



## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 236 370 1

(22) 29.12.81

(44) 13.05.87

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1199 Berlin, Rudower Chaussee 5, DD

(72) Rönsch, Hasso, Dr. sc. Dipl.-Chem.; Johne, Siegfried, Prof. Dr. sc. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Gewinnung von Oxazolinylergolinen

(57) Mit dem Ziel, bekannte Therapiemöglichkeiten zu verbessern und neue Indikationsgebiete für Mutterkornalkaloide zu erschließen, werden 8-(2-Oxazolin-2-yl)-ergoline der allg. Formel I synthetisiert. Erfindungsgemäß werden

N-( $\beta$ -Hydroxy-alkyl)-9.10-dihydrolysergsäureamide der allg. Formel II mit wasserabspaltenden Mitteln, beispielsweise p-Toluolsulfochlorid in Pyridin, zu den neuen Ergolinen der Formel I cyclisiert. Ähnliche Ergebnisse lassen sich noch mit einigen anderen, z. T. anorganischen Säurechloriden

wobei aprotische Lösungsmittel und

eventuell tertiäre organische Basen zum Einsatz

kommen bzw. für schwerlösliche Ausgangsstoffe

als Trägermaterialien, wie Celite, in Suspension

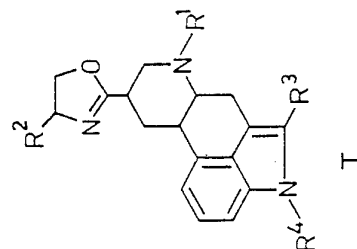
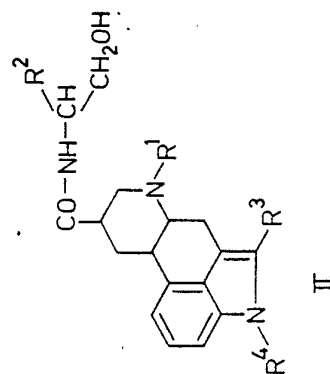
eingesetzt werden kann. Für Isolierung und Reinigung der

Oxazolinylergoline werden besondere Verfahren

beschrieben, die auf die in wäßriger Lösung teilweise in

erfolgende Hydrolyse Rücksicht nehmen.

Dadurch lassen sich die Oxazolininderivate in teilweise sehr guten Ausbeuten gewinnen. Einige von ihnen erhöhen den Blutdruck der Ratte nach intravenöser Applikation. Formel I und II





(12) Wirtschaftspatent

(19) DD (11) 245 665 A1

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 D 457/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

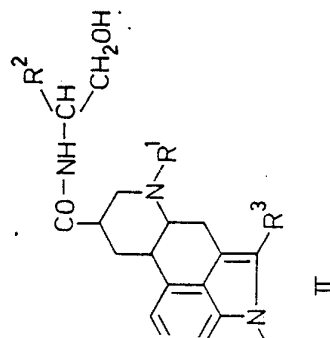
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 236 370 1 (22) 29.12.81 (44) 13.05.87

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1199 Berlin, Rudower Chaussee 5, DD  
 (72) Rönsch, Hasso, Dr. sc. Dipl.-Chem.; Johné, Siegfried, Prof. Dr. sc. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Gewinnung von Oxazolinylergolinen

(57) Mit dem Ziel, bekannte Therapiemöglichkeiten zu verbessern und neue Indikationsgebiete für Mutterkornalkaloide zu erschließen, werden 8-(2-Oxazolin-2-yl)-ergoline der allg. Formel I synthetisiert. Erfindungsgemäß werden N-(β-Hydroxy-alkyl)-9.10-dihydrolysergsäureamide der allg. Formel II mit wasserabspaltenden Mitteln, beispielsweise p-Toluolsulfochlorid in Pyridin, zu den neuen Ergolinen der Formel I cyclisiert. Ähnliche Ergebnisse lassen sich noch mit einigen anderen, z. T. anorganischen Säurechloriden

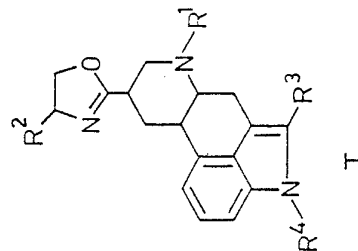


Zur PS Nr. 245 665.....

ist eine Zweitschrift erschienen.

(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs. 1 d. Änd.Ges. z. Pat.Ges.)

Dadurch lassen sich die Oxazolinylergoline ...  
 guten Ausbeuten gewinnen. Einige von ihnen erhöhen den  
 Blutdruck der Ratte nach intravenöser Applikation. Formel I  
 und II



**Erfindungsanspruch:**

1. Verfahren zur Gewinnung von Oxazolinylergolinen, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein N-( $\beta$ -Hydroxyalkyl)-9.10-dihydrolysergsäureamid der allgemeinen Formel II in trockenen aprotischen organischen Lösungsmitteln mit wasserabspaltenden Mitteln zu einem 8-(2-Oxazolin-2-yl)-ergolin der allgemeinen Formel I umsetzt, wobei in den Formeln R<sup>1</sup> für Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>), das unverzweigt, verzweigt oder substituiert ist, Alkenyl (C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub>), CN, COOAlkyl oder Acyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>), R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>3</sub>) und R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Halogen, Methoxy oder CN stehen, und dieses 8-(2-Oxazolin-2-yl)-ergolin unter Gewährleistung eines alkalischen Milieus isoliert und reinigt.
  2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in Gegenwart einer tertiären organischen Base durchgeführt wird.
  3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in Lösung durchgeführt wird.
  4. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in Suspension durchgeführt wird.
  5. Verfahren nach Punkt 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß schwerlösliche Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II auf ein inertes anorganisches Trägermaterial in feinverteilter Form aufgebracht und in Suspension umgesetzt werden.
  6. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei Temperaturen unterhalb Raumtemperatur gearbeitet wird.
  7. Verfahren nach Punkt 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß unterhalb 0°C gearbeitet wird.
  8. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß als wasserabspaltende Mittel organische Sulfochloride eingesetzt werden.
  9. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß als wasserabspaltende Mittel Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Phosphortrichlorid oder Phosphortribromid eingesetzt werden.
  10. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Ausgangsstoff der allgemeinen Formel II D-9.10-Dihydro-ergometrin eingesetzt wird.
  11. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei den Aufarbeitungs- und Reinigungsschritten ein pH-Wert  $\geq 8$  eingehalten wird.
  12. Verfahren nach Punkt 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei den Aufarbeitungs- und Reinigungsschritten ein pH-Wert zwischen 8 und 10 eingehalten wird.
  13. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reinigung der erfindungsgemäß hergestellten und isolierten Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Chromatographie an alkalischen Adsorbentien realisiert wird.
  14. Verfahren nach Punkt 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Adsorbentien mit Ammoniak behandeltes Kieselgel oder alkalisches Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> verwendet werden.
  15. Verfahren nach den Punkten 1, 13 und 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Elutionsmittel Ammoniak enthalten.
- Hierzu 1 Seite Zeichnungen

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Einige der etwa 50 bekannten natürlich vorkommenden Mutterkornalkaloide, beispielsweise Ergotamin, Ergocornin, Ergocristin und Ergometrin, haben in der Therapie verschiedener Krankheiten eine große Bedeutung erlangt, die unter anderem durch die Einführung neuer partialsynthetischer Ergolinderivate in die medizinische Praxis nicht nur eine ständige Ergänzung, sondern auch eine Ausweitung durch Erschließung neuer Therapiemöglichkeiten erfährt. So wurden beispielsweise in letzter Zeit durch die Entwicklung partialsynthetischer Ergoline mit Antiprolactin-Wirkung für die Mutterkornalkaloide neue Einsatzgebiete in der Krebsbehandlung und der Steuerung reproduktiver Vorgänge erschlossen. Auch bei den erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen handelt es sich um Wirkstoffe, die von medizinischem wie von pharmazeutisch-chemischem Interesse sind.

**Charakteristik der bekannten technischen Lösungen**

Im Zuge der in den letzten Jahren beschriebenen partialsynthetischen Modifizierungen der natürlichen Mutterkornalkaloide hat man häufig die Position 8 des ErgolinGrundgerüsts zum Ausgangspunkt der chemischen Abwandlung gemacht. Aus der Vielzahl der beschriebenen Verfahren seien einige erwähnt, die sich mit der Synthese von heterocyclisch substituierten Ergolinen beschäftigen, so z. B. von Pyrrolyloxy-methyl-Ergolinderivaten (L. BERNARDI et al., *Farmaco, Ed. Sci.* **33**, 118 [1978]; *C. A.* **88**, 182 447 y [1978]), von Pyridyl-, Thiazolyl- und Benzthiazolylthiomethyl-Ergolinen (P. L. STUETZ et al., *J. med. Chemistry* **21**, 754 [1978]). Diesen Ergolinderivaten ist gemeinsam, daß der heterocyclische Rest nicht unmittelbar, sondern über ein Heteroatom und/oder eine Methylenbrücke in Position 8 des ErgolinGrundgerüsts gebunden ist.

Für die Synthese der seit 1884 bekannten 2-Oxazoline gibt es eine Reihe von allgemeinen Synthesemethoden (vgl. die folgenden Übersichtsartikel: W. SEELIGER et al., *Angew. Chemie* **78**, 913 [1966]; J. A. FRUMP, *Chem. Rev.* **71**, 483 [1971]).

Auch die Oxazoline entfalten verschiedene interessante pharmakologische Wirkungen (A. I. MEYERS und E. D. MIHELICH, *Angew. Chemie* **88**, 321 [1976]).

Ergolinverbindungen, die einen über die Position 8 direkt oder indirekt gebundenen Oxalinrest enthalten, sind noch nicht bekannt.

### Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, durch Kombination des 2-Oxazolin-Ringes mit dem Ergolingerüst pharmazeutisch und medizinisch interessante neue Ergolinderivate zur Verfügung zu stellen, um so auf der Grundlage abgewandelter pharmakologischer Wirkungen die Erschließung neuer Indikationen oder eine Verbesserung bekannter Therapien zu ermöglichen.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, 8-(2-Oxazolin-2-yl)-ergoline zu synthetisieren.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß man ein N-( $\beta$ -Hydroxyalkyl)-9.10-dihydro-lysergsäureamid der allgemeinen Formel II in trockenen aprotischen organischen Lösungsmitteln — in Lösung oder Suspension —, vorzugsweise in Gegenwart tertiärer organischer Basen, z. B. Pyridinbasen, tertiärer aliphatischer Amine o. ä., mit wasserabspaltenden Mitteln unter Ringschluß zu einem 8-(2-Oxazolin-2-yl)-ergolin der allgemeinen Formel I umsetzt und dieses unter Gewährleistung eines alkalischen Milieus isoliert und reinigt.

Der Rest  $R^1$  bedeutet in den allgemeinen Formeln Alkyl ( $C_1$  bis  $C_6$ ), das vorzugsweise unverzweigt und gegebenenfalls substituiert ist (z. B. Methoxycarbonylalkyl), Alkenyl ( $C_3$  bis  $C_6$ ), CN, COOAlkyl oder Acyl ( $C_1$  bis  $C_4$ ), während  $R^2$  und  $R^4$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für kurzkettinge Alkylsubstituenten ( $C_1$  bis  $C_3$ ) stehen und  $R^3$  ein Symbol für Wasserstoff, Halogen, Methoxy oder CN ist.

Unter den am Indolring umsubstituierten Verbindungen ( $R^3 = R^4 = H$ ) repräsentiert im Fall  $R^1 = R^2 = CH_3$  die Formel II einen der wichtigsten Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren, das D-9.10-Dihydro-ergometrin, das insbesondere aus dem relativ reichlich zur Verfügung stehenden natürlich vorkommenden Mutterkornalkaloid D-Ergometrin durch katalytische Hydrierung leicht zugänglich ist. Von Bedeutung als Ausgangsstoffe sind außerdem die am N(6) modifizierten Dihydroergometrin-Derivate (II,  $R^1 = \text{Alkyl}$ ,  $R^2 = CH_3$ ) sowie das therapeutisch wichtige Lysergsäure-N-butanolamid (II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = C_2H_5$ ). Wie aus den allgemeinen Formeln bereits ersichtlich ist, wird das Verfahren aber auch für in Position 1 und 2 des Ergolingerüsts substituierte Ausgangsverbindungen angewandt. Der erfindungsgemäßen Cyclisierung von N-( $\beta$ -Hydroxyalkyl)-9.10-dihydro-lysergsäureamiden zu 8-(2-Oxazolin-2-yl)-ergolinen zugänglich sind auch solche von den voranstehend genannten Verbindungen sich ableitende Derivate mit anderen Substituenten  $R^1$ ,  $R^3$  oder  $R^4$  oder mit zusätzlichen Substituenten im Ergolinringsystem, die jedoch gegebenenfalls unter den Reaktionsbedingungen verändert werden. Die Temperaturen, bei denen man arbeitet, liegen im allgemeinen unterhalb Raumtemperatur, vorzugsweise unterhalb  $0^\circ\text{C}$ . Geeignete wasserabspaltende Mittel für die Herstellung der 8-(2-Oxazolin-2-yl)-ergoline der allgemeinen Formel I sind beispielsweise organische Sulfochloride, wie p-Toluolsulfochlorid oder Methansulfochlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Phosphortrichlorid oder Phosphortribromid.

Verbindungen der allgemeinen Formel II werden mit organischen Sulfochloriden in Pyridinbasen, vorzugsweise in Pyridin selbst, vollständig und ohne nennenswerte Bildung von Nebenprodukten umgesetzt. Als geeignet für die Herstellung der Oxazoline der Formel I haben sich aber auch andere Lösungsmittel- und/oder Reagenzkombinationen erwiesen, so zum Beispiel Thionylchlorid in Acetonitril bei Anwesenheit eines tertiären aliphatischenamins, vorzugsweise Triethylamin.

Man kann auch in einem unpolaren aprotischen Lösungsmittel in heterogener Phase arbeiten, wenn man den in dem betreffenden Lösungsmittel (Benzol, Chloroform o. ä.) un- oder schwerlöslichen Ausgangsstoff der allgemeinen Formel II auf ein inertes anorganisches Trägermaterial wie Celite, Silicagel, Aluminiumoxid o. ä. feinverteilt aufbringt und unter Rühren mit einem der oben genannten wasserabspaltenden Mittel zur Reaktion bringt.

Ausbeuten an Verbindungen der allgemeinen Formel I, die den oft günstigen Bildungsraten entsprechend zwischen 70 und 90% der Theorie liegen, werden jedoch, wie überraschend gefunden wurde, im allgemeinen nur dann erzielt, wenn es während der Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte gelingt, den pH-Wert  $\geq 8$ , vorzugsweise zwischen 8 und 10, zu halten, so bei der Extraktion, wo die wäßrige Phase deshalb mit einem Alkaliconat versetzt wird, oder bei der Chromatographie, wo ein alkalisches Medium an Kieselgel durch Behandlung mit Ammoniak oder durch Verwendung von alkalischem  $Al_2O_3$  gewährleistet wird. Den Elutionsmitteln wird ebenfalls Ammoniak zugesetzt.

Die Herstellung von Oxazolinylergolinen läßt sich nach dem erfindungsgemäßen Verfahren einfach und mit leicht zugänglichen Industriechemikalien realisieren und liefert die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch in guten Ausbeuten. Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden nicht nur viele neue Verbindungen zur Verfügung gestellt, sondern auch Wege zu weiteren neuen Verbindungstypen eröffnet, die auf Grund der leichten Zugänglichkeit und großen Reaktionsfähigkeit der Oxazoline der allgemeinen Formel I hergestellt werden können. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind pharmakologisch wirksam und besitzen vor allem blutdruckerhöhende (Ratte, i. v.) sowie prolactinhemmende und vasokonstriktorische Wirkungen. Dabei werden diese Verbindungen vorzugsweise in Form ihrer pharmakologisch-physiologisch kompatiblen Säureadditionssalze verwendet.

Nachfolgende Beispiele erläutern die Erfindung, wobei die darin näher angegebenen Bedingungen die Erfindung nicht einschränken und das Verfahren auch für die Herstellung anderer Verbindungen anwendbar ist.

### Ausführungsbeispiele

#### D-6-Methyl-8-(4-methyl-2-oxazolin-2-yl)-ergolin

Beispiel 1:

Eine Lösung von 1,96 g D-9.10-Dihydro-ergometrin in 16 ml trockenem Pyridin wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt und nach Zugabe von 1,72 g p-Toluolsulfochlorid 18 Std. bei  $-7^\circ\text{C}$  aufbewahrt. Die Reaktionsmischung wird auf 180 g Eis gegossen, 3 g  $Na_2CO_3$  werden zugesetzt, und die Mischung wird erschöpfend mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 5%iger  $Na_2CO_3$ -Lösung 20 Min. gerührt, nach dem Abtrennen der wäßrigen Phase mit Wasser gewaschen und mit  $Na_2SO_4$  getrocknet. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene, weitgehend pyridinfreie Rückstand (2,0 g) wird an 120 g Kieselgel chromatographiert, wobei mit Chloroform/Methanol 93 : 7 + 0,5% wäßr. konz. Ammoniak eluiert wird.

Das in guter Reinheit und in einer Ausbeute von 83% d. Th. eluierte Oxazolin-Derivat wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert, Schmp. 231–233°C,  $[\alpha]_D^{22}$  — 145,5°C (Pyridin, c = 0,6), IR-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$ : 3488  $\text{cm}^{-1}$  (Indol, NH), 1661  $\text{cm}^{-1}$  (Oxazolin, C = N). — Massenspektrum (m/z): 309 (100%  $\text{M}^+$ ), 294 (30%), 279 (27%), 266 (98%), 251 (46%), 223 (95%, — 86), 209 (65%), 197 (58%), 183 (78%), 167 (97%), 154 (81%), 112 (78%). —

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ , 309,4 Gef.: 74,02% C; 7,66% H; 13,59% N  
Ber.: 73,75% C; 7,49% H; 13,58% N.

**Beispiel 2:**

Eine Lösung von 654 mg D-9.10-Dihydro-ergometrin in 2 ml trockenem Dimethylsulfoxid wird mit 12 ml trockenem Tetrahydrofuran und 2,5 ml destilliertem Triethylamin verdünnt, bei 0°C mit 0,7 ml Methansulfochlorid versetzt und 3 Std. bei dieser Temperatur reagieren gelassen. Man versetzt mit 50 ml verdünnter  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung, gibt Essigester zu, rührt 30 Min. und arbeitet auf wie in Beispiel 1. Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (WOELM, basisch, 5% Wasser; Benzol/Methanol 98:2) liefert D-6-Methyl-8-(4-methyl-2-oxazolin-2-yl)-ergolin in einer Ausbeute von 55% d. Th.

**Beispiel 3:**

196,2 mg D-9.10-Dihydro-ergometrin in 3 ml Pyridin werden wie im Beispiel 1 beschrieben mit 180  $\mu\text{l}$  Methansulfochlorid umgesetzt sowie analog aufgearbeitet und an Kieselgel (12 g) chromatographiert; Ausbeute an Oxazolin-Derivat nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser: 63% d. Theorie.

**Beispiel 4:**

Eine Lösung von 327 mg D-9.10-Dihydro-ergometrin in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran wird mit 50 ml trockenem Benzol und 3 g getrocknetem Kieselgel versetzt und unter trockenem Stickstoff auf ein kleines Volumen eingengt. Diese Operation wird nach Zugabe weiterer 50 ml Benzol wiederholt, die Suspension wird mit Benzol auf 40 ml verdünnt, auf 10°C abgekühlt und unter Rühren mit 0,8 ml Thionylchlorid versetzt. Nach 6stdg. Rühren bei 10°C wird absitzen gelassen, die überstehende Flüssigkeit wird abdekantiert und verworfen, während das feuchte Trägermaterial sofort mit wenig überschüssiger  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung behandelt wird. Erschöpfende Extraktion mit Essigester liefert ein Rohprodukt, das nach Chromatographie (vgl. Beispiel 1) ein Oxazolin-Derivat ergibt, das mit dem in Beispiel 1 erhaltenen in allen Parametern (IR, Schmp.) identisch ist.

**Beispiel 5:**

Unter strengem Ausschluß von Luftfeuchtigkeit wird eine Lösung von 165 mg D-9.10-Dihydro-ergometrin in 5 ml destilliertem Triethylamin und 45 ml trockenem Acetonitril unter Erwärmen hergestellt, auf –5°C abgekühlt und unter Rühren mit 200  $\mu\text{l}$  Thionylchlorid versetzt, das mit wenig Acetonitril verdünnt wird. Nach 2stdg. Rühren wird mit 2 ml Wasser zersetzt, 5 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  zugefügt und 30 Min. gerührt. Die filtrierte Lösung wird i. Vak. eingedampft, und der Verdampfungsrückstand wird mit Essigester und 10 ml 5%iger  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10 min. geschüttelt. Die organische Phase ergibt das Oxazolin-Derivat nach der üblichen Aufarbeitung (vgl. Beispiel 1).

**Beispiel 6:****D-6-Ethyl-8-(4-methyl-2-oxazolin-2-yl)-ergolin**

wird analog Beispiel 1 aus D-6-Ethyl-6-nor-9.10-dihydro-ergometrin hergestellt (85% d. Th.) und aus Aceton/Wasser umkristallisiert, Schmp. 208–210°C,  $[\alpha]_D^{21}$  — 148,5°C (Pyridin, c = 0,7), IR-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$ : 3487  $\text{cm}^{-1}$  (Indol, NH), 1658  $\text{cm}^{-1}$  (Oxazolin, C = N). — Massenspektrum (m/z): 323 (93%,  $\text{M}^+$ ), 308 (12%, –15), 294 (10%, –29), 266 (65%, –57), 237 (78%, –86), 223 (26%, –100), 197 (30%, –126), 167 (100%), 154 (50%), 112 (37%).

$\text{C}_{20}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}$ , 323,4 Gef.: 74,67% C; 7,98% H; 12,87% N  
Ber.: 74,27% C; 7,79% H; 12,99% N.

**Beispiel 7:****D-6-Propyl-8-(4-methyl-2-oxazolin-2-yl)-ergolin**

wird analog Beispiel 1 aus D-6-Propyl-6-nor-9.10-dihydro-ergometrin hergestellt (86% d. Th.) und aus Aceton/Wasser umkristallisiert, Schmp. 215–217°C,  $[\alpha]_D$  — 125,0°C (Pyridin, c = 0,8), IR-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$ : 3485  $\text{cm}^{-1}$  (Indol, NH), 1659  $\text{cm}^{-1}$  (Oxazolin, C = N). — Massenspektrum (m/z): 337 (100%,  $\text{M}^+$ ), 308 (33%, –29), 294 (21%, –43), 266 (52%, –71), 251 (55%, –86), 167 (83%).

$\text{C}_{21}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}$ , 337,5 Gef.: 78,08% C; 8,32% H; 12,45% N  
Ber.: 74,74% C; 8,07% H; 12,45% N.

**Beispiel 8:****D-6-Allyl-8-(4-methyl-2-oxazolin-2-yl)-ergolin**

wird analog Beispiel 1 aus D-6-Allyl-6-nor-9.10-dihydroergometrin hergestellt (79% d. Th.) und aus Aceton umkristallisiert, Schmp. 180–181°C,  $[\alpha]_D^{22}$  — 151,3°C (Pyridin, c = 0,7), IR-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$ : 3487  $\text{cm}^{-1}$  (Indol, NH), 1659  $\text{cm}^{-1}$  (Oxazolin, C = N). — Massenspektrum (m/z): 335 (69%  $\text{M}^+$ ), 294 (31%, –41), 265 (34%, –70), 249 (55%, –86), 167 (100%).

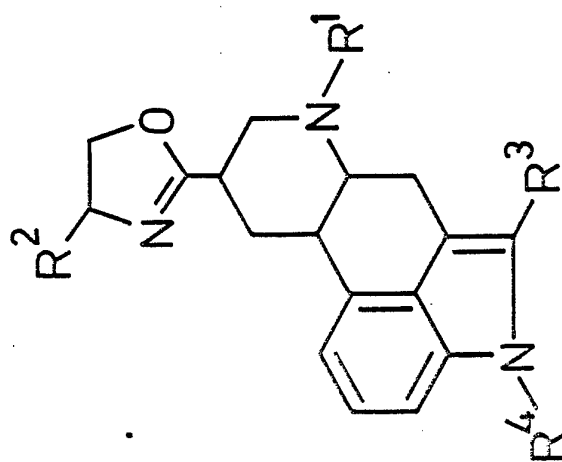
$\text{C}_{21}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}$ , 335,5 Gef.: 75,54% C; 7,62% H; 12,51% N  
Ber.: 75,19% C; 7,51% H; 12,53% N.

**Beispiel 9:**

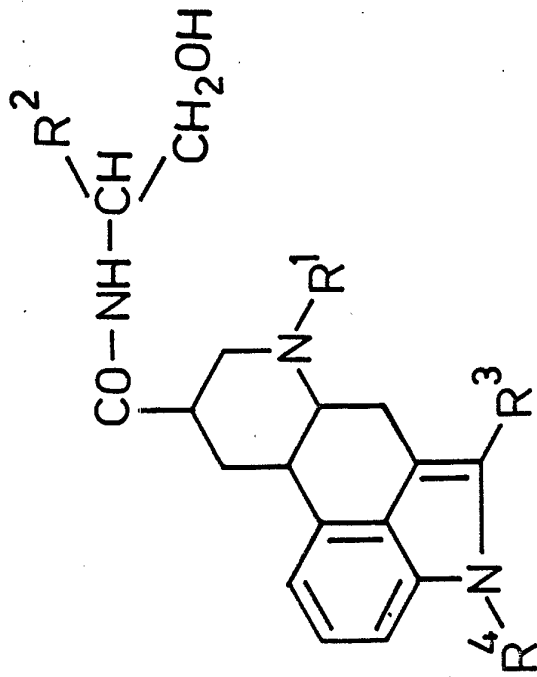
**D-6-Formyl-8-(4-methyl-2-oxazolin-2-yl)-ergolin**

D-6-Formyl-6-nor-9.10-dihydro-ergometrin (409 mg) werden unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit in 40 ml Pyridin gelöst, bei 0° mit 480 mg p-Toluolsulfochlorid versetzt und 48 Std. bei –7°C aufbewahrt. Die analog Beispiel 1 aufgearbeitete Reaktionsmischung ergibt etwa 400 mg Rohprodukt, das an 30 kg Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MERCK, basisch, 5% Wasser) mit Benzol/ Methanol = 95:5 als Elutionsmittel chromatographiert wird, Ausbeute: 320 mg (83% d. Th.); Umkristallisation aus Aceton/ Wasser, Schmp. 215–218°C,  $[\alpha]_D^{22} - 9,4^\circ$  (Pyridin, c = 0.6), IR-Spektrum in CHCl<sub>3</sub>: 3483 cm<sup>-1</sup> (Indol, NH), 1657 cm<sup>-1</sup> (Oxazolin, C = N) 1643 cm<sup>-1</sup> (N-CHO). — Massenspektrum (m/z): 323 (M<sup>+</sup>), 294 (–29), 266 (–57), 237 (–86), 167, 154 (100%).  
C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 323.4 Gef.: 70,30% C; 6,61% H; 13,24% N  
Ber.: 70,57% C; 6,55% H; 12,99% N.

---



I



II