

MUTTERKORNALKALOIDE XIX.*

ÜBER DIE VERWENDUNG VON N,N'-CARBONYLDIIMIDAZOL ZUR SYNTHESE DER D-LYSERGSÄURE-, D-DIHYDROLYSERGSÄURE(I)- UND 1-METHYL-D-DIHYDROLYSERGSÄURE(I)AMIDE

A. ČERNÝ und M. SEMONSKÝ

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag

Eingegangen am 13. Dezember 1961

Unter Verwendung der D-Lysergsäure, D-Dihydrolysergsäure(I), 1-Methyl-1-D-dihydrolysergsäure(I) und einiger primärer und sekundärer Amine als Ausgangssubstanzen wurden mit Hilfe von N,N'-Carbonyldiimidazol die substituierten Amide der erwähnten Säuren in guten Ausbeuten dargestellt. Die erfolgreiche Verwendung von N,N'-Carbonyldiimidazol war vor allem an die Reaktivität der entsprechenden Säure und an die Beständigkeit des als Zwischenprodukt entstehenden acylierten Imidazols gebunden.

In letzter Zeit befaßte man sich besonders eingehend mit der Darstellung der Amide der D-Lysergsäure, D-Dihydrolysergsäure(I) und ihrer 1-methylsubstituierten Derivate; davon sind einige Substanzen in pharmakologischer Hinsicht hoch wirksam und fanden auch in die Therapie Eingang.

Eines der ältesten und meistbenützten Verfahren zur Darstellung der erwähnten Lysergsäure- und Dihydrolysergsäurederivate beruht in der Überführung ihrer leichtzugänglichen Hydrazide^{1,2} in das Azid und in ihrer Kondensation mit überschüssigem Amin³⁻⁷. Den Nachteil dieser Methode bildet die zur Entstehung der entsprechenden N,N'-substituierten Harnstoffe führende Nebenreaktion⁸; bei der Anwendung zur Darstellung der D-Lysergsäureamide außerdem der Umstand, daß als Ausgangssubstanz DL-Isolysergsäurehydrazid verwendet werden muß, so daß vor der eigentlichen Synthese¹ oder während ihres Verlaufes^{7,9} notwendigerweise Spaltung des Racemates bzw. Trennung des Gemisches der diastereomeren Verbindungen zu optisch einheitlichen Substanzen erfolgt.

In den letzten Jahren wurde daher zur Darstellung der D-Lysergsäureamide die optisch aktive D-Lysergsäure angewandt, die, wenn auch in relativ niedriger Ausbeute, durch alkalische Spaltung der Mutterkornalkaloide¹⁰ oder totalsynthetisch¹¹ gut zugänglich ist.

Zur Überführung der Säure in die Amide wurden bei der Peptidsynthese angewandte Methoden mit ungleichem Erfolg herangezogen; so führte zum Ziel z. B. Kondensation der Amine mit den gemischten Anhydriden der D-Lysergsäure mit Schwefelsäure¹² oder mit Trifluoressigsäure¹³, ferner Kondensation mit D-Lysergsäuremethylester¹⁴ und in letzter Zeit auch mit D-Lysergsäurechlorid¹⁵. Strittig bleibt indessen die Verwendbarkeit von Dicyclohexylcarbodiimid^{12,16}.

Auch bei unserer vorliegenden Arbeit war es notwendig, D-Lysergsäure als Aus-

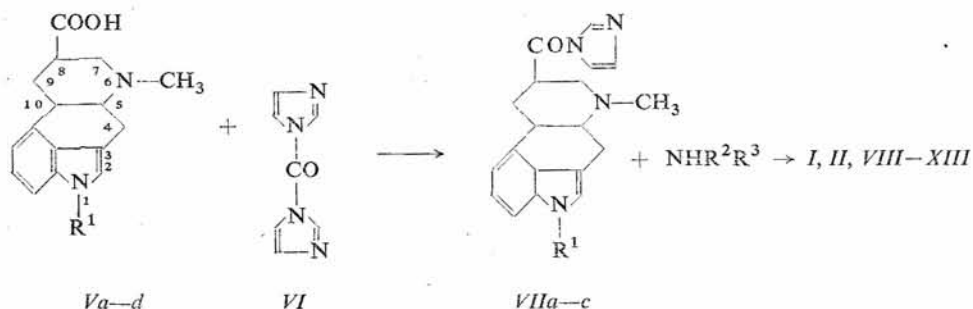
* XVIII. Mitteilung: Českoslov. farm. 9, 350 (1960).

gangssubstanz zur Synthese ihrer Amide zu verwenden. Bei der Kondensation des D-Isolysergsäureazids mit Diäthylamin in Äther nach Stoll und Hofmann⁴ erhielten wir ein rohes Reaktionsgemisch, in dem außer den Diäthylamiden der D-Lysergsäure (I) und D-Isolysergsäure (II) eine geringere Menge zweier weiterer Substanzen vorhanden war, die wir als N-(D-6-Methyl-isoergolen-8-yl)- und N-(D-6-Methyleergolen-8-yl)-N',N'-diäthylharnstoff (III und IV) identifizierten; beide Substanzen wurden von uns bereits früher über die entsprechenden Isocyanate dargestellt²². Das Abtrennen der Harnstoffe III und IV von den Amid en I und II war mit Verlusten verbunden und, auch wenn die Darstellung des D-Isolysergsäureazids und dessen Kondensation mit Diäthylamin unter äußerst schonenden Bedingungen erfolgte, war es nicht möglich, den Abbau des Säureazids zum entsprechenden Isocyanat völlig zu unterdrücken. Wir stellten ferner fest, daß auch für die Darstellung der substituierten Amide der 1-Methyl-D-dihydrolysergsäure(I) die Azidmethode infolge der geringen Beständigkeit des Säureazids weniger geeignet ist (wird später veröffentlicht werden).

Wir fanden nun, daß die Amide der D-Lysergsäure sowie der D-Dihydrolysergsäure (I) und 1-Methyl-D-dihydrolysergsäure (I) durch Überführung der Säuren Va–Vc mittels der Reaktion mit N,N'-Carbonyldiimidazol (VI) in die entsprechenden acylierten Imidazole VIIa–VIIc in guter Ausbeute dargestellt werden können, die durch anschließende Reaktion mit primärem oder sekundärem Amin die gewünschten Säureamide ergaben; in Analogie führte Verwendung von 1-Methyl-D-lysergsäure (Vd) zu keinem Erfolg.

Im Hinblick auf die Synthese von Peptidverbindungen wurde die Verwendung von N,N'-Carbonyldiimidazol von Paul und Andersen¹⁷ beschrieben, während seine Darstellung und weitere Anwendung von Staab^{18,19} veröffentlicht wurde.

Die Reaktionen der Säuren mit N,N'-Carbonyldiimidazol lassen sich in geeignetem Medium, z. B. in wasserfreiem Dimethylformamid bei normaler oder erhöhter Temperatur, oder in der Schmelze durchführen. Die optimalen Reaktionsbedingungen sind im wesentlichen außer durch die Reaktivität der Säuren durch die Stabilität der acylierten Imidazole VIIa–VIIc gegeben. Zu ihrer fallweisen Bestimmung konden-



In den Formeln V und VII: a) $\text{R}^1 = \text{H}$, $\Delta^{9,10}$; b) $\text{R}^1 = \text{H}$; c) $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; d) $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\Delta^{9,10}$.

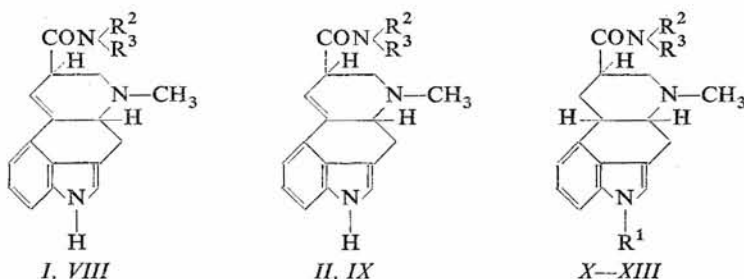
sierten wir das acylierte Imidazol, das unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (Zeit, Temperatur, Lösungsmittel) durch Einwirkung von 1,1 Moläquivalent N,N'-Carbonyldiimidazol auf 1 Moläquivalent Säure gebildet wurde, ohne Isolierung und jeweils unter denselben Bedingungen mit 1,1 Moläquivalent (+)-2-Aminobutanol-(1) und ermittelten papierchromatographisch das ungefähre Verhältnis des gebildeten Amids zur nichtumgesetzten Ausgangssäure.

Die D-Lysergsäure (Va) reagierte mit N,N'-Carbonyldiimidazol bereits langsam bei -10° , und die optimalen Ausbeuten wurden bei $+20^{\circ}$ und 30–60 Minuten Reaktionsdauer erzielt; Verlängerung der Reaktionsdauer (3–6 Stunden) oder Erhöhung der Reaktionstemperatur (40° , evtl. 60°) bewirkte schlechtere Ausbeuten infolge von Zersetzungsreaktionen, die zu Stoffen führten, welche zum Unterschied von der Lysergsäure und ihren Derivaten im UV-Licht nicht fluoreszierten. D-Dihydrolysergsäure(I) (Vb) reagierte mit Carbonyldiimidazol (VI) bei Labortemperatur praktisch nicht, und optimale Ausbeuten wurden bei 1stündiger Reaktionsdauer bei 60° erzielt. Noch weniger reaktiv war die 1-Methyl-D-dihydrolysergsäure(I) (Vc), die in wasserfreiem Dimethylformamid auch bei 100° sehr langsam reagierte (es wurde nur eine geringe Menge des gewünschten Amids gefunden). Optimale Ausbeuten ergaben sich beim Schmelzen beider Komponenten bei $120-125^{\circ}$ bis zum Aufhören der Kohlendioxydentwicklung. Schließlich gelang es uns bei der 1-Methyl-D-lysergsäure (Vd), wahrscheinlich infolge ihrer geringen Löslichkeit in den benützten Lösungsmitteln und der geringen Beständigkeit des entsprechenden acylierten Imidazols, überhaupt nicht das gewünschte Produkt zu gewinnen: entweder wurde im Reaktionsgemisch nur die unveränderte Ausgangssäure Vd gefunden oder ihre im UV-Licht nicht fluoreszierenden Zersetzungsprodukte.

Daraus erhellt, daß die Stabilität der acylierten Imidazole VIIa–VIIc verschieden ist: bei Labortemperatur ist das mit dem Rest der D-Lysergsäure acylierte Imidazol verhältnismäßig wenig beständig; wesentlich beständiger, und zwar auch bei höheren Temperaturen, sind die mit dem Rest der Dihydrosäure acylierten Imidazole. Es ist daher günstig, vor allem das Imidazol VIIa unmittelbar nach seiner Darstellung durch die Reaktion mit Aminen in die entsprechenden Amide überzuführen.

Die Reaktion der acylierten Imidazole VIIa–VIIc mit den Aminen verlief in allen Fällen bereits bei einer Temperatur von 5° bis 20° glatt. Bei der Anwendung von primären und sekundären Aminen wurde kein auffallenderer Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet; bei der Verwendung von 2-Aminobutanol wurde keine Bildung von Säureestern in nachweisbarem Maßstab festgestellt. Keinesfalls wurde Racemisierung an C₍₅₎ des Lysergsäurerestes beobachtet; bei Darstellung der D-Lysergsäureamide trat jedoch teilweise Epimerisierung an C₍₈₎ des Säurerestes ein. Nach der erwähnten Methode wurden die Diäthylamide der D-Lysergsäure (I), D-Isolysergsäure (II) und 1-Methyl-D-dihydrolysergsäure(I) (XII), die (+)-1-Hydroxy-2-butylamide der D-Lysergsäure (VIII), D-Isolysergsäure (IX), D-Dihydrolysergsäure(I) (X), 1-Methyl-D-dihydrolysergsäure(I) (XIII) und das Cyclopentylamid der 1-Methyl-D-dihydrolysergsäure(I) (XI) dargestellt; die rohen Amide wurden

in Ausbeuten von 70–99% gewonnen und nach den in der Chemie der Mutterkornalkaloide üblichen Verfahren gereinigt.



- I, $R^2 = R^3 = C_2H_5$
 II, $R^2 = R^3 = C_2H_5$
 VIII, $R^2 = H, R^3 = C_2H_5-CH-CH_2OH-(+)$
 IX, $R^2 = H, R^3 = C_2H_5-CH-CH_2OH-(+)$
 X, $R^1 = R^2 = H, R^3 = C_2H_5-CH-CH_2OH-(+)$
 XI, $R^1 = CH_3, R^2 = H, R^3 = CH(CH_2)_4$
 XII, $R^1 = CH_3, R^2 = R^3 = C_2H_5$
 XIII, $R^1 = CH_3, R^2 = H, R^3 = C_2H_5-CH-CH_2OH-(+)$

Die für unsere Untersuchungen erforderliche bisher noch nicht beschriebene 1-Methyl-D-lysergsäure wurde durch Methylierung der D-Lysergsäure mit Methyljodid in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von zwei Äquivalenten Kaliumamid dargestellt, und zwar in Analogie zur Darstellung anderer 1-methylsubstituierter Lysergsäurederivate²⁰. Die bisher nur unvollständig beschriebene 1-Methyl-D-dihydrolysergsäure (I) wurde durch alkalische Spaltung von 1-Methyl-D-dihydroergotamin gewonnen²⁰.

Experimenteller Teil

Die angeführten Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte sind nicht korrigiert. Die Analysenproben wurden bei 100°/0,5 mm getrocknet. Die Werte der spezifischen Drehung beziehen sich auf kristalllösungsmittelfreie Substanzen. Sämtliche Operationen mit N,N'-Carbonyldiimidazol und den acylierten Imidazolen VIIa – VIIc wurden unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und unter Verwendung von wasserfreiem Dimethylformamid, die Operationen mit den Ergolin-, Ergolen- und Isoergolenderivaten möglichst unter Vermeidung von direktem Licht und in Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die Einheitlichkeit der dargestellten Substanzen und der Verlauf der chromatographischen Trennung der Stoffgemische an der Aluminiumoxydsäule wurden papierchromatographisch untersucht²¹.

N-(D-6-Methylisoergolen-8-yl)- und N-(D-6-Methylergolen-8-yl)-N',N'-diäthylharnstoffe (III und IV)

D-Isoylergsäurehydrazid (18,0 g) wurde in das Azid übergeführt⁴, und dieses wurde in ätherischer Lösung (3000 ml) bei Labortemperatur mit Diäthylamin im Überschuß (55 ml) kondensiert (siehe⁴). Nach 15stündigem Stehenlassen wurde das Lösungsmittel aus dem Gemisch abdestilliert⁴ und das hierbei gewonnene rohe Reaktionsprodukt (16,1 g), das außer der annähernd gleichen Menge der Amide I und II ungefähr 5% der Harnstoffe III und IV enthielt, wurde an einer Säule von Aluminiumoxyd (480 g, Präparat von analytischer Reinheit für chromatographische

Zwecke, Chemické závody J. Fučíka, Kaznějov bei Plzeň) unter Verwendung von Benzol mit 1% Aceton als Elutionsmittel getrennt. Das weniger fest an der Säule haftende Amid *I* wurde überwiegend im Gemisch mit dem Harnstoff *III* und das Amid *II* im Gemisch mit dem Harnstoff *IV* gewonnen. Nach Umkristallisieren des Rohamids *I* (7,20 g) aus dem Gemisch Benzol-Äther wurde das nach Verdampfen der Mutterlauge gewonnene Basengemisch (1,0 g) an Aluminiumoxyd (50 g, Aktivität III–IV) unter Verwendung von Benzol als Elutionsmittel chromatographisch getrennt. Durch Vereinen der ersten Fraktionen erhielt man ein Gemisch von Harnstoff *III* und Amid *I* im ungefähren Verhältnis 4 : 1; dieses Gemisch wurde vom Großteil der farbigen Ballaststoffe durch Lösen in 2%iger wäßriger Weinsäurelösung und durch Aufnahme der durch Natriumbicarbonat freigesetzten Basen in Äther befreit. Nach zweimaligem Umkristallisieren des Rückstandes aus Benzol entsprach das Präparat durch sein papierchromatographisches Verhalten, den Wert der spezifischen Drehung und durch weitere Eigenschaften einer authentischen²² Probe von Harnstoff *III*.

Zur Gewinnung des Konzentrates von Harnstoff *IV* aus dem Rohamid *II* (5,0 g) wurde dieses Amid in wäßrig-alkoholischer Kaliumhydroxydlösung⁴ epimerisiert, und aus dem Gemisch der Basen *I*, *II* und *IV* wurde das Amid *I* an einer Aluminiumoxydsäule unter Verwendung von Benzol mit 1% Aceton als Elutionsmittel abgetrennt. Wie wir bereits früher nachwiesen²², tritt unter den angewandten Bedingungen keine analoge Epimerisierung des Harnstoffes *IV* am Asymmetriezentrum $C_{(8)}$ ein. Die mit dem Gemisch der Basen *II* und *IV* vorgenommenen Operationen wurden dreimal wiederholt, wobei ein Gemisch beider Verbindungen mit dem überwiegenden Gehalt an Harnstoff *IV* anfiel. Nach Entfernen des Großteils der Ballaststoffe durch Auflösen des Präparates in 2%iger wäßriger Weinsäurelösung und durch Aufnehmen der durch Natriumbicarbonat freigesetzten Basen in das Gemisch Äther-Äthanol (9 : 1) wurde der Rückstand zunächst aus Aceton und sodann aus dem Gemisch Chloroform-Benzol kristallisiert. Der derart gewonnene Harnstoff *IV* entsprach in seinem papierchromatographischen Verhalten, dem Wert der spezifischen Drehung sowie in weiteren Eigenschaften dem authentischen Präparat²². Für $C_{20}H_{26}N_4O$ (338,4) berechnet: 16,56% N; gefunden: 16,39% N.

1-Methyl-D-lysergsäure (*Vd*)

In 250 ml wasserfreiem flüssigem Ammoniak wurde aus 0,21 g (5,25 mmol) Kalium Kaliumamid dargestellt²⁰. Das Reaktionsgemisch wurde mit 0,67 g (2,5 mmol) wasserfreier D-Lysergsäure versetzt; nach deren Auflösen (15 min) wurde die Lösung von 0,75 g (5,25 mmol) Methyljodid in 5 ml wasserfreiem Äther hinzugefügt. Nach 30 min Rühren wurde das Ammoniak verdampft und der amorphe Rückstand im Gemisch von 10 ml 10% wäßriger Sodalösung und 10 ml Chloroform gelöst. Nach Ausschütteln der organischen Phase mit 10%iger Sodalösung und Wasser wurden die vereinten wäßrig-alkalischen Anteile mit Essigsäure angesäuert, und die abgeschiedene Säure *Vd* (610 mg; 85%) wurde abgesaugt. Die Substanz wurde durch Auflösen in der 200fachen Menge siedenden 0,5%igen Ammoniaks und durch Ansäuern der heißen Lösung mit Essigsäure auf pH 5 kristallisiert. Sie bildet schwach verfärbte kristallisationsmittelfreie Nadelchen vom Smp. 238–239°, $[\alpha]_D^{20} +118^\circ$ (*c* 0,502; 0,1N Methansulfonsäure) und $[\alpha]_D^{20} +97^\circ$ (*c* 0,497; 0,1N-NaOH). Für $C_{17}H_{18}N_2O_2$ (282,3) berechnet: 72,32% C, 6,43% H, 9,92% N; gefunden: 72,59% C, 6,45% H, 9,75% N.

1-Methyl-D-dihydrolysergsäure(*I*) (*Vc*)

0,93 g lösungsmittelfreies rohes 1-Methyl-D-dihydroergotamin²⁰ wurden in die Lösung von 4 g Kaliumhydroxyd in 30 ml 50%igem wäßrigem Methanol eingetragen, und die Lösung wurde in Stickstoffatmosphäre 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde noch heiß nach Versetzen mit Ostacol über eine dünne Talkschiicht filtriert, das Filtrat in der Wärme mit Salzsäure auf pH 5 angesäuert und die Lösung über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Man erhielt 0,37 g (84%) Säure *Vc*, die nach zweimaligem, auf dieselbe Weise wie bei der Säure

Vd durchgeführtem Umkristallisieren farblose nadelförmige Kristalle bildet; Smp. 332–335°, $[\alpha]_D^{20} - 60^\circ$ (c 0,51; 0,1N Methansulfonsäure) und $[\alpha]_D^{20} - 76^\circ$ (c 0,5; 0,1N-NaOH). Für $C_{17}H_{20}N_2O_2$ (284,4) berechnet: 71,81% C, 7,09% H, 9,85% N; gefunden: 71,86% C, 7,16% H, 9,98% N.

Diäthylamide der D-Lysergsäure und D-Isolysergsäure (I und II)

Die Suspension von 1,34 g (5 mmol) wasserfreier D-Lysergsäure in 80 ml Dimethylformamid wurde bei 20° mit der Lösung von 0,89 g (5,5 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol in 25 ml desselben Lösungsmittels versetzt und das Reaktionsgemisch wurde sodann 30 min bei 20° im Dunkeln gerührt. Die klare Lösung wurde nun mit der Lösung von 0,40 g (5,5 mmol) Diäthylamin in 5 ml Dimethylformamid versetzt, und das Gemisch wurde zunächst 2 Stunden bei 20°, sodann noch 20 Stunden bei 5° stehengelassen. Aus der bräunlichen Lösung wurde das Dimethylformamid im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 50–60° abdestilliert. Der Abdampfückstand wurde in 250 ml 2%iger wäßriger Weinsäurelösung gelöst und mit Äther ausgeschüttelt, der wäßrige Anteil wurde nach Versetzen mit einer geringen Menge Ostacol abgesaugt und mit Ammoniak auf pH 8 alkalisiert. Die freigesetzten Basen wurden in das Gemisch Äther-Äthanol (9 : 1) aufgenommen, und die organische Schicht wurde nach dem Trocknen vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt 2,3 g Rohprodukt, das neben 57% Amiden I und II (81% berechnet auf die Ausgangssäure) vor allem Imidazol enthielt. Der qualitativen papierchromatographischen Bewertung zufolge enthielt das Rohprodukt nur die Amide I und II sowie Spuren von D-Lysergsäure und einem Zersetzungsprodukt.

Das Rohbasengemisch wurde in 10 ml Benzol mit 1% Aceton gelöst und an einer Aluminiumoxydsäule (50 g; Aktivität III–IV) unter Verwendung desselben Lösungsmittelgemisches zur Elution der Substanzen getrennt. Aus den ersten Fraktionen erhielt man 0,93 g sehr reines Amid I $[\alpha]_D^{20} + 26^\circ$ (c 0,30; Pyridin). Das normale Tartrat des Amids I entsprach nach Umkristallisieren aus Methanol in seinen Eigenschaften einer authentischen Probe⁴. Smp. 198–200°, $[\alpha]_D^{20} + 31^\circ$ (c 0,92; Wasser). Beim Trocknen bei 100°/0,2 mm verlor die Substanz 5,02% an Gewicht. Für $(C_{20}H_{25}N_3O)_2 \cdot C_4H_6O_6$ (796,9) berechnet: 10,55% N; gefunden: 10,48% N.

Die bei der chromatographischen Trennung des rohen Reaktionsproduktes anfallenden letzten Fraktionen ergaben das Rohamid II (0,25 g), das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton in jeder Hinsicht einem authentischen Muster⁴ entsprach. Smp. 181–182°, $[\alpha]_D^{20} + 215^\circ$ (c 0,33; Pyridin). Für $C_{20}H_{25}N_3O$ (323,4) berechnet: 12,99% N; gefunden: 12,62% N.

(+)-1-Hydroxy-2-butylamide der D-Lyserg- und D-Isolysergsäure (VIII und IX)

Aus 1,34 g (5 mmol) wasserfreier D-Lysergsäure und 0,89 g (5,5 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol wurde das acylierte Imidazol VIIa auf dieselbe Weise dargestellt, wie im vorangehenden Beispiel angeführt wird; ebenso wurde seine Reaktion mit (+)-2-Aminobutanol-(1) (0,49 g; 5,5 mmol) und die Isolation des Rohproduktes in derselben Weise vorgenommen. Man erhielt 3,07 g Rohbasengemisch, das 39% Gemisch der Amide VIII und IX (71% berechnet auf Ausgangs-Lysergsäure) enthielt. Bei der papierchromatographischen Bewertung wurden neben den Amiden VIII und IX Spuren von D-Lysergsäure und zwei Nebenprodukten festgestellt.

Aus der Lösung des Rohgemisches der Basen VIII und IX und 6,6 g (–)-Dibenzoylweinsäure in 13 ml Methanol schied man 1,56 g saures Salz des Amids IX ab (Smp. 200–202°), aus dem auf übliche Weise die Base freigesetzt wurde; nach Umkristallisieren aus Aceton bildete das Amid IX massive Prismen, die in ihren Eigenschaften mit einer authentischen Probe^{4,7} übereinstimmten; Smp. 192–194°, $[\alpha]_D^{20} + 384^\circ$ (c 0,44; Chloroform). Für $C_{20}H_{25}N_3O_2$ (339,4) berechnet: 70,75% C, 7,43% H, 12,38% N; gefunden: 70,74% C, 7,74% H, 12,30% N.

Die aus der Mutterlauge nach dem sauren (–)-Dibenzoyltartrat des Amides IX freigesetzte Base wurde zunächst aus Chloroform und sodann aus Benzol kristallisiert. Das derart gewonnene Amid VIII entsprach in jeder Hinsicht einer authentischen Probe^{4,7}; Smp. 171–173°, $[\alpha]_D^{20} - 44^\circ$

(*c* 0,41; Pyridin). Für $C_{20}H_{25}N_3O_2$ (339,4) berechnet: 70,75% C, 7,43% H, 12,38% N; gefunden: 70,93% C, 7,45% H, 12,51% N.

D-Dihydrolysergsäure(I)-(+)-1-Hydroxy-2-butylamid (X)

Die Suspension von 1,35 g (5 mmol) wasserfreier D-Dihydrolysergsäure(I) in 250 ml Dimethylformamid wurde mit 0,89 g (5,5 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt, und das Gemisch wurde 45 min bei 60° im Dunkeln gerührt. Die klare Lösung des acylierten Imidazols VIIb wurde mit der Lösung von 0,49 g (5,5 mmol) (+)-2-Aminobutanol-(1) in 5 ml Dimethylformamid versetzt, und das Reaktionsgemisch wurde sodann über Nacht bei 5° stehengelassen. Der nach Abdestillieren des Dimethylformamids bei 50–60°/15 mm verbliebene Rückstand wurde in 50 ml Gemisch Äthanol-Chloroform (1 : 3) gelöst, die Lösung wurde mit 1N-NaHCO₃ ausgeschüttelt, und die Lösungsmittel wurden im Vakuum der Wasserstrahlpumpe verdampft. Man erhielt 1,70 g Produkt mit einem Gehalt von 93% der Base X (93% berechnet auf die Ausgangs-D-Dihydrolysergsäure). Das Rohamid X wurde durch Kristallisation aus Benzol gereinigt. Es bildet farblose Nadeln vom Smp. 246–248°, mit einem Gehalt von 18,4% Kristalllösungsmittel, was 1 Molekül Benzol entspricht (berechnet 18,62%; $[\alpha]_D^{20} = -153^\circ$ (*c* 0,382; Pyridin). Für $C_{20}H_{27}N_3O_2$ (341,3) berechnet: 70,35% C, 7,97% H, 12,31% N; gefunden: 70,13% C, 8,03% H, 12,22% N.

1-Methyl-D-dihydrolysergsäure(I)-cyclopentylamid (XI)

Das Gemisch von 1,62 g (5 mmol) 1-Methyl-D-dihydrolysergsäure(I) und 0,89 g (5,5 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol wurde auf dem Ölbad (Badtemperatur 120–125°) bis zum Schmelzen des Gemisches und bis zum Aufhören der Kohlendioxidentwicklung erhitzt (insgesamt annähernd 15 Minuten). Die Schmelze wurde nach Erkalten bei 20° in 30 ml Dimethylformamid gelöst, die schwachgetrübte Lösung wurde mit der Lösung von 0,47 g (5,5 mmol) Cyclopentylamin in 2 ml desselben Lösungsmittels versetzt, und das Gemisch wurde bei 20° über Nacht stehengelassen. Es wurde eine geringe Menge nichtumgesetzter Säure Vc (20 mg) abgesaugt, Dimethylformamid im Vakuum der Wasserstrahlpumpe abgedampft und der verbliebene Rückstand mit 10 ml Äthylacetat vermischt. Man erhielt 1,23 g (70%) Amid XI; beim Aufarbeiten der Mutterlaugen lassen sich weitere 0,27 g (15%) von weniger reiner Substanz XI gewinnen. Das reine 1-Methyl-D-dihydrolysergsäure(I)-cyclopentylamid bildet farblose Nadeln vom Smp. 248–249° (Äthylacetat), $[\alpha]_D^{20} = -133^\circ$ (0,5; Pyridin). Für $C_{22}H_{29}N_3O$ (351,5) berechnet: 75,17% C, 8,32% H, 11,96% N; gefunden: 74,89% C, 8,41% H, 11,93% N.

1-Methyl-D-dihydrolysergsäure(I)-diäthylamid (XII)

Unter Verwendung von 0,4 g (5,5 mmol) Diäthylamin wurde nach dem im vorangehenden Beispiel angeführten Verfahren die Lösung des Amids XII in Dimethylformamid dargestellt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, der Rückstand wurde in 30 ml Chloroform gelöst, mit 1N-Na₂CO₃ und Wasser ausgeschüttelt und das Lösungsmittel sodann verdampft. Man erhielt 1,68 g (99%) rohes Diäthylamid XII, das als saures Maleinat gereinigt wurde. Das saure Maleinat der Base XII bildet farblose Nadeln vom Smp. 187–188° (Äthanol), $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ$ (*c* 0,483; 50%iges wäßriges Äthanol). Für $C_{21}H_{29}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ (455,5) berechnet: 65,91% C, 7,30% H, 9,22% N; gefunden: 65,94% C, 7,39% H, 9,32% N.

Die aus dem sauren Maleinat auf übliche Weise freigesetzte Base entsprach nach Umkristallisieren aus Benzol in ihren Eigenschaften den Angaben der Literatur²⁰. Smp. 131–132°, $[\alpha]_D^{20} = -111^\circ$ (*c* 0,549; Pyridin). Für $C_{21}H_{29}N_3O$ (339,5) berechnet: 12,38% N; gefunden: 12,49% N.

1-Methyl-D-dihydrolysergsäure(I)-(+)-1-Hydroxy-2-butylamid (XIII)

Das Rohamid XIII (1,67g; 94%) wurde unter Verwendung von 0,49 g (5,5 mmol) (+)-2-Aminobutanol-(1) nach dem beim Amid XII erwähnten Verfahren dargestellt und durch Kristallisation

aus dem Gemisch Chloroform-Äther gereinigt. Es bildet farblose Nadeln vom Smp. 233–236°, $[\alpha]_D^{20} -145^\circ$ (c 0,5; Pyridin). Für $C_{21}H_{29}N_3O_2$ (355,5) berechnet: 70,95% C, 8,22% H, 11,82% N; gefunden: 70,67% C, 8,43% H, 11,59% N.

Das normale Tartrat des Amids XIII bildet farblose Nadeln vom Smp. 135–136° (Methanol) mit einem Gehalt von 5,4% Kristalllösungsmittel (für 1,5 CH_3OH berechnet 5,29%); $[\alpha]_D^{20} -56^\circ$ (c 0,501; Wasser). Für $(C_{21}H_{29}N_3O_2)_2 \cdot C_4H_6O_6$ (861,0) berechnet: 9,76% N; gefunden: 9,77% N.

Die in der vorliegenden Arbeit angeführten Analysen wurden in der analytischen Abteilung unseres Institutes von Frau M. Aixerová, Frau E. Dvořáková, Frau J. Schmidtová unter der Leitung von Dipl.-Ing. J. Körbl ausgeführt. Die papierchromatographische Bewertung der Substanzen wurden an unserem Institut von Herrn S. Vaněček und Frau M. Jelínková unter der Leitung von Dr. K. Macek vorgenommen und die photokolorimetrische Auswertung der Lysergsäurederivate wurde von Herrn M. Šmíd und Frau L. Říhová, gleichfalls aus unserem Institut, durchgeführt.

Literatur

1. Stoll A., Hofmann A.: *Helv. Chim. Acta* 26, 922 (1943).
2. Stoll A., Hofmann A.: *Helv. Chim. Acta* 26, 2070 (1943).
3. Stoll A., Hofmann A.: *Z. physiol. Chem.* 251, 155 (1938).
4. Stoll A., Hofmann A.: *Helv. Chim. Acta* 26, 944 (1943).
5. Stoll A., Hofmann A.: *Helv. Chim. Acta* 38, 421 (1955).
6. Semonský M., Zikán V., Votava Z.: diese Zeitschrift 22, 1632 (1957).
7. Semonský M., Černý A., Zikán V.: diese Zeitschrift 21, 382 (1956).
8. Semonský M., Zikán V.: diese Zeitschrift 25, 1190 (1960).
9. Sandoz: *Brit. Pat.* 573 514 vom 15. 9. 1943; *Schweizer Prior.* 16. 9. 1942.
10. Jacobs W. A., Craig L. C.: *J. Biol. Chem.* 104, 547 (1934).
11. Kornfeld E. C., Fornefeld E. J., Kline G. B., Mann M. J., Morrison D. E., Jones R. G., Woodward R. B.: *J. Am. Chem. Soc.* 78, 3087 (1956).
12. Garbrecht W. L.: *J. Org. Chem.* 24, 368 (1959).
13. Pioch R. P.: *U. S. Pat.* 2 736 728 vom 6. 12. 1954; *Chem. Abstr.* 50, 10 803 d (1956).
14. Semonský M., Černý A., Zikán V.: diese Zeitschrift 22, 1014 (1957).
15. Hofmann A., Frey A. J., Ott H.: *Experientia* 17, 206 (1961); *Schweizer Patentanmeldung* 11 132.
16. Pöhm M.: *Planta Med.* 6, 395 (1958).
17. Paul R., Anderson G. W.: *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4596 (1960).
18. Staab H. A.: *Ann.* 609, 75 (1957).
19. Staab H. A.: *Angew. Chem.* 71, 194 (1959).
20. Troxler F., Hofmann A.: *Helv. Chim. Acta* 40, 1721 (1957).
21. Macek K., Vaněček S.: diese Zeitschrift 24, 315 (1959); *Chem. listy* 52, 553 (1958).
22. Zikán V., Semonský M.: diese Zeitschrift 25, 1922 (1960).

Übersetzt von E. Tůmová.

Резюме

А.Черный и М.Семонский: *Алкалоиды спорыньи. XIX. Применение N,N'-карбонилдимидазола для синтеза амидов D-лизергиновой, D-дигидролизергиновой(I) и 1-метил-D-дигидролизергиновой(I) кислот.* С применением D-лизергиновой, D-дигидролизергиновой(I) и 1-метил-D-дигидролизергиновой(I) кислот и некоторых первичных и вторичных аминов синтезированы при помощи N,N'-карбонилдимидазола с хорошим выходом замещенные амиды вышеприведенных кислот. Успешное применение N,N'-карбонилдимидазола обусловлено, прежде всего, реакционной способностью соответствующей кислоты и устойчивостью ацилированного имидазола, возникающего в качестве промежуточного продукта.