

SUMMARY

Rac. 2-dehydro-emetine (XV) and rac. 2-dehydro-isoemetine (XVI) have been synthesized in five steps and in good yield from 2-oxo-3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizine (VII). Homologues and analogues of XV and XVI with other substituents have been obtained in the same way.

Rac. 2-dehydro-emetine (XV) and its analogues with other substituents in the isoquinoline part exhibit high activity in infections caused by *Entamoeba histolytica*. The compounds substituted in 3-position with groups other than an ethyl and all derivatives of the dehydro-isometine series show little or no activity.

Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

86. Synthèse de la Phé²-oxytocine¹⁾

par P.-A. Jaquenoud et R. A. Boissonnas

(12 III 59)

Nous avons décrit dans des travaux précédents la synthèse^{2) 3) 4)} et les propriétés biologiques^{4) 5)} de différents analogues de l'oxytocine, dans lesquels ou bien l'isoleucine en position 3 était remplacée par la leucine, la valine ou la phénylalanine, ou bien l'asparagine en position 5 par la glutamine.

Dans le présent travail, nous rapportons la synthèse d'un autre analogue de l'oxytocine, dans lequel la tyrosine, en position 2, a été remplacée par la phénylalanine. Cette Phé²-oxytocine (VII) ne possède donc pas l'hydroxyle phénolique présent dans l'oxytocine. L'étude biologique de cet analogue doit permettre de faire ressortir l'influence de cette fonction hydroxylique sur les différentes activités biologiques caractéristiques de l'oxytocine.

Le schéma de synthèse que nous avons utilisé est basé sur le principe que nous avons suivi dans nos travaux précédents^{2) 3) 6)} (voir schéma de synthèse⁷⁾).

¹⁾ Nous adoptons pour la désignation des analogues de l'oxytocine la nomenclature déjà utilisée précédemment dans ce journal pour les analogues de l'hypertensine par R. SCHWYZER et coll. (Helv. **40**, 614 (1957); **41**, 1273, 1287 (1958)), nomenclature dans laquelle le corps de base est précédé du nom de l'acide aminé introduit à la place d'un acide aminé du corps de base avec, en indice, la position, comptée depuis l'extrémité N-terminale de la chaîne, où a eu lieu la substitution.

²⁾ R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD & J.-P. WALLER, Helv. **39**, 1421 (1956).

³⁾ P.-A. JAQUENOUD, Thèse No. 1247, Faculté des sciences de l'Université de Genève.

⁴⁾ R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD, J.-P. WALLER, H. KONZETT & B. BERDE, Nature **178**, 260 (1956).

⁵⁾ B. BERDE, W. DOEPFNER & H. KONZETT, British J. Pharmacol. Chemotherapy **12**, 209 (1957).

⁶⁾ R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD & J.-P. WALLER, Helv. **38**, 1491 (1955).

⁷⁾ Pour les abréviations et les méthodes analytiques utilisées, cf. ST. GUTTMANN & R. A. BOISSONNAS, Helv. **41**, 1852 (1958).

La N-CBO-S-benzyl-L-cystéine⁸⁾ est condensée par la méthode à la dicyclohexyl-carbodiimide⁹⁾ avec le L-phénylalaninate de méthyle²⁾ en N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalaninate de méthyle (I; rdt. 79%). Ce dernier donne par saponification la N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalanine (II; rdt. 92%), qui est condensée⁹⁾ avec le L-isoleucinate de méthyle⁶⁾¹⁰⁾ en N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalaninyl-L-isoleucinate de méthyle (III; rdt. 62%). Après transformation en hydrazide (IV; rdt. 71%), l'azide correspondant (V; rdt. 84%) est condensé avec le L-glutaminyll-L-asparaginyll-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyll-L-leucylglycinamide⁶⁾ en N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalaninyl-L-isoleucyl-L-glutaminyll-L-asparaginyll-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyll-L-leucylglycinamide (VI; rdt. 64%).

La pureté de chacun de ces peptides a été contrôlée, après scission du groupe CBO-, par chromatographie sur papier et par électrophorèse sur papier sous haut voltage⁷⁾.

Par scission des groupes S-benzyl- et du groupe CBO- à l'aide du sodium dans l'ammoniac liquide selon DU VIGNEAUD et coll.¹¹⁾ suivie d'oxydation à l'air en solution aqueuse diluée, il a été obtenu une solution brute contenant, à côté de quelques impuretés peptidiques inactives, le disulfure nonapeptidique cyclique désiré, soit la Phé²-oxytocine (VII). Les activités biologiques d'une telle solution ont été récemment étudiées en détail par KONZETT & BERDE¹²⁾. Les rapports des activités sur l'utérus de Rat isolé, la pression sanguine du Poulet, la pression interne de la glande mammaire du Lapin et l'utérus de Chat *in situ* ont été respectivement de $10 \pm 1/16 \pm 2/39 \pm 4/67 \pm 13$, la valeur relative de 10 étant attribuée arbitrairement à la première de ces activités.

Après purification par un contre-courant de 1065 transferts dans le système butanol secondaire - acide acétique 0,1%, nous avons obtenu sans perte d'activité un produit pur ($K = 0,60$) donnant la composition correcte en acides aminés après hydrolyse et ne montrant qu'une seule tache après électrophorèse sur papier sous haut voltage à pH 1,9 et 5,8 par révélation à la ninhydrine, au réactif de FOLIN-CIOCALTEU⁷⁾, au réactif au bleu de bromophénol de DURRUM¹³⁾ et au réactif au chlore-iodure-amidon modifié¹⁴⁾.

Les activités biologiques de la Phé²-oxytocine pure¹⁵⁾ sont les suivantes, en unités internationales par mg: utérus de Rat isolé $31,5 \pm 2,4$, pression sanguine du Poulet

⁸⁾ C. R. HARRINGTON & T. H. MEAD, *Biochem. J.* **30**, 1602 (1936); B. HEGEDÜS, *Helv.* **31**, 742 (1948); ST. GOLDSCHMIDT & CH. JUTZ, *Chem. Ber.* **86**, 1116 (1953); B. ISELIN, M. FEURER & R. SCHWYZER, *Helv.* **38**, 1508 (1955).

⁹⁾ J. C. SHEEHAN & G. P. HESS, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1067 (1955).

¹⁰⁾ CH. RESSLER & V. DU VIGNEAUD, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 4511 (1957).

¹¹⁾ V. DU VIGNEAUD, CH. RESSLER, J. M. SWAN, C. W. ROBERTS & P. G. KATSOYANNIS, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 3115 (1954).

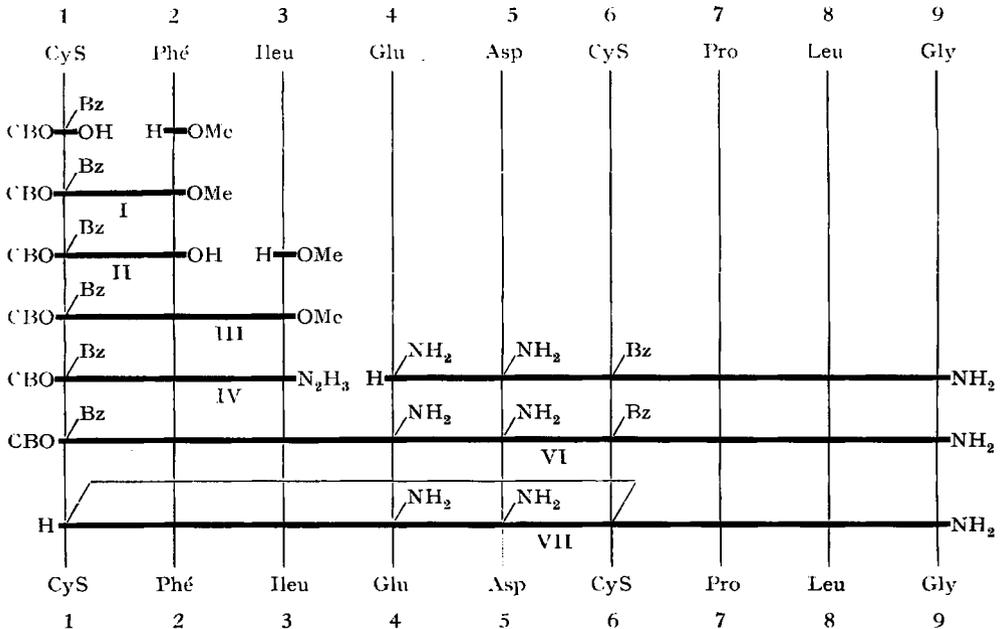
¹²⁾ H. KONZETT & B. BERDE, *British J. Pharmacol. Chemotherapy* **14**, 333 (1959).

¹³⁾ E. L. DURRUM, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 2943 (1950); H. G. KUNKEL, S. P. TAYLOR & V. DU VIGNEAUD, *J. biol. Chemistry* **200**, 559 (1953).

¹⁴⁾ H. RYDON & P. SMITH, *Nature* **169**, 922 (1952). Le Dr ST. GUTTMANN, de notre laboratoire, a trouvé que si, au lieu de vaporiser un mélange d'amidon et d'iodure de potassium comme dans la méthode originale, on vaporisait d'abord une solution d'amidon à 1% et, après une min., une solution d'iodure de potassium à 1%, il se formait des taches plus intenses sur un fond tout à fait incolore.

¹⁵⁾ B. BERDE & H. KONZETT, à publier.

63,2 \pm 9,0, pression interne de la glande mammaire du Lapin 141 \pm 21, utérus de Chat *in situ* 168 \pm 12. Les rapports de ces activités sont donc respectivement, la première étant prise arbitrairement comme 10, de 10 \pm 1 / 20 \pm 3 / 45 \pm 7 / 54 \pm 4, ce qui correspond bien, dans les limites d'erreur indiquées des dosages biologiques, aux rapports trouvés ci-dessus pour la solution brute. Il n'y a donc eu ni enrichissement, ni appauvrissement en une de ces quatre activités par purification. Nous pouvons donc admettre que les différentes activités obtenues dans les différents tests sont bien le fait d'une seule substance chimique.



Il résulte de ces mesures d'activités biologiques, que l'absence du groupe hydroxyle phénolique diminue les diverses activités oxytociques par rapport à l'oxytocine, mais que, comme c'est le cas aussi pour la Val³-oxytocine^{2) 4) 5)}, cette diminution est plus marquée sur la pression sanguine du Poulet et sur la contraction de l'utérus de Rat isolé que sur la pression de la glande mammaire du Lapin et sur l'utérus de Chat *in situ*.

Cependant ces diverses activités sont encore suffisamment élevées pour que l'on puisse conclure que la présence de l'hydroxyle phénolique n'est pas indispensable pour que se manifestent les activités caractéristiques de l'oxytocine¹⁶⁾.

¹⁶⁾ A l'issue de l'exposé fait par l'un de nous (R. A. B.) le 5. 11. 58 à New York sur les résultats essentiels de ce travail, le Prof. V. DU VIGNEAUD et le Dr M. BODANSKY nous avisèrent qu'ils avaient préparé le même analogue par une autre méthode de synthèse et étaient arrivés aux mêmes conclusions. Une communication préliminaire sur le travail de ces auteurs paraîtra sous peu dans le J. Amer. chem. Soc. Nous remercions le Prof. DU VIGNEAUD de nous en avoir envoyé une copie.

Partie expérimentale ¹⁷⁾

N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalaninate de méthyle (I). On dissout 2,37 g (11 mmoles) de chlorhydrate de L-phénylalaninate de méthyle²⁾ et 1,47 ml (10,5 mmoles) de triéthylamine dans 30 ml de chloroforme, évapore à sec sous vide et redissout dans 50 ml d'acétonitrile. Après adjonction de 3,45 g (10 mmoles) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéine³⁾, on introduit dans la solution limpide, sous refroidissement, 2,58 g (12,5 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide⁴⁾. Après avoir agité une nuit à température ordinaire, on filtre, évapore à sec sous vide, dissout dans 100 ml d'acétate d'éthyle, lave trois fois par HCl 1-n., quatre fois par NH₄OH 1-n., deux fois par NaCl 15%, sèche sur Na₂SO₄, évapore à sec au vide, triture dans l'éther de pétrole, filtre et sèche au vide. On obtient ainsi 4,87 g de cristaux de F. 106–107°. Après recristallisation par dissolution dans 25 ml d'éthanol à 95% bouillant et refroidissement lent, on obtient 4,02 g (79%) de belles aiguilles de F. 109°. $Rf_M^a = 0,98^7)$. $E_{1,9}^a = 1,00$ Try; 0,83 Glu⁷⁾. $E_{5,8}^a = 0,71$ His. $[\alpha]_D^{22} = -7,5^\circ \pm 1^\circ$ (c = 2; tétrahydro-furanne); $-36,5^\circ \pm 1^\circ$ (c = 2; diméthylformamide).

$C_{28}H_{30}O_5N_2S$	Calculé C 66,4	H 6,0	O 15,8	N 5,5	S 6,3%
(506,6)	Trouvé ,, 66,5	,, 6,1	,, 16,1	,, 5,3	,, 6,7%

N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalanine (II). A une solution de 3,5 g (6,9 mmoles) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalaninate de méthyle dans 50 ml de méthanol, on ajoute à température ordinaire et en agitant fortement 4,0 ml de NaOH 4-n. La solution reste d'abord limpide puis se prend en masse. On continue à agiter et après 15 min la masse se resubilise complètement. On agite encore une h, dilue avec 300 ml d'eau et acidifie par HCl 1-n. jusqu'à pH 1–2. Le dipeptide saponifié précipite d'abord sous forme d'un gel, qui peu à peu se transforme en une masse cristalline blanche que l'on filtre, rince à l'eau et essore, avant de la recristalliser dans 35 ml d'éthanol à 95% bouillant. Par repos au froid, il se forme de très belles aiguilles. On obtient ainsi après séchage 3,14 g (92%) de F. 157°. $Rf_M^a = 0,75$. $E_{1,9}^a = 1,00$ Try; 0,85 Glu. $E_{5,8}^a = 0,67$ Try. $[\alpha]_D^{22} = -24^\circ \pm 1^\circ$ (c = 2; pyridine); $-34^\circ \pm 1^\circ$ (c = 2; diméthylformamide).

$C_{27}H_{28}O_3N_2S$	Calculé C 65,9	H 5,7	O 16,2	N 5,7	S 6,5%
(492,6)	Trouvé ,, 65,7	,, 5,6	,, 16,3	,, 5,9	,, 6,7%

N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalananyl-L-isoleucinate de méthyle (III). On dissout 1,20 g (6,6 mmoles) de chlorhydrate de L-isoleucinate de méthyle⁶⁾ ¹⁰⁾ et 0,88 ml (6,3 mmoles) de triéthylamine dans le chloroforme, évapore à sec sous vide et reprend par 50 ml d'acétonitrile. On ajoute 2,94 g (6,0 mmoles) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalanine et introduit dans la solution limpide, sous refroidissement, 1,56 g (7,5 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide⁴⁾ qui réagissent immédiatement avec formation de dicyclohexylurée. Après avoir encore agité une nuit, on filtre, évapore à sec sous vide, dissout dans 180 ml d'acétate d'éthyle, lave trois fois par HCl 1-n., quatre fois par NH₄OH 1-n., deux fois par NaCl 15%, sèche sur Na₂SO₄, évapore à sec sous vide, triture dans l'éther de pétrole, filtre et sèche. On recristallise par dissolution dans 30 ml d'éthanol à 90% bouillant et repos à froid. Après filtration et séchage, on obtient ainsi 2,31 g (62%) de belles aiguilles de F. 144°. $Rf_M^a = 0,98$. $E_{1,9}^a = 0,90$ Try; 0,76 Glu. $E_{5,8}^a = 0,59$ His. $[\alpha]_D^{22} = -30^\circ \pm 1^\circ$ (c = 2; diméthylformamide); $-31^\circ \pm 1^\circ$ (c = 2; tétrahydro-furanne).

$C_{34}H_{41}O_6N_3S$	Calculé C 65,8	H 6,7	O 15,5	N 6,8	S 5,3%
(619,8)	Trouvé ,, 65,5	,, 6,5	,, 15,6	,, 6,9	,, 5,2%

N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-hydrazide (IV). A une solution de 1,86 g (3,0 mmoles) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalananyl-L-isoleucinate de méthyle dans 12 ml de méthanol, on ajoute 3 ml d'hydrate d'hydrazine 100% et chauffe 4 h à 75°. Après 30 min déjà, les premiers cristaux d'hydrazide apparaissent dans la solution. On laisse reposer au froid, puis filtre et rince avec un peu de méthanol d'abord et beaucoup d'eau ensuite pour éliminer tout l'hydrate d'hydrazine. Après séchage au vide poussé, on obtient 1,32 g (71%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-hydrazide de F. 224°. $Rf_M^a = 0,95$. $E_{1,9}^a = 0,64$ His; 1,25 Try; 1,03 Glu. $[\alpha]_D^{21} = -31^\circ \pm 1^\circ$ (c = 2,8; diméthylformamide).

$C_{33}H_{41}O_5N_5S$	Calculé C 63,9	H 6,7	O 12,9	N 11,3	S 5,2%
(619,8)	Trouvé ,, 64,2	,, 6,7	,, 13,2	,, 11,1	,, 5,3%

¹⁷⁾ Les microanalyses ont été effectuées dans notre laboratoire microanalytique (Dr W. SCHÖNIGER).

N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-azide (V). A une solution refroidie à -5° de 1,24 g (2,0 mmoles) de *N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-hydrasid*e dans 16 ml de diméthylformamide, 12 ml d'isopropanol et 1 ml d'HCl 6-n., on ajoute sous agitation 0,43 ml de NaNO_2 5-m. Après 10 min on neutralise avec 13 ml de NaHCO_3 1-m., et dilue par 40 ml d'eau glacée. L'azide ainsi précipité est filtré, lavé à l'eau glacée et séché à 0° au vide poussé. On obtient 1,07 g (84%) de *N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-azide* de F. 110° (avec décomposition et dégagement gazeux), que l'on utilise immédiatement pour le stade suivant.

N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-asparaginy-L-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-leucyl-glycinamide (VI). On dissout 1,28 g (1,78 mmoles) de *L-glutaminyl-L-asparaginy-L-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-leucyl-glycinamide*⁶⁾ et 1,07 g (1,68 mmoles) de *N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-azide* dans 16 ml de diméthylformamide. Après trois jours à 20° sous agitation et concentration au vide, on précipite avec l'acétate d'éthyle et lave plusieurs fois le précipité dans le méthanol bouillant, puis sèche au vide. On obtient 1,43 g (64%) de *N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-asparaginy-L-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-leucyl-glycinamide* de F. 250° (avec décomposition). $Rf_M^a = 0,98$. $F_{1,9}^a = 0,45$ His. 0,85 Try. 0,73 Glu. $[\alpha]_D^{20} = -45^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,8$; diméthylformamide).

$\text{C}_{65}\text{H}_{88}\text{O}_{13}\text{N}_{12}\text{S}_2$	Calculé	C 59,7	H 6,6	O 15,9	N 12,9	S 4,9%
(1307,6)	Trouvé	„ 59,3	„ 6,4	„ 16,2	„ 12,5	„ 4,9%

Phe²-oxytocine brute. Le nonapeptide protégé ci-dessus est libéré de ses groupes protecteurs par traitement au sodium dans l'ammoniac liquide et cyclisé par oxydation à l'air selon DU VIGNEAUD et coll.¹¹⁾. Une solution diluée, correspondant à 0,20 mg de nonapeptide protégé de départ par ml, possède par rapport à la poudre internationale standard d'hypophyse postérieure les activités suivantes exprimées en unités internationales par ml¹⁸⁾: utérus de Rat isolé $1,6 \pm 0,2$, pression sanguine du Poulet $2,6 \pm 0,2$, pression interne de la glande mammaire du Lapin $6,2 \pm 0,6$, utérus de Chat *in situ* $10,7 \pm 2,2$, pression sanguine du Rat 0,016.

Phe²-oxytocine purifiée. Une solution obtenue par traitement au sodium dans l'ammoniac liquide et oxydation à l'air à partir de 320 mg de nonapeptide protégé est concentrée au vide à un faible volume et placée dans le premier tube d'un appareil à contre-courant automatique de 25 ml par phase. Après 1065 transferts dans le système de phases formé par le mélange butanol secondaire – eau – acide acétique 1000:1000:1, le «peak» principal au FOLIN-CIOCALTEU¹⁹⁾ a migré de 398 tubes ($K = 0,60$) et correspond au «peak» d'activité. Il contient toute l'activité de départ et 33% de l'azote peptidique. Les tubes centraux de ce «peak» sont réunis et concentrés au vide à un volume de 91,0 ml. Cette solution contient 0,33 mg de nonapeptide cyclique par ml. Une partie est utilisée pour les dosages biologiques ci-dessous et le reste est lyophilisé et soumis immédiatement à l'électrophorèse sur papier sous haut voltage⁷⁾. $E_{1,9} = 0,70$ Try. $E_{5,8} = 0,40$ His. Tache unique par révélation à la ninhydrine⁷⁾, au réactif de FOLIN-CIOCALTEU⁷⁾, au réactif au bleu de bromophénol¹³⁾ et au réactif au chlore-amidon-iodure¹⁴⁾. Ce dernier réactif est le plus sensible.

La composition en acides aminés d'un hydrolysate obtenu après oxydation préalable à l'acide performique est la même que celle d'un mélange de référence traité dans les mêmes conditions⁷⁾.

Les activités biologiques par rapport à la poudre internationale d'hypophyse postérieure sont les suivantes en unités internationales par mg¹⁸⁾: utérus de Rat isolé $31,5 \pm 2,4$, pression sanguine du Poulet $63,2 \pm 9,0$, pression interne de la glande mammaire du Lapin 141 ± 21 , utérus de Chat *in situ* 168 ± 12 .

SUMMARY

The synthesis of Phe²-oxytocin, an analogue of oxytocin without the phenolic hydroxyl, and some of its biological properties are described. *N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-phénylalanine methyl ester* is prepared from *N-CBO-S-benzyl-L-cysteine*

¹⁸⁾ Les déterminations d'activité biologique ont été effectuées selon les méthodes précédemment utilisées⁵⁾ par le Prof. H. KONZETT et le Dr B. BERDE (cf. ¹²⁾¹⁵⁾) de notre Département pharmacologique (Dir.: Dr A. CERLETTI).

¹⁹⁾ O. H. LOWRY, N. J. ROSEBROUGH, A. L. FARR & R. J. RANDALL, J. biol. Chemistry **193**, 265 (1951).

and L-phenylalanine methyl ester, using dicyclohexyl-carbodiimide as a condensing agent. After saponification and condensation with L-isoleucine methyl ester by the same method, N-CBO-S-benzyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-L-isoleucine methyl ester is obtained and converted to the azide via the hydrazide. Condensation with L-glutamyl-L-asparaginyl-S-benzyl-L-cysteinyl-L-prolyl-L-leucyl-glycinamide gives the nonapeptide, N-CBO-S-benzyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-L-asparaginyl-S-benzyl-L-cysteinyl-L-prolyl-L-leucyl-glycinamide. Cleavage of the protecting groups with sodium in liquid ammonia and oxidation of the resulting sulfhydryl nonapeptide affords the desired cyclic nonapeptide amide, which has been assayed for several typical oxytocic activities before and after extensive purification by counter-current distribution. The presence of the phenolic hydroxyl group is found to be favourable but not essential for the appearance of the characteristic oxytocic activities.

Laboratoires de Chimie pharmaceutique SANDOZ, Bâle

87. Oxydation von Lysergsäure-Derivaten in 2,3-Stellung

47. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾²⁾

von **F. Troxler** und **A. Hofmann**

(13. III. 59)

Im Zusammenhang mit der Frage nach der Umwandlung und dem Abbau der Mutterkornalkaloide und anderer Lysergsäure-Abkömmlinge im Organismus verdient ein biologisches Oxydationsprodukt des *d*-Lysergsäure-diäthylamids (LSD) Beachtung, das durch Einwirkung eines Mikrosomenpräparates aus Meerschweinchenleber auf diese Verbindung erhalten worden ist³⁾⁴⁾. Wohl ist schon früher durch Versuche mit ¹⁴C-markiertem LSD die Verteilung und Ausscheidung an der Maus untersucht worden⁵⁾, doch konnte dabei über die chemische Natur der biologischen Umwandlung nur so viel ausgesagt werden, dass zur Hauptsache wasserlösliche Abbauprodukte entstanden waren. Demgegenüber gelang es, das mit Hilfe von Lebermikrosomen erhaltene Umwandlungsprodukt von LSD³⁾⁴⁾ als 2-Oxo-2,3-dihydro-*d*-lysergsäure-diäthylamid (Formel I) zu charakterisieren. Diese Verbindung konnte dann auch auf chemischem Weg⁴⁾ nach der Disulfid-Methode von TH. WIELAND und Mitarbeitern⁶⁾ gewonnen werden. Weder das nur in sehr kleiner Menge zugängliche biologische Oxydationsprodukt, noch das auf chemischem Weg hergestellte Oxo-dihydro-LSD

¹⁾ 46. Mitt. Helv. **41**, 1984 (1957).

²⁾ Durch den einen von uns (F. T.) auszugsweise vorgetragen am 3. Oktober 1958 in Tübingen an der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung.

³⁾ J. AXELROD, R. O. BRADY, B. WITKOP & E. V. EVARTS, *Nature* **178**, 143 (1956).

⁴⁾ K. FRETER, J. AXELROD & B. WITKOP, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3191 (1957).

⁵⁾ A. STOLL, E. ROTHLIN, J. RUTSCHMANN & W. R. SCHALCH, *Experientia* **11**, 396 (1955).

⁶⁾ TH. WIELAND, O. WEIBERG, E. FISCHER & G. HÖRLEIN, *Liebigs Ann. Chem.* **587**, 146 (1954); TH. WIELAND, O. WEIBERG & W. DILGER, *ibid.* **592**, 69 (1955).