

Blutgerinnung beeinflussen, auch solche entstehen, bzw. freigesetzt werden, die für die Auslösung von zellulären Gewebsreaktionen als ursächliche Faktoren in Betracht kommen. Es wird notwendig sein, bei der Wichtigkeit dieser Faktoren eine chemische Charakterisierung derselben zu versuchen.

R. MEIER und B. SCHÄR

Wissenschaftliche Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft Basel, den 10. Juli 1955.

Summary

Pronounced stimulation of leucocytic migration can be produced by addition of low concentrations of different anti-chicken anti-sera to chicken leucocytes migrating in corresponding plasma. The effective substance is present in the precipitate produced by precipitating anti-serum.

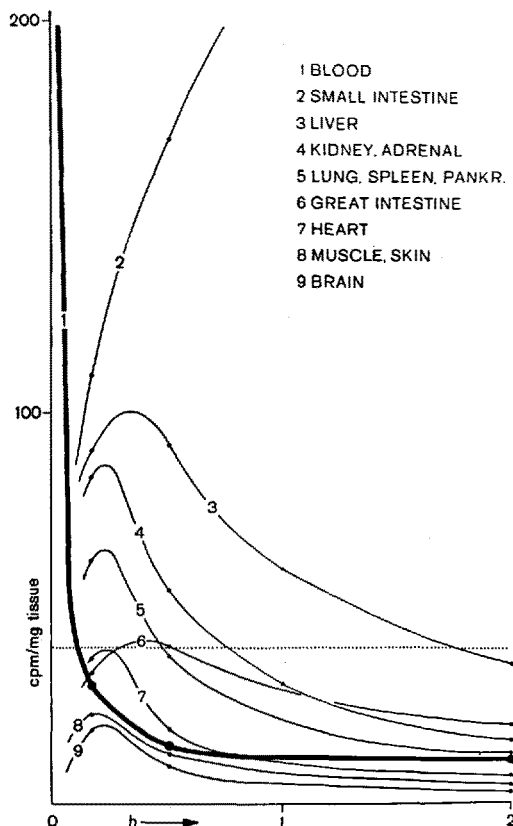
Distribution and Fate of ^{14}C -labeled Lysergic Acid Diethylamide (LSD 25) in the Animal Body

Lysergic acid diethylamide¹, which, as discovered in this laboratory some years ago², has an extraordinary powerful effect on the human psyche, has since found widespread interest in research on the genesis of mental disease. In this connection we have been interested in questions concerning the distribution and fate of the compound in the living body. In the present paper we present some results obtained with ^{14}C -labeled LSD³.

The ^{14}C -LSD (50 μg , 0.81×10^6 cpm per animal, dissolved as the tartrate in saline) was injected into the caudal vein of white mice, which were decapitated in series of three after 10, 30, 60, and 120 min. The organs of the animals belonging to the same series were combined, homogenized with water, and aliquots of the suspensions were analysed after freeze-drying. For the combustion we used the apparatus of ANDERSON *et al.*⁴, modified for wet oxidation. The counting was carried out using proportional gas counters⁵ connected to a Tracerlab pulse amplifier and Superscaler. The results are presented graphically in the Figure. For comparison of the values given it is useful to bear in mind that a homogeneous distribution throughout the body of the radioactivity administered would result in a specific activity of 40 cpm per mg tissue (dotted line).

From the Figure it can be concluded that practically the whole of the radioactivity applied in the form of ^{14}C -LSD disappears from the blood within the first few minutes. Most of the organs reach the highest level of their activity after 10–15 min and then lose it gradually in the course of the next few hours. The only exception is the small intestine, the activity of which increases

rapidly to a high level, representing approximately 50 % of the total dose after 2 h. As shown by further experiments, the radioactive substances move down with the contents of the intestine and after a further 2–3 h most of the activity is found in the colon.



In order to determine the amount of radioactivity that can be ascribed to unchanged ^{14}C -LSD after 2 h, we homogenized some of the organs together with a solution of 100.0 mg inactive LSD in excess tartaric acid and stored the homogenate for 15 h at 5°C. The suspension was filtered over Hyflo and the completeness of the extraction checked by activity measurements. Usually 90–98 % of the activity of the whole organ was found in the filtrate, which was then made alkaline with NaHCO_3 and extracted with ethyl acetate. The LSD contained in the organic layer was transferred to aqueous tartaric acid, and after addition of NaHCO_3 again extracted with ethyl acetate and finally purified by chromatography and crystallization to constant activity. The specific activities of the pure LSD samples obtained in this way showed that after 2 h only the following percentages of the total activity of the organs were present in the form of unchanged ^{14}C -LSD:

Brain	approximately	10 %
Liver		10 %
Small intestine, upper third		9 %
Small intestine, middle third		2 %
Small intestine, lower third		0.8 %

The bulk of the activity remained in the aqueous solutions.

From these experiments, we conclude that the greater part of the LSD undergoes chemical alteration and is excreted within a relatively short time via the liver and

¹ A. STOLL and A. HOFMANN, *Helv. chim. Acta* 26, 944 (1943).

² W. A. STOLL, *Schweiz. Arch. Neur. Psych.* 60, 279 (1947).

³ A. STOLL, J. RUTSCHMANN, and A. HOFMANN, *Helv. chim. Acta* 37, 820 (1954).

⁴ R. C. ANDERSON, Y. DELABARRE, and A. A. BOTHNER-BY, *Anal. Chem.* 24, 1298 (1952).

⁵ Cathode: nickel-plated brass tube 20 × 300 mm; centre wire: 0.05 mm tungsten; filling: 4–10 ml CO_2 , made up to atmospheric pressure with argon-methane 9:1 [see *Tracerlog* Nr. 55, 5 (1953)]; operating voltage 2050 Volts; plateau length 350 Volts (sensitivity of pulse amplifier set to 1 mV). Under the conditions used, the counters show no memory effect and are insensitive to mercury vapour present in the apparatus.

bile into the small intestine, and that, in contrast to LSD itself, the metabolites are water soluble. This result has been confirmed using rats with bile fistula. In this case 70% of the applied activity was excreted in the bile within 6 h. Paper chromatography of the bile revealed that in addition to a very small amount of LSD (less than 1% of the total activity) it contained 3 radioactive compounds, having R_f values in water-butanol of 0, 0.13, and 0.18, the latter two substances still showing the VAN URK colour reaction of indoles and the blue fluorescence characteristic of lysergic acid derivatives¹.

Experiments on the metabolism of LSD are being continued and a detailed account of this work will be published elsewhere.

A. STOLL, E. ROTHLIN,
J. RUTSCHMANN, and W. R. SCHALCH

Research Laboratories of Sandoz Inc., Basle, Switzerland, Juli 30, 1955.

Zusammenfassung

Es wird die Verteilung, Umwandlung und Ausscheidung von intravenös verabreichtem ¹⁴C-markiertem Lysergsäurediäthylamid (LSD) an der weissen Maus untersucht.

Praktisch die ganze, in Form von ¹⁴C-markiertem LSD applizierte Radioaktivität verschwindet innerhalb weniger Minuten aus dem Blut, um nach 10–15 min in den meisten Organen ein Maximum zu erreichen, aus denen sich die Radioaktivität in den nächsten Stunden langsam wieder verliert. Im Dünndarm steigt die Aktivität in den ersten 2 h zu einem Maximum an, das ungefähr 50% der totalen Dosis entspricht. Die radioaktive Substanz bewegt sich mit dem Darminhalt, und 2–3 h später wird der grösste Teil der Aktivität im Colon gefunden.

Durch Extraktionsversuche unter Zusatz von inaktivem LSD wird gezeigt, dass der grösste Teil des LSD im Organismus chemisch verändert wird. Drei verschiedene, wasserlösliche radioaktive Abbauprodukte werden durch ihre R_f -Werte charakterisiert.

¹ The last mentioned results are in agreement with observations by E. S. BOYD, University of Rochester, Rochester N.Y. (private communication).

Eine neue Umlagerungsreaktion und ein neues Prinzip zum Aufbau von Peptidketten¹

Verbindung I, das Perchlorat von O-Glycyl-salicylsäureamid, liefert beim Auflösen in Wasser unter Umlagerung das Imidazol II, beim Auflösen in wässriger Bicarbonatlösung dagegen das offenkettige Amid III. Diese bisher unbekannten Umlagerungsreaktionen verlaufen vermutlich über ein gemeinsames Zwischenprodukt IV. In saurem Milieu dürfte das Endprodukt II aus IV über IVa, in basischem Milieu das Endprodukt III aus IV über IVb entstehen (Formeln I–IV).

Beim Übergang von I in II bzw. III wird zuerst die dem Perchlorat zugrunde liegende, an sich instabile Base O-Glycyl-salicylsäureamid freigesetzt. Die besonders interessante Umlagerung nach III erfolgt dann formal

so, dass der Glycylrest vom phenolischen Sauerstoff abgelöst, um 180° gedreht und zwischen das Carbonyl und die NH₂-Gruppe des Salicylsäureamids eingeschoben wird.

Die Tendenz zu Umlagerungen im Sinne des Überganges von I in III scheint eine allgemeine Eigenschaft von Verbindungen des Typus V zu sein. So ist es unter anderem gelungen, die Reaktionsfolge VI bis XII in ausgezeichneter Ausbeute durchzuführen. Bemerkenswert ist dabei die völlige Erhaltung der Konfiguration am Asymmetriezentrum des Phenylalanins (Formeln V–XII).

Die Synthese des Tripeptidderivates XII unterscheidet sich von allen bisher denkbaren Möglichkeiten zum Aufbau von Peptiden prinzipiell dadurch, dass sie nicht durch sukzessive Verknüpfung von Carboxyl- und Amino-gruppen erfolgt.

Eine Übertragung der Umlagerung in die aliphatische Reihe unter Ersatz der Salicylsäure durch β -Oxybuttersäure, Serin oder Cystein hat sich bisher nicht verwirklichen lassen. Hiefür sind wohl sterische Gründe verantwortlich, denn die Energiebilanz sollte auch im Falle eines aliphatischen Esters die Ausbildung einer Peptidbindung gestatten¹. Bei den Salicylsäurederivaten XIII spielt der aromatische Ring gewissermassen die Rolle eines Enzyms, indem er die reagierenden Zentren in räumlich günstiger Lage festhält. Die Existenz ähnlich wirkender wahrer Enzyme, welche entsprechende Threonin-, Serin- oder Cysteinderivate (XIV, XV, XVI) in geeigneter Konstellation «einfrieren» würden, hätte interessante biochemische Konsequenzen (Formeln XIII–XVI).

Von besonderer Bedeutung wäre dabei, dass die α -Aminogruppe eines Threonin- oder Serin- oder Cysteinderivates an der Umlagerungsreaktion nicht teilnähme. Sie könnte frei vorliegen oder dazu dienen, XIV oder XV oder XVI an einem geeigneten Zellbestandteil zu verankern.

Im folgenden seien einige denkbare Reaktionsmöglichkeiten skizziert, die besonderes Interesse beanspruchen.

1. Eine Cysteinmolekel hafte mit ihrem Stickstoff an einer Nukleinsäure. Ihre SH-Gruppe diene fortgesetzt als Akzeptor für herangeführte Aminosäuren. Das Resultat dieser Anordnung ist eine Peptidkette, die nach dem Schema der Formeln VI bis XII aus dem Cysteinrest «herauswächst».

2. Der Cysteinrest sei von Anfang an mittelständiger Bestandteil einer Peptidkette. Die Kette nehme auf dem Weg über die SH-Gruppe Aminosäuren auf. Sie wird dadurch verlängert, ohne dass sich die Enden der Kette verändern. In gleicher Weise kann auch die Erweiterung eines Peptidringes erfolgen.

3. Die Synthesereaktion sei umkehrbar. Ein Peptid oder ein Peptidring ist dann in der Lage, über eingebauten Threonin, Serin oder Cystein Aminosäuren aus seiner Kette auszustossen.

4. Es bestehe nebeneinander die Möglichkeit der Aminosäureaufnahme und der Aminosäureabgabe. Ein Polypeptid oder ein Eiweiss kann in diesem Fall eigene Aminosäuren gegen Aminosäuren des umgebenden Mediums austauschen, ohne dass deshalb ein Öffnen der Kette notwendig wird².

¹ Vgl. M. BRENNER, H. R. MÜLLER und R. W. PFISTER, *Helv. chim. Acta* 33, 580 (1950), Fussnote 4.

² Ein solcher Mechanismus bietet vielleicht eine Erklärung für Austauschreaktionen, wie sie zwischen markierten Aminosäuren und Eiweiss beobachtet worden sind. Vgl. H. BORSOOK, 3^e Congrès Internat. Biochimie, Bruxelles 1955, Rapports, p. 54, und E. GALE, Rapports, p. 71.

¹ Vorgetragen am XIV. Internationalen Kongress für Reine und Angewandte Chemie, 21. bis 27. Juli 1955, Zürich.