

291. Über die absolute Konfiguration der Lysergsäure

1. Mitteilung über Spektropolarimetrie
und 48. Mitteilung über Mutterkorn-Alkaloide¹⁾

von **H. G. Leemann** und **S. Fabbri**

(13. X. 59)

I. Einleitung

Ein Vergleich der Rotationsdispersionskurven der vier isomeren Lysergsäuren (Fig. 8) zeigt, dass allein die sterischen Verhältnisse am Kohlenstoffatom 5 (Verknüpfung der Ringe C und D) für einen positiven oder negativen COTTON-Effekt ausschlaggebend sind, und dass die Konfiguration am zweiten Asymmetriezentrum, am Kohlenstoffatom 8, sich lediglich in additivem oder subtraktivem Sinn auswirkt. Diese Feststellung stimmt mit den von DJERASSI an Steroiden gemachten Beobachtungen überein, wonach Asymmetriezentren, die an Ringverknüpfungen beteiligt sind, den ausschlaggebenden Einfluss auf den spektropolarimetrischen Kurvenverlauf ausüben.

Da sich gerade in der Spektropolarimetrie die Heranziehung von stereochemisch eindeutig und analog gebauten Verbindungen bei der Abklärung der absoluten Konfiguration in der Steroid- und Terpenchemie schon vielfach bewährt hat, schien es auch bei unserer Problemstellung gegeben, durch die Synthese von sterisch eindeutig gebauten, heterocyclischen Vergleichssubstanzen diese Frage auf rein physikalisch-chemischem Weg abzuklären zu versuchen.

II. Chemische Struktur und Rotationsdispersion

Die bis heute in der Literatur veröffentlichten spektropolarimetrischen Daten beschränken sich fast ausschliesslich auf cyclische Carbonylverbindungen ohne Heteroatom, so dass es vor allem notwendig erschien, abzuklären, ob sich die Gesetzmässigkeiten der Rotationsdispersion, wie sie sich von den Arbeiten von DJERASSI^{1a)} ableiten lassen, auch auf analog gebaute Heterocyclen übertragen lassen.

Um diese Frage beantworten zu können, wurde die Synthese des $\Delta^{4,4a}$ -N-Methyloctahydro-chinolin-3-ons (VIIA)^{1b)} durchgeführt (Synthese A). Nach der Aufspaltung der racemischen Ketobase VIIA mit den optisch aktiven Di-(p-toluy)-weinsäuren in die optischen Antipoden α VIIA und β VIIA konnten deren Rotationsdispersionskurven mit solchen analog gebauter Alicyclen verglichen werden.

Wie das Testosteron ein schwaches Absorptionsmaximum bei $310\text{ m}\mu$ ($\log E = 1,9$) zeigt, so weisen auch die heterocyclischen, α,β -ungesättigten Ketone α VIIA und β VIIA ein solches auf, das allerdings nach $340\text{ m}\mu$ verschoben ist, und das sich in un-

¹⁾ 47. Mitteilung: Helv. **42**, 793 (1959).

^{1a)} C. D. DJERASSI & L. E. GELLER, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2789–2794 (1959), und frühere Arbeiten. Eine Zusammenfassung und Literatursammlung über Rotationsdispersion erscheinen demnächst in der «Chimia».

^{1b)} Numerierung nach A. M. PATTERSON & L. T. CAPELL, The Ring Index, Ausgabe 1940, Syst. 1024 und 1977.

polarem Lösungsmittel in zwei Maxima aufspalten lässt, die bei 337 und 351 $m\mu$ (nebst einer Schulter bei 322 $m\mu$) liegen (Fig. 1, Kurve 1).

Dementsprechend ist auch der Wellenlängenbereich, in welchem die Rotationsdispersionskurve eine Feinstruktur zeigt, wie sie für α,β -ungesättigte Ketone typisch ist, um einen ähnlichen Betrag nach längeren Wellenlängen verschoben.

Fig. 2 und 3 stellen die spektropolarimetrische Beziehung zwischen den stickstofffreien und den heterocyclischen, α,β -ungesättigten Ketonen her, und es ist aus deren Kurvenverlauf ersichtlich, dass die absolute Konfiguration den beiden heterocyclischen Ketobasen (α VIIA und β VIIA) auf Grund ihres spektropolarimetrischen Verhaltens zugeordnet werden kann.

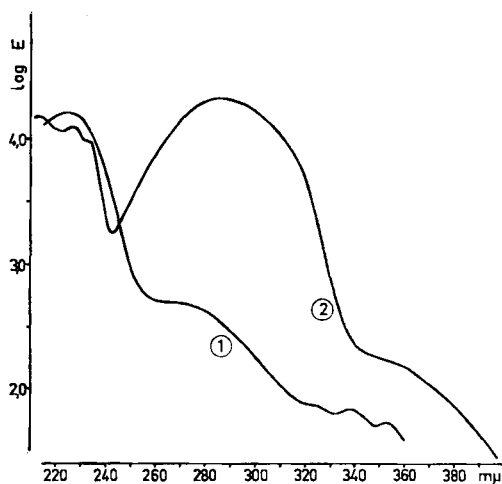


Fig. 1. UV.-Spektren

1: $\Delta^{14,4a}$ -N-Methyl-octahydro-chinolin-3-on (Hexan)

2: $\Delta^{1,10b}$ -N-Methyl-hexahydro-benzo[f]chinolin-2-on (Äther)

Die bei Na-D-Licht links drehende Ketobase, die bei 300 $m\mu$ einen negativen COTTON-Effekt zeigt, besitzt demnach die α -Konfiguration, während der rechtsdrehenden Base, mit positivem COTTON-Effekt, die β -Konfiguration zukommt.

Durch die Reduktion der optisch aktiven Ketobasen α VIIA und β VIIA mit NaBH_4 zu den optisch aktiven Alkoholbasen α VIIIA und β VIIIA wird der Carbonylchromophor eliminiert, womit auch die UV.-Absorption verschwindet (Fig. 4, Kurve 1).

Dementsprechend zeigen auch die Rotationsdispersionskurven der optisch aktiven Alkoholbasen einen normalen Kurvenverlauf, wobei die absolute Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoffatom 8a mit jener der Ketone übereinstimmt (Fig. 5).

Nachdem durch die Synthese A der sterische Aufbau der Ringe C und D, wie sie in den isomeren Lysergsäuren vorliegen, festgelegt war, erschien es wünschenswert, durch eine einfache Synthese ein chromophores Ringsystem aufzubauen, das jenem der Lysergsäuren weitgehend entspricht.

Zu diesem Zweck wurde das $\Delta^{1,10b}$ -N-Methyl-hexahydro-benzo[f]-chinolin-2-on (VII B) synthetisiert (Synthese B), entsprechend dem Ringgerüst A, C und D der

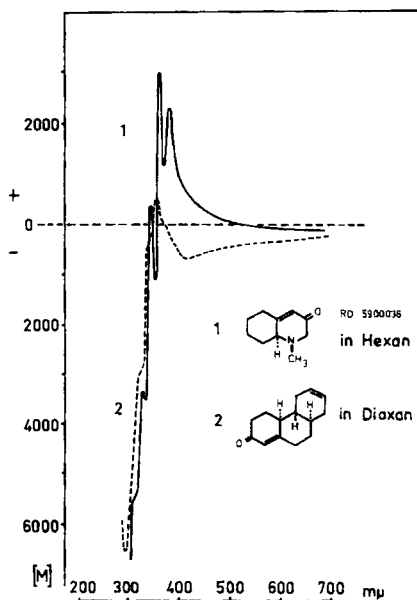


Fig. 2. 1: (–)- $\Delta^4,4a$ -N-Methyl-octahydro-chinolin-3-on (α VIIA). 2: 3-Keto- $\Delta^4,11$ -decahydro-phenanthren

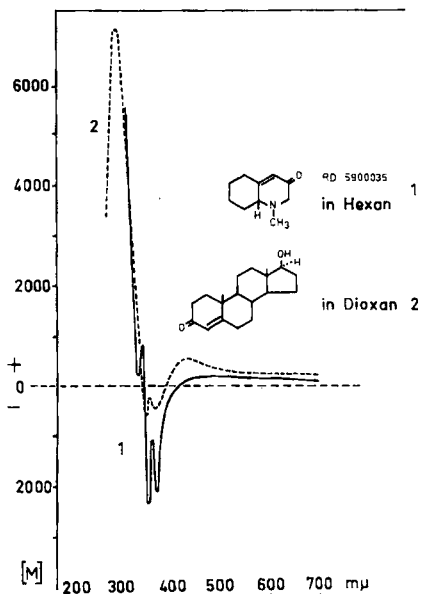


Fig. 3. 1: (+)- $\Delta^4,4a$ -N-Methyl-octahydro-chinolin-3-on (β VIIA). 2: Testosteron

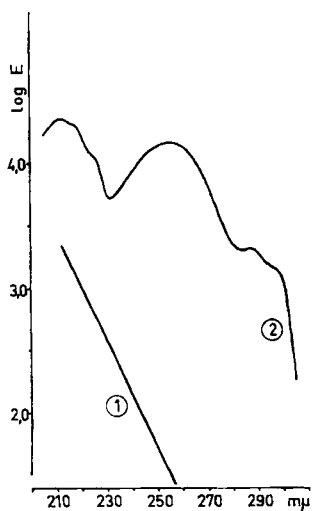


Fig. 4. UV.-Spektren
1: $\Delta^4,4a$ -N-Methyl-octahydro-chinolin-3-ol (Hexan). 2: $\Delta^{1,10b}$ -N-Methyl-hexahydro-benzof[*f*]chinolin-2-ol (Äther)

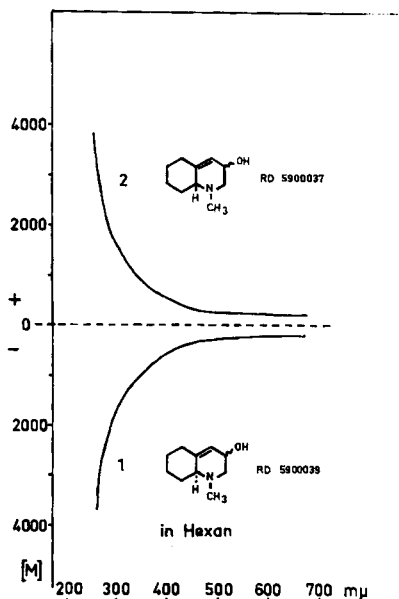


Fig. 5. Rotationsdispersions-Kurven
1: (–)- $\Delta^4,4a$ -N-Methyl-octahydro-chinolin-3-ol (α VIIIA). 2: (+)- $\Delta^4,4a$ -N-Methyl-octahydro-chinolin-3-ol (β VIIIA)

Lysergsäuren, und dieses wiederum mittels der optisch aktiven Di-(p-toluy)-weinsäuren in die optischen Antipoden α VII B und β VII B zerlegt.

Die UV.-Spektren dieser tricyclischen Ketobasen zeigen u. a. eine Absorption zwischen 340 und 370 m μ . Wegen der Unlöslichkeit dieser Substanzen in Kohlenwasserstoffen wurden die Spektren in Äther aufgenommen. Die breite Schulter in diesem Wellenlängenbereich (Fig. 1, Kurve 2) ist für das spektropolarimetrische Verhalten ausschlaggebend.

Aus Analogiegründen zu dem spektropolarimetrischen Verhalten der bicyclischen Ketobasen α VII A und β VII A (Fig. 2 und 3) kann der bei Na-D-Licht links drehen-

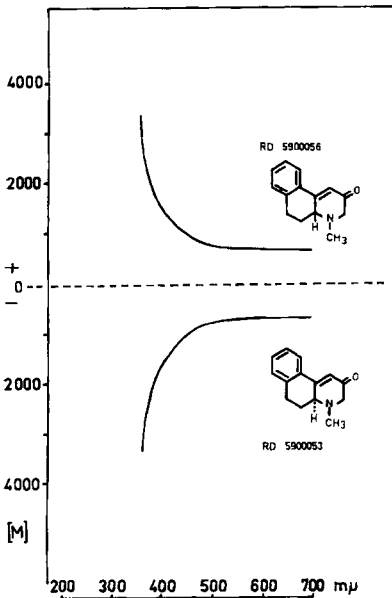


Fig. 6. Rotationsdispersions-Kurven
1: $(-)\text{-}\Delta^{1,10b}\text{-N-Methyl-hexahydro-benzo[f]-chinolin-2-on}$ (α VII B). 2: $(+)\text{-}\Delta^{1,10b}\text{-N-Methyl-hexahydro-benzo[f]chinolin-2-on}$ (β VII B)

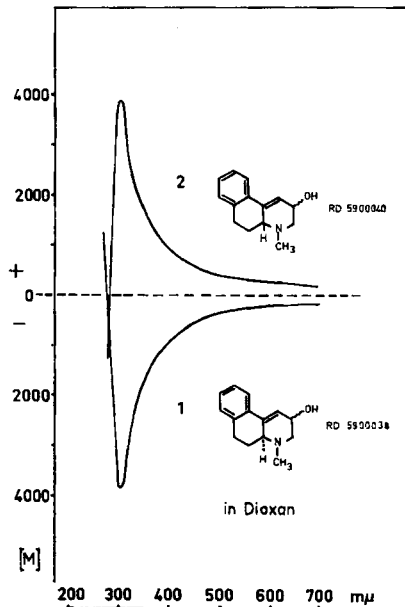


Fig. 7. Rotationsdispersions-Kurven
1: $(-)\text{-}\Delta^{1,10b}\text{-N-Methyl-hexahydro-benzo[f]-chinolin-2-ol}$ (α VII B). 2: $(+)\text{-}\Delta^{1,10b}\text{-N-Methyl-hexahydro-benzo[f]chinolin-2-ol}$ (β VII B)
in Diäthan

den, tricyclischen Ketobase wiederum die α -Konfiguration und der rechts drehenden die β -Konfiguration zugewiesen werden.

Die Reduktion der tricyclischen, optisch aktiven Ketobasen mit NaBH_4 führt zu zwei optisch aktiven Alkoholbasen α VIII B und β VIII B, deren sterischer Aufbau auf Grund ihrer spektropolarimetrischen Eigenschaften jenem der bicyclischen Alkoholbasen α VIII A und β VIII A entspricht (Fig. 7).

Wenn man das asymmetrische, chromophore System von (VII B) mit jenem der Lysergsäuren oder der Hydroxy-ergolene vergleicht, so unterscheidet sich das zweite von dem ersten lediglich durch eine zusätzliche, konjugierte Doppelbindung (des Pyrrolringes) und durch ein dazu α -ständiges Stickstoffatom, das in Konjugation zum Benzolring steht. Dieser Unterschied wirkt sich dahin aus, dass das langwellige

UV.-Absorptionsmaximum der $\Delta^{1,10b}$ -N-Methyl-hexahydro-benzo[f]chinolin-2-one im Vergleich mit den Lysergsäuren oder Hydroxy-ergolenen um ca. 50 m μ nach kürzeren Wellenlängen verschoben ist.

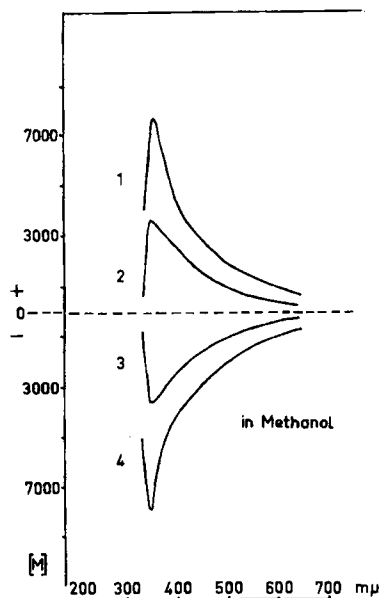


Fig. 8. Rotationsdispersions-Kurven

- 1: D-Isolysergsäure
- 3: L-Lysergsäure
- 2: D-Lysergsäure
- 4: L-Isolysergsäure

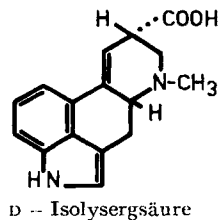
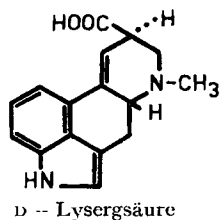
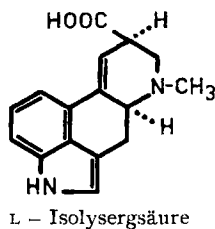
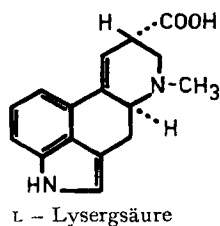


Fig. 9

Abgesehen von den dem Pyrrolring eigenen chromophoren Elementen, entsprechen die nach dem Syntheseweg B hergestellten tricyclischen Alkoholbasen jedoch vollkommen den Lysergsäuren bzw. den Hydroxy-ergolenen. Der Einfluss der asymmetrischen, funktionellen Gruppen am Kohlenstoffatom 8 der Lysergsäuren hat auf den Drehsinn der Rotationsdispersion, wie bereits eingangs erwähnt, nur wenig Einfluss.

In einer umfassenden Arbeit über die Stereochemie der Lysergsäuren²⁾ wurde die relative Orientierung der Substituenten am asymmetrischen Kohlenstoffatom 8 in bezug auf das Asymmetriezentrum C-5 abgeklärt. Danach kommt der Lysergsäure eine 5,8-*cis*-Konfiguration mit äquatorialer, der Isolysergsäure die 5,8-*trans*-Konfiguration mit axialer Lage der Carboxylgruppe zu.

Unter Beobachtung dieser Befunde und auf Grund der in der vorliegenden Arbeit dargelegten Synthesen und spektropolarimetrischen Vergleiche von ähnlich gebauten Verbindungen – insbesondere auf Grund eines Vergleichs der Rota-

²⁾ A. STOLL, Th. PETRZILKA, J. RUTSCHMANN, A. HOFMANN & Hs. H. GÜNTARD, *Helv.* **37**, 2039 (1954).

tionsdispersionskurven der optisch aktiven, tricyclischen Alkoholbasen α VIIIB und β VIIIB (Fig. 7) mit jenen der isomeren Lysergsäuren (Fig. 8) in bezug auf das Asymmetriezentrum C-5 – wird die absolute Konfiguration der vier isomeren Lysergsäuren durch die in Fig. 9 wiedergegebenen Formelbilder dargestellt³⁾.

III. Darstellung der Vergleichssubstanzen

Das Reaktionsschema illustriert die beiden durchgeführten Synthesen A und B, siehe S. 2702.

Zur Darstellung des Methylaminoaceton-äthylenketals (III) bedienten wir uns der Vorschrift von KORNFIELD *et al.*⁴⁾, wonach Chlor- oder Bromaceton⁵⁾ mit flüssigem Methylamin im Autoklaven bei erhöhter Temperatur umgesetzt wird.

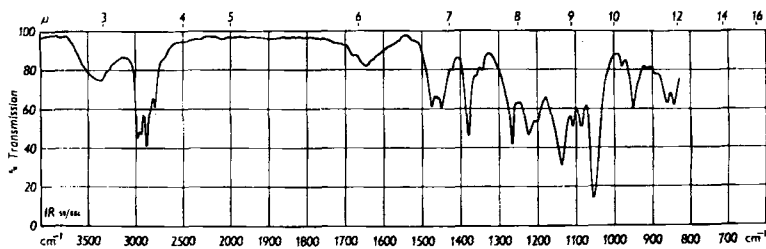


Fig. 10. IR.-Spektrum
Methylaminoaceton-äthylenketal (III) (in CH_2Cl_2)

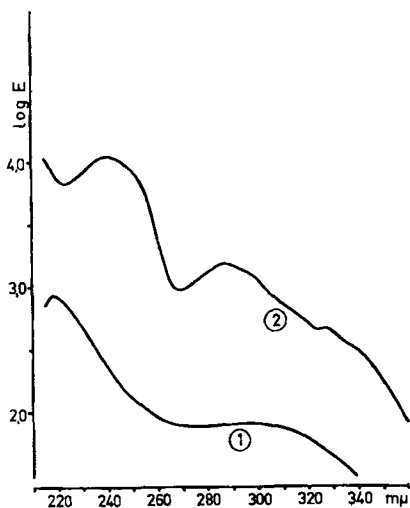


Fig. 11. UV.-Spektren

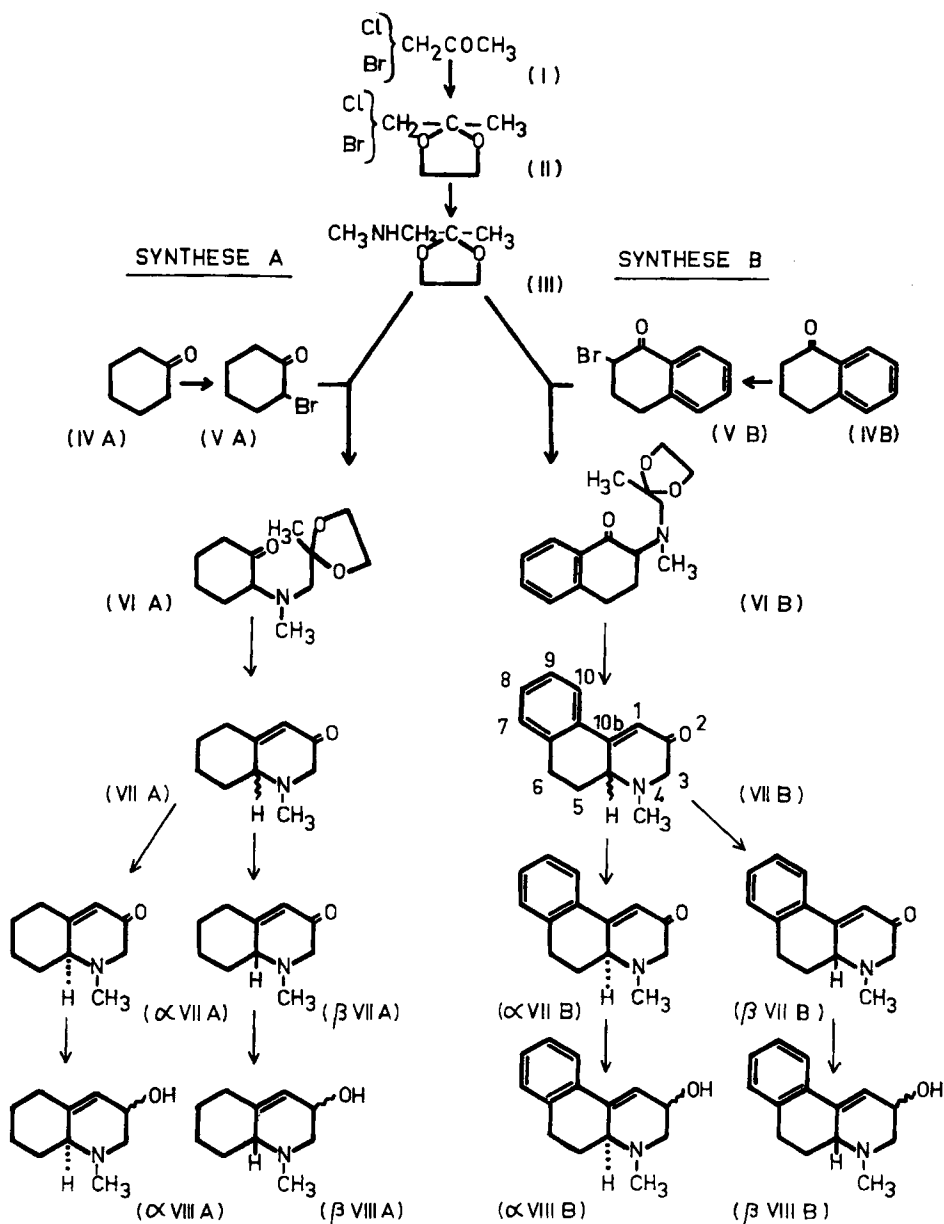
- 1: 2-[Methyl-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl-methyl)-amino]-cyclohexanon (VIA) (Methanol)
2: 2-[Methyl-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl-methyl)-amino]-tetralon (VIB) (Methanol)

³⁾ In einer späteren Mitteilung sollen diese Befunde durch eine stereospezifisch durchgeführte Synthese, beispielsweise der D-Lysergsäure, verifiziert werden.

⁴⁾ E. C. KORNFIELD, E. J. FORNEFELD, M. J. MANN, D. E. MORRISON, R. G. JONES & R. B. WOODWARD, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3098 (1956).

⁵⁾ M. KÜHN, J. prakt. Chem. **156**, 103 (1940).

Reaktionsschema



Das IR.-Spektrum von III (Fig. 10) zeigt eine sehr starke Bande bei 1055 cm^{-1} , die der Äthylenketal-Gruppierung zugeschrieben wird. Das Verhalten dieser Bande dient als einfaches Kriterium für die Verfolgung des Verlaufs der später zu beschreibenden Ketalsspaltung und Cyclisierung ($\text{VIA} \rightarrow \text{VIIA}$ bzw. $\text{VIB} \rightarrow \text{VII B}$).

Synthese A. α -Bromcyclohexanon (VA) wurde nach ALLINGER⁶⁾ hergestellt, wobei unsere UV.- und IR.-Spektren mit jenen von COREY⁷⁾ in Übereinstimmung gefunden wurden. Die Kondensation von III mit VA erfolgte wiederum nach KORN-FELD *et al.*⁴⁾. Das Kondensationsprodukt VIA wurde als hellgelbes Öl erhalten.

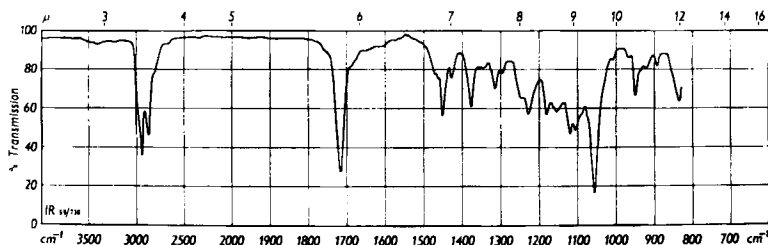


Fig. 12. IR.-Spektrum

2-[Methyl-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl-methyl)-amino]-cyclohexanon (VIA) (in CCl_4)

Die nachfolgende Ketalspaltung und Cyclisierung des Diketons zu der bicyclischen, α,β -ungesättigten Ketobase VIIA hat erhebliche Schwierigkeiten bereitet. Während bei der Behandlung von VIA mit Salzsäure die Ketalspaltung durch das Verschwinden der charakteristischen IR.-Bande bei 1055 cm^{-1} verfolgt werden konnte, so gelang es dagegen in keinem Fall eine anschließende Cyclisierung des Diketons mit Natriumalkoholat zu erzwingen. Dagegen erfolgte die Ketalspaltung, wie auch die Cyclisierung zu VIIA, bei der Verwendung von Polyphosphorsäure und Phosphoroxychlorid bei leicht erhöhter Temperatur und in Stickstoffatmosphäre in einer Stufe und mit recht guter Ausbeute.

Fig. 1, Kurve 1, zeigt das UV.-Absorptionsspektrum von VIIA, während das IR.-Spektrum (Fig. 13) die für die Verbindung VIIA charakteristischen Absorptionsfrequenzen von 1680 cm^{-1} (s) für α,β -ungesättigte Sechsringketone und von 1635 cm^{-1} (m) für $>\text{C}=\text{CH}-$ aufweist.

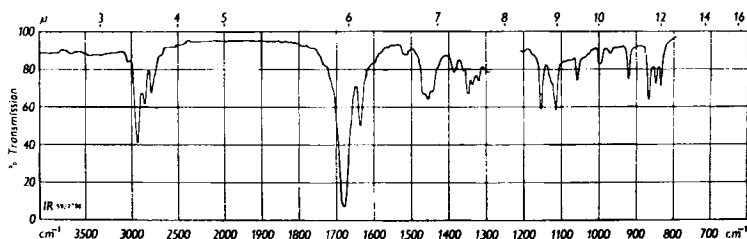


Fig. 13. IR.-Spektrum

4,4a-N-Methyl-octahydro-chinolin-3-on (VIIA) (in CH_2Cl_2)

Die Auftrennung der Ketobase VIIA in ihre optischen Antipoden erfolgte mit Hilfe der optisch aktiven Di-(p-toluy)-weinsäuren.

Die optisch aktiven Ketobasen wurden mit NaBH_4 in wässrigem Methanol zu den optisch aktiven Alkoholbasen α/β VIIIA reduziert. Die Anwesenheit der Doppelbindung konnte durch eine Mikrohydrierung belegt und die Möglichkeit ihrer Lage

⁶⁾ J. ALLINGER, N. D. ALLINGER, *Tetrahedron* **2**, 71 (1958).

⁷⁾ E. J. COREY, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 2301 (1953).

auf Grund der UV.- (Fig. 4, Kurve 1) und IR.-Spektren (Fig. 14) auf die 4,4a- bzw. 5,4a-Stellung beschränkt werden.

Die ausserordentlich grosse Labilität von VIIIA, insbesondere gegenüber Säuren, lässt schon aus chemischen Überlegungen die 4,4a-Stellung der Doppelbindung als

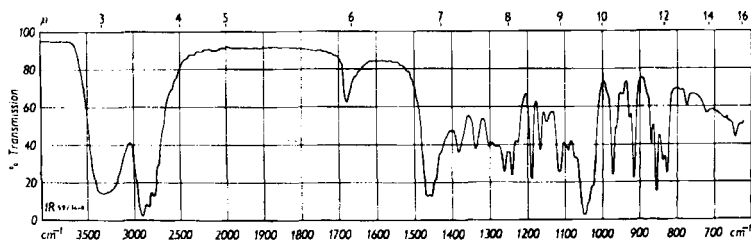


Fig. 14. IR.-Spektrum
4,4a (5,4a)-N-Methyl-octahydro-chinolin-3-ol (VIIIA) (flüssig)

bevorzugt erscheinen. Diese Hypothese konnte trotz experimenteller Schwierigkeiten durch das NMR.-Spektrum erhärtet werden, indem für die $>C=CH$ -Doppelbindung ein Dublet aufgefunden wurde, während für eine solche in 5,4a-Stellung ein Triplet erwartet werden müsste:

Chemical shifts (in ppm von Benzol, 25 MHz): $>C=CH-$ + 2,2 (Dublet); $O-H$ + 3,0; $N-CH_3$ + 5,02 (Substanzmenge: 7 mg; Lösungsmittel: CS_2 ; int. Standard: $(CH_3)_4Si$).

Synthese B. Diese Synthese wurde analog zur Synthese A durchgeführt, wobei das Ausgangsprodukt, α -Bromtetralon (VB), nach RUTHERFORD⁸⁾ dargestellt wurde.

Die Kondensation des α -Bromtetralons mit dem Methylaminoaceton-äthylenketal (III) führte in guter Ausbeute zu dem öligen Kondensationsprodukt VIB, dessen UV.-Spektrum durch Fig. 1, Kurve 2, wiedergegeben wird, und dessen IR.-Spektrum (Fig. 15) wiederum die charakteristische Ketalbande bei 1050 cm^{-1} aufweist.

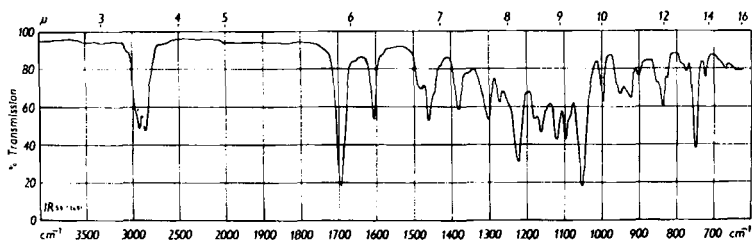


Fig. 15. IR.-Spektrum
2-[Methyl-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl-methyl)-amino]-tetralon (VIB) (flüssig)

Die Versuche zur Cyclisierung von VIB zu VIIB schlugen sowohl mit Salzsäure/ Natriumalkoholat wie auch mit Polyphosphorsäure und Phosphoroxychlorid völlig fehl.

Unter Verzicht auf das Phosphoroxychlorid und unter Vermeidung einer Selbst-erwärmung während der Reaktion gelang es schliesslich, die tricyclische Ketobase in hellgelben Kristallen in allerdings bescheidener Ausbeute zu isolieren. Fig. 1, Kurve 2,

⁸⁾ K. G. RUTHERFORD, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3279 (1955).

gibt das UV.-Spektrum, Fig. 16 das IR.-Spektrum der tricyclischen Ketobase VII B wieder.

Die Auftrennung des tricyclischen Racemats in die optischen Antipoden, sowie deren Reduktion zu den tricyclischen Alkoholbasen α VIII B bzw. β VIII B erfolgten

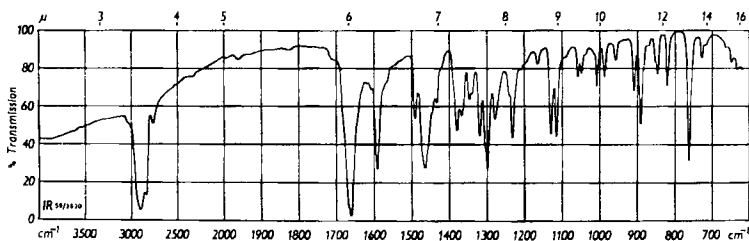


Fig. 16. IR.-Spektrum

$\Delta^{1,10b}$ -N-Methyl-hexahydro-benzo[f]chinolin-2-on (VII B) (in Nujol)

auf die gleiche Art und Weise wie bei der Synthese A. Das den Alkoholbasen eigene UV.-Spektrum ist aus Fig. 4, Kurve 2, ersichtlich, während Fig. 17 das entsprechende IR.-Spektrum darstellt.

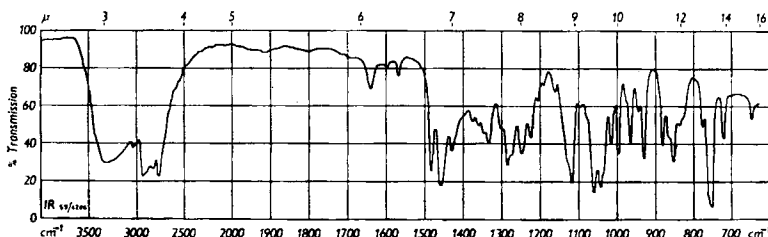


Fig. 17. IR.-Spektrum

$\Delta^{1,10b}$ -N-Methyl-hexahydro-benzo[f]chinolin-2-ol (VIII B) (flüssig)

Experimenteller Teil⁹⁾

1. *Chloraceton-äthylenketal* (II). Darstellung nach M. KÜHN⁵⁾. Ausbeute 88%, farblose Flüssigkeit mit Sdp. 58–60°/14 Torr.

2. *Methylaminoaceton-äthylenketal* (III). Darstellung nach KORNFELD⁴⁾. Ausbeute 60%, farblose Flüssigkeit mit Sdp. 158–160°/760 Torr. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : Bande bei 1055 cm^{-1} (Ketal) (Fig. 10).

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (131,17) Ber. C 54,9 H 10,0 N 10,7% Gef. C 55,0 H 10,1 N 10,7%
Hydrochlorid: Smp. 165–167°.

⁹⁾ Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Die Mikroanalysen wurden in unserem Mikrolabor (Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt, während die UV.-Spektren (BECKMAN, Mod. DK-2) und die IR.-Spektren (PERKIN-ELMER 21, NaCl-Optik) in unserer phys.-chem. Abteilung aufgenommen wurden. Die spektropolarimetrischen Messungen wurden von Herrn Dr. BÜRER (ETH) auf unserem selbstregistrierenden Spektropolarimeter (s. Helv. 41, 2216 (1958)) ausgeführt und mit Herrn Prof. GÜNTARD diskutiert, während das NMR.-Spektrum im phys.-chem. Institut der ETH durch Herrn P. BOMMER auf einem dort entwickelten NMR.-Spektrographen (s. H. PRIMAS & Hs. H. GÜNTARD, Helv. physica Acta 30, 315 (1957)) aufgenommen und interpretiert wurde. Allen diesen Herren sei auch an dieser Stelle für ihre wertvolle Mitarbeit bestens gedankt.

Synthese A. – 3. *α -Bromcyclohexanon (VA)*. Darstellung nach ALLINGER⁶). Ausbeute 65%, schwach gelbe Flüssigkeit mit Sdp. 79°/5 Torr. UV.-Spektrum in n-Hexan: $\lambda_{\max}$ 270; 277; 311 m μ (log E = 1,82; 1,84; 2,06). IR.-Spektrum (flüssig): Bande bei 1716 cm⁻¹ und Schulter bei 1730.

C₆H₁₀OBr (178,05) Ber. Br 44,9% Gef. Br 45,1%

4. 2-[Methyl-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl-methyl)-amino]-cyclohexanon (VIA). 32,5 g (0,18 Mol) VA werden mit 67,5 g (0,5 Mol) III in 450 ml absolutem Benzol 20 Std. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wird die Reaktionslösung in Eis gekühlt und das Hydrobromid von III abgenutscht. Ausbeute 92%, Smp. 158–161°.

Die Benzollösung wird hierauf mit Eiswasser und Salzsäure erschöpfend extrahiert und die Base unter Kühlen und durch Zugabe von konz. Lauge aus der wässrigen Lösung mit Chloroform ausgezogen. Man erhält so 39 g eines dunklen Öls, das in Benzol gelöst, durch die zehnfache Menge Aluminiumoxyd «WOELM neutral» filtriert wird. Es werden so 29 g (70%) hellgelbes Öl erhalten, das bei 112–115°/1 Torr unzersetzt destilliert. UV.-Spektrum in Methanol: $\lambda_{\max}$ 217; 297 m μ (log E = 2,94; 1,90) (Fig. 11, Kurve 1). IR.-Spektrum in CCl₄: Banden bei cm⁻¹ 1715 (Sechsringketon) und 1055 (Ketal) (Fig. 12).

C₁₂H₂₁O₃N Ber. C 63,4 H 9,3 O 21,1 N 6,2%
(227,25) Gef. „ 63,2 „ 9,3 „ 20,9 „ 6,2%

Das Jodmethylat von VIA kristallisiert aus Methanol in farblosen Würfeln, Smp. 177–180° (Zers.).

C₁₃H₂₄O₃NJ Ber. C 42,3 H 6,6 O 13,0 N 3,8 J 34,4%
(369,25) Gef. „ 42,8 „ 6,6 „ 13,4 „ 3,7 „ 34,7%

5. $\Delta^{4,4a}$ -N-Methyl-octahydro-chinolin-3-on (VIIA). 20 g VIA und 200 g Polyphosphorsäure werden auf 10° abgekühlt und unter leichtem Rühren mit 8 ml Phosphoroxychlorid versetzt. Die Reaktionstemperatur beginnt sofort zu steigen und soll 50° nicht überschreiten. Nach vierstündigem Rühren wird stark gekühlt, mit 100 ml Wasser versetzt und die gelbe Reaktionslösung mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht.

Zur Isolierung der Ketobase VIIA wird mit Petroläther erschöpfend extrahiert, wobei 9–10 g eines gelben Öls erhalten werden. Für die anschliessende Trennung in die optischen Antipoden genügt dieser Reinheitsgrad. Für die Mikroanalyse und für die Spektren wird die Ketobase VIIA mit Petroläther-Äther 2:1 an der hundertfachen Menge Aluminiumoxyd «WOELM neutral» chromatographiert. Die Ausbeute an VIIA beträgt 66%; hellgelbes Öl, das aus einer wässrigen Silbernitratlösung bei Zimmertemperatur momentan einen Silberspiegel ausscheidet. UV.-Spektrum in Methanol¹⁰): $\lambda_{\max}$ 233; 335 m μ (log E = 4,15; 2,22) UV.-Spektrum in n-Hexan: $\lambda_{\max}$ 224; 337; 351 m μ (log E = 4,21; 1,84; 1,74) (Fig. 1, Kurve 1). IR.-Spektrum in CH₂Cl₂: Banden bei cm⁻¹ 1680 (α,β -unges. Keton) und 1635 (>C=CH-) (Fig. 13).

C₁₀H₁₅ON (165,23) Ber. N 8,5% Gef. N 8,4%

Das Jodmethylat kristallisiert aus Methanol/Äther in farblosen, derben Platten, Smp. 191–194° (Zers.).

C₁₁H₁₈ONJ Ber. C 43,0 H 5,9 N 4,6 J 41,3%
(307,19) Gef. „ 43,1 „ 5,9 „ 4,7 „ 41,3%

6. (–)- bzw. (+)- $\Delta^{4,4a}$ -N-Methyl-octahydro-chinolin-3-on (α VIIA bzw. β VIIA). 8,15 g des Racemats VIIA werden in eine Lösung von 19 g Di-(p-toluyll)-L-weinsäure, die in 45 ml Methanol gelöst sind, unter Umschwenken eingetropft und mit 5 ml Methanol nachgespült. Das Di-(p-toluyll)-L-tartrat der (–)-Ketobase α VIIA beginnt fast augenblicklich in farblosen, glimmerartigen Plättchen zu kristallisieren. Nach 4 Std. werden die Kristalle abgenutscht und mit wenig Äthanol und viel Äther gewaschen, wobei die tief rot gefärbte Mutterlauge verworfen werden muss. Das Di-(p-toluyll)-D-tartrat der (+)-Ketobase β VIIA wird entsprechend mit der Di-(p-toluyll)-D-weinsäure erhalten. Die Salze können nicht umkristallisiert werden. Die Ausbeute an optisch aktivem Salz beträgt für beide Basen 40%.

¹⁰) V. GEORGIAN, Chemistry & Ind. 1954, 930, gibt für das $\Delta^{4,4a}$ -N-Methyl-octahydro-iso-chinolin-6-on ebenfalls eine für α,β -ungesättigte Ketone abnormale Absorption in Methanol an: $\lambda_{\max}$ 232 m μ .

Das Di-(p-toluyll)-L-tartrat der (–)-Ketobase α VIIA wurde analysiert.

$C_{30}H_{33}O_9N$	Ber. C 65,3	H 6,0	O 26,2	N 2,5%
(551,57)	Gef. „ 65,2	„ 5,7	„ 25,9	„ 2,6%

α VIIA als Di-(p-toluyll)-L-tartrat: $[\alpha]_D^{21} = 84^\circ$ (c = 0,22 in Feinsprit).

β VIIA als Di-(p-toluyll)-D-tartrat: $[\alpha]_D^{21} = -87^\circ$ (c = 0,19 in Feinsprit).

Die optisch aktiven Ketobasen werden mit Hydrogencarbonat und Methylenchlorid quantitativ aus ihren di-(p-toluyll)-weinsäuren Salzen erhalten. Zur Reinigung werden die beiden als farblose Öle erhaltenen Basen je an der hundertfachen Menge Aluminiumoxyd «WOELM neutral» mit Petroläther-Äther 2:1 chromatographiert, wobei eine etwa 2% betragende Verunreinigung als Vorlauf abgetrennt werden kann.

(–)- $\Delta^{4,4a}$ -N-Methyl-octahydro-chinolin-3-on (α VIIA): $[\alpha]_D^{21} = -17^\circ$ (c = 0,42 in Feinsprit).

(+)- $\Delta^{4,4a}$ -N-Methyl-octahydro-chinolin-3-on (β VIIA): $[\alpha]_D^{21} = 16,5^\circ$ (c = 0,40 in Feinsprit).

Die UV.- und IR.-Spektren der optisch aktiven Ketobasen sind mit jenen des Racemats identisch. R.-D. in Hexan:

(–)-Ketobase α VIIA (21°, c = 0,022) (Fig. 2).

$\lambda_{\max}$ 375, 356, 340, 325 m μ , [M]: 2370°; 3030°; 440°; – 3260°.

$\lambda_{\min}$ 365, 347, 335 m μ , [M]: 1110°; – 1110°; – 3550°.

(+)-Ketobase β VIIA (21°, c = 0,017) (Fig. 3).

$\lambda_{\max}$ 422, 365, 348 m μ , [M]: 220°; – 1065°; 770°.

$\lambda_{\min}$ 375, 358, 340 m μ , [M]: – 2190°; – 2360°; 200°.

7. (–)- bzw. (+)- $\Delta^{4,4a}$ -N-Methyl-octahydro-chinolin-3-ol (α VIIIA bzw. β VIIIA). 1,21 g α VIIA werden in einem Gemisch von 20 ml Methanol und 1 ml Wasser unter Rühren auf – 30° gekühlt und mit 395 mg NaBH₄ versetzt. Anschliessend wird 3 Std. bei – 5° weiter gerührt.

Nach beendeter Reaktion wird im Hochvakuum bei 0° zur Trockene eingedampft und der Rückstand mehrmals mit absolutem Äther ausgewaschen. Die getrocknete Ätherlösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Petroläther aufgenommen und die Lösung durch Talk filtriert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels werden 1,08 g (88%) farbloses Öl erhalten.

Aus einer wässrigen Silbernitratlösung wird schon in der Kälte momentan ein Silberspiegel ausgeschieden. Auf eine Mikroanalyse der freien Base wurde wegen ihres stark hygroskopischen Verhaltens verzichtet. Mikrohydrierung: 23,392 mg α VIIIA nahmen bei der Hydrierung in Eisessig mit Pd-Mohr 3,05 ml H₂ auf (0°/760 Torr) (berechnet: 3,13 ml). UV.-Spektrum in n-Hexan: keine Absorption (Fig. 4, Kurve 1). IR.-Spektrum (flüssig): Banden bei cm^{–1} 3350 (OH) und 1675 (>C=CH–).

(–)- $\Delta^{4,4a}$ -N-Methyl-octahydro-chinolin-3-ol (α VIIIA): $[\alpha]_D^{21} = -18^\circ$ (c = 0,31 in Feinsprit).

(+)- $\Delta^{4,4a}$ -N-Methyl-octahydro-chinolin-3-ol (β VIIIA): $[\alpha]_D^{21} = 19^\circ$ (c = 0,26 in Feinsprit).

R.-D. in Hexan: (–)-Base α VIIIA (21°, c = 0,037) (Fig. 5). [M]₄₀₀ = – 550°; [M]₃₀₀ = – 1700°; [M]₂₆₀ = – 3760°.

(+)-Base β VIIIA (21°, c = 0,031) (Fig. 5). [M]₄₀₀ = 580°; [M]₃₀₀ = 1650°; [M]₂₆₀ = 3840°.

Die Jodmethyle der Alkoholbasen α/β VIIIA kristallisieren aus Methanol in farblosen, derben Quadern, Smp. 201–203° (Zers.). Das Jodmethylat von α VIIIA wurde analysiert.

$C_{11}H_{20}ONJ$	Ber. C 42,7	H 6,5	O 5,2	N 4,5	J 41,0%
(309,2)	Gef. „ 42,8	„ 6,8	„ 5,3	„ 4,4	„ 40,9%

Synthese B. – 8. α -Bromtetralon (VB). Darstellung nach RUTHERFORD⁸). Ausbeute 78%. Die Verbindung kristallisiert aus Äther in farblosen Nadeln, Smp. 36°. UV.-Spektrum in Methanol: $\lambda_{\max}$ 256; 296 m μ (log E = 4,06; 3,29); Schulter bei 345 m μ (log E = 2,1). IR.-Spektrum (Nujol): Bande bei cm^{–1} 1683 und Schulter bei 1692.

$C_{10}H_9OBr$ (225,09)	Ber. C 53,4	H 4,0	Br 35,5%	Gef. C 53,2	H 3,8	Br 35,5%
-------------------------	-------------	-------	----------	-------------	-------	----------

9. 2-[Methyl-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl-methyl)-amino]-tetralon (VIB). Darstellung analog VIA. Hellgelbes Öl, Ausbeute 75%. UV.-Spektrum in Äther: $\lambda_{\max}$ 240; 287; 327 m μ (log E = 4,05; 3,18; 2,67) (Fig. 11, Kurve 2). IR.-Spektrum (flüssig): Banden bei cm^{–1} 1692 und 1051 (Ketal) (Fig. 15).

$C_{16}H_{21}O_3N$ (275,34)	Ber. C 69,8	H 7,7	N 5,1%	Gef. C 69,5	H 7,5	N 5,0%
-----------------------------	-------------	-------	--------	-------------	-------	--------

Das Jodmethylat kristallisiert aus Äthanol in farblosen Drusen, Smp. 165–167° (Zers.). UV.-Spektrum in Methanol: $\lambda_{\max}$ 252; 294 m μ (log E = 4,12; 3,25); Schulter bei 216; 226 m μ (log E = 4,3; 4,1). IR.-Spektrum (Nujol): Banden bei cm⁻¹ 1688 und 1042.

C ₁₇ H ₂₄ O ₃ NJ	Ber. C 48,9	H 5,8	O 11,5	N 3,4	J 30,4%
(417,29)	Gef. „ 49,2	„ 5,8	„ 11,7	„ 3,4	„ 30,4%

10. $\Delta^{1,10b}$ -N-Methyl-hexahydro-benzo[f]chinolin-2-on (VII B). 2,0 g VIB und 50 g Polyphosphorsäure werden unter Stickstoff 20 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, hierauf in einem Aceton-Trockeneis-Bad gekühlt und mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht. Diese Lösung wird mit Äther erschöpfend extrahiert und der daraus erhaltene Eindampfdruckstand mit Petroläther-Äther 1:1 an der hundertfachen Menge Aluminiumoxyd «WoELM neutral» chromatographiert.

Das Cyclisationsprodukt VII B wird mit Äther eluiert und kristallisiert aus diesem Lösungsmittel in gelben, länglichen, scharfkantigen Rechtecken, Smp. 79–81°, Ausbeute 39%. UV.-Spektrum in Äther: $\lambda_{\max}$ 212; 226; 233; 285 m μ (log E = 4,17; 4,10; 3,99; 4,34) (Fig. 1, Kurve 2). IR.-Spektrum (Nujol): Banden bei cm⁻¹ 1665 und Schulter bei 1670 (Fig. 16).

C ₁₄ H ₁₅ ON	Ber. C 78,8	H 7,1	O 7,5	N 6,6%
(213,27)	Gef. „ 79,0	„ 7,0	„ 7,7	„ 6,4%

11. (–)- bzw. (+)- $\Delta^{1,10b}$ -N-Methyl-hexahydro-benzo[f]chinolin-2-on (α VII B bzw. β VII B). Die Trennung des Racemats VII B in die optischen Antipoden erfolgt, wie bei VII A, mit Hilfe der optisch aktiven Di-(p-toluyll)-weinsäuren.

Die aus den Salzen freigesetzten Basen kristallisieren aus Äther in hellgelben, quadratischen Platten, Smp. 103–105° (Zers.). Die UV.- und IR.-Spektren der optisch aktiven Ketobasen sind mit jenen des Racemats identisch.

(–)- $\Delta^{1,10b}$ -N-Methyl-hexahydro-benzo[f]chinolin-2-on (α VII B): $[\alpha]_D^{21} = -316^\circ$ (c = 0,16 in Feinsprit).

(+)- $\Delta^{1,10b}$ -N-Methyl-hexahydro-benzo[f]chinolin-2-on (β VII B): $[\alpha]_D^{21} = 318^\circ$ (c = 0,10 in Feinsprit).

R.-D. in Dioxan: (–)-Base α VII B (21°, c = 0,028) (Fig. 6). $[M]_{450} = -1100^\circ$, $[M]_{380} = -2100^\circ$.

(+)-Base β VII B (21°, c = 0,015) (Fig. 6). $[M]_{450} = 980^\circ$, $[M]_{380} = 2020^\circ$.

12. (–)- bzw. (+)- $\Delta^{1,10b}$ -N-Methyl-hexahydro-benzo[f]chinolin-2-ol (α VIII B bzw. β VIII B). Die Reduktion von α VII B bzw. β VII B zu α VIII B bzw. β VIII B erfolgt wie diejenige der bicyclischen Ketone, wobei die tricyclischen Alkoholbasen als farblose Öle erhalten werden. Ausbeute 80%. UV.-Spektrum in Äther: $\lambda_{\max}$ 212; 255 m μ (log E = 4,37; 4,18); Schultern bei 218, 225, 287 und 297 m μ (Fig. 4, Kurve 2). IR.-Spektrum (flüssig): Banden bei cm⁻¹ 3350 (OH) und 1642 (>C=CH–) (Fig. 17).

(–)- $\Delta^{1,10b}$ -N-Methyl-hexahydro-benzo[f]chinolin-2-ol (α VIII B): $[\alpha]_D^{21} = -133^\circ$ (c = 0,29 in Feinsprit).

(+)- $\Delta^{1,10b}$ -N-Methyl-hexahydro-benzo[f]chinolin-2-ol (β VIII B): $[\alpha]_D^{21} = 140^\circ$ (c = 0,23 in Feinsprit).

R.-D. in Dioxan: (–)-Base α VIII B (21°, c = 0,052) (Fig. 7). $\lambda_{\min}$ 307 m μ , $[M]$: –3820°, $[M]_{500} = -510^\circ$, $[M]_{350} = -1740^\circ$, $[M]_{280} = 1210^\circ$.

(+)-Base β VIII B (21°, c = 0,046) (Fig. 7). $\lambda_{\max}$ 307 m μ , $[M]$: 3790°, $[M]_{500} = 490^\circ$, $[M]_{350} = 1710^\circ$, $[M]_{280} = -1260^\circ$.

Die Jodmethylate der Alkoholbasen α VIII B und β VIII B kristallisieren aus Methanol in farblosen Würfeln, Smp. 216–218° (Zers.). Das Jodmethylat der (–)-Alkoholbase α VIII B wurde analysiert. Die Substanz enthält vermutlich Kristalllösungsmittel, das auch bei langem Trocknen bei hoher Temperatur nicht entfernt werden kann.

C ₁₅ H ₂₀ ONJ	Ber. C 51,2	H 4,3	O 4,5	N 4,0	J 36,0%
(352,2)	Gef. „ 50,5	„ 5,0	„ 4,7	„ 4,4	„ 36,0%

Zusammenfassung

Durch einen spektropolarimetrischen Vergleich der optisch aktiven $\Delta^{4,4a}$ -N-Methyl-octahydro-chinolin-3-one mit bereits bekannten, alicyclischen, α,β -unge-sättigten Ketonen konnte die absolute Konfiguration dieser optisch aktiven Hetero-

cyclen abgeklärt werden. Durch die Synthese der optisch aktiven $\Delta^{1,10b}$ -N-Methylhexahydro-benzo[f]chinolin-2-one und der entsprechenden Alkoholbasen liess sich auf Grund der bereits bekannten, relativen Konfiguration an den beiden Asymmetriezentren der Lysergsäuren, wiederum durch spektropolarimetrischen Vergleich, die absolute Konfiguration der vier isomeren Lysergsäuren, insbesondere am asymmetrischen Kohlenstoffatom C-5, ableiten.

Physikalisch-chemisches Laboratorium
der pharmazeutischen Abteilung
SANDOZ, Basel

292. Gas-chromatographische Charakterisierung organischer Verbindungen

Teil 3: Berechnung der Retentionsindices aliphatischer, alicyclischer und aromatischer Verbindungen¹⁾²⁾

von A. Wehrli und E. Kováts

Herrn Dr. M. Stoll zum 60. Geburtstag gewidmet

(13. X. 59)

Die im Teil 1³⁾ dieser Arbeit veröffentlichten Retentionsindices deuten auf das Bestehen einfacher Regeln hin, mit deren Hilfe gas-chromatographische Daten vorausgesagt werden können. Es konnte gezeigt werden, dass der für eine apolare stationäre Phase gültige Retentionsindex einer Verbindung mit ihrem Siedepunkt in einer einfachen Beziehung steht, so dass aus ihm dieser Index grob geschätzt werden kann. Ausserdem liefert der Vergleich gas-chromatographischer Daten, die sich für eine gegebene Verbindung an stationären Phasen merklich verschiedener Polarität bestimmen lassen, wertvolle Hinweise auf die mögliche Struktur der chromatographierten Verbindung. Allerdings lässt sich eine solche Deutung der experimentellen Daten nur auf dem Hintergrund eines ausgedehnten systematischen Tatsachenmaterials durchführen. Wir stellten uns deshalb die Aufgabe: 1. ein dieser Problemstellung adäquates Tatsachenmaterial zusammenzustellen, und 2. zu versuchen, in ihm eventuell allgemeiner gültige Regelmässigkeiten aufzudecken.

Der Vergleich zweier an verschiedenen stationären Phasen bestimmten Retentionsvolumina als identifizierendes Kriterium wurde erstmals von James⁴⁾ vorgeschlagen. Er konnte zeigen, dass in einer graphischen Darstellung, in welcher die an Paraffinöl als stationäre Phase gemessenen Retentionsvolumina aliphatischer Amine gegen die an Polyäthylenglykol bestimmten aufgetragen werden, jeweils die Punkte der primären, sekundären oder tertiären Amine auf Geraden verschiedener Neigung fallen. Diese Regelmässigkeiten wurden als Folge der unterschiedlichen Fähigkeit dieser Amine zur Wasserstoffbrücken-Bildung mit dem Polyäthylenglykol erklärt. Pierotti, Deal, Derr & Porter⁵⁾ sowie Lewis, Patton & Kaye⁶⁾ zeigten, dass die analoge

¹⁾ Teil 2: P. Tóth, E. Kugler & E. Kováts, *Helv.* **42**, 2519 (1959).

²⁾ Diese Publikation ist ein Teil der Dissertation von A. W. an der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

³⁾ E. Kováts, *Helv.* **41**, 1915 (1958).

⁴⁾ A. T. James, *Biochem. J.* **52**, 242 (1952).

⁵⁾ G. J. Pierotti, C. H. Deal, E. L. Derr & P. E. Porter, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 2989 (1956).

⁶⁾ J. S. Lewis, A. W. Patton & W. J. Kaye, *Analyt. Chemistry* **28**, 370 (1956).