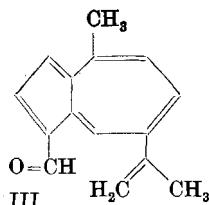


SUMMARY.

Using the LCAO-MO theory in its usual approximation, it is shown that the spectroscopic, polarographic and chemical evidence concerning the azulenealdehyde lactaroviolin is only compatible with structure III. The correlation between the carbonyl stretching



frequency $\tilde{\nu}_{\text{CO}}$ and the characteristic half-wave potential $E_{\frac{1}{2}}^{(1)0}$ of aromatic aldehydes is discussed.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

239. Über die Stereochemie der Lysergsäuren und der Dihydro-lysergsäuren.

37. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, Th. Petrzilka, J. Rutschmann, A. Hofmann und Hs. H. Günthard.

(2. X. 54.)

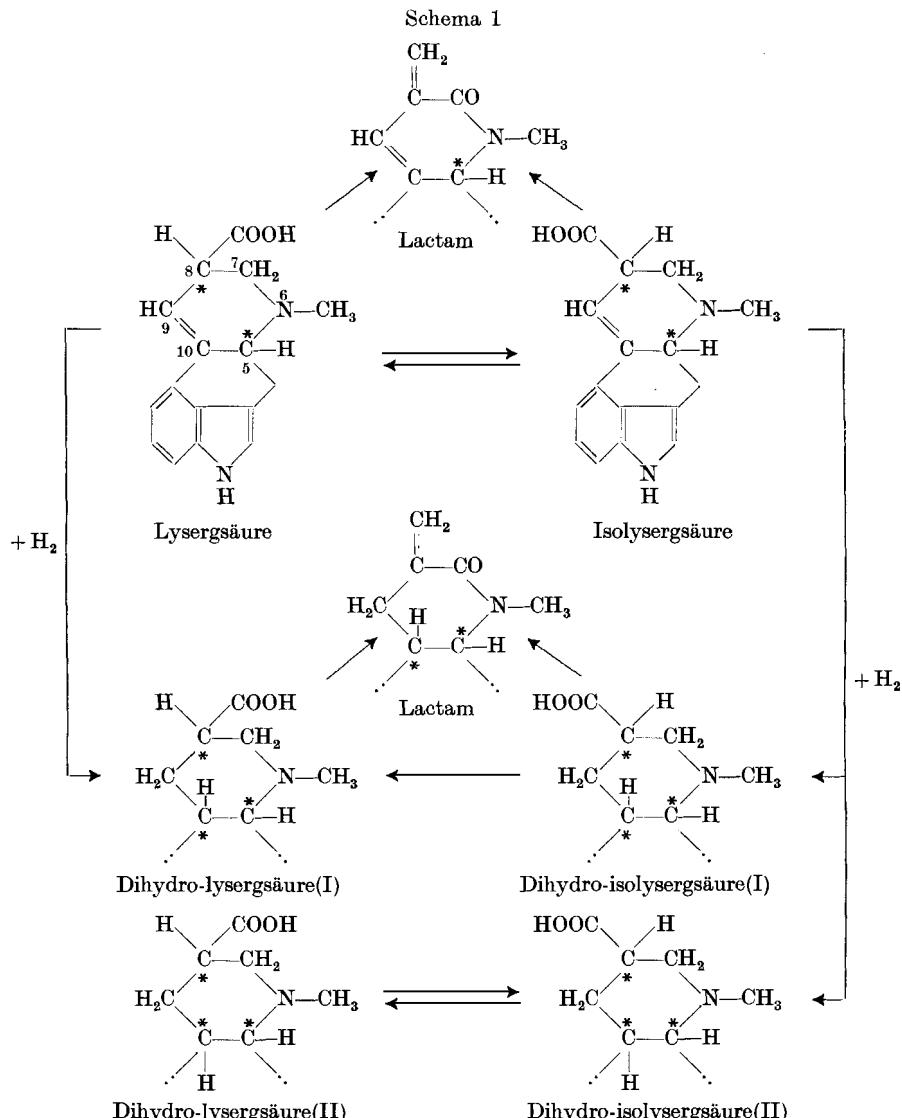
Aus unseren früheren Arbeiten über den Abbau und die Umwandlungen der isomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren hatten sich die im nachstehenden Schema 1 dargestellten sterischen Zusammenhänge ergeben.

Lysergsäure und Isolysergsäure unterscheiden sich nur durch spiegelbildliche Anordnung der Substituenten an C 8. An C 5 besitzen beide Isomere die gleiche sterische Anordnung, denn bei der Aufhebung des Asymmetriezentrums an C 8 durch β -Aminocarbonsäure-Spaltung entsteht aus beiden Isomeren das gleiche Lactam²⁾. Bei der Hydratierung der Kohlenstoffdoppelbindung in 9–10-Stellung wird an C 10 ein neues Asymmetriezentrum gebildet. Im Falle der Lysergsäure entsteht nur eines der beiden theoretisch möglichen stereoisomeren Dihydroderivate, das als Dihydro-lysergsäure(I) bezeichnet

¹⁾ 36. Mitteilung, Helv. 37, 1815 (1954).

²⁾ 14. Mitteilung dieser Reihe, Helv. 32, 506 (1949).

wurde¹⁾). Bei der katalytischen Hydrierung der Isolysergsäure bzw. ihrer Derivate werden beide an C 10 diastereomeren Verbindungen erhalten. Die eine dieser beiden Dihydro-isolysergsäuren lässt sich durch Epimerisierung an C 8 in Dihydro-lysergsäure(I) überführen,



besitzt also an C 10 die gleiche Konfiguration wie diese und wurde daher als Dihydro-isolysergsäure(I) bezeichnet. Die andere Dihydro-

¹⁾ 9. Mitteilung, Helv. **26**, 2070 (1943); 32. Mitteilung, Helv. **36**, 1512 (1953).

isolysergsäure, die Dihydro-isolysergsäure(II), weist an C 10 spiegelbildliche Anordnung auf¹⁾). Die Dihydro-lysergsäure(II) liess sich durch Epimerisierung an C 8 aus Dihydro-isolysergsäure(II) herstellen, woraus hervorgeht, dass sie sich von dieser nur durch die sterische Lage des Substituenten an C 8 unterscheidet²⁾.

Durch die dargelegten Beziehungen waren die sterischen Zusammenhänge zwischen den verschiedenen isomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren abgeklärt. Dagegen war die Frage der konfigurativen Relationen zwischen den Asymmetriezentren innerhalb der Molekkel der einzelnen Isomeren noch offen, d. h. es war noch abzuklären, ob die Substituenten an den zwei, bzw. drei Asymmetriezentren cis oder trans zueinander stehen.

Zur Lösung dieses Problems bot die Konformationstheorie³⁾ neue Möglichkeiten. In einer kürzlich erschienenen Arbeit teilte R. C. Cookson⁴⁾ seine durch Anwendung dieser Theorie gewonnenen Anschaubungen über die Stereochemie der Lysergsäure und ihrer Dihydroderivate mit. Wir hatten uns im Laufe unserer eingehenden experimentellen Untersuchungen über die räumlichen Verhältnisse dieser Verbindungen schon seit längerer Zeit mit den gleichen Fragen beschäftigt und sind nun in der Lage, die Anschaubungen des englischen Autors, mit denen wir zum Teil einig gehen, zu ergänzen und durch neue experimentelle Befunde zu stützen.

Im Abschnitt A. stellen wir vorerst die neuen experimentellen Ergebnisse und die früher publizierten Befunde, soweit sie zur Ableitung der Konformation und der konfigurativen Zusammenhänge dienen können, zusammen, um dann unter Auswertung dieser Befunde gemäss den Anschaubungen der Konformationstheorie die theoretisch möglichen Raumformeln den vier isomeren Dihydro-lysergsäuren zuzuordnen. Anschliessend wird versucht, anhand der abgeleiteten Konformationen die IR.-Spektren der isomeren Dihydro-lysergsäure-Derivate zu deuten. Schliesslich werden noch die pK-Werte der isomeren Dihydro-nor-lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren und von Derivaten dieser Verbindungen im Zusammenhang mit den aufgestellten Konformations- und Konfigurationsformeln diskutiert.

Im Abschnitt B. werden die bei den Dihydro-lysergsäuren gewonnenen Erkenntnisse und zusätzliche experimentelle Befunde zur Deutung der stereochemischen Verhältnisse bei der Lysergsäure und der Isolysergsäure herangezogen.

¹⁾ 11. Mitteilung, Helv. **29**, 635 (1946).

²⁾ 32. Mitteilung, Helv. **36**, 1512 (1953).

³⁾ Vgl. hierzu D. H. R. Barton, Tilden Lecture, Soc. **1953**, 1027.

⁴⁾ Chem. and Ind. **1953**, 337.

A. Dihydro-lysergsäuren.

1. Chemische Befunde.

a) Derivate der Lysergsäure liefern bei der katalytischen Hydrierung nur ein einziges Reduktionsprodukt, dem stets die Dihydro-lysergsäure(I) zugrunde liegt¹⁾. Anderseits entstehen bei der Reduktion von Derivaten der Isolysergsäure zwei Isomere, die sich von der Dihydro-isolysergsäure(I) und der Dihydro-isolysergsäure(II) ableiten. Bei schneller Hydrierung mit Platin-Katalysator überwiegt die Iso(II)-Verbindung, während die langsamere Reduktion mit Palladium beide Isomere in ungefähr gleichen Mengen entstehen lässt²⁾.

b) Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester liefert bei der energischen alkalischen Verseifung die epimere Dihydro-lysergsäure(I)³⁾. Dihydro-lysergsäure(II) liefert bei der Epimerisierung vorwiegend Dihydro-isolysergsäure(II)³⁾.

c) Reaktionen an der Carboxylgruppe der Dihydro-lysergsäure(I) und der Dihydro-isolysergsäure(II) verlaufen wesentlich schneller als bei der Dihydro-isolysergsäure(I) und der Dihydro-lysergsäure(II). Beispielsweise reagiert Dihydro-lysergsäure(I)-azid mit Aminen schneller als die Iso(I)-Verbindung²⁾. Das gleiche Bild ergibt sich aus den in der Tab. 1 aufgeführten Verseifungszahlen der vier isomeren Dihydro-lysergsäure-methylester und der Dihydro-nor-lysergsäure-methylester.

Tabelle 1.
Verseifungszahlen der isomeren Dihydro-lysergsäure-methylester
und Dihydro-nor-lysergsäure-methylester⁴⁾.

Dihydro-lysergsäure(I)	73,3%
Dihydro-isolysergsäure(I)	38,1%
Dihydro-lysergsäure(II)	14,3%
Dihydro-isolysergsäure(II)	52,6%
Dihydro-nor-lysergsäure(I)	17,2%
Dihydro-nor-isolysergsäure(I)	12,5%
Dihydro-nor-lysergsäure(II)	12,7%
Dihydro-nor-isolysergsäure(II)	18,0%

d) 6-Methyl-8-amino-ergolin(I) liefert bei der Behandlung mit salpetriger Säure den entsprechenden Alkohol, während das epimere 6-Methyl-8-iso-amino-ergolin(I) unter Eliminierung der Aminogruppe eine ungesättigte Verbindung ergibt⁵⁾.

2. Chromatographisches Verhalten.

An der Aluminiumoxydsäule wandern einerseits Derivate der Dihydro-lysergsäure(I) langsamer als solche der Dihydro-isolysergsäure(I) und anderseits Verbindungen der Dihydro-isolysergsäure(II) langsamer als Dihydro-lysergsäure(II)-Derivate²⁾³⁾⁶⁾.

6-Methyl-8-iso-acetoxy-ergolin(I) ist leichter eluierbar als 6-Methyl-8-acetoxy-ergolin(I)⁶⁾.

¹⁾ 9. Mitteilung, Helv. **26**, 2070 (1943).

²⁾ 11. Mitteilung, Helv. **29**, 635 (1946).

³⁾ 32. Mitteilung, Helv. **36**, 1512 (1953); 33. Mitteilung, Helv. **37**, 814 (1954).

⁴⁾ Die Verseifungszahlen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. Manser) bestimmt. 1/10 Millimol der Methylester wurde 6 Std. bei Zimmertemperatur mit überschüssigen 0,1-n alkoholischer Kalilauge verseift.

⁵⁾ 29. Mitteilung, Helv. **35**, 1259 (1952).

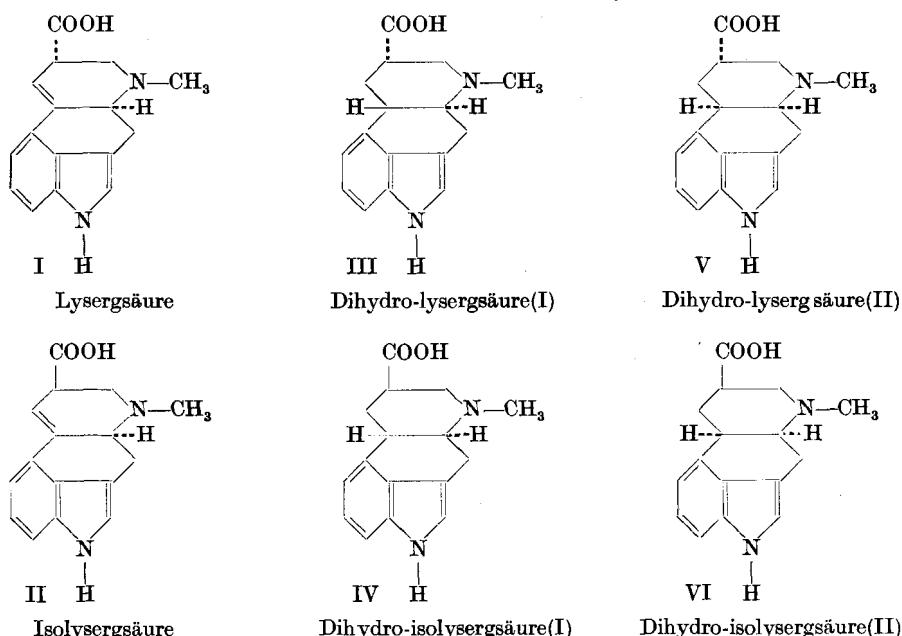
⁶⁾ 19. Mitteilung, Helv. **33**, 375 (1950).

3. Diskussion.

In den Raumformeln IIIa, IVa, Va/Vb und VIa/VIb sind alle denkbaren Konformationen mit Sesselform des Ringes D für die isomeren Dihydro-lysergsäuren dargestellt¹⁾. Für die beiden an den Ringen C und D trans-verknüpften Isomeren ergeben sich so nur je eine Konformation (IIIa und IVa), während bei cis-Verknüpfung der Ringe für jede der beiden möglichen Konfigurationen jeweils zwei räumliche Anordnungen (Va/Vb, bzw. VIa/VIb) denkbar sind.

Es stellt sich nun die Aufgabe, die vier isomeren Dihydro-lysergsäuren diesen Konformationsformeln zuzuordnen, wobei das Problem in zwei Teilfragen gegliedert werden kann. Die erste betrifft die äquatoriale, bzw. axiale Anordnung des Substituenten in 8-Stellung, die zweite die trans-, bzw. cis-Verknüpfung der Ringe C und D.

Konfigurationsformeln der Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren

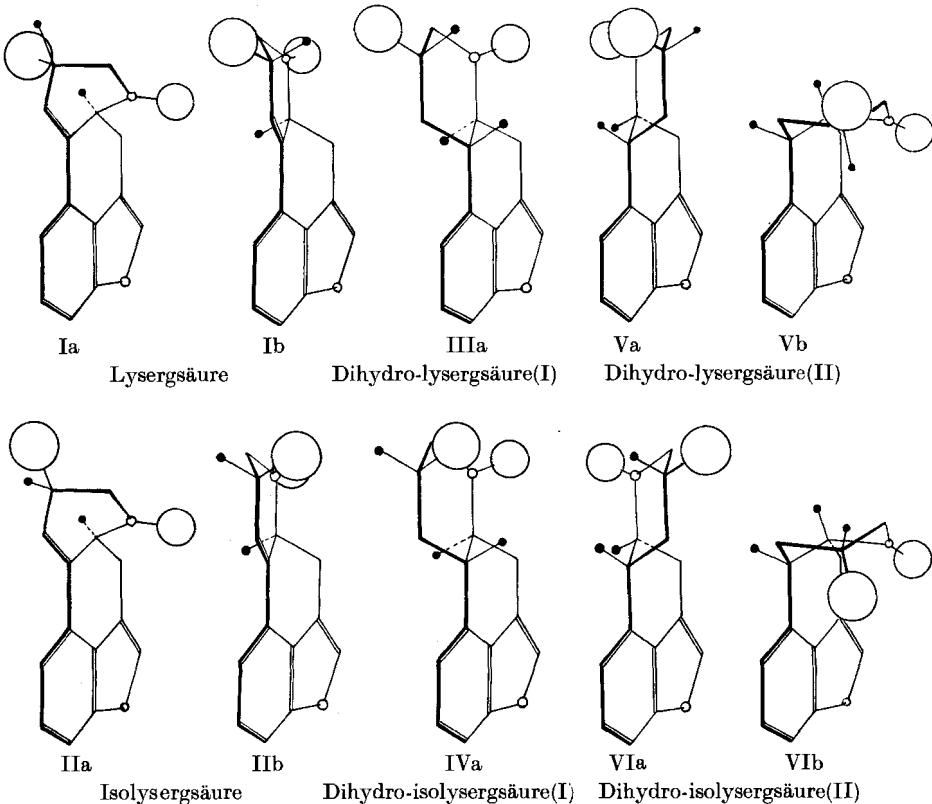


Die erste Frage kann anhand des dargelegten Tatsachenmaterials eindeutig folgendermassen entschieden werden: Dihydro-lysergsäure(I) und Dihydro-isolysergsäure(II) tragen den 8-Substituenten in äquatorialer Anordnung (bei Epimerisierungsreaktionen begünstigt, bei der Verseifung und bei Kondensationsreaktionen sterisch relativ wenig gehindert, Eliminierung der 8-Aminogruppe schwierig – bei

¹⁾ Aus Gründen der anschaulichkeit in den Raumformeln wurde die als Bezugssystem dienende sterische Anordnung am C 5 so gewählt, dass das H-Atom hinter die Ringebene zu liegen kommt.

Einwirkung von HNO_2 auf die 8-Aminogruppe wird diese durch eine Hydroxylgruppe ersetzt –, relativ grosse Haftfestigkeit im Chromatogramm). In der Dihydro-isolysergsäure(I) und der Dihydro-lysergsäure(II) hingegen besitzt der Substituent axiale Lage (bei Epimerisierungsreaktionen unstabil, sterisch relativ gehindert, leichte Eliminierung der 8-Aminogruppe bei Einwirkung von HNO_2 , geringere Haftfestigkeit beim Chromatographieren¹⁾²⁾.

Konformationsformeln der Lysergsäuren und der Dihydro-lysergsäuren.



Zur Lösung der Frage nach der cis- oder trans-Verknüpfung der Ringe C und D steht weniger Tatsachenmaterial zur Verfügung. Es muss hierzu das Verhalten der Lyserg-, bzw. Isolysergsäure bei der Hydrierung herangezogen werden. Die überwiegende Bildung der Dihydro-isolysergsäure(II) unter Bedingungen, die die Entstehung von cis-Verbindungen begünstigen (schnelle Hydrierung mit Platin), deutet auf cis-Konfiguration bei diesem Isomeren hin. Die auffällige

¹⁾ Vgl. hierzu D. H. R. Barton, *Tilden Lecture, Soc.* 1953, 1027.

²⁾ A. K. Bose, *Exper.* 9, 256 (1953).

Tatsache, dass bei der Hydrierung der Lysergsäure nur eines der beiden denkbaren Dihydro-Derivate, die Dihydro-lysergsäure(I), entsteht, kann nach *R. C. Cookson*, I. c., dadurch erklärt werden, dass in diesem Fall die Carboxylgruppe und das 5-Wasserstoffatom sich auf derselben Seite der Molekel befinden und dadurch die Doppelbindung auf der einen Seite abschirmen. Der Angriff des Wasserstoffs bei der Hydrierung erfolgt somit zwangsläufig von der andern Seite der Molekel, so dass die trans-Verbindung resultiert. Damit ist die Verknüpfung der Ringe C und D in zwei der isomeren Dihydro-lysergsäuren auf Grund von zwei voneinander unabhängigen Betrachtungsweisen festgelegt, wobei sich in beiden Fällen die gleiche Zuordnung ergibt.

Der Dihydro-lysergsäure(I) kommt nach diesen Ableitungen die C/D-trans-8-äquatoriale Formel IIIa, der epimeren Dihydro-isolysergsäure(I) die C/D-trans-8-axiale Formel IVa zu. Der Dihydro-lysergsäure(II) und der Dihydro-isolysergsäure(II) sind auf Grund ihrer Entstehungsweise und obiger Deduktionen die Konformationen Va und VIa zuzuordnen. Die „gewinkelten“ Formen Vb und VIb fallen hier ausser Betracht, weil in ihnen die Konstellation des 8-Substituenten den experimentellen Befunden nicht entspricht.

Etwas komplizierter als bei den methylierten Säuren liegen die Verhältnisse in der Reihe der Dihydro-nor-lysergsäuren. Bei den C/D-trans-Verbindungen gehen alle experimentellen Befunde mit denen der methylierten Reihe parallel. Dies ist bei den cis-Verbindungen nicht mehr ausnahmslos der Fall, da die Dihydro-nor-lysergsäure(II) bei der Epimerisierung stabiler ist als die Dihydro-nor-isolysergsäure(II)¹⁾²⁾ und die pK-Werte denen der entsprechenden methylierten Säuren nicht parallel gehen (vgl. Abschnitt 5). Dieses anomale Verhalten kann unseres Erachtens entweder durch die Annahme erklärt werden, dass bei cis-Konfiguration in der nor-Reihe die gewinkelten Formen Vb und VIb unter gewissen Bedingungen am Zustand der Molekel Anteil haben, oder dass unter sterisch günstigen Voraussetzungen die NH-Gruppe zu Wasserstoffbindungen mit der Carboxylgruppe Anlass gibt.

4. IR.-Spektren³⁾.

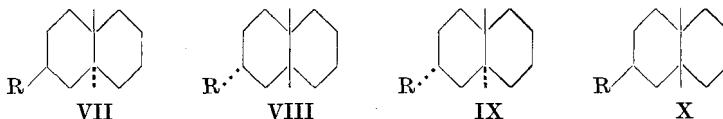
Für die Korrelation der IR.-Spektren isomerer Dihydro-lysergsäure-Derivate mit ihrer Konformation sind wir von den bekannten

¹⁾ 32. Mitteilung, *Helv.* **36**, 1512 (1953).

²⁾ 33. Mitteilung, *Helv.* **37**, 814 (1954).

³⁾ Die IR.-Spektren wurden auf einem „*Baird Double-Beam Infrared Spectrophotometer*“ mit Kochsalzoptik aufgenommen. Alle Verbindungen wurden im festen Zustand in Nujolsuspension in Schichten von 0,02–0,04 mm Dicke und ca. 0,8 mg Substanz pro cm² spektroskopiert.

Regelmässigkeiten in der Steroidreihe ausgegangen¹⁻⁴⁾. Die Oxy-Verbindungen des Typs VII-X ($R = OH$) zeigen in der Region $995-1050\text{ cm}^{-1}$ eine für diagnostische Zwecke verwendbare Abhängigkeit der $\delta(OH)$ -Frequenz von der Konstellation. Bei den 3-OH-A/B-trans-Steroiden liegt diese bei axialer Stellung des Substituenten durchwegs tiefer (ca. 1000 cm^{-1}) als bei äquatorialer Stellung (ca. 1040 cm^{-1}). Von den entsprechenden Acetoxy-Verbindungen ($R = OAc$) ist bekannt, dass sie bei ca. 1250 cm^{-1} je nach der Stellung des Substituenten eine einfache oder eine komplexe Bande zeigen.



Darüber hinaus ergab eine statistische Durchsicht der Spektren von 3-Acetoxy-Steroiden⁵⁾, dass die Lage der Acetoxy-Bande bei ca. $1020-1040\text{ cm}^{-1}$ in analoger Weise wie bei den entsprechenden OH-Verbindungen von der Konformation des Substituenten abhängig ist.

Für Säureester des Typs VII-X ($R = COOCH_3$) sind z. Z. keine empirischen Beziehungen zwischen IR.-Spektrum und Konformation bekannt. Wir haben deshalb angestrebt, solche bei Dihydro-lysergsäure- und Dihydro-nor-lysergsäure-methylestern aufzufinden. Die Methylester von aliphatischen und alizyklischen Carbonsäuren zeigen im Frequenzbereich von $1150-1250\text{ cm}^{-1}$ eine starke Absorptionsbande⁶⁾. Da deren Frequenz von Fall zu Fall merklichen — wenn auch nicht leicht übersehbaren — Schwankungen unterworfen zu sein scheint, wurde versucht, die Verknüpfungsart der Ringe C und D und die Konformation der Carbomethoxy-Gruppe mit Merkmalen dieser Esterbande in Beziehung zu bringen.

a) Dihydro-lysergsäure-methylester (Fig. 1). Einige Absorptionsbanden der $1150-1250\text{ cm}^{-1}$ -Region scheinen mit der Zuordnung der Verbindungen zu den beiden sterischen Reihen in einem systematischen Zusammenhang zu stehen. Man beobachtet folgende Frequenzen:

¹⁾ R. N. Jones, P. Humphries, F. Herling & K. Dobriner, Am. Soc. **73**, 3215 (1951).

²⁾ A. Fürst, H. H. Kuhn, R. Scotoni Jr. & Hs. H. Günthard, Helv. **35**, 951 (1952).

³⁾ R. H. Cole, R. N. Jones & K. Dobriner, Am. Soc. **74**, 5571 (1952).

⁴⁾ W. S. Dauben et al., Am. Soc. **74** (1952).

⁵⁾ Durchgeführt von Herrn E. Billeter, dipl. Natw. ETH. (persönliche Mitteilung), unter Verwendung des Spektrenatlantern von R. N. Jones, E. Katzenellenbogen & K. Dobriner, Reinhold Publishing Corp., New York 1953. Es scheint, dass diese Acetoxy-Bande bisher nicht zu diagnostischen Zwecken herangezogen wurde. Jedenfalls bildet sie ein wertvolles Hilfsmittel, zusammen mit der $\delta(OH)$ -Bande, in Fällen, bei welchen die 1250 cm^{-1} -Acetoxy-Bande bei beiden Epimeren komplex ist, wie dies z. B. hier der Fall ist.

⁶⁾ H. W. Thompson & P. Torkington, Soc. **1945**, 640.

- Dihydro-lysergsäure(I)-methylester 1175(s), 1200/1217(Dublett) (m),
1260(s) cm^{-1} , einfach
 Dihydro-isolysergsäure(I)-methylester 1175(m), 1218 S/1225(vs), komplex,
1258(s) cm^{-1}
 Dihydro-lysergsäure(II)-methylester 1162 S, 1175(vs), komplex, 1200(vs) cm^{-1}
 Dihydro-isolysergsäure(II)-methylester 1165(vs)/1200(vs) cm^{-1} , einfach

Zieht man diese Absorptionen als Banden der COOCH_3 -Gruppe in Betracht, so ergibt sich ein analoges Verhalten gewisser Frequenzen dieser Gruppe zu früheren Beobachtungen¹⁾. Bestimmte Frequenzen scheinen sehr empfindlich auf Änderungen des Milieus dieser Gruppe zu sein. Das Merkmal einfache, bzw. komplexe Bandengruppe zwischen 1160 und 1250 cm^{-1} aber scheint systematisch aufzutreten.

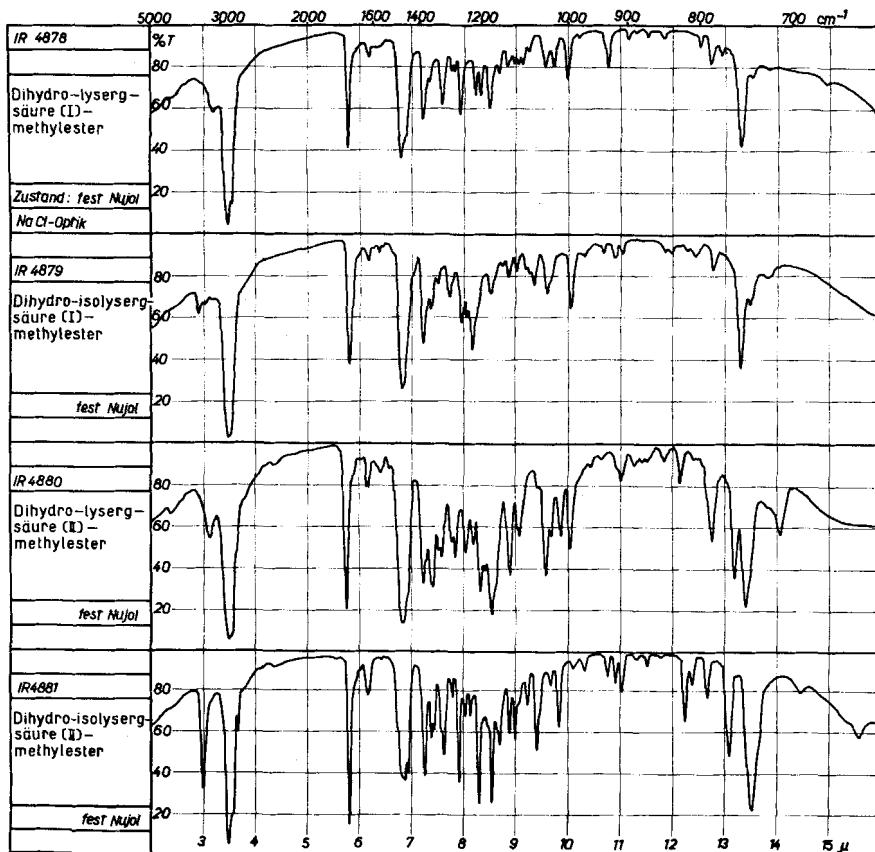


Fig. 1.

Nimmt man eine Übertragung der Erfahrungen in der Steroidreihe als erlaubt an, so ergibt sich aus den angegebenen Daten die folgende Zuordnung der vier Isomeren:

	Typus	Sterische Lage der COOCH ₃ -Gruppe
Dihydro-lysergsäure(I) . . .	VII, VIII	e
Dihydro-isolysergsäure(I) . . .	IX, X	a
Dihydro-lysergsäure(II) . . .	IX, X	a
Dihydro-isolysergsäure(II) . . .	VII, VIII	e

Dieses Ergebnis stimmt mit den auf Grund der chemischen Eigenschaften abgeleiteten Konformationen überein.

b) Dihydro-nor-lysergsäure-methylester (Fig. 2). Beurteilt man die 1150–1250 cm⁻¹-Region nach denselben Gesichtspunkten wie unter a), so erhält man die nachstehend angegebenen Frequenzen:
Dihydro-nor-lysergsäure(I)-methylester . . . 1160(m), 1175(s), 1200(w), einfach
Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester . . . 1165(m), 1180 SS/1200(vs)/1220 komplex
Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylester . . . 1190(w), 1217(m), 1240(s), 1260(vs), einfach
Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylester . . . 1163(m), 1175 SS/1185, 1205(vs), 1240(m), 1250(s), einfach

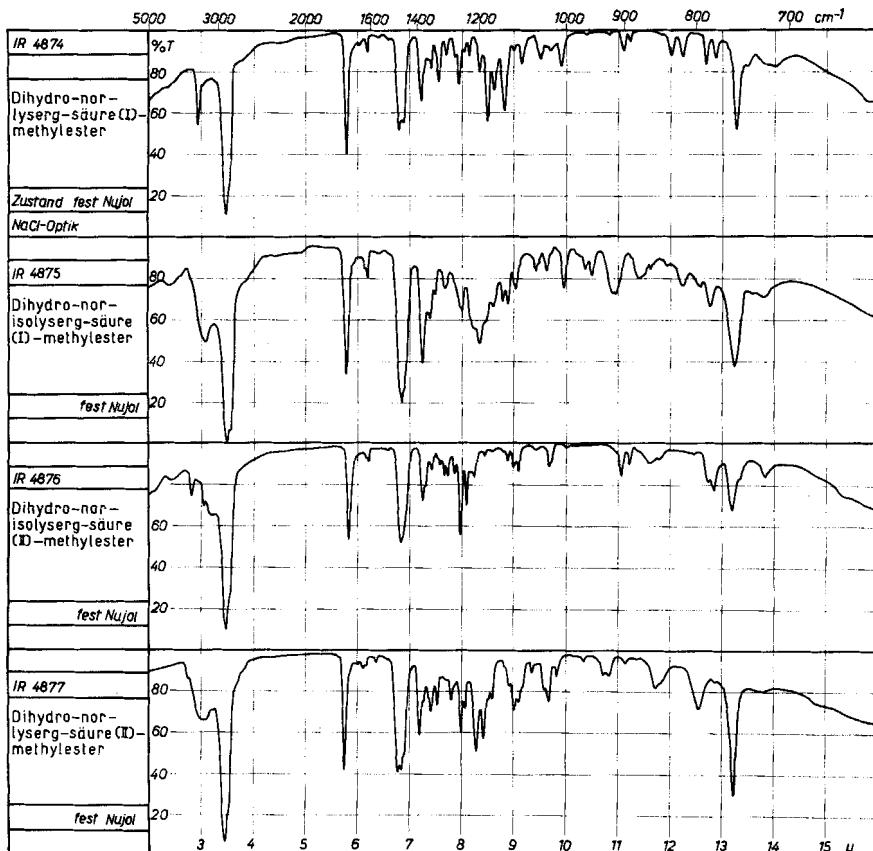


Fig. 2.

Während die beiden ersten Verbindungen wiederum ein systematisches Verhalten zeigen, tritt ein solches bei den Vertretern der (II)-Reihe nicht auf. Obwohl man die Anwesenheit einer NH-Gruppe mit möglicher Tendenz zur Bildung von H-Brücken nicht übersehen darf, können vielleicht doch die beiden (I)-Verbindungen wie folgt zugeordnet werden:

	Typus	Sterische Lage der COOCH ₃ -Gruppe
Dihydro-nor-lysergsäure(I) . .	VII, VIII	e
Dihydro-nor-isolysergsäure(I) . .	IX, X	a

Für die Vertreter der (II)-Reihe lässt sich keine Zuordnung ableiten. Die Nor-Säuren zeigen auch in andern physikalisch-chemischen Eigenschaften ein komplizierteres Verhalten als die entsprechenden 6-Methyl-Verbindungen (vgl. Abschnitt 3, Diskussion). Die IR-Spektren scheinen die Hypothese zu stützen, dass bei den Säuren der Nor(II)-Reihe gewinkelte Formen (Vb und VIb) möglich sind. Die Estergruppe kann so in beiden Isomeren äquatoriale Lage annehmen.

c) 6-Methyl-8-oxy-ergoline und deren Acetyldeivate (Fig. 3). Die Banden grosser Intensität im Gebiet zwischen 995 und 1050 cm⁻¹, die als δ(OH)-Banden betrachtet werden können, zeigen folgende Frequenzen:

6-Methyl-8-oxy-ergolin(I)	1037 cm ⁻¹
6-Methyl-8-iso-oxy-ergolin(I)	992 cm ⁻¹

Überträgt man versuchsweise den Zusammenhang zwischen δ(OH)-Frequenz und Konstellation der 3-OH-Gruppe bei den Steroiden auf den vorliegenden Fall, so ergibt sich für die erstere Verbindung äquatoriale, und für die letztere axiale Lage des 8-Substituenten.

Mit dieser Annahme stimmen auch die Spektren der entsprechenden Acetyldeivate überein, wenigstens was die Beziehung zwischen Spektrum und Konstellation in der 1000 bis 1050 cm⁻¹-Region betrifft. Die Acetoxybande bei 1250 cm⁻¹ scheint bei beiden Isomeren komplex zu sein, was möglicherweise mit der Anwesenheit der 6-Methylgruppe in Zusammenhang steht. Wir wiesen schon oben darauf hin, dass es nützlich ist, in solchen Zweifelsfällen die Absorption bei 1030–1040 cm⁻¹ zur Diagnose mit zu berücksichtigen. Nach der erwähnten Statistik in der Steroidreihe liegen für a-3-OAc-Gruppen die Banden dieser Region bei ca. 1020 cm⁻¹, während sie für e-3-OAc-Gruppen bei ca. 1040 cm⁻¹ erscheinen. Im vorliegenden Fall wurden für die beiden Isomeren die folgenden, als Acetoxybanden in Betracht fallenden Frequenzen beobachtet:

6-Methyl-8-acetoxy-ergolin(I)	1040 cm ⁻¹ , (vs), einfach
6-Methyl-8-iso-acetoxy-ergolin(I)	1020, 1035 cm ⁻¹ , Dublett

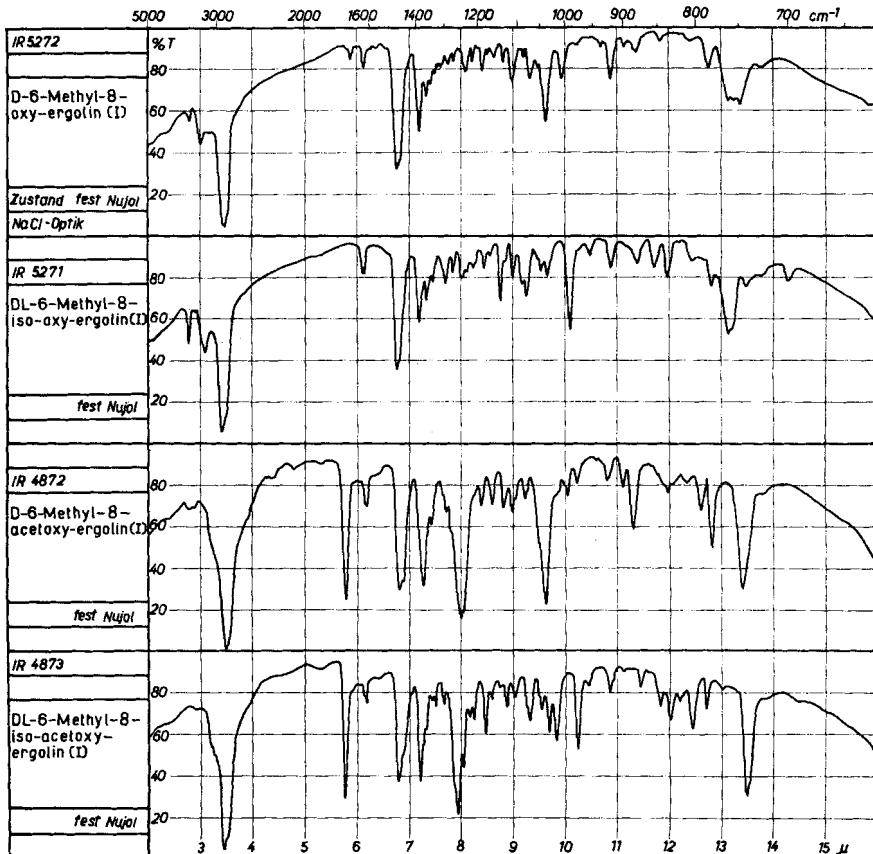


Fig. 3.

Danach wäre — die Zulässigkeit der Übertragung von Korrelationen aus der Steroidreihe vorausgesetzt — die Acetoxygruppe von 6-Methyl-8-acetoxy-ergolin(I) als äquatorial, die der Iso(I)-Verbindung als axial zu betrachten, was wieder mit den aus den chemischen Befunden abgeleiteten Konformationen übereinstimmen würde.

Wir möchten betonen, dass die gemachten Zuordnungen auf Grund der IR.-Spektren nur einen Versuch darstellen, Banden der Methoxycarbonylgruppe, der Hydroxyl- und der Acetoxygruppe am Ring D des Ergolinsystems in analoger Weise wie bei den Steroiden zu interpretieren. Die Tatsache, dass die so gewonnenen Ergebnisse mit den aus den chemischen Untersuchungen abgeleiteten Konformationen übereinstimmen, lässt die Übertragung der in der Steroidreihe an Kohlenstoffringen festgestellten Zusammenhänge zwischen Konstellation der Substituenten und Lage und Art der zugehörigen IR.-Banden auf den stickstoffhaltigen 6-Ring der Dihydro-lysergsäuren erlaubt erscheinen.

5. pK-Werte¹⁾.

In der Tabelle 2 sind die pK-Werte der vier isomeren Dihydro-lysergsäuren, ihrer Methylester, der Dihydro-nor-lysergsäuren, deren Methylester und AcetylDerivate zusammengestellt. Weiter finden sich darin die pK-Werte zweier epimerer Oxy-ergoline.

Tabelle 2.
pK-Werte von stereoisomeren Ergolin-Derivaten¹⁾.

	Säuren		Methyl-ester	Acetyl-säuren
	pK ₁	pK ₂		
Dihydro-lysergsäure(I)	4,85	7,85	6,20	–
Dihydro-isolysergsäure(I)	4,45	9,25	6,40	–
Dihydro-lysergsäure(II)	4,67	9,28	6,86	–
Dihydro-isolysergsäure(II) . . .	4,97	8,38	6,42	–
Dihydro-nor-lysergsäure(I) . . .	5,07	8,97	7,07	6,15
Dihydro-nor-isolysergsäure(I) . .	–	–	7,11	6,07
Dihydro-nor-lysergsäure(II) . . .	5,22	9,21	7,23	6,57
Dihydro-nor-isolysergsäure(II) . .	5,10	9,20	7,35	6,11
6-Methyl-8-oxy-ergolin(I)			6,55	
6-Methyl-8-iso-oxy-ergolin(I) . .			7,80	

In bezug auf den Zusammenhang zwischen pK-Werten und räumlicher Entfernung zwischen der Carboxyl- und der Aminogruppe bei Aminosäuren finden sich in der Literatur widersprechende Ansichten. In Übereinstimmung mit *J. B. Stenlake*²⁾ möchten wir betonen, dass allgemein wohl zwei Faktoren, nämlich der induktive und der elektrostatische Effekt, für die Basizität, bzw. Azidität bestimend sind. Da jedoch bei stereoisomeren Aminosäuren der durch die Kette der C-Atome fortgepflanzte induktive Effekt in allen Fällen der gleiche bleibt, müssen bei einem Vergleich nur die durch die räumliche Anordnung bedingten elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen den beiden Gruppen in Betracht gezogen werden.

Durch relative räumliche Nähe werden sowohl der saure Charakter der Carboxylgruppe als auch die Basizität der Aminogruppe verstärkt. In Verbindungen vom Typ der Dihydro-lysergsäuren ist die Bedingung der räumlichen Nähe bei den Isomeren mit axialer Carbo-

¹⁾ Die isomeren Dihydro-lysergsäuren und Dihydro-nor-lysergsäuren sowie ihre Methylester wurden in überschüssiger 0,1-n. Salzsäure in 80-proz. Cellosolve gelöst und mit 0,1-n. Natronlauge im gleichen Lösungsmittel potentiometrisch titriert. Die Acetyl-dihydro-nor-säuren löste man in überschüssiger 0,1-n. NaOH in 80-proz. Cellosolve und titrierte mit 0,1-n. HCl in Cellosolve zurück. Die isomeren 6-Methyl-8-oxy-ergoline wurden in überschüssiger 0,1-n. Salzsäure in 80-proz. Cellosolve gelöst und mit 0,1-n. Tetramethylammoniumhydroxyd im gleichen Lösungsmittel zurücktitriert. Wir danken Herrn Dr. *H. R. Schenk* für die Ausführung dieser Bestimmungen.

²⁾ *J. B. Stenlake*, Chem. and Ind. 1953, 1089.

xylgruppe erfüllt; diese müssen also im Gegensatz zur Annahme *R. C. Cooksons*, l. c., sowohl stärkere Säuren, als auch stärkere Basen sein, als die entsprechenden Epimeren mit äquatorialer Carboxylgruppe. Dies ist, wie aus einem Vergleich von Epimerenpaaren in der Tab. 2 hervorgeht, im allgemeinen auch tatsächlich der Fall.

a) Dihydro-lysäure-Reihe. In Übereinstimmung mit der oben formulierten Regel sind die beiden Isomeren mit axialer Carboxylgruppe, die Dihydro-isolysäure(I) und die Dihydro-lysäure(II), sowohl stärkere Säuren, als auch stärkere Basen, als die entsprechenden Epimeren mit äquatorialem Substituenten. Auch bei den Methylestern wirkt sich die negative Polarisation des Carbonylsauerstoffs im gleichen Sinne aus.

b) Dihydro-nor-lysäure-Reihe. Wie schon bei den IR-Spektren und der Epimerisierung sind hier die Verhältnisse komplizierter als bei den methylierten Verbindungen. Für die C/D-trans-Isomeren stimmen die Werte – soweit sie wegen der Schwerlöslichkeit der Substanzen bestimmt werden konnten – mit den Voraussagen überein, wenn auch die Unterschiede verhältnismässig klein sind. Die bei den C/D-cis-verknüpften Isomeren auftretenden Abweichungen von der Regel können wieder durch Zugrundelegung der gewinkelten Konformation Vb für die Dihydro-nor-lysäure(II), in welcher die Carboxylgruppe äquatoriale Lage einnimmt, oder durch die Existenz von Wasserstoffbrücken erklärt werden.

c) 6-Methyl-8-oxy-ergoline. In Übereinstimmung mit Befunden bei Aminoalkoholen der Tropanreihe¹⁾ erweist sich das axiale 6-Methyl-8-iso-oxy-ergolin(I) als bedeutend stärkere Base als das Epimere mit äquatorialer OH-Gruppe.

B. Lysäure und Isolysäure.

1. Das Isomerisierungsgleichgewicht zwischen Lysäure- und Isolysäure-Derivaten.

Die Literaturangaben über die Lage des Gleichgewichts zwischen natürlicher und Iso-Konfiguration in Lysäure-Derivaten²⁾ sind spärlich und z. T. wenig zuverlässig. Wir haben deshalb bei einer Anzahl von Verbindungen die Einstellung des Gleichgewichts ausgehend von den beiden reinen Formen anhand der Mutarotation verfolgt und die Zusammensetzung des Isomerisierungsgemisches errechnet. In der Fig. 4 sind die Ergebnisse dieser Messungen graphisch dargestellt.

In der Tabelle 3 sind die Gleichgewichtswerte zwischen Lysäure- und Isolysäure-Derivaten, die sich aus den in Fig. 4 dargestellten Kurven ergeben, zusammengestellt.

¹⁾ K. Alder & H. A. Dörrmann, B. **86**, 1544 (1953); P. F. Smith & W. H. Hartung, Am. Soc. **75**, 3859 (1953).

²⁾ S. Smith & G. M. Timmis, Soc. **1936**, 1440; vgl. auch J. B. Stenlake, l. c.

Tabelle 3.

Isomerisierungs-Gleichgewichte zwischen Lysergsäure- und Isolysergsäure-Derivaten.

	Lyserg-säureform %	Isolyserg-säureform %
Ergosin	42	58
Ergokryptin	48	52
Ergobasin	52	48
Lysergsäure-äthylamid ¹⁾ . .	54	46
Lysergsäure-dimethylamid ¹⁾ .	84	16
Lysergsäure-diäthylamid . .	88	12

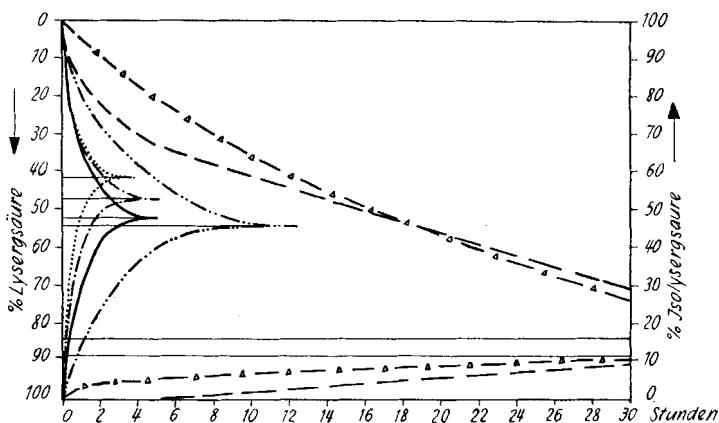


Fig. 4.

Umlagerung von Lysergsäure- und Isolysergsäure-Derivaten
in 0,1-n. methanolischer Kalilauge.

Aus den in Fig. 4 dargestellten Kurven und den in Tab. 3 aufgeführten Gleichgewichtszahlen geht hervor, dass zwischen Lysergsäure-Derivaten primärer Amine einerseits und solchen sekundärer Amine anderseits ein wesentlicher Unterschied besteht, indem für die ersten die Gleichgewichte allgemein bei rund 50:50 % liegen, während bei den letzteren die Lysergsäureform stark überwiegt.

2. pK-Werte.

Die in Tab. 4 aufgeführten pK-Werte von verschiedenen Amiden der Lysergsäure und der Isolysergsäure zeigen, dass ähnlich wie bei den Isomerisierungsgleichgewichten charakteristische Unterschiede zwischen den Monoalkylamiden einerseits und den Dialkylamiden anderseits bestehen. Während nämlich bei den Monoalkylamiden die Differenzen zwischen den pK-Werten der normalen und der Isoform

¹⁾ Über die Darstellung dieser Verbindungen, welche in der Literatur noch nicht beschrieben sind, werden wir demnächst in anderem Zusammenhang berichten.

relativ klein sind, erweisen sich die Dialkylamide der Isolysergsäure als bedeutend stärkere Basen als ihre Epimeren.

Bei den zu Vergleichszwecken hier aufgeführten Werten der entsprechenden Amide der Dihydro-lysersäure(I) und der Dihydro-isolysergsäure(I) liegen die Verhältnisse insofern ähnlich, als die nach den Ausführungen im Abschnitt A 5. zu erwartende pK-Differenz zwischen äquatorialer und axialer Form beim Diäthylamid besonders ausgeprägt ist.

Tabelle 4.

pK-Werte von stereoisomeren Lysergsäure- und Dihydro-lysersäure-amiden.

	pK	Δ
Ergobasin	6,30 ¹⁾ ; 6,79 ²⁾	0,25 ¹⁾ ; 0,64 ²⁾
Ergobasinin	6,55 ¹⁾ ; 7,43 ²⁾	
Lysergsäure-äthylamid ⁴⁾	6,09 ¹⁾	0,26
Isolysergsäure-äthylamid ⁴⁾	6,35 ¹⁾	
Lysergsäure-diäthylamid	6,37 ¹⁾	1,15
Isolysergsäure-diäthylamid	7,52 ¹⁾	
Lysergsäure-dimethylamid ⁴⁾	6,39 ¹⁾	1,03
Isolysergsäure-dimethylamid ⁴⁾	7,42 ¹⁾	
Dihydro-lysersäure(I)-äthylamid (e) ⁴⁾	6,68 ¹⁾	0,60
Dihydro-isolysergsäure(I)-äthylamid (a) ⁴⁾	7,28 ¹⁾	
Dihydro-lysersäure(I)-diäthylamid (e) ⁴⁾	6,79 ³⁾	2,04
Dihydro-isolysergsäure(I)-diäthylamid (a) ⁴⁾	8,87 ¹⁾	

3. Chromatographisches Verhalten.

Im allgemeinen haften die Derivate der Lysergsäure stärker an der Aluminiumoxydsäule als die entsprechenden Isoverbindungen. Von dieser Regel bilden die Dialkylamide eine Ausnahme, für die wir in der hydrierten Reihe eine Parallelle gefunden haben, indem das Dihydro-lysersäure(I)-diäthylamid schneller wandert als das Dihydro-isolysergsäure(I)-Derivat.

4. Diskussion.

Auf Grund der sterischen Verhältnisse bei den Dihydro-lysersäuren ergeben sich für die Lysergsäure und die Isolysergsäure die Konfigurationen I und II. Für jede dieser beiden Strukturen sind mehrere Konformationen denkbar, von denen zwei charakteristische Anordnungen in den Formelbildern Ia und Ib, bzw. IIa und IIb dargestellt sind. Hierbei entsprechen die Formeln Ia und IIa den von

¹⁾ In 80-proz. Äthanol.

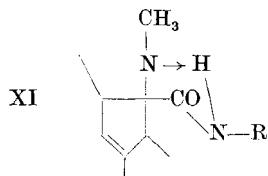
²⁾ In Wasser.

³⁾ In einer Mischung von 4 Teilen 80-proz. Äthanol und 1 Teil 80-proz. Methylcellosolve.

⁴⁾ Die Darstellung dieser Verbindungen wird in einer demnächst erscheinenden Arbeit beschrieben.

R. C. Cookson, l. c., vorgeschlagenen Pseudobootformen, während die in Ib und IIb abgebildeten Anordnungen mit Pseudosesselform von *J. B. Stenlake*¹⁾ als wahrscheinlicher betrachtet werden. Im ersten Fall besitzt z. B. in der Lysergsäure die Carboxylgruppe axiale, im letzteren jedoch äquatoriale Lage. Zur Entscheidung zwischen den beiden Möglichkeiten genügt es somit, die Konformation der Carboxylgruppe in den beiden Epimeren zu bestimmen, was wir im folgenden auf Grund des vorgelegten Materials tun wollen.

Angesichts der grossen Unterschiede bei der Epimerisierung und in den pK-Werten zwischen Monoalkyl- und Dialkylamiden der Lysergsäure und der Isolysergsäure erhebt sich zunächst die Frage, welche der in den Tab. 3 und 4 angegebenen Daten für die Beurteilung der Konformation signifikant sind. Unseres Erachtens sind diese Unterschiede auf die An- oder Abwesenheit eines Wasserstoffatoms am Amidstickstoff in den beiden Verbindungstypen zurückzuführen. Der Gedanke ist nun naheliegend, dass bei den Monoalkylamiden mit der Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen der Carbonylamidogruppe und dem basischen Stickstoffatom im Sinne der Formel XI gerechnet werden muss, wenn die sterischen Verhältnisse hiefür günstig sind.



Es scheint uns deshalb angebracht, die Verhältnisse bei den Dialkylamiden, bei denen diese Komplikation nicht auftreten kann, als die normalen zu betrachten.

Die Lage des Gleichgewichts bei der Epimerisierung des Lysergsäure- und des Isolysergsäure-diäthylamids, bzw. -dimethylamids lässt auf grössere thermodynamische Stabilität der Lysergsäureform schliessen. Aus den pK-Werten der beiden Verbindungspaare kann auf Grund der Überlegungen im Abschnitt A 5 auf relativ kleinere Entfernung zwischen Amidocarbonylgruppe und basischem Stickstoff in den Iso-Verbindungen geschlossen werden. Beide Befunde können durch die Annahme einer äquatorialen Lage der Amidocarbonylgruppe im Lysergsäure-, bzw. einer axialen Anordnung im Isolysergsäure-Derivat gedeutet werden. Dies ist in den Pseudosesselformen der Fall, und es entspricht somit die Formel Ib der Lysergsäure und die Formel IIb der Isolysergsäure. Mit dieser Zuordnung stehen auch die bekannten pK-Werte²⁾ für die beiden freien Säuren in Übereinstimmung.

¹⁾ Chem. and Ind. 1953, 1089.

²⁾ L. C. Craig, T. Shedlovsky, R. G. Gould & W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. 125, 289 (1938); vgl. auch J. B. Stenlake, Chem. and Ind. 1953, 1089.

Auf der Basis dieser Ableitungen müssen nun noch die komplizierteren Verhältnisse bei den Monoalkylamiden diskutiert werden, bei denen wir, wie bereits erwähnt, die Bildung von Wasserstoffbrücken annehmen. Solche sind sterisch nur bei axialer Stellung der Amido-carbonylgruppe, d. h. bei Iso-Konfiguration möglich (Formel XI). Es scheint einleuchtend, dass durch die Eingliederung der Amido-carbonylgruppe in den neuen, die Wasserstoffbrücke enthaltenden sechsgliedrigen Ring die thermodynamische Stabilität der axialen Iso-Form derart erhöht wird, dass sie mit derjenigen der äquatorialen Lysergsäureform vergleichbar wird, wie dies aus unseren Messungen hervorgeht (Fig. 4 und Tab. 3).

Durch die Beteiligung des freien Elektronenpaares des basischen Stickstoffatoms an einer Wasserstoffbindung wird ferner dessen Basizität erniedrigt. Diese Auffassung wird durch die pK-Werte von Isolysergsäure-monoalkylamiden im Vergleich zu denen von Isolysergsäure-dialkylamiden (Tab. 4) bestätigt. Dieselben Beziehungen zwischen den Basizitäten von axialer und äquatorialer Form sind naturgemäß auch bei den entsprechenden Derivaten der Dihydro-lysergsäuren zu erwarten. So war vorauszusehen, dass z. B. Dihydro-isolysergsäure(I)-diäthylamid (a) eine stärkere Base sein würde, als Dihydro-lysergsäure(I)-diäthylamid (e), und dass diese Erhöhung der Basizität beim Übergang von der äquatorialen zur axialen Form bei den entsprechenden Monoäthylamiden deutlich geringer sein müsse. Die in Tab. 4 enthaltenen pK-Werte der erwähnten Verbindungen bestätigen diese Erwartung.

Endlich dürfte die Ausbildung von Wasserstoff-Bindungen die Haftfestigkeit der Verbindungen mit axialer Amido-carbonylgruppe an der Aluminiumoxydsäule herabsetzen, wodurch der normalerweise zu erwartende Effekt der Konformation (vgl. Barton, l. c.) noch verstärkt wird. Dies steht mit den Erfahrungen im Einklang, dass Monoalkylamide der Isolysergsäure und der Dihydro-isolysergsäure(I) sehr viel leichter eluiert werden als ihre Isomeren mit äquatorialer Konformation. Eine Ausnahme von der Regel, dass Verbindungen mit axialen Substituenten schneller wandern als ihre äquatorialen Epimeren, machen die Dialkylamide der Isolysergsäure. Dasselbe anomale Verhalten, für welches wir vorläufig keine Erklärung geben können, zeigt das Dihydro-isolysergsäure(I)-diäthylamid, indem es ebenfalls etwas stärker in der Säule haftet, als das Dihydro-lysergsäure(I)-Derivat.

Diese durchgehende Parallelität zwischen den Beobachtungen bei den Derivaten der Dihydro-lysergsäuren, bei denen die Konformation als feststehend betrachtet werden kann, und bei den entsprechenden ungesättigten Verbindungen bildet eine weitere Stütze für die getroffene Zuordnung der Konformationen für Lysergsäure und Isolysergsäure.

Zusammenfassung.

Auf Grund der chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften werden für die vier isomeren Dihydro-lysergsäuren und die entsprechenden Dihydro-nor-lysergsäuren Konfigurations- und Konformationsformeln angegeben. In der Dihydro-lysergsäure(I) und in der Dihydro-isolysergsäure(I) sind die Ringe C und D trans-, in der Dihydro-lysergsäure(II) und in der Dihydro-isolysergsäure(II) eis-verknüpft. Den Dihydro-lysergsäuren(I) und (II) kommt die 5,8-cis-, den Dihydro-isolysergsäuren(I) und (II) die 5,8-trans-Konfiguration zu, wobei die Carboxylgruppe in der Dihydro-lysergsäure(I) und in der Dihydro-isolysergsäure(II) äquatoriale, in der Dihydro-lysergsäure(II) und in der Dihydro-isolysergsäure(I) axiale Lage einnimmt.

Von verschiedenen Derivaten der Dihydro-lysergsäure- und der Dihydro-nor-lysergsäure-Reihe wurden die IR.-Spektren und pK-Werte gemessen und im Zusammenhang mit den Konformationsformeln diskutiert.

Aus den Raumformeln der Dihydro-Verbindungen werden die Konfigurationen der Lysergsäure und der Isolysergsäure abgeleitet und den beiden Epimeren auf Grund der thermodynamischen Stabilität und der Basizität von Derivaten Konformationsformeln zugeordnet. Der Lysergsäure kommt die 5,8-cis-Konfiguration mit äquatorialer, der Isolysergsäure die 5,8-trans-Konfiguration mit axialer Lage der Carboxylgruppe zu. Der Ring D besitzt in beiden Epimeren Pseudosesselform.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

240. Über 2-Thiazolon

von G. Klein und B. Prijs.

(4. X. 54.)

Die α -Amino- und α -Oxy-Derivate von Stickstoffheterocyclen können gemäss den nachstehend formulierten Gleichgewichten in 2 tautomeren Formen reagieren:

