

Auf Grund der Versuchsergebnisse müssen die in unserer 32. Mitteilung für zwei der isomeren Dihydro-nor-lysergsäuren irrtümlich verwendeten Bezeichnungen Dihydro-nor-lysergsäure(II) und Dihydro-nor-isolysergsäure(II) vertauscht werden. Die Ummethylierung aller Dihydro-nor-lysergsäure-methylester findet ohne Epimerisierung und daher unter Erhaltung der Konfiguration von C 8 statt.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

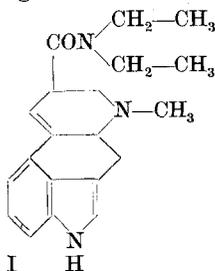
102. Über die Synthese von ^{14}C -Diäthylamin und ^{14}C -Lysergsäure-diäthylamid.

34. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, J. Rutschmann und A. Hofmann.

(12. III. 54.)

Das Lysergsäure-diäthylamid (I)²⁾ (LSD 25) hat in den letzten Jahren wegen seiner aussergewöhnlich starken, mezcalinartigen Wirkung auf die menschliche Psyche³⁾ in weiten Kreisen grosses Interesse erweckt. Über das Schicksal dieses hochaktiven Wirkstoffes im Körper, über die Art und Weise seines Angriffs auf das Zentralnervensystem oder über eine eventuelle charakteristische Lokalisierung in bestimmten Organen besitzen wir indessen noch keine Anhaltspunkte. Die Anwendung von radioaktiv markiertem LSD im pharmakologischen Versuch vermag unter Umständen gewisse Aufschlüsse über offene Fragen zu geben. Zu diesem Zweck unternahmen wir die Synthese der mit ^{14}C markierten Verbindung.



Die chemische Aufgabe bestand dabei im wesentlichen in der Synthese von ^{14}C -Diäthylamin, das dann nach bekannter Methode²⁾, jedoch unter Anpassung an die kleinen Substanzmengen, mit Lyserg-

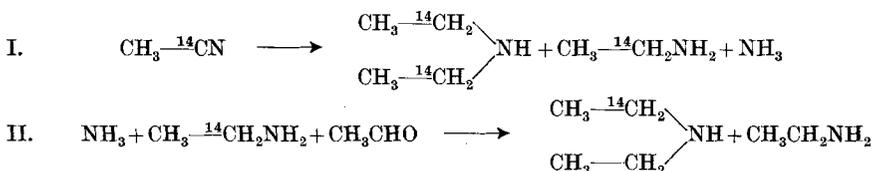
¹⁾ 33. Mitteilung, *Helv.* **37**, 814 (1954).

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

³⁾ W. A. Stoll, „Lysergsäure-diäthylamid“, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe, *Schweizer Arch. f. Neurologie u. Psychiatrie* **60**, 279 (1947).

säure zu vereinigen war. Für eine Markierung der Lysergsäure selbst besteht solange kein Weg, als deren Synthese noch nicht möglich ist.

Als Ausgangsmaterial für die Herstellung des ^{14}C -Diäthylamins dienten uns 102 mg 1- ^{14}C -Acetonitril¹⁾ mit einer spezifischen Aktivität von 2,08 Millicurie/Millimol, also einer Gesamtaktivität von 5,2 Millicurie. Die Synthese haben wir ohne Verdünnung durch inaktives Material auf folgendem Wege durchgeführt. Das Acetonitril wurde mit *Raney*-Nickel als Katalysator in wässrig-alkoholischer Lösung zu einem Gemisch von Diäthylamin, Äthylamin und Ammoniak hydriert (Gleichung I). Daraus wurde durch Gegenstromverteilung in einer *Craig*-Apparatur²⁾ die in 35-proz. Ausbeute entstandene sekundäre Base abgetrennt und als Hydrochlorid isoliert. Diese erste Fraktion von Diäthylamin-hydrochlorid, die aus zwei Molekeln Acetonitril entstanden war, musste natürlich eine gegenüber dem Ausgangsmaterial verdoppelte spezifische Aktivität aufweisen.



Das verbleibende Gemisch von Ammoniak und Äthylamin haben wir durch Hydrierung in Gegenwart von Acetaldehyd äthyliert und aus dem Reaktionsprodukt durch Gegenstromverteilung eine zweite Fraktion von Diäthylamin-hydrochlorid isoliert, die im wesentlichen nach Gleichung II entstanden war und demgemäss in der Aktivität angenähert dem Ausgangsmaterial entsprechen musste.

Die beiden so erhaltenen Fraktionen des Diäthylamin-hydrochlorids wurden vereinigt. Die Ausbeute betrug 152 mg und die gemessene Aktivität³⁾ 3,67 Millicurie, was einer spezifischen Aktivität von 2,63 Millicurie/Millimol und einer Aktivitätsausbeute von 71% entspricht⁴⁾.

Aus dem so hergestellten Diäthylamin-hydrochlorid haben wir unter Verwendung der im experimentellen Teil beschriebenen Apparatur die Base freigesetzt und mit Lysergsäure-azid zur Reaktion gebracht. Wir haben für diese Reaktion eine Arbeitsvorschrift ausgearbeitet, die nur die molare Menge Diäthylamin statt des bis anhin

¹⁾ Bezogen vom Radiochemical Centre, Amersham, England.

²⁾ Herr Dr. A. Rüeegg war uns bei dieser Operation mit wertvollen Ratschlägen behilflich.

³⁾ Diese Messung wurde im Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Basel vorgenommen, dessen Leiter, Herrn Prof. Dr. K. Bernhard, wir dafür bestens danken.

⁴⁾ Die auf Grund der Aktivität des Acetonitrils und der erhaltenen Mengen der beiden Fraktionen von Diäthylamin-hydrochlorid angenähert berechnete Aktivitätsausbeute beträgt 3,8 Millicurie oder 73%.

verwendeten Überschusses erfordert. Nach den üblichen Isolierungs- und Reinigungsoperationen erhielten wir 140 mg Lysergsäure-diäthylamid mit der gleichen spezifischen Aktivität wie das angewandte Diäthylamin, also 2,63 Millicurie/Millimol oder 8,15 Mikrocurie/mg.

Über Ergebnisse von Tierversuchen mit diesem Präparat soll später berichtet werden.

Experimenteller Teil.

1. ^{14}C -Diäthylamin-hydrochlorid. In einem Hydrierkölbehen (Fig. 1) wurden 100 mg *Raney*-Legierung mit 2 cm^3 40-proz. Kalilauge 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Den gebildeten Nickel-Katalysator wusch man siebenmal durch Dekantieren mit Wasser und setzte dann 5 cm^3 50-proz. Äthanol zu. Man kühlte nun das Kölbchen mit flüssiger Luft, destillierte im Hochvakuum 102 mg ^{14}C -Acetonitril aus der Ampulle hinein, füllte es unter Kühlung mit Wasserstoff und hydrierte bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck, wobei innerhalb $4\frac{1}{2}$ Std. die berechnete Menge Wasserstoff (115 cm^3) aufgenommen wurde. Der Inhalt des Hydriergefäßes wurde nun in eine mit überschüssiger 2-n. Salzsäure beschickte Vorlage abdestilliert und die Lösung der Hydrochloride zur Trockene verdampft. Der Rückstand der Amin-hydrochloride wog 195 mg (97% d.Th.).

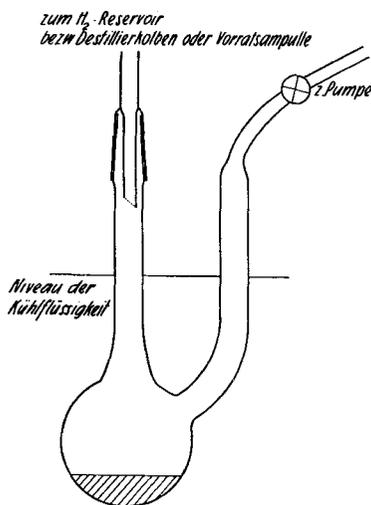


Fig. 1.

Man spülte die Hydrochloride mit 5 cm^3 Wasser in die erste Röhre der *Craig*-Apparatur, überschichtete mit 10 cm^3 Äther und setzte die Basen durch Zusatz von 5 cm^3 n. Natronlauge frei. Die Verteilung erfolgte 40mal zwischen Wasser und Äther (je 10 cm^3), wobei in die Röhren 10 und 11 je 10 cm^3 n. Salzsäure vorgelegt worden waren. Hier wurde das schnell wandernde Diäthylamin festgehalten, während das Äthylamin und Ammoniak in den Röhren 1–7 zurückblieben. Durch Eindampfen des Inhalts von 10 und 11 erhielt man 47 mg Diäthylamin-hydrochlorid.

Der Inhalt der Röhren 1–7 wurde nach Versetzen mit überschüssiger Salzsäure eingedampft. Aus dem Rückstand wurden die Amine mit überschüssiger Natronlauge in Freiheit gesetzt und mit dem Wasser in das als Destilliervorlage dienende, mit frischem Nickel-Katalysator beschickte und mit festem Kohlendioxyd-Aceton gekühlte Hydrierkölbchen abdestilliert. Nach Zusatz von 90 mg Acetaldehyd hydrierte man bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme ($1\frac{1}{2}$ Std., 35 cm^3) und arbeitete die Hydrierungslösung

wie oben beschrieben auf. Die Gegenstromverteilung ergab 105 mg Diäthylamin-hydrochlorid. Die Gesamtausbeute betrug demnach 152 mg, die gemessene ^{14}C -Aktivität 3,67 Millicurie oder 71%.

2. ^{14}C -Lysergsäure-diäthylamid. 150 mg ^{14}C -Diäthylaminhydrochlorid wurden in dem Teil A der in Fig. 2 skizzierten Apparatur in $0,5\text{ cm}^3$ Wasser gelöst. Die Lösung wurde durch Eintauchen in eine Kohlensäureschnee-Aceton-Mischung eingefroren, wobei sie durch Drehen und Schieflegen des Röhrchens über den untersten Teil der Wand verteilt wurde, um beim Erstarren ein Springen des Glases zu vermeiden. Das Röhrchen wurde nun mit Perlen von reinem Kaliumhydroxyd gefüllt und über das Rohr B an das Reaktionsgefäß C angeschlossen, das bereits mit 400 mg krist. D-Isolysergsäure-azid¹⁾ in ca. 4 cm^3 abs. Dioxan beschickt und mit flüssiger Luft gekühlt worden war. Das Röhrchen A wurde nun langsam auf Zimmertemperatur gebracht, wobei die auftauende Lösung des Aminhydrochlorids mit dem Kaliumhydroxyd reagierte. Dann wurde mit flüssiger Luft wieder abgekühlt und die ganze Apparatur an der Hochvakuum-Pumpe auf ca. 10^{-3} mm evakuiert. Man entfernte die Kühlung des Gefäßes A, liess es langsam auf Zimmertemperatur kommen und erwärmte es schliesslich 15 Min. auf 40° . Dabei destillierte das freigesetzte Amin quantitativ in das Reaktionsgefäß C, das nach Aufhebung des Hochvakuums durch einströmenden trockenen Stickstoff von der übrigen Apparatur abgenommen und 2 Std. verschlossen auf 55° erwärmt wurde.

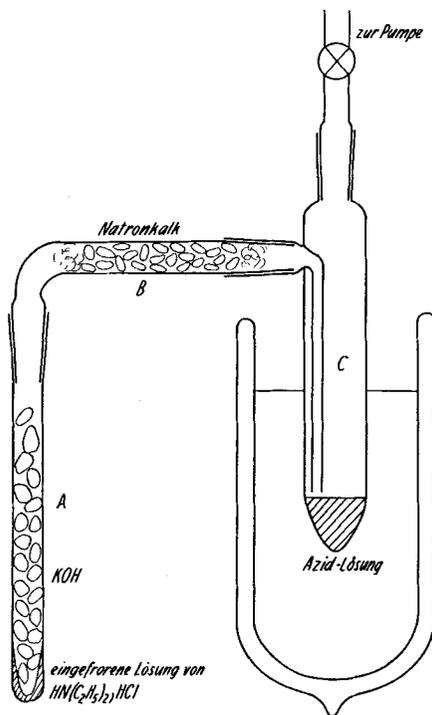


Fig. 2.

¹⁾ A. Hofmann, Helv. 30, 44 (1947). Die krist. freie Azid-Base wurde durch Ausschütteln der mit Natriumhydrogencarbonat alkalisierten Lösung des Hydrochlorids mit Äther und Einengen des Ätherauszuges bis zur Kristallisation gewonnen und frisch verwendet.

Die dunkel gefärbte Lösung wurde im Vakuum bei niedriger Temperatur eingedampft und der Rückstand in verdünnter Weinsäure gelöst. Man machte mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch, schüttelte mit insgesamt 100 cm³ Äther aus und chromatographierte das nach Eindampfen der Ätherlösung zurückbleibende Rohprodukt aus Chloroform-Lösung an 40 g Aluminiumoxyd. Der Eindampfrückstand der zuerst durchlaufenen, im UV.-Licht intensiv blau fluoreszierenden Lösung lieferte nach dem Aufnehmen in wenigen Tropfen Essigester, Verdünnen der Lösung mit der ca. 20fachen Menge Äther und Filtration über Hyflo eine erste Fraktion von schön kristallisiertem reinem LSD vom Smp. 82–83° (60 mg).

Die Mutterlauge der ersten Kristallisation und die späteren Fraktionen aus dem Chromatogramm wurden in 5 cm³ abs. Alkohol aufgenommen. Zur Umlagerung des darin enthaltenen Isolysergsäure-diäthylamids in LSD wurde die Lösung mit 0,5 cm³ 4-n. Kalilauge versetzt und blieb 1½ Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann säuerte man mit Weinsäure schwach an, engte etwas ein und ätherte nach Zusatz von Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus. Durch Chromatographieren des Eindampfrückstandes und Kristallisation der fluoreszierenden Fraktion aus Essigester-Äther erhielten wir eine weitere Fraktion von 60 mg reinem LSD. Aus den Mutterlauen liessen sich noch 20 mg leicht gelblich gefärbtes Material erhalten, womit die Ausbeute an ¹⁴C-D-Lysergsäure-diäthylamid auf 140 mg anstieg. Die spezifische Aktivität entsprach wie zu erwarten der des Diäthylamins, also 2,63 Millicurie/Millimol.

Die eben beschriebene Herstellung des Lysergsäure-diäthylamids erfolgte in Anbetracht der grossen Empfindlichkeit der Substanz gegen Licht und Luftsauerstoff innerhalb möglichst kurzer Zeit (ca. 30 Std.) und unter weitgehender Abschirmung vor Tageslicht.

Zusammenfassung.

Es wird über die Synthese von ¹⁴C-Diäthylamin aus 1-¹⁴C-Acetonitril und von ¹⁴C-Lysergsäure-diäthylamid (LSD 25) nach einem eigens dafür ausgearbeiteten Verfahren berichtet. Diese radioaktiv markierte, physiologisch hochaktive Substanz soll pharmakologischen Zwecken dienen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

103. Über eine Orthoessigsäureester-Gruppierung in den Acetylierungsprodukten von Cevadin und Cevagenin.

9. Mitteilung über Veratrum-Alkaloide¹⁾

von A. Stoll und E. Seebeck.

(12. III. 54.)

Vor kurzem berichteten wir über die Acetylierung von Cevadin mit Essigsäureanhydrid und Pyridin, bzw. Essigsäureanhydrid und Perchlorsäure²⁾, wobei ein kristallisiertes Diacetyl-cevadin bzw. ein früher als Diacetyl-anhydro-cevadin bezeichnetes Acetylierungsprodukt erhalten wurde. Versuche, aus dieser Verbindung Anhydro-ceva-

¹⁾ 8. Mitteilung, Helv. **36**, 2027 (1953).

²⁾ A. Stoll & E. Seebeck, Helv. **35**, 1942 (1952).