

140. Über eine neue Umlagerungsreaktion der Lysergsäure.

30. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

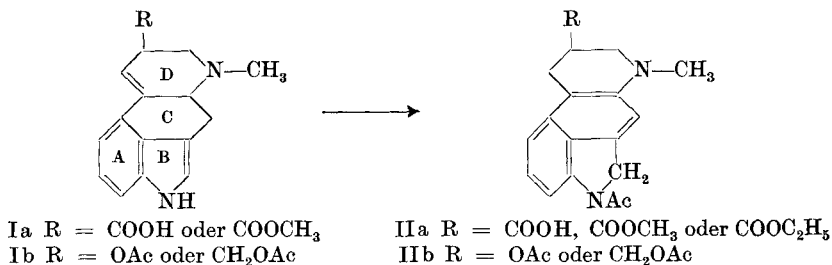
von A. Stoll und Th. Petrzilka.

(13. VI. 53.)

A. Einleitung.

Es ist seit langem bekannt, dass die Lysergsäure und ihre Derivate durch die Einwirkung von sauren Reagenzien verändert werden, wobei die für das Indolsystem charakteristischen Farbreaktionen (z. B. nach Keller oder nach Van Urk-Smith) nicht mehr auftreten. Die dabei entstehenden Umwandlungsprodukte waren bisher nicht identifiziert worden.

In der vorliegenden Arbeit wird nun gezeigt, dass diese durch Protondonatoren bewirkte Umwandlung im Übergang des Lysergsäuresystems (I) in das dazu isomere Benz(cd)indolin-Derivat (II) besteht, in welchem die Ringe A und C ein Naphtalinsystem bilden. Die Benz(cd)indolin-Abkömmlinge (II) liessen sich in Form ihrer stabilen Acetylverbindungen isolieren und kristallisieren. Ihre Struktur konnte durch eine eindeutige Synthese bewiesen werden.



Die Umlagerung der Lysergsäurederivate in die Benzindolinform ist irreversibel. Alle Versuche, die von uns schon früher dargestellten Benz(cd)indolin-Abkömmlinge (IIb)²⁾ in Verbindungen mit dem 6-Methyl-ergolen-System (Ib) umzulagern, verliefen erfolglos. Auch die im Verlauf der vorliegenden Untersuchung dargestellten Verbindungen IIa, die sich von der Lysergsäure, bzw. vom Lysergsäuremethylester nur durch die Lage zweier Doppelbindungen unterscheiden, liessen sich nicht in Verbindungen mit Lysergsäure-Struktur überführen.

B. Umlagerung der Lysergsäure.

Als geeigneter Protondonator für die Umlagerung von Lysergsäure oder Lysergsäureestern hat sich z. B. Salzsäure in Eisessig,

¹⁾ 29. Mitteilung, Helv. **35**, 1259 (1952).

²⁾ A. Stoll, Th. Petrzilka & J. Rutschmann, Helv. **33**, 2254 (1950).

Chloroform, Methanol oder Alkohol erwiesen. In den im experimentellen Teil beschriebenen Umlagerungsversuchen wurde rac. Lysergsäure, bzw. ihr Methyl- oder ihr Äthylester, und nicht die natürliche D-Lysergsäure verwendet. Die Isomerisierungsprodukte konnten so mit den synthetischen, racemischen Verbindungen verglichen werden.

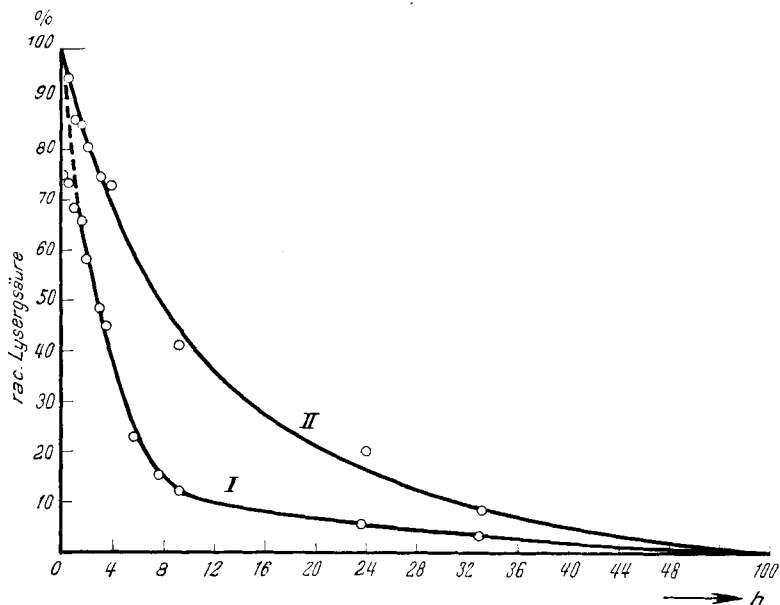


Fig. 1.

Umlagerung von rac. Lysergsäure-methylester in mit HCl gesättigtem Eisessig (Kurve I) und von rac. Lysergsäure in mit HCl gesättigtem Alkohol (Kurve II) bei 25°.

Über den Verlauf der Umlagerungsreaktion bei Zimmertemperatur geben die beiden Kurven in Fig. 1 Aufschluss. Sie wurden durch kolorimetrische Auswertung der Farbreaktion nach *Van Urk-Smith* aufgenommen; denn die Abnahme der Blaufärbung geht mit dem Verschwinden der Lysergsäure und der Bildung des Indolinderivates parallel.

Die Geschwindigkeit der Umlagerungsreaktion ist wesentlich von der Temperatur abhängig: Während die Reaktion bei 25° den in Fig. 1 dargestellten Verlauf nimmt, ist sie in den gleichen Medien bei 100° im verschlossenen Rohr schon nach wenigen Minuten beendet, und das Umlagerungsprodukt kann in einer Ausbeute von über 70% der Theorie isoliert werden.

In Übereinstimmung mit früheren Befunden¹⁾ erwies sich das bei der Umlagerung erhaltene Benz(cd)indolin-Derivat (IIa) als eine äusserst empfindliche Substanz, die sich an der Luft rasch rot bis

¹⁾ A. Stoll, Th. Petrzilka & J. Rutschmann, l. c.

braunviolett färbte, weshalb sie für die Isolierung immer möglichst rasch in ihr N-Acetylderivat übergeführt wurde. Dieses ist eine wohlkristallisierte, beständige Verbindung, die in allen Eigenschaften mit dem im Abschnitt C beschriebenen synthetischen Präparat übereinstimmt.

Da sich Lysergsäure und Isolysergsäure bekanntlich¹⁾ nur durch die sterische Lage der Carboxylgruppe am Kohlenstoffatom 8 unterscheiden und beim Übergang von Ia nach IIa das zweite Asymmetriezentrum am C-Atom 5 aufgehoben wird, waren bei Verwendung von Derivaten der optisch aktiven Lyserg- bzw. Isolysergsäure als Umlagerungsprodukte Verbindungen zu erwarten, die sich zueinander wie optische Antipoden verhalten mussten.

Tatsächlich lieferte die Umlagerung von Ergobasin, bzw. Lysergsäure-diäthylamid Benz(cd)indolin-Derivate mit schwach negativer Drehung, während aus Ergobasinin, bzw. Isolysergsäure-diäthylamid entsprechende Verbindungen mit schwach positiver Drehung entstanden. Aber es zeigte sich, dass die so erhaltenen Verbindungen nicht einheitlich waren und im Ausmass der spezifischen Drehung nicht korrespondierten. Auch lieferten verschiedene Ansätze Produkte mit verschiedenen Drehungswerten. Dies hat seinen Grund darin, dass in den für die Umlagerung benützten Medien sich mehr oder weniger rasch ein Gleichgewicht zwischen Lyserg- und Isolysergsäureform einstellt, und erst dann die verhältnismässig langsam verlaufende Umlagerung zum Benz(cd)indolin einsetzt.

Um diese Schwierigkeit zu vermeiden, verwendeten wir schliesslich Lysergol, bzw. Isolysergol für die Umlagerungsreaktion. Wie A. Stoll, A. Hofmann & W. Schlientz²⁾ zeigen konnten, lassen sich diese beiden Alkohole nicht ineinander umlagern. Bei der Behandlung mit Protonendonatoren lieferten Lysergol und Isolysergol zwei Benz(cd)-indolin-Derivate, die bei genau entgegengesetzter optischer Drehung in allen übrigen Eigenschaften vollkommen übereinstimmten und die in der Mischprobe eine Erhöhung des Schmelzpunktes ergaben. Damit ist ein weiterer Beweis für die Richtigkeit der von uns¹⁾ vorgeschlagenen Strukturformel der Lyserg- und Isolysergsäure erbracht.

C. Synthese des Benz(cd)indolin-Derivates II.

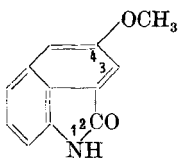
Als Ausgangsmaterial für die Synthese von II diente 4-Methoxynaphtostyryl (III)³⁾, welches, wie früher für ähnliche Naphtostyrylderivate beschrieben⁴⁾, durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid

¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann & F. Troxler, Helv. **32**, 506 (1949).

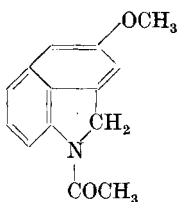
²⁾ Helv. **32**, 1947 (1949).

³⁾ A. Stoll & J. Rutschmann, Helv. **34**, 382 (1951).

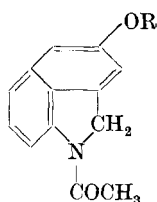
⁴⁾ A. Stoll, Th. Petrzilka & J. Rutschmann, l. c.



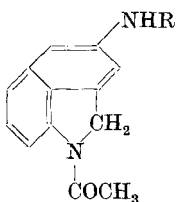
III



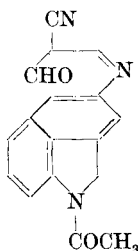
IV

V R = COCH₃

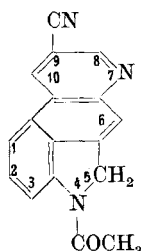
Va R = H



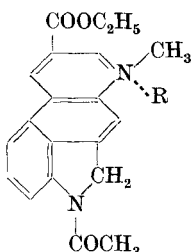
VI R = H

VIa R = CH₃VIb R = COCH₃

VII

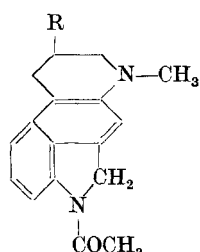
VIII¹⁾

IX R = H

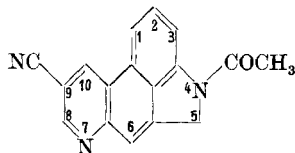
IXa R = COCH₃IXb R = CO·O·CH₂·C₆H₅

X R = J

Xa R = Cl

IIa R = COOCH₃ oder
COOC₂H₅

¹⁾ Bezeichnung und Numerierung nach Ring Index 2439; danach wird die Verbindung VIII mit 4-Acetyl-4,5-dihydro-9-cyano-indolo(4,3-f,g)chinolin bezeichnet:



Dies gilt sinngemäss für alle im experimentellen Teil entsprechend bezeichneten Verbindungen. Hingegen wurde, um den Vergleich mit früheren Arbeiten nicht zu erschweren, die alte Orientierung der Formel beibehalten.

und nachfolgende Acetylierung in 1-Acetyl-4-methoxy-benz(cd)indolin (IV) übergeführt wurde.

Durch Kochen mit starker Bromwasserstoffsäure konnte die Methoxygruppe in IV gespalten werden, worauf man nach Acetylierung in guter Ausbeute 1-Acetyl-4-acetoxy-benz(cd)indolin (V) erhielt. Dieses konnte durch milde alkalische Verseifung in 1-Acetyl-4-oxy-benz(cd)indolin (Va) übergeführt werden.

Später zeigte sich, dass es für den anschliessenden Austausch des phenolischen Hydroxyls durch die Aminogruppe nach *Bucherer* nicht nötig war, die Acetoxygruppe in V zu verseifen; die Reaktion verlief ebenso gut mit dem Diacetylderivat. Doch war für den Erfolg der *Bucherer*-Reaktion die Einhaltung ganz bestimmter Versuchsbedingungen nötig. Bei zu hoher Temperatur oder zu langer Reaktionszeit trat nämlich vollständige Verharzung ein, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass mit der Zeit Verseifung der 1-Acetylgruppe stattfindet, und dass das unbeständige freie Benz(cd)indolin-Derivat verharzt.

Das 1-Acetyl-4-amino-benz(cd)indolin lieferte bei der Acetylierung erwartungsgemäss das Diacetylderivat VIb.

Bei Verwendung von Methylamin anstelle von Ammoniak lieferte die *Bucherer*-Reaktion 1-Acetyl-4-methylamino-benz(cd)indolin (VIa) in Ausbeuten von über 80 %.

Durch Kondensation von 1-Acetyl-4-amino-benz(cd)indolin (VI) mit Cyan-malon-dialdehyd nach der Vorschrift von *F. C. Uhle & W. A. Jacobs*¹⁾ erhielt man das Kondensationsprodukt VII, das aber durch Schmelzen mit Zinkchlorid nach den Angaben der genannten Autoren nicht zyklisiert werden konnte; es trat unter diesen Bedingungen vollständige Verharzung ein. Schliesslich gelang der Ringschluss aber doch, und zwar unter Verwendung von siedendem Benzonitril als Lösungsmittel und wasserfreiem Zinkchlorid, AlCl_3 oder P_2O_5 als Kondensationsmittel.

Die Überführung des tetrazyklischen Carbonsäurenitrils VIII in den entsprechenden Carbonsäureester IX gelang nach *A. Pinner*²⁾ durch Behandlung mit Alkohol und Schwefel- oder Salzsäure, wobei gleichzeitig die N-Acetylgruppe abgespalten wurde. Der erhaltene Carbonsäureester IX bildete aus Essigester goldgelbe Prismen, deren Lösungen in organischen Lösungsmitteln sich durch eine sehr intensive, grüne Fluoreszenz auszeichneten. Die Verbindung IX ist übrigens eines der ersten Derivate des Benz(cd)indolins, das in freier Form beständig ist.

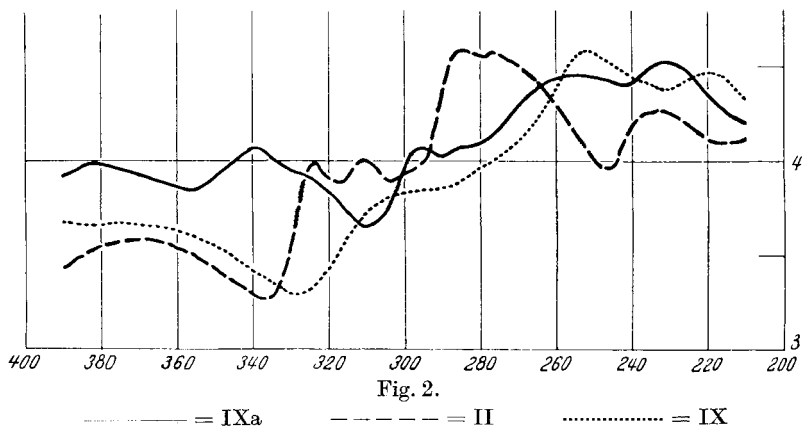
¹⁾ J. Org. Chem. **10**, 76 (1945).

²⁾ *A. Pinner*, Die Iminoäther und ihre Derivate. Verlag R. Oppenheim (G. Schmidt), Berlin 1892. Vgl. auch *Houben-Weyl*, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, VIII, S. 536 (1952).

Mit Acetanhydrid lieferte der Ester IX das Acetylderivat IXa, mit Carbobenzoychlorid in Pyridin die N-Carbobenzoyverbindung IX b.

Bei der Behandlung des Acetylderivates IXa mit Methyljodid im Einschlussrohr wurde das orange gefärbte Jodmethylat X erhalten, das durch Schütteln mit frisch gefälltem Silberchlorid in das entsprechende Chlormethylat Xa überging.

Durch Reduktion des Chlormethylats Xa mit Platin in 80-proz. Eisessig entstand unter Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff die Tetrahydroverbindung II, die in allen Eigenschaften mit der im Abschnitt B beschriebenen, durch Umlagerung von rac. Lysergsäure erhaltenen Verbindung übereinstimmte.



In der Fig. 2 sind die UV.-Spektren der wichtigsten, in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen¹⁾ graphisch wiedergegeben.

D. Veresterung der Lysergsäure mit Alkohol und Salzsäure.

Aus dem verhältnismässig langsamen Ablauf der Umlagerungsreaktion der Lysergsäure in mit Salzsäure gesättigtem Alkohol bei 25° (vgl. Kurve II, Fig. 1) konnte geschlossen werden, dass sich Lysergsäure entgegen älteren Erfahrungen mit Alkohol oder Methanol und Salzsäure ohne wesentliche Umlagerung verestern lassen sollte. Tatsächlich entstanden mit alkoholischer, bzw. methanolischer Salzsäure bei 0° innerhalb einer Stunde Lysergsäure-methyl- bzw. -äthylester in praktisch quantitativer Ausbeute. Diese Verbindungen sind damit präparativ leicht zugänglich geworden. Eine nennenswerte Umlagerung trat unter diesen milden Bedingungen nicht ein.

¹⁾ Die Spektren wurden in unserem spektralanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. G. Leemann) mit einem Beckman-Quarz-Spektrophotometer, Modell DU, in alkoholischer Lösung aufgenommen.

E. Betrachtungen zum Problem der Lysergsäuresynthese.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist das tetrazyklische Benz(cd)indolin-Derivat II deswegen von besonderem Interesse, weil es sich von der Lysergsäure I nur durch die Lage zweier Doppelbindungen unterscheidet.

Beim Vergleich der Ringsysteme von I und II ist es nützlich, sich zunächst einmal ein Bild über die Energieinhalte der beiden Verbindungen zu machen¹⁾, wenngleich derartige Berechnungen bei komplizierten Verbindungen naturgemäss nur grobe Annäherungen sein können.

Das Benz(cd)indolin-Derivat II enthält einen mit zwei Aminogruppen substituierten Naphtalinkern, dem eine Resonanzenergie von ca. 93 kcal ($77 + 2 \times \text{ca. } 8$)²⁾ zuzuschreiben ist. Die Lysergsäure (I) andererseits besitzt als wesentlichen resonanzfähigen Teil das mit einer Doppelbindung konjugierte Indolsystem, für das eine Resonanzenergie in der Grösse von ca. 73 kcal ($63 + \text{ca. } 10$)²⁾ angenommen werden kann. Somit ergibt sich beim Übergang von I nach II ein Gewinn an Resonanzenergie von ca. 20 kcal, d. h. II erscheint gegenüber I energetisch stark begünstigt. Diese Tatsache findet ihre Bestätigung bei dem in Fig. 1 dargestellten Umlagerungsversuch der Lysergsäure (I) zum Benz(cd)indolin-Derivat II, indem er zum vollständigen Verschwinden der Indolverbindung und nicht, wie anfänglich erhofft, zu einem Gleichgewicht zwischen I und II führte. Dementsprechend konnte in zahlreichen Versuchen, Benz(cd)indolin-Derivate vom Typus II mit Basen, Säuren oder Edelmetallkatalysatoren in Lysergsäure umzulagern, keine Spur von Indolderivaten nachgewiesen werden.

Der leichte Übergang der Lysergsäure (I) in das energetisch stark begünstigte II ist eine Tatsache, die man sich bei weitem Versuchen zur Synthese der Lysergsäure vor Augen halten muss, und die eine weitere Einschränkung der experimentellen Möglichkeiten in sich schliesst.

Experimenteller Teil.

Produkte der Umlagerung.

1. Die Umlagerungsreaktion der Lysergsäure. a) *Quantitative Verfolgung der Umlagerungsreaktion.* Für die Aufnahme der in Fig. 1 dargestellten Kurven löste man 0,15 g rac. Lysergsäure, bzw. 0,158 g rac. Lysergsäure-methylester in 50 cm³ bei 25° mit trockener Chlorwasserstoffsäure gesättigtem Alkohol, bzw. Eisessig. In einem aliquoten Teil der Lösungen wurde in Intervallen die Salzsäure durch Zugabe von Natriumacetat abgestumpft und hierauf die noch vorhandene Indolverbindung mittels der Farbreaktion nach *Van Urk-Smith* kolorimetrisch bestimmt.

¹⁾ Wir danken Herrn Dr. *Rutschmann* für die Besprechung dieser energetischen Fragen.

²⁾ Vgl. hiezu *L. Pauling*, *Nature of the Chemical Bond*, Ithaca 1945, und *G.W. Wheeland*, *The Theory of Resonance*, J. Wiley, New York 1944.

b) *Präparative Ausführung der Umlagerungsreaktion. Umlagerung von rac. Lysergsäure in IIa* ($R = COOC_2H_5$)¹⁾. 1,0 g rac. Lysergsäure wurde in 25 cm³ bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigtem Alkohol gelöst, im Bombenrohr eingeschmolzen und 20 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen des Rohrs wurde dessen Inhalt mit Wasser und Chloroform in einen Scheidetrichter gespült, unter Eiskühlung mit 10 cm³ Acetanhydrid und 30 cm³ gesättigter Kaliumcarbonatlösung geschüttelt und mit Chloroform erschöpfend aufgenommen. Die vereinigten Chloroformauszüge trocknete man über Natriumsulfat und verdampfte hierauf das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand kristallisierte aus Benzol in Prismen (0,9 g). Für die Analyse wurde ein Präparat verwendet, das noch zweimal aus Benzol umkristallisiert worden war und bei 189—190° schmolz. *Keller-Reaktion* negativ.

$C_{20}H_{22}O_3N_2$	Ber. C 70,98	H 6,55	N 8,28%
(338,39)	Gef. „ 70,88	„ 6,54	„ 8,34%

Das Umlagerungsprodukt IIa stimmte in allen Eigenschaften mit dem unter 11. beschriebenen synthetischen Produkt überein und gab mit diesem in der Mischprobe keine Depression des Smp.

c) *Umlagerung von rac. Lysergsäure-methylester in IIa* ($R = COOCH_3$)²⁾. 0,2 g rac. Lysergsäure wurden wie üblich mit Diazomethan verestert. Den erhaltenen rohen Ester löste man in 5 cm³ mit trockener Salzsäure gesättigtem Eisessig, erhitze die Lösung im geschlossenen Rohr während 30 Min. auf 100°, kühlte ab und arbeitete, wie oben beim Äthylester beschrieben, auf. Der Eindampfdruckstand kristallisierte aus Benzol in schwach gelblichen Prismen (0,085 g), die nach zweimaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel bei 183—185° schmolzen. Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 100° getrocknet. *Keller-Reaktion* negativ.

$C_{19}H_{20}O_3N_2$	Ber. C 70,35	H 6,22	N 8,64%
(324,37)	Gef. „ 70,66	„ 6,27	„ 9,00%

2. Umlagerung von D-Lysergsäure-diäthylamid³⁾. 0,4 g D-Lysergsäure-diäthylamid-tartrat wurden in 10 cm³ bei 0° mit Salzsäure gesättigtem Eisessig gelöst und im geschlossenen Rohr 20 Min. auf 100° erhitzt. Das wie unter 1. b) beschrieben aufgearbeitete Umlagerungsprodukt⁴⁾ lieferte aus Essigester 0,26 g eines Kristallisates vom Smp. 162—165°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel wurden 0,17 g blassgrüne Prismen vom Smp. 164—167° erhalten.

$C_{22}H_{27}O_2N_3$	Ber. C 72,30	H 7,45	N 11,50%
(365,46)	Gef. „ 72,45	„ 7,29	„ 11,18%
$[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)			

3. Umlagerung von D-Isolysergsäure-diäthylamid³⁾. 0,4 g D-Isolysergsäure-diäthylamid wurden wie unter 2. beschrieben umgelagert und aufgearbeitet. Das Umlagerungsprodukt kristallisierte aus Essigester in blassgelben Prismen vom Smp. 172—173°.

$C_{22}H_{27}O_2N_3$	Ber. C 72,30	H 7,45	N 11,50%
(365,46)	Gef. „ 72,16	„ 7,40	„ 11,54%
$[\alpha]_D^{20} = +16^\circ$ (c = 0,4 in Pyridin)			

4. Umlagerung von Ergobasin. 0,5 g Ergobasin-tartrat wurden wie unter 2. beschrieben mit 12 cm³ bei 0° mit trockener Salzsäure gesättigtem Eisessig behandelt und aufgearbeitet. Zur Verseifung der bei der Aufarbeitung teilweise acetylierten Hydroxyl-

¹⁾ IIa = 4-Acetyl-4,5,7,8,9,10-hexahydro-7-methyl-9-äthoxycarbonyl-indolo(4,3-f,g)chinolin (vgl. Anm. ¹⁾), Seite 1128).

²⁾ IIa = 4-Acetyl-4,5,7,8,9,10-hexahydro-7-methyl-9-methoxycarbonyl-indolo(4,3-f,g)chinolin.

³⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. 26, 944 (1943).

⁴⁾ 4-Acetyl-4,5,7,8,9,10-hexahydro-7-methyl-9-diäthylamidocarbonyl-indolo(4,3-f,g)chinolin.

gruppe der Seitenkette löste man den Eindampfrückstand (0,45 g) in 5 cm³ Methanol, versetzte die Lösung mit 1,7 cm³ 1-n. Natronlauge, liess 1½ Std. bei Zimmertemperatur stehen, versetzte mit der berechneten Menge 1-n. Salzsäure und schüttelte hierauf mit Chloroform und Natriumhydrogencarbonatlösung aus. Das Umlagerungsprodukt¹⁾ kristallisierte aus Methanol in kleinen, blassgrünen Prismen vom Smp. 226–228°.

$C_{21}H_{25}O_3N_3$ Ber. C 68,64 H 6,86 N 11,44%
(367,43) Gef. „ 68,31 „ 6,42 „ 11,51%

$[\alpha]_D^{20} = -13^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)

5. Umlagerung von Ergobasinin. In analoger Weise wie unter 4. beschrieben wurden 0,4 g Ergobasinin umgelagert und aufgearbeitet. Das Umlagerungsprodukt kristallisierte aus Alkohol in Prismen vom Smp. 247–250°.

$C_{21}H_{25}O_3N_3$ Ber. C 68,64 H 6,86 N 11,44%
(367,43) Gef. „ 68,43 „ 6,96 „ 11,50%

$[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ (c = 0,4 in Pyridin)

6. Umlagerung von D-Lysergol²⁾. 0,25 g D-Lysergol wurden wie unter 4. beschrieben umgelagert und aufgearbeitet. Zur Vervollständigung der Acetylierung der bei der Aufarbeitung nur teilweise acetylierten Methyolgruppe löste man den Eindampfrückstand in Acetanhydrid/Pyridin, liess einige Stunden bei Zimmertemperatur stehen und arbeitete wie üblich auf. Das Umlagerungsprodukt³⁾ kristallisierte aus Essigester in rhombischen Blättchen vom Smp. 204–205°.

$C_{20}H_{22}O_3N_2$ Ber. C 70,98 H 6,55 N 8,28%
(338,39) Gef. „ 71,03 „ 6,70 „ 8,49%

$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ (c = 0,4 in Pyridin)

$[\alpha]_D^{20} = -13^\circ$ (c = 0,9 in Chloroform)

7. Umlagerung von D-Isolysergol³⁾. 0,15 g D-Isolysergol wurde wie unter 6. beschrieben umgelagert, und das Umlagerungsprodukt mit Acetanhydrid/Pyridin nachacetyliert. Es kristallisierte aus Essigester in rhombischen Plättchen vom Smp. 204–206°.

$C_{20}H_{22}O_3N_2$ Ber. C 70,98 H 6,55 N 8,28%
(338,39) Gef. „ 71,23 „ 6,62 „ 8,47%

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

$[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ (c = 0,4 in Chloroform)

Bei umgekehrten Vorzeichen der optischen Drehung stimmte die Verbindung in allen übrigen Eigenschaften mit dem unter 6. beschriebenen Isomeren überein. Eine Mischprobe der beiden Antipoden schmolz bei 209–210°; auch ein Mischkristall aus je 10 mg der beiden Verbindungen besass diesen Schmelzpunkt.

Produkte der Synthese.

8. 1-Acetyl-4-methoxy-benz(ed)indolin (IV). 84 g 4-Methoxynaphtostyryl⁴⁾ löste man in einem Sulfierkolben mit eingeschlossenem Rührer und Rückflusskühler in 1,6 l trockenem Äthylmorpholin durch gelindes Erwärmen. Hierauf wurde die Lösung auf 0° abgekühlt und allmählich mit 20 g LiAlH₄ versetzt. Man rührte 10 Min. unter Eiskühlung und hierauf 4 Std. lang bei 70° und versetzte zur Löschung des über-

¹⁾ 4-Acetyl-4,5,7,8,9,10-hexahydro-7-methyl-9-[L-propanol-(1')-amido-(2')-carbo-nyl]-indolo(4,3-f,g)chinolin.

²⁾ A. Stoll, A. Hofmann & W. Schlientz, *Helv.* **32**, 1947 (1949).

³⁾ 4-Acetyl-4,5,7,8,9,10-hexahydro-7-methyl-9-acetoxymethyl-indolo(4,3-f,g)-chinolin.

⁴⁾ A. Stoll & J. Rutschmann, *Helv.* **34**, 382 (1951).

schüssigen LiAlH_4 zuerst mit feuchtem Äther und dann mit Wasser. Beim Ausschütteln im Scheidetrichter wurde mit gerade soviel 10-proz. Natronlauge versetzt, dass das Aluminiumhydroxyd sich als dicke Paste an der Gefässwand absetzte, und die Äther/Äthylmorpholin-Lösung bequem abgetrennt werden konnte. Den Niederschlag extrahierte man noch dreimal mit Äther, versetzte die vereinigten Ätherauszüge mit 250 cm^3 Acetanhydrid, verdampfte zuerst den Äther bei 70° und hierauf das Äthylmorpholin im Vakuum bei 120° Badtemperatur. Der dunkelviolettbraun gefärbte Rückstand wurde nun in Methylenchlorid gelöst, die Lösung mit Tierkohle und Aluminiumoxyd entfärbt, das Filtrat auf dem Wasserbad auf ein kleines Volumen eingengt und mit Äther verdünnt, worauf 73 g 1-Acetyl-4-methoxy-benz(cd)indolin vom Smp. $142\text{--}144^\circ$ auskristallisierten. Die Mutterlauge wurde zur Trockne verdampft und im Hochvakuum bei 180° destilliert, worauf aus dem Destillat weitere 9 g Substanz von derselben Reinheit isoliert werden konnten, so dass die Ausbeute 85% der Theorie betrug. Für die Analyse wurde ein Präparat noch zweimal auf dieselbe Weise umkristallisiert, ohne dass sich hiebei der Smp. veränderte, und im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$	Ber. C 73,99	H 5,77	N 6,16%
(227,25)	Gef. „ 74,19	„ 6,03	„ 6,16%

9. 1-Acetyl-4-acetoxy-benz(cd)indolin (V). 40 g 1-Acetyl-4-methoxy-benz(cd)indolin erhitzte man unter Rühren in einem Gemisch von 325 cm^3 48-proz. Bromwasserstoffsäure und 200 cm^3 Eisessig $1\frac{1}{2}$ Std. zum Sieden, wobei sich die anfänglich farblose Lösung allmählich braun färbte. Hierauf verdampfte man bei einer Badtemperatur von 100° im Vakuum zur Trockne und acetylierte den gut getrockneten, festen Rückstand in einem Gemisch von 150 cm^3 Pyridin und 225 cm^3 Acetanhydrid. Nach 5 Min. hatte sich bis auf wenig Salz alles gelöst; man liess $1\frac{1}{2}$ Std. bei Zimmertemperatur stehen und verdampfte hierauf bei einer Badtemperatur von 100° im Vakuum zur Trockne. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt und der nach dem Verdampfen des Chloroforms verbleibende Rückstand im Hochvakuum bei einer Badtemperatur von 180° destilliert. Aus dem hellgelben Destillat kristallisierten aus Benzol 32 g (80% der Theorie) 1-Acetyl-4-acetoxy-benz(cd)indolin in derben Prismen vom Smp. $131\text{--}132^\circ$. Für die Analyse verwendete man ein Präparat, das noch zweimal aus Benzol umkristallisiert und im Hochvakuum bei 100° getrocknet worden war, ohne dass sich der Smp. hiebei noch veränderte.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$	Ber. C 70,58	H 5,13	N 5,49%
(255,26)	Gef. „ 70,43	„ 5,24	„ 5,59%

10. 1-Acetyl-4-oxy-benz(cd)indolin (Va). $2,9 \text{ g}$ 1-Acetyl-4-acetoxy-benz(cd)indolin löste man in 30 cm^3 n. Natronlauge in der Wärme, kühlte die Lösung hierauf auf Zimmertemperatur ab, machte mit 2-n. Salzsäure kongosauer und kristallisierte das ölig ausgefallene Verseifungsprodukt aus Alkohol um. Das 1-Acetyl-4-oxy-benz(cd)indolin erschien daraus in Nadeln vom Smp. 224° . Die Ausbeute betrug $2,15 \text{ g}$, d. s. 78% der Theorie. Zur Analyse kam ein dreimal aus Alkohol umkristallisiertes und im Hochvakuum bei 100° getrocknetes Präparat.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$	Ber. C 73,22	H 5,20	N 6,57%
(213,23)	Gef. „ 72,80	„ 5,50	„ 6,77%

11. 1-Acetyl-4-amino-benz(cd)indolin (VI). 10 g 1-Acetyl-4-acetoxy-benz(cd)indolin wurden zusammen mit 20 cm^3 frisch hergestelltem Ammoniumsulfid und 60 cm^3 konz. Ammoniak¹⁾ in ein Bombenrohr eingeschmolzen und in einem Schüttelbombenofen unter ständigem Schütteln 1 Std. auf 145° erhitzt. Hierauf wurde die Heizung des Ofens abgestellt. Man bewegte noch 1 Std. lang weiter, wobei die Temperatur auf 120° absank. Das Bombenrohr wurde nun mitsamt dem Eisenmantel aus dem Ofen herausgenommen und rasch auf Zimmertemperatur abgekühlt, wobei sich das Reaktionsprodukt als rotbraunes, zähflüssiges Harz am Boden abgesetzt hatte. Die überstehende ammoniak-

¹⁾ Zur Bucherer-Reaktion vgl. Org. Reactions I, 105 (Wiley and Sons, New York 1943).

kalische Flüssigkeit wurde abdekantiert, die Abscheidung in Chloroform/Methanol gelöst, diese Lösung mit Tierkohle entfärbt, eingeeengt, und endlich das Lösungsmittel durch Alkohol verdrängt. Man erhielt so 6,6 g, d. s. 70% der Theorie, 1-Acetyl-4-amino-benz(cd)indolin als dunkelviolettfärbte Polyeder vom Smp. 188—190°. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Alkohol konnte für die Analyse ein farbloses Präparat vom Smp. 190—192° gewonnen werden, das im Hochvakuum bei 100° getrocknet wurde.

$C_{13}H_{12}ON_2$	Ber. C 73,56	H 5,70	N 13,20%
(212,24)	Gef. „ 73,76	„ 5,96	„ 12,99%

Bei der Behandlung des 1-Acetyl-4-amino-benz(cd)indolins mit Acetanhydrid bildete sich das *Diacylderivat*, das aus Alkohol in verfilzten Nadeln vom Smp. 243—245° erschien.

$C_{15}H_{14}O_2N_2$	Ber. C 70,85	H 5,55	N 11,02%
(254,27)	Gef. „ 70,75	„ 5,30	„ 11,20%

12. 1-Acetyl-4-methylamino-benz(cd)indolin (VIa). Durch Verwendung von Methylaminlösung anstelle von Ammoniak bei der *Bucherer*-Reaktion erhielt man unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen und gleicher Aufarbeitung 1-Acetyl-4-methylamino-benz(cd)indolin in einer Ausbeute von 80% der Theorie. Es bildete aus Methanol feine Nadeln vom Smp. 163—164°.

$C_{14}H_{14}ON_2$	Ber. C 74,31	H 6,24	N 12,38%
(226,27)	Gef. „ 74,66	„ 6,23	„ 12,39%

13. 1-Acetyl-4-(2'-formyl-2'-cyano-äthylidenamino)benz(cd)-indolin (VII). 2,9 g Natriumhydrid wurden mit 100 cm³ abs. Äther überschichtet und nach-einander mit 10 cm³ Cyanacetal und 11 cm³ Äthylformiat versetzt, worauf nach einigen Min. die Reaktion einsetzte. Der Ansatz blieb über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Das abgeschiedene bräunliche Natriumsalz des gebildeten Cyan-malon-dialdehyds löste man in Eiswasser, schüttelte zweimal bei 0° mit Äther aus und tropfte die wässrige Lösung unter Rühren zu einer Lösung von 10 g 1-Acetyl-4-amino-benz(cd)indolin in 325 cm³ 2-proz. Salzsäure, wobei das Kondensationsprodukt VII rasch ausfiel und nach einigem Stehen abgesaugt werden konnte. Die Ausbeute war nahezu quantitativ. Für die Analyse wurde eine Probe des schwerlöslichen Präparates aus Dioxan umkristallisiert, woraus es sich in Form feiner, gelber Nadeln vom Smp. 274—275° ausschied.

$C_{17}H_{13}O_2N_3$	Ber. C 70,09	H 4,50	N 14,43%
(291,30)	Gef. „ 70,08	„ 4,58	„ 14,65%

14. Ringschluss zu VIII¹⁾. Eine Lösung von 10 g des Kondensationsproduktes VII in 100 cm³ siedendem Benzonitril versetzte man mit 10 g frisch geschmolzenem Zinkchlorid, erhitze noch 7 Min. zum Sieden und kühlte dann rasch auf Zimmertemperatur ab. Das Reaktionsprodukt wurde nun mit reichlich Chloroform, dem zur Erhöhung der Löslichkeit etwa 10% Methanol zugesetzt war, in einen Scheidetrichter gespült und zur Entfernung der Zinksalze wiederholt mit verdünntem Ammoniak ausgeschüttelt. Dabei bildete sich eine dunkel gefärbte Ausscheidung, die weder in der organischen Phase noch in Wasser löslich war. Sie wurde abfiltriert, fein zerrieben und fünfmal mit einem heissen Gemisch von Chloroform und Methanol (1:1) ausgezogen. Diese Auszüge vereinigte man mit der organischen Phase im Scheidetrichter, trennte die wässrige Schicht ab, trocknete die Chloroformlösung über Natriumsulfat und verdampfte im Vakuum zur Trockne. Den Rückstand zerrieb man mit etwas Alkohol, filtrierte ab und wusch das Produkt mit Alkohol und Äther. Man erhielt so 3,5 g, entsprechend 49% der Theorie, Ringschlussprodukt VIII vom Smp. 325—326°. Für die Analyse wurde eine kleine Probe der sehr schwerlöslichen Substanz aus Chloroform/Methanol umkristallisiert. Sie bildet blassgelbe Nadeln vom Smp. 328—330°.

$C_{17}H_{11}ON_3$	Ber. C 74,71	H 4,06	N 15,38%
(273,28)	Gef. „ 74,62	„ 3,87	„ 15,48%

¹⁾ VIII = 4-Acetyl-4,5-dihydro-9-cyano-indolo(4,3-f,g)chinolin.

15. Umwandlung der Nitrilgruppe in eine Estergruppe unter gleichzeitiger Abspaltung der 4-Acetylgruppe, (IX) ¹⁾. Ein Gemisch von 1 g des Nitrils VIII, 25 cm³ Alkohol, 12,5 cm³ konz. Schwefelsäure, 3 cm³ Wasser und 3,5 g Ammonchlorid erhitzte man im geschlossenen Rohr 20 Min. im siedenden Wasserbad. Nach dem Abkühlen wurde die dunkelviolett gefärbte Lösung mit Ammoniak alkalisch gemacht und gründlich mit Chloroform ausgezogen. Der Chloroformrückstand lieferte aus Essigester 0,5 g eines goldgelben Kristallisates vom Smp. 196—198°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel bildete der tetrazyklische Ester IX goldgelbe Prismen oder Polyeder vom Smp. 199—200°.

C ₁₇ H ₁₄ O ₂ N ₂	Ber. C 73,36	H 5,07	N 10,07%
(278,30)	Gef. „ 73,43	„ 4,96	„ 9,94%

Die Lösungen der Verbindung IX in organischen Lösungsmitteln zeichnen sich durch eine ungewöhnlich intensive, grüne Fluoreszenz aus. In 2-n. Schwefelsäure geht die Substanz mit weinroter Farbe in Lösung; sie kann daraus mit Alkali unverändert zurückgewonnen werden. Im Verhältnis zu den meisten bisher bekannten Benz(cd)indolin-Abkömmlingen ist die Verbindung IX recht stabil.

Acetylderivat IXa. Durch Behandlung mit Acetanhydrid geht der tetrazyklische Ester IX leicht in das 4-Acetylderivat über, das aus Alkohol ganz schwach hellgelb gefärbte Nadeln vom Smp. 223—224° bildet.

C ₁₉ H ₁₆ O ₃ N ₂	Ber. C 71,24	H 5,03	N 8,75%
(320,33)	Gef. „ 71,16	„ 5,11	„ 9,02%

Carbobenzoxyderivat IXb. Bei der Einwirkung von Carbobenzoxychlorid auf eine Lösung der Base IX in Pyridin bei -10° bildet sich das 4-Carbobenzoxyderivat, das sich aus Benzol in feinen, verfilzten Nadeln vom Smp. 183—185° ausscheidet.

C ₂₅ H ₂₀ O ₄ N ₂	Ber. C 72,80	H 4,89	N 6,79%
(412,43)	Gef. „ 73,10	„ 5,06	„ 7,04%

16. Jodmethylat X. 0,65 g des Acetylderivates IXa erhitzte man mit 16 cm³ Methyljodid im Einschlussrohr während 3 Std. auf 100°. Nach dieser Zeit hatte sich die Substanz in ein orangerotes Kristallisat verwandelt, das abgenutscht und für die Analyse einmal aus Methanol oder Wasser, woraus sich orange Prismen vom Smp. 248—249° abschieden, umkristallisiert wurde.

C ₂₀ H ₁₉ O ₃ N ₂ J (462,29)	Ber. N 6,06	J 27,46%	Gef. N 5,78	J 27,28%
--	-------------	----------	-------------	----------

17. Reduktion zu IIa²⁾. Eine Lösung von 0,23 g Jodmethylat X in 20 cm³ warmer 80-proz. Essigsäure schüttelte man 30 Min. mit frisch gefälltem Silberchlorid (aus 0,5 g Silbernitrat). Hierauf wurde vom Silbersalz abfiltriert und die Lösung des Chlormethylats Xa mit 50 mg vorhydriertem Platinkatalysator und Wasserstoff geschüttelt, bis insgesamt 23 cm³ des Gases aufgenommen waren, was ungefähr der für 2 Mol. Wasserstoff berechneten Menge entspricht. Man filtrierte vom Katalysator ab, verdampfte das Filtrat im Vakuum zur Trockne, nahm den Rückstand in Chloroform auf, schüttelte die Chloroformlösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung aus und verdampfte im Vakuum zur Trockne. Der Eindampfrückstand lieferte aus Benzol 0,11 g Prismen vom Smp. 187—188°. Für die Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Benzol umkristallisiert, wodurch sich der Smp. auf 189—190° erhöhte, und im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

C ₂₀ H ₂₂ O ₃ N ₂	Ber. C 70,98	H 6,55	N 8,28%
(338,39)	Gef. „ 71,10	„ 6,54	„ 8,58%

Die Verbindung stimmte in allen ihren Eigenschaften mit der durch Umlagerung von rac. Lysergsäure erhaltenen Substanz überein (vgl. unter 1) und gab mit dieser in der Mischprobe keine Depression des Smp.

¹⁾ IX = 4,5-Dihydro-9-äthoxycarbonyl-indolo(4,3-f,g)chinolin.

²⁾ IIa = 4-Acetyl-4,5,7,8,9,10-hexahydro-7-methyl-9-äthoxycarbonyl-indolo(4,3-f,g)chinolin.

18. Veresterung von rac. Lysergsäure. Rac. Lysergsäure-äthylester. Eine Suspension von 0,5 g rac. Lysergsäure in 10 cm³ abs. Alkohol sättigte man bei 0° mit trockenem Chlorwasserstoff, wobei die Lysergsäure in Lösung ging, und liess insgesamt 1 Std. bei 0° stehen. Hierauf verdampfte man den grösseren Teil des Chlorwasserstoffs im Vakuum aus einem Bad von 25–30°, verdünnte den Rückstand mit Chloroform und goss die Lösung in einen Scheidetrichter, der ein Gemisch von Eis und starkem Ammoniak enthielt. Nach dem Ausschütteln wurde die Chloroformlösung getrocknet und im Vakuum zur Trockne verdampft. Den Eindampfrückstand löste man in abs. Chloroform und chromatographierte die Lösung an einer Säule von Aluminiumoxyd. Die mit Chloroform eluierbaren Anteile wurden vereinigt und lieferten dann aus Benzol 0,24 g Blättchen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol erschien der rac. Lysergsäure-äthylester in rhombischen Blättchen vom Smp. 182–183°. Für die Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$C_{18}H_{20}O_2N_2$ Ber. C 72,95 H 6,80 N 9,45%
(296,36) Gef. „ 72,81 „ 6,70 „ 9,69%

Auf dieselbe Art wie der Äthylester konnte auch der rac. Lysergsäure-methylester¹⁾ dargestellt werden. Dieser kristallisierte aus Benzol in Blättchen vom Smp. 157–159°.

Zusammenfassung.

Es wurde gefunden, dass Lysergsäure und Lysergsäurederivate unter der Wirkung von Protonendonatoren irreversibel in die isomere Benzindolinform, die das Naphtalinsystem enthält, umgelagert werden. Die Struktur des Umlagerungsproduktes der Lysergsäure wurde durch eine eindeutige Totalsynthese bewiesen.

Bei den Umlagerungsprodukten von Lysergol und Isolysergol ist das Asymmetriezentrum am Kohlenstoffatom 5 aufgehoben; sie verhalten sich wie optische Antipoden, was der von uns angegebenen strukturellen und konfigurativen Formulierung der Lyserg- und der Isolysergsäure entspricht.

Es wird eine neue Methode zur Veresterung der Lysergsäure beschrieben.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“, Basel.

141. Neue Synthesen der Dihydro-nor-lysergsäure.

31. Mitteilung über Mutterkornalkaloide²⁾

von A. Stoll und Th. Petrzilka.

(13. VI. 53.)

Die beiden bisher veröffentlichten Synthesen der Dihydro-lysergsäure³⁾⁴⁾ besitzen das gemeinsame Merkmal, dass der Ring D der Dihydro-lysergsäure an das Naphtostyrylsystem angebaut, und dass

¹⁾ Vgl. auch S. Smith & G. M. Timmis, Soc. 1936, 1440.

²⁾ 30. Mitteilung dieser Reihe, Helv. 36, 1125 (1953).

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

⁴⁾ A. Stoll & J. Rutschmann, Helv. 33, 67 (1950); A. Stoll, J. Rutschmann & W. Schlientz, Helv. 33, 375 (1950).