

152. Beiträge zur Chemie der 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäure

69. Mitteilung über Mutterkornalkaloide [1]

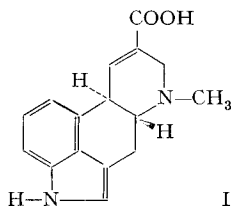
von F. Troxler

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG., Basel

(20. VI. 68)

Summary. It is shown that several chemical transformations, well known from the chemistry of lysergic acid, can be applied to derivatives of 6-methyl-8-ergolene. Under suitable conditions no appreciable rearrangement to the corresponding 9-ergolene derivatives (lysergic acid derivatives) is observed. These transformations include preparation of amides via the acyl-chloride, alkylation of the free acid and of its amides in position 1, bromination in position 2 and reduction of the aminocarbonyl group by means of LiAlH_4 . Some investigations about the stability of 8-ergolene derivatives with regard to rearrangement to 9-ergolenes are reported.

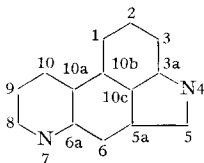
1964 berichteten KOBEL, SCHREIER und RUTSCHMANN über die Isolierung einer neuen Ergolen-carbonsäure aus einem Stamm von *Claviceps paspali* STEVENS *et* HALL und wiesen nach, dass es sich dabei um die 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäure der Formel I handelt [2]¹⁾ ^{1a)}.



Die neue Verbindung unterscheidet sich von der Lysergsäure nur durch andere Lage der Doppelbindung im Piperidein-Ring. In I befindet sie sich in α,β -Stellung zur Carboxylgruppe. Unter neutralen und milden alkalischen Bedingungen hat sie die Neigung, in Konjugation zum Indolkern zu wandern, wodurch I in Lysergsäure übergeht. Als Folge dieser Labilität von I waren bei der Herstellung von Derivaten zum vorneherein grosse Schwierigkeiten zu erwarten. KOBEL *et al.* [2] haben bei der Ver-

¹⁾ I wurde früher [2] als 6-Methyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carbonsäure bezeichnet; wir nennen sie heute «Paspalsäure».

^{1a)} *Anmerkung der Redaktion.* Auf Wunsch des Verfassers wurde, um den Vergleich mit früheren Arbeiten zu erleichtern, die ältere Bezifferung des Ergolin-Ringsystems beibehalten. Nach den



jetzt gültigen IUPAC-Regeln wäre dieses Ringsystem (Indolo[4,3-fg]chinolin) wie nebenstehend angegeben zu beziffern, was für Verbindung I die Bezeichnung 7-Methyl-9-ergolen-9-carbonsäure ergäbe, und entsprechend abgeänderte Bezeichnungen für die übrigen angeführten Verbindungen.

esterung von I mit Diazomethan anstelle von 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäuremethylester stets einzig Lysergsäure-methylester erhalten. Überraschenderweise fanden wir nun aber im Laufe unserer weiteren Untersuchungen, dass mehrere von der Lysergsäure-Chemie her bekannte Transformationen auch in der Δ^8 -Reihe glatt verlaufen, und dass viele 8-Ergolen-Derivate gegenüber Umlagerung in die Lysergsäure-Reihe recht stabil sind. Wir berichten darüber in der vorliegenden Mitteilung²⁾.

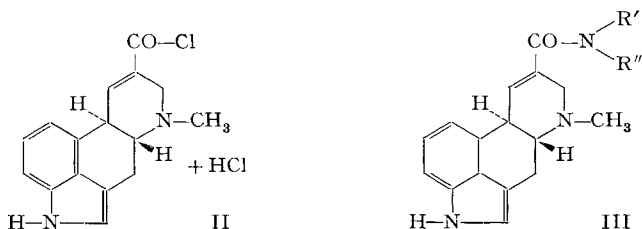
1. *Zur Analytik der 8-Ergolen-Derivate.* Die Trennung der in dieser Arbeit stets anfallenden Gemische von 8-Ergolen- und entsprechenden 9-Ergolen-(Lysergsäure-)Derivaten erfolgte durch gezielten Einsatz von Kristallisations- und Chromatographiemethoden. Die Trenneffekte liessen sich auf Grund der folgenden besonderen Eigenschaften der 8-Ergolen-Verbindungen leicht verfolgen:

8-Ergolene fluoreszieren auf der Dünnschichtplatte im UV.-Licht nicht, im Gegensatz zu den intensiv fluoreszierenden 9-Ergolenen.

8-Ergolene geben jedoch auf der Dünnschichtplatte eine positive VAN URK'sche Farbreaktion und verhalten sich in dieser Beziehung wie 9-Ergolene.

Das UV.-Spektrum der 8-Ergolene unterscheidet sich deutlich von demjenigen der 9-Ergolene: da in 8-Ergolenen die Doppelbindung im Piperidein-Ring nicht mit dem Indol-Gerüst konjugiert ist, weisen sie im Bereich von 250–320 nm die gleiche UV.-Absorption auf wie die entsprechenden Ergoline (9,10-Dihydrolysergsäure-Verbindungen).

2. *Herstellung von Amiden der 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäure.* I liess sich mittels der für Lysergsäure beschriebenen Arbeitsweise [3] in praktisch quantitativer Ausbeute in das Säurechlorid-hydrochlorid II überführen, das durch Umsetzung mit primären und sekundären Aminen unter schonenden Bedingungen die in Tabelle 1 zusammengestellten Amide III lieferte.



Die Ausbeuten an Rohprodukt lagen in allen Fällen zwischen 65 und 80% d. Th. Das Verhältnis von 8-Ergolen-Derivat zum entsprechenden Lysergsäure-amid war im rohen Reaktionsgemisch ungefähr das gleiche wie in der eingesetzten Säure³⁾. Es erfolgte also weder bei der Herstellung von II noch bei dessen Überführung in III nennenswerte Wanderung der Doppelbindung von der 8,9- in die 9,10-Stellung. Zur Isolierung der reinen 8-Ergolen-Verbindung III musste das rohe Amid-Gemisch in der Regel chromatographiert werden. Gute Trennung erzielten wir dabei an Kiesel-

²⁾ Da reines I nur durch einen aufwendigen und verlustreichen Reinigungsprozess gewonnen werden kann, setzten wir für unsere Versuche ein Präparat ein, das neben I 15–25% Lysergsäure enthielt.

³⁾ Die Bestimmung des Gehalts an Lysergsäure-Form geschah durch Ausmessung der Extinktion des von dieser Verunreinigung herrührenden UV.-Maximums bei 311 nm.

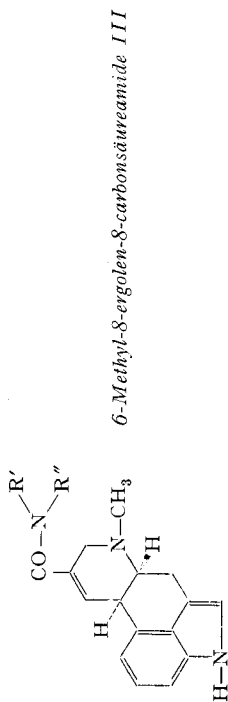


Tabelle 1. 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäureamide III

R'	R''	Formelname der Amin-Komponente	Bruttoformel Mol.-Gew.	Krist. aus Smp. (korr.)	$[\alpha]_D^{20}$	Elementaranalyse			
						Obere Zeile: Ber.		Untere Zeile: Gef.	
						C	H	N	O
C_8H_5 Hydrogenmaleinat	H	Äthylamin	$C_{18}H_{21}N_3O + C_4H_4O_4$ (295,4 + 116)	Aceton/Äther 189–190°	–186° (Py)	64,2	6,1	10,2	19,4
						63,7	6,0	10,3	19,8
C_2H_5	C_2H_5	Diäthylamin	$C_{20}H_{25}N_3O$ (323,4)	Äther 143–145°	–143° (Py)	74,3	7,8	13,0	5,0
						74,1	7,8	12,8	5,5
	H	Cyclopentylamin	$C_{21}H_{25}N_3O + CH_3OH$ (335,4 + 32,1)	Methanol 135–136°	–185° (Py)	71,9	8,0	11,4	8,7
						72,0	8,2	11,0	9,6
$-CH-CH_2OH$ $ $ CH_3 Hydrogenmaleinat	H	L-2-Aminopropanol	$C_{19}H_{23}N_3O_2 + C_4H_4O_4$ (325,4 + 116)	Methanol/Äther 177–178°	–114° (H ₂ O)	62,6	6,2	9,5	21,8
						61,9	6,2	9,7	20,7
$-CH-CH_2OH$ $ $ C_2H_5	H	(+)–2-Aminobutanol	$C_{20}H_{25}N_3O_2$ (339,4)	Methanol/Äther (Nädelchen) 110/–120°	–205° (Py)	70,8	7,4	12,4	9,4
						69,4	7,4		9,9

6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäureamide III (Fortsetzung)

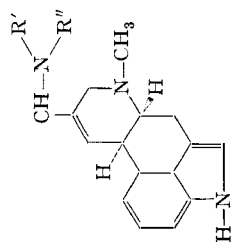


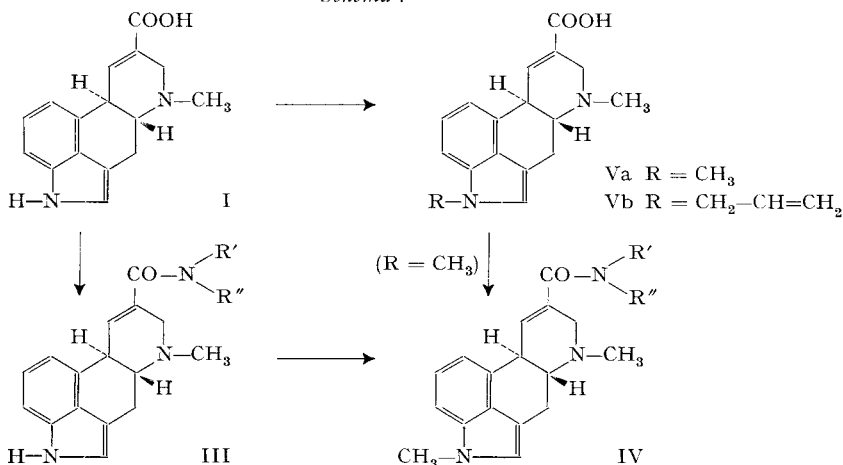
Tabelle 1.

R'	R''	Formelname der Amin-Komponente	Bruttoformel Mol.-Gew.	Krist. aus Smp. (korrig.)	$[\alpha]_D^{20}$	Elementaranalyse			
						Obere Zeile: Ber. Untere Zeile: Gef.			
						C	H	N	O
$\begin{array}{c} \text{--CH--CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	H	L-Valinol	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (353,5)	Methanol/Äther 174–175°	– 220° (Py)	71,4 70,8	7,7 7,7	11,9 11,6	9,1 9,7
$\begin{array}{c} \text{--CH--CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}_4\text{H}_9 \end{array}$	H	(+)-2-Aminohehexanol	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ (367,5)	Methanol/Äther 75/–120°	– 202° (Py)	71,9 71,8	8,0 8,1	11,4 8,7	8,7
$\begin{array}{c} \text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{OH} \\ \text{Hydrogenmaleinat} \end{array}$	H	3-Aminopropanol	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{C}_4\text{H}_3\text{O}_4$ (325,4 + 116)	Methanol/Äther 184/185°	– 122° (H ₂ O)	62,6 62,5	6,2 6,4	9,5 9,1	21,8 21,9
	H	4-Amino-1-methylpiperidin	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O} + \frac{1}{2}\text{CHCl}_3$ (364,5 + 59,8)	Chloroform 160–162°	– 200° (Py)	63,7 64,4	6,8 7,1	13,2 13,4	3,8 4,5
$\begin{array}{c} \text{--N--R''} \\ \\ \text{R'} \end{array}$ Hydrogenmaleinat		4-Hydroxypiperidin	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ (351,4 + 116)	Methanol/Aceton 205–206°	– 74° (H ₂ O)	64,2 64,3	6,3 6,3	9,0 8,9	20,5 20,8

gel, vorausgesetzt dass die Kontaktzeit kurz gehalten wurde. An Aluminiumoxid MERCK erfolgte rasch vollständige Isomerisierung zum entsprechenden Lysergsäureamid.

3. *Alkylierung der 1-Stellung von 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäure und ihren Amiden.* Zur Herstellung von 1-Alkyl-6-methyl-8-ergolen-8-carbonsäureamiden kamen die beiden im Schema 1 skizzierten Verfahrenswege in Frage. In der Lysergsäure-Reihe verlaufen Alkylierung sowohl der freien Säure [4], wie ihrer Amide [5] glatt.

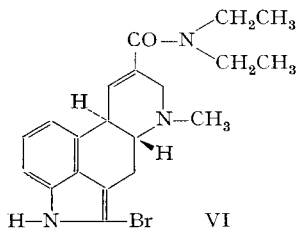
Schema 1



Im Hinblick auf die Tendenz von I, in alkalischem Milieu in Lysergsäure überzugehen, musste bei der Alkylierung von I und von III in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von Natriumamid mit mehr oder weniger weitgehender Umlagerung gerechnet werden. Überraschenderweise fanden wir aber diese Befürchtung weder bei der Alkylierung von I noch bei derjenigen von III bestätigt. In allen Fällen zeigten die rohen Alkylierungsprodukte IV und V ungefähr den gleichen Gehalt an $\Delta^9,10$ -Isomeren wie die Ausgangsmaterialien I und III⁴⁾.

In Tabelle 2 sind die Eigenschaften der dargestellten Amide IV, in Tabelle 3 diejenigen der Carbonsäuren V zusammengestellt. Fig. 1 gibt das UV.-Spektrum des Diäthylamids III ($R' = R'' = C_2H_5$) wieder.

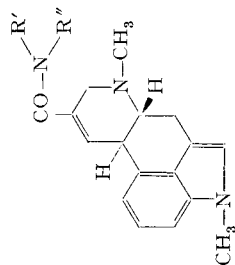
4. *Bromierung von 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäure-diäthylamid.* Lysergsäure-diäthylamid wird bekanntlich durch N-Bromsuccinimid in 2-Brom-lysergsäure-

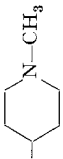
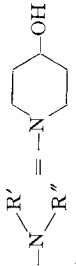


⁴⁾ Bestimmung des Gehalts an 1-substituierter Lysergsäure-Form durch Ausmessung der Extinktion des von dieser Verunreinigung herrührenden UV.-Maximums bei 317 nm.

Tabelle 2.

1,6-Dimethyl-8-ergolen-8-carbonsäureamide IV



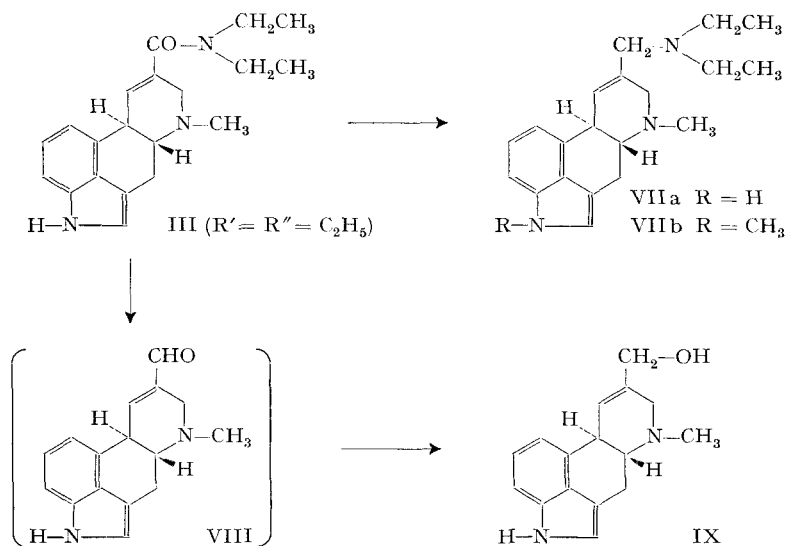
R'	R''	Formelname der Amin-Komponente	Bruttoformel Mol.-Gew.	Krist. aus Smp. (korr.)	$[\alpha]_D^{20}$	Elementaranalyse Obere Zeile: Ber. Untere Zeile: Gef.		
						C	H	N
C_2H_5	C_2H_5	Diäthylamin	$C_{31}H_{27}N_3O$ (337,5)	Äther 122–123°	–146° (Py)	74,7 74,1	8,1 7,9	12,5 12,5
	H	Cyclopentylamin	$C_{22}H_{27}N_3O + C_4H_4O_4$ (349,5 + 116)	Methanol/Aceton 197–198°	–150° (50-proz. Äthanol)	67,1 67,6	6,7 6,9	9,0 8,7
Hydrogenmaleinat								17,2 17,0
$-CH_2CH_2OH$ C_2H_5	H	(+)-2-Aminobutanol	$C_{31}H_{27}N_3O_2 + \frac{1}{2}CHCl_3$ (353,5 + 59,8)	Chloroform/ Äther 98/102–103°	–186° (Py)	62,5 63,0	6,7 6,7	10,2 10,8
$-CH_2CH_2OH$ $CH(CH_3)_2$	H	L-Valinol	$C_{22}H_{29}N_3O_2 + C_4H_4O_4$ (367,5 + 116)	Methanol/Aceton 167–168°	–138° (H ₂ O)	64,6 65,0	6,9 7,1	8,7 8,6
Hydrogenmaleinat								19,9 19,9
$-CH_2CH_2OH$ C_4H_9	H	(+)-2-Aminohexanol	$C_{23}H_{31}N_3O_2 + C_4H_4O_4$ (381,6 + 116)	Methanol/Äther 159–162°	–138° (H ₂ O)	65,2 65,4	7,1 7,5	8,5 8,6
Hydrogenmaleinat								19,3 19,6
$-CH_2CH_2CH_2OH$ Hydrogenmaleinat	H	3-Aminopropanol	$C_{29}H_{25}N_3O_2 + C_4H_4O_4$ (339,5 + 116)	Methanol/Aceton 157–158°	–150° (H ₂ O)	63,3 63,8	6,4 6,7	9,2 9,3
								21,1 21,3
	H	4-Amino-1-methylpiperidin	$C_{23}H_{30}N_4O$ (378,5)	Chloroform/ Äther 173–174°	–203° (Py)	73,0 73,0	8,0 8,4	14,8 14,6
								4,2 4,5
		4-Hydroxypiperidin	$C_{22}H_{27}N_3O_2 + C_4H_4O_4$ (365,5 + 116)	Aceton 156–159°	–76° (H ₂ O)	69,9 64,1	6,5 6,6	8,7 9,3
Hydrogenmaleinat								19,9 20,1

diäthylamid übergeführt [6], das unter der Bezeichnung BOL-148 als Serotonin-Antagonist breites wissenschaftliches Interesse gefunden hat. Die Reaktion lässt sich glatt auf das $\Delta^{8,9}$ -Isomere übertragen. Umlagerung zu 2-Brom-lysergsäure-diäthylamid erfolgt höchstens in Spuren. 2-Brom-6-methyl-8-ergolen-8-carbonsäure-diäthylamid (VI) konnte nur als Hydrogenoxalat kristallisiert werden.

5. *Reduktion der Säureamid-Gruppe von 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäure-diäthylamid.* Bei der Reduktion von 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäureamiden III mittels Lithiumaluminiumhydrid war Isomerisierung zur Lysergsäure-Form wegen Wanderung der Doppelbindung unter dem Einfluss der stark basischen Hydrid-Ionen ohne weiteres denkbar. Auch Reduktion der allylischen Doppelbindung musste als mögliche Komplikation befürchtet werden.

Behandelt man 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäure-diäthylamid (III, $R' = R'' = C_2H_5$) in siedendem Tetrahydrofuran mit $LiAlH_4$, so erfolgte jedoch Reduktion der Säureamid-Gruppe ohne jede Isomerisierung zur $\Delta^{9,10}$ -Reihe und ohne Absättigung der Doppelbindung. Durch Chromatographie des Rohproduktes liessen sich neben dem gesuchten VIIa ca. 25% Elymoclavin (IX) isolieren, dessen Entstehung wohl einer Weiterreduktion des als Nebenprodukt gebildeten Aldehyds VIII zu verdanken ist. (Schema 2).

Schema 2



Methylierung von VIIa führte glatt zu VIIb. Die Eigenschaften von VIIa und b sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Fig. 2 zeigt das UV.-Spektrum von VIIb.

6. *Untersuchungen zur Stabilität von 6-Methyl-8-ergolen-Verbindungen.* Bereits KOBEL *et al.* [2] wiesen auf die Neigung der 8-Ergolen-Derivate hin, sich in neutralem und alkalischem Milieu zu den entsprechenden 9-Ergolen-Derivaten (Lysergsäure-Derivaten) zu isomerisieren, und zwar ist die Isomerisierungsgeschwindigkeit offensichtlich vom Substituenten in 8-Stellung abhängig: sie ist beim Methylester grösser als bei der freien Säure.

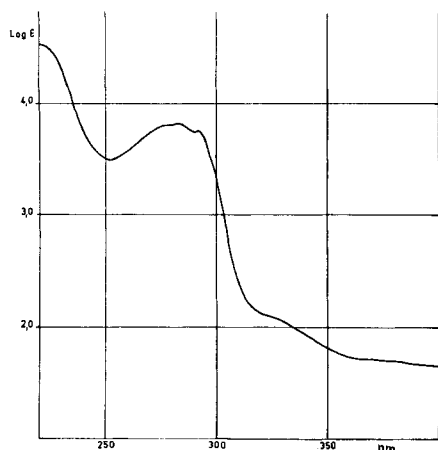


Fig. 1. UV.-Spektrum von 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäure-diäthylamid (III, $R' = R'' = C_2H_5$) in Äthanol

Maxima bei 219 nm ($\log \epsilon = 4,53$)
 282 nm ($\log \epsilon = 3,82$)
 292 nm ($\log \epsilon = 2,75$)

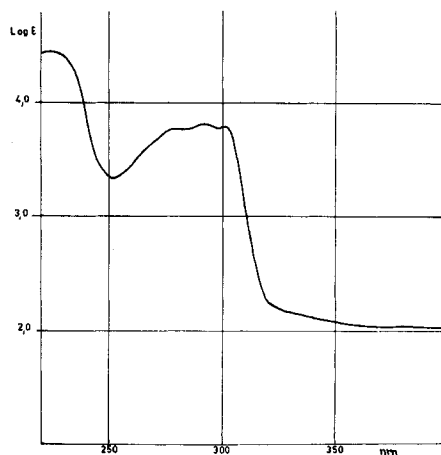
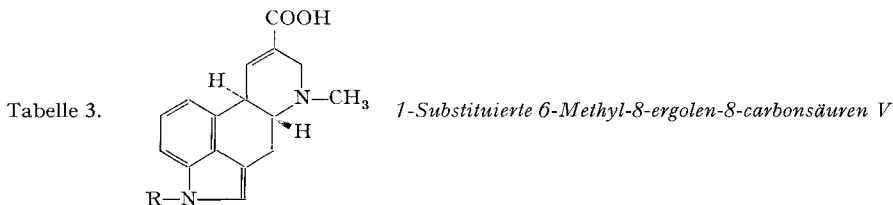


Fig. 2. UV.-Spektrum von 8-Diäthylamino-methyl-1,6-dimethyl-8-ergolen (VIIb) in Äthanol

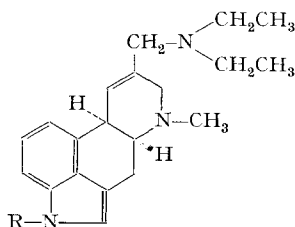
Maxima bei 225 nm ($\log \epsilon = 4,44$)
 291 nm ($\log \epsilon = 3,81$)
 301,5 nm ($\log \epsilon = 3,79$)

Wir haben die Stabilität des Diäthylamids und des (+)-(1-Hydroxy-2-butyl)-amids von I unter verschiedenen Bedingungen miteinander verglichen. Beide Amide erwiesen sich in Pyridin-Lösung und in wässriger Lösung bei pH 2–3 als stabil. Bei pH 13–14 erfolgt dagegen bei beiden Amiden Isomerisierung zu je einem Gemisch der entsprechenden Lysergsäure- und Isolysergsäure-amide. Die Isomerisierungsgeschwindigkeit des Hydroxybutylamids ist grösser als diejenige des Diäthylamids. Beim trockenen Erhitzen auf 80° verändert sich das Diäthylamid nicht. Das Hydroxy-



R	Bruttoformel Mol.-Gew.	Krist. aus Smp. (korr.)	$[\alpha]_D^{20}$	Elementaranalyse			
				Obere Zeile: Ber. Untere Zeile: Gef.			
				C	H	N	O
CH ₃	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ (282,3)	Wasser 234–235°	–185° (0,1N NaOH)	72,3	6,4	9,9 9,5	11,3 11,8
CH ₂ –CH=CH ₂	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ (308,4)	Wasser 203–205°	–214° (0,1N NaOH)	74,0	6,5	9,1 9,2	10,4 10,6

Tabelle 4.



8-Diäthylaminomethyl-6-methyl-8-ergolene VIIa und b

R	Bruttoformel Mol.-Gew.	Krist. aus Smp. (korr.)	[α] _D ²⁰	Elementaranalyse		
				Obere Zeile: Ber. Untere Zeile: Gef.		
				C	H	N
H	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ (309,4)	Benzol/Petroläther 92–94°	– 120° (Py)	77,6 77,9	8,8 8,9	13,6 13,6
CH ₃	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ (323,5)	Petroläther 61–63°	– 138° (Py)	78,0 77,4	9,0 9,3	13,0 13,3

butylamid und auch die entsprechende am Indol-Stickstoff methylierte Verbindung erleiden dagegen dabei fortschreitende Umlagerung zu den entsprechenden Lysergsäureamiden. In protonierter Form, z. B. als Hydrogenmaleinat, ist das letztgenannte Amid jedoch bei 80° vollkommen stabil!

Experimentelles⁵⁾. – 1. 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäurechlorid-hydrochlorid (II). Zu 29 ml absolutem Tetrahydrofuran fügte man bei 0° 9 ml frisch destilliertes Phosphortrichlorid und 15 ml Chloroform, wobei sich die Mischung leicht erwärmte. Man kühlte wiederum auf 5° ab, fügte unter intensivem Rühren 5 g getrocknete, fein pulverisierte 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäure hinzu und kühlte wiederum auf 0–5° ab. Bei dieser Temperatur wurde nun im Laufe von 30 Minuten eine Lösung von 4,66 g frisch sublimiertem Phosphorpentachlorid in 48 ml frisch destilliertem Phosphortrichlorid zugetropft, das Gemisch noch 4 Std. bei 0–5° gerührt und anschliessend in 200 ml absoluten Petroläther gegossen. (Alle Operationen unter Stickstoff-Atmosphäre.) Den Niederschlag nutschte man ab, wusch ihn mehrmals mit abs. Petroläther und trocknete ihn dann 30 Min. im Hochvakuum bei 70°. Ausbeute: ca. 6 g graues Pulver.

2. 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäure-diäthylamid (III, R' = R'' = C₂H₅). Zu einer Suspension von 3 g II in 200 ml Methylenchlorid fügte man bei 2° 3 ml Diäthylamin, wobei die Temperatur auf 8° stieg. Man rührte noch 30 Min. bei Raumtemperatur, schüttelte dann zwischen Chloroform und eiskalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus und chromatographierte das durch Verdampfen der getrockneten organischen Phase bei 40° gewonnene Rohprodukt an 150 g Kieselgel. III wurde mit Chloroform + 4% Äthanol ins Filtrat gewaschen. Ausbeute: 1,2 g. – Eigenschaften und Elementaranalyse s. Tabelle 1. UV.-Spektrum s. Fig. 1.

3. 1,6-Dimethyl-8-ergolen-8-carbonsäure-diäthylamid (IV, R' = R'' = C₂H₅). Eine Lösung von 735 mg (2,5 At.-Äquiv.) Natrium in 400 ml flüssigem Ammoniak entfärbte man durch Zusatz von 100 mg Ferrinitrat und fügte dann 4,06 g 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäure-diäthylamid hinzu, das sich im Laufe von ca. 10 Min. vollständig löste. Nun wurden 5,95 g (3,35 Mol.-Äquiv.) Methyljodid zugesetzt, und nach weiteren 10 Min. das Ammoniak verdampft. Den Rückstand schüttelte man zwischen Wasser und Chloroform aus und chromatographierte das durch Verdampfen der Chloroform-Phase erhaltene Rohprodukt an 300 g Kieselgel. IV wurde mit Chloroform + 3% Äthanol ins Filtrat gewaschen. Ausbeute: ca. 2 g. – Eigenschaften und Elementaranalyse s. Tabelle 2.

⁵⁾ Es wird nur je 1 charakteristisches Beispiel für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV beschrieben.

4. *2-Brom-6-methyl-8-ergolen-8-carbonsäure-diäthylamid (VI)*. Eine Lösung von 3,23 g 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäure-diäthylamid in 100 ml absolutem Dioxan versetzte man bei Raumtemperatur mit einer solchen von 2,7 g (1,5 Mol.-Äquiv.) N-Bromsuccinimid in 70 ml abs. Dioxan, wobei die Temperatur auf ca. 30° stieg. Man rührte 15 Min. und schüttelte dann zwischen wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Chloroform aus, verdampfte die getrocknete organische Phase und chromatographierte das Rohprodukt an 360 g Kieselgel. VI wurde mit Chloroform + 1 1/3% Äthanol ins Filtrat gewaschen, in das Hydrogenoxalat übergeführt, und dieses aus Aceton kristallisiert. Smp. uncharakteristisch, sintert ab ca. 145°. $[\alpha]_D^{20} = -131^\circ$ ($c = 0,2$ in Wasser).

$C_{20}H_{24}N_3OBr + C_2H_2O_4$	Ber. C 53,7	H 5,3	N 8,5%	Br 16,2
(492,4)	Gef. „ 54,5	„ 6,1	„ 8,6%	„ 16,2

5. *Reduktion von 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäure-diäthylamid mit Lithiumaluminiumhydrid*. Zu einer Lösung von 1,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran tropfte man unter Rühren bei einer Badtemperatur von 60° eine Lösung von 3 g 6-Methyl-8-ergolen-8-carbonsäure-diäthylamid in 75 ml abs. Tetrahydrofuran, rührte noch 15 Min. bei der gleichen Temperatur und zersetzte dann überschüssiges Hydrid und den Komplex in üblicher Weise. Man filtrierte, schüttelte das Filtrat zwischen Wasser und Chloroform aus und chromatographierte das durch Verdampfen der organischen Phase gewonnene Rohprodukt an 125 g Aluminiumoxid. Dabei wurden mit abs. Chloroform 1,65 g VIIa ins Filtrat gewaschen. – Eigenschaften und Elementaranalyse s. Tabelle 4.

Aus der Aluminiumoxid-Säule wurden anschliessend mit Chloroform + 5% Äthanol noch 760 mg *Elymoclavin (IX)* eluiert: aus Benzol/Chloroform Prismen vom Smp. 237–239°; $[\alpha]_D^{20} = -142^\circ$ ($c = 0,6$ in Pyridin).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 68. Mitt.: F. TROXLER & P. A. STADLER, Helv. 51, 1060 (1968).
- [2] H. KOBEL, E. SCHREIER & J. RUTSCHMANN, Helv. 47, 1052 (1964).
- [3] SANDOZ AG., Deutsch. Bundes-Pat. 1206440; US Pat. 3280129.
- [4] SANDOZ AG., Belg. Pat. 607294; Franz. Pat. 1297632.
- [5] F. TROXLER & A. HOFMANN, Helv. 40, 1721 (1957).
- [6] F. TROXLER & A. HOFMANN, Helv. 40, 2160 (1957).

153. Die systematisch koinzidierenden RÖNTGEN-Reflexe bei Pulveraufnahmen

von Hans Bürki

Abteilung für Kristallographie und Strukturlehre,
Mineralogisches Institut, Universität Bern¹⁾

(21. VI. 68)

Summary. On every line of a X-ray powder-diagram there is more than one reflection, at least there are hkl and $\bar{h}\bar{k}\bar{l}$. In the tetragonal, trigonal-hexagonal and cubic crystalsystems, these systematically coinciding reflections generally have different intensities (2 or 4 kinds), except in the highest-symmetry LAUE class.

So in structure determination, the conventional reliability quotient R has to be replaced by

$$\tilde{R} = (\sum |\tilde{F}_{obs}^2 - \tilde{F}_{cal}^2|) / \sum \tilde{F}_{obs}^2,$$

where the $\tilde{F}^2$'s are the sums of the 2 or 4 (LP-corrected) intensities coinciding on a line. An IBM-

¹⁾ Mitt. Nr. 189 der Abteilung für Kristallographie und Strukturlehre, Universität Bern.