

18. Peptide der isomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren.

18. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, A. Hofmann, E. Jucker, Th. Petrzilka, J. Rutschmann und F. Troxler.

[(21. XII. 49.)

In der 6. Mitteilung dieser Reihe²⁾ wurde über die Partialsynthese von Alkaloiden vom Typus des Ergobasins berichtet. Darunter verstehen wir Säureamide der Lysergsäure mit verhältnismässig einfachen Amininen; das Ergobasin ist bekanntlich das D-Lysergsäure-L-propanolamid-(2). Vom Ergobasin unterscheiden sich alle übrigen natürlichen Mutterkornalkaloide durch ihren peptidartigen Aufbau. Die Carboxylgruppe der Lysergsäure ist bei ihnen, wie W. A. Jacobs und Mitarbeiter zuerst gezeigt haben³⁾, mit einem Tripeptid verknüpft, über dessen Struktur in der 16. Mitteilung dieser Reihe⁴⁾ neue experimentell begründete Angaben gemacht werden konnten.

Als Vorstudien für die Partialsynthese der natürlichen peptidartig aufgebauten Mutterkornalkaloide und um einen ersten Einblick in den Zusammenhang zwischen der Struktur der Peptidseitenkette und der pharmakologischen Wirkung zu gewinnen, haben wir eine grössere Anzahl von Peptiden der Lysergsäure, der Isolysergsäure und der isomeren Dihydro-lysergsäuren dargestellt. Sie unterscheiden sich von den natürlichen Mutterkornalkaloiden von Peptidnatur prinzipiell dadurch, dass sie eine offene Seitenkette besitzen, während die Carboxylgruppe des Prolins bei natürlichen Alkaloiden lactonartig und daher unter Ringbildung gebunden sein muss.

Die Herstellung der neuen Peptide wurde nach demselben Prinzip durchgeführt wie die Partialsynthese des Ergobasins und verwandter Verbindungen. Als Ausgangsmaterial für die Lysergsäure- bzw. Dihydro-lysergsäure-Komponente dienten deren optisch aktive Säurehydrazide⁵⁾, die mit salpetriger Säure in die reaktionsfähigen Azide übergeführt wurden. Die Azide reagieren leicht mit der freien Aminogruppe sowohl von Aminosäuren, Aminosäureestern oder -amiden als auch von Di- und Tripeptiden unter Säureamidbildung⁶⁾.

Erwartungsgemäss lagern sich die neuen Lysergsäure- und Isolysergsäure-Derivate in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln leicht und reversibel ineinander um, während die Dihydro-lysergsäure-peptide,

¹⁾ 17. Mitteilung, Helv. **33**, 67 (1950).

²⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. **26**, 944 (1943).

³⁾ J. Biol. Chem. **110**, 521 (1935).

⁴⁾ Helv. **33**, 57 (1950).

⁵⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. **26**, 922, 2070 (1943); A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, Helv. **29**, 635 (1946).

⁶⁾ Schweiz. Patentgesuch Nr. 37920 vom 17. September 1948.

Tabelle I.

Peptide der Lysergsäure, $C_{15}H_{16}N_2 \cdot CO \cdot R$

Aminosäure- bzw. Peptid- Komponente	Bruttoformel der Base oder eines krist. Salzes	Analyse der nebenstehenden Verbindung		$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base	Typische Kristalli- sation und Smp. ¹⁾
		Ber. %	Gef. %		
Glycinamid	$C_{16}H_{20}O_2N_4$	C 66,66 H 6,21 N 17,27	66,25 6,05 16,85	- 6° (Pyridin)	Aus Aceton beim Verdün- nen mit Benzol in runden Kristallaggregaten vom Smp. 152° (Zers.)
Glycin- diäthylamid	$C_{22}H_{28}O_2N_4$	C 69,44 H 7,42 N 14,73	69,91 7,10 14,59	- 8° (Pyridin)	Base amorph. Das saure Maleinat kristallisiert aus Methanol in Nadeln vom Smp. 193° (Zers.)
L-Alanin- methylester	$C_{20}H_{23}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 59,56 H 5,68 N 9,48	59,43 5,69 9,46	- 63° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Bi- oxalat kristallisiert aus Methanol in langen Na- deln vom Smp. 188–194° (Zers.)
α-Amino- buttersäure- äthylester	$C_{22}H_{27}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 61,11 H 6,20 N 8,92	60,86 6,42 9,11	- 45° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Bi- oxalat kristallisiert aus Aceton in rundlichen Aggregaten vom Smp. 159–162°.
L-Phenyl- alanin-amid	$C_{25}H_{26}O_2N_4$, HCl	C 66,56 H 6,04 N 12,43	67,10 6,34 12,57	- 60° (CHCl ₃)	Das Hydrochlorid kri- stallisiert aus Alkohol in Rosetten. Smp. über 250° unscharf. Die Base ist amorph.
L-Leucin- äthylester	$C_{24}H_{31}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 62,49 H 6,66 N 8,42	62,23 6,78 8,34	- 71° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Bi- oxalat kristallisiert aus Aceton in rundlichen Aggregaten vom Smp. 185–188°.
L-Tryptop- han- methylester	$C_{28}H_{28}O_3N_4$	C 71,76 H 6,03 N 11,97	71,23 6,63 11,87	- 23° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Hy- drochlorid kristallisiert in Nadeln vom Smp. 190–193°.
Glycyl-L- leucin- methylester	$C_{25}H_{32}O_4N_4$, (COOH) ₂	C 59,75 H 6,32 N 10,33	59,95 6,49 10,56	- 68° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Bi- oxalat wird aus Aceton in feinen Kristallen vom Smp. 180–185° erhalten.

¹⁾ Alle in dieser Arbeit beschriebenen Substanzen schmelzen unter Zersetzung. Die Smp. sind korrigiert.

Tabelle II.

Peptide der Isolysergsäure, $C_{15}H_{15}N_2 \cdot CO \cdot R$.

Aminosäure- bzw. Peptid- Komponente	Bruttoformel der Base oder eines krist. Salzes	Analyse der nebenstehenden Verbindung		$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base	Typische Kristallisation und Smp.
		Ber. %	Gef. %		
Glycin-amid	$C_{18}H_{20}O_2N_4$	C 66,66 H 6,21 N 17,27	66,72 6,44 17,43	+ 273° (Pyridin)	Aus Chloroform in Nadelbüscheln vom Smp. 120–130°.
L-Alanin- methylester	$C_{20}H_{23}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 59,56 H 5,68 N 9,48	59,84 5,75 9,12	+ 310° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Binoxalat kristallisiert aus Aceton in kugeligen Aggregaten vom Smp. 164 bis 169°.
α -Amino- buttersäure- äthylester	$C_{22}H_{27}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 61,11 H 6,20 N 8,92	61,88 6,94 8,37	+ 296° (CHCl ₃)	Base amorph. Das Binoxalat kristallisiert aus Aceton in rundlichen Aggregaten vom Smp. 159–162°.
L-Leucin- äthylester	$C_{24}H_{31}O_3N_3$, (COOH) ₂	C 62,49 H 6,66 N 8,42	62,46 6,77 8,30	+ 309° (CHCl ₃)	Base amorph. Das aus Aceton kristallisierte Binoxalat schmilzt bei 160 bis 162°.
L-Leucin- diäthylamid	$C_{26}H_{36}O_2N_4$, (COOH) ₂	C 63,84 H 7,28 N 10,65	64,66 7,75 10,87	+ 222° (CHCl ₃)	Base amorph. Das aus Aceton kristallisierte Binoxalat schmilzt bei 156 bis 159°.
L-Phenyl- alanin- methylester	$C_{26}H_{27}O_3N_3$	C 72,69 H 6,34 N 9,79	72,53 6,74 9,65	+ 278° (CHCl ₃)	Aus Benzol in massiven zugespitzten Prismen vom Smp. 140–160°.
L-Tryptophan- methylester	$C_{28}H_{28}O_3N_4$	C 71,76 H 6,03 N 11,97	72,06 6,04 11,86	+ 197° (CHCl ₃)	In Alkohol, Aceton und Chloroform sehr leicht, in Benzol mässig löslich. Kristallisierte nicht.
L-Histidin- methylester	$C_{23}H_{25}O_3N_5$	C 65,84 H 6,01 N 16,71	65,90 6,15 16,41	+ 224° (CHCl ₃)	In Alkohol, Aceton und Chloroform sehr leicht, in Äther schwer löslich. Kristallisierte nicht.
Glycyl-L- leucin- methylester	$C_{25}H_{32}O_4N_4$, (COOH) ₂	C 59,75 H 6,32 N 10,33	59,77 6,46 10,37	+ 266° (CHCl ₃)	Base amorph. Das aus Aceton kristallisierte Binoxalat schmilzt bei 140 bis 144°.

Tabelle III.

Peptide der Dihydro-lysergsäure, $C_{15}H_{17}N_2 \cdot CO \cdot R$.

Aminosäure- bzw. Peptid- Komponente	Bruttoformel	Analyse der nebenstehenden Verbindung		$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base	Typische Kristallisation und Smp.
		Ber. %	Gef. %		
L-Alanin	$C_{19}H_{23}O_3N_3$	C 66,82 H 6,81 N 12,31	66,51 7,18 12,71	- 65° (5-proz. wäss. NH_3)	Aus wässrigem NH_3 beim Eindampfen in Na- deln vom Smp. 356°.
L-Prolin	$C_{21}H_{25}O_3N_3$	C 68,63 H 6,86 N 11,47	69,07 7,57 11,46	- 122° (5-proz. wäss. NH_3)	Aus wässrigem NH_3 beim Einengen im Vaku- um in Nadeln vom Smp. 321°.
Glycyl- glycin	$C_{20}H_{24}O_4N_4$	N 14,57	14,75	- 50° (5-proz. wäss. NH_3)	Aus wässrigem NH_3 beim Eindampfen in kur- zen Nadeln vom Smp. 239°.
Glycin-amid	$C_{18}H_{22}O_2N_4$	C 66,22 H 6,81 N 17,17	65,86 7,19 17,12	- 123° (Pyridin)	Aus Methanol beim Ver- dünnen mit Aceton in feinen Nadeln vom Smp. 220°.
Glycin- diäthyl-amid	$C_{22}H_{30}O_2N_4$	C 69,08 H 7,91 N 14,65	69,44 7,78 14,59	- 110° (Pyridin)	Aus Aceton in klaren 5-eckigen Platten vom Smp. 187–188°.
Glycin- äthylester	$C_{20}H_{25}O_3N_3$	C 67,57 H 7,09 N 11,82	67,28 6,98 12,15	- 114° (Pyridin)	Aus Methylenchlorid b. Verdünnen mit Äther in glitzernden Kristallen vom Smp. 200°.
L-Alanin- methylester	$C_{20}H_{25}O_3N_3$	C 67,57 H 7,09 N 11,82	67,83 7,38 11,63	- 150° (Pyridin)	Aus Methylenchlorid b. Verdünnen mit Äther in Kristallen vom Smp. 230°.
β -Alanin- methylester	$C_{20}H_{25}O_3N_3$	C 67,57 H 7,09 N 11,82	67,37 6,88 11,78	- 117° (Pyridin)	Aus Methylenchlorid b. Verdünnen mit Äther in Kristallen vom Smp. 173–175°.
L-Leucin- methylester	$C_{23}H_{31}O_3N_3$	C 69,48 H 7,86 N 10,57	69,41 7,65 10,68	- 139° (Pyridin)	Aus Essigester in Kri- stallen vom Smp. 206 bis 207°.
L-Serin- methylester	$C_{20}H_{25}O_4N_3$	C 64,67 H 6,78 N 11,32	64,61 6,98 11,17	- 110° (Pyridin)	Aus Essigester in langen Prismen vom Smp. 197 bis 198°.
L-Prolin- äthylester	$C_{23}H_{29}O_3N_3$	C 69,85 H 7,39 N 10,63	70,15 7,62 10,71	- 104° (Pyridin)	Aus Benzol in Kristallen vom Smp. 183–185°.
L-Phenyl- alanin- methylester	$C_{26}H_{29}O_3N_3$	C 72,36 H 6,77 N 9,74	72,13 6,87 9,94	- 104° (Pyridin)	Aus Aceton/Benzol in Kristallen vom Smp. 192–194°.

Tabelle III (Fortsetzung).

Aminosäure- bzw. Peptid- Komponente	Bruttoformel	Analyse der nebenstehenden Verbindung		$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base	Typische Kristallisation und Smp.
		Ber. %	Gef. %		
L-Tryptophan- äthylester	$C_{29}H_{32}O_3N_4$	C 71,87 H 6,66 N 11,56	71,65 7,05 11,56	- 72° (Pyridin)	Aus Essigester Kristalle vom Smp. 204–206°.
Glycyl-L- leucin- methylester	$C_{25}H_{34}O_4N_4$	C 66,04 H 7,55 N 12,31	65,91 7,65 11,97	- 97° (Pyridin)	Aus Aceton oder Chloro- form beim Verdünnen mit Äther Kristalle vom Smp. 120°.
Diglycyl- glycin- methylester	$C_{23}H_{29}O_5N_5$	C 60,63 H 6,41 N 15,74	60,81 6,34 15,73	- 85° (Pyridin)	Aus Methanol/Aceton Kristalle vom Smp. 208°.

Tabelle IV.

Peptide der Dihydro-isolysergsäure(I) und der Dihydro-isolysergsäure(II),
 $C_{15}H_{17}N_2 \cdot CO \cdot R$.

Dihydro- isolyserg- säure(I)	Bruttoformel	Analyse der nebenstehenden Verbindung		$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base	Typische Kristallisation und Smp.
		Ber. %	Gef. %		
Glycin-amid	$C_{16}H_{22}O_2N_4$	C 66,22 H 6,81 N 17,17	66,32 7,16 17,07	+ 16° (Pyridin)	Aus Aceton feine Na- deln, die bei 225° schmel- zen.
Glycin- äthylester	$C_{20}H_{25}O_3N_3$	C 67,58 H 7,09 N 11,82	67,57 7,30 11,80	+ 23° (Pyridin)	Aus Äther lange, schön ausgebildete Prismen v. Smp. 92°.
Dihydro- isolyserg- säure(II)					
Aminosäure- Komponente					
Glycin-amid	$C_{18}H_{22}O_2N_4$	C 66,22 H 6,81 N 17,17	66,12 7,09 17,19	+ 41° (Pyridin)	In Alkohol oder Aceton leicht, in Benzol schwer löslich. Kristallisierte nicht.
Glycin- äthylester	$C_{20}H_{25}O_3N_3$	C 67,58 H 7,09 N 11,82	67,89 7,56 11,98	+ 34° (Pyridin)	Aus Alkohol oder aus Aceton in lancettenfö- rmigen Blättchen vom Smp. 175°.

wie die Dihydroderivate der natürlichen Mutterkornalkaloide, stabil sind. Auch geben alle neuen Verbindungen die für den Lysergsäure- und Dihydro-lysergsäure-Rest charakteristischen Farbreaktionen nach *Van Urk-Smith* und nach *Keller*.

Über die pharmakologische Wirkung dieser partialsynthetischen Lysergsäure- und Dihydro-lysergsäure-Peptide, über die an anderer Stelle aus dem pharmakologischen Laboratorium *Sandoz* (Leitung Prof. *E. Rothlin*) berichtet werden wird, sei hier nur summarisch erwähnt, dass manche der neuen Verbindungen eine starke Wirkung auf die Gebärmutter besitzen, während der sympathikolytische Effekt bei keiner der neuen Verbindungen an die Grössenordnung der Wirkung natürlicher Peptidalkaloide oder gar ihrer Dihydroderivate heranreicht.

Die neuen Peptide sind mit einigen ihrer wichtigsten Eigenschaften in den Tabellen I—IV zusammengestellt.

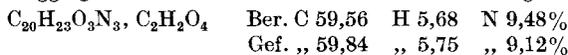
Experimenteller Teil.

1. Allgemeine Bemerkungen. Wir beschränken uns im folgenden auf die Beschreibung weniger typischer Beispiele, aus denen die Arbeitsweise bei der Herstellung der in den Tabellen I—IV aufgeführten Verbindungen ersichtlich ist.

Die Ausbeute an Kondensationsprodukt ist, bezogen auf das Azid, besser, wenn auf 1 Mol des Azids 2 Mol der Aminosäure- bzw. Peptid-Komponente angewandt werden. Das eine Mol dient dann zur Neutralisation der bei der Reaktion freiwerdenden Stickstoffwasserstoffsäure. Ist dagegen die Peptidkomponente sehr kostbar oder bereitet ihre Abtrennung vom Reaktionsprodukt Schwierigkeiten, so ist die Anwendung von nur 1 Mol Aminoverbindung auf 1 Mol Azid vorzuziehen. In vielen solchen Fällen kann die entstehende Stickstoffwasserstoffsäure durch Schütteln mit festem Alkalicarbonat eliminiert werden.

Bei den Umsetzungen von Lysergsäure- oder Isolysergsäure-azid entsteht durch teilweise Umlagerung stets ein Gemisch von Lysergsäure- und Isolysergsäurederivat. Die Trennung der beiden Isomeren erfolgt am einfachsten durch Chromatographie an einer Aluminiumoxydsäule, an der die Verbindungen mit Isolysergsäure-Struktur weniger fest haften als die Lysergsäure-Derivate.

2. D-Lysergyl-L-alanin-methylester und D-Isolysergyl-L-alanin-methylester. 1,0 g D-Isolysergsäure-hydrazid¹⁾ wurde auf übliche Weise²⁾ in das Azid umgewandelt und dieses in 250 cm³ Äther aufgenommen. Diese Lösung versetzte man bei 0° mit 0,65 g L-Alanin-methylester in 50 cm³ Äther und liess 18 Stunden im Dunkeln bei Raumtemperatur stehen. Die hellgelbe Reaktionslösung wurde alsdann 3mal mit je 20 cm³ Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Beim Entwickeln des Chromatogramms mit absolutem Chloroform in einer Aluminiumoxydsäule (100 g) bildeten sich 2 Zonen; die schnellere wandernde enthielt 0,5 g D-Isolysergyl-L-alanin-methylester, der als freie Base nicht kristallisierte. Er zeigte ein spez. Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = +310^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform). Dagegen kristallisierte sein saures Oxalat, das durch Zusammengeben von Säure und Base in Acetonlösung erhalten wurde. Das D-Isolysergyl-L-alanin-methylester-bioxalat scheidet sich aus diesem Lösungsmittel in kugelförmigen Kristallaggregaten aus, die bei 164—169° unter Zersetzung schmelzen.

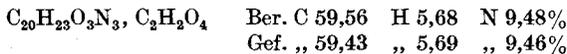


$$[\alpha]_D^{20} = +331^\circ \quad (c = 0,3 \text{ in Pyridin})$$

¹⁾ *A. Stoll & A. Hofmann, Helv. 26, 922 (1943).*

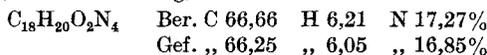
²⁾ *A. Stoll & A. Hofmann, Helv. 26, 944 (1943).*

Aus dem Chromatogramm wurde mit Chloroform, dem 2% Alkohol zugesetzt worden waren, die fester haftende Zone eluiert. Man erhielt so 0,3 g D-Lysergyl-L-alanin-methylester, der aus den üblichen Lösungsmitteln nicht kristallisierte. Er zeigte ein spez. Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = -63^\circ$ ($c = 0,3$ in Chloroform). Dagegen kristallisierte das D-Lysergyl-L-alanin-methylester-bioxalat aus Methanol in langen Nadeln, die bei 188—194° unter Zersetzung schmelzen.



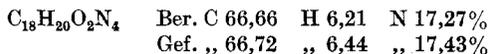
$$[\alpha]_D^{20} = -19^\circ \quad (c = 0,3 \text{ in Pyridin})$$

3. D-Lysergyl-glycinamid und D-Isolysergyl-glycinamid. Eine Lösung von 1,0 g D-Lysergsäure-azid in 130 cm³ Äther wurde mit 0,22 g Glycinamid in 50 cm³ Isopropylalkohol bei 0° gemischt. Nach Zusatz von 10 g fein pulverisiertem trockenem Kaliumcarbonat wurde der Ansatz 10 Stunden bei 0° geschüttelt. Der Eindampfrückstand des hellgelben Filtrates, der aus einem Gemisch von D-Lysergyl-glycinamid und D-Isolysergyl-glycinamid bestand, wurde in wenig Chloroform, das 4% Alkohol enthielt, gelöst und auf eine Säule aus 100 g Aluminiumoxyd aufgezogen. Beim Entwickeln mit demselben Lösungsmittel wurde die Iso-Verbindung zuerst eluiert (0,3 g). Ein Gemisch von 4 Teilen Chloroform und 1 Teil Alkohol löste die fester haftende Lysergsäure-Verbindung heraus. Der Eindampfrückstand (0,6 g) liess sich durch Auflösen in wenig Aceton und Verdünnen mit Benzol umkristallisieren, wobei sich das D-Lysergyl-glycinamid in rundlichen Kristallaggregaten, die bei 152° unter Zersetzung schmolzen, abschied. Es ist in Äthanol und Methanol sehr leicht, in Aceton mässig, in Chloroform oder Benzol schwer löslich.



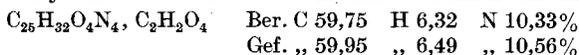
$$[\alpha]_D^{20} = -6^\circ \quad (c = 0,4 \text{ in Pyridin})$$

Das D-Isolysergyl-glycinamid kristallisierte aus Chloroform, das 2% Alkohol enthielt, in zu Büscheln vereinigten Nadeln, die bei 120—130° unter Zersetzung schmolzen. Die Verbindung ist in Methanol und Äthanol sehr leicht, in Chloroform mässig, in Benzol schwer löslich.



$$[\alpha]_D^{20} = +273^\circ \quad (c = 0,4 \text{ in Pyridin})$$

4. D-Lysergyl-glycyl-L-leucin-methylester. Eine Mischung von 1,0 g frisch bereitetem D-Lysergsäure-azid in 250 cm³ trockenem Äther und 1,1 g Glycyl-L-leucin-methylester (bezogen auf das Azid 1,5 Äquivalent) in 50 cm³ Äther blieb 1 Tag bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen. Dann wurde die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und der chromatographischen Trennung an 100 g Aluminiumoxyd unterworfen. Bei der Entwicklung des Chromatogramms mit absolutem Chloroform lief das durch Umlagerung entstandene Isolysergsäurederivat zuerst ab, während der D-Lysergyl-glycyl-L-leucin-methylester aus dem oberen Teil der Säule mit Chloroform, das 1% Alkohol enthielt, eluiert werden konnte. Der D-Lysergyl-glycyl-L-leucin-methylester (0,4 g) konnte als freie Base aus den üblichen Lösungsmitteln nicht kristallisiert werden; $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$ (Chloroform). Dagegen schied sich das D-Lysergyl-glycyl-L-leucin-methylester-bioxalat aus Aceton in feinen Kristallen vom Smp. 180—185° aus.



$$[\alpha]_D^{20} = -11^\circ \quad (\text{Pyridin})$$

5. Dihydro-D-lysergyl-L-alanin-methylester. 1,0 g Dihydro-D-lysergsäure-azid¹⁾ und 0,59 g L-Alanin-methylester (bezogen auf das Azid 1,9 Äquivalent) wurden bei

¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, *Helv.* **29**, 635 (1946).

40° 10 Minuten lang gut miteinander verrieben und blieben nach dem Verdünnen mit 1 cm³ Essigester 2½ Stunden bei der gleichen Temperatur stehen. Das Reaktionsprodukt entfärbte man durch kurzes Aufkochen in Methylenchlorid mit wenig Aktivkohle und Filtration durch eine dünne Talkschiebt und chromatographierte an einer Aluminiumoxydsäule unter Entwicklung mit Chloroform. Der so gereinigte Dihydro-D-lysergyl-L-alaninmethylester liess sich aus Methylenchlorid beim Verdünnen mit Äther kristallisieren. Ausbeute 0,7 g. Smp. 230°.

$C_{20}H_{25}O_3N_3$ Ber. C 67,57 H 7,09 N 11,82%
Gef. „ 67,83 „ 7,38 „ 11,63%

$$[\alpha]_D^{20} = -150^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin})$$

6. Dihydro-D-lysergyl-diglycyl-glycin-methylester. 1,0 g krist. Dihydro-D-lysergsäure-azid und 0,64 g Diglycyl-glycin-methylester wurden unter Zusatz von ein wenig Methanol innig vermischt und hierauf der grösste Teil des Lösungsmittels im Vakuum wieder entfernt. Die zähe Masse blieb dann während 2 Stunden bei 40° stehen, wurde in wenig Methanol-Aceton (1:1) gelöst, kurz mit wenig Tierkohle aufgekocht und durch eine dünne Aluminiumoxydschicht filtriert. Der Eindampfrückstand des Filtrates wurde in Acetonlösung aufgenommen und auf eine Aluminiumoxydsäule aufgezogen. Zuerst wurden Verunreinigungen mit Aceton herausgewaschen und dann das Tripeptid mit Aceton unter Zusatz von 2% Methanol eluiert. Der Dihydro-D-lysergyl-diglycyl-glycin-methylester liess sich aus einem Gemisch von Methanol und Aceton umkristallisieren. Ausbeute 0,75 g. Smp. 208°.

$C_{23}H_{29}O_5N_5$ Ber. C 60,63 H 6,41 N 15,74%
Gef. „ 60,81 „ 6,34 „ 15,73%

$$[\alpha]_D^{20} = -85^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin})$$

7. Dihydro-D-lysergyl-L-alanin. 1,0 g Dihydro-D-lysergsäure-azid in 16 cm³ Dioxan versetzte man mit 0,6 g L-Alanin in 16 cm³ Wasser und liess die Mischung 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen, wobei das Kondensationsprodukt in weissen Nadeln (0,66 g) auskristallisierte. Beim Konzentrieren der Mutterlauge im Vakuum kristallisierten weitere 0,12 g aus. Die Verbindung wurde durch Auflösen in wenig konz. wässrigem Ammoniak, Filtration durch ein Talkfilter und Konzentrieren des Filtrates umkristallisiert; sie scheidet sich dabei in Nadeln vom Smp. 356° aus. Das Dihydro-D-lysergyl-L-alanin ist in Alkohol mässig, in den meisten übrigen organischen Lösungsmitteln schwer löslich.

$C_{19}H_{23}O_3N_3$ Ber. C 66,82 H 6,81 N 12,31%
Gef. „ 66,51 „ 7,18 „ 12,71%

$$[\alpha]_D^{20} = -65^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in 5-proz. wässrigem Ammoniak})$$

8. Dihydro-D-isolysergyl(I)-glycinamid. Die Mischung einer Lösung von 1,0 g Dihydro-D-isolysergsäure(I)-azid¹⁾ in 150 cm³ Äther und von 0,56 g Glycinamid in 90 cm³ Isopropanol blieb 24 Stunden bei 20° stehen. Um das überschüssige Glycinamid zu entfernen, wurde der nach dem Abdampfen der Lösungsmittel verbleibende Rückstand zweimal mit 10 cm³ Wasser digeriert, wobei das Dihydro-D-isolysergyl(I)-glycinamid ungelöst zurückblieb. Das rohe Reaktionsprodukt konnte durch Umkristallisieren aus Aceton, aus dem es sich in feinen Nadeln (0,85 g) vom Smp. 225° abschied, gereinigt werden.

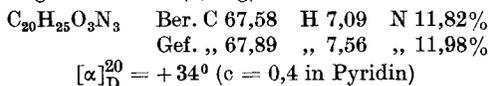
$C_{18}H_{22}O_2N_4$ Ber. C 66,22 H 6,81 N 17,17%
Gef. „ 66,32 „ 7,16 „ 17,07%

$$[\alpha]_D^{20} = +16^\circ \quad (c = 0,3 \text{ in Pyridin})$$

9. Dihydro-D-isolysergyl(II)-glycin-äthylester. Eine Lösung von 1,0 g Dihydro-D-isolysergsäure(II)-azid¹⁾ in 120 cm³ Äther vermischte man mit einer Lösung von 0,53 g Glycin-äthylester in 50 cm³ Äther und liess 12 Stunden bei 20° stehen. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde an einer Alu-

¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, Helv. **29**, 635 (1946).

miniumoxydsäule mit Chloroform als Lösungsmittel chromatographiert. Der so gereinigte Dihydro-D-isolysergyl(II)-glycin-äthylester liess sich aus Alkohol oder Aceton kristallisieren. Die lanzettförmigen Blättchen (0,85 g) schmolzen bei 175°.



Zusammenfassung.

Als Modellversuche für die Partialsynthese der natürlichen Mutterkornalkaloide vom Peptidtypus und zum Studium des Zusammenhanges zwischen Struktur der Peptidseitenkette und pharmakologischer Wirkung wurde eine grössere Anzahl von Peptiden der isomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren hergestellt, analysiert und charakterisiert.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“ Basel.

19. Zur Darstellung der α -Ketosäuren, bzw. ihrer Ester und über die entsprechenden Ketale

von E. Vogel¹⁾ und H. Schinz.

(21. XII. 49.)

A. Ein vereinfachtes Verfahren zur Darstellung von α -Ketosäuren und α -Ketosäureestern ohne Substituenten in β -Stellung.

Für die Herstellung von α -Ketosäuren und ihrer Ester kennt man eine Reihe von Methoden²⁾. Diese sind zum Teil mühsam, ergeben schlechte Ausbeuten oder sind nicht allgemein anwendbar. Die älteste und einfachste stammt im Prinzip von *Wislicenus & Arnold*²⁾,

¹⁾ Vgl. die demnächst im Druck erscheinende Diss. von E. Vogel.

²⁾ *Wislicenus & Arnold*, A. **246**, 333 (1888), sowie *Adickes & Andresen*, A. **555**, 48 (1944), durch Verseifung der α -Äthoxalyl-fettsäureester. *J. Schreiber*, C. r. **213**, 464 (1944), sowie *H. Schinz & M. Hinder*, Helv. **30**, 1349 (1947), durch Hydrolyse bzw. Alkoholyse der α -Ketobornsteinsäure-anhydride; da die letzteren aus α -Äthoxalyl-fettsäureestern erhalten werden, ist diese Methode als Variante des Verfahrens von *Wislicenus & Arnold*, bzw. von *Adickes & Andresen* zu betrachten. *W. Tschelinzew & W. Schmidt*, B. **62**, 2213 (1929), Umsetzung der Säurebromide zu den Cyaniden und Verseifung der letzteren mit konz. Salzsäure; diese Methode versagt, wie die Autoren selbst angeben, bei Verbindungen mit mehr als 4 C-Atomen. *Bouveault & Locquin*, Bl. [3] **31**, 1061, 1072, 1142 (1904), durch Behandlung von α -alkylierten Acetessigestern mit Nitrosylschwefelsäure und oxydative Aufspaltung der erhaltenen Oximinoester. *K. Pfister*, Am. Soc. **67**, 2269 (1945), Überführung von α, β -Dibromsäuren mit alkoholischer Kalilauge in die Enoläther der α -Ketosäuren; vgl. Variante von *H. Moureu* und Mitarbeitern, C. r. **221**, 410 (1945); **222**, 445 (1946). *C. Glücksmann*, M. **10**, 771 (1889), Oxydation von α -Oxysäuren. *T. Wieland*, B. **81**, 314 (1948), durch Einwirkung von Oxalester auf Alkylmagnesiumhalogenide.