

49. Amide der stereoisomeren Lysergsäuren und Dihydro-lysergsäuren.

38. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll und A. Hofmann.

(22. I. 55.)

In der 6. Mitteilung dieser Reihe²⁾ haben wir über die Partialsynthese des Ergobasins (D-Lysergsäure-L-propanolamid-(2)) und seiner Stereoisomeren sowie von Homologen und Analogen dieses Mutterkornalkaloids berichtet. Als Ausgangsmaterial dienten die optisch aktiven Hydrazide der Lysergsäure und der Isolysergsäure³⁾, die mit salpetriger Säure in die entsprechenden Azide übergeführt wurden. Diese liess man mit primären oder sekundären Aminen unter Bildung von substituierten Amiden der Lysergsäure und Isolysergsäure – in den meisten Fällen mit guten Ausbeuten – reagieren.

Unter den in der genannten Publikation beschriebenen Lysergsäurederivaten befinden sich mehrere Verbindungen mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften. Zwei dieser Substanzen, die bereits praktische Bedeutung erlangt haben, seien erwähnt:

1. Ein partialsynthetisches Homologes des Ergobasins, das D-Lysergsäure-(+)-butanolamid-(2), übertrifft das Ergobasin, das von allen natürlichen Mutterkornalkaloiden die höchste Aktivität auf den Uterus besitzt, an Wirksamkeit noch um ungefähr das anderthalbfache; seine Wirkung hält länger an, und so hat sich dieses partialsynthetische Produkt als wehenanregendes und blutstillendes Mittel in der Geburtshilfe bestens bewährt⁴⁾.

2. Das D-Lysergsäure-diäthylamid⁵⁾, dessen ganz ausserordentlich hohe Wirksamkeit auf die menschliche Psyche durch Zufall im Laboratorium entdeckt wurde, hat sich in der experimentellen Psychiatrie als wertvolles Hilfsmittel bei der Erforschung geistiger Störungen erwiesen, weil sich damit schizophrenieähnliche Zustände experimentell erzeugen lassen⁶⁾. Das D-Lysergsäure-diäthylamid wird neuerdings auch zur seelischen Auflockerung in der psychotherapeutischen Be-

¹⁾ 37. Mitteilung, *Helv.* **37**, 2039 (1954).

²⁾ A. Stoll & A. Hofmann, *Helv.* **26**, 944 (1943).

³⁾ A. Stoll & A. Hofmann, *Helv.* **26**, 922 (1943).

⁴⁾ In Form eines wasserlöslichen Salzes als „Methergin“ und „Partergin“ in der Therapie eingeführt. Vgl. z. B. K. Soiva, *Ann. Chir. et Gyn. Fenniae* **43**, Suppl. I (1954).

⁵⁾ In Form eines wasserlöslichen Salzes als Versuchspräparat unter der Bezeichnung LSD 25 oder „Delysid“ bekannt.

⁶⁾ W. A. Stoll, *Schweiz. Arch. Neur.* **60**, 1 (1947), und zahlreiche weitere seither erschienene klinische Arbeiten.

handlung empfohlen¹⁾. Ferner ist in allerletzter Zeit festgestellt worden, dass LSD 25 einer der wirksamsten Antagonisten des biologisch bedeutsamen 5-Hydroxy-tryptamins (Serotonin, Enteramin) ist²⁾.

Über die Wirkung des D-Lysergsäure-monoäthylamids, das in dieser Arbeit erstmals chemisch charakterisiert wird, liefert eine klinische Untersuchung, deren Resultate kürzlich publiziert worden sind, erste Anhaltspunkte³⁾. Danach hat das D-Lysergsäure-monoäthylamid, ähnlich wie das D-Lysergsäure-diäthylamid, seinen Angriffspunkt im zentralen Nervensystem; es weist jedoch im Gegensatz zu LSD 25 eine deutlich sedative Komponente auf.

Schon diese Beispiele zeigen, dass sich unter den einfachen Lysergsäureamiden physiologisch hochaktive Stoffe befinden, so dass je nach der Natur des am Amidstickstoff sitzenden Restes ganz verschiedenartige pharmakologische Wirkungen manifest werden. Um einen tieferen Einblick in Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und pharmakodynamischer Wirksamkeit innerhalb dieser Stoffgruppe zu erlangen, haben wir eine grössere Anzahl von verschiedenen substituierten Amiden der Lysergsäure, der Isolysergsäure und von Dihydrolysergsäuren hergestellt und der pharmakologischen Prüfung zugeführt.

Für die Herstellung dieser Verbindungen bedienten wir uns des eingangs erwähnten Azidverfahrens. Die Arbeitsweise ist im experimentellen Teil der 6. Mitteilung dieser Reihe⁴⁾ beschrieben. Dort ist auch gezeigt, wie man das bei der Synthese stets entstehende Isomengemisch aus Lysergsäure- und Isolysergsäure-Derivat auf chromatographischem Weg in die beiden Komponenten zerlegen kann. Die säureamidartigen Derivate der Lysergsäure mit primären Aminen haften an der Aluminiumoxyd-Säule stärker als die entsprechenden Isolysergsäure-Derivate. Bei den sekundären Aminen liegen die Verhältnisse umgekehrt, d. h. bei diesen Verbindungen haftet die Isolysergsäureform fester. Diese Beobachtung, die in der 6. Mitteilung nur am Beispiel des Lysergsäure-diäthylamids und Isolysergsäure-diäthylamids gemacht wurde, hat sich bei den seither dargestellten, in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Verbindungen bestätigt⁵⁾.

In den Tab. 1 bis 3 sind die wichtigsten physikalischen und chemischen Daten der neu hergestellten Amide der Lysergsäure, Isolysergsäure und Dihydrolysergsäure zusammengestellt.

¹⁾ Siehe z. B. R. A. Sandison, A. M. Spencer & J. D. A. Whitlaw, *J. Mental Science* **100**, 491, 508 (1954).

²⁾ J. H. Gaddum & K. A. Hameed, *Brit. J. Pharmacol.* **9**, 240 (1954).

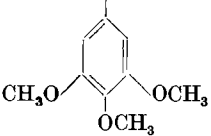
³⁾ H. Solms, *Schweiz. Med. Wschr.* **83**, 356 (1953); *Schweiz. Arch. Neurol.* **73**, 440 (1954).

⁴⁾ *Helv.* **26**, 944 (1943).

⁵⁾ Vgl. auch 37. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* **37**, 2039 (1954).

Tabelle 1.

Monosubstituierte Amide der Lysergsäure und Isolysergsäure, $C_{16}H_{15}N_2 \cdot COR$

R =	Verbindung	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. ¹⁾	$[\alpha]_D^{20}$ (Pyridin)	Nr. im exp. Teil
$-NH_2$	L-Lysergsäure- L-Isolysergsäure- } amid	$C_{16}H_{17}ON_3$ (267,3)	241° 132—34°	– 10° – 489°	1 2
$-NHCH_3$	D-Lysergsäure- D-Isolysergsäure- } methylamid	$C_{17}H_{19}ON_3$ (281,3)	— 183°	+ 26° + 445°	3 4
$-NHCH_2CH_3$	D-Lysergsäure- D-Isolysergsäure- } äthylamid	$C_{18}H_{21}ON_3$ (295,4)	153—55° 188°	– 3° + 476°	5 6
$-NHCH_2CH_2CH_3$	D-Lysergsäure- D-Isolysergsäure- } propylamid	$C_{19}H_{23}ON_3$ (309,4)	— 118°	– 4° + 472°	7 8
$-NHCH(CH_3)_2$	D-Lysergsäure- D-Isolysergsäure- } isopropylamid	$C_{19}H_{23}ON_3$ (309,4)	200—10° —	– 4° + 432°	9 10
$-NH(CH_2)_3CH_3$	D-Lysergsäure- D-Isolysergsäure- } n-butylamid	$C_{20}H_{25}ON_3$ (323,4)	110—20° 140—43°	– 10° + 430°	11 12
$-NH(CH_2)_4CH_3$	D-Lysergsäure- D-Isolysergsäure- } n-amylamid	$C_{21}H_{27}ON_3$ (335,4)	190° 153°	– 12° + 409°	13 14
$-NHCH_2CH=CH_2$	D-Lysergsäure- D-Isolysergsäure- } allyl- amid	$C_{19}H_{21}ON_3$ (307,4)	— 156°	+ 1° + 439°	15 16
$-NHCH(CH_3)CH_2 \cdot C_6H_5$	D-Lysergsäure-(+)- β -phenyl-isopropylamid	$C_{25}H_{27}ON_3$ (385,5)	—	– 13°	17
$-NHCH(CH_3)_2$ CH_2OH	D-Lysergs.- D-Isolysergs.- } L-3-methylbutanolamid-(2) ²⁾	$C_{21}H_{27}O_2N_3$ (353,4)	110—15° 188°	– 59° + 463°	18 19
$-NHCH(CH_3)CH_2OCOCH_3$	D-Lysergsäure-(+)-1-acetoxy-butylamid-(2)	$C_{22}H_{27}O_3N_3$ (381,4)	188°	– 45°	20
$-NHCH_2CH_2$ 	D-Lysergsäure- β -(trimethoxy-phenyl)-äthylamid (D-Lysergsäure-mezkalid)	$C_{27}H_{31}O_4N_3$ (461,5)	185°	– 8°	21

¹⁾ Alle in dieser Arbeit beschriebenen Substanzen schmelzen unter Zersetzung. Die Smp. sind korrigiert.

²⁾ Dieses Isomerenpaar kann als Dimethyl-ergobasin bzw. als Dimethyl-ergobasinin bezeichnet werden. Der basische Teil der Ergobasin-Molekel, der Aminoalkohol L-Alaninol, ist hier durch Dimethyl-alaninol = L-Valinol ersetzt.

Tabelle 2.

Disubstituierte Amide der Lysergsäure und Isolysergsäure, $C_{15}H_{15}N_2 \cdot COR$

R =	Verbindung	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ (Pyridin)	Nr. im exp. Teil
	D-Lysergsäure- D-Isolysergsäure- } di- methyl- amid	$C_{18}H_{21}ON_3$ (295,4)	— 146°	+ 29° + 199°	22 23
	L-Lysergsäure- L-Isolysergsäure- } diäthyl- amid	$C_{20}H_{25}ON_3$ (323,4)	80—85° 182°	- 17° - 219°	24 25
	D-Lysergsäure-di-n-propyl- amid	$C_{22}H_{29}ON_3$ (351,5)	195°	+ 18°	26
	D-Lysergs.- } di-iso- D-Isolysergs.- } propylamid	$C_{22}H_{29}ON_3$ (351,5)	246° 260°	+ 35° + 178°	27 28
	D-Lysergsäure-di-n-butyl- amid	$C_{24}H_{33}ON_3$ (379,5)	97°	+ 15°	29
	D-Lysergs.- } (+)-methyl- D-Isolysergs.- } (β-phenyl- isopropyl)- amid	$C_{26}H_{29}ON_3$ (399,5)	186° 212°	+ 21° + 174°	30 31
	D-Lysergsäure- } piperi- D-Isolysergsäure- } did	$C_{21}H_{25}ON_3$ (335,4)	137—40°	+ 18° + 190°	32 33
	D-Lysergsäure- } morpho- D-Isolysergsäure- } lid	$C_{20}H_{23}O_2N_3$ (337,4)	116° 188°	+ 26° + 203°	34 35
	D-Lysergsäure- } pyrroli- D-Isolysergsäure- } did	$C_{20}H_{23}ON_3$ (321,4)	181° 203°	+ 25° + 193°	36 37

Tabelle 3.

Mono- und disubstituierte Amide der Dihydro-lysergsäure(I) und der Dihydro-isolysergsäure(I), $C_{15}H_{17}N_2 \cdot COR$

R=	Verbindung	Brutto- formel (Mol.-Gew.)	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ (Pyridin)	Nr.im exp. Teil
$-NHCH_2CH_3$	D-Dihydro-lysergsäure(I)- äthylamid	$C_{18}H_{23}ON_3$ (297,4)	251°	– 136°	38
	D-Dihydro-isolysergsäure(I)- äthylamid		239°	+ 22°	39
$-NHCH \begin{array}{c} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array}$	D-Dihydro-lysergsäure(I)- isopropylamid	$C_{19}H_{25}ON_3$ (311,4)	255°	– 140°	40
$-NHCH \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array} N-CH_3$	D-Dihydro-lysergsäure(I)- [N-methyl-piperidyl-(4)]-amid	$C_{22}H_{30}ON_4$ (366,5)	276°	– 130°	41
$-N \begin{array}{c} \diagup CH_2CH_3 \\ \diagdown CH_2CH_3 \end{array}$	D-Dihydro-lysergsäure(I)- diäthylamid	$C_{20}H_{27}ON_3$ (325,4)	130–35°	– 114°	42
	D-Dihydro-isolysergsäure(I)- diäthylamid		240–43°	– 68°	43
$-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array} CH_2$	D-Dihydro-lysergsäure(I)- piperidid	$C_{21}H_{27}ON_3$ (337,4)	197°	– 122°	44
$-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array}$	D-Dihydro-lysergsäure(I)- pyrrolidid	$C_{20}H_{25}ON_3$ (323,4)	214°	– 119°	45
$-N \begin{array}{c} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array} O$	D-Dihydro-lysergsäure(I)- morpholid	$C_{20}H_{25}O_2N_3$ (339,4)	156–58°	– 112°	46

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung der neuen Lysergsäure-Derivate werden *E. Rothlin* und Mitarbeiter an anderem Orte ausführlich berichten.

Experimenteller Teil¹⁾.

Über die Herstellung der nachstehend beschriebenen Verbindungen werden nur dort nähere Angaben gemacht, wo sich die Arbeitsweise von dem in der 6. Mitteilung dieser Reihe²⁾ angewandten Verfahren unterscheidet.

1. L-Lysergsäure-amid³⁾. Beim Behandeln von L-Isolysergsäure-amid (s. nachstehend unter 2.) mit alkoholischer Kalilauge wird ein Gemisch von L-Lysergsäure- und

¹⁾ Wir danken Herrn *R. Brunner* und Herrn *H. Tschertler* für geschickte experimentelle Mitarbeit bestens.

²⁾ *Helv.* **26**, 944 (1943).

³⁾ Optische Antipoden von Iso-ergin (D-Lysergsäure-amid) und von Ergin (D-Isolysergsäure-amid). *S. Smith & G. M. Timmis*, *J. chem. Soc.* **1936**, 1440.

L-Isolysergsäure-amid erhalten, aus dem sich das L-Lysergsäureamid auf Grund seiner Schwerlöslichkeit in Chloroform abtrennen lässt. Das Isomerenmisch wird in der 25fachen Menge Chloroform aufgenommen, worauf das L-Lysergsäure-amid auskristallisiert. Zur Reinigung kristallisiert man aus Methanol um. Die Umkristallisation muss rasch und ohne Erwärmen des Lösungsmittels erfolgen, weil sich das L-Lysergsäure-amid sonst zum Teil wieder in die Isoverbindung umlagert. Man löst in der 100fachen Menge Methanol bei Raumtemperatur und konzentriert die Lösung sofort im Vakuum bei einer 20° nicht übersteigenden Badtemperatur, wobei das reine L-Lysergsäure-amid in kurzen, kristalllösungsmittelfreien Prismen auskristallisiert. Smp. 241°. $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -19^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin).

$C_{18}H_{17}ON_3$	Ber. C 71,88	H 6,41	N 15,72%
(267,3)	Gef. „ 71,87	„ 6,60	„ 16,05%

Methansulfonat. Das in Wasser leicht lösliche L-Lysergsäure-amid-methansulfonat besitzt gute Kristallisationseigenschaften und eignet sich daher vorzüglich zur Reinigung der Base. Es kristallisiert aus der konzentrierten Lösung in Methanol beim Verdünnen mit Aceton in langgestreckten Prismen. Smp. 232°.

2. L-Isolysergsäure-amid³). Aus der Lösung in 200 Teilen siedendem Methanol beim Erkalten in langgestreckten Prismen, die 1 Mol Kristalllösungsmittel enthalten. Smp. 132—134°. In Aceton oder Chloroform leicht löslich. $[\alpha]_D^{20} = -489^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -616^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin).

$C_{18}H_{17}ON_3$	Ber. C 71,88	H 6,41	N 15,72%
(267,3)	Gef. „ 72,17	„ 6,81	„ 15,62%

3. D-Lysergsäure-methylamid. Konnte als freie Base nicht in kristallisierter Form erhalten werden; nach Reinigung über das kristallisierte Methansulfonat, $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ$ (c = 0,2 in Pyridin).

Methansulfonat. Aus Methanol kristalllösungsmittelfreie Nadeln. Smp. 234°. $[\alpha]_D^{20} = +90^\circ$ (c = 0,3 in 50-proz. Äthanol).

$C_{17}H_{19}ON_3, CH_3SO_3H$	Ber. C 57,27	H 6,14	N 11,13%
(377,5)	Gef. „ 57,59	„ 6,29	„ 11,17%

4. D-Isolysergsäure-methylamid. Aus 25 Teilen heissem Methanol kurze, zugespitzte Prismen. Smp. 183°. $[\alpha]_D^{20} = +445^\circ$ (c = 0,2 in Pyridin).

$C_{17}H_{19}ON_3$	Ber. C 72,57	H 6,81	N 14,94%
(281,3)	Gef. „ 72,85	„ 7,21	„ 14,63%

5. D-Lysergsäure-äthylamid. Aus Essigester längliche, sechseckige Platten. Smp. 153—155°. $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ$ (c = 0,3 in Chloroform).

$C_{18}H_{21}ON_3$	Ber. C 73,19	H 7,17	N 14,23%
(295,4)	Gef. „ 73,05	„ 7,14	„ 14,37%

Tartrat. Aus Methanol Nadeln, die 1 Mol Kristalllösungsmittel enthalten. Smp. 148—151°. In Wasser spielend löslich. $[\alpha]_D^{20} = +72^\circ$ (c = 0,5 in 50-proz. Alkohol).

$(C_{18}H_{21}ON_3)_2, C_4H_6O_6$	Ber. C 64,85	H 6,53	N 11,35%
(740,8)	Gef. „ 64,96	„ 6,65	„ 11,43%

6. D-Isolysergsäure-äthylamid. Aus Aceton massive, schräg abgeschnittene Prismen und Polyeder, die kein Kristalllösungsmittel enthalten. Smp. 188°. $[\alpha]_D^{20} = +476^\circ$ (c = 0,35 in Pyridin).

$C_{18}H_{21}ON_3$	Ber. C 73,19	H 7,17	N 14,23%
(295,4)	Gef. „ 73,20	„ 7,51	„ 14,09%

7. D-Lysergsäure-n-propylamid. Die freie Base liess sich nicht kristallisieren; nach Reinigung über das gut kristallisierende Maleinat, $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ (c = 0,25 in Pyridin).

$C_{19}H_{23}ON_3$	Ber. C 73,76	H 7,49	N 13,58%
(309,4)	Gef. „ 73,57	„ 7,84	„ 13,69%

Saures Maleinat. Aus Methanol Nadeln. Smp. 207° . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +59^{\circ}$ ($c = 0,5$ in 50-proz. Alkohol).

8. D-Isolysergsäure-n-propylamid. Aus Methanol beim Verdünnen mit Wasser in Nadeln. Smp. 118° . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +472^{\circ}$ ($c = 0,4$ in Pyridin).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ON}_3$	Ber. C 73,76	H 7,49	N 13,58%
(309,4)	Gef. „ 73,51	„ 7,53	„ 13,22%

9. D-Lysergsäure-isopropylamid. Aus Benzol dünne, rechteckige Platten. Smp. $200-210^{\circ}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4^{\circ}$ ($c = 0,3$ in Pyridin); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34^{\circ}$ ($c = 0,3$ in Chloroform).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ON}_3$	Ber. C 73,76	H 7,49	N 13,58%
(309,4)	Gef. „ 73,45	„ 7,54	„ 13,65%

Tartrat. Aus Methanol kristalllösungsmittelfreie, zu Büscheln vereinigte Nadeln. Smp. $158-160^{\circ}$.

$(\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ON}_3)_2, \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$	Ber. C 65,61	H 6,82	N 10,93%
(768,9)	Gef. „ 65,50	„ 6,88	„ 10,96%

10. D-Isolysergsäure-isopropylamid. Liess sich als freie Base nicht kristallisieren; nach Reinigung über das kristallisierte Perchlorat, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +432^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

Perchlorat. Kristallisiert leicht aus Methanol in massiven, drei- und sechseckigen Platten. Smp. 176° .

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ON}_3, \text{HClO}_4$	Ber. C 55,68	H 5,90	N 10,25%
(409,9)	Gef. „ 55,34	„ 5,67	„ 10,14%

11. D-Lysergsäure-n-butylamid. Aus Benzol kristalllösungsmittelhaltige Polyeder. Smp. $110-120^{\circ}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10^{\circ}$ ($c = 0,3$ in Pyridin).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ON}_3$	Ber. C 74,27	H 7,79	N 12,99%
(323,4)	Gef. „ 74,41	„ 7,78	„ 13,02%

Hydrochlorid. Aus 95-proz. Alkohol, kurze kristallwasserhaltige Prismen. Smp. 220° . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +69^{\circ}$ ($c = 0,3$ in 50-proz. Alkohol).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ON}_3, \text{HCl}, \text{H}_2\text{O}$	Ber. C 63,56	H 7,47	O 8,47	Cl 9,38%
(377,9)	Gef. „ 63,81	„ 7,48	„ 8,50	„ 9,26%

Saures Maleinat. Aus Methanol Nadeln. Smp. 216° . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +59^{\circ}$ ($c = 0,6$ in 50-proz. Alkohol).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ON}_3, \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$	Ber. C 65,58	H 6,65	N 9,56%
(439,5)	Gef. „ 65,77	„ 6,63	„ 9,47%

12. D-Isolysergsäure-n-butylamid. Aus Äther zugespitzte, derbe Prismen. Smp. $140-143^{\circ}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +430^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ON}_3$	Ber. C 74,27	H 7,79	O 4,95	N 12,99%
(323,4)	Gef. „ 74,15	„ 7,71	„ 5,32	„ 12,57%

13. D-Lysergsäure-n-amylamid. Aus Benzol in kurzen, zugespitzten Prismen, die Kristallbenzol enthalten. Smp. 190° . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON}_3$	Ber. C 74,74	H 8,07	N 12,45%
(337,4)	Gef. „ 74,51	„ 7,89	„ 12,20%

14. D-Isolysergsäure-n-amylamid. Aus Äther in langen, zugespitzten Prismen. Smp. 153° . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +409^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON}_3$	Ber. C 74,74	H 8,07	O 4,74	N 12,45%
(337,4)	Gef. „ 75,09	„ 8,17	„ 4,96	„ 12,58%

15. D-Lysergsäure-allylamid. Die freie Base liess sich nicht kristallisieren; nach Reinigung über das kristallisierte Tartrat, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1^{\circ}$ ($c = 0,2$ in Pyridin).

¹⁾ Dansk Tidsskr. Farmac. **12**, 97 (1938).

Tartrat. Aus Methanol kristalllösungsmittelhaltige Nadeln. Smp. 110–115°. $[\alpha]_D^{20} = +72^{\circ}$ ($c = 0,5$ in 50-proz. Alkohol).

$(C_{19}H_{21}ON_3)_2$	Ber. C 65,95	H 6,33	N 10,99%
(764,9)	Gef. „ 65,69	„ 6,50	„ 10,51%

16. *D*-Isolysergsäure-allylamid. Aus Essigester stumpfe Prismen, die kein Kristalllösungsmittel enthalten. Smp. 156°. $[\alpha]_D^{20} = +439^{\circ}$ ($c = 0,4$ in Pyridin).

$C_{19}H_{21}ON_3$	Ber. C 74,24	H 6,89	N 13,67%
(307,4)	Gef. „ 74,43	„ 7,08	„ 13,81%

17. *D*-Lysergsäure-(+)-(β-phenyl-isopropyl)-amid. Das für die Kondensation mit *D*-Isolysergsäure-azid verwendete (+)-1-Phenyl-2-amino-propan (= Benzedrin)¹⁾ wurde durch katalytische Reduktion von (–)-Norephedrin mit Palladium-Mohr in Eisessig-Schwefelsäure hergestellt. – Das *D*-Lysergsäure-(+)-(β-phenyl-isopropyl)-amid liess sich als freie Base nicht kristallisieren; nach Reinigung über das kristallisierte Tartrat, $[\alpha]_D^{20} = -13^{\circ}$ ($c = 0,3$ in Pyridin).

$C_{25}H_{27}ON_3$	Ber. C 77,89	H 7,06	N 10,90%
(385,5)	Gef. „ 78,07	„ 7,46	„ 11,14%

Tartrat. Aus Methanol zu Büscheln vereinigte Nadeln. Smp. 193°. $[\alpha]_D^{20} = +52^{\circ}$ ($c = 0,8$ in 50-proz. Alkohol).

Saures Maleinat. Aus Methanol feine Nadeln. Smp. 240°.

$C_{25}H_{27}ON_3, C_4H_4O_4$	Ber. C 69,44	H 6,23	N 8,38%
(501,6)	Gef. „ 69,71	„ 6,66	„ 8,48%

18. *D*-Lysergsäure-*L*-3-methyl-butanol-amid-(2) (Dimethyl-ergobasin). Die basische Komponente, das *L*-(+)-3-Methyl-2-amino-butanol (*L*-Valinol), wurde nach dem Verfahren, das in der 5. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ beschrieben ist, hergestellt²⁾. – Das Dimethyl-ergobasin wurde zuerst aus Chloroform, worin es schwerlöslich ist, und dann aus wenig Alkohol umkristallisiert unter Verdünnen mit Äther, woraus massive Prismen und Polyeder erhalten wurden. Smp. 110–115°. $[\alpha]_D^{20} = -59^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -62^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{21}H_{27}O_2N_3$	Ber. C 71,34	H 7,70	N 11,90%
(353,4)	Gef. „ 71,59	„ 8,01	„ 11,71%

19. *D*-Isolysergsäure-*L*-3-methyl-butanol-amid-(2) (Dimethyl-ergobasinin). Aus Methanol, worin es sich bei Siedehitze in 10 Teilen löst, lange Prismen; aus 30 Teilen heissem Aceton grosse, klare, kristalllösungsmittelfreie Polyeder. Smp. 188°. $[\alpha]_D^{20} = +381^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +479^{\circ}$ ($c = 0,5$ in $CHCl_3$); $[\alpha]_D^{20} = +463^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +583^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{21}H_{27}O_2N_3$	Ber. C 71,34	H 7,70	N 11,90%
(353,4)	Gef. „ 71,48	„ 7,78	„ 12,06%

20. *D*-Lysergsäure-(+)-1-acetoxy-butyl-amid-(2) (*O*-Acetyl-methyl-ergobasin). 1,0 g *D*-Lysergsäure-(+)-butanol-amid-(2) (= Methyl-ergobasin)³⁾ löste man in 10 cm³ Pyridin und liess mit 0,5 cm³ Essigsäure-anhydrid drei Tage bei Raumtemperatur unter Stickstoff, vor Licht geschützt stehen. Das auf übliche Weise isolierte Acetylierungsprodukt wurde an einer Säule aus 100 g Aluminiumoxyd (*Brockmann*) unter Verwendung von 1/4% Äthanol enthaltendem Chloroform als Lösungsmittel chromatographiert. Es bildeten sich zwei Zonen.

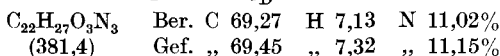
Die rascher wandernde Fraktion, 0,29 g, die nicht kristallisiert erhalten werden konnte, zeigte ein spez. Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = +336^{\circ}$ (in Chloroform). Es handelte sich offenbar um das isomerisierte Acetylierungsprodukt, das nicht weiter untersucht wurde.

¹⁾ Helv. **26**, 929 (1943).

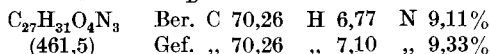
²⁾ Wir danken Herrn Dr. J. Peyer für die Herstellung dieses Präparates.

³⁾ 6. Mitteilung, Helv. **26**, 944 (1943).

Die langsamer wandernde Fraktion, 0,71 g, bestand aus O-Acetyl-methyl-ergobasin. Aus Essigester dicke Prismen. Smp. 188°. $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ ($c = 0,3$ in Pyridin).



21. D-Lysergsäure- β -(trimethoxy-phenyl)-äthylamid (D-Lysergsäure-mezkalid). Aus 60 Teilen kochendem Aceton oder 30 Teilen kochendem Methanol beim Erkalten in Polyedern. Smp. 185°. $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

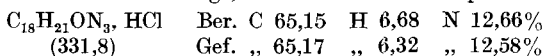


22. D-Lysergsäure-dimethylamid. 1,0 g D-Isolysergsäure-hydrazid wurde in salzsaurer Lösung auf übliche Weise in das Azid übergeführt, dieses nach Freisetzen mit Natriumhydrogencarbonat mit 100 cm³ Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung 5 Min. mit Pottasche getrocknet und dann im Vakuum bei 10° Badtemperatur zur Trockne eingedampft. Das hellgelbe, teilweise kristallisierte Azid löste man sogleich bei -10° im Bombenrohr in 10 cm³ Dimethylamin. Das zugeschmolzene Rohr blieb 1 Std. bei 60° stehen, worauf man die braune Reaktionslösung eindampfte und den Rückstand an 200 g Aluminiumoxyd (Brockmann) unter Verwendung von abs. Chloroform als Lösungsmittel chromatographierte. Es bildeten sich zwei im UV.-Licht blau leuchtende Zonen. Die rascher wandernde Zone enthielt 0,68 g D-Lysergsäure-dimethylamid. Die besser haftende Fraktion, die mit Chloroform, das 3% Alkohol enthielt, eluiert wurde, enthielt das D-Isolysergsäure-dimethylamid (0,15 g).

Im Falle des Dimethylamids haftet die Isolysergsäure-Verbindung demnach fester an der Aluminiumoxydsäule, analog dem Diäthylamid und allen bis jetzt dargestellten Isolysergsäure-Derivaten von sekundären Aminen, während bei den Amiden von primären Aminen das Lysergsäure-Derivat ausnahmslos besser haftet.

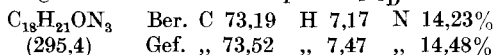
Das D-Lysergsäure-dimethylamid konnte als freie Base bis jetzt nicht kristallisiert werden. Nach Reinigung über das kristallisierte Tartrat, $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ ($c = 0,4$ in Pyridin).

Hydrochlorid. Aus Methanol lange, sehr feine Nadeln. Smp. 257°.

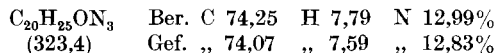


Tartrat. Aus Methanol feine Nadeln. Smp. 203°. $[\alpha]_D^{20} = +47^\circ$ ($c = 0,5$ in Wasser).

23. D-Isolysergsäure-dimethylamid. Aus Aceton dicke, unregelmässige, meist achteckige, kristalllösungsmittelfreie Platten. Smp. 146°. $[\alpha]_D^{20} = +199^\circ$ ($c = 0,4$ in Pyridin).



24. L-Lysergsäure-diäthylamid. Herstellung wie beim D-Lysergsäure-diäthylamid beschrieben¹⁾. Die Verbindung liess sich ausser aus Chloroform/Äther, wie das schon beim D-Isomeren angegeben wurde, auch aus Äther oder aus Essigester umkristallisieren, woraus sie sich in schräg abgeschnittenen Prismen abscheidet. Smp. 80–85°. $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).



L-Tartrat. Beim Zusammengeben von äquivalenten Mengen von L-Lysergsäure-diäthylamid und L-Weinsäure in 5 Teilen Methanol kristallisierte das L-Lysergsäure-diäthylamid-L-tartrat in zu Büscheln vereinigten Nadeln aus. Smp. 200°. $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$ ($c = 1,0$ in Wasser).

24a. D-Lysergsäure-diäthylamid-D-tartrat. In Ergänzung der Angaben über das D-Lysergsäure-diäthylamid in der 6. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ beschreiben wir nachstehend noch das wasserlösliche Tartrat dieser Verbindung, die in dieser Form unter der Bezeichnung „LSD 25“ oder „Delysid“ pharmakologisch und klinisch angewendet wird.

¹⁾ 6. Mitteilung, Helv. **26**, 944 (1943).

Beim Zusammengeben von äquivalenten Mengen Säure und Base in 5 Teilen Methanol kristallisiert das Salz in langgestreckten kristallösungsmittelhaltigen Prismen von der Zusammensetzung $(C_{20}H_{25}ON_3)_2 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 2 CH_3OH$. Smp. 198–200°. $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$ ($c = 1$ in Wasser). Beim Trocknen im Hochvakuum bei 100° entweicht das Kristallösungsmittel.

$(C_{20}H_{25}ON_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$	Ber. C 66,33	H 7,09	N 10,55%
(796,9)	Gef. „ 66,30	„ 7,21	„ 10,57%

Die über das Tartrat gereinigte D-Lysergsäure-diäthylamid-Base zeigte ein spez. Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin) gegenüber dem früher publizierten Wert¹⁾ von $+30^\circ$. Jenes Präparat enthielt noch eine geringe Beimischung von stark rechtsdrehender Isoverbindung.

25. L-Isolysergsäure-diäthylamid. Aus Aceton in klaren, stumpfen Prismen. Smp. 182°. $[\alpha]_D^{20} = -219^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{20}H_{25}ON_3$	Ber. C 74,25	H 7,79	N 12,99%
(323,4)	Gef. „ 74,34	„ 7,84	„ 12,90%

26. D-Lysergsäure-di-n-propylamid. Aus 1 g D-Isolysergsäure-hydrazid frisch hergestelltes, trockenes Azid wurde in 10 cm³ Di-n-propylamin gelöst, worauf die Lösung 1 Std. bei 80° stehen blieb. Beim Chromatographieren des auf übliche Weise isolierten Amidgemisches mit Chloroform an Aluminiumoxyd wanderte das D-Lysergsäure-Derivat schneller als die Isoverbindung.

D-Lysergsäure-di-n-propylamid kristallisiert leicht aus Aceton, Methanol, Essigester oder Benzol. Aus Aceton wurden sechseckige, unregelmässige Platten erhalten. Smp. 195° $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$ ($c = 0,4$ in Pyridin).

$C_{25}H_{29}ON_3$	Ber. C 75,17	H 8,32	N 11,96%
(351,5)	Gef. „ 75,40	„ 8,43	„ 12,05%

27. D-Lysergsäure-di-isopropylamid. Beim Chromatographieren des bei der Synthese anfallenden Isomerengemisches in Chloroformlösung an Aluminiumoxyd wandert das Lysergsäure-Derivat schneller durch die Säule.

D-Lysergsäure-di-isopropylamid kristallisiert aus Aceton in dicken, rechteckigen, vielflächigen, kristallösungsmittelfreien Platten. Smp. 246°. $[\alpha]_D^{20} = +35^\circ$ ($c = 0,4$ in Pyridin).

$C_{25}H_{29}ON_3$	Ber. C 75,17	H 8,32	N 11,96%
(351,5)	Gef. „ 75,42	„ 8,16	„ 12,08%

Tartrat. Aus Methanol feine, zu Büscheln vereinigte Nadeln. Smp. 212°.

28. D-Isolysergsäure-di-isopropylamid. Aus Methanol, Essigester oder Aceton in langgestreckten, gerade abgeschnittenen Prismen. Smp. 260°. $[\alpha]_D^{20} = +178^\circ$ ($c = 0,4$ in Pyridin).

$C_{25}H_{29}ON_3$	Ber. C 75,17	H 8,32	N 11,96%
(351,5)	Gef. „ 75,06	„ 8,38	„ 11,83%

29. D-Lysergsäure-di-n-butylamid. Aus 80-proz. wässrigem Methanol lange Nadeln. Smp. 97°. $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ$ ($c = 0,4$ in Pyridin).

$C_{24}H_{33}ON_3$	Ber. C 75,94	H 8,76	N 11,07%
(379,5)	Gef. „ 76,11	„ 8,57	„ 11,08%

Tartrat. Aus Methanol Nadeln, die kein Kristallösungsmittel enthalten. Smp. 218°. In Wasser nur mässig, in Chloroform sehr leicht löslich. $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ ($c = 0,3$ in 50-proz. Alkohol).

$(C_{24}H_{33}ON_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$	Ber. C 68,69	H 7,98	N 9,24%
(909,1)	Gef. „ 68,88	„ 8,07	„ 9,38%

30. D-Lysergsäure-(+)-methyl-(β -phenyl-isopropyl)-amid (D-Lysergsäure-(+)-desoxy-ephedrid. Das für die Kondensation mit D-Isolysergsäure-azid verwendete (+)-Desoxy-ephedrin (= Pervitin) wurde aus (–)-Ephedrin durch katalytische Reduktion mit Palladium-Mohr in Eisessig-Schwefelsäure gewonnen. Es entsprach den für diese Verbindung angegebenen Daten²⁾.

¹⁾ 6. Mitteilung, Helv. **26**, 944 (1943).

²⁾ H. Emde, Helv. **12**, 365 (1929).

Beim Chromatographieren des bei der Synthese anfallenden Isomerengemisches in alkoholhaltiger Benzollösung an Aluminiumoxyd liess sich das Lysergsäure-Derivat mit Benzol, das $\frac{1}{2}\%$ Alkohol enthielt, eluieren, während die Isoverbindung erst auf Zusatz von 3% Alkohol herausgelöst wurde.

Das D-Lysergsäure-(+)-desoxy-ephedrid kristallisiert aus Aceton in viereckigen, kristalllösungsmittelfreien Platten. Smp. 186° . $[\alpha]_D^{20} = +21^{\circ}$ ($c = 0,4$ in Pyridin).

$C_{26}H_{29}ON_3$	Ber. C 78,16	H 7,32	N 10,52%
(399,5)	Gef. „ 78,40	„ 7,46	„ 10,51%

Tartrat. Aus Methanol feine, zu Büscheln vereinigte Nadeln. Smp. $150-155^{\circ}$. In Wasser leicht löslich.

Methansulfonat. Aus Methanol Polyeder, Smp. 240° .

31. D-Isolysergsäure-(+)-methyl-(β -phenyl-isopropyl)-amid (D-Isolysergsäure-(+)-desoxy-ephedrid). Aus Aceton kristalllösungsmittelfreie Polyeder, Smp. 212° . $[\alpha]_D^{20} = +174^{\circ}$ ($c = 0,4$ in Pyridin).

$C_{26}H_{29}ON_3$	Ber. C 78,16	H 7,32	N 10,52%
(399,5)	Gef. „ 78,25	„ 7,43	„ 10,52%

32. D-Lysergsäure-piperidid. Für den Umsatz von D-Isolysergsäure-azid mit Piperidin wurden die gleichen Bedingungen angewandt wie beim D-Lysergsäure-di-n-propylamid (s. Abschnitt 26).

Beim Chromatographieren des Isomerengemisches an Aluminiumoxyd wurde mit reinem Benzol nur die Lysergsäure-Verbindung eluiert, während das D-Isolysergsäure-piperidid an der Säule haften blieb. Dieses wurde nach Zusatz von 1% Alkohol zum Benzol herausgelöst.

D-Lysergsäure-piperidid liess sich als freie Base nicht kristallisieren. Die über das kristallisierte Tartrat gereinigte Verbindung zeigte $[\alpha]_D^{20} = +18^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

Tartrat. Aus Methanol Nadeln. Smp. $145-150^{\circ}$. $[\alpha]_D^{20} = +15^{\circ}$ ($c = 0,4$ in Wasser).

$(C_{21}H_{25}ON_3)_2, C_4H_6O_6$	Ber. C 67,29	H 6,88	N 10,24%
(820,96)	Gef. „ 66,58	„ 7,10	„ 10,35%

33. D-Isolysergsäure-piperidid. Aus Methanol kristalllösungsmittelhaltige Polyeder. Smp. $137-140^{\circ}$. $[\alpha]_D^{20} = +190^{\circ}$ ($c = 0,6$ in Pyridin).

$C_{21}H_{25}ON_3$	Ber. C 75,18	H 7,52	N 12,54%
(335,4)	Gef. „ 75,29	„ 7,82	„ 12,38%

34. D-Lysergsäure-morpholid. Aus Benzol kristalllösungsmittelhaltige, sechseckige Platten. Smp. 116° . $[\alpha]_D^{20} = +26^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{20}H_{23}O_2N_3$	Ber. C 71,19	H 6,87	O 9,48	N 12,46%
(337,4)	Gef. „ 71,27	„ 6,84	„ 9,79	„ 12,16%

Tartrat. Aus Methanol Nadeln. Smp. 180° . $[\alpha]_D^{20} = +23^{\circ}$ ($c = 0,3$ in Wasser).

Saures Maleinat. Aus Methanol Nadeln. Smp. 207° .

$C_{20}H_{23}O_2N_3, C_4H_4O_4$	Ber. C 63,56	H 6,00	O 21,17	N 9,27%
(453,48)	Gef. „ 63,49	„ 5,99	„ 21,27	„ 9,23%

35. D-Isolysergsäure-morpholid. Aus Essigester oder Aceton in kristalllösungsmittelfreien, dünnen Plättchen. Smp. 188° . $[\alpha]_D^{20} = +203^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{20}H_{23}O_2N_3$	Ber. C 71,19	H 6,87	N 12,46%
(337,4)	Gef. „ 70,90	„ 6,95	„ 12,68%

36. D-Lysergsäure-pyrrolidid. Aus 1 g D-Isolysergsäure-hydrazid frisch hergestelltes, trockenes Azid wurde in 5 cm³ Pyrrolidin 1 Std. auf 60° erhitzt. Beim Chromatographieren des auf übliche Weise isolierten Amidgemisches wanderte das D-Lysergsäure-pyrrolidid beim Entwickeln mit Chloroform, das $\frac{1}{2}\%$ Alkohol enthielt, schneller durch die Aluminiumoxydsäule als die Isoverbindung.

Das D-Lysergsäure-pyrrolidid kristallisiert aus Aceton oder aus Essigester in einseitig zugespitzten Prismen. Smp. 181° . $[\alpha]_D^{20} = +25^{\circ}$ ($c = 0,6$ in Pyridin).

$C_{20}H_{23}ON_3$	Ber. C 74,73	H 7,21	N 13,08%
(321,4)	Gef. „ 74,78	„ 7,16	„ 13,16%

Saures Maleinat. Aus Methanol langgestreckte Prismen. Smp. $204-206^{\circ}$. $[\alpha]_D^{20} = +35^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Wasser).

37. D-Isolysergsäure-pyrrolidid. Aus Aceton kristalllösungsmittelfreie Plättchen. Smp. $202-203^{\circ}$. $[\alpha]_D^{20} = +193^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{20}H_{23}ON_3$	Ber. C 74,73	H 7,21	N 13,08%
(321,4)	Gef. „ 74,95	„ 7,25	„ 13,26%

38. D-Dihydro-lysergsäure(I)-äthylamid. Zu einer Lösung von 1,5 g D-Dihydro-lysergsäure(I)-azid¹⁾ in 500 cm³ Äther wurde eine ätherische Lösung von 2 cm³ Diäthylamin gegeben. Der Ansatz blieb über Nacht bei Raumtemperatur stehen, worauf man zur Entfernung der gebildeten Stickstoffwasserstoffsäure mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausschüttelte, mit Natriumsulfat trocknete und dann im Vakuum zur Trockne eindampfte. Eine Isomerisierung findet bei den Dihydro-lyserg- und Dihydro-isolysergsäuren unter diesen Versuchsbedingungen nicht statt¹⁾. Der Rückstand (1,5 g) wurde in wenig Methanol gelöst, und die bis zur beginnenden Kristallisation eingedampfte Lösung mit Äther verdünnt, wobei das D-Dihydro-lysergsäure(I)-äthylamid in zu Büscheln vereinigten Nadeln auskristallisierte. Smp. 251° . $[\alpha]_D^{20} = -136^{\circ}$ ($c = 0,7$ in Pyridin).

$C_{18}H_{23}ON_3$	Ber. C 72,69	H 7,80	N 14,13%
(297,4)	Gef. „ 72,65	„ 7,71	„ 14,05%

Tartrat. Aus Methanol viereckige, kristalllösungsmittelhaltige Blättchen. Smp. 248° . $[\alpha]_D^{20} = -50^{\circ}$ ($c = 0,7$ in 50-proz. Alkohol).

39. D-Dihydro-isolysergsäure(I)-äthylamid²⁾. D-Dihydro-isolysergsäure(I)-azid³⁾ wurde wie unter 38. beschrieben mit Diäthylamin umgesetzt. Das Reaktionsprodukt löste man in Dichlormethylen und filtrierte zur Reinigung durch eine Aluminiumoxydsäule.

Das D-Dihydro-isolysergsäure(I)-äthylamid kristallisiert aus Essigester oder Aceton in Rhomboedern. Smp. $238-239^{\circ}$. $[\alpha]_D^{20} = +22^{\circ}$ ($c = 0,3$ in Pyridin).

$C_{18}H_{23}ON_3$	Ber. C 72,69	H 7,80	O 5,38	N 14,13%
(297,4)	Gef. „ 72,42	„ 7,63	„ 5,92	„ 14,13%

40. D-Dihydro-lysergsäure(I)-isopropylamid. Herstellung wie bei 38. Aus Aceton in langgestreckten Prismen, die sich beim Stehen in sechseckige Platten umwandeln. Smp. 255° . $[\alpha]_D^{20} = -140^{\circ}$ ($c = 0,6$ in Pyridin).

$C_{18}H_{25}ON_3$	Ber. C 73,28	H 8,09	N 13,49%
(311,4)	Gef. „ 73,33	„ 8,10	„ 13,68%

Tartrat. Aus Methanol stumpfe Prismen. Smp. 262° . $[\alpha]_D^{20} = -50^{\circ}$ ($c = 0,4$ in 50-proz. Äthanol).

41. D-Dihydro-lysergsäure(I)-[N-methyl-piperidyl-(4)]-amid. N-Methyl-4-amino-piperidin wurde durch reduktive Aminierung von N-Methyl-piperidon-(4) und dem Verfahren, wie es für N-Äthyl-4-amino-piperidin beschrieben ist⁴⁾, hergestellt⁵⁾ und wie unter 38. beschrieben mit D-Dihydro-lysergsäure(I)-azid umgesetzt.

Aus Aceton lange, kristalllösungsmittelfreie Prismen. Smp. 276° . $[\alpha]_D^{20} = -130^{\circ}$ ($c = 0,4$ in Pyridin).

$C_{22}H_{30}ON_4$	Ber. C 72,09	H 8,25	N 15,29%
(366,5)	Gef. „ 71,91	„ 8,46	„ 15,54%

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

²⁾ Diese Verbindung wurde von Herrn Dr. Th. Petrzilka hergestellt.

³⁾ 11. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **29**, 635 (1946).

⁴⁾ R. C. Fuson, W. E. Perham & L. J. Reed, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1239 (1946).

⁵⁾ Wir danken Herrn Dr. J.-P. Bourquin für diese Verbindung.

42. D-Dihydro-lysergsäure(I)-diäthylamid. Aus Benzol zugespitzte Prismen. Smp. 130–135°. $[\alpha]_D^{20} = -114^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{20}H_{27}ON_3$	Ber. C 73,79	H 8,37	N 12,92%
(325,4)	Gef. „ 73,77	„ 8,43	„ 12,75%

Tartrat. Aus Methanol Nadeln, die Kristall-Methanol enthalten. Smp. 180–185°. $[\alpha]_D^{20} = -79^\circ$ ($c = 0,9$ in Wasser).

$(C_{20}H_{27}ON_3)_2, C_4H_8O_6$	Ber. C 65,96	H 7,55	N 10,50%
(800,9)	Gef. „ 66,31	„ 7,20	„ 10,50%

43. D-Dihydro-isolysergsäure(I)-diäthylamid¹⁾. Zur Bildung des Amids wurde das kristallisierte Azid bei 0° in der 20fachen Menge Diäthylamin gelöst und hierauf 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. — Aus Äthanol Prismen. Smp. 240–243°. $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$ ($c = 0,3$ in Pyridin).

$C_{20}H_{27}ON_3$	Ber. C 73,79	H 8,37	N 12,92%
(325,4)	Gef. „ 74,00	„ 8,65	„ 12,92%

44. D-Dihydro-lysergsäure(I)-piperidid. Aus Chloroform beim Verdünnen mit Äther in langen Prismen. Smp. 197°. $[\alpha]_D^{20} = -122^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{21}H_{27}ON_3$	Ber. C 74,73	H 8,07	N 12,46%
(337,4)	Gef. „ 74,89	„ 8,26	„ 12,67%

Tartrat. Aus Methanol in langen Nadeln. Smp. 197–199°.

45. D-Dihydro-lysergsäure(I)-pyrrolidid. Aus Essigester haarfeine Nadeln. Smp. 214°. $[\alpha]_D^{20} = -119^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{20}H_{25}ON_3$	Ber. C 74,27	H 7,79	N 12,99%
(323,4)	Gef. „ 74,40	„ 7,81	„ 13,11%

Tartrat. Aus Methanol rechteckige Platten. Smp. 188. $[\alpha]_D^{20} = -89^\circ$ ($c = 0,4$ in Wasser).

46. D-Dihydro-lysergsäure(I)-morpholid. Aus Benzol in dünnen Plättchen, die 1 Mol Kristallbenzol enthalten. Smp. 156–158°. $[\alpha]_D^{20} = -112^\circ$ ($c =$ in Pyridin).

$C_{20}H_{25}O_2N_3$	Ber. C 70,77	H 7,42	N 12,38%
(339,4)	Gef. „ 71,07	„ 7,25	„ 12,49%

Tartrat. Aus Methanol in langgestreckten, gerade abgeschnittenen Prismen, die 1 Mol Kristallmethanol enthalten. Smp. 186–188°. $[\alpha]_D^{20} = -85^\circ$ ($c = 0,2$ in Wasser).

$(C_{20}H_{25}O_2N_3)_2, C_4H_8O_6$	Ber. C 63,75	H 6,81	N 10,14%
(828,9)	Gef. „ 64,07	„ 6,84	„ 10,34%

Die Elementaranalysen wurden grösstenteils in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. W. Schöninger) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es werden Darstellung und Eigenschaften einer grösseren Anzahl säureamidartiger Derivate der Lysergsäure, Isolysergsäure, Dihydro-lysergsäure(I) und Dihydro-isolysergsäure(I) mit primären und sekundären Aminen beschrieben.

Auf interessante pharmakodynamische Eigenschaften von Verbindungen, die dieser Stoffgruppe angehören, wird hingewiesen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
Sandoz, Basel.

¹⁾ Dieses Isomere wurde von Herrn Dr. Th. Petrzilka hergestellt.