

SUMMARY.

3:3-Disubstituted 2,6-dioxo-piperidine derivatives can be prepared by means of a *Michael* condensation of disubstituted acetic acid nitriles or acetic acid esters with acrylonitrile or acrylic acid esters, followed by saponification and ring closure. Of the amino-alkylated phenyl-dioxo-piperidines described the 3-diethylamino-ethyl-3-phenyl-2,6-dioxo-piperidine has an especially strong and specific parasymphathicolytic action. For purposes of comparison some pyrrolidine and hexamethyleneimine compounds were also prepared.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

153. Über die Synthese von 6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) und Versuche zu dessen Dehydrierung zu 6-Methyl-ergolin-8-on.

28. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, Th. Petrzilka und J. Rutschmann.

(19. IV. 52.)

A. Einleitung.

Die meisten der bisher veröffentlichten Versuche zur Synthese der Lysergsäure besitzen das gemeinsame Merkmal, dass in der Reaktionsfolge verhältnismässig früh Indolderivate als Zwischenprodukte auftreten, unter denen dem 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydrobenz(cd)indol besondere Beachtung zukommt²⁾. Theoretisch sollte es möglich sein, an diese Verbindung, die das Indolssystem und den Ring C der Lysergsäure fertig vorgebildet enthält, den Ring D der Lysergsäure anzubauen.

Ein anderes Aufbauprinzip liegt der vorliegenden Arbeit zugrunde. Es besteht darin, dass der Ring D bereits in der Naphtostyryl-Stufe angebaut und derart substituiert wird, dass nach der Reduktion zum entsprechenden Ergolin-Derivat die Möglichkeit besteht, den Ring D in den 4,5-ungesättigten Nipecotinsäure-Ring der Lysergsäure umzuwandeln.

Wir beschreiben im folgenden die Synthese des tetrazyklischen Naphtostyryl-Derivats VII, seine Reduktion zum 6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) (IX) und Versuche zu dessen Dehydrierung zum 6-Methyl-ergolin-8-on (XI). Wir hofften, letzteres durch Anlagerung

¹⁾ 27. Mitteilung, *Helv.* **35**, 589 (1952).

²⁾ *F. C. Uhle*, *Am. Soc.* **71**, 761 (1949); **73**, 2402 (1951); *C. A. Grob & J. Voltz*, *Helv.* **33**, 1796 (1950); *C. A. Grob, B. Hofer & P. Payot*, *Exper.* **7**, 373 (1951); *A. Stoll, J. Rutschmann & Th. Petrzilka*, *Helv.* **33**, 2257 (1950).

von Cyanwasserstoff an die Ketogruppe, Wasserabspaltung aus dem Cyanhydrin, Verseifung und Verschiebung der Doppelbindung in Lysergsäure überzuführen. Die äusserst geringe Ausbeute an Keton XI verunmöglichte uns jedoch bisher die experimentelle Prüfung dieser weiteren Reaktionsstufen.

B. Kondensation von 4-Amino-naphtostyryl mit Epichlorhydrin.

Es ist bekannt, dass sich α - und β -Naphtylamin in siedendem Butanol mit Epichlorhydrin zu 3-Oxy-1,2,3,4-tetrahydro-benzochinolinen kondensieren¹). Bei der Anwendung dieser Reaktion auf 4-Amino-naphtostyryl (I) erhielten *R. G. Gould & W. A. Jacobs*²) ein anomales Reaktionsprodukt, das sie nicht näher untersuchten. Bei der Wiederholung dieser Versuche stellten wir fest, dass unter den von den amerikanischen Autoren angewandten Bedingungen tatsächlich nicht das gesuchte Ringschlussprodukt entsteht, sondern eine Verbindung, die noch ein Chloratom enthält und ein Triacetyl-Derivat liefert, so dass ihr nur die Konstitution V zukommen kann. Es hatte also wohl normale Kondensation der Aminogruppe mit dem Epoxyd, jedoch kein Ringschluss stattgefunden. Dieser liess sich auch durch Verschärfung der Bedingungen nicht erzwingen. Dagegen fanden wir, dass für die Bildung von V auch mildere Bedingungen, z. B. Kochen der Komponenten in alkoholischer Lösung, ausreichten.

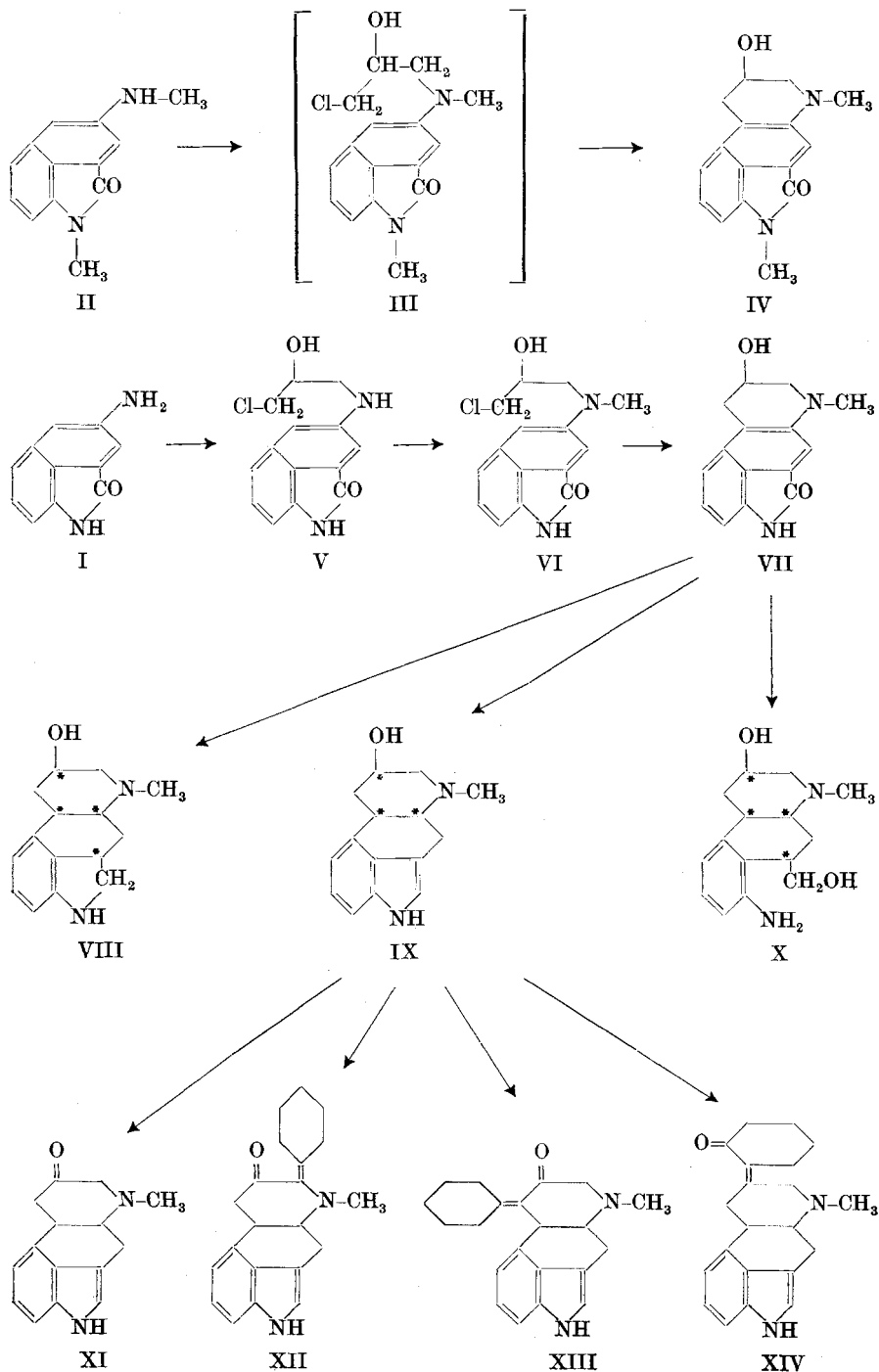
Andererseits lieferte 1-Methyl-4-methylamino-naphtostyryl (II)³) mit Epichlorhydrin in glatter Reaktion das Kondensationsprodukt IV. Dies deutete darauf hin, dass das Ausbleiben der Ringschluss-Reaktion beim sekundären Amin V durch den hemmenden Einfluss der para-ständigen CO-Gruppe bedingt sein könnte, der beim methylierten Produkt durch den starken dirigierenden Effekt der tertiären Aminogruppe kompensiert ist. Auf Grund dieser Beobachtungen und Überlegungen methylierten wir V zum tertiären Amin VI, das sich nun tatsächlich glatt zum Tetrahydro-chinolin-Derivat VII zyklisieren liess.

Der tetrazyklische Alkohol VII ist eine prächtig kristallisierende, orangegelbe, schwach basische Verbindung vom Smp. 226—228°, die bei der Acetylierung ein kristallisiertes O-Acetylderivat liefert. Wie bereits im Methylierungsprodukt VI, lässt sich auch bei der tetrazyklischen Verbindung das Lactamstickstoffatom nicht acylieren; es war dies bei einem Naphtostyryl mit tert. Aminogruppe in 4-Stellung vorauszusehen³).

¹) *I. G. Farbenindustrie AG.*, F.P. 799 322, C. 1936, II, 2020; Schweiz. Pat. 186 845, C. 1937, I, 4024.

²) *Am. Soc.* 61, 2890 (1939).

³) *A. Stoll & J. Rutschmann*, *Helv.* 34, 382 (1951).



C. Reduktion des Naphtostyryl-Derivats VII mit Natrium in Butanol.

Bei der Reduktion der Verbindung VII mit Natrium in siedendem Butanol und chromatographischer Auflösung des Reaktionsproduktes konnten drei wohldefinierte, kristallisierte Verbindungen isoliert werden.

Die ersten Fraktionen des Chromatogramms lieferten eine Verbindung, der auf Grund der Analyse, des Fehlens der *Keller*-Reaktion und der Tatsache, dass sie beim Behandeln mit Acetanhydrid und Pyridin ein Diacetylderivat bildete, die Formel eines 6-Methyl-8-oxy-2,3-dihydro-ergolins (VIII) zukommt.

Aus den darauf folgenden Eluaten isolierten wir eine kristallisierte, einheitliche Verbindung, die auf Grund der Analyse, der Bildung eines Monoacetyl-Derivates und der intensiv blauen *Keller*-Reaktion als eines der drei möglichen isomeren racemischen 6-Methyl-8-oxy-ergoline (IX) erkannt wurde.

Endlich konnte aus den am stärksten haftenden Fraktionen des Chromatogramms eine dritte Substanz, die wiederum keine *Keller*-Reaktion zeigte, kristallisiert werden. Sie lieferte ein Triacetylderivat, was mit der aus den Analysenzahlen abgeleiteten Formel X im Einklang steht. Derartige durch Aufspaltung des Lactamrings entstandene Aminoalkohole gehören zu den normalen Nebenprodukten der Reduktion von Naphtostyrylderivaten¹⁾.

D. Charakterisierung des Ergolin-Derivats IX als 6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I).

Der Aminoalkohol IX kristallisiert aus den meisten gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Besonders charakteristisch ist die Kristallisation aus Alkohol in Form von rechteckigen Platten vom Smp. 254—256°. Das O-Acetylderivat kristallisiert aus Aceton in langen Prismen vom Smp. 217—219°. Dass es sich beim Aminoalkohol IX sehr wahrscheinlich um racemisches 6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) handelt, wird im folgenden auseinandergesetzt:

Das synthetische Produkt könnte a priori einer der drei für das Ergolin-Ringsystem bekannten sterisch verschiedenen Reihen angehören²⁾. Da sich die synthetische Verbindung mit dem durch Abbau von DL-Dihydro-lysergsäure hergestellten DL-6-Methyl-8-oxy-ergolin³⁾ als nicht identisch erwies, musste entweder DL-6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) oder DL-6-Methyl-8-oxy-isoergolin(II) vorliegen. Um die Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten herbeizuführen,

¹⁾ W. A. Jacobs & R. G. Gould, J. Biol. Chem. **120**, 141 (1937).

²⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, Helv. **29**, 635 (1946); A. Stoll & J. Rutschmann, Helv. **33**, 67 (1950).

³⁾ Siehe die folgende 29. Mitteilung über Mutterkornalkaloide von A. Stoll, F. Troxler & A. Hofmann, Helv. **35**, 1259 (1952).

prüften wird das Verhalten im Chromatogramm an der Aluminiumoxydsäule, für welches als Regel gilt, dass die Haftfestigkeit von Isoergolin(I)- zu Ergolin- und Isoergolin(II)-Derivaten zunimmt¹⁾. Die Ergolin-Derivate stehen demnach in ihrer Haftfestigkeit an der Aluminiumoxydsäule in der Mitte zwischen den beiden Isoergolin-Reihen I und II. Im Mischchromatogramm mit D-6-Methyl-8-acetoxyergolin²⁾ natürlicher Herkunft erwies sich das Acetylderivat der synthetischen Verbindung als leichter eluierbar, womit es sich in die Iso-(I)-Reihe einordnet. Der Aminoalkohol wäre demnach als DL-6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) zu bezeichnen. Mit dieser Einordnung steht auch das Ergebnis der potentiometrischen Titration im Einklang, die, wie in einer späteren Publikation gezeigt werden soll³⁾, für stereoisomere Dihydro-lysergsäure-Derivate charakteristische Unterschiede in der Basizität ergibt.

Das synthetische Racemat haben wir in die optischen Antipoden gespalten und das L-Isomere in reiner Form dargestellt. Da die fraktionierte Kristallisation von Salzen des racemischen Aminoalkohols mit optisch aktiven Säuren zu keiner Trennung führte, veresterten wir ihn mit dem von *R. Adams*⁴⁾ für die Spaltung von Aminosäuren benutzten L-Menthoxy-acetylchlorid und erhielten durch fraktionierte Kristallisation den einen L-Menthoxy-acetylester, der bei der Verseifung den optisch aktiven Aminoalkohol mit der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{20} = +46^\circ$ lieferte. Dieser Drehwert steht ebenfalls mit der Einordnung des synthetischen Aminoalkohols IX in die Isoergolin(I)-Reihe in Übereinstimmung.

E. Versuche zur Dehydrierung von 6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) zu 6-Methyl-ergolin-8-on.

Unsere weiteren Versuche galten nun der Dehydrierung des 6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) (IX) zum 6-Methyl-ergolin-8-on (XI) nach *Oppenauer*. Für die Anwendung dieser Reaktion auf Alkohole, die ein basisches Stickstoffatom enthalten, sind nur wenige Beispiele bekannt⁵⁾. *R. B. Woodward*⁶⁾ oxydierte Chinin mit Kalium-tert.-butylat und Benzophenon in vorzüglicher Ausbeute zum Chininon. Unter diesen Bedingungen verharzte jedoch unsere Verbindung IX vollständig.

Anhaltendes Kochen von 6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) mit Cyclohexanon in Gegenwart von *Raney-Nickel*⁷⁾ liess das Ausgangsmaterial unverändert.

¹⁾ *A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, Helv. 29, 635 (1946); A. Stoll & J. Rutschmann, Helv. 33, 67 (1950).*

²⁾ *A. Stoll, F. Troxler & A. Hofmann, Helv. 35, 1259 (1952).*

³⁾ *A. Stoll & Th. Petrzilka, unveröffentlichte Versuche.*

⁴⁾ *D. F. Holmes & R. Adams, Am. Soc. 56, 2093 (1934).*

⁵⁾ Vgl. auch *R. E. Lutz, R. H. Jordan & W. L. Truett, Am. Soc. 72, 4085 (1950).*

⁶⁾ *R. B. Woodward, N. L. Wendler & F. J. Brutschy, Am. Soc. 67, 1425 (1945).*

⁷⁾ *E. C. Kleiderer & E. C. Kornfeld, J. Org. Chem. 13, 455 (1948).*

Erst die Anwendung der von *B. Witkop*¹⁾ bei der Oxydation des Yohimbins verwendeten Kombination von Aluminiumphenolat und Cyclohexanon führte zu Dehydrierungsprodukten. Die chromatographische Trennung des Reaktionsgemisches lieferte neben unverändertem Ausgangsmaterial zwei isomere Ketone vom Smp. 209—210° und 174—175°, die sich auf Grund der Analysenzahlen als Kondensationsprodukte des erwarteten 6-Methyl-ergolin-8-ons mit Cyclohexanon erwiesen. Das gewöhnlich in grösserer Menge entstandene, leichter eluierbare Keton vom Smp. 209—210° haben wir durch sein Semicarbazon und durch UV.-Spektren (s. Fig. 1) charakterisiert. Da die Kondensationsprodukte noch die blaue *Keller*-Reaktion zeigen und somit noch das unveränderte Indolringsystem enthalten, kommen für sie zwei der drei Formeln XII, XIII und XIV in Betracht.

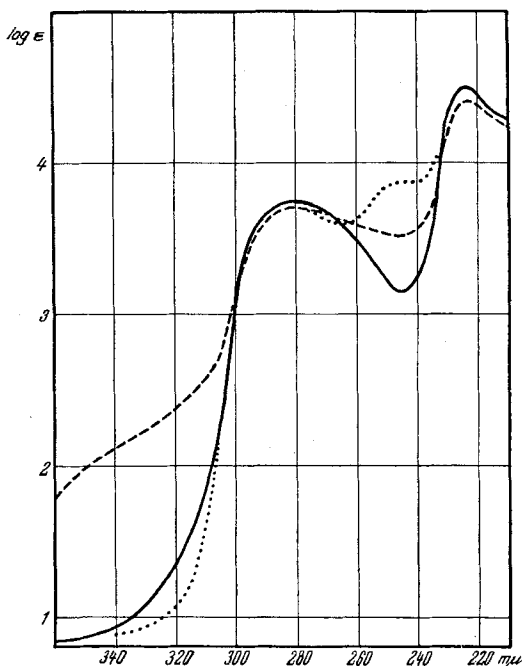


Fig. 1.

- | | | |
|-------|---|--------------|
| — | 6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) (IX) | } in Alkohol |
| - - - | Keton XII oder XIII oder XIV | |
| | Semicarbazon von XII oder XIII oder XIV | |

In einem einzigen Oxydationsversuch konnte in kleiner Menge eine Verbindung vom Smp. 228—230° isoliert werden, die auf Grund ihrer Analysenzahlen als das gesuchte 6-Methyl-ergolin-8-on betrachtet werden konnte. Eine nähere Untersuchung dieser Verbindung war

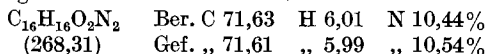
¹⁾ *B. Witkop*, A. 554, 83 (1943).

wegen der geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge leider nicht möglich.

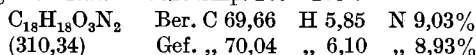
Das UV.-Spektrum des 6-Methyl-8-oxy-isoergolins(I) (IX) zeigt Maxima bei 225 und 280 $m\mu$ und ein Minimum bei 245 $m\mu$, in Übereinstimmung mit früheren Angaben über derartige Indolverbindungen¹). Im Spektrum des Ketons vom Smp. 209—210° (XII oder XIII oder XIV) wirken sich die für ein α, β -ungesättigtes Keton zu erwartenden Banden bei 240 und 330 $m\mu$ in einer Erhöhung der Extinktion in diesen Wellenbereichen des sonst unveränderten Ergolinspektrums aus. Das Spektrum des Semicarbazons zeigt infolge des „Semicarbazoneffektes“ ein drittes Maximum bei ca. 245 $m\mu$.

Experimenteller Teil.

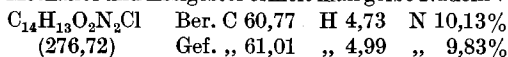
1. Kondensation von 1-Methyl-4-methylamino-naphtostyryl (II) mit Epichlorhydrin zu Verbindung IV. 5 g 1-Methyl-4-methylamino-naphtostyryl²) wurden mit 5 cm³ Epichlorhydrin und 25 cm³ n-Butanol im Bombenrohr 20 Std. auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Rohrinhalt mit Essigester verdünnt und die Lösung mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand kristallisierte aus Methanol beim Verdünnen mit Essigester in prächtigen goldgelben Nadeln, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel bei 176—177° schmolzen. Ausbeute 4,1 g.



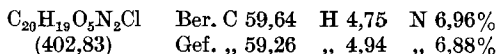
Für die Darstellung des Acetylderivats erwärmte man 0,1 g der tetrazyklischen Substanz IV mit 2,5 cm³ abs. Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid 20 Min. auf dem Wasserbad. Der Eindampfrückstand der Lösung kristallisierte aus einem Gemisch von Essigester und Äther in gelben Nadeln vom Smp. 169—170°.



2. Kondensationsprodukt V aus 4-Amino-naphtostyryl (I) und Epichlorhydrin. Eine Aufschlammung von 60 g 4-Amino-naphtostyryl in 1,2 l Alkohol wurde mit 50 cm³ Epichlorhydrin versetzt und über Nacht am Rückfluss gekocht, wobei vollständige Lösung eintrat. Man destillierte nun so lange Alkohol ab, bis in der heißen Lösung reichliche Kristallisation einsetzte, worauf nach dem Erkalten das Produkt in einer Ausbeute von 72 g (80% d. Th.) abgenutzt werden konnte. Beim Umkristallisieren aus einem Gemisch von Methanol und Essigester erhielt man gelbe Nadeln vom Smp. 190—191°.



Bei der Acetylierung mit Pyridin/Acetanhydrid in der Wärme lieferte die Verbindung V ein Triacetyl-Derivat, das aus Essigester oder verd. Aceton in farblosen Nadeln vom Smp. 174—175° kristallisierte.



3. Methylierung des Kondensationsproduktes V zu VI. 10 g der Verbindung V wurden mit 10 g wasserfreiem Natriumacetat, 100 cm³ Methanol und 30 cm³ Methylbromid unter Kühlung in ein Bombenrohr eingeschmolzen. Dieses erhitzte man 8 Std. auf 90°, nahm nach dem Erkalten das Reaktionsgemisch in Essigester auf und schüttelte die Lösung mit Wasser aus. Nach dem Eindampfen der Essigesterlösung hinterließ ein harziger Rückstand, der aus wenig Essigester langsam kristallisierte. Das Roh-

¹) W. A. Jacobs, L. C. Craig & A. Rothen, Science **83**, 166 (1936).

²) A. Stoll & J. Rutschmann, Helv. **34**, 382 (1951).

produkt wurde aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert und bildete kleine, gelbe Nadeln vom Smp. 150—151°. Ausbeute 6,7 g (65% d. Th.).

$C_{15}H_{15}O_2N_2Cl$	Ber. C 61,96	H 5,20	N 9,64%
(290,75)	Gef. ,, 61,25	,, 5,13	,, 9,74%

Für die Darstellung des Acetylderivates liess man eine Lösung von VI in Pyridin/Acetanhydrid drei Tage bei Zimmertemperatur stehen. Die gebildete Monoacetylverbindung kristallisierte aus einem Gemisch von Essigester und Äther in gelben Nadeln vom Smp. 136—138°.

$C_{17}H_{17}O_3N_2Cl$	Ber. C 61,35	H 5,15	N 8,42%
(332,79)	Gef. ,, 61,26	,, 5,31	,, 8,59%

4. Ringschluss des Methylierungsproduktes VI zu VII. Diese Reaktion konnte durch Erhitzen von VI in Alkoholen auf ca. 150° durchgeführt werden, wobei sich die folgende Arbeitsvorschrift besonders bewährte: 5,6 g der Verbindung VI erhitzte man in 100 cm³ Cyclohexanol unter Zusatz von 5 cm³ Diäthylanilin 3 Std. am Rückfluss zum Sieden. Das dunkelrote Reaktionsgemisch wurde der Wasserdampfdestillation unterworfen, bis keine öligen Anteile mehr übergingen. Aus dem wässrigen Destillationsrückstand schied sich ein rotbraunes Öl ab, das allmählich zu einer bröckeligen Masse erstarrte, die abgenutscht und aus einer Mischung von Methanol und Essigester umkristallisiert wurde. Das Zyklisierungsprodukt VII bildete prächtige, orange gelbe Spiesse vom Smp. 226—228°. Ausbeute 3,7 g (75% d. Th.).

$C_{15}H_{14}O_2N_2$	Ber. C 70,84	H 5,55	N 11,02%
(254,28)	Gef. ,, 70,74	,, 5,87	,, 10,98%

Die Verbindung VII lieferte beim Stehen in Pyridin/Acetanhydrid das O-Monoacetylderivat, das aus Eisessig beim Verdünnen mit Wasser in gelben Nadeln vom Smp. 263—265° kristallisierte.

$C_{17}H_{16}O_3N_2$	Ber. C 68,90	H 5,44	N 9,46%
(296,32)	Gef. ,, 68,74	,, 5,86	,, 9,31%

5. Reduktion des Zyklisierungsproduktes VII mit Natrium und Butanol zu den Verbindungen VIII, IX und X. In einer Rührapparatur mit Rückflusskühler löste man 20 g VII in einem Liter abs. n-Butanol und versetzte die siedende Lösung so schnell wie möglich mit 80 g von in kleine Stücke geschnittenem Natrium. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung mit 1 Liter Wasser versetzt, die Butanolschicht abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit n-Butanol ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge dampfte man zur Trockne ein, löste den Rückstand in möglichst wenig Äthanol, verdünnte die Lösung mit 500 cm³ Chloroform und wusch dieses durch wiederholtes Ausschütteln mit Wasser alkoholfrei. Die so erhaltene Chloroformlösung unterwarf man nach dem Durchlaufverfahren an einer Säule von 250 g Aluminiumoxyd der chromatographischen Trennung. Die ersten Eluate enthielten 6-Methyl-8-oxy-2,3-dihydroergolin (VIII), auf welches unmittelbar die 6-Methyl-8-oxy-ergolin-Fraktion folgte. Mit methanolhaltigem Chloroform konnte schliesslich noch X eluiert werden, das in grösserer Menge auch aus den beim Waschen der ursprünglichen Chloroformlösung erhaltenen wässrigen Auszügen kristallisierte.

a) 6-Methyl-8-oxy-2,3-dihydroergolin (VIII). Die ersten Eluate des Chromatogramms lieferten aus Aceton grosse, klare Blätter vom Smp. 212—214°.

$C_{15}H_{20}ON_2$	Ber. C 73,73	H 8,25	N 11,47%
(244,33)	Gef. ,, 73,85	,, 8,42	,, 11,22%

Keller-Reaktion: negativ.

Das mit Pyridin und Acetanhydrid bei Zimmertemperatur gebildete Diacetylderivat kristallisierte aus Aceton in prächtigen, klaren Prismen vom Smp. 175—177°.

$C_{19}H_{21}O_3N_2$	Ber. C 69,49	H 7,37	N 8,53%
(328,40)	Gef. ,, 69,92	,, 7,23	,, 9,04%

b) DL-6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) (IX). Die Fraktionen des Chromatogramms mit positiver Keller-Reaktion wurden gemeinsam aus Aceton und darauf zweimal aus

Alkohol umkristallisiert und lieferten 1,9 g DL-6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) (IX) in Form rechteckiger Platten vom Smp. 254–256°.

$C_{15}H_{18}ON_2$	Ber. C 74,35	H 7,49	N 11,57%
(242,31)	Gef. „ 74,62	„ 7,48	„ 11,84%

Keller-Reaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

Das auf die übliche Art dargestellte O-Monoacetylderivat bildete aus Aceton schlanke Prismen vom Smp. 217–219°.

$C_{17}H_{20}O_2N_2$	Ber. C 71,80	H 7,09	N 9,85%
(284,35)	Gef. „ 71,92	„ 7,41	„ 9,86%

c) *Verbindung X*. Die durch Zusatz von 10% Methanol zum Chloroform aus dem Chromatogramm eluierten Anteile wurden aus Methanol kristallisiert und bildeten feine Nadeln vom Smp. 227–230°.

$C_{15}H_{20}O_2N_2$	Ber. C 68,66	H 8,46	N 10,68%
(262,35)	Gef. „ 68,82	„ 8,68	„ 11,06%

Keller-Reaktion: negativ.

Das Triacetylderivat kristallisierte aus Methanol in feinen Nadeln vom Smp. 263–266°.

$C_{21}H_{28}O_3N_2$	Ber. C 64,93	H 7,27	N 7,21%
(388,45)	Gef. „ 64,84	„ 7,58	„ 7,65%

6. Mischchromatogramm von DL-6-Methyl-8-acetoxy-isoergolin(I) und D-6-Methyl-8-acetoxy-ergolin¹⁾. Je 0,2 g der beiden Acetylderivate wurden zusammen in Chloroform gelöst und an einer Säule von 100 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten mit Chloroform eluierten Anteile zeigten keine optische Aktivität und lieferten nach Kristallisation aus Aceton 70 mg reines DL-6-Methyl-8-acetoxy-isoergolin(I), das die Eigenschaften des Ausgangsmaterials, wie sie unter 5b) beschrieben sind, aufwies.

Nach einer Zwischenfraktion, die aus einem Gemisch der beiden Acetylderivate bestand, konnte aus den letzten Fraktionen reines D-6-Methyl-8-acetoxy-ergolin isoliert werden, das in allen Eigenschaften mit dem als Ausgangsmaterial verwendeten Präparat übereinstimmte.

Wie erwartet, erscheint bei der Elution der Vertreter aus der Isoergolin(I)-Reihe zuerst.

7. L-6-Methyl-8-(L-menthoxy-acetyloxy)-isoergolin(I). 2,6 g rac. 6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) erwärmte man mit 3,5 cm³ L-Menthoxy-acetylchlorid in 30 cm³ Pyridin 1 Std. auf dem Wasserbad, liess die Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, goss sie dann auf Eis und schüttelte nach ½ Std. mit Chloroform und Sodalösung aus. Die Chloroformlösung hinterliess beim Eindampfen 5,6 g rohen Ester. Chromatographieren an einer Säule von 300 g Aluminiumoxyd bewirkte keine Trennung der Komponenten. Man kristallisierte daher die vereinigten Benzol-Eluate zunächst aus einem Gemisch von Äther, Benzol und Cyclohexan, wobei 2,1 g eines Kristallisats erhalten wurden, in welchem das L-6-Methyl-8-(L-menthoxy-acetyloxy)-isoergolin(I) angereichert war. Bei wiederholtem Umkristallisieren aus Äther erhielt man schliesslich 0,4 g der reinen Verbindung vom Smp. 177°.

$C_{27}H_{38}O_3N_2$ (438,59)	Ber. N 6,39%	Gef. N 6,52%
	$[\alpha]_D^{20} = -9,5^\circ$ (c = 0,4 in Pyridin)	

8. L-6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I). Eine Lösung von 0,2 g des L-Menthoxy-acetyl-esters in 10-proz. wässrig-alkoholischer Kalilauge wurde 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, mit Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das L-6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) kristallisierte aus Methanol in schlanke, zugespitzten Prismen vom Smp. 280–282°.

$C_{15}H_{18}ON_2$	Ber. C 74,35	H 7,49	N 11,57%
(242,31)	Gef. „ 74,04	„ 7,40	„ 11,73%
	$[\alpha]_D^{20} = +46^\circ$ (c = 0,4 in Pyridin)		

¹⁾ Siehe anschliessende 29. Mitteilung über Mutterkornalkaloide von A. Stoll, F. Troxler & A. Hofmann, Helv. 35, 1259 (1952).

9. Dehydrierung von 6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I). 0,4 g dieser Verbindung IX, 2,0 g Aluminiumphenolat, 10 cm³ Cyclohexanon und 10 cm³ Xylol erhitzte man im zugeschmolzenen Rohr 20 Std. auf 150°, wobei sich der Rohrinhalt bald in eine rötliche Gallerte verwandelte. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch nach Zusatz von 2-n. Natronlauge mit Äther ausgeschüttelt und die alkalische Lösung verworfen. Der Ätherlösung wurden die basischen Anteile durch wiederholtes Schütteln mit 10-proz. wässriger Weinsäure entzogen und daraus nach Versetzen mit starker Natronlauge mit Äther wieder extrahiert. Das so von Cyclohexanon und Xylol befreite Reaktionsprodukt wurde nach dem Abdampfen des Äthers mit Benzol als Lösungsmittel chromatographiert. Aus der Aluminiumoxydsäule wurde zuerst ein Kondensationsprodukt vom Smp. 209—210° eluiert. Die nachfolgenden Fraktionen lieferten ein damit isomeres Kondensationsprodukt vom Smp. 174—175°. Aus den am stärksten haftenden Anteilen konnte unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

a) *Kondensationsprodukt vom Smp. 209—210°*. Die Verbindung kristallisierte aus Benzol in wetzsteinförmigen Blättchen.

$C_{21}H_{24}ON_2$	Ber. C 78,71	H 7,55	N 8,75%
(320,42)	Gef. „ 78,78	„ 7,55	„ 8,71%

Keller-Reaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

Bei vierstündigem Kochen dieser Verbindung mit Semicarbazid-chlorhydrat und Natriumacetat in Methanol erhielt man ein Semicarbazon, welches aus verdünntem Methanol mit einem Mol Kristallwasser in feinen Blättchen vom Smp. 270—271° kristallisierte.

$C_{22}H_{27}ON_5 \cdot H_2O$	Ber. C 66,81	H 7,39	N 17,71%
(395,49)	Gef. „ 66,88	„ 7,70	„ 17,48%

b) *Das Kondensationsprodukt vom Smp. 174—175°* kristallisierte aus Alkohol in unregelmässigen Blättchen.

$C_{21}H_{24}ON_2$	Ber. C 78,71	H 7,55	N 8,75%
(320,42)	Gef. „ 78,96	„ 8,02	„ 8,86%

Keller-Reaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

c) *6-Methyl-ergolin-8-on (XI)*. Bei einem einzigen Dehydrierungsansatz konnte aus den ersten Fraktionen des Chromatogramms in sehr kleiner Menge eine Verbindung vom Smp. 228—230° isoliert werden. Sie kristallisierte aus Benzol oder Alkohol in Nadeln und ergab bei der Analyse Werte, die dem gesuchten 6-Methyl-ergolin-8-on (XI) entsprechen.

$C_{15}H_{14}ON_2$	Ber. C 74,97	H 6,71	N 11,66%
(240,30)	Gef. „ 75,25	„ 7,07	„ 11,82%

Keller-Reaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese von DL-6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I), ausgehend vom 4-Amino-naphtostyryl, beschrieben. Das synthetische Racemat wurde über den L-Menthoxy-acetyl-ester in die optischen Antipoden zerlegt, und das L-6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) rein dargestellt.

Versuche zur Dehydrierung des synthetischen Aminoalkohols nach *Oppenauer* zum 6-Methyl-ergolin-8-on führten beinahe ausschliesslich zu Kondensationsprodukten des gesuchten Ketons mit dem als Dehydrierungsmittel verwendeten Cyclohexanon.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium
Sandoz, Basel.