

167. Über Ergotamin.

(10. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾)

von **Arthur Stoll.**

(11. IX. 45.)

1. Einleitung.

Die Entdeckung des Ergotamins fiel in das Frühjahr 1918. Seine erste Reindarstellung und Charakterisierung wurde in Patentschriften veröffentlicht²⁾. Seither ist in chemisch und medizinisch orientierten Vorträgen und Zusammenfassungen über Ergotamin oft berichtet worden, das erstemal 1920 bei Anlass der Jahresversammlung der Schweiz. Naturforsch. Gesellschaft in Neuenburg im Schosse der Schweiz, chem. Gesellschaft³⁾, ferner 1921 in einem Vortrag in der Basler Naturforsch. Gesellschaft⁴⁾ u. a. m.⁵⁾. Für einschlägige Kapitel von Handbüchern⁶⁾ sind den Autoren in Form von privaten Mitteilungen Angaben über Ergotamin zur Verfügung gestellt worden, ebenso für die schöne Monographie von *G. Barger* „Ergot and Ergotism“⁷⁾, wo die Differenzierung gegenüber Ergotoxin eine Rolle spielt.

Seit seiner Entdeckung vor 27 Jahren ist das Ergotamin mit fortschreitender Entwicklung der Untersuchungsmethodik immer wieder bearbeitet worden; es haben sich dabei meine Mitarbeiter: *E. Burckhardt*, *W. Kussmaul*, *W. Kreis*, *F. Müller*, *B. Brenken*, *E. Wiedemann*, *B. Becker*, *W. Schlientz* und *A. Hofmann* der Reihe nach in dieser oder jener Weise beteiligt, wofür ihnen verbindlich gedankt sei. In der vorliegenden Arbeit ist nicht beabsichtigt, die umfangreichen Laboratoriumsaufzeichnungen aus der langen Reihe von Jahren auch nur auszugsweise zu veröffentlichen, oder von den

¹⁾ 9. Mitt. Helv. **26**, 2070 (1943).

²⁾ Schweiz. Pat. Nr. 79879 (1918), Anmeldung vom 9. April 1918, Nr. 86321 (1919); D.R.P. 357 272 (1922), Anmeldung v. 27. III. 1919, Beispiel 2 u. a.

³⁾ Ref. in Verh. Schweiz. Naturf. Ges. **1920**, S. 190.

⁴⁾ Schweiz. Apoth. Ztg. **60**, 341, 358 u. 374 (1922).

⁵⁾ Naturwiss. **11**, 697 u. 720 (1923); Schweiz. med. Wschr. **57**, 106 (1927); Verh. dtsh. Pharmakol. Ges., Arch. exp. Path. Pharmakol. **138**, 111 (1928); Naturwiss. **20**, 752 (1932); „Ein Gang durch biochemische Forschungsarbeiten“, Berlin, Springer 1935; Mitt. Lebensmittelunters. Hyg. **25**, 196 (1934); Schweiz. med. Wschr. **65**, 1077 (1935); Bull. sci. pharmacol. **43**, 465 (1936); Wiener klin. Wschr. **49**, 1513 (1936); Bull. Féd. inter. pharmaceutique **18**, 115 (1937); J. Pharm. Chim. **28**, 226 (1938); Mitt. Naturf. Ges. Bern **1942**, 45.

⁶⁾ *E. Schmidt's* ausführliches Lehrbuch der Pharm. ergänzt und fortgesetzt von *J. Gadamer*, 6. Auflage (1922) **2**, 2. Abtl., S. 1976 u. ff.; *A. Tschirch*, Handbuch der Pharmakognosie, 3. Lieferung, S. 151, Leipzig 1923.

⁷⁾ *Gurney and Jackson*, London (1931), S. 134 u. ff.

mannigfachen Aufgaben: Beschaffung von geeigneten Drogen und Lösungsmitteln am Ende des letzten Weltkrieges, Übertragung des Laboratoriumsverfahrens in den technischen Maßstab, Darstellung geeigneter Salze für den therapeutischen Gebrauch, Schwierigkeiten bei der Analyse infolge der festen Bindung von Krystalllösungsmitteln und der Hygroskopizität im Hochvakuum getrockneter Substanzen, Empfindlichkeit des Ergotamins gegenüber chemischen Agenzien, Licht und Luftsauerstoff u. a. m. ausführlich zu berichten. Ergotamin lässt sich heute wie viele andere empfindliche Naturstoffe darstellen und handhaben und chemisch in Spaltstücke zerlegen.

Mein Mitarbeiter, Herr Dr. A. Hofmann, hat es übernommen, die Darstellung des Ergotamins aus Mutterkorn, die physikalische und chemische Charakterisierung des Ergotamins sowie seiner Spaltprodukte nach den neuesten Methoden zu überarbeiten. Die Beschreibung seiner Versuche bildet im wesentlichen den experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit, wobei die früheren Angaben über Ergotamin bestätigt wurden.

2. Die Problemstellung.

Wenn heute die Mutterkornalkaloide vom Typus des Ergotamins durch ihren eigenartigen Bau als Polypeptide (siehe z. B. die 8. Mitt. dieser Reihe¹⁾) und durch ihren charakteristischen Hauptbestandteil, die Lysergsäure, das Interesse des organisch orientierten Chemikers beanspruchen, so war die Reindarstellung und die Beschreibung der Wirkstoffe des Mutterkorns doch ursprünglich in erster Linie von medizinisch-pharmazeutischer Bedeutung. Als A. Tschirch 1917²⁾ seine Übersicht „100 Jahre Mutterkornforschung“ schrieb, herrschte über die chemische Natur der wirksamen Stoffe des Mutterkorns noch Unsicherheit. Die Meinungen über diese Frage hatten — wie die ältere Literatur zeigt — oft gewechselt. Auch die Isolierung und Beschreibung des „ergotinine cristallisée“ und des „ergotinine amorphe“ von C. Tanret in den Jahren 1875–79³⁾, wie die Darstellung des „Hydro-ergotinin“ von F. Kraft⁴⁾ und des damit identischen zu gleicher Zeit gewonnenen „Ergotoxins“ von G. Barger und F. H. Carr⁵⁾, an dem H. H. Dale⁶⁾ nicht nur die für Mutterkorn typische kontrahierende Wirkung auf den Uterus nachwies, sondern auch die bedeutungsvolle dämpfende Wirkung auf die sympathisch gesteuerten Funktionen des vegetativen Nervensystems eingehend studierte, haben nicht vermocht, die Unsicherheit über die chemische

¹⁾ Helv. **26**, 1602 (1943).

²⁾ Schweiz. Apoth. Ztg. **55**, 305, 317, 329, 345, 357 (1917).

³⁾ C. r. **81**, 896 (1875); Ann. chim. phys. [5] **17**, 493 (1879).

⁴⁾ Arch. Pharm. **244**, 336 (1906); **245**, 644 (1907).

⁵⁾ Soc. **91**, 337 (1907).

⁶⁾ J. Physiol. **34**, 163 (1906).

Natur der Mutterkornwirkstoffe zu beseitigen. Man war vielmehr geneigt, einfachere Substanzen vom Typus der biogenen Amine (Tyramin, Histamin) als Träger der Mutterkornwirkung anzusprechen, und baute auf dieser Annahme synthetische Handelspräparate (z. B. „Tenosin“ und „Uteramin“) auf. *F. Kraft*¹⁾ spricht in den Schlussfolgerungen seiner Abhandlung auf Grund pharmakologischer Versuche von *E. Jaquet* sowohl Ergotin in wie Ergotoxin jeden Anteil an dem therapeutischen Nutzen der Droge ab und bezeichnet sie als „krampf- und gangränserzeugende Gifte“. In bezug auf die Bereitung von Mutterkornextrakten schreibt *Kraft*: „Nach meinen Ausführungen werden die Darsteller gut tun, diese Alkaloide noch sorgfältiger zu entfernen.“ Im „British Pharmaceutical Codex“ kommt noch 1923 die Meinung zum Ausdruck, dass Ergotoxin nicht der spezifisch wirksame Bestandteil des Mutterkorns sei. Viele Vorschriften der Arzneibücher führten denn auch zu Präparaten, die wohl kleine und schwankende Mengen des wasserlöslichen Ergobasins, jedoch keine Alkaloide vom Typus des Ergotoxins oder Ergotamins enthalten konnten.

Altbekannte Erfahrungen mit der natürlichen Droge führten den Verfasser dieser Arbeit zu einer Arbeitshypothese, die von der damals allgemein geltenden Auffassung abwich:

1. Das Mutterkorn verliert beim Altern, namentlich in feuchtem Zustand, seine Wirksamkeit und muss daher in den Apotheken jährlich erneuert werden.
2. Die kontrahierende Wirkung des Mutterkorns auf die glatte Muskulatur der Gebärmutter zeichnet sich durch anhaltende Wirkung aus, was für die Stillung der Blutung bei drohender Atonie von lebensrettender Bedeutung sein kann.

Daraus konnte geschlossen werden, dass der Wirkstoff des Mutterkorns leicht zersetzlich und daher mit schonenden Methoden zu fassen sei und dass er am Ort seiner Wirkung fest haften musste, was auf einen in Wasser wenig löslichen, höhermolekularen Stoff hindeutete.

Der Zersetzlichkeit des Wirkstoffs wurde dadurch Rechnung getragen, dass man ihn bei der Abtrennung von Begleitstoffen möglichst lange im Schutze der amphoteren Zellsubstanz, die als Puffer wirkt, belies und ihn alsdann ohne direkte Einwirkung chemischer Mittel mit indifferenten Lösungsmitteln in fast reinem Zustand aus der Droge extrahierte. Nach der Ausscheidung beim Eindampfen des Lösungsmittels bei niedriger Temperatur liefert das Ergotamin aus wasserhaltigem Aceton eine charakteristische Krystallisation, die eine vollständige Abtrennung von Begleitstoffen auch von nahverwandten Alkaloiden gestattet.

¹⁾ Loc. cit.

Ein glücklicher Umstand fügte es, dass wir infolge der Kriegsverhältnisse 1917/18 genötigt waren, mit Mutterkorn zentraleuropäischer Provenienz zu arbeiten, das als Hauptalkaloid Ergotamin enthält, während im Mutterkorn des internationalen Handels aus Spanien oder aus Russland anstelle von Ergotamin die Alkaloide der Ergotoxingruppe enthalten sind. In ungarischem und bulgarischem Mutterkorn können beide Typen nebeneinander vorkommen.

Der Gehalt an Wirkstoffen des Mutterkorns unterliegt nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ ausserordentlichen Schwankungen, abgesehen von dem relativ raschen Schwund der Wirkung bei unzweckmässigem Aufbewahren der Droge. Die Bedeutung der spezifischen Alkaloide für das Zustandekommen der Mutterkornwirkung wird heute und nicht zuletzt dank den ausgedehnten praktischen Erfahrungen mit Ergotamin allgemein anerkannt, und so wird denn auch die Qualität des Mutterkorns nach seinem Gehalt an Alkaloiden beurteilt. 45 von Mitte Juli bis Mitte September 1938 nacheinander bei uns eingegangene frische Proben des Handels wurden in unserem Laboratorium von *B. Brenken* analysiert und zeigten die in folgender Tabelle 1 aufgeführten Prozentzahlen für den Alkaloidgehalt.

Tabelle 1.
Analysenresultate von Mutterkornmustern
verschiedener Provenienz.

Muster	Alkaloid- gehalt in %	Muster	Alkaloid- gehalt in %	Muster	Alkaloid- gehalt in %
1.	0,102	16.	0,002	31.	0,135
2.	0,099	17.	0,105	32.	0,115
3.	0,017	18.	0,000	33.	0,179
4.	0,010	19.	0,092	34.	0,195
5.	0,087	20.	0,089	35.	0,181
6.	0,122	21.	0,066	36.	0,036
7.	0,000	22.	0,127	37.	0,102
8.	0,124	23.	0,043	38.	0,111
9.	0,042	24.	0,075	39.	0,151
10.	0,195	25.	0,198	40.	0,021
11.	0,006	26.	0,206	41.	0,011
12.	0,117	27.	0,087	42.	0,050
13.	0,100	28.	0,015	43.	0,005
14.	0,068	29.	0,002	44.	0,110
15.	0,109	30.	0,096	45.	0,186

Es gibt also Mutterkornsorten, die schon in frischem Zustand praktisch frei von Alkaloiden sind. Diese Gehaltsschwankungen und das Schwinden der Wirksamkeit beim Lagern machten die Darstellung der Reinstoffe für eine zuverlässige Dosierung am Krankenbett besonders notwendig.

Die chemische Bearbeitung des Mutterkorns lässt noch mancherlei Fragen offen. Wir besitzen zwar auf Grund experimenteller Bearbeitung über die Konstitution des Polypeptidanteils, der sich beim Ergotamin aus Ammoniak, Brenztraubensäure, *l*-Phenylalanin und *d*-Prolin zusammensetzt, und über dessen Verknüpfung mit der Lysergsäure ziemlich sichere Vorstellungen, die indessen durch die Synthese noch bewiesen werden sollen. Andererseits haben *F. C. Uhle* und *W. A. Jacobs*¹⁾ durch eine originelle Totalsynthese der Dihydrolysergsäure die seinerzeit von *Jacobs*²⁾ angegebene Lysergsäure-Formel bestätigt. Doch steht die Synthese der einfach ungesättigten Lysergsäure, die den Grundkörper aller bisher bekannten Mutterkornalkaloide darstellt, noch aus. Die Totalsynthese dieser medizinisch wichtigen und auch vom chemischen Gesichtspunkt aus interessanten Naturstoffe ist immerhin in den Bereich der Möglichkeit gerückt.

3. Ergotamin in Pharmakologie und Klinik.

Auch auf dem Gebiete der experimentellen und der klinischen Medizin sind die Untersuchungen über Ergotamin und seine verwandten Alkaloide noch nicht abgeschlossen. Ein exaktes Arbeiten ist indessen durch die Reindarstellung der genuinen Mutterkornwirkstoffe und ihrer Derivate und damit die Erschliessung neuer Indikationsgebiete möglich geworden. So wurden bis in die allerletzte Zeit neue Indikationen für Ergotamin auf neuro-vegetativem Gebiet gefunden. Die wichtigsten Ergebnisse, die in den 25 Jahren seit den ersten klinischen Untersuchungen mit Ergotamin auf physiologischem Gebiet gewonnen wurden, werden im folgenden in groben Zügen mitgeteilt.

Die Entdeckung des Ergotamins im Jahre 1918 fiel auf keinen günstigen Boden. Die Pharmazeuten und die Mediziner hatten, wie oben ausgeführt wurde, ungeachtet der wichtigen Befunde von *H. H. Dale*³⁾ die Alkaloide als spezifische Wirkstoffe des Mutterkorns abgelehnt. Die Ärzte waren an die dunkelbraun gefärbten Rohextrakte aus Mutterkorn gewöhnt und begegneten den wasserklaren Lösungen von Ergotamintartrat vielfach mit Misstrauen. Bei unrichtiger Indikation des Ergotamins vor der Geburt kam es zu Tetanus uteri und Gefährdung der Frucht, infolge von Überdosierungen häufig zum Erbrechen; das neue Präparat schien zu gefährlich. So mussten in langen vortastenden klinischen Versuchen sowohl die geeigneten Dosierungen wie die richtigen Indikationen abgeklärt werden.

Das Ergotamin war ohne Kontrollversuche an tierischen Organen nur unter Beiziehung der *Keller'schen Eisen(III)-chlorid-Reaktion*

¹⁾ J. Biol. Chem. **157**, 76 (1945).

²⁾ Am. Soc. **60**, 1701 (1938).

³⁾ Loc. cit.

in Eisessig-Schwefelsäure rein dargestellt worden. *K. Spiro* veranlasste auf Grund pharmakologischer Versuche¹⁾, die er in unserem Laboratorium ausführte, eine Reihe namhafter Gynäkologen, wie *Hans Guggisberg*, Bern²⁾, *Paul Hüssy*, Aarau³⁾, *Paul Jung*, St. Gallen⁴⁾, *A. Hamm*, Strassburg, *M. Hofmeier*, Würzburg⁵⁾, u. a., zu eingehenden Versuchen im Wochenbett. Bereits in seinem 1920 in Neuenburg gehaltenen Vortrag konnte *Spiro* seinen Eindruck dahin präzisieren, dass er erklärte⁶⁾:

„Es besteht also die begründete Hoffnung, im Ergotamin ein Präparat zu haben, durch das alle therapeutischen Indikationen, zu denen bisher das Mutterkorn verwendet wurde, erfüllt werden können“.

Die erste ausführliche Veröffentlichung einer klinischen Arbeit über „Gynergen-Sandoz“ (Ergotamintartrat), die ebenfalls von *K. Spiro* veranlasst wurde, erfolgte aus der Schweiz. Pflegerinnenschule in Zürich von *Erna Gyr*⁷⁾ und brachte eine gewisse Abklärung der schwierigen Fragen der Dosierung und der Indikationen in Geburtshilfe und Gynäkologie, während andererseits *Hans Guggisberg* in Bern als Autorität auf dem Gebiete der Wehenmittel durch seine eingehenden Untersuchungen⁸⁾ an dem grossen Bestand seiner Klinik zur endgültigen Einführung des Ergotamins in die Frauenheilkunde wesentlich beigetragen hat.

Der altbekannten wichtigen Indikation (Blutstillung durch Kontraktion der Gebärmutter) in Geburtshilfe und Gynäkologie vermochte das Ergotamin zuverlässig zu genügen, wenn es bei bedrohlichen Fällen auch nötig war, das Medikament (z. B. 0,25 mg Ergotamintartrat in 0,5 cm³) intravenös zu verabreichen, um eine momentane Wirkung zu erzielen, weil die Resorption auf oralem Wege nur langsam erfolgt. Das 1935 im Mutterkorn in kleinen Mengen aufgefundene und rein dargestellte Ergobasin (Ergometrin)⁹⁾, das in Wasser leicht löslich ist und auch bei oraler Verabreichung schnell zur Wirkung kommt, ergänzt die Wirkung des Ergotamins in willkommener Weise. Die Kombination („Neogynergen“) des langsam aber

¹⁾ Verh. Schweiz. Naturf. Ges. Neuenburg 1920, 235; Schweiz. med. Wschr. 51, 525 (1921), ebenda 737.

²⁾ Schweiz. med. Wschr. 51, 750 (1921).

³⁾ Schweiz. Rundschau f. Medizin 21, 422 (1921).

⁴⁾ „Zur Wirkung des ‚Gynergen‘“ von Sekundärarzt Dr. Th. Frey, Schweiz. med. Wschr. 52, 18 (1922).

⁵⁾ „‚Gynergen‘, ein neues Mittel zur Bekämpfung der Atonia uteri“ von Dr. Karl Böwing, Assistent der Klinik Hofmeier, Münch. med. Wschr. 69, 266 (1922).

⁶⁾ Loc. cit.

⁷⁾ Schweiz. med. Wschr. 51, 898 (1921).

⁸⁾ Schweiz. med. Wschr. 54, 97 (1924).

⁹⁾ Siehe z. B. A. Stoll und E. Burckhardt, Schweiz. med. Wschr. 66, 353 (1936) und A. Stoll und A. Hofmann, Z. physiol. Ch. 251, 155 (1938) mit ausführlichen Literaturzitaten.

anhaltend wirksamen Ergotamins mit dem auch peroral schnell aber flüchtiger wirkenden Ergobasin zeigt die Vollwirkung des Mutterkorns auf Grund von zweckmässig dosierten Reinsubstanzen (Einzeldosis z. B. 0,25 mg Ergotamintartrat + 0,125 mg Ergobasintartrat in 1 cm³) bei minimaler Gefahr toxischer Erscheinungen. Die Mutterkorntherapie lässt daher, was die alten Indikationen in Geburtshilfe und Gynäkologie anbetrifft, heute kaum noch wesentliche Fragen offen¹).

Weniger abgerundet ist das Bild über die Wirkung des Ergotamins auf neurovegetativem Gebiet, wo experimentelle Untersuchungen als Grundlage für die Klinik erst etwas später, am eingehendsten von *E. Rothlin*, in mehr als 20jähriger Forschung durchgeführt wurden. Für die folgende kurze Übersicht über die umfangreiche experimentelle und klinische Literatur²) ist zu beachten, dass die Wirkung des Ergotamins wie seiner verwandten polypeptidartig gebauten Alkaloide komplexer Natur ist. Die hervorstechendsten Wirkungen sind:

1. Die Wirkung auf die glatte Muskulatur (Uterus, Gefässe, Magen, Darm usw.)
2. Die hemmende Wirkung auf die sympathischen Funktionen des vegetativen Nervensystems.

Etwas weniger scharf lässt sich die periphere von der zentralen Wirkung des Ergotamins abgrenzen.

Die Wirkung auf die glatte Muskulatur ist abhängig von der leicht hydrierbaren ungesättigten Bindung im Lysergsäurerest. Sättigt man diese mit Wasserstoff ab, was leicht geschehen kann, so verschwindet die Wirkung aller Mutterkornalkaloide auf die glatte Muskulatur des Uterus. Die Alkaloide vom Typus des Ergobasins werden zu praktisch unwirksamen Substanzen, während den polypeptidartig gebauten Basen bei der Hydrierung die sympathikolytische Wirkung erhalten bleibt oder sogar verstärkt wird³). Die Hydrierung der Mutterkornalkaloide ermöglicht also nicht nur den Beweis, dass die Wirkung auf die glatte Muskulatur und die Sympathikolyse verschiedenen Teilen der Molekel zugehören; sie lässt die Dämpfung sympathischer Funktionen von der Wirkung auf die glatte Muskulatur loslösen, ja verstärken und mit Vorteil da zur Anwendung bringen, wo eine Wirkung auf Organe mit glatter Muskulatur unerwünscht ist.

¹) Siehe z. B. die neuste Arbeit von *H. Guggisberg*, *Ärztli. Monatsh.* **1**, Juliheft, S. 14, besonders S. 26 (1945).

²) Es sind uns mehr als 450 experimentelle und mehr als 650 klinische Originalarbeiten über Ergotamin, bzw. „Gynergen“ bekannt; wir zitieren davon im folgenden in freier Wahl nur wenige, die für die Mehrzahl der Leser der *Helv.* leicht zugänglich erscheinen.

³) *E. Rothlin*, *Helv. physiol. pharmacol. acta* **2**, C 48 (1944); *J. Brügger*, ebenda **3**, 117 (1945).

Die vielseitige Wirkung des Ergotamins auf den ganzen Organismus oder einzelne Organe sei im folgenden nach funktionellen Gesichtspunkten unterteilt und mit einigen Beispielen belegt. Es sei vorausgeschickt, dass die besten Methoden zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung des Ergotamins auf physiologischem Wege auf seiner antagonistischen Wirkung gegenüber Adrenalin, dem typischen Stimulans sympathischer Funktionen, beruht. Durch diesen Antagonismus gegenüber Adrenalin greift das Ergotamin ein in das hormonale Geschehen, was von therapeutischer Bedeutung sein kann.

Die Wirkung auf die glatte Muskulatur.

1. Ergotamin wirkt auf den Uterus in vivo und in vitro. Seine Wirkung ist gekennzeichnet durch eine Zunahme des Tonus und eine Verstärkung der rhythmischen Kontraktionen, die je nach Verabreichung nach kürzerer oder längerer Latenzzeit eintreten und mehrere Stunden anhalten. Orale und subcutane Darreichung führen bei der graviden Katze zum Abort¹⁾. Da die Kontraktionen auch an isolierten Streifen der Uterusmuskulatur ausgelöst werden können, muss der Angriffspunkt des Ergotamins peripher, wahrscheinlich in den Muskelzellen selbst, liegen.

2. Die Wirkung auf die glatte Muskulatur äussert sich auch am Gefässapparat. Nach Verabreichung kleiner Dosen von Ergotamin tritt beim Kaninchen in Narkose eine schwache aber anhaltende Erhöhung des Blutdruckes ein. Bei der Katze und beim Hund in Narkose verursachen schwache und starke Dosen eine Blutdruckerhöhung²⁾. Auch bei der decapitierten Reflexkatze bewirkt Ergotamin eine Blutdrucksteigerung³⁾, die offensichtlich auf einer Kontraktion der kleinen Blutgefässe beruht. Da die Wirkung also auch nach Ausschaltung der Vasomotorenzentren eintritt, handelt es sich hier wohl ebenfalls um eine direkte muskuläre Wirkung.

Wird Ergotamin (0,25 mg/kg) Hunden intra-arteriell in eine Extremität injiziert, so erfolgt eine Kontraktion der Blutgefässe dieser Extremität⁴⁾. Die intravenöse Injektion von Ergotamin verengt die Hautgefässe am sympathektomierten Bein anhaltend⁵⁾.

3. An der Katze bewirkt Ergotamin eine ausgesprochene Miosis, die auf einer direkten Beeinflussung des Irissphincters beruht⁶⁾.

¹⁾ E. Rothlin, Arch. int. Pharmacod. **27**, 459 (1923), Zbl. Gynäk. **49**, 914 (1925).

²⁾ E. Rothlin, Arch. int. Pharmacod. **27**, 459 (1923).

³⁾ E. Rothlin, Schweiz. med. Wschr. **68**, 971 (1938).

⁴⁾ T. Gotsev, Arch. exper. Path. **197**, 419 (1941).

⁵⁾ T. J. C. von Storch, J. Dupe und R. Jung, zitiert nach von Storch, Nervenarzt **10**, 469 (1937).

⁶⁾ W. R. Hess, Klin. Monatsschr. Augenheilk. **75**, 295 (1925).

Die sympathikolytische Wirkung des Ergotamins.

Wie oben erwähnt, wird die Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane auf sympathische bzw. adrenergische Reize durch Ergotamin gehemmt, und zwar erstreckt sich diese sympathikolytische Wirkung, wie *E. Rothlin* zeigen konnte¹⁾, sowohl auf sympathisch geförderte als auch auf sympathisch gehemmte Funktionen.

Die Adrenalin-hemmende Wirkung des Ergotamins am isolierten Organ.

1. Die Hemmung der fördernden (kontrahierenden) Adrenalinwirkung lässt sich z. B. an isolierten Gefäßstreifen der Arteria mesenterica des Rindes nachweisen. Andererseits wird die hemmende Wirkung des Adrenalins an der A. coronaria cordis durch Ergotamin gedämpft. Am künstlich durchströmten Kaninchenohr und an der hintern Extremität des Frosches wird die Gefäßverengung nach Adrenalin durch Ergotamin aufgehoben bzw. in eine Gefässerweiterung verwandelt.

2. Besonders deutlich lässt sich die sympathikolytische Wirkung am Uterus demonstrieren. Uteri verschiedener Tiere reagieren auf Adrenalinreiz teils mit Kontraktion, teils mit Erschlaffung. Am Kaninchenuterus, der zur ersten Gruppe gehört, gelingt es, mit Ergotamin diese Adrenalinwirkung sowohl in vivo als auch in vitro vollständig zu hemmen²⁾. Diese Ergotaminwirkung ist so typisch, dass sie in der Methode von *W. A. Broom* und *A. J. Clark*³⁾ für die biologische Auswertung von Mutterkornpräparaten Verwendung gefunden hat. Beim Meerschweinchen wird andererseits die uterus-hemmende Wirkung des Adrenalins durch Ergotamin aufgehoben. Ergotamin hemmt also, wie schon einleitend erwähnt, sowohl adrenergisch geförderte als auch adrenergisch gehemmte Funktionen. Das lässt sich ganz besonders gut am isolierten Dünn- und Dickdarm nachweisen. Nach Adrenalin hören die rhythmischen Pendelbewegungen am isolierten Dünn- und Dickdarm auf und der Tonus nimmt ab. Verabfolgt man nach Auswaschen des Testobjektes Ergotamin und nachfolgend Adrenalin, so wird die normalerweise eintretende hemmende Wirkung des Adrenalins durch Ergotamin völlig aufgehoben⁴⁾.

3. Noch zuverlässiger lässt sich die sympathikolytische Wirkung an der Samenblase des Meerschweinchens, die durch Adrenalin kontrahiert wird, nachweisen⁵⁾. Kleinste Mengen von Ergotamin

¹⁾ *E. Rothlin*, Klin. Wschr. **4**, 447 (1925); J. Pharmacol. **36**, 657 (1929).

²⁾ *E. Rothlin*, Zbl. Gynäk., **49**, 914 (1925); Arch. Gynäk. **166**, 89 (1937).

³⁾ *Pharmaceut. J.* **111**, 89 (1923).

⁴⁾ *E. Rothlin*, J. Pharmacol. **36**, 657 (1929).

⁵⁾ *E. Rothlin*, Rev. Pharmacol **1**, 212 (1929).

bewirken sowohl in vivo als auch in vitro eine vollständige Aufhebung der Adrenalinwirkung, jedoch nie eine Umkehr, d. h. Erschlaffung unter den Normaltonus. *J. Brügger*¹⁾ hat im Laboratorium von *E. Rothlin* die isolierte Samenblase des Meerschweinchens als biologisches Testobjekt zur quantitativen Differenzierung der sympathikolytischen Wirkung der Mutterkornalkaloide eingehend studiert und u. a. gefunden, dass es von Ergotamin 60mal weniger Molekeln braucht als von dem hochwirksamen Adrenalin, um die Wirkung des letzteren an der isolierten Samenblase in ausgesprochener Weise zu hemmen.

Diese biologische Methode ist auch chemischen Farbreaktionen und dem Nachweis von Mutterkornalkaloiden durch ihre Fluoreszenz im ultravioletten Licht an Empfindlichkeit überlegen. Die *Keller'sche* Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Eisessig-Schwefelsäure lässt 25 γ Ergotamin, die Fluoreszenz 10 γ in 1 cm³ noch gerade erkennen, während die biologische Methode, mit der Samenblase des Meerschweinchens als Testobjekt, noch 0,05 γ Ergotamin nachweisen lässt. Die Genauigkeit für den quantitativen Vergleich von genuinen Mutterkornalkaloiden beträgt bei Konzentrationen von 1:60 000 000 bis 1:300 000 000 der Alkaloide in der Nährlösung des überlebenden Organs $\pm 15\%$.

Auch auf den fördernden Adrenalin- resp. Sympathikusreiz am Herzen des Kaltblütlers zeigt Ergotamin eine hemmende Wirkung, die seinerzeit von *O. Loewi* bei seinen Untersuchungen über den Vagus- und den Sympathikusstoff, d. h. die hormonalen Überträger der vegetativen Reize, verwertet wurde. *O. Loewi* und besonders sein Schüler *E. Navratil*²⁾ beobachteten an isolierten Esculenten- und Krötenherzen, dass vorausgehende Ergotaminisierung die frequenzbeschleunigende Wirkung leichter Acceleransreizung aufheben kann. Wird die in den Herzen enthaltene *Ringer-Lösung* auf nicht ergotaminisierte Herzen übertragen, so tritt Beschleunigung der Schlagfolge ein, wie wenn deren Accelerans direkt gereizt worden wäre. Zusatz von kleineren Mengen Adrenalin zu ergotaminisierten Herzen hatte keine die Frequenz beschleunigende Wirkung, wogegen die gleiche Adrenalin-*Ringer-Lösung* an weitem nicht ergotaminisierten Herzen die Frequenz erhöhte. Damit war die Identität von Accelerans resp. Sympathikusreizstoff und Adrenalin wahrscheinlich gemacht. Andererseits wurde gleichzeitig abgeklärt, dass Ergotamin nicht, wie früher angenommen, an den Sympathikusendigungen, sondern direkt am Erfolgsorgan angreift und dieses für die Einwirkung von Adrenalin resp. des Sympathikusstoffes unempfindlich macht.

¹⁾ Helv. physiol. pharmacol. acta **3**, 117 (1945).

²⁾ Pflüger's Arch. Physiol. **193**, 201 (1922); **217**, 610 (1927).

Die Sympathikus- und Adrenalin-hemmende Wirkung des Ergotamins am ganzen Tier.

1. Die vasokonstriktorische blutdrucksteigernde Wirkung, die durch elektrische Reizung des Sympathikus (N. splanchnicus) und nach Adrenalingaben zustande kommt, wird durch Ergotamin gehemmt oder umgekehrt¹⁾.

2. Nach zentraler Reizung des Nervus depressor tritt beim Kaninchen eine Blutdrucksenkung ein. Ergotamin intravenös hebt diesen Depressorreflex auf, während Belladonna ihn verstärkt, die nachfolgende Ergotamindosis reduziert die Blutdrucksenkung auf ein Minimum. Daraus konnte geschlossen werden, dass der periphere zentrifugale Anteil des Depressorreflexes sympathisch und nicht parasymphatisch gesteuert ist²⁾.

3. Die durch Druck auf die Carotis ausgelöste Gehirnasphyxie bewirkt durch zentrale Reizung des Sympathikus sofortige Zunahme des Blutdrucks und gleichzeitig starke Verengung der Gefäße. Ergotamin hemmt diese Erscheinung, die Gefässweite bleibt gleich und der Blutdruck steigt nach Carotisabklemmung nur geringfügig³⁾.

4. In den grundlegenden Arbeiten von *C. Heymans* über den Carotissinusreflex, in die auch Ergotamin einbezogen wurde, kommen *C. Heymans*, *P. Regniers* und *J. J. Bouckaert*⁴⁾ zum Schlusse, dass Ergotamin in kleinen Dosen peripher und nicht zentral angreift.

Diese Beispiele, die den Antagonismus gegenüber Adrenalin bzw. die Hemmung gegenüber Reizen auf sympathische Funktionen zeigen, könnten aus der vorhandenen Literatur noch stark vermehrt werden, doch erkennt man schon aus den wenigen zitierten Arbeiten, dass das Ergotamin auch für die experimentelle Medizin auf dem Gebiete des vegetativen Nervensystems ein wichtiges Hilfsmittel geworden ist.

Zentrale Wirkung des Ergotamins.

W. R. Hess hat durch seine bedeutenden Untersuchungen bewiesen, dass die gesamte Leistung des vegetativen Nervensystems sich wie beim animalen System zusammensetzt aus den Sinnesfunktionen (rezeptorische Phase), dem intrazentralen Vorgang (ordnende Phase) und den motorischen Leistungen (effektorische Phase). Die Frage, ob Ergotamin auch in die zentral ordnende Phase des vegetativen Nervensystems eingreift, war lange Zeit umstritten. Heute weiss man, dass eine Wirkung auf das Zentralnervensystem sicher besteht. Das hatten schon die Versuche von *E. Rothlin*⁵⁾ ergeben, der

¹⁾ *E. Rothlin*, Schweiz. med. Wschr. **50**, 978 (1922).

²⁾ *E. Rothlin*, Klin. Wschr. **4**, 1437 (1925).

³⁾ *G. Ganter*, Arch. exp. Path. **113**, 129 (1926).

⁴⁾ Arch. int. Pharmacod. **39**, 213 (1930).

⁵⁾ Klin. Wschr. **1**, 2294 (1922).

nach grossen Dosen von Ergotamin psychische Erregung, Krämpfe, Atembeschleunigung und pilomotorische Erregung, also typisch zentrale sowohl animale wie auch vegetative Erscheinungen feststellte. Als weitere zentrale Ergotamin-Wirkung beobachteten *H. H. Dale* und *K. Spiro*¹⁾ Somnolenz. *W. R. Hess*²⁾ hat diese schlafmachende Wirkung des Ergotamins besonders eingehend geprüft. Er fand, dass nach Injektion von 1 mg Ergotaminbase in den Gehirnsseitenventrikel oder in den 3. Gehirnventrikel der Katze ein Schlafzustand von 2–6 Stunden Dauer auftritt, der vollständig dem normalen gleicht. Das Tier nimmt Schlafstellung ein, reagiert auf leichtes Kitzeln am Ohr mit Abwehrreflex und kann vorübergehend geweckt werden. Erwähnt sei hier, dass diese schlafmachende Wirkung von *E. Rominger* und *E. Krüger*³⁾ auch nach subcutanen Gaben von 0,1–0,25 mg Ergotamin beim Kinde beobachtet wurde.

R. Rigler und *E. Silberstern* u. a. zeigten⁴⁾, dass Ergotamin die Temperatur senkt und zwar am stärksten bei intracranieller Applikation. *H. T. A. Haas*⁵⁾ beobachtete, dass schon eine Dosis von 0,1 mg Ergotamin intracisternal verabreicht beim Kaninchen die Temperatur zentral beeinflusst, während intravenös für die gleiche Wirkung 1 mg benötigt wird.

Über das zentrale Nervensystem wenigstens teilweise, in der Hauptsache allerdings peripher, greift die blutzuckersenkende Wirkung des Ergotamins an. Die experimentelle Adrenalinhyperglykämie lässt sich durch Ergotamin hemmen bzw. unterdrücken, wobei seine Wirkung, wie in anderen Fällen, diejenige des Adrenalins überdauert. Der hypoglykämische Effekt des Insulins wird dagegen durch Ergotamin nicht eindeutig verstärkt.

Für eine zentrale Ergotamin-Wirkung sprechen auch zahlreiche klinische Erfahrungen. Es sei hier nur die Bekämpfung der Migräne, die wahrscheinlich durch einen zentralen vegetativen Mechanismus hervorgerufen wird, erwähnt.

Die Toxizität des Ergotamins.

Die mittlere letale Dosis beträgt bei intravenöser Applikation bei der weissen Maus ca. 50 mg pro kg⁶⁾, bei der Ratte 80 mg/kg⁷⁾, beim Kaninchen 3,5 mg/kg⁸⁾ und bei der Katze 3 mg/kg⁹⁾. Subcutan

¹⁾ Arch. exper. Path. **95**, 337 (1922).

²⁾ Neur. u. psych. Abh. aus Schw. Arch. Neur. u. Psych. **1925**, H. 2, S. 3.

³⁾ Klin. Wschr. **11**, 1096 (1932).

⁴⁾ Arch. exper. Path. **121**, 1 (1927).

⁵⁾ Arch. exper. Path. **191**, 119 (1938); **192**, 117 (1939); Klin. Wschr. **18**, 1357 (1939).

⁶⁾ *E. Rothlin*, Schweiz. med. Wschr. **68**, 971 (1938) und *White*; siehe *G. Barger*, Hdb. d. exp. Pharmakologie, Ergänzungswerk 1938, Bd. **6**, S. 103.

⁷⁾ *E. Rothlin*, Helv. physiol. acta **2**, 48 (1944).

⁸⁾ Privatmitteilung von *E. Rothlin*.

⁹⁾ *E. Rothlin*, Schweiz. med. Wschr. **68**, 971 (1938).

verabreicht wirken bei der Katze erst 20 mg/kg letal¹⁾). Beim Hahn tritt nach intramuskulärer Applikation von 2—3 mg/kg Cyanose am Kamme auf²⁾).

Die klinische Anwendung des Ergotamins.

Im Interesse der Raumersparnis wollen wir uns im Rahmen dieser Arbeit auf eine kurze Aufzählung der wichtigsten Indikationsgebiete, wie sie sich im Laufe von 25 Jahren herausgebildet haben, beschränken³⁾). Wenn wir dabei unterscheiden zwischen Geburtshilfe und Gynäkologie, den ältesten Anwendungsgebieten für Mutterkorn einerseits und innerer Medizin und Neurologie andererseits, so deckt sich diese Einteilung nicht scharf mit den physiologischen Begriffen, wie sie im vorhergehenden Abschnitt auseinandergehalten wurden:

1. Wirkung auf die glatte Muskulatur und

2. Sympathikolyse.

Bei der Rückbildung der Gebärmutter im Wochenbett, die durch die uteruskontrahierende Wirkung des Ergotamins gefördert wird, oder bei Blutungen im Klimakterium und in der Pubertät können Wirkungen über das vegetative Nervensystem eine Rolle spielen. Andererseits dürfte die direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur z. B. bei der Behandlung von Magen- und Darmatonien neben der Sympathikolyse mitverantwortlich sein.

Am reinsten tritt wohl die Wirkung des Ergotamins auf die glatte Muskulatur zutage bei drohender Verblutungsgefahr bei Atonie des Uterus unmittelbar nach der Geburt oder nach Kaiserschnitt. 0,5 bis 1,0 cm³ mit 0,25 bzw. 0,5 mg Ergotamin-tartrat, intramuskulär oder subcutan, in dringenden Fällen intravenös oder bei Sectio caesarea direkt in den Uterusmuskel injiziert, regen diesen zur Dauerkontraktion an und stillen bzw. verhindern dadurch die Blutung. Für die Förderung der Involution des Uterus im Wochenbett oder nach Abort, ferner bei menorrhagischen und metrorrhagischen Störungen und bei Hämorrhagien z. B. im Klimakterium genügt die Einnahme von täglich 2—4 mg Ergotamin-tartrat in Form von Tropfen oder Tabletten. Ähnliche Dosierungen gelten auch für die im folgenden erwähnten Indikationen.

Die sympathikolytische Wirkung des Ergotamins wurde in der inneren Medizin zuerst mit sichtlichem Erfolg bei der Basedow'schen Krankheit verwendet, wo das Alkaloid imstande ist, Erregungszustände des vegetativen Nervensystems (Zit-

¹⁾ E. Rothlin, loc. cit.

²⁾ H. H. Dale und K. Spiro, Arch. exp. Path. Pharmacol. 95, 348 (1923).

³⁾ Eine ausführlichere Zusammenfassung unter Berücksichtigung aller wichtigeren klinischen Arbeiten soll später a. a. O. veröffentlicht werden.

tern, Herzklopfen, hoher Puls) zu dämpfen und den erhöhten Grundumsatz herabzusetzen. Auch vor Struma-Operationen wird Ergotamin gegeben, um die während des chirurgischen Eingriffs infolge von vermehrter Adrenalin ausschüttung einsetzende Tachykardie und gesteigerte Angstzustände zu bekämpfen. Aber nicht nur Tachykardien auf thyreotoxischer Grundlage, sondern auch rein nervöse und paroxysmale sowie durch Infektionskrankheiten (Tuberkulose) bedingte Tachykardien können durch Ergotamin (bzw. Gynergen) beherrscht werden. In der Cardiologie hat sich Ergotamin als diagnostisches Hilfsmittel nützlich erwiesen; es erlaubt z. B. zu unterscheiden, ob eine Veränderung im Elektrokardiogramm funktionell oder organisch bedingt ist.

Auf die regulierende Wirkung des Ergotamins bei Störungen der Motilität des Magen-Darmtrakts sei nur hingewiesen, ebenso wie auf seine Indikationen in der Dermatologie bei Urticaria, Prurigo und Pruritus. Wie die in manchen Fällen frappante Heilung der Gürtelrose (Herpes zoster), einer Viruskrankheit, mit Ergotamin zustande kommt, ist noch unabgeklärt.

Das bedeutendste Indikationsgebiet in der inneren Medizin ist die Migräne. Dass der Sympathikus bei der Entstehung der Migräne eine Rolle spielt, wird vielfach angenommen und findet in der Gynergentherapie eine Stütze, doch ist man über die Ursachen der Migräneschmerzen und ihrer Begleiterscheinungen wie Erbrechen usw. noch im unklaren. Die Wirkung des Ergotamins auf den Migräneanfall kann als spezifisch bezeichnet werden; denn nicht-migränöse Kopfschmerzen werden davon nicht beeinflusst. Im allgemeinen genügt die subcutane Einspritzung von $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ mg Ergotamin-tartrat in 0,5 bis 1 cm³ Wasser, um den Migräneanfall in 10–30 Minuten zu kupieren. Die Erfolgsquote beträgt bei parenteraler Applikation ca. 90 %, bei oraler Verabreichung 60 bis 70 %.

In das Gebiet der Psychiatrie gehört die Behandlung von Angstzuständen bei depressiven Patienten mit hypersympathischer Erregbarkeit, bei denen Ergotamin die Angstzustände schlagartig beseitigt. Die beruhigende und tonisierende Wirkung des Ergotamins wird in einem viel gebrauchten Kombinationspräparat, dem „Bellergal“, verwertet. In ihm ist das Mutterkornalkaloid mit den vagusdämpfenden Belladonna-Alkaloiden¹⁾ und der zentral beruhigenden Phenyläthyl-barbitursäure im klinisch ermittelten optimalen Verhältnis (0,3 mg Ergotamin-tartrat + 0,1 mg Belladonna-Alkaloide + 20 mg Phenyläthyl-barbitursäure) kombiniert.

Die Reihe der heute bekannten Indikationsgebiete des Ergotamins ist mit dieser Aufzählung noch unvollständig, doch ist damit die

¹⁾ Im wesentlichen *l*-Hyoscyamin.

Vielseitigkeit der Wirkung, die sowohl in das hormonale Geschehen wie in Funktionen des vegetativen Nervensystems direkt eingreift, veranschaulicht.

4. Physikalische und chemische Beschreibung des Ergotamins.

Der Empfindlichkeit des Ergotamins gegenüber chemischen Agenzien, Licht, Luftsauerstoff und höherer Temperatur wurde schon bei seiner ersten Isolierung Rechnung getragen. Die direkte Einwirkung von Säuren und Alkalien wurde vermieden, indem man das Alkaloid bis zur fast vollständigen Abtrennung von löslichen Begleitstoffen unter dem Schutze der amphoteren Zellsubstanz der Mutterkorndroge beließ und es dann mit einem indifferenten organischen Lösungsmittel extrahierte. Die Aufarbeitung der Rohlösungen erfolgte rasch, vor direktem Licht geschützt, unter Eindampfen bei niedriger Temperatur im Vakuum und Stehen zur Kristallisation unter Stickstoff. Ergotaminlösungen färben sich beim Stehen unter Luftzutritt zuerst gelb, dann braun, an direktem Sonnenlicht auch bei Abwesenheit von Sauerstoff schon in kurzer Zeit grün. — Im Ultravioletten Licht zeigt Ergotamin, wie übrigens alle Derivate der Lyserg- und der Isolysergsäure, eine lebhafte, hellviolette Fluoreszenz, mit der Trennungsvorgänge bei der chromatographischen Adsorptionsanalyse leicht verfolgt werden können.

Besonders in alkoholischen Lösungen erfolgt, durch Spuren von Säuren stark beschleunigt, die Umwandlung des Ergotamins, das in Chloroform linksdrehend ist, in das stark rechtsdrehende, physiologisch viel weniger wirksame Isomere, das Ergotaminin. Ergotaminin ist in organischen Lösungsmitteln äusserst schwer löslich und bedingt dadurch leicht Verluste an Alkaloids substanz, dass es mit Verunreinigungen (Flocken, Harzen usw.) ausfällt oder beim Aufarbeiten auf Filtern, an Glaswänden usw. haften bleibt.

Im experimentellen Teil wird an einem Beispiel gezeigt, wie Ergotamin zuerst isoliert wurde und wie es heute noch vorteilhaft gewonnen werden kann. Nur nebenbei sei erwähnt, dass wir infolge des vermehrten Bedarfs an Ergotamin für neue Indikationen und durch die erschwerte Zufuhr von Mutterkorn während des Krieges veranlasst wurden, durch künstliche Infektion von Roggenähren mit Sporen des Mutterkornpilzes hochwertige, d. h. ergotaminreiche Droge in Mengen von über 20 000 kg jährlich zu züchten¹⁾ und der Ergotaminfabrikation zuzuführen.

Es gelingt heute, freilich mit wechselnder Ausbeute, auf verschiedene Arten, auch mit altbekannten Verfahren zur Gewinnung

¹⁾ Über unsere Erfahrungen bei der Mutterkornzucht wird später a. a. O. ausführlich berichtet; vorläufige Mittlg.: A. Stoll und A. Brack, Pharm. acta Helv. 19, 118 (1944); ferner dieselben, Ber. Schweiz. Botan. Ges. 54, 252 (1944).

von Pflanzenalkaloiden Ergotamin darzustellen, immer unter der Voraussetzung, dass man von Drogen ausgeht, die das Alkaloid in unversehrtem Zustand enthalten, und dass man die Empfindlichkeit der Base berücksichtigt. Die Ausbeuten betragen bei natürlich anfallendem Mutterkorn pro kg 1 bis 2 g Ergotamin (Base) und können bei Drogen, die durch künstliche Infektion mit ausgewählten Pilzstämmen gewonnen wurden, noch etwas höher sein.

Die für die vollständige Reindarstellung des Ergotamins wichtigste Eigenschaft bedeutete von Anfang an seine spezifische Krystallisierbarkeit aus wasserhaltigem Aceton, aus dem sich die Base in grossen, stark lichtbrechenden Prismen mit 2 Mol Aceton und 2 Mol Wasser abscheidet (siehe Tafel I, Fig. 1). Schon die erste Reindarstellung des Ergotamins geschah über die Aceton-Wasser-Krystallisation und ermöglichte die Aufstellung der heute gut fundierten Bruttoformel $C_{33}H_{35}O_5N_5$ und die Beschreibung der Eigenschaften, die auch nach weiteren Reinigungsoperationen mit neuen Methoden, z. B. mit der chromatographischen Adsorptionsanalyse oder über die di-(p-toluyl)-weinsäuren Salze nur bestätigt werden konnten. Unsere Ergotaminpräparate haben sich auch diesen Kriterien gegenüber als einheitlich erwiesen. Nachdem es gelungen war, das jahrzehntelang als einheitlich geltende „Ergotoxin“ in drei voneinander verschiedene Alkaloide aufzuteilen¹⁾, und sich demzufolge auch Ergotininpräparate als uneinheitlich erwiesen, war es angezeigt, Ergotamin auf Einheitlichkeit nachzuprüfen. Durch die Isolierung des Ergotamins 1918 wurde, wie sich in den letzten Jahren herausgestellt hat, zum ersten Mal ein spezifischer Wirkstoff des Mutterkorns einheitlich und rein dargestellt.

Auch die Krystallisationen aus anderen organischen Solventien, aus Alkoholen oder Benzol enthalten Krystalllösungsmittel. Anscheinend ist das eine Vorbedingung für die Leichtigkeit, mit der Ergotaminpräparate krystallisieren, und die auch den Salzen des Ergotamins eigen ist. Die Analyse wurde dadurch anfänglich erschwert; die letzten Spuren von Wasser werden von der Base und den Salzen des Ergotamins hartnäckig zurückgehalten, und die Substanzen müssen unter Ausschluss von Feuchtigkeit zur Elementar-Analyse gebracht werden. Im Gegensatz hierzu kann Ergotaminin, das ohne Krystalllösungsmittel krystallisiert und auch keine Feuchtigkeit zurückhält, geradezu als Testsubstanz für Mikro-Stickstoffbestimmungen nach *Dumas* empfohlen werden.

Der Eigenschaft, Krystalllösungsmittel zu binden, begegnet man übrigens auch bei anderen Mutterkornalkaloiden, z. B. beim Ergobasin (Ergometrin), das Trichloräthylen²⁾ so fest zurückhält, dass es mit den

¹⁾ A. Stoll und A. Hofmann, *Helv.* **26**, 1570 (1943).

²⁾ A. Stoll und E. Burchhardt, *Bull. Sc. Pharmacol.* **42**, 257 (1935).

Tafel I.



Fig. 1.
Ergotamin
(aus 90-proz. Aceton).

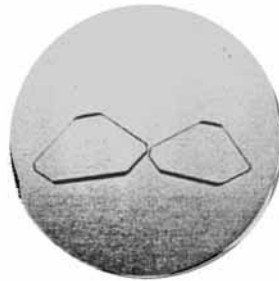


Fig. 2.
Ergotaminin
(aus Methanol).



Fig. 3.
Ergotamin-hydrochlorid
(aus 90-proz. Alkohol).



Fig. 4.
Ergotmain-sulfat
(aus 80-proz. Methanol).



Fig. 5.
Ergotamin-phosphat
(aus 90-proz. Alkohol).



Fig. 6.
Ergotamin-tartrat
(aus 80-proz. Methanol).

üblichen Trocknungsmethoden nicht gelingt, das Lösungsmittel zu entfernen, oder bei den Alkaloiden der Ergotoxingruppe: Ergocristin, Ergokryptin und Ergocornin, die mit Krystallbenzol isomorph krystallisieren und als Benzolkrystallisation die Einheitlichkeit von „Ergotoxin“-Präparaten vortäuschten¹⁾.

Als Molekelverbindungen von mehr oder weniger grosser Beständigkeit krystallisieren linksdrehende mit rechtsdrehenden Mutterkornalkaloiden. Wir haben bereits früher auf diese Erscheinung, die dazu führte, dass zusammengesetzte Alkaloidpräparate („Sensibamin“, „Ergoclavin“) anfänglich als neue Mutterkornalkaloide angesehen wurden, hingewiesen²⁾. Nachdem „Ergotoxin“ und „Ergotin“ als Gemische erkannt sind, erfordert dieses Kapitel eine neue experimentelle Bearbeitung und wir beschränken uns hier auf die Erwähnung der Doppelverbindung Ergotamin-Ergotaminin („Sensibamin“³⁾), die die beiden Komponenten in einfach molekularem Verhältnis enthält. „Sensibamin“ entsteht leicht beim Zusammengeben der beiden Komponenten in gelöster Form und Krystallisation; es wird aber auch als technisches Nebenprodukt besonders bei der Verarbeitung von ungarischem Mutterkorn erhalten. Seine optische Drehung $[\alpha]_D^{20} = +125^\circ$ (in Chloroform) entspricht ungefähr dem arithmetischen Mittel der Drehungen von Ergotamin und Ergotaminin. Schon unter den Bedingungen der chromatographischen Adsorptionsanalyse mit Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*) als Adsorptions- und Chloroform als Lösungsmittel zerfällt „Sensibamin“ in seine Komponenten⁴⁾. Das in Chloroform zwar leichter lösliche Ergotamin wird zurückgehalten, während Ergotaminin glatt durchläuft.

Wie bereits erwähnt, tritt die Umwandlung des Ergotamins in Ergotaminin und umgekehrt sehr leicht ein, wie im experimentellen Teil an Beispielen gezeigt wird. Sie ist mit bemerkenswerten Änderungen der Eigenschaften verbunden, wie aus dem folgenden Vergleich hervorgeht.

Vergleich der Eigenschaften von Ergotamin und Ergotaminin.

Die Verschiedenheit in der Krystallisation der beiden Isomeren wird durch die Photographien der Tafel I (Fig. 1 und 2) veranschaulicht, auch wenn die Krystalle in verschiedenen Lösungsmitteln gewachsen sind. Dass Ergotamin immer mit und Ergotaminin

¹⁾ A. Stoll und A. Hofmann, *Helv.* **26**, 1570 (1943).

²⁾ A. Stoll, *Bull. Fédération Internat. Pharm.* **18**, 115 (1937) und *Mitt. Naturf. Ges. Bern* **1942**, S. 45 u. besonders S. 63; A. Stoll und E. Burckhardt, *Z. physiol. Ch.* **250** 1 (1937).

³⁾ Chinoïn A. G. und E. Wolf, *Schweiz. Pat.* Nr. 160898.

⁴⁾ D.R.P. Nr. 627027 (1936).

ohne Krystalllösungsmittel krystallisiert, ist ein charakteristischer Unterschied.

Ausgeprägt sind auch die Löslichkeitsunterschiede. Das krystalllösungsmittelfreie Ergotamin löst sich bei gewöhnlicher Temperatur in etwa der 300fachen Menge Äthanol, in 70 Teilen Methanol und 150 Teilen Aceton, während Ergotaminin erst in etwa 1500 Teilen kochendem Methanol und 1000 Teilen siedendem Äthanol löslich ist. Weitere Angaben über die Löslichkeit der beiden Isomeren sind dem experimentellen Teil dieser Arbeit zu entnehmen.

Obschon die Schmelzpunkte, weil sie eigentlich Zersetzungspunkte sind, keine Konstanten darstellen und stark von der Art des Erhitzens abhängen, so tritt doch für die beiden Paarlinge ein Unterschied zutage. Während die Ergotamin-Aceton-Wasser-Krystalle nach vorheriger Verwitterung durch Verflüchtigung des Krystalllösungsmittels bei 180° unter Zersetzung schmelzen, tritt bei Ergotaminin die Zersetzung erst bei 241—243°¹⁾ ein.

Am auffallendsten ist der Unterschied in der optischen Drehung der beiden Isomeren, der übrigens bei sämtlichen Isomerenpaaren der Mutterkornalkaloide beobachtet wird und durch den Unterschied in der Struktur des Lysergsäurerestes bedingt ist; denn auch Lysergsäure und Isolysergsäure zeigen den nämlichen gewaltigen Unterschied in der optischen Drehung, wie er bei organischen Struktur-Isomeren wohl selten beobachtet wird und wofür eine plausible Erklärung bisher fehlt und wohl auch erst nach der restlosen Abklärung der Struktur beider Isomere gegeben werden kann.

Optische Drehung des Ergotamins in Chloroform ($c = 1,0$)

$$[\alpha]_D^{20} = -160^\circ (\pm 1^\circ); [\alpha]_{5461}^{20} = -192^\circ (\pm 1^\circ)$$

Optische Drehung des Ergotaminins in Chloroform ($c = 0,5$)

$$[\alpha]_D^{20} = +369^\circ (\pm 1^\circ); [\alpha]_{5461}^{20} = +462^\circ (\pm 1^\circ)$$

In Pyridin zeigt Ergotamin eine viel geringere negative optische Drehung, während sie bei Ergotaminin noch stärker ist als in Chloroform (siehe experimenteller Teil).

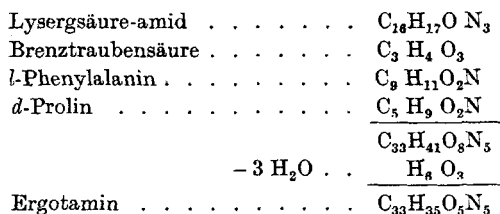
Charakteristisch unterscheiden sich die beiden Isomeren in der Salzbildung. Während es leicht gelingt, von Ergotamin mit irgendwelchen Säuren schön krystallisierte und relativ beständige Salze, von denen mehrere im experimentellen Teil beschrieben und analysiert und in der Tafel I (Fig. 3 bis 6) abgebildet sind, herzustellen, so ist es bisher nicht gelungen, ein beständiges Salz von Ergotaminin zu fassen. Andererseits müssen wir annehmen, dass z. B. in saurem wässrigem Medium, wo Ergotaminin sich in verdünnter Lösung hält, eine salzartige Bindung besteht. Dabei ist allerdings zu beachten, dass

¹⁾ Die Schmelzpunkte dieser Arbeit sind korrigiert.

Ergotaminin sich unter diesen Versuchsbedingungen beim Stehen bis zu einem Gleichgewicht, das stark auf der Seite der Lysergsäureform liegt, in Ergotamin umwandelt.

Die Spaltstücke des Ergotamins.

Die Hydrolyse des Ergotamins ist zuerst von *S. Smith* und *G. M. Timmis*¹⁾ und von *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig*²⁾ durchgeführt worden. Die beiden ersten Forscher konnten nach der Spaltung des Ergotamins mit methylalkoholischer Kalilauge in gleicher Ausbeute wie bei anderen Mutterkornalkaloiden Ergin (*d*-Isolysergsäure-amid) isolieren. Die amerikanischen Autoren ermittelten durch alkalische und darauffolgende saure Hydrolyse auch die übrigen Bausteine der Ergotamin-Molekel, nämlich Brenztraubensäure, *d*-Prolin und *l*-Phenylalanin. Zusammenfügen dieser 4 Spaltstücke ergibt unter Austritt von 3 Molekeln Wasser die seinerzeit von uns aufgestellte Bruttoformel $C_{33}H_{35}O_5N_5$, wie die folgende Aufstellung veranschaulicht:



In Ergänzung des hydrolytischen Abbaues haben wir nun auch mit Ergotamin wie früher mit Ergokryptin und Ergocornin³⁾ die thermische Spaltung im Hochvakuum durchgeführt. Es gelingt mit dieser Methode auf einfache Weise, das α -Ketosäure-amid und die Aminosäuren aus der Alkaloid-Molekel herauszuberechnen und zu identifizieren. Bei der Spaltung von Ergotamin wird so als leichter flüchtiges Sublimat Brenztraubensäure-amid⁴⁾ und als schwer destillierbare Fraktion *l*-Phenylalanyl-*d*-prolin-lactam erhalten, womit die Befunde von *Jacobs* und *Craig* bestätigt werden.

Aus der Lactam-Fraktion wurde in geringer Menge eine schön krystallisierte, neutrale Substanz isoliert, die aus Brenztraubensäure, Phenylalanin und Prolin aufgebaut ist und die demnach den vollständigen Peptid-Teil des Ergotamins darstellt. Über deren Struktur werden wir in einer folgenden Arbeit berichten.

¹⁾ Soc. 1932, 1543.

²⁾ Science 81, 256 (1935); J. Org. Chem. 1, 245 (1937).

³⁾ Helv. 26, 1602 (1943).

⁴⁾ Die Brenztraubensäure ist damit in Form des Brenztraubensäure-amids zum ersten Mal in analysierbarer Menge als Spaltstück des Ergotamins isoliert worden. *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig* (l. c.) hatten diese Ketosäure nur in Spuren als Phenylhydrazon fassen können. Die Substanzmenge reichte indessen für die Elementaranalyse nicht aus. Die Identifizierung erfolgte durch Schmelzpunkt und Farbreaktionen.

Systematik der Mutterkornalkaloide mit Polypeptidnatur.

Bis heute sind 5 Isomerenpaare dargestellt und beschrieben worden; sie lassen sich auf Grund ihres chemischen Aufbaus in zwei Gruppen einteilen:

1. Ergotamingruppe: Ergotamin —Ergotaminin (1918)¹⁾
Ergosin —Ergosinin (1936)
2. Ergotoxingruppe: Ergocristin —Ergocristinin (1937)
Ergokryptin—Ergokryptinin (1943)
Ergocornin —Ergocorninin (1943)

Allen Alkaloiden sind Lysergsäure, bzw. Isolysergsäure als charakteristischer Hauptbestandteil, ferner Ammoniak und *d*-Prolin eigen. Die Variabilität ist bedingt durch die Ketosäure—Brenztraubensäure in den Alkaloiden der Ergotamingruppe und Dimethyl-brenztraubensäure (Isobutyryl-ameisensäure) in den Basen der Ergotoxingruppe — und eine weitere Aminosäure: *l*-Phenyl-alanin im Ergotamin- und im Ergocristinpaar, *l*-Leucin im Ergosin- und im Ergokryptinpaar und *l*-Valin im Ergocorninpaar. Tabellarisch zusammengestellt ergibt sich daraus folgendes Bild (Tabelle 2):

Tabelle 2.

Anordnung der Mutterkornalkaloide mit Polypeptidnatur nach ihrem Aufbau.

Allen gemeinsame Bestandteile: Lysergrest, NH_3 , *d*-Prolin.

	Mit Brenztraubensäure: Ergotamingruppe		Mit Dimethyl-brenztraubensäure: Ergotoxingruppe	
	Mit Lysergsäure:	Mit Isolysergsäure:	Mit Lysergsäure:	Mit Isolysergsäure:
Mit <i>l</i> -Phenyl- alanin:	Ergotamin $\rightleftharpoons$ Ergotaminin $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_5$		Ergocristin $\rightleftharpoons$ Ergocristinin $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}_5$	
Mit <i>l</i> -Leucin	Ergosin $\rightleftharpoons$ Ergosinin $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}_5$		Ergokryptin $\rightleftharpoons$ Ergokryptinin $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{N}_5$	
Mit <i>l</i> -Valin:			Ergocornin $\rightleftharpoons$ Ergocorninin $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}_5$	

Durch diese tabellarische Darstellung sind die auf den ersten Blick etwas kompliziert erscheinenden verwandtschaftlichen Beziehungen der Mutterkornalkaloide vereinfacht worden. Zugleich veranschaulicht sie, dass das Alkaloidpaar in der Gruppe des Ergotamins, das dem Ergocornin-Ergocorninin-Paar entspricht und *l*-Valin als variable Aminosäure enthält, noch nicht aufgefunden worden ist, ob-

¹⁾ Die in Klammern angegebenen Jahreszahlen bedeuten die Daten der ersten Reindarstellung.

schon die Lücke in der Systematik auf seine Existenz hinweist. Andererseits zeigt diese Anordnung, wie zahlreiche die Möglichkeiten für die Bildung weiterer Alkaloide schon sind, wenn die bisher aufgefundenen variablen Aminosäuren durch andere Vertreter dieser grossen Körperklasse ersetzt werden.

5. Experimenteller Teil.

(Neubearbeitet von *Albert Hofmann*)

Darstellung des Ergotamins. In dem folgenden Beispiel wird gezeigt, wie Ergotamin aus frischem oder gut konserviertem Mutterkorn geeigneter Provenienz im Laboratoriumsmaassstab hergestellt werden kann. Wie weiter oben ausgeführt wurde, ist der Alkaloidgehalt bei verschiedenen Mutterkornsorten auch in frischem Zustand je nach der Provenienz sowohl quantitativ wie qualitativ grossen Schwankungen unterworfen.

2 kg Mutterkorn werden grob gemahlen und mit einer Lösung von 200 g krystallisiertem Aluminiumsulfat in 300 cm³ Wasser sorgfältig vermischt und darauf mit einer Schokolademühle, deren Walzen gekühlt werden können, fein gemahlen; hierauf wird mit 1½ Liter Benzol befeuchtet und im Perkulator mit Benzol extrahiert, bis eine Probe beim Abdampfen nur noch kleinste Spuren eines Rückstandes hinterlässt. Der Abdampfrückstand soll beim Aufnehmen in Eisessig, der Spuren von Eisen(III)-chlorid enthält, beim Unterschichten, bzw. Mischen mit konzentrierter Schwefelsäure keine oder nur eine schwache kornblumenblaue Farbreaktion zeigen, was beweist, dass das Ergotamin bei der Vorextraktion in der angesäuerten Droge zurückgehalten wird. Das Benzol nimmt an Mutterkornöl, Sterinen, Farbstoffen und anderen neutralen und sauren, in Benzol löslichen Begleitstoffen 700—900 g auf.

Das mit Benzol erschöpfte Extraktionsgut wird hierauf mit 4 Litern Benzol angerührt und durch Einleiten von Ammoniakgas bis zu schwach alkalischer Reaktion der Zellsubstanz behandelt. Nach einer Stunde saugt man auf einer Porzellannutsche ab und wäscht mit Benzol so lange nach, bis eine zur Trockene eingedampfte Probe von 5 cm³ des Filtrats die Keller'sche Farbreaktion mit eisenchloridhaltigem Eisessig und Schwefelsäure nicht mehr zeigt.

Beim Einengen des so gewonnenen Hauptextrakts, der das Alkaloid mit nur noch wenig Verunreinigungen enthält, im Vakuum bei niedriger Temperatur auf 50 bis 100 cm³ scheidet sich die Hauptmenge des Alkaloids zum grossen Teil in krystalliner, fast farbloser Form aus. Aus der Benzol-Mutterlauge lässt sich nach dem Abfiltrieren der Rest des Alkaloids mit Petroläther als weniger reine Fraktion ausfällen. Die im Vakuum sorgfältig getrocknete Rohbase löst sich in der 5—10fachen Menge Aceton glatt auf. Man filtriert von kleinen Mengen unlöslicher Flocken, die zum Beispiel auch während der Operation gebildetes Ergotaminin enthalten können und setzt der klaren Lösung 10% Wasser zu, worauf alsbald eine reichliche Krystallisation von stark lichtbrechenden Prismen der Aceton-Wasser-Krystallisation des Ergotamins einsetzt. Die Ausbeute beträgt je nach der Qualität der Droge 1—2 g pro kg angewandter Droge. Zur weiteren Reinigung des Ergotamins durch Umkrystallisation aus wässrigem Aceton ist es nötig, das Aceton aus den Krystallen zu entfernen, da sie krystalllösungsmittelhaltig in Aceton recht schwer löslich sind und es besser ist, von Auflösen durch Erwärmen abzusehen. Man löst daher die Acetonkrystalle in ungefähr der 20fachen Menge Chloroform, das 5% Methanol enthält, in der Kälte auf und verdampft die Lösung im Vakuum möglichst rasch zur Trockene, um eine Krystallisation zu vermeiden. Der amorphe Rückstand ist nun in 90-proz. wässrigem Aceton leicht löslich. Er löst sich darin in der 10fachen Menge glatt auf und erscheint sogleich in den schönen, gerade abgeschnittenen, vielflächigen glänzenden Prismen (siehe Tafel I, Figur 1). Sie enthalten 2 Mol. Aceton und 2 Mol. Wasser als Krystalllösungsmittel, das beim Trocknen im Vakuum oder auch schon bei Temperaturen unterhalb 100° leicht abgegeben wird. Schon bei längerem Aufbewahren an der Luft verwittern die Krystalle.

Analyse und Eigenschaften des Ergotamins. Für die Elementaranalyse der Aceton-Wasser-Krystallisation wurden frisch abgenutzte, noch wasserklare Krystalle verwendet.

3,111 mg Subst. gaben 7,332 mg CO₂ und 1,952 mg H₂O
 3,518 mg Subst. gaben 0,300 cm³ N₂ (20°, 747 mm)
 $C_{33}H_{35}O_5N_5 \cdot 2 CH_3COCH_3 \cdot 2 H_2O$ Ber. C 63,81 H 7,01 N 9,55%
 Gef. „ 64,28 „ 7,02 „ 9,77%

Zur Analyse der krystallösungsmittelfreien Base wird im Hochvakuum bei 80° bis zur Konstanz getrocknet. Der Gewichtsverlust betrug 20,6%; 20,0% (ber. 20,7%). Die Substanz zieht in diesem Zustand aus der Luft begierig Wasser an und lieferte anfangs zu niedrige Werte, bis sie unter Feuchtigkeitsausschluss eingewogen wurde.

4,372; 3,989 mg Subst. gaben 10,950; 9,975 mg CO₂ und 2,360; 2,095 mg H₂O
 3,077; 3,030 mg Subst. gaben 7,725; 7,602 mg CO₂ und 1,722; 1,698 mg H₂O
 3,368; 3,210 mg Subst. gaben 0,355; 0,343 cm³ N₂ (21°, 748 mm)
 $C_{33}H_{35}O_5N_5$ Ber. C 68,12 H 6,07 N 12,05%
 Gef. „ 68,31; 68,20 „ 6,04; 5,88 „ 12,04; 12,21%
 Gef. „ 68,47; 68,43 „ 6,26; 6,27%

Die getrennte Bestimmung des Krystallwasser- und des Acetongehalts sowohl qualitativ wie quantitativ wurde auf folgende Weise durchgeführt:

a) Wassergehalt: Frisch hergestellte, durch Abspülen mit ein wenig Äther von der Mutterlauge befreite Krystalle wurden gewogen und im U-Rohr unter Durchleiten von trockenem Wasserstoff auf 50—60° erwärmt. Das ausgetriebene Wasser wurde in einem angeschlossenen, ebenfalls bei 60° gehaltenen Bariumoxyd-Rohr absorbiert und gewogen.

1,1655; 0,7392 g Krystallinat gaben 0,0596; 0,0384 g H₂O
 Für $C_{33}H_{35}O_5N_5 \cdot 2 CH_3COCH_3 \cdot 2 H_2O$ Ber. H₂O 4,9 Gef. H₂O 5,1; 5,2%

b) Acetongehalt: Wir arbeiteten nach der Methode von W. Dirscherl und F. Hanusch¹⁾, wobei die bei der Oximbildung mit überschüssigem Hydroxylamin-hydrochlorid freierwerdende Salzsäure in alkoholischer Lösung mit Kalilauge und Bromphenolblau als Indikator titriert wurde. Der Säureverbrauch des Alkaloids wurde im Blindversuch unter diesen Bedingungen als genau 1 Äquivalent ermittelt und war zu berücksichtigen.

0,100; 0,063 g Krystallinat verbrauchten 3,12; 1,81 cm³ 0,0895-n. KOH.
 Für $C_{33}H_{35}O_5N_5 \cdot 2 CH_3COCH_3 \cdot 2 H_2O$ Ber. Aceton 15,8 Gef. Aceton 16,2; 15,0%

Das krystallösungsmittelfreie Ergotamin löst sich bei Zimmertemperatur in ungefähr der 300fachen Menge Äthanol, der 70fachen Menge Methanol und der 150fachen Menge Aceton. In Chloroform ist es leicht, in Essigester mässig und in Benzol schwer löslich. In Wasser ist Ergotamin praktisch unlöslich. Aus der 800fachen Menge kochenden Benzols krystallisiert das Ergotamin beim Erkalten in langen, dünnen Prismen, die bei 212 bis 214° unter Zersetzung schmelzen. Das Aceton-Wasser-Krystallinat schmilzt unter Zersetzung unscharf bei 180°.

Aus der grossen Zahl von Messungen der optischen Drehungen von Ergotaminpräparaten geben wir hier nur die folgenden wieder, die mit reinsten, im Hochvakuum zur Gewichtskonstanz getrockneten Präparaten ermittelt und sehr oft bestätigt wurden. Die Streuungen der Messungen sind in Klammern angegeben:

$[\alpha]_D^{20} = -160^\circ (\pm 1^\circ)$ $[\alpha]_{5461}^{20} = -192^\circ (\pm 1^\circ)$ (c = 1,0 in CHCl₃)
 $[\alpha]_D^{20} = -12,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$ $[\alpha]_{5461}^{20} = -8,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ (c = 1,0 in Pyridin)

Auffallend erscheint die abnormale Rotationsdispersion in Pyridinlösung. Während das optische Drehvermögen der Alkaloide der Ergotoxingruppe, wie es bei optisch aktiven Substanzen fast ausnahmslos der Fall ist, mit Abnahme der Wellenlänge des Lichts zunimmt, ist der spezifische Drehwert des Ergotamins in Pyridinlösung bei der Wellenlänge der D-Linie grösser als beim kurzwelligeren Hg-Licht.

¹⁾ Z. physiol. Ch. 233, 27 (1935).

Salze des Ergotamins. Nachdem sich die di-(p-toluy)-l-weinsäuren Salze für die Trennung der Alkaloide der Ergotoxingruppe so ausgezeichnet bewährt hatten¹⁾, war es naheliegend, auch die Salze des Ergotamins mit Di-(p-toluy)-l-weinsäure herzustellen und damit zugleich die Einheitlichkeit unserer Ergotaminpräparate zu verifizieren. Mit der fraktionierten Krystallisation, deren Fraktionen identisch waren, wurde die Einheitlichkeit des Ergotamins bestätigt.

Ergotamin-di-(p-toluy)-l-tartrat. Zur Darstellung dieses Salzes löst man 5,81 g Ergotamin (1/100 Mol) in 300 cm³ Methanol ohne zu erwärmen auf und neutralisiert mit einer Lösung von 1,98 g Di-(p-toluy)-l-weinsäure (1/200 Mol) in 20 cm³ Methanol. Das Salz krystallisiert sogleich in reinweissen, rechteckigen, glitzernden Blättchen aus. Nach zweistündigem Stehen bei 0° wird abgenußt und mit Methanol nachgewaschen. Ausbeute 7,2 g.

Das Ergotamin-di-(p-toluy)-l-tartrat löst sich in der Siedehitze in der 80fachen Menge Äthanol oder der 140fachen Menge Methanol und krystallisiert beim Erkalten wieder fast vollständig aus. Smp. 190° (unter Zersetzung). In den Mutterlaugen liess sich kein anderes Alkaloid nachweisen.

Für die Elementaranalyse wurde die Krystallisation aus Methanol im Hochvakuum bei 100° getrocknet, wobei sie 5,8% an Gewicht verlor.

3,172 mg Subst. gaben 7,775 mg CO₂ und 1,672 mg H₂O

3,177 mg Subst. gaben 0,244 cm³ N₂ (20°, 748 mm)

(C₃₃H₃₅O₅N₅)₂·C₂₀H₁₈O₈ Ber. C 66,63 H 5,73 N 9,04%

Gef. „ 66,85 „ 5,90 „ 8,81%

[α]_D²⁰ = +79° (c = 0,2 in Alkohol)

Ergotamin-tartrat. Dieses Salz ist relativ stabil und in Wasser verhältnismässig leicht löslich und stellt daher die Form des Ergotamins dar, die in den pharmazeutischen Präparaten²⁾ Verwendung gefunden hat und in der es im Supplement der Ph. Helv. V Aufnahme finden soll.

1,0 g Ergotamin-Aceton-Wasser-Krystalle und 0,102 g d-Weinsäure werden zusammen fein verrieben und unter kurzem Aufkochen in 20 cm³ 80-proz. Methanol gelöst. Beim Erkalten krystallisiert das Salz in dicken, rhombischen Tafeln (siehe Tafel I, Fig. 6). Es schmilzt bei 203° unter Zersetzung.

Für die Elementaranalyse wurde das Salz im Hochvakuum bei 80° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, wobei ein Gewichtsverlust von 4,9%, entsprechend 2 Mol CH₃OH, eintrat (Theorie für 2 Mol CH₃OH: 4,65%).

3,132; 3,139 mg Subst. gaben 7,350; 7,400 mg CO₂ und 1,638; 1,713 mg H₂O

3,208; 3,357 mg Subst. gaben 0,314; 0,322 cm³ N₂ (20°; 21°, 746 mm)

(C₃₃H₃₅O₅N₅)₂·C₄H₈O₆ Ber. C 63,99 H 5,84 N 10,67%

Gef. „ 64,00; 64,29 „ 6,01; 6,11 „ 11,19; 10,93%

Ergotamin-phosphat. 1,0 g Ergotamin-Aceton-Wasser-Krystalle wurden in 30 cm³ 90-proz. Alkohol gelöst und mit 1,36 cm³ 1-molarer 90-proz. alkoholischer Phosphorsäure tropfenweise versetzt. Die entstehende weisse, amorphe Fällung wurde durch gelindes Erwärmen wieder in Lösung gebracht, worauf sich nach kurzer Zeit das krystallisierte Salz abzuscheiden begann. Es wurde in der 30-fachen Menge siedendem 90-proz. Alkohol gelöst und schied sich aus der erhaltenden Lösung in dünnen, meist zu Drusen vereinigten Platten mit sechseckiger oder dem Längsschnitt eines Fasses ähnlicher Begrenzung (siehe Tafel I, Fig. 5) ab. Smp. 200° (Zersetzung).

Bei der Trocknung im Hochvakuum verlor das Salz bei 20° 6,5% an Gewicht, was 1 Mol C₂H₅OH entspricht (Theorie 6,35%). Für die Phosphorsäurebestimmung wurde es

¹⁾ A. Stoll und A. Hofmann, Helv. 26, 1570 (1934).

²⁾ „Gynergen“, „Neogynergen“, „Bellergal“.

auf dem Wasserbad mit wässrigem Ammoniak erwärmt, das freigesetzte Alkaloid abfiltriert, die Phosphorsäure aus dem Filtrat als Ammonium-magnesium-phosphat gefällt und als $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$ bestimmt.

0,3005; 0,3784 g Subst. gaben 0,0465; 0,0594 g $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$

$\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_5 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ Ber. H_3PO_4 14,4 Gef. H_3PO_4 13,6; 13,8%

Ergotamin-hydrochlorid. Die halogenwasserstoffsäuren Salze eignen sich gut für die Molekulargewichtsbestimmung des Ergotamins durch Titration.

1,0 g Ergotamin-Aceton-Wasser-Krystalle werden kalt in 20 cm³ absolutem Alkohol gelöst, mit 1,36 cm³ n. alkoholischer Salzsäure neutralisiert und das Salz durch Verdünnen mit 20 cm³ Äther zur Krystallisation gebracht. Nach dem Lösen in der 20fachen Menge 90-proz. Alkohol durch kurzes Aufkochen krystallisiert das Ergotamin-hydrochlorid beim Erkalten in schräg abgeschnittenen, langen, dünnen Platten und Prismen (siehe Tafel I, Fig. 3) vom Smp. 212° (Zersetzung). Ergotamin-hydrochlorid ist in Wasser schwer, in Alkohol mässig, in wässrigem Alkohol leicht löslich. Molekulargewichtsbestimmung mit der im Hochvakuum bei 100° zur Gewichtskonstanz getrockneten Substanz durch Halogen-Titration nach Volhard:

0,2167; 0,2261 g Subst. verbrauchten 35,1; 36,4 cm³ 0,01-n. AgNO_3

$\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$ Ber. Mol.-Gew. 617,8 Gef. Mol.-Gew. 617; 620

Die Halogenwasserstoffsäure ist dem Ergotamin offenbar nicht zuträglich; bei längerem Aufbewahren färbt sich das Hydrochlorid auch unter Ausschluss von Luft und Licht leicht rötlich.

Ergotamin-hydrobromid. Darstellung und Krystallisation verlaufen wie beim Hydrochlorid. Smp. 213° (Zersetzung). Für die Molekulargewichtsbestimmung wurde das Salz im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

0,2027; 0,1454 g Subst. verbrauchten 30,6; 21,9 cm³ 0,01-n. AgNO_3

$\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_5 \cdot \text{HBr}$ Ber. Mol.-Gew. 662,2 Gef. Mol.-Gew. 662; 664

Ergotamin-sulfat. 1,46 g Ergotamin-Aceton-Wasser-Krystalle wurden in 70 cm³ Methanol gelöst und mit 20 cm³ 0,1-n. wässriger Schwefelsäure neutralisiert, worauf das neutrale Ergotaminsulfat alsbald in glitzernden, rhombenförmigen Tafeln mit abgeschnittenen stumpfen Winkeln auskrystallisierte (siehe Tafel I, Fig. 4). Das Salz lässt sich aus der 70-fachen Menge kochendem 80-proz. Methanol umkrystallisieren. Smp. 205° (Zersetzung).

Für die Sulfat-Bestimmung wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

0,2192; 0,2524 g Subst. gaben 0,0401; 0,0471 g BaSO_4

$(\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_5)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ Ber. H_2SO_4 7,78 Gef. H_2SO_4 7,68; 7,84%

Ergotamin-methansulfonat. Die Salze der Mutterkornalkaloide mit einfachen Alkylsulfonsäuren zeichnen sich im allgemeinen durch besonders gute Krystallisierbarkeit und relativ gute Löslichkeit in Wasser aus. Beim Neutralisieren von 1,5 g Ergotamin-Aceton-Wasser-Krystallen in 20 cm³ Alkohol mit 1,0 cm³ 2-n. wässriger Methansulfonsäure krystallisierte das Salz sogleich in reinweissen, sehr dünnen, sechseckigen Blättchen aus. Nach dem Auflösen in der 10fachen Menge kochendem absolutem Alkohol krystallisiert es beim Erkalten wieder fast vollständig aus. Smp. 210° (Zersetzung).

Ergotamin-äthansulfonat. Darstellung und Krystallisation wie Methansulfonat. Smp. 207° (Zersetzung).

Umlagerung von Ergotamin in Ergotaminin.

Dem Übergang der Lysergsäure-Struktur in die Isolysergsäure-Struktur entspricht die Umwandlung des Ergotamins in Ergotaminin. Beim Stehen in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln, rascher in der Wärme, stellt sich zwischen Lysergsäure- und Isolysergsäure-Derivaten ein Gleichgewicht ein. Diese Isomerisierung wird durch saure oder alkalische Agenzien beschleunigt. Da Ergotaminin in den meisten Lösungsmitteln ausserordentlich schwer löslich ist, gelingt es leicht, Ergotamin nahezu vollständig in sein Isomeres umzu-

lagern, weil dieses rasch auskrystallisiert und dadurch das Gleichgewicht bis zur praktisch vollständigen Umwandlung des Ergotamins stört. Nachstehende Arbeitsweise hat sich für diese Umlagerung gut bewährt.

1,25 g Ergotamin-Aceton-Wasser-Krystalle werden in 50 cm³ Methanol, dem 0,1 cm³ Eisessig zugesetzt sind, unter Rückfluss in Stickstoffatmosphäre gekocht. Schon nach 10 Minuten beginnt das Ergotaminin auszukrystallisieren. Man kocht noch 50 Minuten lang weiter und nutsch nach dem Stehen über Nacht im Eisschrank ab. Ausbeute 0,95 g reines Ergotaminin.

Das Ergotaminin ist das am schwersten lösliche Mutterkornalkaloid. Es löst sich erst in ungefähr 1500 Teilen kochendem Methanol oder in 1000 Teilen siedendem Äthanol. Auch in Aceton, Benzol oder Essigester ist es nur sehr wenig löslich, etwas besser dagegen in Chloroform, verhältnismässig leicht in Pyridin und in Eisessig. Aus der heissgesättigten Lösung in Methanol scheidet es sich beim Erkalten in typischen rhombenförmigen, dünnen Plättchen mit abgeschnittenen Winkeln (siehe Tafel I, Fig. 2) aus. Die Krystalle sind wegen ihrer Schwerlöslichkeit von grosser Reinheit; sie enthalten kein Krystalllösungsmittel und ziehen keine Luftfeuchtigkeit an, so dass sie sehr gute Analysenwerte liefern. Sie schmelzen relativ hoch, aber unter Zersetzung bei 241—243°.

5,530; 4,590 mg Subst. gaben 13,800; 11,485 mg CO₂ und 3,005; 2,480 mg H₂O
4,485; 4,236 mg Subst. gaben 0,480; 0,451 cm³ N₂ (20°, 733; 737 mm)

C₃₃H₃₅O₅N₅ Ber. C 68,12 H 6,07 N 12,05%
Gef. „ 68,06; 68,24 „ 6,08; 6,05 „ 12,02; 12,06%

[α]_D²⁰ = +369° (± 1°); [α]₅₄₆₁²⁰ = +462° (± 1°) (c = 0,5 in Chloroform)

[α]_D²⁰ = +397° (± 1°); [α]₅₄₆₁²⁰ = +497° (± 1°) (c = 0,5 in Pyridin)

Die Rückverwandlung von Ergotaminin in Ergotamin gelingt präparativ nach dem gleichen Prinzip wie die Umlagerung des Ergotamins in Ergotaminin, indem man das neu gebildete Isomere in schwer löslicher Form zur Abscheidung bringt. Als geeignete, sehr schwer lösliche Verbindung des Ergotamins hat sich für diesen Zweck das Sulfat erwiesen mit Eisessig-Methanol als umlagerndes Medium.

6 g Ergotaminin werden in 10 cm³ Eisessig unter gelindem Erwärmen gelöst und mit 49 cm³ Methanol, das 0,49 g H₂SO₄ enthält, versetzt. Man impft mit Ergotaminsulfat-Krystallen und lässt einen Tag im Dunkeln stehen, wobei ungefähr 5 g Ergotaminsulfat auskrystallisieren.

Thermische Spaltung des Ergotamins.

Über diese Methode des Abbaus von Mutterkornalkaloiden mit Polypeptidnatur haben wir in unserer 8. Mitteilung dieser Reihe, wo auch die Apparatur¹⁾ abgebildet ist, ausführlich berichtet.

1,0 g Ergotamin wurde im Vakuum einer Ölpumpe (0,05 mm) rasch auf 220—230° erhitzt und während 10 Minuten bei dieser Temperatur gehalten, was für die vollständige Spaltung ausreicht. Im gekühlten Rohr der Vorlage hatte sich ein Sublimat in weissen Krystallschuppen niedergeschlagen, das den typischen Brenzgeruch aufwies. Ausbeute 30 mg. Smp. 115°. Für die Elementaranalyse wurde das Brenztraubensäure-amid noch einmal im Vakuum (15 mm) bei 120—130° Badtemperatur sublimiert und aus Benzol umkrystallisiert.

3,561 mg Subst. gaben 5,405 mg CO₂ und 1,838 mg H₂O
2,141 mg Subst. gaben 0,301 cm³ N₂ (18°, 720 mm)

C₃H₅O₂N Ber. C 41,36 H 5,79 N 16,09%
Gef. „ 41,44 „ 5,77 „ 15,62%

¹⁾ Helv. 26, 1610 (1943).

Das hellgelbe, von Krystallen durchsetzte, glasig erstarrte Öl in der Vorlage wog 0,38 g. Beim Aufnehmen in 1,5 cm³ Methanol krystallisierten 80 mg einer in Methanol mässig, in Wasser schwerlöslichen Substanz aus. Beim Umkrystallisieren aus Methanol erschien sie in massiven Platten und Prismen, die bei 183° schmolzen und eine optische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +138^\circ$ (in Alkohol) zeigten. Die Verbindung, auf die wir in einer folgenden Arbeit zurückkommen werden, spaltet schon mit schwach alkalischen Mitteln Brenztraubensäure ab und geht dabei zum Teil in Phenylalanyl-prolin-lactam über.

Der beim Eindampfen der Methanol-Mutterlauge hinterbliebene Rückstand wurde in 5 cm³ Wasser gelöst, die Lösung durch wenig Talk blank filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand in möglichst wenig Alkohol gelöst. Bei langsamem Verdünnen mit Äther krystallisierte das *l*-Phenylalanyl-*d*-prolin-lactam in langgestreckten, rechteckigen Platten und Prismen (0,21 g) aus, die in Wasser mit neutraler Reaktion spielend löslich sind. Für die Elementaranalyse wurde das Lactam nochmals im Hochvakuum bei 200—220° destilliert.

3,080; 3,033 mg Subst. gaben 7,810; 7,702 mg CO₂ und 1,915; 1,835 mg H₂O
3,310; 3,222 mg Subst. gaben 0,338; 0,334 cm³ N₂ (21°, 745 mm; 23°, 745 mm)

C₁₄H₁₆O₂N₂ Ber. C 68,81 H 6,61 N 11,48%
Gef. „ 69,16; 69,14 „ 6,96; 6,76 „ 11,62; 11,68%

$[\alpha]_D^{20} = +92^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +110^\circ$ (c = 1,0 in Wasser)

Die saure Hydrolyse führten wir durch Kochen von 0,2 g Lactam in 15 cm³ konz. Salzsäure während 16 Stunden unter Rückfluss durch. Dann wurde die Salzsäure im Vakuum abgedampft, der Rückstand in 5 cm³ Wasser gelöst, mit Silbercarbonat entchlort und in Lösung gegangenes Silber mit Schwefelwasserstoff entfernt. Die durch Aufkochen mit etwas Tierkohle und Filtration durch Talk geklärte Lösung schied beim Einengen auf ein kleines Volumen das *l*-Phenylalanin in weissen Krystallnadelchen (0,095 g) ab. Beim Umkrystallisieren aus wenig heissem Wasser wurden glitzernde viereckige Blättchen vom Smp. 230° (Zersetzung) erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ (c = 2 in Wasser).

Für die Elementaranalyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

3,195 mg Subst. gaben 7,700 mg CO₂ und 1,918 mg H₂O

3,942 mg Subst. gaben 0,294 cm³ N₂ (20°, 747 mm)

C₉H₁₁O₂N Ber. C 65,42 H 6,72 N 8,49%

Gef. „ 65,73 „ 6,72 „ 8,54%

Zur Gewinnung des Prolins wurde der durch Eindampfen gewonnene Rückstand der wässrigen Mutterlauge des Phenylalanins mit 2 cm³ Alkohol verrieben, von weiter ausgeschiedenem Phenylalanin abgenutscht und die alkoholische Lösung wieder zur Trockene verdampft. Der glasige Rückstand wog 0,09 g und zeigte eine optische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ (c = 1 in Wasser). Zur weiteren Reinigung und Charakterisierung wurde das *d*-Prolin in das Cadmiumchlorid-Doppelsalz übergeführt¹⁾, das aus wässrigem Alkohol in langen, dünnen Prismen krystallisierte, bei 180° sinterte und bei 211° unscharf schmolz.

Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium
„Sandoz“, Basel.

¹⁾ A. Winterstein, Klein's Handbuch der Pflanzenanalyse 4, 70 (J. Springer, Wien, 1933).