

hohen Temperaturen von 300° und höher, also um ganz andere Versuchsbedingungen, so dass wir hier nicht weiter auf diese Arbeiten eintreten.

Als wesentliche Ergebnisse dieser Untersuchung betrachten wir den Nachweis, dass sich der Potentialsprung an der Grenze Amalgam-Glasoberfläche bei geeignetem Zustand dieser Oberfläche rasch und reproduzierbar in eindeutiger Abhängigkeit von der Na-Konzentration auch bei relativ verdünnten Amalgamen sicher einstellt, und weiter den verbesserten Nachweis, dass die thermodynamisch geforderte Gleichheit von Elektrodenpotentialen ohne und mit zwischen Elektrode und Lösung eingeschobenem, festem Salz, an geeigneten Systemen, wie dem vorliegenden, Na-Amalgam/Glas/Na-Ion-Lösung, Na-Amalgam/Na-Ion-Lösung, aufgezeigt werden kann.

### Zusammenfassung.

1. Mit Hilfe von Reagensgläsern aus Thüringer Glas, welche als Glaselektroden dienten, wurden unter Verwendung eines elektrostatischen Elektrometers als Nullinstrument eines Kompensationsgerätes Potentialmessungen an Natriumamalgamen gegen gesättigte NaCl-Lösung durchgeführt. Die Messungen erstreckten sich über einen Konzentrationsbereich von 0,6% bis 0,0005%.

2. Die gemessenen Potentiale sind in befriedigender Übereinstimmung mit nach anderen Methoden ermittelten Werten der Literatur.

Physikalisch-chemisches Laboratorium der  
Eidg. Techn. Hochschule.

## 261. Die stereoisomeren Lysergole und Dihydro-lysergole.

15. Mitteilung über Mutterkornalkaloide<sup>1)</sup>  
von A. Stoll, A. Hofmann und W. Schlientz.

(27. VIII. 49.)

Bald nach der Auffindung der Lysergsäure als charakteristischer Bestandteil der Mutterkornalkaloide wurden auch Reduktionsprodukte der Lysergsäure beschrieben, in denen neben der Hydrierung einer Kohlenstoffdoppelbindung die Carboxylgruppe zum Alkohol reduziert ist und die dementsprechend als Dihydro-lysergole bezeichnet wurden<sup>2)</sup>.

Bei der reduktiven Spaltung von Ergotinin mit Natrium in Butylalkohol erhielten W. A. Jacobs und L. C. Craig<sup>2)</sup> zwei verschiedene Dihydro-lysergole, eine Verbindung

<sup>1)</sup> 14. Mitteilung, Helv. **32**, 506 (1949).

<sup>2)</sup> J. Biol. Chem. **108**, 595 (1935).

mit dem spez. Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -92^\circ$  (Pyridin), die sie als  $\alpha$ -Dihydro-lysergol, und eine Substanz mit  $[\alpha]_D^{25} = -64^\circ$  (Pyridin), die sie als  $\beta$ -Dihydro-lysergol bezeichneten.

Durch Reduktion nach *Bouvauit-Blanc* des Methylesters einer Dihydro-lysergsäure, die die gleichen Autoren<sup>1)</sup> durch Hydrolyse von hydrierten linksdrehenden Mutterkornalkaloiden erhalten hatten, gewannen sie einen basischen Alkohol, der mit dem früher beschriebenen  $\alpha$ -Dihydro-lysergol identisch war, weswegen die entsprechende Dihydro-lysergsäure als  $\alpha$ -Dihydro-lysergsäure bezeichnet wurde. Aus einer isomeren Dihydro-lysergsäure, die durch Hydrolyse von hydrierten rechtsdrehenden Mutterkornalkaloiden gewonnen worden war, entstand bei der Reduktion des Esters ein Dihydro-lysergol mit  $[\alpha]_D^{25} = +33^\circ$  (Pyridin), das vom  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isomeren verschieden war und deshalb die Bezeichnung  $\gamma$ -Dihydro-lysergol erhielt. Dementsprechend nannte man die Dihydro-lysergsäure, aus der dieser Alkohol entstanden war,  $\gamma$ -Dihydro-lysergsäure.

Eine Aussage über die Art der Isomerie der drei isomeren Dihydro-lysergole war solange nicht möglich, als über die Isomerie der verschiedenen Dihydro-lysergsäuren und der Lysergsäure und Isolysergsäure selbst nichts Näheres bekannt war. Nachdem in der 14. Mitteilung dieser Reihe gezeigt werden konnte, dass Lysergsäure und Isolysergsäure Diastereomere an C 8 sind, ergab sich auch eine zwanglose Formulierung der drei bekannten isomeren Dihydro-lysergsäuren als Stereoisomere an C 8 und C 10. In der vorliegenden Arbeit werden die drei isomeren Dihydro-lysergole den drei bekannten Dihydro-lysergsäuren zugeordnet und damit auch als Diastereomere an C 8 und C 10 gekennzeichnet.

Aus den experimentellen Angaben der amerikanischen Forscher und aus der Identifizierung der  $\alpha$ -Dihydro-lysergsäure mit unserer Dihydro-lysergsäure<sup>2)</sup> konnte auf eine übereinstimmende sterische Struktur von  $\alpha$ -Dihydro-lysergol und Dihydro-lysergsäure geschlossen werden. Weniger sicher war die Zuordnung des  $\gamma$ -Dihydro-lysergols, weil die Angaben für das spez. Drehvermögen von  $\gamma$ -Dihydro-lysergsäure nicht ganz mit dem Drehwert unserer Dihydro-isolysergsäure (II) übereinstimmen<sup>3)</sup>. Noch ganz unsicher blieb die Einordnung des  $\beta$ -Dihydro-lysergols, das von *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig*<sup>4)</sup> einzig aus den Reduktionsprodukten von Ergotinin isoliert und experimentell noch mit keiner der bekannten isomeren Dihydro-lysergsäuren verknüpft worden war.

Zur Bestätigung der beiden erstgenannten Zusammenhänge und zur sterischen Einordnung des  $\beta$ -Dihydro-lysergols stellten wir aus Dihydro-Alkaloiden, welche Dihydro-lysergsäure, bzw. Dihydro-isolysergsäure(I), bzw. Dihydro-isolysergsäure(II) enthalten, die Dihydro-lysergole her. Dihydro-ergocornin, Dihydro-ergocorninin(I) und Dihydro-ergocorninin(II) wurden mit Natrium in Butanol reduziert.

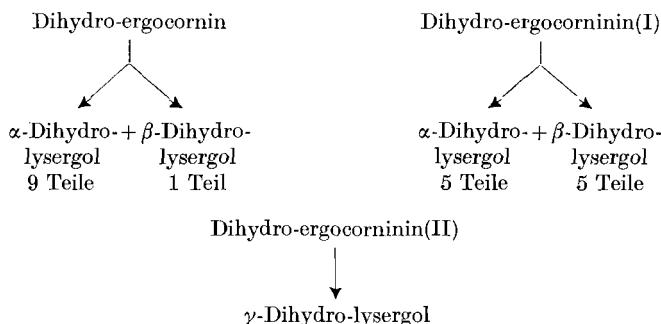
<sup>1)</sup> J. Biol. Chem. **115**, 227 (1936).

<sup>2)</sup> A. Stoll und A. Hofmann, Helv. **26**, 2074 (1943).

<sup>3)</sup> A. Stoll, A. Hofmann und Th. Petrzilka, Helv. **29**, 639 (1946).

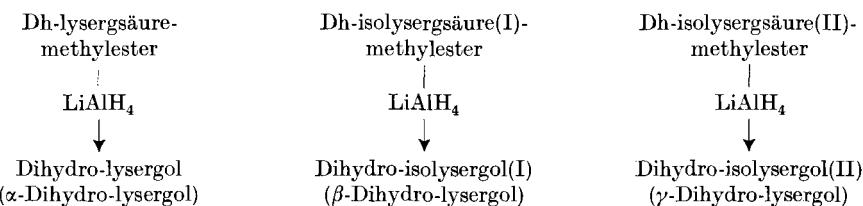
<sup>4)</sup> Loc. cit.

Das Ergebnis dieser Versuche ist aus dem nachstehenden Reaktionsschema ersichtlich.



Die Entstehung von  $\alpha$ - und gleichzeitig  $\beta$ -Dihydro-lysergol, sowohl aus Dihydro-ergocornin als auch aus Dihydro-ergocorninin(I) erlaubte keinen bindenden Schluss über die Zusammenghörigkeit der zugrunde liegenden Dihydrosäuren mit den gebildeten Alkoholen. Nur das Dihydro-ergocorninin(II) lieferte ein einheitliches Reduktionsprodukt, wodurch das  $\gamma$ -Dihydro-lysergol eindeutig der Dihydro-isolysergsäure(II) zugeordnet wird.

Wurden aber an Stelle der Dihydro-Alkaloide die Methylester der drei isomeren Dihydro-lysersäuren verwendet und die Reduktion mit dem in neuester Zeit bekannt gewordenen, mild wirkenden Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt, so wurde aus allen drei Säuren nur je ein Alkohol als einheitliches Reaktionsprodukt erhalten. Daraus ergibt sich die eindeutige Zuordnung der drei Dihydro-lysergole zu den bekannten isomeren Dihydro-lysersäuren gemäß folgendem Reaktionsschema:



Aus dem einheitlichen und klaren Verlauf der Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid muss geschlossen werden, dass der eine der beiden bei der *Bouvauit-Blanc*-Reduktion von Dihydro-ergocornin und Dihydro-ergocorninin(I) jeweils entstehenden Alkohole durch sterische Umlagerung entstanden sein muss. Die Bildung von Dihydro-lysergol ( $\alpha$ -Dihydro-lysergol) aus Dihydro-ergocorninin(I) entspricht einer Umlagerung aus der Dihydro-isolysergsäure(I)- in die Dihydro-lysersäure-Konfiguration. Einer Isomerisierung in der umgekehrten Richtung, aus der Dihydro-lysersäure- in die Dihydro-

isolysergsäure(I)-Konfiguration verdankt das Dihydro-isolysergol(I) ( $\beta$ -Dihydro-lysergol) aus Dihydro-ergocornin seine Entstehung.

Die Umlagerung in der erstgenannten Richtung, d. h. aus der Dihydro-isolysergsäure(I) in die Dihydro-lysergsäure, wurde schon früher bei der alkalischen Verseifung von Dihydro-isolysergsäure(I)-Derivaten beobachtet<sup>1)</sup>. Der Übergang in umgekehrter Richtung, d. h. aus der sterisch anscheinend bevorzugten Dihydro-lysergsäure-Anordnung in die Dihydro-isolysergsäure(I)-Konfiguration ist in dieser Arbeit zum erstenmal beobachtet worden, und zwar gekoppelt mit der Reduktion der Carboxylgruppe mit Natrium in Butanol. Die Umlagerung tritt aber gegenüber dem normalen Verlauf der Reaktion stark zurück (ca. 1/10). In der Dihydro-isolysergsäure(II) scheint die konfigurative Anordnung um C 8 und C 10 so stabilisiert zu sein, dass bei der Reduktion der Carbonsäure zum Alkohol auch unter den Versuchsbedingungen nach *Bouvault-Blanc* eine sterische Umlagerung ausbleibt.

Zur Nomenklatur der Dihydro-lysergole ist zu bemerken, was wir schon bei den Dihydro-lysergsäuren erwähnt haben<sup>2)</sup>. Nachdem sich für die den linksdrehenden natürlichen Mutterkornalkaloiden zugrundeliegende Säure die Bezeichnung Lysergsäure und für ihr Isomeres, das den rechtsdrehenden Mutterkornalkaloiden zugrunde liegt, die Benennung Isolysergsäure eingebürgert hat, dürfte es zweckmäßig sein, diese Nomenklatur auch für Derivate mit gleicher sterischer Anordnung beizubehalten. Im Präfix Iso- ist eine Aussage über die relative Konfiguration am asymmetrischen C-Atom 8 enthalten, während die den Isoverbindungen nachgestellten römischen Zahlen die relative sterische Anordnung am Asymmetrie-Zentrum C 10 angeben.

In der vorliegenden Arbeit werden ferner die beiden Alkohole, die sich von der natürlichen nicht hydrierten Lysergsäure bzw. der Isolysergsäure ableiten, das Lysergol und das Isolysergol, zum erstenmal beschrieben. Die Darstellung dieses Isomerenpaars, in dem die verhältnismässig leicht hydrierbare Kohlenstoffdoppelbindung erhalten geblieben ist, wurde möglich, als mit dem Lithiumaluminiumhydrid ein Reduktionsmittel bekannt wurde, das gestattet, unter Schonung vorhandener Kohlenstoffdoppelbindungen die Carboxylgruppe zur Methylolgruppe zu reduzieren.

Lysergol und Isolysergol lagern sich beim Stehen in alkalischer oder saurer Lösung nicht um. Dieser Befund ist eine weitere Bestätigung unserer Auffassung vom Mechanismus der Lysergsäure-Isolysergsäure-Umlagerung, wonach diese über ein an C 8 symmetrisches Enol verläuft<sup>3)</sup>. Fehlt das enolisierbare Carbonyl der Carboxylgruppe wie bei den Lysergolen, so ist diese Art der Isomerisierung nicht mehr möglich.

<sup>1)</sup> 11. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* **29**, 638 (1946).

<sup>2)</sup> *A. Stoll* und *A. Hofmann*, *Helv.* **26**, 2074 (1943).

<sup>3)</sup> 14. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* **32**, 515 (1949).

Wie die Figuren 1 und 2 zeigen, sind Lysergol und Isolysergol sehr schön krystallisierende Substanzen. In der Tabelle I sind einige charakteristische Daten der isomeren Lysergole und Dihydro-lysergole zusammengestellt.



Fig. 1.  
Lysergol (aus Alkohol)



Fig. 2.  
Isolysergol (aus Alkohol)

**Tabelle I.**  
Die stereoisomeren Lysergole und Dihydro-lysergole.

	Smp. <sup>1)</sup>	$[\alpha]_D^{20}$ (Pyridin)	Typische Krystallisation
Lysergol . . . . . $C_{16}H_{18}ON_2$	255°*)	+ 54°	Aus Alkohol in klaren Platten und Prismen mit charakteristisch abgeschnittenen Ecken**)
Isolysergol . . . . . $C_{16}H_{18}ON_2$	137°	+ 228°	Aus Alkohol in rechteckigen Platten**)
Dihydro-lysergol . . . ( $\alpha$ -Dihydro-lysergol) $C_{16}H_{20}ON_2$	280°*)	- 93°	Aus Methanol in massiven, stark lichtbrechenden Prismen
Dihydro-isolysergol (I) . ( $\beta$ -Dihydro-lysergol) $C_{16}H_{20}ON_2$	193°	- 71° <sup>2)</sup>	Aus Methanol in 8-eckigen Platten
Dihydro-isolysergol (II) . ( $\gamma$ -Dihydro-lysergol) $C_{16}H_{20}ON_2$	254°*)	+ 20° <sup>2)</sup>	Aus Methanol in länglichen 6-eckigen Platten

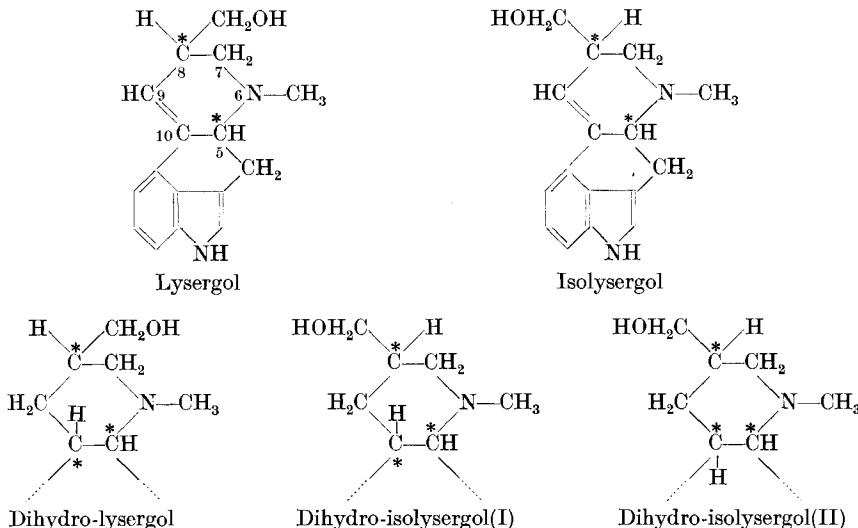
\*) Unter Zersetzung.

\*\*) Siehe die Figuren 1 und 2.

1) Sämtliche Schmelzpunkte dieser Arbeit sind korrigiert.

2) W. A. Jacobs und L. C. Craig geben für  $\beta$ -Dihydro-lysergol  $[\alpha]_D^{25} = -64^\circ$  [J. Biol. Chem. 108, 595 (1935)], für  $\gamma$ -Dihydro-lysergol  $[\alpha]_D^{25} = +33^\circ$  [J. Biol. Chem. 115, 227 (1936)] in Pyridin an.

Entsprechend den für die isomeren Lysergsäuren und Dihydrolysergsäuren ermittelten Strukturformeln<sup>1)</sup>, in denen die relative Lage der Substituenten an den Asymmetriezentren zum Ausdruck kommt, können für die stereoisomeren Lysergole und Dihydrolysergole die nachstehenden Formelbilder angegeben werden.



## Experimenteller Teil.

### 1. Die Reduktion von Lysergsäure-methylester. Lysergol.

Eine Lösung von 1,0 g Lysergsäure-methylester in 80 cm<sup>3</sup> absolutem Äther wurde portionenweise unter Umschwenken innerhalb 5 Minuten zu 1,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 cm<sup>3</sup> Äther gegeben. Dann kochte man den Ansatz unter Feuchtigkeitsausschluss 1 Stunde unter Rückfluss und rührte nach dem Erkalten die Reaktionslösung mitsamt dem darin suspendierten weissen Niederschlag vorsichtig in 100 g feinzerstossenes Eis ein. Die Ätherschicht wurde mit 100 cm<sup>3</sup> Äther verdünnt und mit Natriumsulfat getrocknet (Extrakt I). Die wässrig-alkalische Phase sättigte man bei 0° mit CO<sub>2</sub> und extrahierte nach Zusatz von 50 g Kaliumcarbonat dreimal mit je 200 cm<sup>3</sup> Chloroform-Isopropylalkohol (3 : 1). Der mit Natriumsulfat getrocknete Chloroform-Auszug (Extrakt II) hinterliess beim Abdampfen im Vakuum 0,76 g, Extrakt I 0,05 g krystallisiertes, nahezu reines Lysergol, entsprechend einer Ausbeute von 90% der Theorie.

Lysergol ist in 350 Teilen kochendem Methanol und in 100 Teilen kochendem Äthanol löslich; in Wasser und in Chloroform ist es sehr schwerlöslich. Beim Umkristallisieren aus Alkohol scheidet sich das Lysergol in Platten und Prismen mit charakteristisch abgeschnittenen Ecken ab (s. Fig. 1) Smp. 253—255° unter Zersetzung.

Für die Elementaranalyse wurde die Verbindung im Hochvakuum sublimiert. (180° C Badtemp., 0,1 mm Hg.)

3,742; 4,233 mg Subst. gaben 10,322; 11,750 mg CO<sub>2</sub> und 2,489; 2,776 mg H<sub>2</sub>O  
3,247; 3,132 mg Subst. gaben 0,304; 0,299 (21°, 751; 750 mm) cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>2</sub> Ber. C 75,55 H 7,14 N 11,02%  
Gef. „, 75,23; 75,70 „, 7,44; 7,34 „, 10,74; 10,94%

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +54°; [α]<sub>5461</sub><sup>20</sup> = +87° (c = 0,3 in Pyridin)

<sup>1)</sup> 14. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **32**, 514 (1949).

## Isomerisierungsversuche.

a) Alkalisch. 4,8 mg Lysergol wurden in 2,0 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, mit 0,5 cm<sup>3</sup> 4-n. wässriger KOH versetzt und die Drehung im 1-dm Polarisationsrohr verfolgt.

$\alpha_D^{20}$ nach 1 Minute . . . . .	= + 0,22°
„ 30 Minuten . . . . .	= + 0,22°
„ 120 Minuten . . . . .	= + 0,22°

b) Sauer. 5,5 mg Lysergol wurden in 1,5 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und mit 1,0 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt.

$\alpha_D^{20}$ nach 1 Minute . . . . .	= + 0,38°
„ 30 Minuten . . . . .	= + 0,38°
„ 16 Stunden . . . . .	= + 0,38°

## 2. Die Reduktion von Isolysergsäure-methylester. Isolysergol.

Die Lösung von 0,34 g Isolysergsäure-methylester ( $[\alpha]_D^{20} = + 200^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{20} = + 259^\circ$  ( $c = 0,5$  in Chloroform))<sup>1)</sup> in 120 cm<sup>3</sup> Äther wurde portionenweise in eine Lösung von 0,5 g LiAlH<sub>4</sub> in 50 cm<sup>3</sup> Äther eingerührt und der Ansatz 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Die erkaltete Reaktionslösung rührte man vorsichtig in 50 g feinzerstossenes Eis. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 100 cm<sup>3</sup> Äther nachextrahiert. Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten Ätherauszüge lieferten einen Rückstand von 0,28 g krystallisiertem, nahezu reinem Isolysergol, entsprechend einer Ausbeute von 91% der Theorie.

Isolysergol ist in Aceton, Äther, Benzol und in den Alkoholen leicht löslich. Aus der konzentrierten Alkohollösung krystallisiert es in grossen, rechteckigen Platten (s. Fig. 2). Aus Methanol werden massive Prismen erhalten, die mit 1 Mol Lösungsmittel krystallisieren. Smp. 138°.

Für die Elementaranalyse wurden die aus Methanol ausgeschiedenen Krystalle im Hochvakuum bei 70° getrocknet, wobei sie 11,4% des Gewichtes verloren. Berechnet für 1 Krystall-CH<sub>3</sub>OH: 11,2%.

4,368 mg Subst. gaben 12,135 mg CO<sub>2</sub> und 2,841 mg H<sub>2</sub>O

5,140 mg Subst. gaben 0,496 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 750 mm)

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>2</sub> Ber. C 75,55 H 7,14 N 11,02%

Gef. „, 75,87 „, 7,29 „, 11,13%

$[\alpha]_D^{20} = + 228^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{20} = + 291^\circ$  ( $c = 0,3$  in Pyridin)

## Isomerisierungsversuche.

a) Alkalisch. 5,0 mg Isolysergol wurden in 2,0 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und mit 0,5 cm<sup>3</sup> 4-n. wässriger KOH versetzt. Den Drehwert verfolgte man im 1-dm Polarisationsrohr.

$\alpha_D^{20}$ nach 1 Minute . . . . .	= + 0,37°
„ 30 Minuten . . . . .	= + 0,37°
„ 100 Minuten . . . . .	= + 0,37°

b) Sauer. 4,9 mg Isolysergol in 1,5 cm<sup>3</sup> Alkohol und 1,0 cm<sup>3</sup> Eisessig. Ablesung im 1-dm Rohr.

$\alpha_D^{20}$ nach 1 Minute . . . . .	= + 0,40°
„ 30 Minuten . . . . .	= + 0,40°
„ 24 Stunden . . . . .	= + 0,40°

3. Die Reduktion von Dihydro-lysergsäure-methylester. Dihydro-lysergol ( $\alpha$ -Dihydro-lysergol).

Eine Lösung von 700 mg Dihydro-lysergsäure-methylester (Smp. 183°,  $[\alpha]_D^{20} = - 104^\circ$  ( $c = 0,5$  in Pyridin)) in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Äther, wurde innerhalb 5 Minuten unter

<sup>1)</sup> S. Smith und G. M. Timmis, Soc. 1936, 1440, geben für Isolysergsäure-methylester  $[\alpha]_D^{20} = + 179^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{20} = + 236^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) an.

Röhren und Feuchtigkeitsausschluss zu einer Lösung von 0,5 g LiAlH<sub>4</sub> in 150 cm<sup>3</sup> Äther gegeben. Nach weiteren 10 Minuten Röhren zerstörte man mit einigen Tropfen Wasser das überschüssige LiAlH<sub>4</sub> und goss das Reaktionsgemisch in Eiswasser. Die Ätherphase wurde im Scheidetrichter abgetrennt und die wässrige Schicht noch zweimal mit Äther extrahiert. Der Eindampfrückstand der getrockneten Ätherauszüge wog nur 50 mg. Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes war in den unlöslichen Rückständen aus LiAlH<sub>4</sub> geblieben. Sie wurden abgenutzt und mit Methanol erschöpfend ausgekocht. Aus Methanol krystallisierten beim Einengen 460 mg reines Dihydro-lysergol vom Smp. 280° (Zers.).

Der Eindampfrückstand der Mutterlauge wurde zusammen mit dem Rückstand des Ätherextraktes in Chloroform, das 0,5% Alkohol enthielt, aufgenommen und an einer Aluminiumoxyd-Säule chromatographiert. Nach drei Stunden konnten aus dem obersten Viertel der Säule 5 mg Dihydro-lysergol eluiert werden. Smp. 280° (Zers.). Gesamtausbeute 465 mg, entsprechend 74% der Theorie. Eine Zone mit Dihydro-isolysergol(I), das erfahrungsgemäß rascher durch die Säule wandert, fehlte.

Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,596; 3,687 mg Subst. gaben	9,87; 10,11 mg CO <sub>2</sub>	und 2,54; 2,60 mg H <sub>2</sub> O
3,360; 2,798 mg Subst. gaben	0,337; 0,274 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(20°, 712 mm; 18°, 719 mm)
C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub>	Ber. C 74,95	H 7,87 N 10,93%
	Gef. „, 74,90; 74,83	„, 7,90; 7,89 „, 10,94; 10,87%
	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -93°	(c = 0,6 in Pyridin)

Acetyl-dihydro-lysergol. Die Mono-acetylverbindung wurde durch zweistündiges Kochen von Dihydro-lysergol mit Essigsäure-anhydrid dargestellt. Nach dem Umkristallisieren der Verbindung aus Alkohol lag ihr Schmelzpunkt bei 203°.

Für die Analyse wurde sie bei 70° C im Hochvakuum getrocknet.

3,308 mg Subst. gaben	8,810 mg CO <sub>2</sub>	und 2,196 mg H <sub>2</sub> O
4,861 mg Subst. gaben	0,408 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(25°, 752 mm)
C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 72,44	H 7,43 N 9,34%
	Gef. „, 72,63	„, 7,43 „, 9,39%
	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -84°	(c = 0,5 in Pyridin)

#### 4. Die Reduktion von Dihydro-isolysergsäure (I)-methylester.

Dihydro-isolysergol (I) ( $\beta$ -Dihydro-lysergol).

Die Lösung von 235 mg Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester (Smp. 190°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -82° (Pyridin)) in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äther wurde wie im 3. Abschnitt beschrieben, mit 0,5 g LiAlH<sub>4</sub> behandelt.

Die ätherischen Auszüge lieferten nach dem Eindampfen und Krystallisieren aus Methanol 150 mg Dihydro-isolysergol(I) vom Smp. 193°.

Der Rückstand der Methanol-Mutterlauge wurde in Chloroform, das 0,5% Alkohol enthielt, aufgenommen und an einer Aluminiumoxydsäule chromatographiert. Es liessen sich auf diese Weise noch weitere 10 mg krystallisiertes Dihydro-isolysergol(I) vom Smp. 193° gewinnen. Gesamtausbeute 160 mg, entsprechend 75% der Theorie. Eine weniger rasch wandernde Zone, in der erfahrungsgemäß Dihydro-lysergol enthalten sein könnte, fehlte im Chromatogramm. Für die Analyse wurde das Dihydro-isolysergol(I) im Hochvakuum bei 90° C getrocknet.

3,796; 3,605 mg Subst. gaben	10,42; 9,88 mg CO <sub>2</sub>	und 2,67; 2,53 mg H <sub>2</sub> O
1,218 mg Subst. gaben	0,119 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(18°, 720 mm)
C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub>	Ber. C 74,95	H 7,87 N 10,93%
	Gef. „, 74,91; 74,79	„, 7,86; 7,85 „, 10,86%
	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -71°	(c = 0,52 in Pyridin)

Acetyl-dihydro-isolysergol (I).

Die Verbindung wurde durch zweistündiges Kochen von Dihydro-isolysergol(I) in Essigsäureanhydrid hergestellt und aus Benzol umkristallisiert. Smp. 133°. Für die Analyse wurde sie im Hochvakuum bei 70° C getrocknet.

3,067; 2,815 mg Subst. gaben 8,128; 7,446 mg CO<sub>2</sub> und 2,096; 1,922 mg H<sub>2</sub>O  
 3,532; 2,181 mg Subst. gaben 0,299; 0,186 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 743 mm)  
 $C_{18}H_{22}O_2N_2$  Ber. C 72,44 H 7,43 N 9,34%  
 Gef. „ 72,28; 72,14 „ 7,65; 7,64 „ 9,64; 9,71%  
 $[\alpha]_D^{20} = -62^\circ$  (c = 0,3 in Pyridin)

### 5. Die Reduktion von Dihydro-isolysergsäure(II)-methylester.

Dihydro-isolysergol(II) ( $\gamma$ -Dihydro-lysergol).

Der Dihydro-isolysergsäure(II)-methylester wurde aus Dihydro-isolysergsäure(II)-azid mit Methanol bereitet. Wie unsere früheren Präparate<sup>1)</sup> konnte der Ester nicht krystallisiert werden. Dagegen liess sich aus der chromatographisch gereinigten Base ein krystallisiertes Hydrochlorid herstellen. Der Dihydro-isolysergsäure(II)-methylester wird nachstehend in Form dieses Salzes charakterisiert und analysiert.

Dihydro-isolysergsäure(II)-methylester-hydrochlorid krystallisiert aus absolutem Alkohol in sechseckigen Platten vom Smp. 235° (Zersetzung). Für die Analyse wurden diese im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,147 mg Subst. gaben 7,345 mg CO<sub>2</sub> und 1,830 mg H<sub>2</sub>O  
 3,607 mg Subst. gaben 0,274 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 750 mm)  
 $C_{17}H_{20}O_2N_2 \cdot HCl$  Ber. C 63,63 H 6,60 N 8,73%  
 Gef. „ 63,65 „ 6,51 „ 8,73%  
 $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$  (c = 0,25 in Pyridin)

Für die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid wurden 300 mg krystallisiertes Esterhydrochlorid mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Chloroform zerlegt. Als Eindampfrückstand des Chloroformauszuges verblieben 250 mg amorphe Base. Man löste sie in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äther und reduzierte mit 0,5 g LiAlH<sub>4</sub> auf gleiche Weise wie im 3. Abschnitt beschrieben wurde.

Das auf Eis gegossene Reaktionsgemisch extrahierte man nach dem Abtrennen der Ätherschicht erschöpfend mit Chloroform, das 5% Alkohol enthielt. Aus dem Eindampfrückstand (210 mg) der vereinigten Auszüge konnten durch Umkristallisieren aus Methanol 180 mg Dihydro-isolysergol (II) gewonnen werden, entsprechend einer Ausbeute von 80% der Theorie. Smp. 254° (Zersetzung). Für die Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,779; 3,710 mg Subst. gaben 10,32; 10,14 mg CO<sub>2</sub> und 2,67; 2,60 mg H<sub>2</sub>O  
 4,213 mg Subst. gaben 0,413 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17,5°, 721 mm)  
 $C_{16}H_{20}ON_2$  Ber. C 74,95 H 7,87 N 10,93%  
 Gef. „ 74,53; 74,59 „ 7,89; 7,84 „ 10,93%  
 $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$  (c = 0,71 in Pyridin)

### 6. Die reduktive Spaltung von Dihydro-ergocornin mit Natrium in Butanol.

2,0 g Dihydro-ergocornin<sup>2)</sup> ( $[\alpha]_D^{20} = -46^\circ$  (c = 0,5 in Pyridin)) werden in 50 cm<sup>3</sup> siedendem, absolutem Butanol gelöst, rasch mit 2,5 g Natrium versetzt und sofort kräftig geschüttelt. Der Alkohol muss dabei dauernd im Sieden gehalten werden. Nachdem alles Natrium gelöst ist, werden weitere 25 cm<sup>3</sup> Butanol zugegeben und erneut mit 1,0 g Natrium behandelt. Nach dem Abklingen der Reaktion versetzt man mit 50 cm<sup>3</sup> Eiswasser und sättigt mit CO<sub>2</sub>. Dann wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Äthylalkohol extrahiert. Beim Aufnehmen des Eindampfrückstandes des Alkoholauszuges in Chloroform-Wasser krystallisiert die Hauptmenge des Dihydro-lysergols direkt aus und kann abgenutscht werden. 515 mg, Smp. 280° (Zersetzung).  
 $[\alpha]_D^{20} = -91^\circ$  (c = 0,6 in Pyridin).

Der Mutterlaugenrückstand wurde in unserem Beispiel in alkoholfreiem Chloroform aufgenommen und an einer Säule aus 250 g Aluminiumoxyd (*Merck*) chromatographiert. Aus dem unteren Drittel des Chromatogramms liessen sich nach drei Stunden 50 mg

<sup>1)</sup> 11. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* **29**, 652 (1946).

<sup>2)</sup> 9. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* **26**, 2070 (1943).

krystallisiertes Dihydro-isolysergol(I) ( $\beta$ -Dihydro-lysergol) gewinnen. Smp. 190°,  $[\alpha]_D^{20} = -71^\circ$  ( $c = 0,3$  in Pyridin). Zur weiteren Charakterisierung wurde noch dessen Acetyl-Derivat hergestellt, das den richtigen Smp. 133° zeigte.

Aus dem obersten Viertel der Säule liessen sich noch 5 mg Dihydro-lysergol ( $\alpha$ -Dihydro-lysergol) eluieren. Smp. 280° (Zersetzung). Die Gesamtausbeute an Dihydro-lysergolen betrug demnach 570 mg, entsprechend einer Ausbeute von 63% der Theorie. Davon waren 91% Dihydro-lysergol und 9% Dihydro-isolysergol(I).

#### 7. Die reduktive Spaltung von Dihydro-ergocorninin(I) mit Natrium in Butanol.

300 mg Dihydro-ergocorninin(I)<sup>1)</sup> ( $[\alpha]_D^{20} = +145^\circ$  (Pyridin)) wurden in 60 cm<sup>3</sup> Butanol mit 4 g Natrium in der vorstehend beschriebenen Weise gespalten. Der Trockenrückstand des Alkoholauzzuges wurde mit Chloroform-Wasser aufgenommen. Aus dem Eindampfrückstand der Chloroformschicht krystallisierten beim Aufnehmen mit wenig Methanol 30 mg Dihydro-lysergol vom Smp. 280° (Zersetzung) und  $[\alpha]_D^{20} = -92^\circ$  ( $c = 0,3$  in Pyridin). Acetyl-Derivat: Smp. 200°.

Der Rückstand der Krystallisationsmutterlaugen wurde in alkoholfreiem Chloroform an einer Säule aus 200 g Aluminiumoxyd (*Merck*) chromatographiert. Aus dem unteren Drittel der Säule liess sich Dihydro-isolysergol(I) eluieren (31 mg). Nach dem Umkrystallisieren aus Methanol zeigte das Präparat einen Smp. von 193° und  $[\alpha]_D^{20} = -72^\circ$  ( $c = 0,3$  in Pyridin). Acetyl-Derivat: Smp. 130°.

Das oberste Viertel der Säule enthielt eine geringe Menge Dihydro-lysergol, die gerade für die Bestimmung des Schmelzpunktes ausreichte. Smp. 280° (Zersetzung).

Die Gesamtausbeute an Dihydro-lysergolen von 61 mg entspricht 45% der Theorie. Davon waren 49% Dihydrolysergol und 51% Dihydro-isolysergol(I).

#### 8. Die reduktive Spaltung von Dihydro-ergocorninin(II) mit Natrium in Butanol.

400 mg Dihydro-ergocorninin(II)<sup>1)</sup> ( $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$ ,  $c = 0,5$  in Pyridin) wurden in 30 cm<sup>3</sup> Butanol mit 2 g Natrium gespalten. Der Rückstand des Alkoholauzzuges wurde mit Chloroform-Wasser aufgenommen und die Chloroform-Schicht nach dem Trocknen im Vakuum abgedampft. Aus dem Rückstand (240 mg) krystallisierten beim Aufnehmen mit wenig Methanol 70 mg noch nicht ganz reines Dihydro-isolysergol(II) ( $\gamma$ -Dihydro-lysergol) mit einem Smp. 230—240° (Zersetzung) und  $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$  ( $c = 0,8$  in Pyridin). Der Mutterlaugenrückstand der Krystalle wurde mit alkoholfreiem Chloroform aufgenommen und an einer Aluminiumoxydsäule chromatographiert. Aus dem unteren Drittel der Säule liessen sich weitere 10 mg Dihydro-isolysergol(II) gewinnen. Andere Isomere konnten nicht aufgefunden werden. Die Gesamtausbeute von 80 mg Dihydro-isolysergol(II) entspricht 44% der Theorie.

### Zusammenfassung.

Die sterischen Zusammenhänge der drei isomeren Dihydro-lysergole untereinander und mit den drei stereoisomeren Dihydro-lysergsäuren werden erörtert.

Ausserdem werden die der Lysergsäure und der Isolysergsäure entsprechenden Alkohole, das Lysergol und das Isolysergol, beschrieben; sie sind durch Reduktion der Ester mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten worden.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium  
„Sandoz“ Basel.

<sup>1)</sup> 11. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **29**, 635 (1946).