

Die Mikroanalysen verdanken wir unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Herr Dr. *H. Wagner*) und die NMR.-Spektren den Herren Dr. *H. Sauter* und Dr. *K. von Bredow* der Gruppe Spektroskopie (Leitung Herr Dr. *H. Fritz*) unserer Abteilung Physik.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *L. C. Bateman, E. D. Hughes & C. K. Ingold*, J. chem. Soc. 1940, 974.
 [2] *L. C. Bateman, M. G. Church, E. D. Hughes, C. K. Ingold & N. A. Taher*, J. chem. Soc. 1940, 979;
D. Bethell & V. Gold, «Carbenium Ions», Kapitel: Trapping of Carbenium Ions, S. 37, Academic Press, London–New York 1967.
 [3] *G. A. Olah, J. Sommer & E. Namanworth*, J. Amer. chem. Soc. 89, 3976 (1967).
 [4] *G. A. Olah & J. Sommer*, J. Amer. chem. Soc. 90, 927 (1968).
 [5] *M. Saunders, E. L. Hagen & J. Rosenfeld*, J. Amer. chem. Soc. 90, 6882–84 (1968).
 [6] *W. H. Calkins & T. D. Stewart*, J. Amer. chem. Soc. 71, 4144–45 (1949).
 [7] *C. A. Bunton, T. Hadwick, D. R. Llewellyn & Y. Pocker*, J. chem. Soc. 1958, 403.
 [8] *C. J. Collins*, Quart. Rev. 14, 357 (1960).
 [9] *B. M. Benjamin, H. J. Schaeffer & C. J. Collins*, J. Amer. chem. Soc. 79, 6160 (1957).
 [10] *A. Hantzsch*, Z. physik. Chem. 61, 257 (1907); *R. J. Gillespie* in «Carbenium Ions», Vol. I, Kap. 3, herausgegeben von *G. A. Olah & P. von R. Schleyer*, Interscience Publishers, New York 1968.
 [11] *Ogloblin*, Ž. obšč. Ch. 18, 2155 (1948).

148. Synthese von Ergonin und Ergoptin, zweier Mutterkornalkaloid-Analoga der Ergoxin-Gruppe

72. Mitteilung über Mutterkornalkaloide [1]

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

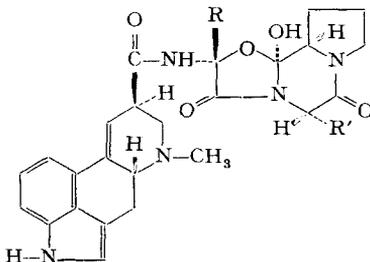
Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien *Sandoz AG*, Basel

(1. VI. 70)

Summary. The syntheses of ergonine and ergoptine, two new analogues of ergot alkaloids possessing the stereochemistry of the already known peptide type alkaloids, are described. The synthetic pathway corresponds to that used already for the synthesis of the natural ergot peptide alkaloids.

In der Systematik der natürlichen Mutterkorn-Peptidalkaloide kennt man bis jetzt folgende drei Strukturtypen (s. Formelschema):

Formelschema



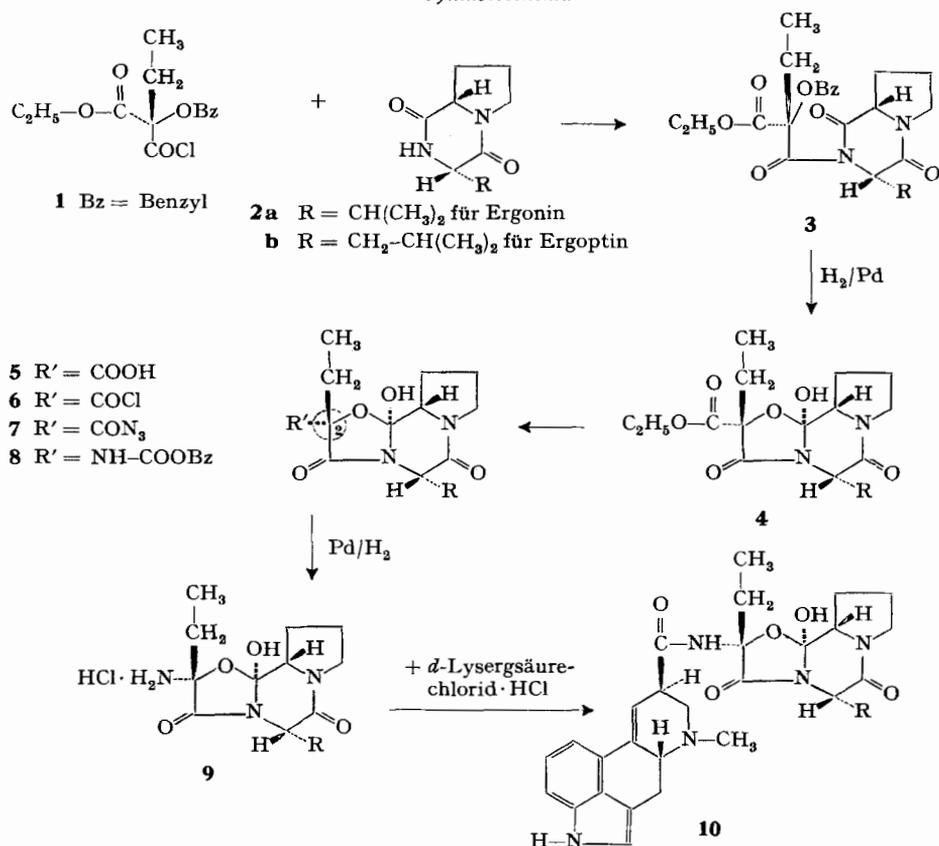
R'	Ergotamingruppe R = CH ₃	Ergoxingruppe R = C ₂ H ₅	Ergotoxingruppe R = CH(CH ₃) ₂
CH ₂ -C ₆ H ₅	Ergotamin	Ergostin	Ergocristin
CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Ergosin	Ergoptin ^{a)}	α-Ergokryptin
CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	-	-	β-Ergokryptin
CH-(CH ₃) ₂	Ergovalin ^{a)}	Ergonin ^{a)}	Ergocornin

a) In der Natur bisher nicht aufgefunden.

In Analogie zur Synthese des Ergotamins haben sich alle bis anhin bekannten Peptidalkaloide herstellen lassen, wobei bewiesen werden konnte, dass sie den gleichen räumlichen Aufbau besitzen [2] [3] [4]. Es lag daher nahe, die in der Systematik noch fehlenden Alkaloide «Ergonin» und «Ergoptin» derselben absoluten Konfiguration zu synthetisieren.

Die Namengebung geschah in Analogie zu der des Ergostins, bei dem eine Silbe des nächsthöheren Homologen, des Ergo(cri)stins, ausgelassen worden war. So entstand Ergoxin aus Ergo(to)xin, Ergoptin aus Ergo(kry)ptin und Ergonin aus Ergo(cor)nin [5].

Syntheseschema



Die Synthese der beiden neuen Alkaloide, die in der Natur bisher noch nicht aufgefunden werden konnten, wurde dadurch wesentlich erleichtert, dass wichtige Bausteine durch die bereits verwirklichten Synthesen des Ergostins [3] bzw. des Ergosins und Ergovalins [4] bereits vorlagen, so dass für den Aufbau beider Alkaloide notwendige *S*-(+)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (**1**) [3] und das *L*-Valyl-*L*-prolin- δ -lactam (**2a**) bzw. *L*-Leucyl-*L*-prolin- δ -lactam (**2b**) [4] (s. Syntheschema).

Die Ermittlung der Stereochemie der einzelnen Stufen stützt sich auf den Vergleich der Drehungswerte mit denjenigen der entsprechenden Verbindungen der Ergotaminreihe bzw. des Ergostins, die in ihrer Absolutkonfiguration vollständig bekannt sind, sowie auf ihre NMR-, IR-, UV.-Spektren bzw. *pK*-Werte in 80-proz. wässrigem Methylcellosolve.

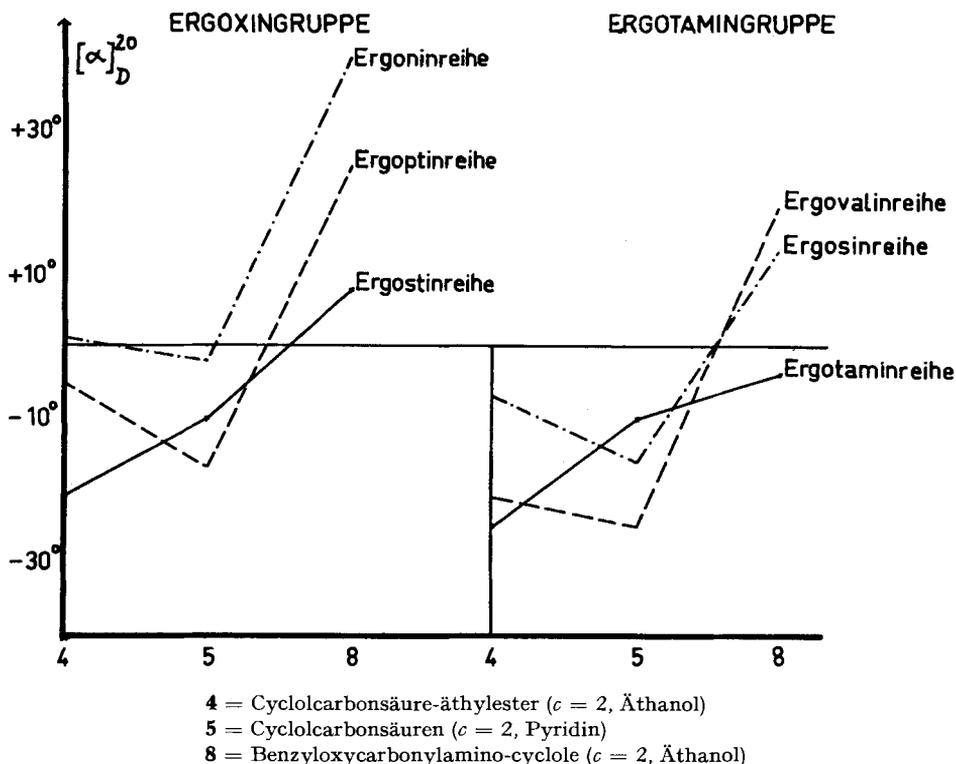
Die öligen, instabilen Acyldioxopiperazine **3a** und **3b** wurden ohne weitere Reinigung in Äthanol oder 70-proz. wässriger Essigsäure mit einem Pd-C-Katalysator bei Raumtemperatur in stereospezifischer Reaktion in die Cyclolester **4** übergeführt. Eine α -ständige Cyclol-Hydroxylgruppe ergibt sich, wie bei der Ergotamin- bzw. Ergotoxinreihe, aus den *pK*_{MCS}^{*}-Werten von 11,1 bzw. 10,8, die für eine *cis*-Stellung zur Äthoxycarbonylgruppe bei ca. 11,0 liegen sollten, wie in früheren Mitteilungen ausführlich gezeigt und in einem Falle auch durch Röntgen-strukturanalytische Messungen bestätigt werden konnte [6].

Die Durchführung des Curtius-Abbaus von **4a** via Säure **5a**, Säurechlorid **6a**, bis zum kristallinen instabilen Aminocyclol·HCl **9a** gelang ohne Schwierigkeiten nach dem Vorbild der Ergotaminsynthese; hingegen führte diese Methode in der Ergoptinsynthese nur dann zum Erfolg, wenn man die Säure **5b** in Essigester gelöst mit Molekularsieb 4 Å entwässerte, wobei wegen vermutlich teilweiser Epimerisierung in Stellung 2 Verluste eintraten. Ein nur mit Natriumsulfat getrockneter Essigester-Extrakt lieferte **5b** als Monohydrat, das nicht abgebaut werden konnte.

Die Verknüpfung des Lysergsäurerestes mit dem Peptidteil gelang mit einem Verfahren, das für die Ergotaminsynthese ausgearbeitet worden war und der Unbeständigkeit der freien Aminocyclole Rechnung trägt: Eine Suspension des Aminocyclolhydrochlorids wird bei -10° tropfenweise mit Pyridin versetzt und mit im Überschuss anwesendem *d*-Lysergsäurechlorid-hydrochlorid acyliert. Dabei entstehen Gemische aus den linksdrehenden Analoga der natürlichen Alkaloide und den stark rechtsdrehenden, von der *d*-Isolysergsäure abgeleiteten Verbindungen, die durch die Endung -inin gekennzeichnet werden.

Die spezifischen Drehungen für Ergonin ($[\alpha]_D^{20} = -182^\circ$ in CHCl_3) und für Ergoptin ($[\alpha]_D^{20} = -180^\circ$ in CHCl_3) sowie Ergoninin ($[\alpha]_D^{20} = +424^\circ$ in CHCl_3) und Ergoptinin ($[\alpha]_D^{20} = +408^\circ$ in CHCl_3) passen gut zu dem einzigen natürlichen Alkaloid dieser Gruppe, dem Ergostin ($[\alpha]_D^{20} = -169^\circ$ in CHCl_3), Ergostinin ($[\alpha]_D^{20} = +357^\circ$ in CHCl_3), und den übrigen Vertretern der Mutterkorn-Peptidalkaloide.

In der nachstehenden graphischen Darstellung werden die spezifischen Drehungen der wichtigsten Syntheseschritte der Ergotamin- und der Ergoxin-Gruppe miteinander verglichen. Aus der Entsprechung der Drehwerte lässt sich die gleiche Stereochemie für beide Alkaloidgruppen ableiten.



Durch die vorliegenden Synthesen wurde die Systematik der als natürlich in Frage kommenden Mutterkorn-Peptidalkaloide, mit Ausnahme der Analoga des β -Ergokryptins, zu einem vorläufigen Abschluss gebracht.

Experimenteller Teil

Allgemeines. – Die *Smp.* wurden im offenen Röhrchen auf einer Schmelzpunktapparatur nach *Tottoli* bestimmt und sind korrigiert. Die *UV.-Absorptionsspektren* wurden in Methylchlorid auf einem *Beckman*-Spektrophotometer, Modell DK 2, aufgenommen. Die Aufnahme der *IR.-Absorptionsspektren* erfolgte in Methylchloridlösung 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 Verschiebungen in δ -Werten; Abkürzungen: *S* = Singulett, *D* = Dublett, *T* = Triplett, *Q* = Quadruplett, *M* = Multiplett, *J* = Spin-Spin-Kopplungskonstante in cps, *H* = Zahl der durch elektronische Integration ermittelten Wasserstoffatome des betreffenden Signals. (*A*) = Austausch mit D_2O . Die *pK-Bestimmungen* wurden in 80-proz. Methylcellosolve in einer Apparatur nach *W. Simon* vorgenommen.

Herstellung des Peptidteiles von Ergonin. – *Acylldioxopiperazin 3a*: Ein Gemisch von 38,1 g (194 mMol) *L*-Valyl-*L*-prolin-lactam (**2a**), 30,6 g abs. Pyridin, 55,3 g (194 mMol) *S*-(+)-Äthylbenzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (**1**) und 25 ml Dioxan wurde 1 Std. bei 20° und anschließend 1½ Std. bei ca. 75° Badtemperatur gerührt und nach Abkühlen mit 1500 ml Äther verdünnt. Nach Schütteln mit eiskalter 2*N* HCl wurde die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat unter Aktivkohlezusatz getrocknet und durch Abdestillieren im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand, 82,3 g rötliches, viskoses

Öl, das im Dünnschichtchromatogramm (2% Methanol in Methylenchlorid, Kieselgel G) nach Entwickeln mit wässrigem KMnO_4 praktisch einheitlich war, wurde sofort weiterverarbeitet.

Cyclocarbonsäure-äthylester 4a: 82,3 g rohes **3a** wurden an 23 g vorhydriertem Pd/C-Katalysator (5% Pd) in 1700 ml 70-proz. wässriger Essigsäure bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 20 Std. war die Wasserstoffaufnahme beendet. Nach Filtration wurde der glasige Eindampfrückstand an der 20-fachen Menge Kieselgel chromatographiert, wobei **4a** mit 1% Äthanol in Methylenchlorid eluiert wurde. Aus Isopropyläther kristallisierten 31,2 g (46% d. Th. über 2 Stufen) farblose Nadeln vom Smp. 90–93°. Zur Analyse wurde eine kleine Probe aus Isopropyläther umkristallisiert: Smp. 94–95°. $[\alpha]_D^{20} = +0,8^\circ$ ($c = 2$, Äthanol). $pK_{MCS}^* = 11,1$. IR.: $\tilde{\nu}$ CO: 1735, 1620 cm^{-1} ; $\tilde{\nu}$ OH: 3450 cm^{-1} . NMR.: $D/0,98/6\text{H}/J = 7$; $T/0,90/3\text{H}/J = 7$; $T/1,30/3\text{H}/J = 7$; $M/1,7-2,5/7\text{H}$; $M/ca. 3,45-3,70/3\text{H}$; $Q/4,30/2\text{H}/J = 7$; $D/4,40/1\text{H}/J = 6$; $D/5,18/1\text{H}/J = 2$ (A), in CDCl_3 .

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ Ber. C 57,6 H 7,4 N 7,9 O 27,1%
(354,4) Gef. „ 58,0 „ 7,4 „ 8,1 „ 26,8%

Cyclocarbonsäure 5a: 35,4 g (0,1 Mol) **4a** wurden in 150 ml 1N Natronlauge gelöst und 2 Std. bei 20° gerührt. Die leicht trübe Lösung wurde einmal mit Essigester ausgeschüttelt, dann mit eiskalter 2N Salzsäure deutlich sauer gestellt und rasch mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen der organischen Phase auf ca. 50 ml bei 30° im Vakuum fielen 28,9 g (70%) farblose Kristalle vom Smp. 154–155° (Zers.) aus, die 1 Mol. Kristall-Essigester enthielten (NMR.). Die lösungsmittelfreie Säure, die nach Umfällen aus 1N Natronlauge/1N Salzsäure, Trocknen im Hochvakuum bei 20° und Umkristallisation aus Essigester/Heptan erhalten werden konnte, schmolz bei 147–148° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -2,2^\circ$ ($c = 2$, Pyridin). $pK_{MCS}^* = 3,92$ und 12,4 (Bestimmungsgrenze). – IR.: $\tilde{\nu}$ CO: 1620, 1720 cm^{-1} ; $\tilde{\nu}$ OH: um 3300 cm^{-1} , breit. NMR.: $D/0,90/6\text{H}/J = 7$; $T/0,92/3\text{H}/J = 7$; $M/1,65-2,20/7\text{H}$; $M/3,20-3,70/3\text{H}$; $D/4,20/1\text{H}/J = 5$; $M/6,5-8,5/2\text{H}$ (A), in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ (326,58) Ber. C 55,2 H 6,8 N 8,6% Gef. C 55,5 H 7,0 N 8,6%

Cyclocarbonsäure-chlorid 6a: 20,0 g (48,4 mMol) **5a**, 1 Mol. Essigester enthaltend, wurden in eine auf 0° gekühlte Lösung von 14,1 g (67,5 mMol) PCl_5 in 500 ml abs. Äther eingetragen. Nach 100 Min. Rühren bei 20° und Zugabe von 500 ml abs. Petroläther wurde zur Vervollständigung der Kristallisation noch 1 Std. im Tiefkühlfach stengelassen. Die Kristalle wurden nach Filtration gut mit abs. Petroläther gewaschen und 1 Std. bei Raumtemp. im HV. getrocknet: 18,8 g feinkristallines, äusserst feuchtigkeitsempfindliches Pulver, das sofort weiterverarbeitet wurde.

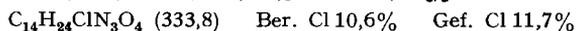
Cyclocarbonsäure-azid 7a: Eine Lösung von 18,8 g des unter **6a** erhaltenen Säurechlorids in 250 ml abs. Methylenchlorid wurde, auf 0° gekühlt und nach Überschichten mit einer kalten Lösung von 8 g (122 mMol) NaN_3 in 35 ml Wasser 4 Min. ohne weitere Kühlung vibriert. Unter Kühlung wurden dann 50 ml ges. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung zugesetzt, worauf noch 1 Min. kräftig vibriert wurde. Nach Abtrennen der beiden Phasen und Nachextraktion der wässrigen Phase mit 2×200 ml Methylenchlorid wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Bad von 20° abdestilliert. Der Rückstand (24 g hellgelber Schaum) wurde sofort weiterverarbeitet. IR.: $\tilde{\nu}$ N_3 : 2160 cm^{-1} .

Benzylloxycarbonylamino-cyclo 8a: Der unter **7a** erhaltene Schaum wurde in 200 ml abs. Chloroform gelöst. Nach 10 Min. Kochen unter Rückfluss wurden 24 ml abs. Benzylalkohol eingetragen und die Lösung noch 45 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Chloroforms im Rotationsverdampfer wurde das verbleibende Öl so weit wie möglich im Hochvakuum bei 80° eingengt. Der teilweise kristalline Rückstand lieferte aus Essigester in mehreren Fraktionen insgesamt 14,5 g (69,5% bezogen auf **5a**) reines **8a** als feinkristallines Pulver vom Smp. 216–218° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +40,2^\circ$ ($c = 1$, Äthanol); $+41^\circ$ ($c = 1,2$, Chloroform). IR.: $\tilde{\nu}$ CO: 1650 breit, 1725 cm^{-1} ; $\tilde{\nu}$ NH: 3200 cm^{-1} breit; $\tilde{\nu}$ OH: 3450 cm^{-1} . NMR.: $T/0,90/3\text{H}/J = 7$; $D/1,10/6\text{H}/J = 7$; $M/1,5-2,5/7\text{H}$; $M/3,3-3,7/3\text{H}$; $D/4,40/1\text{H}/J = 5$; $S/5,08/2\text{H}$; $S/\text{breit } 5,9/1\text{H}$ (A); $D/6,4/1\text{H}/J = 2$, in CDCl_3 .

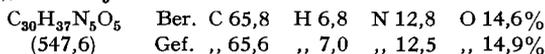
$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6$ (431,5) Ber. C 61,2 H 6,8 N 9,7% Gef. C 61,0 H 6,7 N 9,8%

Aminocyclo-hydrochlorid 9a: 10,0 g (23,2 mMol) **8a** wurden in 200 ml abs. Tetrahydrofuran, das 27,8 mMol HCl enthält, mit 7,0 g vorhydriertem Pd/C-Katalysator (10% Pd) bei 20° und Normaldruck hydriert. Nach Filtration wurde das Filtrat verworfen und der Rückstand mit 250 ml Methylenchlorid/Methanol = 1:1 portionenweise ausgewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bei 20° wurde der gelbliche Rückstand in ca. 70 ml abs. Dimethoxyäthan aufgenommen und 30 Min. im Eiskasten kristallisieren gelassen: Nach Filtration und Trocknen des mikrokristallinen

Pulvers im Hochvakuum bei 20°, 6,58 g gelbliches **9a**; Smp. 172–173° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ ($c = 1$, Methylchlorid/Methanol = 1:1). IR.: $\tilde{\nu}$ NH: 2550, 2600, 2650 cm^{-1} ; $\tilde{\nu}$ NH: 3150 cm^{-1} breit; $\tilde{\nu}$ CO: 1640, 1730 cm^{-1} . NMR.: $T/0,90/3\text{H}/J = 7$; $D/1,05/3\text{H}/J = 6$; $D/1,10/3\text{H}/J = 7$; $M/1,2$ bis $1,6/2\text{H}$; $M/1,8-4,2/8\text{H}$; $S/4,70/4\text{H}$; $D/4,75/1\text{H}/J = 5$, in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$.

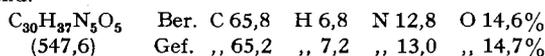


Acylierung des Aminocyclols 9a mit d-Lysergsäurechlorid zu Ergonin, Ergoninin 10a: In eine kräftig gerührte Suspension von 6,5 g (ca. 20 mMol) *d*-Lysergsäurechlorid und 3,34 g (10 mMol) Aminocyclol-hydrochlorid **9a** in 50 ml abs. Methylchlorid tropfte man innerhalb von 15 Min. bei -10° 7,9 ml abs. Pyridin. Die entstandene braune Suspension wurde nach 3 Std. Rühren bei 0° mit 100 ml Methylchlorid verdünnt und mit 100 ml 2N Sodalösung geschüttelt. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit 200 ml Methylchlorid, das 5% Pyridin enthielt, nachextrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Eindampfen erhielt man 5,8 g braunen Rückstand, der aus wenig Methanol 515 mg hellbeiges Ergoninin vom Smp. 206–207° (Zers.) lieferte. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Methylchlorid/Methanol stieg der Zersetzungspunkt auf 219–220°. $[\alpha]_D^{20} = +424,5^\circ$ ($c = 1$, Chloroform). UV.: $\lambda_{\text{max}} = 240,5$ (4,33) und 312,5 (3,95) nm ($\log \epsilon$), Minimum bei 270 nm. IR.: $\tilde{\nu}$ NH-(Indol): 3450 cm^{-1} ; $\tilde{\nu}$ NH, OH: 3150–3400 cm^{-1} breit; $\tilde{\nu}$ CO: 1640, 1660, 1725 cm^{-1} . NMR.: $T/1,0/3\text{H}/J = 7$; $D/1,10/3\text{H}/J = 7$; $D/1,13/3\text{H}/J = 7$; $S/2,60/3\text{H}$; $M/1,7-3,7/16\text{H}$; $D/4,38/1\text{H}/J = 4$; $M/6,53/1\text{H}$; $M/6,8-7,3/5\text{H}$; S breit/8,1/1H (A); $S/9,6/1\text{H}$ (A), in CDCl_3 .



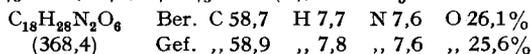
Das Filtrat wurde im Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand an 120 g Aluminiumoxid, Aktivität II–III, chromatographiert.

Mit 0,1% Methanol in Methylchlorid wurden noch 365 mg (total 16% bezogen auf **9a**) reines Ergoninin vom Zersetzungspunkt 206–207° nach Kristallisation aus Methanol, mit 0,5% Methanol in Methylchlorid 250 mg Mischfraktionen und 1,54 g (28% bezogen auf **9a**) reines Ergonin nach Kristallisation aus abs. Äthanol/Isopropyläther in unregelmässigen Prismen vom Zersetzungspunkt 207–208°, erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -182^\circ$ ($c = 1$, Chloroform); -28,2° ($c = 1$, Pyridin). UV.: $\lambda_{\text{max}} = 237,5$ (4,35) und 310 (3,98) nm ($\log \epsilon$), Minimum bei 269,5 nm. IR.: $\tilde{\nu}$ NH-(Indol) 3460 cm^{-1} ; $\tilde{\nu}$ NH, OH: ca. 3200 cm^{-1} breit; $\tilde{\nu}$ CO: 1650, 1670, 1730 cm^{-1} . NMR.: $T/0,92/3\text{H}/J = 7$; $D/1,15/6\text{H}/J = 7$; $S/2,60/3\text{H}$; $M/1,5-4,0/16\text{H}$; $D/4,42/1\text{H}/J = 5$; $M/6,35/1\text{H}$; $M/6,8-7,3/5\text{H}$; S breit/8,2/1H (A); S breit/9,05/1H (A), in CDCl_3 . - Keller'sche Farbreaktion: tiefblau, sich langsam nach violett verfärbend.



Herstellung des Peptidteiles von Ergoptin. - *Acyldioxopiperazin 3b:* In eine gerührte, auf 70° erwärmte Suspension von 36,5 g (173,5 mMol) L-Leucyl-L-Prolin-lactam (**2b**) in 85 ml Dioxan und 30,2 g (229 mMol) Diisopropyl-äthylamin wurden innert ca. 5 Min. 59,25 g *S*-(+)-Äthyl-benzyloxy-malonsäure-monoäthylester-chlorid (**1**) zugetropft und das resultierende Gemisch 2½ Std. bei dieser Temperatur gerührt. Aufarbeitung wie bei **3a**. Man erhielt 95 g eines braunen, viskosen Öls, das gleich weiterverarbeitet wurde.

Cyclocarbonsäure-äthylester 4b: 95 g des unter **3b** erhaltenen Rohproduktes wurden bei 50° an 40 g vorhydriertem Pd/C-Katalysator in 1500 ml Äthanol hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde vom Katalysator filtriert, mit Äthanol nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Isopropyläther 36,2 g reines **4b** vom Smp. 94–95°. Das Filtrat wurde nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum an der 20fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Nach Elution mit 1% Methanol in Methylchlorid und anschliessendem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden aus Isopropyläther noch 9,7 g (total 72% über 2 Stufen) reines **4b** vom Smp. 94–96° erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -3,5^\circ$ ($c = 1$, Methylchlorid); $[\alpha]_D^{25} = -5,2^\circ$ ($c = 2$, Äthanol). $pK_{\text{MCS}}^{\text{H}} = 10,8$. IR.: $\tilde{\nu}$ CO: 1650, 1720 cm^{-1} ; $\tilde{\nu}$ OH: 3400 cm^{-1} breit. NMR.: $T/0,88/3\text{H}/J = 5$; $D/0,95/6\text{H}/J = 7$; $T/1,35/3\text{H}/J = 7$; $M/1,5-2,5/9\text{H}$; $M/3,4-3,9/3\text{H}$; $T/4,28/1\text{H}/J = 7$; $Q/4,46/2\text{H}/J = 7$; $D/5,22/1\text{H}/J = 2$ (A), in CDCl_3 .



Cyclolocarbonsäure 5b: Aus 69,2 g (193 mMol) **4b**, wie unter **4a** beschrieben, erhielt man 61,0 g (88,5%) farblose Kristalle vom Smp. 138–140° (Zers.) nach Kristallisation aus Essigester/Hexan. Das NMR.-Spektrum zeigte 1 Mol. Kristallwasser an. Die wasserfreie Säure konnte durch 2-stdg. Stehen einer Lösung des Monohydrates in abs. Essigester über *Linde*-Molekularsieb 4 Å nach Einengen und Verdünnen mit Hexan erhalten werden. Der Smp. erhöhte sich dabei auf 142–143° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -17,3^\circ$ ($c = 1$, Pyridin). $pK_{MCS}^* = 3,98$ und $12,3$ (Bestimmungsgrenze). – IR.: $\tilde{\nu} OH$: 3450 cm^{-1} breit; $\tilde{\nu} CO$: 1610 breit, 1710, 1740 cm^{-1} , in KBr. NMR.: $T/0,88/3H/J = 5$; $D/0,92/6H/J = 7$; $M/1,4-2,2/9H$; $M/3,2-3,9/3H$; $T/4,30/1H/J = 7$; S breit/6,5–8,0/2H (A), in $(CD_3)_2SO$.

$C_{16}H_{24}N_2O_6$ (340,37) Ber. C 56,5 H 7,1 N 8,2% Gef. C 56,4 H 7,2 N 8,4%

Cyclolocarbonsäure-chlorid 6b: In eine Lösung von 10,3 g (49,5 mMol) frisch subl. PCl_5 in 650 ml abs. Äther wurden 15,3 g (45 mMol) Cyclolocarbonsäure anhydr. bei 0° eingetragen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur bis zur klaren Lösung gerührt (ca. 1 Std.). Nach Einengen bei 20° bis zur Hälfte wurde mit abs. Cyclohexan solange versetzt, bis unter Ankratzen Kristallisation einsetzte. Nach 1 Std. Stehen im Tiefkühlfach wurde noch kalt filtriert, wobei nach zwei Std. Trocknen im HV. bei Raumtemp. 15,9 g farblose Kristalle vom Smp. 113–115° (Zers.) erhalten wurden, die sofort weiterverarbeitet wurden.

Cyclolocarbonsäure-azid 7b: Herstellung wie für **7a**. Aus 15,9 g frisch kristallisiertem **6b**, 12,35 g farblose Kristalle des Azids **7b** aus Äther/Petroläther, das sofort weiterverarbeitet wurde. Smp. unscharf, Verpuffung. IR.: $\tilde{\nu} CO$: 1620, 1700, 1720 cm^{-1} ; $\tilde{\nu} N_3$: 2150, (2270) cm^{-1} .

Benzylloxycarbonylamino-cyclol 8b: Herstellung wie für **8a**. Aus 12,35 g **7b** wurden aus Essigester 11,9 g (60% über 3 Stufen) farbloses, feinkristallines **8b** vom Smp. 212–214° (Zers.) erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -2,8^\circ$ ($c = 2$, Methylchlorid); $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$ ($c = 2$, Äthanol). IR.: $\tilde{\nu} CO$: 1650, 1655, 1710, 1730 cm^{-1} ; $\tilde{\nu} NH$: 3300 cm^{-1} breit; $\tilde{\nu} OH$: 3420 cm^{-1} . NMR.: $M/0,8-1,2/9H$; $M/1,6-2,3/9H$; $M/3,35-3,8/3H$; $T/4,52/1H/J = 7$; $S/5,1/2H$; $S/6,05/1H$ (A); $D/6,5/1H/J = 2$ (A); $S/7,35/5H$, in $CDCl_3$.

$C_{23}H_{31}N_3O_6$ Ber. C 62,0 H 7,0 N 9,4 O 21,5%
(445,5) Gef. „ 62,6 „ 7,0 „ 9,4 „ 21,9%

Aminocyclol-hydrochlorid 9b: Aus 11,5 g (25,8 mMol) **8b** erhielt man analog zu **9a** 7,6 g weisse, feine Kristalle von **9b**, vom Zersetzungspunkt 181–182°. Das NMR.-Spektrum entsprach vollständig der erwarteten Struktur, zeigte aber wechselnde Mengen Kristall-Dimethoxyäthan an, so dass auf eine Mikroanalyse verzichtet und das erhaltene Produkt sofort weiterverarbeitet wurde. IR.: $\tilde{\nu} CO$: 1640, 1720 cm^{-1} ; $\tilde{\nu} N^+H$: bei 2600 cm^{-1} ; $\tilde{\nu} OH$, NH: 3150 cm^{-1} . NMR.: $T/0,86/3H/J = 5$; $D/0,96/6H/J = 7$; $M/1,6-2,2/9H$; $M/3,2-3,9/3H$; $T/4,4/1H/J = 7$; $S/8,4/1H$ (A); $S/9-10/3H$ (A), in $(CD_3)_2SO$.

Acylierung des Aminocyclols 9b mit d-Lysergsäurechlorid zu Ergoptin, Ergoptinin 10b: Herstellung analog zum Ergonin. Das Isomerenpaar wurde durch Säulenchromatographie der Rohbase an der 50-fachen Menge Aluminiumoxid der Aktivität II–III aufgetrennt.

Mit 0,1% Methanol in Methylchlorid wurde das **Ergoptinin** eluiert, das aus Methanol kristallisierte. Ausbeute: 30–35% bezogen auf **9b**. Prismen vom Smp. 198–200° (Zers.) (ab 193° Schwarzfärbung). $[\alpha]_D^{20} = +409^\circ$ ($c = 0,5$, Chloroform). UV.: $\lambda_{max} = 241$ (4,35) und 308 (4,00) nm (loge), Minimum bei 269 nm. IR.: $\tilde{\nu} NH$ (Indol): 3460 cm^{-1} ; $\tilde{\nu} NH$, OH: 3150–3400 cm^{-1} ; $\tilde{\nu} CO$: 1650, 1670, 1730 cm^{-1} . NMR.: $D/0,96/6H/J = 6$; $T/1,03/3H/J = 6$; $M/1,6-2,4/9H$; $S/2,60/3H$; $M/2,7-4,3/9H$; $T/4,45/1H/J = 7$; $D/6,48/1H/J = 6$; $M/6,9-7,3/4H$; $S/6,85/1H$ (A); $S/8,2/1H$ (A), und $S/9,65/1H$ (A), in $CDCl_3$.

$C_{31}H_{39}N_5O_5$ (561,7) Ber. C 66,3 H 7,0 N 12,5% Gef. C 66,2 H 7,0 N 12,5%

Mit 0,5% Methylalkohol wurde das **Ergoptin** eluiert, das aus 70-proz. wässrigem Aceton in Form von hellbeigen Prismen, von rhombischen Klötzchen durchsetzt, kristallisierte. Ausbeute ca. 35% bezogen auf **9b**. $[\alpha]_D^{20} = -180^\circ$ ($c = 1$, Chloroform). Smp. 195–197° (Zers.). UV.: $\lambda_{max} = 238$ (4,37) und 305,5 (3,99) nm (loge), Minimum bei 268,5 nm. IR.: $\tilde{\nu} NH$ (Indol): 3470 cm^{-1} ; $\tilde{\nu} NH$, OH: 3150–3300 cm^{-1} ; $\tilde{\nu} CO$: 1650, 1670, 1730 cm^{-1} . NMR.: $T/0,96/3H/J = 6$; $D/1,0/6H/J = 7$; $M/1,6-2,3/9H$; $S/2,60/3H$; $M/2,7-4,0/9H$; $T/4,52/1H/J = 7$; $D/6,35/1H/J = 6$; $M/7,0-7,3/4H$; $S/6,9/1H$ (A); $S/8,1/1H$ (A) und $S/9,15/1H$ (A), in $CDCl_3$. – Keller'sche Farbreaktion: blau, sich nach ca. 5 Min. nach graublau verfärbend.

$C_{31}H_{39}N_5O_5$ (561,7) Ber. C 66,3 H 7,0 N 12,5% Gef. C 66,1 H 7,2 N 12,3%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 71. Mitteilung: *D. Stauffacher, P. Niklaus, H. Tschertler, H. P. Weber & A. Hofmann*, *Tetrahedron* **25**, 5879 (1969).
- [2] *P. A. Stadler, St. Guttman, H. Hauth, R. L. Huguenin, Ed. Sandrin, G. Wersin, H. Willems & A. Hofmann*, *Helv.* **52**, 1549 (1969); *A. Hofmann, H. Ott, R. Griot, P. A. Stadler & A. J. Frey*, *Helv.* **46**, 2306 (1963).
- [3] *W. Schlieniz, R. Brunner, P. A. Stadler, A. J. Frey, H. Ott & A. Hofmann*, *Helv.* **47**, 1921 (1964).
- [4] *P. A. Stadler, A. J. Frey, H. Ott & A. Hofmann*, *Helv.* **47**, 1911 (1964).
- [5] *A. Hofmann*, «Die Mutterkornalkaloide», Enke Verlag, Stuttgart 1964, S. 76.
- [6] *A. T. McPhail, G. A. Sim, A. J. Frey & H. Ott*, *J. chem. Soc. [B]* **1966**, 377.

149. Synthese und Kristallstruktur von Tetramethylammonium-Gismondin

von **Ch. Baerlocher** und **W. M. Meier**

Institut für Kristallographie und Petrographie,
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich

(6. VI. 70)

Summary. A new synthetic zeolite, $(\text{CH}_3)_4\text{NAlSi}_5\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$, has been synthesized and shown to be an isotype of the mineral gismondine, $\text{CaAl}_2\text{Si}_2\text{O}_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Sodium and other cations can be introduced by ion exchange after thermal decomposition of the organic cation. A continuous structural change to «cubic» NaP has thereby been recorded, which indicates that the latter is also based on a gismondine-type aluminosilicate framework.

The crystal structure of tetramethylammonium-gismondine has been determined using X-ray powder data supplemented by electron diffraction. The crystals are tetragonal, $a = 9.84$ and $c = 10.02$ Å, with 4 formula units per unit cell. The apparent symmetry of the framework structure is $I4_1/amd$, however, this is violated by the organic cation. Two of the methyl groups are pointing to oxygen atoms of the framework and the short methyl-oxygen distances indicate C–H ... O interaction.

Versuche zur Synthese zeolithartiger Alumosilicate mit organischen Kationen lieferten bei Verwendung von $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$ als Base neben Tetramethylammonium-Sodalith [1] eine weitere Phase. Im folgenden wird die Reindarstellung dieser neuen Phase und deren Identifizierung als Tetramethylammonium-Gismondin (TMA-Gismondin) mittels röntgenographischer Strukturanalyse beschrieben. Wie in der früheren Arbeit [1] interessierte auch hier die Lage des Kations im Alumosilicatgerüst und die Bildung möglicher C–H ... O-Brücken. Die Charakterisierung der neuen Phase ergab überdies unerwartete Aussagen über die mögliche Struktur des synthetischen Zeoliths NaP (kub.) [2].

Synthese. – In Anlehnung an die früheren Arbeiten [1] wurde durch Reihenversuche die folgende Vorschrift für die Synthese von TMA-Gismondin entwickelt:

Unter intensiver Rührung werden bei Zimmertemperatur 19,6 g Tetramethoxysilan tropfenweise zu 128,4 g 3N $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$ -Lösung und 80 ml Wasser gegeben. Die Lösung wird darauf auf 80–90° erhitzt und unter stetigem Rühren langsam mit 8,75 g Aluminiumisopropylat versetzt. Die gebildeten Alkohole werden durch ca. 15 Min. Kochen wegdestilliert unter gleichzeitigem Ersatz des verdampften Wassers. Die klare Lösung wird darauf im Stahlautoklaven 8–10 Tage auf 130° gehalten, wobei reiner TMA-Gismondin in guter Ausbeute kristallisiert. Das Präparat wird abfiltriert, mehrfach mit destilliertem Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet.