

## 226. Substitutionen am Ringsystem der Lysergsäure.

### III. Halogenierung.

45. Mitteilung über Mutterkornalkaloide<sup>1)</sup>

von F. Troxler und A. Hofmann.

(11. X. 57.)

In den beiden vorangegangenen Mitteilungen dieser Reihe<sup>1)2)</sup> wurde über Substitutionen am Indolstickstoff in der 1-Stellung des Lysergsäure-Gerüsts berichtet. Nachstehend wird die Einführung von Halogenen in die 2-Stellung von Lysergsäure-Derivaten beschrieben.

Über die Halogenierung von Indol-Verbindungen liegen verhältnismässig wenige Arbeiten vor<sup>3)</sup>, und aus keiner dieser Untersuchungen liess sich der Verlauf der Halogenierung von Indol-Derivaten von der Art der Lysergsäure-Verbindungen mit freier 1- und 2-Stellung und besetzter 3-Stellung voraussagen.

Vorversuche mit verschiedenen Bromierungsmitteln zeigten, dass Lysergsäure-Derivate, wie zu erwarten war, je nach der Art des Reagens verschieden angegriffen werden. Von molekularem Brom wurden z. B. bis zu 3 Äquivalenten sehr rasch verbraucht. Aus dem dabei entstandenen Gemisch verschieden hoch bromierter Verbindungen, das beträchtliche Mengen Zersetzungsprodukte enthielt, liessen sich jedoch nur sehr schwer einheitliche Derivate abtrennen. Auch Pyridin-hydrobromid-perbromid bewirkte Eintritt von mehr als 1 Atom Brom. Dagegen stellten wir fest, dass sich N-Bromsuccinimid in Dioxanlösung für die Herstellung von einheitlichen Monobrom-Derivaten besonders gut eignet<sup>4)</sup>. Auch N,N-Dibromhydantoin, N-Bromacetamid oder N-Bromphtalimid können als Bromierungsmittel verwendet werden, geben aber eine niedrigere Ausbeute. Auf analoge Weise liessen sich Monojod-Derivate durch Einwirkung von N-Jodsuccinimid herstellen. Die Einführung von Chlor gelang mit N,2,6-Trichlor-4-nitro-acetanilid. Auch N-Chlorsaccharin oder t-Butylhypochlorit lassen sich für die Chlorierung verwenden, geben jedoch wesentlich kleinere Ausbeuten an Monochlor-Derivaten.

Zur Bromierung oder Jodierung erwärmt man das Lysergsäure-Derivat in Dioxanlösung mit 1,2–1,5 Äquivalent Brom- bzw. Jodsuccinimid einige Minuten auf 60–80°. Mit dem Chlorierungsmittel lässt man besser 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen. Obwohl auch

<sup>1)</sup> 44. Mitt., Helv. **40**, 1721 (1957).

<sup>2)</sup> 43. Mitt., Helv. **40**, 1706 (1957).

<sup>3)</sup> W. C. Sumpter & F. M. Miller, Heterocyclic Compounds with Indole and Carbazole Systems. Interscience Publ. Inc., New York 1954, p. 29.

<sup>4)</sup> Schweiz. Pat. Nr. 263 279 und verschiedene Zusatzpatente; Schweiz. Pat. Anm. Nr. 50137 vom 4. September 1957.

bei Verwendung von 1,5 Äquivalent Halogenierungsmittel stets noch ein kleiner Prozentsatz unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhalten wird, ist ein grösserer Überschuss zu vermeiden, da sonst die Zersetzungsprodukte zunehmen.

Unverändertes Ausgangsmaterial lässt sich aus dem Rohprodukt am besten chromatographisch an der Aluminiumoxydsäule abtrennen, an der die Halogenderivate etwas weniger gut haften als die Ausgangsverbindungen.

Auf die beschriebene Weise liessen sich sowohl die einfachen Lysergsäure- und Dihydrolysergsäure-Abkömmlinge als auch die natürlichen und hydrierten Alkaloide vom Peptidtypus und die entsprechenden 1-Alkyl-Derivate halogenieren.

Das Halogen tritt in die 2-Stellung des Lysergsäure-Gerüsts ein. Das zeigen die IR.-Spektren und der negative Ausfall der *Van Urk*-schen Farbreaktion.

Die IR.-Spektren der Brom-Derivate von D-Lysergsäure-diäthylamid und von D-Dihydrolysergsäure(I)-methylester (Fig. 1) weisen im Gebiet zwischen 3000–3300  $\text{cm}^{-1}$  eine Absorption auf, die der unsubstituierten NH-Gruppe zugeschrieben werden muss, was zeigt,

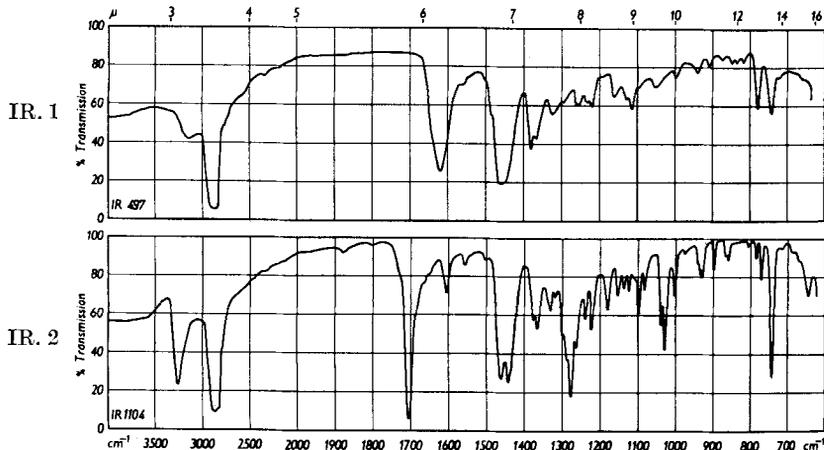


Fig. 1.

IR.-Spektren in Nujol.

IR. 1: 2-Brom-D-lysergsäure-diäthylamid.

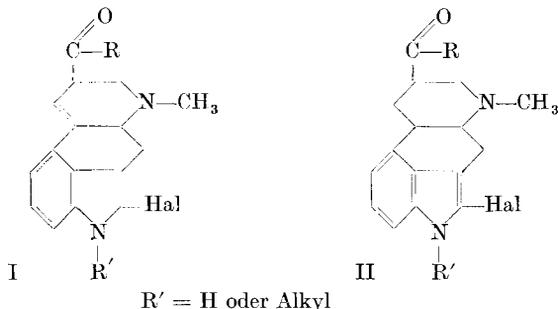
IR. 2: 2-Brom-D-dihydrolysergsäure(I)-methylester.

dass das Halogen nicht in die 1-Stellung eingetreten ist. An die Stelle der breiten Absorptionsbande der NH-Gruppe im Spektrum des D-Dihydrolysergsäure-methylesters<sup>5)</sup>, die auf Assoziation dieser Gruppe zurückzuführen ist, ist im Brom-Derivat die schmale Bande einer nicht assoziierten NH-Gruppe getreten. Durch die Einführung von Halogen geht somit die Fähigkeit der Indol-NH-Gruppe zu Assozia-

<sup>5)</sup> 43. Mitteilung<sup>2)</sup>, Fig. 2.

tionen verloren, was darauf hinweist, dass das Halogenatom in die Nachbarschaft zum Indolstickstoff eingetreten ist.

Die *Van Urk*'sche Farbreaktion mit p-Dimethylaminobenzaldehyd und Schwefelsäure, die auf einer Kondensation des Aldehyds mit der freien 2-Stellung von Indolderivaten beruht<sup>6)</sup>, fällt mit den Halogenderivaten der Lysergsäure- und Dihydrolysergsäure-Reihe negativ aus<sup>7)</sup>. Sie müssen daher als 2-Substitutionsprodukte gemäss I bzw. II formuliert werden.



Die charakteristische blaue *Keller*'sche Farbreaktion der Lysergsäure-Derivate ist bei den 2-Halogensubstitutionsprodukten erhalten geblieben. Lediglich die Nuancen sind bei den Chlor- und Brom-Verbindungen etwas nach grün verschoben, und die Ausbildung der vollen Farbintensität dauert einige Sekunden länger als bei den halogenfreien Verbindungen.

Der Einfluss der Halogenierung auf das UV.-Spektrum der Lysergsäure- und Dihydro-lysergsäure-Derivate ist in Fig. 2 am Beispiel des 2-Brom-D-lysergsäure-diäthylamids und des 2-Brom-D-dihydro-lysergsäure(I)-methylesters ersichtlich. Im Spektrum des 2-Bromlysergsäure-Derivates haben die Absorptionsbanden im Vergleich zum Spektrum der nicht halogenierten Verbindung<sup>8)</sup> eine Verschiebung von ca. 12 m $\mu$  nach der kurzwelligeren Seite hin erfahren. In der Dihydro-lysergsäure-Reihe erleidet das Absorptionsmaximum bei

<sup>6)</sup> *M. Pöhm*, Arch. Pharmaz. **286**, 509 (1953); *A. Treibs & E. Herrmann*, Z. physiol. Chem. **299**, 168 (1955); *H. v. Dobeneck & H. Priezel*, ibid. **299**, 214 (1955).

<sup>7)</sup> Zur Unterscheidung der halogenierten Derivate von den halogenfreien Ausgangsverbindungen ist die nachstehend beschriebene Ausführungsform der *Van Urk*'schen Farbreaktion geeignet: Eine Mischung von 1 mg Substanz, gelöst in 1 ml Alkohol, mit 2 ml Reagens wird 10 Min. mit der UV.-Lampe belichtet (Reagens: 0,5 g p-Dimethylaminobenzaldehyd, 140 ml Wasser und 14 ml konz. Schwefelsäure), wobei die nichthalogenierten Lysergsäure-Derivate eine Blaufärbung geben, die Lösungen der Halogen-Verbindungen dagegen farblos bleiben. Wird das in der 43. Mitteilung (Helv. **40**, 1706 (1957)) beschriebene Reagens mit der höheren Säure-Konzentration verwendet, so geben die Jod-Verbindungen, nicht aber die Chlor- und Brom-Verbindungen, ebenfalls eine ziemlich intensive Blaufärbung, was auf hydrolytische Abspaltung des beweglichen Jod-Atoms infolge der höheren Säure-Konzentration zurückzuführen sein dürfte.

<sup>8)</sup> 43. Mitteilung<sup>2)</sup>, Fig. 5.

283  $m\mu$  durch die Halogenierung keine Verschiebung, dagegen verschwindet die charakteristische Nebenbande des in 1- und 2-Stellung unsubstituierten Indols bei 293  $m\mu$ <sup>9)</sup>.

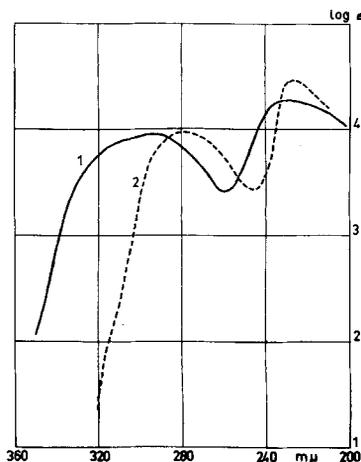


Fig. 2.

UV.-Spektren in Alkohol.

Kurve 1: 2-Brom-D-lysergsäure-diäthylamid  
mit Maxima bei 240  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,28$ )  
301  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 3,95$ )

Kurve 2: 2-Brom-D-dihydro-lysergsäure(I)-methylester  
mit Maxima bei 225  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,46$ )  
281  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 3,97$ )

Die Halogen-Derivate zeichnen sich durch grosse Kristallisationsfreudigkeit aus. Durch die Halogenierung verschwindet die charakteristische blaue Fluoreszenzfarbe der Lysergsäure-Verbindungen. Die Halogenderivate der Lysergsäure-Reihe sind daher weniger lichtempfindlich als die Stammverbindungen. Wie zu erwarten war, lassen sich die 2-Halogen-lysergsäure-Verbindungen reversibel in die entsprechenden Isolysergsäure-Derivate umlagern.

Das Halogen in der 2-Stellung der Lysergsäure-Derivate ist äusserst reaktionsträg. Austausch gegen andere Gruppen, z. B. durch Einwirkung von Alkali, Alkoholaten oder organischen Basen, gelang auch unter energischen Bedingungen nicht. Dagegen lässt sich das Halogen in alkalischem Milieu reaktiv wieder entfernen, wie im experimentellen Teil am Beispiel des Brom-ergocristins gezeigt wird.

Die 2-Halogen-Derivate lassen sich noch wie die Ausgangsverbindungen der Lysergsäure- und Dihydrolysergsäure-Reihe<sup>1)</sup> in 1-Stellung alkylieren.

Die neuen Halogen-Derivate sind mit einigen ihrer wichtigsten Eigenschaften in den Tabellen I bis IV zusammengestellt.

<sup>9)</sup> UV.-Spektrum von D-Dihydro-lysergsäure(I)-methylester: 43. Mitteilung<sup>2)</sup>, Fig. 4.

Tabelle I.

## 2-Chlorlysergsäure-Derivate.

| Verbindung<br>Bruttoformel<br>(Mol.-Gew.)  | Analyse                                  |                                | $[\alpha]_D^{20}$<br>Py=Pyridin<br>Chl=CHCl <sub>3</sub> | Typische Kristallisation<br>und Smp. <sup>10)</sup>                  |
|--|--|--------------------------------|--|--|
|  | Ber. %                                   | Gef. %                         |  |  |
| 2-Chlor-ergotamin<br>C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub> Cl (616,1)                                    | C 64,33<br>H 5,56<br>N 11,37             | 64,66<br>5,78<br>11,23         | - 157° (Chl)   | Aus 90-proz. Aceton<br>rechteckige Platten.<br>Smp. 170—172°.        |
| 2-Chlor-D-dihydro-<br>lysergsäure(I)-<br>methylester<br>C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl (318,8) | C 64,04<br>H 6,01<br>O 10,04<br>Cl 11,12 | 64,47<br>6,41<br>9,63<br>11,50 | - 119° (Py)  | Aus Benzol Nadeln.<br>Smp. 209—211°.                                 |
| 2-Chlor-dihydro-<br>ergotamin<br>C <sub>33</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub> Cl (618,1)                        | C 64,12<br>H 5,87<br>N 11,33             | 64,12<br>5,61<br>11,12         | - 80° (Py)   | Aus Chloroform gerade ab-<br>geschnittene Prismen.<br>Smp. 176—178°. |
| 2-Chlor-dihydro-<br>ergocristin<br>C <sub>35</sub> H <sub>40</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub> Cl (646,2)                      | C 65,05<br>H 6,24<br>N 10,84             | 64,37<br>6,87<br>10,19         | - 70° (Py)   | Aus Benzol schiefwinklige<br>Prismen.<br>Smp. 172—175°.              |

Tabelle II.

## 2-Bromlysergsäure-Derivate.

| Verbindung<br>Bruttoformel<br>(Mol.-Gew.)  | Analyse                                 |                                | $[\alpha]_D^{20}$<br>Py=Pyridin<br>Chl=CHCl <sub>3</sub> | Typische Kristallisation<br>und Smp. <sup>10)</sup>                                |
|--|---|--------------------------------|--|--|
|  | Ber. %                                  | Gef. %                         |  |  |
| 2-Brom-D-lysergsäure-<br>methylester<br>C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Br (361,3)   | C 56,52<br>H 4,74<br>N 7,75             | 57,03<br>4,68<br>7,67          | + 41° (Chl)  | Aus Benzol massive kurze<br>Prismen.<br>Smp. 177—178°.                             |
| 2-Brom-D-lysergsäure-<br>amid<br>C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>3</sub> Br (346,2)  | C 55,50<br>H 4,66<br>O 4,62<br>Br 23,08 | 55,71<br>4,80<br>4,85<br>22,60 | + 15° (Py)   | Aus Essigester Prismen.<br>Smp. 200—202°.  |
| 2-Brom-D-isolyserg-<br>säureamid<br>C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>3</sub> Br (346,2)   | C 55,50<br>H 4,66<br>O 4,62<br>Br 23,08 | 55,69<br>4,81<br>4,71<br>22,83 | + 454° (Py)  | Aus Chloroform Prismen.<br>Smp. 215—217°.  |
| 2-Brom-D-lysergsäure-<br>äthylamid<br>C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>3</sub> Br (374,3)   | C 57,76<br>H 5,39<br>O 4,28             | 57,33<br>5,64<br>4,44          | - 2° (Py)  | Aus Benzol Doppelpyra-<br>miden.<br>Smp. 128—129°.                                 |
| 2-Brom-D-lysergsäure-<br>pyrrolidid-bitartrat<br>C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>3</sub> Br, C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub><br>(550,4) | C 52,37<br>H 5,13<br>Br 14,52           | 52,16<br>5,34<br>14,76         | + 37°(H <sub>2</sub> O)                                  | Base amorph. Saures Tartrat<br>aus Aceton feinste Nadel-<br>chen<br>Smp. 165—170°. |

<sup>10)</sup> Die Smp. sind in der Kapillare bestimmt und korrigiert.

Tabelle II (Fortsetzung).

| Verbindung<br>Bruttoformel<br>(Mol.-Gew.)  | Analyse                                  |                                 | $[\alpha]_D^{20}$<br>Py=Pyridin<br>Chl=CHCl <sub>3</sub> | Typische Kristallisation<br>und Smp. <sup>10)</sup>                   |
|--|--|---------------------------------|--|---|
|  | Ber. %                                   | Gef. %                          |  |   |
| 2-Brom-D-lysergsäure-<br>diäthylamid<br>C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>3</sub> Br (402,3)                                   | C 59,70<br>H 6,01<br>N 10,44             | 59,35<br>6,20<br>10,20          | + 15° (Py)   | Aus Äther Nadelchen.<br>Smp. 120—127°.                                |
| 2-Brom-ergotamin<br>C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub> Br (660,6)   | C 60,00<br>H 5,19<br>N 10,60<br>Br 12,10 | 59,90<br>5,33<br>10,77<br>12,53 | – 163° (Chl)   | Aus 90-proz. Aceton<br>rechteckige Platten.<br>Smp. 195—197°.         |
| 2-Brom-ergocristin<br>C <sub>35</sub> H <sub>35</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub> Br (688,6)                                       | C 61,07<br>H 5,56<br>N 10,13             | 61,12<br>5,49<br>10,17          | – 189° (Chl)   | Aus Benzol kugelige Aggre-<br>gate kleiner Platten.<br>Smp. 183—187°. |
| 2-Brom-ergocornin<br>C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub> Br (640,6)  | C 58,12<br>H 5,98<br>N 10,93             | 58,18<br>5,77<br>11,01          | – 215° (Chl)   | Aus Chloroform beidseitig<br>zugespitzte Prismen.<br>Smp. 187—193°.   |
| 2-Brom-ergocorninin<br>C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub> Br (640,6)                                      | C 58,12<br>H 5,98<br>N 10,93             | 58,08<br>6,25<br>10,91          | + 425° (Chl)   | Aus Methanol Nadelchen.<br>Smp. 190—198°.                             |
| 2-Brom-ergobasin<br>C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Br (404,3)   | C 56,44<br>H 5,48<br>N 10,39             | 56,41<br>5,81<br>10,50          | – 15° (Py)   | Aus Chloroform abgestumpfte<br>Stäbchen.<br>Smp. 110°/120—128°.       |
| 2-Brom-D-dihydro-<br>lysergsäure(I)<br>C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Br, H <sub>2</sub> O<br>(367,3) | C 52,33<br>H 5,22<br>N 7,63              | 52,40<br>5,17<br>7,53           | – 156° (Py)  | Aus Wasser Spiesse.<br>Smp. 295—297°.                                 |
| 2-Brom-D-dihydro-<br>lysergsäure(I)-<br>methylester<br>C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Br (363,3)      | C 56,21<br>H 5,27<br>N 7,71              | 56,22<br>5,48<br>7,94           | – 135° (Py)  | Aus Methanol gerade abge-<br>schnittene Prismen.<br>Smp. 215°.        |
| 2-Brom-D-dihydro-<br>lysergsäure(I)-<br>hydrazid<br>C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ON <sub>4</sub> Br (363,3)                       | C 52,90<br>H 5,27<br>N 15,43             | 52,89<br>5,57<br>15,21          | – 134° (Py)  | Aus Chloroform Spiesse.<br>Smp. 257—259°.                             |
| 2-Brom-D-dihydro-<br>lysergsäure(I)-amid<br>C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> Br (348,2)                               | C 55,17<br>H 5,21                        | 55,14<br>5,42                   | – 148° (Py)  | Im Hochvakuum bei<br>220—230° sublimiert.<br>Smp. 256°.               |
| 2-Brom-D-dihydro-<br>lysergyl-glycinamid<br>C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub> Br (405,3)                 | C 53,34<br>H 5,22<br>Br 19,72            | 53,39<br>5,38<br>19,36          | – 125° (Py)  | Aus Alkohol feine Nadelchen.<br>Smp. 242—246°.                        |
| 2-Brom-dihydro-<br>ergotamin<br>C <sub>33</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub> Br (662,6)                             | C 59,82<br>H 5,47<br>Br 12,06            | 59,40<br>5,14<br>12,34          | – 87° (Py)   | Aus 90-proz. Aceton recht-<br>eckige Platten.<br>Smp. 198—199°.       |

Tabelle II (Schluss).

| Verbindung<br>Bruttoformel<br>(Mol.-Gew.)                        | Analyse                                  |                                 | $[\alpha]_D^{20}$<br>Py=Pyridin | Typische Kristallisation<br>und Smp. <sup>10)</sup>  |
|--|--|---------------------------------|---------------------------------|--|
|  | Ber. %                                   | Gef. %                          |                                 |  |
| 2-Brom-dihydro-<br>ergocristin<br>$C_{35}H_{40}O_5N_5Br$ (690,6) | C 60,87<br>H 5,84<br>N 10,14             | 60,81<br>6,19<br>9,89           | - 63° (Py)                      | Aus Benzol Prismen und<br>Platten.<br>Smp. 184—185°. |
| 2-Brom-dihydro-<br>ergokryptin<br>$C_{32}H_{42}O_5N_5Br$ (656,7) | C 58,53<br>H 6,45<br>O 12,18<br>Br 10,67 | 58,40<br>6,60<br>12,47<br>10,15 | - 57° (Py)                      | Aus Benzol Stäbchen.<br>Smp. 188—190°                |
| 2-Brom-dihydro-<br>ergocornin<br>$C_{31}H_{40}O_5N_5Br$ (642,6)  | C 57,94<br>H 6,28<br>N 10,90<br>Br 12,44 | 57,35<br>6,28<br>10,64<br>12,39 | - 59° (Py)                      | Aus Chloroform Nadelchen.<br>Smp. 186—189°.          |

Tabelle III.

## 2-Jodlysergsäure-Derivate.

| Verbindung<br>Bruttoformel<br>(Mol.-Gew.)   | Analyse                                |                                | $[\alpha]_D^{20}$<br>Py=Pyridin<br>Chl=CHCl <sub>3</sub> | Typische Kristallisation<br>und Smp. <sup>10)</sup>                               |
|---|--|--------------------------------|--|---|
|   | Ber. %                                 | Gef. %                         |  |   |
| 2-Jod-D-lysergsäure-<br>diäthylamid<br>$C_{20}H_{24}ON_3J$ (449,3)                  | C 53,46<br>H 5,38<br>O 3,56<br>J 28,25 | 53,39<br>5,50<br>4,11<br>28,34 | + 22° (Py)   | Aus Benzol Nadelchen vom<br>Smp. 133—138° oder<br>Polyeder, Smp. 206—208°.        |
| 2-Jod-ergotamin<br>$C_{33}H_{34}O_5N_5J$ (707,6)                                    | C 56,01<br>H 4,84<br>N 9,90            | 56,29<br>5,41<br>9,92          | - 156° (Chl)   | Aus 90-proz. Aceton<br>rechteckige Platten.<br>Smp. 174°.                         |
| 2-Jod-D-dihydro-<br>lysergsäure(I)-<br>methylester<br>$C_{17}H_{10}O_2N_2J$ (410,3) | C 49,77<br>H 4,66<br>N 6,83            | 49,89<br>4,30<br>6,66          | - 130° (Py)  | Aus Methanol oder Chloro-<br>form Nadeln.<br>Smp. 247—249°.                       |
| 2-Jod-dihydro-<br>ergotamin<br>$C_{33}H_{36}O_5N_5J$ (709,6)                        | C 55,86<br>H 5,11<br>N 9,87            | 56,01<br>5,52<br>9,43          | - 90° (Py)   | Aus 90-proz. Aceton<br>rechteckige Platten.<br>Smp. 179—181°.                     |
| 2-Jod-dihydro-<br>ergocristin<br>$C_{35}H_{40}O_5N_5J$ (737,6)                      | C 56,99<br>H 5,46<br>N 9,50            | 57,62<br>5,45<br>9,13          | - 82° (Py)   | Aus Benzol 6-eckige Blätt-<br>chen oder unregelmässige<br>Prismen. Smp. 187—192°. |

Tabelle IV.

1-Alkyl-2-halogen-lysergsäure-Derivate.

| Verbindung<br>Bruttoformel<br>(Mol.-Gew.)  | Analyse                      |                        | $[\alpha]_D^{20}$<br>Py=Pyridin | Typische Kristallisation<br>und Smp. <sup>10)</sup>                           |
|--|------------------------------|------------------------|---------------------------------|---|
|  | Ber. %                       | Gef. %                 |                                 |   |
| 1-Methyl-2-brom-D-lysergsäure-diäthylamid<br>$C_{21}H_{26}ON_3Br$ (416,4)            | C 60,58<br>H 6,30<br>N 10,09 | 60,52<br>6,43<br>10,13 | + 31° (Py)                      | Base amorph. Neutrales Tartrat, aus Aceton feine Nadelchen.<br>Smp. 189—190°. |
| 1-Methyl-2-brom-D-dihydro-lysergsäure(I)-diäthylamid<br>$C_{21}H_{28}ON_3Br$ (418,4) | C 60,29<br>H 6,75<br>N 10,04 | 60,47<br>6,93<br>10,26 | - 126° (Py)                     | Aus Essigester 6-eckige Platten.<br>Smp. 138—139°.                            |
| 1-Methyl-2-brom-dihydro-ergotamin<br>$C_{34}H_{38}O_5N_5Br$ (676,6)                  | C 60,35<br>H 5,66<br>O 11,82 | 60,02<br>6,03<br>11,80 | - 79° (Py)                      | Aus Essigester Prismen.<br>Smp. 232°.   |
| 1-Methyl-2-brom-dihydro-ergokryptin<br>$C_{38}N_{44}O_5N_5Br, C_6H_6$<br>(748,7)     | C 62,56<br>H 6,73<br>N 9,35  | 62,45<br>6,42<br>9,30  | - 54° (Py)                      | Aus Benzol kugelige Kristall-Aggregate.<br>Smp. 230—231°.                     |
| 1-Methyl-2-brom-dihydro-ergocornin<br>$C_{32}H_{42}O_5N_5Br$ (656,6)                 | C 58,53<br>H 6,45<br>O 12,18 | 58,46<br>6,41<br>12,41 | - 55° (Py)                      | amorph  |
| 1-Propyl-2-brom-dihydro-ergocornin<br>$C_{34}H_{46}O_5N_5Br$ (684,7)                 | C 59,64<br>H 6,77<br>O 11,68 | 59,61<br>6,29<br>11,95 | - 61° (Py)                      | Aus Alkohol Platten.<br>Smp. 215—216°.  |
| 1-Methyl-2-jod-dihydro-ergotamin<br>$C_{34}H_{38}O_5N_5J$ (723,6)                    | C 56,43<br>H 5,29<br>N 9,68  | 56,28<br>5,09<br>9,76  | - 84° (Py)                      | Aus Essigester Prismen.<br>Smp. 222—223°.                                     |

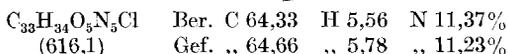
Die Prüfung der beschriebenen Verbindungen in der Pharmakologischen Abteilung der *Sandoz AG.*, Basel, ergab, dass die Einführung von Halogen in die 2-Stellung von Lysergsäure-Derivaten bedeutende Veränderungen im Wirkungsspektrum dieser Verbindungen zur Folge hat, die bei hochaktiven Verbindungen, wie z. B. beim D-Lysergsäure-diäthylamid, besonders ausgeprägt sind. Es sei hier auf die bereits erschienenen Publikationen in pharmakologischen und medizinischen Zeitschriften verwiesen<sup>11)</sup>. Über die Ergebnisse noch laufender Untersuchungen wird ebenfalls an anderer Stelle berichtet werden.

<sup>11)</sup> A. Cerletti & H. Konzett, *Archiv f. exper. Path. Pharmak.* **228**, 146 (1956); A. Cerletti & E. Rothlin, *Nature* **176**, 785 (1955); K. Zehnder & A. Cerletti, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **14**, 264 (1956); B. Berde & A. Cerletti, *ibid.* **14**, 325 (1956).

Experimenteller Teil<sup>10)12)</sup>.

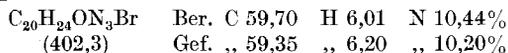
Wir beschränken uns im folgenden auf die Beschreibung weniger typischer Beispiele, aus denen die Arbeitsweise bei der Herstellung der in den Tabellen I—IV aufgeführten Verbindungen ersichtlich ist.

1. 2-Chlor-ergotamin. Eine Lösung von 500 mg Ergotamin in 40 ml Dioxan mischte man mit 317 mg N, 2,6-Trichlor-4-nitro-acetanilid (1,3 Äquivalent) in 10 ml Dioxan und liess 1 Std. bei Raumtemperatur stehen. Das auf übliche Weise gewonnene Rohprodukt wurde an 40 g Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei mit abs. Chloroform zuerst 250 mg 2,6-Dichlor-4-nitro-acetanilid, und hierauf mit Chloroform + ½% Alkohol 200 mg fast farbloses Öl eluiert wurden, das aus 90-proz. Aceton in gerade abgeschnittenen Platten vom Smp. 170—172° kristallisierte.  $[\alpha]_D^{20} = -157^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in Chloroform).



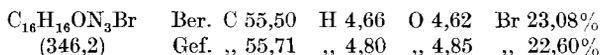
2. 2-Brom-D-lysergsäure-diäthylamid. Eine Lösung von 20 g D-Lysergsäure-diäthylamid in 1,2 l abs. Dioxan wurde mit 13,2 g N-Brom-succinimid (1,2 Äquivalente) in 400 ml Dioxan gemischt und 15 Min. auf 65° erwärmt. Dann destillierte man ca. 1 l Dioxan im Vakuum ab und schüttelte den Rückstand zwischen 2-n. Sodalösung und Chloroform aus. Das nach Verdampfen des über Natriumsulfat getrockneten Chloroforms erhaltene Rohprodukt wurde nun zur Abtrennung von roten Farbstoffen zwischen Äther und 1-proz. Weinsäurelösung ausgeschüttelt, die mit Soda wieder freigesetzte Base in Chloroform aufgenommen und nach dem Verdampfen des Lösungsmittels an 500 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Dabei liessen sich folgende Fraktionen abtrennen: 1. Fraktion: eluiert mit 4,6 l Benzol: 11 g farbloses Harz, Farbreaktion nach *Van Urk*: negativ. — 2. Fraktion: eluiert mit 2,6 l Benzol + ½% Alkohol: 6,6 g rötliches Harz, *Van Urk*'sche Farbreaktion: blau. — 3. Fraktion: eluiert mit 5 l Benzol + ½% Alkohol: rote Zersetzungsprodukte.

Fraktion 1 war reines 2-Brom-D-lysergsäure-diäthylamid, Fraktion 2 ein Gemisch des Brom-Derivates mit Ausgangsmaterial. Im Gemisch wurde der Gehalt an Ausgangsmaterial photometrisch bestimmt, und dieses mit 1,2 Äquivalenten Bromsuccinimid nachbromiert. Nach der oben beschriebenen Aufarbeitung erhielt man weitere 2,5 g reines 2-Brom-D-lysergsäure-diäthylamid. Aus Äther feine Nadelchen vom Smp. 120—127°.  $[\alpha]_D^{20} = +53^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in Chloroform);  $+15^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in Pyridin). IR.-Spektrum: Fig. 1; UV.-Spektrum: Fig. 2.

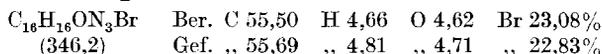


Saures Tartrat: Farblose Nadelchen aus Äther, Smp. 130—140°.  $[\alpha]_D^{20} = +34^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in Wasser).

3. 2-Brom-D-lysergsäure-amid. Das durch partielle alkalische Hydrolyse<sup>13)</sup> von 2-Brom-ergocristin erhaltene Gemisch von 2-Brom-D-lysergsäureamid und 2-Brom-D-isolysergsäureamid wurde an Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei die Isoverbindung schon mit Chloroform + 0,2% Alkohol, 2-Brom-D-lysergsäureamid erst mit Chloroform + 1—2% Alkohol eluiert wurde. Prismen aus Essigester, Smp. 200—202°.  $[\alpha]_D^{20} = +15^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in Pyridin).



4. 2-Brom-D-isolysergsäure-amid. Darstellung nach 3. Prismen aus Chloroform. Smp. 215—217°.  $[\alpha]_D^{20} = +454^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in Pyridin).



<sup>12)</sup> Wir danken Herrn *D. Caluori* für geschickte experimentelle Mitarbeit.

<sup>13)</sup> *A. Stoll & A. Hofmann*, *Helv.* **33**, 1705 (1950).

5. 2-Brom-D-dihydro-lysergsäure(I)-methylester. Aus 142 mg D-Dihydro-lysergsäure(I)-methylester und 100 mg Bromsuccinimid nach 2. Aus Methanol vielflächige gerade abgeschnittene Prismen vom Smp. 215°.  $[\alpha]_D^{20} = -92^{\circ}$  ( $c = 0,4$  in Chloroform);  $-135^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in Pyridin). IR.-Spektrum: Fig. 1; UV.-Spektrum: Fig. 2.

|                        |              |        |         |
|------------------------|--------------|--------|---------|
| $C_{17}H_{19}O_2N_2Br$ | Ber. C 56,21 | H 5,27 | N 7,71% |
| (363,3)                | Gef. „ 56,22 | „ 5,48 | „ 7,94% |

6. 2-Brom-D-dihydro-lysergsäure(I). Durch Verseifung von 2-Brom-D-dihydro-lysergsäure(I)-methylester mit methanolischer KOH bei 20°. Aus Wasser kristall-lösungsmittelhaltige Spiesse. Smp. 295–297°.  $[\alpha]_D^{20} = -156^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in Pyridin).

|                                   |              |        |         |
|-----------------------------------|--------------|--------|---------|
| $C_{16}H_{17}O_2N_2Br \cdot H_2O$ | Ber. C 52,33 | H 5,22 | N 7,63% |
| (367,3)                           | Gef. „ 52,40 | „ 5,17 | „ 7,53% |

7. 2-Brom-D-dihydro-lysergsäure(I)-hydrazid. Aus 2-Brom-dihydro-lysergsäure(I)-methylester durch Erwärmen in wasserfreiem Hydrazin auf 135°. Aus Chloroform Spiesse vom Smp. 257–259°.  $[\alpha]_D^{20} = -134^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in Pyridin).

|                      |              |        |          |
|----------------------|--------------|--------|----------|
| $C_{16}H_{19}ON_4Br$ | Ber. C 52,90 | H 5,27 | N 15,43% |
| (363,3)              | Gef. „ 52,89 | „ 5,57 | „ 15,21% |

8. 2-Brom-D-dihydro-lysergsäure(I)-amid. Durch partielle alkalische Hydrolyse<sup>13)</sup> von 2-Brom-dihydro-ergotamin. Wurde im Hochvakuum bei 220–230° sublimiert. Smp. 256°.  $[\alpha]_D^{20} = -148^{\circ}$  ( $c = 0,2$  in Pyridin).

|                              |              |         |              |         |
|------------------------------|--------------|---------|--------------|---------|
| $C_{16}H_{18}ON_3Br$ (348,2) | Ber. C 55,17 | H 5,21% | Gef. C 55,14 | H 5,42% |
|------------------------------|--------------|---------|--------------|---------|

9. 2-Brom-D-dihydro-lysergyl-glycinamid. Aus 2-Brom-D-dihydro-lysergsäure(I)-hydrazid nach Helv. 33, 108 (1949). Aus Alkohol feine Nadelchen. Smp. unter Zers. 242–246°.  $[\alpha]_D^{20} = -125^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in Pyridin).

|                        |              |        |           |
|------------------------|--------------|--------|-----------|
| $C_{18}H_{21}O_2N_4Br$ | Ber. C 53,34 | H 5,22 | Br 19,72% |
| (405,3)                | Gef. „ 53,39 | „ 5,38 | „ 19,36%  |

10. 2-Jod-D-lysergsäure-diäthylamid. 1 g D-Lysergsäure-diäthylamid in 60 ml Dioxan versetzte man mit einer Lösung von 1,05 g Jod-succinimid (1,5 Mol) in 30 ml abs. Dioxan und rührte 6 Min. in einem 55° warmen Bad. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie des Rohproduktes an Aluminiumoxyd, wobei 2-Jod-D-lysergsäure-diäthylamid mit Chloroform + 1/10% Alkohol ins Filtrat gewaschen wurde, erhielt man 510 mg Reaktionsprodukt, das aus Benzol/Äther in zwei polymorphen Modifikationen kristallisierte, nämlich in Nadelchen vom Smp. 133–138°, und in Polyedern vom Smp. 206–208°.  $[\alpha]_D^{20} = +22^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in Pyridin).

|                     |              |        |        |          |
|---------------------|--------------|--------|--------|----------|
| $C_{20}H_{24}ON_3J$ | Ber. C 53,46 | H 5,38 | O 3,56 | J 28,25% |
| (449,3)             | Gef. „ 53,39 | „ 5,50 | „ 4,11 | „ 28,34% |

11. 1-Methyl-2-jod-dihydro-ergotamin. Aus 2-Jod-dihydro-ergotamin durch Methylierung mit Kaliumamid/Methyljodid nach der Vorschrift in der vorangehenden Mitteilung<sup>1)</sup>. Aus Essigester Prismen vom Smp. 222–223°.  $[\alpha]_D^{20} = -84^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in Pyridin). Keller'sche Farbreaktion: reinblau wie bei 1-Methyl-dihydro-ergotamin.

|                       |              |        |         |
|-----------------------|--------------|--------|---------|
| $C_{34}H_{38}O_5N_5J$ | Ber. C 56,43 | H 5,29 | N 9,68% |
| (723,6)               | Gef. „ 56,28 | „ 5,09 | „ 9,76% |

12. Reduktive Enthalogenerung von 2-Brom-ergocristin. Eine Lösung von 2,26 g 2-Brom-ergocristin in 60 ml Methanol, der 3,5 ml n. NaOH und Raney-Nickel aus 3 g Legierung zugesetzt waren, wurde mit Wasserstoff unter Normaldruck geschüttelt. Nach Aufnahme von 110 ml Wasserstoff, entsprechend 1,3 Mol., wurde die Hydrierung abgebrochen, und das nach üblicher Aufarbeitung gewonnene Rohprodukt an 200 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Dabei wurden folgende Fraktionen erhalten: I. mit Chloroform + 1/10% Alkohol: Ergocristinin. Aus Alkohol Nadeln. Smp. 228°.  $[\alpha]_D^{20} = +462^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in Pyridin). Keller'sche Farbreaktion violettblau, im Lauf von 15 sec Umschlag nach grün. Van Urk'sche Farbreaktion: intensiv blau. — II. mit Chloroform + 2/10% Al-

kohol: Ergocristin. Aus Aceton Prismen. Smp. 160—175°.  $[\alpha]_D^{20} = -176^\circ$  ( $c = 0,5$  in Chloroform). *Keller'sche* Farbreaktion: violettblau, im Lauf von 10 sec Umschlag nach grün. *Van Urk'sche* Farbreaktion: intensiv blau. — III. mit Chloroform +  $\frac{1}{2}\%$  Alkohol: Dihydro-ergocristin. Aus Aceton 6-eckige Platten. Smp. 180°.  $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$  ( $c = 0,5$  in Pyridin). *Keller'sche* Farbreaktion: violettblau. *Van Urk'sche* Farbreaktion: intensiv blau.

Die Ausbeute an Ergocristin und Ergocristinin zusammen betrug 1,1 g, diejenige an Dihydro-ergocristin 0,7 g.

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung: Dr. W. Schöniger) ausgeführt, und die Spektren in unserer spektralanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. G. Leemann) aufgenommen.

### Zusammenfassung.

Es werden Herstellung und Eigenschaften von 2-Halogen-Derivaten der Lysergsäure- und Dihydro-lysergsäure-Reihe beschrieben.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel.

## 227. 2-Dehydro-chinuclidin und einige 3-Substitutionsprodukte.

### Untersuchungen in der Chinuclidinreihe.

5. Mitteilung

von C. A. Grob, A. Kaiser<sup>1)</sup> und E. Renk.

(12. X. 57.)

Das 1-Aza-bicyclo-[2,2,2]-2-octen (Ia), im weiteren Dehydro-chinuclidin genannt, verdient in Anbetracht seiner eigenartigen stereo-elektronischen Verhältnisse<sup>2)3)</sup> besonderes Interesse. Wenn man von den aromatischen Benzochinuclidinen<sup>4)5)</sup> absieht, so stellt die kürzlich von uns beschriebene 2-Dehydro-chinuclidin-3-carbonsäure<sup>6)</sup> (Ib) den ersten synthetisch zugänglichen Vertreter dieser Reihe dar<sup>7)</sup>.

Für eine Untersuchung, über welche bereits kurz berichtet worden ist<sup>3)</sup>, sind nun in ähnlicher Weise, d. h. durch Dehydratisierung entsprechender 3-Hydroxychinuclidine (II), das Dehydrochinuclidin (Ia) selbst, sowie eine Reihe seiner 3-Substitutionsprodukte aufgebaut worden.

<sup>1)</sup> Vgl. Dissertation A. Kaiser, Basel 1957.

<sup>2)</sup> B. M. Wepster, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **71**, 1159, 1171 (1952).

<sup>3)</sup> C. A. Grob, A. Kaiser & E. Renk, Chemistry & Ind. **1957**, 598.

<sup>4)</sup> J. Meisenheimer, Liebigs Ann. Chem. **420**, 190 (1919).

<sup>5)</sup> S. M. H. van der Krogt & B. M. Wepster, Rec. Trav. chim. Pays-Bas, **74**, 161 (1955).

<sup>6)</sup> C. A. Grob & E. Renk, Helv. **37**, 1689 (1954).

<sup>7)</sup> Gewisse Abwandlungsprodukte von China-Alkaloiden enthalten möglicherweise ein Dehydrochinuclidin-Gerüst, nämlich  $\psi$ -Chinidin (vgl. R. B. Turner & R. B. Woodward, in "The Alkaloids" von R. H. F. Manske & H. L. Holmes, Bd. **3**, S. 21. Academic Press Inc., New York 1953) sowie Apochinamin (vgl. C. C. J. Culvenor, L. J. Goldsworthy, K. S. Kirby & R. Robinson, J. chem. Soc. **1950**, 1485).