

64. Über die Isomerie von Lysergsäure und Isolysergsäure.

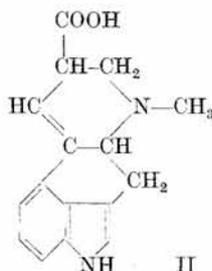
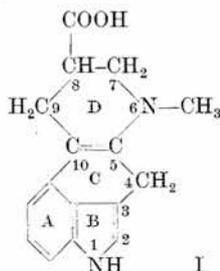
14. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von **A. Stoll**, **A. Hofmann** und **F. Troxler**.

(1. II. 49.)

1. Die bisherige Auffassung.

Die Strukturformel I der Lysergsäure, die von *Jacobs* und seinen Mitarbeitern vorgeschlagen worden ist²⁾, konnte durch die Synthese der racemischen Dihydro-lysergsäure³⁾, was das Ringsystem und die Substituenten anbelangt, weitgehend gesichert werden. Noch nicht genügend abgeklärt schien uns die Lage der einen, ausserhalb vom Indolsystem liegenden, verhältnismässig leicht hydrierbaren Doppelbindung. Deren Lage kommt deshalb eine besondere Bedeutung zu, weil die eigenartige Isomerie zwischen Lysergsäure und Isolysergsäure, die sich reversibel ineinander überführen lassen, von *Jacobs* et al. mit einer Lageänderung dieser Doppelbindung erklärt worden ist. Zu dieser Auffassung gelangten die amerikanischen Autoren, weil die Dihydro-lysergsäure, der diese Doppelbindung fehlt, sich nicht mehr isomerisieren lässt. So wurde für die Isolysergsäure die Formel II vorgeschlagen.



Die Zuweisung dieser charakteristischen Doppelbindung in die Stellung 5—10 für die Lysergsäure und nach 9—10 für die Isolysergsäure erfolgte durch die genannten Forscher im wesentlichen auf Grund der folgenden Befunde und Überlegungen:

Der Unterschied im UV.-Absorptionsspektrum zwischen Lysergsäure/Isolysergsäure, die unter sich ein identisches Spektrum besitzen, einerseits und Dihydro-lysergsäure andererseits entspricht der Aufhebung einer konjugierten Doppelbindung. Die hydrierbare Kohlenstoff-

¹⁾ 13. Mitteilung, *Helv.* **30**, 163 (1947).

²⁾ *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig*, *J. Biol. Chem.* **115**, 227 (1936); *L. C. Craig*, *Th. Shedlovsky*, *R. G. Gould jr.* und *W. A. Jacobs*, *J. Biol. Chem.* **125**, 289 (1938).

³⁾ *F. C. Uhle* und *W. A. Jacobs*, *J. Org. Chem.* **10**, 76 (1945).

tragen, als dem Blindversuchsmedium die gleiche Säure in zeitlich angepassten Mengen zugesetzt wurde.

Beispielsweise wurde also ein Kölbchen mit 50 cm³ Lösungsmittel (enthaltend 2 mval NaOH) zur selben Zeit wie das Hauptreaktionskölbchen in den Thermostaten gestellt. Unmittelbar nach jeder Probenahme aus dem Hauptversuch werden 5 cm³ aus dem Blindversuch abpipettiert und in die gleiche Vorlage wie beim Hauptversuch — z. B. 20 cm³ 0,01-n.HCl gegeben. Anschliessend wird mit 0,01-n.alkoholischer Natronlauge gegen Thymolblau titriert.

In Zeitabständen, die etwa der Verseifung von je einem Viertel des Gesamtesters entsprechen und die in einem Vorversuch jeweils festgestellt werden, setzt man dem Blindversuchsmedium die äquivalente Säuremenge in Form einer Titerlösung (Lösungsmittel gleicher Zusammensetzung wie Versuchsmedium) zu. Wurde beispielsweise im Vorversuch gefunden, dass nach 6 Minuten 25%, nach 26 Minuten 50% und nach 145 Minuten 75% einer 0,04-n.Vitamin-A-Acetatlösung (2 mval/50 cm³) in 0,04-n.alkoholischer Natronlauge verseift sind, so werden der Blindversuchslösung pro noch vorhandenen cm³ je 0,01 mval Essigsäure (in Feinsprit gelöst) nach 6, nach 26 und nach 145 Minuten zugesetzt. Bei längerer Versuchsdauer, bzw. langsamer Verseifungsgeschwindigkeit sind diese Säurezusatze zeitlich und mengenmässig noch zu unterteilen.

Für die Ermittlung des Blindwertes aus den Titrationsergebnissen werden alle diese Säurezusatze (samt der kleinen dabei auftretenden Verdünnung) durch Abziehen der äquivalenten Laugenmenge vom Gesamtlaugenverbrauch rechnerisch berücksichtigt.

Alle UV.-Absorptionsspektren wurden in 95-proz. Alkohol, zum Teil mit einem Beckman'schen Quarzspektrophotometer zum Teil mit Hilfe der Sektorenmethode¹⁾ aufgenommen. Die Messung aller Carr-Price-Reaktionen erfolgte durch E. Würzler am Pulfrich-Photometer mit den Filtern S 61, bzw. S 57²⁾. Die Mikroanalysen und Mikrographien sind unter Leitung von H. Waldmann ausgeführt worden.

Zusammenfassung.

Einige reine Ester und Äther des Vitamins A wurden nach dem von uns früher beschriebenen Aufbauprinzip dargestellt. Die Schmelzpunkte der synthetischen Krystallisate stimmen mit den bekannten Schmelzpunkten der entsprechenden Vitamin-A-Präparate aus Leberölen überein. Die Wirksamkeit der Ester (Standard- β -Carotin) berechnet auf 1 g Vitamin-A-Alkohol betrug $3,3 \pm 0,6$ Millionen i. E. Der Methyläther besitzt annähernd die gleiche und der Butyläther deutlich geringere Wirksamkeit. Der Phenyläther vom Smp. 90–91⁰ ist wenig wirksam. Die molare Extinktion bei 325–328 m μ aller Präparate betrug ca. 50 000 und die molare Extinktion der Carr-Price-Messung gab ebenfalls gleiche Werte. Die molare Exaltation des Systems der konjugierten Doppelbindungen wurde übereinstimmend mit $16,5 \pm 0,6$ bestimmt. Die Messung der Sauerstoffempfindlichkeit im Warburg-Apparat zeigt, dass die Ester beständiger sind als der Methyläther und der Vitamin-A-Alkohol. Die alkalische Hydrolyse der Ester verläuft erwartungsgemäss als Reaktion 2. Ordnung.

Wissenschaftliche Laboratorien
der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel.

¹⁾ H. v. Halban, G. Kortüm und B. Szigeti, Z. El. Ch. **42**, 628 (1936).

²⁾ P. B. Müller, Helv. **30**, 1172 (1947).

doppelbindung muss also sowohl in der Lysergsäure als auch in der Isolysergsäure mit dem Indolsystem in Konjugation stehen¹⁾.

Die Basizität der NCH_3 -Gruppe ist in der Isolysergsäure und in der Dihydro-lysergsäure beinahe gleich stark und deutlich stärker als in der Lysergsäure. Das führte zur Annahme, die hydrierbare Doppelbindung liege in der Isolysergsäure weiter entfernt von der basischen Gruppe als in der Lysergsäure²⁾.

2. Über die Lage der leicht hydrierbaren Doppelbindung auf Grund neuer Versuche.

Um die Lage der mit dem Indolsystem in Konjugation stehenden charakteristischen Doppelbindung und die Isomerie zwischen Lysergsäure und Isolysergsäure abzuklären, versuchten wir, weiteres experimentelles Material beizubringen. Es schien zweckmässig zu versuchen, von der Carboxylgruppe her zuerst einmal das Asymmetriezentrum an C 8 abzubauen, um Einblick in die sterischen und strukturellen Verhältnisse im Ring D zu gewinnen. Dieser Eingriff an der Lysergsäure müsste, wenn ihr die Struktur I zukäme, eine optisch inaktive Verbindung ergeben, während die Isolysergsäure gemäss Formel II ein an C 5 noch optisch aktives Abbauprodukt liefern sollte.

Ein erster Angriff auf das Asymmetriezentrum an C 8 bestand in der Anwendung des *Curtius*'schen Abbaus auf die isomeren Lysergsäuren und die Dihydro-lysergsäuren³⁾. In den dort beschriebenen Abbauaminen ersetzten wir die Aminogruppe durch die Hydroxylgruppe⁴⁾, um aus den Alkoholen durch Oxydation zu den Ketonen oder durch Wasserabspaltung zu Derivaten zu gelangen, in denen das C 8 nicht mehr asymmetrisch wäre. Aber sowohl die Oxydation zum Keton wie die Wasserabspaltung scheiterten an experimentellen Schwierigkeiten.

Ein gangbarer Weg, das Asymmetriezentrum an C 8 aufzuheben, wurde gefunden, als wir versuchten, die isomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren zu acetylieren. Beim Erhitzen sowohl der ungesättigten wie der dihydrierten Säuren mit Essigsäureanhydrid werden nicht Acetylderivate, sondern Lactame gebildet. Dies ist nur möglich, wenn der Ring D zuerst nach Art einer β -Aminocarbonsäure-Spaltung geöffnet wird⁵⁾, wonach zwischen der sekundären Aminogruppe und der Carboxylgruppe Lactamisierung stattfinden kann.

¹⁾ W. A. Jacobs, L. C. Craig und A. Rothen, Science **83**, 166 (1936).

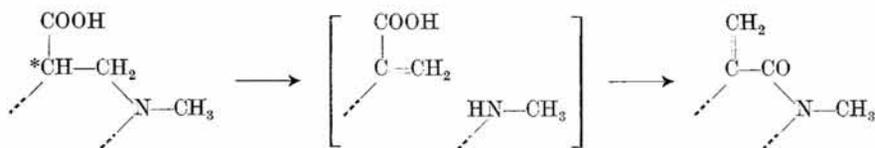
²⁾ J. Biol. Chem. **125**, 289 (1938).

³⁾ A. Hofmann, 12. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **30**, 44 (1947).

⁴⁾ Noch unveröffentlichte Versuche.

⁵⁾ R. G. Gould, L. C. Craig und W. A. Jacobs (Am. Soc. **60**, 1701 (1938); J. Biol. Chem. **145**, 487 (1942)) beschrieben die Bildung solcher Lactame aus α - und γ -Dihydro-lysergsäure durch thermische Spaltung bei 350°C. Diese stimmen bis auf geringe Unterschiede im Drehwert mit unsern aus Dihydro-lysergsäure und Dihydro-isolysergsäure (II) gewonnenen Verbindungen überein.

Durch die bei dieser Spaltung eintretende Doppelbindung wird das Asymmetriezentrum an C 8 aufgehoben und, was besonders wichtig ist, es entsteht aus der Lysergsäure und aus der Isolysergsäure das gleiche optisch aktive Lactam in gleich guter Ausbeute. Es kristallisiert aus Methanol in charakteristischen, massiven Platten und Prismen (siehe Figur 1) und besitzt ein spezifisches Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ ($c = 0,2$ in Alkohol).



Aus diesen Befunden kann geschlossen werden:

a) Die Lysergsäure und die Isolysergsäure unterscheiden sich nur durch die sterische Anordnung am asymmetrischen Kohlenstoffatom 8. Der Rest der Molekel ist in beiden Isomeren identisch, insbesondere auch die Anordnung der Kohlenstoffdoppelbindungen, was mit der Identität der UV.-Absorptionsspektren der Lysergsäure und der Isolysergsäure übereinstimmt.

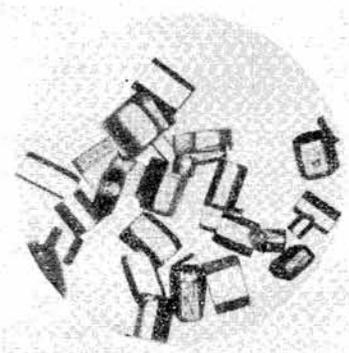


Fig. 1.

Lactam von Lysergsäure/Isolysergsäure aus Methanol.

b) Die hydrierbare, zum Indolssystem konjugiert angeordnete Doppelbindung kann nur in 4-5- oder 9-10-Stellung sein. Die Lage in 5-10, die *Jacobs* für die Lysergsäure vorgeschlagen hat, muss ausscheiden, weil unter dieser Annahme nur an C 8 ein Asymmetriezentrum möglich wäre. Bei Aufhebung der Asymmetrie an C 8 müsste daher ein optisch inaktives Lactam entstehen, was aber nicht zutrifft.

Die Entscheidung zwischen den beiden möglichen Lagen der hydrierbaren Doppelbindung (Δ^{4-5} oder Δ^{9-10}) lässt sich aus dem Vergleich des UV.-Absorptionsspektrums des Lactams mit demjenigen

der Säuren ableiten. Die starke Verschiebung der UV.-Absorption des Lactams gegen das langwellige Gebiet (vgl. Fig. 2) weist darauf hin, dass die in das Lactam in 7-8-Stellung eingetretene neue Doppelbindung in Konjugation zum bereits vorhandenen ungesättigten System der Lysergsäure/Isolysergsäure steht. Es kann daraus geschlossen werden, dass die hydrierbare Doppelbindung der Lysergsäure und der Isolysergsäure die Stellung 9-10 einnimmt, denn bei der Lage Δ^{4-5} vermisst man die Konjugation mit der neuen Doppelbindung des Lactams in 7-8-Stellung.

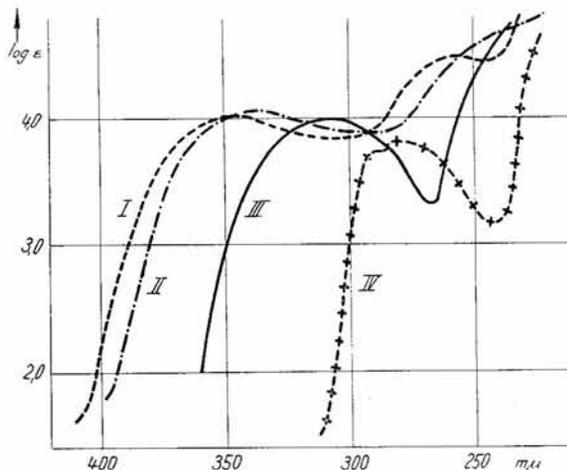


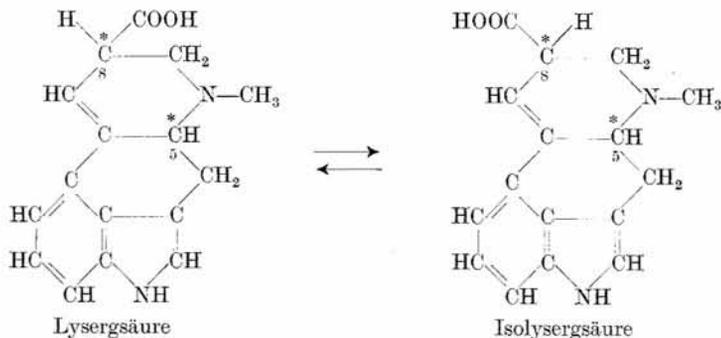
Fig. 2.

UV.-Absorptionsspektren: I = Lactam von Lysergsäure-Isolysergsäure; II = Decarboxylierungsprodukt von Lysergsäure-Isolysergsäure; III = Lysergsäure-Isolysergsäure (in Form von Ergobasin-Ergobasinin); IV = Dihydro-lysergsäure. Als Lösungsmittel diente für I bis III Alkohol, für IV Alkohol + HCl (0,01-n.).

Aus den heute vorliegenden experimentell ermittelten Ergebnissen kann zusammenfassend geschlossen werden, dass die Lysergsäure und die Isolysergsäure diastereomer und nicht strukturisomer sind, wie bisher angenommen wurde. Sie unterscheiden sich durch die verschiedene Anordnung der Substituenten am asymmetrischen Kohlenstoffatom 8. In beiden Isomeren befindet sich die leicht hydrierbare Kohlenstoffdoppelbindung in Stellung 9-10.

Die nachstehenden Strukturformeln der Lysergsäure und der Isolysergsäure, in denen die Stellung der Substituenten an den Asymmetriezentren C 5 und C 8 willkürlich gewählt wurde, tragen diesen Befunden Rechnung.

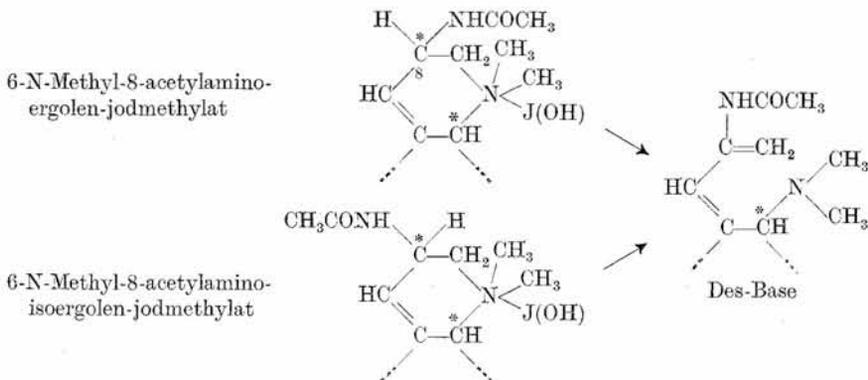
Im folgenden wird gezeigt, dass die neue Formulierung der Lysergsäure-Isolysergsäure-Isomerie auch mit weiteren alten und neuen experimentellen Ergebnissen im Einklang steht.



3. Versuche zur Aufhebung des Asymmetriezentrums an C 5.

Zur Stützung der neuen Formulierung wurde versucht, mit Hilfe des *Hofmann*'schen Abbaus das Asymmetriezentrum an C 5 aufzuheben. Wenn es dabei gelänge, das Asymmetriezentrum an C 8 aufrechtzuerhalten, so müssten sich die Abbauprodukte aus der Lysergsäure- und der Isolysergsäure-Reihe wie optische Antipoden verhalten.

Als Ausgangsmaterial für diese Abbauprobe dienten das 6-N-Methyl-8-acetylamino-ergolen und das 6-N-Methyl-8-acetylamino-isoergolen¹⁾, von denen, weil sie nicht mehr isomerisierbar sind, Stabilität an C 8 erwartet werden durfte. Die Jodmethylate der beiden isomeren Ergolene stellen vorzüglich krystallisierende Verbindungen dar. Bei der Freisetzung der quartären Basen mit Silberoxyd trat in beiden Reihen zu einem kleinen Prozentsatz spontan Zersetzung zur Des-Base ein. Die Des-Basen aus der Lysergsäure- und Isolysergsäure-Reihe waren aber identisch. Es musste also Ringöffnung zwischen N 6 und C 7 und nicht, wie man gehofft hatte, zwischen C 5 und N 6 stattgefunden haben. Wie bei der Lactamisierung war das Asymmetriezentrum an C 8 und nicht dasjenige an C 5 aufgehoben worden.



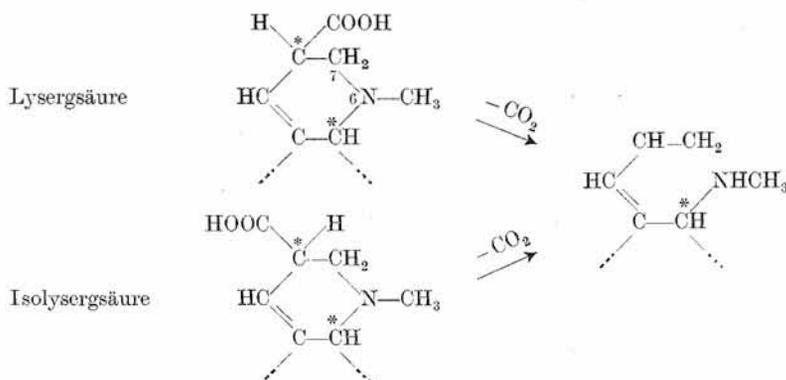
¹⁾ A. *Hofmann*, 12. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* **30**, 44 (1947).

Die Des-Base, die, frisch hergestellt, gut krystallisiert, sich aber am Licht bald dunkel färbt, fällt durch ihr hohes spezifisches Drehvermögen auf. $[\alpha]_D^{20} = -240^\circ$ (in Methanol).

Aus der Des-Base wurde für einen zweiten Abbau wieder das Jodmethylat hergestellt und aus diesem mit Silberoxyd die quaternäre Base freigesetzt. Dabei wird wieder nur spontan ein kleiner Prozentsatz des gewünschten Spaltproduktes gebildet. Dieses ist aber ausserordentlich zersetzlich und verwandelt sich in kurzer Zeit in ein dunkles, schwerlösliches Produkt, so dass eine Analyse nicht möglich war. Bei sehr raschem Arbeiten, wie es mit wenigen Milligrammen möglich ist, gelang es immerhin, zu zeigen, dass das Spaltprodukt nicht mehr optisch aktiv ist.

4. Decarboxylierung der Lysergsäure und der Isolysergsäure.

Der formelmässig einfachste Weg, um an C 8 die Asymmetrie zu beseitigen, ist die Decarboxylierung der Lysergsäure. Wir haben daher diese Reaktion, deren Bedeutung durch die große Zersetzlichkeit der Lysergsäure-Molekel praktisch stark eingeschränkt wird¹⁾, methodisch mannigfach variiert. Es wurde schliesslich eine Ausführungsform gefunden, bei der sich ein krystallisiertes Decarboxylierungsprodukt fassen liess und die darin besteht, dass man die Säuren in feinpulverisierter Form in siedendes Dowtherm (Sdp. 251°C) einträgt und sofort abkühlt. In Übereinstimmung mit der sterischen Formulierung der Lysergsäure-Isolysergsäure-Isomerie wurde dabei aus beiden Säuren das gleiche Decarboxylierungsprodukt erhalten. Die hohe spezifische Linksdrehung, $[\alpha]_D^{20} = -325^\circ$ (in Chloroform) und sein UV.-Absorptionsspektrum (siehe Fig. 2) weisen darauf hin, dass nicht nur Decarboxylierung stattgefunden hat, sondern dass durch die



¹⁾ Bereits *S. Smith* und *G. M. Timmis* (Soc. **1934**, 674) und *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig* (J. Biol. Chem. **106**, 393 (1934)) haben Decarboxylierungsversuche durchgeführt, ohne jedoch definierte Abbauprodukte isolieren zu können.

pyrogene Umwandlung der Ring D wieder zwischen N 6 und C 7, wo sich offenbar eine schwache Stelle befindet, unter Eintritt einer zu dem vorhandenen System konjugierten Doppelbindung geöffnet worden ist.

Wie andere kompliziert gebaute Carbonsäuren liefern auch die Lysergsäure und die Isolysergsäure nur sehr geringe Ausbeuten an Decarboxylierungsprodukt, was bei der Einschätzung dieser Ergebnisse zu berücksichtigen ist. Andererseits lassen sich die erhobenen Befunde zwanglos mit der Auffassung der sterischen Isomerie an C 8 erklären.

5. Die Anzahl der beobachteten Racemate.

Die Anzahl der bei der Racemisierung einer optisch aktiven Molekel entstehenden isomeren Racemate ist eine Funktion der Anzahl der in dieser Molekel vorhandenen Asymmetriezentren. Da in der Lysergsäure wie in der Isolysergsäure bei der Fixierung der Doppelbindung in 9-10-Stellung zwei Asymmetriezentren vorliegen, an C 5 und C 8, so müssen bei der Racemisierung der Molekel zwei diastereomere Racemate entstehen. In der Tat sind diese zwei Racemate bekannt und in Form von racemischer Lysergsäure und racemischer Isolysergsäure¹⁾ sowie in Form von racemischem Lysergsäurehydrazid und racemischem Isolysergsäurehydrazid²⁾ beschrieben worden.

Die *Jacobs'sche* Formulierung der Lysergsäure-Isolysergsäure-Isomerie würde eine racemische Lysergsäure und zwei racemische Isolysergsäuren verlangen. Tatsächlich konnten wir aber in den sehr zahlreichen Versuchen, die wir mit racemischen Isolysergsäure-Derivaten ausgeführt haben, nie Anzeichen für das Vorliegen eines zweiten Racemates beobachten.

6. Die Ergebnisse der Hydrierung von Lysergsäure- und Isolysergsäure-Derivaten und der Lactamisierung der Dihydrosäuren.

Die Absättigung der Doppelbindung Δ^{9-10} in der Lysergsäure und in der Isolysergsäure mit Wasserstoff führt zur Bildung eines neuen Asymmetriezentrums, womit die Möglichkeit für das Auftreten von je zwei stereoisomeren Dihydroderivaten gegeben ist. Ob dann in Wirklichkeit beide stereoisomeren Dihydroderivate in fassbaren Mengen entstehen, das hängt von den sterischen Verhältnissen und den angewandten Hydrierungsbedingungen ab.

Bei der Hydrierung der Lysergsäure oder ihrer Derivate wurde bis jetzt die Bildung von nur einem Dihydroderivat beobachtet³⁾.

¹⁾ *A. Stoll* und *A. Hofmann*, 2. Mitteilung dieser Reihe, *Z. physiol. Chem.* **250**, 7 (1937).

²⁾ *A. Stoll* und *A. Hofmann*, 4. Mitt. dieser Reihe, *Helv.* **26**, 922 (1943).

³⁾ *A. Stoll* und *A. Hofmann*, 9. Mitt. dieser Reihe, *Helv.* **26**, 2070 (1943).

Die Isolysergsäure-Alkaloide geben zwei stereoisomere Dihydro-derivate (I und II), deren gegenseitiges Mengenverhältnis vom angewandten Katalysator abhängig ist¹).

Weiter wurde beobachtet, dass sich die Dihydro-isolysergsäure (I) unter bestimmten Bedingungen irreversibel in die Dihydro-lysergsäure umlagern lässt¹). Somit unterscheiden sich diese beiden Dihydrosäuren nur durch die sterische Anordnung der Carboxylgruppe. An C 10, das durch die Hydrierung asymmetrisch geworden ist, besitzen sie die gleiche Konfiguration. Der Befund, dass bei den Dihydrosäuren nur diese eine, einseitige Umlagerung der Dihydro-isolysergsäure (I) in die Dihydro-lysergsäure möglich ist, ist wohl damit zu erklären, dass die Dihydro-lysergsäure eine besonders stabile und daher bevorzugte sterische Anordnung aufweist. Mit einer solchen Auffassung stimmt überein, dass bei der Hydrierung der Lysergsäure und ihrer Derivate nur dieses eine Isomere entsteht.

Die erschwerte Isomerisierung bei den Dihydrosäuren gegenüber der spontanen, reversiblen sterischen Umlagerung der Carboxylgruppe der natürlichen Lysergsäure weist auch auf die Bedeutung der Doppelbindung (Δ^{9-10}), die den Dihydro-Derivaten fehlt, für den Umlagerungsmechanismus hin. Darauf wird im nächsten Abschnitt (7.) noch näher eingegangen.

Bei der Lactamisierung der Dihydro-isolysergsäure (I) mit Essigsäureanhydrid entsteht das gleiche Lactam wie aus Dihydro-lysergsäure. Auch das zeigt, dass sich diese beiden Säuren nur durch die sterische Anordnung der Carboxylgruppe unterscheiden. Das Lactam aus Dihydro-isolysergsäure (II) unterscheidet sich vom Anhydrierungsprodukt der Dihydro-lysergsäure und der Dihydro-isolysergsäure (I) durch die spiegelbildliche Konfiguration an C 10.

Alle diese Beobachtungen lassen sich auf Grund der neuen Auffassung der Lysergsäure-Isolysergsäure-Isomerie, wie auf S. 514 gezeigt wird, formulieren.

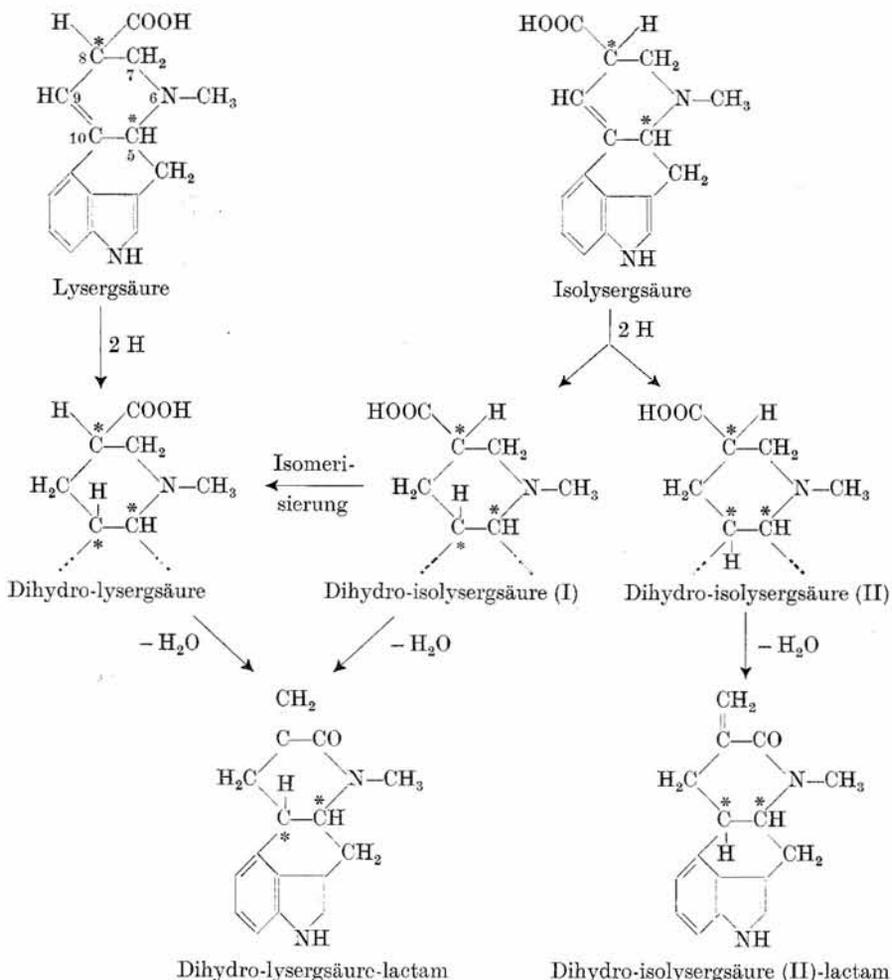
In diesen Formelbildern ist die sterische Anordnung an C 10 willkürlich. Es soll lediglich dargestellt werden, dass die Dihydro-lysergsäure und die Dihydro-isolysergsäure (I) an C 10 übereinstimmende Konfiguration besitzen, und dass die Dihydro-isolysergsäure (II) an diesem Asymmetriezentrum eine dazu spiegelbildliche Anordnung aufweist.

7. Über den Mechanismus der Lysergsäure-Isolysergsäure-Umlagerung.

Bekanntlich lagern sich die Lysergsäure und die Isolysergsäure, sowie ihre natürlichen Derivate, die Mutterkornalkaloide, in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln leicht ineinander um. Die Isomerisierung

¹) A. Stoll, A. Hofmann und Th. Petrzilka, 11. Mitteilung dieser Reihe, Helv. 29, 635 (1946).

wird sowohl durch Säuren als auch besonders durch Alkali beschleunigt. Nicht mehr isomerisierbar sind dagegen alle bis heute dargestellten Derivate der Lysergsäure oder IsoLysergsäure, in denen die Carboxylgruppe durch einen andern Rest ersetzt wurde, wie das 6-N-Methyl-8-amino-ergolen, das 6-N-Methyl-8-amino-isoergolen sowie die



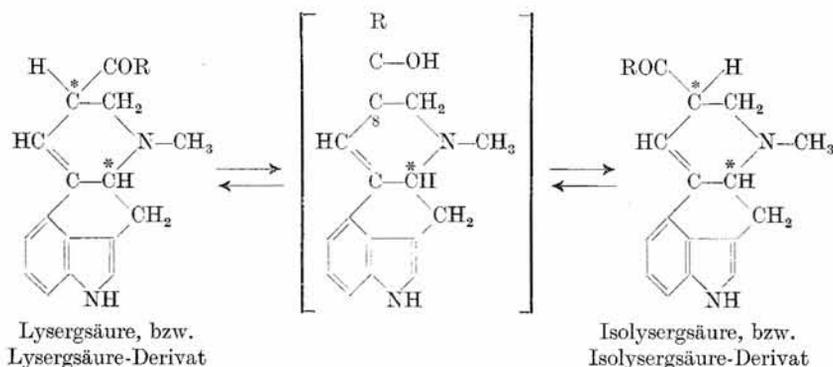
8-Acetylamino-Derivate dieser beiden Verbindungen¹⁾, dann der 6-N-Methyl-ergolenyl-8-carbaminsäure-ester und der 6-N-Methyl-isoergolenyl-8-carbaminsäure-ester²⁾. Nicht mehr isomerisierbar sind, wie schon erwähnt, die Dihydro-lysergic acid und die Dihydro-isolysergic acid (II) und ihre Derivate, während die Dihydro-isolysergic acid (I)

¹⁾ A. Hofmann, 12. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **30**, 44 (1947).

²⁾ F. Troxler, 13. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **30**, 163 (1947).

unter aktivierenden Bedingungen einseitig in Dihydro-lysergsäure umgelagert werden kann.

Vor allem die Carboxylgruppe, dann aber auch die hydrierbare Doppelbindung beeinflussen demnach den Isomerisierungsvorgang oder sind direkt daran beteiligt. Unter diesem Gesichtspunkt ergibt sich für den Epimerisierungsvorgang, der sich auf Grund der vorangehenden Überlegungen abspielen muss, folgende plausible Erklärung: Das Vorhandensein einer Doppelbindung in 9,10-Stellung begünstigt die Enolisierung des Carbonyls der Carboxylgruppe, weil mit ihr zusammen ein durchgehend konjugiertes System von Doppelbindungen von der Enol-Doppelbindung bis zum Indol-System entsteht. Da aber die Enol-Form an C 8 symmetrisch ist, stellt sich über diese ein Gleichgewicht der am Kohlenstoffatom 8 spiegelbildlichen Verbindungen, d. h. von Lysergsäure- und Isolysergsäure-Form ein, wie das folgende Schema veranschaulicht.



Es ist begreiflich, dass auch die Natur des Substituenten R an der Carboxylgruppe auf die Schnelligkeit der Isomerisierung und auf die Lage des Gleichgewichts einen Einfluss hat, was den Erfahrungen entspricht.

Experimenteller Teil.

1. Lactamisierung der Lysergsäure.

0,150 g hochvakuumtrockene Lysergsäure, $[\alpha]_D = +26^\circ$ (in Pyridin), wurden mit 12 cm³ kochendem Essigsäureanhydrid übergossen und der Ansatz im vorgeheizten Ölbad weiter gekocht, wobei sich schon nach 1 Minute alle Säure gelöst hatte. Nach insgesamt 2 Minuten Kochdauer wurde die grünlichbraune Lösung rasch auf 50° C abgekühlt und sogleich im Vakuum der Wasserstrahlpumpe zur Trockne eingedampft.

Den teilweise kristallisierten Rückstand nahm man in 5 cm³ Chloroform, das ½% Alkohol enthielt, auf und gab die Lösung, ohne von unlöslichen, dunklen Zersetzungsprodukten abzufiltrieren, auf eine Säule aus 30 g Aluminiumoxyd. Beim Entwickeln des Chromatogramms mit dem gleichen Lösungsmittel blieben die dunklen Zersetzungsprodukte am oberen Ende der Säule haften, während eine breite, im UV.-Licht intensiv blau-leuchtende Zone rasch ins Filtrat wanderte. Diese Zone, die das Lactam enthält, wurde in drei Portionen aufgefangen und eingedampft.

Die erste Portion enthielt 98 mg eines teilweise krystallisierten, gelben Präparates. Die zweite Portion enthielt 9 mg und die dritte 2 mg amorphe, gelbe Substanz.

Die Rückstände der 2. und 3. Fraktion waren in Methanol praktisch unlöslich und liessen sich auch aus anderen Lösungsmitteln nicht krystallisieren. Sie wurden nicht weiter untersucht.

Die 98 mg der 1. Fraktion lösten sich in 5 cm³ kochendem Methanol fast vollständig. Wenig gelbe Flocken wurden auf einem Talkfilter zurückgehalten; das hellgelbe, intensiv bläulich fluoreszierende Filtrat dampfte man unter Vakuum auf 1 cm³ ein. Dabei krystallisierte das Lactam in klaren, massiven Platten und Prismen (siehe Fig. 1) aus. Ausbeute 65 mg. Noch einmal auf gleiche Weise aus Methanol umkrystallisiert, war die Verbindung analysenrein. Sie löst sich in der 30fachen Menge Methanol oder in der 40fachen Menge Aceton in der Siedehitze. In Chloroform ist sie leicht, in Wasser praktisch unlöslich. Beim Erhitzen im Kapillarrohr färbt sich das Lactam von 180° an dunkel und zersetzt sich über 300° ohne eigentlich zu schmelzen. Das UV.-Absorptionsspektrum zeigt die Abbildung Fig. 2.

Für die Elementaranalyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 80° getrocknet, ohne dass ein nennenswerter Gewichtsverlust eintrat.

3,203; 3,062 mg Subst. gaben 9,065; 8,615 mg CO₂ und 1,583; 1,560 mg H₂O

3,202 mg Subst. gaben 0,294 cm³ N₂ (19°, 737 mm)

C ₁₆ H ₁₄ ON ₂	Ber. C 76,76	H 5,64	N 11,20%
	Gef. „ 77,19; 76,73	„ 5,53; 5,70	„ 10,41%

$[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -9^\circ$ (c = 0,2 in Alkohol)

2. Lactamisierung der Isolysergsäure.

150 mg hochvakuumtrockene Isolysergsäure, $[\alpha]_D^{20} = +375^\circ$ (in Pyridin), wurden wie die Lysergsäure 2 Minuten mit Essigsäureanhydrid gekocht und aufgearbeitet.

Das Chromatogramm an Aluminiumoxyd mit Chloroform, das ½% Alkohol enthielt, als Lösungsmittel, zeigte das gleiche Bild wie bei der Lysergsäure. Die einheitliche, blau fluoreszierende Zone, welche die Säule schnell passierte, wurde in 4 Fraktionen aufgefangen.

1. Fraktion: 69 mg, in Methanol vollständig löslich, daraus Krystallisation in Platten und Prismen.

2. Fraktion: 20 mg, in Methanol nicht vollständig löslich; aus dem eingeeugten Filtrat Krystalle.

3. Fraktion: 11 mg, gelber, in Methanol schwer löslicher, amorpher Rückstand.

4. Fraktion: 3 mg, in Methanol schwer löslich, ölig.

Aus der 1. und 2. Fraktion liessen sich durch Umkrystallisieren aus Methanol 75 mg reines Lactam gewinnen, das in der Krystallform, der Löslichkeit und der Zersetzung beim Erhitzen mit dem Anhydrierungsprodukt aus Lysergsäure übereinstimmte. Das UV.-Absorptionsspektrum ist aus der Abbildung (Fig. 2) ersichtlich.

Für die Elementaranalyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet, ohne dass Gewichtsverlust eintrat.

3,171; 3,223 mg Subst. gaben 8,892; 9,066 mg CO₂ und 1,561; 1,603 mg H₂O

3,103; 3,253 mg Subst. gaben 0,296 (20°, 746 mm); 0,314 (20°, 745 mm) cm³ N₂

C ₁₆ H ₁₄ ON ₂	Ber. C 76,76	H 5,64	N 11,20%
	Gef. „ 76,48; 76,72	„ 5,51; 5,56	„ 10,91; 11,02%

$[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -9^\circ$ (c = 0,2 in Alkohol)

3. Lactamisierung der Dihydro-lysergsäure.

250 mg bei 100° im Hochvakuum getrocknete Dihydro-lysergsäure wurden mit 15 cm³ frisch destilliertem Essigsäureanhydrid im Glasrohr eingeschmolzen und 20 Minuten im Ölbad auf 160—170° C erhitzt. Beim Erkalten schieden sich aus der hellgelben

Lösung weisse Krystalle ab. Sie wurden unter Nachwaschen mit Essigsäureanhydrid abgenutscht. Ausbeute: 160 mg nahezu analysenreines Lactam. Die Verbindung ist in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich. Sie lässt sich bei 200–220° unter 0,05 mm Hg unzersetzt sublimieren. Smp. (Block) 300–310° unter Zersetzung.

3,334; 3,564 mg Subst. gaben 9,320; 9,980 mg CO₂ und 1,900; 2,040 mg H₂O

3,500 mg Subst. gaben 0,340 cm³ N₂ (20°, 749 mm)

C₁₆H₁₆ON₂ Ber. C 76,15 H 6,40 N 11,11%

Gef. „ 76,33; 76,42 „ 6,37; 6,39 „ 11,15%

$[\alpha]_D^{20} = -262^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)¹⁾

4. Lactamisierung von Dihydro-isolysergsäure (I).

56 mg hochvakuumtrockene Dihydro-isolysergsäure (I) wurden mit 15 cm³ frischdestilliertem Essigsäureanhydrid im Glasrohr eingeschmolzen und 30 Minuten bei 160° C gehalten. Die hellgelbe Lösung dampfte man nach dem Erkalten im Vakuum auf ungefähr das halbe Volumen ein, wobei das Lactam auskrystallisierte. Es wurde bei 200–220° unter 0,05 mm Hg sublimiert. Ausbeute: 32 mg. Smp. (Block) 300–310° unter Zersetzung. Das Lactam ist mit dem im 3. Abschnitt aus Dihydro-lysergsäure dargestellten identisch.

3,100; 3,086 mg Subst. gaben 8,680; 8,585 mg CO₂ und 1,685; 1,752 mg H₂O

3,192 mg Subst. gaben 0,313 cm³ N₂ (20°, 739 mm)

C₁₆H₁₆ON₂ Ber. C 76,15 H 6,40 N 11,11%

Gef. „ 76,36; 75,87 „ 6,08; 6,35 „ 11,11%

$[\alpha]_D^{20} = -261^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)

5. Lactamisierung von Dihydro-isolysergsäure (II).

53 mg bei 100° C im Hochvakuum getrocknete Dihydro-isolysergsäure (II) wurden mit 5 cm³ frisch destilliertem Essigsäureanhydrid im Glasrohr eingeschmolzen und 20 Minuten auf 160–170° erhitzt. Die hellbraune Lösung wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst und durch eine kurze Säule aus Aluminiumoxyd filtriert. Aus der wiederum konzentrierten Chloroformlösung krystallisierten 43 mg Lactam, das sich bei 200° unter 0,05 mm Hg glatt sublimieren liess. Smp. 237° (korr.) unter Zersetzung. Das Lactam ist in Methanol in der Wärme ziemlich leicht löslich und krystallisiert aus diesem Lösungsmittel in zu Büscheln vereinigten Nadeln. Für die Elementaranalyse wurde das Sublimat verwendet.

3,636 mg Subst. gaben 10,16 mg CO₂ und 2,12 mg H₂O

3,347 mg Subst. gaben 0,333 cm³ N₂ (20°, 748 mm)

C₁₆H₁₆ON₂ Ber. C 76,15 H 6,40 N 11,11%

Gef. „ 76,25 „ 6,53 „ 11,41%

$[\alpha]_D^{20} = -218^\circ$ (c = 0,2 in Pyridin)²⁾

Dieses Lactam unterscheidet sich im Zersetzungspunkt, in der Löslichkeit, in der Krystallform und in der optischen Drehung deutlich vom Lactam der Abschnitte 3 und 4.

6. Hofmann'scher Abbau von 6-N-Methyl-8-acetylamino-ergolen.

0,69 g 6-N-Methyl-8-acetylamino-ergolen³⁾ wurden zur Überführung in das Jodmethylat in einem Gemisch von 10 cm³ Methanol und 10 cm³ Methyljodid bei 25° gelöst

¹⁾ W. A. Jacobs und L. C. Craig (Am. Soc. **60**, 1701 (1938)) geben für ihr aus α -Dihydro-lysergsäure auf thermischem Wege gewonnenes Lactam einen Drehwert von $[\alpha]_D = -219^\circ$ (in Pyridin) an.

²⁾ R. G. Gould jr., L. C. Craig und W. A. Jacobs (J. Biol. Chem. **145**, 487 (1942)) geben für ihr aus γ -Dihydro-lysergsäure nach der thermischen Methode gewonnenes Lactam einen Drehwert $[\alpha]_D = -197^\circ$ (in Pyridin) an.

³⁾ 12. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **30**, 44 (1947).

und 1 Stunde bei dieser Temperatur stehengelassen. Dann dampfte man das Lösungsmittel und das überschüssige Methyljodid im Vakuum ab und nahm den Rückstand mit 5 cm³ Methanol auf, wobei dieser sofort durchkrystallisierte (0,93 g). Zur weiteren Reinigung löste man das Jodmethylat in der 60fachen Menge heissem Methanol, filtrierte durch eine dünne Talkschiicht und dampfte das Filtrat im Vakuum auf ungefähr $\frac{1}{3}$ Volumen ein. Dabei krystallisierte das 6-N-Methyl-8-acetylamino-ergolen-jodmethylat in zu Drusen vereinigen, beidseitig zugespitzten Blättchen, die bei 260—261° C (korr.) unter Zersetzung schmolzen. Das Salz löst sich beim Kochen in der 200fachen Menge Äthanol, in der 40fachen Menge Methanol oder in der 10fachen Menge Wasser. Für die Elementaranalyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,183; 3,184 mg Subst. gaben 5,925; 5,945 mg CO₂ und 1,495; 1,585 mg H₂O
3,777; 3,685 mg Subst. gaben 0,330; 0,314 cm³ N₂ (21°; 20°, 746 mm; 747 mm)

C₁₈H₂₂ON₃J Ber. C 51,05 H 5,24 N 9,93%
Gef. „ 50,77; 50,92 „ 5,26; 5,57 „ 9,96; 9,76%
[α]_D²⁰ = +77° (c = 0,22 in Wasser)

Zur Freisetzung der quaternären Base aus dem Jodmethylat wurden 0,30 g des Salzes in 100 cm³ Wasser gelöst und mit frischgefälltem Silberoxyd (aus 1 g Silbernitrat) 5 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt. Dann filtrierte man durch eine dünne Talkschiicht und dampfte das farblose, blau fluoreszierende Filtrat bei 30° C Badtemperatur unter 0,5 mm Hg ab. Der Rückstand, 0,18 g, wurde mit 2 cm³ Chloroform verrieben und die quaternäre Base, die in Chloroform unlöslich ist, abgenutscht (0,13 g).

Das Chloroformfiltrat mit Spaltprodukten der quaternären Base wurde an einer Säule aus 60 g Aluminiumoxyd aufgezogen und das Chromatogramm mit Chloroform, das $\frac{1}{2}$ % Alkohol enthielt, entwickelt. Wenig dunkle Zersetzungsprodukte blieben am oberen Säulenrand haften, während eine im UV.-Licht grünlichblau leuchtende Zone rasch ins Filtrat wanderte. Sie wurde in drei Portionen unterteilt aufgefangen und eingedampft.

1. Fraktion: 20 mg, blieb amorph.
2. Fraktion: 11 mg, krystallisierte vollständig aus Methanol.
3. Fraktion: 5 mg, krystallisierte vollständig aus Methanol.

Die zweite und dritte Fraktion wurden vereinigt und aus Methanol umkrystallisiert. Man erhielt so 12 mg der Des-Base in hellgelben, klaren Platten und Prismen, die bei 174° (korr.) unter Zersetzung schmolzen.

Die in Chloroform schwer lösliche quaternäre Base liess sich nach den üblichen Verfahren, wie Erhitzen oder Destillation im Hochvakuum, nicht zur Des-Base abbauen. Entweder blieb die quaternäre Base unverändert oder es trat unter schärferen Bedingungen Zersetzung zu dunklen, amorphen Produkten ein. Wurde aber die quaternäre Base durch Neutralisation mit Jodwasserstoffsäure wieder in das Jodmethylat zurückverwandelt und dieses wieder auf die beschriebene Weise mit Silberoxyd behandelt, dann konnte durch spontane Zersetzung wieder mit gleicher, geringer Ausbeute die Des-Base erhalten werden. Für die Elementaranalyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 70° C getrocknet.

3,115 mg Subst. gaben 8,420 mg CO₂ und 1,958 mg H₂O
3,345 mg Subst. gaben 0,407 cm³ N₂ (19°, 746 mm)

C₁₈H₂₁ON₃ Ber. C 73,17 H 7,17 N 14,24%
Gef. „ 73,72 „ 7,03 „ 13,96%

[α]_D²⁰ = -240° (c = 0,15 in Methanol)

7. Hofmann'scher Abbau von 6-N-Methyl-8-acetylamino-isoergolen.

Zur Herstellung des Jodmethylats blieben 0,30 g 6-N-Methyl-8-acetylamino-isoergolen¹⁾ in 6 cm³ Methanol und 6 cm³ Methyljodid gelöst 2 $\frac{1}{2}$ Stunden bei 27° stehen. Nun dampfte man das Lösungsmittel im Vakuum ab, löste den Rückstand in 40 cm³ heissem Methanol, filtrierte durch Talk und dampfte das Filtrat auf 4 cm³ ein. Dabei krystallisierten 0,37 g Jodmethylat in nahezu farblosen, massiven Prismen aus.

¹⁾ 12. Mitteilung dieser Reihe, Helv. 30, 44 (1947).

Das 6-N-Methyl-8-acetylamino-isoergolen-jodmethylat löst sich beim Kochen in 20 Teilen Wasser oder in 60 Teilen Methanol. Aus letzterem krystallisieren beim Erkalten grosse Doppelpyramiden, die bei 238–244° (korr.) schmelzen. Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,108; 3,213 mg Subst. gaben 5,830; 6,014 mg CO₂ und 1,550; 1,492 mg H₂O
4,878; 2,611 mg Subst. gaben 0,431 (20°, 752 mm); 0,230 (20°, 751 mm) cm³ N₂

C₁₈H₂₂ON₃J Ber. C 51,05 H 5,24 N 9,93%
Gef. „ 51,16; 51,05 „ 5,58; 5,20 „ 10,19; 10,15%
[α]_D²⁰ = +159° (c = 0,2 in Wasser)

Zur Freisetzung der quaternären Base wurden 0,30 g des Jodmethylats in 100 cm³ Wasser gelöst und mit frischgefälltem Silberoxyd (aus 1 g Silbernitrat) 5 Minuten bei 15° geschüttelt. Die durch Talk filtrierte Lösung dampfte man bei 30° Badtemperatur unter 0,5 mm Hg ein.

Die quaternäre Base liess sich beim Verreiben mit Chloroform als schwer lösliches krystallines Pulver abtrennen (83 mg). Der in Lösung gegangene Anteil wurde an einer Säule aus 50 g Aluminiumoxyd aufgezogen und mit Chloroform, das 1% Alkohol enthielt, entwickelt. Dabei wanderte die Des-Base als im UV.-Licht grünblau fluoreszierende Zone rasch ins Filtrat, das in 5 Fraktionen aufgefangen wurde.

1. Fraktion: 34 mg; aus Methanol krystallisierten nur 5 mg aus.
2. Fraktion: 29 mg; aus Methanol krystallisierten 18 mg aus.
3. Fraktion: 19 mg; aus Methanol krystallisierten 10 mg aus.
4. Fraktion: 10 mg; aus Methanol krystallisierten 5 mg aus.
5. Fraktion: 2 mg, ölig.

Das aus den Fraktionen 1 bis 4 gewonnene Krystallinat (38 mg) wurde durch Lösen in warmem Methanol, Filtration durch Talk und Konzentrieren im Vakuum umkrystallisiert und erschien dabei in hellgelben, klaren Platten und Prismen, die bei 174° (korr.) unter Zersetzung schmolzen. Die Des-Base wurde für die Analyse im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

4,126; 3,860 mg Subst. gaben 11,114; 10,401 mg CO₂ und 2,668; 2,433 mg H₂O
1,478 mg Subst. gaben 0,184 cm³ N₂ (19°, 744 mm)

C₁₈H₂₁ON₃ Ber. C 73,17 H 7,17 N 14,24%
Gef. „ 73,66; 73,49 „ 7,23; 7,05 „ 14,25%
[α]_D = –239° (c = 0,2 in Methanol)

Die Verbindung ist identisch mit der aus dem Derivat der Lysergsäure-Reihe gewonnenen Des-Base.

8. Hofmann'scher Abbau der Des-Base A, C₁₈H₂₁ON₃.

125 mg Des-Base blieben in 1,5 cm³ Methanol und 4,5 cm³ Methyljodid gelöst 2 Stunden bei 20° C stehen. Dann dampfte man das Lösungsmittel ab, löste den öligen Rückstand in 0,6 cm³ Aceton und verdünnte portionenweise mit Äther, wobei das Jodmethylat in klaren Polyedern auskrystallisierte (151 mg). Das Jodmethylat ist in Wasser ziemlich leicht löslich. [α]_D²⁰ = –129° (c = 0,15 in Wasser).

Da Vorversuche gezeigt hatten, dass sich die freie quaternäre Base schnell dunkel färbt, wurde, um rasches Arbeiten zu ermöglichen, in kleinen Portionen von 10 mg abgebaut.

10 mg Jodmethylat der Des-Base wurden in 5 cm³ Wasser bei 15° C mit frisch gefälltem Silberoxyd 5 Minuten geschüttelt, die durch Talk filtrierte, nahezu farblose Lösung bei 30° C Badtemperatur unter 0,1 mm Hg rasch abgedampft und der Rückstand 1 Stunde bei 60° C im Hochvakuum (0,05 mm) gehalten. Den rotbraunen Rückstand extrahierte man mit 1 cm³ Chloroform, das ½% Alkohol enthielt und filtrierte die Lösung rasch durch eine kleine Säule aus 1 g Aluminiumoxyd. Dunkle Zersetzungsprodukte und unveränderte quaternäre Base blieben dabei am obern Rand der Säule haften. Der Filtrat-

rückstand (1,2 mg) wurde in einem Versuch in 2,5 cm³ Chloroform gelöst und im 1-dm-Rohr polarisiert. $\alpha_D^{20} = 0^\circ (\pm 0,01^\circ)$.

In einem zweiten Ansatz wurde der Rückstand (1,3 mg) in 2,5 cm³ Methanol gelöst und polarisiert. $\alpha_D^{20} = 0^\circ (\pm 0,01^\circ)$.

Die Lösungen färbten sich schnell dunkel. Die grosse Zersetzlichkeit des Spaltproduktes, das symmetrisch gebaut sein sollte, machte eine weitere Untersuchung und Charakterisierung unmöglich.

9. Decarboxylierung von Lysergsäure.

100 mg im Hochvakuum getrocknete Lysergsäure wurden in 5 cm³ siedendes Dowtherm (Sdp. 251°) rasch eingetragen, worin sie sich spontan unter heftiger Gasentwicklung lösten. Die Lösung blieb noch 1 Minute im Sieden und wurde hierauf, dunkelbraun gefärbt, auf Zimmertemperatur abgeschreckt.

Man versetzte nun mit 50 cm³ Chloroform, wusch im Scheidetrichter saure Anteile mit 2-n. Natronlauge aus und nahm hierauf das basische Decarboxylierungsprodukt in 1-proz. Weinsäurelösung auf. In der Chloroform-Dowtherm-Lösung verblieben durch Lactamisierung entstandene Neutralkörper, die nach Abdampfen des Chloroforms mit Petroläther gefällt werden konnten. Aus der Weinsäurelösung wurde schliesslich das basische Decarboxylierungsprodukt mit Natriumhydrogencarbonat freigesetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformlösung abgedampft.

In 10 Ansätzen wurden auf diese Weise aus je 100 mg Lysergsäure je 20—26 mg Basen und 40—50 mg Neutralkörper erhalten. Letztere wurden nicht weiter untersucht.

200 mg Base wurden zur Abtrennung von Zersetzungsprodukten und von Dowtherm-Resten zuerst einer chromatographischen Adsorptionsanalyse mit 40 g Aluminiumoxyd unterworfen. Das Chromatogramm wurde mit absolutem Chloroform entwickelt, wobei Dowtherm-Reste in die ersten Eluate gingen. Hierauf wurden 85 mg farbloses, erstarrendes Öl in einer einheitlichen, im UV.-Licht blau fluoreszierenden Zone herausgelöst. Zersetzungsprodukte blieben in der Säule haften. Die Hauptfraktion konnte erst nach der weiteren Reinigung über das neutrale Tartrat kristallisiert werden; sie wies Drehungen von $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ bis -120° (in Chloroform) auf.

69 mg dieses Produktes lieferten in Methanollösung mit 23 mg D-Weinsäure das neutrale Tartrat, das nach vorsichtigem Einengen der Lösung auf Sirupkonsistenz und Zufügen von Aceton bis zur beginnenden Trübung in zugespitzten Prismen (55 mg) kristallisierte. Die daraus wieder freigesetzte Base (38 mg) kristallisierte nun spontan aus Methanol und lieferte 23 mg gerade abgeschnittene Platten vom Smp. 175° (korr.). UV.-Absorptionsspektrum siehe Abbildung Fig. 2. Zur Analyse wurde das Präparat bei 155° im Hochvakuum sublimiert.

3,020 mg Subst. gaben 8,879 mg CO₂ und 1,921 mg H₂O

3,163 mg Subst. gaben 0,353 cm³ N₂ (19°, 746 mm)

C ₁₅ H ₁₆ N ₂	Ber. C 80,31	H 7,19	N 12,50%
	Gef. „ 80,18	„ 7,12	„ 12,81%

$[\alpha]_D^{20} = -325^\circ$ (c = 0,5 in Chloroform)

Keller'sche Farbreaktion: grünstichig blau.

10. Decarboxylierung von Isolysergsäure.

100 mg im Hochvakuum getrocknete Isolysergsäure wurden auf gleiche Weise wie vorstehend für Lysergsäure beschrieben decarboxyliert und die Reaktionsprodukte in Basen und Neutralkörper aufgeteilt.

In 5 Ansätzen wurden aus je 100 mg Isolysergsäure je 35—45 mg Basen und 35 bis 40 mg Neutralkörper erhalten.

190 mg Base wurden mit 20 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Entwicklung des Chromatogramms mit absolutem Chloroform führte zuerst zur Beseitigung von Dowtherm-Resten und liess hierauf aus einer einheitlichen, im UV.-Licht blau fluoreszierenden

Zone total 75 mg eines farblosen Öls eluieren. Zersetzungsprodukte blieben in der Säule haften.

Die basische Hauptfraktion, die in Chloroform spezifische Drehwerte von $[\alpha]_D^{20} = -125^\circ$ bis -165° aufwies, konnte erst nach einer weiteren Reinigung über das neutrale Tartrat kristallisiert werden.

69 mg des Rohproduktes lieferten mit 23 mg D-Weinsäure in Methanollösung das neutrale Tartrat, das nach vorsichtigem Einengen zur Sirupkonsistenz und Zufügen von Aceton bis zur beginnenden Trübung in Nadeln (53 mg) kristallisierte. Die daraus freigesetzte Base kristallisierte nun aus Methanol beim Animpfen mit dem Decarboxylierungsprodukt aus Lysergsäure in Platten vom Smp. 172° (korr.). Ausbeute: 27 mg. Zur Analyse wurde die Substanz bei 155° im Hochvakuum sublimiert.

3,076 mg Subst. gaben 9,053 mg CO_2 und 2,019 mg H_2O

2,638 mg Subst. gaben 0,294 cm^3 N_2 (19° , 746 mm)

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$ Ber. C 80,31 H 7,19 N 12,50%

Gef. „ 80,27 „ 7,34 „ 12,79%

$[\alpha]_D^{20} = -325^\circ$ ($c = 0,3$ in Chloroform)

Das Produkt ist in allen Eigenschaften identisch mit dem Decarboxylierungsprodukt aus Lysergsäure.

Zusammenfassung.

Die Aufhebung des Asymmetriezentrums am Kohlenstoffatom 8 durch β -Aminocarbonsäure-Spaltung ergibt ein identisches Lactam aus Lysergsäure und Isolysergsäure, was zur Formulierung dieser Isomeren als Diastereomere führt. Ihre hydrierbare Doppelbindung wird auf Grund des Vergleichs der Absorptionsspektren in Δ^{9-10} festgelegt. Der Hofmann'sche Abbau, die Decarboxylierung und die Hydrierung von Lysergsäure und Isolysergsäure werden in Übereinstimmung mit dieser Auffassung formuliert. Für den Mechanismus der reversiblen Lysergsäure-Isolysergsäure-Umlagerung wird eine Erklärung gegeben.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium „Sandoz“ Basel.

65. Über die Bildung von Alanin aus Brenztraubensäure und Histidin durch Leberextrakt¹⁾

von O. Wiss.

(I. II. 49.)

In einer früheren Arbeit²⁾ wurde von Untersuchungen über die Alaninbildung aus Brenztraubensäure und Ammoniumchlorid durch homogenisierte Rattenleber berichtet. Die Bildung ist abhängig von

¹⁾ Teilweise vorgetragen an der 30. Tagung des Schweizerischen Vereins der Physiologen und Pharmakologen (25. Januar 1947 in Fribourg).

²⁾ O. Wiss, Helv. 31, 1189 (1948).