

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.

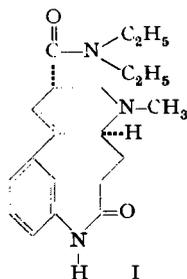
³⁾ J. AXELROD, R. O. BRADY, B. WITKOP & E. V. EVARTS, *Nature* **178**, 143 (1956).

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).

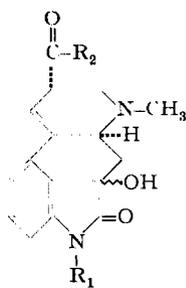
⁶⁾ TH. WIELAND, O. WEIBERG, E. FISCHER & G. HÖRLEIN, *Liebigs Ann. Chem.* **587**, 146 (1954); TH. WIELAND, O. WEIBERG & W. DILGER, *ibid.* **592**, 69 (1955).

konnte aber in kristallisiertem Zustand gefasst und die Verbindung demgemäss nur unbefriedigend charakterisiert werden.

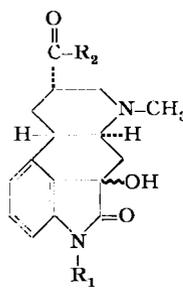


Nachstehend wird ein Verfahren beschrieben, mit dem es gelang, I in kristallisierter Form herzustellen.

Ausgehend von der Beobachtung, dass Lysergsäure- und Dihydro-lysergsäure-Verbindungen durch Chlorwasser augenblicklich in Produkte übergehen, die keinen Indol-Charakter mehr besitzen (UV.-Spektren, Farbreaktionen), haben wir diese Reaktion näher untersucht und festgestellt, dass dabei unter anderem Dioxindol-Derivate mit den Strukturen II bzw. III entstehen.



- II a) $R_1 = H, R_2 = N(C_2H_5)_2$
 b) $R_1 = CH_3, R_2 = N(C_2H_5)_2$
 c) $R_1 = H, R_2 = \text{Tripeptidrest}$
 des Ergotamins



- III a) $R_1 = H, R_2 = OCH_3$
 b) $R_1 = H, R_2 = \text{Tripeptidrest}$
 des Ergotamins

Die präparative Durchführung der Oxydation geschah durch $\frac{1}{2}$ stündiges Stehenlassen der weinsauren Lösungen der Lysergsäure- bzw. Dihydro-lysergsäure-Verbindung mit Chlorkalk bei Raumtemperatur. Die besten Ausbeuten an Dioxindol-Derivaten, ungefähr 30% d. Th., wurden bei Einwirkung von 4-5 Atomen aktiven Chlors auf 1 Mol. Indol-Verbindung erhalten. Weniger Oxydationsmittel liess einen Teil des Ausgangsmaterials unverändert, und ein grösserer Überschuss führte zu weiteroxydierten Produkten. Bei der Aufarbeitung war der leichten Verseifbarkeit durch Alkali Rechnung zu tragen. Die Abtrennung der gesuchten Oxindol-Verbindungen von den Nebenprodukten gelang mit Hilfe der Säulenchromatographie.

Die Konstitution der Verbindungen II und III ergab sich aus folgenden Daten und Umsetzungen:

Die Oxydationsprodukte weisen gegenüber ihren Ausgangsstoffen einen Mehrgehalt von 2 Sauerstoffatomen auf. Eines derselben liegt in einer Oxindol-Gruppe-

rung vor, denn im IR.-Spektrum zeigen die neuen Derivate der Lysergsäure bei 1715 cm^{-1} , diejenigen der Dihydro-lysergsäure bei 1700 cm^{-1} die für die Oxindol-Gruppe charakteristische tiefe Absorptionsbande⁷⁾. Im UV. zeigen die ersteren bei $254\text{ m}\mu$, die Dihydro-Verbindungen bei $259\text{ m}\mu$ ein typisches Absorptionsmaximum.

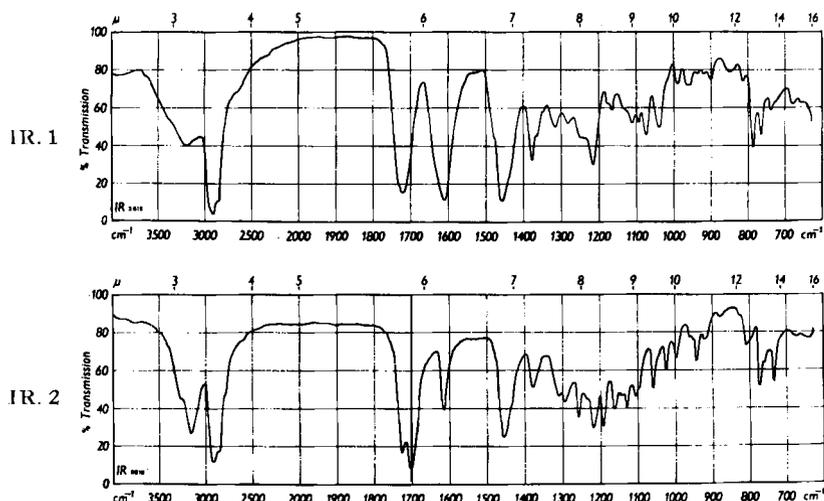


Fig. 1. IR.-Spektren in Nujol

IR. 1: 2-Oxo-3-hydroxy-2,3-dihydro-*d*-lysergsäure-diäthylamid (IIa)

IR. 2: 2-Oxo-3-hydroxy-2,3,9,10-tetrahydro-*d*-lysergsäure(I)-methylester (IIIa)

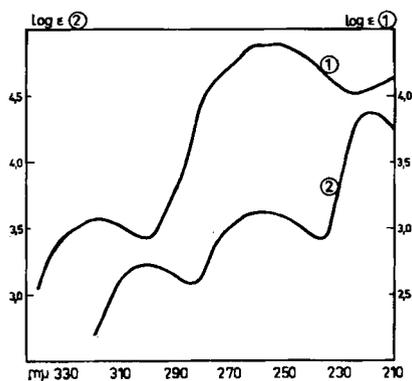


Fig. 2. UV.-Spektren in Methanol

①: 2-Oxo-3-hydroxy-2,3-dihydro-*d*-lysergsäure-diäthylamid (IIa)

②: 2-Oxo-3-hydroxy-2,3,9,10-tetrahydro-*d*-lysergsäure(I)-methylester (IIIa)

Das zweite zusätzliche Sauerstoffatom liegt in einer Hydroxyl-Gruppe vor. Diese gibt sich im IR.-Spektrum des aus 1-Methyl-*d*-lysergsäure-diäthylamid erhaltenen Oxydationsproduktes IIb durch eine tiefe breite Bande zwischen 2800 und 3300 cm^{-1} zu erkennen. Diese muss, da die Verbindung keine NH-Gruppe enthält, einer assozi-

⁷⁾ Vgl. z. B. GORDON N. WALKER, J. Amer. chem. Soc. 77, 3844 (1955).

einwirken lässt wie auf *d*-Lysergsäure-diäthylamid. Die Einwirkung des Oxydationsmittels dürfte sich demnach in der Weise vollziehen, dass *d*-Lysergsäure-diäthylamid (VI) zuerst in der freien 2-Stellung chloriert wird, worauf Addition von unterchloriger Säure und anschliessend Hydrolyse zum Dioxindol-System folgt (Schema).

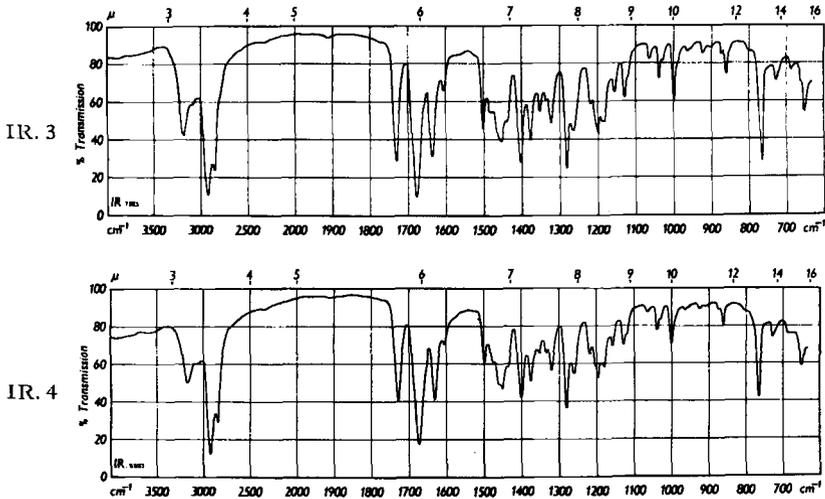
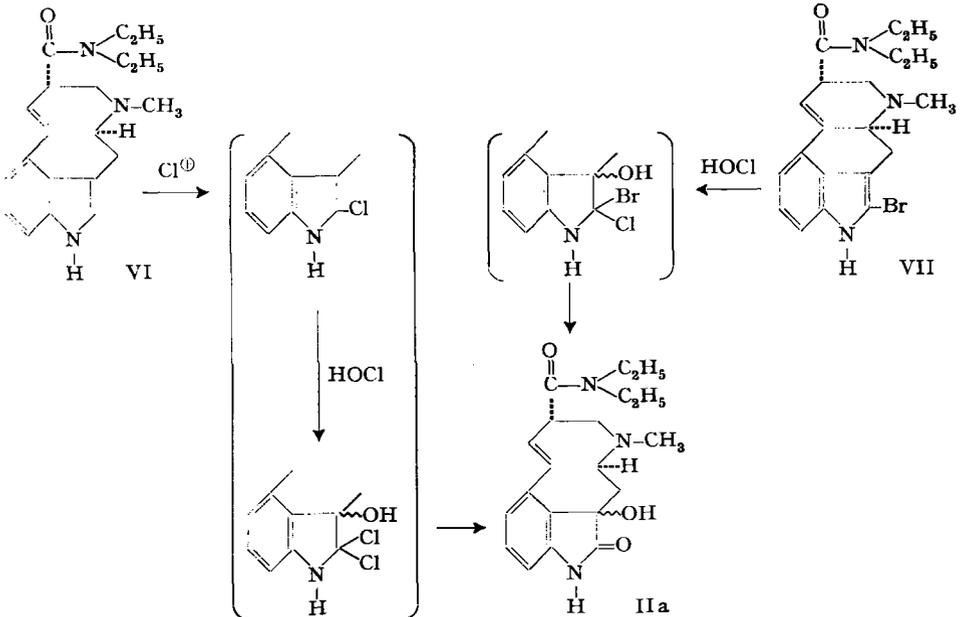


Fig. 3. IR.-Spektren in Nujol

IR. 3: rechtsdrehende Naphtostyryl-Verbindung V

IR. 4: racemische Naphtostyryl-Verbindung nach UHLE & JACOBS⁹⁾

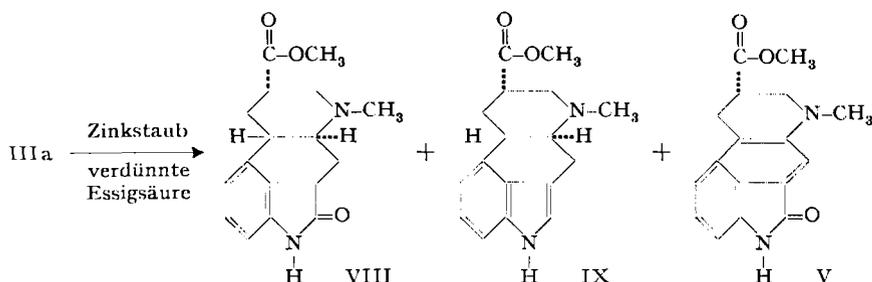
Schema



In den Projektionsformeln IIa-c und IIIa und b ist die Bindung der Hydroxyl-Gruppe an das C-Atom 3 durch eine Wellenlinie angedeutet, da über ihre sterische Lage noch keine sichere Aussage gemacht werden kann. Addition von unterchloriger Säure an endocyclische Doppelbindungen führt normalerweise zu axialer Stellung der OH-Gruppe. Betrachtungen am Modell zeigen, dass eine axiale OH-Gruppe bei pseudo-Sesselform des Ringes C in α -Stellung, bei pseudo-Bootform dagegen in β -Stellung zu liegen kommt. Da die erstgenannte Form die energetisch begünstigste sein wird, darf in den Dioxindol-Verbindungen II und III α -Stellung der OH-Gruppe als wahrscheinlich angenommen werden.

Mit der beschriebenen Reaktion ist es zum ersten Male gelungen, durch direkte Oxydation von Indol-Verbindungen die entsprechenden Dioxindol-Derivate herzustellen. Wir sind gegenwärtig damit beschäftigt, die Einwirkung von Hypochlorit auch auf einfachere Indol-Abkömmlinge zu untersuchen.

Aus den Dioxindol-Verbindungen II und III lassen sich nun, wenn auch nur mit mässiger Ausbeute, die gesuchten Oxindol-Derivate gewinnen. Die reduktive Entfernung der Hydroxyl-Gruppe gelingt durch mehrstündiges Kochen mit Zinkstaub in verdünnter Essigsäure. Die Dioxindol-Verbindung IIIa aus *d*-Dihydro-lysergsäure(I)-methylester lieferte dabei 3 kristallisierte Reaktionsprodukte, nämlich in 10–15% Ausbeute die gesuchte Oxindol-Verbindung VIII neben ca. 5% Naphtostyryl-Verbindung V und 1–2% *d*-Dihydro-lysergsäure(I)-methylester (IX).



Bei der Reduktion der Oxindol-Verbindung IIa aus *d*-Lysergsäure-diäthylamid konnte als einziges kristallisiertes Reaktionsprodukt, allerdings auch nur in der geringen Ausbeute von ca. 10%, das gesuchte 2-Oxo-2,3-dihydro-*d*-lysergsäure-diäthylamid (I) isoliert werden.

Die Oxindol-Verbindungen I und VIII zeigen im IR.-Spektrum (Fig. 4), wie erwartet, noch die Lactam-Bande bei 1715 cm^{-1} bzw. 1700 cm^{-1} wie die entsprechenden Dioxindol-Derivate IIa und IIIa. Auch die unveränderten Absorptionsmaxima im UV. bei $255\text{--}256\text{ m}\mu$ bzw. $258\text{--}259\text{ m}\mu$ (Fig. 5) beweisen, dass das chromophore System bei der Zinkstaub-Reduktion erhalten geblieben ist.

Aus der optischen Drehung von $+10^\circ$ (in Pyridin) der Verbindung I folgt, dass es sich um ein Derivat der Lysergsäure-Reihe handelt, d. h., dass im Verlauf der Umsetzungen die Konfiguration an C-8 erhalten geblieben ist. Der Unterschied der spezifischen Drehwerte in Pyridin zwischen *d*-Dihydro-lysergsäure(I)-methylester (-96°) und VIII (-117°), die sich an C-8 nicht isomerisieren lassen, einerseits und *d*-Lysergsäure-diäthylamid ($+30^\circ$) und I ($+10^\circ$) andererseits ist nämlich annähernd gleich gross. Für eine Verbindung der Isolysergsäure-Reihe müsste eine bedeutend höhere Rechtsdrehung erwartet werden.

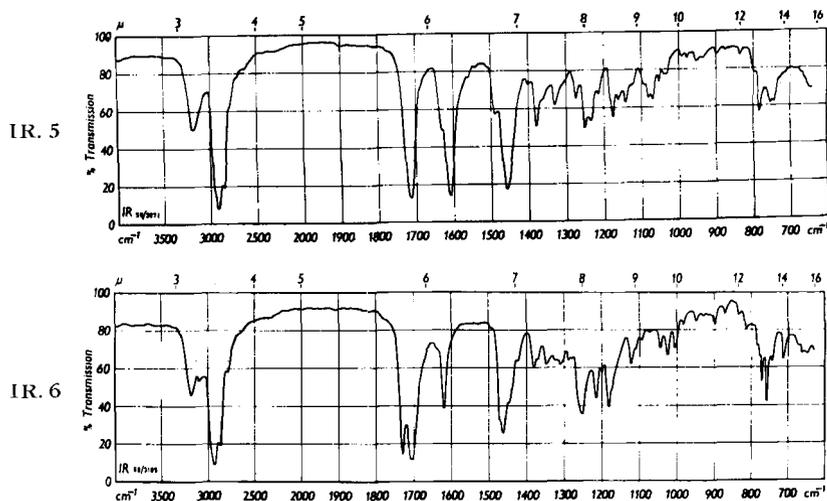


Fig. 4. IR.-Spektren in Nujol

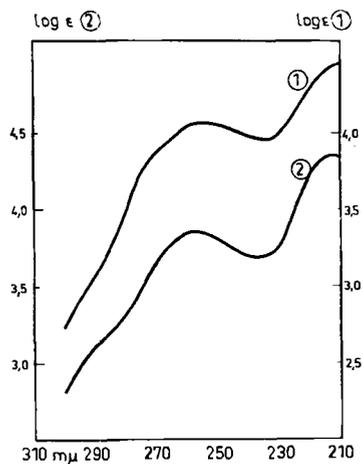
IR. 5: 2-Oxo-2,3-dihydro-*d*-lysergsäure-diäthylamid (I)IR. 6: 2-Oxo-2,3,9,10-tetrahydro-*d*-lysergsäure(I)-methyl ester (VIII)

Fig. 5. UV.-Spektren in Methanol

①: 2-Oxo-2,3-dihydro-*d*-lysergsäure-diäthylamid (I)②: 2-Oxo-2,3,9,10-tetrahydro-*d*-lysergsäure(I)-methyl ester (VIII)

In der Tabelle sind nun die Eigenschaften des von uns hergestellten 2-Oxo-2,3-dihydro-*d*-lysergsäure-diäthylamids (I) denen des biologischen Oxydationsproduktes von *d*-Lysergsäure-diäthylamid⁴⁾ gegenübergestellt.

Soweit die Daten, die vom biologischen Oxydationsprodukt vorliegen, einen Vergleich erlauben, dürfte es sich bei diesem tatsächlich um die Verbindung I, wenn auch nicht in ganz reinem Zustand, handeln. Reines 2-Oxo-2,3-dihydro-*d*-lysergsäure-diäthylamid weist im Gegensatz zu dem mit Hilfe von Lebermikrosomen erhaltenen

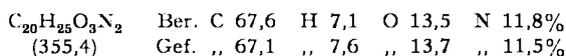
Produkt keine Fluoreszenz auf. Die Verbindung ist jedoch äusserst oxydationsempfindlich. Ihre Lösungen färben sich schon nach kurzem Stehen braungelb und zeigen dann dasselbe Fluoreszenz-Spektrum wie die Naphtostyryl-Verbindung V (380/543 $m\mu$). Die von FRETER, AXELROD & WITKOP⁴⁾ verwendete fluoreszenzspektrophotometrische Methode zur Bestimmung des biologischen Oxydationsproduktes erfasst somit nur ein Zersetzungsprodukt und ist zur Identifikation von I nicht geeignet. Die grosse Oxydationsempfindlichkeit von I erklärt, warum es schwer fallen dürfte, kleine Mengen von I aus biologischem Material in reiner Form zu gewinnen.

Tabelle. Vergleich der auf biologischem und auf chemischem Weg hergestellten Oxydationsprodukte von *d*-Lysergsäure-diäthylamid

	Biologisches Oxydationsprodukt von <i>d</i> -Lysergsäure-diäthylamid ⁴⁾	2-Oxo-2,3-dihydro- <i>d</i> -lysergsäure-diäthylamid (I)
Bruttoformel	keine Analyse	$C_{20}H_{26}O_3N_3$
Schmelzpunkt	amorph	225–229°
$[\alpha]_D^{20}$ (in Pyridin)	nicht bestimmt	+ 10°
VAN URK'sche bzw. EHRLICH'sche Reaktion	negativ	negativ
Reaktion nach FOLIN & CIOCALTEU ¹⁰⁾	positiv	blau
Maximum im UV.-Spektrum	259 $m\mu$	256 $m\mu$
Fluoreszenz-Spektrum	335/430 $m\mu$	keine Fluoreszenz
Rf-Wert	0,85 (2,4-Lutidin/tert. Amylalkohol 1:1, ges. mit Wasser)	0,9 (2-Benzyl-pyridin/tert. Amylalkohol 1:1, ges. mit Wasser)

Experimenteller Teil¹¹⁾

1. *2-Oxo-3-hydroxy-2,3-dihydro-d*-lysergsäure-diäthylamid (IIa). Zu einer Lösung von 6 g *d*-Lysergsäure-diäthylamid und 4,5 g Weinsäure in 300 ml Wasser wurden 960 ml einer frisch bereiteten Chlorkalk-Lösung gegeben, die pro ml 3,23 mg aktives Chlor enthielt (4,7 Atome Cl pro Mol Amid). Man liess 30 Min. bei Raumtemperatur stehen, sättigte dann mit Kochsalz, machte durch Zufügen von 100 ml 1-n. Hydrogencarbonatlösung alkalisch und schüttelte 10 mal mit je 200 ml Chloroform aus. Der Chloroform-Rückstand, 7,35 g Rohprodukt, wurde an 150 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Chloroform + 1% Alkohol wurden Nebenprodukte eluiert, wonach sich mit Chloroform und 4% Alkohol IIa herauslösen liess. Aus Alkohol/Äther farblose Platten vom Smp. 155–160°. Ausbeute: 2,1 g. Das Kristallisat enthält 1 Kristall-Äthanol gebunden und verliert beim Trocknen im Hochvakuum bei 110° 15% seines Gewichts. $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin). Frisch bereitete Lösungen von IIa zeigen keine Fluoreszenz. IR.-Spektrum: Fig. 1. UV.-Spektrum: Mit λ_{max} 254 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,39$); 260 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,38$); 319 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,07$) (Fig. 2). Fluoreszenz-Spektrum: keine Fluoreszenz. KELLER'sche und VAN URK'sche Farbreaktion: negativ. Rf-Wert im System tert. Amylalkohol/2-Benzyl-pyridin 1:1/Wasser, aufsteigend: 0,86.



¹⁰⁾ O. FOLIN & V. CIOCALTEU, J. biol. Chemistry **73**, 627 (1927).

¹¹⁾ Alle Smp. sind korrigiert und im Röhrchen bestimmt.

2. *1-Methyl-2-oxo-3-hydroxy-2,3-dihydro-d-lysergsäure-diäthylamid (IIb)*. Darstellung analog IIa (Abschnitt 1). Aus Alkohol/Äther Aggregate gedrungener Prismen. Smp. 230–231°. $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin). KELLER'sche und VAN URK'sche Farbreaktion: negativ.

$C_{21}H_{27}O_3N_2$ Ber. C 68,3 H 7,4 O 13,0 N 11,4%
(369,5) Gef. „ 67,7 „ 7,9 „ 13,0 „ 12,0%

3. *2-Oxo-3-hydroxy-2,3-dihydro-ergotamin (IIc)*. Darstellung analog Abschnitt 1. Konnte aus keinem Lösungsmittel kristallisiert werden. $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{33}H_{35}O_7N_5$ Ber. C 64,6 H 5,8 O 18,3 N 11,4%
(613,7) Gef. „ 64,2 „ 6,2 „ 17,8 „ 10,6%

4. *2-Oxo-3-hydroxy-2,3,9,10-tetrahydro-d-lysergsäure(I)-methylester (IIIa)*. Darstellung analog Abschnitt 1. Aus Chloroform ein in diesem Lösungsmittel sehr schwer lösliches, uncharakteristisches Kristallisat. Smp. 252° (unkorr.). $[\alpha]_D^{20} = -72^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin). KELLER'sche Farbreaktion: negativ. VAN URK'sche Farbreaktion: gelb. IR.-Spektrum: Fig. 1. UV.-Spektrum: vgl. Fig. 2. Maxima bei 219 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,37$); 259 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,62$); 300 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,22$).

$C_{17}H_{20}O_4N_2$ Ber. C 64,5 H 6,4 O 20,2 N 8,9%
(316,4) Gef. „ 64,3 „ 6,5 „ 20,5 „ 8,8%

5. *2-Oxo-3-hydroxy-2,3,9,10-tetrahydro-ergotamin (IIIb)*. Darstellung analog Abschnitt 1. Aus Methanol/Äther Platten, Smp. 236°. $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{33}H_{37}O_7N_5$ (615,7) Ber. C 64,4 H 6,1 N 11,4% Gef. C 63,7 H 5,5 N 11,2%

6. *Umsetzung von 1-Methyl-2-oxo-3-hydroxy-2,3-dihydro-d-lysergsäure-diäthylamid (IIb) mit Essigsäureanhydrid zu IV*. 965 mg IIb wurden mit 20 ml Essigsäureanhydrid 4 Std. auf 120° erhitzt. Den Eindampfrückstand (1 g rotbraunes Harz) chromatographierte man an 40 g Aluminiumoxyd, wobei mit Benzol + 0,1–0,2% Alkohol 530 mg der Verbindung IV eluiert werden konnten. Aus Essigester/Äther gelbe, schiffchenförmige Platten vom Smp. 141–143°. – Das UV.-Spektrum in Methanol weist Maxima bei 258,5 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,25$), 306 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,06$), 342,5 (3,81) und 385 $m\mu$ (3,61) auf.

$C_{23}H_{27}O_3N_3$ (393,5) Ber. C 70,2 H 6,9 O 12,2% Gef. C 70,3 H 6,7 O 12,4%

7. *Umsetzung von 2-Oxo-3-hydroxy-2,3,9,10-tetrahydro-d-lysergsäure(I)-methylester (IIIa) mit Toluolsulfosäure zu V*. Man löste 225 mg Toluolsulfosäure in 15 ml Toluol, destillierte zur Entfernung von Wasserspuren 2 ml Toluol ab, fügte 300 mg IIIa hinzu und erhitzte 40 Min. unter Rückfluss. Das durch Ausschütteln zwischen $NaHCO_3$ -Lösung und Chloroform und Verdampfen des Chloroforms erhaltene Rohprodukt chromatographierte man an 8 g Aluminiumoxyd, wobei die Naphtostyryl-Verbindung V mit Chloroform + 0,1–0,2% Alkohol eluiert wurde. Aus Benzol gelbe Prismen. Smp. 218–220°. $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ ($c = 0,4$ in Pyridin). – IR.-Spektrum: Fig. 3. Das UV.-Spektrum in Methanol zeigt Maxima bei 263 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,61$), 300 $m\mu$ (3,67), 370 $m\mu$ (3,54) und 420 $m\mu$ (3,53). Fluoreszenz-Spektrum in Methanol: λ_{max} 542 $m\mu$; Anregungswellenlänge 380 $m\mu$.

$C_{17}H_{16}O_3N_2$ Ber. C 68,9 H 5,4 O 16,2 N 9,5%
(296,3) Gef. „ 68,7 „ 5,9 „ 16,1 „ 9,9%

8. *Reduktion von 2-Oxo-3-hydroxy-2,3,9,10-tetrahydro-d-lysergsäure(I)-methylester (IIIa)*. 870 mg IIIa wurden in 60 ml Eisessig und 40 ml Wasser gelöst, 3 g Zinkstaub zugefügt und das Gemisch unter Rückfluss gekocht. Nach 2 und 4 Std. fügte man weitere je 1,5 g Zinkstaub hinzu, filtrierte nach 6 Std. vom unverbrauchten Zink ab, machte das Filtrat unter Eiskühlung mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch und filtrierte das gefällte Zinkcarbonat ab. Der Nutschendrückstand wurde nun mit Chloroform gewaschen und das Filtrat sechsmal mit je 100 ml Chloroform ausgeschüttelt. Bei der Chromatographie des durch Verdampfen der vereinigten Chloroform-Lösungen gewonnenen Rohproduktes an 10 g Aluminiumoxyd wurden folgende Fraktionen erhalten:

a) mit abs. Benzol 10 mg *d*-Dihydro-lysergsäure(I)-methylester (IX); aus Benzol Blättchen, Smp. 181°, KELLER'sche Farbreaktion und IR.-Spektrum gleich wie von authentischem *d*-Dihydro-lysergsäure-methylester;

b) mit Benzol + 0,1% Alkohol 90 mg gelbes Reaktionsprodukt, das aus Benzol teilweise kristallisierte. Das IR.-Spektrum des Kristallisats war identisch mit dem von V, das nach Abschnitt 7 hergestellt worden war;

c) mit Benzol + 1% Alkohol 83 mg VIII als farbloses Harz. Aus Benzol farblose Nadelchen. Smp. 218–220°. $[\alpha]_D^{20} = -117^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin). KELLER'sche und VAN URK'sche Farbreaktion: negativ. IR.-Spektrum: Fig. 4. UV.-Spektrum: Maxima bei 213 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,33$), 258 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,85$) (Fig. 5). Rf-Wert im System tert. Amylalkohol/2-Benzyl-pyridin 1:1/Wasser, aufsteigend: 0,92.

$C_{17}H_{20}O_3N_2$ (300,4) Ber. C 68,0 H 6,7 O 16,0% Gef. C 68,2 H 6,6 O 16,0%

9. Reduktion von IIa zu 2-Oxo-2,3-dihydro-d-lysergsäure-diäthylamid (I). 2,1 g IIa wurden in 160 ml Eisessig und 105 ml Wasser mit 10 g Zinkstaub gekocht. Nach 3, 6 und 8 Std. fügte man nochmals je 2 g Zinkstaub hinzu und filtrierte nach 24 Std. vom unverbrauchten Zink ab. Bei der Aufarbeitung wie im Abschnitt 8 erhielt man 1,6 g gelbes Rohprodukt, das an 45 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Mit abs. Chloroform liess sich ein gelbes, nicht kristallisierbares Nebenprodukt abtrennen, worauf mit Chloroform + $\frac{1}{4}$ % Alkohol die Verbindung I eluiert wurde. Aus Benzol farblose Nadelchen vom Smp. 235–237°. Ausbeute 160 mg. $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$ (0,4 in Pyridin). IR.-Spektrum: Fig. 4. UV.-Spektrum in Methanol: Fig. 5; Maximum bei 256 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,06$).

$C_{20}H_{25}O_2N_3$ Ber. C 70,8 H 7,4 O 9,4 N 12,4%
(339,4) Gef. „ 70,4 „ 7,9 „ 9,7 „ 12,3%

Während frisch bereitete Lösungen keine Fluoreszenz aufwiesen, zeigte die methanolische Lösung von I nach 10stündigem Stehen das gleiche Fluoreszenz-Spektrum wie die Naphtostyryl-Verbindung V (λ_{max} bei 542 $m\mu$ bei einer Anregungswellenlänge von 380 $m\mu$). Rf-Wert im System tert. Amylalkohol/2-Benzyl-pyridin 1:1/Wasser, aufsteigend: 0,92.

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt und die Spektren in unserer spektralanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. G. LEBMANN) aufgenommen.

Zusammenfassung

Verschiedene Lysergsäure-Derivate wurden mit Calciumhypochlorit-Lösung zu den entsprechenden Dioxindol-Verbindungen oxydiert. Diese liessen sich mit Zinkstaub in Essigsäure zu Oxindol-Derivaten reduzieren. 2-Oxo-2,3-dihydro-d-lysergsäure-diäthylamid, ein biologisches Oxydationsprodukt von d-Lysergsäure-diäthylamid, konnte auf diesem Wege in reiner, kristallisierter Form gewonnen werden.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel

88. Zum biochemischen Verhalten eines Psychoanaleptikums, des Phenyl-piperidyl-essigsäure-methylesters

von Karl Bernhard, U. Bühler und M. H. Bickel

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(13. III. 59)

Gewissen Piperidinderivaten ist eine zentralerregende Wirkung eigen, die ganz besonders beim α -Phenyl- α -piperidyl-(2)-essigsäure-methylester ausgeprägt zur Geltung kommt. Letztere Verbindung hat daher unter der Bezeichnung *Ritalin*¹⁾ als zentrales Stimulans oder Psychoanaleptikum mit sehr vorteilhaften Eigenschaften bereits verbreitete Anwendung gefunden.

¹⁾ Schutzmarke der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel.