Ergocristin 17a*) eluiert und nach Kristallisation aus Aceton rein erhalten: 2,1 g (44% bezogen auf Aminocyclol) schräg abgeschnittene, lange Prismen mit 1 Molekel Kristall-Aceton. Smp. unscharf 160–170°, Misch-Smp. mit natürlichem Ergocristin ohne Depression. Die Dünnschichtchromatogramme in verschiedenen Systemen an Silicagel- und Aluminiumoxidplatten waren homogen und die Rf-Werte mit denen von natürlichem Ergocristin identisch. KELLER'sche Farbreaktion: blau, wird rasch olivgrün. $[\alpha]_D^{20} = -173^\circ$ ($c = 0,7$, Chloroform); $[\alpha]_D^{20} = -101^\circ$ ($c = 0,8$, Pyridin); UV.: λ_{max} 312 (3,91) nm, Minimum bei 270 nm; IR.-Spektrum siehe theoretischer Teil.

$C_{35}H_{39}N_5O_5 \cdot C_3H_6O$	Ber. C 68,4	H 6,8	N 10,5	O 14,4%
(667,8)	Gef. „ 67,7	„ 6,8	„ 10,7	„ 14,4%

4. Synthese des α -Ergokryptins 17b. – Bei den nachstehend beschriebenen Synthesen des α - und β -Ergokryptins und des Ergocornins wurden, wo nichts anderes angegeben wird, im wesentlichen die gleichen Reaktionsbedingungen angewandt wie vorstehend beim Ergocristin.

4.1. *Cyclolcarbonsäure-äthylester 11b*): Die Acylierung des L-Leucyl-L-prolin-lactams **9b**) mit S-(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (**8**) wurde wegen der leichten Isomerisierbarkeit des N-Acyl-dioxopiperazins **10b**) mit abs. Diisopropyläthylamin als Base, die Hydrierung in 70-proz. Eisessig bei 20° und Normaldruck mit Palladium-Aktivkohle-Katalysator durchgeführt. Kristallisation des Cyclolcarbonsäure-äthylesters **11b**) aus Isopropyläther/Hexan: Farblose Prismen; Smp. 99–100°; $[\alpha]_D^{20} = -6,3^\circ$ ($c = 2$, Pyridin); $[\alpha]_D^{20} = -0,5^\circ$ ($c = 2$, Äthanol); $pK_{MCS}^* = 11,1$; IR.: $\tilde{\nu}$ OH 3550, 3410, $\tilde{\nu}$ CO 1759, 1721, 1650 cm^{-1} ; NMR. ($CDCl_3$): $D/5,23/J2/1H/$ tauscht aus, $Q/4,37/J7/2H/$, $M/4,4–4,7/1H/$, $M/3,45–3,85/3H/$, Penta-Heptaplett/ $2,75/J7/1H/$, $M/1,64–2,4/7H/$, $T/1,33/J7/3H/$, $T/0,94/J7/12H/$.

$C_{19}H_{30}N_2O_8$	Ber. C 59,7	H 7,9	N 7,3	O 25,1%
(382,4)	Gef. „ 59,6	„ 7,9	„ 7,5	„ 24,7%

4.2. *Cyclolcarbonsäure 12b*): Verseifung des Cyclolcarbonsäureäthylesters **11b**) durch 4stündiges Rühren mit einem dreifachen Überschuss von 2N NaOH bei 25°. Nach Ansäuern mit 2N HCl auf pH 2 wurde mit Essigester extrahiert, mit 20-proz. Kochsalzlösung nachgewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die verbleibende, kristalline Masse wurde bei 0° in Dibutyläther suspendiert, 15 Min. gerührt, abfiltriert und im Hochvakuum bei maximal 40° getrocknet: 71% Ausbeute, kurze zugespitzte Stäbchen, Smp. 176° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -20,7^\circ$ ($c = 2$, Pyridin).

$C_{17}H_{26}N_2O_6$	Ber. C 57,6	H 7,4	N 7,9	O 27,1%
(354,4)	Gef. „ 57,8	„ 7,6	„ 8,0	„ 27,3%

4.3. *Cyclolcarbonsäure-chlorid 13b*): Rohausbeute, direkt aus dem Reaktionsmedium Äther/Petroläther 1:1 auskristallisiert: 92%. Farblose, zersetzliche Nadeln. Smp. 82–85° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ ($c = 0,8$, Methylenchlorid); IR.: $\tilde{\nu}$ OH 3540, $\tilde{\nu}$ CO 1785–1795, 1732, 1652 cm^{-1} .

$C_{17}H_{25}ClN_2O_5$	Ber. C 54,8	H 6,8	Cl 9,5	N 7,5	O 21,5%
(372,8)	Gef. „ 55,0	„ 7,2	„ 9,7	„ 7,3	„ 20,9%

4.4. *Cyclolcarbonsäure-azid 14b*): Im Rohzustand weiterverarbeitet.

4.5. *Benzoxycarbonylamino-cyclol 15b*): Kristallisation aus Dibutyläther. Ausbeute an **15b**): 73%. Smp. 216°; $[\alpha]_D^{20} = +24,1^\circ$ ($c = 1$, Pyridin); IR.: $\tilde{\nu}$ OH, NH 3440, 3300–3350, $\tilde{\nu}$ CO 1651, 1712, 1730 cm^{-1} ; NMR. ($CDCl_3$): $S/7,38/5H/$, $D/6,71/1H/J2/$ tauscht aus, $S/6,17/1H/$ tauscht langsam aus, $S/5,13/2H/$, $M/4,4–4,75/1H/$, $M/3,4–3,9/3H/$, $M/1,75–2,5/8H/$, $M/0,85–1,3/12H/$.

$C_{24}H_{33}N_3O_6$	Ber. C 62,7	H 7,2	N 9,1	O 20,9%
(493,5)	Gef. „ 62,6	„ 7,6	„ 9,4	„ 20,7%

4.6. *Aminocyclol-hydrochlorid 16b*): Hydrierung des Benzoxycarbonylaminocyclols **15b**) in einem Gemisch von abs. Dimethylformamid und Dioxan bei 20° und Normaldruck mit Palladium-Aktivkohle-Katalysator, unter Zugabe eines 10-proz. Überschusses von HCl in Dioxan. Nach Beendigung der Reaktion Konzentrieren im Vakuum und Kristallisieren durch Verdünnen mit Tetrahydrofuran/Äther-Gemisch: 96% kristalllösungsmittelfreies Aminocyclol-hydrochlorid **16b**); Smp. 192–193° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +41,9^\circ$ ($c = 1$, Dimethylformamid).

$C_{16}H_{28}ClN_3O_4$	Ber. C 57,7	H 7,4	Cl 7,1	N 10,4	O 17,4%
(361,9)	Gef. „ 57,7	„ 7,3	„ 7,5	„ 10,5	„ 17,0%

4.7. α -*Ergokryptin 17b*), α -*Ergokryptinin*: Acylierung des Aminocyclol-hydrochlorids **16b**) analog wie beim Ergocristin. Auftrennung des Isomerenpaares der Peptidalkaloide durch Säulenchromatographie an Kieselgel.

α -*Ergokryptinin*: Kristallisation aus Äthanol, Ausbeute 31%, farblose, lange Prismen bis Nadeln, Smp. 238° (Zers.), Misch-Smp. mit natürlichem Material ohne Depression. Dünnschichtchromatographisches Verhalten an Silicagel- und Aluminiumoxidplatten: homogen. Rf-Werte identisch mit denjenigen des natürlichen Vergleichsmaterials. $[\alpha]_D^{20} = +405^\circ$ ($c = 0,5$, Chloroform); $[\alpha]_D^{20} = +485^\circ$ ($c = 0,5$, Pyridin); IR.: $\tilde{\nu}$ OH, NH 3470, 3150–3300, $\tilde{\nu}$ CO 1727, 1665, 1648, 1542 cm^{-1} , identisch mit dem IR.-Spektrum des Naturproduktes; NMR. (CDCl₃): S/9,97/1H/tauscht aus, S/8,53/1H/tauscht aus, D/7,30/J2/1H/tauscht aus, M/6,93–7,3/3H/, S/6,83/1H/, D/6,48/J5,5/1H/, M/4,3–4,6/1H/, M/2,7–3,8/ca. 9H/, S/2,59/3H/, M/1,7–3,2/ca. 10H/, M/0,8 bis 1,3/12H/; UV.: $\lambda_{max} = 241,5$ (4,30), 312,5 (3,94) nm, Minimum bei 271 nm.

$C_{32}H_{41}N_5O_5$	Ber. C 66,8	H 7,2	N 12,2	O 13,9%
(575,7)	Gef. „ 66,9	„ 6,9	„ 12,2	„ 14,1%

α -*Ergokryptin 17b*): Kristallisation aus Methanol, Ausbeute 41%, zu Drusen vereinigte Prismen, Smp. 211–212° (Zers.), Misch-Smp. mit natürlichem α -Ergokryptin: 210–212° (Zers.). Dünnschichtchromatographisches Verhalten an Silicagel- und Aluminiumoxidplatten identisch mit dem des natürlichen α -Ergokryptins. $[\alpha]_D^{20} = -120^\circ$ ($c = 1$, Pyridin); $[\alpha]_D^{20} = -198^\circ$ ($c = 1$, Chloroform); UV.: $\lambda_{max} = 241$ (4,31), 312,5 (3,95) nm, Minimum bei 269 nm; NMR. (CDCl₃): S/9,84/1H/tauscht aus, S/8,43/1H/tauscht aus, D/7,42/J2/1H/tauscht aus, M/7,05–7,35/3H/, S/6,95/1H/, M/6,3–6,5/1H/, M/4,35–4,7/1H/, M/2,8–4,1/ca. 8H/, S/2,63/3H/, M/1,7–2,4/ca. 8H/, T/0,98/J7/12H/; IR.: $\tilde{\nu}$ OH, NH 3465, 3120–3300, $\tilde{\nu}$ CO 1725, 1666, 1648, 1540–1548 cm^{-1} . KELLER'sche Farbreaktion: blau, innert einiger Minuten Umschlag nach olivgrün.

$C_{32}H_{41}N_5O_5$	Ber. C 66,8	H 7,2	N 12,2	O 13,9%
(575,7)	Gef. „ 67,0	„ 7,4	„ 11,9	„ 14,2%

5. Synthese des β -Ergokryptins (17c)

5.1. *Cyclolcarbonsäure-äthylester 11c*): Wegen der leichten Isomerisierbarkeit des Acyl-dioxopiperazins **10c**) erfolgte die Acylierung des L-Isoleucyl-L-prolin-lactams³⁾ **9c**) durch S-(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (**8**) mit Hilfe von Diisopropyl-äthylamin. Die katalytische Hydrierung des rohen Acylierungsproduktes **10c**) zum Cyclolcarbonsäure-äthylester **11c**) wurde mit Palladium-Aktivkohle-Katalysator in Eisessig bei 50° und Normaldruck durchgeführt. Reinigung von **11c**) durch Kristallisation aus Methanol/Wasser: Ausbeute 70%, feine Nadeln; Smp. 103–104°; $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ ($c = 1$, Äthanol); $pK_{MCS}^* = 11,4$; IR.: $\tilde{\nu}$ OH, NH 3550, 3410–3450, $\tilde{\nu}$ CO 1758, 1722, 1655 cm^{-1} ; NMR. (CDCl₃): D/5,27/J2/1H/tauscht aus, Q/4,42/J7/2H/, M/4,4–4,65/1H/, M/3,48–3,85/3H/, Penta- bis Heptaplett/2,5–3,2/J7/1H/, M/ca. 1,3 bis 2,5/6–7H/, T/1,38/J7,5/3H/, M/0,75–1,2/12–13H/.

$C_{19}H_{30}N_2O_6$	Ber. C 59,7	H 7,9	N 7,3	O 25,1%
(382,4)	Gef. „ 59,9	„ 7,9	„ 7,1	„ 25,0%

5.2. *Cyclolcarbonsäure 12c*): Kristallisierte aus Acetonitril lösungsmittelfrei in Stäbchen. Ausbeute 52%. Smp. 154–155° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +9,5^\circ$ ($c = 1,5$, Pyridin); NMR.: Breites Signal ca. 9,5–7,5/2H/tauscht aus, D/4,6/J3/1H/, M/3,4–3,85/3H/, M/2,79/J7/1H/, M/0,5–2,5/ca. 20H/.

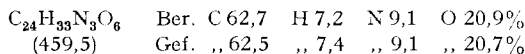
$C_{17}H_{28}N_2O_6$	Ber. C 57,6	H 7,4	N 7,9	O 27,1%
(354,4)	Gef. „ 57,3	„ 7,7	„ 8,1	„ 26,9%

³⁾ Herstellung nach der üblichen Methode [6]: Smp. 137–138°, $[\alpha]_D^{23} = -133^\circ$ ($c = 1$, Äthanol). Wir danken Herrn P. A. JAQUENOUD für die Herstellung der Dioxopiperazine.

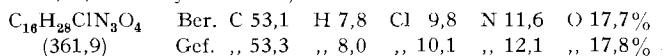
5.3. *Cyclolocarbonsäure-chlorid 13c*: Rohausbeute 92%, in rohem Zustand weiter verarbeitet.

5.4. *Cyclolocarbonsäure-azid 14c*: Im Rohzustand weiter umgesetzt.

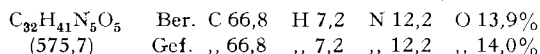
5.5. *Benzoxycarbonylamino-cyclol 15c*: Kristallisierte aus Äther/Petroläther. Ausbeute 77%, bezogen auf eingesetztes, rohes Cyclolocarbonsäure-chlorid. Farblose Blättchen. Smp. 130–132°; $[\alpha]_D^{20} = +47^\circ$ ($c = 1,7$, Pyridin); IR.: $\tilde{\nu}$ OH, NH 3440, 3310–3340, $\tilde{\nu}$ CO 1651, 1715, 1727 cm^{-1} ; NMR. (CDCl_3): S/7,38/5H|, D/6,7/J/2/1H/tauscht aus, S/5,93/1H/tauscht langsam aus, S/5,12/2H|, D/4,49/J/3/1H|, M/3,43–3,83/3H|, M/1,3–2,5/8H|, T/0,98/J/7/3H|, D/1,06/J/7/9H|.



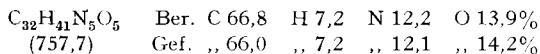
5.6. *Aminocyclol-hydrochlorid 16c*: Durch Hydrierung von 15c) wie bei 15b) unter 4.6. Kristallisation aus abs. Tetrahydrofuran/Äther. Ausbeute an kristalllösungsmittelfreiem Aminocyclol-hydrochlorid 16c) praktisch 100%. Sehr kleine fast isometrische Prismen. Smp. 168–171° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$ ($c = 0,15$, Dimethylformamid).



5.7. *β -Ergokryptin 17c*), *β -Ergokryptinin*: Acylierung von 16c) durch Lysergsäurechlorid-hydrochlorid siehe 3. Aus dem Rohbasengemisch wurde ein Teil des β -Ergokryptinins durch direkte Kristallisation aus Methanol isoliert, der Rest durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid aufgetrennt. Kristallisation des β -Ergokryptinins aus Methylchlorid/Methanol. Ausbeute 19,5%, farblose Nadeln, Smp. 217–218° (Zers.), Misch-Smp. mit natürlichem β -Ergokryptin ohne Depression. $[\alpha]_D^{20} = +421^\circ$ ($c = 1$, Chloroform); $[\alpha]_D^{20} = +497^\circ$ ($c = 1$, Pyridin); UV.: λ_{max} 240,5 (4,31), 312 (3,94) nm, Minimum bei 271 nm; IR.: $\tilde{\nu}$ OH, NH 3460, 3160–3300, $\tilde{\nu}$ CO 1721, 1663, 1644, 1542 cm^{-1} , identisch mit dem IR.-Spektrum des Naturproduktes; NMR. (CDCl_3): S/10,05/1H/tauscht aus, S/8,4/1H/tauscht aus, D/7,3/J/1,8/1H/tauscht aus, M/7,0–7,4/3H|, S/6,88/1H|, D/6,54/J/6/1H|, D/4,43/J/2,5/1H|, M/2,75–3,85/8H|, S/2,61/3H|, M/1,4–2,5/9H|, M/0,75–1,3/12H|.

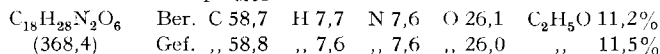


Kristallisation des β -Ergokryptins 17c) aus Benzol: 10,5% Ausbeute, charakteristische, rechteckige Platten, Lösungsmittelfrei nach Trocknen bei 130° im Hochvakuum. Smp. unscharf ab ca. 163–172° (Zers.), Misch-Smp. mit natürlichem β -Ergokryptin ohne Depression. Das dünnschichtchromatographische Verhalten des synthetischen β -Ergokryptins 17c) und β -Ergokryptinins an Silicagel- und Aluminiumoxidplatten war identisch mit dem des natürlichen Alkaloidpaares. $[\alpha]_D^{20} = -98^\circ$ ($c = 0,5$, Pyridin); $[\alpha]_D^{20} = -179^\circ$ ($c = 0,5$, Chloroform); KELLER'sche Farbreaktion blau, nach 10 Min. grau-grün; UV.: $\lambda_{max} = 312$ (3,93) nm, Minimum bei 270 nm; IR.: $\tilde{\nu}$ OH, NH 3470, 3150–3300, $\tilde{\nu}$ CO 1723, 1663, 1648, 1540–1550 cm^{-1} , NMR. (CDCl_3): S/9,85/1H/tauscht aus, S/8,57/1H/tauscht aus, S/7,5/1H/tauscht aus, M/7,0–7,4/3H|, S/6,94/1H|, D/6,37/J/6/1H|, D/4,53/J/2/1H|, M/3,4–4,1/4H|, M/2,75–3,3/ca. 6H|, S/2,62/3H|, M/1,4–2,4/ca. 9H|, Q/1,0/J/7/12H|.

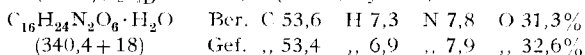


6. Synthese des Ergocornins (17d)

6.1. *Cyclolocarbonsäure-äthylester 11d*): Die Acylierung des L-Valyl-L-prolin-lactams 9d) mit 8) wurde wegen der leichten Isomerisierbarkeit des N-Acyl-dioxopiperazins 10d) mit abs. Diisopropyl-äthylamin als Base vorgenommen, die Hydrierung erfolgte in Methanol bei Normaldruck und 70°. Ausbeute an Cyclolocarbonsäure-äthylester 11d) 80%. Farblose Kristalldrusen; Smp. 102 bis 103°; $[\alpha]_D^{20} = +6,5^\circ$ ($c = 2$, Äthanol); NMR. (CDCl_3): M/0,75–1,2/ca. 12H|, T/1,33/J/7/3H|, M/1,8–3,0/6H|, M/3,45–3,8/3H|, M/4,2–4,55/2+1H|, D/5,19/J/2/1H/tauscht aus; IR.: $\tilde{\nu}$ OH, NH 3550–3300, $\tilde{\nu}$ CO 1722, 1654 cm^{-1} ; $pK_{\text{MCS}}^{\text{H}} = 11,4$.



6.2. *Cyclolocarbonsäure 12d*): Kristallisierte aus Dioxan/Wasser als Mono-Hydrat, Ausbeute 75%; Smp. 162–164° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -15,3^\circ$ ($c = 1$, Pyridin).



NMR. (CDCl₃): *M*/0,8–1,15/12H/, *M*/1,8–3,1/6H/, *M*/3,4–3,8/3H/, *D*/4,51/1H/*J*4,5/, *S*, breit/7,35–7,8/2H/tauscht aus.

C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₆	Ber. C 56,5	H 7,1	N 8,2	O 28,2	C ₂ H ₅ O 0%
(340,4)	Gef. ,, 56,5	,, 7,2	,, 8,5	,, 28,6	,, 0%

6.3. *Cyclolcarbonsäure-chlorid 13d*: Ausbeute roh 91%; Smp. 130–132° (Zers.); [α]_D²⁰ = +25,3° (*c* = 2, Methylenchlorid).

C ₁₆ H ₂₃ ClN ₂ O ₅	Ber. C 53,6	H 6,5	Cl 9,9	N 7,8	O 22,3%
(358,8)	Gef. ,, 53,0	,, 6,5	,, 9,8	,, 7,7	,, 21,8%

6.4. *Cyclolcarbonsäure-azid 14d*: Im Rohzustand weiter umgesetzt.

6.5. *Benzoxycarbonylamino-cyclol 15d*: Kristallisierte aus Chloroform/Dibutyläther in rechteckigen, stengeligen Kristallen. Smp. 212–214°; [α]_D²⁰ = +27,4° (*c* = 2, Pyridin); NMR. (DCCl₃): *M*/0,8–1,25/12H/, *M*/1,7–2,9/6H/, *M*/3,45–3,85/3H/, *D*/4,47/1H/*J*3,5/, *S*/5,13/2H/, *S*/6,0/1H/tauscht langsam aus, *D*/6,80/1H/*J*2/tauscht aus, *S*/7,39/5H/; IR.: ν̄ OH, NH 3440, 3310–3350, ν̄ CO 1728, 1715, 1651 cm⁻¹.

C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₆	Ber. C 62,0	H 7,0	N 9,4	O 21,5%
(445,5)	Gef. ,, 62,2	,, 7,4	,, 9,4	,, 21,3%

6.6. *Aminocyclol-hydrochlorid 16d*: Hydrierung von **15d**) wie bei **15b**) unter 4.6. Kristallisation aus abs. Tetrahydrofuran/Äther. Kristalllösungsmittelfreies Pulver; Smp. 200–202° (Zers.); [α]_D²⁰ = +58,8° (*c* = 1, Dimethylformamid).

C ₁₅ H ₂₆ ClN ₃ O ₄	Ber. C 51,8	H 7,5	Cl 10,2	N 12,1	O 18,4%
(347,8)	Gef. ,, 51,5	,, 7,6	,, 10,2	,, 11,8	,, 18,7%

6.7. *Ergocornin (17d)*, *Ergocorninin*: Acylierung von **16d**) mit Lysergsäurechlorid-hydrochlorid analog 3. Trennung des Rohbasengemisches chromatographisch an Kieselgelsäule. Elutionsmittel: Essigester/Aceton 20:1. Reinigung des *Ergocorninins* durch Kristallisation aus Äthanol, Ausbeute 38%, massive, sechseckige Pinakoide, Smp. 224–225° (Zers.), Misch-Smp. mit natürlichem Ergocorninin ohne Depression. [α]_D²⁰ = +492° (*c* = 1, Pyridin); [α]_D²⁰ = +405° (*c* = 0,5, Chloroform); UV.: λ_{max} 240,5 (4,31), 312,5 (3,92) nm, Minimum bei 272 nm; IR.: ν̄ OH, NH 3460, 3150–ca. 3300, ν̄ CO 1723, 1661, 1647, 1538–1546 cm⁻¹, deckungsgleich mit dem IR.-Spektrum des natürlichen Ergocorninins; NMR. (CDCl₃): *S*/10,02/1H/tauscht aus, *S*/8,48/1H/tauscht aus/, *S*/7,32/*J*1,5/1H/tauscht aus, *M*/ca. 6,9–7,3/3H/, *S*/6,86/1H/, unscharfes *D*/6,52/*J*6/1H/, *D*/4,38/*J*3,5/1H/, *S*/2,6/3H/, diverse *M*/1,7–3,85/ca. 15H/, *M*/0,8–1,3/12H/.

C ₃₁ H ₃₉ N ₅ O ₅	Ber. C 66,3	H 7,0	N 12,5	O 14,2%
(561,7)	Gef. ,, 65,9	,, 7,0	,, 12,2	,, 14,4%

Ergocornin (17d): Kristallisierte aus Methanol, Ausbeute 24%, starke lichtbrechende, beidseits zugespitzte Prismen, die 1 Mol. Kristall-Methanol enthalten. Smp. 181° (Zers.), Misch-Smp. mit natürlichem Ergocornin ohne Depression. KELLER'sche Farbreaktion: zuerst blau, wird rasch grün. [α]_D²⁰ = –110° (*c* = 1, Pyridin) [α]_D²⁰ = –175° (*c* = 1, Chloroform); NMR. (CDCl₃): *S*/9,83/1H/tauscht aus, *S*/8,57/1H/tauscht aus, *D*/7,52/*J*1,5/1H/tauscht aus, *M*/7,05–7,35/3H/, *S*/6,97/1H/, *D*/6,41/*J*6/1H/, *D*/4,49/*J*3,5/1H/, *S*/3,48/3H/CH₃ des Kristall-Methanols, *M*/3,4–4,1/ca. 5H/, *M*/2,5–3,3/ca. 6H/, *S*/2,65/3H/, *M*/1,8–2,3/ca. 6H+OH des Methanols/, *M*/0,8–1,3/12H/; IR.: ν̄ OH, NH 3740, 3470, 3150–3300, ν̄ CO 1722, 1662 Schulter, 1648, 1542 cm⁻¹; UV.: λ_{max} = 311 (3,91) nm. Das dünnschichtchromatographische Verhalten von **17d**) und von Ergocorninin war mit dem der Naturprodukte identisch.

C ₃₁ H ₃₉ N ₅ O ₅	Ber. C 66,3	H 7,0	N 12,5	O 14,2%
(561,7)	Gef. ,, 65,9	,, 7,1	,, 12,4	,, 14,7%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 69. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: F. TROXLER, *Helv. 51*, 1372 (1968).
- [2] 7. MITTEILUNG über Mutterkornalkaloide: A. STOLL & A. HOFMANN, *Helv. 26*, 1570 (1943).
- [3] 67. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: W. SCHLIENTZ, R. BRUNNER, A. RÜEGGER, B. BERDE, E. STÜRMER & A. HOFMANN, *Pharmaceut. Acta Helv.* 43, 497 (1968).
- [4] 50. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: A. HOFMANN, A. J. FREY & H. OTT, *Experientia* 17, 206 (1961).

- [5] 58. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: A. HOFMANN, H. OTT, R. GRIOT, P. A. STADLER & A. J. FREY, *Helv.* **46**, 2306 (1963).
- [6] 61. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: P. A. STADLER, A. J. FREY, H. OTT & A. HOFMANN, *Helv.* **47**, 1911 (1964).
- [7] 62. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: W. SCHLIENTZ, R. BRUNNER, P. A. STADLER, A. J. FREY, H. OTT & A. HOFMANN, *Helv.* **47**, 1921 (1964).
- [8] P. CHANG & SHAO-LAN WU, *Scientia sinica* **6**, 279 (1957) [*Chem. Abstr.* **52**, 2022f. (1958)]; K. M. HAMMOND, N. FISHER, E. N. MORGAN, E. M. TANNER & C. S. FRANKLIN, *J. chem. Soc.* **1957**, 1064.
- [9] M. CONRAD & C. A. BISCHOFF, *Liebigs Ann. Chem.* **204**, 144 (1880).
- [10] S. O. LAWESSON, T. BUSCH & G. BERGLUND, *Acta chem. scand.* **75**, 260 (1961).
- [11] 57. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: P. A. STADLER, A. J. FREY & A. HOFMANN, *Helv.* **46**, 2300 (1963).
- [12] A. T. MCPHAIL, G. A. SIM, A. J. FREY & H. OTT, *J. chem. Soc. [B]* **1966**, 377.
- [13] 24. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: A. STOLL, A. HOFMANN & TH. PETRZILKA, *Helv.* **34**, 1544 (1951).

160. Die Chemie des WIELAND-GUMLICH-Aldehyds und seiner Derivate [1]

136. Mitteilung über Alkaloide [2]

von J. R. Hymon, H. Schmid, P. Karrer

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich und

A. Boller, H. Els, P. Fahrni und A. Fürst

Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO., AG, Basel

(25. VI. 69)

Summary. The course of the reactions involved in the process of degradation of strychnine (**1**) to WIELAND-GUMLICH aldehyde (WGA) (**2**), first performed by WIELAND, KAZIRO & GUMLICH, has been elucidated. 23-Isonitrosostrychnine hydrochloride (**9a**) upon treatment with thionyl chloride undergoes a fragmentation (2nd order BECKMANN rearrangement), thus furnishing N(a)-cyanoformyl-WGA hydrochloride (**14a**). On heating in an acidic medium, the latter compound is transformed – at least partially *via* the cyclic urethane **15** – into WGA (**2**), which is an important key-intermediate in the syntheses of strychnine and curare alkaloids. The compound **2** can now be obtained in high purity and good yield.

A corresponding degradation has been realized with quaternary analogues (**27** → **3**) as well as with 10-chlorostrychnine (**58** → **62**).

10-Chlorostrychnine (**58**) was prepared by chlorination of strychnine with chlorine in conc. hydrochloric acid according to LEUCHS & STEINBORN. As by-products of the reaction, 10,15-dichlorostrychnine (**59**) and 10,15,19-trichlorostrychnine (**60**) could be identified.

Starting from WGA a series of derivatives have been prepared. Special mention is made of the two epimeric methyl ethers **18** and **19**. The absolute configuration at the centre 17 of WGA and of these two substances has been established by optical comparisons of 3 epimeric pairs.

The methyl ether **18**, by-product «**B**», is obtained if methanol is used in working up the BECKMANN rearrangement products of 23-isonitrosostrychnine hydrochloride (**9a**).

A second by-product, «**A**», results by working up under alkaline conditions. This compound has the structure **44** with inverted configuration at centre 16. Degradation of **44** under controlled conditions leads either to WG-diol (**42**) or to 16-*epi*-WG-diol (**51**).

Besides «**A**» and «**B**» a series of by-products and intermediates (**16**, **17**, **11a**, **22**, **23**, **24** and **25**) could be detected in the course of the process of strychnine degradation.