

dukt vom Smp. 227–228°, das mit VII (vgl. oben) anhand des Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrums identisch war.

$C_9H_{16}O_2N_2$  Ber. C 58,67 H 8,75 N 15,21% Gef. C 58,75 H 8,65 N 15,07%

Durch fraktionierte Umkristallisation der Mutterlaugen erhielt man Kristalle, welchen nach dem IR.-Spektrum (Banden bei 1740, 1710 und 1665  $cm^{-1}$ , jedoch keine NH-Absorption) die Formel eines Diacylderivates VIII zukommen musste, die jedoch nicht genügend analysenrein erhalten wurden.

*Hydrierung von IV*: 1,35 g IV wurde in 40 ml Äthanol mit Wasserstoff in Anwesenheit von 1 g RANEY-Nickel hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde eingedampft. Der Rückstand aus Methylchlorid-Hexan umkristallisiert, lieferte ein Gemisch von Rhomboedern und Nadeln (IX + X?), die sich nicht durch fraktionierte Kristallisation trennen liessen. Die Kristallmischung weist im IR.-Spektrum Banden bei 3480, 3365, 1734 und 1700  $cm^{-1}$  auf. Es wurden 920 mg dieses Gemisches auf neutralem Alox (Aktivität II) chromatographiert. Der aus dem Methylchlorid-Hexan-Eluat gewonnene Teil war anhand Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit V identisch.

#### SUMMARY

2.2.5.5-Tetramethyl-imidazolidinthione-(4) treated with nitric acid quite unexpectedly yields 1-nitroso-2.2.5.5-tetramethylimidazolidinone-(4) whose structure is elucidated.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung

### 137. Synthese der racemischen und optisch aktiven Formen des 16 $\alpha$ -Strychindols; chemische Ableitung der absoluten Konfiguration des Strychnins

56. Mitteilung über Curare-Alkaloide<sup>1)</sup>

von K. NAGARAJAN, Ch. WEISSMANN, H. SCHMID und P. KARRER

Herrn Prof. Dr. K. CLUSIUS zum 60. Geburtstag am 19. 3. 1963 überreicht

(22. III. 63)

In früheren Mitteilungen wurde der Abbau von Strychnin (I) über Dihydrostrychnin (II)<sup>2)</sup> zu Strychanon (III)<sup>3)</sup> und dessen durch  $Cu^{2+}$  und Essigsäure bewirkte, bemerkenswerte oxydative Umlagerung in Salze von 3-Oxo- $\Delta^4(16)$ -dehydrostrychindol (IV)<sup>4)</sup> beschrieben. IV gab in wässriger Lösung mit Platinoxid und Wasserstoff das Hemiacetal V, das mit Natriumborhydrid zu (+)-VI, dem 3-Hydroxy-16 $\beta$ -strychindol mit  $[\alpha]_D = +74^\circ$  ( $CH_3OH$ ), reduziert wurde<sup>4)</sup>. VI liess sich auch durch direkte Natriumborhydrid-Reduktion von IV erhalten.

Die Base VI haben wir nun zuerst mit Bromwasserstoff und Phosphor allein, und dann bei Gegenwart von Zink auf 120–125° erhitzt, wonach neben Ausgangs-

<sup>1)</sup> 55. Mitteilung: J. A. DEYRUP, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 45, 2266 (1962).

<sup>2)</sup> A. E. OXFORD, W. H. PERKIN jun. & R. ROBINSON, *J. chem. Soc.* 1927, 2389; M. KOTAKE & T. MITSUWA, *Liebigs Ann. Chem.* 505, 203 (1933).

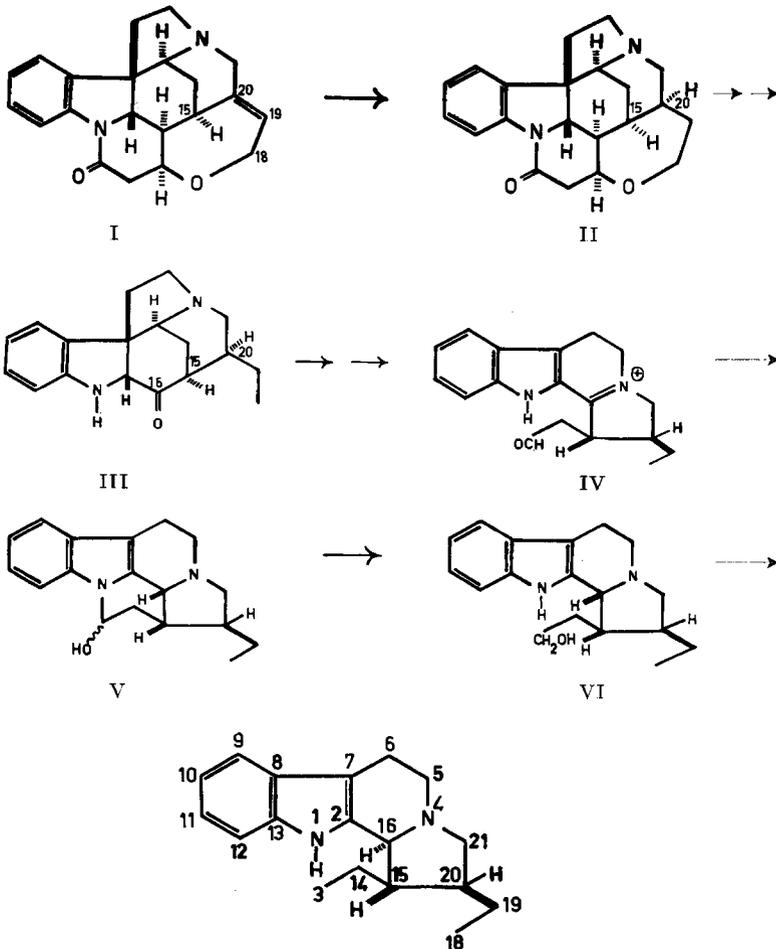
<sup>3)</sup> CH. WEISSMANN, O. HESHMAT, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 43, 1165 (1960).

<sup>4)</sup> CH. WEISSMANN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 45, 62 (1962).

material und dessen  $\alpha$ -Form,  $(-)$ -16 $\alpha$ -Strychindol ( $(-)$ -VII) vom Smp. 102,5–103,5° und  $[\alpha]_D = -66^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH) isoliert werden konnte. Die neue Base gab korrekte Analysenwerte und besitzt, wie später noch gezeigt wird, 16 $\alpha$ -Konfiguration.

Im folgenden wird die Synthese dieser Verbindung in der racemischen und den optisch aktiven Formen beschrieben. Damit sind die Strukturen von Strychindol und seinen Abkömmlingen bewiesen.

1) Zunächst haben wir *Modellversuche zum Aufbau des einfacheren Indolderivates XII* ausgeführt. N-[2-(3-Indolyl)-äthyl]-succinimid (VIII)<sup>5)</sup> lieferte mit Lithiumaluminiumhydrid das Pyrrolidinderivat X<sup>6)</sup>; dessen Enamin sollte dann nach

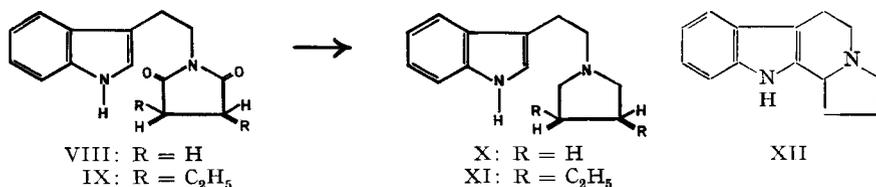


( $-$ )-VII

<sup>5)</sup> Die Verbindung wurde bereits kurz in der Arbeit von B. B. STOWE & K. V. THIMANN, Arch. Biochem. Biophysics 57, 499 (1954), erwähnt.

<sup>6)</sup> G. STORK & R. K. HILL, J. Amer. chem. Soc. 79, 495 (1957) stellten die Verbindung X aus N-[2-(3-Indolyl)-äthyl]-pyrrolidon dar, das sie durch 72-stdg. Erhitzen von Tryptamin und  $\gamma$ -Brombuttersäure-äthylester in Methylcellosolve erhielten.

WENKERT<sup>7)</sup> zu XII cyclisiert werden. Alle Versuche aus X mit Quecksilber-(II)-acetat<sup>8)</sup>, *t*-Butyl-hypochlorit<sup>9)</sup> oder Azodicarbonsäure-diäthylester<sup>10)</sup> das Enamin zu bereiten, verliefen aber ergebnislos. Dasselbe traf für die entsprechende Diäthylverbindung XI zu, die ausgehend von *rac.*- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure-anhydrid (( $\pm$ )-XIV)<sup>11)</sup> über IX gewonnen wurde.



Die Modellverbindung XII liess sich aber ohne Schwierigkeiten auf ähnlichen Wegen aufbauen, wie sie sich zur Synthese von *d,l*-Yohimban<sup>12)</sup> und *d,l*-Alloxyhimban<sup>6)</sup> bewährt haben:  $\gamma$ -Brombuttersäure-äthylester wurde mit Tryptamin zu XXI kondensiert<sup>6)</sup><sup>13)</sup>, das mit Phosphoroxchlorid zum quartären Salz XXIII cyclisiert und anschliessend mit Natriumborhydrid zu XII reduziert wurde.

2) Zur *Synthese der racemischen Diäthylverbindung* ( $\pm$ )-VII mit *trans*-ständigen Äthylgruppen wurde ( $\pm$ )-*threo*- $\alpha,\beta$ -Diäthyl- $\gamma$ -brombuttersäure-äthylester (( $\pm$ )-XX) benötigt. Dieser liess sich durch Erhitzen des ( $\pm$ )-*trans*- $\alpha,\beta$ -Diäthylbutyrolactons (( $\pm$ )-XV) mit alkoholischer Bromwasserstoffsäure<sup>6)</sup><sup>12)</sup> bereiten; ( $\pm$ )-XV war am besten (65% Ausbeute) durch partielle Reduktion<sup>14)</sup> des Anhydrids XIV der ( $\pm$ )-Diäthylbernsteinsäure mittels Lithiumaluminiumhydrid zugänglich. Weniger günstig erwies sich der Weg über den Halbester XVI und das Halbestersäurechlorid XVII, da letzteres bei der Natriumborhydrid-Reduktion<sup>15)</sup> neben dem gewünschten Lacton ( $\pm$ )-XV nicht unbeträchtliche Mengen des ( $\pm$ )-2,3-Diäthylbutan-1,4-diols (XVIII)<sup>16)</sup> gab.

Kondensation des Esters ( $\pm$ )-XX mit Tryptamin in Dioxanlösung führte in 83-proz. Ausbeute zum ( $\pm$ )-Pyrrolidonderivat ( $\pm$ )-XXII (Smp. 115–116°), welches sich beim Erhitzen mit Phosphoroxchlorid in Benzol in ca. 90-proz. Ausbeute in die ( $\pm$ )-Iminiumverbindung ( $\pm$ )-XXIV umwandeln liess. Die Iminiumverbindung wurde als gelb gefärbtes Perchlorat (Smp. 180,5–181,5°) und als Pikrat vom Smp. 158,5–159,5° charakterisiert. Reduktion des Perchlorates mit Zink und Schwefelsäure gab als Hauptprodukt (ca. 70%) das kristalline ( $\pm$ )-16 $\alpha$ -Strychindol (( $\pm$ )-VII),

<sup>7)</sup> E. WENKERT, 17th National Organic Symposium of Amer. chem. Soc., Bloomington, Indiana, 26.-29. Juni 1960; cf. E. WENKERT & J. KILZER, J. org. Chemistry 27, 2283 (1962).

<sup>8)</sup> N. J. LEONARD & A. G. COOK, J. Amer. chem. Soc. 81, 5627 (1959).

<sup>9)</sup> W. O. GODTFREDSSEN & S. VANGEDAL, Acta chem. scand. 10, 1414 (1956).

<sup>10)</sup> T. HADGOOD & L. MARION, Canad. J. Chemistry 33, 604 (1955).

<sup>11)</sup> E. BERNER & R. LEONARSEN, Liebigs Ann. Chem. 538, 27 (1939).

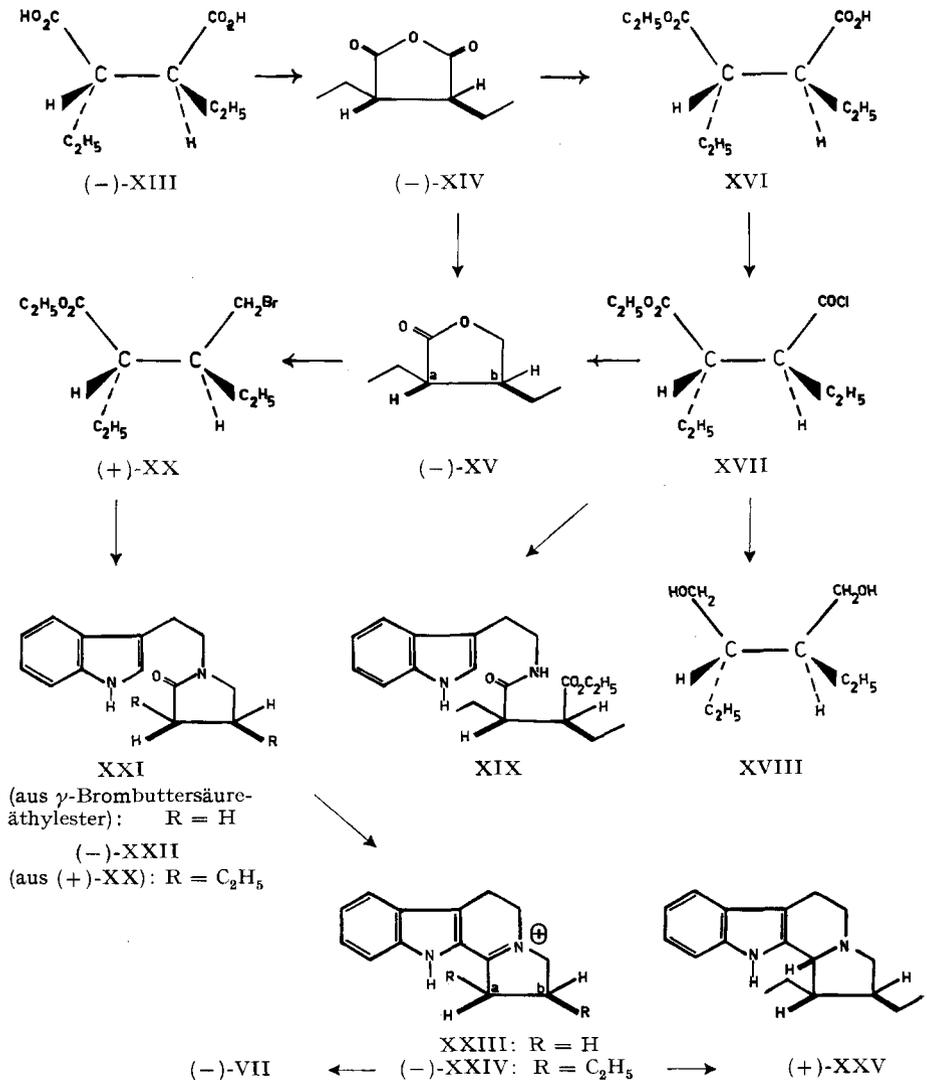
<sup>12)</sup> E. E. VAN TAMELEN, M. SHAMMA & P. ALDRICH, J. Amer. chem. Soc. 76, 950 (1954); 78, 4628 (1956).

<sup>13)</sup> Versuche, das Pyrrolidonderivat XXI durch Kaliumpermanganat- oder Osmiumtetroxid-Oxydation von X zu erhalten, blieben erfolglos.

<sup>14)</sup> R. GRANGER & H. TÉCHER, C. r. hebd. séances Acad. Sci. 250, 142 (1960).

<sup>15)</sup> S. W. CHAIKIN & W. G. BROWN, J. Amer. chem. Soc. 71, 122 (1949).

<sup>16)</sup> Aus dem Halbestersäurechlorid XVII wurde noch das Amid XIX hergestellt, das aber nicht cyclisiert werden konnte.



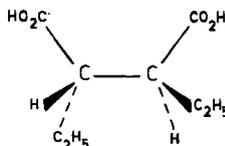
von dem noch das bei 185–186° schmelzende Pikrat bereitet wurde. Die IR.-Spektren der synthetischen Verbindung ( $\pm$ )-VII und des (-)-16 $\alpha$ -Strychnindols ((-)-VII) aus Strychanon (III) in Tetrachlorkohlenstofflösung waren identisch; auch dünn-schichtchromatographisch und in den UV.-Spektren ließen sich zwischen den zwei Verbindungen keine Unterschiede feststellen. Die Strukturen der aus Strychanon (III) hervorgegangenen Umwandlungsprodukte mit Indolskelett sind damit – mit Ausnahme der sterischen Verhältnisse – bewiesen. Bevor auf die Diskussion der Stereochemie eingegangen wird, sei noch erwähnt, dass die Reduktion von ( $\pm$ )-XXIV mit Natriumborhydrid bevorzugt (82%) zu ( $\pm$ )-16 $\beta$ -Strychnindol (( $\pm$ )-XXV) (Smp. des

<sup>17)</sup> H. WREN & J. W. E. HALLER, J. chem. Soc. 1937, 230.

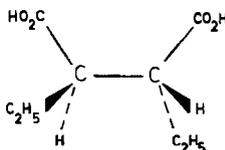
Pikrates 176–177°) führt. Beim längeren Erhitzen von XXV mit Bromwasserstoff in Eisessig auf 130° bildete sich ein aus ca. 70% VII und 30% XXV zusammengesetztes Gleichgewichtsgemisch aus.

3) *Synthese von (–)-VII und (+)-VII.* Zur Synthese des (–)-16 $\alpha$ -Strychindols haben wir zunächst die *rac.*- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure in die beiden Enantiomeren<sup>11) 17)</sup> gespalten und mit der linksdrehenden Säure den Synthesegang (–)-XIII→(–)-XIV→(–)-XV→(+)-XX→(–)-XXII→(–)-XXIV→(–)-VII, (+)-XXV wiederholt. Auch die Antipoden aller dieser Verbindungen mit Ausnahme von (–)-XXV wurden ausgehend von der (+)- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure synthetisiert. Die wichtigsten Daten dieser Verbindungen sind in nachstehender Tabelle zusammengefasst. Das aus der linksdrehenden Säure erhaltene (–)-16 $\alpha$ -Strychindol ((–)-VII) vom Smp. 103–103,5° und  $[\alpha]_D = -67,7^\circ \pm 3^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH) ist auf Grund dieser Eigenschaften, übereinstimmender IR.-Spektren und der Mischprobe identisch mit dem «natürlichen» 16 $\alpha$ -Strychindol aus III.

$[\alpha]_D$ -Werte und Smp. von Verbindungen aus



$\alpha(S), \alpha'(S)$ -Diäthylbernsteinsäure ((–)-XIII)	$[-41^\circ; \text{H}_2\text{O}]; 127\text{--}128^\circ$
Anhydrid (–)-XIV	$[-81^\circ; \text{Benzol}]$
Lacton (–)-XV	$[-41^\circ; \text{CHCl}_3]$
Ester (+)-XX	$[+21^\circ; \text{CHCl}_3]$
Pyrrolidonderivat (–)-XXII	$[-24^\circ; \text{CHCl}_3]; 103\text{--}104^\circ$
Iminiumperchlorat (–)-XXIV	$[-46^\circ; \text{CH}_3\text{OH}]; 163,5\text{--}165^\circ$
16 $\alpha$ -Strychindol ((–)-VII)	$[-67^\circ; \text{CH}_3\text{OH}]; 103\text{--}103,5^\circ$
16 $\beta$ -Strychindol ((+)-XXV)	$[+88^\circ; \text{CH}_3\text{OH}]; 122\text{--}124,5^\circ$



$\alpha(R), \alpha'(R)$ -Diäthylbernsteinsäure ((+)-XIII)	$[+41^\circ; \text{H}_2\text{O}]; 127\text{--}128,5^\circ$
(+)-XIV	$[+79^\circ; \text{Benzol}]$
(+)-XV	$[+40^\circ; \text{CHCl}_3]$
(–)-XX	$[-21^\circ; \text{CHCl}_3]$
(+)-XXII	$[+23^\circ; \text{CHCl}_3]; 103,5\text{--}104,5^\circ$
(+)-XXIV	$[+44^\circ; \text{CH}_3\text{OH}]; 163\text{--}165^\circ$
(+)-VII	$[+67^\circ; \text{CH}_3\text{OH}]; 103\text{--}103,5^\circ$

Wir führen nun die Argumente an, die zeigen, dass bei der Überführung der (–)- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure in (–)-VII und (+)-XXV keine Inversion eines der asymmetrischen Zentren *a* und *b* stattgefunden hat.

$\alpha$ ) Hydrolyse der Anhydride der *trans*- bzw. *cis*- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure führte jeweils zur sterischen Form der Ausgangs- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure<sup>13a)</sup>; der Anti-

<sup>13a)</sup> P. E. VERKADE & H. HARTMANN, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 52, 945 (1933).

pode von XIV liefert (+)- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure<sup>11</sup>). Bei der weiteren Umwandlung von XIV in VII und XXV ist das mit *b* bezeichnete Zentrum, wie man ohne weiteres erkennt, nie mehr gefährdet.

$\beta$ ) Kritisch für das Asymmetriezentrum *a* ist die Umwandlung XV  $\rightarrow$  XX. Nun gab aber der *rac.* bromierte *threo*-Ester ( $\pm$ )-XX mit kochender 2N Salzsäure neben unverändertem Ausgangsmaterial ausschliesslich das ( $\pm$ )-*trans*-Lacton XV; da eine aus der *erythro*- und *threo*-Form bestehende Mischung des  $\alpha,\beta$ -Diäthyl- $\gamma$ -brombuttersäure-äthylesters unter diesen Hydrolysebedingungen eine Mischung des *cis*- und des *trans*-Lactons im ungefähr gleichen Verhältnis lieferte, ist eine nachträgliche Umwandlung *cis*-Lacton  $\rightarrow$  *trans*-Lacton in nennenswertem Umfang ausgeschlossen. Die mit äthanolischem Bromwasserstoff vorgenommene Umformung von XV in XX war nie vollständig; stets wurde ein ansehnlicher Teil des eingesetzten *trans*-Lactons – im Fall der optisch aktiven Verbindungen mit unveränderter Drehung – zurück-erhalten. Aus diesen Beobachtungen folgt, dass die Stufe XV  $\rightarrow$  XX keine Inversion des Zentrums *a* bewirkte.

$\gamma$ ) Eine Epimerisierung des Zentrums *a* bei der Transformation XX  $\rightarrow$  XXII erscheint *a priori* sehr unwahrscheinlich. Das in guter Ausbeute erhaltene Pyrrolidon-derivat XXII stellt eine einheitliche Verbindung dar; wäre doch eine Inversion eingetreten, so hätte sich die thermodynamisch sicher stabilere *trans*-Form XXII zu über 80% in die instabilere *cis*-Form umwandeln müssen!

$\delta$ ) Auch die Cyclisierung von XXII zu XXIV liefert in 90-proz. Ausbeute ein einheitliches Produkt. Eine Änderung der sterischen Verhältnisse am Zentrum *a* hätte nur über die  $\Delta^{15(16)}$ -Enaminstruktur erfolgen können. Wir haben versucht, durch die folgenden Experimente mit deuterierten Lösungsmitteln die sauren ( $\text{POCl}_3$ ) Cyclisierungsbedingungen nachzuahmen. 40-stdg. Stehen des (–)-XXIV-Perchlorates in Deuteriumoxid-Hexadeuteroacetone und Hexadeuteroacetone-Trifluordeuteroessigsäure (2:1) (*v/v*) bei 20° bewirkte nur einen Austausch des ind.-(N)H gegen D. Selbst nach 6-stdg. Erhitzen des Perchlorates mit Deuteriumoxid-Trifluordeuteroessigsäure (2:1) (*v/v*) im zugeschmolzenen Rohr auf 100–105° wurden höchstens ca. 20–30% eines an C gebundenen H-Atoms gegen D ausgetauscht. Die Verfolgung dieser Reaktionen geschah NMR.-spektroskopisch (siehe exp. Teil). Aus dem zuletzt genannten Ansatz liessen sich nach Reinigung durch Kristallisation 70% des eingesetzten XXIV-Perchlorates mit unverändertem Smp. und praktisch unveränderter Drehung zurückgewinnen. Enaminbildung hat demnach, wenn überhaupt, so nur äusserst langsam stattgefunden. Auf der anderen Seite lieferte das ( $\pm$ )- oder das (–)-Iminiumperchlorat XXIV mit Ammoniak ein (nicht näher untersuchtes) racemisches bzw. optisch aktives  $\Delta^{15(16)}$ -Strychindol, das mit Perchlorsäure zu einem Gemisch von Perchloraten vom unscharfen Smp. 166–171° bzw. 146–164° und  $[\alpha]_D = +20,5^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) führte, dessen Komponenten sich durch verschiedene Konfiguration am Zentrum *a* unterscheiden. Da die Cyclisierung aber, wie erwähnt, ein einheitliches Produkt lieferte und eine praktisch vollständige Inversion des Zentrums *a* ausgeschlossen ist, folgt, dass während des Ringschlusses das Zentrum *a* seine Stereochemie bewahrt hat.

Die letzte Stufe schliesslich (XXIV  $\rightarrow$  VII durch 15 Min. langes Erwärmen von XXIV mit Zink und 1N Schwefelsäure auf 80°) kann das Zentrum *a* nicht berühren.



Die Gründe, weshalb wir im Strychindol VII dem H-Atom an C-16 *trans*-, im Strychindol XXV *cis*-Anordnung zum benachbarten H-Atom an C-15 zuordnen, sind die folgenden:

$\alpha$ ) Im 60-MHz-Protonenresonanzspektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) von VII erscheint das Proton an C-16 als breites Singlett bei 236 Hz, im Spektrum von XXV als bei 213 Hz zentriertes Dublett ( $J \sim 5,5$  Hz). Beide Systeme sind recht flexibel<sup>23</sup>). Alle möglichen Konformationen von XXV lassen eine Spin-Spin-Kupplung des Protons an C-16 mit dem Nachbarproton an C-15 erwarten, während bei VII Konformationen auftreten, die zu keiner oder nur geringer Kupplung Anlass geben.

$\beta$ ) Man kann erwarten, dass bei der Reduktion von XXIV mit  $\text{NaBH}_4$  das Reduktionsmittel bevorzugt von der, der 15-ständigen Äthylgruppe abgewandten Seite her angreift unter bevorzugter Bildung von XXV.

$\gamma$ ) In dem unter der Einwirkung von Säure sich ausbildenden Gleichgewicht zwischen VII und XXV herrscht, wie bereits erwähnt, ersteres vor. Die geringere Stabilität ist offenbar derjenigen Verbindung zuzuordnen, in der der grosse Indol-substituent an C-16 *cis*-ständig zur Äthylgruppe an C-15 angeordnet ist, also XXV. Die Epimerisierung des Zentrums 16 von Tetrahydro- $\beta$ -carbolinen ist eine bekannte Reaktion. Obwohl noch keine Sicherheit über ihren Mechanismus besteht, ist es unwahrscheinlich, dass das Zentrum 15 berührt wird, jedenfalls nicht auf Grund der diskutierten Mechanismen<sup>24</sup>). Dasselbe Argument gilt auch für die Überführung von VI in VII.

$\delta$ )  $[\text{M}]_D (+)\text{-XXV} - [\text{M}]_D (-)\text{-VII}$  beträgt  $+ 417^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Dieser Wert stimmt sehr gut überein mit  $[\text{M}]_D \psi\text{-Yohimban}^{25}) - [\text{M}]_D \text{Yohimban}^{26}) + 401^\circ$  ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ).  $\psi$ -Yohimban hat an C-3 ein  $\beta$ -, Yohimban ein  $\alpha$ -ständiges H-Atom<sup>27</sup>).

$\epsilon$ ) Natürliches  $(-)\text{-VII}$  wurde aus IV durch Reaktionen bereitet, die, wie bereits ausgeführt worden ist, die sterischen Verhältnisse an den Zentren 15 und 20 nicht verändern. Die Existenz der Hemiacetalstruktur V und die Herstellung von V aus IV durch katalytische Hydrierung in Wasser (Anlagerung von Wasserstoff von der sterisch begünstigten  $\beta$ -Seite her) zeigen, dass in V und somit auch in VI das H-Atom an C-15  $\beta$ -ständig angeordnet ist. VI besitzt  $[\text{M}]_D = + 211^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Es ist nicht zu erwarten, dass der Ersatz der  $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe durch  $-\text{CH}_3$  die Drehung stark beeinflusst. Die aus VI mit Bromwasserstoff, Phosphor und Zink erhaltene Desoxyverbindung  $(-)\text{-VII}$  besitzt aber  $[\text{M}]_D = - 178^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ).  $[\text{M}]_D \text{VI} - [\text{M}]_D (-)\text{-VII}$  beträgt somit  $+ 389^\circ$ ; dies spricht dafür, dass  $(-)\text{-VII}$  an C-16 die umgekehrte Konfiguration besitzt wie VI. Ferner haben wir festgestellt, dass der bei der Reaktion  $\text{VI} \rightarrow (-)\text{-VII}$  nicht angegriffene Alkohol zur Hauptsache in das

<sup>23</sup>) Wegen der Flexibilität dieser Systeme lassen sich auf Grund der chemischen Verschiebung des 16-ständigen Protons keine Schlüsse auf seine räumliche Stellung ziehen. Erwähnt sei noch, dass XXV im IR. ( $\text{CCl}_4$ ) bei  $2786 \text{ cm}^{-1}$  eine Bande zeigt, die im Spektrum von VII an dieser Stelle nur als Inflexion auftritt.

<sup>24</sup>) E. WENKERT & L. H. LIU, *Experientia* 11, 302 (1955); R. B. WOODWARD, F. E. BADER, H. BICKEL, A. J. FREY & R. W. KIERSTEAD, *Tetrahedron* 2, 19 (1958).

<sup>25</sup>) E. WENKERT & D. K. ROYCHAUDHURI, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 1613 (1958).

<sup>26</sup>) J. JOST, *Helv.* 32, 1297 (1949).

<sup>27</sup>) Zur absoluten Konfiguration von Yohimbin, und damit von Yohimban und  $\psi$ -Yohimban, siehe Y. BAN & O. YONEMITSU, *Tetrahedron Letters* Nr. 5, 181 (1962) und die dort angegebene Literatur.

stabilere linksdrehende 3-Hydroxy-16 $\alpha$ -strychindol übergegangen war. Diese Verbindung war früher durch Hydrierung von IV mit Platin bei Gegenwart von Morpholin und nachfolgender Borhydrid-Reduktion erhalten worden<sup>4)</sup>.

5) Die *relative Konfiguration aller Asymmetriezentren im Strychnin* wurde durch zahlreiche Abbaureaktionen<sup>28)</sup>, durch RÖNTGEN-Strukturanalyse<sup>29)</sup> und die Totalsynthese<sup>30)</sup> des Alkaloids im Sinne der Formel I festgelegt. Die einem engen Käfig entsprechende Gestalt der Molekel bewirkt, dass katalytisch erregter Wasserstoff und andere Reagentien die (C-19)–(C-20)-Doppelbindung nur von der  $\alpha$ -Seite her anzugreifen vermögen. Es entsteht bei der katalytischen Hydrierung daher nur ein Dihydrostrychnin, das am Zentrum 20 auf Grund seiner Überführung in (–)-VII die in Formel II angegebene S-Konfiguration besitzt. Daraus folgen auch die absoluten Konfigurationen der anderen Zentren im Dihydrostrychnin bzw. Strychnin entsprechend den Formeln II und I. Diese chemische Ableitung der absoluten Konfiguration der *Strychnos*-Alkaloide stimmt mit der von PEERDEMAN<sup>31)</sup> aus den Ergebnissen der RÖNTGEN-Strukturanalyse hergeleiteten absoluten Konfiguration überein.

Eine zweite chemische Ableitung der absoluten Konfiguration des Strychnins, die unabhängig vom Asymmetriezentrum 20 in II ist, könnte von der S-Konfiguration des Zentrums 15 in IV ausgehen. Nun ist zwar beim Übergang II  $\rightarrow$  III eine Inversion des Zentrums 15 *a priori* ausgeschlossen, nicht aber bei der von III zu IV führenden Sequenz<sup>4)</sup>. Tatsächlich ist auch hierbei keine Konfigurationsumkehr eingetreten unter der Voraussetzung, dass die angegebene relative Konfiguration des Zentrums 20 in II korrekt ist.

Abschliessend sei noch erwähnt, dass die optischen und spektralen Eigenschaften der epimeren O-Acetyl-diaboline ebenfalls mit der Konfiguration I des Strychnins im Einklang stehen<sup>1)</sup>.

Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG danken wir bestens für die gewährte Unterstützung. Der eine von uns (K. N.) dankt der Firma CIBA AG, Basel, herzlich für ein Stipendium.

### Experimenteller Teil<sup>32)</sup>

**1. Synthese der Modellverbindung XII.** – 1.1. *N*-[2-(3-Indolyl)-äthyl]-succinimid (VIII)<sup>5)</sup>: In einem evakuierten Bombenrohr wurden 0,80 g Tryptamin mit 0,70 g Bernsteinsäureanhydrid 2 $\frac{1}{2}$  Std. auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt fein pulverisiert und mit verd.

<sup>28)</sup> Vgl. z. B. H.-G. BOIT, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960, Seite 594 ff. Berlin 1961.

<sup>29)</sup> J. H. ROBERTSON & C. A. BEEVERS, *Nature* 165, 690 (1950); *Acta crystallogr.* 4, 270 (1951); C. BOKHOVEN, J. C. SCHOONE & J. M. BIJVOET, *ibid.* 4, 275 (1951).

<sup>30)</sup> R. B. WOODWARD, M. P. CAVA, W. D. OLLIS, A. HUNGER, H. U. DAENIKER & K. SCHENKER, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 4749 (1954); *Tetrahedron* 19, 247 (1963).

<sup>31)</sup> A. F. PEERDEMAN, *Acta crystallogr.* 9, 824 (1956).

<sup>32)</sup> Die Smp. wurden – wenn nicht anders angegeben – auf dem KOFLER-Block bestimmt. Sublimationen und Destillationen kleiner Substanzmengen hat man im Kugelrohr vorgenommen. Gas-Chromatogramme wurden bei 175° an einem PYE-Gaschromatographen mit Apiezon-L-Säule (30% an Celite) ausgeführt. Alle Eindampfoperationen erfolgten im Rotationsverdampfer bei 40° und 12 Torr. UV.-Spektren in 95-proz. Alkohol; Angaben in  $m\mu$  ( $\log \epsilon$ ). IR.-Spektren in  $\text{cm}^{-1}$ . Bei NMR.-Spektren chemische Verschiebungen in Hz relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard. S = Singulett; M = Multiplett. Zum Sichtbarmachen der Flecke auf Dünnschichtchromatogrammen dienten Joddämpfe oder das Kaliumjodoplatinat-Reagens (*Helv.* 35, 29 (1952)).

Schwefelsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Zur Reinigung wurde bei 180° unter 0,01 Torr sublimiert und aus Aceton umkristallisiert. Smp. 174–174,5°. Ausbeute 1,10 g (91%). IR.-Spektrum (KBr): 3300 (NH), 1783 und 1703 (Imid).

$C_{14}H_{14}O_2N_2$  (242,27) Ber. C 69,40 H 5,83 N 11,56% Gef. C 69,44 H 5,97 N 11,53%

Als die Reaktion während 1½ Std. bei 130–140° ausgeführt wurde, erhielt man wesentlich weniger VIII; aus dem Natriumhydrogencarbonat-Auszug wurde in 28-proz. Ausbeute das Halbamid isoliert. Smp. des Rohproduktes 141–142°. Beim einstündigen Erhitzen auf 180° ging es in das Imid VIII über.

1.2. *N*-[2-(3-Indolyl)-äthyl]-pyrrolidin (X): Die Lösung von 0,45 g Imid VIII in 20 ml Tetrahydrofuran wurde während ½ Std. zu einer gerührten Lösung von 0,40 g Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml des gleichen Lösungsmittels getropft. Nach mehrstündigem Rühren bei 20° wurde das basische Reaktionsprodukt in der üblichen Weise aufgearbeitet. Man erhielt 0,36 g (92%) rohes X vom Smp. 108–112°. Smp. nach mehrmaligem Umlösen aus Hexan und Methanol-Wasser, 113–114°. EHRlich-Reaktion positiv.

$C_{14}H_{18}N_2$  (214,30) Ber. C 78,46 H 8,47 N 13,07% Gef. C 78,61 H 8,46 N 13,23%

Das in üblicher Weise bereitete *Pikrat* schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Methanol bei 175–176°.

$C_{20}H_{21}O_7N_5$  (443,41) Ber. C 54,17 H 4,77 N 15,80% Gef. C 53,95 H 4,92 N 15,80%

Versuche, die Verbindung X mit Quecksilber(II)-acetat<sup>8)</sup>, *t*-Butyl-hypochlorit<sup>9)</sup>, Diazodicarbonsäure-diäthylester<sup>10)</sup> zum entsprechenden Enamin zu dehydrieren oder mit Osmiumtetroxid oder Kaliumpermanganat in XXI umzuwandeln, blieben erfolglos.

1.3. *N*-[2-(3-Indolyl)-äthyl]-pyrrolidon (XXI): Besser als nach dem in der Literatur angegebenen Verfahren<sup>6)</sup> arbeitet man wie folgt: 1,95 g 4-Brombuttersäure-äthylester und 3,2 g Tryptamin in 75 ml Dioxan wurden 12 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das ausgefallene Tryptamin-hydrobromid abgetrennt (daraus wurden 1,24 g (78%) Tryptamin zurück-erhalten). Die Mutterlauge hat man eingedampft und das neutrale Reaktionsprodukt in üblicher Weise isoliert. Das Rohprodukt wurde in Chloroform an Kieselgel (MERCK 0,05–0,2 mm) chromatographiert. Zuerst wurden mit Chloroform einige Verunreinigungen eluiert. 500 ml Chloroform eluierten dann 1,54 g (69%) des Pyrrolidonderivates XXI. Smp. 137–139° (Lit. Smp. 136–137°<sup>6)</sup>). Positiver EHRlich-Test.

1.4. *Quartäre Salze von XXIII – Chlorid*: 5 g XXI wurden mit 20 ml Phosphoroxychlorid und 100 ml trockenem Toluol in einem Ölbad 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Schon nach ½ Std. begann sich das Produkt kristallin auszuscheiden. Nach der angegebenen Zeit hat man abgekühlt und das gelbe Chlorid von XXIII mit Äther vollständig ausgefällt. Das Rohprodukt wurde aus einer Mischung von Methanol-Äther umkristallisiert (4,32 g). Aus der Mutterlauge liessen sich noch 0,62 g gewinnen. Gesamtausbeute 4,94 g (91%). Smp. 260–265° (Zers.) nach vorangehender starker Verfärbung. Auch nach weiterem Umlösen aus Äthanol wurde dasselbe Verhalten beobachtet. UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$ : 247 (4,08), 352 (4,39);  $\lambda_{min}$ : 230 (3,90), 276 (2,79). Auf Zusatz von etwas NH<sub>3</sub>:  $\lambda_{max}$ : 226–230 (4,28), 310 (4,19), 322 (4,18);  $\lambda_{min}$ : 270 (3,64), 314 (4,15). – Keine EHRlich-Reaktion.

$C_{14}H_{15}N_2Cl$  (246,74) Ber. C 68,16 H 6,13 N 11,36% Gef. C 67,90 H 6,23 N 11,37%

Das in üblicher Weise bereitete *Pikrat* von XXIII schmolz nach dem Umlösen aus wässrigem Alkohol bei 206–207° (Zers.).

$C_{20}H_{17}O_7N_5$  (439,38) Ber. C 54,67 H 3,90 N 15,94% Gef. C 54,80 H 4,18 N 15,71%

1.5. *Modellverbindung XII*: 100 mg XXIII-Chlorid in 1 ml Methanol liess man mit 40 mg Natriumborhydrid ½ Std. stehen. Die farblose Lösung hat man mit Wasser verdünnt, das ausgefallene Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen (76 mg; 85%). Smp. 173–175° nach vorangehender Kristallumwandlung bei 155–160°. Zur Analyse wurde die Base aus Benzol-Hexan umkristallisiert: Smp. 174–176° nach vorangehendem teilweisem Schmelzen bei 155–160°. UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$ : 226 (4,52), 276 (3,84; Schulter), 282 (3,85), 290 (3,78);  $\lambda_{min}$ : 248 (3,30), 288 (3,76).

$C_{14}H_{16}N_2$  (212,28) Ber. C 79,21 H 7,60 N 13,20% Gef. C 79,07 H 7,72 N 13,07%

Das aus Äthanol umkristallisierte *Pikrat* von XII schmolz bei 179–180° (Zers.).

$C_{20}H_{19}O_7N_5$  (441,39) Ber. C 54,42 H 4,34 N 15,87% Gef. C 54,44 H 4,41 N 15,97%

**2. Synthese von ( $\pm$ )-Strychindol (( $\pm$ )-VII). – 2.1. *rac.*- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure (( $\pm$ )-XIII): 85 g 2-Cyano-2,3-diäthylbernsteinsäure-diäthylester wurden nach WREN & HALLER<sup>17)</sup> mit Schwefelsäure hydrolysiert, wobei man 55 g einer Mischung von *rac.*- und *meso*-Diäthylbernsteinsäure erhielt, die einmal aus Wasser umkristallisiert wurde (50 g). Beim Auskochen dieser 50 g mit 350 ml Benzol blieben 5 g *meso*-Säure ungelöst. Das Filtrat gab 45 g einer Mischung (A) vom Smp. 129–131°, die nach Dünnschichtchromatogrammen auf Kieselgel mit Chloroform + 4% Essigsäure aus ungefähr 2 Teilen *rac.*- und 1 Teil *meso*-Säure bestand (die *meso*-Säure wandert rascher als die *rac.*-Säure). Extraktion von A mit Benzol gab aus dem Filtrat wiederum ein Säuregemisch vom Smp. 129–129,5°, das sich aus ca. 3 Teilen *rac.*- und 1 Teil *meso*-Säure zusammensetzte.**

$C_8H_{14}O_4$  (174,19) Ber. C 55,16 H 8,10% Gef. C 55,34 H 8,31%

Umlösen aus Wasser veränderte die Gemischzusammensetzung nicht wesentlich. Die reine *rac.*-Säure wurde durch fraktionierte Kristallisation aus Äther erhalten. Die Filtrate jeder Kristallisation wurden jeweils eingedampft und der Rückstand zur Abtrennung von *meso*-Säure mit heissem Benzol ausgezogen, die Lösung filtriert und der Eindampfungsrückstand wieder aus Äther umkristallisiert. Die so erhaltene *rac.*-Diäthylbernsteinsäure schmolz bei 136–139° und wurde nochmals aus Benzol umkristallisiert, wobei sich die reine *rac.*-Säure kalt schwer löste. Smp. 140–143° (KOFLEER-Block), bzw. 137–138° (Kapillare). Ausbeute 21,5 g.

$C_8H_{14}O_4$  (174,19) Ber. C 55,16 H 8,10% Gef. C 55,34 H 8,31%

Die in warmen Benzol schwer löslichen Rückstände, die etwa 20% *rac.*-Säure enthielten, wurden vereinigt (22 g) und mehrere Male aus Wasser umkristallisiert: Smp. 190–192°.

2.2. *rac.*- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure-anhydrid (( $\pm$ )-XIV): 10,4 g *rac.*-Säure (( $\pm$ )-XIII) hat man nach BERNER & LEONARDESEN<sup>14)</sup> mit 20 ml Acetylchlorid 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung von leicht flüchtigen Produkten wurde das Anhydrid zweimal bei 125°/12 Torr destilliert.  $n_D^{20} = 1,4468$ . Im Gas-Chromatogramm zeigte die Substanz eine einzige Spitze (30-proz. Apiezon L an Celite; 175°).

$C_8H_{12}O_3$  (156,18) Ber. C 61,52 H 7,75% Gef. C 61,32 H 7,64%

Das unter denselben Bedingungen bereitete Anhydrid aus der *meso*-Säure erwies sich gaschromatographisch als ein Gemisch aus 4 Teilen *meso*- und 1 Teil *rac.*-Anhydrid. Nach längerem Erhitzen auf 120° und 2 Std. auf 165° betrug das Mischungsverhältnis 1:2,6; eine vollständige Umwandlung des *meso*- in das *rac.*-Anhydrid ist also nicht möglich. Verhältnis der Retentionszeiten *meso*-/*rac.*-Anhydrid = 10/8.

2.3. *rac.*-N-[2-(3-Indolyl)-äthyl]- $\alpha,\alpha'$ -diäthylsuccinimid (IX): Eine Mischung von 0,96 g Tryptamin und 1,25 g des *rac.*-Anhydrids XIV wurde 3 Std. auf 180° erhitzt, wobei man nach 1½ Std. an den Reaktionskolben ein Vakuum von 12 Torr anlegte. Das neutrale Reaktionsprodukt (1,79 g; ~100%) wurde zur Reinigung aus Alkohol-Wasser umgelöst: Smp. 92–93,5° (1,61 g; 90%). IR.-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 3497 (NH), 1773 und 1697 (Imid).

$C_{18}H_{22}O_2N_2$  (298,37) Ber. C 72,45 H 7,43 N 9,39% Gef. C 72,74 H 7,33 N 9,31%

2.4. *rac.*-N-[2-(3-Indolyl)-äthyl]-3,4-diäthylpyrrolidin (XI): Eine Lösung von 2,6 g IX in 60 ml Äther liess man unter Rühren zu 1,6 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Äther während 45 Min. bei 20° tropfen. Nach 12-stdg. Rühren zersetzte man mit Eiswasser und arbeitete in üblicher Weise auf. Das ölige Reaktionsprodukt schied beim Behandeln mit 2N Salzsäure das Hydrochlorid von XI aus, das abgesaugt und mit kalter 2N Salzsäure und Äther gewaschen wurde. Ausbeute 2,47 g vom Smp. 200–202°. Aus der Mutterlauge liessen sich noch 30 mg Salz gewinnen. Gesamtausbeute 2,50 g (95%). Zur Reinigung hat man die Verbindung zweimal aus Alkohol umkristallisiert: Smp. 201–202°.

$C_{18}H_{27}N_2Cl$  (306,87) Ber. C 70,46 H 8,88 N 9,13% Gef. C 70,36 H 8,91 N 9,05%

Die aus dem Hydrochlorid bereitete Base wurde bei 180°/0,05 Torr destilliert und mehrmals aus Hexan-Pentan umgelöst: Smp. 77–78°.

$C_{18}H_{26}N_2$  (270,40) Ber. C 79,95 H 9,69 N 10,36% Gef. C 79,71 H 9,72 N 10,24%

2.5. *rac.*-threo- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure-monoäthylester (XVI): 5,1 g *rac.*-XIV wurden einer Lösung von 1 g Natrium in 25 ml abs. Alkohol hinzugefügt. Nach 2 Std. bei 20° hat man im Va-

kuum stark eingengt, mit Wasser versetzt und zur Entfernung noch vorhandenen Anhydrids mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase hat man mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Halbester wurde unter 0,14 Torr destilliert. Nach Abtrennung von 0,5 g Vorlauf (Sdp. 105–115°;  $n_D^{20} = 1,4419$ ) destillierten 6 g (77%) des Halbesters bei 116–117°;  $n_D^{20} = 1,4409$ . Zur Analyse wurde eine Probe nochmals im Kugelrohr destilliert. IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): sehr breite Carbonylbande bei ca. 1712.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$  Ber. C 59,38 H 8,97% Äquiv.-Gew. 202  
(202,24) Gef. „ 59,17 „ 8,96% „ „ 198

Die Reaktion von XIV mit kaltem Alkohol war sehr langsam; nach 3-stdg. Erhitzen liess sich der Halbester in guter Ausbeute isolieren.

2.6. rac.-threo- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure-mono-äthylester-chlorid (XVII): 5,6 g des oben beschriebenen Halbesters in 20 ml abs. Benzol liess man mit 7 ml Thionylchlorid 48 Std. bei 20° stehen. Nach dem Entfernen des Benzols und des überschüssigen Thionylchlorids wurde der ölige Rückstand destilliert: Sdp. 65–66°/0,18 Torr. Ausbeute 5,72 g.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Cl}$  (220,72) Ber. Cl 16,06% Gef. Cl 15,53%

2.7. rac.-threo-N-[2-(3-Indolyl)-äthyl]- $\alpha,\alpha'$ -diäthylsuccinamidsäure-äthylester (XIX): Im Laufe von  $\frac{1}{2}$  Std. liess man 1,1 g XVII in eine eisgekühlte, gerührte Lösung von 0,8 g Tryptamin in 15 ml abs. Tetrahydrofuran, in dem 1 g fein pulverisiertes Kaliumcarbonat suspendiert war, tropfen. Nach 12 Std. bei 20° wurde die Lösung im Vakuum eingedampft und wie üblich aufgearbeitet. Das amorphe Produkt gab aus Äther-Pentan 1,16 g (71%) Kristalle vom Smp. 85–96°. Weitere Umkristallisationen aus Äther verbesserten den Smp. kaum (88–97°); das Präparat war dünnenschichtchromatographisch einheitlich und ging bei der Temp. des Smp. nicht in das Imid über. IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): 3509, 3333 (NH), 1725 (Ester), 1664 (Amid).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$  (344,44) Ber. C 69,74 H 8,19 N 8,13% Gef. C 69,61 H 8,43 N 8,14%

2.8. ( $\pm$ )-trans- $\alpha,\beta$ -Diäthylbutyrolacton (( $\pm$ )-XV). – 2.8.1. Durch partielle Reduktion von rac.- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure-anhydrid (( $\pm$ )-XIV): Zu 30 ml einer 3,36N ätherischen Lösung von Lithiumaluminiumhydrid ( $\sim 100$  mMol), die auf  $-20^\circ$  bis  $-30^\circ$  gekühlt war, liess man unter Rühren eine Lösung von 6,64 g (43 mMol) ( $\pm$ )-XIV in 40 ml Äther während 1 Std. tropfen. Unter Rühren liess man die Temperatur der Reaktionsmischung langsam auf 20° steigen und rührte noch 2  $\frac{1}{2}$  Std. bei dieser Temperatur. Unter Kühlung gab man dann vorsichtig 60 ml 4N Salzsäure hinzu, schüttelte mit Äther aus und dampfte den Ätherauszug ein. Es verblieben 6 g Öl, das sich bei einstündigem Schütteln in 35 ml 20-proz. wässriger Kalilauge weitgehend löste. Die alkalische Lösung wurde mit Äther ausgezogen. Man erhielt 0,81 g Neutralteil, aus dem sich eine kleine Menge des bei 107–108° schmelzenden bis-*p*-Nitrobenzoates des rac.-2,3-Diäthylbutan-1,4-diols bereiten liess. Die wässrige alkalische Lösung wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und nach  $\frac{1}{2}$ -stdg. Stehen mit festem Natriumhydrogencarbonat im Überschuss versetzt. Extraktion mit Äther und übliche Aufarbeitung gaben 4,44 g Öl, das durch Destillation bei 107–108°/10 Torr neben einem Rückstand A 3,64 g ( $\pm$ )-trans- $\alpha,\beta$ -Diäthylbutyrolacton ergab; das Gas-Chromatogramm zeigte nur einen einzigen Pik;  $n_D^{20} = 1,4429$ . Eine kleine Menge dieser Verbindung wurde noch durch Destillation des Rückstandes A erhalten. Gesamtausbeute 3,95 g (65%). IR.-Spektrum (Film): 1770 (Fünfring-Lacton).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$  (142,19) Ber. C 67,57 H 9,93% Gef. C 67,28; 67,25 H 10,05; 10,13%

2.8.2. Durch Borhydrid-Reduktion von rac.-XVII: 10,92 g eines Säurechlorid-Präparates, das ca. 15% der erythro-Form enthielt, liess man innert 20 Min. unter Kühlung zu einer gerührten Lösung von 3,7 g Natriumborhydrid (2 Formelgewichte für 1 Mol Säurechlorid) in 50 ml Diglym tropfen. Nach  $1\frac{1}{2}$ -stdg. Rühren wurde noch  $\frac{1}{2}$  Std. auf 45–50° erwärmt, um alles Säurechlorid zu zersetzen. Nach mehrstündigem Stehen bei 20° hat man unter Rühren sorgfältig Wasser hinzugefügt, dann mit 250 ml Wasser verdünnt, mit starker Salzsäure angesäuert und  $\frac{1}{2}$  Std. stehen gelassen. Darauf hat man mit überschüssigem festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Der eingedampfte Ätherauszug wurde zunächst auf 60°/10 Torr zur Entfernung des Diglyms erhitzt. Den Rückstand (8,68 g) löste man in 50 ml 50-proz. wässrigem Alkohol und setzte 6 g Natriumhydroxid zu. Nach 16 Std. Verweilen bei 20° hat man den Hauptteil des Alkohols im Vakuum entfernt, 250 ml Wasser zugesetzt und die neutralen Anteile mit Äther ausgeschüttelt. Das neutrale Produkt (A) wog 2,25 g. Die alkalische Lösung wurde

angesäuert, nach  $\frac{1}{2}$  Std. mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen dieses Ätherextraktes erhielt man 4,7 g rohes Lacton, das im Vakuum destilliert wurde. Sdp. 115–117°/10 Torr. Ausbeute 3,30 g (47%).  $n_D^{20} = 1,4431$ . IR.-Spektrum (Film): 1770 ( $\gamma$ -Lacton). Eine Gas-Chromatographie zeigte, dass dieses Lacton etwa 12–15% einer Verbindung enthielt, die sehr wahrscheinlich das *cis*-Isomere darstellte. Die Retentionszeit der *cis*-Verbindung ist etwas grösser als diejenige des *trans*-Lactons (10:8,5).

$C_8H_{14}O_2$  (142,19) Ber. C 67,57 H 9,93% Gef. C 67,84 H 9,82%

Das neutrale Produkt A war hauptsächlich 2,3-Diäthylbutan-1,4-diol. Durch Destillation erhielt man bei 155–160°/11 Torr ein Produkt mit  $n_D^{20} = 1,4569$ . 0,73 g dieses Produktes wurden in Äther-Pyridin in üblicher Weise mit *p*-Nitrobenzoylchlorid verestert. Das Di-*p*-nitrobenzoat wurde fraktioniert aus Benzol-Alkohol umkristallisiert und das schwerer lösliche Produkt noch mehrmals aus Aceton umgelöst. Es schmolz dann bei 139,5–140° und stellte das *Di-p-nitrobenzoat* des meso-2,3-Diäthylbutan-1,4-diols dar.

$C_{22}H_{24}O_8N_2$  (444,43) Ber. C 59,45 H 5,44 N 6,30% Gef. C 59,56 H 5,63 N 6,50%

Die leichter löslichen Fraktionen gaben nach mehrmaligem Umlösen aus Benzol-Alkohol das bei 107,5–109° schmelzende *Di-p-nitrobenzoat* des rac.-2,3-Diäthylbutan-1,4-diols. Es erwies sich identisch mit einem unter 3.3 bereiteten authentischen Produkt (Mischprobe, IR.-Spektrum).

$C_{22}H_{24}O_8N_2$  (444,43) Ber. C 59,45 H 5,44% Gef. C 59,36 H 5,40%

2.8.3. rac.-2,3-Diäthylbutan-1,4-diol (XVIII): Eine Lösung von 2,95 g des rac.-Anhydrids ( $\pm$ )-XIV in 25 ml Äther liess man während 45 Min. zu einer gerührten Aufschwemmung von 2 g  $LiAlH_4$  in 25 ml Äther tropfen. Nach 12 Std. bei 20° setzte man Wasser hinzu und zog mit Äther aus. Der Ätherextrakt gab 2,64 g (96%) viskoses Öl, das bei 105–110°/0,04 Torr destillierte.  $n_D^{20} = 1,4572$ .

$C_8H_{18}O_2$  (146,22) Ber. C 65,71 H 12,41% Gef. C 65,34 H 12,54%

Das daraus in sehr guter Ausbeute erhaltene *Di-p-nitrobenzoat* schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser bei 107–108°.

2.9. rac.-threo- $\alpha,\beta$ -Diäthyl- $\gamma$ -brombuttersäure-äthylester (( $\pm$ )-XX): 3,8 g ( $\pm$ )-XV wurden in 25 ml abs. Alkohol, der vorher bei 0° mit Bromwasserstoff gesättigt worden war, gelöst und die Mischung 24 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde im Vakuum eingengt, mit Eiswasser und dann mit überschüssigem Natriumhydrogencarbonat versetzt und erschöpfend mit Äther ausgezogen. Das aus dem Ätherextrakt erhaltene Öl hat man nochmals, wie oben angegeben, mit Bromwasserstoff behandelt. Nach der üblichen Aufarbeitung hat man das erhaltene Gemisch von ( $\pm$ )-XV und ( $\pm$ )-XX durch Chromatographie an Kieselgel (26 cm  $\times$  2,2 cm) getrennt. Benzol-Pentan (3:2) eluierte 3,96 g Ester ( $\pm$ )-XX, Benzol mit 5% Äther eluierte 1,5 g unverändertes Lacton ( $\pm$ )-XV (IR.-Spektrum, Gas-Chromatographie). Der rohe bromierte Ester ( $\pm$ )-XX wurde durch Kugelrohr-Destillation bei 70–80°/1–2 Torr und durch Destillation bei 0,4 Torr (Sdp. 69–70°) gereinigt. Ausbeute 3,66 g (80% bezogen auf verbrauchtes Lacton (( $\pm$ )-XV).  $n_D^{20} = 1,4602$ . IR.-Spektrum ( $CHCl_3$ ): 1727.

$C_{10}H_{19}O_2Br$  (251,17) Ber. C 47,80 H 7,62 Br 31,82% Gef. C 47,98 H 7,61 Br 32,12%

50 mg ( $\pm$ )-XX wurden mit 2 ml 2N Salzsäure 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung hat man das Reaktionsprodukt (30 mg) gas-chromatographisch untersucht, wobei nur die Pike des unveränderten Esters und des *trans*-Lactons ( $\pm$ )-XV beobachtet wurden (Verhältnis 1:1). Die Analyse liess sich durch Dünnschichtchromatogramme bestätigen.

Unter denselben Bedingungen der Hydrolyse lieferte eine Mischung von ca. 3 Teilen ( $\pm$ )-XX und 2 Teilen rac.-erythro- $\alpha,\beta$ -Diäthyl- $\gamma$ -brombuttersäure-äthylester ein Gemisch des *trans*- und des *cis*-Lactons in ungefähr demselben Verhältnis (Gas- und Dünnschicht-Chromatographie).

2.10. rac.-N-[2-(3-Indolyl)-äthyl]- $\alpha,\beta$ -diäthyl-pyrrolidon (( $\pm$ )-XXII): 3,78 g rac.-Ester ( $\pm$ )-XX und 4,8 g Tryptamin in 30 ml Dioxan hat man 68 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach 4 Std. begann sich Tryptamin-hydrobromid auszuschleiden. Die Reaktion hat man dünnschichtchromatographisch (Kieselgel) verfolgt. Nach den ersten Stunden war zwar der Ester ( $\pm$ )-XX vollständig verschwunden; das Lactam ( $\pm$ )-XXII war aber zu dieser Zeit nur zum kleinen Teil entstanden, das Hauptprodukt stellte eine Verbindung mit kleinerem Rf-Wert (Chloroform-3% Methanol) dar. Es handelte sich hierbei wahrscheinlich um das primäre Alkylierungsprodukt, in dem der Lacton-

ringschluss noch nicht eingetreten war. Nach 68 stdg. Erhitzen war dann der Fleck des prim. Alkylierungsproduktes verschwunden. Nach dem Abkühlen hat man das Tryptamin-hydrobromid abgetrennt, dieses mit Äther gewaschen (Rückstand 3,3 g; 92%), die vereinigten Filtrate im Vakuum eingedampft und den Rückstand in 200 ml Äther aufgenommen. Von harzigem Material wurde abgetrennt und die Ätherphase zweimal mit je 25 ml 1N Salzsäure gewaschen, wobei sich wieder etwas harzartige Substanzen ausschieden, die man entfernte. Die Ätherlösung hat man schliesslich mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und den Rückstand mit Pentan verrieben. Der Rückstand (3,8 g) wurde mehrmals aus Wasser-Alkohol umkristallisiert. Smp. der farblosen Nadeln 115–116°. Ausbeute 3,52 g (83%) ( $\pm$ )-XXII. IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): 3484, 3289 (breit) (NH), 1666 (Lactam); (KBr): 3268, 1662.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ON}_2$  (284,39) Ber. C 76,02 H 8,51 N 9,85% Gef. C 75,98 H 8,66 N 9,56%

Bei Verwendung von Benzol oder Äthanol als Lösungsmittel waren die Ausbeuten an XXII wesentlich geringer.

2.11. Salze des rac.- $\Delta^4(16)$ -Dehydrostrychindols (( $\pm$ )-XXIV): 1,14 g ( $\pm$ )-XXII wurden mit 4 ml Phosphoroxychlorid und 20 ml Benzol 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen hat man mit Pentan das rotgefärbte Salz ausgefällt und nach 3 Std., bei 0° das Pentan abdekantiert. Der Rückstand wurde nochmals mit Pentan behandelt und anschliessend in 50 ml siedendem Wasser aufgenommen. Die klar filtrierte Lösung versetzte man mit 1,2 g Pikrinsäure, wobei das quartäre Pikrat ausfiel. Das rohe, mit Wasser gewaschene Pikrat hat man mehrmals aus 95-proz. Alkohol umgelöst. Smp. 158,5–159,5°. Ausbeute 1,86 g (94%).

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}_5$  (495,48) Ber. C 58,17 H 5,09 N 14,14% Gef. C 58,41 H 5,03 N 13,97%

Einmal wurde ein bei 149,5–150° schmelzendes, offenbar polymorphes Pikrat erhalten; beide Pikrate gaben dasselbe Perchlorat (Analyse; Mischprobe).

Zur Bereitung des Perchlorates hat man die Lösung des Pikrates in warmem Methanol über eine mit Methanol gewaschene Kolonne von Amberlite IRA-400 (Chloridform) filtriert und das blaugrün fluoreszierende Filtrat im Vakuum eingedampft; das erhaltene Chlorid liess sich nicht kristallisieren. Durch Behandeln der alkoholischen Lösung des Chlorids mit 60-proz. Perchlorsäure fiel das krist. Perchlorat aus, das nach Zugabe von Äther abfiltriert, mit Äther gewaschen und aus Alkohol und aus Methanol umkristallisiert wurde. Smp. 180,5–181,5°. UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$ : 248 (4,05), 356 (4,38);  $\lambda_{\text{min}}$ : 231 (3,91), 278 (2,75). Nach Zugabe eines Tropfens Ammoniak:  $\lambda_{\text{max}}$ : ca. 220–230 (4,37), 314 (4,36), 326 (4,34);  $\lambda_{\text{min}}$ : 270 (3,70), 322 (4,32).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}$  (366,84) Ber. C 58,94 H 6,32 N 7,64% Gef. C 59,30 H 6,30 N 7,56%

Das Perchlorat liess sich auch direkt bereiten: 3,52 g des Lactams ( $\pm$ )-XXII wurden mit 16 ml Phosphoroxychlorid und 50 ml Benzol 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Äther gewaschen und in 20 ml absolutem Alkohol gelöst. Nach Zugabe von 6 ml 70-proz. Perchlorsäure schied sich das Perchlorat aus, das nach Zufügen von Äther abgesaugt wurde. Smp. der gelben Nadeln nach Umlösen aus Alkohol-Äther: 178–179°. Ausbeute 4,05 g (89%).

Eine Probe des Salzes wurde in Methanol-Wasser gelöst, überschüssiges Ammoniak zugesetzt und die Base mit Äther ausgezogen. Der Ätherauszug gab jetzt eine bei 166–171° schmelzende Mischung von Perchloraten.

2.12. Reduktionen von ( $\pm$ )-XXIV. – 2.12.1. rac.-16 $\alpha$ -Strychindol (( $\pm$ )-VII): 0,5 g des Perchlorates von ( $\pm$ )-XXIV in 10 ml Methanol und 15 ml 2N Schwefelsäure wurden bei 85° mit Zinkstaub bis zur Entfärbung behandelt (10 Min.). Nach 2 Std. bei 20° wurde von überschüssigem Zink abgetrennt, mit einem Überschuss von Ammoniak versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die erhaltene rohe Base hat man an Aluminiumoxid (BROCKMANN, 12 cm  $\times$  2 cm) chromatographiert. 50 ml Chloroform eluierten 110 mg, die nächsten 15 ml 220 mg, die folgenden 25 ml 34 mg Substanz. Die späteren Eluate enthielten nur Spuren Substanz. Die ersten zwei Fraktionen (330 mg) gaben aus Pentan 0,22 g (61%) des  $\alpha$ -Isomeren ( $\pm$ )-VII. Zur vollständigen Reinigung hat man noch mehrmals aus Hexan umkristallisiert. Die derben Nadeln wurden beim Trocknen bei 40° im Vakuum opak und schmolzen unscharf zwischen 70 und 80° (vollständiges Schmelzen bei 93°); eine chemische Umwandlung liess sich dünnschichtchromatographisch nicht nachweisen. UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$ : 226 (4,55), 277 (3,88; Schulter), 282 (3,89), 290 (3,82);  $\lambda_{\text{min}}$ : 247 (3,34), 288 (3,80).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2$  (268,39) Ber. C 80,55 H 9,01 N 10,44% Gef. C 80,79 H 9,30 N 10,22%

Die Substanz ist in Lösung, besonders in halogenierten Lösungsmitteln, wenig beständig. Die Mutterlauge des  $\alpha$ -Isomeren (ca. 0,11 g) enthielt nach Dünnschichtchromatogrammen (Aluminiumoxid-Chloroform) ungefähr 40% des  $\beta$ -Isomeren ( $\pm$ )-XXV. Die letzten Fraktionen des Chromatogramms (34 mg) stellten praktisch reines  $\beta$ -Isomeres dar (siehe später).

Das *rac.*- $\alpha$ -Isomere ( $\pm$ )-VII gab aus alkoholischer Lösung mit Pikrinsäure in 90-proz. Ausbeute ein bei 185–186° (Zers.) schmelzendes *Pikrat*, nach Umlösen aus Methanol und aus Aceton-Wasser Smp. 186–186,5° (Zers.).

$C_{24}H_{27}O_7N_5$  (497,50) Ber. C 57,94 H 5,47 N 14,08% Gef. C 58,09 H 5,60 N 14,06%

2.1.2. *rac.*-16 $\beta$ -Strychindol (( $\pm$ )-XXV): 0,497 g des Pikrates von ( $\pm$ )-XXIV wurden mittels Amberlite IRA-400 in das Chlorid umgewandelt und die Lösung des Chlorids in 5 ml Methanol mit 200 mg Natriumborhydrid während 45 Min. bei 20° umgesetzt. Anschliessend hat man im Vakuum eingeeengt, Wasser hinzugefügt und die tertiäre Base mit Äther extrahiert. Die rohe Base, die nach dünn-schichtchromatographischer Beurteilung aus ca. 85% des  $\beta$ -Isomeren, ca. 10% des  $\alpha$ -Isomeren und aus 5% anderen Verbindungen bestand, hat man aus Pentan umkristallisiert, wobei man 211 mg (78%)  $\beta$ -Isomeres ( $\pm$ )-XXV erhielt. Die in Lösung wenig stabile Base wurde noch mehrmals aus Pentan umkristallisiert (Norit). Beim Erhitzen gingen die schwachgrauen Plättchen bei 67–69° in ein Glas über, das bei 85° flüssig wurde. Zersetzung trat dabei nicht ein (Dünnschichtchromatogramm). UV-Spektrum:  $\lambda_{max}$ : 226 (4,52), 277 (3,86; Schulter), 282 (3,87), 290 (3,81);  $\lambda_{min}$ : 248 (3,33), 288 (3,80).

$C_{18}H_{24}N_2$  (268,39) Ber. C 80,55 H 9,01 N 10,44% Gef. C 80,52 H 9,09 N 10,12%

Das in üblicher Weise bereitete *Pikrat* schmolz nach dem Umlösen aus Methanol und Aceton-Wasser bei 176–177° (Zers.). Misch-Smp. mit dem *Pikrat* der  $\alpha$ -Verbindung: 158–168° (Zers.).

$C_{24}H_{27}O_7N_5$  (497,50) Ber. C 57,94 H 5,47 N 14,08% Gef. C 57,73 H 5,70 N 14,04%

3 mg des  $\beta$ -Isomeren wurden mit 0,2 ml bei 0° mit Bromwasserstoff gesättigter Essigsäure 1½ Std. auf 130° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein Basengemisch, das zu etwa 70% aus VII und 30% aus XXV bestand (dünn-schichtchromatographische Schätzung).

**3. (–)-16 $\alpha$ -Strychindol ((–)-VII) aus 3-Hydroxy-16 $\beta$ -strychindol (VI).** – 0,112 g VI hat man mit 0,6 g rotem Phosphor und 12 ml bei 0° mit Bromwasserstoff gesättigter Essigsäure 50 Min. auf 120–125° erhitzt. Dann setzte man 0,9 g Zinkstaub zu und erhitze weitere 45 Min. Nach dem Abkühlen wurde mit überschüssigem Ammoniak versetzt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Das rohe Basengemisch hat man hierauf mit 12 ml 1N Kaliumhydroxid in 50-proz. wässrigem Methanol unter Stickstoff 35 Min. bei 20° stehengelassen. Nach dem Abdampfen des Methanols im Vakuum wurde erschöpfend mit Äther extrahiert und das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Basengemisch in Benzol an 18 g neutralem Aluminiumoxid chromatographiert (Aluminiumoxid MERCK wurde zuerst mit 2N Salzsäure, dann gründlich mit Wasser gewaschen und bei 120° getrocknet). Die ersten 50 ml Benzoleluat enthielten keine Substanz. 150 ml Benzol-Chloroform (3:2) eluierten eine kleine Menge einer gelbgefärbten Verbindung. Mit 100 ml Chloroform wurden 31 mg rohes (–)-16 $\alpha$ -Strychindol eluiert, während 100 ml Chloroform mit 6% Methanol 80 mg nicht reduzierten Alkohol eluierten. Diese 80 mg wurden nochmals, wie oben angegeben, reduziert. Die Aufarbeitung gab 56 mg Alkohol und 14 mg rohes (–)-16 $\alpha$ -Strychindol. Dünnschichtchromatogramme (Aluminiumoxid; Chloroform mit 5% Methanol) zeigten, dass der zurückisolierte Alkohol zu etwa 80% aus dem (–)-16 $\alpha$ -Isomeren, wenigen Prozenten des  $\beta$ -Isomeren und Verunreinigungen bestand. Das rohe (–)-16 $\alpha$ -Strychindol wurde in Äther aufgenommen, die Lösung filtriert und das eingedampfte Filtrat mehrmals aus Pentan (unter Zusatz von wenig Äther) umkristallisiert: 20 mg farblose Nadeln vom Smp. 102,5–103,5°.  $[\alpha]_D^{26} = -66,3^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,6562$ ; Methanol). UV-Spektrum:  $\lambda_{max}$ : 226 (4,54), 277 (3,88; Schulter), 282 (3,89), 290 (3,82);  $\lambda_{min}$ : 247 (3,35), 288 (3,80).

$C_{18}H_{24}N_2$  (268,39) Ber. C 80,55 H 9,01 N 10,44% Gef. C 80,46 H 9,19 N 10,82%

Dünnschichtchromatogramme und IR.-Spektren in  $CCl_4$ -Lösung waren identisch mit denjenigen des synthetischen ( $\pm$ )-16 $\alpha$ -Strychindols (( $\pm$ )-VII), aber deutlich verschieden von denjenigen des ( $\pm$ )-16 $\beta$ -Strychindols (( $\pm$ )-XXV).

**4. Absolute Konfiguration der  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure.** – 4.1. *Racematspaltung der rac.*- $\alpha$ ,  $\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure: 15 g der *rac.*-Säure und 28,8 g Strychnin wurden in 80 ml heissem Wasser gelöst. Die Lösung wurde abgekühlt und mit einigen Kristallen des Strychnin-monosalzes

der (+)- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure, das in einem Vorversuch nach längeren Bemühungen kristallin erhalten worden war, angeimpft. Nach Stehen über Nacht wurde das Salz abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen (Filtrat A) und noch zweimal aus Wasser umkristallisiert. Man erhielt 19 g Salz mit  $[\alpha]_D^{25} = -0,27^\circ$  ( $c = 10,0$ ; in Aceton). Dieses Salz wurde in 30 ml Wasser gelöst, mit 15 ml konz. Salzsäure versetzt und die freigesetzte Diäthylbernsteinsäure mit Äther extrahiert: 6,02 g Säure mit  $[\alpha]_D^{25} = +26,3^\circ$  ( $c = 10,0$ ; Aceton). Aus 9,38 g einer solchen Säure hat man nochmals mit 18,01 g Strychnin das Salz hergestellt und dieses wieder aus Wasser umkristallisiert. Man erhielt daraus 8,3 g (+)- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure mit  $[\alpha]_D^{25} = +40,8^\circ$  ( $c = 5$ ; Wasser). Die Drehung erfuhr nach dem Umlösen der Säure aus Äther keine signifikante Veränderung mehr. Smp. 127–128,5°. In der Literatur<sup>11) 17)</sup> wird für diese Säure der Smp. 126° und  $[\alpha]_D = +42,04^\circ$  ( $c = 2,6$ ; Wasser) angegeben.

Das Filtrat A der ersten Aufspaltung wurde nach Zusatz überschüssiger konz. Salzsäure mit Äther extrahiert; man erhielt 7,3 g einer Mischung der enantiomeren Diäthylbernsteinsäuren mit  $[\alpha]_D^{25} = -20,5^\circ$  ( $c = 10,0$ ; Aceton). Erhitzen wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mehrmals im Kugelrohr bei 80°/0,1 Torr destilliert. Ausbeute an öligem Anhydrid 3,1 g;  $n_D^{20} = 1,4476$   $[\alpha]_D^{23} = +48,35^\circ$  (in Substanz);  $[\alpha]_D^{23} = +78,9^\circ$  ( $c = 8,00$ ; Benzol)<sup>11)</sup>. 3,1 g des (+)-Anhydrids in 30 ml Äther liess man während einer Std. zu einer gerührten Lösung von 2,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Äther bei 20° tropfen. Man rührte noch 1 Std. und liess 20 Std. bei 20° stehen. Hierauf wurde mit Eiswasser versetzt und gründlich mit Äther ausgezogen (Behandeln des Aluminiumhydroxid-Schlammes mit Salzsäure, gefolgt von Äther-Extraktion gab 80 mg Lacton; siehe später). Der so gewonnene Ätherauszug wurde eingedampft und das erhaltene Glykol mehrmals im Kugelrohr bei 105–110°/0,02 Torr destilliert. Ausbeute 2,7 g (93%);  $n_D^{20} = 1,4574$ ;  $[\alpha]_D^{23} = +12,9^\circ$  ( $c = 5,76$ ; Chloroform). IR.-Spektrum (Film): 3247 (OH); keine Carbonylabsorption.

$C_8H_{18}O_2$  (146,22) Ber. C 65,71 H 12,41% Gef. C 65,45 H 12,50%

Aus 0,146 g des Diols erhielt man 0,4 g krist. *Di-p-nitrobenzoat*, Smp. 94,5–95° nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Pentan  $[\alpha]_D^{22} = -30,16^\circ$  ( $c = 3,00$ ; Chloroform). IR.-Spektrum (Chloroform): 1724 (Ester).

$C_{22}H_{24}O_8N_2$  (444,43) Ber. C 59,45 H 5,44 N 6,30% Gef. C 59,73 H 5,72 N 5,97%

4.3. (–)- $\beta,\gamma$ -Diäthyladipinsäure. – 4.3.1.  $\beta,\gamma$ -Diäthyladipinsäure-dinitril: Vorversuche wurden zunächst mit dem ( $\pm$ )-2,3-Diäthylbutan-1,4-diol ausgeführt: 0,15 g des *rac.*-Diols in 3 ml absolutem Chloroform liess man mit 0,2 ml Phosphortribromid 24 Std. bei 20° stehen. Anschliessend wurde mit Äther und zerstoßenem Eis versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, der Ätherextrakt mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und wie üblich weiter verarbeitet. Das rohe Dibromid (0,19 g Öl), das stark nach Campher roch (3,4-Diäthyl-tetrahydrofuran?), wurde mehrmals bei 70–75°/0,05 Torr im Kugelrohr destilliert. Ausbeute 80 mg;  $n_D^{20} = 1,5060$ . Wenig beständig.

$C_8H_{16}Br_2$  (272,04) Ber. Br 58,75% Gef. Br 56,28%

0,55 g des Dibromids in 5 ml Alkohol erhitzte man mit 1,0 g Natriumcyanid in 5 ml Wasser 6 Std. unter Rückfluss. Nach Ätherextraktion und üblicher Aufarbeitung wurde das rohe Dinitril (0,3 g) mehrmals im Kugelrohr bei 90–95°/0,05 Torr destilliert. Ausbeute 0,26 g (ca. 79%) mit  $n_D^{20} = 1,4586$ . IR.-Spektrum (Film): 2247 (Nitril).

$C_{10}H_{16}N_2$  (164,24) Ber. C 73,12 H 9,82 N 17,06% Gef. C 73,12 H 9,96 N 16,84%

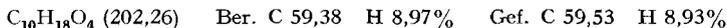
Das Dinitril liess sich nicht aus dem *Di-p-nitrobenzoat* des Diols mit  $CN^\ominus$  bereiten.

Das optisch aktive Dibromid wurde durch Umsatz von 2,07 g des (+)-2,3-Diäthyl-1,4-butanediols mit 3 ml Phosphortribromid hergestellt. Man erhielt nur 0,35 g des bei 75–80°/0,05 Torr

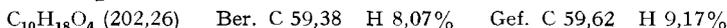
destillierenden Dibromids; die Hauptmenge (1,0 g) destillierte als Öl bei 105–110°/0,05 Torr und enthielt neben Brom noch Phosphor. Die 0,35 g Dibromid wurden mit 0,9 g NaCN umgesetzt; das Rohprodukt gab nach Kugelrohrdestillation 0,19 g (90%) des (–)- $\beta,\gamma$ -Diäthyladipinsäuredinitrils mit  $n_D^{20} = 1,4592$  und  $[\alpha]_D^{25} = -5,7^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 3,00$ ; Chloroform). IR.-Spektrum (Film): identisch mit demjenigen der *rac.*-Verbindung.



4.3.2.  $\beta,\gamma$ -Diäthyladipinsäure: Die *racemische Säure* erhielt man durch 40-stdg. Kochen von 0,23 g des *rac.*-Dinitrils mit 6 ml 5N Salzsäure. Nach dem Abkühlen hat man mit Äther extrahiert, den Ätherextrakt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgezogen und diese Auszüge angesäuert. Die angefallene, dünnschichtchromatographisch (Kieselgel; Chloroform + 4%  $CH_3COOH$ ) einheitliche Säure vom Smp. 134–135° (0,26 g; 92%) wurde noch mehrmals aus Äther-Pentan umgelöst. Smp. 134,5–135° (Literatur-Smp. 133–134°<sup>33</sup>).

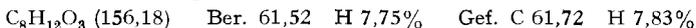


Auf dieselbe Weise hat man das (–)- $\beta,\gamma$ -Diäthyladipinsäure-dinitril verseift, wobei aus 0,175 g Nitril 0,184 g (85%) Säure vom Smp. 114–115° erhalten wurden. Smp. nach Umlösen aus Äther-Pentan 115°.  $[\alpha]_D^{25} = -11,3^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 3,0$ ; Alkohol); die aus der Mutterlauge gewonnene Säure zeigte  $[\alpha]_D^{25} = -12,0^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,5$ ; Alkohol).

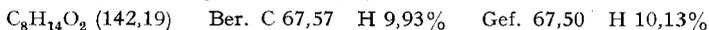


Die von uns bereitete (–)-Säure zeigte in KBr und Nujol dasselbe IR.-Spektrum, wie die (+)- $\beta,\gamma$ -Diäthyladipinsäure vom Smp. 114–116° und  $[\alpha]_D = +10,7^\circ$ <sup>34</sup>). Das aus gleichen Teilen (+) und (–)-Säure bereitete Racemat schmolz bei 134–135° und zeigte im Gemisch mit *rac.*- $\beta,\gamma$ -Diäthyladipinsäure keine Erniedrigung; auch die IR.-Spektren in KBr waren identisch.

5. Synthese von (–)-16 $\alpha$ -Strychindol ((–)-VII) und seines Antipoden. – 5.1. (–)- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure-anhydrid ((–)-XIV): Die Verbindung wurde, wie unter 4.2 beschrieben, aus der (–)-Säure ((–)-XIII) und Thionylchlorid bereitet. Ausbeute 99% des bei 81°/0,1 Torr siedenden Anhydrids;  $n_D^{20} = 1,4475$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -80,9^\circ$  ( $c = 8,04$ ; Benzol). IR.-Spektrum (Film): 1859, 1786.



5.2. (–)-trans- $\alpha,\beta$ -Diäthylbutyrolacton ((–)-XV) und sein Antipode. – 3,1 g des Anhydrids (–)-XIV wurden, wie unter 2.8.1 beschrieben, durch Behandeln seiner Lösung in 25 ml Äther bei –20° bis –30° mit 15 ml einer 2,9N Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in Äther selektiv reduziert. Die Aufarbeitung wurde etwas abgeändert: Nach vorsichtigem Zersetzen mit Wasser hat man die Emulsion über Celite filtriert und den Rückstand mehrmals mit Äther gewaschen. Im Filtrat hat man die beiden Schichten getrennt und die ätherische Phase nach dem Waschen mit Wasser eingedampft, wobei man 0,58 g neutrales, nicht-lactonisches Produkt erhielt. Der oben erwähnte Rückstand wurde mit 40 ml 6N Salzsäure zersetzt. Die salzsaure Lösung wurde vom Celite durch Filtration befreit und mit der oben erwähnten wässrigen Phase vereinigt. Nach einigem Stehen hat man mit Äther ausgeschüttelt und die vereinigten Ätherauszüge erschöpfend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 2,10 g rohes (–)-Lacton, das zweimal destilliert wurde (Sdp. 104–105°/9 Torr). Ausbeute 1,97 g (70%).  $n_D^{20} = 1,4426$ ;  $[\alpha]_D^{24} = -41,2^\circ$  ( $c = 10,3$ ;  $CHCl_3$ ). IR.-Spektrum (Film): 1767. Das Präparat war gas-chromatographisch einheitlich.



Das in 74-proz. Ausbeute aus dem (+)- $\alpha,\alpha'$ -Diäthylbernsteinsäureanhydrid (vgl. 4.2) bereitete (+)-trans- $\alpha,\beta$ -Diäthylbutyrolacton zeigte folgende Konstanten:  $n_D^{20} = 1,4427$ ;  $[\alpha]_D^{24} = +40,0^\circ$  ( $c = 10,34$ ;  $CHCl_3$ ). IR.-Spektrum (Film): 1770.



<sup>33</sup>) In der Literatur werden für die *rac.*-Diäthylbernsteinsäure Smp. von 128 bis 133° angegeben: BEILSTEIN, Band II, E III, S. 1780, und L. EBERSON, Acta chem. scand. 73, 40 (1959).

<sup>34</sup>) C. F. KOELSCH & CH. H. STRATTON, J. Amer. chem. Soc. 66, 1881 (1944). Die Autoren fanden für die (+)- $\beta,\gamma$ -Diäthyladipinsäure den Smp. 114–114,5° und  $[\alpha]_D^{27} = +10,40^\circ$  (Alkohol). Die Probe der rechtsdrehenden Säure verdanken wir Herrn Prof. A. R. BATTERSBY und Herrn S. W. BREUER.

5.3. (+)-threo- $\alpha,\beta$ -Diäthyl- $\gamma$ -brombuttersäure-äthylester ((+)-XX) und sein Antipode: 3,5 g des Lactons (-)-XV wurden wie unter 2.9 beschrieben, in den Ester (+)-XX umgewandelt. Durch Chromatographie trennte man 1,4 g unverändertes Lacton ab, das nach Destillation 1,3 g gas-chromatographisch einheitliches Material mit den folgenden Eigenschaften lieferte:  $n_D^{20} = 1,4432$ ;  $[\alpha]_D^{24} = -40,1^\circ$  ( $c = 9,87$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). Der rohe Ester (+)-XX wurde durch Destillation bei 80–90° (Luftbad)/1,5 Torr gereinigt. Ausbeute 3,2 g (82% bezogen auf umgesetztes Lacton).  $n_D^{20} = 1,4603$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +21,4^\circ$  ( $c = 9,94$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). IR.-Spektrum (Film): 1730.

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Br}$  (251,17) Ber. C 47,81 H 7,62 Br 32,12% Gef. C 48,08 H 7,63 Br 32,01%

Aus 1,96 g des (+)-Lactons erhielt man auf dieselbe Weise den (-)-threo- $\alpha,\beta$ -Diäthyl- $\gamma$ -brombuttersäure-äthylester (1,5 g, 73%) mit folgenden Konstanten:  $n_D^{20} = 1,4603$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -21,0^\circ$  ( $c = 10,3$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). IR.-Spektrum (Film): 1730.

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Br}$  (251,17) Ber. C 47,80 H 7,62% Gef. C 47,88 H 7,63%

Das zurückgewonnene Lacton (0,80 g) zeigte  $[\alpha]_D^{25} = +42,0^\circ$  ( $c = 10,0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

5.4. (-)-trans-N-[2-(3-Indolyl)-äthyl]- $\alpha,\beta$ -diäthyl-pyrrolidin ((-)-XXII) und sein Antipode: 1,51 g des (+) $\alpha,\beta$ -Diäthyl- $\gamma$ -brombuttersäure-äthylesters ((+)-XX) hat man, wie unter 2.10 beschrieben, mit 1,92 g Tryptamin umgesetzt. Das Rohprodukt (1,55 g) gab nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser 1,42 g (83%) Kristalle vom Smp. 102–103,5°; nach weiteren Umkristallisationen aus Äther erhöhte sich der Smp. auf 103–104°.  $[\alpha]_D^{25} = -23,8^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 5,00$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). IR.-Spektrum (KBr): 3247 (NH), 1664 (Lactamcarbonyl).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ON}_2$  (284,39) Ber. C 76,02 H 8,51 N 9,85% Gef. C 75,74 H 8,64 N 9,88%

Aus dem (-)-Ester, dem Antipoden von (+)-XX, erhielt man das rechtsdrehende Lactam mit Smp. 103,5–104,5° (aus Äther) und  $[\alpha]_D^{25} = +22,7^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 5,00$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). IR.-Spektrum (KBr): 3247 (NH), 1664 (Lactamcarbonyl).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ON}_2$  (284,39) Ber. C 76,02 H 8,51 N 9,85% Gef. C 76,07 H 8,68 N 9,71%

5.5. (-)- $\Delta^4$ (<sup>16</sup>)-Dehydrostrychindol-perchlorat ((-)-XXIV) und sein Antipode: 2,65 g (-)-trans-N-[2-(3-Indolyl)-äthyl]- $\alpha,\beta$ -diäthyl-pyrrolidin ((-)-XXII) in 40 ml Benzol wurden 4 Std. mit 12 ml Phosphoroxchlorid unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend hat man im Vakuum eingedampft, den Rückstand mit wenig trockenem Äther gewaschen, in 15 ml abs. Alkohol gelöst und mit 3 ml 70-proz. wäss. Perchlorsäure versetzt. Nach Zugabe von Äther und längerem Stehen bei 0° wurde das Perchlorat abgesaugt [3,1 g (91%) gelbe Nadeln vom Smp. 162–163,5°]. Nach öfterem Umlösen aus abs. Alkohol wurde der Smp. 163,5–165° erreicht.  $[\alpha]_D^{26} = -45,7^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 5,00$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$ : 248 (4,03), 356 (4,37);  $\lambda_{\text{min}}$ : 231 (3,88), 278 (2,62).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}$  (366,84) Ber. C 58,94 H 6,32 N 7,64% Gef. C 59,16 H 6,33 N 7,65%

Der Antipode dieser Verbindung wurde aus dem rechtsdrehenden Pyrrolidonderivat in 88-proz. Ausbeute bereitet. Smp. nach öfterem Umlösen aus abs. Alkohol: 163–165°;  $[\alpha]_D^{26} = +43,4^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 5,00$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). UV.-Spektrum: identisch mit demjenigen der linksdrehenden Verbindung.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}$  (366,84) Ber. C 58,94 H 6,32 N 7,64% Gef. C 58,89 H 6,54 N 7,71%

Isomerisierung von (-)- $\Delta^4$ (<sup>16</sup>)-Dehydrostrychindol-perchlorat: 0,165 g des linksdrehenden Perchlorates wurden in 4 ml warmem Methanol gelöst, die Lösung mit 10 ml Wasser verdünnt und mit 10 ml konz. Ammoniak versetzt. Durch Ätherextraktion erhielt man ein braungefärbtes amorphes Produkt (134 mg), das in 1 ml Methanol und 10 ml Äther gelöst wurde; nach Zugabe von 0,2 ml 70-proz. Perchlorsäure fielen 0,15 g eines krist. Perchloratgemisches aus, das  $[\alpha]_D^{27} = +24,0^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2,97$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) zeigte. Eine Kristallisation aus Äthanol-Äther gab 0,128 mg Kristalle vom unscharfen Smp. 146–164°;  $[\alpha]_D^{28} = +20,5^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2,00$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$ : 247 (4,03), 356 (4,37);  $\lambda_{\text{min}}$ : 229 (3,90), 278 (2,56).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}$  (366,84) Ber. C 58,94 H 6,32% Gef. C 59,04 H 6,58%

5.6. (-)-16 $\alpha$ -Strychindol ((-)-VII) und sein Antipode: 0,732 g (-)- $\Delta^4$ (<sup>16</sup>)-Dehydrostrychindol-perchlorat ((-)-XXIV) hat man in 15 ml Methanol und 20 ml 2N Schwefelsäure gelöst und die auf 80° erhitzte Lösung unter Umschütteln mit 3 g Zinkstaub versetzt. Nach 15 Min. war die Lösung farblos; man liess noch 1 Std. bei 20° stehen und stellte dann unter Eiskühlung mit 25 ml konz. Ammoniaklösung alkalisch. Nun wurde mit Äther extrahiert. Nach der üblichen Aufarbei-

tung erhielt man 0,53 g eines amorphen Produktes, das aus Äther kristallisierte (0,335 g; 62%). Dieses chromatographisch bereits reine, bei 100–103° (nach vorhergehendem Sintern) schmelzende (–)-16 $\alpha$ -Strychindol ((–)-VII) wurde zur Reinigung mehrmals aus Äther-Pentan umkristallisiert. Smp. der farblosen Nadeln 103–103,5°.  $[\alpha]_D^{27} = -67,7^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,6782$ ; CH<sub>3</sub>OH). Die Mischprobe mit der Base aus Strychanon schmolz ohne Erniedrigung. Das UV.-Spektrum [ $\lambda_{max}$ : 226 (4,54), 277 (Schulter; 3,88), 282 (3,89), 290 (3,82);  $\lambda_{min}$ : 247 (3,34), 288 (3,80)] ist identisch mit demjenigen des Abbauproduktes. Dasselbe trifft für die IR.-Spektren (CCl<sub>4</sub>) und Dünnschichtchromatogramme zu.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub> (268,39) Ber. C 80,55 H 9,01 N 10,14% Gef. C 80,67 H 9,23 N 10,53%

Versuche, das Pikrat, Perchlorat oder Hydrochlorid zu kristallisieren, verliefen nicht erfolgreich.

Die Mutterlauge der aus Äther erhaltenen Kristalle enthielt nach Dünnschichtchromatogrammen (Aluminiumoxid; Chloroform) neben Spuren unidentifizierter Produkte im wesentlichen ein 1:1-Gemisch des (–)-16 $\alpha$ - und (+)-16 $\beta$ -Strychindols. Der rechtsdrehende Antipode des (–)-16 $\alpha$ -Strychindols wurde, wie oben beschrieben, aus dem rechtsdrehenden Antipoden des (–)-A<sup>4</sup>(16)-Strychindol-perchlorats gewonnen (Ausbeute 67%). Smp. 103–103,5° [ $\alpha]_D^{24} = +67,4^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,696$ ; CH<sub>3</sub>OH). UV.- und IR.-Spektrum identisch mit demjenigen des (–)-16 $\alpha$ -Strychindols ((–)-VII).

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub> (268,39) Ber. C 80,55 H 9,01 N 10,44% Gef. C 80,34 H 9,14 N 10,27%

5.7. (+)-16 $\beta$ -Strychindol ((+)-XXV): 0,55 g des (–)-A<sup>4</sup>(16)-Dehydrostrychindol-perchlorates ((–)-XXIV) in 10 ml Methanol wurden mit 0,1 g Natriumborhydrid reduziert. Die Lösung wurde farblos. Nach 15 Min. setzte man nochmals 0,1 g Borhydrid zu und dampfte nach weiteren 15 Min. im Vakuum ein. Der Rückstand wurde mit 10 ml 1N Natriumhydroxid versetzt, mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt schied aus Pentan 280 mg (70%) Kristalle aus, die sich als praktisch reines (+)-16 $\beta$ -Strychindol ((+)-XXV) erwiesen. Diese Base wurde noch mehrmals aus Äther-Pentan umkristallisiert, wonach sie nach längerem Trocknen bei 60° im Hochvakuum bei 88,5–91° schmolz. Die Analyse zeigte, dass diese Kristalle ein Pentansolvat darstellten. Nach Umlösen aus wässrigem Methanol und Trocknen zur Gewichtskonstanz bei 60°/0,01 Torr lag der Smp. bei 122–124,5°.  $[\alpha]_D^{28} = +87,8^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,74$ ; CH<sub>3</sub>OH). UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$ : 226 (4,56), 277 (Schulter; 3,88), 282 (3,90), 290 (3,83);  $\lambda_{min}$ : 248 (3,33), 288 (3,82). Das IR.-Spektrum war identisch mit demjenigen von *rac*-16 $\beta$ -Strychindol (2.12.2) aber deutlich verschieden von demjenigen des (–)-16 $\alpha$ -Strychindols.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub> (268,39) Ber. C 80,55 H 9,01 N 10,44% Gef. C 80,30 H 9,15 N 10,48%

Die Mutterlauge (0,095 g) des (+)-16 $\beta$ -Strychindols enthielt nach dünnschichtchromatographischer Beurteilung (Aluminiumoxid; Chloroform) etwa 90% eines 1:1-Gemisches aus (–)-16 $\alpha$ - und (+)-16 $\beta$ -Strychindol und ca. 10% einer langsamer wandernden Komponente. 16 mg (+)-16 $\beta$ -Strychindol ((+)-XXV) wurden mit 2 ml bei 0° mit Bromwasserstoffsäure gesättigter Essigsäure 1 $\frac{1}{4}$  Std. auf 120–125° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 16 mg Base zurück, die auf Grund von Dünnschichtchromatogrammen aus etwa 70% (–)-16 $\alpha$ -Strychindol und ca. 30% des rechtsdrehenden  $\beta$ -Isomeren bestand.

6. Deuterium-Austauschversuche mit (–)-A<sup>4</sup>(16)-Dehydrostrychindol-perchlorat ((–)-XXIV). – Zunächst wurde das 60-MHz-NMR.-Spektrum der Verbindung in Hexadeuteroaceton aufgenommen. Alle Spektren hat man sorgfältig elektronisch integriert. Folgende Signale wurden beobachtet: Breites S bei 676 Hz ( $\sim 1$  H; ind.-(NH)H),  $M$  420–480 Hz (4 Aromatenprotonen), Serie von  $M$  190–300 Hz ( $7,0 \pm 0,1$ ; Protonen an den C-Atomen 5, 6, 15 und 21); breites M 135–180 Hz ( $\sim 1$  H an C-20); komplexe Signale ca. 80–135 Hz (Aceton und Protonen an C-14 und 19), 45–80 Hz (zwei überlagerte Triplets der Methylgruppen; 6 H). Nach ungefähr 24-stdg. Stehen bei 20° in CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub> verschwand das Signal des ind.-NH; der Rest des Spektrums erfuhr keine Veränderung. Eine Lösung von 50 mg des Perchlorats in 0,3 ml Hexadeuteroaceton und 0,2 ml Deuteriumoxid gab nach 24 Std. bei 20° genau dieselben Signale und dasselbe Protonenverhältnis wie die Lösung des Perchlorats in Hexadeuteroaceton, die 24 Std. gestanden hatte. In einem andern Versuch liess man 50 mg Perchlorat in 0,4 ml Hexadeuteroaceton und 0,2 ml Trifluordeuteroessigsäure 40 Std. bei 20° stehen. Integration der Region 185–300 Hz ergab, bezogen auf die 4 Aromaten bzw. die 6 Methylprotonen,  $6,9 \pm 0,2$  Protonen. Schliesslich haben

wir 50 mg des Perchlorates in einem zugeschmolzenen Rohr mit 2 ml Deuteriumoxid und 1 ml Trifluordeuterioessigsäure 6 Std. auf 100–105° erhitzt. Anschliessend wurde im Hochvakuum eingedampft, der Rückstand 1 Std. bei 80°/0,01 Torr getrocknet und dann in 0,4 ml Hexadeuteroacetone gelöst. Die Integration des NMR.-Spektrums dieser Substanz ergab für die Signale in der Region von 180–300 Hz, bezogen auf die 4 Aromaten- und die 6 Methyl-Protonen, einen Wert, der  $6,73 \pm 0,1$  Protonen entspricht. Es ist somit auch unter diesen Bedingungen eines der Protonen an den C-Atomen 5, 6, 15 und 21 höchstens zu etwa 25–30% gegen Deuterium ausgetauscht worden. Die für die Aufnahme des Spektrums benutzte Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Alkohol-Äther kristallisiert. Man erhielt 37 mg des gelben Perchlorates vom Smp. 164–165,5°, das mit dem Ausgangsmaterial ((-)-XXIV) keine Smp.-Erniedrigung zeigte und die spez. Drehung  $[\alpha]_D^{27} = -42^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 1,00$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) besass;  $[\alpha]_D$  des Ausgangsmaterials:  $-45,7^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

#### ZUSAMMENFASSUNG

In früheren Mitteilungen wurde der Abbau von Strychnin über 19,20-Dihydrostrychnin (II) zu 3-Hydroxy-16 $\beta$ -strychindol (VI) beschrieben. VI wurde nun in (-)-16 $\alpha$ -Strychindol ((-)-VII) umgewandelt, das von den sieben Asymmetriezentren in II nurmehr deren drei mit bekannter relativer Konfiguration enthält.

Ausgehend von links- bzw. rechtsdrehender Diäthylbernsteinsäure hat man (-)-16 $\alpha$ -Strychindol und (+)-16 $\alpha$ -Strychindol synthetisch aufgebaut. Die linksdrehende Verbindung erwies sich als identisch mit dem Abbauprodukt aus Strychnin. Auch racemisches 16 $\alpha$ -Strychindol wurde hergestellt.

Die rechtsdrehende  $\alpha, \alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure hat man doppelt homologisiert, wobei die linksdrehende  $\beta, \beta'$ -Diäthyladipinsäure entstand, deren absolute Konfiguration von A. R. BATTERSBY & S. W. BREUER kürzlich ermittelt worden ist. (-)- $\alpha, \alpha'$ -Diäthylbernsteinsäure besitzt somit  $\alpha(S), \alpha'(S)$  Konfiguration.

Es wird gezeigt, dass bei der beschriebenen Synthese von VII die Konfiguration der beteiligten Asymmetriezentren erhalten bleibt. Dasselbe gilt für das Asymmetriezentrum 20 in II beim Abbau zu (-)-VII. Da über die relative Konfiguration des Asymmetriezentrums 20 in Dihydrostrychnin kein Zweifel besteht, stellen die angeführten Reaktionen eine chemische Ableitung der absoluten Konfiguration des Strychnins dar, die mit der von PEERDEMAN kristallographisch ermittelten übereinstimmt.

Zürich, Organisch-chemisches Institut der Universität

### 138. Basische Derivate des 4,5,6-Trimethoxyindols und des 3,4,5-Trimethoxyphenols

von A. Carlsson, H. Corrodi und T. Magnusson

(18. IV. 63)

In Zusammenhang mit anderen Arbeiten auf dem Gebiet der Psychopharmakologie schien es uns wünschenswert, das 4,5,6-Trimethoxytryptamin (Ia, R = H), sein N,N-Dimethylderivat (Ia, R =  $\text{CH}_3$ ), sowie zwei dem Mescaline nahestehende Substanzen, das  $\beta$ -(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-äthylamin (VI) und sein N,N-Dimethylderivat III auf eine eventuelle psychotrope Wirkung zu untersuchen. Über