

179. Substitutionen am Ringsystem der Lysergsäure II. Alkylierung.

44. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von F. Troxler und A. Hofmann.

(12. VI. 57.)

Während in der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe Lysergsäure-Verbindungen beschrieben wurden, die am Indol-Stickstoff hydrolytisch wieder abspaltbare Substituenten tragen, berichten wir im folgenden über die Herstellung und die Eigenschaften von Verbindungen mit alkyliertem Indol-Stickstoff.

Wir haben festgestellt, dass von den bekannten Methoden zur Alkylierung einfacher Indol-Derivate am Stickstoff, wie Dimethylsulfat/Alkali²⁾, Alkylhalogenid/Natriumhydrid³⁾, Alkylhalogenid/metallisches Natrium⁴⁾, Alkylhalogenid/Pottasche⁵⁾, Alkylhalogenid/Alkaliamid in flüssigem Ammoniak⁶⁾ nur die zuletzt genannte auch für die 1-Alkylierung von Lysergsäure- bzw. Dihydro-lysergsäure-Derivaten verwendet werden kann⁷⁾. Man löst das Ausgangsmaterial in flüssigem Ammoniak, der 1 Äquivalent Kaliumamid enthält, und fügt nach kurzem Stehen das in Äther gelöste Alkylhalogenid hinzu. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das Rohprodukt an Aluminiumoxyd chromatographiert, an dem die 1-Alkyl-Derivate etwas weniger stark haften als die Ausgangsverbindungen.

In der Variationsmöglichkeit der Methode und in den Ausbeuten an 1-Alkyl-Derivaten besteht ein grosser Unterschied zwischen Lysergsäure- und Dihydro-lysergsäure-Verbindungen. Von den ersten liessen sich nur 1-Methyl-Derivate, und auch diese nur in mässiger Ausbeute, durch Verwendung von Methyljodid herstellen. Höhere Alkylhalogenide wie Benzyl- oder Allylbromid lieferten dunkle Reaktionsgemische, aus denen einheitliches Alkylierungsprodukt nur in Spuren isoliert werden konnte. Ausserdem tritt bei Lysergsäure-Derivaten mit einem Überschuss an Kaliumamid und Methyljodid zusätzlich Alkylierung am C-8 ein, worauf weiter unten noch näher eingegangen wird.

¹⁾ 43. Mitt. Helv. **40**, 1706 (1957).

²⁾ R. A. Abramovitch, J. chem. Soc. **1956**, 4593.

³⁾ E. Shaw, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1384 (1954).

⁴⁾ J. B. Wright, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1028 (1949).

⁵⁾ W. B. Whalley, J. chem. Soc. **1954**, 1651.

⁶⁾ K. T. Potts & J. E. Saxton, J. chem. Soc. **1954**, 2641; H. Plieninger, Chem. Ber.

87, 127 (1954).

⁷⁾ Schweiz. Patentanm. 33377 vom 18. Mai 1956.

Demgegenüber lassen sich Dihydro-lysergsäure-Derivate nicht nur mit Methyljodid, sondern auch mit höheren Alkylhalogeniden, wie Äthyljodid, Propyljodid, Allylbromid und Benzylbromid mit ausgezeichneter Ausbeute in 1-Stellung alkylieren. Äthyl- und Propyljodid reagieren etwas weniger glatt als Methyljodid und müssen in etwas grösserem Überschuss genommen werden. Dagegen ist ein Überschuss an den sehr reaktionsfähigen Allyl- und Benzylhalogeniden zu vermeiden, weil sonst gleichzeitig Quaternisierung des tertiären Stickstoffs in Stellung 6 stattfindet. Substitution am C-8 wurde bei Dihydro-lysergsäure-Derivaten nicht beobachtet.

Mit der beschriebenen Methode liessen sich nicht nur einfache Lysergsäure- und Dihydro-lysergsäure-Derivate am Indol-Stickstoff alkylieren, sondern auch die Mutterkornalkaloide vom Peptidtypus. Durch Hydrolyse z. B. von Methyl-dihydro-ergotamin, bei der 1-Methyl-D-dihydro-lysergsäure(I) erhalten wurde, liess sich zeigen, dass die Alkyl-Gruppe auch hier am Indol-Stickstoff sitzt und nicht etwa in den Peptid-Teil eingetreten ist.

Die 1-Methyl-Derivate der Lysergsäure-Reihe lassen sich erwartungsgemäss wie ihre unsubstituierten Stammverbindungen reversibel in die Derivate der Isolysergsäure-Reihe umlagern.

In der Tab. I sind die wichtigsten Daten der im experimentellen Teil beschriebenen 1-Alkyl-lysergsäure- und -dihydro-lysergsäure-Verbindungen zusammengestellt.

IR.-Spektren.

Der Einfluss der Alkylierung in 1-Stellung auf das IR.-Spektrum ist aus dem Vergleich der in Fig. 1 wiedergegebenen Spektren von 1-Methyl-D-lysergsäure-diäthylamid und 1-Methyl-D-dihydro-lysergsäure(I)-methylester mit denen der Ausgangsstoffe (siehe vorangehende Mitteilung¹⁾) ersichtlich. Die Bande, welche der NH-Frequenz der unsubstituierten Verbindungen entspricht (bei 3260 cm^{-1} in der Lysergsäure-Reihe und bei $2600\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ in der Dihydro-lysergsäure-Reihe) fehlt in den Substitutionsprodukten, womit ihre Struktur als 1-Alkylderivate der Formel I bzw. II gesichert ist.

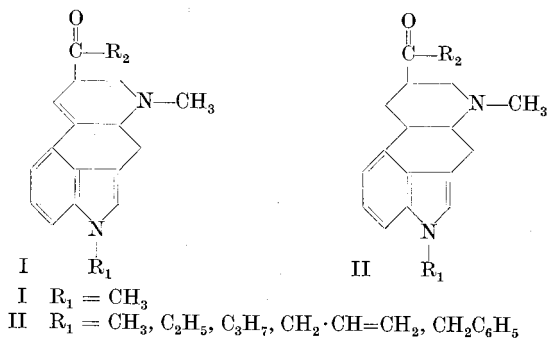


Tabelle I.

1-Alkyl-Derivate von Lysergsäure- und Dihydro-lysergsäure-Verbindungen.

Verbindung	Bruttoformel	Smp. ⁸⁾	$[\alpha]_D^{20}$ in Pyridin	Abschn. im exp. Teil
<i>1-Methyl-Derivat von</i>				
D-Lysergsäure-amid	$C_{17}H_{19}ON_3$	190—192°	– 5°	3
D-Isolysergsäure-amid	$C_{17}H_{19}ON_3$	197—198°	+ 449°	2
D-Lysergsäure-äthylamid	$C_{19}H_{23}ON_3$	185—186°	– 4°	4
D-Lysergsäure-diäthylamid	$C_{21}H_{27}ON_3$	*)	+ 20°	1
D-Lysergsäure-pyrrolidid	$C_{21}H_{25}ON_3$	*)	+ 27°	5
D-Lysergsäure-L-propanolamid-(2)	$C_{20}H_{25}O_2N_3$	178—179°	– 22°	6
Ergotamin	$C_{34}H_{37}O_5N_5$	185°	– 170°	8
Ergotaminin	$C_{34}H_{37}O_5N_5$	224°	(in $CHCl_3$) + 403	7
D-Dihydro-lysergsäure(I)-methylester	$C_{18}H_{22}O_2N_2$	117—118°	– 99°	11
D-Dihydro-lysergsäure(I)-amid	$C_{17}H_{21}ON_3$	256°	– 135°	12
D-Dihydro-lysergsäure(I)-diäthylamid	$C_{21}H_{29}ON_3$	131—132°	– 111°	10
Dihydro-ergotamin	$C_{34}H_{39}O_5N_5$	224°	– 67°	9
Dihydro-ergocristin	$C_{36}H_{43}O_5N_5$	225°	– 57°	13
Dihydro-ergokryptin	$C_{33}H_{45}O_5N_5$	244—245°	– 40°	14
Dihydro-ergocornin	$C_{32}H_{43}O_5N_5$	215—218°	– 44°	15
1-Äthyl-dihydro-ergocornin	$C_{33}H_{45}O_5N_5$	176—177°	– 44°	16
1-Propyl-dihydro-ergocornin	$C_{34}H_{47}O_5N_5$	184—185°	– 47°	17
<i>1-Allyl-Derivat von</i>				
Dihydro-ergocristin	$C_{38}H_{45}O_5N_5$	166—168°	– 51°	18
Dihydro-ergokryptin	$C_{35}H_{47}O_5N_5$	224—225°	– 40°	19
Dihydro-ergocornin	$C_{34}H_{45}O_5N_5$	180—181°	– 50°	20
<i>1-Benzyl-Derivat von</i>				
Dihydro-ergocristin	$C_{42}H_{47}O_5N_5$	155—160°	– 58°	21
Dihydro-ergokryptin	$C_{39}H_{49}O_5N_5$	154—160°	– 51°	22
Dihydro-ergocornin	$C_{38}H_{47}O_5N_5$	170—174°	– 51°	23
*) Verbindung amorph.				

UV.-Spektren.

In Fig. 2 sind die UV.-Spektren von 1-Methyl-D-lysergsäure-diäthylamid und von 1-Methyl-D-dihydro-lysergsäure(I)-methylester wiedergegeben, aus denen ersichtlich ist, dass die Methylierung in

8) Alle Smp. wurden in der Kapillare bestimmt und sind korrigiert.

1-Stellung sowohl in der Lysergsäure- wie in der Dihydro-lysergsäure-Reihe eine Verschiebung der Absorptionsmaxima um 9–10 $m\mu$ nach der langwelligeren Seite zur Folge hat (Spektren der Ausgangsverbindungen siehe vorangehende Mitteilung¹⁾).

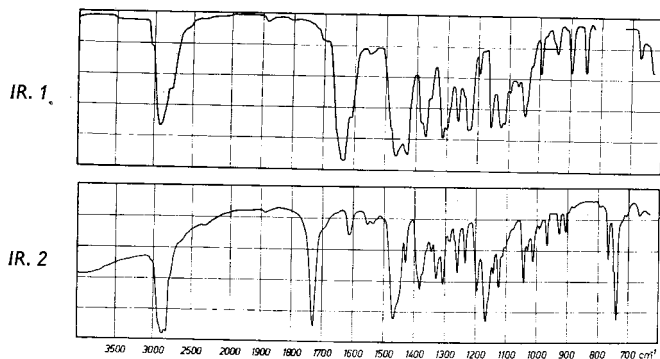


Fig. 1.

IR.-Spektren.

1-Methyl-D-lysergsäure-diäthylamid (IR. 1) (in CCl_4)

1-Methyl-D-dihydro-lysergsäure(I)-methylester (IR. 2) (in Nujol)

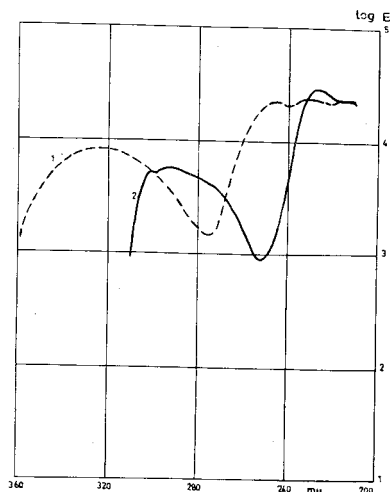


Fig. 2.

UV.-Spektren in Alkohol.

Kurve 1: 1-Methyl-D-lysergsäure-diäthylamid.

Maxima bei 215 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,36$), 230 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,37$), 245 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,34$) und 323 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,92$).

Kurve 2: 1-Methyl-D-dihydro-lysergsäure(I)-methylester.

Maxima bei 228 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,46$), 292 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,76$) und 302 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,73$).

Farbreaktionen.

Auf die *Keller*'sche und die *van Urk*'sche Farbreaktion (Ausführung siehe vorangehende Mitteilung, Tab. IV¹⁾) hat Alkylierung in 1-Stellung und die Art des Alkyls einen sehr grossen Einfluss. Die zu beobachtenden Färbungen sind in der folgenden Tab. II zusammengestellt.

Tabelle II.

Farbreaktionen von 1-Alkyl-Derivaten von D-Lysergsäure- und D-Dihydro-lysergsäure(I)-Derivaten.

Verbindung	<i>Keller</i> 'sche Farbreaktion	<i>van Urk</i> 'sche Farbreaktion
1-Methyl-D-lysergsäure-Derivate	reinblau, schwächer als Ausgangsverbindung	blauviolett, viel schwächer als Ausgangsverbindung
1-Methyl-D-dihydro-lysergsäure(I)-Derivate	reinblau	blau, schwächer als Ausgangsverbindung
1-Allyl-D-dihydro-lysergsäure(I)-Derivate	reinblau, schwächer als die entsprechende 1-Methyl-D-dihydro-lysergsäure(I)-Verbindung, wird im Lauf von 1–2 Min. hellgrau	rosa
1-Benzyl-D-dihydro-lysergsäure(I)-Derivate	grünstichig blau, nach 5 Sek. grün, nach 2 Min. schmutzig olivgrün	sehr schwach rosa

Alkylierung in der 8-Stellung des Lysergsäure-Restes.

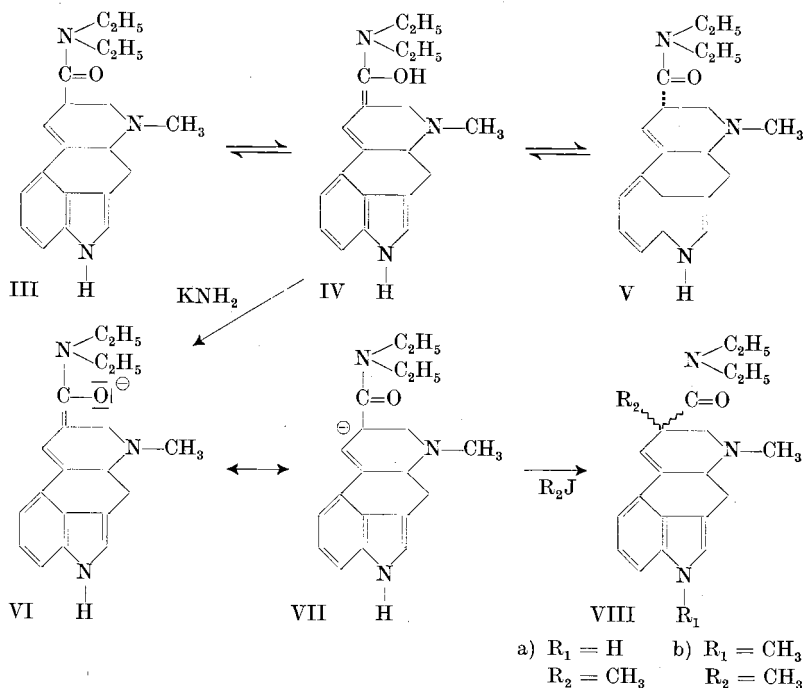
Die bei der Alkylierung von Lysergsäure-Verbindungen auftretenden Nebenprodukte, die, wie erwähnt, die Ausbeute an 1-Methyl-Derivaten stark herabsetzen, wurden am Beispiel des D-Lysergsäure-diäthylamids näher untersucht. Bei der Methylierung dieser Verbindung wurden, besonders bei Verwendung eines grösseren Überschusses an Kaliumamid und Methyljodid, stets neben dem 1-Methyl-D-lysergsäure-diäthylamid und einem beträchtlichen Teil an amorphen Produkten noch zwei weitere kristallisierte Methylderivate erhalten, die aus den nachstehend angeführten Gründen als 8-Methyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid (VIIIa) und als 1,8-Dimethyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid (VIIIb) formuliert werden.

Im IR.-Spektrum des Monomethyl-Derivates VIIIa (Fig. 3) ist die scharfe Bande der freien NH-Gruppe des Indol-Restes bei 3260 cm^{-1} noch vorhanden. Die Färbungen bei der *van Urk*'schen und der *Keller*'schen Farbreaktion sind genau gleich wie beim D-Lysergsäure-diäthylamid, was darauf hinweist, dass der Indol-Teil der Molekel unverändert vorliegt. VIIIa und VIIIb lassen sich nicht iso-

merisieren, was auf Substitution in 8-Stellung hinweist, da in 8-Stellung substituierte Lysergsäure-Derivate die enolische Zwischenstufe IV nicht mehr bilden können. Auch die optische Drehung der Verbindung, welche bei $[\alpha]_D = +120^\circ$ (in Pyridin) liegt, d. h. zwischen den Werten von D-Lysergsäure-diäthylamid und D-Isolysergsäure-diäthylamid, spricht für die Substitution in 8-Stellung⁹⁾.

Die Dimethyl-Verbindung VIIIb weist mit $[\alpha]_D = +96^\circ$ ungefähr die gleiche optische Drehung auf wie VIIIa. Sie ist ebenfalls nicht mehr isomerisierbar. In ihrem IR.-Spektrum (Fig. 3) fehlt zudem die Frequenz der freien NH-Gruppe, und ihre Farbreaktionen entsprechen vollständig denen des 1-Methyl-D-lysergsäure-diäthylamids. Die Verbindung enthält somit sowohl in 8- wie in 1-Stellung eine Methylgruppe.

Die Entstehung von 8-Alkyl-Substitutionsprodukten lässt sich nach folgendem Formelschema erklären:



⁹⁾ Die sehr ungleichmässige Belastung des Asymmetriezentrums an C-8, die für die grossen Drehungsunterschiede zwischen Lysergsäure- und Isolysergsäure-Reihe verantwortlich ist, wird beim Ersatz des Wasserstoffatoms durch einen grösseren Rest ausgeglichen. Drehwerte von der gleichen Grösse ($+107^\circ$ bis $+153^\circ$) zeigen auch die zwei Alkaloidpaare Setoclavin-Isosetoclavin und Penniclavin-Isopenniclavin, in denen am Kohlenstoffatom 8 des Ergolen-Systems ebenfalls zwei annähernd gleich grosse Reste sitzen (42. Mitt., Helv. **40**, 1358 (1957)).

Unter der Einwirkung von Kaliumamid bildet sich zuerst aus der am C-8 symmetrischen tautomeren Zwischenform IV der Lysergsäure/Isolysergsäure-Umlagerung¹⁰⁾ das Enolat, dessen Anion in der mesomeren Grenzform VII mit Methyljodid zur 8-Methyl-Verbindung weiterreagiert.

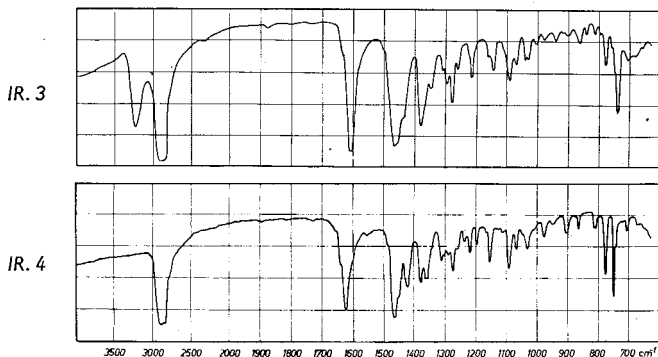


Fig. 3.

IR.-Spektren in Nujol.

8-Methyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid (IR. 3).

1,8-Dimethyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid (IR. 4).

Dementsprechend erhielten wir ausgehend von D-Lysergsäure-diäthylamid und von D-Isolysergsäure-diäthylamid die gleichen Substitutionsprodukte. Die Frage, ob das isolierte 8-Methyl-Derivat bzw. 1,8-Dimethyl-Derivat der Lysergsäure- oder der Isolysergsäure-Reihe angehört, muss vorläufig offen gelassen werden.

Das Carbanion VII kann noch in anderen mesomeren Grenzformen auftreten, deren Umsatz mit Methyljodid zu weiteren Nebenprodukten führt. Das UV.-Spektrum dieser amorphen Fraktionen, das von dem der Lysergsäure stark verschieden ist, und die völlig veränderte *Keller'sche* Farbreaktion dieser Verbindungen zeigen, dass hier tiefgreifende Umwandlungen eingetreten sind.

Entsprechend wie das 8-Methyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid liess sich auch die 8-Äthyl-Verbindung gewinnen.

Fig. 4 zeigt die UV.-Spektren von 8-Methyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid (VIIIa) und 1,8-Dimethyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid (VIIIb). Die beiden Spektren sind praktisch identisch mit denjenigen der in 8 unsubstituierten Verbindungen (vgl. Fig. 2 vorstehend und vorangehende Mitteilung¹⁾).

Die wichtigsten Daten der in 1- und 8-Stellung substituierten Diäthylamide sind in Tab. III zusammengestellt.

¹⁰⁾ A. Stoll, A. Hofmann & F. Troxler, *Helv.* **32**, 506 (1949).

Tabelle III.

1- und 8-Alkyl-Derivate von D-Lysergsäure-diäthylamid.

Verbindung	Bruttoformel	Smp. ⁸⁾	$[\alpha]_D^{20}$ in Pyridin	Abschn. im exp. Teil
1-Methyl-D-lysergsäure-diäthylamid	$C_{21}H_{27}ON_3$	*)	+ 20°	1
8-Methyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid	$C_{21}H_{27}ON_3$	213—214°	+ 120°	24
8-Äthyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid	$C_{22}H_{29}ON_3$	195°	+ 123°	26
1,8-Dimethyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid	$C_{22}H_{29}ON_3$	132—133°	+ 96°	25
*) Verbindung amorph.				

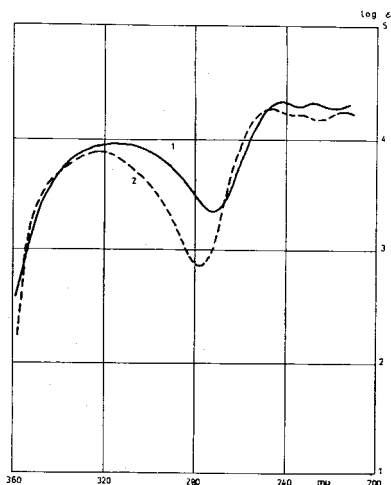


Fig. 4.

UV.-Spektren in Alkohol.

Kurve 1: 8-Methyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid.

Maxima bei 229 mμ (log ε = 4,33), 242 mμ (log ε = 4,33) und 314 mμ (log ε = 3,96).

Kurve 2: 1,8-Dimethyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid.

Maxima bei 216 mμ (log ε = 4,25), 233 mμ (log ε = 4,23), 247 mμ (log ε = 4,28) und 322 mμ (log ε = 3,87).

Experimenteller Teil⁸⁾.

1. 1-Methyl-D-lysergsäure-diäthylamid. In 400 cm³ trockenem flüssigem Ammoniak löste man 1,7 g Kalium (1,4 Äquivalente bezogen auf das D-Lysergsäure-diäthylamid) und versetzte die blaue Lösung mit so viel Eisennitrat, dass sie gerade entfärbt wurde. Nun fügte man 10 g im Hochvakuum getrocknetes D-Lysergsäure-diäthylamid hinzu, das im kräftig gerührten Ansatz im Lauf von 30 Min. vollständig in Lösung ging. Nach weiteren 30 Min. versetzte man mit 6 g Methyljodid (1,4 Äqu. bezogen auf das D-Lysergsäure-diäthylamid) in 10 cm³ absolutem Äther, rührte noch weitere 30 Min. und verdampfte nun das Ammoniak. Den Trockenrückstand verteilte man zwischen Äther

und verd. Weinsäure und chromatographierte die nach Freisetzen mit Hydrogencarbonat und Ausschütteln mit Chloroform gewonnenen Rohbasen an 300 g Aluminiumoxyd. Dabei wurden mit Benzol total 6,4 g 1-Methyl-D-lysergsäure-diäthylamid als farbloses, an der Luft und beim Erwärmen schnell gelb werdendes Öl eluiert, das aus keinem Lösungsmittel kristallisiert werden konnte. $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin). IR.-Spektrum: Siehe Fig. 1. — UV.-Spektrum: Siehe Fig. 2.

Saures Tartrat: Lange farblose Nadeln aus Aceton/Äther. Smp. $110-120^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$ ($c = 0,5$ in Wasser).

$C_{21}H_{27}ON_3, C_4H_6O_6$	Ber. C 61,58	H 6,82	O 22,97%
(487,5)	Gef. „ 61,97	„ 6,81	„ 23,24%

2. 1-Methyl-D-isolysergsäure-amid. Aus D-Lysergsäureamid nach 1. Das Rohprodukt, das überwiegend aus 1-Methyl-D-isolysergsäureamid und zu einem kleinen Teil aus 1-Methyl-D-lysergsäureamid besteht, wird an Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei die Iso-Verbindung schneller durch die Säule wandert und mit Chloroform ins Filtrat gewaschen wird. Aus Benzol kurze Prismen. Smp. $197-198^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = +449^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{17}H_{19}ON_3$	Ber. C 72,57	H 6,81	O 5,68%
(281,3)	Gef. „ 72,86	„ 7,02	„ 5,75%

3. 1-Methyl-D-lysergsäure-amid. Beim Chromatographieren des nach 2. erhaltenen Reaktionsgemisches wird 1-Methyl-D-lysergsäureamid mit Chloroform + 1% Alkohol ins Filtrat gewaschen. Aus Chloroform feine Nadeln. Smp. $190-192^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -5^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{17}H_{19}ON_3$	Ber. C 72,57	H 6,81	O 5,68%
(281,3)	Gef. „ 72,82	„ 7,06	„ 5,92%

4. 1-Methyl-D-lysergsäure-äthylamid. Aus D-Lysergsäure-äthylamid nach 1. Aus Essigester Platten. Smp. $185-186^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{19}H_{23}ON_3$	Ber. C 73,75	H 7,49	O 5,17%
(309,4)	Gef. „ 73,65	„ 7,50	„ 5,31%

5. 1-Methyl-D-lysergsäure-pyrrolidid. Aus D-Lysergsäure-pyrrolidid nach 1. Farbloses Öl, das aus keinem Lösungsmittel kristallisiert werden konnte. $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

Saures Tartrat: Aus Aceton/Äther lange Nadeln. Smp. unscharf zwischen 115° und 125° . $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ ($c = 0,4$ in Wasser).

$C_{21}H_{25}ON_3, C_4H_6O_6$	Ber. C 61,84	H 6,44	O 23,07%
(485,5)	Gef. „ 61,51	„ 6,57	„ 23,40%

6. 1-Methyl-D-lysergsäure-L-propanolamid-(2). Aus D-Lysergsäure-L-propanolamid-(2) (Ergobasin, Ergonovin) nach 1. Aus Chloroform kurze, Kristall-Chloroform enthaltende Prismen. Smp. $178-179^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{20}H_{25}O_2N_3$	Ber. C 70,77	H 7,43	N 12,38%
(339,4)	Gef. „ 70,29	„ 7,24	„ 12,31%

7. 1-Methyl-ergotaminin. Aus Ergotamin nach 1, wobei nahezu vollständige Isomerisierung eintritt. Beim Chromatographieren des Rohproduktes an Aluminiumoxyd wandert das 1-Methyl-ergotaminin am raschesten durch die Säule und wird schon mit Chloroform ins Filtrat gewaschen. Aus Methanol kugelige Aggregate kurzer Prismen. Smp. 224° . $[\alpha]_D^{20} = +403^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{34}H_{37}O_5N_5$	Ber. C 68,55	H 6,26	O 13,43%
(595,7)	Gef. „ 68,13	„ 5,96	„ 13,79%

8. 1-Methyl-ergotamin. Aus 1-Methyl-ergotaminin durch saure Umlagerung¹¹⁾. Aus Methanol Kristall-Lösungsmittel enthaltende Platten. Smp. 185° . $[\alpha]_D^{20} = -170^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{34}H_{37}O_5N_5$	Ber. C 68,55	H 6,26	O 13,43%
(595,7)	Gef. „ 68,58	„ 6,19	„ 13,33%

¹¹⁾ A. Stoll, Helv. **28**, 1283 (1945).

9. 1-Methyl-dihydro-ergotamin. Aus Dihydro-ergotamin und je 1,5 Mol Kaliumamid und Methyljodid nach 1. Aus Essigester kurze Stäbchen. Smp. 224°. $[\alpha]_D^{20} = -67^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin). Ausbeute 90%.

$C_{34}H_{39}O_5N_5$	Ber. C 68,32	H 6,58	O 13,38%
(597,7)	Gef. „ 67,99	„ 6,79	„ 13,86%

10. 1-Methyl-D-dihydro-lysergsäure(I)-diäthylamid. Aus D-Dihydro-lysergsäure(I)-diäthylamid nach 9. Aus Benzol Klötze vom Smp. 131—132°. $[\alpha]_D^{20} = -111^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{21}H_{29}ON_3$	Ber. C 74,30	H 8,61	O 4,71%
(339,5)	Gef. „ 74,55	„ 8,63	„ 4,71%

11. 1-Methyl-D-dihydro-lysergsäure(I)-methylester. Aus 1-Methyl-dihydro-ergotamin durch alkalische Hydrolyse¹²⁾ und Veresterung der gebildeten 1-Methyl-D-dihydro-lysergsäure(I) mit Diazomethan. Aus Benzol lange Nadeln. Smp. 117—118°. $[\alpha]_D^{20} = -99^\circ$ (0,5 in Pyridin). IR.-Spektrum: Siehe Fig. 1. — UV.-Spektrum: Siehe Fig. 2.

$C_{18}H_{22}O_2N_2$	Ber. C 72,45	H 7,43	N 9,99%
(298,4)	Gef. „ 72,36	„ 7,75	„ 9,28%

12. 1-Methyl-D-dihydro-lysergsäure(I)-amid. Aus 1-Methyl-dihydro-ergotamin durch partielle alkalische Hydrolyse¹³⁾. Aus Chloroform/Methanol beim Verdünnen mit Petroläther kurze Nadelchen vom Smp. 256°. $[\alpha]_D^{20} = -135^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{17}H_{21}ON_3$	Ber. C 72,05	H 7,47	N 14,83%
(283,4)	Gef. „ 72,21	„ 7,80	„ 15,04%

13. 1-Methyl-dihydro-ergocristin. Aus Dihydro-ergocristin nach 9. Aus Chloroform viereckige, Kristall-Lösungsmittel enthaltende Platten. Smp. 225°. $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$ ($c = 0,4$ in Pyridin).

$C_{36}H_{43}O_5N_5$	Ber. C 69,10	H 6,93	N 11,19%
(625,7)	Gef. „ 68,91	„ 6,98	„ 11,38%

14. 1-Methyl-dihydro-ergokryptin. Aus Dihydro-ergokryptin nach 9. Aus Benzol unregelmässige, auch quadratische Platten. Smp. 244—245°. $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{33}H_{45}O_5N_5$	Ber. C 66,98	H 7,67	N 11,84%
(591,7)	Gef. „ 67,29	„ 7,61	„ 11,94%

15. 1-Methyl-dihydro-ergocornin. Aus Dihydro-ergocornin nach 9. Aus Alkohol Platten vom Smp. 215—218°. $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{32}H_{43}O_5N_5$	Ber. C 66,53	H 7,50	O 13,85%
(577,7)	Gef. „ 66,38	„ 7,31	„ 14,04%

16. 1-Äthyl-dihydro-ergocornin. Aus Dihydro-ergocornin mit 1,4 Mol Kaliumamid und 3 Mol Äthyljodid nach 1. Aus Alkohol rechteckige Platten. Smp. 176—177°. $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{33}H_{45}O_5N_5$	Ber. C 66,98	H 7,67	O 13,52%
(591,7)	Gef. „ 66,91	„ 7,80	„ 13,78%

17. 1-Propyl-dihydro-ergocornin. Aus Dihydro-ergocornin und Kaliumamid/Propyljodid nach 16. Aus Alkohol rechteckige Platten. Smp. 184—185°. $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{34}H_{47}O_5N_5$	Ber. C 67,41	H 7,82	N 11,56%
(605,7)	Gef. „ 67,55	„ 8,03	„ 11,35%

18. 1-Allyl-dihydro-ergocristin. Aus Dihydro-ergocristin, 1,4 Mol Kaliumamid und 1,3 Mol Allylbromid nach 1. Aus Essigester schiffchenförmige Platten. Smp. 166—168°. $[\alpha]_D^{20} = -51^\circ$ (0,5 in Pyridin). Ausbeute: 75%.

$C_{33}H_{45}O_5N_5$	Ber. C 70,02	H 6,96	O 12,27%
(651,8)	Gef. „ 69,53	„ 7,15	„ 12,29%

¹²⁾ A. Stoll & A. Hofmann, *Helv.* **26**, 2070 (1943).

¹³⁾ A. Stoll & A. Hofmann, *Helv.* **33**, 1705 (1950).

19. 1-Allyl-dihydro-ergokryptin. Aus Dihydro-ergokryptin und Kaliumamid/Allylbromid nach 18. Aus Benzol viereckige Platten vom Smp. 224–225°. $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{35}H_{47}O_5N_5$	Ber. C 68,04	H 7,67	O 12,95%
(617,8)	Gef. „ 68,37	„ 7,65	„ 13,01%

20. 1-Allyl-dihydro-ergocornin. Aus Dihydro-ergocornin und Kaliumamid/Allylbromid nach 18. Aus Benzol feine Nadelchen. Smp. 180–181°. $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{34}H_{45}O_5N_5$	Ber. C 67,64	H 7,51	O 13,25%
(603,7)	Gef. „ 67,73	„ 7,53	„ 13,21%

21. 1-Benzyl-dihydro-ergocristin. Aus Dihydro-ergocristin, 1,4 Mol Kaliumamid und 1,15 Mol Benzylbromid nach 1. Aus Benzol Spiesse. Smp. 155–160°. $[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin). Ausbeute 70%.

$C_{45}H_{47}O_5N_5$	Ber. C 71,87	H 6,75	O 11,40%
(701,8)	Gef. „ 71,87	„ 6,96	„ 11,67%

22. 1-Benzyl-dihydro-ergokryptin. Aus Dihydro-ergokryptin und Kaliumamid/Benzylbromid nach 21. Aus Benzol lange Stäbchen. Smp. 154–160°. $[\alpha]_D^{20} = -51^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{38}H_{49}O_5N_5$	Ber. C 70,14	H 7,40	O 11,98%
(667,8)	Gef. „ 70,05	„ 7,44	„ 11,98%

23. 1-Benzyl-dihydro-ergocornin. Aus Dihydro-ergocornin und Kaliumamid/Benzylbromid nach 21. Aus Alkohol kurze Prismen. Smp. 170–174°. $[\alpha]_D^{20} = -51^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{38}H_{47}O_5N_5$	Ber. C 69,80	H 7,25	O 12,24%
(653,8)	Gef. „ 69,89	„ 7,20	„ 12,24%

24. 8-Methyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid. Aus D-Lysergsäure-diäthylamid oder D-Isolysergsäure-diäthylamid, 8 Mol Kaliumamid und 2 Mol Methyljodid nach 1. Bei Chromatographie des aus 480 mg D-Lysergsäure-diäthylamid gewonnenen Rohproduktes an Aluminiumoxyd wurden mit Benzol 150 mg 8-Methyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid ins Filtrat gewaschen. Aus Benzol Platten vom Smp. 213–214°. $[\alpha]_D^{20} = +120^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin). Die Verbindung war papierchromatographisch einheitlich und zeigte im System Formamid/Phthalester¹⁴) ein Rf von 0,28. IR.-Spektrum: Siehe Fig. 3.—UV.-Spektrum: Siehe Fig. 4.

$C_{21}H_{27}ON_3$	Ber. C 74,74	H 8,07	O 4,74%
(337,5)	Gef. „ 74,85	„ 7,90	„ 4,91%

25. 1,8-Dimethyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid wird bei der Chromatographie des nach 24 erhaltenen Rohproduktes mit Benzol ins Filtrat gewaschen. Haftet an der Säule etwas weniger stark als 8-Methyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid. Aus Äther rhombische Platten vom Smp. 132–133°. $[\alpha]_D^{20} = +96^\circ$ ($c = 0,4$ in Pyridin). Rf = 0,13¹⁴). IR.-Spektrum: Siehe Fig. 3. — UV.-Spektrum: Siehe Fig. 4.

$C_{22}H_{29}ON_3$	Ber. C 75,17	H 8,32	N 11,96%
(351,5)	Gef. „ 75,32	„ 8,14	„ 12,11%

26. 8-Äthyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid. Aus D-Lysergsäure-diäthylamid und Kaliumamid/Äthyljodid nach 24. Aus Äther sechseckige Platten. Smp. 195°. $[\alpha]_D^{20} = +123^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{22}H_{29}ON_3$	Ber. C 75,17	H 8,32	N 11,96%
(351,5)	Gef. „ 74,91	„ 8,22	„ 12,15%

27. Versuch zur Umlagerung von 8-Methyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid. 8-Methyl-D-(iso)lysergsäure-diäthylamid wurde unter Bedingungen, unter denen sich D-Lysergsäure-diäthylamid und D-Isolysergsäure-diäthylamid gegenseitig in-

¹⁴) A. Stoll & A. Rügger, *Helv.* **37**, 1725 (1954).

einander umlagern¹⁵⁾, stehengelassen und der Verlauf der optischen Drehung gemessen. $c = 0,5$ in 0,1-n. methanolischer Kalilauge, $l = 2$ dm. α_D^{20} zur Zeit T_0 : $+1,30^\circ$; nach 23 Std.: $+1,29^\circ$. Es ist also keine Umlagerung eingetreten.

Die Elementaranalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. W. Schöniger) ausgeführt und die Spektren in unserer spektralanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. G. Leemann) aufgenommen.

Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung von 1-Alkyl-Derivaten von Lysergsäure- und Dihydro-lysergsäure-Verbindungen durch Einwirkung von Kaliumamid und Alkylhalogenid in flüssigem Ammoniak beschrieben.

Während in der Dihydro-lysergsäure-Reihe nur die 1-Stellung substituiert wird, reagiert in der Lysergsäure-Reihe teilweise auch noch die 8-Stellung.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel.

¹⁵⁾ A. Stoll und Mitarb., Helv. **37**, 2039 (1954), Fig. 4.

180. Photochemische Reaktionen.

2. Mitteilung¹⁾.

Über gegenseitige Beziehungen und Umwandlungen bei Bestrahlungsprodukten des Santonins

von D. Arigoni, H. Bosshard, H. Bruderer, G. Büchi, O. Jeger und L. J. Krebaum.

(13. VI. 57.)

Die photochemischen Umwandlungen des Santonins (I) fanden bisher nur wenig Beachtung, obwohl eine Interpretation der zahlreichen, von der italienischen Schule beschriebenen Versuche²⁾ für das Verständnis photochemischer Reaktionen von Bedeutung sein könnte. Wir haben daher die Aufklärung der Bestrahlungsprodukte des Santonins in unser Arbeitsprogramm aufgenommen und berichten nachfolgend über die ersten Ergebnisse dieser Untersuchungen. Auch Professor D. H. R. Barton hat die Bearbeitung dieses Teilgebietes der Santoninchemie in Angriff genommen³⁾ und berichtet gleichzeitig über die erzielten Resultate.

¹⁾ 1. Mitt., Helv. **40**, 494 (1957). Diese Abhandlung ist gleichzeitig als 8. Mitt. in der Reihe „Light-catalyzed Organic Reactions“ zu betrachten. 7. Mitt., vgl. J. Amer. chem. Soc. **79**, im Druck.

²⁾ Vgl. die zusammenfassende Darstellung von J. Simonsen & D. H. R. Barton in The Terpenes, Vol. III, p. 292, Cambridge University Press, 1952.

³⁾ D. H. R. Barton, P. de Mayo & M. Shafiq, J. chem. Soc. **1957**, 929.