

Wenn die zu vergleichenden Mittelwerte weiter auseinander liegen, wie das bei den Versuchen mit den Ratten der Fall war (1. und 2. Mitt.), kann man auch mit diesen kleinern Zahlen zu einem Entscheid kommen.

Zusammenfassung.

1. Die Serum-Cholin-esterase (ChE) des geschlechtsreifen männlichen Meerschweinchens sinkt bei Kastration und wird bei subkutaner Implantation von Testosteron wieder auf die ursprüngliche Höhe gebracht.

2. Bei kastrierten und bei normalen männlichen Tieren ist die Serum-ChE im Juli und August niedriger als in den übrigen Monaten. Bei weiblichen Meerschweinchen fanden sich bisher keine derartigen jahreszeitlichen Schwankungen.

3. Es wurde erneut und an einem grössern Material sichergestellt, dass die Kastration beim geschlechtsreifen weiblichen Meerschweinchen von einer Abnahme der Serum-ChE gefolgt ist, die nur teilweise, wenn überhaupt, durch Testosteron ausgeglichen wird.

4. Für die rationelle Bildung von Mittelwerten werden auf Grund der gefundenen Variationsbreite der Ergebnisse 9—10 Einzelwerte verlangt.

Wir danken Herrn Prof. Dr. *R. Stachelin*† und Herrn Prof. Dr. *R. Massini* für die freundliche Erlaubnis, im Laboratorium der medizinischen Universitätsklinik die Fermentversuche durchführen zu können. Ein Teil der ChE-Bestimmungen wurden in der pharmazeutischen Abteilung der *J. R. Geigy*, Basel, mit der freundlichen Erlaubnis von Herrn Dr. *P. Läuiger* durchgeführt, wofür wir bestens danken.

Frauenklinik, Medizinische Klinik und Pharmazeutische Anstalt
der Universität Basel.

186. Die Dihydroderivate der natürlichen linksdrehenden Mutterkornalkaloide

(9. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾)

von **A. Stoll** und **A. Hofmann**.

(13. IX. 43.)

I. Einleitung.

In ihren Untersuchungen über die Alkaloide des Mutterkorns haben *W. A. Jacobs* und seine Mitarbeiter in der Lysergsäure, dem charakteristischen Spaltstück dieser Alkaloide, eine relativ leicht hydrierbare Doppelbindung nachgewiesen²⁾. Sie schrieben dieser

¹⁾ 8. Mitteilung, *Helv.* **26**, 1602 (1943).

²⁾ *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig*, *J. Biol. Chem.* **113**, 767 und **115**, 229 (1936); *L. C. Craig*, *T. Shedlovsky*, *R. G. Gould jr.* und *W. A. Jacobs*, *J. Biol. Chem.* **125**, 289 (1938)

Doppelbindung eine wichtige Rolle im Mechanismus der reversiblen Umlagerung von der Lysergsäure- zur Iso-lysergsäure-Struktur zu. Die Dihydro-lysergsäurederivate zeigen nämlich die für die natürlichen Mutterkornalkaloide so charakteristische Erscheinung der Isomerisierung nicht mehr.

Die glatte Darstellung der wohldefinierten Dihydroverbindung eines Mutterkornalkaloids gelang *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig*¹⁾ beim Ergobasin (Ergometrin) mit dem Platinoxidkatalysator von *Adams* und *Shriner* in Eisessiglösung. Die in gleicher Weise ausgeführte Hydrierung von Lysergsäure ergab α -Dihydro-lysergsäure (Dihydro-lysergsäure) und γ -Dihydro-lysergsäure (Dihydro-iso-lysergsäure) nebeneinander. In anderen Reduktionsversuchen, die nicht zu einheitlichen Dihydroderivaten führten, konnte die Hydrierung der Doppelbindung durch die chemische Untersuchung der Reaktionsprodukte festgestellt werden.

W. A. Jacobs und *L. C. Craig*²⁾ unterwarfen sowohl Ergotinin wie auch Lysergsäure-methylester der Reduktion mit Natrium in siedendem Butylalkohol und erhielten aus dem Lysergsäure-Rest 2 isomere Alkohole, das α - und das β -Dihydro-lysergol, im ersteren Fall neben Reduktionsprodukten, die durch Aufspaltung des Polypeptidanteils aus den Aminosäuren entstanden waren. Beim Behandeln verschiedener Mutterkornalkaloide der Ergotoxin- und der Ergotamingruppe in Eisessiglösung mit Wasserstoff unter gelindem Druck und Platinoxid nach *Adams* und *Shriner* erzielten dieselben Autoren³⁾ keine eindeutigen Ergebnisse. Je nach der Dauer und Intensität der Hydrierung wurden 1,6—3 Mol. Wasserstoff aufgenommen, ohne dass Stufen oder das Ende der Reduktion erkennbar gewesen wären. Die aus Ergotoxin, Ergotinin, Ergotamin und Ergotaminin gewonnenen Reduktionsprodukte waren amorph; einzig von Ergometrin (Ergobasin) konnte, wie oben bemerkt, ein kristallisiertes Dihydroderivat gefasst werden⁴⁾. Aus den Reduktionsprodukten von Ergotoxin, Ergotamin und Ergometrin isolierten *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig* nach alkalischer Hydrolyse α -Dihydro-lysergsäure, aus hydriertem Ergotinin und Ergotaminin γ -Dihydro-lysergsäure.

Bei unseren eigenen Versuchen zeigte sich bald, dass in der Hydrierbarkeit der linksdrehenden natürlichen Mutterkornalkaloide und ihrer rechtsdrehenden Paarlinge ein wesentlicher Unterschied besteht. Die linksdrehenden, physiologisch hochaktiven Alkaloide nehmen unter Absättigung einer Doppelbindung 1 Mol. Wasserstoff unter Reduktionsbedingungen auf, bei denen die rechtsdrehenden Isomeren völlig intakt bleiben. Erst stärker wirkende Reduktions-

¹⁾ J. Biol. Chem. **113**, 767 (1936).

²⁾ J. Biol. Chem. **108**, 595 (1935).

³⁾ J. Biol. Chem. **115**, 227 (1936).

⁴⁾ Siehe auch *Eli Lilly & Co.* und *M. S. Kharasch*, U.S.A. Patent No. 2 086 559.

katalysatoren bewirken auch bei den rechtsdrehenden Mutterkornalkaloiden Wasserstoffaufnahme, die indessen zu komplizierteren Verhältnissen führt, wie wir in einer späteren Mitteilung zeigen werden. In der vorliegenden Arbeit beschränken wir uns auf die Darstellung und Beschreibung der einheitlichen und schön krystallisierten Dihydroderivate der linksdrehenden natürlichen Mutterkornalkaloide und zeigen, dass ausser der Stabilisierung des Lysergsäure-Restes mit der Absättigung der einen Doppelbindung wesentliche Veränderungen in der pharmakologischen Wirksamkeit einhergehen.

II. Darstellung und Eigenschaften der Dihydroderivate.

Eisessig als Lösungsmittel, wie ihn *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig*¹⁾ verwendeten, wurde bei unseren Hydrierversuchen umgangen, da die Mutterkornalkaloide in Eisessig bis zu einem Gleichgewichtszustand relativ rasch in die isomeren Paarlinge übergehen. Viel langsamer findet die Umlagerung in neutralen, hydroxylfreien Lösungsmitteln statt, so dass sie während der kurzen Zeit der Hydrierung nicht in Erscheinung tritt. Dioxan ist nicht nur in dieser Hinsicht geeignet; es ist zugleich ein gutes Lösungsmittel für Mutterkornalkaloide. Der von den zitierten amerikanischen Autoren angewandte Platinoxydkatalysator nach *Adams* und *Shriner* wirkt zu energisch, er führt über die Dihydro-Stufe hinaus. Wie ersetzten ihn daher durch das milder wirkende Palladium-Mohr; doch war mit diesem Katalysator die Anwendung von höheren Wasserstoffdrucken und erhöhter Temperatur notwendig²⁾. Unter unseren Versuchsbedingungen werden die Mutterkornalkaloide, die sich von der Lysergsäure ableiten, unter Aufnahme von 2 Wasserstoffatomen glatt in ihre einheitlichen, schön krystallisierenden Dihydroderivate verwandelt, während ihre rechtsdrehenden Isomeren unter gleichen Bedingungen unverändert bleiben.

Die Einzelheiten unserer Arbeitsweise sind aus dem experimentellen Teil zu entnehmen; die wesentlichen Arbeitsbedingungen bestehen in der Verwendung von Dioxan als Lösungsmittel, Palladium-Mohr als Katalysator, Wasserstoff unter Druck von 30—40 Atm. bei einer Temperatur von 60—70°.

Die Aufarbeitung der Reduktionsprodukte ist sehr einfach. Es genügt, den meist schon krystallinen Rückstand der vom Katalysator abfiltrierten und eingedampften Dioxanlösung mit einem geeigneten Lösungsmittel aufzunehmen und zur Krystallisation zu bringen. Komplizierteren Verhältnissen begegneten wir zu Beginn unserer Versuche bei der Hydrierung des Ergotoxins; wir erhielten dabei 2 deutlich verschiedene Dihydroderivate, was uns unmittelbar

¹⁾ *J. Biol. Chem.* **113**, 767 und **115**, 227 (1936).

²⁾ Der negative Ausfall von Versuchen zur Hydrierung von Mutterkornalkaloiden mit Palladium von *A. Soltys* [*B.* **65**, 553 (1932)] findet durch diesen Befund seine Erklärung.

veranlasste, Ergotoxin-Präparate erneut auf Einheitlichkeit zu prüfen. Wie in der 7. Mitteilung¹⁾ berichtet wurde, hat diese Untersuchung zu der Aufteilung des „Ergotoxins“ in 3 einheitliche Komponenten geführt.

Die Dihydroverbindungen unterscheiden sich von den natürlichen linksdrehenden Mutterkornalkaloiden in ihren Krystallformen nur sehr wenig. Dihydro-ergotamin krystallisiert z. B. aus wasserhaltigem Aceton in den wohlbekannten, gerade abgeschnittenen, stark lichtbrechenden Prismen, die sich auf Animpfen mit Ergotaminkrystallen sofort bilden und davon äusserlich nicht zu unterscheiden sind. Als Krystalllösungsmittel enthalten sie wie die Ergotaminkrystalle 2 Mol. Aceton und 2 Mol. Wasser. Auch die Dihydroderivate der anderen Alkaloide stimmen in ihren Krystallen, wie in deren Lösungsmittelgehalt und in der Löslichkeit mit den genuinen Alkaloiden so weitgehend überein, dass man allgemein annehmen muss, dass durch die Hydrierung in der räumlichen Struktur der Molekeln keine wesentliche Änderung eingetreten ist. In der Tabelle 1 stellen wir einige charakteristische Eigenschaften der neuen Dihydroderivate zusammen und fügen zur Vervollständigung auch das in der Literatur von *Jacobs* und *Craig* bereits beschriebene Dihydro-ergobasin bei.

Tabelle 1.
Die Dihydroderivate der natürlichen, linksdrehenden Mutterkornalkaloide.

	Smp. ²⁾ unter Zers.	$[\alpha]_D^{20}$ (Pyridin)	Typische Krystallisation (siehe die Tafel I.)
Ergotamin-Gruppe:			
Dihydro-ergotamin $C_{33}H_{37}O_5N_5$	239°	- 64°	aus 90-proz. wäss. Aceton: gerade abgeschnittene flächenreiche Prismen (Fig. 1 der Tafel)
Dihydro-ergosin $C_{30}H_{39}O_5N_5$	212°	- 52°	aus Essigester: zugespitzte Prismen und Polyeder (Fig. 3 der Tafel)
Ergotoxin-Gruppe:			
Dihydro-ergocristin $C_{35}H_{41}O_5N_5$	180°	- 56°	aus Aceton: massive, 6-eckige Platten (Fig. 4 der Tafel)
Dihydro-ergokryptin $C_{35}H_{43}O_5N_5$	235°	- 41°	aus Äthylalkohol: massive Platten und Polyeder (Fig. 5 der Tafel)
Dihydro-ergocornin $C_{31}H_{41}O_5N_5$	187°	- 48°	aus Äthylalkohol: massive, meist 6-eckige Platten (Fig. 6 der Tafel)
Ergobasin-Gruppe:			
Dihydro-ergobasin $C_{19}H_{25}O_2N_3$	230°	- 145°	aus Benzol: Nadeln

¹⁾ *A. Stoll* und *A. Hofmann*, *Helv.* **26**, 1570 (1943).

²⁾ Sämtliche Schmelzpunkte bzw. Zersetzungspunkte dieser Arbeit sind korrigiert. Sie beziehen sich auf die Krystallisate aus den in der 4. Spalte dieser Tabelle angeführten Lösungsmitteln.

Mit organischen und anorganischen Säuren liefern die Dihydroderivate der Mutterkornalkaloide stabile, meist schön krystallisierende Salze. Die charakteristische, intensiv blauviolette Fluoreszenz, welche die Lösungen der natürlichen Mutterkornalkaloide im U.V.-Licht zeigen, ist bei den Dihydroderivaten kaum noch wahrnehmbar, doch zeigen sie unverändert schön die tiefblaue *Keller'sche* Farbreaktion.

III. Spaltung der hydrierten Alkaloide mit Alkali und mit Hydrazin.

Die Dihydroderivate zeigen im Gegensatz zu ihren natürlichen Stammsubstanzen eine auffallend gesteigerte Stabilität gegen Licht und oxydierende Einflüsse, sowie Säuren und Alkalien. Auch die Dihydro-lysergsäure, $C_{16}H_{18}O_2N_2$, zeigt diese Beständigkeit. Sie wird bei der alkalischen Hydrolyse sämtlicher Dihydroderivate von linksdrehenden Mutterkornalkaloiden erhalten und zeigt ein spezifisches Drehvermögen von $[\alpha]_D^{20} = -122^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin). Die Lysergsäure, die den natürlichen linksdrehenden Mutterkornalkaloiden zugrunde liegt, ist bekanntlich rechtsdrehend und daher mit „*d*-Lysergsäure“ bezeichnet worden¹⁾. Ihrem Dihydroderivat kommt daher die Benennung (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure zu²⁾.

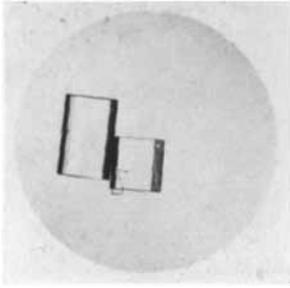
Mit der Blockierung des Isomerisierungsvorganges bei den Dihydroderivaten geht die Stabilisierung der optischen Asymmetrie des Dihydro-lysergsäure-Rests einher. Wie wir seinerzeit beschrieben haben³⁾, erfolgt bei der Spaltung von linksdrehenden Mutterkornalkaloiden durch Kochen mit Hydrazin sowohl Racemisierung wie Isomerisierung des Lysergsäure-Rests, und man erhält in guter Ausbeute ausschliesslich rac. Iso-lysergsäure-hydrazid, was um so auffallender ist, als bei der Spaltung der Mutterkornalkaloide durch Kochen mit starker Kalilauge die optische Aktivität des Lysergsäure-Restes erhalten bleibt. Bei der Spaltung der Dihydroderivate der Mutterkornalkaloide mit Hydrazin bleiben Racemisierung und Isomerisierung des Dihydro-lysergsäure-Rests ebenfalls aus, und man ge-

¹⁾ A. Stoll und A. Hofmann, Z. physiol. Ch. **250**, 9 (1937).

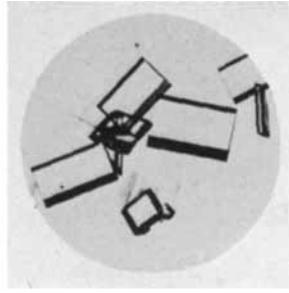
²⁾ W. A. Jacobs und L. C. Craig (l. c.) gaben für ihre Dihydro-lysergsäurepräparate, die sie bei der Hydrolyse von amorphen Hydrierungsprodukten des Ergotoxins bzw. des Ergotamins erhalten haben, Drehwerte von $[\alpha]_D^{25} = -89^\circ$ ($c = 0,09$ in Pyridin) bzw. $[\alpha]_D^{25} = -115^\circ$ ($c = 0,235$ in Pyridin) an und bezeichneten diese Säure als α -Dihydro-lysergsäure zum Unterschied von der γ -Dihydro-lysergsäure, die sie aus den amorphen Hydrierungsprodukten von Ergotin und Ergotamin isoliert hatten. Nachdem sich aber auf Grund der Arbeit von S. Smith und G. M. Timmis (Soc. **1936**, 1440) für die den natürlichen linksdrehenden Mutterkornalkaloiden zugrunde liegende Säure die Bezeichnung Lysergsäure und für ihr Isomeres, das den rechtsdrehenden Mutterkornalkaloiden zugrunde liegt, die Benennung Iso-lysergsäure eingebürgert hat, möchten wir vorschlagen, die α -Dihydro-lysergsäure einfach als Dihydro-lysergsäure und die γ -Dihydro-lysergsäure als Dihydro-iso-lysergsäure zu bezeichnen.

³⁾ Z. physiol. Ch. **250**, 7 (1937); Helv. **26**, 922 (1943).

Tafel I.



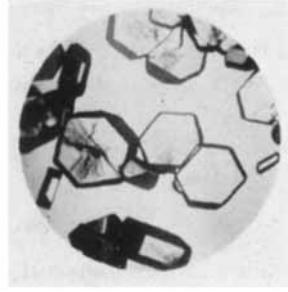
1. Dihydro-ergotamin
(aus Aceton-Wasser)



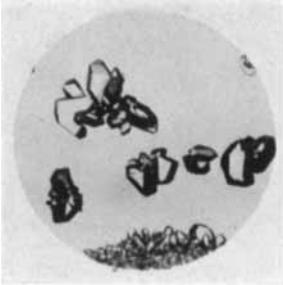
2. Ergotamin
(aus Aceton-Wasser)



3. Dihydro-ergosin
(aus Essigester)



4. Dihydro-ergocristin
(aus Aceton)



5. Dihydro-ergokryptin
(aus Alkohol)



6. Dihydro-ergocornin
(aus Alkohol)

winnt in glatter Reaktion und in schön krystallisierter Form das Dihydro-*d*-lysergsäure-hydrazid, $C_{16}H_{20}ON_4$, mit einem spezifischen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -123^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Pyridin). Die alkalische Hydrolyse auch dieses Hydrazids liefert (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure.

IV. Pharmakologische Wirksamkeit der Dihydroalkaloide.

Die pharmakologische Wirksamkeit der Mutterkornalkaloide, besonders der natürlichen linksdrehenden Basen ist ungewöhnlich intensiv und mannigfaltig. Am längsten bekannt und in der Medizin ausgenutzt ist ihre Wirkung auf die glatte Muskulatur besonders des Uterus, der bei der Frau von Bruchteilen eines mg zu Kontraktionen angeregt wird. Seitdem die Mutterkornalkaloide in reiner Form vorliegen, wurde sowohl im Tierversuch wie am Krankenbett sehr viel damit gearbeitet. Die von *H. H. Dale* entdeckte Wirkung von Ergotoxin-Präparaten auf das vegetative Nervensystem ist mit einheitlichen Reinstoffen seither namentlich von *E. Rothlin* eingehend untersucht worden. Auf der so gewonnenen breiten experimentellen Basis war es möglich, die therapeutische Anwendung von Mutterkorn über das ursprüngliche Indikationsgebiet in der Geburtshilfe und Gynäkologie hinaus auf die innere Medizin und die Neurologie auszudehnen, wo namentlich Ergotaminpräparate vielfache Verwendung finden.

Beim pharmakologischen Vergleich¹⁾ der Dihydroderivate von linksdrehenden Mutterkornalkaloiden mit ihren natürlichen Stammsubstanzen hat sich nun gezeigt, dass durch die Absättigung der leicht hydrierbaren Doppelbindung die Wirkung auf den Uterus vollständig verschwindet, und dass die immerhin erhebliche Toxizität der natürlichen Basen durch die Hydrierung auf einen kleinen Bruchteil herabgesetzt wird. Die neurovegetative Wirkung hingegen bleibt erhalten und scheint in gewissen Fällen durch die Anlagerung von Wasserstoff sogar verstärkt zu werden; sie ist also gegenüber der mannigfaltigen Wirkung auf Organe mit glatter Muskulatur abgegrenzt worden. Beim Ergobasin (Ergometrin) tritt andererseits und in besonders hohem Masse die Wirksamkeit auf glatte Muskelfasern hervor, während die Wirkung auf das vegetative Nervensystem ganz zurücktritt. Für die recht komplexe Wirkung der Mutterkornalkaloide mit Polypeptidnatur, die sowohl auf die glatte Muskulatur wie auf das vegetative Nervensystem und nach *E. Rothlin* wahrscheinlich auch zentral wirken, sind also verschiedene Angriffspunkte vorhanden.

Über die umfangreichen Untersuchungen, die zu dieser Differenzierung zwischen natürlichen linksdrehenden Mutterkornalkaloiden

¹⁾ Unveröffentlichte Privatmitteilungen von Prof. *E. Rothlin*.

und ihren Dihydroderivaten geführt haben, und aus denen wir nur die wichtigsten Ergebnisse hier anführten, wird *E. Rothlin* an anderer Stelle ausführlich berichten. Die geringe Toxizität der Dihydroderivate und das Fehlen der in manchen Fällen unerwünschten Wirkung auf die glatte Muskulatur bei Erhaltung oder Verstärkung der neuro-vegetativen Wirkung eröffnet für das eine oder andere der neuen Dihydroalkaloide interessante therapeutische Perspektiven.

Experimenteller Teil.

1. Versuchsanordnung.

Für die Überführung der linksdrehenden Mutterkornalkaloide in die einheitlichen Dihydro-Derivate mit guter Ausbeute ist neben der Verwendung eines mässig aktiven Katalysators ein Lösungsmittel, das auf die Alkaloide nicht umlagernd wirkt, die Voraussetzung. Die Absättigung der einen, leicht hydrierbaren Doppelbindung verläuft glatt, wenn man mit Palladium-Mohr als Katalysator in Dioxan und einem Wasserstoffdruck von 20 oder mehr Atm. bei einer Temperatur von 40—70° arbeitet. Auch bei 70 Atm. geht die Hydrierung nicht

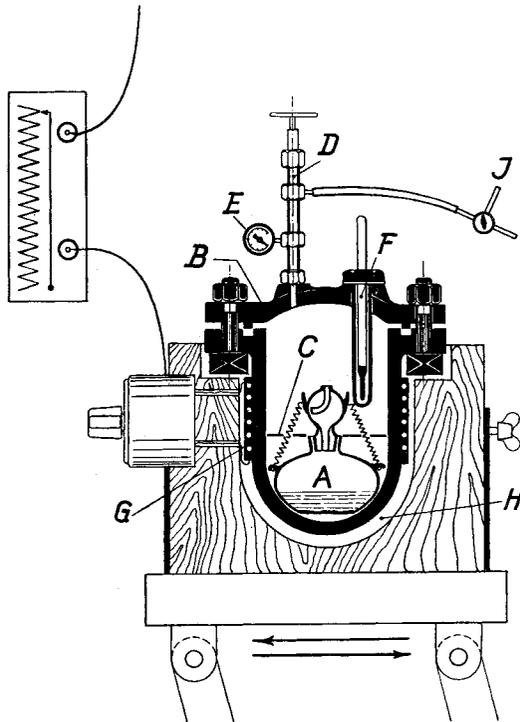


Fig. A.

Apparatur für katalytische Hydrierungen unter Druck.

über die Dihydro-Stufe hinaus. Optimale Ausbeuten erhielten wir bei 35 Atm. Wasserstoffdruck und einer Temperatur von 60°.

Die in der Figur A skizzierte Apparatur gestattet, sowohl die Hydrierung von nur wenigen mg wie von Mengen bis zu 5 und 10 g Alkaloid, dessen Lösung nur mit Glas und dem Katalysator in Berührung kommt. Das eigentliche Hydriergefäß (A) ist ein niedriges breites Rundkölbchen aus Glas von 100 cm³ Inhalt mit eingeschliffenem Glashelm, dessen untere Öffnung 4 mm weit ist und sich oben kugelförmig erweitert, so dass Überspritzen vermieden wird. Der Helm ist mit 2 Metallfederchen am Kölbchen befestigt. Das Hydriergefäß wird, um ein wirksames Durchschütteln bei horizontalem Hin- und Herbewegen zu erreichen, mit Katalysator und Alkaloidlösung zu maximal $\frac{1}{3}$ gefüllt, in das Druckgefäß (B) aus Bronze von ca. 500 cm³ Inhalt gestellt und mit einer Asbestmanchette (C) fixiert. Der abschraubbare Deckel des Autoklaven trägt das Einfüll- und Ablass-Ventil (D) mit Manometer (E) und einen Thermometerstutzen (F). Der Rumpf des Druckgefäßes ist mit einer elektrischen Heizspirale (G) umwickelt, die mit Asbestwolle (H) gegen den umgebenden Holzklotz isoliert ist.

Die Luft wird vor der Wasserstofffüllung aus der geschlossenen Apparatur unter Benützung des Dreiweghahnes (J) durch vorsichtiges Evakuieren entfernt, worauf man aus einer Wasserstoffbombe den gewünschten Druck erzeugt. Der Autoklav wird auf einer Schüttelmaschine horizontal geschüttelt; die gewünschte Temperatur wird mit einem Regulierwiderstand eingestellt.

2. Dihydro-ergotamin.

2,0 g Ergotamin-Aceton-Wasser-Krystallisation ($C_{33}H_{35}O_5N_5 \cdot 2 CH_3COCH_3 \cdot 2 H_2O$) wurden in 25 cm³ Dioxan gelöst und mit 0,5 g Palladium-Mohr¹⁾ in der oben beschriebenen Apparatur 2 Stunden mit Wasserstoff unter 35 Atm. bei 60° geschüttelt. Nach dem Erkalten und Abblasen des Wasserstoffs wurde die Apparatur vor dem Öffnen mit Stickstoff gespült.

Beim Öffnen des Autoklaven war der grösste Teil des Hydrierungsproduktes aus dem Dioxan auskrystallisiert. Man löste die Krystalle durch Zusatz von Chloroform, filtrierte vom Katalysator ab und dampfte das Filtrat im Vakuum zur Trockne. Aus 30 cm³ 90-proz. wässrigem Aceton krystallisierte das Dihydro-ergotamin in viel-flächigen, gerade abgeschnittenen Prismen vom Smp. 239° (unter Zersetzung). Ausbeute: 1,68 g nahezu farbloser Krystalle. Aus der Mutterlauge liessen sich noch 0,24 g hellbraune Substanz gewinnen, die beim Umkrystallisieren weitere 0,1 g reiner Krystalle lieferte.

¹⁾ Hergestellt nach R. Willstätter und E. Waldschmidt-Leitz, B. 54, 123 (1921).

Die schönen, stark lichtbrechenden Prismen des Dihydro-ergotamins, wie sie bei der Krystallisation aus wässrigem Aceton erhalten werden, sind äusserlich von den Krystallen des Ergotamins aus dem gleichen Lösungsmittel nicht zu unterscheiden (siehe Fig. 1 und 2 der Tafel I.) und enthalten wie diese 2 Mol. Aceton und 2 Mol. Wasser als Krystalllösungsmittel. Das Dihydro-ergotamin ist wie Ergotamin in Wasser praktisch unlöslich, schwerlöslich in Methyl- oder Äthylalkohol, aus dem es sich in massiven, schön glänzenden Krystallen abscheidet. Auch in Chloroform und Benzol ist Dihydro-ergotamin schwer löslich. Beim Trocknen für die Elementaranalyse zeigten 2 aus wässrigem Aceton krystallisierte Präparate im Hochvakuum bei 100° einen Gewichtsverlust von 20,0 und 20,8 %. Für $C_{33}H_{37}O_5N_5 \cdot 2 CH_3COCH_3 \cdot 2 H_2O$ berechnet: 20,7 %.

3,070 mg Subst. gaben 7,631 mg CO_2 und 1,848 mg H_2O
 3,095 mg Subst. gaben 0,320 $cm^3 N_2$ (19°, 746 mm)
 $C_{33}H_{37}O_5N_5$ Ber. C 67,89 H 6,36 N 12,01 %
 Gef. „ 67,79 „ 6,76 „ 11,86 %
 $[\alpha]_D^{20} = -64^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -79^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin)

Keller'sche Farbreaktion: 0,25 mg Substanz, gelöst in 1 cm^3 Eisessig, der eine Spur Eisen(III)-chlorid enthält, gibt beim Unterschichten und Durchschütteln mit 1 cm^3 konz. Schwefelsäure eine beständige, intensiv blauviolette Färbung.

Salze des Dihydro-ergotamins.

Hydrochlorid: Beim Neutralisieren einer Suspension von Dihydro-ergotamin in wenig Methylalkohol mit 1 Äquivalent methylalkoholischer Salzsäure tritt zuerst Lösung ein, worauf das Dihydro-ergotamin-hydrochlorid in weissen, feinen Nadelchen auszukrystallisieren beginnt. Smp. 220—225° (unter Zersetzung).

Methansulfonat: 1,3 g Dihydro-ergotamin (Krystallisation aus Aceton-Wasser) wurden in 25 cm^3 Wasser aufgeschlämmt und mit 1,2 cm^3 n. wässriger Methansulfonsäure neutralisiert, wobei Lösung eintrat. Der Rückstand der im Vakuum eingedampften Lösung krystallisierte beim Aufnehmen mit 5 cm^3 95-proz. Alkohol in massiven Prismen. Smp. 230—235° (unter Zersetzung). Das Salz ist in heissem Wasser mässig, in kaltem schwer löslich.

Für die Elementaranalyse wurde das Methansulfonat im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,240 mg Subst. gaben 7,173 mg CO_2 und 1,787 mg H_2O
 3,952 mg Subst. gaben 0,353 $cm^3 N_2$ (20°, 733 mm)
 $C_{33}H_{37}O_5N_5 \cdot CH_3SO_3H$ Ber. C 60,05 H 6,08 N 10,31 %
 Gef. „ 60,38 „ 6,17 „ 10,04 %

Neutrales Tartrat: 0,735 g (0,001 Mol.) Dihydro-ergotamin (Krystallisation aus Aceton-Wasser) und 0,075 g (0,0005 Mol.) *d*-Weinsäure wurden zusammen durch kurzes Aufkochen in 20 cm^3 Methanol gelöst. Aus der noch heissen Lösung begann das Dihydro-ergotamin-tartrat in sechseckigen Platten vom Smp. 210—215° (unter Zersetzung) auszukrystallisieren.

Für die Elementaranalyse wurde das Salz im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,092 mg Subst. gaben 7,262 mg CO₂ und 1,663 mg H₂O
 4,056 mg Subst. gaben 0,375 cm³ N₂ (19°, 747 mm)
 (C₂₃H₃₇O₅N₅)₂C₄H₆O₆ Ber. C 63,80 H 6,12 N 10,64%
 Gef. „ 64,05 „ 6,02 „ 10,62%

Isolierung der (—)-Dihydro-*d*-lysergsäure.

1,0 g Dihydro-ergotamin wurde mit 4,0 g Kaliumhydroxyd in 30 cm³ 50-proz. wässrigem Methylalkohol gelöst und 2 Stunden in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Die erkaltete hellgelbe Lösung sättigte man mit Kohlendioxyd, dampfte im Vakuum zur Trockne und zog den Rückstand mit heissem 95-proz. Alkohol erschöpfend aus. Der Rückstand der vereinigten Alkoholauszüge wurde nun in 20 cm³ 50-proz. Essigsäure gelöst; man klärte durch Filtration mit einer Talknutsche und dampfte das Filtrat im Vakuum wieder zur Trockne. Nach dem Aufnehmen mit 15 cm³ kochendem Wasser schied sich die rohe Dihydro-lysergsäure als graues krystallines Pulver ab: 0,32 g entsprechend 85% der Theorie.

Die rohe Säure lieferte nach dem Auflösen in 250 cm³ kochendem Wasser und Klärung durch Talkfilter beim Erkalten kurze, schräg abgeschnittene farblose Prismen, die sich allmählich in dünne, sechseckige Blättchen umwandelten. Beim Erhitzen in Kapillarröhrchen färbt sich die reine Dihydro-lysergsäure von 250° an dunkel und zersetzt sich über 300° allmählich ohne scharfen Schmelzpunkt.

Ein über Calciumchlorid gewichtskonstantes Präparat zeigte beim Trocknen im Hochvakuum bei 120° einen Gewichtsverlust von 11,0%.

3,310 mg Subst. gaben 8,698 mg CO₂ und 2,046 mg H₂O
 3,755 mg Subst. gaben 0,339 cm³ N₂ (20°, 738 mm)
 C₁₆H₁₈O₂N₂ Ber. C 71,07 H 6,71 N 10,37%
 Gef. „ 71,67 „ 6,92 „ 10,21%
 [α]_D²⁰ = -122°; [α]₅₄₆₁²⁰ = -146° (c = 0,2 in Pyridin)

Keller'sche Farbreaktion: Wie Dihydro-ergotamin.

Spaltung von Dihydro-ergotamin mit Hydrazin. (—)-Dihydro-*d*-lysergsäure-hydrazid.

1,00 g Dihydro-ergotamin (Krystallisation aus Aceton-Wasser) wurde mit 3,0 cm³ wasserfreiem Hydrazin bei einer Ölbadtemperatur von 135° unter Rückfluss gekocht, wobei das Alkaloid schon nach wenigen Minuten vollständig in Lösung ging. Nach einer Stunde tropfte man in die kochend heisse, hellgelbe Lösung 1,7 cm³ Wasser, um das Hydrazin in Hydrazinhydrat, in dem das Lysergsäurehydrazid schwer löslich ist, überzuführen. Sogleich begann dessen Ausscheidung in weissen, zu Büscheln vereinigten Nadeln, die nach dem Stehen über Nacht einen dicken Krystallbrei bildeten. Er wurde abgenutscht und zuerst mit wenig Hydrazinhydrat und dann mit etwas kaltem Alkohol nachgewaschen. Ausbeute an reinem Dihydro-lyserg-

säure-hydrazid 0,38 g entsprechend 98% der Theorie. Der Schmelzpunkt von 247° (unter Zersetzung) änderte sich beim Umkrystallisieren des Präparates aus der 20fachen Menge heissem Methanol, woraus es in langen weissen Nadeln krystallisiert, nicht mehr. In Wasser ist das Hydrazid schwer löslich. Im Hochvakuum bei 100° erlitt die lufttrockene Substanz keinen Gewichtsverlust.

3,225 mg Subst. gaben 7,980 mg CO₂ und 2,128 mg H₂O
2,212 mg Subst. gaben 0,381 cm³ N₂ (20°, 745 mm)

C₁₆H₂₀ON₄ Ber. C 67,56 H 7,09 N 19,72%
Gef. „ 67,48 „ 7,38 „ 19,67%

$[\alpha]_D^{20} = -123^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -147^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin)

3. Dihydro-ergosin.

0,22 g Ergosin wurden in 8 cm³ Dioxan gelöst und mit 0,15 g Palladium-Mohr als Katalysator hydriert. Die Dioxanlösung, in der das Hydrierungsprodukt gelöst geblieben war, hinterliess beim Abdampfen im Vakuum einen krystallinen Rückstand. Durch Umkrystallisieren aus Essigester liess sich das Dihydro-ergosin in Form von zugespitzten Prismen und Polyedern (Fig. 3 der Tafel I) rein gewinnen. Ausbeute 0,175 g; Smp. 212° (unter Zersetzung). Für die Elementaranalyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,172 mg Subst. gaben 7,531 mg CO₂ und 2,061 mg H₂O
3,423 mg Subst. gaben 0,378 cm³ N₂ (20°, 745 mm)

C₃₀H₃₉O₅N₅ Ber. C 65,53 H 7,15 N 12,75%
Gef. „ 65,68 „ 7,37 „ 12,61%

$[\alpha]_D^{20} = -52^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -64^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin)

Keller'sche Farbreaktion: Wie Dihydro-ergotamin.

4. Dihydro-ergocristin.

Das Hydrierungsprodukt von 2,0 g Ergocristin¹⁾ ist so schwerlöslich, dass es aus dem Dioxan (25 cm³) zum Teil auskrystallisierte. Um es vom Katalysator abzutrennen, brachte man die Krystalle durch Zusatz von Chloroform wieder in Lösung, deren Eindampfrückstand beim Behandeln mit 10 cm³ Aceton 1,73 g reines, krystallisiertes Dihydro-ergocristin lieferte.

Die Verbindung lässt sich auch aus Essigester oder Benzol umkrystallisieren. Aus der 20fachen Menge heissem Aceton scheidet sich das Dihydro-ergocristin in grossen, sechseckigen Platten (Fig. 4 der Tafel I), die bei 180° unter Zersetzung schmelzen, ab. Das Krystallisat aus Benzol schmilzt erst bei 200°.

Für die Elementaranalyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

2,943 mg Subst. gaben 7,422 mg CO₂ und 1,805 mg H₂O
3,223 mg Subst. gaben 0,322 cm³ N₂ (21°, 747 mm)

C₃₅H₄₁O₅N₅ Ber. C 68,70 H 6,76 N 11,46%
Gef. „ 68,78 „ 6,86 „ 11,40%

$[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -68^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin)

Keller'sche Farbreaktion: Wie Dihydro-ergotamin.

¹⁾ Helv. **26**, 1593 (1943).

5. Dihydro-ergokryptin.

0,69 g Ergokryptin¹⁾ wurden in 15 cm³ Dioxan mit 0,2 g Palladium-Mohr 2 Stunden unter 35 Atm. Wasserstoffdruck bei 65° hydriert, wobei das Hydrierungsprodukt gelöst blieb. Der Eindampfrückstand der Dioxanlösung wurde mit 2,5 cm³ absolutem Alkohol aufgenommen, worauf das reine Dihydro-ergokryptin sogleich auskrystallisierte (0,50 g). Es lässt sich aus den meisten organischen Lösungsmitteln umkrystallisieren, besonders schön aus Alkohol, in dem es mässig löslich ist und woraus massive, vielblättrige Krystalle (Fig. 5 der Tafel I) erhalten werden. Smp. 235° (unter Zersetzung). Beim Trocknen im Hochvakuum bei 100° verloren die lufttrockenen Krystalle 9,3 % ihres Gewichtes.

3,090 mg Subst. gaben 7,519 mg CO₂ und 2,097 mg H₂O

3,302 mg Subst. gaben 0,352 cm³ N₂ (20°, 742 mm)

C₃₂H₄₃O₅N₅ Ber. C 66,51 H 7,50 N 12,13%

Gef. „ 66,36 „ 7,59 „ 12,12%

$[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -52^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin)

Keller'sche Farbreaktion: Wie Dihydro-ergotamin.

6. Dihydro-ergocornin.

1,0 g Ergocornin²⁾ wurde in 15 cm³ Dioxan mit 0,6 g Palladium-Mohr unter 30 Atm. Wasserstoffdruck 2 Stunden bei 60° geschüttelt; das Hydrierungsprodukt blieb im Dioxan gelöst. Das beim Eindampfen der Dioxanlösung im Vakuum hinterbleibende rohe Dihydro-ergocornin wurde mit 3 cm³ absolutem Alkohol aufgenommen, worauf 0,83 g reine Verbindung auskrystallisierten. Die Löslichkeitsverhältnisse der Dihydro-Verbindung sind ähnlich denen des natürlichen Alkaloids. Beim Umkrystallisieren aus der 5fachen Menge heissem Alkohol wurden dicke, sechseckige Platten (Fig. 6 der Tafel I) erhalten. Smp. 185—187° (unter Zersetzung). Die lufttrockenen Krystalle verloren im Hochvakuum bei 100° 7,1 % ihres Gewichtes.

3,133 mg Subst. gaben 7,587 mg CO₂ und 2,116 mg H₂O

3,232 mg Subst. gaben 0,358 cm³ N₂ (21°, 748 mm)

C₃₁H₄₁O₅N₅ Ber. C 66,03 H 7,33 N 12,43%

Gef. „ 66,04 „ 7,56 „ 12,66%

$[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin)

Keller'sche Farbreaktion: Wie Dihydro-ergotamin.

Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium
„Sandoz“, Basel.

¹⁾ Helv. **26**, 1595 (1943).

²⁾ Helv. **26**, 1598 (1943).