

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 12. Mitteilung: E. JUCKER, A. LINDENMANN, E. SCHENKER, E. FLÜCKIGER & M. TAESCHLER, *Arzneimittel-Forsch.* **13**, 269 (1963).
- [2] J.-P. BOURQUIN, G. SCHWARB, G. GAMBONI, R. FISCHER, L. RUESCH, S. GULDIMANN, V. THEUS, E. SCHENKER & J. RENZ, *Helv.* **41**, 1072 (1958).
- [3] BEECHAM RESEARCH LABORATORIES LTD.
- [4] J. F. KERVIN, G. E. ULLYOT, R. C. FUSON & C. L. ZIRKLE, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 2961 (1947); W. R. BRODE & M. W. HILL, *ibid.* **69**, 724 (1947); E. M. SCHULTZ & J. M. SPRAGUE, *ibid.* **70**, 48 (1948).
- [5] R. C. FUSON & C. L. ZIRKLE, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 2760 (1948); R. PAUL & S. TCHELITCHEFF, *Bull. Soc. Chim. France* **1958**, 736; E. G. BRAIN, F. P. DOYLE & M. D. MEHTA, *J. chem. Soc.* **1961**, 633.
- [6] N. J. LEONARD, K. JANN, J. V. PAUKSTELIS & C. K. STEINHARDT, *J. org. Chemistry* **28**, 1499 (1963).
- [7] Y.-H. WU, J. R. CORRIGAN & R. F. FELDKAMP, *J. org. Chemistry* **26**, 1531 (1961).
- [8] a) A. D. JANINA & M. V. RUBCOV, *Ž. obšč. Chim.* **32**, 3693 (1962); b) AMER. HOME PROD. COMP., US-Pat. 2775589.
- [9] W. A. SCHULER, *Deutsch. Pat.* 934890.
- [10] T. R. NORTON, R. A. SEIBERT, A. A. BENSON & F. W. BERGSTROM, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 1573 (1946).
- [11] E. R. LAVAGNINO, R. R. CHAUVETTE, W. N. CANNON & E. C. KORNFELD, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 2609 (1960).
- [12] C. W. TULLOCK & M. McELVAIN, *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 961 (1939).
- [13] G. L. EVANS, H. W. GRAY & H. W. JACOBSON, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 2727 (1950).

83. Selektive Reduktions- und Oxydationsreaktionen an lysergsäure-Derivaten. 2,3-Dihydro- und 12-Hydroxy-lysergsäureamide

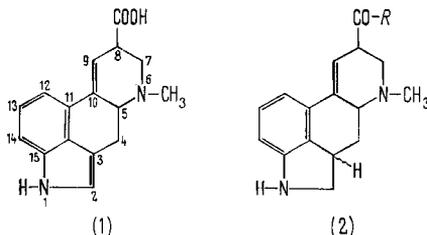
59. Mitteilung über Mutterkornalkaloide [1]¹⁾

von P. A. Stadler, A. J. Frey, F. Troxler und A. Hofmann

(15. II. 64)

Die partialsynthetischen Modifikationen am Ringgerüst der Lysergsäure (1), über die in früheren Veröffentlichungen dieser Reihe berichtet wurde, bestanden in der Absättigung der $\Delta^{9,10}$ -Doppelbindung mit Wasserstoff [2] oder durch Anlagerung von Wasser [3], sowie in Substitutionen in der 1- und in der 2-Stellung [4].

In der vorliegenden Abhandlung werden zwei weitere chemische Reaktionen am Ringsystem der Lysergsäure beschrieben: die selektive Hydrierung der $\Delta^{2,3}$ -Doppel-



¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, Seite 768.

bindung und, ausgehend von diesen Dihydro-Derivaten, die Einführung einer Hydroxylgruppe in die 12-Stellung.

A. Herstellung von 2,3-Dihydro-Derivaten von Lysergsäureamiden²⁾. – Für die Reduktion von einfachen Indolderivaten zu den entsprechenden Indolinen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung: katalytische Hydrierung [6], elektrolytische Reduktion [7] und schliesslich die Reduktion mit naszierendem Wasserstoff in ihren verschiedenen Ausführungsformen [8]. Für die selektive Absättigung der $\Delta^{2,3}$ -Doppelbindung in Lysergsäure-Derivaten erwies sich eine Variante des letztgenannten Verfahrens als geeignet.

Behandelte man Lysergsäureamide bei Raumtemperatur mit konz. Salzsäure und überschüssigem Zinkstaub, so verschwand im Laufe einiger Stunden die für die Indol-Gruppierung der Ausgangsmaterialien charakteristische KELLER'sche Farb-reaktion. Die dünnschichtchromatographische Analyse der rohen Reduktionsprodukte zeigte, dass sich aus Lysergsäure-Verbindungen in stereoselektiver Reaktion überwiegend ein 2,3-Dihydrolysergsäure-Derivat gebildet hatte, welches nur bei der Reduktion von speziell leicht epimerisierbaren unsubstituierten Lysergsäureamiden von grösseren Mengen der entsprechenden, am Atom 8 isomerisierten 2,3-Dihydro-*d*-iso-lysergsäure-Verbindung begleitet war. Die erzielten Ausbeuten an reinem 2,3-Dihydro-Derivat lagen im Mittel nur um 60 bis 65%, da sich bei der stundenlangen Einwirkung von konzentrierter Salzsäure auf die empfindlichen Lysergsäureamide

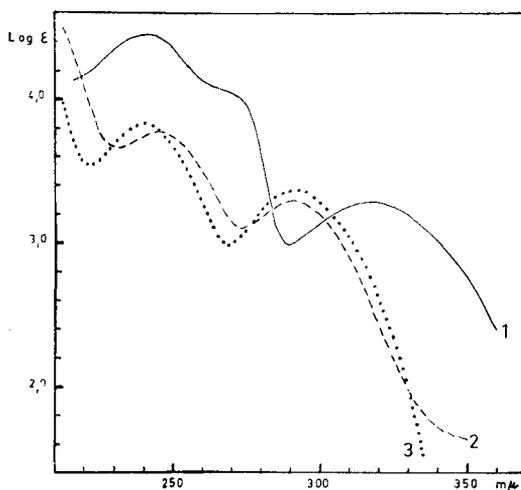


Fig. 1. UV.-Spektren in Methanol

Kurve 1: 2,3-Dihydro-*d*-lysergsäureamid. Maxima bei 243 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,42$) und 317,5 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,31$)

Kurve 2: 2,3,9,10-Tetrahydro-*d*-lysergsäureamid. Maxima bei 245 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,77$) und 291 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,29$)

Kurve 3: 3-Methyl-2,3-dihydro-indol. Maxima bei 240,5 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,83$) und 291,5 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,37$)

²⁾ Der Grundkörper dieser Verbindungsgruppe, die racemische 2,3-Dihydrolysergsäure (2), $R = OH$, war schon bekannt; er wurde aber nicht partialsynthetisch aus einem Lysergsäure-Derivat, sondern als Zwischenprodukt bei der Totalsynthese der Lysergsäure erhalten [5].

eine gewisse säurekatalysierte Zersetzung nicht vermeiden liess³⁾, was sich in den Dünnschichtchromatogrammen der rohen Reduktionsprodukte durch einige kleinere Flecke in der Nähe des Startpunktes manifestierte.

Die Konstitution der neuen Verbindungen folgt aus folgenden Eigenschaften:

- Die KELLER'sche Farbreaktion fällt negativ aus.
- Die Reduktionsprodukte bilden mit Mineralsäure zweibasische Salze, enthalten somit 2 basische Gruppen⁴⁾.
- Das UV.-Spektrum von 2,3,9,10-Tetrahydro-*d*-lysergsäureamid (Fig. 1, Kurve 2) ist demjenigen von 3-Methyl-2,3-dihydro-indol (Kurve 3) sehr ähnlich.
- Die Reduktionsprodukte enthalten die unveränderte Carbonsäureamid-Gruppierung der Ausgangsmaterialien. Dafür spricht die Anwesenheit einer starken, für Carbonsäureamide charakteristischen Absorptionsbande in ihren IR.-Spektren.
- In den Reduktionsprodukten von Lysergsäureamiden ist die nichtaromatische Doppelbindung erhalten geblieben. Ihre unveränderte Lage in 9,10-Stellung folgt aus folgenden Beobachtungen:

1) Die Reduktionsprodukte, beispielsweise dasjenige des *d*-Lysergsäure-(+)-butanolamid-(2'), lassen sich unter schwach alkalischen Bedingungen bis zu einem Gleichgewicht zu der in 8-Stellung epimeren *iso*-Lysergsäure-Verbindung umlagern. Für eine solche Umlagerung unter milden Bedingungen ist die Anwesenheit einer Doppel-

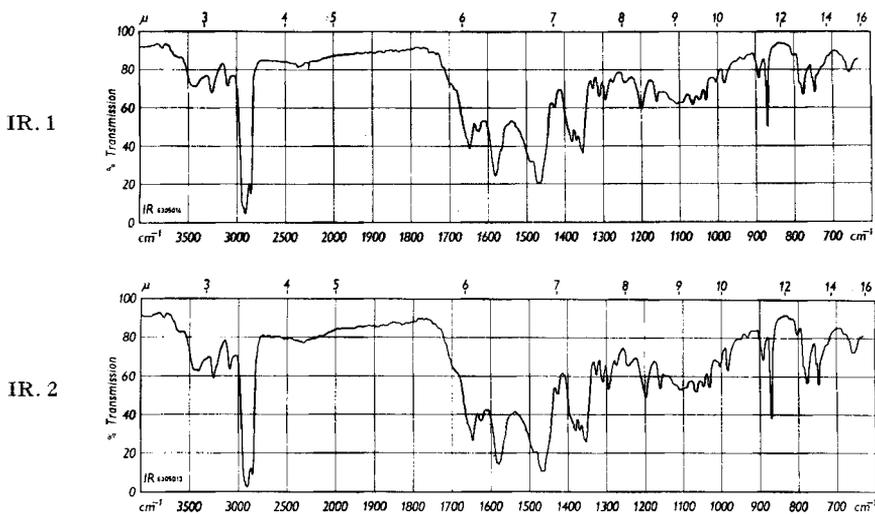


Fig. 2. Infrarotspektren in Nujol

IR. 1: Dehydrierungsprodukt von 1-Methyl-2,3-dihydro-*d*-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2') in Form des Bimaleinates.

IR. 2: 1-Methyl-*d*-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2')-bimaleinat

³⁾ Vgl. z. B. die Umlagerung von Lysergsäure-Derivaten zu Benz[c, d]indolinen unter HCl-Einwirkung [9].

⁴⁾ So bildet z. B. 1-Methyl-2,3-dihydro-*d*-lysergsäure-*L*-propanolamid-(2') mit HCl ein Dihydrochlorid $C_{20}H_{29}O_2N_3Cl_2$, Smp. 213–216° (Zers.), Ber. Cl 17,1%, Gef. Cl 17,6%. Die pK_{MCS}^* -Werte eines typischen Vertreters dieser Verbindungsgruppe, des 2,3-Dihydro-*d*-Lysergsäure-*L*-propanolamids-(2'), betragen 6,37 und 3,45 (Vgl.: *d*-Lysergsäure-methylester $pK_{MCS}^* = 5,40$, *N*-Äthyl-*o*-toluidin 3,57).

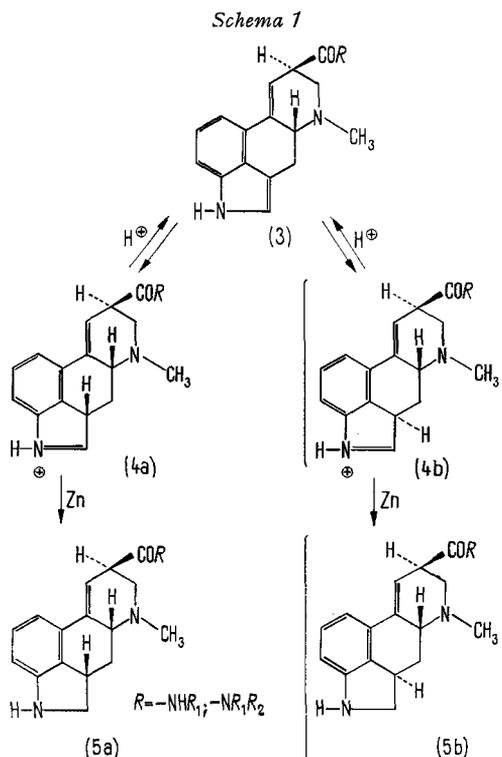
bindung in 9,10-Stellung erforderlich [10]. 9,10-Dihydrolysergsäure-Derivate lassen sich unter analogen Bedingungen nicht epimerisieren [11].

2) Die Unterschiede in den UV.-Spektren des Reduktionsproduktes von *d*-Lysergsäureamid (Kurve 1) und des daraus durch katalytische Hydrierung gewonnenen Tetrahydro-Derivates (Kurve 2) sprechen dafür, dass die nichtaromatische Doppelbindung in Konjugation zum aromatischen Kern steht (Fig. 1).

Die angeführten Befunde gestatten mit guter Sicherheit, die Reduktionsprodukte als 2,3-Dihydro-*d*-lysergsäureamide (Formel 2) anzusprechen.

Ein weiterer Beweis für die Richtigkeit der Formel (2) konnte schliesslich dadurch erbracht werden, dass es gelang, 1-Methyl-2,3-dihydro-*d*-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2') durch Dehydrierung mit Quecksilber(II)-acetat in die Ausgangsverbindung 1-Methyl-*d*-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2'), zurückzuverwandeln. Das Dehydrierungsprodukt stimmte in sämtlichen Eigenschaften, insbesondere auch im IR.-Spektrum (s. Fig. 2) mit authentischem Material überein.

Es wurde bereits erwähnt, dass die beschriebene Reduktion jeweils im wesentlichen nur *ein* Reduktionsprodukt liefert, dass sie somit stereoselektiv verläuft. Es blieb nun noch, die in der Formel (2) unbestimmt gelassene Konfiguration des Wasserstoffatoms in 3-Stellung zu ermitteln. Diese kann mit grosser Wahrscheinlichkeit aus dem in Schema 1 postulierten Reaktionsmechanismus abgeleitet werden:



Es ist anzunehmen, dass der erste Reaktionsschritt bei der Reduktion in der Anlagerung eines Protons an die Indoldoppelbindung unter gleichzeitiger Verschiebung

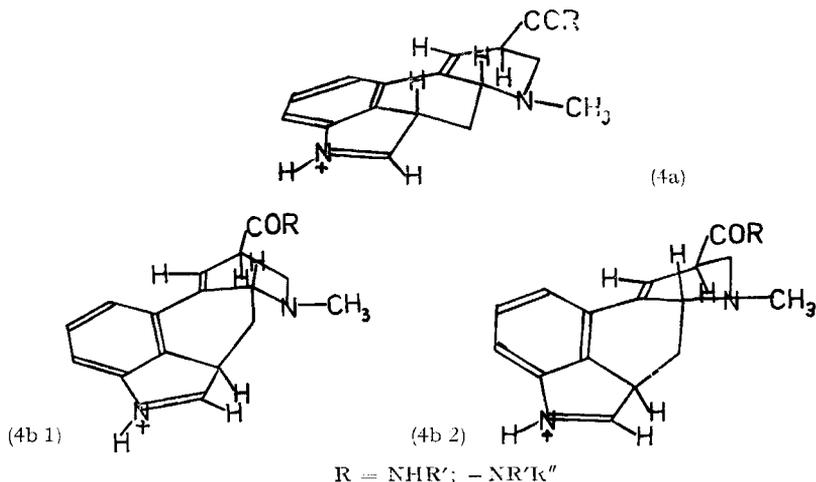
dieser Doppelbindung in die Stellung 1,2 besteht. Die Betrachtung des Modells der Lysergsäure zeigt, dass diese Addition sowohl von vorn als auch von der Rückseite her geschehen kann, da die Ausgangsmolekel in der Gegend des Indolrings weitgehend eben ist und weder auf der Vorder- noch auf der Rückseite stark raumbeanspruchende Atomgruppen trägt, die den Zutritt des Protons sterisch hindern könnten. Es würden also, je nachdem ob das Proton von vorn oder von hinten angreift, die beiden Zwischenzustände (4a) und (4b) entstehen und in der wässrig sauren Lösung nebeneinander mit dem nicht protonierten Ausgangsmaterial (3) im Gleichgewicht stehen.

Der sich an diese Zwischenzustände anschliessende, eigentlich reduktive Reaktionsschritt würde sich dann an den Atomen 1 und 2 dieser Zwischenzustände abspielen und hätte auf die Stereochemie des Endproduktes keinen Einfluss mehr.

Für die Konfiguration des Reduktionsproduktes wären demzufolge die Energieniveaus der beiden Zwischenzustände (4a) und (4b) massgebend.

In Schema 2 sind die Stereomodelle dieser beiden Zwischenzustände aufgezeichnet; es ist daraus das folgende zu entnehmen:

Schema 2



Im Falle des Zwischenzustandes (4a) liegen die Atome 1, 2, 3, 5, 8, 9 und 10 praktisch vollständig in der Ebene des Benzolkernes. Die alicyclische Doppelbindung in Stellung 9, 10 bleibt in voller Konjugation zum Benzolkern, was ihrer energieärmsten Lage entspricht. Die Ringe C und D zeigen nur wenig Deformation, es handelt sich um fast reine Cyclohexen-Sesselformen. Der Zwischenzustand (4a) kann folglich als relativ energiearm gelten.

Im Falle des Zwischenzustandes (4b) sind die zwei extremen Konstellationen (4b 1) und (4b 2) möglich. Beide Konstellationen lassen sich nicht ohne Wannenform konstruieren. Wenn in (4b 1) der Ring C Cyclohexen-Sesselform aufweist, so liegt Ring D in Wannenform vor. In (4b 2) liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt: Ring D besitzt Sesselform, Ring C Wannenform. Diese nur beim Zwischenzustand (4b) auftretenden Wannenformen machen eine Reaktion über diesen

Tabelle 1. *Eigenschaften von 2,3-Dihydro-lysergsäure- und -iso-lysergsäure-Derivaten*

2,3-Dihydro-Derivat von	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl ₃)	Bruttoformel Mol.-Gew.	Elementaranalyse
<i>d</i> -Lysergsäureamid	190-194° (Zers.)	+ 11°	C ₁₆ H ₁₉ ON ₃ (269,3)	Ber. C 71,3 H 7,1 O 5,9 N 15,6% Gef. „ 71,1 „ 7,3 „ 6,5 „ 15,5%
<i>d</i> -Lysergsäure-diäthylamid	133-135°	- 21°	C ₂₀ H ₂₇ ON ₃ (325,4)	Ber. C 73,8 H 8,4 O 4,9 N 12,9% Gef. „ 73,7 „ 8,5 „ 5,0 „ 12,7%
<i>d</i> -Lysergsäure-cyclopentylamid	212-214° (Zers.)	+ 7°	C ₂₁ H ₂₇ ON ₃ (337,4)	Ber. C 74,7 H 8,1 O 4,7 N 12,5% Gef. „ 74,8 „ 8,1 „ 5,0 „ 12,2%
<i>d</i> -Lysergsäure-L-propanolamid-(2')	193-194° (Zers.)	- 27,7°	C ₁₉ H ₂₅ O ₂ N ₃ (327,4)	Ber. C 69,7 H 7,7 O 9,8 N 12,8% Gef. „ 69,8 „ 7,7 „ 10,1 „ 13,2%
<i>d</i> -Lysergsäure-(+)-butanolamid-(2')	185-186° (Zers.)	- 21°	C ₂₀ H ₂₇ O ₂ N ₃ (341,4)	Ber. C 70,3 H 8,0 O 9,4 N 12,3% Gef. „ 70,2 „ 8,0 „ 9,5 „ 12,3%
<i>d</i> -iso-Lysergsäure-(+)-butanolamid-(2')	152-153°	+ 263°	C ₂₀ H ₂₇ O ₂ N ₃ (341,4)	Ber. C 70,3 H 8,0 O 9,4 N 12,3% Gef. „ 70,4 „ 8,0 „ 9,7 „ 12,1%
1-Methyl- <i>d</i> -lysergsäureamid	191-192° (Zers.)	- 76°	C ₁₇ H ₂₁ ON ₃ (283,4)	Ber. C 72,0 H 7,5 O 5,6 N 14,8% Gef. „ 71,4 „ 7,6 „ 5,8 „ 14,8%
1-Methyl- <i>d</i> -iso-lysergsäureamid	205-206° (Zers.)	+ 257°	C ₁₇ H ₂₁ ON ₃ (283,4)	Ber. C 72,0 H 7,5 O 5,6 N 14,8% Gef. „ 72,6 „ 7,8 „ 6,2 „ 14,9%
1-Methyl- <i>d</i> -lysergsäure-L-propanolamid-(2')	190-191° (Zers.)	- 79°	C ₂₀ H ₂₇ O ₂ N ₃ (341,4)	Ber. C 70,3 H 8,0 O 9,4 N 12,3% Gef. „ 70,2 „ 7,8 „ 9,7 „ 12,0%
1-Methyl- <i>d</i> -lysergsäure-(+)-butanolamid-(2')	200-202° (Zers.)	- 95°	C ₂₁ H ₂₉ O ₂ N ₃ (355,5)	Ber. C 71,0 H 8,2 O 9,0 N 11,8% Gef. „ 70,5 „ 8,2 „ 9,3 „ 11,8%

Zwischenstand bereits unwahrscheinlich. Dazu kommt noch, dass in beiden Konstellationen von (4b) die Ebene der alicyclischen Doppelbindung gegenüber der Ebene des Benzolkernes stark verdreht ist. Die Konjugation ist demzufolge mindestens teilweise aufgehoben.

Vorausgesetzt, dass die Reduktion dem skizzierten Mechanismus folgt und der die Stereochemie bestimmende Schritt die thermodynamisch kontrollierte Protonierung der Indol-Doppelbindung darstellt, dann wird die Reaktion über den energieärmeren und damit energetisch begünstigten Zwischenzustand (4a) verlaufen, und zu Reduktionsprodukten mit β -ständigem Wasserstoffatom in 3-Stellung führen. Unter diesen Voraussetzungen darf den 2,3-Dihydro-*d*-lysergsäureamiden die Stereoformel (5a) (Schema 1) zugeschrieben werden.

Tabelle 1 führt einige Eigenschaften von 2,3-Dihydro-*d*-lysergsäure- und *iso*-lysergsäure-Derivaten auf, die alle nach dem am Beispiel der Reduktion des *d*-Lysergsäure-(+)-butanolamid-(2') im experimentellen Teil beschriebenen Verfahren gewonnen wurden.

B. Oxydation von 2,3-Dihydrolysergsäure-Derivaten mit Kaliumnitrosodisulfonat zu 12-Hydroxylysergsäure-Derivaten. – Vor kurzem isolierten SLAYTOR & WRIGHT [12] nach Verfütterung von *d*-Lysergsäure-diäthylamid, bzw. Ergobasin, an Ratten aus deren Galle je zwei metabolisierte Ausscheidungsprodukte, denen die Autoren die Strukturen von β -Glucuroniden von 12-Hydroxylysergsäureamiden zuschrieben. Vergleichsverbindungen mit gesicherter chemischer Struktur standen in jenem Zeitpunkt aber noch nicht zur Verfügung. Wir stellten uns daher die Aufgabe, im Benzolkern hydroxylierte Derivate von *d*-Lysergsäure-diäthylamid und von Ergobasin mit eindeutig bestimmter Lage der phenolischen Hydroxylgruppe herzustellen, für welche Versuche die im vorherigen Abschnitt beschriebenen 2,3-Dihydrolysergsäureamide ein geeignetes Ausgangsmaterial darstellten.

Nach Arbeiten von TEUBER [13] können 2,3-Dihydroindole mit Kaliumnitrosodisulfonat $\text{NO}(\text{SO}_3\text{K})_2$ zu einem Gemisch von entsprechendem Indol und 5-Hydroxyindol dehydriert und oxydiert werden. So wurden beispielsweise aus 2,3-Dihydro-skatol 25% Skatol und 24% 5-Hydroxyskatol nebeneinander erhalten [13].

Diese Reaktion haben wir auf 2,3-Dihydrolysergsäureamide übertragen. Liess man auf ein 2,3-Dihydrolysergsäure-Derivat in gepuffertem⁵⁾ wässrigem Aceton zwei bis drei Mol. Kaliumnitrosodisulfonat bei Raumtemperatur einige Minuten einwirken, so bildete sich ein Gemisch von Oxydationsprodukten, aus dem sich durch Ausschütteln mit Methylenchlorid oder Essigester und Chromatographie des Rohproduktes jeweils nebst Ausgangsmaterial eine neue, phenolische Verbindung in reinem Zustand abtrennen liess. Diese konnte als 12-Hydroxy-Derivat des entsprechenden Lysergsäureamids identifiziert werden. Es findet unter diesen Reaktionsbedingungen also gleichzeitig eine Dehydrierung in der 2,3-Stellung und eine Oxydation in der 12-Stellung statt.

Als Nebenprodukt konnte in allen Fällen dünnschichtchromatographisch dasjenige Lysergsäureamid nachgewiesen werden, welches aus dem Ausgangsmaterial

⁵⁾ Zur Oxydation der in Stellung 1 unsubstituierten 2,3-Dihydrolysergsäureamide liegt das pH-Optimum bei ca. 8. Man arbeitet in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat. Bei in Stellung 1 alkylierten 2,3-Dihydrolysergsäure-Derivaten oxydiert man besser mit der etwas energischer wirkenden, freien Nitrosodisulfonsäure bei pH 4 in Gegenwart eines Phosphatpuffers.

durch einfache Dehydrierung in Stellung 2,3 entstanden war. Bei Verwendung eines grösseren Überschusses an Kaliumnitrosodisulfonat und bei Verlängerung der Reaktionszeiten bildeten sich, neben sinkenden Mengen der erwünschten phenolischen Verbindung, dunkel bis schwarz gefärbte, in organischen Lösungsmitteln schwer lösliche Nebenprodukte, denen chinoide Strukturen zukommen dürften, die aber nie in reiner Form abgetrennt und charakterisiert wurden.

Die Struktur der definierten phenolischen Oxydationsprodukte liess sich aus folgenden Befunden ableiten:

1. Nach der Elementaranalyse enthalten die Verbindungen ein Sauerstoffatom mehr als die entsprechenden Lysergsäureamide.

2. Das neu in die Molekel eingetretene Sauerstoffatom kann mit Diazomethan in Methanol methyliert werden.

3. Die Verbindungen sind in verdünnter wässriger Natronlauge leicht löslich und fallen bei Abpufferung dieser Lösung auf pH 7 wieder aus, es ist also allem Anschein nach eine phenolische Hydroxylgruppe vorhanden. In Übereinstimmung mit diesem Befund sind auf Aluminiumoxidplatten die Rf-Werte der neuen Verbindungen wesentlich kleiner als diejenigen der entsprechenden Lysergsäureamide.

4. Sowohl die KELLER'sche als auch die VAN URK'sche Farbreaktion fallen bei den phenolischen Oxydationsprodukten positiv aus. Die UV.-Spektren der neuen Verbindungen (Fig. 3) sind, abgesehen von einer bathochromen Verschiebung und einer etwas höheren Extinktion, fast identisch mit dem UV.-Spektrum der Lysergsäureamide. Es darf somit angenommen werden, dass die Oxydationsprodukte das gleiche (oder zumindest ein sehr ähnliches) chromophore System wie Lysergsäure aufweisen.

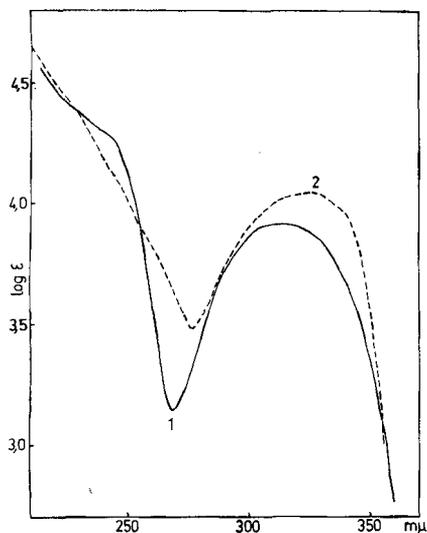


Fig. 3. UV.-Spektren in Methanol

Kurve 1: *d*-Lysergsäure-*L*-propanolamid-(2')-bimaleinat

Maximum bei 321 mμ ($\log \epsilon = 3,91$)

Kurve 2: 12-Hydroxy-*d*-lysergsäure-*L*-propanolamid-(2')-bimaleinat

Maximum bei 325 mμ ($\log \epsilon = 4,04$)

5. Die phenolischen Oxydationsprodukte lassen sich mit Palladium-Aluminiumoxid-Katalysator in neutralem Milieu bei 20° hydrieren. Die Hydrierung bleibt nach Aufnahme einer Molekel Wasserstoff stehen. Die UV.-Spektren der so erhaltenen neuen Verbindungen sind mit denjenigen von 5-Hydroxyindol-Derivaten, z. B. 5-

Hydroxy-dimethyltryptamin (Bufotenin), fast identisch. Da die UV.-Spektren der andern, stellungsisomeren Hydroxyindole in charakteristischer Weise vom Spektrum

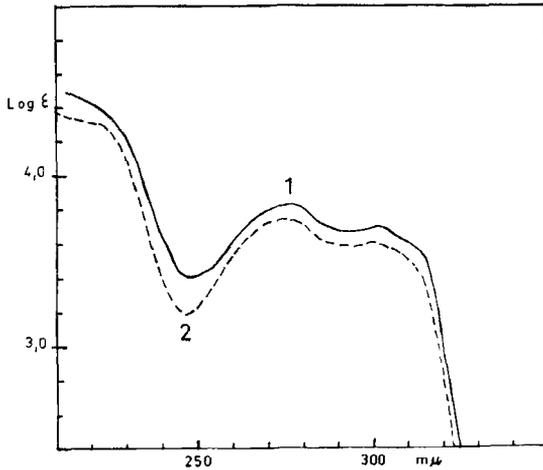


Fig. 4. UV.-Spektren in Methanol

Kurve 1: 12-Hydroxy-9,10-dihydro-*d*-lysergsäure-*L*-propanolamid-(2')-bimaleinat

Maxima bei 277 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,83$) und 301 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,70$)

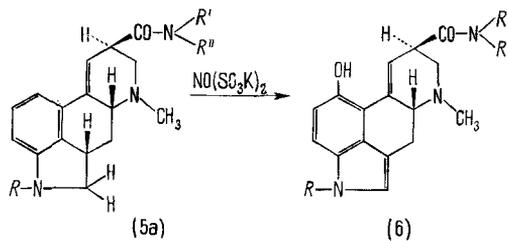
Kurve 2: Bufotenin-bioxalat

Maxima bei 275 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,74$) und 300 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,60$)

der 5-Hydroxyindol-Derivate abweichen, darf daraus geschlossen werden, dass in den Hydrierungsprodukten eine dem 5-Hydroxyindol entsprechende Gruppierung vorhanden ist, und folglich den bei der Oxydation mit Kaliumnitrosodisulfonat entstandenen phenolischen Oxydationsprodukten die Struktur von 12-Hydroxylysergsäure-Derivaten zukommt.

6. Dieser Befund wird durch fluoreszenz-spektroskopische Messungen bestätigt: Das bei der Oxydation des 2,3-Dihydro-*d*-lysergsäure-*L*-propanolamids-(2') mit Kaliumnitrosodisulfonat erhaltene phenolische Oxydationsprodukt ergibt nach der katalytischen Hydrierung der 9,10-Doppelbindung eine Verbindung, die in neutraler, äthanolischer Lösung ein Maximum der Fluoreszenz bei 340 $m\mu$ zeigt, das in 5 *N* äthanolischer Schwefelsäure nach 560 $m\mu$ verschoben ist. Dieses spezielle Verhalten ist für 5-Hydroxyindol-Derivate charakteristisch [14] und darf als ein weiterer Beweis für die 12-Stellung der phenolischen Hydroxylgruppe in der Lysergsäure-Reihe angesehen werden.

Schema 3



$R = H, CH_3$

$R' = H, C_2H_5$

$R'' = C_2H_5, -CH(CH_3)CH_2OH, -CH(C_2H_5)CH_2OH$

Tabelle 2. *Eigenschaften von 12-Hydroxy-*d*-Lysergsäure-Derivaten*

	Smp. (Zers.)	$[\alpha]_D^{20}$	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse
12-Hydroxy- <i>d</i> -lysergsäure-L-propanolamid-(2')-bimaleinat	ca. 200°	-46,3° (H ₂ O)	C ₂₃ H ₂₇ O ₇ N ₃ (457,5)	Ber. C 60,4 H 5,9 O 24,5 N 9,2% Gef. „ 59,3 „ 5,9 „ 24,4 „ 9,2%
12-Hydroxy- <i>d</i> -lysergsäure-(+)-butanolamid-(2')-bimaleinat	ca. 200°	+36,0° (H ₂ O)	C ₂₄ H ₂₉ O ₇ N ₃ (471,5)	Ber. C 61,1 H 6,2 O 23,7 N 8,9% Gef. „ 60,5 „ 6,4 „ 23,3 „ 8,7%
12-Hydroxy- <i>d</i> -lysergsäure-diäthylamidbitartrat	155–160°	+18,2° (Äthanol/ Wasser 9:1)	C ₂₄ H ₃₁ O ₈ N ₃ (489,5)	Ber. C 58,9 H 6,4 O 26,1 N 8,6% Gef. „ 57,9 „ 7,1 „ 25,5 „ 8,2%
1-Methyl-12-hydroxy- <i>d</i> -lysergsäure-(+)-butanolamid-(2')-bimaleinat	147–150°	+36,0° (H ₂ O)	C ₂₈ H ₃₁ O ₇ N ₃ (485,5)	Ber. C 61,8 H 6,4 O 23,1 N 8,6% Gef. „ 61,4 „ 6,6 „ 22,0 „ 8,2%
12-Hydroxy-9,10-dihydro- <i>d</i> -lysergsäure-L-propanolamid-(2')-bimaleinat	227–234°	-19,1° (Äthanol/ Wasser 9:1)	C ₂₈ H ₂₉ O ₇ N ₃ (459,5)	Ber. C 60,1 H 6,4 O 24,4 N 9,1% Gef. „ 59,4 „ 6,3 „ 24,1 „ 9,1%
12-Methoxy- <i>d</i> -lysergsäure-(+)-butanolamid-(2')-bimaleinat	174–175°	+34,0° (H ₂ O)	C ₂₈ H ₃₁ O ₇ N ₃ (485,5)	Ber. C 61,8 H 6,4 O 23,1 N 8,7% Gef. „ 62,2 „ 7,2 „ 22,3 „ 8,4%

Die Oxydation von 2,3-Dihydrolysergsäure-Derivaten (5a) mit Kaliumnitrosodisulfonat verläuft also analog derjenigen einfacher Indolinverbindungen, indem neben einer Dehydrierung des Indolinringes zum Indolring die Einführung einer phenolischen Hydroxylgruppe in Stellung 12 (die der Stellung 5 bei einfachen Indolen entspricht) der Molekel stattfindet. Der neuen Verbindungsgruppe kommt somit die in Schema 3 aufgezeichnete Konstitutionsformel (6) zu.

Die neuen 12-Hydroxylysergsäure-Derivate erwiesen sich erwartungsgemäss als ausserordentlich Alkali- und Oxydations-empfindlich. Aus diesem Grunde darf mit Sicherheit angenommen werden, dass während der Aufarbeitung und Reinigung der Rohprodukte ein beträchtlicher Teil der ursprünglich gebildeten 12-Hydroxy-Verbindung zerstört wurde, was die erzielten, recht mässigen Ausbeuten an reinen Produkten erklärt. Aus dem gleichen Grunde wurden nicht die freien 12-Hydroxylysergsäureamide, sondern ihre gut kristallisierten und etwas beständigeren Maleinate oder Tartrate zur Isolierung der reinen Verbindungen benutzt.

In Tabelle 2 sind einige Eigenschaften von 12-Hydroxy-*d*-lysergsäure-Derivaten zusammengestellt.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden im offenen Röhrchen in einer Apparatur nach TOTTOLI bestimmt und sind korrigiert. Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem BECKMAN-Spektrophotometer (Modell DK 2) und die IR.-Absorptionsspektren mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer (Modell 21) aufgenommen. Die Aufnahme der Fluoreszenzspektren erfolgte in unserer physikalisch-chemischen Abteilung auf einem selbstgebauten Apparat.

2,3-Dihydro-*d*-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2'): 10 g *d*-Lysergsäure-(+)-butanolamid-(2')-bimaleinat wurden mit 700 g Zinkstaub in 250 ml Wasser suspendiert. Zu diesem Gemisch tropfte man unter kräftigem Rühren innert 5 Std. bei 15 bis 20° im Dunkeln und unter Stickstoff insgesamt 1,5 l konz. HCl. Alle halben Stunden wurde das Fortschreiten der Reduktion durch Entnahme einer kleinen Probe und Ausführen der Farbreaktion von KELLER auf Indol überwacht. Als nach 5 Std. diese Farbreaktion negativ geworden war, wurde ohne weitere Zugabe von Salzsäure $\frac{1}{2}$ Std. bei 15° weitergerührt. Dann wurde vom überschüssigen Zinkstaub abfiltriert und in das Filtrat unter Rühren und Kühlen bei 15 bis 20° so lange Ammoniak eingeleitet, bis die intermediär ausgefallenen Zinksalze in komplexer Form wieder vollständig in Lösung gegangen waren und die Lösung stark ammoniakalisch reagierte. Siebenmalige Extraktion der ammoniakalischen Lösung mit je $1\frac{1}{2}$ l Methylenchlorid lieferte 7,4 g eines kristallinen Rohproduktes vom Smp. ca. 165–170° (Zers.), welches nach Dünnschichtchromatographie einen Hauptbestandteil und ein Nebenprodukt neben kleineren Mengen von wenig wandernden Zersetzungsprodukten enthielt. Kristallisation aus Äthanol/Essigester ergab 3,3 g reines 2,3-Dihydro-*d*-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2') in farblosen, verfilzten Nadelchen. KELLER'sche Farbreaktion negativ, VAN URK'sche Farbreaktion auf Dünnschichtplatten schwach gelb. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}$ (OH, NH) 3380 und 3290 cm^{-1} ; UV.-Spektrum: identisch mit Kurve 1 in Figur 1; Bimaleinat: Smp. 143–144°; übrige Eigenschaften siehe Tabelle 1.

Chromatographie der vereinigten Mutterlaugen an 100 g Silicagel mit einem Wassergehalt von 10% lieferte nochmals 2,32 g etwas unreines 2,3-Dihydro-*d*-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2'), welches nach Kristallisation aus Äthanol/Essigester 1,30 g reines Material ergab. Totalausbeute somit 4,6 g (61% d. Th.).

Als Vorlauf konnten bei dieser Chromatographie 220 mg eines Nebenproduktes abgetrennt werden. Kristallisation aus Essigester ergab 100 mg (1,3%) praktisch reines 2,3-Dihydro-*d*-*iso*-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2') vom Smp. 148–150°. Die Mischproben mit dem Reduktionsprodukt von *d*-*iso*-Lysergsäure-(+)-butanolamid-(2') und dem Produkt der alkalischen Isomerisierung von 2,3-Dihydro-*d*-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2') schmolzen ohne Depression und die Rf-Werte der drei Verbindungen waren sowohl an Silicagel- als auch an Aluminiumoxid-Platten identisch, ebenso die IR.-Spektren der drei Verbindungen in Nujolsuspension und in Methylenchlorid-Lösung.

Isomerisierung von 2,3-Dihydro-d-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2') zu 2,3-Dihydro-d-iso-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2'): 1,39 g 2,3-Dihydro-d-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2') wurden im Dunkeln unter Stickstoff in 50 ml 0,1N methanolischer Kalilauge 17 Std. bei 20° stehengelassen; hierauf wurde das Reaktionsgemisch mit einigen Tropfen Essigsäure neutralisiert, das Lösungsmittel abgesaugt und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und wässriger Potaschelösung verteilt. Die organische Phase hinterliess beim Abdampfen 1,30 g Rohprodukt, ein Gemisch von Ausgangsmaterial und epimerer Verbindung, welches durch Chromatographie an Aluminiumoxid, Aktivität II, aufgetrennt wurde. Mit Methylenchlorid, enthaltend 0,2% Methanol, wurde das 2,3-Dihydro-d-iso-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2') eluiert; es war nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol rein; farblose, zu Drusen vereinigte lange Prismen bis Nadeln, KELLER'sche Farbreaktionen negativ, VAN URK'sche Farbreaktion auf Dünnschichtplatten schwach gelb. UV.-Spektrum identisch mit Kurve 1 in Figur 1; IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}$ (OH, NH) 3420 und 3255 cm^{-1} , $\tilde{\nu}$ (CO) 1634 cm^{-1} . Übrige Eigenschaften vgl. Tabelle 1.

Die gleiche Verbindung wurde auch durch Reduktion von *d*-iso-Lysergsäure-(+)-butanolamid-(2') mit Zinkstaub und Salzsäure erhalten.

Katalytische Hydrierung von 2,3-Dihydro-d-lysergsäureamid zu 2,3,9,10-Tetrahydro-d-lysergsäureamid: 150 mg (0,56 Millimol) 2,3-Dihydro-d-lysergsäureamid wurden in 10 ml Feinsprit mit 500 mg Palladium-Aluminiumoxid-Katalysator (5% Pd) bei Normaldruck und Zimmertemperatur hydriert. Innert 15 Min. waren 12 ml Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung stehen blieb. Nach Entfernung des Katalysators und des Lösungsmittels verblieben 155 mg dünn-schichtchromatographisch fast homogenes Rohprodukt vom Smp. 226–228° (Zers.). Kristallisation aus Äthanol/Essigester erhöhte den Smp. auf 228–230°. 60 mg farblose Nadeln, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Chloroform), KELLER'sche Farbreaktion negativ. UV.-Spektrum: siehe Figur 1, Kurve 2.

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ON}_3$	Ber. C 70,8	H 7,8	O 5,9	N 15,5%
(271,3)	Gef. „ 70,7	„ 7,7	„ 6,2	„ 15,4%

Dehydrierung von 1-Methyl-2,3-dihydro-d-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2') zu 1-Methyl-d-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2'): 355 mg 1-Methyl-2,3-dihydro-d-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2') in 30 ml Eisessig wurden mit einer Lösung von 635 mg Quecksilber(II)-acetat und 585 mg Äthylendiamin-tetraessigsäure in 4 ml 1N NaOH versetzt und das Gemisch unter Stickstoff 45 Min. bei 85° gerührt, wobei allmählich ein Niederschlag ausfiel und die Lösung sich dunkelgrün verfärbte. Anschliessend wurde Schwefelwasserstoff eingeleitet, filtriert, und das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Nach viermaliger Extraktion mit Essigester und üblicher Aufarbeitung wurden 255 mg eines amorphen, braunen Schaumes erhalten, aus dem sich mit Maleinsäure das Bimaleinat von 1-Methyl-d-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2') in farblosen Nadeln abscheiden liess. Smp. 176–178° (Zers.); Misch-Smp. mit authentischem Material vom Smp. 177–179° (Zers.), 177–179°. KELLER'sche Farbreaktion: blau. Die aus dem Bimaleinat in Freiheit gesetzte Base war homogen und zeigte dünn-schichtchromatographisch an Silicagel- und Aluminiumoxid-Platten die Rf-Werte von authentischem Vergleichsmaterial. IR.-Spektrum: s. Fig. 2.

12-Hydroxy-d-lysergsäure-L-propanolamid-(2'): 1,5 g (4,6 Millimol) 2,3-Dihydro-d-lysergsäure-L-propanolamid-(2') wurden in einem Gemisch von 5 ml Aceton, 40 ml Wasser und 40 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung warm gelöst. Nach Abkühlen auf 20° liess man zu dieser klaren, intensiv gerührten Lösung in einem Guss 2,46 g (9,2 Millimol) Kaliumnitrosodisulfonat in 90 ml Wasser und 10 ml ges. NaHCO_3 -Lösung fliessen. Nach 1 Min. wurde das Reaktionsgemisch 7mal mit Essigester extrahiert, die Essigesterlösungen einmal mit Wasser nachgewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel schonend entfernt: 820 mg Rohmaterial, nach Dünnschichtchromatographie bestehend aus Ausgangsmaterial, *d*-Lysergsäure-L-propanolamid-(2') und 12-Hydroxy-d-lysergsäure-L-propanolamid-(2'). Zur Auftrennung wurde dieses Rohprodukt an der zehnfachen Gewichtsmenge Aluminiumoxid, Aktivität II, chromatographiert. Mit Methylenchlorid und $\frac{1}{2}$ bis 1% Methanol wurden 480 mg eines Gemisches, bestehend aus den beiden erstgenannten Komponenten, und hierauf mit Methylenchlorid, enthaltend 3% Methanol, insgesamt 220 mg dünn-schichtchromatographisch fast homogenes 12-Hydroxy-d-lysergsäure-L-propanolamid-(2') ins Filtrat gewaschen. Dieses leicht rötlich gefärbte, sehr oxydationsempfindliche amorphe Pulver zersetzte sich bei ca. 140°, war leicht löslich in 1N NaOH, fiel bei Abpufferung dieser alkalischen

Lösung auf pH 7 aus und ging beim Ansäuern wieder in Lösung. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}$ (OH, NH) 3410–3200 cm^{-1} breit, stark; $\tilde{\nu}$ (CO) 1640 cm^{-1} . KELLER'sche Farbreaktion violettstichig blau, VAN URK'sche Farbreaktion auf Dünnschichtplatten himmelblau. Bimaleinat: farblose Nadelchen aus Äthanol. UV.-Spektrum: s. Fig. 3, Kurve 2. Übrige Eigenschaften und Elementaranalyse siehe Tabelle 2.

12-Hydroxy-9,10-dihydro-d-lysergsäure-L-propanolamid-(2'): 133 mg 12-Hydroxy-*d*-lysergsäure-L-propanolamid-(2')-bimaleinat wurden in 15 ml Feinsprit mit 200 mg vorhydriertem Palladium-Aluminiumoxid-Katalysator bei 20° und Normaldruck hydriert. Nach 1 Std. waren 16,4 ml Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung stehen blieb. Nach Entfernung des Katalysators wurde der Feinsprit im Vakuum abgesaugt und der Rückstand zwischen Essigester und Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Man erhielt so 99 mg Rohbase, welche in das Bimaleinat übergeführt wurde. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol ergaben sich 50 mg (37%) reines Bimaleinat des 12-Hydroxy-9,10-dihydro-*d*-lysergsäure-L-propanolamids-(2'); IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}$ (OH) 3490 cm^{-1} , $\tilde{\nu}$ (CO) 1690, 1640 und 1621 cm^{-1} . UV.-Spektrum: siehe Fig. 4, Kurve 1. Fluoreszenzspektrum: Maximum der Fluoreszenz in neutraler, äthanolischer Lösung: 340 $\text{m}\mu$; Maximum der Fluoreszenz in 5N äthanolischer Schwefelsäure: 560 $\text{m}\mu$. Übrige Eigenschaften und Elementaranalyse siehe Tabelle 2.

12-Methoxy-d-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2'): 300 mg 12-Hydroxy-*d*-lysergsäure-(+)-butanolamid-(2'), in 15 ml abs. Methanol gelöst, wurden mit einem Überschuss von ätherischer Diazomethanlösung bei Zimmertemperatur 10 Std. stengelassen. Dann wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand an 15 g Aluminiumoxid, Aktivität II, chromatographiert. Mit Methylenchlorid, enthaltend 0,2% Methanol, wurde die Methoxyverbindung von der Säule gewaschen; sie wurde aus wenig Äthanol/Essigester umkristallisiert: 190 mg (61%) praktisch farblose Nadeln, welche sich ab ca. 145° langsam zersetzten und bei ca. 165° schmolzen. KELLER'sche Farbreaktion violett, VAN URK'sche Farbreaktion hellblau. Unlöslich in verdünnter Natronlauge. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 245 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,16$) und 322 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,03$), Schulter bei 227 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,29$), Minima bei 241 und 274 $\text{m}\mu$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_3$	Ber. C 68,2	H 7,4	O 13,0	N 11,4%
(369,45)	Gef. „ 67,8	„ 7,7	„ 13,1	„ 11,1%

Bimaleinat: Farblose Nadeln aus Äthanol; übrige Eigenschaften und Elementaranalyse siehe Tabelle 2.

SUMMARY

A stereoselective reduction of *d*-lysergic acid amides to the 2,3-dihydro derivatives is described. These new dihydro-compounds can be dehydrogenated and oxidised with potassium nitroso-disulphonate to form the corresponding 12-hydroxy-*d*-lysergic acid amides besides the corresponding *d*-lysergic acid amides.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ AG., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 58. Mitteilung: A. HOFMANN, H. OTT, R. GRIOT, P. A. STADLER & A. J. FREY, *Helv.* 46, 2306 (1963).
- [2] A. STOLL & A. HOFMANN, *Helv.* 26, 2070 (1943); A. STOLL, A. HOFMANN & TH. PETRZILKA, *Helv.* 29, 635 (1946).
- [3] A. STOLL & W. SCHLIENTZ, *Helv.* 38, 585 (1955); H. HELLBERG, *Acta chem. scand.* 11, 219 (1957); 12, 678 (1958); 73, 1106 (1959); 76, 1363 (1962).
- [4] F. TROXLER & A. HOFMANN, *Helv.* 40, 1706, 1721, 2160 (1957); 42, 793 (1959).
- [5] E. C. KORNFELD, E. J. FORNEFELD, G. B. KLINE, M. J. MANN, D. E. MORRISON, R. G. JONES & R. B. WOODWARD, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 3087 (1956).

- [6] R. WILLSTÄTTER & D. JACQUET, Ber. deutsch. chem. Ges. *51*, 767 (1918); F. E. KING, J. A. BARLTROP & R. J. WALLEY, J. chem. Soc. *1945*, 280; H. A. ADKINS & R. E. BURKS JR., J. Amer. chem. Soc. *70*, 4174 (1948); V. BOECKELHEIDE & W. G. GALL, J. org. Chemistry *19*, 506 (1954); H. RAPOPORT & J. R. TRETTER, *ibid.* *23*, 248 (1948); A. P. TERENCEV & M. N. PREOBRASHENSKAJA, Doklady Akad. Nauk SSSR. *118*, 302 (1958); F. BENINGTON, R. D. MORIN & L. C. CLARK, J. org. Chemistry *24*, 917 (1959); J. H. FELLMAN, T. S. FUJITA & C. B. BELBAR, Biochem. Pharmacol. *11*, 557 (1962).
- [7] J. v. BRAUN & W. SOBECKI, Ber. deutsch. chem. Ges. *44*, 2158 (1908).
- [8] A. WENZING, Liebigs Ann. Chem. *239*, 239 (1887); W. J. POPE & G. CLARKE, J. chem. Soc. *85*, 1330 (1904); M. N. KOLLOSOW & N. A. PREOBRASHENSKI, Z. obšč. Chim. *1953*, 1563; J. S. LITTLE, W. J. TAYLOR & B. R. THOMAS, J. chem. Soc. *1954*, 4036.
- [9] A. STOLL & TH. PETRZILKA, Helv. *36*, 1125 (1953).
- [10] A. STOLL, A. HOFMANN & F. TROXLER, Helv. *32*, 506 (1949).
- [11] A. STOLL & A. HOFMANN, Helv. *26*, 2070 (1943).
- [12] M. B. SLAYTOR & S. E. WRIGHT, J. med. pharmac. Chemistry *5*, 483 (1962).
- [13] H. J. TEUBER & G. STAIGER, Chem. Ber. *87*, 1251 (1954); *89*, 489 (1956).
- [14] S. UDENFRIEND, D. F. BOGDANSKI & H. WEISSBACH, Science *122*, 972 (1955); S. UDENFRIEND, H. WEISSBACH & C. T. CLARK, J. biol. Chemistry *215*, 337 (1955). Vgl. auch: H. G. LEEMANN, K. STICH & M. THOMAS, Physicochemical Methods in Pharmaceutical Chemistry. I. Spectrofluorometry, in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 6, S. 151, Birkhäuser Verlag, Basel.

84. Weitere Reaktionen an Acylchinonen und verwandten Verbindungen

von P. Bosshard, S. Fumagalli, R. Good, W. Trueb, W. v. Philipsborn und C. H. Eugster

(15. II. 64)

In vorangegangenen Veröffentlichungen [1]¹⁾ berichteten wir über die eigentümliche Addition von Furanverbindungen an Acetylbenzo- und Acetyl-naphto-chinon, die anlässlich einer Untersuchung der DIELS-ALDER-Reaktion von Furan an Chinone gefunden worden war. Die Produkte dieser Addition waren *o*-Furyl-acetylhydrochinone, bzw. deren Chinone. An Stelle einer normalen Diensynthese hatte eine «substituierende Addition» stattgefunden, d. i. ein Reaktionstyp, der bekanntlich in der Pyrrrolreihe die Regel darstellt. Über *normale* DIELS-ALDER-Addukte eines aktiven Furans an Benzochinone hatten wir früher eine Notiz veröffentlicht [2]²⁾. Damit war nachgewiesen, dass geeignete Furane je nach Reaktionspartner ein normales oder ein abnormales Verhalten als Diene zeigen können.

Da anzunehmen ist, dass die neuen Chinone mit *ortho*-ständigen Furyl- und Acetyl-Substituenten geeignete Ausgangsmaterialien für Synthesen darstellen, bemühten wir uns um eine Erweiterung der Reaktion, insbesondere in der Juglonreihe. Die Ergebnisse sind Gegenstand der vorliegenden Abhandlung. Gleichzeitig stellten wir einige orientierende Versuche an, wie weit sich Furane durch andere reaktionsfähige Systeme als Addenden ersetzen lassen. Darüber wird im zweiten Teil dieser Arbeit

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 783.

²⁾ Eine ausführliche Mitteilung ist in Vorbereitung.