

96. Partialsynthese von Alkaloiden vom Typus des Ergobasins

(6. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾).

von **A. Stoll** und **A. Hofmann**.

(31. III. 43.)

Durch die 4. Arbeit dieser Reihe²⁾ sind die einheitlichen optisch aktiven Hydrazide der Lysergsäure bzw. Isolysergsäure leicht zugänglich geworden. Die daraus bereiteten sehr reaktionsfähigen Azide bilden die Basis für Partialsynthesen von Alkaloiden von der Art des Ergobasins, worin bekanntlich der Lyserg-Rest mit einem Aminoalkohol amidartig verknüpft ist.

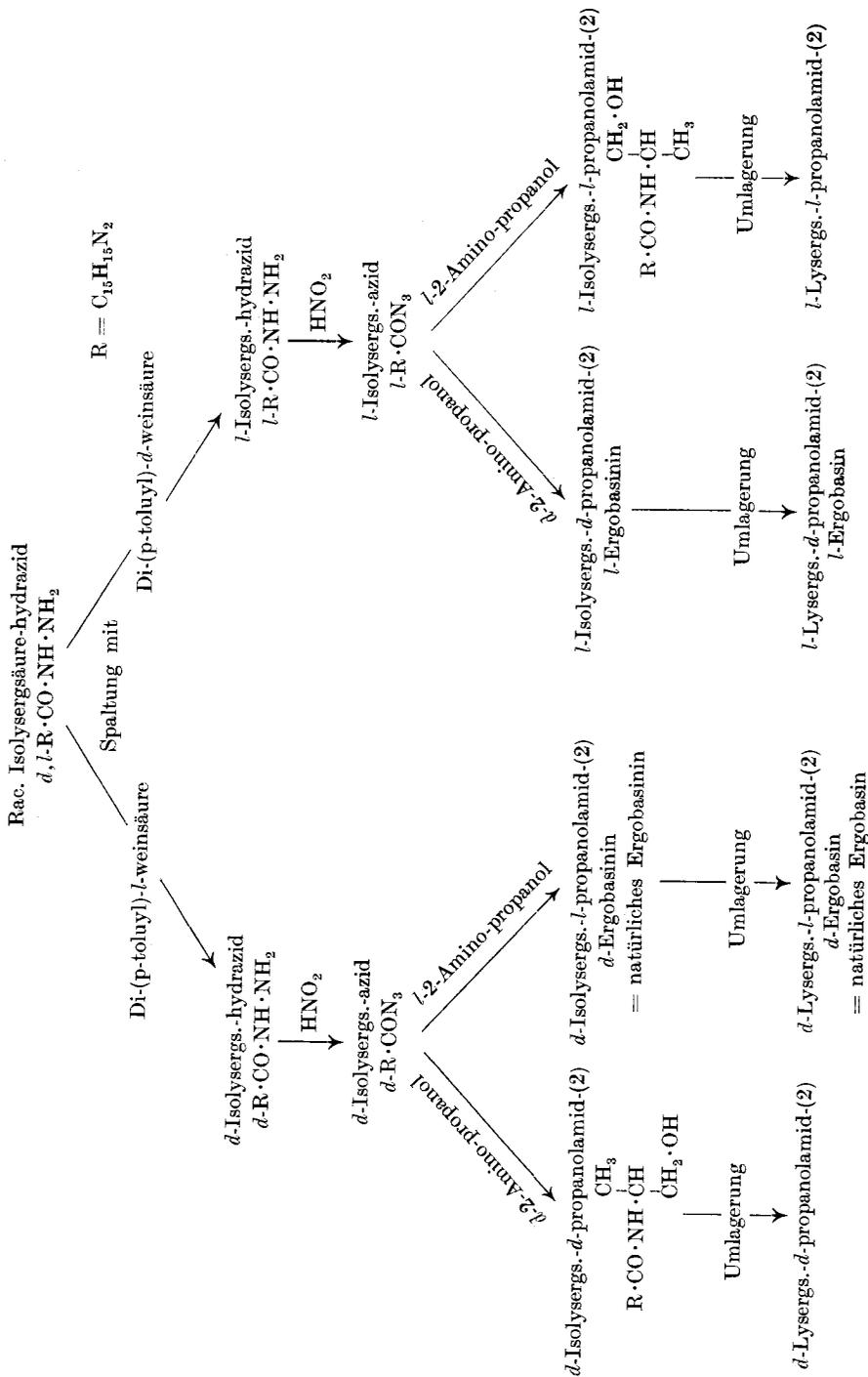
Die Alkaloide vom Typus des Ergotamins sind viel komplizierter zusammengesetzt; der Lyserg-Rest ist darin mit einer Polypeptidgruppe verbunden, die im Falle des Ergotamins als Spaltstücke Ammoniak, Brenztraubensäure, Phenylalanin und Prolin liefert. Über die Verknüpfungsweise dieser Bausteine untereinander und mit der Lysergsäure besteht noch Unsicherheit. In pharmakologischer Hinsicht ist bekannt, dass nur die Alkaloide der Ergotamin-Ergotoxingruppe die starke Wirkung auf das autonome Nervensystem besitzen. Bei dem viel einfacher gebauten Ergobasin tritt diese sogenannte sympathikolytische Wirkung so sehr zurück, dass ihr praktisch keine Bedeutung zukommt. Hervorstechend ist seine rasche und kräftige Wirkung auf Organe mit glatter Muskulatur, die sich in charakteristischer Weise am Uterus in Kontraktionen äussert. Sowohl hinsichtlich des Baues wie der Wirkung nimmt daher das Ergobasin unter den natürlichen Mutterkornalkaloiden eine Sonderstellung ein.

Wenn es auch nicht ausgeschlossen ist, dass im Mutterkorn Verwandte des Ergobasins noch gefunden werden, so dürften diese auf alle Fälle in der natürlichen Droge nur in so geringen Mengen vorhanden sein, dass sie für präparative Zwecke nicht in Betracht kommen. Die Partialsynthese vermochte diese Lücke auszugleichen und verschafft uns die Möglichkeit, unter Verwendung der *d*- und *l*-Lyserg- und -Isolysergsäure-hydrazide bzw. -azide einerseits und Variation der basischen Komponente andererseits eine Schar von Alkaloiden von der Art des Ergobasins herzustellen, an denen die Abhängigkeit der Wirkung vom Feinbau der Molekel studiert werden konnte und die uns gestattete, geeignete Substanzen für den medizinischen Gebrauch auszuwählen.

Die einheitlichen optisch aktiven Hydrazide bzw. Azide der Lysergsäure und der Isolysergsäure ermöglichten zunächst eine

¹⁾ 5. Mitt. von *A. Stoll, J. Peyer* und *A. Hofmann*, *Helv.* **26**, 929 (1943).

²⁾ *A. Stoll* und *A. Hofmann*, *Helv.* **26**, 922 (1943).

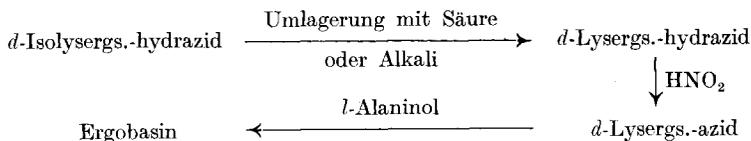


rationellere Herstellung des Ergobasins und seiner Isomeren, als es bisher möglich war¹⁾. Da auch der Amino-alkohol, 2-Amino-propanol-1 ein Asymmetriezentrum besitzt, so sind als Amide der *d*- und der *l*-Lysergsäure und der *d*- und der *l*-Isolysergsäure je zwei, im ganzen 8 Isomere möglich, die im folgenden beschrieben werden. Die nächste Variation in der Partialsynthese erfolgte in der Richtung der Homologen des Ergobasins, d. h. in der Darstellung von Derivaten, deren Amino-alkohol um CH₂ ärmer oder um 1 oder mehrere CH₂ reicher ist als Amino-propanol. Schliesslich wurde im Amino-alkohol ein Wasserstoff durch Hydroxyl oder Phenyl ersetzt, und endlich wurden noch Amide der Lysergsäure mit substituierten Aminen ohne alkoholisches Hydroxyl dargestellt.

Die von uns bisher synthetisierten Alkaloide vom Typus des Ergobasins sind im folgenden gruppenweise mit ihren wichtigsten physikalischen Eigenschaften in Tabellen zusammengestellt. Das Schema (S. 945) veranschaulicht am Beispiel der 8 Ergobasin-Isomeren die Folge der Reaktionen, die einfach und übersichtlich zu den in vorliegender Arbeit beschriebenen Alkaloiden führt.

Ausgehend von rac. Isolysergsäure-hydrazid erfolgt zunächst über die Di-(*p*-toluyl)-weinsäuren Salze die Trennung in die einheitlichen optisch aktiven Komponenten. Mit salpetriger Säure werden die Hydrazide in die reaktionsfähigen Azide verwandelt und diese mit den einheitlichen optisch aktiven Alaninolen kondensiert. Die dabei entstehenden Alkaloide der Isolysergsäuren liefern bei der Umlagerung die Derivate der Lysergsäuren, unter denen sich das natürliche Ergobasin (*d*-Lysergsäure-*l*-propanolamid-(2)) befindet.

Natürlich können auch schon die Isolysergsäure-hydrazide in die Lysergsäure-hydrazide und erst diese in Azide verwandelt und mit Alaninol kondensiert werden, so dass direkt Ergobasin erhalten wird, wie das folgende Schema zeigt.



Doch findet bei dieser Reaktionsfolge eine teilweise Rückisomerisierung statt, so dass man z. B. im Falle des Ergobasins mit diesem Alkaloid eine ziemlich erhebliche Beimischung von Ergobasinin bekommt, das abgetrennt und dann doch noch umgelagert werden muss.

In der folgenden Tabelle I sind die 4 Antipodenpaare der 8 Ergobasin-Isomeren unter Angabe ihrer Schmelzpunkte, ihrer optischen Drehung und ihrer charakteristischen Krystallisation zusammenge-

¹⁾ Siehe 3. Mitteilung, Z. physiol. Ch. **251**, 155 (1938).

stellt. Die Krystallphotographien der Tafel I sind analog angeordnet und zeigen paarweise die gleichen oder enantiomorphe Krystallformen.

Tabelle I.
Die 8 Ergobasin-Isomeren, $C_{19}H_{23}O_2N_3$.

Bezeichnung	Zer- setzungs- punkt ¹⁾	$[\alpha]_D^{20}$	Typische Krystallisation (siehe Tafel I)
<i>d</i> -Lysergs.- <i>l</i> -propanol-amid-(2) (<i>d</i> -Ergobasin)	162°	+ 90° (in Wasser)	Schöne Tetraeder aus Essig- ester; weiche Nadeln aus Ben- zol; sehr schwerlösliche Mole- kelverbindung mit 1 $CHCl_3$.
<i>l</i> -Lysergs.- <i>d</i> -propanol-amid-(2) (<i>l</i> -Ergobasin)	162°	- 89° (in Wasser)	
<i>d</i> -Isolysergs.- <i>l</i> -propanol-amid-(2) (<i>d</i> -Ergobasinin)	196°	+ 414° (in $CHCl_3$)	Aus Aceton in klaren prisma- matischen Klötzen.
<i>l</i> -Isolysergs.- <i>d</i> -propanol-amid-(2) (<i>l</i> -Ergobasinin)	196°	- 415° (in $CHCl_3$)	
<i>d</i> -Lysergs.- <i>d</i> -propanol-amid-(2)	220°	- 11° (in Pyridin)	Aus Methanol beim Verdün- nen mit Benzol in langgestreck- ten flachen Prismen.
<i>l</i> -Lysergs.- <i>l</i> -propanol-amid-(2)	220°	+ 10° (in Pyridin)	
<i>d</i> -Isolysergs.- <i>d</i> -propanol-amid-(2)	195°	+ 353° (in $CHCl_3$)	Aus Aceton in massiven Pris- men. Perchlorat aus 95-proz. Alkohol in kurzen Prismen und Polyedern.
<i>l</i> -Isolysergs.- <i>l</i> -propanol-amid-(2)	195°	- 351° (in $CHCl_3$)	

Für die folgenden Synthesen haben wir uns im wesentlichen auf die Verwendung der auch im natürlichen Ergobasin vorhandenen *d*-Form des Lyserg-Restes, also auf *d*-Isolysergsäure-hydrazid bzw. -azid beschränkt und stellen in Tabelle II die Alkaloide einer homologen Reihe von 4 Alkaloidpaaren zusammen, wie sie durch die Kondensation mit Amino-äthanol, *l*(+)-2-Amino-propanol²⁾ (+)-2-Amino-butanol-(1)²⁾ und *l*(+)-2-Amino-4-methyl-pentanol-(1)²⁾ dargestellt worden sind. Die Tafel II gibt die entsprechenden Krystallformen wieder.

Auch die Darstellung von phenyl-substituierten Ergobasinen, wie sie durch Verknüpfung des Lyserg-Restes mit Nor-ephedrinen oder Nor-*ψ*-ephedrinen³⁾, die als 2-Amino-1-phenyl-propanole zu bezeichnen sind, entstehen, bietet keine besonderen Schwierigkeiten.

¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte bzw. Zersetzungspunkte dieser Arbeit sind korrigiert.

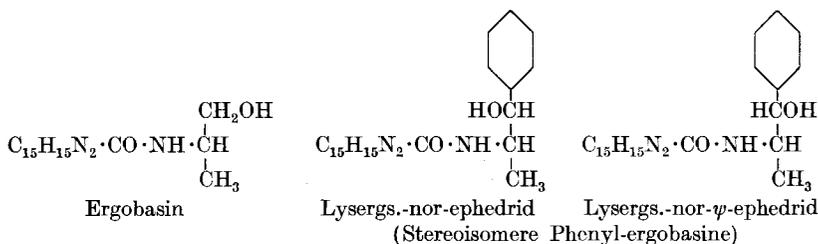
²⁾ Siehe die 5. Mitteilung.

³⁾ Vergleiche z. B. Richter-Anschütz, Chemie der Kohlenstoffverbindungen II, 2. Hälfte 483 (12. Auflage, Leipzig 1935). Die Konfiguration der Ephedrine wurde von W. Leithe (B. 65, 660 (1932)) abgeklärt durch die Feststellung, dass das natürliche (-)-Ephedrin in der Konfiguration nicht dem natürlichen *l*-Phenyl-alanin, sondern dessen Antipoden entspricht. Da die 2 Asymmetriezentren des Ephedrins die konfigurative Zuordnung komplizieren, werden in der vorliegenden Arbeit für die Charakterisierung der Derivate des Ephedrins die Zeichen „*d*“ und „*l*“ zur Bezeichnung des Drehsinns verwendet.

Tabelle II.
Homologe Ergobasine und Ergobasine.

Bezeichnung	Smp. (Zer- setzg.)	$[\alpha]_D^{20}$	Typische Krystallisation (siehe Tafel II)
<i>d</i> -Lysergs.-äthanolamid (Nor-ergobasin)	95°	- 10° (in Pyridin)	5-eckige Platten aus Chloroform
<i>d</i> -Isolysergs.-äthanolamid (Nor-ergobasinin)	206°	+ 448° (in Pyridin)	Schräg abgeschnittene Prismen und Polyeder aus Methanol
<i>d</i> -Lysergs.- <i>l</i> (+)-propanol- amid-(2) (Ergobasin)	162°	- 16° (in Pyridin)	Tetraeder aus Essigester
<i>d</i> -Isolysergs.- <i>l</i> (+)-propanol- amid-(2) (Ergobasinin)	196°	+ 414° (in CHCl ₃)	Schöne Prismen aus Aceton
<i>d</i> -Lysergs.-(+)-butanolamid-(2) (Methyl-ergobasin)	172°	- 45° (in Pyridin)	Gerade abgeschnittene Prismen aus Methanol-Aceton
<i>d</i> -Isolysergs.-(+)-butanol- amid-(2) (Methyl-ergobasinin)	194°	+ 386° (in CHCl ₃)	Polyeder aus Methanol
<i>d</i> -Lysergs.- <i>l</i> (+)-4-methyl-penta- nolamid-(2) (Isopropyl-ergobasin)	130°	- 38° (in Pyridin)	Gerade abgeschnittene, lange Prismen aus Alkohol-Benzol
<i>d</i> -Isolysergs.- <i>l</i> (+)-4-methyl- pentanolamid-(2) (Isopropyl-ergobasinin)	160°	+ 330° (CHCl ₃)	Rosettenförmig angeordnete stumpfe Prismen aus Aceton

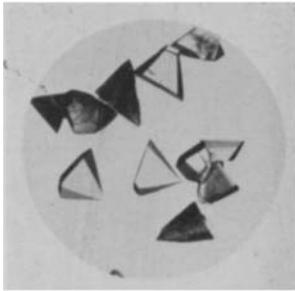
Die folgenden Formelbilder veranschaulichen die Beziehungen der erwähnten Phenyl-ergobasine zum Ergobasin selbst.



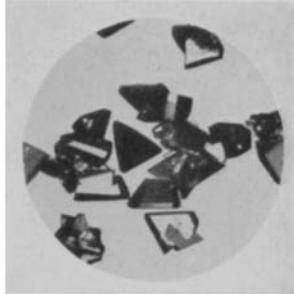
Die Tabelle III enthält zunächst 2 Paare optischer Antipoden mit gleich starker optischer Drehung, aber umgekehrtem Vorzeichen und gleicher Krystallbildung. Es folgen dann noch 4 Derivate der *d*-Lysergsäure bzw. der *d*-Isolysergsäure.

Durch Verknüpfung des Lysergsäure-Restes mit 1,3-Dioxy-2-aminopropan wurde eine Verbindung gewonnen, in der ein Wasserstoffatom des Amino-propanolrests des Ergobasins durch eine Hydroxylgruppe ersetzt ist, und die daher als Hydroxy-ergobasin

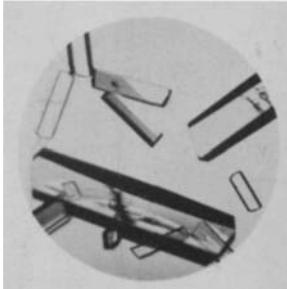
Tafel I.
Die 8 Ergobasin-Isomeren.



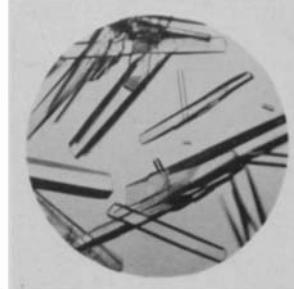
1. *d*-Lysergs.-*l*-propanolamid-(2)
d-Ergobasin (aus Essigester)



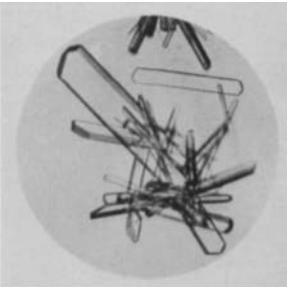
2. *l*-Lysergs.-*d*-propanolamid-(2)
l-Ergobasin (aus Essigester)



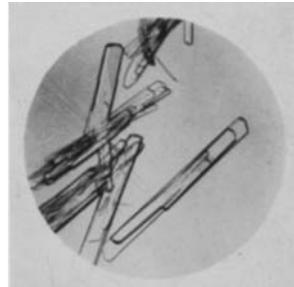
3. *d*-Isolysergs.-*l*-propanolamid-(2)
d-Ergobasinin (aus Aceton)



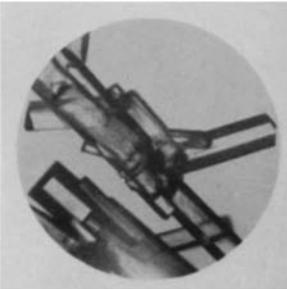
4. *l*-Isolysergs.-*d*-propanolamid-(2)
l-Ergobasinin (aus Aceton)



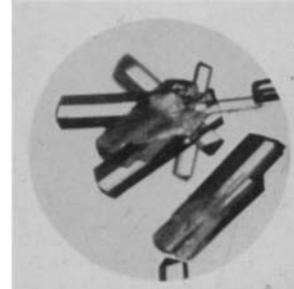
5. *d*-Lysergs.-*d*-propanolamid-(2)
(aus Methanol-Benzol)



6. *l*-Lysergs.-*l*-propanolamid-(2)
(aus Methanol-Benzol)

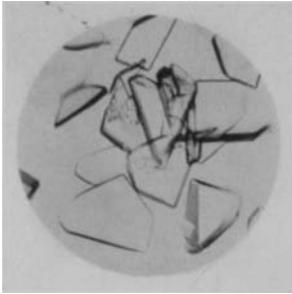


7. *d*-Isolysergs.-*d*-propanclamid-(2)
(aus Aceton)

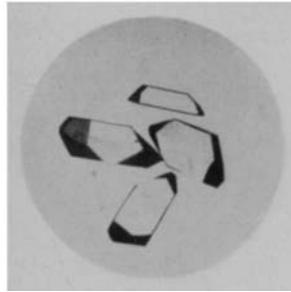


8. *l*-Isolysergs.-*l*-propanolamid-(2)
(aus Aceton)

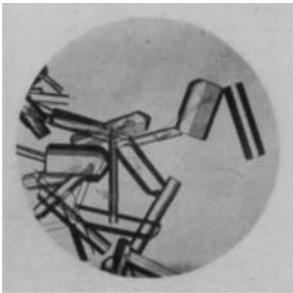
Tafel II.
Homologe des Ergobasins und des Ergobasinsins.



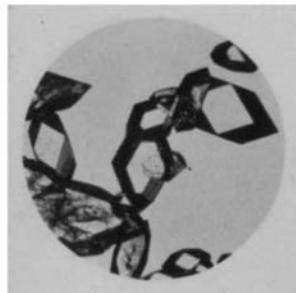
1. *d*-Lysergs-äthanolamid
Nor-ergobasin (aus Chloroform)



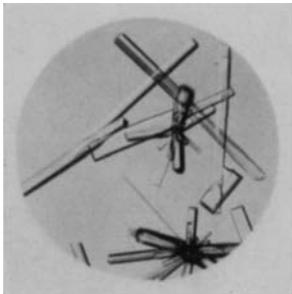
2. *d*-Isolysergs-äthanolamid
Nor-ergobasinsin (aus Methanol)



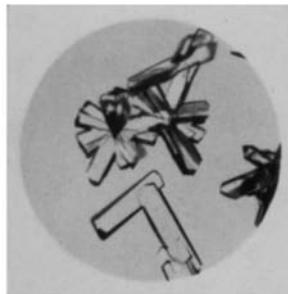
3. *d*-Lysergs-(+)-butanolamid-(2)
Methyl-ergobasin (aus Methanol-Aceton)



4. *d*-Isolysergs-(+)-butanolamid-(2)
Methyl-ergobasinsin (aus Methanol)



5. *d*-Lysergs-*l*(+)-4-methyl-
pentanolamid-(2), Isopropyl-ergobasin
(aus Äthanol-Benzol)



6. *d*-Isolysergs-*l*(+)-4-methyl-
pentanolamid-(2), Isopropyl-ergobasinsin
(aus Aceton)

Tabelle III.

Stereoisomere Phenyl-ergobasine und Phenyl-ergobasinine, C₂₅H₂₇O₂N₃.

Bezeichnung	Smp. (Zer- setzg.)	$[\alpha]_D^{20}$ (in Aceton)	Typische Krystallisation
<i>d</i> -Lysergs.- <i>d</i> -nor-ephedrid	230 ⁰¹⁾	+ 14 ⁰	Base amorph, Hydrochlorid dicke Prismen aus Alkohol-Äther
<i>l</i> -Lysergs.- <i>l</i> -nor-ephedrid	230 ⁰¹⁾	- 16 ⁰	
<i>d</i> -Isolysergs.- <i>d</i> -nor-ephedrid	128 ⁰	+ 267 ⁰	Aus Alkohol beim Verdünnen mit Äther schöne Prismen
<i>l</i> -Isolysergs.- <i>l</i> -nor-ephedrid	128 ⁰	- 267 ⁰	
<i>d</i> -Lysergs.- <i>l</i> -nor-ephedrid	130 ⁰	- 17 ⁰	Aus Benzol derbe Aggregate. Tartrat aus Methanol feine Nadeln
<i>d</i> -Isolysergs.- <i>l</i> -nor-ephedrid	130 ⁰	+ 296 ⁰	Amorph
<i>d</i> -Lysergs.- <i>d</i> -nor- ψ -ephedrid	128 ⁰	+ 27 ⁰	Aus Benzol in langen Nadeln
<i>d</i> -Isolysergs.- <i>d</i> -nor- ψ -ephedrid	—	+ 370 ⁰	Amorph

bezeichnet werden kann. Weitere Modifikationen der Ergobasin-Molekel tragen an Stelle des freien Wasserstoffatoms am Amid-Stickstoff Alkyl- oder Aralkyl-Reste. Während aber die Isolyserg- und die Lysergsäure-azide mit primären Aminogruppen schon bei 0⁰ glatt reagieren, so ist für die Reaktion mit sekundären Aminen meistens Erwärmen notwendig, was infolge der grossen Zersetzlichkeit der Azide die Ausbeute an Amid beeinträchtigt.

Durch Kondensation mit *l*-N-Benzyl-2-amino-propanol wurde N-Benzyl-ergobasin, durch Verknüpfung mit *l*-Ephedrin entsprechend N-Methyl-phenyl-ergobasin dargestellt.

Konstitutionell etwas weiter von Ergobasin abweichend, d. h. ohne Hydroxylgruppe sind die Derivate mit dem pharmakologisch interessanten Diäthylamin-Rest, die durch Kondensation mit asymmetrischem Diäthyl-äthylendiamin bzw. Diäthylamin gewonnen werden. Einige Eigenschaften dieser Amide sind in der nachstehenden Tabelle IV zusammengestellt.

Die pharmakologische Wirksamkeit der Ergobasinoisomeren, der homologen Ergobasine und der andern, dem Ergobasin verwandten Amide, von denen oben die Rede ist, wurde von *E. Rothlin* eingehend untersucht; der Autor wird in Kürze an anderer Stelle²⁾ ausführlich darüber berichten. Wir beschränken uns in der vorliegenden Arbeit auf die Werte der nachstehenden Tabelle V, die beim Vergleich mit der uteruskontrahierenden Wirkung des Ergobasins am Kaninchen (= 1) gefunden wurden und die uns Prof. *Rothlin* vor seiner Veröffentlichung freundlicherweise zur Verfügung gestellt hat.

¹⁾ Zersetzungspunkt des Hydrochlorids.

²⁾ Helv. Physiol. Acta.

Tabelle IV.
Verschiedene Ergobasin-Derivate.

Bezeichnung	Smp. unter Zer- setzlg.	$[\alpha]_D^{20}$	Typische Krystallisation
<i>d</i> -Lysergs.-1,3-dioxy-propan- amid-(2) (Hydroxy-ergobasin)	125°	+ 55° ¹⁾ (in Wasser)	Saures Oxalat aus 90-proz. Al- kohol in Nadelbüscheln.
<i>d</i> -Isolysergs.-1,3-dioxy-pro- pan-amid-(2) (Hydroxy-ergobasinin)	231°	+ 445° (in Pyridin)	Base aus Alkohol in kurzen, schräg abgeschnittenen Pris- men.
<i>d</i> -Lysergs.- <i>l</i> -N-benzyl- propanol-amid-(2) (N-Benzyl-ergobasin)	230°	- 17° (in Pyridin)	Base aus Alkohol in rundlichen Aggregaten kurzer Prismen.
<i>d</i> -Lysergs.- <i>l</i> -ephedrid (N-Methyl-phenyl-ergobasin)	258°	- 21° (in Pyridin)	Base aus Alkohol in rechtek- kigen Platten und Polyedern.
<i>d</i> -Lysergs.-2-diäthylamino- äthyl-amid	200° ²⁾	- 16° (in Pyridin)	Saures Oxalat aus 95-proz. Al- kohol in feinen Nadeln.
<i>d</i> -Isolysergs.-2-diäthylamino- äthyl-amid	163°	+ 396° (in Pyridin)	Base aus Aceton in dicken, glänzenden Platten und Dop- pelpyramiden.
<i>d</i> -Lysergs.-diäthylamid	83°	+ 30° (in Pyridin)	Base aus Benzol in zugespitzten Prismen.
<i>d</i> -Isolysergs.-diäthylamid	182°	+ 217° (in Pyridin)	Base aus Aceton in grossen Prismen.

Die kleinste wirksame Dosis von Ergobasin am Kaninchenuterus in situ beträgt 5—10 γ pro kg Körpergewicht. Die normale parenteral verabreichte therapeutische Dosis beträgt in der Nachgeburtsperiode der Frau 0,1—0,2 mg Ergobasin-tartrat. Bei primärer und sekundärer Wehenschwäche vor der Geburt vermögen oft schon 25 γ Ergobasin-tartrat ein- oder mehrmals peroral verabreicht Geburtswehen auszulösen³⁾.

Von den natürlichen Mutterkornalkaloiden sowohl der Ergotoxin-Ergotamingruppe wie von Ergobasin und Ergobasinin her ist bekannt, dass die Paarlinge, die sich von der Isolysergsäure ableiten, allgemein viel weniger wirksam sind als die Alkaloide der Lysergsäurereihe, auf die sich daher unser Vergleich der Wirkung auf den Kaninchenuterus beschränkt.

¹⁾ Spez. Drehung des sauren Oxalates.

²⁾ Zersetzungspunkt des sauren Oxalates.

³⁾ Siehe z. B. K. Heyrowsky, Zbl. Gynäk. **62**, 2425 (1938) u. **63**, 1465 (1939); K. Podleschka, Arch. Gynäk. **169**, 203 (1939); S. Szabo, Liječnicki Vjesnik **63**, 24 (1941); H. Brunner, Zbl. Gynäk. **66**, 444 (1942); L. Meinhardt, Zbl. Gynäk. **66**, 1618 (1943); V. Probst, Arch. Gynäk. **173**, 594 (1942).

Tabelle V.

Uterus-Wirkung des Ergobasins und anderer Lysergsäure-amide.

No.	Substanz	Wirksamkeit auf den Kaninchenuterus in situ
	Ergobasin-Isomere	
1	<i>d</i> -Lysergsäure- <i>l</i> -propanolamid-(2) (<i>d</i> -Ergobasin, natürliches Ergobasin)	1,0
2	<i>l</i> -Lysergsäure- <i>d</i> -propanolamid-(2) (<i>l</i> -Ergobasin)	0,0
3	<i>d</i> -Lysergsäure- <i>d</i> -propanolamid-(2)	1,0
	Homologe des Ergobasins	
4	<i>d</i> -Lysergsäure-äthanolamid (Nor-ergobasin)	0,3
5	<i>d</i> -Lysergsäure-(+)-butanolamid-(2) (Methyl-ergobasin)	1,3
6	<i>d</i> -Lysergsäure-(+)-4-methyl-pentanolamid-(2) (Isopropyl-ergobasin)	0,3
	Phenyl-ergobasine	
7	<i>d</i> -Lysergsäure- <i>d</i> -nor-ephedrid	ca. 0,05
8	<i>d</i> -Lysergsäure- <i>l</i> -nor-ephedrid	1,0
9	<i>l</i> -Lysergsäure- <i>l</i> -nor-ephedrid	0,0
10	<i>d</i> -Lysergsäure- <i>d</i> -nor- <i>ψ</i> -ephedrid	0,4
	Verschiedene Ergobasinderivate	
11	<i>d</i> -Lysergsäure-1,3-dioxy-propan-amid-(2) (Hydroxy-ergobasin)	0,7
12	<i>d</i> -Lysergsäure- <i>l</i> -N-benzyl-propanolamid-(2) (N-Benzyl-ergobasin)	ca. 0,01
13	<i>d</i> -Lysergsäure- <i>l</i> -ephedrid (N-Methyl-phenyl-ergobasin)	0,3
14	<i>d</i> -Lysergsäure-diäthylamino-äthyl-amid	ca. 0,05
15	<i>d</i> -Lysergsäure-diäthylamid	0,7

Aus der Tabelle geht zunächst eindeutig hervor, dass die Derivate der *l*-Lysergsäure: Nr. 2, *l*-Ergobasin, und Nr. 9, *l*-Lysergsäure-*l*-nor-ephedrid ganz unwirksam sind, während die entsprechenden Stereo-Isomeren, die sich von der *d*-Lysergsäure ableiten: No. 1, natürliches Ergobasin, No. 3, *d*-Lysergsäure-*d*-propanolamid und Nr. 8, *d*-Lysergsäure-*l*-nor-ephedrid, am Kaninchenuterus in situ die volle Wirksamkeit aufweisen. In den bisher durchgeführten klinischen Versuchen erwies sich freilich Nr. 8 dem Ergobasin unterlegen.

In der Homologenreihe steigt die Wirksamkeit, die bei Nr. 4, Äthanolamid nur etwa $\frac{1}{3}$ von der des natürlichen Ergobasins beträgt, auf 1,3 bei Nr. 5, Methyl-ergobasin an, um bei Nr. 6, Isopropyl-ergobasin auf 0,3 zurückzufallen. Die klinische Prüfung bestätigte¹⁾,

¹⁾ G. Janke, „Klinische Erfahrungen mit einem halbsynthetischen Mutterkornalkaloid“, Zbl. Gynäk. **66**, 1071 (1942) und unveröffentlichte Privatmitteilungen von A. Bachbauer, Innsbruck und H. Guggisberg, Bern.

dass das Methyl-ergobasin dem natürlichen Propanolamid mindestens ebenbürtig ist und dass sich daher die Einführung des Methylhomologen in die Therapie rechtfertigt, so dass in diesem Fall die Partial-synthese eine neue praktische Bedeutung erlangt hat, nachdem sie schon bisher ermöglichte, das in der Natur in unzureichenden Mengen vorkommende Ergobasin aus andern reichlicher vorkommenden Mutterkornalkaloiden zugänglich zu machen.

Die Abhängigkeit der Wirksamkeit von der Konfiguration geht sehr schön auch aus dem Vergleich von Nr. 7 und Nr. 8 hervor. Das *l*-Nor-ephedrid ist rund 20mal wirksamer als das *d*-Nor-ephedrid. Nr. 10, das *d*-Nor-*p*-ephedrid steht in der Wirkung zwischen den beiden, ähnlich wie Nr. 13, das N-Methyl-phenyl-ergobasin, das allerdings gegenüber dem nicht methylierten Homologen, dem *d*-Lysergsäure-*l*-nor-ephedrid (Nr. 8) in der Wirkung zurücksteht.

Das Hydroxy-ergobasin (Nr. 11) wirkt nahezu gleich stark wie Ergobasin; da es in Wasser noch leichter löslich ist als dieses, wirkt es vielleicht sogar noch etwas rascher, aber eher flüchtiger als Ergobasin.

N-Benzyl-ergobasin (Nr. 12) und das *d*-Lysergsäure-diäthylamino-äthylamid (Nr. 14) wirken verhältnismässig schwach, während das einfache Diäthylamid der Lysergsäure (Nr. 15) eine bemerkenswerte Wirkung aufweist und damit, wenigstens im Tierversuch, nahe an Ergobasin heranreicht.

Diese Untersuchung zeigt eindringlich, dass für das Zustandekommen der Wirkung konfigurative Unterschiede unter Umständen eine viel grössere Rolle spielen können als erhebliche Unterschiede in der Konstitution.

Experimenteller Teil.

1. Allgemeines.

Für die Überführung der optisch aktiven, relativ beständigen Isolysergsäure- und Lysergsäure-hydrazide¹⁾ mit salpetriger Säure in die reaktionsfähigen Azide haben sich die Arbeitsbedingungen bewährt, wie sie beim Umsatz des rac. Isolysergsäure-hydrazids in das rac. Isolysergsäure-azid ausführlich beschrieben wurden²⁾. Da die Azide leicht zersetzlich sind und als freie Basen nicht krystallisieren, so wurde auf ihre Abscheidung in fester Form verzichtet und für ihre Umsetzungen mit Aminen stets mit frisch bereiteten ätherischen Lösungen gearbeitet.

Der Umsatz von primären Aminen mit Lysergsäure- oder Isolysergsäure-azid zu den entsprechenden Lysergsäure- und Isolysergsäure-amiden verläuft glatt, wenn man auf 1 Mol. Azid in frisch

¹⁾ Siehe 4. Mitteilung Helv. **26**, 922 (1943).

²⁾ A. Stoll und A. Hofmann, Z. physiol. Ch. **251**, 158 (1938).

bereiteter ätherischer Lösung bei 0° mindestens 2 Mol. Amin zusetzt und dann einige Stunden vor Licht geschützt bei Raumtemperatur stehen lässt. Das überschüssige Amin dient zur Neutralisation der beim Umsatz frei werdenden Stickstoffwasserstoffsäure. Für den Umsatz mit sekundären Aminen sind energischere Bedingungen notwendig, wie an den einschlägigen Beispielen weiter unten gezeigt wird.

Die leicht wasserlöslichen stickstoffwasserstoffsäuren Salze der Amine lassen sich ohne Verlust an den schwächer basischen Alkaloiden durch vorsichtiges Waschen der ätherischen Ansätze mit Wasser entfernen, so dass beim Eindampfen der Ätherlösungen die Säureamide in ziemlich reiner, meist krystallisierter Form zurückbleiben. Ob man vom Lysergsäure-hydrazid oder vom Isolysergsäure-hydrazid ausgeht, so erhält man immer ein Gemisch der Lysergsäure- und der Isolysergsäure-Form, wenn auch im ersten Fall die Lysergsäure-Verbindung, im zweiten Fall das Isolysergsäure-Derivat meistens stark überwiegt. Die Zerlegung des Isomerengemisches muss den jeweiligen Eigenschaften der Komponenten angepasst werden.

Die Umlagerung der Isolysergsäure-Verbindungen in die physiologisch hochwirksamen Lysergsäure-Derivate kann durch Kochen mit alkoholischer Phosphorsäure¹⁾ oder alkoholischer Kalilauge²⁾ oder meistens noch vorteilhafter durch Stehenlassen in verdünnt alkoholischer Kalilauge bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

Im übrigen sei unsere Arbeitsweise, die mit entsprechenden Anpassungen für die Herstellung aller nachstehend beschriebenen Verbindungen angewandt wurde, am Beispiel der nun verbesserten Partialsynthese des Ergobasins erläutert.

2. Darstellung von Ergobasin.

a) Umwandlung von *d*-Isolysergsäure-hydrazid in *d*-Isolysergsäure-azid. 2,82 g (0,01 Mol) feinst gepulvertes *d*-Isolysergsäure-hydrazid werden kalt in 100 cm³ 0,1-n. Salzsäure gelöst. Man kühlt auf 0° und gibt in einem Guss 10,0 cm³ 1-n. kalte Natriumnitrit-Lösung zu, worauf man unter kräftigem Rühren sogleich und innerhalb 2—3 Minuten etwas mehr als 100 cm³ 0,1-n. Salzsäure einlaufen lässt, bis die Lösung auf Congopapier eben deutlich sauer reagiert. Zur Vervollständigung der fast momentan verlaufenden Umwandlung in das Azid lässt man noch 5 Minuten bei 0° stehen, überschichtet mit 300 cm³ Äther, versetzt mit überschüssiger 1-n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nimmt die hellgelben, voluminösen Flocken des Azids durch Schütteln in Äther auf. Die hydrogen-

¹⁾ A. Stoll und A. Hofmann, Z. physiol. Ch. **251**, 161 (1938).

²⁾ S. Smith und G. M. Timmis, Soc. **1936**, 1169.

carbonat-alkalische Mutterlauge wird ein zweites Mal mit 50 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Äther-Lösungen werden noch zweimal mit 20 cm³ Wasser gewaschen und dann während 15–20 Minuten lichtgeschützt bei 0° mit geglühtem Kaliumcarbonat getrocknet.

b) Kondensation von *d*-Isolysergsäure-azid mit *l*-2-Amino-propanol. Die frisch hergestellte ätherische Lösung des *d*-Isolysergsäure-azids wurde mit einer gleichfalls auf 0° abgekühlten ätherischen Lösung von 1,50 g (0,02 Mol) *l*(+)-2-Amino-propanol¹⁾ vermischt und blieb einen Tag lang bei Raumtemperatur im Dunkeln stehen. Der Ansatz, aus dem sich beim Stehen stickstoffwasserstoffsaures Alanin als klebriges Öl abgeschieden hatte, wurde 6mal mit 10 cm³ Wasser gewaschen und dann mit Natriumsulfat getrocknet. Beim Eindampfen der ätherischen Lösung unter gelindem Vakuum hinterblieb das rohe Amid als hellgelbe Krystallmasse. Nach deren Verreiben mit wenig Aceton und Abnutschen wurden 2,4 g rohes *d*-Isolysergsäure-*l*-propanolamid-(2) gewonnen, das beim Umkrystallisieren aus Aceton in den für Ergobasinin typischen, prächtigen Prismen erhalten wurde (siehe Tafel I, 3).

Die Aceton-Mutterlaugen des rohen *d*-Isolysergsäure-*l*-propanolamid-(2) lieferten beim Eindampfen im Vakuum 0,4 g einer braunen Substanz, die nach dem Aufnehmen in 8 cm³ Chloroform bald 0,3 g helle Krystalle der schwerlöslichen Chloroform-Additionsverbindung des Ergobasins abschied. Umkrystallisieren lieferte aus heissem Benzol weiche Nadeln, aus Essigester die charakteristischen, tetraederförmigen Krystalle des Ergobasins (siehe Tafel I, 1).

c) Umlagerung von Ergobasinin in Ergobasin. Man löst 1 g Ergobasinin durch kurzes Aufkochen in 10 cm³ absolutem Alkohol, kühlt rasch auf Zimmertemperatur ab und versetzt, bevor die Substanz wieder auskrystallisiert, mit 1 cm³ 4-n. 50-proz. wässrig-alkoholischer Kalilauge. Nach 45 Minuten langem Stehen bei Raumtemperatur im Dunkeln ist der Gleichgewichtszustand zwischen der Lysergsäure- und der Isolysergsäure-Form erreicht; der optische Drehwert der Lösung bleibt konstant. Der durch Einleiten von Kohlendioxyd abgeschiedene dicke Krystallbrei von Kaliumcarbonat wird mit 50 cm³ Äther angerührt, abgenutscht und mit 50 cm³ Äther nachgewaschen. Das alkoholisch-ätherische Filtrat wird mit frisch-geglühtem Kaliumcarbonat getrocknet und dann im Vakuum zur Trockene eingedampft. Nach dem Aufnehmen des Rückstandes mit 20 cm³ Chloroform krystallisiert das Ergobasin als schwerlösliche Chloroform-Additionsverbindung aus (0,35 g). Das in den Chloroform-Mutterlaugen verbliebene, unveränderte Ergobasinin wird erneut der Umlagerung unterworfen, so dass schliesslich bis zu 90 % des eingesetzten Ergobasinins als Ergobasin isoliert werden.

¹⁾ Siehe 5. Mitteilung über Mutterkornalkaloide.

3. *d*-Isolysergsäure-*d*-propanolamid-(2) und
d-Lysergsäure-*d*-propanolamid-(2).

Diese Isomeren wurden analog wie Ergobasinin und Ergobasin hergestellt. Das Kondensationsprodukt von *d*-Isolysergsäure-azid mit *d*-Alaninol krystallisierte nicht. Man unterwarf daher 2,0 g amorphe Verbindung ohne vorherige Reinigung der alkalischen Umlagerung und dann der chromatographischen Adsorptionsanalyse unter Verwendung von Aluminiumoxyd nach *Brockmann* als Säulenmaterial und Chloroform, das 1% Alkohol enthielt, als Lösungsmittel. Da alle Substanzen, die den Lysergsäure- oder Isolysergsäure-Rest enthalten, im U.V.-Licht intensiv blauviolett aufleuchten, lässt sich die Zonenbildung leicht verfolgen. In dem vorliegenden Fall bildeten sich zwei deutlich voneinander abgesetzte Zonen. Die rasch durchwandernde Zone hinterliess beim Verdampfen der Lösung 1,2 g *d*-Isolysergsäure-*d*-propanolamid-(2), das beim Aufnehmen mit Aceton in schönen, massiven Prismen (s. Tafel I, 7) krystallisierte, die bei 195° unter Zersetzung schmolzen. Die Verbindung wurde als Perchlorat, das aus 95-proz. Alkohol in kurzen Prismen und Polyedern krystallisiert, der Analyse unterworfen¹⁾.

3,108 mg Subst. gaben 6,104 mg CO₂ und 1,601 mg H₂O

2,963 mg Subst. gaben 0,255 cm³ N₂ (19°, 743 mm)

C₁₉H₂₃O₂N₃·HClO₄ Ber. C 53,54 H 5,68 N 9,87%

Gef. „ 53,56 „ 5,76 „ 9,84%

$[\alpha]_D^{20}$ (der freien Base) = + 353° (c = 0,3 in Chloroform)

Die bei der Adsorptionsanalyse des Umlagerungsgemisches im oberen Teil der Aluminiumoxyd-Säule zurückbleibende Zone wurde mit Alkohol extrahiert. Der Rückstand der eingedampften Lösung, 0,6 g rohes *d*-Lysergsäure-*d*-propanolamid-(2), krystallisierte erst nach der Reinigung über das saure Oxalat, das durch Zusammengeben von Säure und Base in 95-proz. Alkohol gewonnen wurde. Das saure *d*-Lysergsäure-*d*-propanolamid-(2)-oxalat krystallisiert aus diesem Lösungsmittel in feinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln, die bei 190–195° unter Zersetzung schmelzen. Die daraus freigesetzte Base krystallisiert aus konzentrierter, methylalkoholischer Lösung beim Verdünnen mit Benzol in langgestreckten, flachen Prismen (siehe Tafel I, 5). Smp. 220° (unter Zersetzung).

¹⁾ Alle in dieser Arbeit beschriebenen Substanzen wurden für die Elementaranalyse bei 80–100° im Hochvakuum getrocknet. Dabei bestätigte sich, was wir schon bei den natürlichen Mutterkornalkaloiden beobachteten, dass Derivate der Isolysergsäure meistens ohne Krystall-Lösungsmittel krystallisieren und daher im Hochvakuum keinen Gewichtsverlust erleiden, während die Alkaloide der Lysergsäure-Reihe Krystall-Lösungsmittel meist hartnäckig festhalten und auch im Hochvakuum bei erhöhter Temperatur nur langsam abgeben. Die durch den Verlust ihres Krystall-Lösungsmittels im Krystallgitter aufgelockerten Substanzen der Lysergsäure-Reihe sind nach dem Trocknen im Hochvakuum hygroskopisch und müssen daher unter Feuchtigkeitsausschluss eingewogen werden.

3,242 mg Oxalat gaben 0,287 cm³ N₂ (22°, 747 mm)
 C₁₉H₂₃O₂N₃·(COOH)₂ Ber. N 10,12 Gef. N 10,07%

$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base = -11° (c = 0,2 in Pyridin)

$[\alpha]_D^{20}$ des sauren Oxalates = $+58^\circ$ (c = 0,86 in Wasser)

4. *l*-Isolysergsäure-*l*-propanolamid-(2) und *l*-Lysergsäure-*l*-propanolamid-(2).

l-Isolysergsäure-*l*-propanolamid-(2) ist schon in der 3. Arbeit dieser Reihe¹⁾ durch Kondensation von rac. Isolysergsäure-azid mit *l*-(+)-Alaninol und darauffolgende Aufteilung in die optisch einheitlichen Komponenten neben Ergobasinin erhalten und als Perchlorat charakterisiert worden. Rationeller wird diese Verbindung analog wie sein im 3. Abschnitt beschriebener optischer Antipode durch Kondensation von *l*-Isolysergsäure-azid mit *l*-Alaninol gewonnen.

Aus Aceton krystallisiert das *l*-Isolysergsäure-*l*-propanolamid-(2) in massiven Prismen (s. Tafel I, 8), die bei 192—195° unter Zersetzung schmelzen.

$[\alpha]_D^{20}$ = -351° (c = 0,4 in Chloroform)

Besonders schön und wie sein optischer Antipode krystallisiert das Alkaloid als Perchlorat.

Das aus der Iso-Verbindung durch Umlagern in alkoholischer Kalilauge gewonnene *l*-Lysergsäure-*l*-propanolamid-(2) wird am besten über das leicht krystallisierende saure Oxalat gereinigt, das aus 95-proz. Alkohol in feinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln, die bei 192° unter Zersetzung schmelzen, erhalten wird. Das daraus freigesetzte *l*-Lysergsäure-*l*-propanolamid-(2) krystallisiert aus Methanol beim Verdünnen mit Benzol in langgestreckten, flachen Prismen (s. Tafel I, 6) vom Smp. 220° (unter Zersetzung).

3,671 mg Oxalat gaben 0,321 cm³ N₂ (21°, 747 mm)

C₁₉H₂₃O₂N₃·(COOH)₂ Ber. N 10,12 Gef. N 9,98%

$[\alpha]_D^{20}$ der freien Base = $+10^\circ$ (c = 0,2 in Pyridin)

$[\alpha]_D^{20}$ des sauren Oxalates = -59° (c = 0,69 in Wasser)

5. *d*-Isolysergsäure-äthanolamid und *d*-Lysergsäure-äthanolamid.

Eine aus 2,8 g *d*-Isolysergsäure-hydrazid bereitete ätherische Lösung von *d*-Isolysergsäure-azid versetzte man mit 2 cm³ Äthanolamin und liess den Ansatz unter gelegentlichem kräftigem Durchschütteln 12 Stunden im Dunkeln stehen. Es hatte sich dabei wenig ölige Flüssigkeit abgeschieden, die von gelben Krystallen durchsetzt war. Diese bestanden aus praktisch reinem *d*-Isolysergsäure-äthanolamid und wurden durch Verreiben mit Wasser und Abnutzen vom

¹⁾ A. Stoll und A. Hofmann, Z. physiol. Ch. **251**, 160 (1938). Dort wird die Substanz als *l*-Isolysergsäure-*d*-isopropanolamid bezeichnet. Vgl. auch die Angaben über die *d*- und *l*-Alaninole in der 4. und 5. Mitteilung über Mutterkornalkaloide.

Öl, das sich aus überschüssigem Äthanolamin und stickstoffwasserstoffsäurem Äthanolamin zusammensetzte, abgetrennt (2,7 g).

Das Amid ist in Wasser und Benzol sehr schwer, in Alkohol und Aceton nur mässig löslich. Aus Methanol krystallisiert das Nor-ergobasin in prächtigen, schräg abgeschnittenen Prismen und Polyedern (s. Tafel II, 2), die bei 204—206° unter Zersetzung schmelzen.

3,040 mg Subst. gaben 7,773 mg CO₂ und 1,860 mg H₂O

3,293 mg Subst. gaben 0,398 cm³ N₂ (20°, 744 mm)

C₁₈H₂₁O₂N₃ Ber. C 69,41 H 6,80 N 13,50%

Gef. „ 69,74 „ 6,85 „ 13,78%

$[\alpha]_D^{20} = + 448^\circ$ (c = 0,6 in Pyridin).

Für die Darstellung der Lysergform wurden in oben beschriebener Weise 1,7 g *d*-Isolysergsäure-äthanolamid mit alkoholischer Kalilauge umgelagert. Das rohe Umlagerungsprodukt wurde in 30 cm³ Aceton aufgenommen, von wenig ungelöster anorganischer Substanz abfiltriert und auf 7 cm³ eingeeengt. Nach dem Animpfen krystallisierten beim Stehen über Nacht 0,75 g nicht umgelagertes reines *d*-Isolysergsäure-äthanolamid wieder aus. Der Eindampfrückstand der Aceton-Mutterlauge lieferte beim Umkrystallisieren aus Chloroform reines Nor-ergobasin in 5-eckigen Krystallplatten (Tafel II, 1), die 1 Mol Krystall-Lösungsmittel enthalten und bei 95° unter Aufschäumen schmelzen.

3,462 mg Subst. gaben 0,403 cm³ N₂ (21°, 747 mm)

C₁₈H₂₁O₂N₃ Ber. N 13,50 Gef. N 13,28%

$[\alpha]_D^{20} = - 10^\circ$ (c = 0,15 in Pyridin).

6. *d*-Isolysergsäure-(+)-butanolamid-(2) (Methyl-ergobasinin) und *d*-Lysergsäure-(+)-butanolamid-(2) (Methyl-ergobasin).

2,0 g *d*-Isolysergsäure-hydrazid wurden in das Azid verwandelt und dieses in ätherischer Lösung mit (+)-2-Amino-butanol-(1)¹) kondensiert, wobei 2,23 g rohes, indessen krystallisiertes *d*-Isolysergsäure-(+)-butanolamid-(2) erhalten wurden. Durch Umkrystallisieren aus Aceton oder Alkohol, worin Methyl-ergobasinin mässig löslich ist, lässt es sich in analysenreinen Zustand überführen. Aus Methanol krystallisiert es in stark lichtbrechenden Polyedern (Tafel II, 4) und schmilzt bei 192—194° unter Zersetzung.

3,112 mg Subst. gaben 8,092 mg CO₂ und 2,100 mg H₂O

3,232 mg Subst. gaben 0,363 cm³ N₂ (19°, 739 mm)

C₂₀H₂₅O₂N₃ Ber. C 70,75 H 7,43 N 12,39%

Gef. „ 70,92 „ 7,55 „ 12,77%

$[\alpha]_D^{20} = + 386^\circ$ (c = 0,4 in Chloroform).

Die Umlagerung des Methyl-ergobasinins in das Methyl-ergobasin und dessen Abtrennung aus dem Gemisch, das bei der Umlagerung

¹) Siehe 5. Mitteilung dieser Reihe.

entsteht, liess sich analog wie beim Ergobasinin durchführen; denn auch das Methyl-ergobasin bildet wie Ergobasin eine in Chloroform sehr schwer lösliche und daher für die Abscheidung geeignete Additionsverbindung mit diesem Lösungsmittel.

Das *d*-Lysergsäure-(+)-butanolamid-(2) wird beim Umkrystallisieren aus viel kochendem Benzol in langen, weichen Nadeln analysenrein erhalten; es ist dem Ergobasin in allen Eigenschaften sehr ähnlich. Aus der konzentrierten Lösung in Methanol-Aceton (1:3) krystallisiert Methyl-ergobasin in gerade abgeschnittenen Prismen (Tafel II, 3), die bei 172° unter Zersetzung schmelzen.

3,025 mg Subst. gaben 7,842 mg CO₂ und 2,089 mg H₂O
 3,507 mg Subst. gaben 0,383 cm³ N₂ (18°, 735 mm)
 C₂₀H₂₅O₂N₃ Ber. C 70,75 H 7,43 N 12,39%
 Gef. „ 70,70 „ 7,73 „ 12,39%
 $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ (c = 0,4 in Pyridin).

Das neutrale Methyl-ergobasin-tartrat wird durch Auflösen von Säure und Base in wenig Methanol in weissen Nadeln erhalten. Es ist im Aussehen von Ergobasin-tartrat kaum zu unterscheiden und wie dieses in Wasser sehr leicht löslich.

3,165 mg Subst. gaben 7,405 mg CO₂ und 1,948 mg H₂O
 3,631 mg Subst. gaben 0,315 cm³ N₂ (20°, 748 mm)
 (C₂₀H₂₅O₂N₃)₂·C₄H₆O₆ Ber. C 63,73 H 6,81 N 10,14%
 Gef. „ 63,81 „ 6,89 „ 9,95%

7. *d*-Isolysergsäure-*l*(+)-4-methyl-pentanolamid-(2) (Isopropyl-ergobasinin) und *d*-Lysergsäure-*l*(+)-4-methyl-pentanolamid-(2) (Isopropyl-ergobasin).

1,0 g *d*-Isolysergsäure-hydrazid wurde in das Azid übergeführt und in ätherischer Lösung mit *l*(+)-Leucinol¹⁾ umgesetzt. Das Kondensationsprodukt, 1,15 g, enthielt 0,11 g Isopropyl-ergobasin, das beim Aufnehmen in 15 cm³ Chloroform als schwerlösliche Chloroform-Verbindung auskrystallisierte, und 0,9 g Isopropyl-ergobasinin, das beim Eindampfen der Chloroform-Mutterlauge zurückblieb. Das letztere wurde durch Umkrystallisieren aus Aceton gereinigt, aus dem sich die Verbindung in rosettenförmig angeordneten, stumpfen Prismen (s. Tafel II, 6), die bei 160° unter Zersetzung schmelzen, abschied.

2,915 mg Subst. gaben 7,661 mg CO₂ und 2,108 mg H₂O
 3,284 mg Subst. gaben 0,335 cm³ N₂ (21°, 749 mm)
 C₂₂H₂₉O₂N₃ Ber. C 71,89 H 7,96 N 11,44%
 Gef. „ 71,68 „ 8,09 „ 11,67%
 $[\alpha]_D^{20} = +330^\circ$ (c = 0,4 in Chloroform).

Aus dem durch Stehenlassen des Isopropyl-ergobasinins in alkoholischer Kalilauge durch teilweise Umlagerung entstehenden Gemisch liess sich das Isopropyl-ergobasin als schwerlösliche Chloroform-Verbindung abscheiden.

¹⁾ Siehe 5. Mitteilung dieser Reihe.

Isopropyl-ergobasin ist in Benzol noch schwerer löslich als Ergobasin und scheidet sich daraus in weichen Nadeln ab. In Wasser ist es ebenfalls schwerer löslich als Ergobasin, in der Wärme nur zu ungefähr 0,5 %. In Alkohol ist Isopropyl-ergobasin spielend löslich; verdünnt man eine konzentrierte alkoholische Lösung mit Benzol, so krystallisiert das Isopropyl-ergobasin in langen, gerade abgeschnittenen flachen Prismen aus (s. Tafel II, 5), die bei 130° unscharf und unter Zersetzung schmelzen. Die aus Benzol umkrystallisierte Substanz gibt die letzten Reste von Krystall-Lösungsmittel auch im Hochvakuum bei 100° nur unvollständig ab. Für die Analyse wurde daher das Isopropyl-ergobasin noch aus Aceton, in dem es leicht löslich ist, umkrystallisiert. Die dabei erhaltenen stumpfen Prismen schmelzen unscharf zwischen 120—130°.

3,146 mg Subst. gaben 8,316 mg CO₂ und 2,298 mg H₂O

3,184 mg Subst. gaben 0,314 cm³ N₂ (20°, 749 mm)

C₂₂H₂₉O₂N₃ Ber. C 71,89 H 7,96 N 11,44%

Gef. „ 72,09 „ 8,17 „ 11,32%

$[\alpha]_D^{20} = -38^{\circ}$ (c = 0,5 in Pyridin).

8. *d*-Isolysergsäure-*d*-nor-ephedrid und *d*-Lysergsäure-*d*-nor-ephedrid.

Eine aus 1,2 g *d*-Isolysergsäure-hydrazid bereitete ätherische Lösung des Azids wurde mit einer Lösung von 1,5 g *d*-Nor-ephedrin in 0,5 cm³ Alkohol und 20 cm³ Äther vermischt. Nach wenigen Sekunden trübte sich die Flüssigkeit und das *d*-Isolysergsäure-*d*-nor-ephedrid krystallisierte in massiven Prismen aus. Zur Vervollständigung der Krystallisation liess man über Nacht bei Raumtemperatur stehen, nutschte ab und wusch mit Äther nach. Ausbeute 1,5 g. Beim Auflösen in wenig Alkohol und Verdünnen mit Äther krystallisiert das *d*-Isolysergsäure-*d*-nor-ephedrid, wie sein optischer Antipode¹⁾ in prächtigen Prismen, die 1 Molekel Krystalläther fest gebunden enthalten und bei 125—130° unter Aufschäumen schmelzen.

3,505 mg Subst. gaben 0,274 cm³ N₂ (20°, 748 mm)

C₂₅H₂₇O₂N₃·(C₂H₅O)₂O Ber. N 8,84 Gef. N 8,96%

$[\alpha]_D^{20} = +267^{\circ}$ (c = 0,8 in Aceton).

Aus dem durch Stehenlassen in alkoholischer Kalilauge durch teilweise Umlagerung entstandenen Gemisch der Isomeren wurde das unveränderte *d*-Isolysergsäure-*d*-nor-ephedrid durch Aufnehmen in wenig Alkohol und Verdünnen mit Äther als schwerlösliches Ätherat abgetrennt. In der Mutterlauge verblieb rohes *d*-Lysergsäure-*d*-nor-ephedrid, das als freie Base nicht krystallisierte. Die Reinigung erfolgte über das krystallisierte Hydrochlorid. 0,20 g amorphe Base wurden in 2 cm³ Alkohol gelöst und mit 0,24 cm³ 2-n. wässrige Salzsäure (d. i. weniger als 1 Äquivalent) tropfenweise versetzt, worauf man

¹⁾ A. Stoll und A. Hofmann, Z. physiol. Ch. **250**, 9 (1937).

die klare Lösung bis zu beginnender Trübung vorsichtig mit Äther verdünnte. Beim Kratzen mit dem Glasstab krystallisierte das Hydrochlorid von *d*-Lysergsäure-*d*-nor-ephedrid in stumpfen Prismen, die sich von 200° an dunkel färbten und bei 230° zersetzten.

3,198 mg Subst. gaben 0,264 cm³ N₂ (20°, 750 mm)

C₂₅H₂₇O₂N₃·HCl Ber. N 9,60 Gef. N 9,49%

Auch die über das krystallisierte Hydrochlorid gereinigte Base konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14^{\circ}$ ($c = 0,25$ in Aceton).

9. *l*-Isolysergsäure-*l*-nor-ephedrid und *l*-Lysergsäure-*l*-nor-ephedrid.

Die Darstellung und die Eigenschaften von *l*-Isolysergsäure-*l*-nor-ephedrid haben wir in unserer dritten Mitteilung¹⁾, „Racemische Lysergsäure und ihre Auflösung in die optischen Antipoden“, beschrieben.

Zur Gewinnung von *l*-Lysergsäure-*l*-nor-ephedrid wurden 0,7 g der Isolysergsäure-Verbindung der Umlagerung in alkoholischer Kalilauge unterworfen. Das unveränderte *l*-Isolysergsäure-*l*-nor-ephedrid schied sich, wie oben beim optischen Antipoden beschrieben, als schwerlösliches Ätherat aus dem Umlagerungsgemisch ab (0,32 g). Aus der ätherischen Mutterlauge wurden 0,30 g rohes *l*-Lysergsäure-*l*-nor-ephedrid gewonnen, das als freie Base nicht krystallisierte, in dessen als Hydrochlorid gereinigt werden konnte. Die dicken stumpfen Prismen des *l*-Lysergsäure-*l*-nor-ephedrid-hydrochlorids färben sich von 200° an dunkel und zersetzen sich bei 230°.

3,985 mg Subst. gaben 10,02 mg CO₂ und 2,42 mg H₂O

4,090 mg Subst. gaben 0,344 cm³ N₂ (22°, 756 mm)

5,412 mg Subst. gaben 1,58 mg AgCl

C₂₅H₂₇O₂N₃·HCl Ber. C 68,54 H 6,45 N 9,60 Cl 8,10%

Gef. „ 68,55 „ 6,80 „ 9,68 „ 7,22%

Die über das krystallisierte Hydrochlorid gereinigte freie, amorphe Base zeigte für $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16^{\circ}$ ($c = 0,4$ in Aceton).

10. *d*-Isolysergsäure-*l*-nor-ephedrid und *d*-Lysergsäure-*l*-nor-ephedrid.

Das *d*-Isolysergsäure-*l*-nor-ephedrid wurde ebenfalls in der 3. Mitteilung dieser Reihe schon beschrieben. Wir mussten damals vom rac. Isolysergsäure-azid ausgehen und konnten erst das Produkt der Kondensation mit Nor-ephedrin in optisch einheitliche Verbindungen zerlegen. Auf Grund der 4. Mitteilung sind wir in der Lage, optisch einheitliches *d*-Isolysergsäure-azid mit *l*-Nor-ephedrin zu kondensieren.

Das *d*-Lysergsäure-*l*-nor-ephedrid lässt sich durch Einwirkung von alkoholischer Kalilauge auf die Isolysergform gewinnen, indem man es aus dem Isomerengemisch über das Tartrat abtrennt. 1,0 g des Umlagerungsproduktes wurde in 10 cm³ Methanol gelöst und mit

¹⁾ Z. physiol. Ch. **250**, 9 (1937).

0,17 g *d*-Weinsäure in 10 cm³ Methylalkohol neutralisiert. Beim Kratzen mit dem Glasstab begann das neutrale Tartrat von *d*-Lysergsäure-*l*-nor-ephedrid in feinen Nadelchen (0,55 g) auszukristallisieren. Aus 95-proz. Methylalkohol krystallisiert das Salz in feinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln, die 1 Molekel Krystall-methylalkohol enthalten und bei 185—200° unter Zersetzung schmelzen.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 39^{\circ} \text{ (c = 0,25 in 50-proz. Alkohol).}$$

Das aus dem Tartrat mit Natriumhydrogencarbonat und Aufnehmen mit Äther in Freiheit gesetzte *d*-Lysergsäure-*l*-nor-ephedrid krystallisiert aus heissem Benzol, in dem es nur mässig löslich ist, in aus dünnen Blättchen zusammengesetzten Aggregaten, die 1 Mol Krystall-benzol fest gebunden enthalten und bei 130° unter Zersetzung schmelzen. Aus Alkohol, in dem das Alkaloid sehr leicht löslich ist, werden dünne, unregelmässig begrenzte Blättchen erhalten. Für die Elementaranalyse diente das Benzol-Krystallisat, das beim Trocknen im Hochvakuum bei 80° sein Krystall-Lösungsmittel nicht verlor.

3,782 mg Subst. gaben 10,80 mg CO₂ und 2,32 mg H₂O

4,095 mg Subst. gaben 0,311 cm³ N₂ (21°, 757 mm)

C ₂₅ H ₂₇ O ₂ N ₃ · C ₆ H ₆	Ber. C 77,62	H 6,94	N 8,76%
	Gef. „ 77,88	„ 6,87	„ 8,78%

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 17^{\circ} \text{ (c = 0,46 in Aceton).}$$

11. *d*-Isolysergsäure-*d*-nor-*ψ*-ephedrid und *d*-Lysergsäure-*d*-nor-*ψ*-ephedrid.

Aus 1,2 g *d*-Isolysergsäure-hydrazid hergestelltes Azid wurde in üblicher Weise mit *d*-Nor-*ψ*-ephedrin umgesetzt. Da das so gewonnene *d*-Isolysergsäure-*d*-nor-*ψ*-ephedrid nicht krystallisierte, wurde es der alkalischen Umlagerung unterworfen und das Isomerengemisch durch chromatographische Adsorption zerlegt. Zu diesem Zweck wurde das Gemisch in wenig Chloroform gelöst, auf eine Säule aus Aluminiumoxyd nach *Brockmann* gegeben und das Chromatogramm mit Chloroform, das 1 % Alkohol enthielt, entwickelt. Eine breite, im UV.-Licht blau fluoreszierende Zone wanderte schnell in das Filtrat, dessen Rückstand beim Eindampfen 0,86 g unverändertes *d*-Isolysergsäure-*d*-nor-*ψ*-ephedrid lieferte. Auch die wiederholte, chromatographische Trennung vermochte die Krystallisationsfähigkeit dieser Substanz nicht herbeizuführen. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 370^{\circ}$ (c = 0,4 in Aceton).

Eine zweite, in der Säule langsam fortschreitende Zone wurde mit Alkohol eluiert. Das beim Eindampfen zurückbleibende rohe *d*-Lysergsäure-*d*-nor-*ψ*-ephedrid (0,32 g) krystallisierte beim Aufnehmen mit Chloroform. Beim Umkrystallisieren aus Benzol schieden sich lange Nadeln ab, die 1 Molekel Krystall-Benzol so hartnäckig zurückhalten, dass es auch beim Trocknen im Hochvakuum bei 100° nicht entweicht. Smp. 131°.

3,245 mg Subst. gaben 9,151 mg CO₂ und 1,983 mg H₂O
 3,420 mg Subst. gaben 0,274 cm³ N₂ (21^o, 744 mm)
 C₂₅H₂₇O₂N₃·C₆H₆ Ber. C 77,62 H 6,94 N 8,76%
 Gef. „ 77,09 „ 6,84 „ 9,13%

$$[\alpha]_D^{20} = + 27^{\circ} \text{ (c = 0,42 in Aceton).}$$

12. *d*-Isolysergsäure-1, 3-dioxy-propan-amid-(2)
 (Hydroxy-ergobasinin) und *d*-Lysergsäure-1, 3-dioxy-
 propan-amid-(2) (Hydroxy-ergobasin).

Eine ätherische Lösung von *d*-Isolysergsäure-azid, die aus 2,0 g *d*-Isolysergsäure-hydrazid gewonnen war, wurde mit einer Lösung von 3,0 g 1, 3-Dioxy-2-amino-propan¹⁾ in 10 cm³ Alkohol versetzt und blieb über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Dabei schieden sich aus der Lösung in grosser Menge gelbe, prismatische Krystalle ab. Man verdampfte das Lösungsmittel im Vakuum, rieb den Rückstand mit Wasser an und erhielt beim Abnutschen 2,1 g rohes Hydroxy-ergobasinin. Es ist in Wasser, Alkohol, Aceton und Chloroform sehr schwer löslich, mässig löslich in kochendem Alkohol, aus dem beim Erkalten schräg abgeschnittene Prismen auskrystallisieren, die bei 231^o unter Zersetzung schmelzen.

3,168 mg Subst. gaben 7,760 mg CO₂ und 1,943 mg H₂O
 3,461 mg Subst. gaben 0,373 cm³ N₂ (19^o, 743 mm)
 C₁₉H₂₃O₃N₃ Ber. C 66,82 H 6,79 N 12,32%
 Gef. „ 66,80 „ 6,86 „ 12,32%

$$[\alpha]_D^{20} = + 445^{\circ} \text{ (c = 0,7 in Pyridin).}$$

Für die Umlagerung des Hydroxy-ergobasinins ist alkoholische Kalilauge ungeeignet; besser wirkt alkoholische Phosphorsäure. 1,4 g Iso-Verbindung wurden in 210 cm³ kochendem Alkohol unter Rückfluss gelöst und mit einer heissen Lösung von 2,8 cm³ 86-proz. Phosphorsäure in 40 cm³ Alkohol versetzt. Nach 1-stündigem Kochen hatte sich öliges Phosphat ausgeschieden; es wurde durch Zusatz von 70 cm³ Wasser in Lösung gebracht und diese im Scheidetrichter unter Durchschütteln portionenweise mit 50 g Kaliumcarbonat gesättigt, so dass sich zwei Schichten bildeten. Die wässrige, untere Schicht wurde verworfen, die dunkle alkoholische mit 210 cm³ Äther verdünnt, mit geglühtem Kaliumcarbonat getrocknet, durch Talk filtriert und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand löste man in 6 cm³ absolutem Alkohol, wobei das nicht umgelagerte, sehr schwer lösliche Hydroxy-ergobasinin sogleich auszukrystallisieren begann. Man liess über Nacht stehen, nutschte dann unter Nachwaschen mit wenig Alkohol ab und erhielt 0,4 g krystallisierte Iso-Verbindung zurück, während 0,9 g rohes Hydroxy-ergobasin in der alkoholischen Mutterlauge blieben. Zu dessen Reinigung wurde es in das gut krystallisierende saure Oxalat übergeführt. 0,96 g rohes Hydroxy-ergobasin löste man in 13 cm³ kochendem 95-proz. Alkohol und fügte eine zum Kochen erhitzte Lösung von 0,35 g krystallisierter Oxalsäure

¹⁾ E. Schmidt und R. Wilkendorf, B. 52, 395 (1919).

in 13 cm³ 95-proz. Alkohol hinzu. Das saure Oxalat des *d*-Lysergsäure-1,3-dioxy-propan-amid-(2) krystallisierte aus der noch heissen Lösung in fast farblosen Nadelbüscheln. Für die Analyse wurde es noch einmal aus 90-proz. Alkohol umkrystallisiert.

3,013 mg Subst. gaben 6,431 mg CO₂ und 1,728 mg H₂O
 3,690 mg Subst. gaben 0,312 cm³ N₂ (19°, 741 mm)
 C₁₉H₂₃O₃N₃·(COOH)₂ Ber. C 58,44 H 5,84 N 9,75%
 Gef. „ 58,21 „ 6,42 „ 9,67%

$$[\alpha]_D^{20} = + 55^{\circ} \quad (c = 0,6 \text{ in Wasser})$$

Durch Zerlegen des krystallisierten Oxalats mit Natriumhydrogencarbonat und Ausschütteln mit Äther unter Sättigung der wässerigen Phase mit Kaliumcarbonat wird reines Hydroxy-ergobasin erhalten, das jedoch als freie Base keine guten Krystallisationseigenschaften besitzt. Es ist in Wasser und in Alkohol spielend löslich, wenig löslich in Aceton oder Benzol. Durch Auflösen in wenig Methanol und vorsichtiges Verdünnen mit Chloroform lässt sich Krystallisation erzielen. Dieses Krystallinat, das 1 CHCl₃ als Krystall-Lösungsmittel enthält, schmilzt unscharf bei 125°.

13. *d*-Isolysergsäure-2-diäthylamino-äthyl-amid und *d*-Lysergsäure-2-diäthylamino-äthyl-amid.

Eine ätherische Lösung von *d*-Isolysergsäure-azid aus 1,0 g *d*-Isolysergsäure-hydrazid versetzte man mit 2,0 cm³ asymmetrischem Diäthyläthylen-diamin und liess über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die sechsmal mit wenig Wasser gewaschene und mit geglühtem Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 1,3 g krystallisiertes *d*-Isolysergsäure-2-diäthylamino-äthyl-amid. Beim Umkrystallisieren aus Aceton schieden sich grosse Platten und Doppelpyramiden ab, die bei 163° schmolzen.

3,112 mg Subst. gaben 8,265 mg CO₂ und 2,365 mg H₂O
 3,740 mg Subst. gaben 0,498 cm³ N₂ (21°, 747 mm)
 C₂₂H₃₀ON₄ Ber. C 72,08 H 8,25 N 15,30%
 Gef. „ 72,43 „ 8,50 „ 15,20%

$$[\alpha]_D^{20} = + 396^{\circ} \quad (c = 1,2 \text{ in Pyridin}).$$

Zur Gewinnung des Lysergsäure-Derivates wurde das bei der Einwirkung von alkoholischer Kalilauge entstandene Isomeren-Gemisch der chromatographischen Adsorptionsanalyse mit Aluminiumoxyd unterworfen. Entwickeln mit Chloroform, dem 1% Alkohol zugesetzt war, ergab zwei Zonen. Aus der langsamer wandernden liess sich mit Alkohol das *d*-Lysergsäure-2-diäthylamino-äthyl-amid eluieren, das als freie Base nicht krystallisiert werden konnte. $[\alpha]_D^{20} = - 16^{\circ}$ (c = 0,2 in Pyridin). Dagegen krystallisierte das saure Oxalat aus 95-proz. Alkohol leicht in dünnen Nadelchen, die sich bei 200° zersetzen.

3,310 mg Subst. gaben 0,348 cm³ N₂ (20°, 749 mm)
 C₂₂H₃₀ON₄·(COOH)₂ Ber. N 12,28 Gef. N 12,09%
 $[\alpha]_D^{20} = + 79^{\circ}$ (c = 0,2 in 50-proz. Alkohol).

14. *d*-Isolysergsäure-diäthylamid und *d*-Lysergsäure-diäthylamid.

Eine aus 1,0 g *d*-Isolysergsäure-hydrazid gewonnene ätherische Lösung des Azids versetzte man mit 3,0 cm³ Diäthylamin, reinst (*Merck*), und liess bei 20° über Nacht stehen. Das Kondensationsprodukt bestand aus einem Gemisch von Lysergsäure- und Isolysergsäure-diäthylamid, das nicht krystallisierte und sich nur durch chromatographische Adsorption zerlegen liess.

Man löste die Substanz in wenig Chloroform, das 1% Alkohol enthielt, adsorbierte mit Aluminiumoxyd nach *Brockmann* und entwickelte die beiden Zonen mit dem gleichen Lösungsmittel. Der schneller in das Filtrat wandernde Anteil ergab beim Verdampfen einen Rückstand von 0,5 g mit $[\alpha]_D^{20} = +84^\circ$ ($c = 0,15$ in Pyridin), die langsamer wandernde Zone 0,11 g mit $[\alpha]_D^{20} = +168^\circ$ ($c = 0,15$ in Pyridin). Da keine der beiden Fraktionen krystallisierte, wurden sie getrennt nochmals der Adsorptionsanalyse unterworfen, aber diesmal unter Verwendung von Benzol-Aceton 9:1 als Lösungsmittel. Die Fraktion mit $[\alpha]_D^{20} = +84^\circ$ liess sich dabei wieder in zwei Zonen zerlegen, die nun beide krystallisierende Abdampfrückstände lieferten.

Die schneller wandernde Fraktion (0,22 g) krystallisierte aus Chloroform beim Verdünnen mit Äther. Umkrystallisieren aus Benzol lieferte zugespitzte Prismen mit dem Smp. 80—85°. Das spezifische Drehvermögen, $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$ ($c = 0,44$ in Pyridin) zeigte, dass *d*-Lysergsäure-diäthylamid vorliegen musste.

3,115 mg Subst. gaben 8,395 mg CO₂ und 2,173 mg H₂O

3,098 mg Subst. gaben 0,351 cm³ N₂ (20°, 744 mm)

C ₂₀ H ₂₅ ON ₃	Ber. C 74,25	H 7,79	N 13,00%
	Gef. „ 73,50	„ 7,81	„ 12,92%

Die langsamer wandernde Zone der Fraktion + 84° ergab einen krystallisierten Eindampfrückstand, der identisch war mit der Krystallisation aus der zweiten Adsorptionsanalyse der Fraktion + 168°, und der das Amid der Isolysergsäure-Reihe enthielt. Durch Umkrystallisieren aus Aceton, aus dem sich die Substanz in schönen Prismen abscheidet, wurde das *d*-Isolysergsäure-diäthylamid rein erhalten. Smp. 182° (unter Zersetzung).

3,087 mg Subst. gaben 8,423 mg CO₂ und 2,065 mg H₂O

3,531 mg Subst. gaben 0,414 cm³ N₂ (19°, 736 mm)

C ₂₀ H ₂₅ ON ₃	Ber. C 74,25	H 7,79	N 13,00%
	Gef. „ 74,41	„ 7,48	„ 13,27%

$[\alpha]_D^{20} = +217^\circ$ ($c = 0,45$ in Pyridin).

15. *d*-Lysergsäure-*l*-(*N*-benzyl)-propanolamid-(2)
(*N*-Benzyl-ergobasin).

Beim blossen Stehenlassen einer ätherischen Lösung von *d*-Isolysergsäure-azid mit *l*-Benzyl-alaninol findet keine Amid-Bildung

statt; die Umsetzung mit diesem sekundären Amin erfordert verschärfte Bedingungen.

Die aus 1,0 g *d*-Isolysergsäure-hydrazid hergestellte ätherische Lösung des Azids wurde mit einer ätherischen Lösung von 4 g *l*-(+)-*N*-Benzyl-2-amino-propanol-(1)¹⁾ versetzt, die Mischung sogleich bei gelindem Vakuum zum Sirup eingeengt und dieser im offenen Kölbchen 1 Stunde im Ölbad auf 80° erhitzt, worauf man das dunkel gefärbte Öl mit wenig Alkohol verdünnte und über Nacht bei 0° stehen liess. Eine dabei abgeschiedene dunkelgraue, krystalline Substanz (0,12 g) wurde in 50 cm³ kochendem Alkohol gelöst und mit etwas Tierkohle entfärbt. Aus der eingeengten Lösung schieden sich derbe, rundliche Krystallaggregate vom Smp. 230° (unter Zersetzung) ab. $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ (\pm 5^\circ)$ ($c = 0,12$ in Pyridin). Die schwache Linksdrehung zeigt, dass *N*-Benzyl-ergobasin vorlag.

3,022 mg Subst. gaben 8,317 mg CO₂ und 1,959 mg H₂O

3,029 mg Subst. gaben 0,270 cm³ N₂ (18°, 740 mm)

C₂₆H₂₉O₂N₃ Ber. C 75,13 H 7,04 N 10,12%

Gef. „ 75,06 „ 7,25 „ 10,18%

16. *d*-Lysergsäure-*l*-ephedrid ((*N*-Methyl)-phenyl-ergobasin).

Man versetzte eine aus 1,0 g *d*-Isolysergsäure-hydrazid bereitete ätherische Lösung des Azids mit einer ätherischen Lösung von 10 g *l*-Ephedrin, dampfte den Äther ab und erwärmte wie im vorigen Beispiel den Sirup 1 Stunde auf 80°. Dabei schied sich aus der dunklen Schmelze eine fast farblose, krystallisierte Substanz ab, die nach dem Erkalten mit 20 cm³ Alkohol aufgeschwemmt, dann abgenutscht wurde und aus 0,6 g *d*-Lysergsäure-*l*-ephedrid bestand. Unter den angewandten Kondensationsbedingungen ist Umlagerung in die Lysergsäureverbindung eingetreten. Durch Umkrystallisieren aus der 400-fachen Menge kochendem Alkohol wird das Alkaloid in rechteckigen Platten und Polyedern gewonnen, die bei 258° unter Zersetzung schmelzen.

3,069 mg Subst. gaben 8,488 mg CO₂ und 2,028 mg H₂O

3,700 mg Subst. gaben 0,332 cm³ N₂ (23°, 747 mm)

C₂₆H₂₉O₂N₃ Ber. C 75,13 H 7,04 N 10,12%

Gef. „ 75,43 „ 7,39 „ 10,17%

$[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ ($c = 0,46$ in Pyridin).

Die schwache Linksdrehung darf als Beweis für die Zugehörigkeit der Substanz zur Lysergsäure-Reihe gelten; sie ist nicht etwa durch teilweise Racemisierung bedingt, denn die Verseifung mit alkoholischer Kalilauge lieferte *d*-Lysergsäure.

Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium
„Sandoz“, Basel.

¹⁾ Siehe 5. Mitteilung S. 938.