

## 7. Über den *Curtius*'schen Abbau der isomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren

(12. Mitteilung über Mutterkornalkaloide<sup>1</sup>)

von **A. Hofmann.**

(29. X. 46.)

Der reversible Übergang der Lysergsäure in die Isolysergsäure ist mit einer ausserordentlich grossen Änderung des optischen Drehvermögens verbunden. Ursache der optischen Aktivität der Lysergsäure ist nach der Strukturformel (III) von *Jacobs*<sup>2</sup>) das asymmetrische Kohlenstoffatom 8, an dem die Carboxylgruppe sitzt. Übersichtliche Eingriffe in dieses Asymmetriezentrum könnten somit Einblick in die Isomerie und in die sterischen Verhältnisse des Grundbausteins der Mutterkornalkaloide vermitteln. Wir setzten uns daher zum Ziel, die Lysergsäure von der Carboxylgruppe her stufenweise abzubauen.

Als erster Schritt in diesem Sinne wird in der vorliegenden Arbeit der Ersatz der Carboxylgruppe in den isomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren durch die Aminogruppe nach einer besonderen Modifikation des *Curtius*'schen Verfahrens beschrieben.

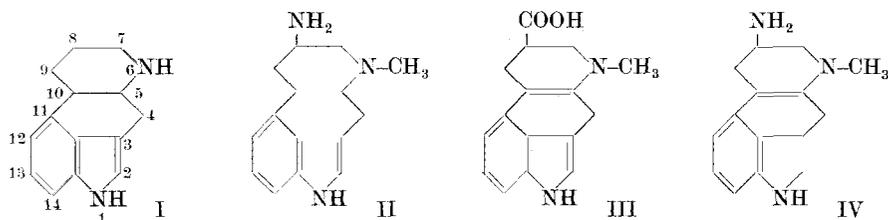
Die Anwendung des normalen *Curtius*'schen Abbauprozesses auf die freien Azide der Lysergsäure und Isolysergsäure führte nicht zum Ziel. Eine unerwartet einfache Arbeitsweise, die in glatter Reaktion zu den gesuchten Aminen führt, wurde gefunden, als beim Versuch, das krystallisierte Hydrochlorid des Lysergsäure-azids aus Wasser umzukrystallisieren, beobachtet wurde, dass dieses beim Erwärmen unter Gasentwicklung in Lösung ging. Der Rückstand der wässrigen Lösung bestand zur Hauptsache aus dem Hydrochlorid des Abbau-Amins, neben wenig durch einfache Hydrolyse entstandene Lysergsäure-, bzw. Isolysergsäure-hydrochlorid. Die Ausbeute an Amin liess sich auf 80 bis 90 % der Theorie steigern, wenn die krystallisierten Azid-hydrochloride der isomeren Lysergsäuren oder Dihydro-lysergsäuren anstatt mit Wasser mit verdünnter wässriger Salzsäure zersetzt wurden. Der *Curtius*'sche Abbau in der Lysergsäure-Gruppe gestaltet sich präparativ ausserordentlich einfach, indem es genügt, die Azid-hydrochloride kurz mit verdünnter wässriger Säure aufzukochen, um in glatter Reaktion die Carboxylgruppe durch die Aminogruppe zu ersetzen.

<sup>1</sup>) 11. Mitteilung, *Helv.* **29**, 635 (1946).

<sup>2</sup>) *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig*, *Am. Soc.* **60**, 1701 (1938); *L. C. Craig*, *Th. Shedlovsky*, *R. G. Gould jr.* und *W. A. Jacobs*, *J. Biol. Chem.* **125**, 289 (1938).

Ein ähnlicher vereinfachter Abbau ist schon von *Th. Curtius* und *W. Sieber*<sup>1)</sup> am Beispiel der Malon-azidsäure festgestellt worden, welche beim Stehen der wässrigen Lösung bei Raumtemperatur in Glycoll überging. Weiter geben *Th. Curtius* und *A. Riédel*<sup>2)</sup> an, dass beim Verkochen des 3,5-Dinitro-benzazids mit Wasser das entsprechende Amin entsteht. Später hat auch *H. Lindemann*<sup>3)</sup> darauf aufmerksam gemacht, dass Verkochen gewisser anderer Azide mit verdünnten Säuren oftmals direkt die Amine ergibt. Was für konstitutive Bedingungen bei einer Carbonsäure erfüllt sein müssen, damit dieser vereinfachte *Curtius*'sche Abbau eintreten kann, scheint noch nicht abgeklärt zu sein.

Für die Benennung der Abbau-Amine aus der Lysergsäure-Gruppe sind wir von der von *W. A. Jacobs* und *R. G. Gould*<sup>4)</sup> für das dihydrierte Ringsystem der Lysergsäure eingeführten Bezeichnung Ergolin (I) und seiner Numerierung ausgegangen.



Das Amin aus Dihydro-lysergsäure ist nach dieser Nomenclatur als 6-Methyl-8-amino-ergolin (Formel II) zu bezeichnen. Die Lysergsäure kann man, gemäss der *Jacobs*'schen Strukturformel (III), um das Hinzukommen einer Kohlenstoffdoppelbindung zum Ausdruck zu bringen, als 6-Methyl-8-carboxy-ergolen, das zugehörige Abbau-Amin (Formel IV) als 6-Methyl-8-amino-ergolen bezeichnen. Dementsprechend erfolgt die Benennung der Isolysergsäure, der Dihydro-isolysergsäuren (I) und (II) und der zugehörigen Amine als Iso-ergolen, bzw. als Iso-ergolin(I)- und Iso-ergolin(II)-Derivate.

In der Tabelle 1 sind einige charakteristische Eigenschaften der fünf Abbau-Amine zusammengestellt. Hervorzuheben ist noch die grosse Empfindlichkeit von 6-Methyl-8-amino-ergolen und 6-Methyl-8-amino-iso-ergolen gegen Licht und den Sauerstoff der Luft. Lösungen dieser Verbindungen färben sich nach kurzer Zeit rötlich oder bräunlich, selbst wenn man sie, wie das beim Arbeiten mit Derivaten der Lysergsäure und Isolysergsäure üblich ist, möglichst vor Lichtwirkung schützt. Weniger empfindlich sind die Acetyl-derivate, die sehr gut krystallisieren und sich deshalb zur Charakterisierung der beiden Amine eignen. Die Amine aus den hydrierten Säuren dagegen sind verhältnismässig stabile, leicht zu handhabende Substanzen.

<sup>1)</sup> B. 54, 1430 (1921).

<sup>2)</sup> J. pr. [2] 76, 238 (1907).

<sup>3)</sup> Helv. 11, 1027 (1928).

<sup>4)</sup> J. Biol. Chem. 120, 141 (1937).

Tabelle 1.

Die Abbau-Amine aus *d*-Lysergsäure, *d*-Isolysergsäure, Dihydro-*d*-lysergsäure, Dihydro-*d*-isolysergsäure (I) und Dihydro-*d*-isolysergsäure (II).

	Smp. <sup>1)</sup> unter Zers.	$[\alpha]_D^{20}$ (Pyridin)	Typische Krystallisation
6-Methyl-8-amino-ergolen $C_{15}H_{17}N_3$	253°	+ 96°	Aus Chloroform in länglichen, 8-eckigen Platten
6-Methyl-8-amino-iso-ergolen $C_{15}H_{17}N_3$	198°	+ 249°	Aus Alkohol in massiven Prismen und Polyedern
6-Methyl-8-amino-ergolin $C_{15}H_{19}N_3$	243°	- 117°	Aus Essigester in massiven, schräg abgeschnittenen Prismen
6-Methyl-8-amino-iso-ergolin (I) $C_{15}H_{19}N_3$	275-280° (Block)	- 66°	Aus Methanol in länglichen, 6-eckigen Blättchen
6-Methyl-8-amino-iso-ergolin (II) $C_{15}H_{19}N_3$	203°	+ 29°	Aus Essigester in massiven, gerade abgeschnittenen Prismen

Die gleichsinnigen und ähnlich hohen Drehwerte der Säuren und der entsprechenden Amine sprechen für gleiche sterische Anordnung der Substituenten am Asymmetrie-Zentrum. Es scheint also beim Austausch der Carboxyl- gegen die Aminogruppe keine *Walden'sche* Umkehrung eingetreten zu sein. Da eine solche aber auch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, verzichten wir bei der Benennung der Amine auf die Verwendung des Präfixes *d*-, welches zur Kennzeichnung der Derivate mit gleicher sterischer Konfiguration wie die natürliche, rechtsdrehende Lysergsäure eingeführt worden ist<sup>2)</sup>.

Das 6-Methyl-8-amino-ergolen und das 6-Methyl-8-amino-iso-ergolen, ebenso die Acetyl-derivate dieser beiden Amine, liessen sich unter den Bedingungen, unter denen sich die Lysergsäure und die Isolysergsäure und die von diesen sich ableitenden Alkaloide ineinander umlagern, nicht isomerisieren. Dieser Befund zeigt, dass die freie oder substituierte Carboxylgruppe mit dem Isomerisierungsvorgang in Beziehung steht.

### Experimenteller Teil.

#### 1. *d*-Lysergsäure-azid-hydrochlorid.

Um diese Verbindung in krystallisierter Form und in guter Ausbeute zur Abscheidung zu bringen, ist es wichtig, die nachstehende Arbeitsvorschrift genau innezuhalten, besonders was die Konzentrationen anbetrifft.

2,82 g (0,01 Mol) feinst pulverisiertes *d*-Lysergsäure-hydrazid<sup>3)</sup> werden schnell in 100 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Salzsäure von 0° gelöst. Rasches Arbeiten ist notwendig, um die Umlage-

<sup>1)</sup> Sämtliche Schmelzpunkte dieser Arbeit sind korrigiert.

<sup>2)</sup> A. Stoll und A. Hofmann, Z. physiol. Ch. **250**, 7 (1937); Helv. **26**, 923 (1943).

<sup>3)</sup> A. Stoll und A. Hofmann, Helv. **26**, 922 (1943).

rung in die Isolysergsäure-Form möglichst einzuschränken. Dann werden sogleich 100 cm<sup>3</sup> 0,1-n. gekühlte Natriumnitrit-Lösung in einem Guss zugegeben und hierauf innerhalb 2 bis 3 Minuten 130 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Salzsäure bei 0° unter kräftigem Rühren eingetropf. Nach ungefähr einer Minute beginnt das *d*-Lysergsäure-azid-hydrochlorid in zugespitzten Prismen auszukristallisieren. Man lässt eine halbe Stunde bei 0° stehen, nutschts dann unter Nachwaschen mit wenig kaltem Wasser ab und trocknet, wenn das Azid nicht sofort weiterverarbeitet wird, über Calciumchlorid im Vakuum. Ausbeute 2,5 g.

In trockenem Zustand lichtgeschützt bei 0° aufbewahrt, ist das kristallisierte *d*-Lysergsäure-azid-hydrochlorid mehrere Tage ohne wesentliche Zersetzung haltbar. Beim Erhitzen über freier Flamme verpufft die Verbindung.

In einer 3 Stunden bei 20° im Vakuum über Calciumchlorid getrockneten Substanzprobe wurde der Stickstoffgehalt bestimmt.

3,172 mg Subst. gaben 0,569 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 748 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ON<sub>5</sub>·HCl Ber. N 21,25 Gef. N 20,64%

## 2. *d*-Isolysergsäure-azid-hydrochlorid.

Für die Gewinnung des kristallisierten *d*-Isolysergsäure-azid-hydrochlorids muss in etwas konzentrierterer Lösung, sonst aber genau gleich wie beim Lysergsäure-azid-hydrochlorid gearbeitet werden.

2,82 g *d*-Isolysergsäure-hydrazid werden bei 0° in 50 cm<sup>3</sup> 0,2-n. Salzsäure gelöst und mit 10,0 cm<sup>3</sup> 1-n. Natriumnitrit-Lösung und 60 cm<sup>3</sup> 0,2-n. Salzsäure behandelt. Nach 1 bis 2 Minuten beginnt das *d*-Isolysergsäure-azid-hydrochlorid in klaren, stumpfen Prismen auszukristallisieren. Zur Vervollständigung der Krystallisation lässt man eine halbe Stunde bei 0° stehen und nutschts dann unter Nachwaschen mit wenig kaltem Wasser ab. Ausbeute ungefähr 2,4 g.

In einem 3 Stunden bei 20° über CaCl<sub>2</sub> getrockneten Präparat wurde der Stickstoffgehalt bestimmt.

3,455 mg Subst. gaben 0,596 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 748 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ON<sub>5</sub>·HCl Ber. N 21,25% Gef. N 19,78%

Es ist also schon nach dieser kurzen Zeit eine geringe Zersetzung eingetreten.

## 3. Abbau von *d*-Lysergsäure-azid-hydrochlorid nach Curtius.

### (+)-6-Methyl-8-amino-ergolen.

2,0 g frisch bereitetes, kristallisiertes *d*-Lysergsäure-azid-hydrochlorid wurden mit 100 cm<sup>3</sup> kochender 0,2-n. HCl übergossen und dann noch 2 Minuten leicht gekocht. Dabei ging das Azid-hydrochlorid unter stürmischer Gasentwicklung in Lösung. Die hellbraune Lösung wurde, nachdem man sie unter dem Wasserstrahl auf Raumtemperatur abgekühlt hatte, im Schütteltrichter mit 400 cm<sup>3</sup> Chloroform unterschichtet, mit Soda-lösung alkalisiert und, bevor sich die entstandene Fällung zusammenballte, ausgeschüttelt. Die Sodalösung wurde zweimal mit je 100 cm<sup>3</sup> Chloroform nachextrahiert und die Chloroformextrakte wurden jeweils mit wenig Wasser gewaschen. Der Eindampfrückstand der mit Natriumsulfat getrockneten Chloroformlösung war kristallisiert und wog 1,30 g, entsprechend einer Ausbeute von 90% der Theorie.

Das rohe Amin unterwarf man der Adsorptionsanalyse. Es wurde in Chloroformlösung an 520 g Aluminiumoxyd aufgezogen und die Säule mit Chloroform, dem ½% Alkohol zugesetzt worden war, entwickelt. Das Chromatogramm zeigte im U.V.-Licht keine sichtbare Auftelung in Zonen. Die ganze Säule war gleichmässig blau gefärbt.

Die Fraktionen 13–15 bestanden grösstenteils aus der Isoverbindung, wie aus den hohen Drehwerten hervorgeht. (Vgl. Abschnitt 5.)

Die Fraktionen 9–12 lieferten beim Umkrystallisieren aus Chloroform 0,45 g reines 6-Methyl-8-amino-ergolen in länglichen, achteckigen, 1 Mol Krystall-Chloroform enthaltenden Platten vom Smp. 246° (unter Zersetzung). Die krystalllösungsmittelfreie Verbindung schmolz bei 252–253° (Zers.). Das Amin löst sich bei Siedehitze in 50 Teilen Chloroform, 30 Teilen Alkohol oder 300 Teilen Benzol. Aus dem letztgenannten Lösungsmittel werden beim Erkalten gerade abgeschnittene Platten erhalten.

Fraktion	Lösungsmittel (je 500 cm <sup>3</sup> )	Menge (mg)	Zustand	$[\alpha]_D$ (Pyridin)
1—6	CHCl <sub>3</sub> + ½% Alkohol	15	ölig	—
7—8	„ „	28	teilweise kryst.	—
9—12	„ + 1% Alkohol	590	kryst.	+ 94 <sup>0</sup>
13	„ „	108	„	+ 181 <sup>0</sup>
14	„ „	98	teilweise kryst.	+ 202 <sup>0</sup>
15	„ „	45	kryst.	+ 217 <sup>0</sup>
16	„ „	29	„	—
17	„ „	Spur	—	—

Für die Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum (0,05 mm, 160–170<sup>0</sup>) sublimiert.

3,730; 3,664 mg Subst. gaben 10,31; 10,12 mg CO<sub>2</sub> und 2,36; 2,32 mg H<sub>2</sub>O  
2,493; 2,560 mg Subst. gaben 0,382 (20<sup>0</sup>, 750 mm); 0,394 (20<sup>0</sup>, 749 mm) cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 75,26 H 7,16 N 17,57%

Gef. „ 75,43; 75,37 „ 7,08; 7,09 „ 17,62; 17,67%

$[\alpha]_D^{20} = +96^0$  (c = 0,5 in Pyridin)

*Keller'sche* Farbreaktion: Wie Lysergsäure.

Isomerisierungsversuch. 40 mg 6-Methyl-8-amino-ergolen wurden in 4 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst, 0,4 cm<sup>3</sup> 4-n. KOH in 50-proz. Alkohol zugesetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Zur Isolierung des Amins wurde im Vakuum eingedampft, mit wenig Wasser aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Den Rückstand der Chloroformlösung chromatographierte man an Aluminiumoxyd.

Fraktion	Lösungsmittel	Menge (mg)	$[\alpha]_D$ (Pyridin)
1	CHCl <sub>3</sub> + 1% Alkohol	0,5 kryst. aus CHCl <sub>3</sub>	—
2	„	7,2 „ „ „	+ 87 <sup>0</sup>
3	„	13,1 „ „ „	+ 86 <sup>0</sup>
4	„	9,2 „ „ „	+ 87 <sup>0</sup>
5	„	2,4 „ „ „	+ 60 <sup>0</sup>

Es liess sich keine höher drehende Iso-Verbindung nachweisen. Es hat also keine Umlagerung stattgefunden.

#### 4. (+)-6-Methyl-8-acetylamino-ergolen.

Zur weiteren Charakterisierung des Abbau-Amins aus Lysergsäure wurde dieses durch Auflösen in Essigsäure-anhydrid acetyliert.

Das 6-Methyl-8-acetylamino-ergolen krystallisiert aus 200 Teilen Chloroform in länglichen, sechseckigen Blättchen, die Krystalllösungsmittel enthalten. Aus 10 Teilen Alkohol scheidet sich die Verbindung in massiven Platten ab. Smp. 202<sup>0</sup> (Zers.). Für die Elementaranalyse wurde im Hochvakuum bei 80<sup>0</sup> getrocknet.

3,664; 3,562 mg Subst. gaben 9,77; 9,50 mg CO<sub>2</sub> und 2,26; 2,20 mg H<sub>2</sub>O

2,865; 2,640 mg Subst. gaben 0,374 (21<sup>0</sup>, 748 mm); 0,343 (20<sup>0</sup>, 750 mm) cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ON<sub>3</sub> Ber. C 72,55 H 6,81 N 14,95%

Gef. „ 72,77; 72,78 „ 6,90; 6,91 „ 14,92; 14,94%

$[\alpha]_D^{20} = +70^0$  (c = 0,5 in Pyridin)

Isomerisierungsversuch. 10,0 mg Acetylamino-Verbindung wurden in 2,5 cm<sup>3</sup> Methanol, das 2% Eisessig enthielt, aufgelöst und im Polarisationsrohr auf Mutarotation untersucht. Der Ablesewinkel,  $\alpha_D^{20} = +0,32^\circ$ , änderte sich während der Beobachtungszeit von 24 Stunden nicht. Es fand keine Umlagerung statt.

5. Abbau von *d*-Isolysergsäure-azid-hydrochlorid nach *Curtius*.  
(+)-6-Methyl-8-amino-iso-ergolen.

1,0 g frisch bereitetes, kristallisiertes *d*-Isolysergsäure-azid-hydrochlorid wurde auf genau gleiche Weise wie das Lysergsäure-azid-hydrochlorid zum Amin abgebaut.

Die abgekühlte, grünlichbraun gefärbte Reaktionslösung schüttelte man nach dem Alkalisieren mit verdünnter Natronlauge mit 1 Liter Benzol aus. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit je 200 cm<sup>3</sup> Benzol nachextrahiert. Beim Eindampfen im Vakuum der vereinigten, mit Natriumsulfat getrockneten Benzolextrakte blieben als Rückstand 0,60 g (78% der Theorie) rohes, grösstenteils kristallisiertes Amin.

Zur Reinigung kristallisierten wir die Verbindung mehrmals aus wenig absolutem Alkohol um, wobei beigemischtes Amin der Lysergsäure-Reihe und Nitrosierungsprodukte in der Mutterlauge bleiben. Das reine 6-Methyl-8-amino-iso-ergolen ist in Benzol schwer, in Alkohol leicht und in Methanol sehr leicht löslich. Aus den beiden letztgenannten Lösungsmitteln kristallisiert es in klaren, massiven Prismen und Polyedern. Smp. 198° (Zers.).

Für die Elementaranalyse wurde die Verbindung im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,655; 3,853 mg Subst. gaben 10,11; 10,67 mg CO<sub>2</sub> und 2,37; 2,47 mg H<sub>2</sub>O  
2,680; 2,402 mg Subst. gaben 0,415; 0,375 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 749 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 75,26                      H 7,16                      N 17,57%  
Gef. „ 75,48; 75,57    „ 7,25; 7,17    „ 17,78; 17,94%

$[\alpha]_D^{20} = +249^\circ$  (c = 0,5 in Pyridin)

*Keller'sche* Farbreaktion: Wie Lysergsäure und Isolysergsäure.

Titration. Das 6-Methyl-8-amino-iso-ergolen lässt sich mit Bromphenolblau als Indikator mit starken Säuren als zweisaurige Base titrieren. Der Umschlag ist allerdings nicht sehr scharf.

9,8 mg Amin, in 1 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, verbrauchten 0,80 cm<sup>3</sup> 0,1-n. HCl.

Ber. Mol.-Gew. 239    Gef. Äquiv.-Gew. 123, Mol.-Gew. 246

Isomerisierungsversuch. Es wurden die Bedingungen angewandt, unter denen sich innerhalb ungefähr einer halben Stunde das Gleichgewicht zwischen Lysergsäure- und Isolysergsäure-Form einstellt<sup>1)</sup>.

5,0 mg 6-Methyl-8-amino-iso-ergolen wurden in 2,5 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst, 0,25 cm<sup>3</sup> 4-n. KOH in 50-proz. Alkohol zugegeben und der Drehwinkel im 1-dm-Rohr verfolgt. Sofort nach dem Auflösen betrug  $\alpha_D^{20} = +0,40^\circ$ , nach 15 Minuten + 0,40° und war auch nach 5 Stunden noch unverändert.

Die Konstanz des Drehwertes zeigt, dass keine Umlagerung stattfindet.

6. (+)-6-Methyl-8-acetylamino-iso-ergolen.

Durch Auflösen des 6-Methyl-8-amino-iso-ergolens in Essigsäure-anhydrid wurde die entsprechende, gut kristallisierende Acetylamino-Verbindung gewonnen. Diese ist in Chloroform, Alkohol oder Aceton leicht löslich. Aus Aceton kristallisiert das 6-Methyl-8-acetylamino-iso-ergolen in massiven, zugespitzten Prismen, die bei 205—208° unter Zersetzung schmelzen.

Die Substanz erlitt beim Trocknen im Hochvakuum bei 80° keinen Gewichtsverlust.

<sup>1)</sup> A. Stoll und A. Hofmann, Helv. **26**, 1600 (1943).

3,454; 2,976 mg Subst. gaben 9,218; 7,945 mg CO<sub>2</sub> und 2,133; 1,840 mg H<sub>2</sub>O  
 3,538; 3,155 mg Subst. gaben 0,451 (21°, 749 mm); 0,405 (20°, 749 mm) cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>  
 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ON<sub>3</sub> Ber. C 72,55 H 6,81 N 14,95%  
 Gef. „ 72,79; 72,81 „ 6,91; 6,92 „ 14,59; 14,74%  
 $[\alpha]_D^{20} = +399^{\circ}$  (c = 0,8 in Pyridin)

Isomerisierungsversuch. 10,0 mg Substanz wurden in 5,0 cm<sup>3</sup> Methanol, das 2% Eisessig enthält, aufgelöst und im Polarisationsrohr auf Mutarotation untersucht. Der Ablesewinkel  $\alpha_D^{20} = +0,64^{\circ}$  änderte sich während einer Beobachtungszeit von 24 Stunden nicht. Es fand somit keine Umlagerung statt.

## 7. Abbau von Dihydro-*d*-lysergsäure-azid-hydrochlorid nach Curtius. (-)-6-Methyl-8-amino-ergolin.

2,8 g fein pulverisiertes Dihydro-*d*-lysergsäure-azid-hydrochlorid<sup>1)</sup> wurden auf die gleiche Weise wie die nicht hydrierten Azid-hydrochloride mit 0,2-n. Salzsäure verköcht. Beim Alkalisieren der rasch abgekühlten Lösung mit n. NaOH fiel das Abbau-Amin sofort in kristalliner Form aus. Zur Vervollständigung der Krystallisation wurde noch eine Stunde bei 0° stehen gelassen. Das unter Nachwaschen mit Wasser abgenutschte Krystallisat wog nach dem Trocknen 1,8 g. Aus der wässrigen Mutterlauge liessen sich durch Extraktion mit Chloroform weitere 0,12 g Amin gewinnen. Die Totalausbeute von 1,92 g entspricht 94% der Theorie.

Aus der Hauptfraktion konnten durch Umkrystallisieren aus Essigester 1,55 g reines Amin gewonnen werden. Der Rückstand der Mutterlauge wurde zusammen mit den 0,12 g aus dem Nachextrakt an der 150-fachen Menge Aluminiumoxyd chromatographiert.

Beim Entwickeln mit 0,5% Alkohol enthaltendem Chloroform gingen nicht krystallisierende Verunreinigungen, die keine Keller'sche Farbreaktion gaben, ins Filtrat. Die Amino-Verbindung liess sich mit Chloroform, dem 1% Alkohol zugesetzt worden war, eluieren. Es konnten so noch 0,20 g reine Amino-Verbindung gewonnen werden.

Das reine 6-Methyl-8-amino-ergolin krystallisiert aus Essigester in grossen, schräg abgeschnittenen, krystalllösungsmittelfreien Prismen, die bei 243° unter Zersetzung schmelzen. Die Verbindung löst sich bei Siedehitze in 100 Teilen Essigester, 200 Teilen Benzol, 25 Teilen Aceton oder 10 Teilen Methanol.

Für die Analyse wurde die Verbindung im Hochvakuum (0,05 mm, 190–210°) sublimiert.

3,220; 3,162 mg Subst. gaben 8,838; 8,645 mg CO<sub>2</sub> und 2,308; 2,310 mg H<sub>2</sub>O  
 3,042; 2,670 mg Subst. gaben 0,457; 0,402 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 748 mm)  
 C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 74,64 H 7,94 N 17,42%  
 Gef. „ 74,85; 74,56 „ 8,02; 8,17 „ 17,23; 17,26%  
 $[\alpha]_D^{20} = -117^{\circ}$  (c = 0,5 in Pyridin)

Keller'sche Farbreaktion: Gleich wie Dihydro-lysergsäure.

## 8. Abbau von Dihydro-*d*-isolysergsäure(I)-azid-hydrochlorid nach Curtius. (-)-6-Methyl-8-amino-iso-ergolin (I).

0,33 g Dihydro-*d*-isolysergsäure(I)-azid-hydrochlorid<sup>1)</sup> wurden wie die vorstehenden Säure-azide mit verdünnter Salzsäure verköcht. Aus der abgekühlten Reaktionslösung wurde das Amin nach Alkalisieren mit Soda mit Chloroform ausgezogen. Aus der mit Natriumsulfat getrockneten, im Vakuum auf 5 cm<sup>3</sup> eingeeengten Chloroformlösung krystallisierten 0,206 g rohes 6-Methyl-8-amino-iso-ergolin(I), entsprechend 85% der Theorie, in feinen Nadelbüscheln aus. Zur Reinigung wurde das Produkt in 40 cm<sup>3</sup> kochendem Methanol gelöst, die Lösung durch ein Talkfilter geklärt und im Vakuum auf 5 cm<sup>3</sup> eingeeengt. Dabei krystallisierten 0,18 g reines Amin in feinen, länglichen, sechseckigen

<sup>1)</sup> A. Stoll, A. Hofmann und Th. Petrzilka, Helv. 29, 650 (1946).

Blättchen aus. Das 6-Methyl-8-amino-iso-ergolin(I) löst sich bei Siedehitze in 150 Teilen Methanol oder Äthanol oder in 200 Teilen Chloroform. Es schmilzt auf dem Block unscharf unter Zersetzung bei 275–280°.

Für die Analyse wurde die Verbindung im Hochvakuum (0,05 mm, 190°) sublimiert.

3,710; 3,626 mg Subst. gaben 10,17; 9,92 mg CO<sub>2</sub> und 2,61; 2,56 mg H<sub>2</sub>O  
3,335; 3,037 mg Subst. gaben 0,511; 0,470 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 747 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 74,64 H 7,94 N 17,42%  
Gef. „ 74,81; 74,66 „ 7,87; 7,90 „ 17,55; 17,72%  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -66° (c = 0,2 in Pyridin)

Keller'sche Farbreaktion: Wie Dihydro-isolysergsäure(I).

Titration: Die Verbindung lässt sich mit Bromphenolblau als Indikator scharf als zweisäurige Base titrieren.

10,0 mg Amin wurden in 1,00 cm<sup>3</sup> 0,1-n. alkoholischer HCl und 0,5 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und die überschüssige Säure mit 0,1-n. NaOH zurücktitriert, wozu 0,18 cm<sup>3</sup> benötigt wurden.

Ber. Mol.-Gew. 241 Gef. Äquiv.-Gew. 122, Mol.-Gew. 244

### 9. Abbau von Dihydro-*d*-isolysergsäure(II)-azid-hydrochlorid nach Curtius. (+)-6-Methyl-8-amino-iso-ergolin(II).

Da das Dihydro-isolysergsäure(II)-azid-hydrochlorid nicht kristallisiert werden kann<sup>1)</sup>, verzichteten wir auf seine Isolierung. Die salzsaure wässrige Lösung des Azid-hydrochlorids wurde direkt zum Amin verköcht.

0,765 g Dihydro-isolysergsäure(II)-hydrazid wurden in 27 cm<sup>3</sup> 0,1-n. HCl gelöst, 27 cm<sup>3</sup> 0,1-n. wässrige Natriumnitrit-Lösung zugefügt und bei 0° unter gutem Rühren innerhalb 3 Minuten 16 cm<sup>3</sup> 0,2-n. HCl zugetropft. Zur Vervollständigung der Azid-Bildung wurde 2 Minuten bei 0° stehen gelassen. Das Azid-hydrochlorid kristallisierte dabei nicht aus.

Für den Curtius'schen Abbau wurde die hellgelb gefärbte Lösung über freier Flamme rasch zum Sieden erhitzt. Das Kochen wurde bis zur Beendigung der Gasentwicklung fortgesetzt, was drei Minuten dauerte. Aus der rasch abgekühlten und mit Natronlauge alkalisierten Lösung wurde das Amin mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Chloroform-Lösung enthielt 0,535 g rohes Abbauprodukt, entsprechend einer Ausbeute von 82% der Theorie.

Durch Umkristallisieren aus der 10-fachen Menge Essigester wurden 0,23 g reines 6-Methyl-8-amino-iso-ergolin(II) erhalten. Aus der Mutterlauge liessen sich durch Chromatographieren an der 100-fachen Menge Aluminiumoxyd mit ½% Alkohol enthaltendem Chloroform als Lösungsmittel weitere 0,13 g reine Verbindung gewinnen.

Das Amin löst sich bei Siedehitze in 70 Teilen Benzol, 100 Teilen Wasser oder 40 Teilen Essigester, woraus es in massiven, gerade abgeschnittenen Prismen kristallisiert. In Methanol oder Äthanol ist die Verbindung sehr leicht löslich. Smp. 203° (Zers.).

Für die Elementaranalyse liess sich das Amin im Hochvakuum (0,05 mm, 180°) unzerstört sublimieren.

3,065; 3,140 mg Subst. gaben 8,367; 8,616 mg CO<sub>2</sub> und 2,225; 2,290 mg H<sub>2</sub>O  
3,467; 2,863 mg Subst. gaben 0,548 (20°, 739 mm); 0,450 (20°, 740 mm) cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 74,64 H 7,94 N 17,42%  
Gef. „ 74,45; 74,83 „ 8,12; 8,14 „ 17,91; 17,83%  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +29° (c = 0,5 in Pyridin)

Keller'sche Farbreaktion: Wie Dihydro-isolysergsäure(II).

Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium „Sandoz“  
(Prof. Dr. A. Stoll), Basel.

<sup>1)</sup> A. Stoll, A. Hofmann und Th. Petrzilka, Helv. **29**, 649 (1946).