

ÜBER DEN MECHANISMUS DER BILDUNG DER MUTTERKORNALKALOIDE

AUS TRYPTOPHAN UND MEVALONSÄURE

F. Weygand, H.-G. Floss und U. Mothes

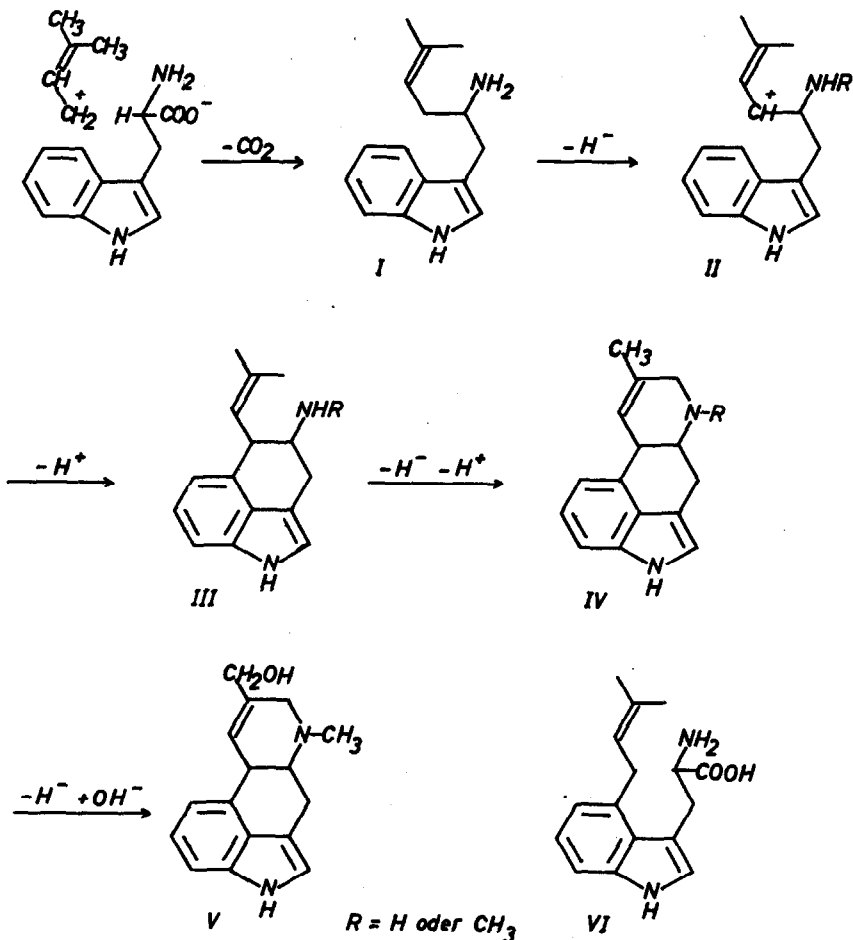
Org.-chem. Institut der Technischen Hochschule München

(Received 29 June 1962)

DIE erstmals von uns zusammen mit Mothes und Mitarbeitern erhobenen Befunde über die Bildung des Ergolin-Ringsystems der Mutterkornalkaloide aus Tryptophan und Mevalonsäure¹⁻⁴ sind inzwischen von anderen Arbeitskreisen bestätigt und erweitert worden.⁵⁻¹⁶ Es ist bisher unbekannt, in welcher Weise die beiden Bausteine zusammengefügt werden. Insbesondere erhebt sich

- ¹ K. Mothes, F. Weygand, D. Gröger und H. Grisebach, Z. Naturf. **13b**, 41 (1958).
- ² D. Gröger, H.-J. Wendt, K. Mothes und F. Weygand, Z. Naturf. **14b**, 355 (1959).
- ³ Diskussionsbemerkung, F. Weygand, Angew. Chem. **71**, 383 (1959).
- ⁴ D. Gröger, K. Mothes, H. Simon, H.-G. Floss und F. Weygand, Z. Naturf. **15b**, 141 (1960).
- ⁵ H. Plieninger, R. Fischer, W. Lwowski, A. Brack, H. Kobel und A. Hofmann, Vortragsreferat Angew. Chem. **71**, 383 (1959).
- ⁶ W.A. Taber und L.C. Vining, Chem. & Ind. 1218 (1959).
- ⁷ L.R. Brady und V.E. Tyler, Jr., Planta Medica **7**, 225 (1959).
- ⁸ R.M. Baxter, S.I. Kandel und A. Okany, Chem. & Ind. 266 (1960).
- ⁹ H. Plieninger, R. Fischer, G. Keilich und H.D. Orth, Liebigs Ann. **642**, 214 (1961).
- ¹⁰ R.M. Baxter, S.I. Kandel und A. Okany, Chem. & Ind. 1453 (1961).
- ¹¹ F. Arcamone, E.B. Chain, A. Ferretti, A. Minghetti, P. Penella und A. Tonolo, Biochem. et Biophys. Acta **57**, 174 (1962).
- ¹² A.J. Birch, B.J. McLoughlin und H. Smith, Tetrahedron Letters No. 7, 1 (1960).
- ¹³ E.H. Taylor und E. Ramstad, Nature, Lond. **188**, 494 (1960).
- ¹⁴ E.H. Taylor und E. Ramstad, J. Pharm. Sci. **50**, 681 (1961).
- ¹⁵ S. Bhattacharji, A.J. Birch, A. Brack, A. Hofmann, H. Kobel, S.C.C. Smith, H. Smith und J. Winter, J. Chem. Soc. 421 (1962).
- ¹⁶ R.M. Baxter, S.I. Kandel und A. Okany, Tetrahedron Letters 596 (1961).

die Frage, wie es zu der ungewöhnlichen Substitution in der wenig reaktionsfähigen 4-Stellung des Indols kommt. Wie die Beispiele des Echinulins und des Echins¹⁷ zeigen, erfolgt die Isoprenylierung des Benzolrings des Indols in den Stellungen 5 und 7.



¹⁷ G. Casnati, F. Piozzi, A. Quilico und A. Ricca, Chem. & Ind. 412 (1961); Ind. Chim. Belg. 27, 527 (1962); G. Casnati, A. Ricca, A. Quilico und F. Piozzi, Chem. & Ind. 27, 528 (1962); A.J. Birch, G.E. Blance, S. David und H. Smith, J. Chem. Soc. 3128 (1961).

Einen ersten Hinweis auf den Mechanismus der Biosynthese lieferte unser Befund, dass Pyridoxalphosphat die Einbaurrate des Tryptophans in die Alkaloide erheblich steigert.² Da Pyridoxalphosphat bekanntlich die Decarboxylierung von α -Aminosäuren und Kondensationen am α -C-Atom katalysiert,¹⁸ nehmen wir als ersten Schritt der Biosynthese den Angriff eines aus Dimethylallylpyrophosphat entstehenden Dimethylallyl-Kations auf das α -C-Atom der Tryptophan-Seitenkette an. Diese Reaktion sollte unter Decarboxylierung zu I führen. I kann oxydativ in das Allylkation II übergehen, das den Indolring in der nunmehr sterisch begünstigten 4-Stellung zu III substituiert. Durch erneute Ausbildung eines Allylkations - und zwar an der zum Ringsystem cis-ständigen Methylgruppe - und dessen Angriff auf den Aminostickstoff wird Ring D geschlossen. Nach Methylierung durch Übertragung der Methylgruppe des Methionins,¹⁰ die entweder an I, III oder IV erfolgen kann, entsteht Agroclavin (IV, R = CH₃). Ausbildung eines Allylkations an C-17 und Anlagerung von OH⁻ führt zum Elymoclavin (V). Nach diesem Schema lassen sich auch die weiteren Umwandlungen der Mutterkornalkaloide verstehen, z.B. der Übergang von Agroclavin in Setoclavin¹⁹ und von Elymoclavin in Penni- und Isopenniclavin.^{19,20}

Zur Prüfung unserer Hypothese haben wir ausgehend von Indol-T⁹ tritiummarkiertes 1-(β -Indolyl)-2-amino-5-methylhexen-(4) (I) synthetisiert. Das Acetat von I (Schmp. 124-125^o, C₁₇H₂₄N₂O₂, Ber. C 70.80, Gef. C 70.75), das eine spez. Aktivität von 1.36 mC/mMol hatte, wurde Oberflächenkulturen von *Claviceps purpurea* (Stamm DS 58) 9 Tage nach der Inokulation zugesetzt. 17 Tage später wurden die Versuche beendet. Durch Chromatographie an

¹⁸ Überblick s. A.E. Braunstein in P.D. Boyer, H. Lardy und K. Myrbäck, The Enzymes (2nd Ed.) Vol. 2, S. 113 ff., insbesondere S. 163. Academic Press, New York (1960).

¹⁹ A. Brack, R. Brunner und H. Kobel, Helv. Chim. Acta **45**, 276 (1962).

²⁰ S. Agurell und E. Ramstad, Tetrahedron Letters 501 (1961).

Aluminiumoxyd wurde jeweils Elymoclavin isoliert und seine Radioaktivität bestimmt. Nach den Ergebnissen (vergl. Tabelle) wird I sehr gut für die Alkaloidbildung verwertet. DL-Tryptophan gab unter den Bedingungen des Versuches 3 eine spez. Einbaurrate von ca. 15%. Durch diese Ergebnisse wird unsere Hypothese sehr wahrscheinlich.

Einbau von 1-(β -Indolyl)-2-amino-5-methyl-hexen-(4)-I-acetat (spez. Akt. 1.36 mC/mMol) in die Clavine durch Oberflächenkultur (je 40 ml) von *Claviceps purpurea*, SD 58.

Vers. Nr.	Menge an I (mg)	Gebildetes Alkaloid (mg)	Elymoclavin spez. Akt. (mC/mMol)	spez. Einbaurrate (%)	Einbaurrate (%)
1	3	9.6	0.126	9.2	33.5
2	6	9.6	0.207	15.2	27.6
3	12	8.8	0.325	23.9	19.9

Von Birch, Hofmann und Mitarbeitern¹⁵ sowie von Plieninger und Mitarbeitern²¹ wird ein in 4-Stellung durch den Dimethylallyl-Rest substituiertes Tryptophan als Zwischenstufe der Mutterkorn-Biosynthese angenommen. Plieninger hat diese Verbindung (VI) kürzlich synthetisiert (¹⁴C-markiert in der β -Stellung der Alanin-Seitenkette) und ihre Verwertung geprüft.²¹ Aus der gefundenen Einbaurrate ("mindestens 5%") wird geschlossen, dass das 4-Dimethylallyl-tryptophan Zwischenprodukt bei der Biogenese ist. Die angegebene Einbaurrate sowie die aus den angegebenen Daten²¹ errechnete spez. Einbaurrate (2.3%) erscheinen uns unter den verwendeten Versuchsbedingungen als zu niedrig für einen direkten Vorläufer der Clavine. Wir vermuten, dass die Radioaktivität von VI nur auf indirektem Wege in die Alkaloide eingebaut wurde, denn wir konnten bei unseren Untersuchungen verschiedentlich beobachten, dass Verbindungen, die keine direkten Vorläufer der Clavine

²¹ H. Plieninger, R. Fischer und V. Liede, *Angew. Chem.* **74**, 430 (1962).

waren, auf dem Wege über den allgemeinen Stoffwechsel Einbauraten von einigen Prozenten ergaben (z.B. im Benzolring methylierte Tryptophane). Zur eindeutigen Klärung der Frage sollten die markierten Verbindungen I und VI unter identischen Versuchsbedingungen miteinander verglichen werden.

Herrn Dr. Wolfgang Steglich danken wir für Diskussionen.