

10. Die absolute Konfiguration von Macrolin, einem Abbauprodukt des Alkaloides Villalstonin

179. Mitteilung über organische Naturstoffe¹⁾

von Gisela Neukomm²⁾, Erika Kletzhändler und Manfred Hesse

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstr. 190, CH-8057 Zürich

(21.X.80)

The Absolute Configuration of Macroline, a Degradation Product of the Alkaloid Villalstonine

Summary

The absolute configuration of macroline (**1**), a degradation product of villalstonine (**2**), was determined. The chemical degradation of **1** gave a mixture of (–)-(20*S*)-20,21-dihydro-19-desoxo-macroline (**9**) and (–)-(20*R*)-20,21-dihydro-19-desoxo-macroline (**10**), which was related to the degradation products **9** of (+)-ajmaline (**3**) and **10** of (+)-isoajmaline (**4**) of known absolute configuration. Together with the complete relative stereochemistry of **2** the absolute configuration of **2** and of the second moiety of **2**, (+)-pleiocarpamine (**20**), could be derived. Since the absolute configuration of the (–)-6,7-dihydroaspidospermidine moiety of (+)-pyncnanthine has been known already [15], the structure by Gorman *et al.* [17] represents the absolute configuration of (+)-pyncnanthine.

Macrolin (**1**) ist ein Baustein mehrerer Bisindolalkaloide, die alle aus der Pflanzengattung *Alstonia* (Familie *Apocynaceae*, Unterfamilie *Plumerioideae*, Tribus *Alstonieae*) isoliert wurden. Erstmals wurde **1** als Abbauprodukt des Bisindolalkaloides Villalstonin (**2**) erhalten [2] [3]. Die relative Konfiguration von Macrolin ergibt sich aus der Röntgenstrukturanalyse von **2** [4], da beim Umwandlungsprozess **2** → **1** keines der relevanten Chiralitätszentren verändert wird [2] [3]. Die absolute Konfiguration von **1** wurde bisher nicht bestimmt.

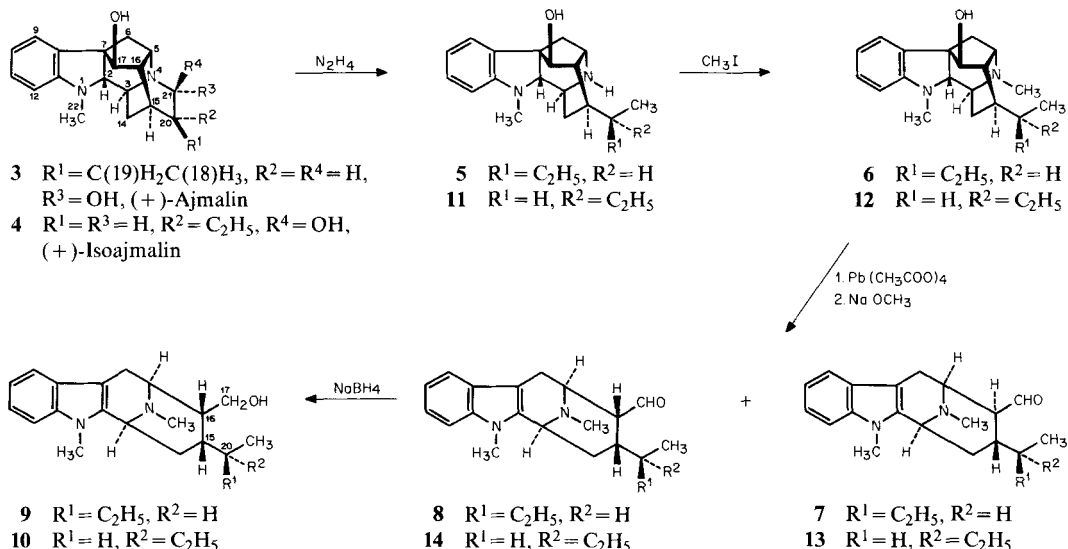
Im folgenden berichten wir über die Korrelation von Macrolin mit den in ihrer absoluten Konfiguration bekannten (+)-Ajmalin (**3**) [5] [6] und (+)-Isoajmalin (**4**) [5].

(+)-21-Desoxy-dihydroajmalin (**5**)³⁾ wurde durch Wolff-Kishner-Reduktion von (+)-**3** (vgl. *Schema 1*) hergestellt [7] und durch Methylierung in (+)-21-Desoxy-

¹⁾ 178. Mitt. s. [1].

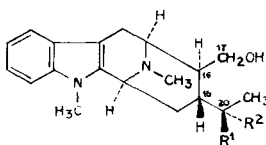
²⁾ Teil der geplanten Dissertation von G. N., Universität Zürich.

³⁾ Entgegen der IUPAC-Nomenklatur wurden die alten Substanzbezeichnungen beibehalten [2] [7]. Die Atomnummerierung erfolgt gemäss der für Indolalkaloide gebräuchlichen [5] [8].

Schema 1. *Ajmalin- und Isoajmalin-Abbau*


dihydro-4-methyl-ajmalin (**6**) übergeführt [7]. Durch Behandlung von **6** mit $Pb(CH_3COO)_4$ wurde das Indolin- in das Indol-System umgewandelt; es bildete sich reines (–)-21-Desoxy-4-methyl-dihydro-chano-ajmalal A (**7**) [2], welches durch Epimerisierung mit $NaOCH_3/CH_3OH$ in ein ca. (1:3)-Gemisch von **7** und **8** ((–)-21-Desoxy-4-methyl-dihydro-chano-ajmalal B) übergang. Die Reduktion von **8** mit $NaBH_4$ ergab (–)-(20*S*)-19-Desoxo-20,21-dihydro-macrolin (**9**). – In Analogie zur Transformation (+)-**3** → (–)-**9** wurde aus (+)-Isoajmalin (**4**) (–)-**10** synthetisiert, wobei die Zwischenstufen **11**, **12**, **13** und **14** durchlaufen wurden (vgl. Schema 1).

Die UV-, IR-, 1H -NMR- und Massenspektren von **3–14** stehen mit den in Schema 1 angegebenen Strukturen im Einklang (vgl. exper. Teil). Die Alkohole **9** und **10** sind Epimere an C(20), die gleiches Verhalten im DC. zeigen. Ihre Massenspektren ($M = 326$) sind nicht signifikant verschieden. Kleine Unterschiede finden sich in den spezifischen Drehwerten: **9**: $[\alpha]_D^{22} = -27 \pm 3^\circ$ ($c = 1,342$; $CHCl_3$); **10**: $[\alpha]_D^{22} = -22 \pm 3^\circ$ ($c = 1,007$; $CHCl_3$). Die 1H -NMR.-Spektren (200 MHz, $CHCl_3$) weisen sich durch Verschiedenheit der Signale der Protonen an C(17) (m zwischen 4,13 und 3,90 ppm) und an C(14), C(15), C(20) (m zwischen 1,85 und 1,20 ppm) aus. Aufgrund der chemischen Verschiebung und der Multiplizität des H–C(16) in den 1H -NMR.-Spektren einerseits von **8**, **9**, **10** und **14** und andererseits von **7**, **13**

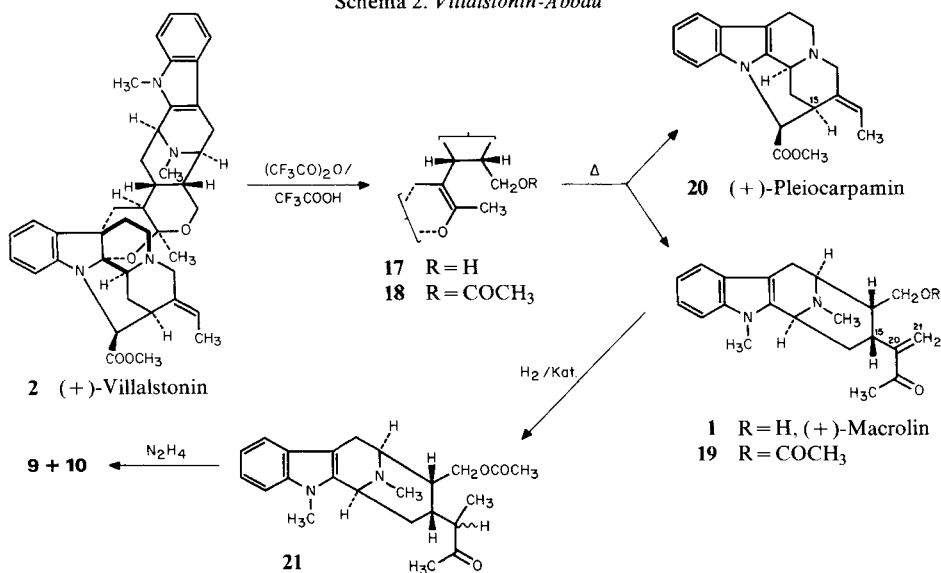


15 $R^1 = C_2H_5$, $R^2 = H$
16 $R^1 = H$, $R^2 = C_2H_5$

und den entsprechenden Alkoholen **15** und **16** besteht über die relative Konfiguration der zur Diskussion stehenden Verbindungen kein Zweifel. Andererseits führte der in *Schema 2* angegebene Abbau von (+)-Villalstonin (**2**) zu einem Gemisch der Epimeren **9** und **10**: die Umsetzung von (+)-**2** mit $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}$ ergab das bekannte Isomerisierungsprodukt (+)-Villamin (**17**) [2] [3], welches mit Acetanhydrid/4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin in CH_2Cl_2 *O*-Acetylvillamin (**18**) lieferte. Die Pyrolyse von **18** bei 53 nbar ergab *O*-Acetylmacrolin (**19**) und (+)-Pleiocarpamin (**20**) [2] [3]. Durch katalytische Hydrierung von **19** wurde das 20,21-Dihydro-Derivat **21** hergestellt, welches durch Reduktion mit $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und gleichzeitiger Esterhydrolyse in das Gemisch der epimeren Alkohole **9** und **10** übergeführt wurde. In mehreren DC-Systemen verhält sich dieses Gemisch wie eine einheitliche Substanz. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum jedoch sind einige Signale verdoppelt. So lässt sich aufgrund der Signal-Intensitätsverhältnisse für die $\text{H}_3\text{C}-\text{N}(4)$ -Gruppen bei 2,40 und 2,41 ppm auf ein *ca.* (2:3)-Verhältnis schliessen (welche der beiden Komponenten im Überschuss vorliegt, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden).

Die Produkte **9** und **10** aus dem Ajmalin- bzw. Isoajmalin-Abbau sind gleich wie das aus **2** erhaltene Gemisch von **9** und **10** (DC.-Evidenz, UV.- und Massenspektren, Farbreaktion mit dem Cer(IV)sulfat-Reagens). Wie erwähnt, lässt sich das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Gemisches als Additionsspektrum der Einzelspektren von **9** und **10** auffassen. Die spezifische Drehung des Gemisches von **9** und **10** aus **2** beträgt $[\alpha]_D^{20} = -20 \pm 3^\circ$ ($c = 1,0$; CHCl_3). Da die entsprechenden Werte der reinen Komponenten **9** und **10** aus (+)-**3** bzw. (+)-**4** bezüglich der Vorzeichen und Grösse innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmen mit dem Wert des Gemisches von **9** und **10** aus (+)-**2**, besitzt (+)-Macrolin (**1**) die in *Schema 2* angegebene absolute Konfiguration. Daraus folgt, dass auch (+)-Villalstonin (**2**) und

Schema 2. Villalstonin-Abbau



das zweite Abbauprodukt (+)-Pleiocarpamin (**20**) die in *Schema 2* dargestellte absolute Konfiguration besitzen. Diejenige von **20** wurde auch durch Korrelation mit dem Indolalkaloid Geissoschizin bestimmt [9]. Damit besitzen **1** und **20** an C(15) die gleiche absolute Konfiguration wie alle bisher in ihrer absoluten Konfiguration bestimmten Indolalkaloide mit nicht-umgelagertem Secologanin-Skelett [8].

Durch diese Bestimmung der absoluten Konfiguration gehört das aus den folgenden Pflanzen⁴⁾ isolierte Pleiocarpamin der gleichen optischen Reihe wie (+)-**20** an: *Amsonia elliptica* (THUNB.) R. et SCH. [10], *Alstonia glabriflora* MGF. [11], *A. macrophylla* WALL. [12], *A. spectabilis* R. BR. [11], *Hunteria eburnea* PICHON [13], *Pleiocarpa mutica* BENTH. [14], *P. pycnantha* (K. SCHUM.) STAPP (var. *pycnantha*) PICHON [15]. Ferner wurde Pleiocarpamin als Abbauprodukt von (–)-*Macrocarpamin* (aus *Alstonia macrophylla* [16]), (+)-*Pycnanthin* (aus *Pleiocarpa pycnantha* [15]) und (+)-*Pycnanthinin*⁵⁾ [15] gefunden.

Unser Dank geht an das Mikrolaboratorium (Leitung H. Frohofer), das NMR.- (Leiter Prof. W. v. Philipsborn) und das Massenspektrometrie-Laboratorium (Dr. Annalaura Lorenzi-Riatsch und N. Bild) für analytische Bestimmungen und Spektren. Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung gilt unser ganz besonderer Dank für die grosszügige Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen (vgl. [18]). – Schmelzpunkte (Smp.) auf Mettler FP-2-Gerät. Sichtbarmachung der Flecken mit dem Cer(IV)sulfat-Reagens (CR.). Optische Drehungen in CHCl₃. UV.-Spektren in 99,5proz. Äthylalkohol, Angaben in nm (log ϵ). IR.-Spektren in KBr, Angaben in cm⁻¹. Abkürzungen: *qi* = Quintett.

1. Ajmalin-Abbau. – 1.1. (+)-*Ajmalin* (**3**). Das käufliche Alkaloid (*Fluka, purum*) wurde als Äthanoladdukt 2mal aus Äthylalkohol umkristallisiert, Smp. 159–160° ([7]: 158–160°). CR.: dunkelrot. $[\alpha]_D^{25} = +69 \pm 2^\circ$ ($c = 1,05$). – Die UV.-, IR.- und Massenspektren stimmen mit den in der Literatur veröffentlichten Spektren überein [7] [19] [20]. – ¹H-NMR.: 7,48 (*d*, $J = 8,0$, H-C(9)); 7,17 (*t*, $J = 8,0$, H-C(11)); 6,80 (*t*, $J = 8,0$, H-C(10)); 6,68 (*d*, $J = 8,0$, H-C(12)); 4,39 (*s*, H-C(21)); 4,02 (*d*, $J = 5,6$, H-C(17)); 3,67 (*br. s.*, H-C(3)); 3,50 (*s*, HO-C(21)); 3,37 (*d*, $J = 9,6$, H-C(5)); 2,77 (*s*, 3 H-C(22)); 2,63 (*s*, H-C(2)); 2,23–1,11 (*m*, 2 H-C(6), 2 H-C(14), H-C(15), H-C(16), 2 H-C(19) und H-C(20)); 1,01 (*t*, $J = 7,0$, 3 H-C(8)). – Entkopplungsexperimente: 4,02 → 1,55–1,28 (*d*-artiges *m*); 3,67 → 2,12 (*br. s.*) und 1,98 (*d*, $J = 4,0$); 3,37 → 1,84–1,58 (*qi*-artiges *m*); 1,71 → 4,02 (*s*) und 1,01 (*d*, $J = 5,6$).

1.2. Herstellung von (+)-21-Desoxy-dihydro-ajmalin (**5**). Aus **3** nach [7] mit N₂H₄ · H₂O in 96proz. Ausbeute. Smp. 187–188° (Äthanol/H₂O) ([7]: 185–186°). CR.: dunkelrot. $[\alpha]_D^{25} = +40 \pm 2^\circ$ ($c = 1,073$) ([7]: +39°). – UV.: max. 250 (3,92), 293 (3,49); min. 273 (3,18). – IR.: 1605 (Indolin), 1475, 1450 (Aromat). – ¹H-NMR.: 7,46 (*d*, $J = 8,0$, H-C(9)); 7,19 (*t*, $J = 8,0$, H-C(11)); 6,83 (*t*, $J = 8,0$, H-C(10)); 6,72 (*d*, $J = 8,0$, H-C(12)); 4,07 (*s*, H-C(17)); 3,50–3,34 (*m*, H-C(3) und H-C(5)); 2,72 (*s*, 3 H-C(22)); 2,39 (*s*, H-N(4)); 2,35 (*d*, $J = 4,8$, H-C(2)); 2,05–1,50 (*m*, 8 aliph. H); 1,31–1,10 (*m*, 2 H-C(19)); 1,02 (*d*, $J = 4,8$, 3 H-C(21)); 0,92 (*t*, $J = 6,8$, 3 H-C(18)). – MS.: 312 (48, *M*⁺), 255 (12), 199 (13), 183 (16), 182 (15), 173 (18), 168 (99), 146 (24), 145 (100), 144 (62), 132 (71), 131 (31), 130 (14), 84 (91).

1.3. Herstellung von (+)-21-Desoxy-4-methyl-dihydro-ajmalin (**6**). Verbindung **6** als Hydrojodid wurde durch Methylierung von **5** mit CH₃I nach [7] erhalten. Smp. 262–263° (CH₃OH/Äther) ([7]: 262–264°). CR.: dunkelrot, verbläsend. $[\alpha]_D^{25} = +63 \pm 2^\circ$ ($c = 1,107$). – UV.: max. 245 (3,96),

⁴⁾ Die anderen in der Literatur [8] angegebenen Pleiocarpamin-Isolierungen gestatten keine Aussage über deren absolute Konfiguration, da keine chiroptischen Daten bestimmt wurden; (–)-Pleiocarpamin wurde bisher nicht aus Naturprodukten isoliert.

⁵⁾ Da auch der andere Alkaloidbaustein des Bisindolalkaloides Pycnanthinin in seiner absoluten Konfiguration bekannt ist, repräsentiert die in [17] angegebene Struktur die absolute Konfiguration von Pycnanthinin.

291 (3,48); min. 270 (3,12). - IR.: 1605 (Indolin), 1478, 1460, 1452 (Aromat). - MS.: 326 (12, M^+), 269 (8), 213 (7), 182 (100), 172 (5), 158 (11), 144 (12), 128 (37), 127 (17), 98 (52).

Aus 200 mg **6**·HI wurde mit Ammoniak/ CHCl_3 wie üblich die freie Base **6** bereitet (143 mg farbloses Öl). - $^1\text{H-NMR.}$: 7,49 (*d*, $J=7,2$, H-C(9)); 7,20 (*t*, $J=7,2$, H-C(11)); 6,84 (*t*, $J=7,2$, H-C(10)); 6,69 (*d*, $J=7,2$, H-C(12)); 4,08 (*s*, H-C(17)); 3,31 (*m*, H-C(3)); 3,16 (*d*, $J=7,2$, H-C(5)); 2,77 (*s*, 3 H-C(22)); 2,55 (*s*, 3 H-C-N(4)); 2,49 (*d*, $J=7,2$, H-C(2)); 2,38 (*s*, HO-C(17)); 2,35-2,05 (*m*, 3 aliph. H); 2,00-1,40 (*m*, 4 aliph. H); 1,25-1,05 (*m*, 2 H-C(19)); 1,04 (*d*, $J=7,2$, 3 H-C(21)); 0,93 (*t*, $J=7,6$, 3 H-C(18)).

1.4. *Herstellung von (-)-21-Desoxy-4-methyl-dihydro-chano-ajmalal A (7)*. Aus 141 mg **6** und 215 mg umkristallisiertem und getrocknetem $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ wurden nach [2] 110 mg **7** hergestellt. Farbloses Öl. CR.: dunkelrosa, verblassend. $[\alpha]_D^{25} = -40 \pm 2^\circ$ ($c=2,680$). - UV.: max. 270, 288, 294. - $^1\text{H-NMR.}$: 9,73 (*d*, $J=4,0$, H-C(17)); 7,50 (*d*, $J=8,0$, H-C(9)); 7,42-7,06 (*m*, H-C(10), H-C(11) und H-C(12)); 4,04 (*br. s.*, H-C(3)); 3,65 (*s*, 3 H-C(22)); 3,58 (*d* $\times$ *d*, $J=7,0$ und 4,0, H-C(5)); 3,10 (*d* $\times$ *d*, $J=18,0$ und 7,0, 1 H-C(6)); 3,00-2,80 (*m*, H-C(16)); 2,58 (*d*, $J=18,0$, 1 H-C(6)); 2,44 (*s*, 3 H-C-N(4)); 2,05-1,15 (*m*, 4 aliph. H); 1,10-0,62 (*m*, 2 H-C(19), 3 H-C(21) und 3 H-C(18)). - MS.: 324 (47, M^+), 265 (5), 239 (22), 211 (18), 210 (13), 198 (27), 197 (100), 183 (29), 182 (94), 170 (15), 144 (12).

1.5. *Herstellung von (-)-21-Desoxy-4-methyl-dihydro-chano-ajmalal B (8)*. Die Lösung von 14 mg Na in 30 ml CH_3OH wurde mit 110 mg **7** versetzt, 16 Std. bei 20° gerührt, i.RV. eingedampft, der Rückstand in H_2O gelöst, mit CHCl_3 extrahiert und i.RV. eingedampft: 100 mg farbloses Öl, welches durch präp. DC. ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1) aufgetrennt wurde: 2,4 mg Nebenprodukt, langsamst wandernd; 13,4 mg Aldehyd **7**; 39,4 mg Aldehyd **8**, schnellst wandernd.

Daten von **8**. Farbloses Öl. CR.: rosa. $[\alpha]_D^{25} = -37 \pm 3^\circ$ ($c=1,313$). - UV.: max. 273, 287, 292. - $^1\text{H-NMR.}$: 10,25 (*d*, $J=3,0$, H-C(17)); 7,52 (*d*, $J=7,6$, H-C(9)); 7,44-7,04 (*m*, H-C(10), H-C(11) und H-C(12)); 4,08 (*m*, H-C(3)); 3,66 (*s*, 3 H-C(22)); 3,59 (*d* $\times$ *d*, $J=8,0$ und 2,0, H-C(5)); 3,35 (*d* $\times$ *d*, $J=17,0$ und 8,0, 1 H-C(6)); 2,55-2,39 (*m*, 1 H-C(6) und H-C(20)); 2,30 (*s*, 3 H-C-N(4)); 2,16 (*m*, H-C(16)); 2,00-1,20 (*m*, 3 aliph. H); 1,05-0,65 (*m*, 2 H-C(18), 3 H-C(19) und 3 H-C(21)). - MS.: 324 (29, M^+), 265 (23), 239 (12), 211 (7), 210 (12), 197 (94), 182 (100), 144 (10).

1.6. *Herstellung von (-)-20(S)-19-Desoxo-20,21-dihydro-macrolin (9)*. Aus 30 mg **8** und 30 mg NaBH_4 in 10 ml CH_3OH wurden gemäss [2] 25 mg **9** hergestellt. Farbloses Öl ([2]: Kristalle, Smp. $220-221^\circ$). CR.: orange-braun. $[\alpha]_D^{25} = -27 \pm 3^\circ$ ($c=1,324$) ([2]: -87°). - UV.: max. 287 (3,69); Inflex. 274 (3,62), 293 (3,68); min. 260 (3,59). - $^1\text{H-NMR.}$: 7,52 (*d*, $J=8,0$, H-C(9)); 7,40-7,07 (*m*, H-C(10), H-C(11) und H-C(12)); 4,13-3,90 (*m*, H-C(3) und 2 H-C(17)); 3,64 (*s*, 3 H-C(22)); 3,56 (*d*, $J=7,0$, H-C(5)); 3,32 (*d* $\times$ *d*, $J=17,0$ und 7,0, 1 H-C(6)); 2,37 (*s*, 3 H-C-N(4)); 2,22 (*t* $\times$ *d*, $J=14,0$ und 5,0, H-C(16)); 1,85-0,60 (*m*, 2 H-C(14), H-C(15), 3 H-C(18), 2 H-C(19), H-C(20) und 3 H-C(21)). - MS.: 326 (29, M^+), 269 (5), 239 (25), 210 (13), 197 (56), 182 (100), 170 (8), 167 (10), 145 (6), 144 (7).

1.7. *Herstellung von (-)-21-Desoxy-4-methyl-dihydro-chano-ajmalol A (15)*. Aus 10 mg **7** und 10 mg NaBH_4 in 5 ml CH_3OH wurden nach [2] 8 mg **15** hergestellt. Farblose Kristalle, Smp. $216-217^\circ$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Pentan}$). CR.: hellviolett. $[\alpha]_D^{25} = -66 \pm 2^\circ$ ($c=0,818$). - $^1\text{H-NMR.}$: 7,56 (*d*, $J=7,2$, H-C(9)); 7,40-7,08 (*m*, H-C(10), H-C(11) und H-C(12)); 4,02 (*br. s.*, H-C(3)); 3,81 (*d* $\times$ *d*, $J=16,0$ und 4,8, H-C(5)); 3,64 (*s*, 3 H-C(22)); 3,61-3,44 (*m*, 2 H-C(17)); 3,04 (*d* $\times$ *d*, $J=16,0$ und 7,2, 1 H-C(6)); 2,68 (*d*, $J=16,0$, 1 H-C(6)); 2,44 (*s*, 3 H-C-N(4)); 2,36-2,12 (*m*, H-C(16)); 1,95-1,15 (*m*, 2 H-C(14), H-C(15) und H-C(20)); 1,10-0,75 (*m*, 3 H-C(18) und 2 H-C(19)); 0,70 (*d*, $J=6,8$, 3 H-C(21)). - MS.: 326 (43, M^+), 269 (3), 239 (31), 210 (11), 197 (66), 182 (100), 170 (8), 167 (7), 145 (4), 144 (6).

2. **Isoajmalin-Abbau.** - 2.1. *Herstellung von (+)-Isoajmalin (4)*. Aus 1 g **3** und 1 g KOH in 50 ml CH_3OH wurden nach [7] 900 mg **4** hergestellt: farblose Kristalle, Smp. $263-264^\circ$ (CH_3OH) ([7]: 265°). CR.: dunkelrot. $[\alpha]_D^{25} = +71 \pm 2^\circ$ ($c=1,00$) ([7]: $+72^\circ$). - UV.: max. 250 (3,94), 292 (3,48); min. 225 (3,53), 272 (3,12). - IR.: 1605 (Indolin), 1475, 1465 (Aromat). - $^1\text{H-NMR.}$: 7,47 (*d*, $J=8,0$, H-C(9)); 7,16 (*t*, $J=8,0$, H-C(11)); 6,79 (*t*, $J=8,0$, H-C(10)); 6,67 (*d*, $J=8,0$, H-C(12)); 4,41 (*s*, H-C(21)); 4,02 (*d*, $J=4,4$, H-C(17)); 3,69 (*br. s.*, H-C(3)); 3,49 (*s*, HO-C(21)); 3,39 (*d*, $J=9,2$, H-C(5)); 2,78 (*s*, 3 H-C(22)); 2,64 (*s*, H-C(2)); 2,22-1,13 (*m*, 2 H-C(6), 2 H-C(14), H-C(15), H-C(16), 2 H-C(19) und H-C(20)); 1,02 (*t*, $J=7,2$, 3 H-C(18)). - MS.: 326 (82, M^+), 311 (33), 297 (30), 183 (75), 182 (93), 144 (100).

2.2. *Herstellung von (+)-21-Desoxy-dihydro-isoajmalin (11)*. Die Synthese aus **4** erfolgte nach [7]: farblose Kristalle, Smp. $154-155^\circ$ (Äthanol/ H_2O) ([7]: $153-154^\circ$). CR.: dunkelrot. $[\alpha]_D^{25} = +43 \pm 2^\circ$

($c=0,967$) ($[\eta]$: $+30^\circ$). - UV.: max. 250 (4,03), 293 (3,61); min. 227 (3,75), 273 (3,30). - IR.: 1605 (Indolin), 1475, 1465, 1450 (Aromat). - $^1\text{H-NMR.}$: 7,44 (d , $J=7,2$, H-C(9)); 7,17 (t , $J=7,2$, H-C(11)); 6,84 (t , $J=7,2$, H-C(10)); 6,70 (d , $J=7,2$, H-C(12)); 4,07 (s , H-C(17)); 3,50-3,34 (m , H-C(3) und H-C(5)); 2,71 (s , 3 H-C(22)); 2,40 (s , H-N(4)); 2,34 (d , $J=7,6$, H-C(2)); 2,25-1,55 (m , 8 aliph. H); 1,40-1,10 (m , 2 H-C(19)); 1,10-0,86 (m , 3 H-C(21) und 3 H-C(18)). - MS.: 312 (31, M^+), 255 (7), 199 (6), 183 (10), 182 (21), 173 (9), 168 (92), 145 (100), 144 (30), 131 (13), 86 (22), 84 (51).

2.3. *Herstellung von (+)-21-Desoxy-4-methyl-dihydro-isoajmalin (12)*. Erhalten als Hydrojodid durch Methylierung von **11** mit CH_3I nach [7]: farblose Kristalle, Smp. $284-286^\circ$ ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{\AA}ther$) ($[\eta]$: $284-287^\circ$). CR.: dunkelrot, verblassend. $[\alpha]_D^{25} = +74 \pm 2^\circ$ ($c=1,15$). - IR.: 1605 (Indolin), 1475, 1455 (Aromat).

Aus 100 mg **12** · HI wurde mit Ammoniak/ CHCl_3 in üblicher Weise die freie Base **12** bereitet (72 mg farblose Kristalle), Smp. $131-132^\circ$ (CHCl_3) ($[\eta]$: $129-130^\circ$). - UV.: max. 245 (3,86), 291 (3,38); min. 271 (3,06). - $^1\text{H-NMR.}$: 7,46 ($d \times d$, $J=8,0$ und $1,0$, H-C(9)); 7,16 ($t \times d$, $J=8,0$ und $1,0$, H-C(11)); 6,80 ($t \times d$, $J=8,0$ und $1,0$, H-C(10)); 6,65 ($d \times d$, $J=8,0$ und $1,0$, H-C(12)); 4,04 (s , H-C(17)); 3,27 ($d \times d$, $J=7,0$ und $4,0$, H-C(3)); 3,12 (d , $J=8,0$, H-C(5)); 2,72 (s , 3 H-C(22)); 2,50 (s , 3 H-C-N(4)); 2,45 (d , $J=8,0$, H-C(2)); 2,34 (s , HO-C(17)); 2,30-2,05 (m , 3 aliph. H); 2,00-0,85 (m , 12 aliph. H). - MS.: 326 (7, M^+), 269 (5), 213 (5), 197 (5), 182 (100), 144 (11), 98 (31), 42 (14).

2.4. *Herstellung von (-)-21-Desoxy-4-methyl-dihydro-chano-isoajmalal A (13)*. Aus 90 mg **12** und 190 mg umkristallisiertem und getrocknetem $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ wurden nach [2] 71 mg **13** hergestellt: farbloses Öl, CR.: hellrosa. $[\alpha]_D^{25} = -32 \pm 3^\circ$ ($c=0,900$). - UV.: max. 275, 286, 293. - $^1\text{H-NMR.}$: 9,75 (d , $J=3,0$, H-C(17)); 7,50 (d , $J=7,6$, H-C(9)); 7,41-7,07 (m , H-C(10), H-C(11) und H-C(12)); 4,04 (br. s , H-C(3)); 3,65 (s , 3 H-C(22)); 3,50 ($d \times d$, $J=7,2$ und $4,7$, H-C(5)); 3,10 ($d \times d$, $J=17,0$ und $7,2$, 1 H-C(6)); 2,98-2,81 (m , H-C(16)); 2,56 (d , $J=17,0$, 1 H-C(6)); 2,44 (s , 3 H-C-N(4)); 2,08-1,78 (m , 2 H-C(14)); 1,74-1,36 (m , H-C(15) und H-C(20)); 1,22-0,99 (m , 2 H-C(19)); 0,85-0,63 (m , 3 H-C(18) und 3 H-C(21)). - MS.: 324 (36, M^+), 265 (4), 239 (16), 210 (8), 198 (18), 197 (100), 183 (13), 182 (70), 181 (12).

2.5. *Herstellung von (-)-21-Desoxy-4-methyl-dihydro-chano-isoajmalal B (14)*. Aus 250 mg **13** wurden entsprechend Versuch 1.5 224 mg farbloses Öl erhalten, welches durch präp. DC. ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1) aufgetrennt wurde: 5 mg Nebenprodukt, langsamst wandernd; 66 mg Aldehyd **13**; 92 mg Aldehyd **14**, schnellst wandernd.

Daten von **14**. Farbloses Öl. CR.: hellrosa. $[\alpha]_D^{25} = -26 \pm 3^\circ$ ($c=0,95$). - UV.: max. 280, 287, 292. - $^1\text{H-NMR.}$: 10,06 (d , $J=3,0$, H-C(17)); 7,54 (d , $J=7,4$, H-C(9)); 7,44-7,06 (m , H-C(10), H-C(11) und H-C(12)); 4,09 (br. s , H-C(3)); 3,66 (s , 3 H-C(22)); 3,62-3,48 (m , H-C(5)); 3,34 ($d \times d$, $J=16,8$ und $7,6$, 1 H-C(6)); 2,55-2,37 (m , 1 H-C(6) und H-C(20)); 2,29 (s , 3 H-C-N(4)); 2,15 ($t \times d$, $J=12,5$ und $4,0$, H-C(16)); 1,90-1,20 (m , 3 aliph. H); 1,10-0,60 (m , 3 H-C(18), 2 H-C(19) und 3 H-C(21)). - MS.: 324 (26, M^+), 265 (22), 239 (16), 210 (10), 198 (18), 197 (100), 183 (15), 182 (73), 181 (21), 170 (12).

2.6. *Herstellung von (-)-20R)-19-Desoxy-20,21-dihydro-macrolin (10)*. Aus 60 mg **14** und 60 mg NaBH_4 in 20 ml CH_3OH wurden nach [2] 48 mg **10** hergestellt. Farbloses Öl ($[\eta]$: Kristalle, Smp. $175-177^\circ$). CR.: braun-orange. $[\alpha]_D^{25} = -22 \pm 3^\circ$ ($c=1,007$) ($[\eta]$: -83°). - UV.: max. 287 (3,84); Inflex. 280 (3,82); Schulter: 294 (3,81); min. 257 (3,66). - $^1\text{H-NMR.}$: 7,60 (d , $J=7,5$, H-C(9)); 7,44-7,08 (m , H-C(10), H-C(11) und H-C(12)); 4,14-3,92 (m , H-C(3) und 2 H-C(17)); 3,68 (s , 3 H-C(22)); 3,57 (d -artiges m , H-C(5)); 3,34 ($d \times d$, $J=16,3$ und $7,5$, 1 H-C(6)); 2,49 (d , $J=16,3$, 1 H-C(6)); 2,38 (s , 3 H-C-N(4)); 2,26 ($t \times d$, $J=12,0$ und $4,5$, H-C(16)); 1,85-1,20 (m , 2 H-C(14), H-C(15) und H-C(20)); 1,08-0,60 (m , 3 H-C(18), 2 H-C(19) und 3 H-C(21)). - MS.: 326 (37, M^+), 269 (6), 239 (5), 210 (11), 198 (10), 197 (54), 183 (19), 182 (100), 170 (9), 167 (10), 145 (5), 144 (7).

2.7. *Herstellung von (-)-21-Desoxy-4-methyl-dihydro-chano-isoajmalol A (16)*. Aus 10 mg **13** und 10 mg NaBH_4 in 5 ml CH_3OH wurden entsprechend [2] 8 mg **16** hergestellt. Farbloses Öl. CR.: hellviolett. $[\alpha]_D^{25} = -70 \pm 2^\circ$ ($c=1,377$). - $^1\text{H-NMR.}$: 7,55 (d , $J=7,6$, H-C(9)); 7,40-7,08 (m , H-C(10), H-C(11) und H-C(12)); 4,05 (br. s , H-C(3)); 3,92 ($d \times d$, $J=11,5$ und $5,0$, H-C(5)); 3,64 (s , 3 H-C(22)); 3,60-3,44 (t -artiges m , 2 H-C(17)); 3,05 ($d \times d$, $J=16,0$ und $7,0$, 1 H-C(6)); 2,71 (d , $J=16,0$, 1 H-C(6)); 2,47 (s , 3 H-C-N(4)); 2,37-2,14 (m , H-C(16)); 2,07-1,20 (m , 2 H-C(14), H-C(15) und H-C(20)); 1,18-0,91 (m , 2 H-C(19)); 0,84 (d , $J=6,5$, 3 H-C(21)); 0,64 (t , $J=7,5$,

3 H–C(18)). – MS.: 326 (45, M^+), 269 (3), 239 (25), 210 (10), 197 (58), 182 (100), 170 (7), 167 (12), 145 (6), 144 (8).

3. Villalstonin-Abbau. – 3.1. *Herstellung von (+)-Villamin (17).* Aus 620 mg (+)-Villalstonin-hydrochlorid-tetrahydrat wurden nach [2] 200 mg **17** hergestellt. Farblose Kristalle, Smp. 235–236° (Aceton). Das Präparat erwies sich als identisch mit Villamin [2] (DC-, CR-, UV-, IR- und MS.-Evidenz).

3.2. *Herstellung von O-Acetyl-villamin (18).* Ein Gemisch von 180 mg **17**, 8,3 ml $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ und 24 mg 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin in 5 ml CH_2Cl_2 wurde 3 Std. bei 22° gerührt. Dann wurde mit H_2O verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert: 193 mg farblose Kristalle, Smp. 190–191° ([2]: 189–191°). Das Präparat erwies sich als identisch mit O-Acetyl-villamin [2] (DC-, CR- und MS.-Evidenz).

3.3. *Herstellung von O-Acetyl-macrolin (19).* Nach [2] wurden 180 mg **18** pyrolysiert und aufgearbeitet. Aus der CHCl_3 -Phase wurden 42 mg farblose Kristalle erhalten, Smp. 179–180° ([2]: 180°). CR.: hellrosa. Die UV-, IR- und Massenspektren stimmen mit den veröffentlichten Spektren überein [2].

3.4. *Herstellung von O-Acetyl-20,21-dihydromacrolin (21).* In Gegenwart von 35 mg Platinoxid (Heraeus) wurden 25 mg **19** in 5 ml CH_3OH hydriert und wie üblich aufgearbeitet. Aufgrund der Methylsignale im ^1H -NMR.-Spektrum handelt es sich um ein ca. (1:1)-Gemisch von C(20)-Epimeren: 3 H–C(22): 3,65 und 3,59 (s); 3 H–C–N(4): 2,30 und 2,27 (s); 3 H–C(18): 2,11 und 2,09 (s); COCH_3 : 2,07 und 1,90 (s); 3 H–C(21): 1,05 (*d*, $J=6,7$) und 0,89 (*d*, $J=7,0$). – MS.: 382 (45, M^+), 339 (1), 253 (20), 251 (8), 210 (100), 197 (80), 182 (38), 181 (50), 170 (15), 144 (9).

3.5. *Herstellung eines Gemisches von 9 und 10.* Eine Mischung von 20 mg **21**, 3 ml $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 5 ml 3-Oxapentan-1,5-diol und 3 mg KOH wurde 2 Std. unter Luftkühlung analog Versuch 1.2 behandelt, dann mit H_2O verdünnt und mit CHCl_3 extrahiert. Der Extrakt wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, i.RV. eingedampft und durch präp. DC. ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1) gereinigt: 14,5 mg hellgelber Lack. Eine Trennung dieses Gemisches von **9** und **10** konnte bisher nicht erreicht werden. Das Gemisch zeigt gleiches Verhalten im DC. und MS. sowie gleiche CR. wie die reinen Komponenten. $[\alpha]_D^{20} = -20 \pm 3^\circ$ ($c=1,0$). Das ^1H -NMR. ist ein Additionsspektrum der Einzelkomponenten **9** und **10**: 7,60–7,10 (Aromatenregion gleich wie bei **9** und **10**); 3,66 und 3,65 (s, 3 H–C(22)); 2,43 und 2,42 (s, 3 H–C–N(4)); 1,00–0,60 (*m*, 8 aliph. H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. A. Hai, N. W. Preston, R. Kyburz, E. Schöpp, I. R. C. Bick & M. Hesse, *Helv.* 63, 2130 (1980).
- [2] M. Hesse, F. Bodmer, C. W. Gemenden, B. S. Joshi, W. I. Taylor & H. Schmid, *Helv.* 49, 1173 (1966).
- [3] M. Hesse, H. Hürzeler, C. W. Gemenden, B. S. Joshi, W. I. Taylor & H. Schmid, *Helv.* 48, 689 (1965).
- [4] C. E. Nordman & S. K. Kumra, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 2059 (1965).
- [5] M. F. Bartlett, R. Sklar, W. I. Taylor, E. Schlittler, R. L. S. Amai, P. Beak, N. V. Bringi & E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 622 (1962).
- [6] W. Klyne & J. Buckingham, 'Atlas of Stereochemistry, Absolute Configuration of Organic Molecules', Chapman & Hall, 2. Ed., Vol. I, Page 149.
- [7] A. L. Anet, D. Chakravarti, R. Robinson & E. Schlittler, *J. Chem. Soc.* 1954, 1242.
- [8] M. V. Kisakürek & M. Hesse, in Vorbereitung, 1980.
- [9] S.-i. Sakai & N. Shinma, *Heterocycles* 4, 985 (1976).
- [10] S.-i. Sakai, O. Othani, H. Ido & J. Haginiwa, *Yakugaku Zasshi* 93, 483 (1973).
- [11] N. K. Hart, S. R. Johns & J. A. Lamberton, *Aust. J. Chem.* 25, 2739 (1972).
- [12] E. E. Waldner, M. Hesse, W. I. Taylor & H. Schmid, *Helv.* 50, 1926 (1976).
- [13] M. F. Bartlett, R. Sklar, A. F. Smith & W. I. Taylor, *J. Org. Chem.* 28, 2197 (1963).
- [14] W. G. Kump & H. Schmid, *Helv.* 44, 1503 (1961).
- [15] A. A. Gorman, N. J. Dastoor, M. Hesse, W. von Philipsborn, U. Renner & H. Schmid, *Helv.* 52, 33 (1969).
- [16] F. Mayerl & M. Hesse, *Helv.* 61, 337 (1978).
- [17] A. A. Gorman & H. Schmid, *Monatsh. Chem.* 98, 1554 (1967).
- [18] R. Ott-Longoni, N. Viswanathan & M. Hesse, *Helv.* 63, 2119 (1980).
- [19] N. Neuss, 'Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloids', Ely Lilly & Co, Indianapolis, IN, USA, 1954.
- [20] M. Hesse, 'Progress in Mass Spectrometry: Indolalkaloide', Verlag Chemie, Weinheim 1974.