

## Racemische Lysergsäure und ihre Auflösung in die optischen Antipoden.

Zweite, vorläufige Mitteilung über Mutterkornalkaloide.

Von

Arthur Stoll und Albert Hofmann.

(Aus dem wissenschaftlichen Laboratorium „Sandoz“ Basel.)

(Der Schriftleitung zugegangen am 3. Oktober 1937.)

In einer vorhergehenden Mitteilung<sup>1)</sup> wurde darauf hingewiesen, daß die Lysergsäure,  $C_{16}H_{18}O_2N_2$ , ein wichtiger und charakteristischer Bestandteil aller bisher untersuchten Mutterkornalkaloide ist. Sie wurde von W. A. Jacobs und L. C. Craig<sup>2)</sup> bei der energischen alkalischen Hydrolyse von Mutterkornalkaloiden entdeckt und als optisch rechtsdrehende Substanz isoliert. S. Smith und G. M. Timmis<sup>3)</sup> haben die Lysergsäure in eine isomere, stärker rechtsdrehende Verbindung, die Isolysergsäure, übergeführt. Auf diese Isomerie, die struktureller oder sterischer Natur ist, gründet sich das paarweise Auftreten der natürlichen Mutterkornalkaloide. Den physiologisch hochaktiven Alkaloiden Ergotoxin, Ergocristin, Ergotamin, Ergosin und Ergobasin liegt die Lysergsäure zugrunde, während sich die weniger wirksamen Isomeren von der Isolysergsäure ableiten.

Spaltet man Mutterkornalkaloide statt mit Alkali mit Hydrazinhydrat, so gelingt es, ohne nennenswerte Verharzung die Lysergsäure mit guter Ausbeute in Form ihres Hydrazids zu fassen. Dieses scheidet sich beim Kochen der Alkaloide mit Hydrazinhydrat als schwer lösliche und optisch inaktive Verbindung von der Formel  $C_{16}H_{18}ON_4$  ab. Im Gegensatz zu der Hydrolyse mit kochender Kalilauge bewirkt demnach die Aufspaltung mit Hydrazinhydrat unerwarteterweise Racemisierung des Lysergsäurerestes, wie die weiter unten beschriebene Auflösung in optische Antipoden beweist. Gleichzeitig mit der Racemisierung erfolgt Isomerisierung, so daß dem so gewonnenen Hydrazid die rac. Isolysergsäure zugrunde liegt. Das rac. Isolysergsäure-hydrazid kristallisiert z. B. aus 300 Teilen heißem Alkohol in durchsichtigen, sechs-

<sup>1)</sup> A. Stoll u. E. Burekhardt, Diese Z. **250**, 1 (1937).

<sup>2)</sup> J. of Biol. Chem. **104**, 547 (1934).

<sup>3)</sup> J. chem. Soc. **1936**, 1440.

seitig begrenzten Platten, die bei 240° unscharf und unter Zersetzung schmelzen. Die Verbindung gibt mit unverminderter Schönheit die bekannten Farbreaktionen der Mutterkornalkaloide.

Elementaranalyse:

$C_{16}H_{18}ON_4$	Ber.	C 68,04	H 6,43	N 19,86
	Gef.	„ 68,00	„ 6,80	„ 19,24.

Mit der Untersuchung der Spaltstücke, die neben dem rac. Isolysergsäure-hydrazid bei der Hydrolyse mit Hydrazin aus dem basischen Teil der Alkaloide entstehen, und die vielleicht in die Art der Verknüpfung der verschiedenen Bausteine<sup>1)</sup> weiteren Einblick gewähren, sind wir noch beschäftigt.

Das rac. Isolysergsäure-hydrazid diente uns als Ausgangsmaterial zunächst für die Darstellung der bisher noch unbekanntem linksdrehenden Lysergsäure, und wie später berichtet werden soll, für die Partialsynthese von Lysergsäure-amiden vom Typus der Mutterkornalkaloide.

Das rac. Isolysergsäure-hydrazid unterliegt mit starker Kalilauge nicht nur der Verseifung, sondern zugleich der Rückisomerisierung zu rac. Lysergsäure. Dieselbe ist in Wasser noch schwerer löslich als die rechtsdrehende Säure von Jacobs und kristallisiert aus wäßriger Lösung in rechteckigen, hauchdünnen Blättchen von der Zusammensetzung  $C_{16}H_{16}O_2N_2 \cdot H_2O$ , die bei 240—250° unter Zers. schmelzen.

Elementaranalyse: Die Verbindung verliert im Hochvakuum bei 80° das Krystallwasser.

$C_{16}H_{16}O_2N_2$	Ber.	C 71,60	H 6,02	N 10,45
	Gef.	„ 71,72	„ 6,01	„ 10,59.

Eine optisch inaktive Lysergsäure mit gleichen Eigenschaften wurde bereits von S. Smith und G. M. Timmis<sup>2)</sup> durch 4 stündiges Erhitzen von rechtsdrehender Lysergsäure mit Bariumhydroxyd auf 150° erhalten; doch war es den Autoren nicht möglich, ihr Reaktionsprodukt als rac. Lysergsäure zu kennzeichnen.

Während sich das rac. Isolysergsäure-hydrazid nur mit starker Kalilauge verseifen läßt, wird das rac. Isolysergsäure-azid, in welches sich das Hydrazid auf die übliche Weise mit salpetriger Säure überführen läßt, schon unter sehr gelinden Bedingungen, nämlich beim Stehenlassen in wäßriger Natriumbicarbonatlösung bei Raumtemperatur hydrolysiert. Dabei wird die dem Hydrazid, bzw. Azid zugrunde liegende rac. Isolysergsäure,  $C_{16}H_{16}O_2N_2 \cdot H_2O$ , erhalten. Sie kristallisiert aus Wasser in länglichen, rhomben-

förmigen dünnen Blättchen, die ebenfalls bei 240—245° unter Zers. schmelzen.

Die Auflösung des rac. Isolysergsäurehydrazids, der rac. Lysergsäure oder der rac. Isolysergsäure in ihre optisch aktiven Komponenten begegnet Schwierigkeiten, weil diese Verbindungen schlechte Salzbildner sind. Von Erfolg begleitet waren indessen Spaltungsversuche mit säureamidartigen Derivaten, die aus rac. Isolysergsäure-hydrazid über das Azid durch Verknüpfung mit optisch aktiven Basen hergestellt worden waren. Das rac. Isolysergsäure-azid kondensiert sich beispielsweise mit 1-Norephedrin zum Säureamid,  $C_{25}H_{27}O_2N_3$ , das schon beim Auflösen in wenig Alkohol und Verdünnen mit Äther in 2 optisch isomere Verbindungen zerfällt. Die eine krystallisiert als schwer lösliche Äther-Additionsverbindung in dicken, flächig zugespitzten Prismen aus, während die andere in Lösung bleibt.

Das krystallisierte Norephedrid schmilzt unter Zersetzung bei 125 bis 130° und zeigt für  $[\alpha]_D^{20} = -267^\circ$  ( $c = 0,845$  in Aceton).

Elementaranalyse der Äther-Additionsverbindung:

$C_{25}H_{27}O_2N_3 \cdot (C_2H_5)_2O$	Ber. C 73,21	H 7,84	N 8,84
	Gef. „ 73,25	„ 8,05	„ 8,86.

Das aus der Mutterlauge bisher nur amorph erhaltene Isomere schmilzt etwas tiefer und weist einen Drehwert von  $[\alpha]_D^{20} = +296^\circ$  ( $c = 0,233$  in Aceton) auf.

Elementaranalyse:

$C_{25}H_{27}O_2N_3$	Ber. C 74,77	H 6,78	N 10,47
	Gef. „ 74,53	„ 7,07	„ 10,70.

Die energische alkalische Hydrolyse der rechtsdrehenden Verbindung lieferte eine Lysergsäure mit  $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$  ( $c = 0,25$  in Pyridin), die auch in den übrigen Eigenschaften mit der von Jacobs aus natürlichen Mutterkornalkaloiden gewonnenen Lysergsäure übereinstimmte und die wir nun mit d-Lysergsäure bezeichnen wollen. Das linksdrehende krystallisierte Norephedrid lieferte bei der Spaltung mit starker Kalilauge eine Säure, die für  $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$  ( $c = 0,25$  in Pyridin) aufwies, in ihren übrigen Eigenschaften indessen mit der d-Lysergsäure übereinstimmte. Sie ist der optische Antipode der Lysergsäure von Jacobs und mit l-Lysergsäure zu bezeichnen. Die neue Verbindung schmilzt wie d-Lysergsäure unter Zersetzung bei 235—240° und krystallisiert aus Wasser in regelmäßig bis länglich sechseckigen Blättchen, die 1 Mol. Krystallwasser enthalten.

Elementaranalyse: Die Substanz verliert ihr Krystallwasser im Hochvakuum bei 80°.

$C_{16}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 71,60	H 6,02	N 10,45
	Gef. „ 71,52	„ 6,04	„ 10,54.

Werden gleiche Gewichtsteile d- und l-Lysergsäure in der 400-fachen Menge heißen Wassers gelöst, so krystallisiert beim Erkalten die weiter oben beschriebene rac. Lysergsäure in den typischen rechteckigen Blättchen aus.

Die hohen spezifischen Drehungen der beiden Norephedride, die sich wie natürliche hochdrehende Mutterkornalkaloide, z. B. Ergotaminin oder Ergotinin, mit alkoholischer Phosphorsäure in Isomere mit niedrigerem spezifischen Drehvermögen umlagern lassen, kennzeichnen diese Verbindungen als Derivate der d- bzw. l-Isolysergsäure<sup>3)</sup>. Sie sind deshalb als d- bzw. l-Isolysergsäure-l-norephedride zu bezeichnen. Da erfahrungsgemäß unter den Bedingungen, unter denen sich der Aufbau aus dem Hydrazid über das Azid vollzieht, keine Isomerisierung erfolgt, müssen auch das Hydrazid und das Azid der Isolysergsäure-Reihe angehören, woraus sich für das charakteristische Abbauprodukt der Mutterkornalkaloide mit Hydrazin die oben eingeführte Bezeichnung „rac. Isolysergsäure-hydrazid“ rechtfertigt.

Das Auftreten von nur zwei optischen Isomeren bei der Spaltung von rac. Lysergsäure beweist, daß im Lysergsäuremolekül nur ein Asymmetriezentrum vorhanden ist, wie Jacobs<sup>4)</sup> in seiner zuletzt für die Lysergsäure vorgeschlagenen Strukturformel angenommen hat.

Wie eingangs bemerkt, leiten sich die natürlichen Mutterkornalkaloide von der d-Lysergsäure ab und bilden durch ihr paarweises Auftreten zwei Reihen, von denen die eine (Ergotoxin, Ergocristin, Ergotamin, Ergosin und Ergobasin) sich von der d-Lysergsäure selbst, die andere (Ergotinin, Ergocristinin, Ergotaminin, Ergosinin und Ergobasinin) von der Isolysergsäure ableitet. Durch die Darstellung der l-Lysergsäure sind zwei weitere Reihen von Mutterkornalkaloiden, die sich von dieser Säure ableiten, zugänglich geworden. Die optischen Antipoden des natürlichen Ergobasins bzw. Ergobasinins sind, wie diese selbst<sup>5)</sup>, bereits hergestellt<sup>6)</sup>, worüber wir noch ausführlicher berichten werden.

<sup>4)</sup> J. of Biol. Chem. 115, 227 (1936).

<sup>5)</sup> A. Stoll, Wien. klin. Wschr. 49, 1513 u. 1552 (1936) u. Münch. Med. Wschr. 1937, 322.

<sup>6)</sup> A. Stoll, Vortrag, gehalten an der Tagung der Fédération Int. Pharmaceutique in Kopenhagen, 26. August 1937; Bull. Féd. Int. Pharm., im Druck.