

Prom. Nr. 2691

Versuche zur Totalsynthese der Lysergsäure

Von der
Eidgenössischen Technischen
Hochschule in Zürich

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der Technischen Wissenschaften
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von

MAX GERECKE

dipl. Ing.-Chem. der Universität Genf
von Zürich



Referent: Herr Prof. Dr. V. Prelog
Korreferent: Herr Prof. Dr. E. Hardegger

Juris-Verlag Zürich
1957

ZUSAMMENFASSUNG

In einem kurzen Ueberblick werden die verschiedenen Wege beschrieben, die vor Beginn meiner Arbeiten von anderen Forschern zur Totalsynthese der Lysergsäure eingeschlagen wurden. Anschliessend wird die Wahl des 1-Benzoyl-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz[cd]-indols als Ausgangsmaterial für meine synthetischen Versuche begründet. An diese tricyclische Verbindung, in welcher die Ringe A, B und C der Lysergsäure bereits vorgebildet sind, sollte der Tetrahydro-pyridin-Ring D angebaut werden.

Zunächst wurden in dieser Richtung Modellversuche am Tetralon-(1) durchgeführt. Es gelang unter besonderen Vorsichtsmassnahmen, das bisher unbekannteste, höchst oxydationsempfindliche 2-Methylamino-tetralon-(1) als Hydrochlorid herzustellen. Diese Verbindung wurde mit γ -Brom-acetessigester, sowie mit Aethan-tricarbonsäure-(1, 1, 2) und Formaldehyd umgesetzt; jedoch konnten die erwünschten Reaktionsprodukte wegen ihrer Oxydationsempfindlichkeit nicht gefasst werden. Die Umsetzung des 2-Methylamino-tetralons-(1) mit Brom-aceton führte schliesslich zu einem tricyclischen Keton, welches sich von der gewünschten Verbindung nur durch einen Mindergehalt von 2 Wasserstoffatomen unterschied. Mit Hydroxy-maleinsäure-anhydrid wurde aus dem 2-Methylamino-tetralon-(1) das N-Pyruvyl-Derivat erhalten, welches ebenfalls für die Lysergsäuresynthese recht aussichtsreich erschien.

Diese am Tetralon-(1), bzw. 2-Methylamino-tetralon-(1) durchgeführten Reaktionen sollten nun auf Derivate des 1-Benzoyl-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz[cd]-indols angewandt werden. Diese Verbindung wurde nach bekannten Vorschriften in grösserer Menge aus Indol hergestellt.

Das 1-Benzoyl-4-amino-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz[cd]-indolhydrochlorid wurde aus dem erwähnten Keton über das 4-Isonitroso-keton erhalten. Das 4-Amino-keton erwies sich aber für weitere Umsetzungen als zu

unstabil. Das 4-Methylamino-*keton* liess sich trotz ausgedehnter Versuche nicht wie beim Tetralon durch direkte Umsetzung des 4-Brom-*ketons* mit Methylamin herstellen. Nach verschiedenen andern erfolglosen Versuchen gelang seine Darstellung schliesslich durch katalytische Hydrogenolyse des 4-(Benzylmethylamino)-*ketons*, welches aus dem 4-Brom-*keton* durch Umsetzung mit Methylbenzylamin in unpolaren Lösungsmitteln leicht zugänglich ist.

Die vorgesehenen Umsetzungen des 4-Methylamino-*ketons* mit Bromaceton, bzw. Hydroxymaleinsäureanhydrid wurden nicht durchgeführt, da sie zu Zwischenprodukten geführt hätten, die R. B. Woodward, E. C. Kornfeld und Mitarbeiter in ihrer inzwischen veröffentlichten Totalsynthese der Lysergsäure bereits auf einem anderen Wege hergestellt hatten. Es wurden deshalb Umsetzungen des 4-Methylamino-*ketons* mit α -Keto-buttersäure und Formaldehyd und des 1-Benzoyl-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz[cd]-indols mit (β -Carbäthoxyallyl)-triphenylphosphoniumbromid durchgeführt, jedoch ohne dass es bisher gelang, die erwünschten der Lysergsäure nahestehenden Reaktionsprodukte zu isolieren.