

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

Leer - Vide - Empty

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Leer - Vide - Empty

Meinen verehrten Lehrern,

Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka

und

Herrn Prof. Dr. E. Hardegger,

möchte ich für das fördernde Interesse, das sie dieser Arbeit stets entgegenbrachten, und die vielen wertvollen Ratschläge und Anregungen, die sie mir erteilten, aufrichtig danken.

Leer - Vide - Empty

Inhaltsverzeichnis

	Seite
THEORETISCHER TEIL	
Einleitung	9
Der Aufbau des Ringes D der Lysergsäure	13
Die Ausgangsmaterialien	13
Versuche am Tetralon-(1)	15
Versuche an Derivaten des 5-Keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz[cd]-indols	21
Verschiedene Umsetzungen	29
EXPERIMENTELLER TEIL	
Versuche am Tetralon-(1)	31
Herstellung des 1-Benzoyl-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz[cd]-indols	37
4-Substituierte Derivate des 1-Benzoyl-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz[cd]-indols	43
Verschiedene Umsetzungen	51
Zusammenfassung	53

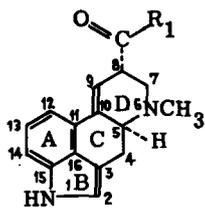
Leer - Vide - Empty

THEORETISCHER TEIL

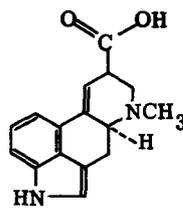
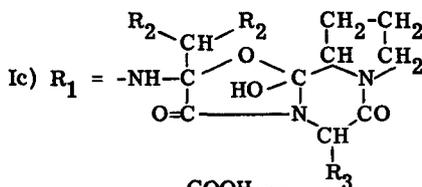
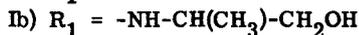
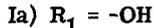
EINLEITUNG

Die hohe physiologische Aktivität von Extrakten des Mutterkorns (*Claviceps purpurea*) wurde schon vor mehreren Jahrhunderten erkannt; bereits im Jahre 1582 wurde sie vom Frankfurter Adam Lonitzer in seinem Kräuterbuch beschrieben.

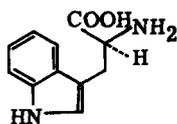
Eine zuverlässige Anwendung in der Medizin wurde jedoch erst durch die Isolierung der reinen Mutterkornalkaloide ermöglicht. Es sind heute deren sechs bekannt, die in den Jahren 1918 bis 1943 isoliert wurden: Ergotamin, Ergobasin, Ergosin, Ergocristin, Ergocornin und Ergokryptin. Alle sechs Alkaloide enthalten als gemeinsames Bauelement die Lysergsäure (Ia), deren Carboxylgruppe amidartig an eine Seitenkette gebunden ist; diese ist beim Ergobasin (Ib) durch L-(+)-2-Amino-propanol-(1), bei den fünf andern Alkaloiden durch ein polycyclisches Tripeptid der allgemeinen Struktur (Ic) gebildet.



I



II



III

Die Lysergsäure selbst wurde erstmals 1934 von W. A. Jacobs und L. C. Craig durch hydrolytische Spaltung von Mutterkornalkaloiden erhalten. Vier Jahre später (1938) schlugen W. A. Jacobs, L. C. Craig und Mitarbeiter eine Konstitutionsformel vor, die sich bis auf die Lage der nichtindolischen Dop-

pelbindung als richtig erwies.

Unter dem Einfluss von Basen mutarotiert die Lysergsäure (Ia) zu der diastereomeren Isolysergsäure (II). A. Stoll und Mitarbeiter bewiesen, dass sich die beiden Säuren Ia und II nur durch ihre Konfiguration am Kohlenstoffatom 8 unterscheiden und dass die nichtindolische Doppelbindung in $\Delta^{9,10}$ -Stellung liegt. Weiter untersuchten sie mit Hilfe der Konformationsanalyse die relative Konfiguration der beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome 5 und 8¹⁾. Da die absolute Konfiguration der natürlichen Lysergsäure und der Isolysergsäure noch nicht bekannt ist, kommen auch die Spiegelbilder der räumlichen Formeln Ia und II in Frage. Vom biogenetischen Standpunkt gesehen kann die Lysergsäure rein formell als ein Derivat des Tryptophans betrachtet werden; es ist daher interessant festzustellen, dass aus dem Mutterkorn L-Tryptophan isoliert worden ist.²⁾

Ueber die Arbeiten zur Konstitutionsaufklärung der Mutterkornalkaloide sind bereits mehrere Zusammenfassungen erschienen¹⁾.

Die Mutterkornalkaloide finden Verwendung in der Geburtshilfe. Ihre 9,10-Dihydroderivate wirken gegen Migräne, hohen Blutdruck und Angina pectoris. Das Diäthylamid der Lysergsäure findet in der Psychiatrie ähnliche Anwendungen wie das Mezcalin, unterscheidet sich aber von diesem durch eine ungewöhnlich stärkere Wirkung.

Einerseits besitzen also die Lysergsäurederivate sehr interessante pharmakologische Eigenschaften. Andererseits wurde das tetracyclische System der Lysergsäure bisher in keinem anderen Naturstoff gefunden und stellte somit die synthetisch arbeitenden Chemiker vor interessante neue Probleme, so dass es nicht erstaunlich ist, dass in den letzten Jahren eine grössere Anzahl von Forschern sich mit der Totalsynthese der Lysergsäure beschäftigten.

Wenn wir die verschiedenen, zur Synthese der Lysergsäure eingeschlagenen Wege betrachten, so lassen sie sich in drei Gruppen einteilen, je nach der

1) A. Stoll, "Recent Investigations on Ergot Alkaloids", in L. Zechmeister, "Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe" (Springer Verlag, Wien 1952), S. 114 - 174.

A. Stoll, Chem. Rev. 47, 197 (1950).

A. Glenn, Quart. Rev. 8, 192 (1954).

R. H. F. Manske, "The Alkaloids", Bd. II, S. 375 (Academic Press, New York, 1952).

A. Stoll, Th. Petrzilka, J. Rutschmann, A. Hofmann und Hs. Günthard, Helv. 37, 2039 (1954).

2) S. Fränkel und J. Rainer, Biochem. Z. 74, 167 (1916).

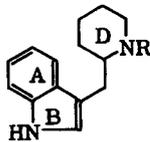
Reihenfolge, in welcher der Aufbau der vier Ringe des tetracyclischen Systems beabsichtigt wurde.



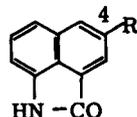
Typus a



Typus b



Typus c



IV

Weitaus die meisten Versuche gingen von tricyclischen Verbindungen aus, welche bereits die Ringe A, B und C der Lysergsäure enthielten (Typus a), und an die nur noch der Tetrahydropyridin-Ring D anzubauen war.

Auf dieser Grundlage beruhen sämtliche bisher veröffentlichten Synthesen der 9,10-Dihydrolysergsäuren, die alle von in 4-Stellung substituierten Naphtostyrylen (IV) ausgehen. Sie wurden durchgeführt von F. C. Uhle und W. A. Jacobs³⁾ (Harvard Medical School), von A. Stoll und J. Rutschmann⁴⁾, A. Stoll und Th. Petrzilka⁵⁾ (Sandoz AG. Basel) und von F. R. Atherton, F. Bergel, A. Cohen, B. Heath-Brown und A. H. Rees⁶⁾ (Englische Roche-Gesellschaft).

Auf die erfolgreiche Synthese der Lysergsäure von E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison, R. G. Jones und R. B. Woodward⁷⁾ (Eli Lilly Research Laboratories und Harvard University), sowie auf die Versuche anderer Arbeitsgruppen, die ebenfalls dem Typus a angehören, werde ich noch eingehend zurückkommen.

Ein zweiter Weg in der Lysergsäure-Reihe beginnt mit tricyclischen Ausgangsmaterialien, in denen die Ringe A, C und D vorgebildet sind (Typus b), und an die der Pyrrol-Ring B als letzter anzuschliessen ist. J. A. Barltrop und D. A. H. Taylor⁸⁾ (Oxford University), die diese Richtung einschlugen, beschränkten sich jedoch auf Modellversuche an Benzo(f)chinolin-Derivaten. Es gelang ihnen nicht, den Ring B zu schliessen.

3) F. C. Uhle und W. A. Jacobs, J. org. Chemistry 10, 76 (1945).

4) A. Stoll und J. Rutschmann, Helv. 33, 67 (1950).

5) A. Stoll und Th. Petrzilka, Helv. 36, 1137 (1953).

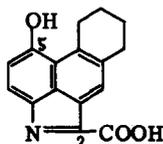
6) F. R. Atherton, F. Bergel, A. Cohen, B. Heath-Brown, A. H. Rees, Chem. & Ind. 1953, 1151.

7a) E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison, R. C. Jones und R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. 76, 5256 (1954).

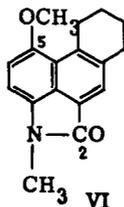
7b) idem, ibidem 78, 3087 (1956).

8) J. A. Barltrop und D. A. H. Taylor, J. chem. Soc. 1954, 3403.

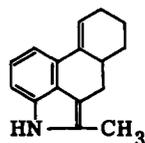
Eine dritte Gruppe versuchte zunächst die Ringe A, B und D aufzubauen, so dass zuletzt noch die Bindung zwischen den Ringen A und D herzustellen übrigblieb (Typus c). Auch hier handelte es sich bis jetzt nur um Modellversuche. So gelangten zum Beispiel H. Plieninger und Mitarbeiter (Universität Heidelberg und Knoll AG, Ludwigshafen) zu den tetracyclischen Verbindungen V und VI, die jedoch keinen Stickstoff im Ring D enthielten. Sie konnten diese Ringschlüsse



V



VI



VII

nur mit 2- und 5-substituierten Indolderivaten, nicht aber mit unsubstituierten Verbindungen durchführen. J. A. Barltrop und D. A. H. Taylor¹⁰⁾ konnten auf analoge Weise die Verbindung VII herstellen.

In unserer, von E. Hardegger geleiteten Gruppe, wurden zunächst von H. R. Corrodi synthetische Versuche beabsichtigt, die ebenfalls dem Typus c angehörten¹¹⁾. Bei seinen Modellversuchen, die hauptsächlich mit 4-Halogenindol-Derivaten durchgeführt wurden, stiess H. R. Corrodi auf unvorhersehbare Schwierigkeiten beim Schliessen des Ringes C. Es schien daher angebracht, andere Wege zu beschreiten, und meine Versuche verfolgten das Ziel, den Ring D an eine tricyclische Verbindung des Typus a anzubauen.

Die bis Ende 1954 erschienenen Arbeiten zur Synthese der Lysergsäure wurden bereits von H. R. Corrodi in seiner Promotionsarbeit¹¹⁾ zusammengefasst. Ich werde mich daher in den folgenden Seiten auf die Besprechung von Arbeiten beschränken, die in engerem Zusammenhang mit meinen eigenen Versuchen stehen. Dies ist namentlich der Fall für die ziemlich zahlreichen Versuche zum Aufbau des Ringes D.

9) H. Plieninger und Mitarbeiter, Ber. deutsch. chem. Ges. 86, 404 (1953), 87, 127, 1760 (1954), 88, 370 (1955).

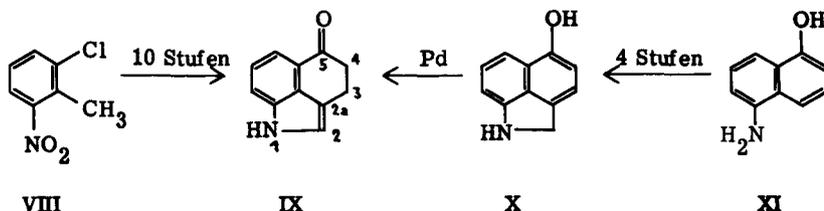
10) J. A. Barltrop und D. A. H. Taylor, J. chem. Soc. 1954, 3399.

11) H. R. Corrodi, Diss. ETH Nr. 2240, Zürich 1955.

DER AUFBAU DES RINGES D DER LYSERGSAEURE

Die Ausgangsmaterialien

Als geeignetes Ausgangsmaterial erschien zu Beginn meiner Arbeit das erstmals von F. C. Uhle¹²⁾ hergestellte 5-Keto-1, 3, 4, 5-tetrahydro-benz[cd]-indol (IX). Die zehnstufige, vom 2-Chlor-6-nitro-toluol (VIII) ausgehende Synthese liess sich nach der Vorschrift von Uhle gut reproduzieren. Es zeigte sich jedoch, dass die Herstellung grösserer Mengen dieses tricyclischen Ketons IX mit einem beträchtlichen Arbeitsaufwand verbunden ist. Eine neuere Synthese derselben Verbindung IX von C. A. Grob¹³⁾ und Mitarbeitern führt wohl etwas



direkter zum Ziel; jedoch liefert die entscheidende letzte Stufe, die Isomerisierung des 5-Hydroxy-1, 2-dihydro-benz[cd]-indols (X) zum Keton IX ziemlich schlechte und varierende Ausbeuten; sie scheint schwer beherrschbar zu sein.

Die Anwesenheit des Pyrrolringes im Keton IX beschränkt andererseits in beträchtlichem Masse die synthetischen Möglichkeiten, da die Anwendung von Säuren leicht zur Verharzung des Reaktionsgutes führen kann. Weiter ist zum Beispiel eine direkte Bromierung des Ketons IX in 4-Stellung nicht möglich, da das Brom sich am Stickstoff anlagert¹⁴⁾. Die Bromierung konnte von Uhle am N-Acetylderivat durchgeführt werden¹⁵⁾. Endlich zeichnen sich die Verbindungen vom Typus des Ketons IX, wenn sie in 4-Stellung eine Aminogruppe tragen, durch ihre äusserst leichte Dehydrierbarkeit aus, wobei Benz[cd]-indolenin-Derivate entstehen¹⁶⁾.

Aus diesen Gründen zog ich es vor, meine ersten Versuche zum Aufbau des Ringes D an einer Modellsubstanz, dem Tetralon-(1) durchzuführen.

12) F. C. Uhle, J. Amer. chem. Soc. 71, 761 (1949).

13) C. A. Grob und Mitarbeiter, Helv. 33, 1796, 1955 (1950), 35, 2095 (1952).

14) A. Stoll, Th. Petrzilka, J. Rutschmann, Helv. 33, 2254 (1950).

15) F. C. Uhle, J. Amer. chem. Soc. 73, 2402 (1951).

16) A. Stoll und Th. Petrzilka, Helv. 35, 148 (1952).

lischer Lösung mit Raney-Nickel ausführen, d. h. nach einer ähnlichen Methode, wie sie später von R. B. Woodward publiziert wurde^{7b)}.

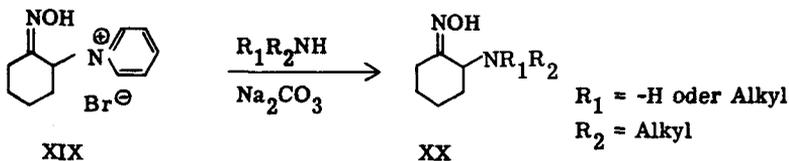
Das am Stickstoff benzoilylierte Hydrierungsprodukt XVIIa wurde von E. C. Kornfeld mit Thionylchlorid in das Säurechlorid XVIIb übergeführt und mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff zum Keton XVIII cyclisiert. In eigenen Versuchen zogen wir es vor, das Säurechlorid XVIIb mittels Phosphorpentachlorid herzustellen. Die Cyclisierung erfolgte ebenfalls mit Aluminiumchlorid; mit anderen Kondensationsmitteln, wie Titan(IV)-chlorid, Eisen(III)-chlorid und Zinn(IV)-chlorid wurden nur harzige Produkte erhalten. Die direkte Cyclisierung der Säure XVIIa gelang ebenfalls mittels Polyphosphorsäure, jedoch in den von uns durchgeführten Versuchen nur in bescheidenen Ausbeuten. Hingegen wurde die Säure XVIIa von wasserfreiem Fluorwasserstoff selbst bei 190°, unter Druck, nicht verändert. Cyclisierungsversuche mit Schwefelsäure verliefen ebenfalls erfolglos.

Versuche am Tetralon-(1)

1. Einführung einer Methylamino-Gruppe in 2-Stellung

Meine ersten Versuche befassten sich mit der Einführung einer Amino- oder besser einer Methylamino-Gruppe in 2-Stellung des Tetralons-(1).

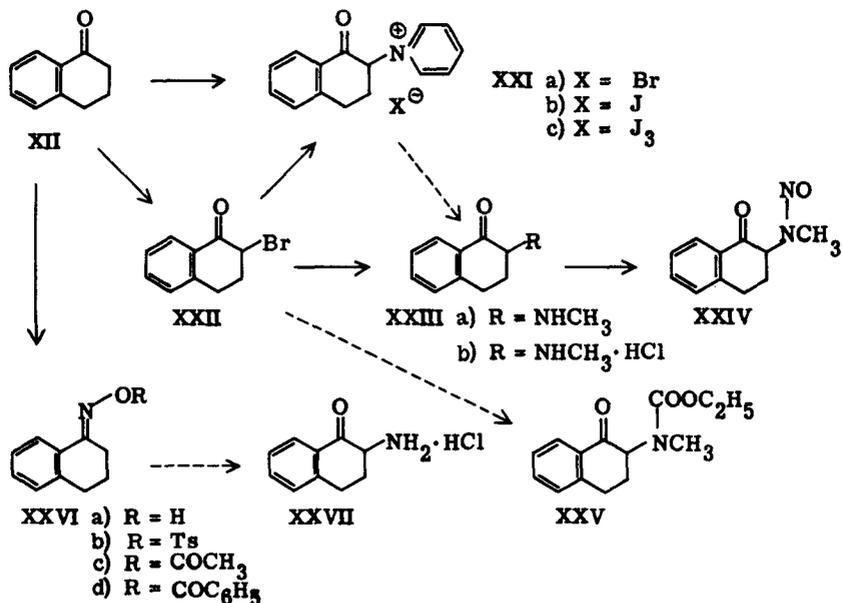
In Analogie zu der von J. Birch²⁰⁾ beschriebenen Umsetzung von 2-Iso-nitrosocyclohexan-1:1-pyridinium-chlorid (XIX) mit primären oder sekundären, aliphatischen Aminen in wässriger Carbonat-Lösung, die äusserst mild zu den entsprechenden 1-Oximino-2-alkylamino-cyclohexanen (XX) führt, hoffte ich zunächst, das 2-Methylamino-tetralon-(1) (XXIIIa) aus Tetralon-(1) über ein Py-



ridiniumsalz (XXI) herstellen zu können.

20) J. Birch, J. chem. Soc. 1944, 314.

Die Herstellung des Pyridiniumjodides XXIb nach King²¹⁾ durch gleichzeitige direkte Einwirkung von Jod und Pyridin gelang nur in schlechter Ausbeute. Als wichtiges Nebenprodukt wurde das Perjodid XXIc nebst Zersetzungsprodukten erhalten.



Das Pyridiniumbromid XXIa liess sich hingegen leicht herstellen. Das Tetralon-(1) wurde mit Brom in Aether zum 2-Brom-tetralon-(1) (XXII) bromiert, das mit Pyridin das Pyridiniumbromid XXIa lieferte. Die Umsetzung dieses Salzes mit Methylamin in verdünnter Sodalösung führte zu dunkelrot gefärbten Zersetzungsprodukten, was bei der uns damals noch unbekanntem, ausserordentlich leichten Oxydierbarkeit des erwarteten 2-Methylamino-tetralons-(1) begreiflich ist.

Diese Versuche wurden nicht weitergeführt, da es in der Folge gelang, das 2-Methylamino-tetralon-(1) durch direkte Umsetzung des 2-Brom-tetralons-(1) mit wasserfreiem Methylamin unter Stickstoff bei -80° bis -5° herzustellen. Die freie Base XXIIIa ist sehr oxydationsempfindlich, was sich beim Stehen an der Luft durch augenblickliche Dunkelfärbung äussert. Alle Operationen mit

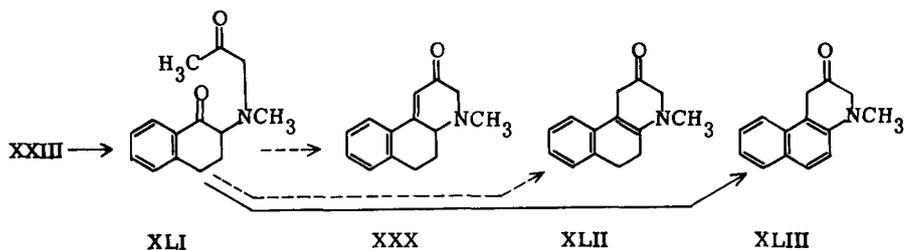
21) L. C. King, J. Amer. chem. Soc. 66, 894 (1944), 70, 241 (1948).

A. Stoll und Mitarbeitern gelang es, das Keton IX mit Bernsteinsäureester zum Halbesther XXXIII²³⁾ zu kondensieren¹⁴⁾. Andererseits setzten sie das Keton IX mit Amylnitrit und Kalium-tert.-butylat zum Isonitrosoketon XXXIV um, das sie zum Aminoketon XXXV reduzierten und mit Formyl-bernsteinsäureester in die Schiff'sche Base XXXVI überführten. Ihre Absicht war nun, den Ring D durch intramolekulare Stobbe-Kondensation zu schliessen. Die erwartete tetracyclische Verbindung XXXVII bildete sich jedoch nicht. Stoll vermutet²⁴⁾, dass sich die Schiff'sche Base XXXVI über das Enamin XXXVIII zum Pyrrolon-Derivat XXXIX stabilisierte.

Ich beabsichtigte, den Diester XLb herzustellen und ihn einer intramolekularen Stobbe-Kondensation zu unterwerfen. Gegenüber dem Diester XXXVI von Stoll hätte XLb den Vorteil aufgewiesen, als tertiäres Amin kein Pyrrolon-Derivat bilden zu können.

Zur Herstellung des Diesters XLb wurde das 2-Methylamino-tetralon-(1) (XIII) in wässriger Lösung mit Formaldehyd und Aethan-tricarbonsäure-(1, 1, 2) umgesetzt. Die schon bei Zimmertemperatur einsetzende Kohlendioxid-Entwicklung entsprach 85% der Theorie. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diazomethan verestert. Als basischer Anteil wurde ein gelbliches Oel isoliert, dessen Hauptteil im Hochvakuum bei 90 - 95° destillierte und der ein kristallines Hydrochlorid lieferte. Die Verbrennungswerte dieses Hydrochlorides deuten auf die Bruttoformel $C_8H_{10}O_3NCl$ hin, so dass es sich um Methylaminomethyl-bernsteinsäure-anhydrid-hydrochlorid handeln könnte. Als Nebenprodukt wurde ein nicht weiter untersuchtes Oel vom $Kp_{0,01}$ 150 - 155° erhalten. Der erwünschte Diester XLb konnte nicht isoliert werden.

c) Als einfacher Baustein für den Ring D kam das Bromaceton in Frage. Mit 2-Methylamino-tetralon-(1) erwartete ich das Diketon XLI, das sich zum Keton XXX, eventuell zum Keton XLII, durch intramolekulare Aldol-Kondensation und nachherige Wasserabspaltung cyclisieren lassen sollte.



23) Konfiguration unsicher.

24) A. Stoll und J. Rutschmann, *Helv.* 35, 141 (1952).

Die Umsetzung des 2-Methylamino-tetralons-(1) mit Bromaceton wurde unter Stickstoff, in alkoholischer Lösung, unter Zugabe der berechneten Menge Kaliumäthylat durchgeführt. Als einziges kristallisiertes Reaktionsprodukt isolierte ich ein Hydrochlorid vom Smp. 211 - 213⁰, dessen Verbrennungswerte der Bruttoformel C₁₄H₁₄ONCl entsprechen. Der pK-Wert in Methylcellosolve-Wasser 4:1 von 5,78 weist auf ein substituiertes Naphtylamin hin, so dass dieser Verbindung die Konstitution XLIII zukommen dürfte. Der Ringschluss erfolgte somit erstaunlich leicht und unter gleichzeitiger Abspaltung von Wasser und nachträglicher Dehydrierung.

Wenn auch das erwünschte Keton XXX somit nicht isoliert werden konnte, bestand doch eine grosse Wahrscheinlichkeit, dass es sich intermediär gebildet hatte und unter leicht abgeänderten Reaktions- oder Aufarbeitungs-Bedingungen gefasst werden könnte. Ich führte aber in dieser Richtung keine weiteren Versuche an Tetralon-Derivaten durch, sondern beabsichtigte, das 1-Benzoyl-4-methylamino-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz[cd]-indol unter analogen Bedingungen mit Bromaceton zum tetracyclischen Keton LVI umzusetzen.

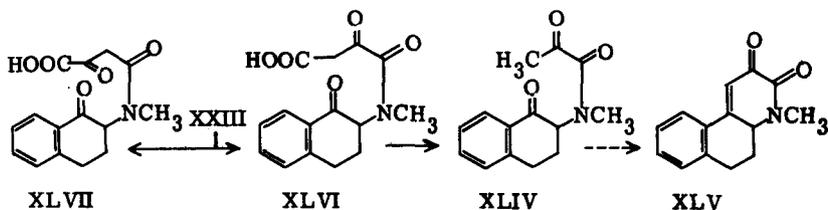
d) In weiteren Umsetzungen sollte das Brenztraubensäure-amid des 2-Methylamino-tetralons-(1) (XLIV) in das Lactam XLV übergeführt werden.

Das Säurechlorid der Brenztraubensäure ist unbekannt. Das von H. Schinz²⁵⁾ hergestellte Säurechlorid des Brenztraubensäure-enolacetates eignet sich nach Versuchen desselben Autors nicht zur Herstellung der Brenztraubensäure-amide, da sich die Acetylgruppe nicht ohne gleichzeitige Schädigung der Pyruvylgruppe hydrolysieren lässt. Ich versuchte erfolglos, den Cyanmethylester der Brenztraubensäure nach der allgemeinen Methode von R. Schwyzer²⁶⁾ herzustellen. Nach Erfahrungen aus der Peptidchemie sollen sich die Cyanmethylester mit Aminen besonders leicht zu den entsprechenden Amiden umsetzen lassen.

Als Letztes versuchte ich die Verwendung des Hydroxy-maleinsäure-anhydrids. Es gelang, diese Verbindung in Dioxan-Lösung mit 2-Methylamino-tetralon-(1) umzusetzen. Es bildete sich dabei intermediär das Oxalessigsäure-halbamid XLVI, das spontan zum Brenztraubensäure-amid XLIV decarboxylierte. Als Nebenprodukt konnte ein Oxalessigsäure-halbamid isoliert werden, dem die Konstitution XLVI oder XLVII zukommen dürfte. Ich führte die Versuche über

25) H. Schinz und Mitarbeiter, *Helv.* **33**, 725 (1950).

26) R. Schwyzer und Mitarbeiter, *Helv.* **38**, 69, 80 (1955).



diese Amide nicht weiter, da ich beabsichtigte, dieselben Umsetzungen am 1-Benzoyl-4-methylamino-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz [cd]-indol durchzuführen.

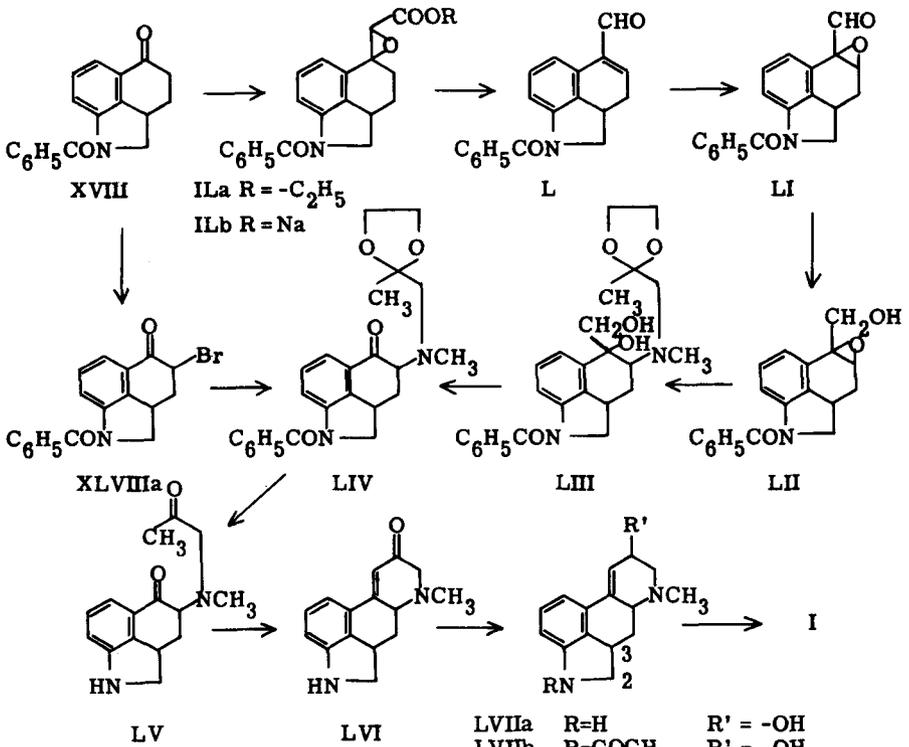
Versuche an Derivaten des 5-Keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-
 hexahydro-benz [cd] -indols
 (XVIII)

Als ich einige Erfahrungen an Derivaten des Tetralons-(1) gesammelt hatte, beschloss ich, meine weiteren Versuche an 4-Amino-Derivaten des Ketons XVIII durchzuführen. Als ich mit Versuchen über diese Verbindungen beschäftigt war, erschien eine erste kurze Mitteilung von R. B. Woodward, E. C. Kornfeld und Mitarbeitern^{7a)} über die Totalsynthese der Lysergsäure. Die experimentellen Angaben über diese Synthese, sowie viele andere Versuche, die nicht zum gewünschten Ziele führten, wurden von R. B. Woodward und Mitarbeitern erst ca. 2 Jahre später ausführlich veröffentlicht^{7b)}.

Die Totalsynthese der Lysergsäure von E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison, R. G. Jones und R. B. Woodward.

Diese Arbeitsgruppe ging vom Keton XVIII aus, das mit Pyridin-hydrobromid-perbromid $C_5H_5N \cdot HBr \cdot Br_2$ zum Brom-keton XLVIIIa bromiert wurde. Die Autoren versuchten darauf, das Brom-keton in Alkohol mit Methylamino-aceton-äthylen-ketal zum Ketal-keton LIV umzusetzen. Die Reaktion gelang zunächst nicht, worauf R. B. Woodward und Mitarbeiter eine eindrucksvolle Reihe anderer Versuche einleiteten, die jedoch alle an unvorhersehbaren und oft schwer erklärlichen Schwierigkeiten scheiterten. Schliesslich gelang es dennoch, über folgenden, elfstufigen Weg das erwünschte Ketal-keton LIV herzustellen: Das

Keton XVIII wurde mit Chloressigester in Gegenwart von Kalium-tert.-butylat zum Glycidester ILa umgesetzt und zu dessen Natriumsalz ILb verseift. Dieses konnte direkt in das Semicarbazon des ungesättigten Aldehydes L übergeführt werden, indem es nacheinander, in Acetonitril-Lösung, mit Pyridinhydrobromid-perbromid und mit Semidarbazid behandelt wurde. Der freie Aldehyd L konnte durch Spaltung des Semicarbazons mit Brenztraubensäure erhalten werden. Die Behandlung von L mit alkalischem Wasserstoff-peroxyd lieferte das Oxyd LI, das mit Natrium-borhydrid zum Alkohol LII reduziert wurde. Dieser wurde mit Methylamino-aceton-äthylenketal zum Glycol LVIII umgesetzt, welches durch Oxydation mit Perjodsäure das gewünschte Keton-ketal LIV lieferte.



LVIIa	R=H	R' = -OH
LVIIb	R=COCH ₃	R' = -OH
LVIII	R=COCH ₃	R' = ...OH
LIX	R=COCH ₃	R' = -NHCHO
LX	R=COCH ₃	R' = -Cl
LXI	R=COCH ₃	R' = -CN
LXII	R=COCH ₃	R' = -COOCH ₃
LXIII	R=H	R' = -COOH

An diesem Punkte angekommen, versuchten R. B. Woodward und Mitarbeiter noch einmal die direkte Umsetzung des Brom-ketons XLVIIIa mit Methylamino-aceton-äthylenketal, diesmal in einem nichtpolaren Lösungsmittel. In Benzol verlief die Reaktion erstaunlich glatt, und der Weg zur Verbindung LIV konnte so von elf auf zwei Stufen abgekürzt werden.

Die Verbindung LIV wurde zum Diketon LV hydrolysiert, welches bei -15° mit Natrium-methylat leicht in das tetracyclische Keton LVI übergeführt werden konnte. Dieses wurde mit Natrium-borhydrid zum Alkohol LVIIa reduziert und am sekundären Stickstoff acetyliert (LVIIb). Der Austausch der Hydroxy- gegen eine Cyangruppe gestaltete sich schwierig. Die Umsetzung des Alkohols LVIIb mit Kupfer(I)-cyanid in konzentrierter Salzsäure führte nur zum epimeren Alkohol LVIII. Die Behandlung von LVIIIb mit flüssigem Cyanwasserstoff und Borfluorid-aetherat lieferte das Formylamino-Derivat LIX. Schliesslich konnte das Chlorid LX mit Thionylchlorid in flüssigem Schwefeldioxyd hergestellt werden. Das Chlorid LX ist ausserordentlich leicht hydrolysierbar und kann in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln nicht mit Cyaniden umgesetzt werden, da sich der Alkohol LVIIb oder dessen Aether zurückbilden. Die Umsetzung des Chlorids LX mit Natriumcyanid zum Nitril LXI musste daher in flüssigem Cyanwasserstoff durchgeführt werden. Die Methanolyse des Nitrils LXI gab den Ester LXII und dessen Hydrolyse die Säure LXIII.

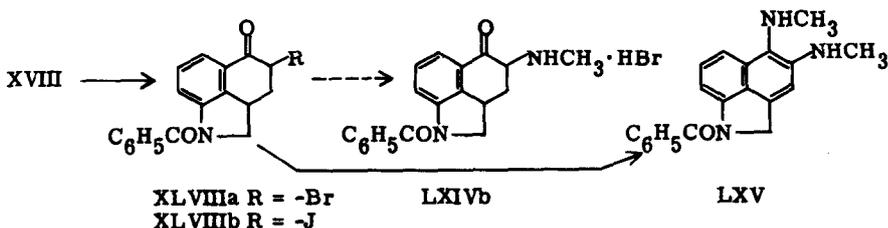
Es blieb als letztes und schwieriges Problem die Dehydrierung der 2,3-Dihydrolysergsäure LXIII zur Lysergsäure. Sie gelang, nach einigen erfolglosen Versuchen, mit deaktiviertem Raney-Nickel und führte zur razemischen Lysergsäure, die sich mit einem aus natürlicher Lysergsäure hergestellten Vergleichspräparat in allen Eigenschaften als identisch erwies.

Die erste Publikation von R. B. Woodward und Mitarbeitern^{7a)} blieb natürlich nicht ohne Einfluss auf meine Pläne. Insbesondere hätte die von mir beabsichtigte Umsetzung des Methylamino-ketons LXIV mit Bromaceton, γ -Brom-acetessigester oder γ -Brom- β -äthoxy-crotonsäureester zum Keton LVI führen sollen. Die weiteren Stufen hätten sich mit der Woodward'schen Synthese überdeckt. Ich verzichtete daher auf weitere Versuche in dieser Richtung.

Herstellung von 4-substituierten Derivaten des
1-Benzoyl-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5 -hexahydro-
benz [cd] -indols (XVIII)

Die Bromierung des Ketons XVIII in 4-Stellung versuchte ich zunächst, ähnlich wie beim Tetralon-(1), direkt mit Brom durchzuführen. Die Verwendung von Schwefelkohlenstoff, bzw. Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel gab schlechte Ausbeuten an Bromketon XLVIIIa. Es bildeten sich rötlich gefärbte Nebenprodukte. Bei der Verwendung von Dioxan konnte die Ausbeute an Bromketon XLVIIIa auf 64% gesteigert werden. Durch die Anwendung von N-Brom-succinimid in Tetrachlorkohlenstoff konnten bis 78% der Theorie des erwünschten Bromketons XLVIIIa erhalten werden. Das von R. B. Woodward verwendete Pyridin-hydrobromid-perbromid erwies sich jedoch als das beste Reagens für diese Bromierung (Ausbeute nach R. B. Woodward^{7b}) 69%, in eigenen Versuchen über 90% d. Th.).

Das Bromketon XLVIIIa konnte mit Natriumjodid in Aceton leicht in das entsprechende Jod-keton XLVIIIb übergeführt werden.



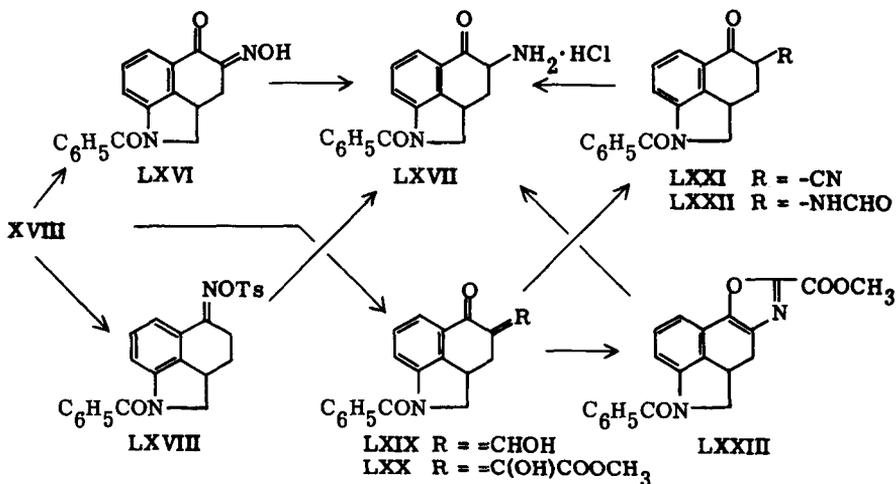
Die direkte Umsetzung des Brom-ketons XLVIIIa mit Methylamin zum Methylamino-keton LXIVb unter denselben Bedingungen wie beim 2-Brom-tetralon-(1) gelang nicht. Bei Steigerung der Reaktionstemperatur auf 30 - 40° fand wohl eine Umsetzung statt, jedoch konnte kein kristallisiertes Reaktionsprodukt gefasst werden. R. B. Woodward, der dieselbe Umsetzung ebenfalls versucht hatte, erhielt als einziges Reaktionsprodukt das 1-Benzoyl-4,5-di(methylamino)-1,2-dihydro-benz[cd]-indol (LXV). Es geht aus seiner Publikation nicht hervor, aus welchem Grunde eine Dehydrierung stattfand.

Nach diesem Misserfolg versuchte ich zunächst das 1-Benzoyl-4-amino-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz [cd]-indol (LXVII) herzustellen. Das Keton XVIII wurde mit Amylnitrit und Kalium-tert. -butylat²⁷⁾ zum Isonitroso-keton

27) Vgl. F. Strauss und W. Ekhard, Liebigs Ann. Chem. 444, 162 (1925) sowie 14).

LXVI umgesetzt. Dieses konnte katalytisch mit Palladium-Kohle in salzsaurem Alkohol zum Hydrochlorid des Amino-ketons LXVII hydriert werden.

R. B. Woodward stellte ebenfalls das Isonitrosoketon LXVI her, jedoch gelang es ihm nicht, diese Verbindung zum Aminoketon LXVII zu reduzieren. Er gibt nicht an, welche Reduktionsmittel dazu versucht wurden. Es gelang ihm aber andererseits, die Umlagerung des Tosylates des 1-Benzoyl-5-oximino-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-benz[cd]-indols (LXVIII) zum Hydrochlorid des Amino-ketons LXVII nach Neber²²⁾ durchzuführen.

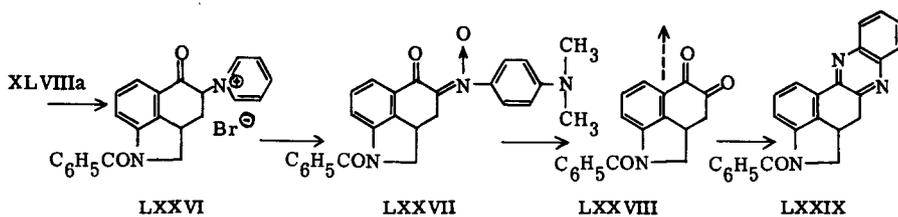
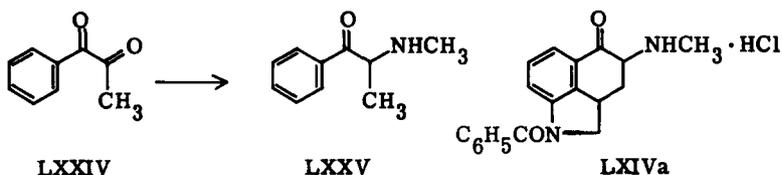


Ein weiterer Versuch von R. B. Woodward, das Hydroxymethylen-keton LXIX zum Formylaminoketon LXXII mit Natriumazid, Trifluoressigsäure und Schwefelsäure umzulagern, lieferte hauptsächlich das Cyan-keton LXXI, neben wenig LXXII. Das Derivat LXX wurde ebenfalls der Schmidt'schen Umlagerung unterworfen und lieferte in kleiner Ausbeute das Oxazol LXXIII. LXXII und LXXIII konnten hydrolytisch in das Hydrochlorid des Amino-ketons LXVII übergeführt werden.

Die freie Base des Amino-ketons LXVII ist äusserst instabil, und es liessen sich sowohl bei R. B. Woodward wie bei uns keine Umsetzungen mit dieser Verbindung durchführen.

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung des Methylamino-ketons LXIVA schien die reduzierende Aminierung des Diketons LXXVIII zu bieten. Es waren

Arbeiten aus der Ephedrin-Reihe bekannt²⁸⁾, in welchen das 1-Phenyl-1, 2-diketo-propan (LXXIV) in wässriger Methylamin-Lösung in Gegenwart von Palladium zum 1-Phenyl-1-keto-2-methylamino-propan (LXXV) hydriert wurde. Eine Anwendung dieser Reaktion auf das Diketon LXXVIII schien naheliegend.



Das Diketon LXXVIII wurde nach Kröhnke²⁹⁾ hergestellt. Das Bromketon XLVIIIa konnte leicht mit Pyridin in das Pyridiniumsalz LXXVI übergeführt werden. Bei dessen Umsetzung mit p-Nitroso-dimethylanilin und methanolischer Natronlauge zum Nitron LXXVII (Smp. 142⁰) war auf besonders milde Reaktionsbedingungen zu achten, da sich sonst, neben amorphen Zersetzungsprodukten, eine andere Verbindung bildete, deren tiefrot bis schwarze Kristalle bei 245⁰ (Zers.) schmolzen und deren Verbrennungswerte von denjenigen des Nitrons abweichen. Diese Substanz wurde nicht weiter untersucht.

Das Nitron LXXVII ist nicht sehr stabil. Es wird am besten durch Lösen in Eisessig und Umsetzen mit wässriger Salzsäure sofort in das Diketon LXXVIII übergeführt. Die Konstitution dieser Verbindung wurde durch Herstellung des Chinoxalin-Derivates LXXIX gesichert. Die Hydrierung von LXXVIII in Gegen-

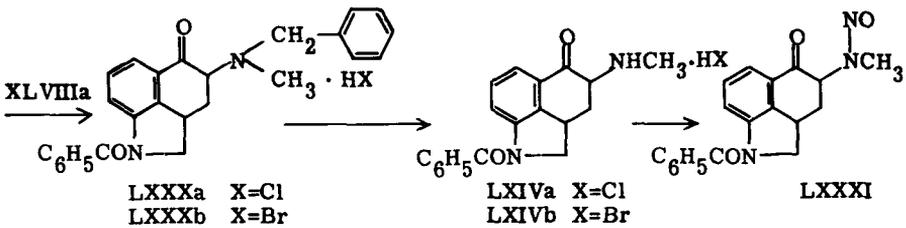
28) A. Skita, F. Keil und E. Baester, Ber. deutsch. Chem. Ges. 66, 858 (1933).

29) F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 605 (1953).

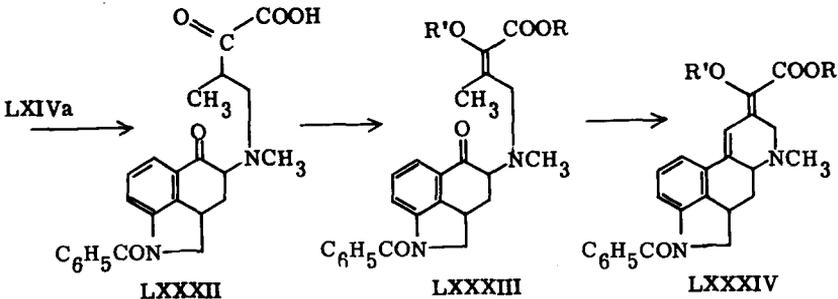
wart von Methylamin wurde mit Palladium-Kohle in Alkohol, Dioxan und Eisessig durchgeführt. Es konnte wohl eine Wasserstoffaufnahme festgestellt werden, jedoch zeigte sich meistens kein genauer Endpunkt der Reaktion. Es bildete sich wahrscheinlich ein Gemisch verschiedener Hydrierungsprodukte, aus welchem keine reine Substanz isoliert werden konnte.

Die Herstellung des Methylaminoketons LXIV gelang schliesslich auf folgendem Wege: In benzolischer Lösung liess sich das Brom-keton XLVIIIa mit Benzylmethylamin zum Benzylmethylamino-keton LXXX umsetzen. Der Benzylrest konnte mit Palladium-Kohle in wässrig-alkoholischer Salzsäure, bezw. Bromwasserstoffsäure hydrogenolytisch abgespalten werden.

Ich stellte das Hydrochlorid LXIVa und das Hydrobromid LXIVb des Methylaminoketons her. Die freie Base erwies sich als sehr oxydationsempfindlich, jedoch etwas weniger als das Amino-keton LXVII. Das Methylamino-keton LXIV lässt sich als N-Nitroso-Derivat LXXXI charakterisieren.

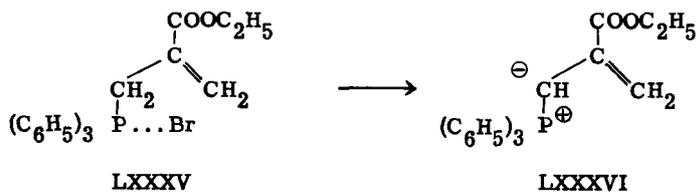


Zum weiteren Aufbau des Ringes D versuchte ich zunächst die Durchführung einer Mannich-Reaktion mit dem Methylamino-keton LXIVa, Formaldehyd und α -Keto-buttersäure, die zur Verbindung LXXXII führen sollte. Weiter wurde vorgesehen, die Säure LXXXII, bezw. deren Ester, in das Enolacetat oder in einen Enol-äther überzuführen und den Ring D anschliessend durch intramolekulare Kondensation dieses Crotonester-Derivates LXXXIII zur tetracyclischen Verbindung LXXXIV zu schliessen.



Die Mannich-Reaktion liess sich mit dem etwas ungewohnt hochmolekularen Amin LXIVa nur unter längerem Erhitzen auf dem Wasserbade durchführen. Sie lieferte in sehr kleiner Ausbeute ein amorphes Hydrochlorid, dessen Verbrennungswerte für Kohlenstoff und Wasserstoff auf die Bruttoformel $C_{24}H_{23}O_4N_2Cl$ stimmten, also zum Beispiel auf eine Verbindung, die aus LXXXII durch Wasserabspaltung entstanden sein könnte. Angesichts der äusserst geringen Ausbeute und der grossen Menge von harzigen Zeretzungsprodukten verzichtete ich auf eine weitere Untersuchung der Mannich-Reaktion.

Zur Herstellung der $\Delta^{9,10}$ -Doppelbindung des Lysergsäure-Ringsystems schien mir auch die Wittig'sche Reaktion geeignet. Ich stellte zu diesem Zweck das Phosphoniumsalz LXXXV aus Brommethacrylester und Triphenyl-phosphin her und setzte es, in Anlehnung an eine Vorschrift von Wittig,³⁰⁾ mit dem Keton XVIII und mit Natrium-äthylat um. Es entstand dabei wohl eine rote Färbung, die auf die Bildung des Ylids LXXXVI deutete, jedoch trat keine Reaktion mit dem Keton XVIII ein, das regelmässig in guter Ausbeute zurückgewonnen werden konnte. Aus dem Reaktionsgemisch konnte ich immer eine grössere Menge Triphenylphosphin und nur wenig des erwarteten Triphenylphosphin-oxyds isolieren.



30) G. Wittig und W. Haag, Ber. deutsch. chem. Ges. 88, 1654 (1955).

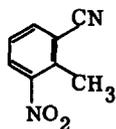
VERSCHIEDENE UMSETZUNGEN

Diese wurden im Zusammenhang mit den vorstehend beschriebenen Versuchen zur Synthese der Lysergsäure durchgeführt.

1. Derivate des o-Nitro-toluols

Zu Beginn meiner Arbeiten versuchte ich, Varianten zur Synthese des Ketons IX von F. C. Uhle¹²⁾ auszuarbeiten. Insbesondere galt es, die Umsetzung der 4-Chlor-indol-2-carbonsäure (XC) zum 4-Cyan-indol (XCI), die sehr drastische Reaktionsbedingungen erfordert, zu umgehen. Zu diesem Zwecke stellte ich den noch unbekanntem Aethylester der 2-Methyl-3-nitro-benzoesäure (LXXXVIIb) aus dem bereits beschriebenen³¹⁾ 2-Methyl-3-nitro-benzonitril (LXXXVI) her. Im Gegensatz zum 2-Chlor-6-nitrotoluol (LXXXVIII) konnte dieser Ester (LXXXVIIb) nicht mit Oxalester kondensiert werden.

Die 2-Methyl-3-nitro-benzoesäure (LXXXVIIa) und die (2-Chlor-6-nitro-phenyl)-brenztraubensäure (LXXXIX) wurden als Piperazinsalze charakterisiert.



LXXXVI

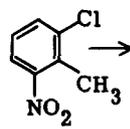


LXXXVIIa

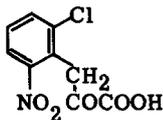
R = H

LXXXVIIb

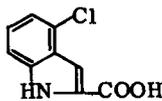
R = C₂H₅



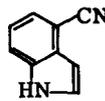
LXXXVIII



LXXXIX



XC

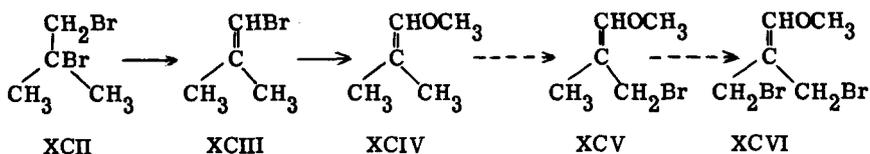


XCI

31) E. Sorkin, W. Krähenbühl und H. Erlenmeyer, Helv. 31, 70 (1948).

2. Derivate des 1-Methoxy-2-methyl-propens-(1)

Als Bausteine für den Aufbau des Ringes D der Lysergsäure wurden unter anderen auch das 1-Methoxy-2-(brommethyl)-3-brom-propen-(1) (XCVI) und das 1-Methoxy-2-(brommethyl)-propen-(1) (XCV) vorgesehen. Das 1-Methoxy-2-methyl-propen-(1) (XCIV) stellte ich, in Anlehnung an die etwas summarischen Angaben von Eltekoff³²⁾, aus 1,2-Dibrom-2-methyl-propan (XCII) her, das mit wässrig-methanolischer Kalilauge zum 1-Brom-2-methyl-propen-(1) (XCIII) umgesetzt wurde. Letzteres gab mit Natrium-methylat in Methanol unter Druck das 1-Methoxy-2-methyl-propen-(1) (XCIV). Dieser Enol-äther reagierte sehr leicht mit N-Brom-succinimid in siedendem Methylenchlorid, doch konnte weder das Mono-, noch das Dibrom-Derivat XCV, bzw. XCVI rein hergestellt werden.



32) A. Eltekoff, Ber. deutsch. chem. Ges. 10, 704 (1877).

EXPERIMENTELLER TEIL ³³⁾

Versuche am Tetralon-(1)

2-(1'-Pyridinium)-tetralon(1)-jodid (XXI b) ²⁰⁾

Eine Lösung von 2,92 g (20 mMol) Tetralon-(1) und 5,08 g (20 mMol) Jod in 3,56 g (40 mMol) Pyridin wurde 6 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei sie zu einer Kristallmasse erstarrte. Die Kristalle wurden abfiltriert, zweimal mit 10 cm³ Aether gewaschen und aus 15 cm³ Methanol umkristallisiert, wobei 2,4 g des Pyridiniumsalzes XXI b isoliert werden konnten. Durch weitere fraktionierte Kristallisation aus Methanol und aus Methanol-Wasser konnten 1,6 g rötlich-schwarze Kristalle gewonnen werden, deren Analysenwerte auf ein Additionsprodukt des Pyridiniumsalzes mit 2 Atomen Jod hindeuten (XXI c).

Zur Analyse wurde das Jodid XXI b viermal aus Methanol umkristallisiert und 36 Std. bei 90° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 220°.

3,680 mg Substanz gaben 6,921 mg CO₂ und 1,351 mg H₂O

C₁₅H₁₄ONJ Ber. C 51,30% H 4,02%

Gef. C 51,32% H 4,11%

Das Jod-Additionsprodukt XXI c wurde dreimal aus Aethanol umkristallisiert und 24 Std. bei 80° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 121-122°.

4,560 mg Substanz gaben 4,745 mg CO₂ und 0,976 mg H₂O

C₁₅H₁₄ONJ₃ Ber. C 29,77% H 2,34%

Gef. C 28,40% H 2,40%

2-(1'-Pyridinium)-tetralon-(1)-bromid (XXIa) ³⁴⁾

2,25 g 2-Brom-tetralon-(1) ³⁵⁾ wurden mit 4,5 cm³ Pyridin 30 Min. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurden die gebildeten Kristalle abgenutscht und mit Aether gewaschen. Ausbeute 2,62 g (86% d. Th.)

Das Analysenpräparat wurde dreimal aus Aethanol umkristallisiert und 48 Std. bei 90° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 249°.

33) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

34) Vgl. K. Krollpfeiffer und A. Müller, Ber. deutsch. Chem. Ges. 68, 1169 (1935).

35) Hergestellt nach A. L. Wilds und J. A. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 68, 86 (1946).

4,438 mg Substanz gaben 9,617 mg CO₂ und 1,843 mg H₂O

C₁₅H₁₄ONBr Ber. C 59,22% H 4,64%

Gef. C 59,14% H 4,65%

2-Methylamino-tetralon-(1)-hydrochlorid (XXIIIb)

50 g 2-Brom-tetralon-(1)³⁵ wurden im Trockeneis-Aceton-Gemisch unter Stickstoff in 50 g Methylamin gelöst und über Nacht im Dewar-Gefäß stehen gelassen, wobei die Temperatur bis ca. -20° anstieg. Das Reaktionsgemisch wurde sodann 2 Std. in Eis gehalten und im Laufe einer weiteren Stunde auf Zimmertemperatur gebracht. Das überschüssige Methylamin wurde bei Zimmertemperatur am Hochvakuum entfernt. Das entstandene 2-Methylamino-tetralon-(1) wurde in einem mit Stickstoff gespültem Soxhlet-Apparat mit 400 cm³ abs. Aether vom Methylaminhydrobromid getrennt. Die ätherische Lösung wurde am Vakuum abgedampft, der Rückstand mit 100 cm³ Aethanol aufgenommen, und Chlorwasserstoff bis zu deutlich saurer Reaktion unter Kühlung mit Eis eingeleitet. Nach Einengen der Lösung auf ein Drittel des Volumens und Zugabe von Aether kristallisierte das Hydrochlorid XXIIIb aus. Ausbeute 19,4 g (41% d. Th.).

Die freie Base XXIIIa ist äusserst oxydationsempfindlich. Alle Manipulationen mit deren Lösungen müssen unter Stickstoff durchgeführt werden.

Zur Analyse wurde eine Probe viermal aus Aethanol umkristallisiert und 40 Std. bei 60° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 212-214° (Zers.).

3,800 mg Substanz gaben 8,708 mg CO₂ und 2,105 mg H₂O

C₁₁H₁₄ONCl Ber. C 62,41% H 6,66%

Gef. C 62,53% H 6,81%

2-(N-Nitroso-methylamino)-tetralon-(1) (XXIV)

100 mg 2-Methylamino-tetralon-(1)-hydrochlorid wurden in 2 cm³ Wasser gelöst, 1,5 cm³ 2-n. Salzsäure zugegeben und mit 1 cm³ 1-n. Natriumnitrit-Lösung versetzt. Es schied sich augenblicklich ein weisses Oel aus, das beim Stehenlassen bald kristallisierte. Das Analysenpräparat wurde dreimal aus Aethanol umkristallisiert und 20 Std. bei 50° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 90-91°.

3,730 mg Substanz gaben 8,815 mg CO₂ und 1,999 mg H₂O

C₁₁H₁₂O₂N₂ Ber. C 64,69% H 5,92%

Gef. C 64,49% H 6,00%

Umsetzung von 2-Brom-tetralon-(1) mit Methylurethan und Natrium

0,46 g (20 mMol) Natrium wurden unter Stickstoff in 20 cm³ heissem Xylol pulverisiert. Nach dem Erkalten wurden 2,06 g (20 mMol) Methylurethan dazugetrofft. Das Natrium reagierte in der Kälte nur träge, und die Suspension musste unter Vibrieren zunächst auf 70-80⁰, zum Schluss auf 110⁰ erhitzt werden. Beim Erkalten erstarrte die Lösung zu einer gallertartigen Masse, zu welcher eine Lösung von 4,5 g (20 mMol) 2-Brom-tetralon-(1) in 3 cm³ Xylol zugetropft wurde. Die Lösung färbte sich dunkelblau; sie wurde 30 Min. auf 80⁰ erhitzt, wobei sich Natriumbromid ausschied, und die Farbe in gelbbraun umschlug. Die Lösung wurde dreimal mit 2-n. Salzsäure, dann mit Natriumbicarbonat-Lösung und mit Wasser ausgeschüttelt und das Xylol am Vakuum abgedampft.

Ein Teil des Rückstandes wurde im Kugelrohr am Hochvakuum erhitzt. Bei 120⁰ trat Zersetzung ein, wonach eine Fraktion bei 70-80⁰/0,01 mm Hg und eine zweite bei 140-150⁰/0,01 mm Hg destillierten.

Die erste Fraktion gab nach Lassaigne -Aufschluss eine negative Berlinerblau-Reaktion auf Stickstoff.

Die zweite Fraktion kristallisierte nach Anspritzen mit Aethanol. Sie wurde noch zweimal bei 140⁰/0,01 mm Hg sublimiert und zur Analyse gegeben. Smp. 191-194⁰.

3,602 mg Substanz gaben 11,286 mg CO₂ und 1,416 mg H₂O
Gef. C 85,48% H 4,41%

1-Isonitroso-tetralin-acetat (XXVIc)

5 g (0,031 Mol) 1-Isonitroso-tetralin (XXVIa) wurden in 7,5 cm³ Pyridin und 3 cm³ (ca. 0,03 Mol) Acetanhydrid gelöst. Nach 1½ Min. erstarrte die Lösung schlagartig zu einer weissen, kristallinen Masse, wobei sie sich auf ca. 40⁰ erwärmte. Sie wurde mit 100 cm³ Eiswasser verrieben. Das Rohprodukt wurde abfiltriert; es schmolz bei 142-144⁰ und wog 6,0 g (95% d. Th.)

Das Analysenpräparat wurde viermal aus Aethanol umkristallisiert und 40 Std. bei 20⁰ am Hochvakuum getrocknet. Smp. 145-146⁰.

3,598 mg Substanz gaben 9,356 mg CO₂ und 2,058 mg H₂O
C₁₂H₁₃O₂N Ber. C 70,91% H 6,45%
Gef. C 70,96% H 6,40%

1-Isonitroso-tetralin-benzoat (XXVI d)

2 g (12,5 mMol) 1-Isonitroso-tetralin (XXVI a) wurden in 4 cm³ Pyridin gelöst und zu einer Lösung von 2,8 g (12,5 mMol) Benzoesäure-anhydrid in 5 cm³ Pyridin gegossen. Die Mischung wurde 2 Std. am Rückfluss erhitzt, nach dem Erkalten in 100 cm³ Eiswasser gegossen und die gebildeten Kristalle abgenutscht. Das trockene Produkt wog 2,6 g. Es wurde in 200 cm³ Aether gelöst und zweimal mit je 50 cm³ 1-n. Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und am Vakuum eingedampft. Rückstand 2,4 g. Nach einmaligem Umkristallisieren betrug der Smp. 123-124°. Eine Mischung mit Benzoesäure zeigte eine Schmelzpunkts-Depression von 25°.

Das Analysenpräparat wurde viermal aus Aethanol umkristallisiert und 24 Std. bei 20° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 124,5-125,5°. Sehr schöne, farblose Kristalle.

$C_{17}H_{15}O_2N$	Ber. C 76,96%	H 5,70%
	Gef. C 75,86%	H 4,79%

Umsetzung von 2-Methylamino-tetralon-(1) mit 3-Keto-4-brom-buttersäure-äthylester (γ-Brom-acetessigester)

1,00 g (4,72 mMol) 2-Methylamino-tetralon-(1) hydrochlorid (XXIII b) und 0,99 g (4,72 mMol) γ-Bromacetessigester³⁶⁾ wurden in 20 cm³ abs. Aethanol gelöst und unter Stickstoff bei 4-6° 3,71 cm³ (9,44 mMol) 2,54-n. Kaliumäthylat unter Rühren innert 1 Stunde zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur unter Stickstoff stehen gelassen. Daraufhin wurde Chlorwasserstoff in das Reaktionsgemisch eingeleitet, die anorganischen Salze abfiltriert, und das Filtrat am Vakuum eingedampft. Es blieb 1,52 g zum Teil kristallisierter Rückstand zurück, der mit 2-3 cm³ Aethanol aufgenommen wurde. Es konnten dabei 580 mg Kristalle abgetrennt werden, die durch Ueberführung in das N-Nitrosoderivat als ein Gemisch von Hydrochlorid und Hydrobromid des Ausgangsproduktes identifiziert wurden.

Aus den Mutterlaugen des Reaktionsgemisches konnte kein Produkt rein gefasst werden, weder durch Umkristallisieren, noch beim Chromatographieren an sauren Ionenaustauschern (Wofatit KS, Duolite C-10, Amberlite IRC-50) mit Methanol und Methanol-Salzsäure. Die erhaltenen, öligen Fraktionen verfärbten sich bei längerem Stehen.

36) Hergestellt nach M. Conrad, Ber. deutsch. chem. Ges. 29, 1043 (1896).
A. K. Macbeth, J. chem. Soc. 123, 1126 (1923).

Reaktion von 2-Methylamino-tetralon-(1) mit Aethan-tricarbon-säure-(1, 1, 2) und Formaldehyd

In einem geschlossenen, mit Stickstoff durchspülten Kolben wurden 0,810 g (5 mMol) Aethan-tricarbon-säure in 5 cm³ 1-n. Natriumhydroxyd-Lösung gelöst, dann 1,058 g (5 mMol) 2-Methylamino-tetralon-(1)-hydrochlorid (XXIIIb) und schliesslich 0,5 cm³ 35-proz. Formaldehyd-Lösung zugegeben. Nach wenigen Minuten entwickelte sich Kohlendioxyd, das durch den Stickstoff-Strom in eine Natriumhydroxyd-Lösung geleitet wurde. Nach 3 Std. konnten 4,25 mMol Carbonat, entsprechend 85% der eingesetzten Aethan-tricarbon-säure, titriert werden. Vom Reaktionsgemisch wurde sodann das Wasser im Vakuum abgedampft, der Rückstand in 20 cm³ abs. Aethanol aufgenommen und das Natriumchlorid abfiltriert.

Nach Eindampfen des Filtrates blieben 1,528 g eines hellbraunen Harzes zurück, welches mit aetherischer Diazomethan-Lösung übergossen wurde und dabei zum grössten Teil unter Stickstoff-Entwicklung in Lösung ging. Der aetherlösliche Teil (1,211 g) wurde im Kugelrohr im Hochvakuum destilliert. Bei 90-95⁰/0,1 mm Hg destillierten 378 mg eines gelben Oeles, bei 150-155⁰/0,1 mm Hg 116 mg eines bräunlich gefärbten Reaktionsproduktes.

Die Fraktion vom Sdp. 90-95⁰/0,1 mm Hg lieferte, in ätherischer Lösung, mit Chlorwasserstoff ein kristallisiertes Hydrochlorid, das zur Analyse dreimal umkristallisiert und 36 Std. bei 40⁰ am Hochvakuum getrocknet wurde. Smp. 135⁰ (Zers.).

3,772 mg Substanz gaben 5,680 mg CO₂ und 1,920 mg H₂O

C₆H₁₀O₃NCl Ber. C 40,24% H 5,58%

Gef. C 41,09% H 5,70%

Umsetzung von 2-Methylamino-tetralon-(1) mit Bromaceton zu XLIII

1,058 g (5 mMol) 2-Methylamino-tetralon-(1)-hydrochlorid (XXIIIb) wurden in 20 cm³ abs. Aethanol gelöst und unter Stickstoff mit 5 mMol 2-n. äthanolischer Kalium-äthylat-Lösung umgesetzt. Nach Abkühlung auf 0⁰ wurden 0,432 g (2,5 mMol) Bromaceton im Laufe einer halben Stunde zugetropft. Nach 2 Std. zeigte eine Titration der Halogen-Ionen eine praktisch vollständige Umsetzung des Bromacetons. Darauf wurden gleichzeitig im Laufe von 30 Min. weitere 5 mMol Kaliumäthylat und weitere 2,5 mMol Bromaceton zugetropft, und noch 1 Std. stehen gelassen. Die anorganischen Salze wurden sodann unter Stickstoff abfiltriert und sogleich Chlor-

wasserstoff in das Filtrat eingeleitet. Der Alkohol und der überschüssige Chlorwasserstoff wurden am Vakuum abgedampft. Durch Umkristallisieren des Rückstandes konnte zunächst eine kleinere Menge Ausgangsprodukt isoliert werden, das durch Ueberführung in das N-Nitrosoderivat identifiziert wurde. Die Mutterlaugen wurden wiederum am Vakuum eingedampft und der Rückstand in 15-20 cm³ heisser 2-n. Salzsäure gelöst. Beim Erkalten schieden sich weisse Nadeln aus. Ein braunes Nebenprodukt konnte durch Schütteln der Suspension mit Methylenchlorid entfernt werden. Ausbeute: 98 mg eines Hydrochlorides vom Smp. 211-213^o, das nicht mit salpetriger Säure reagierte, und in Mischung mit dem Ausgangs-Hydrochlorid XXIIIb eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung zeigte.

Zur Analyse wurde das Produkt viermal aus Aethanol umkristallisiert und 48 Std. bei 20^o am Hochvakuum getrocknet. Smp. 215-217^o (Zers.).

3,278 mg Substanz gaben 8,108 mg CO₂ und 1,658 mg H₂O

C₁₄H₁₄ONCl Ber. C 67,87% H 5,66%

Gef. C 67,50% H 5,67%

pK in Methylcellosolve-Wasser 4:1 : 5,78

Diese Werte lassen auf ein tricyclisches Naphtalinderivat der Formel XLIII schliessen.

Umsetzung von 2-Methylamino-tetralon-(1) mit Hydroxy-maleinsäureanhydrid. Amid XLIV, sowie XLVI oder XLVII

1,058 g (5 mMol) 2-Methylamino-tetralon-(1)-hydrochlorid wurden in 5 cm³ abs. Aethanol teilweise gelöst und unter Stickstoff mit 5 mMol Natrium-äthylat in 5 cm³ abs. Aethanol umgesetzt. Das ausgefallene Natriumchlorid wurde unter Stickstoff abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 cm³ Dioxan aufgenommen und 0,956 g (5 mMol) Hydroxy-maleinsäureanhydrid-pyridinsalz³⁷⁾ in festem Zustande zugegeben. Dieses reagierte sofort bei Zimmertemperatur unter CO₂-Entwicklung. Zur Beendigung der Reaktion wurde noch einige Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Nach Entfernen des Dioxans am Vakuum blieb 1,181 g dickflüssiger, bräunlicher Rückstand zurück, wovon 592 mg im Kugelrohr destilliert wurden. Bei 130-140^o/0,01 mm Hg destillierten 254 mg eines hellgelben Oeles; der Rest verharzte. Das Destillat wurde in 5 cm³ Benzol-Petroläther 4:1 gelöst und an 5 g Aluminiumoxyd der Aktivität III chromatographiert. Beim Eluieren mit Benzol-Petroläther 4:1 lieferte die zweite 10 cm³-Fraktion 107 mg kristallisiertes Produkt. Dieses wurde nochmals im Kugelrohr destilliert, zweimal aus Cyclohexan umkristallisiert, und 24 Std bei 20^o am Hoch-

37) Hergestellt nach J. C. Roberts, J. chem. Soc. 1952, 3315.

vakuum getrocknet. Smp. 76-77°.

3,434 mg Substanz gaben 8,629 mg CO₂ und 1,872 mg H₂O

3,773 mg Substanz gaben 0,199 cm³ N₂ (23°/725 mm Hg)

C₁₄H₁₅O₃N Ber. C 68,55% H 6,16% N 5,71%

Gef. C 68,57% H 6,10% N 5,80%

Es handelt sich um das Brenztraubensäure-amid XLIV.

Die zweite Hälfte (589 mg) des Reaktionsgemisches wurde in 10 cm³ Benzol gelöst und an 12 g Aluminiumoxyd der Aktivität III chromatographiert. Die ersten drei Eluate von je 25 cm³ Benzol lieferten 21 mg, 119 mg, und 6 mg Substanz, die sich als identisch mit dem vorher isolierten Amid XLIV erwies. Die erste Aether-Fraktion von 25 cm³ lieferte 87 mg kristallisierte, die zweite 88 mg ölige Substanz. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol-Cyclohexan konnten aus der ersten Fraktion farblose Nadeln vom Smp. 144-147° isoliert werden, die zur Analyse 20 Std. am Hochvakuum getrocknet wurden.

3,630 mg Substanz gaben 8,355 mg CO₂ und 1,732 mg H₂O

C₁₅H₁₅O₅N Ber. C 62,24% H 5,19%

Gef. C 62,81% H 5,34%

Es handelt sich wahrscheinlich um ein Halbamid der Oxalessigsäure der Konstitution XLVI oder XLVII.

Die Essigester-, Chloroform- und Methanol-Eluate beider Chromatogramme lieferten nur ölige, gefärbte Produkte.

Herstellung des 1-Benzoyl-5-keto-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-benz [cd] -indols (XVIII)³⁸⁾

Gramin (XIVa)³⁹⁾

Zu 1261 g gefrorenem Eisessig wurden 1121 g 38-proz. wässrige Dimethylamin-Lösung gegeben, so dass die Temperatur nicht über 5° stieg. Diese Lösung wurde mit 685,5 g 40-proz. Formaldehyd-Lösung versetzt, kräftig geschüt-

38) Bei der Herstellung grösserer Mengen dieses Produktes waren die Herren F. Kugler, P. Liechti und E. Maeder mitbeteiligt. Ich möchte Ihnen an dieser Stelle aufrichtig danken.

39) Vgl. H.R. Snyder, C.W. Smith, J.H. Stewart, J. Amer. chem. Soc. 66, 200 (1944).

telt und unter Rühren zu 1057 g Indol gegossen. Die Temperatur stieg dabei auf 45° . Die Lösung wurde noch 10 Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen und darauf langsam unter Rühren zu einer Lösung von 1262 g Natriumhydroxyd in 9 Liter Wasser gegeben. Nach zweistündigem Stehen bei 0° wurde das Gramin abfiltriert und dreimal mit je 900 cm^3 Wasser gewaschen. Zur vollständigen Entfernung des Wassers wurde das feuchte Gramin in Aether gelöst, die wässrige Schicht abgetrennt, der Aether abgedampft und das Gramin am Wasserstrahlvakuum bei 40° getrocknet. Ausbeute 1562 g (quantitativ), Smp. 126° .

Jodmethylat des Gramins (XIVb)

1562 g Gramin wurden in 6,76 Liter abs. Aethanol über Nacht stehen gelassen, wobei es nur teilweise in Lösung ging. Die Suspension wurde kräftig gerührt und 1407 g Methyljodid innerhalb von 2 Std. zugetropft. Das Gramin ging dabei intermediär in Lösung, um dann bald als quaternäres Salz auszuscheiden. Die Mischung wurde sodann 12 Std. bei Zimmertemperatur und 6 Std. bei 0° stehen gelassen. Das gebildete Jodmethylat des Gramins wurde abfiltriert, dreimal mit je 900 cm^3 abs. Aethanol und dreimal mit je 900 cm^3 abs. Aether gewaschen und am Wasserstrahlvakuum bei 100° getrocknet. Ausbeute 2192 g (77% d. Th.)

Skatolyl-malonester (XVa)

19,7 g Natrium wurden in 1270 cm^3 abs. Xylol bei 140° mit dem Vibromischer pulverisiert. Nach dem Erkalten wurden 343 g Malonester zugegeben und die sich bildende weiße Paste 6-8 Stunden gerührt. Sodann wurden 290 g Gramin-jodmethylat zugegeben und 2 Std. auf 110° , dann am Rückfluss erhitzt. Im Laufe von 6-10 Std. stieg der Siedepunkt der Mischung von 112° auf 138° , was das Ende der Reaktion anzeigte. Die erkaltete, gelbe Mischung wurde dreimal mit je 1,5 Liter Wasser ausgeschüttelt; die vereinigten wässrigen Lösungen wurden dreimal mit je 1,5 Liter Aether extrahiert. Die Xylol- und Aetherlösungen wurden vereinigt und die Lösungsmittel und der überschüssige Malonester am Vakuum ($110^{\circ}/10 \text{ mm Hg}$) entfernt.

In 4 Ansätzen kristallisierte der Skatolyl-malonester (XVa) spontan aus, in 4 anderen musste er durch Lösen in hochsiedendem Petroläther, Kühlen und Schütteln zur Kristallisation gebracht werden.

Die Mutterlaugen wurden am Vakuum auf dem Oelbade vom restlichen Malonester befreit. Durch Lösen in hochsiedendem Petroläther konnte noch weiterer Skatolyl-malonester zur Kristallisation gebracht werden. Totalausbeute 91,5% d. Th. Smp. $58-59^{\circ}$.

Skatolyl-malonsäure (XVb)

307 g des rohen Skatolyl-malonesters (XVa) wurden mit 2 Liter 30-proz. Natriumhydroxyd-Lösung am Rückfluss bis zum Verschwinden der organischen Schicht (6-10 Std.) gekocht. Die alkalische Lösung wurde mit Aether von neutralen Verunreinigungen befreit und auf dem Wasserbad mit konz. Schwefelsäure kongosauer gemacht. Beim Erkalten fiel die Dicarbonsäure kristallin aus; sie wurde abfiltriert. Die Mutterlaugen wurden mit Essigester extrahiert. Die kristallin ausgefallene Säure und der Rückstand aus den eingedampften Essigester-Extrakten wogen zusammen nach 3-stündigem Trocknen (100°/11 mm Hg) 237 g (96% d. Th.) Smp. 170° (Zers.).

3-(β -Carboxyäthyl)-indol (XVI)

400 g Skatolyl-malonsäure (XVb) wurden in einem offenen Rundkolben im Oelbad langsam (innert 1/2 Std.) unter Rühren auf 180° erhitzt. Die Temperatur wurde bei 180° gehalten bis die Schaumbildung aufhörte. Nach dem Erkalten wurde die Monocarbonsäure in 5-6fachem Ueberschuss an 2-n. Natriumhydroxyd-Lösung warm gelöst und neutrale Verunreinigungen mit Aether ausgeschüttelt. Die alkalische Lösung wurde mit Aktivkohle entfärbt und das 3-(β -Carboxyäthyl)-indol mit 20-proz. Salzsäure gefällt. Die Mutterlauge wurde mit Essigester extrahiert und dieser am Vakuum abgedampft. Aus dem dunkelroten, zähflüssigen Rückstand konnte durch Extraktion mit heissem Wasser noch weiteres 3-(β -Carboxyäthyl)-indol gewonnen werden. Totalausbeute nahezu quantitativ.

1-Benzoyl-3-(β -carboxyäthyl)-indolin (XVIIa)

300 g (1,59 Mol) rohes 3-(β -Carboxyäthyl)-indol (XVI) wurden in 3 Liter 0,75-n. Natriumhydroxyd-Lösung gelöst und in Gegenwart von 100 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Die Aktivität des Katalysators sank dabei nach einiger Zeit beträchtlich. Zur Entfernung etwelcher Katalysatoren-gifte wurde daher die Lösung mitsamt dem inaktiv gewordenen Raney-Nickel unter Vibrieren aufgeköcht, der Katalysator abfiltriert und durch frischen ersetzt.

Um eine Wasserstoffaufnahme von 80-95% der berechneten Menge zu erreichen, musste der Katalysator je nach Ansatz zwei- bis dreimal erneuert werden. Die Hydrierung dauerte total ca. 1 Woche.

Zur Benzoylierung wurden nach Abfiltrieren des Katalysators 85,8 g (2,15 Mol) Natriumhydroxyd im Filtrat gelöst und 300 g (2,15 Mol) Benzoylchlorid portionenweise zugegeben, so dass die Temperatur nicht über 40° stieg. Nach Beendi-

gung der Reaktion wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die wässrige Phase von dem ausgefallenen, sehr viscosen Niederschlag abdekantiert. Der Niederschlag wurde zur Entfernung der Benzoesäure dreimal mit je 1 Liter heissem Wasser ausgekocht. Der Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert.

Ein Teil des Rohproduktes erwies sich in organischen Lösungsmitteln als äusserst schwerlöslich. Es konnte jedoch in Natronlauge gelöst und mit Salzsäure wieder ausgefällt werden. Nach dieser Behandlung liess es sich aus Essigester umkristallisieren. Es wurde ebenfalls als Säure XVIIa identifiziert.

Die Ausbeute betrug total 60% d. Th. Smp. 150-151°.

1-Benzoyl-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz [cd] -indol (XVIII)

a) Durch Cyclisieren des Säurechlorids XVIIb

118 g (0,4 Mol) 1-Benzoyl-3-(β -carboxyäthyl)-indolin wurden in 100 cm³ Methylenchlorid suspendiert und mit 71 g (0,4 Mol) Phosphorpentachlorid versetzt. Die Reaktion trat sofort unter Chlorwasserstoff-Entwicklung ein, und sowohl die Säure XVIIa, wie das Phosphorpentachlorid lösten sich langsam zu einer dunkelroten, viscosen Flüssigkeit. Nach Aufhören der Chlorwasserstoff-Entwicklung wurde die Lösung bei Raumtemperatur am Vakuum eingedampft. Zurückbleibendes Phosphoroxychlorid störte die nachfolgende Cyclisierung nicht.

Das rohe Säurechlorid wurde in 400 cm³ Schwefelkohlenstoff gelöst und zu einer Mischung von 240 g Aluminiumchlorid, 100 g Celit und 1,5 Liter Schwefelkohlenstoff gegeben. Bereits in der Kälte entwickelte sich Chlorwasserstoff. Nach 4 1/2-stündigem Kochen am Rückfluss war die Reaktion beendet, und die Farbe der Lösung hatte von dunkelrot zu gelb umgeschlagen. Das Reaktionsgemisch wurde sodann unter äusserer Kühlung mit einem Gemisch von 250 cm³ konz. Salzsäure, 500 g Eis und 250 cm³ Eiswasser umgesetzt, der Schwefelkohlenstoff am Vakuum entfernt und der Celit abfiltriert. Das Filtrat wurde zweimal mit je 1 Liter Benzol extrahiert und der Celit dreimal mit 500 cm³ Benzol ausgekocht. Die vereinigten benzolischen Lösungen wurden mit Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt und auf ein kleines Volumen eingengt. Beim Zufügen eines Ueberschusses an Petroläther fiel das Keton XVIII kristallin aus. Ausbeute in 7 Ansätzen durchschnittlich 59,2 g, maximal 80,8 g, entsprechend 53,5%, bzw. 73% d. Th. Smp. 144-146°.

Durch Ansäuern der Bicarbonat-Lösung konnten durchschnittlich 50,5 g (42,8% der eingesetzten Menge) Säure XVIIa zurückgewonnen werden.

Zur Analyse wurde eine Probe an Aluminiumoxyd chromatographiert, mit

Benzol eluiert und noch zweimal aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Das Präparat wurde 48 Std. bei 20° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 145-146°.

3,489 mg Substanz gaben 9,957 mg CO₂ und 1,732 mg H₂O

$C_{18}H_{15}O_2N$ Ber. C 77,96% H 5,45%
Gef. C 77,88% H 5,55%

Es wurde versucht, bei der Cyclisierung das Aluminiumchlorid durch Titan(IV)-chlorid, Eisen(III)-chlorid oder Zinn(IV)-chlorid zu ersetzen. Es bildeten sich jedoch nur harzige Produkte.

b) Durch Cyclisieren der Säure XVIIa mit Polyphosphorsäure

Herstellung der Polyphosphorsäure: Zu 50 cm³ 84-proz. Phosphorsäure (D = 1,675) wurden unter Rühren 100 g Phosphorpentoxyd portionenweise zugeben. Das Gemisch wurde 6 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss auf dem Wasserbade erhitzt.

Cyclisierungsversuche: 2 g 1-Benzoyl-3-(β-carboxyäthyl)-indolin wurden mit 25 g Polyphosphorsäure gut vermischt und unter den unten angegebenen Bedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 cm³ Eiswasser versetzt und mit Aether extrahiert; die ätherische Lösung wurde mit 2-n. Natriumhydroxyd-Lösung geschüttelt, neutral gewaschen, getrocknet und am Vakuum eingedampft. Die unten angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die gesamte Menge der Neutralteile. Das Keton XVIII wurde durch Umkristallisieren aus Benzol gereinigt.

Reaktionsbedingungen	Ausbeute		
Temperatur (°C)	Zeit (Min.)	(g)	(% d. Th.)
100 - 110	45	0	
140	30	0,22	11
140 - 170	20	0,50	27
160 - 180	10	0,50	27
120 - 130	150	0,70	37

c) Cyclisierungsversuche mit der Säure XVIIa und verschiedenen Kondensationsmitteln

Mit Fluorwasserstoff

2 g 1-Benzoyl-3-(β-carboxyäthyl)-indolin wurden in 20 cm³ wasserfreiem Fluorwasserstoff gelöst und 15 Min. bei 0° stehen gelassen. Die Lösung wurde auf 50 g Eis gegossen, das Reaktionsprodukt mit Aether aufgenommen und der Aether mit Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung enthielt keinen

Neutralteil. Beim Ansäuern der Natriumcarbonat-Lösung konnte das Ausgangsprodukt nahezu quantitativ zurückgewonnen werden.

Weitere Versuche wurden in analoger Weise unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

2 g Säure in 20 cm ³ Fluorwasserstoff:	4 Std. bei 0°
	15 Min. bei 20°
	24 Std. bei 20°
2 g Säure in 120 cm ³ Fluorwasserstoff im Autoklaven:	9 Std. bei 90°-95°
	9 Std. bei 160-190°
idem, unter Zusatz von a) P ₂ O ₅)	
b) AlCl ₃)	9 Std. bei 90-95°
c) BF ₃)	

Bei keinem dieser Versuche konnte das erwünschte tricyclische Keton XVIII isoliert werden. Das Ausgangsmaterial konnte jeweils zu 90 - 99% in sehr reiner Form zurückgewonnen werden.

Mit Schwefelsäure

2 g 1-Benzoyl-3-(β-carboxyäthyl)-indolin wurden in 20 cm³ konz. Schwefelsäure gelöst und 2 Std. bei 20° stehen gelassen. Durch die übliche Aufarbeitungsmethode konnten 1,960 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Bei 2-stündigem Erhitzen auf 95° einer Lösung derselben Konzentration verkohlte die Substanz vollständig.

4-Substituierte Derivate des 1-Benzoyl-5-keto-
1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz [cd] -indols

1-Benzoyl-4-brom-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz [cd] -indol (XLVIIIa)

a) Bromierung mit Brom

500 mg (1,80 mMol) Keton XVIII wurden in 20 cm³ Dioxan grösstenteils gelöst und im Laufe von 20 Min. eine Lösung von 286 mg Brom in 3 cm³ Dioxan bei 15° zugetropft. Es wurde noch weitere 20 Min. bei Zimmertemperatur und 1 Min. bei 50° gerührt. Beim Verdünnen mit 100 cm³ Wasser fiel das Brom-ke-ton XLVIIIa als hellgelber Niederschlag aus. Dieser wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 411 mg (64% d. Th.) Smp. 178-180°.

Zur Analyse wurde das Präparat dreimal aus Methanol umkristallisiert und 40 Std. bei 20° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 180,5-181°.

3,730 mg Substanz gaben 8,240 mg CO₂ und 1,342 g H₂O

C₁₈H₁₄O₂NBr Ber. C 60,68% H 3,96%

Gef. C 60,28% H 4,03%

Aehnliche Versuche in anderen Lösungsmitteln lieferten schlechtere Ausbeuten an Brom-ke-ton XLVIIIa. Sie betragen beim Bromieren bei 0-5° einer 2,5-proz. Lösung des Ketons XVIII in Schwefelkohlenstoff und einer 2,2-proz. Lösung in Tetrachlorkohlenstoff 20%, bzw. 42% d. Th.

b) Bromierung mit N-Brom-succinimid

13,85 g (0,05 Mol) Keton XVIII wurden in 1 Liter Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 9,08 g (0,05 Mol) N-Brom-succinimid 4 Std. unter Rühren auf 35° erwärmt. Nach Ende der Reaktion wurde 1 Liter Benzol zugegeben und eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Eine kleinere Menge braunroten Niederschlages wurde abfiltriert und das Filtrat mit 1-m. Natriumbisulfit und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingedampft. Der hellgelbe, kristalline Rückstand wog 17,9 g und schmolz bei 169°. Zur weiteren Reinigung wurde die Substanz in Benzol gelöst und an der 25-fachen Menge Aluminiumoxyd der Aktivität III chromatographiert. Durch Einengen der Benzoleuate konnten 5,2 g Brom-ke-ton XLVIIIa vom Smp. 174-175° und 8,59 g vom Smp. 165-166° gewonnen werden. Ausbeute an kristallisiertem Produkt: 78% d. Th.

1-Benzoyl-4-jod-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz [cd] -indol (XLVIIIb)

2, 0 g Brom-keton XLVIIIa wurden in 80 cm³ Aceton warm gelöst und eine Lösung von 850 mg Natriumjodid in 6 cm³ Aceton zugegeben. Die Lösung trübte sich augenblicklich. Nach 10 Min. Kochen am Rückfluss wurde das gebildete Natriumbromid abfiltriert und das Filtrat am Vakuum auf 20 cm³ eingengt. Es kristallisierten langsam 1, 82 g (81% d. Th.) Jod-keton XLVIIIb aus. Smp. 185-186^o (unter Zers.) Zur Analyse wurde das Präparat dreimal aus Aceton umkristallisiert und 16 Std. bei 20^o am Hochvakuum getrocknet. Smp. 186,5-188^o (unter Zers.).

3, 660 mg Substanz gaben 7, 298 mg CO₂ und 1, 268 mg H₂O

C₁₈H₁₄O₂NJ Ber. C 53, 61% H 3, 50%
 Gef. C 54, 41% H 3, 88%

1-Benzoyl-4-isonitroso-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz [cd] -indol (LXVI)⁴⁰⁾

5, 54 g (20 mMol) Keton XVIII und 2, 34 g Amylnitrit wurden in 80 cm³ abs. tert.-Butanol gelöst. Sodann wurden unter Rühren unter Stickstoff bei 20^o 20 mMol einer 1-n. Lösung von Kalium-tert-butylat in tert.-Butanol im Laufe von 35 Min. zugetropft. Die Lösung färbte sich braun und es schied sich ein brauner Niederschlag aus. Nach Ansäuern des Reaktionsgemisches mit 1, 2 cm³ Eisessig wurde dieses am Vakuum eingedampft und in 100 cm³ Aethanol aufgenommen, wobei 1, 08 g Isonitrosoketon LXVI auskristallisierten.

Zur Analyse wurde das Präparat dreimal aus Aethanol umkristallisiert und 70 Std. am Hochvakuum bei 20^o getrocknet. Smp. 181-182^o (Zers.).

3, 605 mg Substanz gaben 9, 324 mg CO₂ und 1, 503 mg H₂O

3, 230 mg Substanz gaben 0, 272 cm³ N₂ (25^o/727 mm Hg)

C₁₈H₁₄O₃N₂ Ber. C 70, 58% H 4, 61% N 9, 15%
 Gef. C 70, 58% H 4, 66% N 9, 23%

40) Ich möchte an dieser Stelle Herrn Dr. Th. Petrzilka, (Sandoz AG. Basel) danken für die freundliche Mitteilung einer Vorschrift zur Herstellung, auf analoge Weise, des 1-Acetyl-4-isonitroso-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz [cd] -indols.

1-Benzoyl-4-amino-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro- benz [cd]-indol-hydrochlorid (LXVII)

662 mg (2,08 mMol) Isonitrosoketon LXVI wurden in 40 cm³ 0,15-n. Chlorwasserstoff-Feinsprit suspendiert und mit 130 mg 10-proz. Palladium-Kohle bei Normaldruck hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff war in 2/4 Std. aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum auf ca. 10 cm³ eingengt und mit 5 cm³ Aether versetzt. Es kristallisierten rasch 381 mg weisse Nadeln aus. Bei weiterem Einengen konnten nochmals 134 mg leicht gefärbte Kristalle gewonnen werden. Totale Ausbeute 76% d. Th.

Zur Analyse wurde das Produkt dreimal aus Aethanol-Aether umkristallisiert und 20 Std. bei 20° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 239° (Zers.).

3,540 mg Substanz gaben 8,521 mg CO₂ und 1,660 mg H₂O.

C₁₈H₁₇O₂N₂Cl Ber. C 65,75% H 5,21%
Gef. C 65,68% H 5,26%

Pyridiniumsalz LXXVI

5,01 g Bromketon XLVIIIa wurden in 10 cm³ Pyridin gelöst und 5 Min. am Rückfluss gekocht. Beim Erkalten kristallisierten 5,03 g Pyridiniumsalz LXXVI aus. Das Präparat wurde zur Analyse mehrmals aus Aethanol umkristallisiert und 4 Tage bei 20° am Hochvakuum und 12 Std. über P₂O₅ getrocknet. Smp. 184-185° (Zers.).

3,848 mg Substanz gaben 8,894 mg CO₂ und 1,610 mg H₂O

C₂₃H₁₉O₂N₂Br Ber. C 63,46% H 4,40%
Gef. C 63,08% H 4,68%

Nitron LXXVII

2,175 g Pyridiniumsalz LXXVI (5 mMol) wurden in 50 cm³ Methanol gelöst und mit einer Lösung von 0,750 g (5 mMol) p-Nitroso-dimethylanilin in 50 cm³ Methanol vermischt. Hierauf wurden bei 0° unter Stickstoff 5 cm³ 1-n. Natronlauge in 15 cm³ Methanol im Laufe von einer Stunde zugetropft. Die Mischung wurde weitere 15 Min. bei Zimmertemperatur gerührt. Die Lösung färbte sich dabei rot und es schieden sich allmählich 1,164 g eines roten Pulvers aus, das abfiltriert wurde. Nach zweitägigem Stehenlassen der Mutterlauge konnten noch weitere 363 mg Substanz gewonnen werden. Ausbeute total 72% d. Th.

Zur Analyse wurde ein Präparat dreimal aus Methylcellosolve-Methanol umkristallisiert und 48 Std. bei 20° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 142° (Zers.).

3,557 mg Substanz gaben 9,562 mg CO₂ und 1,750 mg H₂O

C₂₆H₂₃O₃N₃ Ber. C 73,39% H 5,45%

Gef. C 73,35% H 5,51%

Wird die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt und die Natriumhydroxyd-Lösung rascher zugegeben, so bildet sich ein tiefrot bis schwarzes Nebenprodukt.

Eine Portion dieses Produktes wurde zweimal aus Eisessig-Methanol umkristallisiert und 40 Std. bei 20° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 243-244° (Zers.).

3,722 mg Substanz gaben 10,202 mg CO₂ und 1,847 mg H₂O

Gef. C 74,80% H 5,55%

1-Benzoyl-4,5-diketo-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-benz [cd] -indol (LXXVIII)

2,0 g Nitron LXXVII wurden in 30 cm³ Eisessig gelöst und mit 30 cm³ 2-n. Salzsäure versetzt. Beim Verdünnen mit Wasser auf 250 cm³ schieden sich 1,23 g Diketon LXXVIII als gelbes Pulver aus. Ausbeute 90% d. Th.

Zur Analyse wurde das Präparat zweimal aus Eisessig-Wasser und einmal aus Essigester umkristallisiert und 24 Std. am Hochvakuum bei 20° getrocknet. Smp. 168-169° (Zers.).

C₁₈H₁₃O₃N Ber. C 74,21% H 4,50%

Gef. C 74,40% H 3,99%

Chinoxalinderivat LXXIX

97 mg Diketon LXXVIII wurden in 5 cm³ absolutem Aethanol gelöst, mit 36 mg o-Phenylendiamin versetzt und einige Minuten auf 60-70° erwärmt. Beim Erkalten kristallisierten weisse Blättchen aus. Diese wurden aus Aethanol umkristallisiert, 20 Std. bei 20° am Hochvakuum getrocknet und zur Analyse gegeben. Smp. 243-244° (Zers.).

3,512 mg Substanz gaben 10,202 mg CO₂ und 1,461 mg H₂O

C₂₄H₁₇ON₃ Ber. C 79,32% H 4,72%

Gef. C 79,27% H 4,66%

Hydrochlorid und Hydrobromid des 1-Benzoyl-4-(N-benzyl-N-methyl)-amino-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz [cd] -indols (LXXXa und b).

10 g Brom-keton XVIIIa wurden mit 10 cm³ Benzylmethylamin in 200 cm³ Benzol unter Stickstoff 15 Std. am Rückfluss gekocht. Das gebildete Benzylmethylamin-hydrobromid wurde abfiltriert und das Filtrat langsam unter starkem Rühren zunächst mit 100 cm³ 1-n. Salzsäure, dann mit 10 cm³ konz. Salzsäure gemischt. Dabei schied sich das Hydrochlorid LXXXa zunächst als Oel, dann als feinkristallisiertes Pulver aus. Es wurde abfiltriert und nach Entfärben mit wenig Aktivkohle aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 70-85%.

Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Wasser umkristallisiert und 50 Std. bei 20° über P₂O₅ am Hochvakuum getrocknet. Smp. 175° (Zers.).

3,757 mg Substanz gaben 9,481 mg CO₂ und 2,071 mg H₂O

C₂₆H₂₅O₂N₂Cl · H₂O Ber. C 69,24% H 6,04%

Gef. C 68,87% H 6,17%

Das Hydrobromid LXXXb wurde in analoger Weise durch Ausfällen mit Bromwasserstoffsäure derselben Konzentration gewonnen. Es erwies sich als bedeutend schwerer löslich in Wasser und kristallisierte nur schwierig.

Zur Analyse wurde eine Probe mehrmals aus Essigester-Cyclohexan umkristallisiert und 48 Std. bei 50° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 174-175°.

2,312 mg Substanz gaben 5,342 mg CO₂ und 1,164 mg H₂O

C₂₆H₂₅O₂N₂Br · H₂O Ber. C 63,03% H 5,49%

Gef. C 63,06% H 5,63%

Hydrochlorid und Hydrobromid des 1-Benzoyl-4-methylamino-5-keto-1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro-benz [cd] -indols (LXIVa und b)

10 g Hydrochlorid LXXXa wurden in 200 cm³ Feinsprit, 20 cm³ Wasser und 4 cm³ konz. Salzsäure gelöst und mit 10 g 10-proz. Palladium-Kohle bei Normaldruck hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff wurde in ca. 4 Std. aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung am Vakuum auf ca. 40 cm³ eingengt. Durch Zugabe von Aether kristallisierte das Hydrochlorid LXIVa aus. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Aethanol-Aether konnten 5,72 g Hydrochlorid (72% d. Th.) vom Smp. 193-195° gewonnen werden. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Aethanol-Aether umkristallisiert und 20 Std. bei 20° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 194-195° (Zers.).

3,590 mg Substanz gaben 8,714 mg CO₂ und 1,841 mg H₂O

$C_{19}H_{19}O_2N_2Cl$ Ber. C 66,54% H 5,59%
Gef. C 66,23% H 5,73%

Das Hydrobromid LXIVb wurde auf analoge Weise durch Hydrierung des Hydrobromides LXXXb erhalten⁴¹⁾.

Zur Analyse wurde das Präparat mehrmals aus Methanol-Essigester umkristallisiert und 60 Std. bei 50° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 205° (Zers.).

3,610 mg Substanz gaben 7,821 mg CO₂ und 1,657 mg H₂O

$C_{19}H_{19}O_2N_2Br$ Ber. C 58,93% H 4,95%
Gef. C 59,12% H 5,14%

Nitrosamin LXXXI

342 mg Hydrochlorid LXIVa wurden in 10 cm³ 0,1-n. Salzsäure gelöst und mit 1 cm³ 1-n. Natriumnitrit-Lösung versetzt. Das Nitrosamin LXXXI fiel zunächst amorph aus; aus Aethanol kristallisierte es in feinen Nadeln. Zur Analyse wurde das Präparat dreimal aus Aethanol umkristallisiert und 7 Tage über P₂O₅ bei 20° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 153-154°.

3,694 mg Substanz gaben 9,208 mg CO₂ und 1,692 mg H₂O

$C_{19}H_{17}O_3N_3$ Ber. C 68,05% H 5,11%
Gef. C 68,03% H 5,13%

Umsetzung des Hydrochlorids LXIVa mit Formaldehyd und α-Keto-buttersäure.

2,058 g (6 mMol) Methylaminoketon-Hydrochlorid LXIVa wurden in 20 cm³ warmem Wasser gelöst, 0,5 cm³ 40-proz. Formaldehyd und eine Lösung von 0,612 g (6 mMol) α-Keto-buttersäure in 2 cm³ Wasser zugegeben und 4 Std. am Rückfluss unter Stickstoff gekocht. Es schied sich dabei eine braune harzige Substanz aus. Die wässrige Lösung wurde abdekantiert und der Rückstand mit ca. 20 cm³ warmem Aethanol extrahiert, wobei sich nur ein Teil des Reaktionsproduktes löste. Der äthanol-unlösliche, hellbraune, amorphe Rückstand (ca. 200 mg) wurde aus Methylcellosolve-Aether dreimal umgefällt, 72 Std. bei 20° am Hochvakuum getrocknet und zur Analyse gegeben. Die Substanz zersetzte sich ab 200° ohne zu schmelzen.

41) Ich danke Herrn R. Huwyl er für seine Mitarbeit bei der Herstellung dieses Hydrobromides.

3,459 mg Substanz gaben 8,301 mg CO₂ und 1,675 mg H₂O

C₂₄H₂₃O₄N₂Cl Ber. C 65,67% H 5,28%
 Gef. C 65,48% H 5,42%

In einem weiteren Ansatz, bei welchem 24 Std. am Rückfluss gekocht wurde, bildete sich eine beträchtliche Menge (ca. 40% des Ausgangsmaterials) harziges Reaktionsprodukt, das selbst in Methylcellosolve unlöslich war.

Phosphoniumsalz LXXXV aus Brommethyl-acrylsäure-äthylester und Triphenylphosphin

7,72 g Brommethyl-acrylsäure-äthylester⁴²⁾ wurden in 50 cm³ Benzol gelöst und mit 10,48 g Triphenylphosphin versetzt. Es schied sich augenblicklich ein gelbes, schweres Oel aus, das nach kurzem Schütteln durchkristallisierte. Nach 30 Min. wurden die Kristalle abfiltriert und mit Benzol gewaschen. Ausbeute 18,10 g. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Aether betrug der Schmelzpunkt 181-182^o. Zur Analyse wurde das Präparat aus Chloroform-Aether umkristallisiert und 72 Std. bei 20^o am Hochvakuum getrocknet. Smp. 181-182^o.

3,551 mg Substanz gaben 8,141 mg CO₂ und 1,781 mg H₂O

Die Substanz wurde mit K₂S₂O₈ verbrannt.

C₂₄H₂₄O₂BrP Ber. C 63,30% H 5,31%
 Gef. C 62,56% H 5,61%

Umsetzung des Ketons XVIII mit dem Ylid LXXXVI

4,55 g (10 mMol) Phosphoniumsalz LXXXV wurden in 20 cm³ abs. Aethanol gelöst und mit 10 mMol Natrium-äthylat in 10 cm³ abs. Aethanol unter Stickstoff versetzt. Die Lösung färbte sich tiefrot. Sodann wurde eine warme Lösung von 2,77 g (10 mMol) Keton XVIII in 40 cm³ Aethanol zugegeben und das Gemisch 24 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei ein Teil des Ketons XVIII wieder auskristallisierte. Es wurde noch 4 Std. am Rückfluss gekocht, wobei sich das Keton XVIII wieder vollständig löste. Das Aethanol wurde durch azeotrope Destillation mit 3 Portionen von je 40 cm³ Benzol im Laufe von ca. 2 1/2 Std. entfernt und die benzolische Lösung noch eine weitere halbe Stunde am Rückfluss gekocht.

Das Reaktionsgemisch wurde vom gebildeten Natriumbromid abfiltriert und das Filtrat am Vakuum zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand konnten durch Umkristallisieren aus Dioxan-Aether 1,93 g Keton XVIII zurückgewonnen werden.

42) Hergestellt nach A. F. Ferris, J. org. Chemistry 20, 780 (1955).

Die Mutterlaugen wurden am Vakuum zur Trockene eingedampft, in Benzol gelöst, an 90 g Aluminiumoxyd der Aktivität II chromatographiert, wobei Fraktionen von 200 cm³ aufgefangen wurden. Das erste Benzol-Eluat enthielt 1,85 g Triphenylphosphin, das dritte und vierte Benzol- und die beiden ersten Aether-Eluate 0,78 g Keton XVIII, die beiden letzten Aether- und das erste Essigester-Eluat 0,39 g Triphenylphosphinoxid. Es konnte kein anderes kristallisiertes Reaktionsprodukt gefasst werden.

Verschiedene Umsetzungen

2-Methyl-3-nitro-benzoesäure-äthylester (LXXXVIIIb)

8,1 g (0,05 Mol) 2-Methyl-3-nitro-benzonitril³¹⁾ wurden mit 8 cm³ abs. Aethanol und 6 cm³ konz. Schwefelsäure 20 Std. auf 130° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 50 g Eis gegossen, wobei sich die wasserunlöslichen Anteile als klebrige Masse ausschieden. Diese wurde abgetrennt und zweimal mit 50 cm³ Aether ausgekocht. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 50 cm³ Aether extrahiert. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden mit Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Der ätherlösliche Neutralteil (3,01 g) wurde im Wasserstrahlvakuum destilliert, wobei zwischen 145 und 152° 2,09 g Aethylester LXXXVIIIb übergingen. Dieser kristallisierte nach längerem Stehen durch. Smp. 33°. Der Rückstand wurde im Kugelrohr am Hochvakuum erhitzt: bei 150° sublimierten 0,57 g 2-Methyl-3-nitro-benzoesäure-amid vom Smp. 166 - 167°. Eine in Aether und in Wasser unlösliche Fraktion (3,43 g) wurde ebenfalls im Hochvakuum sublimiert, wobei 294 mg Nitril und 1,78 g Amid gewonnen wurden. Beim Ansäuern des Natriumbicarbonat-Extraktes fielen 0,58 g 2-Methyl-3-nitro-benzoesäure aus. Smp. 120 - 121°.

Zur Analyse wurde der Aethylester nochmals am Hochvakuum destilliert. Sdp. 55 - 60° / 0,02 mm Hg.

4,044 mg Substanz gaben 8,490 mg CO₂ und 1,809 mg H₂O.

C ₁₀ H ₁₁ O ₄ N	Ber.	C 57,41%	H 5,30%
	Gef.	C 57,29%	H 5,01%

Die 2-Methyl-3-nitro-benzoesäure (LXXXVIIa) wurde in Aethanol mit der äquivalenten Menge Piperazin in das neutrale Salz übergeführt. Dieses wurde zur Analyse dreimal aus n-Butanol umkristallisiert und 24 Std. bei 60° am Hochvakuum getrocknet. Smp. 193 - 194°.

4,072 mg Substanz gaben 8,001 mg CO₂ und 1,910 mg H₂O.

C ₂₀ H ₂₄ O ₃ N ₄	Ber.	C 53,57%	H 5,39%
	Gef.	C 53,62%	H 5,25%

Piperazinsalz der 2-Chlor-6-nitro-phenylbrenztraubensäure

Das Salz wurde hergestellt aus 243 mg (1 mMol) Säure LXXXIX (gelöst in 0,5 cm³ Aethanol) und 97 mg Piperazin (0,5 mMol) (gelöst in 0,3 cm³ Aethanol). Es wurde zur Analyse dreimal aus Aethanol umkristallisiert und 24 Std. bei 60°

am Hochvakuum getrocknet. Smp. 176°.

4,150 mg Substanz gaben 6,987 mg CO₂ und 1,439 mg H₂O.

C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀ N ₄ Cl ₂	Ber.	C 46,06%	H 3,87%
	Gef.	C 45,95%	H 3,88%

1-Brom-isobuten-(1) (XCIII) (1-Brom-2-methyl-propen-(1))

216 g (1 Mol) 1,2-Dibrom-isobutan⁴³⁾ wurden portionenweise zu einer Lösung von 80 g (1,43 Mol) Kaliumhydroxyd in 400 cm³ Methanol gegeben und 2 Std. am Rückfluss gekocht. Das gebildete Kaliumbromid wurde abfiltriert und das Filtrat mit 1,5 Liter Wasser verdünnt. Das Reaktionsprodukt schied sich dabei als schweres Oel aus; es wurde abgetrennt und zweimal mit 20 cm³ Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden zweimal mit je 250 cm³ Aether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Calciumchlorid getrocknet und durch eine 25 cm hohe Vigreux-Kolonne bei Normaldruck destilliert. Das 1-Brom-isobuten(1) destillierte bei 88 - 90°. Ausbeute 68 - 79,5% d. Th.

Zur Analyse wurde eine Portion nochmals fraktioniert. Sdp. 89°.

3,535 mg Substanz gaben 4,734 mg CO₂ und 1,737 mg H₂O.

C ₄ H ₇ Br	Ber.	C 35,58%	H 5,23%
	Gef.	C 36,56%	H 5,50%

1-Methoxy-isobuten-(1) (XCIV) (1-Methoxy-2-methyl-propen-(1))

135 g 1-Brom-isobuten-(1) wurden mit einer Lösung von 27 g Natrium in 500 cm³ abs. Methanol im Autoklaven 48 Std. auf 160° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser auf 2 Liter verdünnt und das obenauf schwimmende Oel abgetrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 250 cm³ Aether extrahiert. Das Oel und die zwei ätherischen Lösungen wurden zweimal mit je 50 cm³ Wasser gewaschen, dann vereinigt und über Calciumchlorid getrocknet. Die Fraktionierung erfolgte durch eine 70 cm hohe Vigreux-Kolonne. Das Methoxy-isobuten destillierte bei 67 - 69°. Ausbeute 50 - 71% d. Th.

Zur Analyse wurde eine Portion nochmals destilliert. Sdp. 67°.

3,166 mg Substanz gaben 8,084 mg CO₂ und 3,307 mg H₂O.

C ₅ H ₁₀ O	Ber.	C 69,72%	H 11,70%
	Gef.	C 69,70%	H 11,68%

43) Hergestellt nach F. M. Hamer und R. J. Rathbone, J.chem.Soc. 1945, 595.

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 unbekannte, 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.

Lebenslauf

Am 30. November 1929 wurde ich als Sohn des Eduard Gerecke, von Zürich, und der Marie, geb. Bützberger, in Zürich geboren. Nach Besuch der Primarschule in Berlin und Genf und des Collège de Genève, section classique, bestand ich im Sommer 1948 die Maturitätsprüfung vom Typus A. Ich begann meine Chemie-Studien an der Universität Genf und erhielt dort im Herbst 1953 das Diplom als Ingenieur-Chemiker. Seither war ich im Laboratorium für organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich (Leitung Prof. Dr. L. Ruzicka) mit der Durchführung der vorliegenden Promotionsarbeit beschäftigt.

Zürich, Dezember 1956