

84. Die Dihydroderivate der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide

(11. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾)

von A. Stoll, A. Hofmann und Th. Petrzilka.

(25. III. 46.)

In der 9. Mitteilung²⁾ dieser Reihe wurden die Darstellung und die Eigenschaften der Dihydroderivate der natürlichen linksdrehenden Mutterkornalkaloide beschrieben. Es wurde dort bereits auf den Unterschied in der Hydrierbarkeit bei den links- und rechtsdrehenden Isomeren hingewiesen. Während die linksdrehenden Alkaloide, denen die Lysergsäure zugrunde liegt, in Dioxanlösung, mit Wasserstoff unter Druck bei schwach erhöhter Temperatur und mit Palladium als Katalysator glatt in die einheitlichen Dihydro-lysergsäure-Derivate übergehen, bleiben unter diesen Bedingungen ihre Isomeren, die Alkaloide mit Iso-lysergsäure-Struktur, unverändert.

Unter schärferen Hydrierungsbedingungen, z. B. in Eisessiglösung mit Platinoxid-Katalysator, nimmt indessen die Iso-lysergsäure sowohl als solche wie als Bestandteil der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide Wasserstoff auf, wie bereits W. A. Jacobs und L. C. Craig³⁾ festgestellt haben. Diese Autoren erhielten aber, wie übrigens auch bei der Hydrierung der linksdrehenden Mutterkornalkaloide, keine klaren Ergebnisse, da bei der Hydrierung von Ergotaminin und von Ergotin in nur amorphe Reduktionsprodukte gewonnen werden konnten. Aus solchen isolierten sie nach alkalischer Hydrolyse in geringer Ausbeute eine krystallisierte, rechtsdrehende Dihydro-lysergsäure, die sie als γ -Dihydro-lysergsäure bezeichneten.

Unsere eigene Untersuchung mit den Alkaloiden der Iso-lysergsäurereihe führte nun zu krystallisierten und wohldefinierten Hydrierungsprodukten. Das ist einerseits auf wohlabgestimmte Hydrierungsbedingungen, andererseits aber auch darauf zurückzuführen, dass wir in jedem Fall von einheitlichen Substanzen ausgingen, während die amerikanischen Autoren, wenigstens zum Teil, mit Gemischen arbeiteten⁴⁾. Mit Platinoxid- oder Palladium-Katalysator in Eisessiglösung und bei einem Wasserstoffdruck von 10 bis 20 Atmosphären erhielten wir aus allen sechs bis heute bekannten rechtsdrehenden Mutterkornalkaloiden, die sich von den natürlichen, linksdrehenden Isomeren ableiten, in einer Ausbeute von ungefähr 80 % schön krystallisierte Dihydroderivate.

¹⁾ 10. Mitteilung, *Helv.* **28**, 1283 (1945).

²⁾ A. Stoll und A. Hofmann, *Helv.* **26**, 2070 (1943).

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

⁴⁾ Über die Charakterisierung von Ergotin als Gemisch vgl. A. Stoll und A. Hofmann, *Helv.* **26**, 1570 (1943).

Auffallenderweise liefert jedes rechtsdrehende Alkaloid zwei isomere Dihydroverbindungen, was darauf beruht, dass die den rechtsdrehenden Alkaloiden zugrunde liegende Iso-lysergsäure unter den beschriebenen Bedingungen in zwei isomere Dihydro-iso-lysergsäuren, die bis jetzt nicht ineinander übergeführt werden konnten, übergeht. Solange über die strukturellen Beziehungen dieser Isomeren nichts Näheres bekannt ist, bezeichnen wir sie als Dihydro-iso-lysergsäure(I) und Dihydro-isolysergsäure(II) und gebrauchen diese Kennzeichnung auch für die entsprechenden Dihydro-alkaloide, also z. B. Dihydro-ergotaminin(I) und Dihydro-ergotaminin(II).

Die bei der Reduktion anfallenden Gemische der beiden isomeren Dihydro-alkaloide liessen sich auf Grund starker Unterschiede in den Löslichkeiten und Krystallisationseigenschaften der Komponenten und mittels der chromatographischen Adsorptionsanalyse in die einheitlichen Bestandteile zerlegen. Es stellte sich dabei heraus, dass den ohne Krystalllösungsmittel krystallisierenden, an der Aluminiumoxydsäule nur schwach haftenden Isomeren die Dihydro-iso-lysergsäure(I) zugrunde liegt, während die mit Krystalllösungsmittel krystallisierenden, bei der Adsorptionsanalyse gut haftenden Alkaloide Derivate der Dihydro-iso-lysergsäure(II) sind. Die Dihydro-iso-lysergsäure(I)-Alkaloide der Ergotamin- und der Ergotoxin-Gruppe sind zudem in den üblichen organischen Lösungsmitteln schwerlöslich und drehen in Pyridin stark positiv, während ihre Isomeren leicht löslich sind und in Pyridin nur ein schwaches Drehvermögen besitzen. Von dieser Regel weichen die beiden Dihydro-ergobasine ab. Das Dihydro-ergobasinin(I) dreht in Pyridin weniger stark als Dihydro-ergobasinin(II) und ist in vielen organischen Lösungsmitteln leichter löslich als dieses.

Das Verhältnis der Ausbeuten der beiden Isomeren ist vom verwendeten Katalysator abhängig; Palladiummohr liefert sie zu etwa gleichen Teilen. Bei der Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator verhalten sich die Ausbeuten von Dihydro-iso-lysergsäure(I)-Derivat zu Dihydro-iso-lysergsäure(II)-Verbindung ungefähr wie 1:9.

Einige charakteristische Eigenschaften der Dihydroderivate der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Die charakteristische blauviolette Fluoreszenzfarbe, welche die Lösungen der natürlichen Mutterkornalkaloide im ultravioletten Licht so intensiv zeigen, erscheint bei den Substanzen der beiden isomeren Dihydro-iso-lysergsäure-Reihen nur noch sehr schwach. Dagegen zeigen die Dihydro-iso-lysergsäuren und ihre Derivate mit Eisessig, der eine Spur Eisen(III)-chlorid enthält, und konz. Schwefelsäure eine schöne, tiefviolettblaue *Keller'sche* Farbreaktion mit un-
verminderter Intensität.

Tabelle 1.
Die Dihydroderivate der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide.

	Smp. ¹⁾ unter Zers.	$[\alpha]_D^{20}$ (Pyridin)	Typische Krystallisation
Dihydro-ergotaminin(I) $C_{33}H_{37}O_5N_5$	236°	+ 97°	aus Alkohol in 6-eckigen Blättchen
Dihydro-ergotaminin(II) $C_{33}H_{37}O_5N_5$	206°	– 7°	aus Aceton in rechteckigen Platten
Dihydro-ergosinin(I) $C_{30}H_{39}O_5N_5$	234°	+ 108°	aus Alkohol in langen Nadeln
Dihydro-ergosinin(II) $C_{30}H_{39}O_5N_5$	223°	+ 3°	aus Aceton in feinen Nadeln
Dihydro-ergocristinin(I) $C_{35}H_{41}O_5N_5$	248°	+ 109°	aus Alkohol in Polyedern
Dihydro-ergocristinin(II) $C_{35}H_{41}O_5N_5$	175°	+ 13°	aus Aceton in 6- oder 8-eckigen Platten
Dihydro-ergokryptinin(I) $C_{32}H_{43}O_5N_5$	268°	+ 126°	aus Methylenchlorid-Methanol in langen Prismen
Dihydro-ergokryptinin(II) $C_{32}H_{43}O_5N_5$	226°	+ 26°	aus Methylenchlorid-Petroläther in spießförmigen Nadeln
Dihydro-ergocorninin(I) $C_{31}H_{41}O_5N_5$	264°	+ 147°	aus Chloroform-Alkohol in langen Nadeln
Dihydro-ergocorninin(II) $C_{31}H_{41}O_5N_5$	180°	+ 32°	aus Methylenchlorid in massiven 6-eckigen Platten
Dihydro-ergobasinin(I) $C_{19}H_{25}O_2N_3$	211°	+ 8°	aus Essigester-Methanol in Blättchen
Dihydro-ergobasinin(II) $C_{19}H_{25}O_2N_3$	212°	+ 45°	aus Aceton in massiven, schräg abgeschnittenen Prismen

Spaltung der Dihydroderivate der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide mit Hydrazin und mit Alkali.

Die Alkaloide der Lysergsäure- und der Iso-lysergsäure-Reihe werden beim Kochen mit Kalilauge in *d*-Lysergsäure bzw. *d*-Iso-lysergsäure, die aber durch Alkalieinwirkung ebenfalls in *d*-Lysergsäure umgelagert wird, und in eine peptidartige Fraktion gespalten. Im Falle des Ergobasins ist das zweite Spaltstück Propanolamin²⁾. Die Spaltung der polypeptidartigen Mutterkornalkaloide durch Hydrazin liefert den Lysergsäure-Rest hauptsächlich in Form des *d,l*-Iso-lysergsäure-hydrazids. Mit Hydrazin wird die Lysergsäure

¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte dieser Arbeit, mit Ausnahme der auf dem Block bestimmten, sind korrigiert. Da sich alle hier beschriebenen Substanzen in der Nähe des Schmelzpunktes zersetzen, sind die Werte stark von der Schnelligkeit des Erhitzens abhängig und besitzen daher nur relative Bedeutung.

²⁾ W. A. Jacobs und L. C. Craig, J. Biol. Chem. **104**, 547 (1934); Sci. **82**, 16 (1935), sowie weitere Publikationen dieser Autoren.

demnach racemisiert und das Gleichgewicht zwischen der Lysergsäure und der Iso-lysergsäure stark zugunsten der letzteren verschoben¹⁾.

Der Eintritt von zwei Wasserstoffatomen in den Lysergsäure-Rest bewirkt bei den Dihydroderivaten der linksdrehenden Mutterkornalkaloide eine Stabilisierung, so dass bei deren Spaltung mit Alkali oder mit Hydrazin weder eine Umlagerung noch eine Racemisierung eintritt und der Dihydro-lysergsäure-Rest unverändert als (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure bzw. als (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure-hydrazid erhalten wird²⁾.

Auch bei den Dihydroderivaten der Iso-lysergsäure(I)-Reihe ist durch die Wasserstoffanlagerung eine Stabilisierung eingetreten, doch nicht so durchgreifend wie bei den Dihydro-lysergsäure-Alkaloiden. Bei der Spaltung mit Hydrazin tritt gleichfalls weder eine Isomerisierung noch eine Racemisierung ein, und man erhält die den Alkaloiden dieser Reihe zugrunde liegende Säure unverändert in Form des (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-hydrazids. Bei der Spaltung mit Alkali dagegen findet eine Umlagerung statt, die zur (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure führt. Im Verlauf der alkalischen Hydrolyse ist also eine Isomerisierung an einer hydrierten Säure aus der Iso-lysergsäure-Reihe in die Lysergsäure-Reihe eingetreten, und zwar irreversibel; denn die Dihydro-lysergsäure bleibt unter den üblichen Umlagerungsbedingungen mit Alkali oder Säure unverändert. Diese bei der alkalischen Spaltung beobachtete irreversible Umlagerung unterscheidet sich von der reversiblen Lysergsäure-Iso-lysergsäure-Umlagerung weiterhin dadurch, dass sie bisher nur gekoppelt, d. h. mit der energiereichen Hydrolyse erzielt werden konnte. Wird nämlich das aus dem Dihydro-iso-lysergsäure(I)-hydrazid mit salpetriger Säure gewonnene Azid alkalisch verseift, was viel leichter vonstatten geht als die alkalische Spaltung des Dihydro-alkaloids, so tritt nur eine kaum merkliche Isomerisierung ein. Die Umlagerung erfolgt indessen, wenn der Dihydro-iso-lysergsäure(I)-methylester, der stabiler ist als das Azid, alkalisch verseift wird. Praktisch keine Umlagerung findet statt, wenn das Azid mit Silbercarbonat gespalten wird. Man erhält so die freie Dihydro-iso-lysergsäure(I), die nach ihrer Herkunft und ihrer optischen Drehung als (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I) zu bezeichnen ist.

Als freie Säure lässt sich Dihydro-iso-lysergsäure(I) nicht in Dihydro-lysergsäure isomerisieren, selbst Kochen mit Alkali lässt sie unverändert. Auch Versuche zur Umlagerung von Alkaloiden der Dihydro-iso-lysergsäure(I)-Reihe in Dihydro-lysergsäure-Alkaloide, z. B. von Dihydro-ergocorninin(I) in Dihydro-ergocornin verliefen

¹⁾ A. Stoll und A. Hofmann, Z. physiol. Ch. **250**, 7 (1937).

²⁾ A. Stoll und A. Hofmann, Helv. **26**, 2074 (1943).

erfolglos. Die Umlagerung hängt, wie erwähnt, vom Ablauf einer anderen chemischen Reaktion an der Molekel unter energischen Bedingungen ab.

Die Elementaranalyse der Dihydro-iso-lysergsäure(I) stimmt auf die Bruttoformel $C_{16}H_{18}O_2N_2 \cdot H_2O$. Die etwas zu hohen C-Werte sind wahrscheinlich auf Spuren beigemischter Dihydro-lysergsäure zurückzuführen. Die Säure enthält also in freier Form ein H_2O mehr als die bis anhin bekannten Dihydro-lysergsäuren, während sie gebunden, in den Alkaloiden und einfacheren Derivaten, wie die Analysen einwandfrei zeigen, der Zusammensetzung $C_{16}H_{18}O_2N_2$ entspricht. Bei der Molekel Wasser, das die freie Säure mehr enthält, handelt es sich wohl kaum um Krystallwasser; denn es liess sich beim Trocknen im Hochvakuum bei 135—140° nicht entfernen.

Einfachere Verhältnisse als bei der Dihydro-iso-lysergsäure(I)-Reihe wurden bei der Hydrolyse der Dihydro-iso-lysergsäure(II)-Alkaloide angetroffen. Sowohl die direkte Hydrolyse der Dihydro-Alkaloide durch Kochen mit Kalilauge als auch die Spaltung mit Hydrazin und die Verseifung des dabei anfallenden Hydrazids über das Azid führten zu der gleichen rechtsdrehenden Säure, die nach ihrer Herkunft und ihrer optischen Drehung als (+)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II) zu bezeichnen ist. Diese erleidet also zum Unterschied von der Dihydro-iso-lysergsäure(I) bei der alkalischen Hydrolyse keine Umlagerung. Auch als freie Säure ist sie gegen isomerisierende Einflüsse stabil. Sie dürfte identisch sein mit der Säure, die W. A. Jacobs und L. C. Craig bei der alkalischen Hydrolyse ihrer amorphen Reduktionsprodukte von Ergotin und Ergotamin erhielten und als γ -Dihydro-lysergsäure bezeichneten. Diese Autoren geben für ihre Präparate allerdings ein spezifisches Drehvermögen $[\alpha]_D^{25} = +32^\circ$ (in Pyridin) an¹⁾, während unsere Präparate stets $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ (in Pyridin) aufwiesen.

Der exakte Nachweis, dass es sich bei den durch Hydrolyse erhaltenen Dihydro-iso-lysergsäuren(I) und (II) um die unveränderten Grundsubstanzen der Dihydroverbindungen der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide handelt, liess sich durch Partialsynthese der Dihydro-ergobasine(I) und (II) erbringen. Dihydro-iso-lysergsäure(I) gab bei der säureamidartigen Verknüpfung mit *l*-(+)-2-Aminopropanol(1), wie sie für die Partialsynthese des Ergobasins entwickelt worden ist²⁾, ein Kondensationsprodukt, das mit Dihydro-ergobasinin(I) identisch ist. Aus Dihydro-iso-lysergsäure(II) wurde gleicherweise Dihydro-ergobasinin(II) erhalten.

Zur Charakterisierung der zwei isomeren Dihydro-iso-lysergsäuren und zu deren Vergleich mit der Dihydro-lysergsäure werden

¹⁾ J. Biol. Chem. **115**, 227 (1936). Im experimentellen Teil wird auch ein Drehwert $[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$ ($c = 0,235$ in Pyridin) erwähnt.

²⁾ A. Stoll und A. Hofmann, Helv. **26**, 944 (1943).

im experimentellen Teil noch einige einfache, leicht zugängliche Derivate beschrieben. Es sind dies die beim Abbau der Dihydro-Alkaloide mit Hydrazin anfallenden Hydrazide, dann die Azide, die Amide und die Methylester. Charakteristische Eigenschaften der drei Dihydrosäuren und ihrer einfachen Derivate sind in Tabelle 2 einander gegenübergestellt.

Als chemisches Merkmal der Dihydro-iso-lysergsäure(I) sei hervorgehoben, dass bei ihr Umsetzungen an der Carboxylgruppe, z. B. die Reaktion des Azids mit einem Amin, bedeutend träger verlaufen als bei den beiden isomeren Säuren.

Tabelle 2.

Eigenschaften der Dihydro-iso-lysergsäuren(I) und (II) und der Dihydro-lysergsäure und ihrer einfachen Derivate.

	Dihydro-iso-lysergsäure(I)	Dihydro-iso-lysergsäure(II)	Dihydro-lysergsäure
Säure			
Bruttoformel . . .	$C_{16}H_{18}O_2N_2 \cdot H_2O$	$C_{16}H_{18}O_2N_2$	$C_{16}H_{18}O_2N_2$
Schmelzpunkt . . .	280° (Block)	310° (Block)	318° (Block)
$[\alpha]_D^{20}$ (in Pyridin) .	- 86°	+ 17°	- 122°
Krystallisation aus Wasser	unregelmässige Blättchen	massive Polyeder	6-eckige Blättchen
Hydrazid			
Bruttoformel . . .	$C_{16}H_{20}ON_4$	$C_{16}H_{20}ON_4$	$C_{16}H_{20}ON_4$
Schmelzpunkt . . .	227°	260°	247°
$[\alpha]_D^{20}$ (in Pyridin) .	- 23°	+ 56°	- 123°
Krystallisation aus Methanol	Nadeln	Nadeln	Nadeln
Azid			
$[\alpha]_D^{20}$ (in Dioxan) . .	- 48°		- 79°
Krystallisation aus Äther	Prismen	amorph	Prismen
Amid			
Bruttoformel . . .	$C_{16}H_{19}ON_3$	$C_{16}H_{19}ON_3$	$C_{16}H_{19}ON_3$
Schmelzpunkt . . .	275° (Block)	307° (Block)	276° (Block)
$[\alpha]_D^{20}$ (in Pyridin) .	0°	+ 17°	- 131°
Krystallisation aus Methanol	4- oder 6-eckige Platten	Prismen	Prismen und Platten
Methylester			
Bruttoformel . . .	$C_{17}H_{20}O_2N_2$	$C_{17}H_{20}O_2N_2$	$C_{17}H_{20}O_2N_2$
Schmelzpunkt . . .	190°		187°
$[\alpha]_D^{20}$ (in Pyridin) .	- 82°		- 96°
Krystallisation aus wässr. Methanol	lange Prismen	amorph	lange Prismen

Zusammenfassung.

Während von der natürlichen, nicht hydrierten *d*-Lysergsäure und ihren Derivaten zwei isomere Reihen bekannt sind, die Lysergsäure-Reihe der linksdrehenden Mutterkornalkaloide und die Iso-lysergsäure-Reihe der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide, wurden bei der Dihydrostufe drei isomere Reihen festgestellt und präparativ zugänglich gemacht. Die Lysergsäure-Alkaloide geben in nahezu quantitativer Ausbeute nur ein krystallisiertes Dihydroderivat, die Iso-lysergsäure-Alkaloide dagegen deren zwei, die vorläufig mit (I) und (II) bezeichnet werden.

Während die Lysergsäure und die Iso-lysergsäure und ihre Derivate die bekannte reversible Umlagerung zeigen, sind die drei Isomeren der Dihydrostufe so weit stabilisiert, dass einzig aus der Dihydro-iso-lysergsäure(I)-Struktur eine Umlagerung in die Dihydro-lysergsäure möglich ist. Diese Umlagerung verläuft aber irreversibel und tritt anscheinend nur ein, wenn gleichzeitig eine chemische Reaktion an der Molekel, z. B. die energische Verseifung an der Carboxylgruppe, stattfindet.

Die bisher durchgeführten Umsetzungen und die dabei ermittelten Zusammenhänge sind auf Tafel I schematisch dargestellt, wobei bemerkt werden muss, dass die strukturellen Verhältnisse, die den beschriebenen Umsetzungen und Isomerien zugrunde liegen, noch nicht abgeklärt sind. Erst später, bei einer Besprechung der für die drei Reihen in Betracht kommenden Strukturformeln erscheint es möglich, auch die Stereoisomeren, die bei der Hydrierung der charakteristischen Doppelbindung entstehen können, zu diskutieren. *F. C. Uhle* und *W. A. Jacobs*¹⁾ haben angenommen, dass sowohl bei der Synthese der Dihydro-lysergsäure als auch bei der Hydrierung von Lysergsäure bzw. Mutterkornalkaloiden mehrere Stereoisomere entstehen und dass daher die Identifizierung des synthetischen Präparates mit dem Dihydroderivat natürlicher Provenienz mit identischen Gemischen von Isomeren erfolgt sei.

Die hier und in der 9. Mitteilung dieser Reihe²⁾ beschriebenen Versuche ergaben keine Anhaltspunkte für das Vorliegen von stereoisomeren Gemischen bei den Dihydroverbindungen. Es sei im Gegenteil hervorgehoben, dass sich die Hydrierungsprodukte bei mannigfaltigen Fraktionierungsversuchen, zu denen auch die für eine Trennung besonders geeigneten Salze der Acylweinsäuren herangezogen wurden, als einheitlich erwiesen haben. Für die Einheitlichkeit der Hydrierungsprodukte spricht ferner, dass bei der Hydrierung mit verschiedenartigen Katalysatoren, wie im Beispiel des Ergotaminins gezeigt wird, zwar das Verhältnis der Ausbeuten an Dihydroderivaten

¹⁾ *F. C. Uhle* und *W. A. Jacobs*, *J. Org. Chem.* **10**, 76 (1945).

²⁾ *A. Stoll* und *A. Hofmann*, *Helv.* **26**, 2070 (1943).

der beiden Reihen (I und II) grossen Schwankungen unterliegt, dass aber die Hydrierungsprodukte selbst sich als optisch einheitlich und in beiden Versuchen als identisch erwiesen haben.

Die verhältnismässig stabilen, einheitlichen Dihydrosäuren sollen uns als geeignete Ausgangsmaterialien für die Abklärung der Feinstruktur der Lysergsäure, des wichtigsten Bestandteils der Mutterkornalkaloide, und ihrer Umwandlung zur Iso-lysergsäure und ihren Derivaten dienen.

Experimenteller Teil.

Für die nachstehend beschriebenen Hydrierungen wurde die in der 9. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ beschriebene und abgebildete Apparatur benutzt.

Als optimale Bedingungen für die katalytische Hydrierung der rechtsdrehenden Mutterkornalkaloide in Eisessig mit Palladiummohr oder Platinoxid-Katalysator ermittelten wir einen Wasserstoffdruck von 10 bis 25 Atm. und eine Hydrierdauer von 2 bis 3 Stunden bei Raumtemperatur. Es wurden so Ausbeuten an krystallisierten Dihydroderivaten von ungefähr 80% erzielt, die in Anbetracht der Empfindlichkeit der Mutterkornalkaloide als gut bezeichnet werden dürfen. Bei höheren Wasserstoffdrücken nimmt die Bildung von amorphen, wahrscheinlich höher hydrierten Produkten zu. Bei niedrigeren Drücken muss die Hydrierungsdauer verlängert werden, so dass die zersetzende und umlagernde Wirkung des Eisessigs auf die nicht hydrierten Alkaloide in Erscheinung tritt.

Am Beispiel des Ergotamins werden die Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator und mit Palladiummohr, beim Ergobasinin und Ergocristinin auch die Trennung und Reindarstellung der Reaktionsprodukte ausführlich beschrieben. Dieselbe Arbeitsweise lässt sich mit kleinen Anpassungen bei der Aufarbeitung der Hydrierungsprodukte auf die anderen Alkaloide übertragen. Um Raum zu sparen, verzichten wir auf deren ausführliche Wiedergabe.

1. Dihydro-ergotaminin(I) und (II).

a) Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator: 1,0 g Ergotaminin, $C_{33}H_{35}O_5N_5$, wurde als feines Pulver in 30 cm³ Eisessig aufgeschlemmt und mit 0,2 g Platinoxid²⁾ unter einem Wasserstoffdruck von 22 Atm. bei 20° 2 Stunden geschüttelt.

Die durch Filtration vom Katalysator befreite, braunviolette Lösung dampfte man im Vakuum zum Sirup ein, löste diesen in 50 cm³ 50-proz. wässrigem Alkohol und sättigte mit festem Kaliumcarbonat. Die alkoholische Schicht wurde abgetrennt und mit 500 cm³ Äther verdünnt, wodurch wenig Zersetzungsprodukte als dunkle Flocken ausgefällt wurden. Man filtrierte unter Zusatz von 0,1 g Tierkohle durch eine Talkschiicht auf der Nutsche und erhielt beim Eindampfen des hellgelben Filtrates zur Trockne 0,95 g Hydrierungsprodukt.

Beim Aufnehmen in 10 cm³ absolutem Alkohol krystallisierte eine kleine Fraktion (0,05 g) von noch unreinem Dihydro-ergotaminin(I) in feinen Blättchen aus. $[\alpha]_D^{20} = +125^\circ$ (in Pyridin).

Der Rückstand der zur Trockne eingedampften Mutterlauge wurde in wenig Chloroform, das 1% Alkohol enthielt, gelöst und auf eine Säule aus 180 g Aluminiumoxyd (Merck) gegeben. Beim Entwickeln mit dem gleichen Lösungsmittel bildeten sich drei Hauptzonen, die im ultravioletten Licht als mehr oder weniger stark blauleuchtende Abschnitte sichtbar waren. Da die Fluoreszenzfarbe der hydrierten Mutterkornalkaloide bei weitem nicht so intensiv und charakteristisch ist wie bei den nicht hydrierten Alkaloiden, ist es vorteilhafter, nach dem Durchlaufverfahren zu arbeiten. Fraktionen von je 50 cm³

¹⁾ l. c.

²⁾ Adams und Shriner, Org. Synth. **8**, 92 (1928).

des Filtrates wurden eingedampft und die Rückstände gewogen. Aus der ersten, am schnellsten wandernden Zone hinterblieben 0,13 g Rückstand. Mit wenig Alkohol aufgenommen, krystallisierten daraus 0,065 g rohes Dihydro-ergotaminin(I). $[\alpha]_D^{20} = +135^\circ$ (in Pyridin).

Aus dem Rückstand der zweiten Zone, 0,04 g, krystallisierten beim Aufnehmen mit Alkohol 0,02 g unverändertes Ergotaminin als dreieckige Blättchen aus. $[\alpha]_D^{20} = +375^\circ$ (in Pyridin).

Die dritte Zone hinterliess als Verdampfungsrückstand 0,62 g rohes Dihydro-ergotaminin(II). $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ (in Pyridin). Kleine Zwischenfraktionen lieferten meist dunkel-gefärbte Rückstände und krystallisierten nicht.

Das rohe Dihydro-ergotaminin(I) wurde in Chloroform-Alkohol-Gemisch (1:1) gelöst und krystallisierte nach dem Abdampfen des Chloroforms aus dem verbleibenden Alkohol in sechseckigen Blättchen (0,085 g). Es ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln schwer löslich, löst sich aber leicht in Pyridin oder in Eisessig. Smp. 236° .

Für die Elementaranalyse wurde ein Präparat von Dihydro-ergotaminin(I) verwendet, das durch Hydrierung mit Palladiummohr als Katalysator (siehe nachstehend unter b)) gewonnen worden war.

Keller'sche Farbreaktion: 0,25 mg Substanz, gelöst in 1 cm³ Eisessig, der eine Spur Eisen(III)-chlorid enthält, gibt beim Unterschichten und Durchschütteln mit 1 cm³ konz. Schwefelsäure eine beständige, intensiv violettblaue Färbung.

Das Dihydro-ergotaminin(II) liess sich durch Umkrystallisieren aus Aceton, aus dem sich klare, rechteckige Platten abscheiden, reinigen. Die Krystalle, die an der Luft schnell verwittern, enthalten Krystalllösungsmittel und schmelzen bei 206° ; sie sind in Alkohol und in Chloroform leicht löslich. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,210 mg Subst. gaben 8,002 mg CO₂ und 1,953 mg H₂O

3,457 mg Subst. gaben 0,368 cm³ N₂ (19° , 742 mm)

C₃₃H₃₇O₅N₅ Ber. C 67,89 H 6,39 N 12,01%

Gef. „ 67,99 „ 6,81 „ 12,15%

$[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$ (c = 0,4 in Pyridin)

Keller'sche Farbreaktion: Violettblau.

b) Hydrierung mit Palladiummohr als Katalysator: 1,0 g Ergotaminin wurden in 30 cm³ Eisessig suspendiert und mit 0,3 g Palladiummohr¹⁾ unter einem Wasserstoffdruck von 25 Atm. bei Raumtemperatur 4 Stunden geschüttelt.

Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung und darauf mit Wasser ausgeschüttelt. Den Rückstand der mit Natriumsulfat getrockneten, mit wenig Norit entfärbten und hierauf eingedampften Lösung nahm man mit 3 cm³ Alkohol auf, aus dem 0,36 g rohes Dihydro-ergotaminin(I) auskrystallisierten. Durch Lösen in einem Gemisch von gleichen Teilen Methylenchlorid und Methanol und Abdampfen des Methylenchlorids wurden feine Blättchen vom Smp. 230° und mit der spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = +132^\circ$ (in Pyridin) erhalten. Da das rohe Dihydro-ergotaminin(I) Spuren beigemischten nichthydrierten Ergotamins hartnäckig zurückhielt, musste es fünfmal auf diese Weise umkrystallisiert werden, wobei sich der Schmelzpunkt bis zum konstanten Wert von 236° erhöhte und der Drehwert sich ein wenig senkte.

Im Hochvakuum bei 120° erlitt die Substanz keinen Gewichtsverlust.

3,053 mg Subst. gaben 7,593 mg CO₂ und 1,745 mg H₂O

2,864 mg Subst. gaben 0,312 cm³ N₂ (20° , 740 mm)

C₃₃H₃₇O₅N₅ Ber. C 67,89 H 6,36 N 12,01%

Gef. „ 67,83 „ 6,40 „ 12,36%

$[\alpha]_D^{20} = +97^\circ$ (c = 0,2 in Pyridin)

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

Der Rückstand der Mutterlauge des Dihydro-ergotaminins(I) wurde wie beim Hydrierungsversuch mit Platinoxid-Katalysator chromatographiert. Dabei erhielt man aus der 1. Zone weitere 0,125 g rohes Dihydro-ergotaminin(I), aus der 2. Zone 0,045 g nicht hydriertes Ergotaminin und aus der 3. Zone 0,413 g Dihydro-ergotaminin(II), das nach dem Umkrystallisieren aus Aceton die gleichen Eigenschaften aufwies wie das entsprechende mit Platin-Katalysator gewonnene Präparat.

2. Dihydro-ergocristinin(I) und (II).

0,3 g Ergocristinin, $C_{35}H_{39}O_5N_5$, wurden in 5 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,075 g Palladiummohr unter einem Wasserstoffdruck von 10 Atm. bei Raumtemperatur 3 Stunden geschüttelt.

Zur Aufarbeitung wurde vom Katalysator abfiltriert, der Eisessig im Vakuum verdampft, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, die Lösung dreimal mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach kurzem Aufkochen mit etwas Aktivkohle und Filtrieren durch eine Talksicht wurde das Methylenchlorid im Vakuum abdestilliert. Der fast farblose Rückstand schied beim Aufnehmen mit 3 cm³ Alkohol 0,1 g Dihydro-ergocristinin(I) ab.

Die Mutterlauge der Krystallisation wurde zur Trockne verdampft und der Rückstand wie beim Dihydro-ergotaminin an Aluminiumoxyd chromatographisch zerlegt. Aus den rasch wandernden Spitzenfraktionen liessen sich noch weitere 0,01 g krystallisiertes Dihydro-ergocristinin(I) gewinnen. Aus der Hauptzone des Chromatogramms, die einen Verdampfungsrückstand von 0,150 g gab, liessen sich durch Aufnehmen mit wenig Methanol 0,126 g krystallisiertes Dihydro-ergocristinin(II) abscheiden. Die übrigen Fraktionen des Chromatogramms ergaben nur amorphe Rückstände.

Das Dihydro-ergocristinin(I), das in fast allen Lösungsmitteln schwerlöslich ist, liess sich durch Lösen in alkoholhaltigem Chloroform und Abdampfen des Chloroforms aus Alkohol in klaren Polyedern gewinnen. Smp. 248°. Die Krystalle blieben im Hochvakuum bei 120° gewichtskonstant.

3,210 mg Subst. gaben 8,072 mg CO₂ und 1,958 mg H₂O

3,007 mg Subst. gaben 0,308 cm³ N₂ (21°, 752 mm)

$C_{35}H_{41}O_5N_5$ Ber. C 68,70 H 6,76 N 11,46%

Gef. „ 68,58 „ 6,82 „ 11,81%

$[\alpha]_D^{20} = +109^\circ$ (c = 0,4 in Pyridin)

Das Dihydro-ergocristinin(II) liess sich durch Umkrystallisieren aus wenig Methanol, aus dem es sich in langen Prismen abscheidet, oder aus wenig Aceton, woraus es in 6- oder 8-eckigen Platten krystallisiert, reinigen. Smp. 175°. Das Krystallisat aus Aceton verlor im Hochvakuum bei 100° 9,3% des Gewichtes.

3,070 mg Subst. gaben 7,741 mg CO₂ und 1,811 mg H₂O

2,958 mg Subst. gaben 0,297 cm³ N₂ (20°, 752 mm)

$C_{35}H_{41}O_5N_5$ Ber. C 68,70 H 6,76 N 11,46%

Gef. „ 68,77 „ 6,60 „ 11,57%

$[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin)

3. Dihydro-ergokryptinin(I) und (II).

Das aus dem Hydrierungsgemisch beim Aufnehmen mit Alkohol auskrystallisierende Dihydro-ergokryptinin(I) ist in den meisten Solventien schwerlöslich. Durch Auflösen in Methylenchlorid, Verdünnen mit Methanol und Abdampfen des Methylenchlorids erhält man lange Prismen vom Smp. 268°, die im Hochvakuum bei 120° keine Gewichtsabnahme zeigen.

3,152 mg Subst. gaben 7,699 mg CO₂ und 2,125 mg H₂O

2,680 mg Subst. gaben 0,283 cm³ N₂ (19°, 748 mm)

$C_{32}H_{43}O_5N_5$ Ber. C 66,51 H 7,51 N 12,13%

Gef. „ 66,61 „ 7,54 „ 12,15%

$[\alpha]_D^{20} = +126^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin)

Das chromatographisch vorgereinigte Dihydro-ergokryptinin(II) konnte aus der konzentrierten Lösung in Methylenchlorid beim Verdünnen mit Petroläther krystallisiert werden. Die langen, spiessförmigen Nadeln sind in den meisten Lösungsmitteln, wie Alkohol, Aceton, Chloroform, spielend löslich und zeigen beim Trocknen im Hochvakuum bei 120° einen Gewichtsverlust von 8,1%. Smp. 226°.

3,112 mg Subst. gaben 7,604 mg CO₂ und 2,125 mg H₂O

3,278 mg Subst. gaben 0,346 cm³ N₂ (20°, 743 mm)

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

Gef. „ 66,64 „ 7,64 „ 12,02%

$$[\alpha]_D^{20} = +26^\circ \text{ (c = 0,5 in Pyridin)}$$

4. Dihydro-ergocorninin(I) und (II).

Beim Aufnehmen des zur Trockne eingedampften Hydrierungsproduktes von Ergocorninin in wenig Alkohol krystallisierte das Dihydro-ergocorninin(I) in nahezu reiner Form aus. Es ist in den meisten Lösungsmitteln schwerlöslich und krystallisiert aus Chloroform/Alkohol in langen Nadeln vom Smp. 264°, die im Hochvakuum bei 120° keinen Gewichtsverlust erleiden.

3,177 mg Subst. gaben 7,720 mg CO₂ und 2,042 mg H₂O

2,830 mg Subst. gaben 0,311 cm³ N₂ (20°, 746 mm)

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

Gef. „ 66,27 „ 7,19 „ 12,57%

$$[\alpha]_D^{20} = +147^\circ \text{ (c = 0,4 in Pyridin)}$$

Aus der alkoholischen Mutterlauge des Dihydro-ergocorninins(I) wurde das leichtlösliche Isomere wie üblich durch chromatographische Adsorption von fremden Beimischungen befreit. Das Dihydro-ergocorninin(II) krystallisierte aus Methylenchlorid in massiven, sechseckigen Platten vom Smp. 180°, die im Hochvakuum bei 110° 7,1% ihres Gewichtes verloren.

3,189 mg Subst. gaben 7,718 mg CO₂ und 2,165 mg H₂O

3,259 mg Subst. gaben 0,353 cm³ N₂ (20°, 752 mm)

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

Gef. „ 66,01 „ 7,50 „ 12,49%

$$[\alpha]_D^{20} = +32^\circ \text{ (c = 0,5 in Pyridin)}$$

5. Dihydro-ergosinin(I) und (II).

Das beim Aufnehmen des Hydrierungsgemisches mit wenig Alkohol auskrystallisierende Dihydro-ergosinin(I) wurde zuerst aus Methylenchlorid/Methanol (1:1) und schliesslich noch aus Alkohol, woraus es sich in langen Nadeln abscheidet, umkrystallisiert. Smp. 234°. Es ist in warmem Chloroform leicht, in heissem Alkohol oder Aceton mässig, in den kalten Lösungsmitteln schwerlöslich. Die Krystalle zeigten im Hochvakuum bei 100° keine Gewichtsabnahme.

3,122 mg Subst. gaben 7,507 mg CO₂ und 2,015 mg H₂O

3,250 mg Subst. gaben 0,368 cm³ N₂ (20°, 745 mm)

C₃₀H₃₉O₅N₅ Ber. C 65,53 H 7,15 N 12,75%

Gef. „ 65,58 „ 7,22 „ 12,89%

$$[\alpha]_D^{20} = +108^\circ \text{ (c = 0,2 in Pyridin)}$$

Das chromatographisch vorgereinigte Dihydro-ergosinin(II) wird durch Umkrystallisieren aus Aceton rein erhalten. Es krystallisiert daraus in feinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln, die in heissem Alkohol und in Chloroform ziemlich leicht löslich sind. Smp. 223°.

Die aus Aceton ausgeschiedenen Krystalle verloren im Hochvakuum bei 120° 14,9% ihres Gewichts.

3,070 mg Subst. gaben 7,376 mg CO₂ und 1,960 mg H₂O

3,028 mg Subst. gaben 0,343 cm³ N₂ (21°, 745 mm)

C₃₀H₃₉O₅N₅ Ber. C 65,53 H 7,15 N 12,75%
Gef. „ 65,53 „ 7,14 „ 12,96%

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

6. Dihydro-ergobasinin(I) und (II)¹⁾.

Während die vorstehend beschriebenen Dihydroalkaloide in Wasser alle unlöslich sind, lösen sich die beiden isomeren Dihydro-ergobasinine darin beträchtlich. Die Löslichkeit des Dihydro-ergobasinins(I) in Alkohol bedingt eine von den übrigen Dihydro-Alkaloiden verschiedene Aufarbeitung.

Den durch Verdampfen des Eisessigs im Vakuum gewonnenen Rückstand aus der Hydrierung von 0,41 g Ergobasinin mit 0,2 g Palladiummohr unter 20 Atm. Wasserstoff löste man in Essigester/Chloroform (4:1) und entfernte die Essigsäure durch Ausschütteln mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung, die mit Ammoniumsulfat gesättigt war. Die Essigester-Chloroform-Lösung wurde hierauf zur Trockne verdampft und der Rückstand mit 1 cm³ Aceton aufgenommen, worauf 0,25 g Dihydro-ergobasinin(II) auskrystallisierten.

Die Mutterlauge verdampfte man zur Trockne, löste den Rückstand in Chloroform/Essigester 9:1 und chromatographierte an einer Säule aus 7,5 g Aluminiumoxyd, wobei Fraktionen von je 40 cm³ des ablaufenden Lösungsmittels aufgefangen wurden.

In den ersten 4 Portionen waren insgesamt 0,10 g Dihydro-ergobasinin(I) enthalten; folgende Fraktionen enthielten keine feste Substanz mehr. Doch liessen sich mit Essigester, dem 1% Methanol zugesetzt worden war, aus der Adsorptionssäule noch 0,04 g Dihydro-ergobasinin(II) eluieren.

Das Dihydro-ergobasinin(I) krystallisierte aus Essigester, dem wenig Methanol zugesetzt worden war, beim Eindampfen auf dem Wasserbad in Blättchen vom Smp 211°. Es ist in Alkohol leicht löslich, mässig in Chloroform, Aceton und Essigester. Im Hochvakuum bei 120° erlitt das Präparat keinen Gewichtsverlust.

3,185 mg Subst. gaben 8,168 mg CO₂ und 2,198 mg H₂O

3,035 mg Subst. gaben 0,351 cm³ N₂ (21°, 743 mm)

C₁₉H₂₅O₂N₃ Ber. C 69,69 H 7,70 N 12,83%
Gef. „ 69,94 „ 7,72 „ 13,13%

Methylimid-Bestimmung²⁾:

3,121 mg verbrauchten 3,240 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

Ber. 8,9% NCH₃ für 1 Methylimid-Gruppe

Gef. 10,0%

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Zerewitinoff²⁾: 6,612 mg gaben 1,458 cm³ CH₄ (0°, 760 mm).

Ber. H 0,92% für 3 aktive Wasserstoffatome

Gef. „ 0,99%

Da 2 H auf den Aminoalkohol-Teil entfallen, enthält der Dihydro-iso-lysergsäure(I)-Rest ein aktives Wasserstoffatom.

$[\alpha]_D^{20} = +8^{\circ}$ (c = 0,25 in Pyridin)

Das Dihydro-ergobasinin(II) wurde durch Umkrystallisieren aus Aceton, woraus es sich in massiven, schräg abgeschnittenen Prismen abscheidet, gereinigt. Smp. 212° nach

¹⁾ Die erste Reindarstellung und Krystallisation von Dihydro-ergobasinin(I) verdanken wir Herrn Dr. W. Schlientz.

²⁾ Die Methylimid- und Zerewitinoff-Bestimmungen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Aufschäumen bei 145°. In Alkohol ist es leicht, in Wasser, Aceton und Chloroform mässig löslich. Die Krystalle aus Aceton verloren im Hochvakuum bei 120° 19,3% ihres Gewichtes.

3,102 mg Subst. gaben 7,887 mg CO₂ und 2,195 mg H₂O

3,181 mg Subst. gaben 0,358 cm³ N₂ (21°, 750 mm)

C₁₉H₂₅O₂N₃ Ber. C 69,69 H 7,70 N 12,83%
Gef. „ 69,34 „ 7,92 „ 12,90%

Methylimid-Bestimmung:

3,129 mg verbrauchten 3,145 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

Ber. 8,9% NCH₃ für 1 Methylimid-Gruppe

Gef. 9,7% „

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Zerewitinoff:

7,088 mg gaben 1,546 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)

Ber. H 0,92% für 3 aktive Wasserstoffatome

Gef. „ 0,98%

Da 2 H auf den Aminoalkohol-Teil entfallen, enthält der Dihydro-iso-lysergsäure(II)-Rest 1 aktives Wasserstoffatom.

$$[\alpha]_D^{20} = +45^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin})$$

7. Spaltung von Dihydro-ergocorninin(I) mit Kalilauge;

(-)-Dihydro-*d*-lysergsäure.

0,20 g Dihydro-ergocorninin(I) wurden mit 3 cm³ Methanol und 3 cm³ 40-proz. wässriger Kalilauge in Stickstoffatmosphäre und vor Licht geschützt 2 Stunden unter Rückfluss gekocht, wobei nach und nach alle Substanz in Lösung ging. Die erkaltete, hellgelbe Lösung sättigte man mit CO₂, dampfte das Lösungsmittel im Vakuum ab und extrahierte den Rückstand mehrere Male mit heissem absolutem Alkohol. Die beim Abdampfen des alkoholischen Auszuges zurückbleibende Dihydro-lysergsäure wurde zur Freisetzung eines kleinen, noch als Kaliumsalz vorliegenden Anteils einmal mit wenig Eisessig im Vakuum abgedampft. Beim Aufnehmen mit 20 cm³ Wasser krystallisierten 0,08 g der Säure aus. Sie wurde noch einmal in 30 cm³ kochendem Wasser gelöst, mit wenig Tierkohle versetzt und durch eine Talkschiicht filtriert. Aus dem völlig farblosen Filtrat schieden sich beim Erkalten die für (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure typischen, sechseckigen Blättchen ab. Smp. 318° (Block). Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,291 mg Subst. gaben 8,595 mg CO₂ und 1,986 mg H₂O

3,204 mg Subst. gaben 0,297 cm³ N₂ (21°, 749 mm)

C₁₆H₁₈O₂N₂ Ber. C 71,07 H 6,71 N 10,37%
Gef. „ 71,23 „ 6,75 „ 10,61%

$$[\alpha]_D^{20} = -120^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in Pyridin})$$

8. Spaltung von Dihydro-ergocorninin(I) mit Hydrazin;

(-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-hydrazid.

0,50 g Dihydro-ergocorninin(I) wurden mit 12 cm³ wasserfreiem Hydrazin während 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach 4 Stunden hatte sich alle Substanz gelöst. Hierauf verdampfte man das Hydrazin im Vakuum, löste den Rückstand in Methanol, entfärbte mit wenig Tierkohle und verdünnte das Filtrat allmählich mit dem gleichen Volumen Wasser, wobei das Hydrazid in feinen Nadeln auskrystallisierte (0,16 g). Es wurde noch zweimal in gleicher Weise aus Methanol-Wasser (1:1) und dann aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 227°. Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,253 mg Subst. gaben 8,068 mg CO₂ und 1,953 mg H₂O

1,665 mg Subst. gaben 0,288 cm³ N₂ (21°, 745 mm)

C₁₆H₂₀ON₄ Ber. C 67,56 H 7,09 N 19,72%
Gef. „ 67,64 „ 6,72 „ 19,69%

$$[\alpha]_D^{20} = -23^\circ \quad (c = 0,3 \text{ in Pyridin})$$

9. Spaltung von Dihydro-ergotaminin(II) mit Kalilauge;
(+)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II).

0,20 g Dihydro-ergotaminin(II) wurden in 2 cm³ Methanol und 2 cm³ 30-proz. wässriger Kalilauge 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde analog wie bei der Dihydro-lysergsäure (s. Abschnitt 7) aufgearbeitet. Die rohe Säure (0,061 g) löste man in der 300-fachen Menge kochendem Wasser, filtrierte durch Talk und engte das Filtrat im Vakuum etwas ein, wobei die Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II) in klaren Polyedern auskristallisierte. Smp. 310° (Block). Die Säure konnte im Hochvakuum (0,02 mm) bei 220° bis 240° ohne Zersetzung sublimiert werden.

3,075 mg Subst. gaben 8,008 mg CO₂ und 1,861 mg H₂O

3,337 mg Subst. gaben 0,311 cm³ N₂ (20°, 752 mm)

C₁₆H₁₈O₂N₂ Ber. C 71,07 H 6,71 N 10,37%

Gef. „ 71,02 „ 6,77 „ 10,74%

$[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ (c = 0,2 in Pyridin)

10. Spaltung von Dihydro-ergotaminin(II) mit Hydrazin;
(+)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II)-hydrazid.

0,20 g Dihydro-ergotaminin(II) wurden mit 0,5 cm³ wasserfreiem Hydrazin 1 Stunde bei 130° Badtemperatur unter Rückfluss gekocht. Die Substanz löste sich augenblicklich. Die heisse Lösung verdünnte man zur Überführung des Hydrazins in Hydrazinhydrat mit 0,28 cm³ Wasser, worauf sie zu einem dicken Krystallbrei erstarrte. Das Hydrazid wurde auf der Nutsche zuerst mit wenig Hydrazinhydrat und dann mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 0,089 g, entsprechend 91% der Theorie.

Beim Umkrystallisieren aus wenig Methanol wurde das Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II)-hydrazid in weichen Nadeln vom Smp. 260° erhalten. Die Krystalle erlitten im Hochvakuum bei 80° keinen Gewichtsverlust.

3,034 mg Subst. gaben 7,498 mg CO₂ und 2,000 mg H₂O

2,027 mg Subst. gaben 0,351 cm³ N₂ (19°, 740 mm)

C₁₆H₂₀ON₄ Ber. C 67,56 H 7,09 N 19,72%

Gef. „ 67,41 „ 7,38 „ 19,71%

$[\alpha]_D^{20} = +56^\circ$ (c = 0,6 in Pyridin)

11. (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-azid.

0,569 g Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-hydrazid (1/500 Mol) wurden in 10 cm³ 0,2-n. Salzsäure (1/500 Mol) gelöst, die Lösung auf 0° abgekühlt, mit 2,0 cm³ n. Natriumnitrit-Lösung (1/500 Mol) versetzt und dann unter gutem Rühren 0,2-n. Salzsäure bis zur kongosäuren Reaktion zugetropft. Dabei krystallisierte das Hydrochlorid des Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-azids aus. Es wurde abgenutscht und mit wenig Wasser von 0° nachgewaschen. $[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$ (c = 0,2 in Wasser).

Zur Freisetzung des Azids aus dem Hydrochlorid wurde in Wasser aufgeschlemmt, mit Natriumhydrogencarbonat alkalisiert und mit Äther ausgezogen. Die getrocknete Ätherlösung schied beim Einengen im Vakuum das Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-azid in hellgelben Nadelchen ab. Ausbeute 0,30 g. $[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$ (c = 0,1 in Dioxan). Die Verbindung verpufft beim Erhitzen auf dem Spatel über freier Flamme.

12. Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II)-azid.

Das (+)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II)-hydrazid wurde analog wie das (I)-Hydrazid in das Azid übergeführt. Die Verbindung konnte weder als Hydrochlorid noch als freie Base krystallisiert erhalten werden.

13. (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure-azid.

Die Darstellung aus dem (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure-hydrazid erfolgte analog wie beim Dihydro-iso-lysergsäure(I)-azid. Das Dihydro-*d*-lysergsäure-azid krystallisierte bei der Herstellung aus der wässrigen Lösung als Hydrochlorid aus.

$$[\alpha]_D^{20} = -41^\circ \quad (c = 0,1 \text{ in Wasser})$$

Das freie Dihydro-*d*-lysergsäure-azid krystallisierte aus der ätherischen Lösung beim Einengen in hellgelben, dünnen Prismen.

$$[\alpha]_D^{20} = -79^\circ \quad (c = 0,1 \text{ in Dioxan})$$

Die Verbindung verpufft beim Erhitzen.

14. Verseifung von (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-azid;
(-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I).

a) Mit Kalilauge. Eine Lösung von 0,100 g Azid in 3 cm³ Dioxan wurde mit 2 cm³ 10-proz. wässriger Kalilauge vermischt und 20 Stunden stehen gelassen. Dann wurde mit CO₂ gesättigt, im Vakuum zur Trockene verdampft, der Rückstand mit Alkohol erschöpfend ausgezogen und das Lösungsmittel wiederum verdampft. Der Rückstand enthielt nicht die freie Säure, sondern das Kaliumsalz, das beim Aufnehmen mit wenig Methanol krystallisierte. Umkrystallisieren aus Wasser bewirkte Dissoziation des Salzes, so dass nun die freie Säure krystallisierte.

b) Mit Silbercarbonat. 0,100 g Azid wurden in 6 cm³ Dioxan gelöst, die Lösung mit 4 cm³ Wasser verdünnt und mit 0,2 g fein zerriebenem Silbercarbonat 21½ Tag bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach einigen Stunden belegte sich die Gefässwand mit rotbraunem Silberazid und die Säure begann sich in derben Krystallen auszuscheiden. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit wenig Dioxan verdünnt, bis zur Lösung der Krystalle schwach erwärmt, mit wenig Aktivkohle geschüttelt und durch eine Talkschicht filtriert. Beim Einengen des Filtrates krystallisierte die Säure in unregelmässig, meist dreiseitig begrenzten Blättchen aus.

Die Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I) ist in verdünntem Alkali, in Eisessig sowie in Methanol und Äthanol leicht löslich, während die Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II) und die Dihydro-*d*-lysergsäure in den Alkoholen schwer löslich sind. Mässig löslich ist sie in heissem Wasser, in Pyridin und in verdünnter Salzsäure, aus welcher sie als Hydrochlorid in flachen Nadeln auskrystallisiert. Smp. 280° (Block). Für die Elementaranalyse und die Bestimmung des spezifischen Drehvermögens wurden die Präparate verschieden oft aus Wasser bzw. aus Dioxan/Wasser (1:1) umkrystallisiert und dann im Hochvakuum bei 135–140° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

3,130; 3,085 mg Subst. gaben 7,710; 7,640 mg CO ₂ und 1,986; 1,951 mg H ₂ O			
3,505; 3,426 mg Subst. gaben 0,340; 0,303 cm ³ N ₂ (20°, 749 mm; 21°, 748 mm)			
C ₁₆ H ₁₈ O ₂ N ₂	Ber. C 71,07	H 6,71	N 10,37%
C ₁₆ H ₁₈ O ₂ N ₂ · H ₂ O	Ber. „ 66,63	„ 6,99	„ 9,72%
	Gef. „ 67,18; 67,54	„ 7,10; 7,08	„ 9,96; 10,11%

Der Mittelwert von weiteren Analysen betrug C 67,4 H 7,0 und N 10,1%. Aus den stets etwas zu hohen C-Werten muss geschlossen werden, dass auch bei der sehr schonenden Verseifung des Azids eine Umlagerung in Dihydro-*d*-lysergsäure, die ohne eine Molekel Wasser krystallisiert, nicht restlos vermieden werden konnte. Geringe, wechselnde Mengen dieser Beimischung liessen sich durch Umkrystallisieren der Dihydro-iso-lysergsäure(I) nicht restlos entfernen. Das würde auch die etwas schwankenden Werte für das spezifische Drehvermögen erklären: $[\alpha]_D^{20} = -90^\circ$ für ein durch Verseifung mit KOH, $[\alpha]_D^{20} = -86^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin) für ein durch Spaltung mit Silbercarbonat gewonnenes Präparat.

Durch Kochen während 4 Stunden mit 8-proz. wässrig-methylalkoholischer Kalilauge wurde die Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I) weder im Drehwert noch in der Löslichkeit und in der Krystallform verändert.

15. Verseifung von (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure-azid mit KOH.

Eine Lösung von 0,10 g Azid in 4 cm³ Dioxan wurde mit 4 cm³ 10-proz. wässriger Kalilauge vermischt und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Bei der üblichen Aufarbeitung, wie sie unter 14a) beschrieben ist, wurde (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure aus Wasser in 6-eckigen Tafeln vom Smp. 318° (Block) und $[\alpha]_D^{20} = -122^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin) erhalten.

16. (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-methylester.

a) Darstellung aus der Säure mit Diazomethan. 0,10 g Dihydro-iso-lysergsäure(I), $[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$ (in Pyridin) wurden in 5 cm³ Methanol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung über Nacht stehen gelassen. Beim Verdünnen der auf ein kleines Volumen eingengten Lösung mit Wasser krystallisierte der Methylester in feinen Nadeln, die sich beim Stehen in Schuppen verwandelten. Er wurde nochmals durch Lösen in Methanol und Verdünnen mit Wasser umkrystallisiert und zeigte dann einen Smp. 187° und $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin).

b) Darstellung aus dem Azid mit Methanol. 0,10 g Dihydro-iso-lysergsäure(I)-azid wurde bei 0° mit 1 cm³ Methanol übergossen und über Nacht stehen gelassen. Die feinen Nadeln des Azids hatten sich gelöst und an ihre Stelle waren massive Polyeder getreten. Die Substanz wurde durch Erwärmen wieder gelöst und schied sich beim Verdünnen mit viel Wasser in feinen Nadeln aus, die sich beim Stehen in glänzende Schuppen verwandelten (0,075 g). Nach dem Umkrystallisieren aus wässrigem Methanol schmolz der Dihydro-iso-lysergsäure(I)-methylester bei 190°. $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin).

Der Mischschmelzpunkt mit dem aus der Säure und Diazomethan bereiteten Ester ergab keine Schmelzpunktserniedrigung. Das Präparat aus dem Azid dürfte reiner Dihydro-iso-lysergsäure(I)-methylester sein, während der Ester aus der Säure mit dem etwas niedrigeren Schmelzpunkt wahrscheinlich geringe Beimischungen von Dihydro-lysergsäure-methylester enthielt. Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

2,680 mg Subst. gaben 7,015 mg CO₂ und 1,715 mg H₂O

C₁₇H₂₀O₂N₂ Ber. C 71,79 H 7,09%

Gef. „ 71,39 „ 7,16%

17. Verseifung des (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-methylesters mit Kalilauge.

0,075 g Ester wurden mit 2 cm³ 12-proz. methylalkoholischer Kalilauge und 0,5 cm³ Wasser 1 Stunde in Wasserstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte 0,065 g Säure, die beim Umkrystallisieren aus heissem Wasser unregelmässige Krystallformen zeigte. Smp. 308° (Block). Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,117 mg Subst. gaben 8,015 mg CO₂ und 1,927 mg H₂O

3,388 mg Subst. gaben 0,315 cm³ N₂ (22°, 749 mm)

C₁₆H₁₈O₂N₂ Ber. C 71,07 H 6,71 N 10,37%

Gef. „ 70,13 „ 6,92 „ 10,60%

$[\alpha]_D^{20} = -117^\circ$ ($c = 0,2$ in Pyridin)

Sowohl die Elementaranalyse wie die optische Drehung und die unregelmässige Krystallisation zeigen, dass bei der energischen Verseifung des Dihydro-iso-lysergsäure(I)-methylesters mit Kalilauge ein Gemisch von überwiegend Dihydro-lysergsäure mit Dihydro-iso-lysergsäure(I) entstanden ist.

18. Spaltung des (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-methylesters mit Hydrazin.

0,05 g Ester, der aus der freien Dihydro-iso-lysergsäure(I) mit Diazomethan gewonnen war, wurden mit 0,5 cm³ wasserfreiem Hydrazin 1 Stunde unter Rückfluss ge-

kocht. Der beim Verdampfen des Hydrazins im Vakuum verbleibende Rückstand erschien beim Umkrystallisieren durch Lösen in Methanol und Verdünnen mit Wasser in Nadeln vom Smp. 216° . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26^{\circ}$ ($c = 0,4$ in Pyridin). Die Mischprobe mit (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-hydrazid, das durch Hydrazinspaltung direkt aus Dihydroergocorninin(I) gewonnen worden war, zeigte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Damit ist gezeigt, dass durch die Reaktionsfolge: Dihydro-iso-lysergsäure(I)-hydrazid $\rightarrow$ Azid $\rightarrow$ freie Säure $\rightarrow$ Methylester, die Struktur des Säurerestes unverändert erhalten geblieben ist.

19. (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure-methylester.

0,20 g Dihydro-lysergsäure, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -122^{\circ}$ (in Pyridin) wurden fein zerrieben, in 3 cm³ Methanol suspendiert und mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach einer Stunde war unter Stickstoffentwicklung alle Substanz in Lösung gegangen. Man verdampfte die methylalkoholische Lösung zur Trockne, nahm den Rückstand mit Chloroform auf und schüttelte kurz mit verdünnter, wässriger Natronlauge durch. Die beim Verdampfen des Chloroforms hinterbleibende Substanz (0,16 g) wurde durch Auflösen in wenig heissem Methanol und langsames Verdünnen mit Wasser umkrystallisiert und so der (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure-methylester in langen Prismen vom Smp. 187° erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -96^{\circ}$ ($c = 0,3$ in Pyridin).

Die Verbindung ist identisch mit dem von W. A. Jacobs und L. C. Craig aus α -Dihydro-lysergsäure mit methylalkoholischer Salzsäure gewonnenen α -Dihydro-lysergsäure-methylester¹⁾.

20. Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II)-methylester.

Dieser Ester wurde sowohl durch Einwirkung von Diazomethan auf (+)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II) als auch aus deren Azid mit Methanol hergestellt, doch konnte keines der beiden Präparate krystallisiert werden. Auch W. A. Jacobs und L. C. Craig²⁾ gelang die Krystallisation ihres γ -Dihydro-lysergsäure-methylesters, den sie mit methylalkoholischer Salzsäure hergestellt hatten und mit dem unsere Präparate identisch sein dürften, nicht.

21. (-)-Dihydro-*d*-lysergsäure-amid.

Beim Sättigen einer ätherischen Lösung von Dihydro-lysergsäure-azid mit Ammoniakgas begann das Amid nach wenigen Minuten auszufallen. Es ist in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich; aus der 60-fachen Menge Methanol krystallisierte es langsam in klaren Platten und Prismen vom Smp. 276° (Block).

Das Dihydro-lysergsäure-amid sublimierte im Hochvakuum bei 200° bis 220° und wurde nach dieser Reinigung analysiert.

3,135 mg Subst. gaben 8,203 mg CO₂ und 2,034 mg H₂O
2,572 mg Subst. gaben 0,356 cm³ N₂ (20° , 751 mm)

C₁₆H₁₉ON₃ Ber. C 71,33 H 7,11 N 15,61%
Gef. „ 71,36 „ 7,26 „ 15,94%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -131^{\circ}$ ($c = 0,2$ in Pyridin)

22. Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-amid.

Nach dem Sättigen einer Lösung von 0,10 g Dihydro-iso-lysergsäure(I)-azid in 10 cm³ Äther mit Ammoniakgas begann das Amid sich erst nach einer Stunde abzuscheiden. Der Ansatz blieb daher 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen, worauf von 0,10 g Amid abfiltriert werden konnte.

¹⁾ J. Biol. Chem. **115**, 236 (1936).

²⁾ Id. S. 234.

Aus Aceton krystallisierte das Dihydro-iso-lysergsäure(I)-amid in massiven, schräg abgeschnittenen Prismen, aus Methanol in 4- oder 6-eckigen Platten. Smp. 275° (Block).

3,051 mg Subst. gaben 7,985 mg CO₂ und 1,988 mg H₂O

C₁₆H₁₉ON₃ Ber. C 71,33 H 7,11%

Gef. „ 71,37 „ 7,29%

$[\alpha]_D^{20} = 0^{\circ}$ ($\pm 4^{\circ}$) ($c = 0,1$ in Pyridin)

23. (+)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II)-amid.

Beim Sättigen einer ätherischen Lösung von Dihydro-iso-lysergsäure(II)-azid mit Ammoniak schied sich das Amid als ein in den meisten organischen Lösungsmitteln sehr schwerlösliches krystallines Pulver ab. Aus heiss gesättigter methylalkoholischer Lösung krystallisierte es in langen dünnen Prismen vom Smp. 307° (Block).

3,101 mg Subst. gaben 8,119 mg CO₂ und 1,963 mg H₂O

3,141 mg Subst. gaben 0,423 cm³ N₂ (20°, 752 mm)

C₁₆H₁₉ON₃ Ber. C 71,33 H 7,11 N 15,61%

Gef. „ 71,40 „ 7,08 „ 15,62%

$[\alpha]_D^{20} = +17^{\circ}$ ($c = 0,2$ in Pyridin)

24. Partialsynthese von Dihydro-ergobasinin(I).

Eine Lösung von 0,200 g (-)-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(I)-azid in 20 cm³ Äther wurde bei 0° mit 0,6 cm³ einer alkoholischen Lösung von *l*(+)-2-Aminopropanol(1)¹⁾ (0,108 g = 2,1 Äquivalente) versetzt und mit Krystallen von Dihydro-ergobasinin(I) geimpft. Nach einer halben Stunde begannen sich lange, Rosetten bildende Nadeln abzuscheiden. Trotzdem nach 6 Stunden keine Vermehrung der Krystallisation mehr zu beobachten war, blieb der Ansatz über Nacht bei 0° stehen. Neben den Krystallrosetten hatten sich dann noch längliche, massive Polyeder des stickstoffwasserstoffsäuren Propanolamins abgeschieden. Man dekantierte den Äther und sammelte die Krystalle des Dihydro-ergobasinins(I) (0,20 g) mit wenig Wasser, in dem das Propanolaminsalz spielend in Lösung ging.

Zur weiteren Reinigung wurde aus Essigester/Methanol, wie beschrieben, umkrystallisiert (s. 6. Abschnitt). Dabei wurden die für diese Verbindung typischen Blättchen mit dem Smp. 211° erhalten, die bei der Mischprobe mit der Dihydro(I)-Verbindung aus natürlichem Ergobasinin keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. $[\alpha]_D^{20} = +8^{\circ}$ (in Pyridin).

25. Partialsynthese von Dihydro-ergobasinin(II).

0,200 g Dihydro-*d*-iso-lysergsäure(II)-azid wurden analog wie im vorhergehenden Abschnitt mit *l*(+)-2-Aminopropanol(1) in Äther gekuppelt. In diesem Fall schied sich das Reaktionsprodukt trotz Zusatz von Impfkristallen ölig ab. Die Reaktion verlief übrigens bedeutend schneller als beim Dihydro-iso-lysergsäure(I)-azid; denn schon nach einer Stunde konnte keine Zunahme des Niederschlages mehr beobachtet werden.

Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels löste man in Essigester/Chloroform (4:1) und schüttelte zur Entfernung des Propanolaminsalzes dreimal mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung. Der beim Eindampfen der Chloroform-Essigesterlösung verbleibende Rückstand krystallisierte nun leicht aus Aceton (0,18 g). Es wurde noch zweimal aus diesem Lösungsmittel umkrystallisiert, wobei die für Dihydro-ergobasinin(II) typischen, schräg abgeschnittenen, langen Prismen vom Smp. 212° erschienen. Sie zeigten bei der Mischprobe mit Dihydro-ergobasinin(II) aus natürlichem Ergobasinin keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Nach Verjagen des Krystalllösungsmittels im Hochvakuum bei 110° betrug $[\alpha]_D^{20} = +43^{\circ}$ ($c = 0,2$ in Pyridin).

Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium „Sandoz“, Basel.

¹⁾ A. Stoll, J. Peyer und A. Hofmann, Helv. 26, 929 (1943).