

18. Veresterung von rac. Lysergsäure. Rac. Lysergsäure-äthylester. Eine Suspension von 0,5 g rac. Lysergsäure in 10 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol sättigte man bei 0° mit trockenem Chlorwasserstoff, wobei die Lysergsäure in Lösung ging, und liess insgesamt 1 Std. bei 0° stehen. Hierauf verdampfte man den grösseren Teil des Chlorwasserstoffs im Vakuum aus einem Bad von 25–30°, verdünnte den Rückstand mit Chloroform und goss die Lösung in einen Scheidetrichter, der ein Gemisch von Eis und starkem Ammoniak enthielt. Nach dem Ausschütteln wurde die Chloroformlösung getrocknet und im Vakuum zur Trockne verdampft. Den Eindampfrückstand löste man in abs. Chloroform und chromatographierte die Lösung an einer Säule von Aluminiumoxyd. Die mit Chloroform eluierbaren Anteile wurden vereinigt und lieferten dann aus Benzol 0,24 g Blättchen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol erschien der rac. Lysergsäure-äthylester in rhombischen Blättchen vom Smp. 182–183°. Für die Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>    Ber. C 72,95    H 6,80    N 9,45%  
 (296,36)    Gef. „ 72,81    „ 6,70    „ 9,69%

Auf dieselbe Art wie der Äthylester konnte auch der rac. Lysergsäure-methylester<sup>1)</sup> dargestellt werden. Dieser kristallisierte aus Benzol in Blättchen vom Smp. 157–159°.

### Zusammenfassung.

Es wurde gefunden, dass Lysergsäure und Lysergsäurederivate unter der Wirkung von Protonendonatoren irreversibel in die isomere Benzindolinform, die das Naphtalinsystem enthält, umgelagert werden. Die Struktur des Umlagerungsproduktes der Lysergsäure wurde durch eine eindeutige Totalsynthese bewiesen.

Bei den Umlagerungsprodukten von Lysergol und Isolysergol ist das Asymmetriezentrum am Kohlenstoffatom 5 aufgehoben; sie verhalten sich wie optische Antipoden, was der von uns angegebenen strukturellen und konfigurativen Formulierung der Lyserg- und der Isolysergsäure entspricht.

Es wird eine neue Methode zur Veresterung der Lysergsäure beschrieben.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium  
 „Sandoz“, Basel.

## 141. Neue Synthesen der Dihydro-nor-lysergsäure.

31. Mitteilung über Mutterkornalkaloide<sup>2)</sup>

von A. Stoll und Th. Petrzilka.

(13. VI. 53.)

Die beiden bisher veröffentlichten Synthesen der Dihydro-lysergsäure<sup>3)4)</sup> besitzen das gemeinsame Merkmal, dass der Ring D der Dihydro-lysergsäure an das Naphtostyrylsystem angebaut, und dass

<sup>1)</sup> Vgl. auch *S. Smith & G. M. Timmis*, Soc. **1936**, 1440.

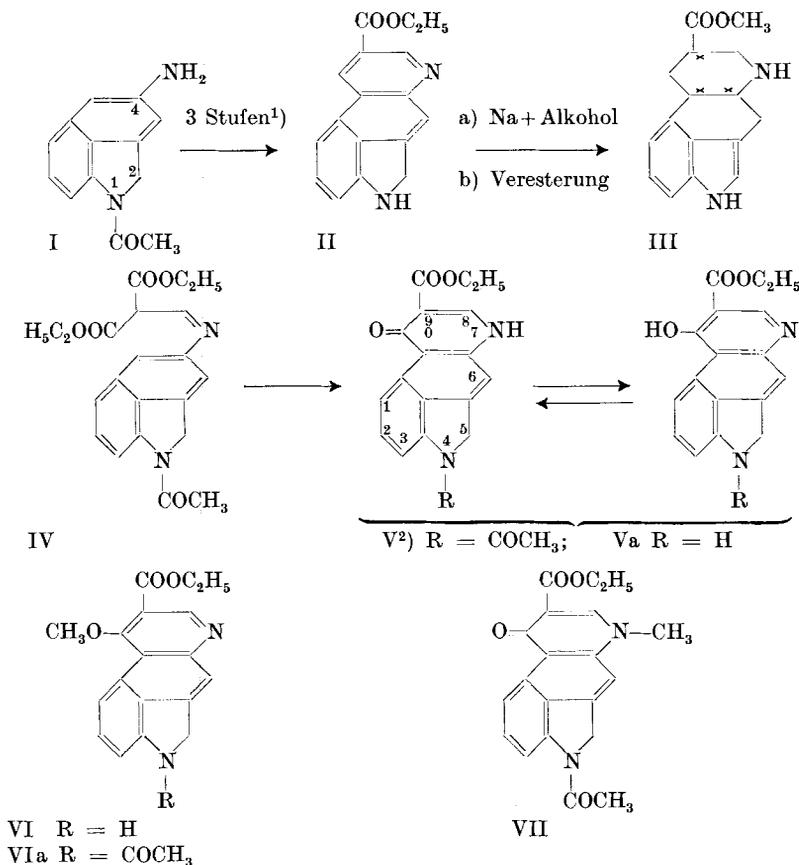
<sup>2)</sup> 30. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **36**, 1125 (1953).

<sup>3)</sup> *F. C. Uhle & W. A. Jacobs*, J. Org. Chem. **10**, 76 (1945).

<sup>4)</sup> *A. Stoll & J. Rutschmann*, Helv. **33**, 67 (1950); *A. Stoll, J. Rutschmann & W. Schlientz*, Helv. **33**, 375 (1950).

dann das tetrazyklische Naphtostyridderivat, das alle Kohlenstoff- und Stickstoffatome des Lysergsäuregerüsts enthält, mit energischen Mitteln reduziert wird.

Demgegenüber wird in den beiden nachstehend beschriebenen, neuen Synthesen der Dihydro-nor-lysergsäure ein geeignetes trizyklisches Naphtostyridderivat vorerst mit Lithiumaluminiumhydrid zum entsprechenden Benz(cd)indolin reduziert und an dieses dann der Ring D des Lysergsäuresystems mit ähnlichen Methoden wie bei den früheren Synthesen angebaut. Die so gewonnenen tetrazyklischen Benz(cd)indolin-Derivate gehen bei der Behandlung mit reduzierenden Mitteln zum Teil in Verbindungen über, denen das Dihydro-nor-lysergsäure-System zugrundeliegt.



In der vorangehenden 30. Mitteilung dieser Reihe<sup>1)</sup> beschrieben wir die Synthese des tetrazyklischen Benz(cd)indolin-Derivates II.

<sup>1)</sup> Vgl. die vorangehende 30. Mitteilung, Helv. **36**, 1125 (1953).

<sup>2)</sup> Numerierung nach Ring Index 2439.

Dieses ergab bei der Behandlung mit Natrium und siedendem Alkohol – in Gegenwart kleiner Mengen Wasser zur Verhinderung der Reduktion der Estergruppe<sup>1)</sup> – ein Reaktionsgemisch, das eine starke *Keller*-Reaktion zeigte und aus dem nach Veresterung mit methanolischer Salzsäure mittels Chromatographie an Aluminiumoxyd reiner, kristallisierter Dihydro-nor-lysergsäure-methylester (III), der in allen Eigenschaften mit einem authentischen Präparat übereinstimmte, isoliert werden konnte. Auch die beiden Isomeren, der Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester und der Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester, konnten in diesem Versuch im Chromatogramm nachgewiesen werden, doch musste wegen der geringen Menge auf eine genaue Charakterisierung verzichtet werden. Da die Umwandlung des Dihydro-nor-lysergsäure-methylesters in Dihydro-lysergsäure bereits bekannt ist<sup>2)</sup>, stellt die oben beschriebene Synthese einen neuen Weg zur Darstellung dieser wichtigen Verbindung dar.

Nach einer zweiten Variante des hier beschriebenen Aufbauverfahrens wurde das 1-Acetyl-4-amino-benz(ed)indolin (I) mit Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester nach den Angaben von *R. G. Gould & W. A. Jacobs*<sup>3)</sup> kondensiert, wobei man in guter Ausbeute 1-Acetyl-4-(2', 2'-diäthoxycarbonyl-äthylidenamino)-benz(ed)indolin (IV) erhielt. Dieses ging in siedendem Diphenyl praktisch quantitativ in das Indolo-chinolin-Derivat V über<sup>4)</sup>.

Die Verbindung V, bzw. ein geeignetes Derivat davon, hofften wir durch Reduktion in eine Dihydro-nor-lysergsäure mit einer Sauerstoff-Funktion in 9-Stellung überzuführen, um dann durch Wasserabspaltung zwischen C 9 und C 10 und Methylierung am N 6 zur Lysergsäure zu gelangen. Doch führten in dieser Richtung angestellte Versuche nicht zum Ziel, weil bei der Reduktion mit Natrium und Butanol die Methoxygruppe in VI unerwarteterweise abgespalten wurde und man als Reaktionsprodukt statt Lysergsäure Dihydro-nor-lysergsäure nachweisen konnte.

In der Annahme, dass die N-Acetylgruppe der Verbindung V die spätere Umwandlung in die Lysergsäure-Struktur erschweren könnte, wurde sie durch Erhitzen mit einem Gemisch von Alkohol und starker Schwefelsäure bei Gegenwart von Ammonchlorid hydrolytisch abgespalten, wobei die Estergruppe in Stellung 9 erhalten blieb.

Da Reduktionsversuche mit Natrium und Butanol mit der stark gelb gefärbten, hochschmelzenden und schwerlöslichen Verbindung Va erfolglos verliefen, wurde die 10-Hydroxylgruppe durch die Einwir-

<sup>1)</sup> *A. Stoll & J. Rutschmann*, *Helv.* **33**, 67 (1950); *A. Stoll, J. Rutschmann & W. Schlienz*, *Helv.* **33**, 375 (1950).

<sup>2)</sup> *A. Stoll, J. Rutschmann & W. Schlienz*, l. c.

<sup>3)</sup> *Am. Soc.* **61**, 2891 (1939).

<sup>4)</sup> Die Bezeichnung dieser Verbindung V ist nach Ring Index 2439: 4-Acetyl-4, 5-dihydro-9-äthoxycarbonyl-10-oxy-indolo(4,3-f,g)chinolin.

kung von Diazomethan methyliert, wobei die tiefschmelzende und leichtlösliche Substanz VI erhalten wurde. Die auffällige Änderung des Charakters der Substanz beim Übergang von V nach VI erklärt sich durch die Aufhebung der 1,4-Chinolon-Gruppierung im Ring D.

Beim Erhitzen des Acetylderivates VIa im Kapillarrohr findet bei  $198^{\circ}$  Sinterung und Umwandlung statt, worauf die Substanz erst bei  $317-320^{\circ}$  endgültig schmilzt, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass beim Erhitzen über den Schmelzpunkt Wanderung der Methylgruppe vom Sauerstoff an den Stickstoff stattfindet (Formel VII), wobei der Chinolon-Charakter wieder in Erscheinung tritt.

Unterwirft man das Indolo-chinolin-Derivat VI der Reduktion mit Natrium und Butapol, so erhält man ein kompliziertes Reaktionsgemisch, das nur eine schwache Keller-Reaktion zeigt. Mit Hilfe der

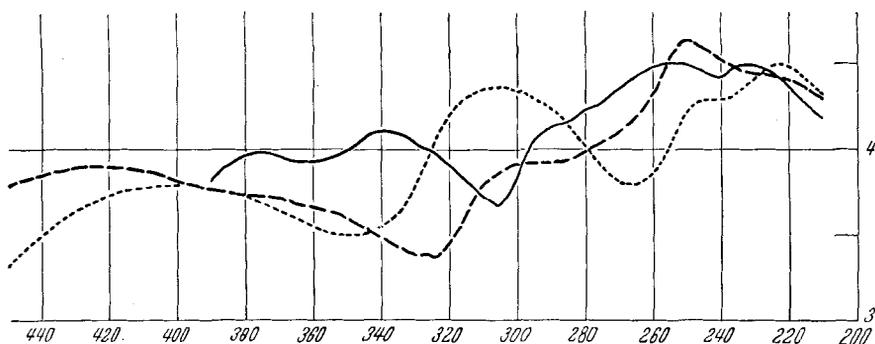


Fig. 1.

— = VIa    - - - - = VI    ..... = Va.

Papierchromatographie<sup>1)</sup> konnten darin als einzige Substanzen mit positiver Keller-Reaktion die bekannten Dihydro-nor-lysergsäuren nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass in dem Teil der Substanz, der in das Indolsystem umgewandelt wurde, die Methoxylgruppe in 10-Stellung<sup>2)</sup> eliminiert worden ist. Dieser verhältnismässig leichten Abspaltbarkeit der 10-Methoxylgruppierung verdanken die Dihydro-nor-lysergsäure sowie die Dihydro-nor-isolysergsäure(I) und die Dihydro-nor-isolysergsäure(II) ihre Entstehung, womit eine weitere Möglichkeit für die Synthese dieser interessanten Verbindungen gegeben ist.

In der Fig. 1 sind die UV-Spektren der wichtigsten, in dieser Arbeit beschriebenen neuen Verbindungen dargestellt<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> Die hier benützte Methode der Papierchromatographie ist von A. Stoll & J. Rutschmann entwickelt worden, worüber sie an anderer Stelle berichten werden.

<sup>2)</sup> Numerierung nach Ring Index 2439.

<sup>3)</sup> Die UV.-Spektren wurden in unserem spektralanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. G. Leemann) auf einem Beckman-Quarz-Spektrophotometer, Modell DU, in alkoholischer Lösung aufgenommen.

## Experimenteller Teil.

1. Reduktion der Verbindung II mit Natrium und Alkohol. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester (III). Die Reduktion wurde im wesentlichen nach der von *A. Stoll & J. Rutschmann* angegebenen Vorschrift<sup>1)</sup> durchgeführt. Anstelle des dort verwendeten Butanols fanden wir für die Reduktion von II siedenden Äthylalkohol hinreichend. Zur Abtrennung der Neutralkörper schüttelte man die mit Wasser verdünnte Reaktionslösung mit Benzol aus. Nach Veresterung des rohen Säuregemisches mit methanolischer Salzsäure erhielt man, ausgehend von 1,47 g der Substanz II, 0,87 g rohes Estergemisch, das an einer Säule von 80 g Aluminiumoxyd (*Brockmann*) chromatographiert wurde.

Die ersten mit reinem Chloroform eluierten Fraktionen lieferten aus Benzol eine kleine Menge eines Kristallisates vom Smp. 95–96°. Bei dieser Verbindung, die eine starke *Keller*-Reaktion zeigte, handelte es sich auf Grund ihrer Lage im Chromatogramm und ihrer Kristallisationseigenschaften zweifellos um Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester<sup>1)</sup>.

Die folgenden, ebenfalls mit reinem Chloroform eluierten Fraktionen lieferten aus Essigester 0,065 g Nadeln vom Smp. 200–202°, die in der Mischprobe mit reinem rac. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester keine Depression des Smp. ergaben und mit dieser Verbindung auch in allen übrigen Eigenschaften übereinstimmten.

Endlich konnte aus den letzten, mit reinem Chloroform eluierbaren Fraktionen mit Essigester eine kleine Menge eines Kristallisates vom Smp. 129–130° isoliert werden, bei dem es sich auf Grund der Lage im Chromatogramm sowie der übrigen Eigenschaften um nicht ganz reinen Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester handeln dürfte.

2. Kondensation von 1-Acetyl-4-amino-benz(cd)indolin (I) mit Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester zu Verbindung IV<sup>2)</sup>. 1 g 1-Acetyl-4-amino-benz(cd)indolin (I) löste man in 50 cm<sup>3</sup> heissem Alkohol, versetzte die heisse Lösung mit 1 cm<sup>3</sup> Äthoxy-methylen-malonsäure-diäthylester, kochte bis zur Kristallisation des Reaktionsproduktes (2½ Std.) am Rückfluss und liess noch 2 Std. bei 70° und schliesslich über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Die mit Alkohol und Äther gewaschenen Kristalle wogen 1,45 g, entsprechend einer Ausbeute von 80%, und schmolzen bei 198–200°.

Für die Analyse wurde eine Probe der Substanz IV zweimal aus Alkohol umkristallisiert, woraus sich feine, verfilzte Nadeln vom Smp. 201–202° ausschieden.

$C_{21}H_{22}O_5N_2$	Ber. C 65,95	H 5,80	N 7,33%
(382,40)	Gef. „ 66,05	„ 6,16	„ 7,61%

3. Ringschluss des Kondensationsproduktes IV zu Verbindung V<sup>3)</sup>. In eine siedende Lösung von 20 cm<sup>3</sup> Dowtherm wurden durch ein Steigrohr auf einmal 1,35 g der Verbindung IV eingetragen und die Lösung noch 20 Min. am Rückfluss gekocht. Der sich beim Abkühlen ausscheidende Kristallkuchen wog 1,07 g, entsprechend einer Ausbeute von 90%. Smp. 313–315°.

Da das Ringschlussprodukt V<sup>3)</sup> in keinem der gebräuchlichen Lösungsmittel oder deren Kombination in Lösung gebracht werden konnte, wurde für die Analyse ein Präparat verwendet, das aus heissem Benzonitril umkristallisiert worden war. Es stellte ein blassgelbes, mikrokristallines Pulver vom Smp. 315–317° dar.

$C_{19}H_{16}O_4N_2$	Ber. C 67,85	H 4,80	N 8,33%
(336,33)	Gef. „ 68,16	„ 5,00	„ 8,59%

4. Verseifung des Acetylderivates V zu Verbindung Va.<sup>4)</sup> Ein Gemisch von 5 g der Verbindung V, 17,5 g Ammoniumchlorid, 125 cm<sup>3</sup> Alkohol, 62 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure und 15 cm<sup>3</sup> Wasser erhitzte man im geschlossenen Rohr unter gelegentlichem Um-

<sup>1)</sup> Helv. **33**, 67 (1950).

<sup>2)</sup> IV = 1-Acetyl-4-(2',2'-diäthoxycarbonyl-äthylidenamino)-benz(cd)indolin.

<sup>3)</sup> V = 4-Acetyl-4,5-dihydro-9-äthoxycarbonyl-10-oxy-indolo(4,3-f,g)chinolin.

<sup>4)</sup> Va = 4,5-Dihydro-9-äthoxycarbonyl-10-oxy-indolo(4,3-f,g)chinolin.

schütteln 35 Min. auf 100°. Den Rohrinhalt spülte man mit wenig Wasser in einen grossen Scheidetrichter, versetzte mit Eis und hierauf mit 200 cm<sup>3</sup> konz. Ammoniaklösung, wobei das Reaktionsprodukt ausfiel. Es wurde durch Schütteln mit reichlichen Mengen Chloroform (3—5 l) in Lösung gebracht. Durch Einengen der gelb gefärbten, grünlich fluoreszierenden Chloroformlösung auf ein kleines Volumen und Verdrängen des Chloroforms durch Methanol erhielt man 3,5 g einer intensiv gelben, kristallisierten Ausscheidung (Va)<sup>2)</sup> vom Smp. 255°.

Für die Analyse wurde ein Präparat verwendet, das zweimal aus Methanol umkristallisiert worden war. Die so gereinigte Verbindung Va bildet gelbe Prismen vom Smp. 260—262°.

C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 69,37	H 4,80	N 9,52%
(294,30)	Gef. ,, 69,42	,, 5,02	,, 9,52%

5. Umsatz des Chinolons Va mit Diazomethan. Verbindung VI<sup>1)</sup>. Eine Suspension von 2,0 g fein gepulvertem Chinolon Va in 200 cm<sup>3</sup> trockenem Methanol versetzte man mit ätherischer Diazomethanlösung, liess 1½ Std. bei Zimmertemperatur stehen, filtrierte vom nicht umgesetzten Ausgangsmaterial ab (0,6 g), verdampfte das Filtrat im Vakuum zur Trockne und löste den Rückstand (1,4 g) in Chloroform. Die filtrierte Chloroformlösung liess man eine Säule von 30 g Aluminiumoxyd passieren. Der Eindampfrückstand des intensiv gelb gefärbten Filtrats lieferte aus Essigester 0,57 g gelbe Prismen (VI)<sup>1)</sup> vom Smp. 136°.

C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 70,11	H 5,23	N 9,09%
(308,32)	Gef. ,, 70,22	,, 5,24	,, 8,94%

6. Acetylderivat VIa. Durch Behandlung einer Suspension von 3 g fein gepulverter Substanz V in einem Gemisch von 300 cm<sup>3</sup> Methanol und 200 cm<sup>3</sup> Dioxan mit ätherischer Diazomethanlösung erhielt man bei der unter 5. beschriebenen Aufarbeitung aus Essigester 1,24 g farblose Nadeln.

Für die Analyse wurde eine Probe der Substanz zuerst aus Essigester und dann aus Methanol umkristallisiert, woraus sich weiche Nadeln vom Smp. 317—320°, nach Sinterung und Umwandlung bei 198°, ausschieden.

C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 68,56	H 5,18	N 8,00%
(350,36)	Gef. ,, 68,55	,, 5,13	,, 7,99%

7. Reduktion des Benz(cd)indolin-Derivates VI mit Natrium und Butanol. 2,6 g der Substanz VI reduzierte man nach der Vorschrift von *A. Stoll & J. Rutschmann* (l. c.) mit Natrium in siedendem Butanol, schüttelte die alkalische Reaktionslösung zur Abtrennung der Neutralkörper mit Äther aus und versetzte die wässrige Phase mit der zur Überführung der vorhandenen Natronlauge in Natriumsulfat notwendigen Menge Ammoniumsulfat (51 g). Verdünnen mit dem doppelten Volumen Alkohol fällte das Natriumsulfat zum grössten Teil aus. Man filtrierte davon ab und engte das Filtrat auf ein kleines Volumen ein. Ein Tropfen dieser Lösung, die nur eine schwache *Keller*-Reaktion zeigte, wurde zur Ausführung eines Papierchromatogramms benützt, wobei die für die Dihydro-nor-lysergsäuren charakteristischen Flecken festgestellt wurden.

### Zusammenfassung.

Es werden zwei neue Synthesen der Dihydro-nor-lysergsäure ausgehend vom 1-Acetyl-4-amino-benz(cd)indolin beschrieben, womit neue Zugangswege zur Dihydrolysergsäure eröffnet werden.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium  
„Sandoz“, Basel.

<sup>1)</sup> VI = 4,5-Dihydro-9-äthoxycarbonyl-10-methoxy-indolo(4,3-f)chinolin.