

211. Zur Stereochemie der Mutterkornalkaloide vom Agroclavin- und Elymoclavin-Typus

46. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von E. Schreier

(25. VIII. 58)

Aus dem Mutterkorn von Gräsern, vor allem von *Agropyrum*-, *Elymus*- und *Pennisetum*-Arten, sind Alkaloide isoliert worden, die sich von den klassischen Mutterkornalkaloiden vom Lysergsäureamid-Typus dadurch unterscheiden, dass die Carboxylgruppe der Lysergsäure zu einer Hydroxymethyl- oder Methyl-Gruppe reduziert ist. Die zu dieser Untergruppe der Mutterkornalkaloide gehörenden Verbindungen hat man bei der Namensgebung durch die Endung -clavin gekennzeichnet.

Elymoclavin, das eine der beiden Hauptalkaloide aus der Gruppe der Clavine, ist durch YAMATODANI & ABE²⁾ mit der Reihe der Lysergsäure-Alkaloide sterisch eindeutig verknüpft worden. Bei der katalytischen Hydrierung von Elymoclavin entstand ein Gemisch von D-Dihydro-lysergol(I) und D-Dihydro-isolysergol(I). Elymoclavin besitzt also an C-5 und C-10 die gleiche Konfiguration wie D-Dihydro-lysergsäure(I)³⁾, das heisst, die Ringe C und D sind *trans*-verknüpft und an C-5 ist die räumliche Anordnung gleich wie in der D-Lysergsäure.

Nicht so eindeutig ist die von ABE *et al.*^{4a, b)} veröffentlichte und von uns⁵⁾ übernommene Ableitung der Konfiguration des Agroclavins, des zweiten Hauptalkaloides der Clavin-Gruppe, die auf der Reduktion von Elymoclavin zu Agroclavin mit Natrium in Butanol beruht. Da diese energische Reaktion neben Agroclavin auch Reaktionsprodukte lieferte, die nur unter Aufhebung des Asymmetrie-Zentrums an C-10 entstanden sein können, war unseres Erachtens die Möglichkeit einer *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D im Agroclavin nicht ausgeschlossen.

Es scheint uns daher angebracht, über eigene im Jahre 1955 ausgeführte Versuche zu berichten, da sie die zitierten Arbeiten ergänzen und einen eindeutigen Beweis für die vorgeschlagene Konfiguration von Agroclavin liefern. Ferner werden durch die nachstehend beschriebenen Umsetzungen auch die stereochemischen Beziehungen zwischen den anderen Alkaloiden der Clavin-Gruppe erweitert und gesichert.

¹⁾ 45. Mitteilung, Helv. **40**, 2160 (1957).

²⁾ Bull. agric. chem. Soc. Japan **19**, 94 (1955).

³⁾ Zur Stereochemie der Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren, vgl. 37. Mitteilung, Helv. **37**, 2039 (1954).

⁴⁾ S. YAMATODANI & M. ABE, a) Bull. agric. chem. Soc. Japan **20**, 95 (1956); b) *ibid.* **21**, 200 (1957).

⁵⁾ A. HOFMANN, R. BRUNNER, H. KOBEL & A. BRACK, Helv. **40**, 1358 (1957).

Die durchgeführten Umwandlungen sind im Reaktionsschema⁶⁾ (S. 1986) dargestellt und werden in den drei folgenden Abschnitten A, B und C beschrieben.

A. Verknüpfung von Agroclavin mit Elymoclavin

1. *Reaktionsfolge*: Ia \rightarrow II \rightarrow IV \rightarrow XI + XII \leftarrow IX.

Für die Ermittlung der Ringverknüpfung C und D im Agroclavin (IX) kommt den beiden isomeren 6,8-Dimethylergolinen XI und XII Schlüsselstellung zu. Ausgehend von Agroclavin (IX), Elymoclavin (Ia) und wie unter B beschrieben von D-Dihydro-lysergsäure(I) (XIV) war es möglich, unter Erhaltung der Konfiguration an den asymmetrischen Zentren C-5 und C-10 auf sterisch eindeutige Weise zu den beiden Dimethylergolinen zu gelangen. Durch den Übergang von Elymoclavin (Ia) und D-Dihydro-lysergsäure(I) (XIV) zu den Dihydro-Verbindungen XI und XII aus Agroclavin (IX) wird einwandfrei bewiesen, dass im Agroclavin die Ringe C und D gleich wie bei der D-Dihydro-lysergsäure(I) miteinander verknüpft sind.

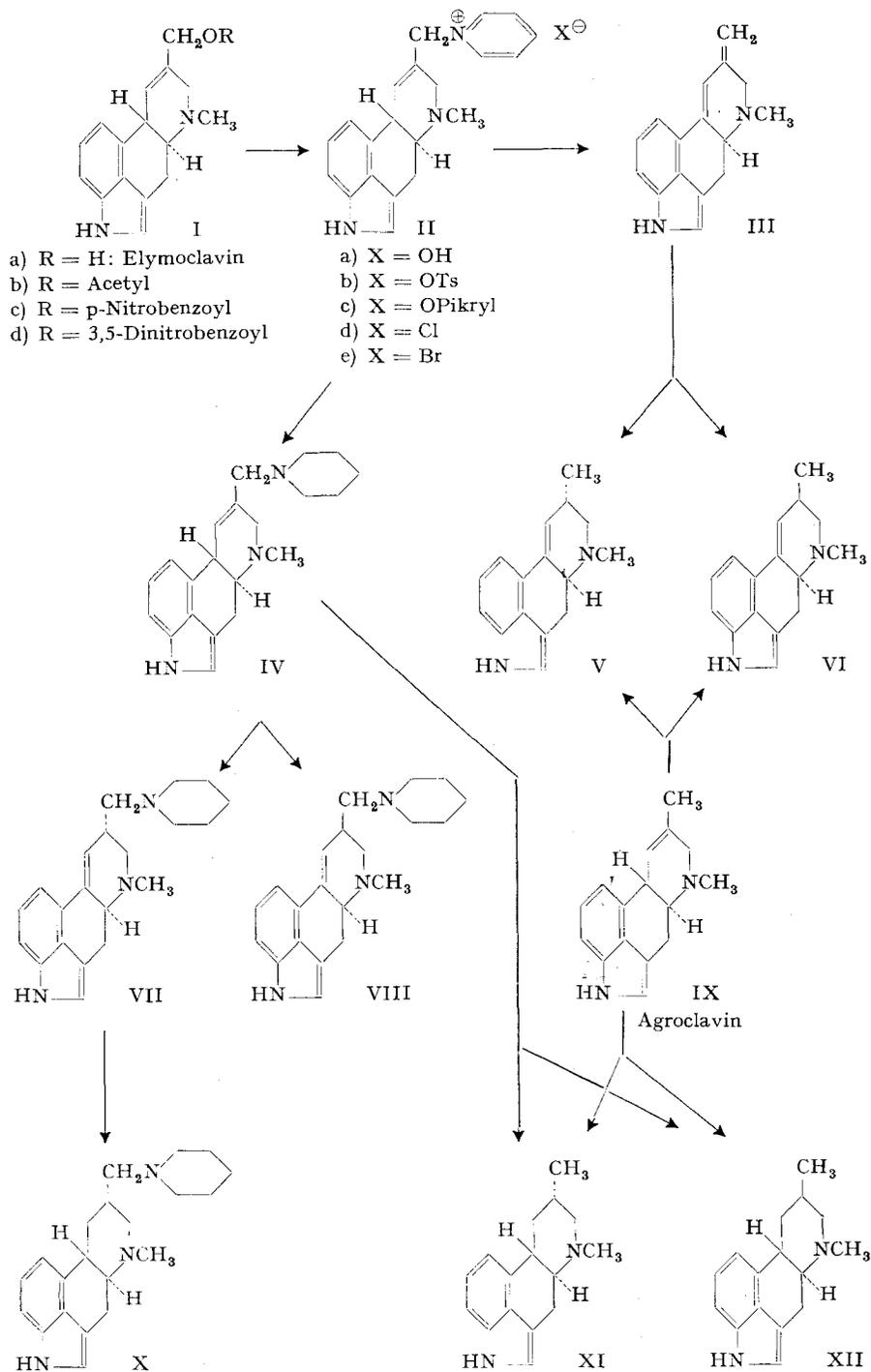
Elymoclavin Ia liess sich über die Stufen II und IV unter Erhaltung der Konfiguration an C-5 und C-10 in die an C-8 diastereomeren 6,8-Dimethylergoline XI und XII überführen. Andererseits wurden XI und XII auch aus Agroclavin (IX) durch katalytische Reduktion ohne Veränderung der Asymmetriezentren an C-5 und C-10 erhalten. Damit sind Elymoclavin und Agroclavin sterisch eindeutig verknüpft und es ist bewiesen, dass Elymoclavin und Agroclavin in ihrem räumlichen Bau übereinstimmen.

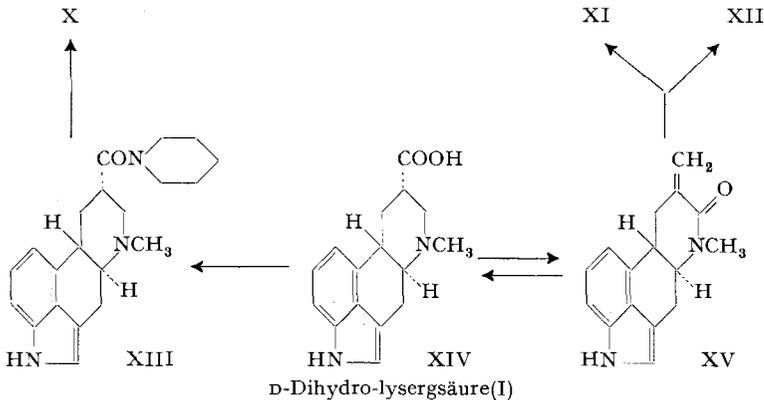
Das erste Zwischenprodukt II (X = OTs) bei der Überführung von Elymoclavin Ia in die beiden 6,8-Dimethylergoline XI und XII wurde beim Versuch erhalten, Elymoclavin in Pyridin-Lösung mit Tosylchlorid in den O-Tosylester überzuführen. Aus der Literatur⁷⁾ ist bekannt, dass Sulfonsäure-Ester von Allylkohlen sich leicht mit Pyridin zu quaternären Salzen umsetzen können. Im vorliegenden Fall war die Reaktionsfähigkeit des intermediär entstehenden Tosylesters so gross, dass es nicht gelang, ihn zu fassen, und es wurde in guter Ausbeute direkt das leicht wasserlösliche, nicht kristallisierende Pyridiniumtosylat II (X = OTs) erhalten.

Beim Sulfonylieren des Elymoclavins mit Methansulfochlorid (= Mesylchlorid) und mit β -Naphthalinsulfochlorid (= Nasylchlorid) in Pyridin wurden analog die dem Tosylat IIb entsprechenden, wasserlöslichen und ebenfalls nicht kristallisierenden Pyridiniumsalze, das Mesylat und das Nasylat, erhalten. Unerwarteterweise liefen die quaternären Salze beim Chromatographieren mit Chloroform – 5% Methanol unzerlegt durch die Aluminiumoxyd-Säule. Dagegen liessen sich alle Pyridiniumsulfonate durch Verwendung eines Ionenaustauschers (z. B. Amberlite IRA 410) in beliebige andere Salze überführen,

⁶⁾ Die Konfigurationsformeln wurden gemäss der früher³⁾ für Lysergsäure und Dihydro-lysergsäure getroffenen Konvention so dargestellt, dass das Wasserstoff-Atom an C-5 des Ergolin-Gerüsts hinter die Ringebene zu liegen kommt.

⁷⁾ Z. B. J. FERNS & A. LAPWORTH, J. chem. Soc. **101**, 273 (1912), P. KARRER & A. EPPRECHT, Helv. **24**, 1039 (1941) und F. DRAHOWZAL & D. KLAMANN, Mh. Chem. **82**, 460 (1951).





z. B. Chlorid, Bromid, Perchlorat, Sulfat usw., von denen das ebenfalls nicht kristallisierende Pyridiniumbromid II ($X = \text{Br}$) mit Methylbromid ein kristallisiertes Methobromid ergab.

Die Versuche, Elymoclavin unter Verwendung anorganischer Basen anstelle von Pyridin nach SCHOTTEN-BAUMANN zu tosylieren, führten nicht zum Tosylester, sondern liessen das Elymoclavin unverändert.

Um den Einfluss der zur Hydroxymethylgruppe α, β -ständigen Doppelbindung im Elymoclavin bei der Sulfonylierung nachzuweisen, wurden zum Vergleich das D-Dihydro-lysergol(I) und das an C-8 isomere D-Dihydro-isolysergol(I) unter den gleichen Bedingungen wie Elymoclavin mit Tosylchlorid in Pyridin umgesetzt. Dabei entstanden die normalen, in Wasser unlöslichen, dagegen in Chloroform und Benzol löslichen, aus Methanol oder Essigester kristallisierenden Tosylester, das O-Tosyl-D-dihydro-lysergol(I) und das O-Tosyl-D-dihydro-isolysergol(I).

Im Gegensatz zur Sulfonylierung von Elymoclavin verliefen die Acylierungsversuche normal unter Bildung der entsprechenden Ester. Das mit Acetanhydrid in Pyridin erhaltene O-Acetyl-elymoclavin (Ib) liess sich nicht kristallisieren und konnte auch nicht unzersetzt destilliert werden. Die Verseifung mit verdünntem Alkali lieferte daraus wieder Elymoclavin. Mit p-Nitrobenzoylchlorid und 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in Pyridin wurden die kristallisierten Ester Ic und Id erhalten.

Als zweite Stufe der Überführung von Elymoclavin (Ia) in die 6,8-Dimethylergoline XI und XII folgte die partielle Hydrierung des Pyridiniumtosylats II ($X = \text{OTs}$) zum D-6-Methyl-8-piperidinomethyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen (IV). In Alkohol und mit Palladiummohr als Katalysator entstand aus dem Pyridiniumtosylat nach der Aufnahme von drei Moläquivalenten Wasserstoff die Piperidinomethyl-Verbindung IV in einer Ausbeute von 40 bis 50%. Als Nebenprodukt konnte das D-6,8-Dimethylergolin(I) (XI) isoliert und mit dem Dihydro-agroclavin identifiziert werden, während der Rest des Hydrierungsgemisches sich nicht kristallisieren liess.

Die katalytische Hydrierung des D-6-Methyl-8-piperidinomethyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolens (IV) mit Palladiummohr in Alkohol führte nicht wie erwartet unter Absättigung der Doppelbindung im Ring D zum D-6-Methyl-8-piperidinomethyl-ergolin(I) (X), sondern es entstand unter Aufnahme von zwei Moläquivalenten Wasserstoff ein Gemisch der beiden Isomeren XI und XII, D-6,8-Dimethylergolin(I) und D-6,8-Dimethylisoergolin(I), das sich durch Chromato-

graphieren an Aluminiumoxyd oder durch fraktionierte Kristallisation in die Komponenten zerlegen liess. Analog der reduktiven Spaltung von Benzylaminen ist bei dieser Hydrierung eine Allylamin-Spaltung eingetreten. Wurde die Hydrierung nach Aufnahme von einem Moläquivalent Wasserstoff abgebrochen, so konnte aus dem Reaktionsprodukt nicht das primär bei der Allylamin-Spaltung entstehende Agroclavin isoliert werden, sondern das Hydrierungsprodukt bestand aus einem Gemisch von Dihydro-agroclavin und unverändertem Ausgangsmaterial.

Die angegebene konfigurative Zuordnung der beiden Epimeren beruht auf dem Vergleich des adsorptiven Verhaltens an Aluminiumoxyd, der Smp. und der Drehungen mit den Daten nahestehender Dihydro-lysergsäure-Derivate bereits bekannter Konfiguration³⁾.

Das D-6,8-Dimethylergolin(I) (XI) ist in jeder Hinsicht identisch mit der nach YAMATODANI & ABE^{4a)} durch katalytische Hydrierung von Agroclavin zugänglichen Dihydro-Verbindung, die ihrerseits identisch ist mit dem natürlichen Mutterkornalkaloid Festuclavin⁸⁾. Das D-6,8-Dimethylisoergolin(I) (XII) ist nach UV.-Spektrum, Smp. und Drehung identisch mit Pyroclavin, einem ebenfalls von ABE *et al.*⁹⁾ aus Mutterkorn isolierten Alkaloid.

Die katalytische Hydrierung von Agroclavin (IX) mit Platinoxid in Alkohol lieferte in Übereinstimmung mit den Angaben der japanischen Autoren^{4a)} nur das eine der beiden möglichen Stereoisomeren, nämlich das D-6,8-Dimethylergolin(I) (XI) = Festuclavin, während wir bei der Hydrierung mit Palladiumkohle in Alkohol neben XI in geringer Ausbeute auch D-6,8-Dimethylisoergolin(I) (XII) = Pyroclavin erhielten.

2. Reaktionsfolge: Ia → II → III → V + VI ← IX.

Eine weitere Verknüpfung von Elymoclavin mit Agroclavin gelang durch die Überführung der beiden Alkaloide in die 6,8-Dimethylergolene V und VI. Beim Kochen des Pyridiniumtosylats II (X = OTs) mit verdünntem Alkali entstand rasch und in guter Ausbeute das kristallisierte, im Ultraviolett stark blau fluoreszierende D-6-Methyl-8-methylen- Δ^9 -ergolen (III). YAMATODANI & ABE^{4b)} hatten die gleiche Verbindung, die sie Lysergen nannten, beim Erhitzen von Elymoclavin mit Natriumbutylat als Hauptprodukt neben wenig D-Lysergol erhalten. Da die physikalischen Eigenschaften unseres Präparates etwas von den Angaben dieser Autoren abwichen, haben wir die Verbindung auch durch alkalische Behandlung von Elymoclavin hergestellt. Das nach diesem Verfahren erhaltene Lysergen stimmte in allen Eigenschaften genau mit dem aus dem Pyridiniumtosylat IIb gewonnenen Präparat überein. Beim Erhitzen von Elymoclavin mit einer 10-proz. Lösung von Kaliumhydroxyd in Methanol entstand neben Lysergen ein Gemisch von Lysergol und Isolysergol.

Bei der Hydrierung des Lysergens mit Palladiummohr in Alkohol wurde nach Aufnahme von 1 Moläquivalent Wasserstoff ein Gemisch der beiden an

⁸⁾ S. YAMATODANI & M. ABE, J. agric. chem. Soc. Japan **28**, 44, 501 (1954).

⁹⁾ M. ABE, S. YAMATODANI, T. YAMANO & M. KUSUMOTO, Bull. agric. chem. Soc. Japan **20**, 59 (1956).

C-8 diastereomeren 6,8-Dimethyl- Δ^9 -ergolene V und VI erhalten. Durch wiederholtes Chromatographieren und durch fraktionierte Kristallisation liessen sich die beiden Isomeren in reiner Form gewinnen. Ihre konfigurative Einordnung erfolgte aus dem Vergleich des chromatographischen Verhaltens, der optischen Drehung und der Smp. mit den entsprechenden Eigenschaften von Lysergsäure- und Isolysergsäure-Derivaten.

D-6,8-Dimethyl- Δ^9 -ergolen (V) mit dem Smp. 288–289° und der spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$ (in Pyridin) ist identisch mit der Verbindung, die YAMATODANI & ABE^{4a)} bei der Einwirkung von Natriumbutylat auf Agroclavin erhalten haben, und die sie wegen ihrer nahen Beziehung zur Lysergsäure Lysergin nannten. Das der Isolysergsäure entsprechende Isomere VI, das Isolysergin, wurde von den japanischen Autoren bei der Isomerisierung von Agroclavin nicht aufgefunden. Demgegenüber erhielten wir bei der Behandlung von Agroclavin mit Kalilauge in Methanol neben Lysergin auch wenig Isolysergin (VI) vom Smp. 134–137° und dem spez. Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +203^\circ$ (Pyridin).

B. Verknüpfung von Agroclavin mit D-Dihydro-lysergsäure(I)

Reaktionsfolge: IX \rightarrow XI + XII \leftarrow XV \leftarrow XIV.

Die stereoisomeren 6,8-Dimethylergoline XI und XII, die, wie im Abschnitt A beschrieben, aus Agroclavin gewonnen werden können, liessen sich auch ausgehend von D-Dihydro-lysergsäure(I) herstellen, womit das Agroclavin auch mit der Dihydro-lysergsäure-Reihe verknüpft ist.

Das schon früher beschriebene Lactam XV¹⁰⁾ aus D-Dihydro-lysergsäure(I) (XIV) lieferte bei der in zwei Stufen durchgeführten Reduktion mit Pd-Kohle und Wasserstoff in Alkohol und mit LiAlH₄ in Äthylmorpholin ein Gemisch von D-6,8-Dimethylergolin (XI) und D-6,8-Dimethylisoergolin (XII), das an der Aluminiumoxydsäule in die beiden Komponenten zerlegt werden konnte. Durch Rückverwandlung des Lactams XV in D-Dihydro-lysergsäure(I) wurde gezeigt, dass die Konfiguration an C-5 und C-10 bei der Lactamisierung erhalten bleibt.

C. Verknüpfung von Elymoclavin mit D-Dihydro-lysergsäure(I)

Reaktionsfolge: Ia \rightarrow II \rightarrow IV \rightarrow VII \rightarrow X \leftarrow XIII \leftarrow XIV.

Wie einleitend erwähnt, haben YAMATODANI & ABE²⁾ Elymoclavin durch Überführung in D-Dihydro-lysergol(I) und D-Dihydro-isolysergol(I) mit der Dihydro-lysergsäure-Reihe sterisch verknüpft.

Eine Bestätigung dieses Zusammenhanges ergab sich in unseren Versuchen, indem einerseits Elymoclavin und andererseits D-Dihydro-lysergsäure(I) in D-6-Methyl-8-piperidinomethyl-ergolin(I) (X) überführt werden konnte. Das bei der Umwandlung von Elymoclavin in die 6,8-Dimethylergoline XI und XII erhaltene Zwischenprodukt, das D-6-Methyl-8-piperidinomethyl- $\Delta^8,9$ -ergolen (IV) (Abschnitt A), wurde durch Einwirkung von Kaliumhydroxyd in

¹⁰⁾ 14. Mitteilung, Helv. 32, 506 (1949).

Methanol isomerisiert. Unter Verschiebung der Doppelbindung im Ring D entstand aus IV ein Gemisch der beiden isomeren 6-Methyl-8-piperidino-methyl- Δ^9 -ergolene VII und VIII, das durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd zerlegt werden konnte. Der hier geltenden Regel entsprechend wurde das stärker rechtsdrehende Isomere der Isolysergsäure-Reihe, das D-6-Methyl-8-piperidinomethyl- Δ^9 -isoergolen (VIII) leichter eluiert. Das tiefer drehende D-6-Methyl-8-piperidinomethyl- Δ^9 -ergolen (VII) lieferte bei der katalytischen Hydrierung mit Pt-Katalysator in Eisessig in guter Ausbeute D-6-Methyl-8-piperidinomethyl-ergolin(I) (X), das mit einem aus D-Dihydrolysergsäure(I)-piperidid¹¹) (XIII) durch LiAlH_4 -Reduktion gewonnenen Präparat identisch war.

Den Herren Dres. A. Hofmann und J. Rutschmann, welche die vorliegende Untersuchung angeregt haben, danke ich für wertvolle Ratschläge und Diskussionen.

Experimenteller Teil¹²⁾

1. Acylierung von Elymoclavin (Ia). – *O*-Acetyl-elymoclavin (Ib): 254 mg Elymoclavin (1 Millimol) wurden unter Erwärmen in 5 ml Pyridin gelöst und nach dem Abkühlen auf 3–5° mit 1 ml Acetanhydrid versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde wie üblich aufgearbeitet. Das viskose Rohprodukt wurde in Benzol gelöst und durch eine Säule von 10 g Aluminiumoxyd filtriert. Das Benzol-Eluat ergab nach dem Einengen 265 mg farblosen Sirup. Da sich die *O*-Acetyl-Verbindung nicht kristallisieren liess, wurde der rohe Eindampfrückstand nach vierstündigem Trocknen bei 80° im Hochvakuum direkt zur Analyse gegeben. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -116^\circ$ ($c = 0,6$ in Chloroform).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$	Ber. C 73,0	H 6,8	O 10,8	N 9,4%
(296,4)	Gef. „ 72,0	„ 6,8	„ 11,3	„ 9,4%

KELLER-Farbreaktion: Blau, mit leichtem Violetstich. UV.-Spektrum: λ_{max} bei 226, 284 und 294 μ ; $\log \epsilon_{\text{max}} = 4,41$; 3,80 und 3,72 (in Alkohol).

Verseifung von Ib: 100 mg *O*-Acetyl-Verbindung Ib wurden durch Kochen in Alkohol mit 2 ml 2-n. Natronlauge verseift. Nach dem Verdünnen der Reaktionslösung mit heissem Wasser kristallisierte das Elymoclavin; nach dem Umkristallisieren aus Methanol, Smp. 243–245° (Zers.), Misch-Smp. mit authentischem Material ohne Depression; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -150^\circ$ ($c = 0,3$ in Pyridin).

O-*p*-Nitrobenzoyl-elymoclavin (Ic): Zu einer Lösung von 254 mg Elymoclavin (1 Millimol) in 4 ml Pyridin wurden unter Kühlen 185 mg *p*-Nitrobenzoylchlorid (1 Millimol) zugegeben. Nachdem das Säurechlorid in Lösung gegangen war, wurde 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt und dann wie üblich aufgearbeitet. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester wurden 270 mg *p*-Nitrobenzoyl-Derivat erhalten, das bei 176–177° (Zers.) schmolz und zur Analyse 20 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet wurde. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -127^\circ$ ($c = 0,4$ in Pyridin).

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_3$	Ber. C 68,5	H 5,3	O 15,9	N 10,4%
(403,4)	Gef. „ 68,5	„ 5,5	„ 15,8	„ 10,1%

O-3,5-Dinitrobenzoyl-elymoclavin (Id): Die wie vorstehend durchgeführte Acylierung von Elymoclavin mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid ergab das schwerlösliche Dinitrobenzoyl-Derivat, das durch Umfällen in Alkohol mit Eisessig und Natriumacetat gereinigt wurde, bei 214–215° (Zers.) schmolz und zur Analyse 8 Std. bei 120° im Hochvakuum getrocknet wurde. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -128^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin).

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_4$	Ber. C 61,6	H 4,5	O 21,4	N 12,5%
(448,4)	Gef. „ 61,7	„ 4,6	„ 21,2	„ 12,5%

¹¹⁾ 38. Mitteilung, Helv. **38**, 433 (1955).

¹²⁾ Alle Smp. wurden im evakuierten Röhrchen bestimmt und sind korrigiert.

2. Tosylierung von Elymoclavin (Ia). – *D-6-Methyl-8-pyridiniummethyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-tosylat (I Ib)*: Die Lösung von 1,02 g Elymoclavin (4 Millimol) in 25 ml Pyridin wurde unter Kühlen und Rühren mit 850 mg p-Toluolsulfoclorid (4,4 Millimol) versetzt. Nach ca. 15 Min. begann die anfänglich klare Lösung trübe zu werden. Hierauf wurde die Temperatur auf 20–25° ansteigen gelassen, wobei sich allmählich eine dunkle, viskose, an der Kolbenwand haftende Schmiere abschied. Nach 3 Std. kräftigem Rühren wurde das ausgeschiedene Produkt durch Zugabe von 5 ml Wasser in Lösung gebracht, mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisch gestellt und mit Chloroform-Isopropanol 3:1 ausgeschüttelt. Nach dem Waschen der organischen Auszüge mit gesättigter Kochsalzlösung und Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand (1,6 g) in möglichst wenig Methanol gelöst und mit Chloroform bis zur Trübung versetzt, dann auf eine mit Chloroform aufgeschlämmte Säule von 75 g Aluminiumoxyd gegeben und chromatographiert. Mit Chloroform – 2% Methanol wurden 105 mg unverändertes Elymoclavin eluiert. Die Chloroform – 5% Methanol-Eluate enthielten das *D-6-Methyl-8-pyridiniummethyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-tosylat (I Ib)*, das als hygroskopischer, fast farbloser, in Wasser, Methanol und Alkohol löslicher Schaum anfiel und nicht kristallisiert werden konnte. Ausbeute: 1,35 g bzw. 70% d. Th., und unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials 76% d. Th.

Zur Analyse wurde eine Probe des rohen nach dem Chromatographieren erhaltenen amorphen Eindampfdruckstandes 4 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -64^\circ$ ($c = 0,4$ in Alkohol).

$C_{28}H_{29}O_3N_3S, 1H_2O$	Ber. C 66,5	H 6,2	O 12,7	N 8,3%
(505,6)	Gef. „ 66,3	„ 6,3	„ 12,2	„ 8,3%

Mol-Gewicht¹³⁾: Gef. 497 $pK_B = 8,37^{13)}$. UV.-Spektrum: Maxima bei 218, 268, 284 und 294 $m\mu$ (in Alkohol).

D-6-Methyl-8-pyridiniummethyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-hydroxyd (I Ia): Bei einer mit den oben angegebenen Mengen durchgeführten Tosylierung von Elymoclavin wurde das in Wasser gelöste Reaktionsgemisch durch eine Säule von 20 g Amberlite IRA 410 (mit Lauge vorbehandelt und mit Wasser neutral gewaschen) filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand (1,42 g) wurde nach dem Lösen in 15 ml Wasser erneut durch eine vorbehandelte Säule von 10 g Amberlite IRA 410 filtriert, wobei die Hauptmenge des unveränderten Elymoclavins auf der Säule haften blieb. Das Filtrat ergab nach dem Einengen 1,25 g Pyridiniumhydroxyd I Ia, entsprechend 92% d. Th. Das auf dem Austauschere haften gebliebene Elymoclavin (85 mg) liess sich mit Methanol auswaschen.

D-6-Methyl-8-pyridiniummethyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-pikrat-hydropikrat, I Ic-Pikrat: Eine wässrige Lösung von 100 mg I Ia wurde mit einer wässrigen Lösung von Pikrinsäure versetzt bis zur kongosauren Reaktion. Nach einigem Stehen begann sich das bis-Pikrat in gelben Nadelchen abzuscheiden. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol, Smp. 218–219° (Zers.). Zur Analyse wurde es 4 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{33}H_{27}O_{14}N_9$	Ber. C 51,2	H 3,5	O 28,9	N 16,3%
(773,6)	Gef. „ 51,4	„ 3,6	„ 28,9	„ 16,1%

D-6-Methyl-8-pyridiniummethyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-chlorid-hydrochlorid, I Id-Hydrochlorid: 1 g Pyridiniumtosylat I Ib (2 Millimol) in 10 ml Wasser wurde durch eine mit Salzsäure vorbehandelte und mit Wasser neutral gewaschene Säule von 5 g Amberlite IRA 410 filtriert und das Filtrat nach dem Ansäuern mit 2-n. Salzsäure im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand (810 mg) liess sich weder aus Wasser noch aus Methanol oder Alkohol kristallisieren. Das Pyridiniumchlorid-hydrochlorid bildete nach dem Entfärben mit

¹³⁾ Die Substanz wurde in überschüssiger 0,1-n. Salzsäure in 80-proz. Cellosolve gelöst und mit 0,1-n. Tetramethyl-ammoniumhydroxyd im gleichen Lösungsmittel potentiometrisch titriert. Wir danken Herrn Dr. H. R. SCHENK für die Ausführung dieser Bestimmungen.

Aktivkohle, Filtrieren und Eindampfen des Filtrats ein fast farbloses, hygroskopisches Pulver. Eine Probe davon wurde zur Analyse 2 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{21}H_{23}N_3Cl_2 \cdot 1H_2O$ (406,3)	Ber. C 62,1 H 6,2 N 10,3 Cl 17,5%
	Gef. „ 62,4 „ 5,8 „ 9,6 „ 17,9%

D-6-Methyl-8-pyridiniummethyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-bromid-methobromid, IIe-Methobromid: 1,31 g Pyridiniumtosylat IIb in 25 ml Wasser wurden durch eine Säule von 10 g Amberlite IRA 410 (mit Br-Ionen beladen) filtriert und mit Wasser nachgewaschen, bis das Filtrat eine negative KELLER-Farbreaktion gab. Nach dem Eindampfen des Filtrats im Vakuum fiel das Pyridiniumbromid IIe als fast farbloses, hygroskopisches Pulver aus. Ausbeute: 1,03 g.

370 mg Pyridiniumbromid in 5 ml Methanol und 5 ml Methylbromid wurden in einer Ampulle eingeschmolzen 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Hierauf wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Methanol. Nach dem Reinigen durch Entfärben mit Aktivkohle und Umkristallisieren aus Methanol schmolz das Pyridiniumbromid-methobromid bei 243–244° (Zers.); Ausbeute: 430 mg. Das Analysenpräparat wurde 4 Std. bei 120° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -18,5^\circ$ ($c = 0,3$ in Wasser).

$C_{22}H_{25}N_3Br_2$ (491,3)	Ber. C 53,8 H 5,1 N 8,5 Br 32,5%
	Gef. „ 53,6 „ 4,9 „ 8,2 „ 32,3%

3. Tosylierung von D-Dihydro-lysergol(I) und D-Dihydro-isolysergol(I).

O-Tosyl-D-dihydro-lysergol(I): 450 mg Dihydro-lysergol(I) wurden in 20 ml Pyridin gelöst und nach dem Zufügen von 400 mg Tosylchlorid die klare Lösung 6 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen und dann wie üblich aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt, 355 mg, kristallisierte beim Anreiben mit Essigester. Die Tosyl-Verbindung wurde aus Chloroform-Essigester und Methanol umkristallisiert, schmolz bei 191–193° (Zers.) und wurde zur Analyse 3 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform); -55° ($c = 0,3$ in Pyridin).

$C_{23}H_{26}O_3N_2S$ (410,6)	Ber. C 67,3 H 6,4 O 11,7 N 6,8 S 7,8%
	Gef. „ 67,1 „ 6,5 „ 11,8 „ 7,1 „ 8,0%

Mol-Gewicht¹³⁾: Gef. 405; $pK_B = 7,43^{13)}$.

O-Tosyl-D-dihydro-isolysergol(I): 200 mg Dihydro-isolysergol(I) wurden wie vorstehend beschrieben mit 200 mg Tosylchlorid in Pyridin umgesetzt. Das aus Methanol kristallisierende Tosyl-Derivat sinterte bei 185–190° unter Blasenbildung und schmolz bei 255–258° (Zers.). Das Analysenpräparat wurde 3 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -65^\circ$ ($c = 0,4$ in Pyridin).

$C_{23}H_{26}O_3N_2S$ (410,6)	Ber. C 67,3 H 6,4 O 11,7 N 6,8%
	Gef. „ 67,7 „ 6,4 „ 11,8 „ 6,7%

4. Überführung von Elymoclavine (Ia) und Agroclavine (IX) in die 6,8-Dimethylergoline XI und XII. – Katalytische Hydrierung von IIb; D-6-Methyl-8-piperidinomethyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen (IV): 1,5 g Palladiummohr wurden in 25 ml Feinsprit vorhydriert, hierauf wurde eine Lösung von 4,0 g IIb¹⁴⁾ (ca. 8 Millimol) in 25 ml Feinsprit zugegeben. Nach der Aufnahme von 600 ml Wasserstoff (24 Millimol) wurde die Hydrierung abgebrochen und der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand in Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand (1,97 g) wurde in Benzol gelöst, auf eine Säule von 75 g Aluminiumoxyd gegeben und chromatographiert. Aus den ersten zwei Fraktionen des Benzol-Eluates konnten als Nebenprodukt 160 mg D-6,8-Dimethylergolin(I) (XI) isoliert werden, das nach dem Umkristallisieren

¹⁴⁾ Die Hydrierung liess sich auf die gleiche Art auch mit andern Pyridiniumsalzen durchführen.

aus Aceton und Methanol bei 242–243° schmolz und zur Analyse bei 160° im Hochvakuum sublimiert wurde. $[\alpha]_D^{20} = -73^\circ$ ($c = 0,4$ in Chloroform).

$C_{16}H_{20}N_2$	Ber. C 80,0	H 8,4	N 11,7%
(240,3)	Gef. „ 80,1	„ 8,5	„ 11,8%

Die folgenden Fraktionen des Benzol-Eluates enthielten das D-6-Methyl-8-piperidino-methyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen (IV), das nach wiederholtem Umkristallisieren aus Aceton bei 169–170° schmolz und sich bei 160° im Hochvakuum sublimieren liess. Ausbeute: 1,28 g, entsprechend 49% d. Th. Das Analysenpräparat wurde 4 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -121^\circ$ ($c = 0,6$ in Pyridin).

$C_{21}H_{27}N_3$	Ber. C 78,5	H 8,5	N 13,1%	Mol.-Gew. 321,5
(321,5)	Gef. „ 78,4	„ 8,6	„ 13,2%	„ 303

KELLER-Farbreaktion: Blau; konz. Schwefelsäure: Gelb. – UV.-Spektrum: Maxima bei 226, 284 und 294 $m\mu$; $\log \epsilon_{\max} = 4,44; 3,81$ und $3,73$ (in Alkohol).

bis-Methobromid von IV: Eine Lösung von 250 mg IV in 10 ml Methanol und 4 ml Methylbromid wurde in einer Ampulle eingeschmolzen und 1 Std. auf 70° erwärmt. Hierauf wurde die Reaktionslösung im Vakuum zur Trockne eingengt. Das bis-Methobromid kristallisierte beim Anreiben mit Alkohol in farblosen, verfilzten Nadeln. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Alkohol wies das Produkt den Smp. von 188–189° (Zers.) auf und wurde zur Analyse 2 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$ ($c = 0,4$ in Wasser).

$C_{23}H_{33}N_3Br_2$	Ber. C 54,0	H 6,5	Br 31,3%
(511,5)	Gef. „ 54,6	„ 6,6	„ 31,2%

bis-Methojodid von IV: Eine Lösung von 200 mg IV in 5 ml Alkohol wurde mit 3 ml Methyljodid 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Methojodid begann schon in der Hitze in farblosen Nadeln auszukristallisieren. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser-Alkohol schmolz das bis-Methojodid bei 186–187° (Zers.) und wurde zur Analyse 4 Std. bei 120° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ ($c = 0,3$ in Wasser).

$C_{23}H_{33}N_3J_2$	Ber. C 45,6	H 5,5	N 6,9	J 41,9%
(605,4)	Gef. „ 45,8	„ 5,7	„ 7,0	„ 42,0%

Katalytische Hydrierung von IV: D-6,8-Dimethylergolin(I) (XI) und D-6,8-Dimethylisoergolin(I) (XII): 160 mg (0,5 Millimol) IV wurden in 15 ml Feinsprit mit 100 mg vorhydriertem Palladiummohr bei Zimmertemperatur hydriert. Innert 30 Min. wurden 27,5 ml Wasserstoff (1 Millimol) aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand in Methanol mit Aktivkohle entfärbt und die Lösung bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Das D-6,8-Dimethylergolin(I) (XI) kristallisierte in feinen Nadeln (115 mg), schmolz nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol bei 243–244° und wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 160° sublimiert. $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ ($c = 0,2$ in Chloroform); -109° ($c = 0,2$ in Pyridin).

$C_{16}H_{20}N_2$	Ber. C 80,0	H 8,4	N 11,7%
(240,3)	Gef. „ 80,3	„ 8,1	„ 11,7%

Die Mutterlauge wurde im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand kristallisierte aus Cyclohexan. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Cyclohexan wurden 17 mg D-6,8-Dimethylisoergolin(I) (XII) erhalten, das mit dem isomeren Dihydro-agroclavin (XI) bei der Mischprobe eine deutliche Depression ergab. Das bei 202–203° schmelzende Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 140° sublimiert. $[\alpha]_D^{20} = -90^\circ$ ($c = 0,3$ in Pyridin); -39° ($c = 0,2$ in Chloroform).

$C_{16}H_{20}N_2$	Ber. C 80,0	H 8,4	N 11,7%
(240,3)	Gef. „ 80,1	„ 8,1	„ 11,5%

Katalytische Hydrierung von Agroclavin (IX): D-6,8-Dimethylergolin(I) (XI) und D-6,8-Dimethylisoergolin(I) (XII): 1,2 g IX (5 Millimol) wurden in 60 ml Alkohol mit 250 mg 10-proz. Palladiumkohle bei Normaldruck und Zimmertemperatur hydriert. Nach Beendigung der H_2 -Aufnahme wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Beim Abkühlen kristallisierten 710 mg D-6,8-Dimethylergolin(I) (XI) vom Smp. 243–244° und $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ ($c = 0,4$ in Chloroform). Aus der Mutterlauge liessen sich noch weitere 310 mg reines XI gewinnen. Die restliche Mutterlauge wurde im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und an einer Säule von 10 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den mit Benzol zuerst durchlaufenden Fraktionen wurden durch Kristallisation aus Methanol 60 mg D-6,8-Dimethylisoergolin(I) (XII) vom Smp. 203–204° und $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ ($c = 0,3$ in Chloroform) erhalten. Mit Äther wurden hierauf noch 60 mg des höher schmelzenden Isomeren XI eluiert.

Die katalytische Hydrierung von 1,2 g Agroclavin lieferte demnach 1,08 g (90%) D-6,8-Dimethylergolin(I) (XI) und 0,06 g (5%) isomeres D-6,8-Dimethylisoergolin(I) (XII).

5. Überführung von D-Dihydro-lysergsäure(I) (XIV) in die 6,8-Dimethylergoline XI und XII. – D-Dihydro-lysergsäure(I) (XIV) aus D-Dihydro-lysergsäurelactam (XV): 1,1 g XV¹⁰ wurden mit einer Lösung von 7,9 g Kaliumhydroxyd in 50 ml Isoamylalkohol 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser wurde mit CO₂ gesättigt, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit methanolischer Salzsäure verestert. Durch Ausschütteln des rohen Produktes mit Chloroform und Weinsäurelösung wurden 180 mg neutrale und 720 mg basische Anteile erhalten. Die letzteren wurden aus Benzol-Lösung an 40 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den ersten Fraktionen konnten 200 mg kristallisierter Rohester gewonnen werden, der nach der Verseifung mit methanolischer Lauge und Reinigung des auf bekannte Art isolierten Produktes 170 mg reine D-Dihydro-lysergsäure(I) vom Smp. 320° (Zers.) und $[\alpha]_D^{20} = -110^\circ$ (Pyridin) ergab. Die Säure wurde zur Charakterisierung mit methanolischer Salzsäure wieder in den Methylester übergeführt, der nach Smp. und Misch-Smp. (177–178°) und optischer Drehung ($[\alpha]_D^{20} = -96^\circ$ in Pyridin) mit authentischem Material identisch war.

Reduktion von D-Dihydro-lysergsäurelactam (XV); D-6,8-Dimethylergolin(I) (XI) und D-6,8-Dimethylisoergolin(I) (XII): 1,0 g XV wurde in 200 ml Äthanol mit 500 mg 10-proz. Palladiumkohle bei Normalbedingungen hydriert. Nach Beendigung der H₂-Aufnahme (ca. 100 ml) wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand in 75 ml Äthylmorpholin 2 Std. mit 1,5 g Lithiumaluminiumhydrid auf 60° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Ausschütteln mit 30-proz. Kalilauge und Äther aufgearbeitet und das Rohprodukt an 75 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den mit Benzol zuerst durchlaufenden Fraktionen wurde durch Kristallisation aus Cyclohexan eine Substanz gewonnen, die nach ihren Eigenschaften, Smp. 202–203°, $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ in Chloroform, mit D-6,8-Dimethylisoergolin(I) (XII) identisch war. Die nachfolgenden Fraktionen lieferten das Hauptprodukt der Reaktionsfolge, das D-6,8-Dimethylergolin(I) (XI), das nach wiederholter Kristallisation aus Cyclohexan-Äther und Essigester die bekannten Eigenschaften, Smp. 241–242° und $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ in Chloroform, zeigte.

6. Überführung von Elymoclavin (Ia) und Agroclavin (IX) in Lysergin (V) und Isolysergin (VI). – D-Lysergol, D-Isolysergol und Lysergen (III) aus Elymoclavin (Ia): Eine Lösung von 1,1 g Ia und 5 g Kaliumhydroxyd in 30 ml Methanol wurde 1 Std. im Bombenrohr auf 135–140° erwärmt. Die auf übliche Weise isolierten Reaktionsprodukte wurden an einer Säule aus 75 g Aluminiumoxyd mit Chloroform als Lösungsmittel chromatographiert. Aus den Fraktionen 2–4 des in Portionen von je 30 ml aufgeteilten Chloroform-Eluats wurden durch Kristallisation aus Methanol 280 mg Lysergen (III), D-6-Methyl-8-methylen-*A*⁹-ergolen, gewonnen, das bei 247–249°¹⁵ (Zers.) schmolz und zur Analyse 4 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet wurde. $[\alpha]_D^{20} = +504^\circ$ ($c = 0,3$ in Pyridin)¹⁵).

C ₁₆ H ₁₆ N ₂	Ber. C 81,3	H 6,8	N 11,9%
(236,3)	Gef. „ 81,5	„ 7,0	„ 11,8%

¹⁵ S. YAMATODANI & M. ABE^{4b}) geben für ihr Präparat folgende Daten an: Smp. 244–245° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +407^\circ$ (Chloroform) und +463° (Pyridin); UV.-Spektrum Maxima bei 243, 263 und 335 m μ . In konz. Schwefelsäure entsteht eine praktisch farblose Lösung.

Farbreaktionen: KELLER: Beim Unterschichten der Ferrichlorid-Eisessig-Lösung mit konz. Schwefelsäure bildete sich ein blauer Ring. Beim Mischen der beiden Phasen entstand eine intensive Grünfärbung, die beim Stehen langsam nach Gelb ausbleichte. Mit konz. Schwefelsäure allein entstand eine blaue Färbung¹⁵⁾.

UV.-Spektrum (in Alkohol): Maxima bei 249 m μ (log ϵ = 4,29) und 347 m μ (log ϵ = 4,09); Schulter bei 266 m μ (log ϵ = 4,16) und Minima bei 228 m μ (log ϵ = 4,09) und 300 m μ (log ϵ = 3,94).

Die Fraktionen 6–15 des Chloroform-Eluats ergaben nach Umkristallisieren aus Methanol 535 mg D-Isolysergol vom Smp. 130–135°. Das Analysenpräparat wurde 6 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +225^\circ$ (c = 0,4 in Pyridin).

$C_{16}H_{18}ON_2$ (254,3)	Ber. C 75,6 Gef. „ 75,3	H 7,1 „ 7,4	O 6,3 „ 6,5	N 11,0% „ 11,2%
-------------------------------	----------------------------	----------------	----------------	--------------------

O-p-Nitrobenzoyl-D-isolysergol: Das nach der üblichen Methode mit p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin hergestellte p-Nitrobenzoyl-Derivat wurde aus Alkohol und Essigester umkristallisiert. Das Analysenpräparat schmolz bei 130° und wurde 4 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +150^\circ$ (c = 0,4 in Chloroform).

$C_{23}H_{31}O_4N_3 \cdot 1H_2O$ (421,4)	Ber. C 65,5 Gef. „ 65,5	H 5,5 „ 5,5	O 19,0 „ 18,6	N 10,0% „ 9,7%
---	----------------------------	----------------	------------------	-------------------

Mit Chloroform, das 0,5% Methanol enthielt, wurde praktisch keine Substanz eluiert, während mit Chloroform-2%-Methanol 135 mg reines D-Lysergol erhalten wurde. Das aus Methanol umkristallisierte Analysenpräparat schmolz bei 253–254° (Zers.) und wurde 2 Std. bei 120° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin).

$C_{16}H_{18}ON_2$ (254,3)	Ber. C 75,6 Gef. „ 75,5	H 7,1 „ 7,2	N 11,0% „ 11,6%
-------------------------------	----------------------------	----------------	--------------------

Lysergen (III) aus dem Pyridiniumtosylat IIb: Beim Kochen einer Lösung von 1,81 g II b (3,7 Millimol) in 15 ml Alkohol und 10 ml 2-n. Natronlauge begann schon nach kurzer Zeit das Lysergen in derben Prismen auszukristallisieren. Nach einer Std. wurde abgekühlt und das Produkt abfiltriert (830 mg). Aus der Mutterlauge wurden noch 170 mg kristallisierte Verbindung gewonnen. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Methanol erhielt man 830 mg Lysergen, entsprechend 95% Ausbeute. Das bei 246–248° (Zers.) schmelzende Analysenpräparat wurde 4 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +505^\circ$ (c = 0,4 in Pyridin).

$C_{16}H_{16}N_2$ (236,3)	Ber. C 81,3 Gef. „ 80,9	H 6,8 „ 6,6	N 11,9% „ 11,9%
------------------------------	----------------------------	----------------	--------------------

Partielle katalytische Hydrierung von Lysergen (III) zu Lysergin (V) und Isolysergin (VI): 850 mg Lysergen (3,6 Millimol) in 2 ml Eisessig und 15 ml Äthanol wurden zu einer vorhydrierten Suspension von 400 mg Palladiummohr in 20 ml Äthanol gegeben und weiter hydriert. Nach der Aufnahme von 92 ml (3,7 Millimol) Wasserstoff wurde die Hydrierung unterbrochen und vom Katalysator abfiltriert. Nach dem Entfärben des auf übliche Weise isolierten Hydrierungsproduktes mit Aktivkohle in Methanol und Einengen der Lösung bis zur beginnenden Kristallisation wurden 307 mg Lysergin¹⁶⁾ (V) in farblosen Nadeln vom Smp. 276–279° erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol und Aceton stieg der Smp. auf 286–288°. Das Analysenpräparat wurde 4 Std. bei 120° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +65^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin).

$C_{16}H_{18}N_2$ (238,3)	Ber. C 80,6 Gef. „ 80,6	H 7,6 „ 7,3	N 11,8% „ 11,5%
------------------------------	----------------------------	----------------	--------------------

Die Mutterlauge der Lysergin-Kristallisation wurde zur Trockne verdampft und der Rückstand (440 mg) in Benzol gelöst und auf eine Säule von 20 g Aluminiumoxyd gegeben und chromatographiert. Aus den je 25 ml betragenden Fraktionen 1–4 des Benzol-Eluats wurden durch Kristallisation aus Aceton-Cyclohexan 245 mg weiche verfilzte Nadelchen

¹⁶⁾ S. YAMATODANI & M. ABE^{4a)} geben für Lysergin folgende Daten an: Smp. 265–267° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +67^\circ$ (Pyridin) und $+112^\circ$ (Chloroform).

des Isolysergins (VI) vom Smp. 136–137° gewonnen. Das aus Aceton-Cyclohexan umkristallisierte Analysenpräparat wurde 2 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +200^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{16}H_{18}N_2$	Ber. C 80,6	H 7,6	N 11,8%
(238,3)	Gef. „ 80,6	„ 7,8	„ 12,0%

Mit Benzol, das 1% Methanol enthielt, wurden noch 120 mg Substanz eluiert, die nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 284–286° schmolz und mit dem Lysergin (V) identisch war.

Isomerisierung von Agroclavin (IX) zu Lysergin (V) und Isolysergin (VI): 500 mg Agroclavin in 20 ml 10-proz. methanolischem Kaliumhydroxyd wurden im zugeschmolzenen Rohr 2 Std. auf 140° erwärmt. Das auf übliche Weise gewonnene, kristallisierte Reaktionsprodukt (495 mg) wurde in Benzol gelöst und an einer Säule von 40 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten fünf der je 25 ml betragenden Fraktionen des Benzol-Eluats bestanden aus einem Gemisch (270 mg) von Lysergin und Isolysergin. Durch Kristallisation aus Methanol konnte die Hauptmenge (130 mg) des Lysergins abgetrennt werden, während aus der Mutterlauge nach erneutem Chromatographieren an 10 g Alox die in Methanol leichtlösliche Iso-Form erhalten wurde. Das Isolysergin kristallisierte aus Cyclohexan in farblosen, verziften Nadeln vom Smp. 134–137°. Das Analysenpräparat wurde 2 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +203^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{16}H_{18}N_2$	Ber. C 80,6	H 7,6	N 11,8%
(238,3)	Gef. „ 80,8	„ 7,6	„ 11,7%

Mit Benzol, das 0,5% Methanol enthielt, wurden weitere 190 mg Lysergin eluiert, die nach dem Vereinigen mit dem gleichen aus den Benzol-Eluaten abgetrennten Produkt (130 mg) wiederholt aus Methanol, Alkohol und Aceton umkristallisiert wurden. Das aus Methanol in Prismen kristallisierende Lysergin schmolz bei 288–289° und wurde zur Analyse 4 Std. bei 120° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{16}H_{18}N_2$	Ber. C 80,6	H 7,6	N 11,8%
(238,3)	Gef. „ 80,7	„ 7,7	„ 11,6%

7. Überführung von D-6-Methyl-8-piperidinomethyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen (IV) und D-Dihydro-lysergsäure (XIV) in D-6-Methyl-8-piperidinomethyl-ergolin(I) (X). – *Isomerisierung von D-6-Methyl-8-piperidinomethyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen (IV) zu D-6-Methyl-8-piperidinomethyl- Δ^9 -ergolen (VII) und -isoergolen (VIII):* Eine Lösung von 740 mg IV in 30 ml Methanol und 5 g Kaliumhydroxyd wurde im Bombenrohr eingeschmolzen und unter gelegentlichem Umschütteln 1½ Std. auf 135° erwärmt. Das Reaktionsprodukt (750 mg) wurde in Benzol gelöst und auf einer Säule von 30 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den je 25 ml betragenden Fraktionen 1–3 des Benzol-Eluats wurden durch Kristallisation aus Aceton 145 mg D-6-Methyl-8-piperidinomethyl- Δ^9 -isoergolen (VIII) erhalten, das nach wiederholtem Umkristallisieren aus Aceton bei 154–156° schmolz und zur Analyse 4 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet wurde. $[\alpha]_D^{20} = +173^\circ$ ($c = 0,25$ in Pyridin).

$C_{21}H_{27}N_3$	Ber. C 78,5	H 8,5	N 13,1%
(321,5)	Gef. „ 78,3	„ 8,6	„ 13,0%

UV.-Spektrum: Maxima bei 227, 243 und 315 $m\mu$ (in Alkohol).

Die Fraktionen 4–6 des Benzol-Eluats waren Gemische der beiden Isomeren, während aus den folgenden Eluaten 505 mg D-6-Methyl-8-piperidinomethyl- Δ^9 -ergolen (VII) vom Smp. 185–187° erhalten wurden. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Aceton wurde das in Prismen kristallisierende Produkt gereinigt. Der Smp. stieg auf 201–202°, und die Ausbeute betrug noch 280 mg. Das Analysenpräparat wurde 2 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ ($c = 0,4$ in Pyridin).

$C_{21}H_{27}N_3$	Ber. C 78,5	H 8,5	N 13,1%
(321,5)	Gef. „ 78,6	„ 8,5	„ 13,2%

Katalytische Hydrierung von D-6-Methyl-8-piperidinomethyl- Δ^9 -ergolen (VII) zu D-6-Methyl-8-piperidinomethyl-ergolin(I) (X): Eine Lösung von 200 mg VII (0,62 Millimol) in 5 ml Eisessig wurde zu 50 mg vorhydriertem PtO₂-Katalysator gegeben und weiter hydriert. Nach 3 Std. war die Wasserstoffaufnahme beendet. Verbrauch 18 ml. Das Reaktionsprodukt wurde aus Aceton kristallisiert, wobei 165 mg bei 207–208° schmelzendes D-6-Methyl-8-piperidinomethyl-ergolin(I) (X) erhalten wurden. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Aceton stieg der Smp. des in rechtwinklig abgeschnittenen Prismen kristallisierenden Produktes auf 219–220°. Ausbeute 125 mg, entsprechend 62% d. Th. Das Analysenpräparat wurde bei 200° im Hochvakuum sublimiert. $[\alpha]_D^{20} = -73^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin).

$C_{21}H_{29}N_3$	Ber. C 78,0	H 9,0	N 13,0%
(323,5)	Gef. „ 78,1	„ 9,1	„ 12,9%

UV.-Spektrum: Maxima bei 225, 283 und 292 μ (in Alkohol).

D-6-Methyl-8-piperidinomethyl-ergolin(I) (X) aus D-Dihydro-lysergsäure(I)-piperidid (XIII): Eine Lösung von 430 mg XIII (1,25 Millimol) in 20 ml Tetrahydro-furan wurde nach dem Zufügen von 250 mg LiAlH₄ unter Rühren 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach der Zersetzung des überschüssigen Lithiumaluminiumhydrids unter Eiskühlung mit 20 ml feuchtem Äther wurde das Reduktionsprodukt wie üblich isoliert und aus Methanol und Methanol-Aceton umkristallisiert. Das in derben Prismen kristallisierende D-6-Methyl-8-piperidinomethyl-ergolin(I) schmolz bei 220–221° und wurde zur Analyse bei 210° im Hochvakuum sublimiert. Ausbeute: 365 mg, entsprechend 90% d. Th. $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin).

$C_{21}H_{29}N_3$	Ber. C 78,0	H 9,0	N 13,0%
(323,5)	Gef. „ 77,8	„ 8,9	„ 13,1%

X-bis-Methojodid: Das aus 180 mg X in Alkohol mit einem Überschuss von Methyljodid hergestellte bis-Methojodid wurde durch Lösen in wenig Wasser, Verdünnen mit Alkohol und Einengen auf dem Wasserbad bis zur Kristallisation gereinigt. Das in quadratischen Blättchen kristallisierende bis-Methojodid schmolz bei 282–283° (Zers.) und wurde zur Analyse 4 Std. bei 120° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -24,5^\circ$ (c = 0,4 in Wasser).

$C_{23}H_{35}N_3J_2$	Ber. C 45,5	H 5,8	N 6,9	J 41,8%
(607,4)	Gef. „ 45,5	„ 5,7	„ 6,6	„ 41,7%

Die Analysen wurden in unserm mikroanalytischen Laboratorium (Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt. Die UV.-Spektren wurden in unserer spektralanalytischen Abteilung (Dr. H. G. LEEEMANN) aufgenommen.

Zusammenfassung

Durch die auf verschiedenen, sterisch eindeutigen Wegen durchgeführte chemische Verknüpfung des Mutterkornalkaloids Agroclavin mit Elymoclavin und D-Dihydro-lysergsäure(I) wurde bewiesen, dass die Ringe C und D im Agroclavin gleiche *trans*-Verknüpfung wie in der D-Dihydro-lysergsäure(I) aufweisen.

Die ebenfalls im japanischen Grasmutterkorn vorkommenden Alkaloide Festuclavin und Pyroclavin konnten konfigurativ in die Reihe der D-Dihydro-lysergsäure(I) eingeordnet werden. Im Festuclavin (XI) haben die Methylgruppe an C-8 und der Wasserstoff an C-5 *cis*-Anordnung, während sie im Pyroclavin (XII) *trans*-ständig sind.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel