

154. Über die Umwandlung von 6-Methyl-8-amino-ergolin in 6-Methyl-8-oxy-ergolin.

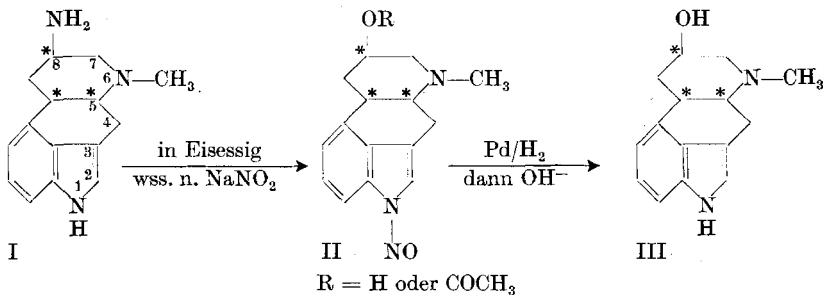
29. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, F. Troxler und A. Hofmann.

(19. IV. 52.)

In der 12. Mitteilung dieser Reihe²⁾ wurden die durch *Curtius*'-schen Abbau der isomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren zugänglichen stereoisomeren 6-Methyl-8-amino-ergoline und 6-Methyl-8-amino-ergoline beschrieben. Im Zuge unserer Untersuchungen über Abbau- und Umwandlungsprodukte der Lysergsäure haben wir versucht, die Aminogruppe im 6-Methyl-8-amino-ergolin und im 6-Methyl-8-amino-isoergolin(I) durch die Hydroxylgruppe zu ersetzen.

Bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf D-(–)-6-Methyl-8-amino-ergolin (I), die so erfolgte, dass man das Amin in Eisessiglösung mit wässriger Natriumnitritlösung behandelte, reagiert nicht nur die Aminogruppe, sondern es wird gleichzeitig der Indol-Stickstoff nitrosiert. Diese letztgenannte Reaktion verläuft schneller als der Ersatz der Aminogruppe durch die Hydroxylgruppe, und es ist daher nötig, mit einem Überschuss von salpetriger Säure zu arbeiten. Die Nitroso-Gruppe am Indol-Stickstoff lässt sich reduktiv durch Palladium/Wasserstoff nachträglich wieder abspalten. Durch den als Lösungsmittel verwendeten Eisessig wurde in einer weiteren Nebenreaktion ein Teil der gebildeten Oxyverbindung an der Hydroxylgruppe acetyliert. Die Aufarbeitung wird vereinfacht, wenn man das rohe Reaktionsgemisch, das aus 6-Methyl-8-oxy- und 6-Methyl-8-acetoxy-ergolin sowie aus Nebenprodukten besteht, vor der chromatographischen Zerlegung und Reinigung alkalisch verseift.



¹⁾ 28. Mitteilung, *Helv.* **35**, 1249 (1952).

²⁾ A. Hofmann, *Helv.* **30**, 44 (1947).

Durch die im Formelschema dargestellte Reaktionsfolge konnte das D-(—)-6-Methyl-8-amino-ergolin (I) mit einer Ausbeute von rund 60% in D-(—)-6-Methyl-8-oxy-ergolin (III) übergeführt werden. Dieses kristallisiert aus wässrigem Methanol in schräg abgeschnittenen, kristalllösungsmittelhaltigen Prismen vom Smp. 247–250°. Sein spez. Drehvermögen, $[\alpha]_D^{20} = -129^\circ$ (Pyridin), zeigt, dass die Verbindung der gleichen sterischen Reihe angehört wie die Dihydro-lysergsäure ($[\alpha]_D^{20} = -122^\circ$ [Pyridin]), d. h., dass weder beim Ersatz der Carboxylgruppe durch die Aminogruppe, noch beim Austausch derselben durch die Hydroxylgruppe eine räumliche Umlagerung stattgefunden hat. Bei der *Keller'schen* Farbreaktion gibt das D-6-Methyl-8-oxy-ergolin den gleichen blauen Farbton wie Dihydro-lysergsäure.

Durch Acetylierung von II mit Essigsäureanhydrid in Pyridin liess sich das D-6-Methyl-8-acetoxy-ergolin gewinnen, das aus Methanol in rechteckigen Blättchen vom Smp. 213° kristallisiert.

Für den Vergleich und die sterische Einordnung eines total-synthetischen und daher racemischen 6-Methyl-8-oxy-ergolins¹⁾ benötigten wir auch das Racemat des vorstehend beschriebenen D-6-Methyl-8-oxy-ergolins. Es wurde aus rac. 6-Methyl-8-amino-ergolin hergestellt, das wir aus rac. Dihydro-lysergsäure-methylester²⁾ über das Hydrazid durch modifizierten *Curtius'schen* Abbau des Azids³⁾ gewonnen hatten. Das DL-6-Methyl-8-oxy-ergolin kristallisiert aus Alkohol, worin es bedeutend leichter löslich ist als die optisch aktive Verbindung, in zu Büscheln vereinigten Nadeln vom Smp. 207°.

Das durch Abbau gewonnene DL-6-Methyl-8-oxy-ergolin war sowohl in der Löslichkeit wie in der Kristallform und im Smp. verschieden vom isomeren totalsynthetischen Racemat¹⁾ und gab mit diesem bei der Mischprobe eine deutliche Depression des Smp.

Da das synthetische Präparat vermutlich Dihydro-isolysergsäure(I)-Konfiguration besitzt, versuchten wir, für den Vergleich auch das DL-6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) auf dem beschriebenen Weg, ausgehend von DL-Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester²⁾ herzustellen. In den Umsetzungsprodukten von rac. 6-Methyl-8-amino-isoergolin(I) mit salpetriger Säure konnte aber die gesuchte Oxy-Verbindung unerwarteterweise nicht gefunden werden. Stattdessen erhielt man das in 8-Stellung unsubstituierte rac. 6-Methyl-ergolin. Man könnte sich vorstellen, dass bei der reduktiven Eliminierung der am Indol-Stickstoff haftenden Nitroso-Gruppe eine an Stelle einer Hydroxylgruppe an C8 gebildete Kohlenstoffdoppelbindung durch den katalytisch erregten Wasserstoff abgesättigt wurde.

¹⁾ Siehe die vorstehende 28. Mitteilung dieser Reihe von A. Stoll, Th. Petrzilka & J. Rutschmann, *Helv.* **35**, 1249 (1952).

²⁾ A. Stoll, J. Rutschmann & W. Schlientz, *Helv.* **33**, 375 (1950).

³⁾ A. Hofmann, *Helv.* **30**, 44 (1947).

Das rac. 6-Methyl-ergolin kristallisiert aus Alkohol in massiven Doppelpyramiden, die bei 213° schmelzen¹⁾, und gibt bei der *Keller*'-schen Farbreaktion die gleiche blaue Färbung wie Dihydro-lysergsäure.

Experimenteller Teil.

1. D-(—)-6-Methyl-8-oxy-ergolin. Es ist vorteilhaft, die Desaminierung unter Luftausschluss vorzunehmen, da die bei Luftzutritt entstehenden nitrosen Gase auf die Ergolinderivate zersetzend wirken.

1,45 g D-(—)-6-Methyl-8-amino-ergolin wurden in der Hydrierente in 120 cm³ Eisessig gelöst und in Wasserstoffatmosphäre mit 60 cm³ n. Natriumnitritlösung versetzt. Im Verlauf einer halben Std. entwickelten sich 760 cm³ Gas, während sich die Lösung intensiv gelb färbte. Nach einer Std. beschickte man die Apparatur mit frischem Wasserstoff und entfernte die Nitroso-Gruppe durch Hydrierung mit 500 mg Palladium-Mohr als Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck. Während der ersten halben Std. nahm das Gasvolumen noch um 50 cm³ zu. Die Gasvolumenabnahme begann nach einer Std., worauf innerhalb von 4 Std. 500 cm³, entsprechend 3,4 Mol. H₂, aufgenommen wurden.

Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung engte man im Vakuum auf einen Drittel des Volumens ein, machte hierauf unter Eiskühlung mit konz. Natronlauge alkalisch und schüttelte die Reaktionsprodukte mit Chloroform aus. Das rohe Desaminierungsgemisch wog 1,2 g.

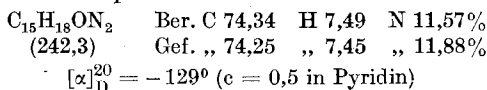
Zur Verseifung des neben der Oxy-Verbindung gebildeten Acetoxy-Derivats löste man das Rohprodukt in 20 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge und liess über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde das Reaktionsprodukt wieder in Chloroform aufgenommen. Beim Chromatographieren des Eindampfrückstandes der Chloroformauszüge an einer Säule von 150 g Aluminiumoxyd wurden folgende Fraktionen erhalten:

Fraktion I; eluiert mit Chloroform + ½% Alkohol: teilweise kristallisierte Nebenprodukte, die nicht näher untersucht wurden.

Fraktion II; eluiert mit Chloroform + 2% Alkohol: 680 mg rohes D-(—)-6-Methyl-8-oxy-ergolin.

Fraktion II lieferte beim Umkristallisieren aus wässrigem Methanol das reine D-(—)-6-Methyl-8-oxy-ergolin in langen, schräg abgeschnittenen Prismen vom Smp. 247–250°.

Das lufttrockene Präparat erleidet beim Trocknen im Hochvakuum bei 80° einen Gewichtsverlust von 9,5%, entsprechend dem Gehalt von 1 Mol Kristallmethanol. Die Verbindung löst sich in 100 Teilen heissem Essigester oder Aceton, oder in 30 Teilen Alkohol. In Methanol ist sie spielend leicht löslich.



Keller'sche Farbreaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

2. D-(—)-6-Methyl-8-acetoxy-ergolin. 100 mg D-(—)-6-Methyl-8-oxy-ergolin blieben in einem Gemisch von je 1 cm³ Acetanhydrid und Pyridin 14 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Das nach üblicher Aufarbeitung gewonnene Rohprodukt kristallisierte man aus Methanol um, wobei 100 mg gerade abgeschnittener Blättchen vom Smp. 213° erhalten wurden.

Das lufttrockene D-6-Methyl-8-acetoxy-ergolin erleidet beim Trocknen bei 80° im Hochvakuum keinen Gewichtsverlust.

¹⁾ W. A. Jacobs & R. G. Gould jr., J. Biol. Chem. **126**, 67 (1938), geben für ihr synthetisches 6-Methyl-ergolin den Smp. 210–212° an.

$C_{17}H_{20}O_2N_2$	Ber. C 71,80	H 7,09	N 9,86%
(284,35)	Gef. „ 71,92	„ 6,84	„ 10,06%
$[\alpha]_D^{20} = -103^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin)			

Keller'sche Farbreaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

3. Rac. 6-Methyl-8-amino-ergolin. 0,76 g rac. Dihydro-lysergsäure-hydrazid¹⁾ wurden wie beim D-Dihydro-lysergsäure-hydrazid beschrieben²⁾ in das Azid-hydrochlorid übergeführt und mit 0,2-n. Salzsäure verkocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte 0,59 g Amin, das zur Reinigung aus Alkohol umkristallisiert und dann noch im Hochvakuum bei 190—200° sublimiert wurde. Das rac. 6-Methyl-8-amino-ergolin schmilzt bei 215° unter Zersetzung.

$C_{15}H_{19}N_3$	Ber. C 74,65	H 7,94	N 17,41%
(241,32)	Gef. „ 75,04	„ 7,87	„ 17,62%

4. Rac. 6-Methyl-8-oxy-ergolin. 0,20 g rac. 6-Methyl-8-amino-ergolin wurden auf gleiche Weise wie das D-6-Methyl-8-amino-ergolin (siehe unter 1.) in die Oxyverbindung übergeführt.

Das Rohprodukt chromatographierte man an einer Säule von Aluminiumoxyd. Beim Entwickeln mit abs. Chloroform wurden Nebenprodukte entfernt. Mit Chloroform, das 1% Alkohol enthielt, liess sich das rac. 6-Methyl-8-oxy-ergolin herauslösen. Es kristallisierte aus 10 Teilen Alkohol beim Erkalten in zu Büscheln vereinigten Nadeln, die bei 207° unter Zersetzung schmolzen. Für die Analyse wurde die Verbindung im Hochvakuum bei 190° sublimiert.

$C_{15}H_{18}ON_2$	Ber. C 74,34	H 7,49	N 11,57%
(242,3)	Gef. „ 74,66	„ 7,62	„ 11,68%

Keller'sche Farbreaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

5. Rac. 6-Methyl-8-amino-isoergolin(I). 0,5 g rac. Dihydro-isolysergsäure(I)-hydrazid¹⁾ wurden gleich wie die optisch aktive Verbindung²⁾ über das Azid-chlorhydrat zum rac. 6-Methyl-8-amino-isoergolin(I) abgebaut. Ausbeute an rohem Amin betrug 0,40 g (89% d. Th.). Das aus Alkohol umkristallisierte reine rac. 6-Methyl-8-amino-isoergolin(I) schmilzt bei 250—255° unter Zersetzung. Für die Analyse wurde die Verbindung im Hochvakuum bei 190° sublimiert.

$C_{15}H_{19}N_3$	Ber. C 74,65	H 7,94	N 17,41%
(241,32)	Gef. „ 74,68	„ 7,76	„ 17,68%

6. Rac. 6-Methyl-ergolin. 0,5 g rac. 6-Methyl-8-amino-isoergolin(I) wurden wie im 1. Abschnitt beschrieben in Eisessiglösung mit Natriumnitrit desaminiert. Bei der reduktiven Eliminierung der Nitroso-Gruppe vom Indolstickstoff wurde auffallenderweise mehr als die für diese Reaktion berechnete Menge Wasserstoff verbraucht, nämlich 234 cm³ (norm.), entsprechend 4,4 Mol., anstatt wie erwartet nur 3 Mol.

Das zur Verseifung der möglicherweise vorhandenen Acetylverbindung mit methanolischer Kalilauge behandelte Rohprodukt wurde an einer Säule aus 50 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Beim Entwickeln mit abs. Chloroform wurden 0,20 g Substanz (Fraktion I) herausgewaschen.

Beim Eluieren mit Chloroform, das 2% Alkohol enthielt, liessen sich weitere 0,16 g braungelbe Substanz (Fraktion II) gewinnen. Es konnten daraus nur wenige Milligramme einer kristallisierten Substanz, die nicht näher untersucht wurde, isoliert werden.

Fraktion I kristallisierte beim Aufnehmen in wenig Alkohol fast vollständig durch. Beim Umkristallisieren aus der 25fachen Menge kochenden Alkohols erhielt man beim Erkalten massive Doppelpyramiden vom Smp. 213°. Für die Analyse wurde das rac. 6-Methyl-ergolin im Hochvakuum bei 120° sublimiert.

$C_{16}H_{18}N_2$	Ber. C 79,59	H 8,02	N 12,38%
(226,31)	Gef. „ 79,14	„ 8,09	„ 12,37%

Keller'sche Farbreaktion: wie Dihydro-lysergsäure.

¹⁾ A. Stoll, J. Rutschmann & W. Schlientz, *Helv.* **33**, 375 (1950).

²⁾ A. Hofmann, *Helv.* **30**, 50 (1947).

Zusammenfassung.

D-6-Methyl-8-amino-ergolin und rac. 6-Methyl-8-amino-ergolin wurden unter der Einwirkung von salpetriger Säure und darauf folgender reduktiver Eliminierung der am Indol-Stickstoff eingetretenen Nitroso-Gruppe in D-6-Methyl-8-oxy-ergolin bzw. rac. 6-Methyl-8-oxy-ergolin übergeführt.

Die entsprechende Arbeitsweise führte beim rac. 6-Methyl-8-amino-isoergolin(I) zum rac. 6-Methyl-ergolin.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium
Sandoz, Basel.

155. Synthese des Äpfelsäure-dialdehyds und des 3,6-Dioxy-tropans.

1. Mitteilung über Alkaloidsynthesen

von A. Stoll, B. Becker und E. Jucker.

(19. IV. 52.)

Die klassischen Untersuchungen *R. Willstätters*¹⁾ auf dem Gebiet der Tropan-Alkaloide, die zur Aufklärung der Konstitution von Tropin und Ecgonin führten, haben ihren Höhepunkt in der Totalsynthese dieser beiden Grundstoffe der Tropan-Alkaloide erreicht. Auf diesen grundlegenden Arbeiten konnten seither manche Forscher ihre eigenen Untersuchungen aufbauen. Einen weiteren Glanzpunkt in der Reihe dieser Arbeiten bildete die von *R. Robinson*²⁾ durchgeführte, überraschend einfache Synthese des Tropinons aus Succindialdehyd, Methylamin und Aceton bzw. Acetondicarbonsäure. *C. Schöpf*³⁾ blieb es vorbehalten zu zeigen, dass diese Synthese auch unter schonenden, den physiologischen Verhältnissen entsprechenden Bedingungen durchgeführt werden kann.

Andere Forscher, von denen hier nur *G. Barger*, *A. W. K. de Jong*, *W. F. Martin*, *W. Mitchell* und *J. P. Wibaut* genannt seien, beschäftigten sich mehr mit der Ermittlung der Konstitution und Konfiguration von Tropan-Alkaloiden. Diese mit Hilfe der Analyse wie der Synthese durchgeführten Untersuchungen lieferten ein so um-

¹⁾ Literaturzusammenstellung vgl. z.B. *R. H. F. Manske & H. L. Holmes*, *The Alkaloids, Chemistry and Physiology*, Vol. I, 1950. Academic Press Inc. Publishers, New York. Vgl. ferner *Richard Willstätter*, *Aus meinem Leben*. Herausgegeben und mit einem Nachwort versehen von *Arthur Stoll*, Basel 1949. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. Seiten 56–58, 66, 72–75, 81–83, 449–450.

²⁾ *R. Robinson*, *Soc.* **111**, 762 (1917).

³⁾ *C. Schöpf & G. Lehmann*, *A.* **518**, 1 (1935).