

## CYCLOCALVIN, EIN NEUES ALKALOID AUS *IPOMOEA HILDEBRANDTII* VATKE—71 MUTTERKORNALKALOIDE<sup>1</sup>

D. STAUFFACHER, P. NIKLAUS, H. TSCHERTER, H. P. WEBER und A. HOFMANN  
Pharmazeutisch-Chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ A.G., Basel

(Received in Germany 16 August 1969; Received in the UK for publication 18 August 1969)

**Zusammenfassung**—Cycloclavin, ein neues Alkaloid isoliert aus Samen von *Ipomoea hildebrandtii* ist ein Isomeres von Agroclavin, das an Stelle der 8,9-Doppelbindung einen dreigliedrigen Ring, gebildet aus den C-Atomen 8, 9 und 10, enthält. Seine relative und absolute Konfiguration wurde durch Röntgenstrukturanalyse des Methobromids bestimmt; Chiralitäten: 5R, 8R, 10R. NMR-Spektren des in seiner Konformation fixierten Cycloclavins gaben Aufschluss über die entschirmende Wirkung des freien e-Paars am basischen Stickstoff und der N-Methylgruppe im Methobromid auf die Cyclopropylprotonen.

**Abstract**—Cycloclavine, a new alkaloid isolated from *Ipomoea hildebrandtii* seeds is an isomer of agroclavine with the C-atoms 8, 9 and 10 forming a 3-membered ring in place of the 8,9-double bond. Its relative and absolute configuration was determined by an X-ray analysis of the methobromide derivative; chiralities: 5R, 8R, 10R. The molecular framework appears to be unusually rigid due to intramolecular forces. NMR deshielding influences of the lone e-pair (free Base) and the N-Me group (methobromide) on the cyclopropylprotons were observed.

Die Alkaloidgruppe der Clavine findet sich nicht nur in niederen Pilzen wie den Claviceps-Arten des Mutterkorns,<sup>2</sup> sondern ebenfalls zusammen mit einfachen Lysergsäure-Derivaten und komplizierten Mutterkorn-Peptidalkaloiden<sup>3</sup> auch in verschiedenen Convolvulaceen, vor allem in den Samen verschiedener Ipomoea-Arten meist mexikanischer Herkunft.

Aus den Samen von *Ipomoea hildebrandtii* VATKE, die wir aus Nairobi, Kenia, erhielten,\* isolierten wir neben etwas Festuclavin (0·03%) als Hauptalkaloid ein neues Clavin (0·2%). Wir nennen dieses Alkaloid Cycloclavin, da seine Struktur einen Ring mehr aufweist als die bisher bekannten Clavine. Cycloclavin ist bis jetzt das einzige Ergolin-Derivat aus Convolvulaceen, das nicht auch schon in Mutterkorn-Arten gefunden wurde.

Dieses pentacyclische Clavin hat die gleiche Elementarzusammensetzung C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> wie das sehr verbreitete Agroclavin. Cycloclavin unterscheidet sich aber von Agroclavin in folgenden Punkten:

1. Erschwerete Wasserstoffaufnahme bei der katalytischen Hydrierung, die unspezifisch zu einem Gemisch von Verbindungen mit verschiedenem Hydrierungsgrad führt.
2. Kristallisation, Schmelzpunkt und spez. Drehwert, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +39° (Pyridin), der einzig jenem von Costaclavin (+44°, in Pyridin), dem Clavin mit der seltenen Ergolin-II-Konfiguration, angenähert ist.

\* Die Samen wurden uns von Herrn P. R. O. Bally, Conservatoire Botanique de l'Université de Lausanne, im August 1965 beschafft, wofür wir ihm bestens danken möchten.

3. IR- und UV-Spektrum, wo Unterschiede von  $\Delta\varepsilon = 5000$  bis 6000 bei 225–230 nm und  $\Delta\varepsilon = 1000$  bis 3000 bei 275, 286 und 295 nm, d.h. deutlich stärkere Absorptionsen beim Cycloclavin auftreten.

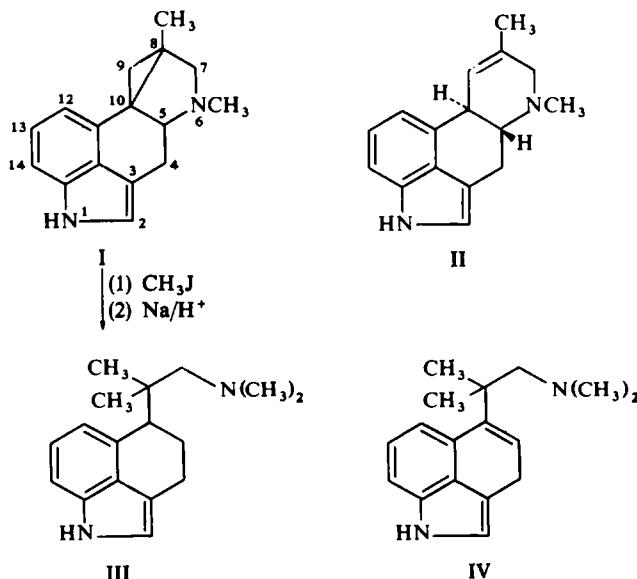
4. Basizität, die mit einem  $pK_{MCS}^*$ -Wert\* von 6·6 geringer ist als jene von Agroclavin ( $pK_{MCS}^* = 6\cdot8$ ) und deutlich kleiner ist als jene der Clavine mit gesättigtem Piperidinring wie Festuclavin ( $pK_{MCS}^* = 7\cdot4$ ).

5. Quaternisierung des basischen Stickstoffs, die sehr erschwert ist, da die Reaktion mit Methyljodid viel langsamer als beim Agroclavin verlief.

6. Verlauf des nach Birch modifizierten Emde-Abbaus<sup>4</sup> von Cycloclavin-methyliodid, der überraschenderweise zu einem racemischen Produkt (s. unten) führte.

Die Ableitung der Konstitutionsformel I von Cycloclavin gelang durch Massen- und Kernresonanzspektren. Das Massenspektrum, bei einer Einlasstemperatur von 130° aufgenommen, ergab weitgehende Uebereinstimmung mit jenem von Agroclavin (II), einzig der Molekularpeak (238 m/e) war beim Cycloclavin deutlich stärker ausgeprägt. Daraus folgt, dass sich die Grundgerüste der beiden Alkaloide nur wenig unterscheiden.

Das 60MHz-NMR-Spektrum† des Cycloclavins in Deuterochloroform zeigte Signale von Cyclopropyl-CH<sub>2</sub>-Protonen bei 0·46 δ und 1·60 δ (2H, AB-System, J = ca. 4 Hz), einer deutlich entschirmten C-Methylgruppe bei 1·68 δ (3H, S), einer N-Methylgruppe bei 2·36 δ (3H, S), —CH—N— sowie —CH—C=C— bei 2·2 bis 3·3 δ (5H, diverse aufgespaltene Signale) und Indolprotonen (4H um 7 δ und 1 NH bei 8 δ). Daraus lässt sich die Konstitutionsformel I mit Agroclavin-Grundgerüst ableiten. Sie passt auch in das Bild der bisherigen Vorstellungen über die Biogenese von Clavinen.



\* Gemessen in 80-proz. wässriger Methylcellosolve nach W. Simon.<sup>5</sup>

† Chemische Verschiebungen sind durchwegs mit δ bezeichnet und in Millionstel (ppm) angegeben. Interner Standard ist Tetramethylsilan, wo nicht anders vermerkt.

Bei den Versuchen, Cycloclavin durch chemischen Abbau mit bekannten Clavinen zu verknüpfen, führte vor allem die reduktive Ringöffnung zu einem interessanten Resultat. Während die modifizierte Emde-Abbau-Methode nach Birch<sup>4</sup> zur Piperidinium-Ringöffnung mit Natrium in flüssigem Ammoniak ohne Aethanol im Falle des Agroclavin-methojodids in guter Ausbeute zum N-Methyl-desoxychanoclavin-I (= N-Methyl-6,7-seco-agroclavin) führte, entstand bei der Anwendung auf Cycloclavin-methojodid nur Cycloclavin. Wurde hingegen Cycloclavin-methojodid in Gegenwart von 5–10 Äquivalenten Aethanol in flüssigem Ammoniak mit Natrium reduziert, so bildete sich neben Cycloclavin racemisches N-Methyl-5,6;9,10-diseco-cycloclavin, d.h. 3,4-Dihydro-(5H)-5-(1'-dimethylamino-2'-methyl-2'-propyl)-benz-[c,d]indol (III). Seine Struktur ergibt sich aus dem Massenspektrum: Molekularpeak 256 m/e, sehr starker Hauptpeak 58 m/e (= —CH<sub>2</sub>—N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) neben 198, 156 und 154 m/e (= Benz[c,d]indol-rest), sowie 100 m/e (= —C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); und dem NMR-Spektrum: CH<sub>3</sub> bei 0,82 δ (Singulett 6H), (HC)—CH<sub>2</sub>—(CH<sub>2</sub>) bei ca. 1,8 δ (M, 2H), (Phenyl—CH—, —CH<sub>2</sub>N<sup>—, CH<sub>2</sub>—(C=CH) bei 2,2–3,2 δ (M, 5H), 4 aromatische CH bei ca. 7 δ und Indol-NH bei 8 δ.

Diese unerwartete Ringöffnung bestätigt die abgeleitete Konstitutionsformel I. Da ein racemisches Produkt vorliegt, muss die Ringöffnung wohl über eine symmetrische Zwischenstufe, und zwar über das Benz[c,d]indol IV, ablaufen.

Zur Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration wurde eine Röntgenstrukturanalyse von Cycloclavin-methobromid durchgeführt. (Kristallographische Daten siehe Exp. Teil). Die Analyse ergab, dass die Stellung des H am C-5 *trans* zum C-9 des Cyclopropans ist und die Chiralität von C-5 R ist (Abb. 1 und 2). Cycloclavin hat also die Struktur V und damit die gleiche absolute C-5-Konfiguration wie andere natürlich vorkommende Clavine.

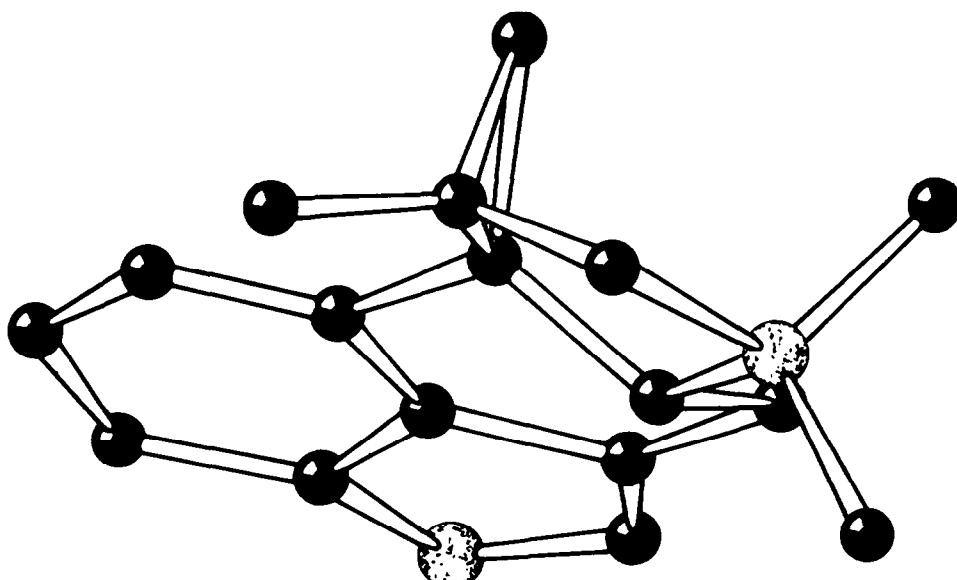


ABB. 1 Ansicht von Cycloclavin-methobromid in absoluter Konfiguration.

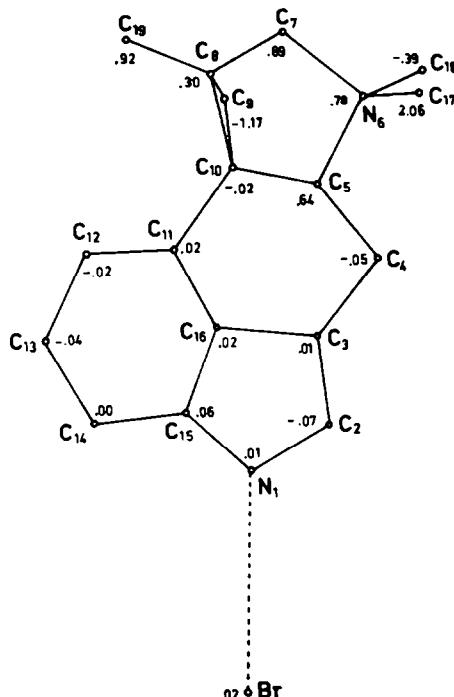
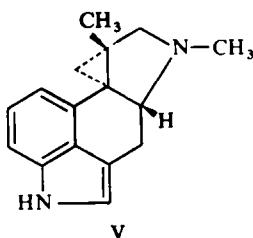


Abb. 2 Cycloclavin-methobromid projiziert auf die Least Squares Ebene durch das Indolsystem. Die Zahlen bei den Atomen bedeuten den Abstand in Å von der LS-Ebene.



Die *trans*-Verknüpfung des 5- und 6-Ringes im nichtaromatischen Teil der Moleköl bewirkt eine fixierte Konformation, welche Spannungen erwarten lässt. Diese zeigen sich vor allem in den Bindungswinkeln, die im Cycloclavin-methobromid z.T. stark von spannungsfreien (tetraedrischen) Winkeln abweichen (Abb. 3). Im sym. N,N-Dimethyl-methanopyrrolidinium-Teil, der eine angenähert symmetrische Wannenform einnimmt, kommt die axiale N-Methylgruppe in nahen Kontakt mit der Methylengruppe C-9 des Dreiringes: Distanz (N-6)-(C-9) = 2.90 Å, (NCH<sub>3</sub>-C)-(C-9) = 3.15 Å.

Die hexagonale Anordnung der Moleköl im Kristall ist im Packungsdiagramm (Abb. 4) gezeigt. Auffallend ist das grosse, zylindrische "Loch" von ca. 8 Å Durchmesser entlang den hexagonalen Schraubenachsen. Differenz-Fouriersynthesen und genaue Dichtebestimmungen lieferten keinen Hinweis, dass dieser Raum durch Lösungsmittelmoleköl gefüllt wäre. Jedes Bromion bildet mit nur einem Indol-NH

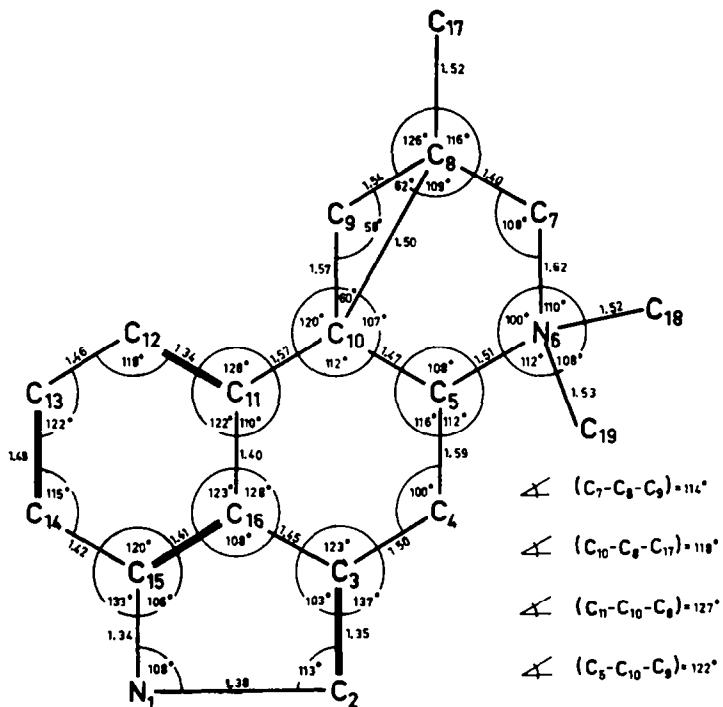


Abb. 3 Bindungslängen und -winkel von Cycloclavin-methobromid. Die aus der LS-Verfeinerung berechneten Standardabweichungen für C—C und C—N-Bindungen liegen um 0,06 Å, für die entsprechenden Bindungswinkel bei ca. 2,5°.

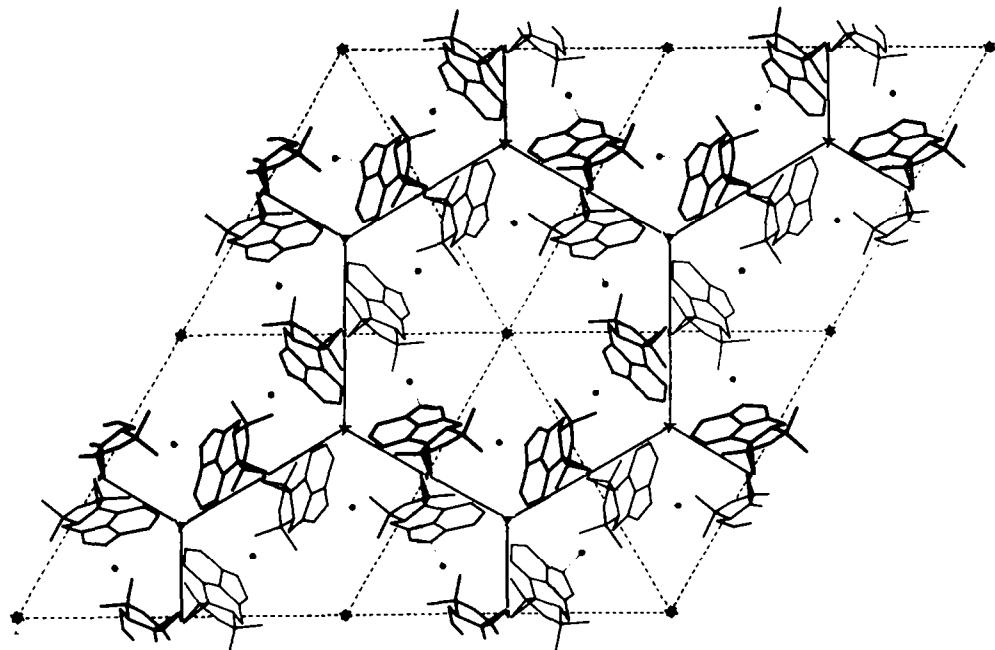


Abb. 4 Packung von Cycloclavin-methobromid im hexagonalen Kristallgitter.

eine lineare Wasserstoffbrücke ( $3.55 \text{ \AA}$ , Abb. 2). Es besteht somit kein zusammenhängendes Netz von intermolekularen Wasserstoffbrücken. Der relativ lockere Aufbau des Kristalls zeigt sich auch darin, dass nur 8 intermolekulare Abstände zwischen  $3.4$  und  $3.7 \text{ \AA}$  existieren.

Bei bekannter, fixierter Konformation eines Moleküls ist es interessant, das NMR-Spektrum auf die Gültigkeit empirischer Regeln zu prüfen. Ueber Ursache der chemischen Verschiebung von Protonen sind verschiedene Hypothesen aufgestellt worden, vgl. z.B.,<sup>6</sup> welche noch nicht zur einer befriedigenden quantitativen Erfassung führen. Am Beispiel des Cycloclavins können die Annahmen über die entschirmende Wirkung des freien e-Paars von Stickstoff und die Nahewirkung von Methylgruppen auf Protonen geprüft werden.

*Einfluss des freien e-Paars.* In der Literatur findet man häufig die Angabe, dass Protonen durch die Nähe eines freien e-Paars entschirmt werden.<sup>7-9</sup> Verschwindet das freie e-Paar durch Eingehen einer Bindung, so wird die Entschirrmung mindestens teilweise aufgehoben. Eine quantitative Erfassung wird aber durch andere, gleichzeitig wirkende Effekte erschwert.\*

Das Cycloclavin ist besonders geeignet zur Beobachtung der Wirkung des e-Paars, weil dieses sehr nahe beim endo-Cyclopropyl-Wasserstoff steht und induktive Einflüsse vernachlässigbar klein sein sollten. Das Spektrum der Base (Tabelle 1) ist mit der angenommenen Entschirrmung durch das e-Paar in Uebereinstimmung: die beiden Signale der Cyclopropylprotonen haben stark verschiedene chemische Verschiebung.

In  $\text{CDCl}_3$  ist das Signal bei  $0.45 \delta$  an für Cyclopropylprotonen normaler Stelle und daher dem exo-H zuzuschreiben, das Signal bei  $1.60 \delta$  gehört dann zum C-9 endo-Proton.

Beim Trifluoracetat in  $\text{CDCl}_3$  erscheint das N-Methyl-Signal bei  $2.98 \delta$  und durch Kopplung mit dem NH-Proton als Duplett. Der Stickstoff ist also eindeutig protoniert. Die chemischen Verschiebungen der Cyclopropylprotonen im Spektrum widersprechen aller Erwartung (Tab. 1): das Signal des C-9-endo-H, welches jetzt zu wesentlich höherem Feld verschoben sein sollte, hat seine Resonanzlage kaum geändert; jenes vom C-9-exo-H ist um  $0.45 \delta$  zu tieferem Feld verschoben. Durch entgegengesetzte Zuordnung der Signale beim Salz kann der Widerspruch nicht behoben werden, weil dann für die Verschiebung des exo-H vom  $0.45$  (Base) zu  $1.52$  (Salz) jede Erklärung fehlt.

TABELLE 1. CHEMISCHE VERSCHIEBUNGEN  $\delta$  DER CYCLOPROPYLPROTONEN VON CYCLOCLAVIN-BASE,  
-TRIFLUORACETAT UND -METHOBROMID

Lösungsmittel	Base		Trifluoracetat		Methobromid	
	$\text{CDCl}_3$	$\text{DMSO}^a$	$\text{CDCl}_3$	$\text{DMSO}^a$	$\text{DMSO}^a$	$\text{D}_2\text{O}^b$
C-9-exo-H	0.45	0.27	0.90	0.70	0.90	0.98
C-9-endo-H	1.60	1.46	1.52	1.66	1.94	1.80

\* Hexadeuteriodimethylsulfoxid.

† 3-(Trimethylsilyl)-propansulfonsäure-Na-salz als Standard.

\* Das Zusammenspiel solcher Effekte wurde von Perkampus und Krüger an Pyridinen untersucht. Für den isolierten Einfluss des freien e-Paars auf die chem. Verschiebung der  $\alpha$ -Protonen des Pyridins erhielten sie einen Wert von ca  $0.7 \delta$ . Für Einzelheiten verweisen wir auf ihre Arbeiten.<sup>10</sup>

**Nahewirkung der Methylgruppe.** Verschiedentlich wurden quantitative Beziehungen gesucht, um den Einfluss räumlicher Nachbarschaft eines Substituenten auf die chemische Verschiebung von Protonen zu erfassen. Geeignete Vergleichssubstanzen mit bekannten, fixierten Atomabständen sind selten. Vielfach wird so vorgegangen, dass man ein H-Atom durch eine Methylgruppe ersetzt und die resultierende chemische Verschiebung,  $\Delta\delta_{H-Me}$ , benachbarter Protonen studiert. An C-Methylgruppen haben einige Autoren<sup>11, 12</sup> Entschirmung gefunden für Abstände vom Methyl-C zu benachbarten Protonen von unter 3 Å. Pretsch *et al.* dagegen erhalten Abschirmung in gleichen Bereich und eine bemerkenswerte lineare Korrelation zwischen Abstand und  $\Delta\delta_{H-Me}$ .<sup>13</sup>

Cycloclavin-methodbromid sollte allfällige Nahewirkungen noch stärker zeigen, weil die eine der an N gebundenen Methylgruppen besonders nahe beim C-9-endo-H steht. Die Distanz vom C-9 bis zum C dieser Methylgruppe beträgt 3·15 Å. Auf Grund berechneter Wasserstoffpositionen\* ergibt sich ein Abstand des N-Methyl-C vom endo-H von ca. 2·3 Å.† Er ist offenbar durch intramolekulare Kräfte bedingt, sollte sich daher bei Solvatation kaum ändern. In  $(CD_3)_2SO$  gemessen (Tab. 1), ist  $\Delta\delta_{H-Me} = 1\cdot94\delta - 1\cdot66\delta = +0\cdot28\delta$ , passt also nicht in die Korrelation von Pretsch *et al.* Diese wurde allerdings ausschliesslich an C-Methylgruppen gewonnen und umfasst nur Abstände von 2·5 Å bis 3·5 Å. Ob die Diskrepanz beim Cycloclavin-methodbromid mit dem kleineren Abstand oder mit der Ladungsverteilung in der Umgebung des N-Atoms verknüpft ist, wird an weiteren Beispielen zu prüfen sein.

## EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden im Schmelzpunktsapparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind korrigiert. UV- und IR-Spektren wurden mit einem UV-Spektrographen, Modell Beckmann DK2, resp. mit einem Perkin-Elmer-Spektrographen, Modell 21, aufgenommen. Die Aufnahmen der Massenspektren erfolgten mit einem CEC-21-11OB-Massenspektrometer und der NMR-Spektren mit Varian A-60- und HA-100-Kernresonanzspektrographen. Die Intensitäten der Röntgenreflexe wurden auf einem Linearen Diffraktometer der Fa. Hilger-Watts Ltd. gemessen.

### Extraktion und Isolierung der Gesamtalkaloide

Samen von *Ipomoea hildebrandtii* VATKE (1600 g) wurden in einer Walzenmühle gebrochen und 4 mal mit je 3000 ml Petroläther ausgeröhrt, wodurch den Samen 110 g Öl entzogen wurde. Die entfettete Droge pulverisierte man in einer Schlagkreuzmühle.

1400 g pulverisierte, entfettete Samen wurden mit 1400 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung benetzt und anschliessend 5mal mit je 8000 ml Essigsäureäthylester ausgeröhrt. Die abfiltrierten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum auf ungefähr 5000 ml eingeengt. Dieser Lösung wurden die Alkaloide mit dreimal 3000 ml 1-proz. Weinsäure entzogen und aus den wässrigen Phasen nach Alkalisieren mit Natriumhydrogencarbonat wieder 5mal mit 5000 ml Essigsäureäthylester extrahiert. Die über Natriumsulfat getrockneten Extrakte hinterliessen 6·25 g eines hellbraunen, schaumigen Eindampfrückstandes (Gesamtalkaloide).

### Isolierung der Alkaloide

1. *Cycloclavin*. Die 6·25 g des basischen Essigsäureäthylester-Rückstandes wurden an 700 g  $Al_2O_3$  (basisch, Aktivitätsstufe II) in abs. Chloroform chromatographiert. Es wurden Fraktionen von je 350 ml

\* Annahmen für C-9:  $C_{2v}$ -Symmetrie,  $C-H = 1\cdot05\text{ \AA}$ ,  $H-C-H = 120^\circ$ .

† Dieser Wert ist zu vergleichen mit der Summe der Van der Waals-Radien von  $CH_3$  und H, welche ca. 3·2 Å beträgt.

eingedampft. Die Fraktionen 3 bis 7 lieferten 3·94 g eines nach DC\* einheitlichen Alkaloids, das durch Umkristallisieren aus Methylalkohol und Sublimation im Hochvakuum bei 150° rein erhalten wurde. Smp. 165–166°. IR-Spektrum in Methylenchlorid: u.a. Banden bei 3480, 2780, 1614 und 1596 cm<sup>-1</sup>. UV-Spektrum in Methanol:  $\lambda_{\text{max}}/\log \epsilon$ : 224 nm/4·55, 275 nm/3·86, 283 nm/389, 294·5 nm/3·79.  $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$  ( $c = 1$  in Pyridin),  $[\alpha]_D^{20} = +63^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform),  $[\alpha]_{546}^{20} = +55^\circ$  ( $c = 1$  in Pyridin),  $[\alpha]_{546}^{20} = +82^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform). ( $C_{16}H_{18}N_2$  (238·3) Ber: C, 80·64; H, 7·61; N, 11·75. Gef: C, 80·5; H, 7·8; N, 12·0%).

2. *Festuclavin*.<sup>2</sup> In den Fraktionen 9 bis 13 des Chromatogramms wurden 0·60 g eines weiteren Alkaloids erhalten, das ebenfalls aus Methylalkohol recht gut kristallisierte, im Hochvakuum bei 150° sublimierte und sich mit Festuclavin als identisch erwies. Smp. 242–244° unter Zersetzung.  $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$  ( $c = 0·75$  in Chloroform).  $C_{16}H_{20}N_2$  (240·3).

#### Reaktionen mit Cycloclavin

1. *Cycloclavin-methojodid*. 100 mg Cycloclavin wurden in 6 ml frisch destilliertem Methyljodid gelöst und einen Tag im Dunkeln bei 20° stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Methyljodids wurde der Rückstand aus Aethylalkohol umkristallisiert. 127 mg, im Hochvakuum bei 100° während 38 Stunden getrocknet. Smp. 246° unter Zersetzung.  $C_{17}H_{21}N_2J$  (380·3);  $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$  ( $c = 0·9$  in 50-proz. Aethylalkohol).

2. *Cycloclavin-methobromid*. 95 mg Cycloclavin-methojodid wurden in 25 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und durch einen mit Br<sup>-</sup>-Ionen beladenen Ionenaustauscher (10 g, Amberlite, IR 400) passieren gelassen. Das Eluat wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Aethylalkohol kristallisiert, 78 mg, im Hochvakuum bei 100° 20 Stunden getrocknet, Smp. 224° unter Zersetzung.  $C_{17}H_{21}N_2Br$  (333·3)  $[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$  ( $c = 0·5$  in 50-proz. Aethylalkohol).

3. N-Methyl-5,6; 9,10-diseco-cycloclavin. 120 mg Cycloclavin-methojodid wurden in 500 ml flüssigem Ammoniak suspendiert, 0·1 ml abs. Aethylalkohol zugegeben und mit Natrium im Ueberschuss versetzt. Die blaue Reaktionslösung wurde ohne Wärmeschutz geführt, bis der Ammoniak auf ca. 50 ml abgedampft war. Das überschüssige Natrium wurde nun durch Zusatz von Ammoniumchlorid oxidiert (bis zur Entfärbung) und die Reaktionslösung vollständig eingedampft. Den Rückstand löste man in 25 ml Wasser und extrahierte dreimal mit 50 ml Aether. Die über Pottasche getrockneten Extrakte hinterließen beim Eindampfen 76 mg eines Basengemisches, das im Dünnschichtchromatogramm (auf Kieselgel G im System Chloroform + 20% Methanol) zwei Indolflecke mit den  $R_f$  0·60 (Cycloclavin) und  $R_f$  0·36 (N-Methyl-5,6; 9,10-diseco-cycloclavin) aufwies. Die präparative Auftrennung erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel G in Chloroform + 10-proz. Methylalkohol: wobei das Cycloclavin (56 mg) die Säule zuerst passierte. Satt anschliessend erschien in den nächsten Fraktionen das N-Methyl-5,6; 9,10-diseco-cycloclavin (16 mg), das aus sehr wenig Methylalkohol unter Zusatz von n-Heptan kristallisierte; im Hochvakuum bei 25° während 3 Stunden getrocknet, Smp. 111–112°;  $C_{17}H_{21}N_2$  (256·4);  $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$  ( $\pm 1^\circ$ ,  $c = 1·2$  in abs. Chloroform); pK\* (80% MCS) = 7·59.

#### Kristallographische Daten

Cycloclavin-methobromid kristallisiert aus Alkohol in nadelförmigen, hexagonalen Prismen, die an der Luft und unter Röntgenbestrahlung recht beständig sind, obwohl sich die anfänglich farblosen Kristalle mit der Zeit goldbraun verfärbten. Die Zelldimensionen  $a = 17·26$ ,  $c = 10·26$  Å ( $\pm 0·01$ ), Volumen  $V = 2648$  Å<sup>3</sup>. Formeleinheit  $C_{17}H_{21}N_2Br$ , Molekulargewicht  $M = 333·278$ , berechnete Dichte bei 6 Formeleinheiten pro Zelle  $d = 1·25$  g/cm<sup>3</sup>, pyknometrisch bestimmte Dichte  $d_0 = 1·25$  g/cm<sup>3</sup> ( $\pm 0·01$ ). Systematische Auslösungen auf 00l ( $l = 2n + 1$ ) bestimmten die Raumgruppe zu P6<sub>1</sub> (P6<sub>3</sub>).

Von über 900 unabhängigen Reflexen, die auf dem linearen Diffraktometer mit Zr/Y "balanced" Filterpaaren ausgemessen und für Lorentz-, Polarisations- und Absorptionseffekte\*† korrigiert wurden, resultierten 678 signifikante Strukturfaktoren. Die Struktur wurde nach der Schweratommethode bestimmt

\* Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel G Merck, Fliessmittel Chloroform/Methylalkohol/conc. Ammoniak 94 + 5 + 1. Sichtbar gemacht mit Ehrlich's-Reagens.

† Absorptionskorrekturen nach C. D. Philips.<sup>14</sup>

und durch eine block-diagonale "Least Squares" Rechnung bis zu einem R-Faktor von 0.114 verfeinert. (Brom anisotrop, C und N isotrop, H ausgeschlossen).\*

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurden zwei unabhängige Methoden angewendet:

(a) eine LS-Verfeinerung der Struktur in den beiden enantiomeren Raumgruppen P<sub>6</sub><sub>1</sub> und P<sub>6</sub><sub>5</sub>, mit komplexem Atomformfaktor für Brom lieferte einen leicht verbesserten R-Faktor von 0.106 in P<sub>6</sub><sub>1</sub>, und eine leichte Verchlechterung von R auf 0.115 in P<sub>6</sub><sub>5</sub>.

(b) Experimentelle Bestimmung der Intensitätsunterschiede von hkl-und-hk<sub>1</sub> Reflexen: Von 84 gemessenen Reflexpaaren wiesen 35 Paare statistisch gesicherte Differenzen [I(hkl)-I(hk<sub>1</sub>)] auf, deren Vorzeichen nur mit der Struktur in P<sub>6</sub><sub>1</sub> vereinbar waren.

#### LITERATUR-VERZEICHNIS

- <sup>1</sup> 70. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: P. A. Stadler, St. Guttman, H. Hauth, R. L. Huguenin, Ed. Sandrin, G. Wersin, H. Willems und A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* in Druck.
- <sup>2</sup> A. Hofmann, *Die Mutterkornalkaloide*. Enke-Verlag, Stuttgart (1964).
- <sup>3</sup> D. Stauffacher, H. Tscherter und A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* **48**, 1380 (1965).
- <sup>4</sup> S. Bhattacharji, A. J. Birch, A. Brack, A. Hofmann, H. Kobel, D. C. C. Smith, H. Smith und J. Winter, *J. Chem. Soc.* 421 (1962).
- <sup>5</sup> W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **41**, 1835 (1958).
- <sup>6</sup> R. F. Zürcher, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* Vol 2. Pergamon Press, Oxford (1967).
- <sup>7</sup> F. Bohlmann, D. Schumann und Ch. Arndt, *Tetrahedron Letters* 2705 (1965).
- <sup>8</sup> W. Fulmor, J. E. Lancaster, G. O. Morton, J. J. Brown, Ch. F. Howell, C. T. Nora und R. A. Hardy jr., *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3322 (1967).
- <sup>9</sup> H. P. Hamlow und S. Okuda, *Tetrahedron Letters* 2553 (1964).
- <sup>10</sup> H. H. Perkampus und U. Krüger, *Ber. Bunsenges. Physik. Chem.* **71**, 439, 447 (1967).
- <sup>11</sup> R. J. Abraham und J. S. E. Holker, *J. Chem. Soc.* 806 (1963).
- <sup>12</sup> J. C. Nouls, G. Van Binst und R. H. Martin, *Tetrahedron Letters* 4065 (1967).
- <sup>13</sup> E. Pretsch, H. Immer, C. Pascual, K. Schaffner und W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **50**, 105 (1967).
- <sup>14</sup> D. C. Philips, *Acta Cryst. A* **24**, 351 (1968).

\* Auf Wunsch wird eine Liste der Koordinaten und F<sub>o</sub> und F<sub>c</sub>-Werte an interessierte Leser zugestellt (HPW).