

plète de la réduction; dans le second, tous ces effets sont beaucoup plus faibles.

Les observations oscillographiques montrent que le courant alternatif n'est pas sensiblement déformé au passage de l'électrolyte, ce qui permet d'admettre, pour le calcul et la discussion, que le courant alternatif est sinusoïdal. En rattachant les phénomènes observés aux inversions de polarité de la cathode, on souligne spécialement que ces inversions, bien qu'affectant une assez faible fraction de la période du courant alternatif, sont néanmoins capables d'annuler d'une façon persistante les actions réductrices.

Laboratoires de Chimie technique, théorique
et d'Electrochimie de l'Université.

Genève, mars 1943.

94. Die optisch aktiven Hydrazide der Lysergsäure und der Isolysergsäure

(4. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾)

von A. Stoll und A. Hofmann.

(31. III. 43.)

Einleitung.

In der vorläufigen Mitteilung „Racemische Lysergsäure und ihre Auflösung in die optischen Antipoden“²⁾ wurde die Aufspaltung von natürlichen Mutterkornalkaloiden durch Kochen mit Hydrazin beschrieben. Der für alle Mutterkornalkaloide charakteristische und bedeutsamste Bestandteil, der Lyserg-Rest $C_{15}H_{15}N_2 \cdot CO-$, wird bei dieser Spaltung in Form des Hydrazids erhalten, aber, anders als bei der Hydrolyse mit Alkali, racemisiert und gegebenenfalls isomerisiert. Ob man von den stark rechtsdrehenden Alkaloiden (z. B. Ergotamin, Ergosinin, Ergocristinin), die sich von der Isolysergsäure ableiten, oder von den in Chloroform linksdrehenden, physiologisch hoch aktiven Mutterkornalkaloiden (Ergotamin, Ergosin, Ergocristin) mit Lysergsäurestruktur ausgeht, so wird rac. Isolysergsäure-hydrazid in guter Ausbeute erhalten.

Die Aufteilung des rac. Isolysergsäure-hydrazids in seine optisch aktiven Komponenten ist uns in der erwähnten Arbeit nicht gelungen. Das Racemat bildete mit den Säuren, die uns damals zur Verfügung standen, keine stabilen und krystallisierten Salze, die sich für die

¹⁾ 3. Mitt. Z. physiol. Ch. **251**, 155 (1938).

²⁾ A. Stoll und A. Hofmann, Z. physiol. Ch. **250**, 7 (1937).

übliche Trennung in die optischen Antipoden geeignet hätten. Um zu den optisch aktiven Lysergsäuren und Isolysergsäuren zu gelangen, beschritten wir den Umweg über säureamidartige Derivate mit optisch aktiven Aminen, z. B. *l*-Nor-ephedrin, die sich leicht in die optischen Isomeren aufteilen liessen. Die energische alkalische Hydrolyse des rechtsdrehenden Isolysergsäure-*l*-nor-ephedrids lieferte die von *Jacobs* aus natürlichen Mutterkornalkaloiden gewonnene Lysergsäure, die wir mit *d*-Lysergsäure¹⁾ bezeichneten, während das ebenfalls schön krystallisierende linksdrehende Isolysergsäure-*l*-nor-ephedrid bei der Spaltung mit starker Kalilauge zur *l*-Lysergsäure führte. Die Behandlung mit Alkali bewirkt ausser der Spaltung der Amidbindung auch die Umwandlung der Isolysergsäure zu Lysergsäure.

Für die „Partialsynthese des Ergobasins, eines natürlichen Mutterkornalkaloids sowie seines optischen Antipoden“ unserer 3. Mitteilung über Mutterkornalkaloide, stand uns als Ausgangsmaterial nur rac. Isolysergsäure-hydrazid zur Verfügung. Das daraus mit salpetriger Säure gewonnene Azid liessen wir auf *l*(+)-2-Aminopropanol-(1)²⁾ einwirken und gelangten zu einem Gemisch der isomeren Ergobasine, die alsdann vor oder nach der Umlagerung in die Ergobasinformen entweder chromatographisch oder durch fraktionierte Krystallisation der Tartrate getrennt werden mussten. Diese relativ umständliche Arbeitsweise ist unrationell, umso mehr als die Trennung der optischen Isomeren erst am Schluss der Synthese erfolgt und daher die Ausbeute beeinträchtigt. Dieser Nachteil wird durch die vorliegende Arbeit behoben, da es jetzt gelingt, über geeignete Salze die optisch aktiven Lysergsäure-hydrazide bzw. Isolysergsäure-hydrazide einheitlich und rationell herzustellen.

Wir hatten schon früher beobachtet, dass das saure Salz des rac. Isolysergsäure-hydrazids mit Weinsäure eine gewisse Stabilität aufweist, wenn es auch nicht krystallisiert werden konnte. Diese Beobachtung legte den Gedanken nahe, zuerst die bekannten und dann eine Anzahl neue, eigens für diesen Zweck hergestellte substituierte Weinsäuren auf Salzbildung mit rac. Isolysergsäure-hydrazid zu prüfen.

Die optisch aktiven Di-(*p*-toluyl)-weinsäuren erwiesen sich für die Salzbildung und die Spaltung des rac. Isolysergsäure-hydrazids in seine optisch aktiven Komponenten als besonders geeignet. Aus der methyalkoholischen Lösung des sauren Di-(*p*-toluyl)-*d*-tartrats

¹⁾ Die Bezeichnung „*d*“ gibt die Drehrichtung in Pyridin an; für alle von der *d*-Lysergsäure abgeleiteten Derivate gleicher Konfiguration wird unabhängig von der Drehrichtung die Bezeichnung „*d*“ beibehalten. Analog wird für den optischen Antipoden, die *l*-Lysergsäure und ihre Derivate verfahren.

²⁾ In der zitierten Abhandlung in Anlehnung an die ältere Literatur irrthümlicherweise als *d*-2-Amino-propanol-(1) bezeichnet (siehe die folgende 5. Mitteilung).

von *d,l*-Isolysergsäure-hydrazid krystallisiert das *l*-Isolysergsäure-hydrazid-di-(*p*-toluyl)-*d*-bitartrat als schwerlösliche Verbindung in praktisch reiner Form aus, während das *d*-Isolysergsäure-hydrazid-di-(*p*-toluyl)-*d*-bitartrat in Methanol leicht löslich ist und daraus nicht krystallisiert werden kann. Umgekehrt wird bei der Verwendung von Di-(*p*-toluyl)-*l*-weinsäure unter sonst gleichen Versuchsbedingungen das *d*-Isolysergsäure-hydrazid in Form des schwer löslichen Salzes krystallisiert abgeschieden.

Die aus den optisch einheitlichen Di-(*p*-toluyl)weinsäuren Salzen in Freiheit gesetzten optisch aktiven Isolysergsäure-hydrazide krystallisieren aus Alkohol in wohl ausgebildeten massiven Prismen, die zum Unterschied von den 6-seitigen Platten der rac. Verbindung in Alkohol ziemlich leicht löslich sind.

d- und *l*-Isolysergsäure-hydrazid lassen sich durch Einwirkung von alkoholischer Kalilauge leicht in die *d*- und *l*-Lysergsäure-hydrazide überführen. Einige charakteristische Merkmale der beiden Antipodenpaare und der beiden rac. Hydrazide sind in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle I.

Eigenschaften der Lysergsäure- und Isolysergsäure-hydrazide.

Substanz	Smp. ¹⁾	$[\alpha]_D^{20}$ (in Pyridin)	Löslichkeit und typische Krystallisation
<i>d</i> -Lysergsäure-hydrazid	218°	+ 11°	Aus der 50-fachen Menge Methanol in langen, dünnen Prismen.
<i>l</i> -Lysergsäure-hydrazid	218°	- 11°	
<i>d</i> -Isolysergsäure-hydrazid . . .	204°	+ 452°	In Methyl- und Äthylalkohol leicht löslich; daraus in massiven Prismen.
<i>l</i> -Isolysergsäure-hydrazid . . .	204°	- 454°	
rac. Lysergsäure-hydrazid . . .	220°	—	Aus 100 Teilen heissem Alkohol in langen Nadeln. Aus 300 Teilen heissem Alkohol in sechseckigen Platten.
rac. Isolysergsäure-hydrazid . .	240°	—	

Die optisch aktiven Lysergsäure- und Isolysergsäure-hydrazide sind leicht zugängliche und geeignete Ausgangsmaterialien für die Partialsynthese des Ergobasins, seiner Stereo- und Struktur-isomeren und entsprechender Homologer, worüber wir in der 6. Mitteilung berichten.

¹⁾ Unscharf unter Zersetzung. Sämtliche Schmelzpunkte dieser Arbeit sind korrigiert.

Experimenteller Teil.

1. Spaltung der Mutterkornalkaloide mit Hydrazin.

Für die Darstellung von rac. Isolysergsäure-hydrazid kann irgend eines der bekannten natürlichen Mutterkornalkaloide oder ein Gemisch von solchen verwendet werden. Nur Alkaloide vom Ergobasintypus werden unter den nachstehenden Bedingungen durch Hydrazin nicht gespalten.

10 g im Hochvakuum getrocknetes Ergotamin werden mit 10 cm³ wasserfreiem Hydrazin in einem Rundkolben mit eingeschlif-
fenem Rückflusskühler im Ölbad (130—140°) zum leichten Sieden erhitzt. Innerhalb 10 Minuten löst sich das Alkaloid vollständig auf. Man kocht weitere 20 Minuten und verdünnt alsdann die heisse Lösung mit 5,6 cm³ Wasser, um das Hydrazin in Hydrazinhydrat überzuführen. Das rac. Isolysergsäure-hydrazid ist darin viel schwerer löslich als in wasserfreiem Hydrazin und beginnt sogleich in fast farblosen Krystallen sich abzuschneiden. Nach 15 Minuten weiterem Kochen lässt man erkalten und zur Vervollständigung der Krystallisation noch 6 Stunden stehen. Das auskrystallisierte Hydrazid wird abgenutscht und mit wenig abs. Alkohol nachgewaschen. Ausbeute 3,4 g von nahezu reinem rac. Isolysergsäure-hydrazid, entsprechend 70 % d. Th. Einmaliges Umkrystallisieren aus der 300-fachen Menge kochendem Alkohol, aus dem sich die Verbindung in klaren, sechseckigen Platten abscheidet, liefert das Präparat analysenrein. Es schmilzt unscharf und unter Zersetzung bei 240°.

2. Darstellung der Di-(p-toluyll)-weinsäuren.

Die Veresterung von Weinsäure mit p-Toluyllchlorid, die zunächst zum Säure-anhydrid führt, liess sich analog durchführen, wie *F. Zetsche* und *M. Hubacher*¹⁾ Dibenzoyl-weinsäure dargestellt haben.

95 g feinst pulverisierte *d*-Weinsäure und 325 g p-Toluyllchlorid wurden im offenen Rundkolben im Ölbad langsam auf 120° erhitzt. Bei 110° setzte die Entwicklung von Chlorwasserstoffgas ein, die bei 120° ziemlich heftig wurde. Die Weinsäure ging dabei in Lösung und es entstand ein gelber, dünnflüssiger Honig. Nach ungefähr einer halben Stunde war die Gasentwicklung nahezu beendet, und die Schmelze erstarrte plötzlich zu einem dicken Krystallbrei. Zur Vervollständigung der Reaktion hielt man die Temperatur noch 2 Stunden bei 140° und macerierte nach dem Erkalten die in der Hauptsache aus Di-(p-toluyll)-*d*-weinsäure-anhydrid bestehende Krystallmasse mit insgesamt 300 cm³ kaltem Benzol, nutschte ab, krystallisierte aus Xylol und anschliessend zweimal aus Essigester um. Die Ausbeute betrug 130 g von reinem Di-(p-toluyll)-*d*-weinsäure-anhydrid, das bei 197—198° unter Zersetzung schmolz. Für die

¹⁾ Helv. 9, 291 (1926).

Elementaranalyse wurde die Substanz bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,219; 3,538 mg Subst. gaben 7,696; 8,467 mg CO₂ und 1,425; 1,523 mg H₂O

C₂₀H₁₆O₇ Ber. C 65,20 H 4,38%
 Gef. „ 65,20; 65,27 „ 4,95; 4,82%

$[\alpha]_D^{20} = +195^\circ$ (c = 0,5 in Aceton).

Zur Verseifung wurde das Anhydrid mit der fünffachen Menge Aceton, das 5% Wasser enthielt, 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann verdampfte man zur Trockne und krystallisierte den Rückstand aus Benzol um. Die Di-(p-toluy)-*d*-weinsäure scheidet sich aus diesem Lösungsmittel in schneeweissen Nadeln ab, die bei 172° unter Zersetzung schmelzen. Die Verbindung ist in Äther, in Methyl- und Äthylalkohol und in Aceton sehr leicht löslich, sehr schwer dagegen in Wasser, aus dem sie als Monohydrat auskrystallisiert. Für die Elementaranalyse wurde die Säure im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,929; 2,972 mg Subst. gaben 9,008; 6,821 mg CO₂ und 1,786; 1,359 mg H₂O

C₂₀H₁₈O₈ Ber. C 62,15 H 4,70%
 Gef. „ 62,53; 62,59 „ 5,09; 5,12%

$[\alpha]_D^{20} = -140^\circ$ (c = 1,0 in Alkohol).

Auf analoge Weise wurde die Di-(p-toluy)-*l*-weinsäure gewonnen. Das Di-(p-toluy)-*l*-weinsäure-anhydrid zeigte eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -195^\circ$ (c = 0,5 in Aceton), die daraus durch Verseifung gewonnene Di-(p-toluy)-*l*-weinsäure $[\alpha]_D^{20} = +140^\circ$ (c = 1,0 in Alkohol). In den übrigen Eigenschaften stimmten die beiden Substanzen naturgemäss mit den optisch isomeren *d*-Weinsäurederivaten überein.

3. Spaltung von rac. Isolysergsäure-hydrazid in die optischen Antipoden.

28,2 g rac. Isolysergsäure-hydrazid (1/10 Mol) werden feinst pulverisiert, in 450 cm³ kochendem Methanol suspendiert und unter Umschwenken in einem Guss mit einer Lösung von 38,6 g Di-(p-toluy)-*l*-weinsäure (1/10 Mol) in 100 cm³ Methylalkohol versetzt. Das Hydrazid geht innerhalb weniger Sekunden in Lösung, worauf sogleich die Krystallisation des *d*-Isolysergsäure-hydrazid-di-(p-toluy)-*l*-bitartrats in weissen Nadelchen einsetzt, die durch rasches Abkühlen auf Raumtemperatur und 1-stündiges Stehen unter Lichtabschluss vervollständigt wird. Der Krystallbrei wird abgenutscht und mit Methanol nachgewaschen. Ausbeute: 30 g nahezu reines *d*-Isolysergsäure-hydrazid-di-(p-toluy)-*l*-bitartrat; $[\alpha]_D^{20} = +215^\circ$ (c = 0,4 in 50-proz. Alkohol). Durch einmaliges Umkrystallisieren aus Methanol wird das Salz rein erhalten und zeigt für $[\alpha]_D^{20} = +238^\circ$.

Für die Darstellung von freiem *d*-Isolysergsäure-hydrazid ist es jedoch nicht empfehlenswert, das Salz vorher umzukrystallisieren, weil dabei infolge Zersetzung immer Substanzverluste eintreten. Die

kleine Menge von beigemischtem *l*-Isolysergsäure-hydrazid lässt sich als freie Base in Form des schwerlöslichen rac. Isolysergsäure-hydrazids bequem abtrennen. Das rohe, aber immerhin schon hochprozentige Salz wird daher ohne vorherige Umkrystallisation in wässriger Suspension mit Natriumhydrogencarbonat zerlegt und mit Essigester ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand des Essigester-Auszuges wird mit 200 cm³ abs. Alkohol kurz aufgeköcht, wobei wenig racemisches Hydrazid ungelöst zurückbleibt. Zur vollständigeren Abscheidung dieses schwer löslichen Anteils lässt man 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen und filtriert dann die Lösung des *d*-Isolysergsäure-hydrazids vom ungelösten rac. Isolysergsäure-hydrazid ab. Es wurden so z. B. 1,3 g rac. Verbindung zurückgewonnen, die ohne weitere Reinigung wieder der Spaltung in die optisch aktiven Komponenten unterworfen werden kann. Die alkoholische Lösung hinterliess beim Eindampfen im Vakuum 11 g amorphes *d*-Isolysergsäure-hydrazid, entsprechend 78 % der im Racemat eingesetzten *d*-Komponente. Beim Aufnehmen in der 5-fachen Menge Methylalkohol krystallisiert das reine *d*-Isolysergsäure-hydrazid in massiven Platten und Prismen aus, die in Wasser, Äther und Benzol sehr schwer, in Methyl- oder Äthylalkohol dagegen ziemlich leicht löslich sind. Die Krystalle schmelzen unscharf unter Zersetzung bei 204°. Die über Calciumchlorid getrocknete Substanz erlitt beim Trocknen im Hochvakuum bei 90° keinen Gewichtsverlust.

3,108 mg Subst. gaben 7,725 mg CO₂ und 1,702 mg H₂O

2,037, 2,621 mg Subst. gaben 0,345, 0,451 cm³ N₂ (19°, 752 mm; 21°, 752 mm)

C₁₆H₁₈ON₄ Ber. C 68,04 H 6,43 N 19,86%

Gef. „ 67,79 „ 6,13 „ 19,59; 19,77%

$[\alpha]_D^{20} = +452$ (c = 0,8 in Pyridin).

Zur Gewinnung des *l*-Isolysergsäure-hydrazids wird die methylalkoholische Mutterlange des Spaltungsansatzes, die das darin leicht lösliche Salz der Di-(*p*-toluyl)-*l*-weinsäure enthält, im Vakuum zur Trockene eingedampft, das Hydrazid aus dem amorphen Salz mit Natriumhydrogencarbonat in Freiheit gesetzt und mit Essigester ausgeschüttelt. Das beigemischte Racemat bleibt, wie bei der Aufarbeitung auf *d*-Verbindung, beim Behandeln mit heissem Alkohol ungelöst. Die alkoholische Lösung der *l*-Komponente wird zur Trockene verdampft und mit wenig Methanol aufgenommen, woraus sie sofort krystallisiert.

Die Ausbeute an krystallisiertem *l*-Isolysergsäure-hydrazid war besser, wenn die Reinigung des noch rohen Hydrazids über das in Methylalkohol schwerlösliche, gut krystallisierende saure Salz der Di-(*p*-toluyl)-*d*-weinsäure durchgeführt wurde.

Die massiven Prismen des *l*-Isolysergsäure-hydrazids schmelzen bei 204° unter Zersetzung.

3,085 mg Subst. gaben 7,709 mg CO₂ und 1,883 mg H₂O

3,303 mg Subst. gaben 0,400 cm³ N₂ (20°, 745 mm)

C₁₆H₁₈ON₄ Ber. C 68,04 H 6,43 N 19,86%

Gef. „ 68,15 „ 6,83 „ 19,84%

$[\alpha]_D^{20} = -454^0$ (c = 0,7 in Pyridin).

4. Umlagerung von *d*- und *l*-Isolysergsäure-hydrazid in *d*- und *l*-Lysergsäure-hydrazid.

Die Isolysergsäure-hydrazide lassen sich sowohl durch Kochen mit alkoholischer Phosphorsäure als durch milde Einwirkung von alkoholischem Alkali in die Lysergsäure-Derivate umlagern, wobei sich der letztere Weg als besonders vorteilhaft erwiesen hat.

10 g *d*- bzw. *l*-Isolysergsäure-hydrazid werden in 200 cm³ abs. Äthylalkohol unter Erwärmen gelöst, die Lösung im Vakuum rasch auf 40 cm³ eingedampft und sogleich, bevor die Krystallisation einsetzt, mit 4 cm³ 4-n. 50-proz. wässrig-alkoholischer Kalilauge versetzt. Beim Stehen im Dunkeln bei Raumtemperatur beginnt nach einer Stunde das *d*- bzw. *l*-Lysergsäure-hydrazid in langen zu Büscheln vereinigten Nadeln auszukrystallisieren. Der nach einem Tag in einen dicken Krystallbrei verwandelte Ansatz wird abgenutscht und mit wenig abs. Alkohol nachgewaschen. Ausbeute 6 g reines *d*- bzw. *l*-Lysergsäure-hydrazid.

Das *d*-Lysergsäure-hydrazid ist in Wasser, Äther und Benzol sehr schwer löslich. Aus der 50-fachen Menge kochendem Methylalkohol werden lange, dünne Prismen erhalten, die bei 218° unscharf und unter Zersetzung schmelzen. Die aus Methanol krystallisierte Verbindung zeigte beim Trocknen im Hochvakuum bei 90° keine Gewichtsabnahme, enthielt also kein Krystall-Lösungsmittel.

2,770 mg Subst. gaben 6,935 mg CO₂ und 1,636 mg H₂O

2,581; 2,306 mg Subst. gaben 0,441; 0,397 cm³ N₂ (20°, 752 mm)

C₁₆H₁₈ON₄ Ber. C 68,04 H 6,43 N 19,86%

Gef. „ 68,28 „ 6,61 „ 19,70; 19,85%

$[\alpha]_D^{20} = +11^0$ (c = 1,0 in Pyridin).

Das *l*-Lysergsäure-hydrazid zeigt die nämlichen Löslichkeitseigenschaften wie die *d*-Verbindung und krystallisiert aus Methanol ebenfalls in langen, dünnen Prismen, die bei 218° unscharf und unter Zersetzung schmelzen. Im Hochvakuum bei 90° erfolgt keine Gewichtsabnahme.

2,930 mg Subst. gaben 7,310 mg CO₂ und 1,760 mg H₂O

2,285 mg Subst. gaben 0,412 cm³ N₂ (23°, 735 mm)

C₁₆H₁₈ON₄ Ber. C 68,04 H 6,43 N 19,86%

Gef. „ 68,04 „ 6,72 „ 20,11%

$[\alpha]_D^{20} = -11^0$ (c = 1,0 in Pyridin)

Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium
„Sandoz“, Basel.