

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 $[\alpha]_D^{27} = -42^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,00$; CH_3OH) besass; $[\alpha]_D$ des Ausgangsmaterials: $-45,7^\circ$ (CH_3OH).

ZUSAMMENFASSUNG

In früheren Mitteilungen wurde der Abbau von Strychnin über 19,20-Dihydrostrychnin (II) zu 3-Hydroxy-16 β -strychindol (VI) beschrieben. VI wurde nun in (-)-16 α -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 α -Strychindol und (+)-16 α -Strychindol synthetisch aufgebaut. Die linksdrehende Verbindung erwies sich als identisch mit dem Abbauprodukt aus Strychnin. Auch racemisches 16 α -Strychindol wurde hergestellt.

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

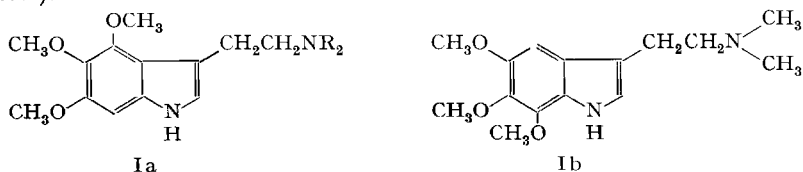
138. Basische Derivate des 4,5,6-Trimethoxyindols und des 3,4,5-Trimethoxyphenols

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

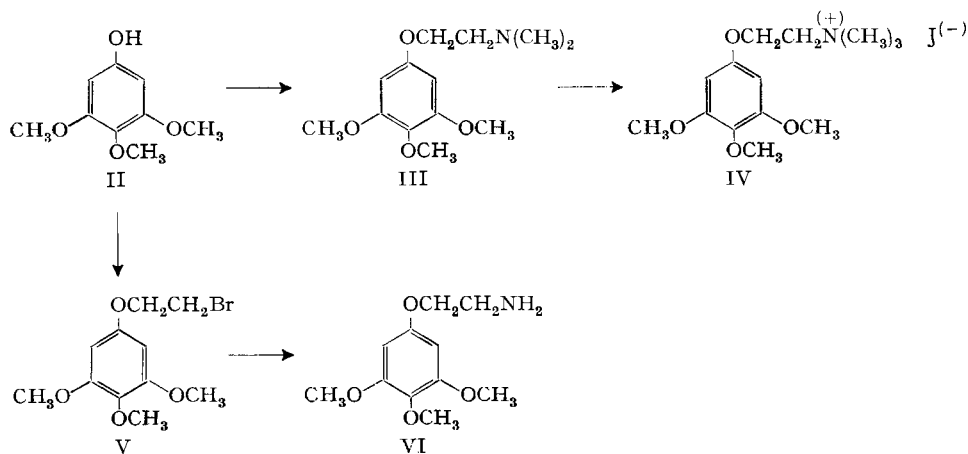
(18. IV. 63)

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 = CH_3), sowie zwei dem Mescaline nahestehende Substanzen, das β -(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-äthylamin (VI) und sein N,N-Dimethylderivat III auf eine eventuelle psychotrope Wirkung zu untersuchen. Über

die Synthese des isomeren 5,6,7-Trimethoxytryptamin-Derivates Ib wurde kürzlich berichtet¹⁾.



Die Synthese von III gelang ohne Schwierigkeit ausgehend von 3,4,5-Trimethoxyphenol durch Kondensation mit β -Chloräthyl-dimethyl-amin, während das primäre Amin VI über das β -(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-äthylbromid (V) hergestellt werden konnte.



Für die Tryptaminderivate Ia wählten wir als Ausgangspunkt das von BENINGTON *et al.*²⁾ beschriebene 4,5,6-Trimethoxyisatin VII, das sich nach langwierigen Versuchen in annehmbaren Ausbeuten mit Lithiumalanat direkt zum 4,5,6-Trimethoxyindol (VIII) reduzieren liess³⁾. Als bestes Lösungsmittel erwies sich dabei absolutes Pyridin, wobei die Ausbeute 47% erreichte. Als Nebenprodukte wurden tiefviolette, wahrscheinlich indigoide Produkte erhalten. Die Konstitution wurde durch das für Indole charakteristische UV.-Spektrum gesichert. Die weiteren Umsetzungen (s. Reaktionsschema) verliefen alle glatt. – In einem französischen Patent wurde die Synthese von XIV auf einem andern Weg beschrieben⁴⁾.

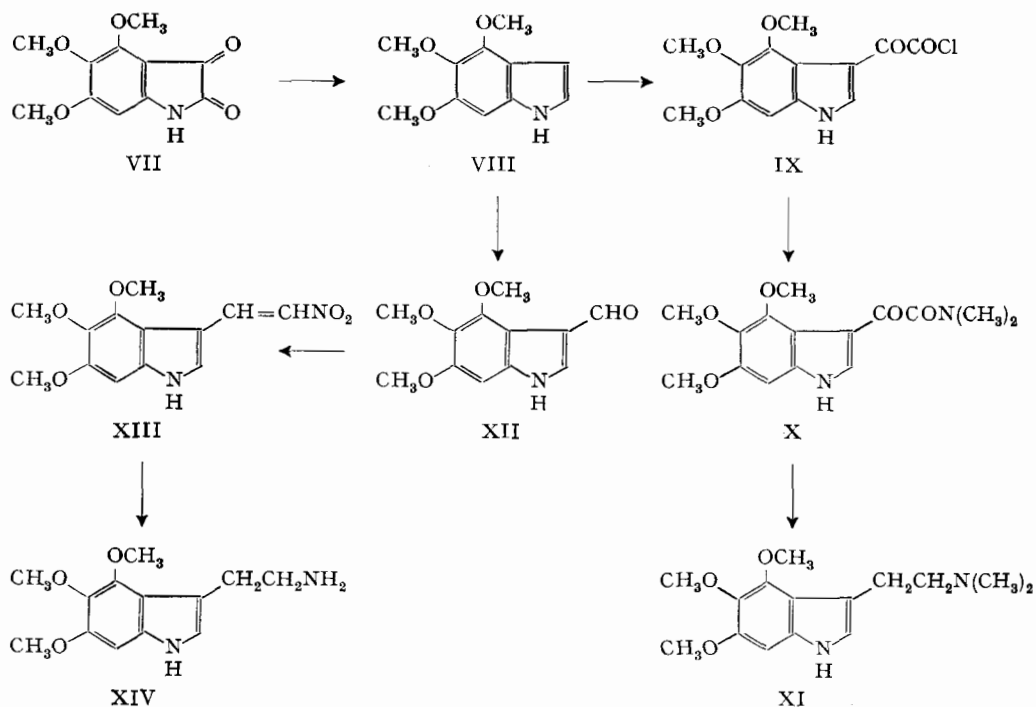
Vorläufige pharmakologische Untersuchungen. Da eine eventuelle psychotrope Aktivität im Tierversuch nur sehr schwer zu erfassen ist, beschränkten wir uns darauf, an Mäusen die akute und subchronische Toxizität von III, VI und XI in Form ihrer Hydrochloride zu bestimmen. Nachher wurden die Substanzen in steigenden Dosen (Subst. III:10-400 mg; VI:10-300 mg; XI:10-200 mg) im Selbst-

¹⁾ H. CORRODI & E. HARDEGGER, *Pharmaceut. Acta Helv.* **38** (1963), im Druck.

²⁾ F. BENINGTON, R. D. MORIN & L. C. CLARK, *J. org. Chemistry* **20**, 1454 (1955).

³⁾ Vgl. E. GIOVANNINI & TH. LORENZ, *Helv.* **40**, 2287 (1957).

⁴⁾ Franz. Pat. 1186258.



versuch von einem von uns (T.M., 70 kg) geprüft. In einem Kontrollversuch rief Mescaline (420 mg) die bekannten psychotomimetischen Symptome hervor.

LD₅₀: Subst. III: 250 mg/kg. Subst. VI: 500 mg/kg; Subst. XI: 200 mg/kg (*i. p.*, Mäuse).

Wegen Substanzmangel wurde auf die Untersuchung von XIV verzichtet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die drei geprüften Substanzen in diesen vorläufigen und deshalb nicht zu einer endgültigen Folgerung berechtigenden Versuchen keinerlei subjektiv oder objektiv feststellbare psychotrope Effekte zeigten.

Herrn GÖRAN HALLHAGEN möchten wir für die Mithilfe bei der Synthese der Verbindungen danken.

Experimentelles. – β -(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-äthyl-dimethyl-amin (III): 10 g Natrium wurden in 500 ml Äthanol gelöst, dazu wurden 36,8 g 3,4,5-Trimethoxyphenol (II) und 35 g β -Chloräthyl-dimethyl-amin-hydrochlorid gegeben, und das Gemisch 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Durch Verdünnen mit 1 l 2 N Salzsäure, Extraktion mit Äther, Alkalisieren der sauren Lösung und Ausschütteln mit Äther wurde III als Öl erhalten, das im Hochvakuum destilliert wurde: Sdp. 140°/1 Torr. Ausbeute 31 g.

Hydrochlorid von III: Aus Methanol-Essigester, Smp. 172°.

$C_{13}H_{22}O_4NCl$ Ber. C 53,61 H 7,60% Gef. C 53,54 H 7,66%

Methojodid (IV), in Äther mit Methyljodid. Umkristallisiert aus Methanol-Essigester, Smp. 211°.

$C_{14}H_{24}O_4NJ$ Ber. J 31,95% Gef. J 31,56%

β -(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-äthyl-amin (VI): Eine Lösung von 1,45 g Natrium in 50 ml abs. Äthanol wurde zu einer kochenden Lösung von 11,5 g II und 30 g Äthylbromid in 50 ml Äthanol getropft. Nach 4 Std. Kochen unter Rückfluss reagierte die Lösung neutral. Im Vakuum wurde eingedampft und das Bromid V durch Ausschütteln mit Äther in üblicher Weise isoliert.

Ausbeute 7,5 g Rohprodukt, das nicht kristallisierte. – 9 g Bromid V, 50 ml Benzol und 30 ml flüssiger Ammoniak wurden im Autoklaven 12 Std. auf 70° erhitzt. Eindunsten des Reaktionsgemisches, Extraktion mit 2N Salzsäure, Alkalinisieren und Ausschütteln mit Äther gab nach üblicher Aufarbeitung 6,9 g öliges *Amin VI*.

Hydrochlorid von VI: Aus Methanol-Essigester, Smp. 168°.

$C_{11}H_{18}O_4NCl$ Ber. C 50,09 H 6,88% Gef. C 50,08 H 6,96%

4,5,6-Trimethoxyindol (VIII): 7,0 g pulv. Lithiumaluminiumhydrid wurden unter Rühren und Eiskühlung zu 500 ml abs. Pyridin gegeben. Dann wurden portionenweise 10 g gut getrocknetes 4,5,6-Trimethoxyisatin²⁾ (VII) zugefügt, so dass die Reaktionstemp. unter 25° blieb. Nach 4 Std. Rühren bei 20° wurde mit 100 ml Wasser zersetzt und das Gemisch auf eine Lösung von 500 g Weinsäure in 2 l Wasser gegossen. Viermalige Extraktion mit Äther, Waschen mit Weinsäurelösung, Trocknen über Natriumsulfat und Eindunsten gab ein tiefviolettes Öl (5,8 g), das langsam kristallisierte. Zur Reinigung wurde es in Äther gelöst und durch 100 g Alox (Akt. I) filtriert. Das farblose Äthereluat hinterliess beim Eindampfen Kristalle, die aus Aceton-Cyclohexan umgelöst wurden. Smp. 101°. Ausbeute 4,1 g.

$C_{11}H_{13}O_3N$ Ber. C 63,75 H 6,32% Gef. C 63,76 H 6,41%

4,5,6-Trimethoxyindolyl-3-glyoxylsäurechlorid (IX): 2,0 g VIII wurden in 75 ml abs. Äther gelöst und unter Eiskühlung mit 2,2 g Oxalylchlorid in 3 ml abs. Äther versetzt. Nach 12 Std. bei 0° wurde die Ätherlösung dekantiert und die braunen Kristalle mit Petroläther gewaschen. Das Säurechlorid wurde ohne Reinigung weiter verwendet. Rohausbeute: 2,4 g.

4,5,6-Trimethoxyindolyl-3-glyoxylsäure-dimethylamid (X): 0,9 g Säurechlorid IX wurde zu einer 20-proz. wässrigen Dimethylaminlösung gegeben. Nach 2 Std. wurde filtriert, der Rückstand mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Aceton-Cyclohexan umkristallisiert. Smp. 204°. Ausbeute 0,7 g.

$C_{15}H_{18}O_5N_2$ Ber. C 58,81 H 5,92% Gef. C 58,65 H 6,07%

N,N-Dimethyl-4,5,6-trimethoxy-tryptamin (XI): 1,5 g Dimethylamid X wurden in 50 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Suspension von 1,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml abs. Tetrahydrofuran getropft. Nach 4 Std. Kochen unter Rückfluss wurden 100 ml Methylenchlorid zu dem erkalteten Reaktionsgemisch gegeben und 5 ml Wasser und 5 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Das ausgeschiedene Aluminiumhydroxid wurde abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und das gesamte Filtrat dreimal mit 10-proz. Essigsäure ausgeschüttelt. Die Essigsäureextrakte wurden im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 5 ml 2N Kalilauge alkalisch gemacht. Dreimalige Extraktion mit Methylenchlorid gab nach üblicher Aufarbeitung 0,8 g Öl, das in Benzol gelöst und durch 8 g Alox (Akt. I) filtriert wurde. Das Benzoleluat kristallisierte (0,60 g) und wurde aus Aceton-Cyclohexan umkristallisiert. Smp. 97°.

$C_{15}H_{22}O_3N_2$ Ber. C 64,72 H 7,97 N 10,07% Gef. C 64,63 H 8,16 N 10,07%

4,5,6-Trimethoxyindolyl-3-carbaldehyd (XII): Es wurde 1 ml Phosphoroxchlorid unter Eiskühlung zu 3,5 g Dimethylformamid gegeben, dazu wurden 2,07 g VIII in 4 ml Dimethylformamid tropfenweise gefügt. Die braune Lösung wurde 1 Std. bei 40° gehalten, dann mit 20 ml Wasser verdünnt und mit 5N Natronlauge auf pH 7 gestellt. Nach einigen Tagen war die Kristallisation des Aldehydes beendet. Aus Methanol-Wasser 1,4 g vom Smp. 170°.

$C_{12}H_{13}O_4N$ Ber. C 61,26 H 5,57% Gef. C 60,94 H 5,88%

3,4,5-Trimethoxy-3-(β-nitrovinyl)-indol (XIII): 1,0 g Aldehyd XII, 0,2 g Ammoniumacetat und 3 ml Nitromethan wurden $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen kristallisierte die Nitroverbindung in gelben Kristallen, welche aus Methylenchlorid-Methanol umgelöst wurden. Smp. > 200° (Zers.). Ausbeute 1,1 g.

$C_{14}H_{14}O_5N_2$ Ber. C 56,11 H 5,07% Gef. C 56,09 H 5,12%

3,4,5-Trimethoxytryptamin (XIV): 1,1 g XIII wurden wie unter XI beschrieben mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und aufgearbeitet. Umkristallisation aus Aceton-Cyclohexan. Smp. 146°.

$C_{13}H_{13}O_3N_2$ Ber. C 62,38 H 7,25% Gef. C 62,31 H 7,32%

ZUSAMMENFASSUNG

4,5,6-Trimethoxy-N,N-dimethyl-tryptamin (XI) und zwei dem Mescaline nahestehende Verbindungen, β -(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-äthylamin (VI) und β -(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-äthyl-dimethylamin (III), wurden synthetisiert. Keine der drei Substanzen zeigte in vorläufigen Humanversuchen psychotrope Aktivität.

Pharmakologisches Institut der Universität Göteborg und
Biochemisches Forschungslaboratorium der AB HÄSSLE, Göteborg

139. Über die Isolierung neuer Stoffwechselprodukte aus *Penicillium brefeldianum* DODGE

von E. Härri, W. Loeffler, H. P. Sigg, H. Stähelin und Ch. Tamm¹⁾

(20. IV. 63)

Vor etwa 28 Jahren haben OXFORD *et al.*²⁾ aus dem Kulturfiltrat von *Penicillium brefeldianum* DODGE die Fulvinsäure (I)^{2) 3)} isoliert. Der gleiche Pilz produziert auch Griseofulvin³⁾. Bei der Untersuchung eines Stammes (S 464) dieses Pilzes haben wir als Hauptprodukt Palitantin (II)⁴⁾ gefunden. In kleinerer Menge konnten wir das mit Palitantin eng verwandte Frequentin (III)^{5) 6)} sowie zwei neue Stoffwechselprodukte isolieren, die wir Brefeldin A und Brefeldin B nennen. Fulvinsäure und Griseofulvin liessen sich bisher in keiner unserer Züchtungen, die unter den verschiedensten Bedingungen durchgeführt wurden, nachweisen. Dagegen konnten wir Brefeldin A auch aus dem Kulturfiltrat eines weiteren *Penicillium*-Stammes (S 498) als Hauptmetabolit gewinnen. Als Nebenprodukt erhielten wir aus diesem Stamme noch 1-O-Stearyl-glycerin (α -Monostearin). Die Isolierung der hier beschriebenen Stoffwechselprodukte erfolgte durch Extraktion der Kulturfiltrate mit einem organischen Lösungsmittel. Frequentin liess sich bereits mit Tetrachlorkohlenstoff oder tiefsiedendem Petroläther extrahieren, während die übrigen Produkte erst bei der nachfolgenden Extraktion mit Essigester oder Chloroform in die organische Phase übergangen. Die Auftrennung des so anfallenden Substanzgemisches gelang leicht durch Chromatographie an Silicagel.

Palitantin (II) wurde erstmals von BIRKINSHAW & RAISTRICK⁴⁾ aus Kulturfiltraten von *Penicillium palitans* WESTLING isoliert und charakterisiert. Als Nebenprodukt wurde von diesen Autoren auch eine Säure vom Schmelzpunkt 143° gefunden, die später mit dem von CURTIS, HEMMING & SMITH⁵⁾ aus *Penicillium*

1) Jetzige Adresse: Institut für Organische Chemie der Universität Basel.

2) A. E. OXFORD, H. RAISTRICK & P. SIMONART; *Biochem. J.* 29, 1102 (1935).

3) F. M. DEAN, R. A. EADE, R. A. MONBASHER & A. ROBERTSON, *J. chem. Soc.* 1957, 3497; *Nature* 179, 366 (1957).

4) J. H. BIRKINSHAW & H. RAISTRICK, *Biochem. J.* 30, 801 (1936).

5) P. J. CURTIS, H. G. HEMMING & W. K. SMITH, *Nature* 167, 557 (1951).

6) Wir danken Herrn Prof. J. H. BIRKINSHAW, London, für die Überlassung einer Probe von authentischem Frequentin.