

Recherches sur des alcaloïdes peptidiques d'ergot semisynthétiques (*),

A. HOFMANN.

Laboratoires de Chimie Pharmaceutique. Sandoz S.A. Bâle-Suisse.
(Manuscrit reçu le 8 octobre 1968.)

Les alcaloïdes de l'ergot de seigle représentent un champ d'activité traditionnel des laboratoires de chimie-pharmaceutique Sandoz à Bâle. Il y a cinquante ans, en 1918, le Professeur Arthur STOLL a isolé le premier alcaloïde de l'ergot chimiquement pur et pharmacologiquement pleinement actif, l'ergotamine. Depuis, les laboratoires Sandoz n'ont pas cessé de travailler sur les principes actifs de l'ergot de seigle et, aujourd'hui encore, ce trésor de substances pharmacologiquement actives, comme l'ergot a été appelé, n'est pas épuisé. Les recherches sur les principes actifs de l'ergot de seigle continuent dans diverses directions.

Pour ceux qui ne connaîtraient pas encore le chapitre de l'ergot, une brève introduction botanique, historique et chimique permettra de mieux situer le cadre des travaux qui seront discutés.



Fig. 1.

(*) Exposé d'introduction à une série de communications consacrées aux composés hémisynthétiques (Quatrièmes Rencontres de Chimie Thérapeutique, Clermont-Ferrand, 5 septembre 1968).

Ce que l'on désigne sous le nom d'ergot (*secale cornutum*) est le sclérote du champignon *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasse qui se fixe sur le seigle (fig. 1).

Les grains infectés par le champignon se développent en un corps violet-brun incurvé, en un sclérote, l'ergot. D'autres céréales que le seigle ainsi que des graminées sauvages peuvent également être infectées par le *Claviceps purpurea* et par d'autres espèces de *Claviceps*.

Petite histoire de l'ergot.

L'histoire de l'ergot est fascinante. Au cours des siècles, son rôle et sa signification ont subi en quelque sorte une transformation complète: Jadis poison redouté, il est devenu un trésor riche en médicaments (1). Quelques-unes des dates les plus importantes sont présentées dans le tableau I.

TABEAU I

HISTOIRE DE L'ERGOT DE SEIGLE

Des substances toxiques contenant les céréales

600 av. J.-C. Tablette assyrienne "pustule visible dans les épis de céréales".
Noyau-42a Spécimens d'ergotismes convulsives et d'ergotismes gastro-intestinaux décrites sous le nom d'"ignis sacer", de "feu sacré" ou de "Fus de Saint Antoine".

Un médicament activant les accouchements

1552 ADAM LÖWITZER "... une méthode éprouvée provoquant les douleurs d'enfantement".
1808 JOHN STEARNS dans le Medical Repository de New York "citation du 'ulvis parturientis'".

Un médicament permettant le contrôle des hémorragies du post-partum

1824 D. ROSACK dans "observations sur l'ergot" recommande l'usage de l'ergot, exclusivement pour le traitement des hémorragies du post-partum.

Une source d'alcaloïdes d'intérêt pharmacologique

1875 CH. TAYLOR isole l'ergotinine, le premier alcaloïde cristallisé de l'ergot.
1906 G. BARON et V. H. GRUB isolent l'ergotaxine et découvrent ses propriétés adrénolytiques.
1918 A. STOLL isole l'ergotamine, premier alcaloïde pur de l'ergot pharmacologiquement actif.
1925 R. H. DUDLEY et C. AGYI ainsi que d'autres groupes, isolent l'ergosmine (ergositrine, ergoséine, ergotocine) principe oxytocique de l'ergot.

Après 1925 Développement rapide de la chimie des alcaloïdes de l'ergot par V. A. JACOBS et L. C. CRAIG (USA); S. SMITH et G. N. JENNIS (Angleterre); A. STOLL, A. HOFMANN et coll. (Suisse) et d'autres groupes; développement de la recherche pharmacologique et clinique par E. ROYDLIN, A. CERLATTI et coll. (Suisse) ainsi que par d'autres groupes.

L'ergot a commencé son histoire en tant qu'agent toxique de céréale comestible.

Déjà 600 ans A. C., une tablette assyrienne fait allusion à une « pustule nuisible dans les épis de céréales ». Au cours du Moyen âge, d'étranges épidémies qui coûtèrent la vie à des dizaines de milliers de personnes en Europe, furent provoquées par du pain confectionné avec du seigle contaminé par l'ergot. Selon d'anciennes sources, 40 000 personnes périrent dans le midi de la France au cours d'une grave épidémie en 994, et 12 000 moururent dans la région de Cambrai en 1129. Ce fléau, caractérisé par des manifestations gangréneuses provoquant une momification des extrémités, était connu sous le nom de « ignis sacer », « feu sacré » ou « mal des ardents ».

En 1093, un ordre fut fondé dans le midi de la France dans le but de soigner les personnes affligées d'ergotisme. Comme patron, le nouvel ordre choisit saint Antoine (fig. 2).



Fig. 2.

La figure 2 montre saint Antoine entouré de patients frappés d'ergotisme. A partir de ce temps, le « mal des ardents » ou « feu sacré » fut également appelé le « feu de saint Antoine ».

Depuis que la cause de ces épidémies a été reconnue au XVII^e siècle, il n'y eut plus que quelques poussées sporadiques d'intoxication par l'ergot.

LONITZER, un médecin allemand, fut le premier à mentionner, en 1582, l'ergot comme un remède utilisé par les sages-femmes pour accélérer l'accou-

chement. La première communication scientifique sur l'usage de l'ergot comme agent oxytocique « Account of the Pulvis Parturiens » a été faite en 1808 par le médecin américain STEARNS. Mais, en 1824, HOSACK reconnaissant les dangers qu'il y avait à utiliser l'ergot pour accélérer l'accouchement, recommanda l'usage de l'ergot pour le seul contrôle des hémorragies du post-partum. Depuis l'ergot a surtout été utilisé dans cette indication en obstétrique.

Le dernier chapitre, le plus important dans l'histoire de l'ergot, chapitre qui n'est toujours pas terminé, concerne l'ergot en tant que source d'alcaloïdes utiles en pharmacologie. Il débuta par l'isolement de l'ergotoxine par BARGER et CARR et la découverte de son activité adrénolytique. Déjà en 1875, le premier alcaloïde cristallisé avait été isolé par Charles TANRET à Paris, et nommé ergotinine, mais cet alcaloïde se montra inactif dans les essais pharmacologiques. En 1918, STOLL parvint à isoler l'ergotamine, le premier alcaloïde de l'ergot qui trouva un usage thérapeutique étendu en obstétrique et en médecine interne.

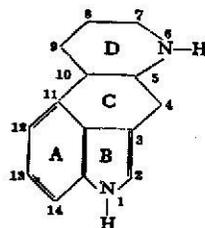
Un autre pas important fut la découverte du principe oxytocique spécifique de l'ergot par DUDLEY et MOIR qui fut suivie par l'isolement simultané de l'alcaloïde ergonovine dans quatre laboratoires différents.

Depuis 1935, des investigations approfondies ont été exécutées sur la chimie des alcaloïdes de l'ergot, en particulier par JACOBS et CRAIG aux USA, SMITH et TIMMIS en Angleterre, et STOLL, HOFMANN *et al.*, qui allaient de pair avec les investigations pharmacologiques et cliniques par ROTHLIN, CERLETTI *et al.*, en Suisse (2).

Aperçu de la chimie des alcaloïdes de l'ergot.

Les résultats des recherches chimiques de plusieurs décennies sont résumés dans les clichés suivants.

Les alcaloïdes de l'ergot appartiennent à la grande et importante classe des alcaloïdes indoliques. Tous les alcaloïdes de l'ergot contiennent un système tétracyclique, dénommé ergoline (fig. 3).



ERGOLINE

Fig. 3.

Les alcaloïdes de l'ergot les plus importants sont des dérivés de l'acide lysergique qui est l'acide 6-méthyl-ergolène-(9,10)-8 β -carboxylique (fig. 4).

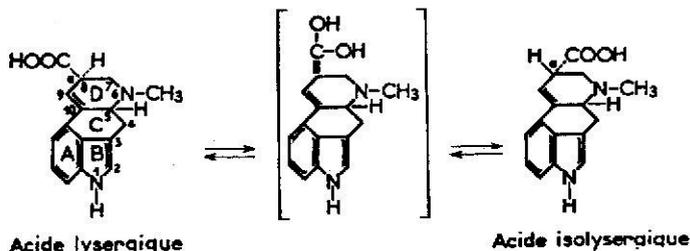


Fig. 4.

L'acide lysergique et ses dérivés, les alcaloïdes de l'ergot, s'épimérisent très facilement en position 8, formant ainsi l'acide isolysergique et ses dérivés correspondants. En général, ces derniers ont une activité physiologique beaucoup plus faible que les alcaloïdes naturels. L'extraction de l'ergot doit donc être effectué avec beaucoup de précautions, afin d'éviter l'inactivation des alcaloïdes par isomérisation.

La structure représentée ici a été confirmée par la synthèse totale de l'acide lysergique par E. C. KORNFIELD et ses collaborateurs dans les laboratoires LILLY en 1954 (3). Cette synthèse n'a pas trouvé d'application industrielle, à cause de son mauvais rendement et parce que l'acide lysergique peut être fabriqué aujourd'hui d'une manière plus rationnelle par des processus de fermentation.

C'est à l'Istituto Superiore di Sanita à Rome, qu'ARCAMONE *et al.* (4) ont découvert en 1960 qu'une certaine souche du champignon claviceps, *Claviceps paspali*, se développant en parasite sur la graminée sauvage *Paspalum distichum L.*, fournit des quantités importantes de dérivés simples de l'acide lysergique, surtout l'amide et le méthylcarbinolamide de l'acide lysergique, lorsqu'on en fait une culture saprophytique selon le procédé par submersion. Ces amides de l'acide lysergique, peuvent être transformés en acide lysergique par hydrolyse et, selon ce procédé, on peut obtenir de l'acide lysergique à l'échelle industrielle.

Encore plus récemment, après l'examen de plusieurs centaines d'échantillons d'ergot venant du monde entier, KOBEL, SCHREIER et RUTSCHMANN (5) des laboratoires Sandoz ont réussi à isoler, d'un ergot trouvé au Portugal sur *Paspalum dilatatum*, une souche de claviceps capable de produire un mélange d'isomères de l'acide lysergique libre dans des cultures submergées, avec un excellent rendement. Ce mélange consiste en 30 % d'acide lysergique avec une faible quantité d'acide isolysergique et de 70 % d'un nouvel isomère de l'acide lysergique. Nous avons nommé ce nouvel acide d'après l'ergot de *Paspalum*, l'acide paspalique. La structure et la stéréochimie de l'acide paspalique et sa parenté avec les acides lysergique et isolysergique sont représentées dans la figure 5.

L'acide paspalique est l'acide 6-méthyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolène-8-carboxylique. En milieu alcalin, la double liaison isolée se déplace très facilement de la position 8,9 en la position 9,10, produisant un mélange d'acide

ACIDE PASPALIQUE ET SES PRODUITS DE TRANSFORMATION

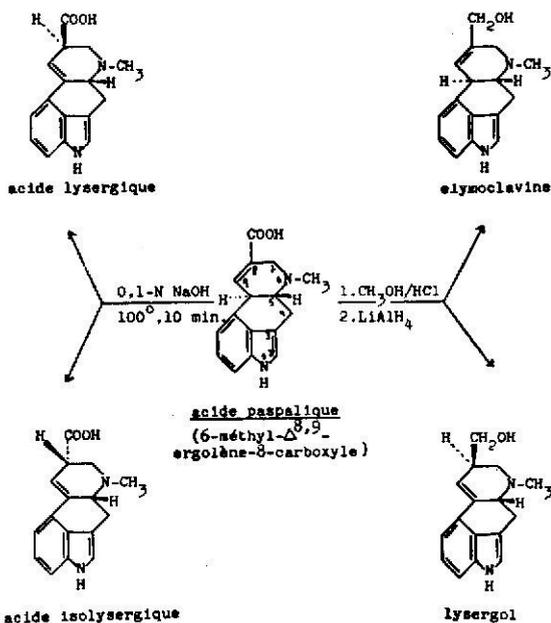


Fig. 5.

lysergique et isolysergique. Ainsi, l'acide paspalique, pouvant être fabriqué à l'échelle industrielle, est une matière première très appropriée pour l'obtention de l'acide lysergique qui, à son tour, peut être utilisé pour la production synthétique d'alcaloïdes de l'ergot et de leurs dérivés.

Jusqu'à présent, environ deux douzaines d'alcaloïdes ont pu être isolés des diverses espèces d'ergot. Leur structure et leur stéréochimie ont été élucidées complètement (fig. 6). Selon leur structure, on peut diviser les alcaloïdes de l'ergot en deux groupes principaux A et B. Le groupe A comprend les amides de l'acide lysergique: le sous-groupe A I, les simples amides; le sous-groupe A II, les amides du type peptidique. Dans le premier sous-groupe, le radical amide peut consister simplement en NH_2 comme dans l'ergine ou en amino-alcool: par exemple le 2-amino-propanol, comme dans l'ergométrine, le principe oxytocique de l'ergot. Les alcaloïdes de l'ergot les plus importants au point de vue thérapeutique appartiennent au groupe A II, dans lequel l'acide lysergique est combiné avec un tripeptide cyclique. La structure et la synthèse de ce tripeptide cyclique seront discutées plus tard.

ALCALOÏDES DE L'ERGOT DE SEIGLE

A. Amides de l'acide lysergique

I. Amides simples

R-NH₂: Ergine

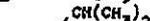
: Méthylcarbinolamide de l'acide d-lysergique



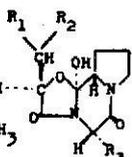
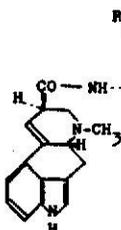
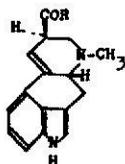
: Ergobasine (Ergometrine, Ergonovine)



: Méthergine (R)



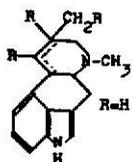
: d-Lysergyl-L-valinate de méthyle



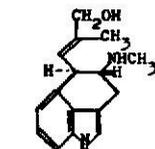
II: Alcaloïdes du type peptide

	R ₃			
	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	
R ₁ =R ₂ =H	Ergotamine	Ergosine	—	Groupe de l'ergotamine
R ₁ =R ₂ =CH ₃	Ergocristine	Ergokryptine	Ergocornine	Groupe de l'ergotoxine
R ₁ =H; R ₂ =CH ₃	Ergostine	—	—	—

B. Alcaloïdes du type clavine



Agroclavine
Elymoclavine
Fennioclavine
Setoclavine
etc.



Chanoclavine

Fig. 6.

Les alcaloïdes du second groupe principal B du type clavine, différent de ceux du groupe A par le fait que le groupe carboxylique de l'acide lysergique a subi une réduction en un groupe hydroxyméthyle ou méthyle. On trouve les alcaloïdes du type clavine surtout dans l'ergot poussant sur les graminées sauvages. Ils n'ont aucune valeur en thérapeutique.

Aujourd'hui, tous les alcaloïdes de l'ergot de seigle sont également accessibles par synthèse. Ainsi que nous l'avons mentionné la base de tous les alcaloïdes de l'ergot de seigle, l'acide lysergique, a déjà été synthétisée en 1954 par un groupe américain. Déjà beaucoup plus tôt, en 1937, STOLL et HOFMANN avaient réalisé la synthèse partielle de l'ergométrine, de la L-isopropanolamide de l'acide lysergique, en partant de l'acide lysergique naturel (6). Ce fut la première synthèse d'un alcaloïde de l'ergot naturel.

Dans le cadre des recherches de la synthèse de l'ergométrine, un grand nombre d'autres amides simples de l'acide lysergique, qu'on ne trouve pas dans la nature, furent préparées par synthèse partielle, entre autres, le diéthylamide de l'acide

lysergique qui se distingue par un effet psychotrope spécifique d'une extraordinaire intensité et que l'on connaît sous le nom de LSD-25 (2).

Après la synthèse des alcaloïdes de l'ergot du groupe A I, c'est-à-dire des amides de l'acide lysergique avec un simple radical amide, 23 ans se sont écoulés avant que nous ne parvenions également à synthétiser les alcaloïdes du groupe A II, c'est-à-dire les alcaloïdes de l'ergot du type peptidique (7, 8).

Le problème à résoudre, consistait en la construction du radical peptidique relié à l'acide lysergique (fig. 7).

Ce radical peptidique consiste en trois acides aminés. L'un d'entre eux, la L-proline, est commun à tous les alcaloïdes naturels de l'ergot. Le second acide aminé peut être la L-phénylalanine (dans l'ergotamine, l'ergostine et l'ergocryptine) ou la L-leucine (dans l'ergosine et dans l'ergovaline) ou la L-valine (dans l'ergovaline et dans l'ergocornine). Le troisième constituant est un α -hydroxy- α -amino-acide, c'est-à-dire l' α -hydroxy-alanine (dans l'ergotamine, l'ergosine et l'ergovaline), l'acide α -hydroxy- σ -

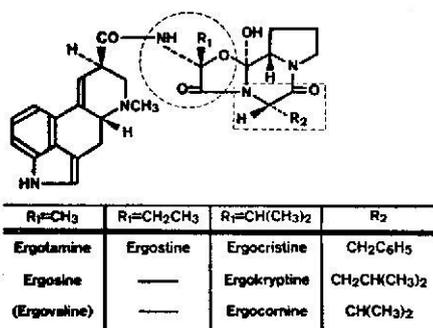


Fig. 7.

amino-butyrique (dans l'ergostine) ou l' α -hydroxyvaline (dans l'ergocristine, l'ergocryptine et l'ergocornine). Ce tripeptide cyclique des alcaloïdes de l'ergot de seigle contient deux éléments structuraux qui, jusque-là, étaient inconnus dans les substances naturelles:

- 1) un groupement d' α -hydroxy- α -amino-acide;
- 2) un groupement que nous avons nommé groupement cyclol, par analogie avec les structures que D. WRINCH a postulées dans certains peptides et protéines. On peut imaginer la formation de ce groupement cyclol comme le résultat d'une réaction transannulaire entre l'azote d'un groupe lactame et le carbone d'un groupe lactone, avec création d'un groupe hydroxyl tertiaire sur l'atome de carbone carboxylique de la proline, atome qui, de ce fait, devient asymétrique.

La plus grande difficulté dans la synthèse du fragment de cyclol peptidique fut l'introduction du groupement d' α -hydroxy- α -amino-acide. Cette difficulté, théoriquement prévisible, a semblé expérimentalement insurmontable pendant de nombreuses années. En effet, les α -hydroxy- α -amino-acides sont extraordinairement instables. On ne parvient pas à les isoler à l'état libre. Ils se décomposent spontanément en l'acide α -cétonique correspondant et en ammoniac. Même sous forme substituée, ce groupement est tellement sensible que, malgré des efforts

de plusieurs années, dans différents laboratoires, on ne parvint pas à lier ce groupement à l'acide lysergique et à y ajouter les deux autres acides aminés qui forment la partie peptidique. D'autre part en ce qui concerne le groupement cyclol, des études de modèles de cyclols simples ont révélé que, sous certaines conditions structurales, ils se montrent d'une stabilité remarquable.

Ainsi, nous avons observé que certaines N-lactyldicétopipérazines se transforment spontanément en cyclols stables (9, 10) (fig. 8).

Le lactame L-phénylalanyl-L-proline qu'on a pu préparer à partir de L-proline et de L-phénylalanine selon des procédés connus, a été acylé, en présence de pyridine sur l'azote secondaire avec le chlorure de l'acide O-benzyl-lactique. Le produit d'acylation 1 huileux est très instable. Déjà, dans des conditions faiblement alcalines, le radical de l'acide lactique est scindé hydrolytiquement et l'on obtient à nouveau le produit de départ, le lactame L-phénylalanyl-L-proline. C'est pourquoi le composé 1 fut immédiatement traité par de l'hydrogène en présence de Pd, afin d'éliminer le groupe benzyl protecteur. On obtint ainsi un composé stable cristallisé, ne possédant pas la structure 2 de la dicéto-pipérazine acylée, mais la structure 3 d'un cyclol. C'est-à-dire qu'une cyclisation spontanée, avec formation de la structure cyclol, avait eu lieu. La structure cyclol du composé 3 a pu être confirmée par les observations suivantes:

- 1) Le composé 3 est soluble dans l'alcali; il contient donc une fonction acide. Même après un séjour de 24 h de sa solution en présence d'un excès d'hydroxyde de sodium il peut être précipité par addition d'un acide et récupéré intact. On sait par expérience que les N-acylamides, p. ex. le composé 1, sont extrêmement sensibles aux alcalis. La structure 2 ne serait pas compatible avec le caractère acide et la stabilité envers l'alcali.
- 2) Il n'a pas été possible d'acyler ou de tosyler le groupe hydroxyle du produit de réaction 3, ce qui

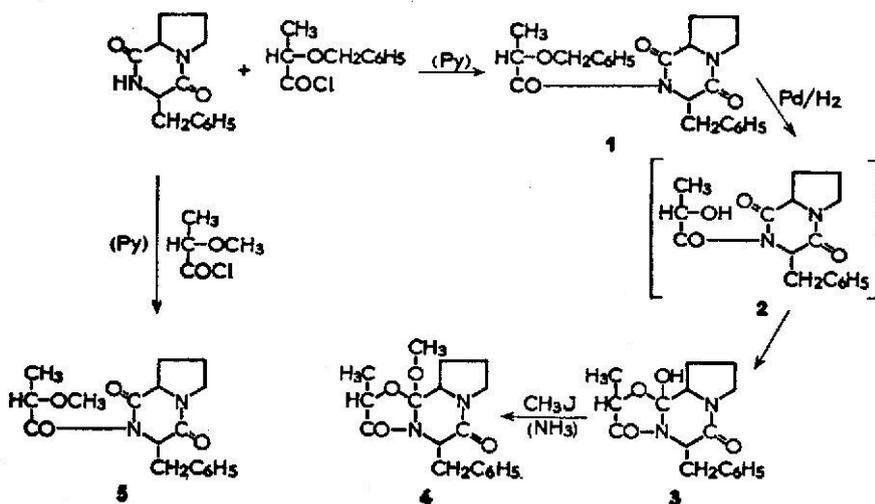


Fig. 8.

aurait été normal de la part de l'hydroxyle secondaire d'un reste lactyle. En revanche, on parvint à le méthyler dans de l'ammoniac liquide avec de l'iodure de méthyle, ce qui correspond au caractère tertiaire du groupe OH, ainsi qu'il est formulé dans 3. Le nouvel éther méthylique 4 montra une grande stabilité envers les alcalis. Même après avoir été soumis à une ébullition de plusieurs heures dans de l'hydroxyde de sodium dilué, il ne fut pas modifié. A titre de comparaison, nous avons préparé l'éther méthylique de la lactyl-dicétopipérazine normale et ouverte 5 par réaction du chlorure de l'acide O-méthyl-lactique avec la dicétopipérazine. Ce composé 5 est complètement différent de l'éther méthylique 4. En particulier, il est saponifié très facilement par des alcalis dilués.

Ces données prouvent donc suffisamment que nous ne sommes pas en présence de la forme 2 ouverte, mais de la structure d'un cyclol 3.

Il fallait encore élucider le problème de la stéréochimie du cyclol 3. La réaction de la dicétopipérazine optiquement active avec le chlorure d'acide racémique doit forcément conduire à un mélange de 2 acyl-dicétopipérazines diastéréoisomériques. Lors de la cyclisation, il se forme un autre centre d'asymétrie qui est l'atome de carbone portant le groupe hydroxyl du cyclol. Bien que cristallisant de manière homogène, le composé 3 devait représenter un mélange de stéréoisomères (fig. 9).

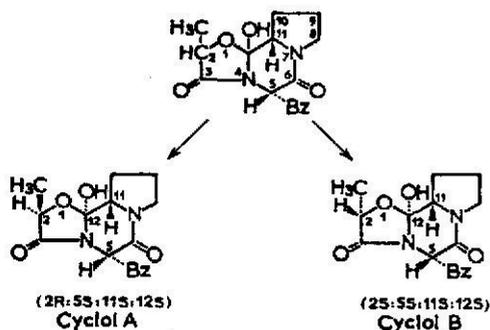


Fig. 9.

Par chromatographie sur silicagel, on obtient en effet deux cyclols stériquement homogènes, se distinguant assez peu mais nettement par leur point de fusion et par la valeur de leur pouvoir rotatoire. Nous les avons nommés cyclol A et cyclol B.

Comme nous avons utilisé la forme racémique, D, L du chlorure de l'acide O-benzyl-lactique, les deux cyclols diastéréoisomériques doivent se distinguer par le centre d'asymétrie constitué par l'atome de carbone-2. Mais, ainsi que nous l'avons déjà mentionné, lors de la cyclisation en cyclol, il se forme un nouveau centre d'asymétrie sur le carbone n° 12. La formation de deux stéréoisomères seulement et qui sont dus à l'asymétrie dans le reste lactyle, a montré que la formation du cyclol s'est effectuée de manière stéréospécifique. L'examen du modèle

et l'interprétation des spectres NMR, sur lesquels nous ne voulons pas nous étendre ici, ont permis de conclure que l'hydroxyl du groupe cyclol s'était placé en position *trans* par rapport à l'atome d'hydrogène du carbone n° 11 de la proline, c'est-à-dire en position α .

La stabilité remarquable et inattendue du cyclol nous a suggéré l'idée de l'utiliser pour la formation du groupement extrêmement labile de l' α -hydroxy- α -amino-acide. Notre projet de synthèse consistait donc à construire d'abord le système cyclol et de n'ajouter qu'à la dernière phase le groupe α -amino au radical d'hydroxy-acide stabilisé par la structure de cyclol.

Il fallait donc synthétiser un cyclol portant en position 2, à la place d'un atome d'hydrogène, un groupe fonctionnel susceptible de se laisser remplacer facilement et de manière stéréospécifique par un groupe amino. A la place du chlorure de l'acide O-benzyl-lactique nous avons donc utilisé le composé dans lequel l'atome d'hydrogène sur le carbone n° 2 du radical de l'acide lactique est remplacé par un groupe carbéthoxy, c'est-à-dire le chlorure de l'hémi-ester de l'acide méthyl-benzyloxy-malonique.

Afin de commencer la synthèse avec des substances stéréospécifiquement pures, nous avons préparé les chlorures de l'hémi-ester de l'acide méthyl-benzyloxy malonique optiquement actifs selon le schéma de réaction de la figure 10 (11).

Par réaction de son composé bromé avec le benzylate de sodium, le méthyl-malonate de diéthyle fut transformé en méthyl-benzyloxy-malonate de diéthyle, dont la saponification avec un équivalent de KOH fournit l'hémi-ester. Cet hémi-ester racémique fut ensuite séparé en ses antipodes optiques:

la forme dextrogyre cristallisant comme sel d'anhydro-pilosine, la forme lévogyre cristallisant comme sel de cinchonidine. Nous avons établi la configuration absolue, telle qu'elle est exprimée par ces formules, par une liaison stérique avec la mévalolactone, dont la configuration absolue est connue.

Au moyen de chlorure de thionyle les hémi-esters optiquement actifs se sont laissés transformer en les chlorures correspondants et stériquement homogènes.

Enfin, on parvint à l'ergotamine par la suite de réactions représentées dans le schéma suivant (8) (fig. 11).

Le chlorure de l'hémi-ester de l'acide (S)-méthyl-benzyloxy-malonique fut condensé avec la dicétopipérazine, préparée à partir de L-phenylalanine et L-proline. L'acyl-dicétopipérazine, peu stable ainsi obtenue, fut traitée immédiatement avec de l'hydrogène en présence de Pd, afin d'éliminer le groupe protecteur benzyle. Le composé avec l'hydroxyle libre qui en résulte, se cyclise spontanément en cyclol et ceci de manière stéréospécifique, ainsi que nous l'avons déjà mentionné au sujet du modèle simple, l'hydroxyle du cyclol occupant la position α .

**SYNTHÈSE DU CHLORURE DE L'HÉMIESTER DE L'ACIDE
MÉTHYL-BENZYLOXY-MALONIQUE**

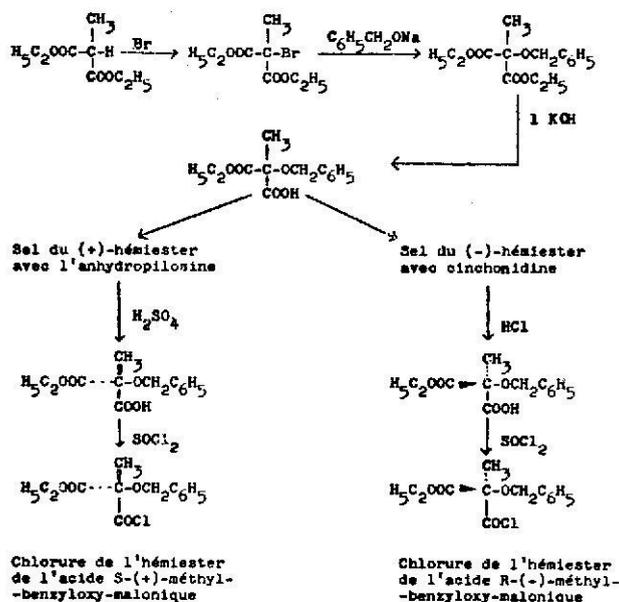


Fig. 10.

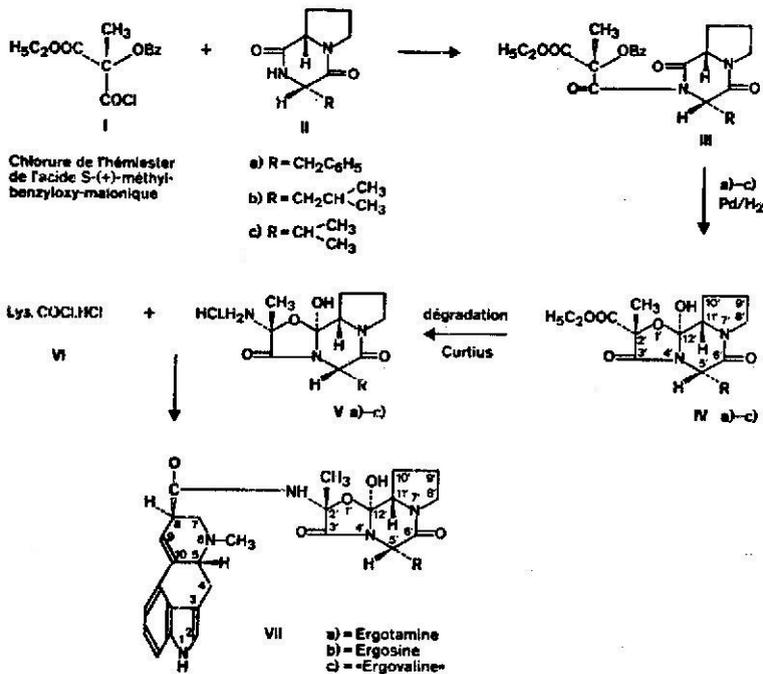


Fig. 11.

Cet ester de cyclol se distingue par une stabilité remarquable, ce qui permet de transformer le groupe carbéthoxy en un groupe amino au moyen de la dégradation de CURTIUS. L'ester se laissa saponifier avec de l'hydroxyde de sodium en acide cyclol-carboxylique, sans que le reste de la molécule subisse une modification quelconque. A l'aide de chlorure d'oxalyle, l'acide cyclol-carboxylique sous forme de son sel de sodium fut transformé en chlorure d'acide

qui fournit l'azide correspondant par réaction avec l'azoture de sodium. En chauffant l'azide avec de l'alcool benzylique, on obtint, par transposition selon CURTIUS, le benzyl-uréthane qui, par scission hydrogénéolytique en solution chlorhydrique au moyen d'hydrogène en présence de Pd, fournit l' amino-cyclol qu'on parvint à isoler comme chlorhydrate sous forme cristallisée. L' amino-cyclol représente la partie peptidique complète de l' ergo-

tamine. Comme base libre, le composé est extrêmement instable et ne put être isolé sous cette forme. Mais on est parvenu à acyler l'amino-cyclol avec l'acide lysergique, en ajoutant de la pyridine à une émulsion du chlorhydrate de l'amino-cyclol avec le chlorhydrate du chlorure de l'acide lysergique dans du chlorure de méthylène sous agitation à -10°C .

On a ainsi obtenu, avec un rendement de 70 %, un composé identique à tous points de vue avec l'alcaloïde naturel, l'ergotamine.

En utilisant au lieu du chlorure de l'hémi-ester de l'acide S-benzyl-oxy-malonique l'antipode R, on obtint un stéréoisomère de l'ergotamine naturelle. Ainsi, la synthèse permit de déterminer la configuration absolue du carbone n° 2 de la partie peptidique des alcaloïdes de l'ergot de seigle qui était inconnue auparavant.

Nous avons synthétisé tous les alcaloïdes de type peptidique que l'on trouve dans l'ergot de seigle selon le même schéma de synthèse.

En remplaçant la L-phénylalanine par la L-leucine, dans la dicétopipérazine, on obtint l'alcaloïde ergosine; en introduisant la L-valine, un alcaloïde qui était encore inconnu dans la nature et que l'on pourrait appeler ergovaline (12). Sa synthèse comble une lacune dans le système périodique des alcaloïdes de l'ergot de type peptidique.

Cette synthèse développée pour l'ergotamine et les autres alcaloïdes naturels de l'ergot, offre donc la possibilité de varier la partie peptidique par l'introduction d'autres acides aminés et de préparer des alcaloïdes qui sont inconnus dans la nature. Ces derniers temps, nous avons déjà synthétisé quelques-unes de ces variantes des alcaloïdes naturels de l'ergot et nous les avons examinées en pharmacologie, dans l'espoir d'obtenir de nouveaux principes actifs avec un spectre d'activité modifié et intéressant. De ces recherches en cours, un seul exemple est cité, en démontrant qu'une modification relativement modeste dans la structure de la partie peptidique des alcaloïdes de l'ergot peut avoir comme conséquence un décalage remarquable dans le spectre d'activité.

Il s'agit de l'alcaloïde semi-synthétique se distinguant de l'ergotamine par la substitution du radical L-phényl-alanine par le radical de l' α -méthylalanine,

acide aminé non naturel et que nous avons dénommé 5-méthyl-ergoalanine (13) (fig. 12).

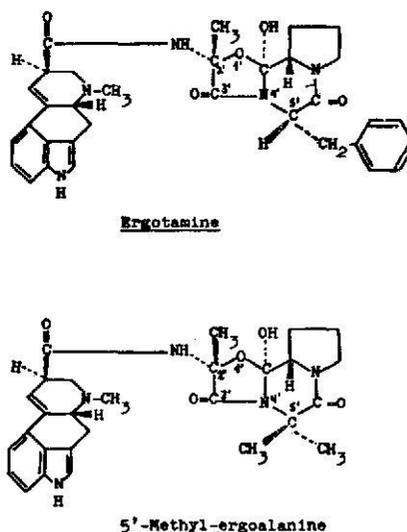


Fig. 12.

La seule différence entre ces deux alcaloïdes, consiste en les substituants en position 5. Dans l'ergotamine, nous avons ici le benzyle et l'hydrogène, dans la 5-méthyl-ergoalanine, deux groupes méthyliques.

Les changements dans le spectre d'activité sont indiqués dans le tableau II.

Ces données pharmacologiques proviennent de recherches effectuées dans nos laboratoires médico-biologiques par les docteurs B. BERDE, K. SAAMELI et J. GRAUWILER sous la direction du docteur A. CERLETTI (14).

L'effet contracteur de l'ergotamine sur la musculature lisse se manifestant sur la musculature lisse des vaisseaux d'un part et sur la musculature lisse extra-vasculaire, en particulier au niveau de l'utérus d'autre part, est modifié dans la 5'-méthyl-ergoalanine. Tandis que l'effet vasoconstricteur est renforcé de 100 à 155 %, l'effet utérotonique est réduit de 100 à 5 %. D'une manière générale, il est admis que l'effet thérapeutique de l'ergotamine dans la crise de migraine est dû principalement à son effet vasoconstricteur. Son effet utérotonique est indésirable

TABLEAU II

Pharmacologie de la 5'-méthyl-ergoalanine.

Substance	Effet vasoconstricteur : augmentation de la pression sanguine chez le chat spinalisé i.v. (%) (A)	Effet utérotonique chez la lapine non gravide en œstrus spontané i.v. (%) (B)	Effet émétique chez le chien éveillé i.v. (%) (C)	A B	A C
Ergotamine	100	100	100	1	1
5'-méthyl-ergoalanine.....	155 (± 29)	5 (± 1)	32	31	4,8

dans le traitement de la crise migraineuse. Ainsi, on peut en conclure que la 5'-méthyl-ergoalanine, qui est un vasoconstricteur plus spécifique que l'ergotamine, peut éventuellement être un médicament plus efficace dans la thérapeutique de la migraine. Les investigations cliniques en cours nous montreront si tel est le cas. De plus, l'effet émétisant de la 5'-méthyl-ergoalanine est moins prononcé que celui de l'ergotamine, ce qui représente encore un autre facteur favorable pour le profil d'activité de cette modification chimique d'un alcaloïde naturel.

L'accessibilité de l'acide lysergique à partir de souches spéciales de *claviceps paspali* d'une part et la synthèse bien au point de la partie peptidique d'autre part, permettent de réaliser à l'échelle industrielle la synthèse partielle des alcaloïdes de l'ergot, précieux en thérapeutique et qui jusque-là, ne pouvaient être obtenus qu'à partir de l'ergot de seigle. En outre on peut synthétiser des dérivés de ces alcaloïdes. C'est surtout cette possibilité d'obtenir de nouvelles substances pouvant être douées de propriétés pharmacologiques précieuses, en utilisant une partie peptidique modifiée, qui offre un champ d'activité plein d'attrait aux chimistes pharmaceutiques. Les recherches dans le domaine des alcaloïdes de l'ergot qui ont débuté avec la découverte de l'ergotinine par Charles TANRET, il y a bientôt 100 ans, à Paris, se poursuivent donc et se montrent toujours pleines de promesses.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) G. BARGER, *Ergot and Ergotism*, Gurney and Jackson, London, 1931.
- (2) La dernière revue sur la chimie des alcaloïdes de l'ergot avec des chapitres traitant la pharmacologie et la botanique a été publiée par A. HOFMANN, *Die Mutterkornalkaloide*, F. Enke Verlag, Stuttgart, 1964.
- (3) E. C. KORNFELD, E. J. FORNEFELD, G. B. KLINE, M. J. MANN, R. G. JONES et R. B. WOODWARD, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, 76, 5256.
- (4) F. ARCAMONE, C. BONINO, E. B. CHAIN, A. FERRETTI, P. PENNELLA, A. TONOLO et L. VERO, *Nature* [London], 1960, 187, 238.
- (5) H. KOBEL, E. SCHREIER et J. RUTSCHMANN, *Helv. chim. Acta.*, 1964, 47, 1052.
- (6) A. STOLL et A. HOFMANN, *Helv. chim. Acta*, 1943, 26, 944.
- (7) A. HOFMANN, A. J. FREY et H. OTT, *Experientia* [Basel], 1961, 17, 206.
- (8) A. HOFMANN, H. OTT, R. GRIOT, P. A. STADLER et A. J. FREY, *Helv. chim. Acta*, 1963, 46, 2306.
- (9) H. OTT, A. J. FREY et A. HOFMANN, *Tetrahedron*, 1963, 19, 1675.
- (10) H. OTT, A. HOFMANN et A. J. FREY, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, 88, 1251.
- (11) P. A. STADLER, A. J. FREY et A. HOFMANN, *Helv. chim. Acta*, 1963, 46, 2300.
- (12) P. A. STADLER, A. J. FREY, H. OTT et A. HOFMANN, *Helv. chim. Acta*, 1964, 47, 1911.
- (13) P. A. STADLER, A. HOFMANN et F. TROXLER, Swiss Patent Application Nr. 5236, 1967.
- (14) A. CERLETTI et B. BERDE, New Approaches in the Development of Compounds from Ergot with Potential Therapeutic Use in Migraine. 2nd Migraine Symposium, London, Nov. 1967, In Press.