

**Experimentelles.** – Die MOR.-Kurven sind ausschliesslich nach früheren Angaben [1] mit Hilfe eines Spektropolarimeters Modell P 22 der Firma BODENSEEWERK PERKIN-ELMER & Co., GMBH, Überlingen, Deutschland, und einem ausführlich beschriebenen Magnetzusatz [1] ermittelt worden. Zur Umrechnung der Daten fanden Dichteangaben aus der Literatur Verwendung (vgl. z. B. [7] [9]).

Die Kohlenwasserstoffe sind durchwegs Produkte der Firma FLUKA AG, Buchs.

Mit Ausnahme von Squalan und 2,2,4,6,6-Pentamethylheptan wurde ihre Reinheit in der instrumentellen Kombination von Gas-Chromatograph mit Massenspektrometer überprüft [11]

Die vorliegende Arbeit wurde vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Forschungsprojekt Nr. 4312) unterstützt. Der Firma BODENSEEWERK PERKIN-ELMER & Co., GMBH, Überlingen, Deutschland, danken wir für die leihweise Überlassung eines Spektropolarimeters Modell P 22.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. T. CLERC, H.-K. WIPF & W. SIMON, *Helv.* **50**, 1794 (1967).
- [2] A. D. BUCKINGHAM & P. J. STEPHENS, *Ann. Rev. physic. Chemistry* **17**, 399 (1966).
- [3] TH. BÜRER & L. I. KATZIN, *J. physic. Chemistry* **70**, 2663 (1966).
- [4] B. A. LOMBOS, P. SAUVAGEAU & C. SANDORFY, *Chem. Physics Letters* **1**, 42 (1967).
- [5] M. E. VERDET, *Ann. Chim. et Physique* **41**, 370 (1854).
- [6] O. EXNER, *Coll. czech. chem. Comm.* **31**, 3222 (1966).
- [7] V. M. TATEVSKII, V. A. BENDERSKII & S. S. YAROVoi, «Rules and Methods for Calculating the Physico-Chemical Properties of Paraffinic Hydrocarbons», Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris 1961.
- [8] S. BROERSMA, H. I. WATERMAN, J. B. WESTERDIJK & E. C. WIERSMA, *Physica* **10**, 97 (1943).
- [9] E. G. FOEHR & M. R. FENSKE, *Ind. engr. Chemistry* **41**, 1956 (1949).
- [10] H. POLTZ, *Z. physikal. Chem. B* **32**, 243 (1936); E. MIESCHER, *Helv. physica Acta* **4**, 398 (1931); R. DE MALLEMANN, *J. Physique Radium* [6] **7**, 295 (1925).
- [11] J. A. VÖLLMIN, I. OMURA, J. SEIBL, K. GROB & W. SIMON, *Helv.* **49**, 1768 (1966).

### 118. Partialsynthese von 6-Methyl-9-ergolen-8 $\beta$ -essigsäure und einiger ihrer Derivate

68. Mitt. über Mutterkornalkaloide [1]

von F. Troxler und P. A. Stadler

Pharmazeutisch-Chemische Forschungslaboratorien, Sandoz AG., Basel

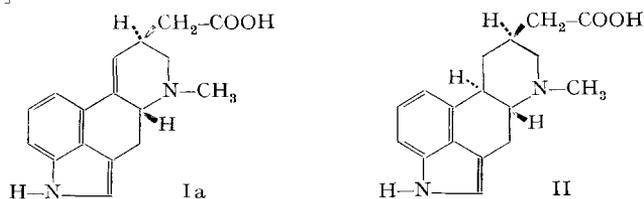
(7. V. 68)

*Summary.* The transformation of lysergic acid and 1-methyllysergic acid into their homologous acids, *i.e.* 6-methyl-9-ergolen-8 $\beta$ -acetic acid and 1,6-dimethyl-9-ergolen-8 $\beta$ -acetic acid, and the synthesis of some of their derivatives are described.

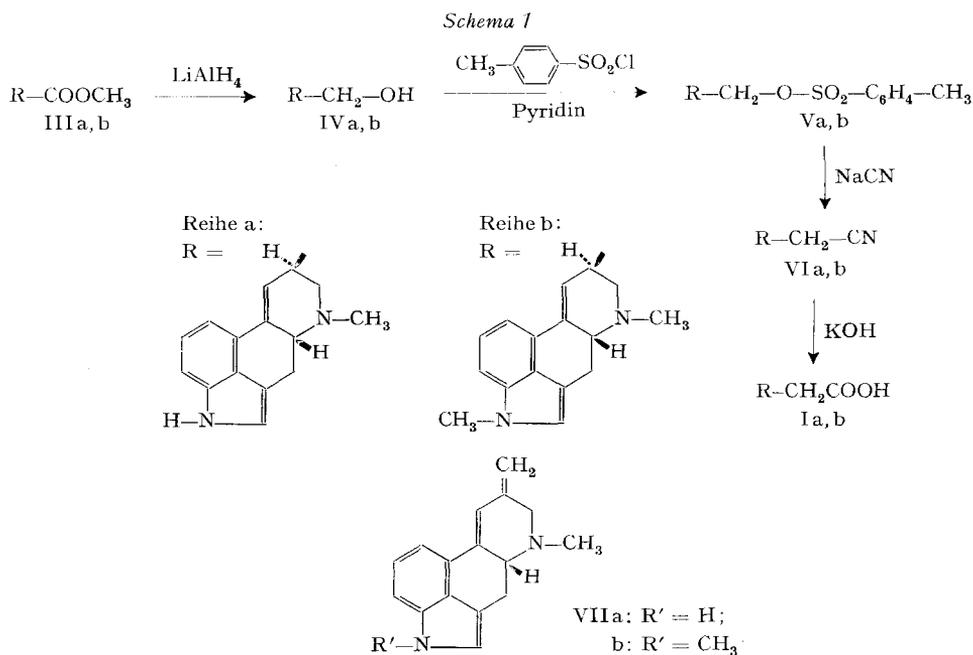
Im Rahmen unserer ausgedehnten Arbeiten zur partialsynthetischen Abwandlung der Lysergsäure befassten wir uns schon vor längerer Zeit auch mit deren Überführung in die homologe 6-Methyl-9-ergolen-8 $\beta$ -essigsäure (sog. «Homolysergsäure») Ia. Die soeben erfolgte Veröffentlichung der Synthese der 6-Methyl-ergolin-8 $\beta$ -essigsäure<sup>1)</sup> (9,10-Dihydro-homo-lysergsäure) II durch SEMONSKÝ und KUCHARCZYK [2] veran-

<sup>1)</sup> Nomenklatur nach Chemical Abstracts.

lasst uns, die Ergebnisse unserer mehrere Jahre zurückliegenden Arbeiten nun zu publizieren [3].



Der für die Überführung von Lysergsäure-methylester IIIa in Ia und von 1-Methyllysergsäure-methylester in 1,6-Dimethyl-9-ergolen-8β-essigsäure Ib beschriebene Weg ist aus Schema 1 ersichtlich:



Der Lysergsäure-methylester (IIIa) liess sich mittels Lithiumaluminiumhydrid nach den Angaben von STOLL, HOFMANN und SCHLIENTZ [4] zu Lysergol (IVa) mit einer Ausbeute an reinem isomerenfreien IVa von 76% d. Th. reduzieren. Die ganz analoge Reduktion von IIIb führte dagegen zu einem Diastereomergemisch, aus dem durch Adsorptionschromatographie nur 50% 1-Methyllysergol (IVb) abgetrennt werden konnten.

Umsetzung von IVa und IVb mit 2 Mol-Äquivalenten *p*-Toluolsulfochlorid in Pyridin-Lösung führte in ca. 70% Ausbeute zu Va und Vb. Das Gelingen der Reaktion hängt entscheidend von der Verwendung von vollkommen wasserfreiem Pyridin ab. Va und Vb gingen bei der Umsetzung mit Natriumcyanid in wässrigem Dimethylformamid nahezu quantitativ über in 6-Methyl-9-ergolen-8β-acetonitril (VIa) bzw. 1,6-Dimethyl-9-ergolen-8β-acetonitril (VIb) [«Homo-lysergsäure-nitrile»]. Eli-

mination zu Lysergen (VIIa) bzw. 1-Methyl-lysergen (VIIb) wurde in keinem Fall beobachtet. Durch Verseifung der Nitrile VI gelangte man schliesslich zu den gesuchten Säuren Ia und Ib.

*Eigenschaften von Ia und Ib.* Schmelzpunkte, optische Drehungen und Elementaranalysen von Ia und Ib sowie ihrer Synthesezwischenprodukte (soweit sie nicht schon beschrieben waren), sind in den Tabellen 2 bzw. 3 zusammengefasst. Ia und Ib sind sowohl in Methanol wie in Wasser oder Pyridin ausserordentlich schwer löslich (s. Tabelle 1).

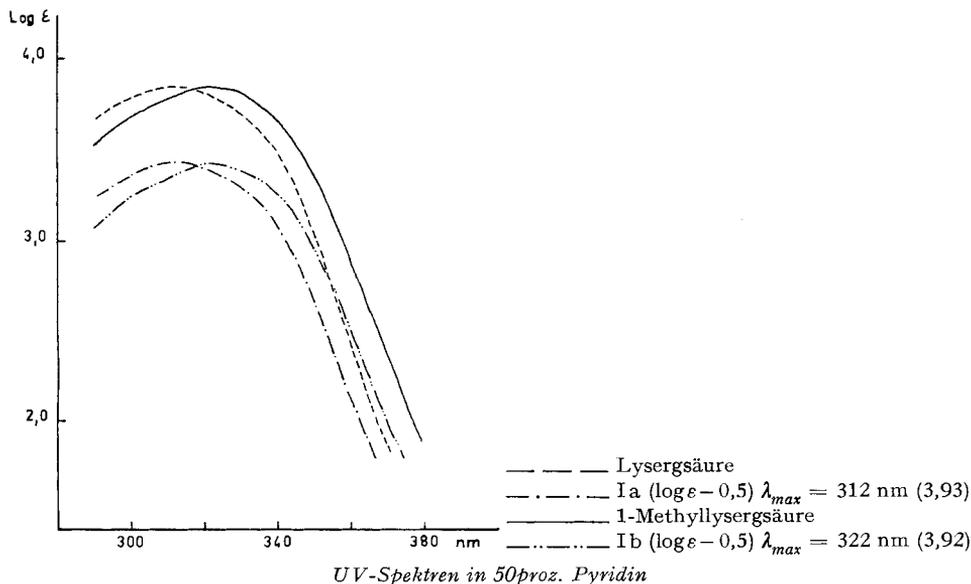
Tabelle 1. *Löslichkeiten von Ia und Ib*

	in Teilen		
	Methanol	Wasser	Pyridin
1 Teil Ia löst sich bei Raumtemperatur	> 20 000	> 20 000	5000
1 Teil Ib löst sich bei Raumtemperatur	> 20 000	> 20 000	5000

Überraschenderweise lösen sich jedoch sowohl Ia wie Ib in weniger als 200 Teilen eines Gemisches Pyridin/Wasser 1:1.

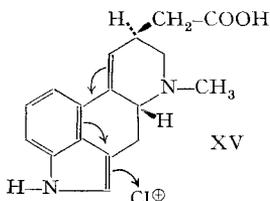
Farbreaktionen und UV-Spektren (vgl. Fig. 1) von Ia und Ib sind erwartungsgemäss vollkommen identisch mit denjenigen der entsprechenden Lysergsäure. Ebenfalls erwartungsgemäss epimerisieren sich weder Ia noch Ib zu den entsprechenden  $8\alpha$ -Verbindungen («Homo-isolysergsäure» bzw. «1-Methyl-homo-isolysergsäure»), da ihnen dazu die strukturellen Voraussetzungen fehlen (vgl. dazu [5]).

*Derivate von Ia und Ib.* Die Überführung der aus Ia und Ib mittels Diazomethan leicht zugänglichen Methylester VIIIa und VIIIb in die entsprechenden Hydrazide IX erfolgte zur Vermeidung partieller Racemisierung am Zentrum C-5<sup>2</sup>) mit Hydrazin in Gegenwart von Protonen [7]. Die nahezu quantitativ erhaltenen Hydrazide IXa





riert. Eine 2-Chlorierung unter analogen Bedingungen wurde in der Lysergsäure-Reihe bisher höchstens in Spuren beobachtet. Wir glauben den Grund für das unterschiedliche chemische Verhalten von Lysergsäure und Homolysergsäure Ia bei der Reaktion mit Phosphorpentachlorid darin sehen zu müssen, dass die im Falle von Ia gemäss Formel XV mögliche partielle Elektronen-Verschiebung in der Lysergsäure durch die (entgegengesetzt wirkende) Carbonylgruppe in 8-Stellung erschwert ist. Die relative Elektronendichte in Stellung 2 dürfte deshalb bei Ia etwas grösser sein als bei der Lysergsäure, weshalb Ia leichter in 2-Stellung durch das elektrophile  $\text{Cl}^\oplus$  substituiert wird.



In analoger Weise wie XII a stellten wir aus XIII a und den entsprechenden Aminen in ca. 60% Ausbeute auch noch die Amide XVI a XVII a und XVIII a, und aus XIII b die Amide XI b, XII b und XVII b her. Die auch in diesen Fällen als Nebenprodukte gebildeten, der Verbindung XIV a analogen 2-Chlor-Derivate haben wir nicht isoliert.

Schmelzpunkte, optische Drehungen und Elementaranalysen der aus Ia und Ib dargestellten Verbindungen finden sich in den Tabellen 2 bzw. 3.

**Experimentelles<sup>4)</sup>.** – Wo nichts besonderes angegeben, sind Eigenschaften und Elementaranalyse der beschriebenen Verbindungen in Tabelle 2 zu finden.

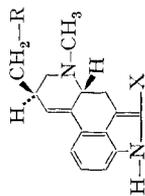
1. *Lysergyllosylat (Va)*. Man versetzte eine Lösung von 19,2 g Lysergol in 350 ml abs. Pyridin mit einer solchen von 29 g *p*-Toluolsulfochlorid in 430 ml abs. Pyridin, rührte  $4\frac{1}{2}$  Std. bei Raumtemperatur und  $1\frac{1}{2}$  Std. bei  $50^\circ$  und verteilte hierauf unter Eiskühlung zwischen Methylchlorid und Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Den nach Verdampfen der über Pottasche getrockneten organischen Phase verbleibenden Rückstand (29 g) chromatographierte man an 600 g Silicagel, wobei mit Methylchlorid + 1% Methanol nach ca. 1 g Nebenprodukten 22 g reines Lysergyllosylat eluiert wurden.

2. *1,6-Dimethyl-9-ergolen-8 $\beta$ -acetonitril (VIb)*. Eine Lösung von 23 g KCN in 70 ml Wasser und 230 ml Dimethylformamid versetzte man mit einer solchen von 6,63 g Vb in 120 ml Dimethylformamid, rührte das homogene Gemisch  $5\frac{1}{2}$  Stunden in einem Bad von  $60^\circ$ , verdünnte anschliessend mit 2 l Wasser, sättigte mit Kochsalz und filtrierte das auskristallisierte VIb ab. Das mit Wasser gewaschene und im Vakuum getrocknete Rohprodukt (4,1 g; 100% d.Th.) wurde aus Chloroform umkristallisiert. Eigenschaften und Elementaranalyse s. Tabelle 3.

3. *6-Methyl-9-ergolen-8 $\beta$ -essigsäure (Ia)*. Eine Lösung von 10,2 g VIa und 20 g KOH in 100 ml Dioxan, 50 ml Äthanol und 60 ml Wasser wurde am Vibromischer 6 Std. unter Rückfluss gekocht, dann mit 150 ml Wasser versetzt und noch 14 Std. unter Rückfluss weitergekocht. Man verdampfte nun im Vakuum fast zur Trockene, verteilte den Rückstand zwischen Chloroform und Wasser und brachte die durch Talk filtrierte wässrige Phase mittels Essigsäure auf ein pH von 5–6. Nach mehrstündigem Stehen im Eisbad filtrierte man die ausgefallene Rohsäure ab und wusch mit Wasser und hierauf mit Methanol. Dann veresterte man das noch methanolfeuchte, in je 100 ml Methanol und Aceton suspendierte Rohprodukt mit ätherischer Diazomethanlösung und chromatographierte den erhaltenen Methyl ester an 100 g Aluminiumoxid, wobei der Methyl ester VIIIa mit Chloroform +  $\frac{1}{2}$ % Äthanol eluiert wurde. Die so gewonnenen 8,1 g VIIIa löste man in 80 ml

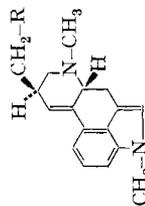
<sup>4)</sup> Von jedem Reaktionstypus wird 1 charakteristisches Beispiel beschrieben.

Tabell 2. 6-Methyl-9-ergolen-8 $\beta$ -essigsäure (Ia), Synthesezwischenprodukte und Derivate



R	X	Formel-Nr.	Bruttoformel Mol.-Gew.	Smp. <sup>3)</sup> Krist. aus	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Elementaranalyse				
						Obere Zeile: Ber. Untere Zeile: Gef.				
						C	H	N	O	
O-SO <sub>2</sub> -	H	Va	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (408,5)	150° (Äthanol)	+41° (Chloroform)	67,6 67,7	5,9 5,9	6,6 6,7	11,8 11,6	S: 7,8 8,1
CN	H	VIa	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> (251,3)	232-235° (Chloroform)	+75,5° (Pyridin)	76,5 76,0	6,8 6,5	16,7 18,3		
COOH	H	Ia	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (282,3)	295° (Wasser)	+125° (Py/Wasser 1:1)	72,3 72,5	6,4 6,6	9,9 10,1	11,3 11,7	
COCl (HCl)	H	XIIIa	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (337,3)	> 350°		60,5 60,2	5,4 5,6	8,3 8,3		Cl: 21,0 18,7
COOCH <sub>3</sub>	H	VIIIa	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (296,4)	188° (Benzol)	+66° (Pyridin)	73,0 72,4	6,8 6,8	9,5 9,4	10,8 10,8	
CONHNH <sub>2</sub>	H	IXa	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O (296,4)	115/135-140° (Chloroform)	+80° (Pyridin)	68,9 67,6	6,8 7,8	18,9 18,9	5,4 6,0	
CONH <sub>2</sub>	H	XVIIa	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O (281,4)	229-230° (Chloroform)	+85° (Pyridin)	72,6	6,8	14,9	5,7	
CON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	XIIa	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O (337,5)	236-238° (Chloroform)	+73° (Pyridin)	74,7 74,5	8,1 8,0	12,5 12,7	4,7 5,0	
-CH-CH <sub>2</sub> OH	H	XIa	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (353,5)	223-224° (Chloroform)	+39° (Pyridin)	71,4 71,5	7,7 7,7	11,9 12,0	9,1 9,3	
-CH-CH <sub>2</sub> OH	H	XVIa	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (381,5)	213-215° (Chloroform)	+39° (Pyridin)	72,4 70,8	8,2 7,7	11,0 10,1	8,4 8,4	
CONH-C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	H	XVIIIa	C <sub>34</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> (595,7)	252-255° (Chloroform/ Methanol)	+49° (Pyridin)	68,6 67,6	6,3 6,3	11,8 11,6	13,4 13,4	
Ergotamin-Homologes										
CON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	XIVa	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O (371,9)	225° (Chloroform)	+71° (Pyridin)	67,8 67,9	7,0 7,1	11,3 11,3	4,3 4,5	Cl: 9,5 9,8

<sup>3)</sup> Alle Smp. sind im Rohrechen auf dem TORRELLI-Apparat bestimmt und korrigiert.

Tabelle 3. 1,6-Dimethyl-9-ergolen-8 $\beta$ -essigsäure (Ib), Synthesewenigenprodukte und Derivate

R	Formel-Nr.	Bruttoformel Mol.-Gew.	Smp. <sup>9)</sup> Krist. aus	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Elementaranalyse					
					Obere Zeile: Ber.	Untere Zeile: Gef.	C	H	N	O
OH	IVb	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O (268,4)	206-208° (Benzol)	+5° (Pyridin)	76,1	7,5	10,4	6,0		
O-SO <sub>2</sub> --CH <sub>3</sub>	Vb	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (422,6)	137-139° (Methylenchlorid)	+5° (Pyridin)	68,2	6,2	6,6	11,4	7,6	7,7
CN	VIb	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> (277,4)	149-151° (Chloroform)	+7° (Pyridin)	77,9	6,9	15,2			
COOH	Ib	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (296,4)	280-285° Zers. (Wasser)	+86° (Py/H <sub>2</sub> O 1:1)	73,0	6,8	9,5	10,8		
COOCH <sub>3</sub>	VIIIb	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (310,4)	95-100° (Petroläther)	+9,5° (Pyridin)	73,5	7,1	9,0	10,3		
CONH <sub>2</sub>	XVIIb	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O (295,4)	198-202° (Äthanol)	+28° (Pyridin)	73,2	7,2	14,2	5,4		
CONHNH <sub>2</sub>	IXb	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O (310,4)	171-173° (Essigester)	+15° (Pyridin)	69,7	7,1	18,1	5,2		
-CH-CH <sub>2</sub> OH	XIb	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (367,5)	190-194° (Essigester)	+38° (Pyridin)	71,9	8,0	11,4	8,7		
CON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> , (Hydrogenmaleinat)	XIIb	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O + C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> (467,6)	169-171° (Methanol)	+93° (Wasser) Base: +49° (Pyridin)	66,8	7,1	17,1	9,0		

Methanol, versetzte heiss mit 105 ml 1N NaOH und hierauf bei Siedehitze langsam mit 500 ml Wasser, liess die klare Lösung 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen und fällte schliesslich die reine Säure Ia durch Abstumpfen der Lösung mit Essigsäure auf pH 5–6 aus. Löslichkeiten s. Tabelle 1. UV-Spektrum: Fig. 1.

4. *6-Methyl-9-ergolen-8 $\beta$ -essigsäure-diäthylamid (XIIa) und 2-Chlor-6-methyl-9-ergolen-8 $\beta$ -essigsäure-diäthylamid (XIVa)*. Man übergoss 1 g hochvakuumtrockenes Ia mit einer 30° warmen Lösung von 750 mg PCl<sub>5</sub> in 25 ml POCl<sub>3</sub>, schüttelte 5 Minuten lang, filtrierte und wusch das Kristallisat mit Petroläther: 1,1 g Gemisch von 6-Methyl-9-ergolen-8 $\beta$ -essigsäurechlorid-hydrochlorid (XIIIa) und 2-Chlor-6-methyl-9-ergolen-8 $\beta$ -essigsäurechlorid-hydrochlorid.

Eine Suspension dieses Säurechlorid-Gemisches in 30 ml Methylenchlorid versetzte man bei 0° mit 5 ml Diäthylamin, schüttelte 1 Std. bei Raumtemperatur und schüttelte hierauf zwischen Methylenchlorid und Sodalösung aus. Beim Verdampfen der getrockneten organischen Phase verblieben 0,6 g rohes Gemisch von XIIa und XIVa, das man an Aluminiumoxid mit abs. Chloroform chromatographierte. Dabei wurden zuerst 0,1 g XIIa und dann 0,4 g XIVa ins Filtrat gewaschen.

6. *6-Methyl-9-ergolen-8 $\beta$ -essigsäure-methylester (VIIIa)*. Durch Verestern von Ia in einem Gemisch von Methanol/Aceton mit ätherischer Diazomethanlösung.

7. *6-Methyl-9-ergolen-8 $\beta$ -essigsäure-hydrazid (IXa)*. 1,05 g Hydrazin-dihydrochlorid, 13 ml wasserfreies Hydrazin, 15 ml *n*-Propanol, 10 ml Methanol und 2,93 g VIIIa erwärmte man 4 $\frac{1}{2}$  Std. auf 50° (Vibromischer), verdampfte dann die klare, homogene Lösung im Vakuum zur Trockene und verteilte den Rückstand zwischen Chloroform und Sodalösung. Nach dem Verdampfen der über Pottasche getrockneten organischen Phase verblieben 3,13 g rohes IXa, das aus einem Gemisch von Chloroform/Methanol unter Petroläther-Zusatz umkristallisiert wurde.

8. *6-Methyl-9-ergolen-8 $\beta$ -essigsäure-(+)-butanolamid-2' (XIa)*. Eine Lösung von 1,4 g IXa in 100 ml 0,1N HCl versetzte man mit 10 ml 1N Natriumnitrit-Lösung und tropfte bei 5° langsam 13 ml 1N HCl hinzu. Nach weiteren 5 Min. schüttelte man zwischen Äther und eiskalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus, trocknete die Ätherphase 3mal über Pottasche und liess sie unter Rühren zu einer eiskalten Suspension von 4,5 g Pottasche in 15 ml Isopropanol + 30 ml abs. Äther + 1,5 ml (+)-2-Aminobutanol fließen. Nach 1 Std. Rühren bei 5° und 4 $\frac{1}{2}$  Std. Rühren bei Raumtemperatur verteilte man zwischen Wasser und einem Gemisch von Methylenchlorid/Isopropanol 2:1. Nach Verdampfen der über Pottasche getrockneten organischen Phase verblieben 0,9 g rohes XIa, das aus Chloroform/Methanol unter Ätherzusatz kristallisiert wurde.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 67. Mitt. W. SCHLIENTZ, R. BRUNNER, A. RÜEGGER, B. BERDE, E. STÜRMER & A. HOFMANN, Pharm. Acta Helv., im Druck.
- [2] M. SEMONSKÝ & N. KUCHARCZYK, Coll. czech. chem. Comm. 33, 577 (1968).
- [3] SANDOZ AG., Schweiz. Patentanmeldung vom 24. 3. 64; Franz. Pat. 1439953; Span. Pat. 310832, 310833, 312763.
- [4] A. STOLL, A. HOFMANN & W. SCHLIENTZ, Helv. 32, 1947 (1949).
- [5] A. STOLL, A. HOFMANN & F. TROXLER, Helv. 32, 506 (1949).
- [6] M. SEMONSKY, Coll. czech. chem. Comm. 22, 1866 (1956).
- [7] SANDOZ AG., Belg. P. 609011; Franz. Pat. 1303289.
- [8] SANDOZ AG., Schweiz. Pat. 392529.
- [9] A. STOLL & A. HOFMANN, Z. physiol. Chem. 251, 155 (1938).