

## 261. Demethylierung des Lysergsäuregerüsts

73. Mitteilung über Mutterkornalkaloide [1]

von T. Fehr, P. A. Stadler und A. Hofmann

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien SANDOZ A.G., Basel

Herrn Prof. Dr. K. Mothes

zum 70. Geburtstag am 3. 11. 70 gewidmet

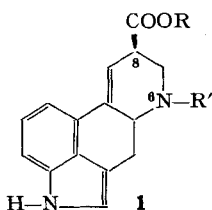
(4. XI. 70)

*Summary.* The N-demethylation of the lysergic acid skeleton could be achieved by a new modification of the *von Braun* reaction. The formed cyanamide was reduced either with zinc in acetic acid or with hydrogen and Raney nickel.

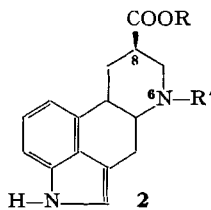
Die klassische N-Demethylierung tertiärer Amine nach *von Braun* [2] scheitert oft an den notwendigen drastischen Bedingungen für die Hydrolyse der Zwischenstufe. Die negativen Ergebnisse der bekannten Varianten bei Lysergsäure-Derivaten veranlassten die Ausarbeitung folgender, wesentlich milderer Methoden.

Lysergsäure-methylester (**1b**) und Dihydrolysergsäure-methylester (**2b**) wurden mittels Bromcyan in Methylenchlorid in die N-CN-Derivate **1d** und **2d** übergeführt, deren milde alkalische Hydrolyse die Säuren **1c** und **2c** ergab.

Frühere Arbeiten hatten gezeigt, dass reduktive Entfernung der Cyanidfunktion vom Stickstoff bei gewissen Verbindungstypen mit Lithiumaluminiumhydrid [3] oder mit Natrium in flüssigem Ammoniak [4] möglich ist. Beide Methoden versagten bei Überprüfung am 6-nor-6-Cyano-lysergsäure-methylester (**1d**) wegen der zu leichten Reduzierbarkeit der  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Esterfunktion. Beim Versuch, die Cyanamidfunktion von **1d** mit Natriumborhydrid zu reduzieren, wurde die Estergruppe angegriffen, während die NC-N-Gruppe unverändert blieb (im IR.-Spektrum N-CN-Bande bei  $2200\text{ cm}^{-1}$ , jedoch keine Ester-carbonyl-Bande). – Die Reduktion der Esterfunktion mit Natriumborhydrid in Methanol wurde nach Durchführung dieses Versuches auch von *Semonsky & Kucharczyk* [5] beschrieben.



- a) R = R' = H      c) R = H    R' = CN  
b) R = R' = CH<sub>3</sub>    d) R = CH<sub>3</sub> R' = CN



- e) R = H    R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>    g) R = CH<sub>3</sub>    R' = H  
f) R = CH<sub>3</sub> R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>    h) R = CH<sub>3</sub>    R' = COCH<sub>3</sub>

Zink in Essigsäure hingegen reduzierte den 6-nor-6-Cyano-lysergsäure-methylester (**1d**) zu einer Base, welche im NMR.-Spektrum deutlich das austauschbare Proton eines sekundären Amins bei  $\delta = 2,32$  ppm zeigte. Auch die übrigen spektralen und analytischen Daten waren im Einklang mit der Struktur des gesuchten 6-nor-Lyserg-

säure-methylesters (**1g**). Nach Dünnschichtchromatogramm und NMR.-Spektrum war aber die Verbindung sterisch uneinheitlich; sie enthielt etwa 20% des am C-8 isomeren 6-nor-Isolysergsäure-methylesters. Eine chromatographische Auftrennung misslang. Die Umkristallisation des Dihydrogenphosphats oder des Hydrochlorids der Base erbrachte auch nur eine Anreicherung bis zu 90% an **1g**. Aus dem durch milde alkalische Verseifung anfallenden Säuregemisch kristallisierte jedoch reine 6-nor-Lysergsäure (**1a**), bei der die  $8\beta$ -Konfiguration der Carboxylgruppe durch chemische Verknüpfung mit 6-nor-9,10-Dihydrolysergsäure-methylester (**2g**) bewiesen wurde.

Die 6-nor-Struktur des durch Zink-Essigsäure reduzierten Produktes wurde durch Acetylierung der NH-Gruppe bewiesen. Das erhaltene Isomerengemisch liess sich chromatographisch trennen. In Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen [6] handelt es sich bei der stärker polaren, kristallinen Verbindung mit dem negativeren optischen Drehwert um 6-nor-6-Acetyl-lysergsäure-methylester (**1h**) und bei der weniger polaren, amorphen Verbindung um das entsprechende Derivat der Isolysergsäure.

Durch Alkylierung des Isomerengemisches von **1g** mit Äthylbromid entstanden die beiden isomeren 6-nor-6-Äthyl-lysergsäure-methylester (**1f**), von denen das  $8\beta$ -Derivat rein kristallisierte. Aus dem durch milde alkalische Verseifung des rohen **1f** ( $8\alpha$  und  $8\beta$ ) entstandenen Gemisch von 6-nor-6-Äthyl-lysergsäure und der entsprechenden Isoform kristallisierte reines  $8\beta$ -Isomer **1e**. Sein optischer Drehwert von  $-17^\circ$  (Pyridin) liess auf  $8\beta$ -Konfiguration schliessen, wenn auch das Verhalten im Dünnschichtchromatogramm auf eine  $8\alpha$ -Konfiguration hindeutete. Der Beweis für die  $8\beta$ -Stellung der Carboxylgruppe erbrachte die chemische Verknüpfung mit dem 6-nor-6-Äthyl-9,10-dihydrolysergsäure-methylester (**2f**).

Wesentlich einfacher gestaltete sich die Demethylierung in der 9,10-Dihydro-Reihe, da das Fehlen der Doppelbindung eine Isomerisierung in Stellung 8 ausschloss und die  $8\beta$ -Konfiguration durch das Edukt vorgegeben war. Die Reduktion mit Zink-Essigsäure verlief bei 6-nor-6-Cyano-dihydrolysergsäure-methylester (**2d**) viel schlechter als bei **1d**. Auch nach längerer Reaktionszeit konnte kein vollständiger Umsatz erreicht werden. Viel besser liess sich die Cyanamidfunktion durch Hydrierung mit Raney-Nickel in Dimethylformamid spalten. Die mit 77% Ausbeute isolierte Rohbase wurde als kristalliner 6-nor-9,10-Dihydrolysergsäure-methylester (**2g**) charakterisiert.

Milde alkalische Hydrolyse von **2g** ergab die Dihydrosäure **2a** und Alkylierung mit Äthylbromid führte zum 6-nor-6-Äthyl-dihydrolysergsäure-methylester (**2f**). Die Hydrierung mit Raney-Nickel verlief auch in der Lysergsäure-Reihe gut, ohne Sättigung der Doppelbindung.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines:* Die Smp. wurden in geschlossenen, evakuierten Röhrchen auf dem Apparat nach *Totoli* bestimmt und sind korrigiert. Die Dünnschichtchromatogramme wurden auf Kieselgel-G-Platten durchgeführt und mit *Van-Urk*-Reagens entwickelt.

Die UV.-Absorptionsspektren wurden, sofern nicht anders angegeben, in Methanol auf einem *Beckman*-Spektrophotometer, Modell DK 2, aufgenommen. Die Aufnahme der IR.-Spektren erfolgte auf einem *Perkin-Elmer*-IR-Spektrometer Modell 21 mit Gitter. Die NMR.-Spektren wurden auf einem *Varian* High Resolution NMR.-Spektrometer, Modell A-60, mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Angaben der chemischen Verschiebungen in  $\delta$ -Werten; Abkürzungen: *S* = Singulett, *D* = Dublett, *T* = Triplett, *Q* = Quadruplett, *M* = Multipllett,

$J$  = Spin-Spin-Kopplungskonstanten in Hz,  $H$  = Zahl der durch elektronische Integration ermittelten Wasserstoffatome des betreffenden Signals. Die  $pK^*$ -Werte wurden in 80-proz. Methylcellosolve in einer Apparatur nach *W. Simon* bestimmt.

1. *6-nor-6-Cyano-lysergsäure-methylester (1d)*: Eine bei 25° hergestellte Lösung von 10 g (35,4 Millimol) **1b** in 500 ml Methylenchlorid wurde mit 20 g (190 Millimol) Bromcyan versetzt und nach 4,5 Std. Rühren bei 25° im Vakuum eingedampft. Verteilung zwischen 2*N* Weinsäure, Wasser und Methylenchlorid ergab 4,5 g (92%) braunen Schaum. Zweimaliges Kristallisieren aus Methylenchlorid/Isopropyläther lieferte ein leicht bräunliches neutrales Präparat vom Smp. 146° (Zers.);  $[\alpha]_D^{20} = +87^\circ$  ( $c = 0,5, CH_2Cl_2$ ); IR. ( $CH_2Cl_2$ ):  $\tilde{\nu}$  NH 3475, NCN 2220, CO 1735  $cm^{-1}$ ; UV.:  $\lambda_{max} = 225$  (4,34) und 308 (4,06) nm; NMR. ( $CDCl_3$ ):  $S/3,65/3H$ ;  $M/3,5/6H$ ;  $D/6,53/1H/J/2$ ;  $S/6,93/1H$ ;  $M/7,2/3H$ ;  $S/8,3/1H$ .

$C_{17}H_{15}N_3O_2$	Ber. C 69,6	H 5,2	N 14,3	O 10,9%
(293,3)	Gef. „ 70,0	„ 5,4	„ 13,2	„ 11,3%

2. *6-nor-6-Cyano-lysergsäure (1c)*: Eine Lösung von 11,7 g (40 Millimol) **1d** in 900 ml Methanol wurde nach Zusatz von 100 ml 1*N* NaOH 2 Std. bei 25° gerührt, dann mit 100 ml 1*N* HCl versetzt, auf das halbe Volumen eingengt, mit weiteren 100 ml 1*N* HCl versetzt und dreimal mit Methylenchlorid/Isopropanol 4:1 extrahiert. Die übliche Aufarbeitung ergab 8,6 g (77%) kristallines **1c**. Nach Kristallisation aus Methanol Smp. 239° (Zers.);  $[\alpha]_D^{20} = +87^\circ$  ( $c = 0,5, CH_3OH$ ); IR. (KBr):  $\tilde{\nu}$  CN 2200  $cm^{-1}$ ; UV.:  $\lambda_{max} = 223,5$  (4,34) und 309 (3,92) nm; NMR. ( $CD_3SO$ ):  $M/2,6-4,0/5H$ ;  $M/4,1-4,5/1H$ ;  $S/6,58/1H$ ;  $M/7,0-7,5/4H$ ;  $S/10,6/1H$ ; breites Signal/10,0–12,0/1H austauschbar/.

$C_{16}H_{13}N_3O_2$	Ber. C 68,8	H 4,7	N 15,0	O 11,5%
(279,3)	Gef. „ 68,6	„ 4,8	„ 15,0	„ 11,6%

3. *6-nor-Lysergsäure-methylester (1g)*: 10 g (34,1 Millimol) **1d** wurden mit 100 ml Eisessig, 20 ml Wasser und 20 g Zinkstaub 3 Std. auf 100° erhitzt. Dann wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 1 l ges. Natriumhydrogencarbonat aufgenommen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die übliche Aufarbeitung gab 7,1 g (77%) gelblich-braunen Schaum, der nach DC. (10%  $CH_3OH$  in  $CH_2Cl_2$ ) etwa 80% **1g** (8 $\beta$ ) und 20% **1g** (8 $\alpha$ ) enthielt. NMR. ( $CDCl_3$ ):  $S/2,32/1H(NH)$ ;  $M/3,3/6H$ ;  $2S/3,72+3,77$  (8 $\alpha$ +8 $\beta$ -COOCH<sub>3</sub>) 3H;  $S/6,55/1H$ ;  $S/6,82/1H$ ;  $M/7,2/3H$ ;  $S/8,41/1H$ .

*Dihydrogenphosphat* von **1g**: Eine Lösung von 2 g Base in 100 ml Äthanol wurde bei 60° mit 7,45 ml 1*M* alkoholischer  $H_3PO_4$  versetzt. Der über Nacht bei 4° gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Feinkristallines Salz vom Smp. 221° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = +108^\circ$  ( $c = 0,2, CH_3OH/H_2O = 1:1$ ).

$C_{16}H_{16}N_2O_2 \cdot H_3PO_4$	Ber. C 52,5	H 5,2	N 7,6	P 8,5%
(366,3)	Gef. „ 52,7	„ 5,8	„ 7,7	„ 8,3%

*Hydrochlorid* von **1g**: 1 g Base ergab 140 mg Hydrochlorid vom Smp. 236° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = +84^\circ$  ( $c = 0,2, CH_2Cl_2/CH_3OH = 1:1$ ).

$C_{16}H_{16}O_2N_2 \cdot HCl$	Ber. C 63,1	H 5,6	N 9,2	O 10,5	Cl 11,6%
(304,8)	Gef. „ 62,6	„ 5,6	„ 9,2	„ 10,6	„ 11,3%

Die aus den Salzen freigesetzte Base war amorph. Base aus dem Hydrochlorid:  $[\alpha]_D^{20} = +111^\circ$  ( $c = 0,6, CH_2Cl_2$ ); aus dem Dihydrogenphosphat:  $[\alpha]_D^{20} = +128^\circ$  ( $c = 0,6, CH_2Cl_2$ ), nach DC. Gemisch von etwa 90% **1g** (8 $\beta$ ) und 10% **1g** (8 $\alpha$ ).

4. *6-nor-Lysergsäure (1a)*: 3 g (11,2 Millimol) **1g** wurden in 50 ml Methanol gelöst und mit 25 ml 1*N* NaOH 24 Std. bei 25° gerührt. Nach dem Abdampfen des Methanols im Vakuum wurde der Rückstand mit 150 ml Wasser verdünnt und mit Eisessig auf etwa pH 4,5 gestellt. Filtration, Waschen mit Wasser und Trocknen des Niederschlages ergab 1,7 g (60%) rohe Säure. Zweimaliges Umkristallisieren aus ammoniakhaltigem Methanol ergab reines **1a** vom Smp. 243–244° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = +132^\circ$  ( $c = 1,029, 0,1N$  NaOH);  $[\alpha]_D^{20} = +103^\circ$  ( $c = 0,085, Pyridin$ ); UV.:  $\lambda_{max} = 223,5$  (4,30), 240 (4,29) und 309,5 (3,98) nm; NMR. (NaOD): 4 austauschbare Protonen (2NH, COOH und  $1/2 H_2O$ );  $pK^* = 3,6$  und 8,97.

$C_{15}H_{14}N_2O_2 \cdot 1/2 H_2O$	Ber. C 68,4	H 5,7	N 10,6	O 15,2%
(263,4)	Gef. „ 68,8	„ 5,7	„ 10,4	„ 15,1%

5. *6-nor-6-Acetyl-lysergsäure-methylester (1h)*: 3,3 g (12,3 Millimol) **1g**-Gemisch (8 $\alpha$  und 8 $\beta$ ) wurden in 10 ml  $Ac_2O$  und 10 ml Pyridin 2 Std. bei 25° stehen gelassen. Eindampfen im Hoch-

vakuum ergab 3,5 g Rückstand, der chromatographisch aufgetrennt 1,149 g nach DC. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3%  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) polareres, kristallines Produkt und 670 mg weniger polares, amorphes Produkt lieferte. Das letztere war etwa 95-proz. **1h** ( $8\alpha$ ),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -104^\circ$  ( $c = 0,5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Das stärker polare Produkt ergab nach dreimaliger Kristallisation aus Äthanol **1h** ( $8\beta$ ) in gelblichen Kristallen vom Smp.  $235^\circ$  (Zers.);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -266^\circ$  ( $c = 0,5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); UV.:  $\lambda_{\text{max}} = 217,5$  (4,38), 308 (3,90) und 386 (2,27) nm; IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\tilde{\nu}\text{NH}$  3475, CO 1734 und  $1635\text{ cm}^{-1}$ ; NMR. ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ): S/2,17/3H/; S/3,7/3H/; M/2,5–5,2/7H/; D/6,42/1H/J6/; M/7,1/4H/; S/10,52/1H/.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$	Ber. C 69,7	H 5,8	N 9,0	O 15,5%
(310,4)	Gef. ,, 69,6	,, 5,9	,, 9,7	,, 15,6%

6. *6-nor-6-Äthyl-lysergäure-methylester* (**1f**): 97 g (0,36 Mol) **1g** ( $8\alpha + 8\beta$ ), in 500 ml Dimethylformamid gelöst, wurden mit 80 g Kaliumcarbonat und 28,6 ml (0,38 Mol) Äthylbromid 5 Std. bei  $25^\circ$  gerührt. Filtration vom Kaliumcarbonat und Chromatographie des Filtrates ergab 18,6 g (17%) Edukt und 45,7 g (43%) Isomerenmisch **1f** ( $8\alpha + 8\beta$ ). Zweimaliges Umkristallisieren des Gemisches aus Methanol ergab nach NMR. sterisch einheitliches **1f** ( $8\beta$ ); Smp.  $161^\circ$  (Zers.);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42^\circ$  ( $c = 0,574$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); UV.:  $\lambda_{\text{max}} = 224,5$  (4,34) und  $309,5$  (3,93) nm; IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\tilde{\nu}\text{NH}$  3475, CO  $1725\text{ cm}^{-1}$ ; NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): T/1,15/3H/J7/; M/2,5–3,7/8H/; S/3,70/3H/; S/6,57/1H/; S/6,87/1H/; S/7,15/3H.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	Ber. C 72,9	H 6,8	N 9,5	O 10,8%
(296,4)	Gef. ,, 73,0	,, 7,1	,, 9,1	,, 10,8%

7. *6-nor-6-Äthyl-lysergäure* (**1e**): Aus dem wie in Beispiel 4 hydrolysierten **1f**-Gemisch ( $8\alpha + 8\beta$ ) kristallisierte sterisch einheitliches **1e** ( $8\beta$ ) mit Smp.  $229^\circ$  (Zers.);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17^\circ$  ( $c = 0,1$ , Pyridin); NMR. (NaOD): 2 austauschbare H.

8. *6-nor-6-Cyano-9,10-dihydrolysergäure-methylester* (**2d**): Eine Lösung von 306 g (1,08 Mol) **2b** in 4 l Methylchlorid wurde mit 150 g (1,41 Mol) Bromcyan versetzt, 15 Std. bei  $25^\circ$  gerührt und dann auf eine Säule ( $\varnothing = 9,5\text{ cm}$ ) von 3,5 kg Kieselgel gegeben, die mit Methylchlorid-1% Methanol eluiert wurde. Aus dem im Vakuum eingeeengten Eluat kristallisierten 271,8 g (85%) praktisch reines **2d** vom Smp.  $208^\circ$  (Zers.);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43^\circ$  ( $c = 0,974$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\tilde{\nu}\text{NH}$  3460, NCN 2200, CO  $1730\text{ cm}^{-1}$ ; NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): M/1,6/1H/; M/3,0/7H/; S/3,80/3H/; M/7,1/4H/; S/8,2/1H/.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	Ber. C 69,1	H 5,8	N 14,2	O 10,8%
(295,3)	Gef. C 69,3	,, 5,8	,, 14,3	,, 11,2%

9. *6-nor-6-Cyano-9,10-dihydrolysergäure* (**2c**): Hydrolyse von 20 g (67,8 Millimol) **2d** wie in Beispiel 2 lieferte 12,5 g kristallines, farbloses **2c** vom Smp.  $153^\circ$  (Zers.);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45^\circ$  ( $c = 1,01$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ); IR. (KBr.):  $\tilde{\nu}\text{CN}$  2225, CO  $1715\text{ cm}^{-1}$ ; NMR. ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ): T (breit)/1,6/1H/; M/2,6–4,0/8H/; breites Signal für austauschbares H/5,0–9,0/; M/7,1/4H/; S/10,9/1H/.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$	Ber. C 68,3	H 5,4	N 14,9	O 11,4%
(281,3)	Gef. ,, 68,7	,, 5,4	,, 15,0	,, 11,1%

10. *6-nor-9,10-Dihydro-lysergäure-methylester* (**2g**): 59 g (0,2 Mol) **2d**, in 500 ml Dimethylformamid gelöst, wurden mit Raney-Nickel 5 Tage bei  $25^\circ$  unter Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Hochvakuum auf etwa 100 ml eingeeengt. Verteilung zwischen 2N Weinsäure, Wasser und Methylchlorid/Isopropanol 4:1 ergab 42 g (77%) Rohbase; aus Methanol Kristalle, die nach Sintern ab  $130^\circ$  endgültig bei  $172^\circ$  schmolzen;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26^\circ$  ( $c = 0,468$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ); IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\tilde{\nu}\text{NH}$  3480, CO  $1725\text{ cm}^{-1}$ ; UV.:  $\lambda_{\text{max}} = 222$  (4,57), 280 (3,85) und 291 (3,77) nm; NMR. ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ): M/1,5/1H/; S/2,9/1H(NH)/; M/2,8/8H/; S/3,67/3H/; M/7,0/4H/; S/10,25/1H/.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	Ber. C 71,1	H 6,7	N 10,4	O 11,8%
(270,3)	Gef. ,, 70,9	,, 6,7	,, 10,1	,, 12,0%

11. *6-nor-9,10-Dihydrolysergäure* (**2a**): Hydrolyse von 2,7 g (10 Millimol) **2g** wie in Beispiel 4 ergab 1,8 g (70%) Säure. Umkristallisation aus ammoniakhaltigem Methanol lieferte reines **2a** vom Smp.  $341\text{--}345^\circ$  (Zers.);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40^\circ$  ( $c = 1$ , 0,1N NaOH); UV. (1 Tr. 1N NaOH):  $\lambda_{\text{max}} = 223,5$  (4,48); 280,5 (3,80); 292 (3,71) nm; NMR. (NaOD): 3 austauschbare H;  $pK^* = 4, 58$  und  $9,35$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	Ber. C 70,3	H 6,3	N 10,9	O 12,5%
(256,3)	Gef. ,, 70,2	,, 6,4	,, 10,8	,, 12,5%

12. *6-nor-6-Äthyl-9,10-dihydrolysergsäure-methylester (2f)*: Eine Lösung von 22,5 g (83,3 Millimol) **2g** in 110 ml Dimethylformamid wurde mit 18,5 g Kaliumcarbonat und 10 g (91,5 Millimol) Äthylbromid versetzt und 15 Std. bei 25° gerührt. Filtration vom Kaliumcarbonat, Eindampfen zur Trockene und Kristallisation aus Essigester lieferte 20,9 g (84%) Produkt. Nochmalige Kristallisation aus Essigester ergab reines **2f** vom Smp. 170–174° (Zers.);  $[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$  ( $c = 0,42$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\tilde{\nu}\text{NH}$  3475, CO 1730  $\text{cm}^{-1}$ ; UV.:  $\lambda_{\text{max}} = 222,5$  (4,51), 281 (3,83) und 291,5 (3,75) nm; NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ):  $T/1,07/3\text{H}/J7$ ;  $M/1,7/1\text{H}$ ;  $M/2,4-3,6/10\text{H}$ ;  $S/3,77/3\text{H}$ ;  $M/7,1/4\text{H}$ ;  $S/8,15/1\text{H}$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	Ber. C 72,5	H 7,4	N 9,4	O 10,7%
(298,4)	Gef. „ 71,9	„ 7,5	„ 9,3	„ 10,7%

13. *6-nor-6-Äthyl-9,10-dihydrolysergsäure (2e)*: 11,85 g (39,8 Millimol) **2f**, wie in Beispiel 4 hydrolysiert, ergaben 10,8 g (95%) **2e**; nach Umkristallisation aus ammoniakhaltigem Methanol Smp. 305° (Zers.);  $[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$  ( $c = 0,538$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ); UV.:  $\lambda_{\text{max}} = 221,5$  (4,51), 280,5 (3,83) und 291 (3,75) nm; NMR. ( $\text{NaOD}$ ): 2 austauschbare H;  $pK^* = 4,53$  und 8,77.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$	Ber. C 71,8	H 7,1	N 9,9	O 11,3%
(284,4)	Gef. „ 71,4	„ 7,2	„ 9,8	„ 11,8%

14. *Verknüpfung von 1a mit 2g*: 1 g (3,8 Millimol) **1a**, in 100 ml Dimethylformamid unter Zusatz von 4 ml 1N NaOH gelöst, wurde nach Zugabe von 1 g Pd/Alox 3 Std. bei Normaldruck hydriert. Nach Filtration und Eindampfen wurde der Rückstand mit 100 ml 6N HCl in Methanol 2 Std. bei 25° verestert. Eindampfen und Verteilung des Rückstandes zwischen Kaliumhydrogencarbonat und Methylenechlorid ergab 900 mg Produkt; aus Benzol leicht gelbliche Kristalle vom Smp. 160° (Zers.) (Sintern bei 130°),  $[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$  ( $c = 0,5$ , Pyridin): Nach Misch-Smp., DC. und IR.-Spektrum identisch mit **2g**.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 72. Mitteilung: P. Stütz, P. A. Stadler & A. Hofmann, *Helv.* 53, 1278 (1970).  
 [2] J. von Braun, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 33, 1438 (1900).  
 [3] V. Prelog, B. C. McKusick, J. R. Merchant, S. Julia & M. Wilhelm, *Helv.* 39, 498 (1956).  
 [4] T. Fehr, Diss. ETH Nr. 3967, Zürich 1967.  
 [5] M. Semonský & N. Kucharczyk, *Coll. czech. chem. Commun.* 33, 577 (1968).  
 [6] A. Stoll, Th. Petrzilka, J. Rutschmann, A. Hofmann & Hs. H. Günthard, *Helv.* 37, 2039 (1954); vgl. auch A. Hofmann, «Die Mutterkornalkaloide», F. Enke Verlag, Stuttgart 1964.

## 262. Photochemische Umwandlungen, XXXVII [1]

Synthese von Methylen-tetracyclo[3.2.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>4,6</sup>]heptan-Derivatenvon H. Prinzbach<sup>1)</sup> und J. Rivier

Institut de Chimie Organique, Université de Lausanne

Herrn Prof. Dr. H. H. Inhoffen zum 65. Geburtstag gewidmet

(28. IX. 70)

*Summary.* Several isopropylidene-, benzylidene- and benzhydrylidene-norbornadiene derivatives (**11**, **16**) have been synthesized. The  $[2\pi+2\pi]$  cycloadditions leading to the tetracyclic isomers **12** and **17** resp. upon direct photoexcitation proceed practically quantitatively in the case of the trienes **11**, much less specifically, however, with **16**. Sensitization by acetone or fluorenone allows the isolation of the quadricyclanes **17** in 20–90% yields.

<sup>1)</sup> Neue Adresse: Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg, Albertstrasse 21, 78 Freiburg (Deutschland).