

189. Über die vierte isomere Dihydro-lysergsäure¹⁾ und eine neuartige Epimerisierungsreaktion.

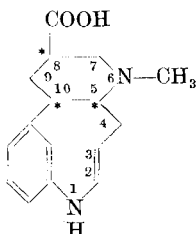
32. Mitteilung über Mutterkornalkaloide

von A. Stoll und J. Rutschmann.

(20. VIII. 53.)

A. Einleitung.

Die Molekel der Dihydro-lysergsäure besitzt drei asymmetrische Kohlenstoffatome,



nämlich C 5, C 8 und C 10, so dass theoretisch acht optisch aktive Formen möglich sind. Aus dem folgenden Schema sind diese Möglichkeiten ersichtlich:

C 5		C 8		C 10			
D ₅ L ₅		D ₈ L ₈		D ₁₀ L ₁₀			
I: D ₅ D ₈ D ₁₀	II: D ₅ D ₈ L ₁₀	III: D ₅ L ₈ D ₁₀	IV: L ₅ D ₈ D ₁₀	V: L ₅ L ₈ L ₁₀	VI: L ₅ L ₈ D ₁₀	VII: L ₅ D ₈ L ₁₀	VIII: D ₅ L ₈ L ₁₀

Als Antipoden sind in diesem Schema aufzufassen die Verbindungen I und V, II und VI, III und VII, sowie IV und VIII; die entsprechenden Racemate stehen zueinander im Verhältnis der Diastereoisomerie. Von diesen Diastereoisomeren waren bisher nur drei bekannt, wobei das eine, die Dihydro-lysergsäure, bei der Hydrierung der Lysergsäure, bzw. ihrer Derivate²⁾ entsteht, während die beiden anderen Isomeren, die Dihydro-isolysergsäure(I) und die Dihydro-isolysergsäure(II), bei der Hydrierung von Abkömmlingen der Isolysergsäure erhalten werden³⁾.

Die Entstehungsweise dieser Verbindungen und die Tatsache, dass sich die Dihydro-isolysergsäure(I) bei der energischen Verseifung von Ester- oder Amid-artigen Derivaten zu Dihydro-lyserg-

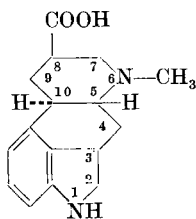
¹⁾ 31. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **36**, 1137 (1953).

²⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. **26**, 2070 (1943).

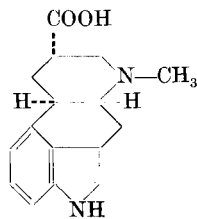
³⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, Helv. **29**, 635 (1946).

säure an C 8 epimerisieren lässt¹⁾, erlauben es, die Isomeren folgendermassen zueinander in Beziehung zu bringen (vgl. Formeln I, II und IV)²⁾:

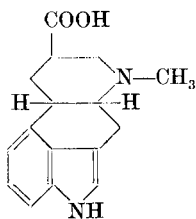
Die Dihydro-lysergsäure und die Dihydro-isolysergsäure(I) unterscheiden sich nur durch die räumliche Anordnung an C 8, während die sterischen Verhältnisse an C 10 in beiden Fällen dieselben sind. Die Konfiguration am dritten asymmetrischen C-Atom C 5 ist in allen Isomeren derselben Reihe³⁾ die gleiche. Andererseits unterscheiden sich Dihydro-isolysergsäuren(I) und -(II) am C-Atom 10, nicht aber in der Stellung der Carboxylgruppe. Das vierte, bisher unbekannte Isomere (Formel III) müsste in der Konfiguration an C 8 der Dihydro-lysergsäure, an C 10 aber der Dihydro-isolysergsäure(II) entsprechen. Es liegt nahe, die hypothetische Verbindung in Analogie zu der in der Iso-Reihe eingeführten Nomenklatur Dihydro-lysergsäure(II) zu nennen, während die bisher einfach Dihydro-lysergsäure genannte Verbindung als Dihydro-lysergsäure(I) zu bezeichnen wäre.



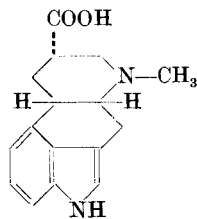
I
Dihydro-lysergsäure(I)
(= Dihydro-lysergsäure)



II
Dihydro-isolysergsäure(I)



III
Dihydro-lysergsäure(II)



IV
Dihydro-isolysergsäure(II)⁴⁾

Wie die Hydrierung der Lysergsäure und der Isolysergsäure, so hat auch die Totalsynthese der Dihydro-nor-lysergsäuren⁵⁾ nur zu

¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, *Helv.* **29**, 635 (1946).

²⁾ A. Stoll, A. Hofmann & F. Troxler, *Helv.* **32**, 506 (1949).

³⁾ Unter „Reihe“ mit gleicher räumlicher Anordnung der Substituenten an C 5 werden hier diejenigen Dihydro-Säuren verstanden, die sich von der L-Form der Lysergsäure oder der Isolysergsäure, bzw. von der D-Form der Lysergsäure oder Isolysergsäure ableiten.

⁴⁾ Diese Formeln geben wahrscheinlich die wirklichen Konfigurationen wieder, worauf wir in der folgenden, 33. Mitteilung dieser Reihe näher eingehen werden.

⁵⁾ A. Stoll & J. Rutschmann, *Helv.* **33**, 67 (1950).

drei Isomeren geführt, von denen zwei durch eindeutige Reaktionen als DL-Dihydro-nor-lysergsäure(I) und als DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(I) gekennzeichnet waren, während die dritte Verbindung ohne strengen Beweis als DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II) angesehen wurde; diese Annahme wird durch die vorliegende Arbeit bestätigt.

Da die Dihydro-lysergsäure(II) bei der Hydrierung der Lysergsäure, wo sie theoretisch neben der Dihydro-lysergsäure(I) entstehen könnte, nie aufgefunden wurde, machten wir den Versuch, die Lücke in der Systematik dieser interessanten Verbindungsgruppe auf Grund folgender Überlegung zu schliessen:

Der bekannte Übergang von der Dihydro-isolysergsäure(I)- in die Dihydro-lysergsäure(I)-Reihe¹) bei der Verseifung von Derivaten der Carboxylgruppe kann in Analogie zu andern, bekannten Epimerisierungsreaktionen prinzipiell als Gleichgewichtsvorgang aufgefasst werden, wobei aber das Gleichgewicht praktisch vollständig auf der Seite der stabileren Dihydro-lysergsäure(I) liegt. Da die hypothetische Dihydro-lysergsäure(II) und die Dihydro-isolysergsäure(II) sterisch zueinander in derselben Beziehung stehen, wie die (I)-Isomeren, könnte man sich vorstellen, dass die Verseifung eines Derivates der Dihydro-isolysergsäure(II) zu einem Gleichgewichtszustand zwischen dieser Säure und dem neuen Isomeren führen müsste. Im Verseifungsprodukt sollte sich, vorausgesetzt, dass die Iso-Verbindung nicht extrem bevorzugt ist, die Dihydro-lysergsäure(II) nachweisen lassen.

Diese Überlegung hat sich als richtig erwiesen, und wir haben sowohl die racemische Dihydro-nor-lysergsäure(II) als auch die racemische und die beiden optisch aktiven Formen der Dihydro-lysergsäure(II) als solche bzw. in Form von Derivaten herstellen und charakterisieren können. Durch diesen Beweis der Existenz von vier isomeren Dihydro-lysergsäuren werden unsere früher ausgesprochenen Anschauungen über Struktur und Isomerie von Lysergsäure und Isolysergsäure²) erneut bestätigt.

Bei den Umsetzungen der vorliegenden Arbeit haben wir eine u. W. neuartige Epimerisierungsreaktion beobachtet, auf die in den Abschnitten C und E näher eingegangen wird.

B. DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II).

Unsere ersten Versuche zur Umlagerung einer Verbindung der Dihydro-isolysergsäure(II)-Reihe führten wir mit der synthetischen DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II) durch; sie stand uns in ausreichender Menge zur Verfügung. Diese Wahl erwies sich insofern als glücklich, als das Gleichgewicht in bezug auf das gesuchte neue Isomere bei

¹) A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, *Helv.* **29**, 635 (1946); A. Stoll & J. Rutschmann, *Helv.* **33**, 67 (1950); A. Stoll, J. Rutschmann & W. Schlienz, *Helv.* **33**, 375 (1950).

²) A. Stoll, A. Hofmann & F. Trozler, *Helv.* **32**, 506 (1949).

der nor-Verbindung bedeutend günstiger liegt als, wie sich später zeigte, bei den am Stickstoff methylierten Verbindungen.

Wir verseiften DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-hydrazid¹⁾, das von allfälligen Verunreinigungen durch andere Isomere sorgfältig befreit worden war, mit isoamylalkoholischer Kalilauge bei Siedetemperatur und konnten aus dem so freigesetzten Säuregemisch ohne wesentliche Schwierigkeiten eine amphotere, schwerlösliche Substanz isolieren, die sich in der Folge als die neue DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II) erwies. Die Verbindung zeigte die *Keller'sche* Farbreaktion und lieferte mit methanolischer Salzsäure einen Methylester, der von den Estern der drei bekannten Isomeren¹⁾ verschieden war. Er kristallisierte nur aus wasserhaltigen Lösungsmitteln, und zwar mit Kristallwasser, und lieferte ein 6-Acetyl-Derivat und ein Hydrazid, die wie der Ester tiefschmelzend und leicht löslich waren. Einige Eigenschaften der neuen Verbindungen sind in der Tabelle I den Charakteristika der bekannten Isomeren gegenübergestellt.

Tabelle I²⁾.

Eigenschaften der vier stereoisomeren rac. Dihydro-nor-lysergsäuren und ihrer einfachen Derivate.

	Dh-nor-lyss.(I) rac.	Dh-nor-lyss.(II) rac.	Dh-nor-iso- lyss.(I) rac.	Dh-nor-iso- lyss.(II) rac.
Freie Säuren	über 350° polyg. Blättchen aus Wasser	320–330° flache Nadeln aus Wasser [1]	über 350° dünne Prismen aus Wasser	237–240° feine Nadeln aus Wasser [1]
Methylester	204–206° Prismen aus Essigester	75–80° Nadeln aus Methanol-Wasser	161–162° derbe Polyeder aus Benzol	151–152° feine Nadeln aus Benzol-Chloroform 3:1
6-Acetyl-methylester	280–282° mass. Polyeder aus Methanol	167–168° feine Kristalle aus Methanol-Wasser	205–206° mass. Polyeder aus Benzol	247–250° rhomb. Platten aus Benzol
Hydrazide	280–281° kleine Drusen aus Methanol-Wasser	139–140° Nädelchen aus Methanol-Wasser	241–242° Blättchen aus Methanol	288–289° Prismen aus Methanol

Die Ausbeute an DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II) betrug in verschiedenen Ansätzen 12–15% vom Gewicht des Ausgangsmaterials. Die nicht umgewandelte Substanz konnte nach Veresterung und Um-

¹⁾ A. Stoll & J. Rutschmann, Helv. **33**, 67 (1950).

²⁾ Smp. korrigiert, im evakuierten Röhrchen. Die Zahlen in eckigen Klammern hinter dem Kristallisationsmittel geben die Zahl der Kristalllösungsmittel-Molekeln in getrockneter Analysensubstanz an.

satz mit Hydrazin grösstenteils als Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-hydrazid zurückgewonnen werden. Bei approximativer Berücksichtigung des unter den energischen Reaktionsbedingungen zerstörten und bei der Aufarbeitung verlorenen Materials darf angenommen werden, dass in dieser Reaktion das Gleichgewicht zwischen den beiden Diastereomeren bei ca. 20% Dihydro-nor-lysergsäure(II) und ca. 80% Dihydro-nor-isolysergsäure(II) liegt.

Das Dihydro-nor-lysergsäure(II)-hydrazid lieferte bei der Verseifung mit der zu erwartenden Ausbeute Dihydro-nor-isolysergsäure(II), womit es eindeutig als das neue Isomere, und die Umlagerungsreaktion als Gleichgewichtsvorgang gekennzeichnet ist.

C. DL-Dihydro-lysergsäure(II).

Wir hofften nun, von der DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II) ausgehend durch Ummethylierung¹⁾ des Methylesters zur Dihydro-lysergsäure(II) zu gelangen. Die Reaktion erfolgte tatsächlich relativ glatt, doch war das Produkt nicht die erwartete Dihydro-lysergsäure(II), sondern die bisher noch nicht dargestellte DL-Dihydro-isolysergsäure(II). Andererseits lieferte die Ummethylierung des DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylesters ein Produkt, das sich als die gesuchte DL-Dihydro-lysergsäure(II) erwies. Diese sehr überraschenden, anfänglich kaum glaubhaften Befunde wurden auf folgendem Weg einwandfrei festgestellt:

1. Das aus dem Ummethylierungsprodukt des DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylesters hergestellte racemische Hydrazid zeigte dasselbe IR.-Spektrum wie authentisches D-Dihydro-isolysergsäure(II)-hydrazid²⁾. Andererseits stimmte das IR.-Spektrum des aus dem Ummethylierungsprodukt von DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-ester erhaltenen racemischen Hydrazids mit dem des D-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazids (siehe Abschnitt D) überein³⁾.

2. Das Ummethylierungsprodukt des DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylesters konnte als Hydrazid in die Antipoden gespalten werden, wobei die rechtsdrehende Verbindung mit D-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazid anderer Herkunft identifiziert werden konnte⁴⁾.

¹⁾ A. Stoll, J. Rutschmann & W. Schlientz, *Helv.* **33**, 375 (1950).

²⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, *Helv.* **29**, 635 (1946).

³⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Günthard (Zürich) für die Aufnahme und Diskussion der IR.-Spektren.

⁴⁾ Die Befunde 1. und 2. allein könnten durch die Annahme erklärt werden, dass die bisher als Dihydro-nor-isolysergsäure(II) betrachtete Verbindung in Wahrheit die Dihydro-nor-lysergsäure(II) ist und umgekehrt. Dann müsste aber, was sehr unwahrscheinlich ist, die Iso(II)-Konfiguration in der Nor-Reihe die instabile, in der Gruppe der methylierten Verbindungen jedoch die stabile räumliche Anordnung sein. Dass die bisherige Zuordnung die tatsächlich richtige ist, folgt erst bei Berücksichtigung der Versuchsergebnisse, die unter 3. beschrieben sind.

3. Aus DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylester wurde das 6-Formyl-Derivat hergestellt, das bei der Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid DL-Dihydro-lysergol(II) lieferte. Denselben Aminoalkohol erhielten wir durch Reduktion des Ummethylierungsproduktes von DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester. Andererseits wurden der DL-6-Formyl-dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester und das Ummethylierungsprodukt aus DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylester zum DL-Dihydro-isolysergol(II) reduziert.

Mit diesen Ergebnissen war erwiesen, dass die Ummethylierung sowohl des Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylesters als auch des Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylesters unter Epimerisierung an C 8 verläuft. Wir werden auf diese interessante Feststellung im Abschnitt E noch zurückkommen.

Die somit aus DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II) dargestellte DL-Dihydro-lysergsäure(II) liess sich durch Verseifung ihres Hydrazids wieder in das Iso(II)-Isomere zurück umlagern. Dieser Übergang entspricht dem für die Nor-Verbindungen bereits beschriebenen und ist die Umkehrung der im nächsten Abschnitt beschriebenen Umlagerung der D-Dihydro-isolysergsäure(II).

Die wichtigsten Charakteristika der racemischen Dihydro-lysergsäuren sind in der Tabelle II aufgeführt, während die in früheren Arbeiten beschriebenen zusammen mit den neu aufgefundenen Umlagerungen und Überführungen im nebenstehenden Reaktionsschema zusammengestellt sind.

Tabelle II.

Eigenschaften der isomeren rac. Dihydro-lysergsäuren, ihrer Methylester und Hydrazide.

	DL-Dh-lyss.(I)	DL-Dh-lyss.(II)	DL-Dh-iso-lyss.(I)	DL-Dh-iso-lyss.(II)
Säuren	ca. 310° polyg. Blättchen aus Wasser [1]	273–275° kleine Drusen aus Methanol-Wasser	ca. 317° polyg. Blättchen aus Wasser [1/2]	ca. 315° rhomb. Blättchen aus Wasser [1]
Methylester	148–150° Blätter aus Benzol	168–171° Prismen aus Benzol	156–158° Prismen aus Methanol	amorph
Hydrazide	259° polyg. Platten aus Methanol	243–245° Nadeln aus Methanol	296° längl. Blättchen aus Methanol-Wasser	227–229° Nadelchen aus Methanol

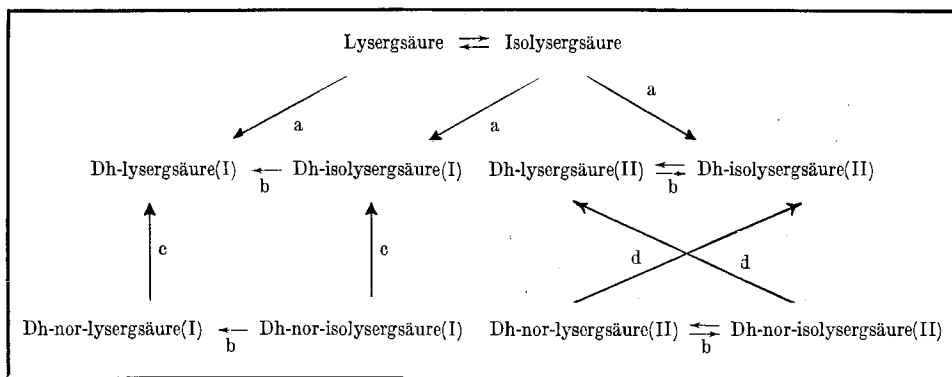
D. Die optisch aktiven Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazide.

Die analog den Versuchen in der Nor-Reihe durchgeführte Verseifung des D-Dihydro-isolysergsäure(II)-hydrazids¹⁾ ergab ein Pro-

¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, Helv. **29**, 635 (1946).

dukt, aus dem sich durch direkte Kristallisation lediglich die freigewordene D-Dihydro-isolysergsäure(II) abtrennen liess. Das gesamte Verseifungsprodukt wurde deshalb mit Methanol verestert und chromatographisch in die Komponenten zerlegt. Die Esterfraktionen, die nicht kristallisierten, setzten wir mit Hydrazin um und erhielten nun aus den ersten Eluaten des Chromatogramms ein vom Ausgangsmaterial verschiedenes Hydrazid, das sich bei der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Untersuchung eindeutig als D-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazid kennzeichnen liess.

Experimentell durchgeführte Umwandlungen der Lysergsäure bzw. ihrer Derivate.



a Hydrierung

b Verseifung des Hydrazids mit Umlagerung

c Ummethylierung

d Ummethylierung und Umlagerung

Das Epimerisierungsgleichgewicht liegt bei dieser Reaktion für das neue Isomere sehr viel ungünstiger als in der Nor-Reihe. Wir konnten im besten Fall 2% der Menge des Ausgangsmaterials an neuer Verbindung isolieren. Es ist im Gleichgewichtszustand von ihr sicher nicht mehr als 5% vorhanden, so dass die Isolierung aus dem Reaktionsgemisch recht schwierig ist. Da zudem das D-Dihydro-isolysergsäure(II)-hydrazid nur schwer in grösserer Menge zugänglich ist und bei seiner Verseifung unter den angewandten Bedingungen viel Material verlorengelht, haben wir auf diesem Wege nur kleine Mengen des neuen Isomeren und zwar nur als Hydrazid gewinnen können.

Auch die Spaltung des totalsynthetischen DL-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazids in die optischen Antipoden erwies sich als sehr verlustreiche Operation. Wir erhielten zwar mit Hilfe der D-Di-(p-toluy)-weinsäure¹⁾ die mit dem durch Umlagerung hergestellten Präparat identische D-Verbindung und mit der entsprechenden L-Säure den Antipoden, jedoch in so geringer Ausbeute, dass uns nur relativ kleine Mengen der optisch aktiven Hydrazide zur Verfügung standen, mit denen wir die Verseifung zu den freien Säuren versuchen

¹⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. 26, 922 (1943).

konnten. Um eine Umlagerung auszuschliessen, musste die Spaltung über die Azide vorgenommen werden¹⁾. Wie die Erfahrung bei der racemischen Verbindung gezeigt hatte, verläuft diese Reaktionsfolge beim vorliegenden Isomeren nicht glatt. Da die neuen Säuren zudem offenbar sehr ungünstige Kristallisationseigenschaften besitzen, so ist es uns bis jetzt nicht gelungen, eine optisch aktive Dihydro-lysergsäure(II) in freier und reiner Form zu gewinnen und zu beschreiben. Die Charakterisierung erfolgt daher auf Grund der Eigenschaften der Hydrazide. Die Schmelzpunkte, spez. Drehwerte und Kristallformen der nunmehr bekannten vier D-Dihydro-lysergsäure-hydrazide sind in der Tabelle III einander gegenübergestellt.

Tabelle III.

Eigenschaften der vier stereoisomeren D-Dihydrolysergsäure-hydrazide.

	D-Dh-lyss.(I)-hydrazid	D-Dh-lyss.(II)-hydrazid	D-Dh-isolyss.(I)-hydrazid	D-Dh-isolyss.(II)-hydrazid
Smp.	247°	267-269°	227°	260°
$[\alpha]_D^{20}$ in Pyridin	-123°	+43°	-23°	+55°
Kristallisation	Nadeln aus Methanol			

E. Die Ummethylierung der Dihydro-nor-lysergsäure-methylester.

Die Reaktion, die wir Ummethylierung genannt haben²⁾, tritt beim Erhitzen von gewissen sekundären Aminosäure-methylestern ein und führt unter Übertragung der Ester-Methyl-Gruppe auf das Stickstoffatom zu tertiären Verbindungen. Unter der wahrscheinlichen Annahme, dass die Reaktion nicht intramolekular, sondern zwischen zwei Molekeln des Esters stattfindet²⁾, sind zwei verschiedene Reaktionsarten denkbar:

a) In dem aus zwei Molekeln des sekundären Aminosäureesters bestehenden, reagierenden Komplex wandern beide Methylgruppen an die Stickstoffatome, so dass zwei Molekeln der tertiären Aminosäure entstehen. Wir nennen diesen Reaktionstyp in der Folge den symmetrischen.

b) Es wird nur eine Methylgruppe übertragen, so dass je eine Molekel der freien sekundären Aminosäure und des tertiären Aminosäureesters gebildet werden. Diese unsymmetrische Reaktion kann selbstverständlich nur intermolekular sein.

Wir haben im Zusammenhang mit den in den vorhergehenden Abschnitten beschriebenen Versuchen die Ummethylierung der vier isomeren Dihydro-nor-lysergsäure-methylester – das bisher einzige

¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, *Helv.* **29**, 635 (1946).

²⁾ A. Stoll, J. Rutschmann & W. Schlienz, *Helv.* **33**, 375 (1950).

präparativ wichtige Beispiel der Reaktion – einer vergleichenden Prüfung unterzogen und festgestellt, dass im allgemeinen beide Reaktionstypen nebeneinander, aber in von Fall zu Fall sehr verschiedenem Ausmass auftreten. In der Tabelle IV ist die Zusammensetzung der bei der Ummethylierung der vier isomeren Methylester erhaltenen Reaktionsprodukte angegeben, und zwar in der 1. und 2. Kolonne die Produkte der unsymmetrischen, in der 3. Kolonne die der symmetrischen Reaktionsart in Molprozenten. Die Zahlen der 4. Kolonne geben an, wieviel Ausgangsmaterial unter den angewandten Bedingungen unverändert blieb oder aber in Nebenreaktionen verbraucht wurde. Dabei handelt es sich wahrscheinlich vor allem um die Bildung von ungesättigten Lactamen¹⁾ und um Zersetzungsreaktionen von der Art des *Hofmann'schen* Abbaus, wie aus dem Auftreten von niedermolekularen Aminen bei der Reaktion geschlossen werden kann. Aus der Tabelle IV ergibt sich, dass der Dihydro-nor-lysergsäure(I)-ester fast ausschliesslich symmetrisch, und der Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-ester vorwiegend unsymmetrisch reagiert, während bei den beiden andern Estern wieder der symmetrische Reaktionstyp vorherrscht.

Tabelle IV.

Zusammensetzung der Reaktionsprodukte bei der Ummethylierung der vier stereoisomeren rac. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester.

Ausgangsmaterial	Reaktionsprodukte			
	sek. Säure	tert. Ester	tert. Säure	sek. Ester und Zers.-Produkte
Dh-nor-lysergsäure(I)-methylester	Spur	Spur	80%	16%
Dh-nor-isolysergsäure(I)-methylester	34%	33%	10%	20%
Dh-nor-lysergsäure(II)-methylester	10%	6%	53%	27%
Dh-nor-isolysergsäure(II)-methylester	18%	9%	40%	27%

Die beiden Ester der (I)-Gruppe bleiben während der Ummethylierung in bezug auf die Konfiguration an C 8 unverändert. Die beiden (II)-Ester hingegen lagern sich an dieser Stelle um und zwar interessanterweise ohne Rücksicht auf die relative Beständigkeit der entstehenden sterischen Anordnung. Aus dem unbeständigen Dihydro-nor-lysergsäure(II)-ester entsteht die beständige Dihydro-isolysergsäure(II), aus dem stabilen Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester indessen die unbeständige Dihydro-lysergsäure(II). Die

¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & F. Trozler, Helv. 32, 506 (1949).

Ummethylierung scheint demnach in diesen beiden Fällen mit der Epimerisierung an C 8 zwangsläufig gekoppelt zu sein wie etwa gewisse Substitutionsreaktionen an einem asymmetrischen C-Atom mit *Walden'scher* Umkehrung verbunden sind. Im vorliegenden Fall ist aber das Zentrum, das seine Konfiguration ändert, an der dafür verantwortlichen Reaktion gar nicht beteiligt, es sei denn, dass in einer der Reaktionsphasen z. B. die Enolat-Form der Carboxylgruppe auftritt. Welche Faktoren dann aber die Wiederaufhebung der Enol-Doppelbindung sterisch so lenken, dass praktisch ausschliesslich eine energetisch weniger begünstigte Konfiguration entsteht (Dihydro-lysergsäure(II)), ist uns unbekannt. Wir können uns vorläufig keinen Mechanismus vorstellen, der alle Erscheinungen bei der Ummethylierungsreaktion befriedigend erklären könnte. Wir möchten aber auf die überraschende Umkehr der Konfiguration an C 8 bei der Ummethylierung des Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylesters und des Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylesters als experimentell gesicherte, stereochemisch ohne Zweifel interessante Tatsache hinweisen. Wir haben dafür in der Literatur kein Analogon gefunden.

Experimenteller Teil.

Die Schmelzpunkte sind im evakuierten Röhrchen bestimmt und korrigiert. Die Analysensubstanzen wurden im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Die mit Kristallwasser kristallisierenden Säuren hielten dieses auch beim Trocknen bei 120° im Hochvakuum zurück.

1. Verseifung von DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-hydrazid¹; DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II). Das für diesen Versuch verwendete Hydrazid wurde aus dem Methylester, der mehrmals aus Benzol-Chloroform 3:1 umkristallisiert worden war, hergestellt und war mit Sicherheit frei von andern Isomeren. 5,50 g Hydrazid wurden mit 100 cm³ 12-proz. isoamylalkoholischer Kalilauge 3 Std. am Rückfluss gekocht. Dann verdünnte man die Lösung mit 200 cm³ Wasser und destillierte im Vakuum, bis der Isoamylalkohol entfernt war. Die verbleibende Lösung neutralisierte man mit 2-n. Schwefelsäure, dampfte sie im Vakuum zur Trockne ein und zog den Rückstand mit einer Mischung von Methanol und konz. Ammoniak 9:1 so oft aus, bis die *Keller'sche* Farbreaktion negativ ausfiel. Die vereinigten Auszüge verdampfte man im Vakuum zur Trockne, worauf der aus einer Mischung von DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II) und DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II) bestehende Rückstand dreimal mit je 75 cm³ Methanol heiss ausgezogen wurde. Die DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II) blieb in kristallisierter Form zurück und wurde anschliessend durch Lösen in wenig verdünnter Natronlauge und Neutralisieren der warmen Lösung in Form von prächtigen rhombischen Platten und massiven Prismen rein erhalten. Die Ausbeute betrug 770 mg. Zur Analyse wurde die neue Säure aus heissem Wasser, in dem sie sehr schwer löslich ist, umkristallisiert. Sie zersetzte sich beim Erhitzen in der Kapillare zwischen 320 und 330°.

C ₁₅ H ₁₆ O ₂ N ₂ ·H ₂ O	Ber. C 65,67	H 6,61	N 10,21%
	Gef. ,, 65,81	,, 6,72	,, 10,39%

Aus den in Methanol relativ leicht löslichen Säurefraktionen wurden nach Veresterung mit methanolischer Salzsäure und Umsatz mit Hydrazin 3,5 g reines DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-hydrazid zurückgewonnen.

¹ A. Stoll & J. Rutschmann, Helv. **33**, 67 (1950).

2. DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylester. Der auf die übliche Art mit methanolischer Salzsäure erhaltene Ester kristallisierte beim allmählichen Verdünnen seiner konzentrierten Lösung in warmem Methanol mit Wasser in glitzernden Blättchen, die unter Verlust von Kristallwasser zwischen 75 und 80° schmolzen. Die Verbindung konnte wasserfrei nicht kristallisiert erhalten werden. Zur Analyse wurde eine bei 100° im Hochvakuum geschmolzene Probe verwendet.

$C_{16}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 71,09	H 6,71	N 10,37%
	Gef. ,, 71,11	,, 6,65	,, 10,20%

3. DL-6-Acetyl-dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylester. Dieses Derivat wurde durch kurzes Erwärmen des DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylesters mit Acetanhydrid auf dem Wasserbad hergestellt und kristallisierte aus verdünntem Methanol in kleinen Drusen mit dem Smp. 167—169°.

$C_{18}H_{20}O_3N_2$	Ber. C 69,21	H 6,45	N 8,97%
	Gef. ,, 69,11	,, 6,35	,, 9,12%

4. DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-hydrazid. Die aus dem Methylester durch Erwärmen mit wasserfreiem Hydrazin auf dem Wasserbad hergestellte Verbindung kristallisierte aus sehr wenig Methanol, in dem sie sehr leicht löslich ist, beim Verdünnen mit Wasser in kurzen Nadelchen vom Smp. 139—140°.

$C_{15}H_{18}ON_4, \frac{1}{2}H_2O$	Ber. C 64,49	H 6,86	N 20,06%
	Gef. ,, 64,35	,, 7,32	,, 19,76%

5. Verseifung von DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-hydrazid. 200 mg Hydrazid wurden mit 5 cm³ 12-proz. isoamylalkoholischer Kalilauge 3 Std. am Rückfluss gekocht. Dann neutralisierte man mit verdünnter Salzsäure, dampfte ein und veresterte den Rückstand mit methanolischer Salzsäure. Der auf die übliche Art isolierte Ester wurde acetyliert und das Acetylierungsprodukt an 10 g Aluminiumoxyd aus benzolischer Lösung chromatographiert. Nach einer nicht kristallisierenden Vorlauffraktion (30 mg), die wahrscheinlich etwas DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-Derivat einschloss, erhielten wir 120 mg kristallisiertes Produkt vom Smp. 245—246°, das im Misch-Smp. mit authentischem DL-6-Acetyl-dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester keine Depression ergab. Damit war die Umkehrbarkeit der Umlagerungsreaktion, die zur DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II) geführt hatte, erwiesen.

6. Ummethylierung von DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester; DL-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazid. a) 3,50 g DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester wurden in einem kleinen Bombenrohr im Hochvakuum bei 120° getrocknet, wobei die Substanz 530 mg an Gewicht verlor. Das Rohr wurde dann unter Hochvakuum zugeschmolzen und 5 Min. in ein Bad von 210° getaucht. Man veresterte die zu einer glasigen Masse erstarrte Substanz mit methanolischer Salzsäure und trennte das Produkt durch Verteilung zwischen Essigester und 5-proz. Weinsäurelösung in basische und neutrale Bestandteile auf. Die aus der sauren Lösung durch Alkalisieren und Ausschütteln mit Essigester freigesetzte Fraktion (2,35 g) wurde mit 5 cm³ Acetanhydrid auf dem Wasserbad behandelt, worauf man durch eine weitere Verteilung zwischen Essigester und Weinsäurelösung die neutralen, aus acetyliertem sekundärem Amin bestehenden Anteile vom tertiären Aminosäureester trennte. Die Essigesterlösung hinterliess beim Eindampfen 880 mg Rückstand, der aus Essigester, Benzol oder Methanol leicht kristallisierte und sich durch seinen Smp. und Misch-Smp. mit authentischem Material als DL-6-Acetyl-dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester erwies. Aus den weinsäuren Auszügen erhielt man 1,40 g DL-Dihydro-lysergsäure(II)-methylester, der aus Benzol in derben Prismen vom Smp. 168—171° kristallisierte.

$C_{17}H_{20}O_2N_2$	Ber. C 71,79	H 7,09	N 9,85%
	Gef. ,, 72,05	,, 7,36	,, 10,19%

Der Ester lieferte nach Behandlung mit Hydrazin bei Wasserbadtemperatur 1,10 g aus Methanol kristallisiertes, reines DL-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazid vom Smp. 243–245°.

$C_{16}H_{20}ON_4$	Ber. C 67,56	H 7,09	N 19,72%
	Gef. ,, 67,33	,, 7,28	,, 19,78%

b) Zur Ermittlung der ursprünglichen Zusammensetzung des rohen Ummethylierungsproduktes wurde ein Ansatz wie folgt analysiert: Das aus 900 mg getrocknetem Ester beim Erhitzen auf 210° erhaltene Produkt wurde zuerst durch Verteilung zwischen Chloroform und verd. Ammoniak in saure und nichtsaure Bestandteile getrennt. Die wässrig ammoniakalische Lösung hinterliess 550 mg Säurefraktion, die durch Verestern, Behandlung mit Acetanhydrid und Verteilung zwischen Essigester und verd. Weinsäurelösung in eine acetylierte Fraktion mit sekundärem Stickstoff (210 mg) und einen basischen, tertiären Anteil (360 mg) zerlegt wurde. Die nichtsaure Fraktion (340 mg) wurde ebenfalls acetyliert und durch Ausschütteln in basische (80 mg) und neutrale Bestandteile (280 mg) getrennt. Aus diesen Zahlen wurden die in Tabelle IV angegebenen Werte unter approximativer Berücksichtigung der bei der Aufarbeitung zusätzlich eingeführten Methyl- und Acetylgruppen ermittelt.

7. DL-Dihydro-lysergsäure(II). Das DL-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazid haben wir nach der früher mitgeteilten Methode¹⁾ über das Azid in die freie Säure übergeführt. 270 mg Hydrazid wurden in 1 Äquivalent 0,1-n. Salzsäure gelöst und die Lösung nach Zusatz der molaren Menge Natriumnitrit bei 0° mit n. Salzsäure kongosauer gestellt. Man versetzte mit überschüssiger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schüttelte mit Äther aus. Das nach dem Abdestillieren des Äthers bei tiefer Temperatur zurückbleibende ölige Azid wurde dann mit einer Mischung von 10 cm³ Dioxan und 5 cm³ Wasser aufgenommen und durch Schütteln mit 500 mg Silbercarbonat während 24 Std. verseift. Dann verdünnte man mit Wasser und etwas Essigsäure, sättigte heiss mit Schwefelwasserstoff, filtrierte das ausgefallene Silbersulfid über Hyflo ab und dampfte das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Nach dem Aufnehmen des Rückstandes in sehr wenig Wasser und Filtration der Lösung mit Kohle kristallisierten ca. 100 mg rohe DL-Dihydro-lysergsäure(II) sehr langsam aus. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Wasser und schliesslich aus Methanol wurde die Substanz in Form kleiner rhombischer Blättchen vom Smp. 273–275° rein erhalten.

$C_{16}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 71,09	H 6,71	N 10,37%
	Gef. ,, 71,33	,, 6,96	,, 10,20%

8. Ummethylierung von DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methyl-ester; DL-Dihydro-isolysergsäure(II)-hydrazid. a) 550 mg des Methyl-esters wurden wie unter 6. beschrieben erhitzt, das Reaktionsprodukt verestert, und der rohe Ester durch Behandlung mit Acetanhydrid und Verteilung zwischen Essigester und Weinsäurelösung in sekundäres und tertiäres Amin getrennt. Man erhielt 330 mg tertiären Ester, der nicht kristallisierte und deshalb mit Hydrazin umgesetzt wurde. Das so erhaltene DL-Dihydro-isolysergsäure(II)-hydrazid wurde zuerst aus wenig Wasser und dann aus Methanol umkristallisiert, worauf es feine Nadeln vom Smp. 227–229° bildete. Die Ausbeute an reinem Produkt betrug 190 mg.

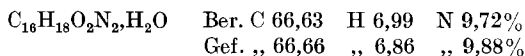
$C_{16}H_{20}ON_4$	Ber. C 67,56	H 7,09	N 19,72%
	Gef. ,, 67,87	,, 7,09	,, 19,62%

b) Ein Ansatz von 1,50 g DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methyl-ester wurde wie bei 6, b) aufgearbeitet und lieferte folgende Fraktionen: Aus dem sauren Anteil 800 mg tertiären Ester und 180 mg acetylierten sekundären Ester; aus dem nichtsauren Teil 400 mg sekundäre, acetylierte und neutrale Produkte und 90 mg tertiären Ester. Daraus ergeben sich die in Tabelle IV enthaltenen Werte in Molprozenten.

9. DL-Dihydro-isolysergsäure(II). Auch diese Säure wurde aus dem Hydrazid über das Azid wie unter 7 beschrieben hergestellt. Aus 100 mg Hydrazid erhielten wir

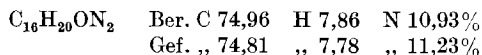
¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, Helv. **29**, 635 (1946).

40 mg DL-Dihydro-isolysergsäure(II), die aus der 100fachen Menge siedendem Wasser in schönen, rhombischen Blättchen kristallisierte, die sich beim Erhitzen in der Kapillare bei ca. 315° zersetzen.



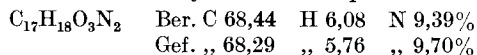
10. Verseifung von DL-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazid. 200 mg des Hydrazids wurden wie unter 1 beschrieben mit isoamylalkoholischer Kalilauge verseift. Man veresterte das Reaktionsprodukt und führte es in das Hydrazid über. Als einziges Produkt erhielt man DL-Dihydro-isolysergsäure(II)-hydrazid vom Smp. 227—229°. Dieser Übergang entspricht demjenigen in der Nor-Reihe (siehe unter 5) und ist die Umkehrung der Reaktion des Versuchs 15, wobei dort allerdings mit optisch aktivem Material gearbeitet wurde.

11. DL-Dihydro-lysergol(II) aus DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylester. 600 mg DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylester wurden in einer Mischung von 4 cm³ wasserfreier Ameisensäure und 0,5 cm³ Acetanhydrid gelöst. Man liess 10 Min. bei Zimmertemperatur stehen, dampfte dann im Vakuum zur Trockne ein und reduzierte das zurückbleibende Formylderivat, das nicht kristallisierte, indem man es in 20 cm³ absolutem Äthylmorpholin mit 700 mg Lithiumaluminiumhydrid 30 Min. auf 60—70° erwärmte. Die Mischung wurde darauf mit 5 cm³ Wasser, etwas Natriumsulfat und 20 cm³ Äther versetzt, der Niederschlag abfiltriert und zweimal mit Methanol ausgekocht. Der Eindampfrückstand der vereinigten Filtrate wurde in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat gewaschen und an 25 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Chloroform und mit Chloroform + 1% Äthanol eluierten Fraktionen kristallisierten aus Äthanol in rhombischen Blättchen vom Smp. 226—229°.

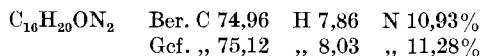


12. DL-Dihydro-lysergol(II) aus Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester. 1,0 g Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester wurde wie im 6. Abschnitt angegeben ummethylert und aufgearbeitet. Die amorphe, basische Esterfraktion (400 mg) wurde in 50 cm³ absolutem Äther gelöst und mit 300 mg Lithiumaluminiumhydrid während 15 Min. bei Zimmertemperatur reduziert. Das Reduktionsprodukt wurde wie im Versuch 11 chromatographiert und lieferte dieselbe, in rhombischen Blättchen vom Smp. 226—229° kristallisierende Verbindung. Der Misch-Smp. der beiden Präparate zeigte keine Depression.

13. DL-Dihydro-isolysergol(II) aus DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester. 600 mg dieses Esters wurden in einer Mischung von 5 cm³ wasserfreier Ameisensäure und 0,5 cm³ Acetanhydrid gelöst und blieben 10 Min. bei Zimmertemperatur stehen. Das nach dem Eindampfen der Lösung hinterbliebene Formylderivat kristallisierte aus Essigester in derben Polyedern vom Smp. 219—220°.

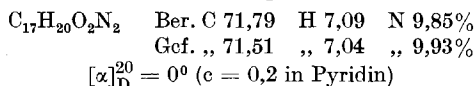


400 mg der Formylverbindung wurden nun in 20 cm³ Äthylmorpholin mit 700 mg Lithiumaluminiumhydrid bei 60° während 30 Min. reduziert. Man verarbeitete den Ansatz wie unter 11 beschrieben und erhielt ein Produkt (370 mg), das aus Äthanol in glänzenden Polyedern ohne weiteres kristallisierte. Nach wiederholtem Umkristallisieren zeigten sie den Smp. 207—209° und mit dem DL-Dihydro-lysergol(II) vom Smp. 226—229° den Mischsmp. 180—190°.



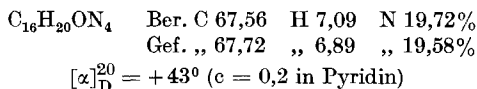
14. DL-Dihydro-isolysergol(II) aus DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylester. 1,0 g DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylester wurde wie im Abschnitt 6 beschrieben ummethylert und der amorphe tertiäre Ester wie unter 12 angegeben reduziert. Durch Chromatographieren des rohen Reduktionsproduktes aus Chloroformlösung an 20 g Aluminiumoxyd erhielt man ein Produkt, das sich durch Smp. und Mischprobe mit dem nach Abschnitt 13 erhaltenen DL-Dihydro-isolysergol(II) als identisch erwies.

15. Verseifung von *D*-Dihydro-isolysergsäure(II)-hydrazid; *D*-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazid. 5,0 g reinstes *D*-Dihydro-isolysergsäure(II)-hydrazid¹⁾ (Smp. 260°, $[\alpha]_D^{20} = +56^\circ$) wurden durch Kochen mit 100 cm³ 12-proz. isoamylalkoholischer Kalilauge während 4 Std. verseift. Man verdünnte die Lösung darauf mit Wasser, destillierte im Vakuum, bis kein Isoamylalkohol mehr übergang, und neutralisierte die zurückbleibende Lösung mit 2-n. Schwefelsäure. Der dabei ausfallende Niederschlag wurde abfiltriert, mit methanolischer Salzsäure verestert, und der Ester (1,36 g) mit Benzol an 70 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Sämtliche Fraktionen kristallisierten aus Äther-Petroläther in grossen klaren Blättern vom Smp. 114–117°.



Die Verbindung konnte durch Hydrazin in das Ausgangsmaterial (Smp. 260°, $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$) zurückverwandelt werden, war also der bisher nur in amorpher Form bekannte *D*-Dihydro-isolysergsäure(II)-methylester¹⁾.

Das wässrige Filtrat dampfte man im Vakuum zur Trockne ein, zog den Rückstand mit ammoniakhaltigem Methanol aus und veresterte den Eindampfrückstand dieser Auszüge mit methanolischer Salzsäure. Der erhaltene Ester (3,5 g) wurde aus benzolischer Lösung an 150 g Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei Fraktionen von jeweils 50 cm³ aufgefangen und diese nach dem Eindampfen mit Hydrazin behandelt wurden. Die ersten beiden Fraktionen lieferten ein in Nadeln kristallisierendes Hydrazid (100 mg) vom Smp. 267–269°, das sich als das neue *D*-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazid erwies.



Die nachfolgenden Fraktionen des Chromatogramms enthielten nach einer Mischzone reinen Ester, der ein Hydrazid vom Smp. 260° lieferte.

16. Spaltung des *DL*-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazids in die optischen Antipoden. 500 mg *DL*-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazid (aus Abschnitt 6) und 700 mg *L*-Di-(*p*-toluyl)-weinsäure²⁾ löste man zusammen in 3 cm³ Alkohol unter schonendem Erwärmen, setzte dann allmählich 10 cm³ Wasser zu und liess langsam erkalten, wobei die Lösung zu einer aus feinsten Nadelchen bestehenden Gallerte erstarrte. Nach einigem Stehen wurde das Salz abgenutscht und dreimal umkristallisiert, indem man es jeweils in möglichst wenig 50-proz. Alkohol löste und in gelinder Wärme das gleiche Volumen Wasser zusetzte. Im Verlauf der Reinigung wurden die Kristallnadelchen gröber und verfilzten weniger. Schliesslich wurde das reine Salz durch Lösen in einigen Tropfen konz. Ammoniak zerlegt, wobei das freigesetzte Hydrazid ausfiel. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus wenig Methanol zeigte es den Smp. 267–269° und die Drehung $[\alpha]_D^{20} = -43^\circ$. Die isolierte Verbindung war demnach *L*-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazid. Eine Mischung der Verbindung mit der gleichen Menge *D*-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazid (aus Abschnitt 15) schmolz wie das racemische Ausgangsmaterial bei 243–245°.

Ganz analog wurde mit *D*-Di-(*p*-toluyl)-weinsäure der rechtsdrehende Antipode erhalten, der in jeder Beziehung mit dem durch Umlagerung von *D*-Dihydro-isolysergsäure(II)-hydrazid gewonnenen *D*-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazid identisch war.

17. Versuch zur Umlagerung von *DL*-Dihydro-nor-lysergsäure(I)-hydrazid in *DL*-Dihydro-nor-isolysergsäure(I). 5,5 g reinstes *DL*-Dihydro-nor-lysergsäure(I)-hydrazid wurden mit isoamylalkoholischer Kalilauge, wie schon mehrfach beschrieben, verseift und das veresterte Reaktionsprodukt sorgfältig chromatographiert. Es konnte kein Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester gefunden werden.

¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & Th. Petrzilka, Helv. **29**, 635 (1946).

²⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. **26**, 922 (1943).

18. Ummethylierung von DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester. 2,50 g DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester wurden im Hochvakuum bei 120° getrocknet, wobei die Substanz 260 mg an Gewicht verlor. Der Ester wurde anschliessend im evakuierten Rohr 5 Min. auf 220° erhitzt und das Reaktionsprodukt wie unter 6, b) analysiert. Man erhielt 1,05 g freie Säuren, die sich nach Veresterung und Behandlung mit Acetanhydrid in 250 mg tertiäres Amin und 900 mg sekundäres acetyliertes Amin auftrennen liessen. Die Esterfraktion bestand nach der Acetylierung aus 750 mg tertiärem Amin und 530 mg acetylierten sekundären oder sonst neutralen Verbindungen. Die aus diesen Mengen abgeleiteten Molprozent-Werte finden sich in Tabelle IV.

19. DL-Dihydro-isolysergsäure(I). Diese bisher noch nicht beschriebene Verbindung wurde aus dem Hydrazid¹⁾ nach der bereits angegebenen Methode über das Azid hergestellt. Die Ausbeute der Reaktionsfolge war in diesem Fall recht gut. Die Säure kristallisierte aus der 1000fachen Menge siedendem Wasser in glänzenden polygonalen Blättchen vom Smp. 317° (Zers.). Die lufttrockenen Kristalle und eine bei 120° im Hochvakuum getrocknete Probe davon gaben Analysenwerte, die auf ein halbes Mol Kristallwasser stimmen.

$C_{16}H_{18}O_2N_2, \frac{1}{2}H_2O$	Ber. C 68,79	H 6,86	N 10,03%
	Gef. ,, 68,76	„ 6,90	„ 9,83%

Die Säure lieferte nach der Veresterung mit methanolischer Salzsäure reinen DL-Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester¹⁾, so dass eine teilweise Epimerisierung während der Verseifung ausgeschlossen ist.

Zusammenfassung.

Durch teilweise Epimerisierung am C-Atom 8 entstand bei der alkalischen Verseifung des DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-hydrazids eine neue isomere Dihydro-nor-lysergsäure, die Dihydro-nor-lysergsäure(II). Auf gleiche Weise bildete sich aus D-Dihydro-isolysergsäure(II)-hydrazid die bisher unbekannte D-Dihydro-lysergsäure(II), die als Hydrazid charakterisiert wurde.

Die racemische Dihydro-lysergsäure(II) entstand bei der Ummethylierung des DL-Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylesters, während die Ummethylierung des DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylesters die bisher ebenfalls noch nicht bekannte DL-Dihydro-isolysergsäure(II) lieferte. Beide Ummethylierungen verlaufen also unter Epimerisierung an C 8, was in weiteren vergleichenden Versuchen bestätigt wurde. Ein derartiger mit der Abwanderung einer Ester-methylgruppe gekoppelter Epimerisierungsvorgang ist u. W. bisher in der Literatur nicht beschrieben worden.

Mit der rac. Dihydro-lysergsäure(II) sind nunmehr sämtliche vier theoretisch möglichen diastereoisomeren rac. Dihydro-lysergsäuren bekannt.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium
Sandoz, Basel.

¹⁾ A. Stoll, J. Rutschmann & W. Schlientz, Helv. **33**, 375 (1950).