



ÖSTERREICHISCHES
PATENTAMT

Ⓔ Klasse:
Ⓔ Int.Cl.²:

30 L,002
C07D 519/02

Ⓘ

AT PATENTSCHRIFT

Ⓜ

Nr. 345 993

Ⓙ Patentinhaber: SANDOZ-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.
WIEN ÖSTERREICH

Ⓢ Gegenstand: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG PEPTIDARTIGER
MUTTERKORNALKALOIDE

Ⓜ Zusatz zu Patent Nr.

Ⓜ Ausscheidung aus:

Ⓜ Ⓜ Angemeldet am: 1970 05 05, 4050/70

Ⓜ Ausstellungspriorität:

Ⓜ Ⓜ Ⓜ Unionspriorität: SCHWEIZ
(CH) 1969 05 06 6912/69

BEANSPRUCHT

Ⓜ Beginn der Patentdauer: 1978 02 15

Längste mögliche Dauer:

Ⓜ Ausgegeben am: 1978 10 10

Ⓜ Erfinder:

Ⓜ Abhängigkeit:

Ⓜ Druckschriften, die zur Abgrenzung vom Stand der Technik in Betracht gezogen wurden:

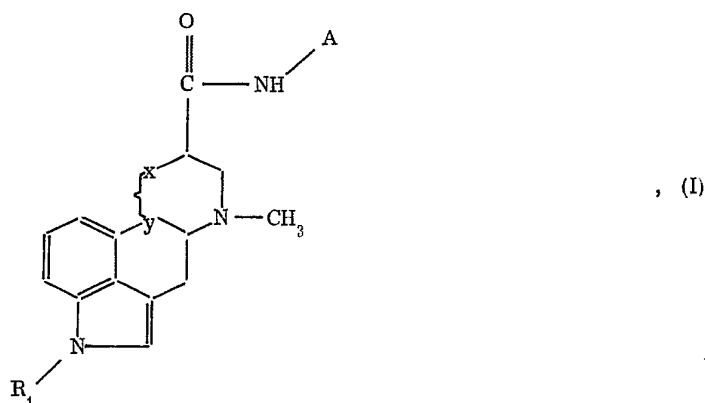
AT PS 255032

AT PS 204702

FORTSCHRITTE DER CHEMIE ORGANISCHER NATURSTOFFE,
BD. 13, S.460-462, SPRINGER-VERLAG 1956.

AT 345 993

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin $\begin{smallmatrix} \text{---} \text{x} \text{---} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{---} \text{y} \text{---} \end{smallmatrix}$ für die Gruppierungen $-\text{CH}_2 - \text{CH}$ oder $-\text{CH} = \text{C}$ steht und R_1 Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe, die Allyl- oder die Benzylgruppe und $-\text{NH}-\text{A}$ einen cyclisch gebauten Polypeptidrest vom Typ der am Aufbau der Mutterkornpeptidalkaloide beteiligten Polypeptidreste darstellt.

Zum Verbindungstyp der allgemeinen Formel (I) gehören beispielsweise folgende peptidartige Mutterkornalkaloide:

Die in den Beispielen 1 - 10 aufgeführten Verbindungen; weiterhin:

9,10-Dihydroergostin

10 9,10-Dihydroergovalin

9,10-Dihydroergonin und Ergopeptin.

Aus der AT-PS Nr. 204702 ist bekannt, daß man Lysergsäureamide herstellen kann, indem man trockene Lysergsäure und Trifluoressigsäure zum gemischten Anhydrid der Lyserg- und Trifluoressigsäure umsetzt und das Umsetzungsprodukt mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen bzw. Aminoalkoholen in das entsprechende Lysergsäureamid überführt. In dieser Patentschrift ist nicht angegeben, welche Ausbeuten mit Hilfe dieses Verfahrens erzielt werden können. Wohl aber kann man der US-PS Nr. 2, 997, 470 entnehmen, daß größtenteils Ausbeuten von 5 bis 20%, in wenigen Ausnahmen von 50%, erhalten werden.

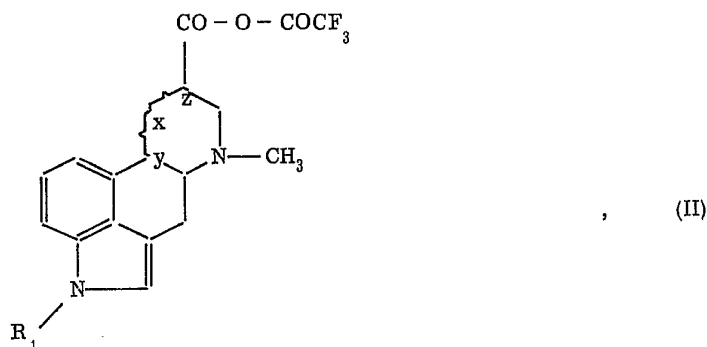
Andererseits ist es unter anderem aus Helv. Chim. Acta 46 (1963) 2306 ff bekannt, daß die primären Aminokomponenten der peptidartigen Mutterkornalkaloide, die sogenannte Aminocyclole, nur in Form ihrer Salze, z.B. der Hydrochloride, beständig sind. Bereits bei milden alkalischen Reaktionsbedingungen wandeln sich Aminocyclole irreversibel in die ihnen entsprechenden N-Cyclole um.

Es ist ebenfalls bekannt, daß Salze von Aminocyclolen nicht mit reaktionsfähigen, funktionellen Derivaten von Lysergsäure in Reaktion treten können, und daß daher dergleichen Kondensationsreaktionen in Gegenwart einer Base durchgeführt werden müssen. Aus diesem Grunde erhält man bei der Synthese von peptidartigen Mutterkornalkaloiden durch Kondensation eines Lysergsäure-Derivates mit einem Aminocyclol im allgemeinen Ausbeuten, die deutlich tiefer sind als diejenigen, die bei einer ähnlichen Kondensation unter Einsatz von einfachen Aminen erhalten werden.

Es wurde nun gefunden, daß peptidartige Mutterkornalkaloide der Formel (I) mit hohen Ausbeuten nach einer Modifikation des in der AT-PS Nr. 204702 beschriebenen Kondensationsverfahrens hergestellt werden können, wobei die so erzielten Ausbeuten, die zwischen 70 und etwa 85% variieren, höher sind als diejenigen, die erhalten werden, wenn man niedermolekulare Lysergsäureamide gemäß Verfahren der AT-PS Nr. 204702 herstellt.

Erfindungsgemäß gelangt man zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I), indem man Verbindun-

gen der allgemeinen Formel



worin R_1 und $\text{z} \text{---} \text{x} \text{---} \text{y}$ obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der allgemeinen Formel



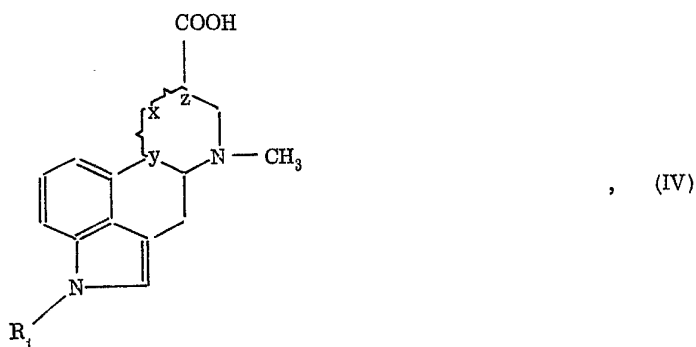
5 worin $-\text{NH}-\text{A}$ obige Bedeutung besitzt, in Form ihrer Salze in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart einer tertiären organischen Base bei -20 bis -10°C umgesetzt und das Reaktionsgemisch noch kurze Zeit bei Temperaturen von unter 0°C ausreagieren läßt.

Eine vorzugsweise Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß man als Ver-
10 bindung der allgemeinen Formel (II) ein beliebig zusammengesetztes Gemisch von gemischten Anhydriden von

- 1- R_1 -Lysergsäuren,
- 1- R_1 -Isolysergsäuren und
- 1- R_1 -6-Methyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carbonsäuren

15 verwendet.

Die gemischten Anhydride der Formel (II) sind sehr zersetzlich. Sie werden daher unmittelbar vor Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens, zweckmäßig in einer Lösung, hergestellt und diese Lösung dann sofort weiterverarbeitet. Zur Herstellung der gemischten Anhydride der Formel (II) kann man analog zu dem in der AT-PS Nr. 204702 beschriebenen Verfahren arbeiten, vorzugsweise wird aber das Verhältnis
20 der Ausgangsprodukte so gewählt, daß falls das Monohydrat einer Verbindung der Formel



worin R_1 und $\text{z} \text{---} \text{x} \text{---} \text{y}$ obige Bedeutung besitzen, eingesetzt wird, pro Mol von Verbindungen der Formel (IV) 2-2,4 Mol Trifluoressigsäureanhydrid verwendet werden.

Bezogen auf 1 Mol der trockenen Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) werden vorzugsweise
25 1 - 1,4 Mol Trifluoressigsäureanhydrid und 2 Mol Trifluoressigsäure eingesetzt.

Zwecks Erhalt guter Ausbeuten ist bei der Herstellung der gemischten Anhydride der Formel (II) noch folgendes zu berücksichtigen:

Bei einem vom Monohydrat oder der trockenen Form abweichenden Wassergehalt der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) wird die eingesetzte Menge des Trifluoressigsäureanhydrids und der Trifluoressig-
30 säure entsprechend variiert. Bei dieser Reaktion werden also jeweils auf 1 Mol einer Verbindung der For-

mel (II) zirka 3 Mol Trifluoressigsäure gebildet.

Geht man von den Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) aus, worin $\text{Z} \sim \text{X} \sim \text{Y}$ für die Gruppierung $\text{CH} - \text{CH} = \text{C}$ steht und R_1 obige Bedeutung besitzt, so werden diese vorteilhafterweise als Hydrate eingesetzt, wodurch beträchtliche Substanzverluste beim Trocknen dieser zersetzlichen Carbonsäuren vermieden werden können.

Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), worin $\text{Z} \sim \text{X} \sim \text{Y}$ für die Gruppierung $\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}$ oder $\text{C} = \text{CH} - \text{CH}$ steht und R_1 obige Bedeutung besitzt, lassen sich durch Erhitzen auf maximal 150°C im Vakuum leicht trocken, wie auch überraschenderweise Gemische von

- 1-R₁-Lysergsäuren,
- 10 1-R₁-Isolysergsäuren und
- 1-R₁-6-Methyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carbonsäuren.

Diese Verbindungen bzw. Gemische werden daher vorzugsweise in trockener Form eingesetzt.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) verwendet man als Lösungsmittel z.B. Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Propionitril, N-Methylpyrrolidon, Methylenchlorid oder Mischungen davon.

Die Reihenfolge der Zugabe der Reagentien zur Herstellung der gemischten Anhydride der Formel (II) ist vertauschbar. So können beispielsweise die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) in wasserfreier Form in einem der oben erwähnten organischen Lösungsmittel suspendiert und durch Zugabe von 1 bis 5 Mol, vorzugsweise etwa 2 Mol Trifluoressigsäure, in Lösung gebracht werden, worauf man anschließend 1 Mol 20 Trifluoressigsäureanhydrid einträgt, oder beide Reagentien werden zugleich in eine Suspension der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) in einem inerten Lösungsmittel zugetropft. Außerdem ist es möglich, die Zutropffolge von Trifluoressigsäure und Trifluoressigsäureanhydrid zu vertauschen.

Wie bereits vorhin erwähnt, werden die gemischten Anhydride der allgemeinen Formel (II) unmittelbar vor Durchführung der erfindungsgemäßen Kondensation hergestellt und in einer Lösung vorgelegt. In diese 25 Lösung der gemischten Anhydride der Formel (II) wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) in Form ihres Salzes, z.B. als Hydrochlorid, eingetragen, wobei sich zur Erzielung optimaler Ausbeuten ein Verhältnis von 1 Mol eines Salzes einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) auf 1,3 bis 2 Mol des gemischten Anhydrids der allgemeinen Formel (II) empfiehlt. Durch Zusatz eines großen Überschusses einer tertiären organischen Base bei -20 bis -10°C wird nun die Base der allgemeinen Formel (III) in Freiheit gesetzt, 30 die spontan mit dem gemischten Anhydrid der allgemeinen Formel (II) reagiert. Wahlweise kann die Reihenfolge der Zugabe der Base und der Verbindungen der allgemeinen Formel (III) in Form ihrer Salze vertauscht werden. Die Reaktion ist rasch beendet, doch ist es vorteilhaft, das Reaktionsgemisch noch 15 bis 100 min in einem Temperaturbereich von -15 bis 0°C zu belassen.

Als tertiäre organische Base verwendet man vorzugsweise Pyridin oder Homologe davon.

35 Man erhält so die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in praktisch quantitativer Ausbeute und so hoher Reinheit, daß sich eine chromatographische Reinigung der Verfahrensprodukte zumeist erübrigt.

Ein Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber der bekannten Umsetzung eines Säurechloridhydrochlorids der Lysergsäure-Reihe mit einem Salz des basischen Peptidteils der Mutterkornalkaloide in einem inerten organischen Lösungsmittel und in Gegenwart eines säurebindenden Agens besteht darin, daß 40 hier die Herstellung und Isolierung des Chlorid-hydrochlorids der Lysergsäure-Reihe umgangen wird.

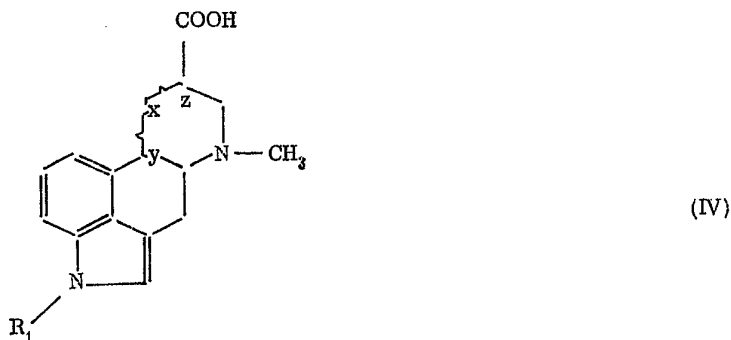
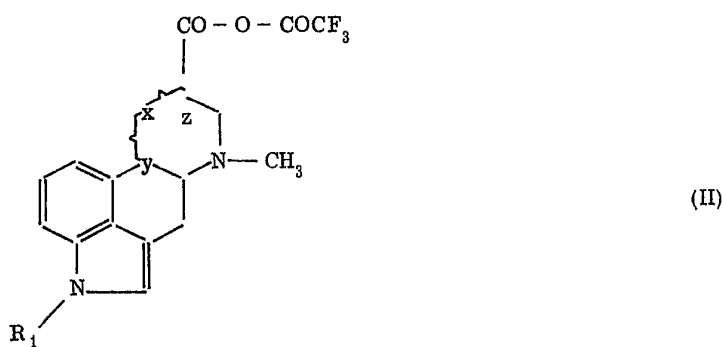
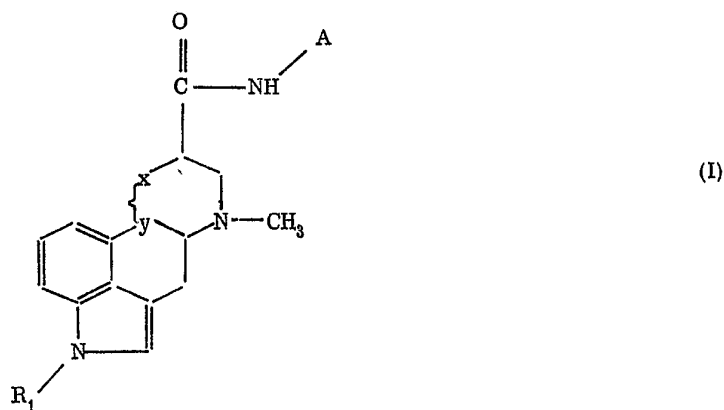
Bei der Herstellung der Säurechloride-hydrochloride der Lysergsäure-Reihe müssen nämlich größere Überschüsse von reinem Phosphortrichlorid und Phosphorpentachlorid angewendet werden, deren Vernichtung nach der Reaktion Probleme aufwirft. Außerdem sind die Säurechloride-hydrochloride der Lysergsäure-Reihe wegen ihrer extremen Hygroskopizität und ihrer sonstigen Zersetzlichkeit im technischen Maßstab 45 nur schwer zu handhaben. Nach dem Verfahren der Erfindung fallen alle diese Nachteile weg; darüber hinaus wird die Synthese von Mutterkorn-Peptid-Alkaloiden um eine Stufe verkürzt.

Besonders vorteilhaft erweist sich die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) in Form eines Gemisches von Lysergsäure, Isolysergsäure und 6-Methyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolencarbonsäure als Ausgangsmaterial. Dieses Gemisch kann direkt durch saprophytische Züchtung des Pilzstammes NRRL 3080 der 50 Species *Claviceps paspali* Stevens et Hall erhalten werden und wie oben beschrieben in Verbindungen der Formel (II) überführt werden.

Aus den obigen Tatsachen ergibt sich, daß das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht, die pharmakologisch hochwirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), z.B. die Alkaloide der Ergotamin- und der Ergotoxingruppe, ausgehend von technisch leicht zugänglichen und wesentlich billigeren Ausgangsstoffen 55 als die bisher verwendeten, herzustellen. Daraus resultiert eine bedeutende Senkung der Herstellungskosten für die Verfahrensprodukte der Erfindung.

In den folgenden Beispielen wird lediglich die Ausführung des Verfahrens beschrieben, wodurch die Er-

findung aber in keiner Weise eingeschränkt werden soll. Alle Temperaturangaben erfolgen in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.



Beispiel 1: Ergotamin und Ergotaminin

3,72 g (13 mMol) d-Lysergsäure-monohydrat werden in 20 ml abs. Acetonitril suspendiert und unter Rühren auf -20° gekühlt. Anschließend wird eine Lösung von 5,46 g (26 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid in 20 ml abs. Acetonitril so zugetropft, daß die Temperatur -20° nicht übersteigt. Nach 10 min Rühren bei -20° werden 3,68 g (10 mMol) (2R,5S,10aS,10bS)-2-Amino-5-benzyl-3,6-dioxo-10-hydroxy-2-methylocta-hydro-8H-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin-hydrochlorid in die so erhaltene klare Lösung des gemischten Anhydrids von Trifluoressigsäure mit d-Lysergsäure (Verbindung der Formel (II), worin $R_1 = H$ und $\overset{\text{z}}{\text{---}}\overset{\text{x}}{\text{---}}\overset{\text{y}}{\text{---}} = \text{CH} - \text{CH} = \text{C}$) eingetragen und in die resultierende Suspension sofort 20 ml abs. Pyridin so zuge-

15 tropft, daß die Temperatur nicht über -10° steigt. Nach 1stündigem Rühren bei -10 bis 0° wird das Reaktionsgemisch in 500 ml Methylenchlorid gegossen, mit 100 ml 2N Natriumcarbonatlösung überschichtet und durchgeschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, noch viermal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 50 ml 2N Natriumcarbonatlösung gewaschen und über 20 g Natriumsulfat und 2 g Aktivkohle unter Rühren getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels in 15 mm Hg

20 wird der letzte Rest Pyridin durch Zugabe von 2×200 ml Toluol und anschließendes Abdestillieren entfernt. Der als hellocker gefärbtes Pulver anfallende Rückstand wird aus 50 ml Methanol kristallisiert und so rei-

nes kristallines Ergotamin vom Schmelzpunkt 236 - 237° (Zers.) erhalten, $[\alpha]_D^{20} = +375^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

Die Mutterlauge wird zur Trockne eingengt und das Ergotamin als schwerlösliches Sulfat durch Aufnehmen in einem Gemisch von 40 ml Methanol und 7 ml Eisessig unter Zugabe von 0,25 g Schwefelsäure in wenig Methanol kristallisiert. Nach 2stündigem Stehen im Eisschrank erhält man einen Niederschlag von braunen, glänzenden Kristallen vom Schmelzpunkt 201 - 203°, der zwischen 5% wässrigem Ammoniak und Chloroform ausgeschüttelt wird und nach Trocknen über Natriumsulfat und Aktivkohle, Versetzen mit der theoretischen Menge d-Weinsäure in Methanol und anschließendem Einengen direkt ein fast reinweißes Ergotamin tartrat ohne weitere Reinigung ergibt.

Die Mutterlauge der Ergotaminsulfatkristallisation wird im Vakuum eingengt und - wie oben beschrieben - auf Base aufgearbeitet. Durch Chromatographie an der 30fachen Menge Aluminiumoxyd, Aktivität I, werden mit Methylenchlorid als Elutionsmittel noch weiteres reines Ergotaminin und mit Methylenchlorid, das 0,5% Methanol enthält, noch weiteres Ergotamin erhalten. Das Ergotaminin kann durch Lösen in der doppelten Menge Eisessig und Versetzen mit der theoretischen Menge an Schwefelsäure in der 10fachen Menge Methanol durch einfaches Stehenlassen bei Raumtemperatur in Ergotaminsulfat umgelagert werden, wodurch sich die Ausbeute an reinem Ergotamin-tartrat entsprechend erhöht.

Ausbeute: 80%.

Beispiel 2: Ergotamin und Ergotaminin

10,7 g (40 mMol) eines wasserfreien Gemisches von 40% 6-Methyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carbonsäure, 40% Lysergsäure und 20% Isolysergsäure werden in 40 ml abs. Dimethylformamid suspendiert und durch Zugabe von 9,12 g (80 mMol) Trifluoressigsäure unter Rühren in Lösung gebracht. Diese Lösung wird auf -20° gekühlt, 10,08 g (48 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid in 40 ml abs. Acetonitril so zugetropft, daß die Temperatur -15° nicht übersteigt und hierauf 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 7,36 g (20 mMol) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-Amino-5-benzyl-3, 6-dioxo-10-hydroxy-2-methyloctahydro-8H-oxazolo[3, 2-a]-pyrrolo[2, 1-c]pyrazin-hydrochlorid zu der so erhaltenen Lösung des Gemisches der gemischten Anhydride von Trifluoressigsäure mit 6-Methyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carbonsäure, mit Lysergsäure und mit Isolysergsäure eingetragen und rasch 40 ml abs. Pyridin so zugetropft, daß die Temperatur -10° nicht übersteigt. Nach 1 1/2 h Rühren zwischen -10 und 0° ist die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wird in 1 l Methylenchlorid gegossen, mit 200 ml 2N Sodalösung ausgeschüttelt und wie in Beispiel 1 weiter aufgearbeitet. Man erhält auf diese Weise weißliches Ergotaminin vom Schmelzpunkt 234° (Zers.) und hellbraunes, glänzendes Ergotaminsulfat vom Schmelzpunkt 203° (Zers.). Das Ergotaminin wird wie in Beispiel 1 in Ergotaminsulfat übergeführt.

Ausbeute: 85%.

Beispiel 3: Ergostin

Ergostin wird nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren, unter Verwendung von 10,7 g (40 mMol) eines wasserfreien Gemisches von

40% 6-Methyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carbonsäure

40% Lysergsäure und

20% Isolysergsäure

9,12 g (80 mMol) Trifluoressigsäure

10,08 g (48 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid sowie

11,12 g (20 mMol) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-Amino-

-2-äthyl-5-benzyl-3, 6-dioxo-10b-hydroxyoctahydro-

8H-oxazo-10[3, 2-a]pyrrolo[2, 1-c]pyrazin-

hydrochlorid · 2 Dioxan

erhalten.

Ausbeute: 70%.

Beispiel 4: Ergocristin

Ergocristin wird nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren, unter Verwendung von 10,7 g (40 mMol) eines wasserfreien Gemisches von

40% 6-Methyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carbonsäure

40% Lysergsäure und

20% Isolysergsäure

9,12 g (80 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid sowie

9,4 g (20 mMol) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-Amino-5-benzyl-

-3, 6-dioxo-10b-hydroxy-2-isopropyloctahydro-

8H-oxazolo[3, 2-a]pyrrolo[2, 1-c]pyrazin-hydro-

chlorid · Dimethylformamid

erhalten.

Beispiel 5: Ergovalin

Ergovalin wird nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren, unter Verwendung von 10,7 g (40 mMol) eines wasserfreien Gemisches von

40% 6-Methyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carbonsäure

5 40% Lysergsäure und

20% Isolysergsäure

9,12 g (80 mMol) Trifluoressigsäure

10,08 g (48 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid

10 6,4 g (20 mMol) 2-Amino-2-methyl-5-isopropyl-10b-
-hydroxy-3,6-dioxo-octahydro-oxazolo[3,2-a]-
pyrrolo[2,1-c]pyrazin-hydrochlorid

erhalten.

Nach den in den Beispielen 2 bis 5 beschriebenen Verfahren lassen sich in analoger Weise Ergocornin, Ergokryptin und Ergonin herstellen.

15 Beispiel 6: 9,10-Dihydroergotamin

2,05 g (7,5 mMol) 9,10-Dihydrolysergsäure mit einem Wassergehalt von 0,2 Moläquivalenten werden in 20 ml abs. Dimethylformamid suspendiert, durch Zugabe von 1,72 g (15 mMol) Trifluoressigsäure in Lösung gebracht und unter Rühren auf -10° gekühlt. Man tropft 2,10 g (10 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid zu, trägt anschließend 2,3 ml abs. Pyridin ein und rührt das Reaktionsgemisch noch 15 min bei -10° . Es bildet

20 sich das gemischte Anhydrid von Trifluoressigsäure mit 9,10-Dihydrolysergsäure (Verbindung der Formel

(II), worin $R_1 = H$ und $\overset{\curvearrowright}{x} \overset{\curvearrowright}{y} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}$). Dann wird das Reaktionsgemisch wieder auf -15° gekühlt,

1,84 g (5 mMol) (2R,5S,10aS,10bS)-2-Amino-5-benzyl-3,6-dioxo-10-hydroxy-2-methyl-octahydro-8H-oxa-
zolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin-hydrochlorid zugesetzt, in die entstandene Suspension sofort 10 ml abs. Py-
ridin zugetropft und 1 h zwischen -10 und 0° reagieren gelassen. Das Reaktionsgemisch wird in eisgekühl-

25 ten, 5% wässrigen Ammoniak gegossen und mit 3×500 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der
vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat unter Zusatz von Aktivkohle, wird das Lösungsmittel
im Vakuum schonend abdestilliert und die hellgelbe Rohbase, die in Form eines Schaumes anfällt, in 15 ml
wässrigem Aceton aufgenommen, worauf das 9,10-Dihydroergotamin unmittelbar als wasserhaltiges Ace-
tonkristallinat in hellgelben, glänzenden Prismen ausfällt. Durch Trocknen im Hochvakuum bei 80° wird
30 das Kristalllösungsmittel entfernt und man erhält dünnstichtchromatographisch reines 9,10-Dihydroergot-
amin vom Schmelzpunkt 235° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -63^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Pyridin). Aus der Mutterlauge läßt sich durch
Chromatographie an der 50fachen Menge Aluminiumoxyd, Aktivität I, mit Methylenchlorid, das 0,5% Methanol
enthält, noch zusätzliches 9,10-Dihydroergotamin eluieren.

Ausbeute: 72%.

35 Beispiel 7: Ergostin

10,75 g (37,5 mMol) d-Lysergsäure-monohydrat werden in 500 ml abs. Acetonitril suspendiert und un-
ter Rühren auf -20° gekühlt. Anschließend werden 15,8 g (75 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid rasch zuge-
tropft, die entstandene klare Lösung des gemischten Anhydrids von Trifluoressigsäure und d-Lysergsäure
noch 5 min bei -20° gerührt und 13,9 g (25 mMol) (2R,5S,10aS,10bS)-2-Amino-2-äthyl-5-benzyl-3,6-dioxo-
40 -10b-hydroxy-octahydro-8H-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin-hydrochlorid, das 2 Mol Kristalldioxan
enthält, bei -15° zugesetzt. Dann werden 50 ml abs. Pyridin so zugetropft, daß die Temperatur -10° nicht
übersteigt und die entstandene klare Lösung 1 h zwischen -10 und 0° belassen. Zur Aufarbeitung wird das
Reaktionsgemisch in 1 l Methylenchlorid gegossen, mit 300 ml 2N Natriumcarbonatlösung überschichtet, ge-
schüttelt und mit 3×500 ml Methylenchlorid nachextrahiert.

45 Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat unter Zusatz von Aktivkohle getrocknet
und im Vakuum schonend vom Lösungsmittel befreit. Man erhält so einen gelbbraunen Schaum, der an der
15fachen Menge Aluminiumoxyd, Aktivität I, chromatographiert wird. Mit Methylenchlorid als Elutionsmit-
tel erhält man ein Gemisch von Ergostin und Ergostinin, das in Äthanol unter Zusatz von wenig Eisessig ge-
löst wird und mit etwas mehr als der theoretischen Menge an Maleinsäure versetzt wird. Nach 3tägigem
50 Stehen bei Raumtemperatur, Einengen des Reaktionsgemisches im Vakuum und Filtration erhält man ein
weißliches, kristallines Ergostinbimaleinat vom Schmelzpunkt $174 - 175^{\circ}$ (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +87^{\circ}$ ($c = 1$,
 $H_2O : \text{Äthanol} = 1 : 1$). Aus dem Filtrat kann nach Eindampfen zur Trockne, Verteilung zwischen Methylen-
chlorid und 2N Natriumcarbonatlösung und Chromatographie der nach Trocknen und Abdestillieren der or-
ganischen Phase erhaltenen Rohbase an der 30fachen Menge Aluminiumoxyd, Aktivität I, mit Methylenchlo-
55 rid als Elutionsmittel noch zusätzliches Ergostin in Form eines gelblichen Schaumes erhalten werden, das
in analoger Weise in das Bimaleinat übergeführt wird. Ausbeute 70%.

Beispiel 8: 9,10-Dihydroergocristin

Eine Suspension von 8,2 g (30 mMol) 9,10-Dihydrolysergsäure mit einem Wassergehalt von 0,3 Mol-

äquivalenten in 200 ml wasserfreiem Acetonitril wird auf -15° gekühlt und unter Rühren 8,4 g (40 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid zugetropft, wobei die Suspension in eine homogene Lösung des gemischten Anhydrids von Trifluoressigsäure mit 9,10-Dihydrolysergsäure (Verbindung der Formel (II), worin $R_1 = H$ und $\tilde{z} \tilde{x} \tilde{y} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}$) übergeht. Anschließend werden 9,4 g (20 mMol) (2R,5S,10aS,10bS)-2-Amino-

5-5-benzyl-3,6-dioxo-10b-hydroxy-2-isopropyloctahydro-8H-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin-hydrochlorid zugesetzt, bei -15° gerührt, bis eine vollständige Lösung entsteht und hierauf 30 ml wasserfreies Pyridin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch während 1 h bei -10 bis 0°C gerührt, 20 ml Wasser zugesetzt und unter vermindertem Druck zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird in einem Gemisch von 200 ml Methylenchlorid/Methanol (8 : 2) und 50 ml 1N Salzsäure gelöst, die Phasen getrennt, die organische Phase mit 2×50 ml 1N Salzsäure gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen mit 4×50 ml Methylenchlorid/Methanol (8 : 2) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 100 ml 4N Sodalösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird in 50 ml heißem Aceton gelöst und bei 0° kristallisieren gelassen. Nach Filtration und Trocknen wird 9,10-Dihydroergocristin vom Smp. 182° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -53^{\circ}$ ($c = 1$ in Pyridin) erhalten.

15 Ausbeute: 70%.

Beispiel 9: 9,10-Dihydroergokryptin

Zu einer Suspension von 4,1 g (15 mMol) 9,10-Dihydrolysergsäure (mit 0,3 Moläquivalenten Wassergehalt) in 120 ml wasserfreiem Acetonitril werden unter Rühren bei -15° 4,2 g (20 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid getropft, das Gemisch während 1 h bei -15° gerührt, wobei sich das gemischte Anhydrid von Tri-

20 fluoressigsäure mit 9,10-Dihydrolysergsäure (Verbindung der Formel (II), worin $R_1 = H$ und $\tilde{z} \tilde{x} \tilde{y} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}$) bildet. Zu diesem Reaktionsgemisch gibt man 4,2 g (10 mMol) (2R,5S,10aS,1 bS)-2-Amino-

no-3,6-dioxo-10b-hydroxy-2-isopropyl-5-(2-methylpropyl-1)-octahydro-8H-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]-pyrazin-hydrochlorid zu. Nach vollständiger Auflösung werden 15 ml abs. Pyridin zugesetzt und anschließend 1 h bei -10 bis 0° gerührt. Nach Zusatz von 10 ml 4N Natriumcarbonatlösung wird das Reaktionsge-
25 misch unter vermindertem Druck bei 30° zur Trockne gebracht, der Rückstand in einem Gemisch von 100 ml Methylenchlorid/Methanol (8 : 2) und 20 ml 4N Natriumcarbonatlösung gelöst und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit 3×20 ml 4N Natriumcarbonatlösung gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen mit 4×50 ml Methylenchlorid/Methanol (8 : 2) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat und Tierkohle getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml
30 heißem Äthanol gelöst, man setzt Äther bis zum Entstehen einer Trübung zu und läßt kristallisieren. Das so erhaltene 9,10-Dihydroergokryptin schmilzt bei 236° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -41^{\circ}$ ($c = 1$, in Pyridin).

Ausbeute: 72%.

Beispiel 10: 9,10-Dihydroergocornin

Zu einer Suspension von 4,1 g (15 mMol) 9,10-Dihydrolysergsäure (Wassergehalt 0,3 Moläquivalente)
35 in 120 ml wasserfreiem Acetonitril werden unter Rühren bei -15° 4,2 g (20 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid zugetropft, das Reaktionsgemisch anschließend 1 h bei -15° gerührt, wobei sich das gemischte Anhydrid

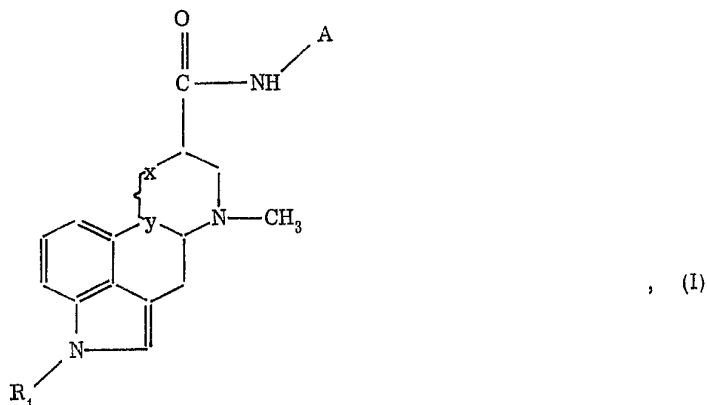
von Trifluoressigsäure mit 9,10-Dihydrolysergsäure (Verbindung der Formel (II), worin $R_1 = H$ und $\tilde{z} \tilde{x} \tilde{y} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}$) bildet. Zu diesem Reaktionsgemisch gibt man 4,0 g (10 mMol) (2R,5S,10aS,10bS)-2-

-Amino-3,6-dioxo-10b-hydroxy-2,5-diisopropyloctahydro-8H-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin-hydro-
40 chlorid zu. Nach Entstehen einer klaren Lösung werden 15 ml abs. Pyridin zugesetzt, 1 h bei -10 bis 0° gerührt, 10 ml 4N Natriumcarbonatlösung zugegeben und unter vermindertem Druck bei 30°C zur Trockne gedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch von 100 ml Methylenchlorid/Methanol (8 : 2) und 20 ml 4N Natriumcarbonatlösung gelöst, die Phasen getrennt, die organische Phase mit 3×20 ml 4N Natriumcarbonatlösung gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen mit 4×50 ml Methylenchlorid/Methanol (8 : 2) ex-
45 trahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Tierkohle getrocknet und zur Trockne gedampft. Der Rückstand wird in 20 ml heißem Äthanol gelöst, Äther bis zur beginnenden Trübung zugesetzt und kristallisieren gelassen. Das so gewonnene 9,10-Dihydroergocornin schmilzt bei 185° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -47^{\circ}$ ($c = 1$, in Pyridin).

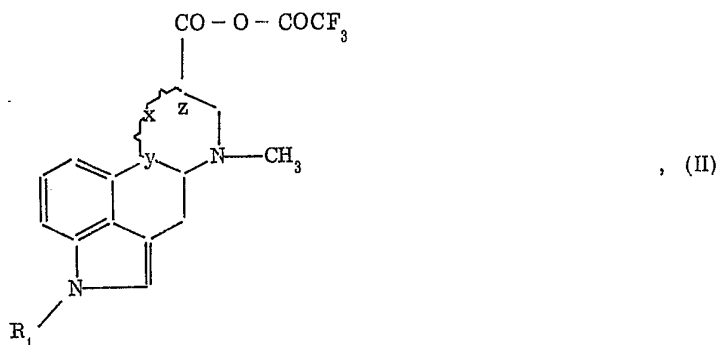
Ausbeute: 70%.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von peptidartigen Mutterkornalkaloiden der allgemeinen Formel



worin $\overbrace{x \ y}$ für die Gruppierung $-\text{CH}_2-\text{CH}$ oder $-\text{CH}=\text{C}$ steht und R_1 Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe, die Allyl- oder die Benzylgruppe und $-\text{NH}-\text{A}$ einen cyclisch gebauten Polypeptidrest vom Typ der am Aufbau der Mutterkornpeptidalkaloide beteiligten Polypeptidreste bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R_1 und $\overbrace{z \ x \ y}$ obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der allgemeinen Formel



10 worin $-\text{NH}-\text{A}$ obige Bedeutung besitzt, in Form ihrer Salze in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart einer tertiären organischen Base bei -20 bis -10°C umgesetzt und das Reaktionsgemisch noch kurze Zeit bei Temperaturen von unter 0°C ausreagieren läßt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 1,3 bis 2 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), worin R_1 Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe, die Allyl- oder die Benzylgruppe bedeutet und $\overbrace{z \ x \ y}$ für die Gruppierung $\text{CH} - \text{CH} = \text{C}$, $\text{C} = \text{CH} - \text{CH}$ oder $\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}$ steht, mit 1 Mol von Verbindungen der allgemeinen Formel (III), worin $-\text{NH}-\text{A}$ einen cyclisch gebauten Polypeptidrest vom Typ der am Aufbau der Mutterkornpeptidalkaloide beteiligten Polypeptidreste bedeutet, in Form ihrer Salze umsetzt.

20 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die tertiäre organische Base in großem Überschuß anwendet.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als tertiäre organische Base Pyridin oder dessen Homologe anwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Reaktionsgemisch bei -15 bis 0°C noch 15 bis 100 min ausreagieren läßt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Verbindung der allge-

meinen Formel (II) ein beliebig zusammengesetztes Gemisch der gemischten Anhydride von 1-R₁-Lysergsäuren, 1-R₁-Isolysergsäuren und 1-R₁-6-Methyl-Δ^{8,9}-ergolen-8-carbonsäuren mit Trifluoressigsäure verwendet.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Verbindung der allgemeinen Formel (II) ein Gemisch der gemischten Anhydride von durch saprophytische Züchtung des Pilzstammes NRRL 3080 der Species *Claviceps paspali* Stevens et Hall gewonnenen Lysergsäure, Isolysergsäure und 6-Methyl-Δ^{8,9}-ergolen-8-carbonsäure mit Trifluoressigsäure einsetzt.
