

of santonides [12a], the mutarotation of 5,6-dibromocholestane [12b], some halogen shifts in bicyclic systems [12c], transfer reactions involving boron [12d], and many of the reactions catalyzed by corrinoids. Whether any of these follow a concerted mechanism remains to be established.

We are grateful to the *National Science Foundation* and the *National Institutes of Health* for support of our research. Discussions with *M. T. Reetz*, who has carried out some interesting related work on dyotropic reactions, and with *L. Salem* and *J. D. Dunitz* were of considerable help. The writing of this manuscript was facilitated by the hospitality of the *Laboratorium für Organische Chemie der ETH, Zürich*, and *NSF Senior Postdoctoral Fellowship 51009* to *R. H.*

BIBLIOGRAPHY

- [1] *W. N. Lipscomb*, 'The Boron Hydrides', *W. A. Benjamin*, New York, N. Y., 1963.
 [2] *R. Hoffmann*, *J. chem. Physics* *39*, 1397 (1963); *40*, 2474, 2480, 2745 (1964), and subsequent papers.
 [3] *R. J. Buenker*, *S. D. Peyerimhoff*, *L. C. Allen* & *J. L. Whitten*, *J. chem. Physics* *45*, 2835 (1966).
 [4] *M. J. Goldstein* & *R. Hoffmann*, *J. Amer. chem. Soc.* *93*, 6193 (1971).
 [5] *J. A. Pople*, *D. P. Santry* & *G. A. Segal*, *J. chem. Physics* *43*, S129 (1965); *J. A. Pople* & *G. A. Segal*, *ibid.* *43*, S136 (1965); *44*, 3289 (1966).
 [6] *P. P. Gaspar* & *G. S. Hammond*, in *W. Kirmse* 'Carbene Chemistry', Academic Press, Inc., New York, N. Y., 1964, p. 235; *R. Hoffmann*, *G. D. Zeiss* & *G. W. Van Dine*, *J. Amer. chem. Soc.* *90*, 1485 (1968).
 [7] *R. Hoffmann* & *R. B. Davidson*, *J. Amer. chem. Soc.* *93*, 5699 (1971); *L. Salem* & *J. S. Wright*, *ibid.* *91*, 5947 (1969).
 [8] *S. D. Peyerimhoff* & *R. J. Buenker*, *J. chem. Physics* *49*, 312 (1968).
 [9] *W. R. Cullen*, *I. W. Howell*, *P. J. Roberts*, *J. Trotter* & *J. E. H. Ward*, *Chem. Commun.* *1971*, 560; *W. R. Cullen*, *L. D. Hall* & *J. E. H. Ward*, *ibid.* *1970*, 625.
 [10] *R. B. Woodward* & *R. Hoffmann*, *Angew. Chem.* *81*, 797 (1969).
 [11] See [10], section 3.2.
 [12] a) *R. B. Woodward* & *E. G. Kovach*, *J. Amer. chem. Soc.* *72*, 1009 (1950); b) *D. H. R. Barton* & *E. Miller*, *ibid.* *72*, 1066 (1950); *C. A. Grob* & *S. Winstein*, *Helv.* *35*, 782 (1952); c) *S. J. Cristol*, *G. O. Mayo* & *G. A. Lee*, *J. Amer. Chem. Soc.* *91*, 214 (1969); *S. J. Cristol* & *G. A. Lee* *ibid.* *91*, 7554 (1969); *S. J. Cristol*, *F. P. Parungo*, *D. E. Plorde* & *K. Schwarzenbach*, *ibid.* *87*, 2879 (1965); d) *D. J. Pasto* & *J. Hickman*, *ibid.* *89*, 5608 (1967), *90*, 6259 (1968).

10. Synthese der 2-Methyl-lysergsäure

Eine neue *Friedel-Crafts*-Methode

74. Mitteilung über Mutterkornalkaloide [1]

von **P. Stütz** und **P. A. Stadler**

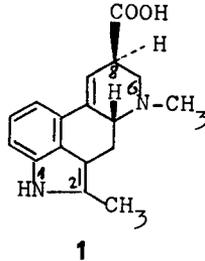
Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien *SANDOZ AG*, Basel

(9. XI. 71)

Summary. The new reagent 2-methoxy-1,3-dithiolane and cyclic ortho-thioesters can be used in a new reaction of the *Friedel-Crafts* type to introduce the corresponding aldehydic or ketonic thioacetal function directly into substrates containing an indole nucleus with free 2- or 3-position.

Von den Substitutionen in Stellung 2 des Lysergsäure-Grundgerüsts sind bisher die Einführung einer Halogenfunktion [2] und einer Nitrofunktion, letztere jedoch nur

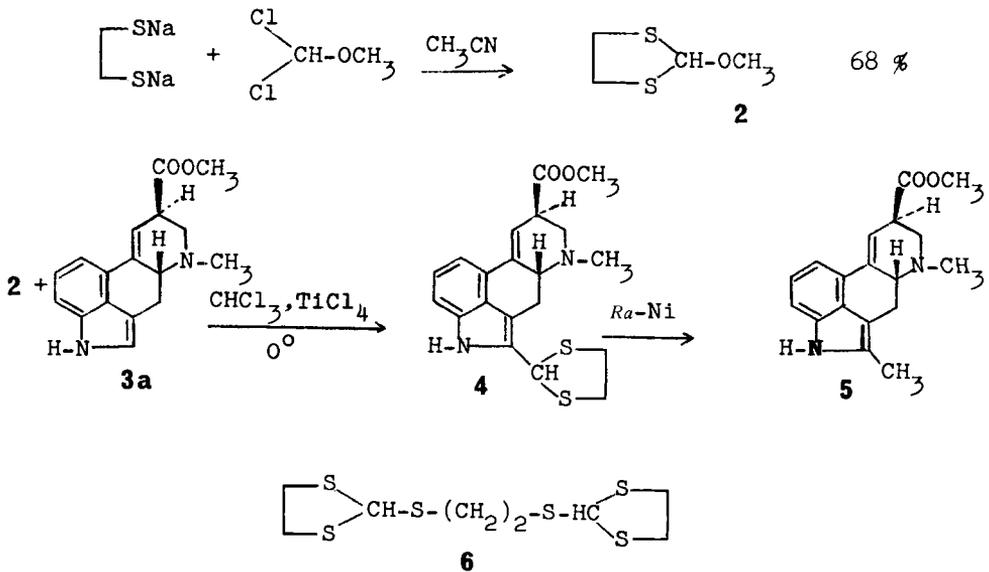
bei der 9,10-Dihydrolysergsäure in mässiger Ausbeute [3], bekannt geworden. Beide Abwandlungen führen zu tiefgreifenden Änderungen im pharmakologischen Wirkungsspektrum. Es war deshalb naheliegend, nach weiteren partialsynthetischen Möglichkeiten zu suchen. Im folgenden wird über die Synthese der 2-Methyllysergsäure **1** und einiger ihrer Derivate berichtet.

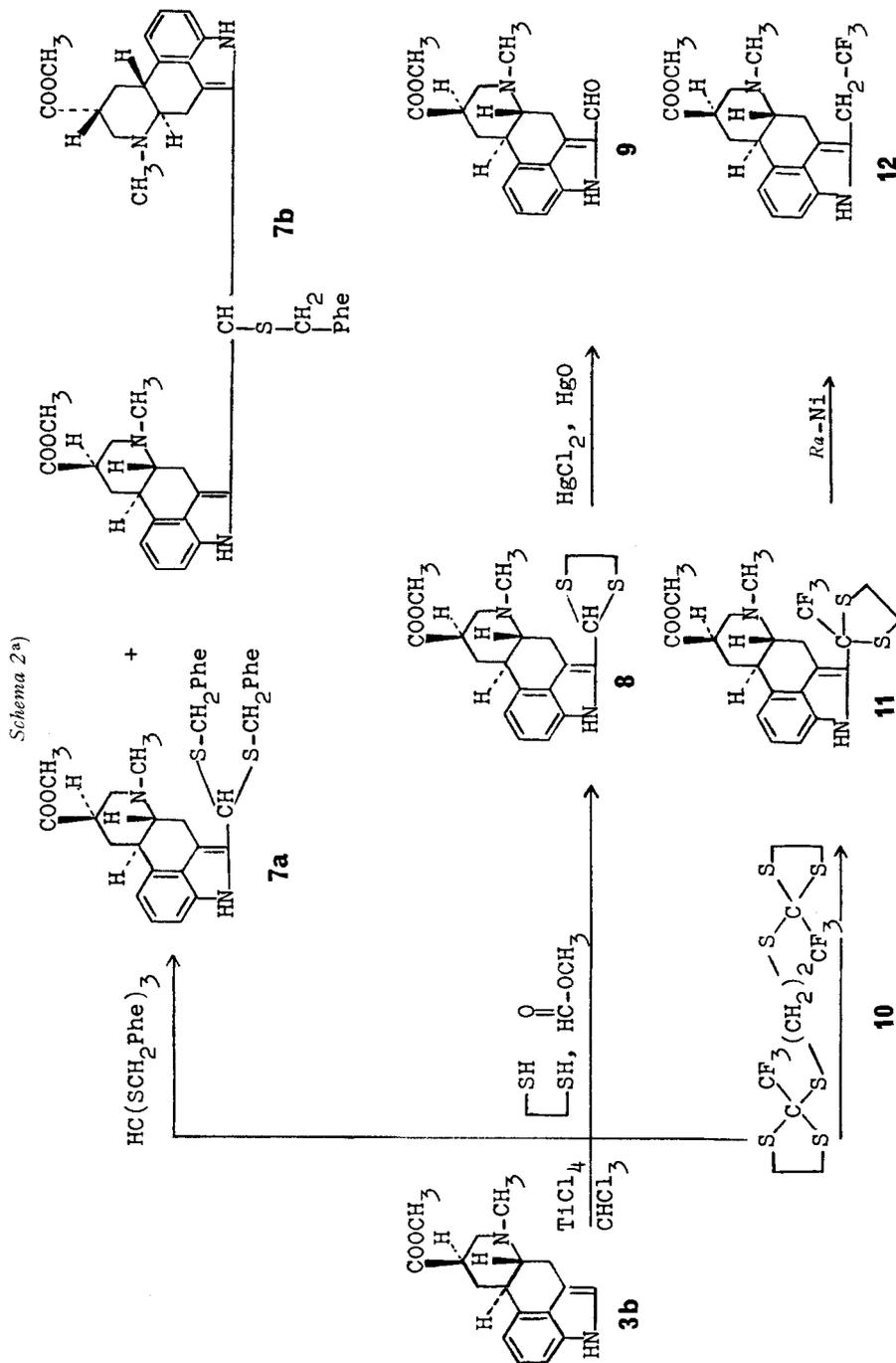


In der Literatur ist keine Methode zur direkten Methylierung der Stellung 2 von 3-substituierten Indolen mit unsubstituiertem Stickstoff bekannt. Versuche zur Formylierung nach der *Rieche*'schen Methode mittels Dichlormethyl-methyl-äther und einer *Lewis*-Säure [4] scheiterten.

Hingegen reagiert 2-Methoxy-1,3-dithiolan (**2**), welches aus Dichlormethyl-methyl-äther mit Äthandithiol-dialkalisalz als destillierbares Öl erhalten werden kann, mit Lysergsäure-methylester (**3a**) und Titan-tetrachlorid als *Friedel-Crafts*-Katalysator glatt zu **4**, dessen Reduktion mit *Raney*-Nickel zum 2-Methylderivat **5** führt. Die Stellung der Methylgruppe in **5** folgt eindeutig aus dem NMR.-Spektrum auf Grund des Methylsignals bei 2,37 ppm und der Abwesenheit des für ein Proton in Stellung 2 charakteristischen Signals, sowie aus dem Ausbleiben der Farbreaktionen nach *Van Urk* und *Keller*.

Schema 1



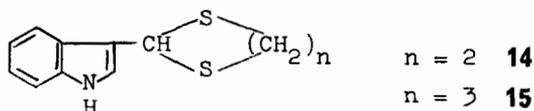
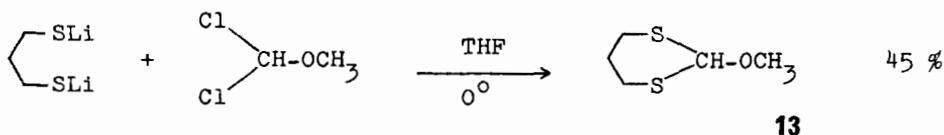


^{a)} Um Epimerisierung am C-8 der Lysergsäure auszuschliessen und die Übersichtlichkeit zu wahren, sind alle Versuche am Beispiel des 9,10-Di-hydrolysergsäure-methylesters **3b** angeführt.

Diese neue Reaktion vom *Friedel-Crafts*-Typ, die über cyclische 1,3-Dithiolan-2-yl-carbonium-Ionen formuliert werden kann, lässt sich nicht nur mit **2**, sondern auch mit dem leicht zugänglichen Orthothioformiat **6** [5] durchführen, das auch «*in situ*» durch Reaktion von Methylformiat und Äthandithiol erzeugt werden kann.

Nicht-cyclische Orthothioformiate, wie z.B. Tribenzyl-orthotrithioformiat, reagieren je nach Reaktionsbedingungen zu Gemischen von **7a** und **7b** (Schema 2), während mit O-Orthoformiaten nur Substitution am Indolstickstoff erzielt wird, wie aus dem NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes und dessen Hydrolysierbarkeit im sauren Medium zum Ausgangsmaterial hervorgeht.

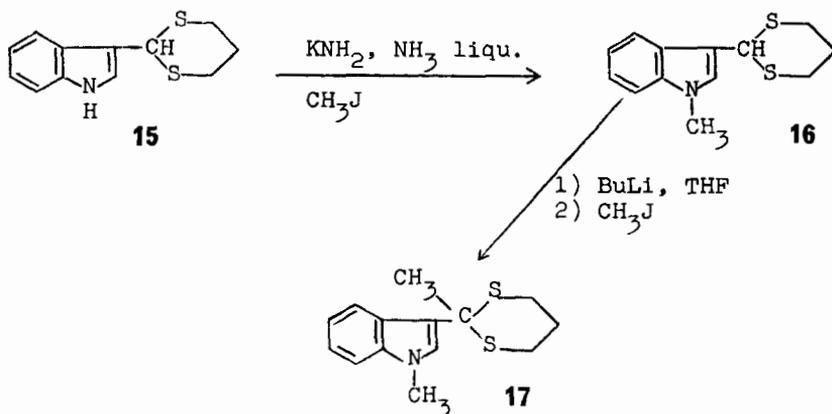
Der im Eintopfverfahren in 96% Ausbeute zugängliche Thioacetalester **8** kann zum 2-Formylderivat **9** hydrolysiert werden. Durch Erwärmen von Äthandithiol in Trifluoressigsäure ist der Orthotrithioester **10** gut zugänglich [6] und liefert auf ana-



loge Weise **11**, welches wiederum zum 2-(2,2,2-Trifluoräthyl)-Derivat **12** entschwefelt werden kann.

Versuche, diese Reaktion auf andere aktivierte aromatische Verbindungen wie Benzo[b]thiophen, α -Naphthol, β -Naphtholmethyläther zu übertragen, waren nicht erfolgreich. Dagegen reagiert Indol mit **6** oder **13** und Titan-tetrachlorid zu den homologen Verbindungen **14** und **15**.

Solcherart hergestellte Dithiane vom Typ **15** können als Vorstufen zu nucleophilen Acylierungen [7] dienen. Als Beispiel sei die indirekte Überführung von 1-Me-



thyl-3-formyl-indol in 1-Methyl-3-acetyl-indol angeführt. Bemerkenswerterweise wird unter Bedingungen, bei denen *Arens et al.* [8] Dithioacetale des Benzaldehyds metallisieren und alkylieren konnten, der Dithianring in **15** nicht angegriffen. Erst mit einem Überschuss an Butyllithium gelingt eine Metallierung des Dithianringes in **16**.

Die vorliegenden Befunde zeigen die Möglichkeit, in eine freie 2- oder 3-Stellung von Indolderivaten die 1,3-Dithiolanfunktion direkt einzuführen. In Erweiterung dieser Methode wurden erstmals sowohl die elektrophilen als auch nucleophilen Eigenschaften von 1,3-Dithianderivaten dokumentiert.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden im offenen Röhrchen auf einer Schmelzpunktapparatur nach *Totoli* bestimmt und sind korrigiert. Die UV.-Absorptionsspektren wurden in Methylenechlorid auf einem *Beckman*-Spektralphotometer, Modell DK 2, aufgenommen. Die Aufnahme der IR.-Absorptionsspektren erfolgte in Methylenechloridlösung auf einem *Perkin-Elmer* IR.-Spektrophotometer, Modell 21 mit Gitter. Die NMR.-Spektren wurden auf einem *Varian* High Resolution NMR.-Spektrometer mit Tetramethylsilan als interner Referenz aufgenommen, Angabe der chemischen Verschiebung in δ -Werten; Abkürzungen: *S* = Singulett, *D* = Dublett, *T* = Triplett, *Q* = Quadruplett, *M* = Multipllett, *J* = Spin-Spin-Kopplungskonstante in Hz, *H* = Zahl der durch elektronische Integration ermittelten Wasserstoffatome des betreffenden Signals. (A) = Austausch mit D₂O. Unter dem Terminus Lysergsäure ist stets die *d*-Lysergsäure zu verstehen.

2-Methoxy-1,3-dithiolan (2): Eine gerührte Lösung von 18,8 g (0,2 Mol) Äthandithiol in 800 ml abs. Acetonitril wurde unter N₂ portionenweise mit 9,15 g (0,4 Mol) Natrium versetzt, wobei die Temperatur unter +30° gehalten wurde. Nach beendeter Reaktion tropfte man zu der weissen Suspension innert 45 Min. unter gutem Rühren eine Lösung von 23,0 g (0,2 Mol) Dichlormethylmethyl-äther in 200 ml abs. Acetonitril und hielt die Temperatur wie oben unter +30°. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde vom Kochsalz filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Es destillierten im Hochvakuum 18,5 g (68% d. Th.) **2** als gelbes Öl, Sdp. 57–61°/0,1 Torr. $n_D^{20} = 1,558$. NMR. (CDCl₃): *M*/3,20–3,30/4H; *S*/3,32/3H; *S*/6,30/1H; geringe Verunreinigung bei 1,1–2,2 ppm (total 1H).

2-(1,3-Dithiolan-2-yl)-lysergsäure-methylester (4): Eine Lösung von 2,82 g (10 mMol) Lysergsäure-methylester (**3a**) in 200 ml abs. Chloroform wurde unter Rühren bei 0° mit 2,74 g (20 mMol) **2** versetzt. Anschliessend tropfte man rasch eine Lösung von 4,4 ml (40 mMol) Titantetrachlorid in 50 ml abs. Chloroform zu, rührte noch 45 Min. bei 0°, versetzte dann unter Kühlung mit 2*N* Ammoniak und extrahierte wiederholt mit Chloroform. Nach Waschen der vereinigten Extrakte mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen im Rotationsverdampfer wurde die Rohbase an 150 g Kieselgel chromatographiert. Mit 2% Methanol in Methylenechlorid wurden 2,9 g (75%) reine Titelverbindung als gelber, äusserst lichtempfindlicher Schaum und anschliessend 0,5 g (13%) eines Gemisches aus der Titelverbindung und der entsprechenden *d*-Isolysergsäureform eluiert. NMR.-Daten (CDCl₃) von **4**: *M*/1,20–3,60/6H; *S*/2,50/3H; *D*/3,45/4H/*J*=2; *S*/3,74/3H; *S*/6,00/1H; *S*/breit 6,50/1H; *M*/6,80–7,35/3H; *S*/breit 8,55/1H (A).

2-(1,3-Dithiolan-2-yl)-9,10-dihydrolysergsäure-methylester (8). – a) Eine Lösung von 2,84 g (10 mMol) 9,10-Dihydrolysergsäure-methylester (**3b**) in 100 ml abs. Chloroform und 50 ml Ameisensäure-methylester wurde unter Rühren mit 1,84 g (20 mMol) Äthandithiol versetzt. Anschliessend liess man eine Lösung von 4,4 ml (40 mMol) Titantetrachlorid in 50 ml abs. Chloroform ohne weitere Kühlung rasch zufließen, rührte das Gemisch 60 Std. bei Raumtemperatur, verdünnte dann bei 0° mit 25 ml Methanol und versetzte mit konz. Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion. Nach Verteilung zwischen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Chloroform und Trocknen der organischen Phasen über Natriumsulfat und Abdestillieren im Vakuum wurde die Rohbase an der 20fachen Menge Kieselgel chromatographiert, wobei übelriechende Nebenprodukte mit Methylenechlorid entfernt wurden. Mit 3% Methanol in Methylenechlorid wurde **8** eluiert, das aus Äthanol kristallisierte. Man erhielt in 4 Fraktionen 3,72 g (96%) gelbliche Nadeln vom Smp. 195–200°. Smp. der analysenreinen Probe 203–204°. $[\alpha]_D^{20} = -115^\circ$ (*c* = 1, Pyridin). UV.: λ_{\max} : 227 (4,42);

286,5 (4,12) nm (log ϵ). NMR. (CDCl₃): *M*/1,2–3,6/9H; *S*/2,50/3H; *D*/3,44/4H/*J* = 2; *S*/3,73/3H; *S*/6,0/1H; *M*/6,8–7,3/3H; *S*/breit 8,35/1H. *Van Urk*'sche Farbreaktion: rostbraun. *Keller*'sche Farbreaktion: kirschrot.

$C_{20}H_{24}N_2O_2S_2$	Ber. C 61,8	H 6,2	N 7,2	O 8,2	S 16,5%
(388,55)	Gef. „ 61,1	„ 6,4	„ 6,9	„ 8,2	„ 16,8%

b) Man liess ein Gemisch von 2,84 g (10 mMol) **3b** und 6,04 g (20 mMol) 1,2-Bis-(1,3-dithiolan-2-yl-thio)-äthan (**6**) in 200 ml Chloroform unter dem Einfluss von 6,6 ml (60 mMol) Titan-tetrachlorid 24 Std. bei Raumtemperatur reagieren und arbeitete wie unter a) angegeben auf. Ausbeute: 90% an kristallinem **8**.

2-Methyllysergsäure-methylester (5). – a) *Vorbehandlung des Raney-Nickels*: Eine wässrige Suspension von *Raney*-Nickel W-6 wurde in Aceton/Dimethylformamid 2:1 wiederholt aufgeschlämmt, bis die überstehende Lösung beim Verdünnen mit Methylenchlorid praktisch keine Trübung mehr ergab.

b) *Entschwefelung von 4 zu 5*: 2,4 g (6,2 mMol) **4** in 150 ml Aceton wurden in eine gerührte Suspension von ca. 40 ml vorbehandeltem *Raney*-Nickel in 80 ml Aceton und 20 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur eingetragen. Nach 15 Min. Rühren wurde vom Katalysator filtriert und das Filtrat nach Nachwaschen mit 100 ml Aceton eingengt. Man erhielt 1,2 g (65%) praktisch reines **5** als braunes Harz, das an 60 g Kieselgel mit 3% Methanol in Methylenchlorid chromatographiert wurde. Aus Äther lichtempfindliche Nadeln vom Smp. 173–175°. $[\alpha]_D^{20} = +0,9^\circ$ ($c = 1$, Chloroform). UV.: λ_{max} : 301 (3,92); 320 (3,85) nm (log ϵ). NMR. (CDCl₃): *S*/2,35/3H; *S*/2,58/3H; *M*/2,4–3,7/6H; *S*/3,75/3H; *S*/breit 6,52/1H; *M*/7,0–7,2/3H; *S*/breit 9,5/1H (A). *Van Urk*'sche Farbreaktion: schwach grünlich. *Keller*'sche Farbreaktion: negativ.

$C_{18}H_{20}N_2O_2$	Ber. C 72,9	H 6,8	N 9,5	O 10,8%
(296,4)	Gef. „ 73,3	„ 7,1	„ 9,3	„ 10,9%

2-Methyllysergsäure (1): 2,96 g (10 mMol) **5** wurden unter Erwärmen in 50 ml Methanol gelöst und nach Versetzen mit 25 ml 2N Natronlauge 1 Std. bei 60° gerührt. Anschliessend wurde mit Eisessig leicht angesäuert, mit konz. Ammoniak wieder alkalisch gestellt und im Vakuum bis zur neutralen Reaktion eingengt. Nach Ankratzen kristallisierten 1,98 g (70,5%) reines **1** in weisslich-grauen Kristallen vom Smp. 232–235° (Zers.) aus. $[\alpha]_D^{20} = +0,04^\circ$ ($c = 1$, 0,1N NaOH).

$C_{17}H_{18}N_2O_2$	Ber. C 72,4	H 6,4	N 9,9	O 11,3%
(282,4)	Gef. „ 72,3	„ 6,9	„ 9,9	„ 11,3%

2-(Bis-benzylthio-methyl)-9,10-dihydrolysergsäure-methylester (7a) und Bis-[2-(9,10-dihydrolysergsäure-methylester)]-benzylthio-methan (7b): In eine Lösung von 2,84 g (10 mMol) **3b** und 11,5 g (30 mMol) Tribenzyl-orthotrithioformiat in 200 ml Chloroform wurde unter Rühren bei –5° eine Lösung von 6,6 ml (60 mMol) Titan-tetrachlorid in 50 ml Chloroform rasch getropft. Nach 2 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde wie für **3** aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde an der 30fachen Menge Aluminiumoxid, Aktivität II–III, chromatographiert, wobei **7a** mit Methylenchlorid eluiert wurde. Aus Äthanol 2,2 g (40,6%) gelbliche Prismen vom Smp. 131–132°. $[\alpha]_D^{20} = -75^\circ$ ($c = 1$, Chloroform). UV.: λ_{max} : 287 (4,10); 295 (4,02) nm (log ϵ). NMR.: *M*/1,3–3,5/9H; *S*/2,30/3H; *M*/3,5–3,7/4H; *S*/3,72/3H; *S*/4,63/1H; *M*/6,75–7,35/13H; *S*/breit 8,35/1H (A). *Van Urk*'sche Farbreaktion: braun.

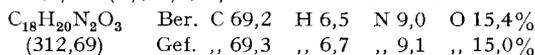
$C_{32}H_{34}N_2O_2S_2$	Ber. C 70,8	H 6,3	N 5,1	O 5,9	S 11,8%
(542,6)	Gef. „ 70,3	„ 6,4	„ 4,8	„ 5,7	„ 12,1%

Mit 0,5% Methanol in Methylenchlorid wurde **7b** eluiert, das aus Äthanol kristallisierte. Ausbeute: 1,3 g (37%) vom Smp. 197–198°. $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ ($c = 1$, Chloroform). UV.: λ_{max} : 286 (4,06); 295 (4,0) nm (log ϵ). NMR. (CDCl₃): *M*/1,3–3,5/18H; *S*/2,20/3H; *S*/2,24/3H; *S*/3,65/2H; *S*/3,72/6H; *S*/5,38/1H; *M*/6,8–7,4/11H; *S*/breit 8,25/1H (A); *S*/breit 8,35/1H (A). *Van Urk*'sche Farbreaktion: weinrot.

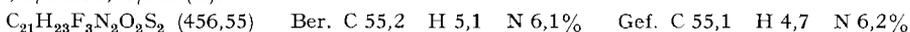
$C_{42}H_{46}N_4O_4S$	Ber. C 71,7	H 6,6	N 7,9	O 9,1	S 4,6%
(702,9)	Gef. „ 71,8	„ 6,7	„ 8,4	„ 9,2	„ 4,7%

2-Formyl-9,10-dihydrolysergsäure-methylester (9): 3,88 g (10 mMol) **8** wurden unter Erwärmen in einem Gemisch von 60 ml Aceton, 20 ml Wasser und 20 ml Dimethylformamid gelöst, mit 5,42 g (20 mMol) HgCl₂ und 2,16 g (10 mMol) gelbem HgO versetzt und 2 Std. unter gutem Rühren auf

65° erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde filtriert, der Niederschlag gut mit Methanol-Methylenchlorid-Gemischen gewaschen und die vereinigten Filtrate zwischen Methylenchlorid und 2*N* Soda-lösung extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Ammoniumchloridlösung gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Man erhielt 2,55 g bräunliches Harz, das an der 50fachen Menge Aluminiumoxid der Aktivität II–III chromatographiert wurde. Mit 0,1% Methanol in Methylenchlorid erhielt man 2,3 g reines **9** (59%), das aus Äthanol kristallisierte. Smp. 198–202° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -150,6^\circ$ ($c = 1$, Pyridin). UV. λ_{\max} : 242 (4,11); 314,5 (4,40); 345 (3,91) nm (log ϵ). IR.: ν CO: 1650, 1730 cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): $M/1,2-3,8/11\text{H}$; $S/2,53/3\text{H}$; $S/3,75/3\text{H}$; $M/6,85-7,5/4\text{H}$; $S/\text{breit } 9,1/1\text{H (A)}$; $S/9,58/1\text{H}$. Van Urvk'sche Farbreaktion: gelb.



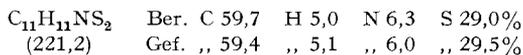
2-(2-Trifluormethyl-1,3-dithiolan-2-yl)-9,10-dihydrolysergäure-methylester (**11**): Man lässt wie für **8** nach Verfahren *b* 2,84 g (10 mMol) **3b**, 4,38 g (10 mMol) 1,2-Bis-(2-trifluormethyl-1,3-dithiolan-2-yl)-thioäthan (**10**) und 4,4 ml (40 mMol) Titan-tetrachlorid in 250 ml Chloroform 24 Std. bei Raumtemperatur reagieren. Nach Chromatographieren der Rohbase an der 30fachen Menge Kieselgel wurde **11** mit 2% Methanol in Methylenchlorid eluiert. Aus Äther farblose Nadeln. 3,0 g (68%) vom Smp. 168–171°. $[\alpha]_D^{20} = -73,2^\circ$ ($c = 1$, Pyridin). UV. λ_{\max} : 284 (4,01); 295 (3,93) nm (log ϵ). NMR. (CDCl_3): $M/1,4-3,5/7\text{H}$; $S/2,53/3\text{H}$; $S/\text{breit } 3,52/4\text{H}$; $S/3,72/3\text{H}$; $M/6,85-7,3/3\text{H}$; $S/\text{breit } 8,45/1\text{H (A)}$.



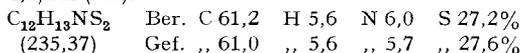
2-(2,2,2-Trifluoräthyl)-9,10-dihydrolysergäure-methylester (**12**): Entschwefelung wie für **5** beschrieben. Ausbeute ca. 50%. Smp. 134–137°. $[\alpha]_D^{20} = -105,6^\circ$ ($c = 1$, Pyridin). UV. λ_{\max} : 280 (3,97); 292 (3,92) nm (log ϵ). NMR. (CDCl_3): $M/1,3-3,5/11\text{H}$; $S/2,48/3\text{H}$; $S/3,72/3\text{H}$; $M/6,8-7,2/3\text{H}$; $S/\text{breit } 8,1/1\text{H (A)}$. Van Urvk'sche Farbreaktion: grünlich. Massenspektrum: entspricht $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$.

2-Methoxy-1,3-dithian (**13**): In eine auf 0° gekühlte, gerührte Lösung von 0,1 Mol *n*-Butyllithium in 200 ml abs. Tetrahydrofuran trug man unter Stickstoff 5,5 ml (55 mMol) 1,3-Propandithiol ein und tropfte die fast klare Lösung innerhalb von 30 Min. in eine auf 0° gekühlte Lösung von 6,32 g (55 mMol) Dichlormethyl-methyl-äther. Nach 1 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit abs. Benzol aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und im Hochvakuum destilliert. 3,38 g (45%) gelbliches Öl vom Sdp. 60°/0,1 Torr. $n_D^{20} = 1,563$. NMR. (CDCl_3): $M/1,9-3,6/6\text{H}$; $S/3,45/3\text{H}$; $S/5,16/1\text{H}$; leichte Verunreinigung bei 3,8 und 4,15 (total 1/2H).

3-(1,3-Dithiolan-2-yl)-indol (**14**): In eine Lösung von 1,17 g (10 mMol) Indol und 3,02 g (10 mMol) **6** in 80 ml Chloroform wurden 2,2 ml (20 mMol) Titan-tetrachlorid eingetragen, wobei die Temperatur auf +28° stieg. Nach 30 Min. wurde wie für **4** beschrieben aufgearbeitet und das Rohprodukt mit Methanol mehrfach warm digeriert. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft und an der 100fachen Menge Aluminiumoxid, Aktivität II–III, chromatographiert. Mit 10% Petrol-äther in Methylenchlorid wurden 800 mg (36%) reines, kristallines **14** isoliert, das aus Methylenchlorid/Isopropyläther umkristallisiert wurde. Smp. 123–124°. UV. λ_{\max} : 272 (3,79); 278,5 (3,79); 289,5 (3,69) nm (log ϵ). IR.: $\tilde{\nu}$ NH: 3400 cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): $M/3,3-3,5/4\text{H}$; $S/6,05/1\text{H}$; $M/7,0-8,1/6\text{H}$.



3-(1,3-Dithian-2-yl)-indol (**15**): In eine Lösung von 4,68 g (40 mMol) Indol und 5,92 g (39,5 mMol) **13** in 350 ml Chloroform tropfte man während 5 Min. unter Rühren eine Lösung von 5,3 ml (48 mMol) Titan-tetrachlorid in 50 ml Chloroform bei –5°. Nach 30 Min. wurde wie für **3** beschrieben aufgearbeitet und das Rohprodukt wie bei **14** beschrieben chromatographiert. Aus Isopropyl-äther + wenig Hexan 3,55 g (38,2%) gelbliche Kristalle vom Smp. 124–126°. UV. λ_{\max} : 272 (3,80); 278,5 (3,80); 289 (3,73) nm (log ϵ). NMR. (CDCl_3): $M/1,8-2,3/2\text{H}$; $M/2,7-3,3/4\text{H}$; $S/5,58/1\text{H}$; $M/7,0-7,4/4\text{H}$; $M/7,7-8,2/2\text{H (1A)}$.



1-Methyl-3-(1,3-dithian-2-yl)-indol (**16**): In 200 ml flüssigem Ammoniak wurden unter Rühren 2,3 g (57,5 mMol) Kalium gelöst und mit Spuren eines Fe^{3+} -Salzes oxydiert. Nach Eintragen von

2,7 g (11,5 mMol) **15** wurde das Gemisch 30 Min. bei -35° gerührt und anschliessend mit einer Lösung von 5,7 ml (92 mMol) Methyljodid in 25 ml abs. Äther versetzt. Man liess unter Rühren das Ammoniak verdampfen und verteilte nach Zersetzen mit Butanol-Eiswasser zwischen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Chloroform. Man erhielt 3 g kristallines Rohprodukt, das aus Isopropyläther 2,38 g (83%) **16** in hellgrauen Kristallen vom Smp. $141-142^{\circ}$ lieferte. UV. λ_{\max} : 288 (3,82); 300 (3,70) nm ($\log \epsilon$). NMR. (CDCl_3): $M/1,6-2,4/2\text{H}$; $M/2,7-3,3/4\text{H}$; $S/3,72/3\text{H}$; $S/5,65/1\text{H}$; $M/7,1-7,4/4\text{H}$; $M/7,8-8,1/1\text{H}$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NS}_2$	Ber. C 62,6	H 6,1	N 5,6	S 25,7%
(249,4)	Gef. ,, 62,9	,, 6,1	,, 5,5	,, 25,8%

1-Methyl-3-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-indol (17): In eine bei -20° gerührte Lösung von 250 mg (1 mMol) **16** in 30 ml abs. Tetrahydrofuran wurden unter Stickstoff 4 mMol n-Butyllithium in Hexan eingetragen. Nach 5 Std. Rühren bei -20° versetzte man mit 1 ml Methyljodid und liess über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Nach Aufarbeitung wie für **16** erhielt man 310 mg eines halbkristallinen Produktes, das aus Isopropyläther kristallisierte. Nach Umkristallisation aus Methylenchlorid/Isopropyläther unter Aktivkohlezusatz 140 mg (53%) **17** in farblosen Nadeln vom Smp. $159-160^{\circ}$. UV. λ_{\max} : 289,5 (3,79); 300 (3,70) nm ($\log \epsilon$). NMR. (CDCl_3): $M/1,8-2,2/2\text{H}$; $S/2,05/3\text{H}$; $M/2,7-3,1/4\text{H}$; $S/3,75/3\text{H}$; $M/7,0-7,4/4\text{H}$; $M/8,0-8,3/1\text{H}$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NS}_2$	Ber. C 63,8	H 6,5	N 5,3	S 24,3%
(263,4)	Gef. ,, 63,9	,, 6,3	,, 5,5	,, 24,5%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 73. Mitteilung: T. Fehr, P. A. Stadler & A. Hofmann, Helv. 53, 2197 (1970).
 [2] F. Troxler & A. Hofmann, Helv. 40, 2160 (1957).
 [3] G. Franceschi, R. Mondelli, S. Pedaelli & F. Arcamone, Chimia e Industria 47, 1334 (1965).
 [4] A. Rieche, H. Gross & E. Höfl, Chem. Ber. 93, 88 (1960).
 [5] W. R. H. Hurttley & S. Smiles, J. chem. Soc. 1926, 2263.
 [6] D. R. Bender & D. L. Coffen, J. org. Chemistry 33, 2506 (1961).
 [7] D. Seebach, Angew. Chem. 81, 690 (1969).
 [8] A. Fröling & J. F. Arens, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 81, 1009 (1962).

11. A Novel Synthesis of 2,6-Diolefinic Esters: Ethyl and Methyl *trans*-2,*cis*-6-Dodecadienoate, two Bartlett Pear Constituents

by F. Näf, P. Degen and G. Ohloff

Firmenich & Cie, Research Laboratory, Geneva

(17. XI. 71)

Summary. Ethyl and methyl *trans*-2,*cis*-6-dodecadienoate, two Bartlett pear constituents, have been prepared by a novel two-step synthesis: 1,6-addition of lithium di-*cis*-1-heptenylcuprate to ethyl or methyl *trans*-2,4-pentadienoate gave exclusively the 3,6-diolefinic esters, which were isomerized to the desired 2,6-diolefinic esters. The double-bond geometry of the vinyl unit is retained during the addition step.

The volatile fraction of Bartlett pear contains a large number of esters of mono- and poly-unsaturated fatty acids [1-3]. With the exception of the Δ^2 -monoethylenic esters, they are not readily accessible. Only the C-1 to C-6 *n*-alkyl *trans*-2,*cis*-4-deca-