

Reaktionen an Indolderivaten, XXI¹⁾

Die biogenetisch orientierte Totalsynthese von Angustidin und Dihydroangustin

Abbas Shafiee^{*)} und Ekkehard Winterfeldt^{*}

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität Hannover,
D-3000 Hannover, Schneiderberg 1 B

Eingegangen am 27. November 1973

Die beiden neuartigen Indolalkaloidtypen Angustidin (3) und Dihydroangustin (1a) werden unter Anwendung die Biogenese simulierender Schritte, ausgehend von 9, totalsynthetisch gewonnen.

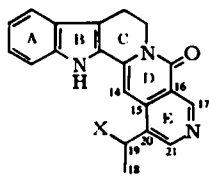
Reactions with Indole Derivatives, XXI¹⁾

The Biogenetically Orientated Total Synthesis of Angustidine and Dihydroangustine

Two novel types of indole-alkaloids, angustidine (3) and dihydroangustine (1a), are synthesized starting from 9 and simulating biogenetical steps.

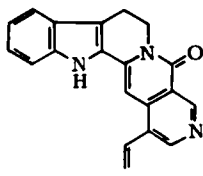
Zu Beginn dieses Jahres beschrieben *Au*, *Cheung* und *Sternhell* die Isolierung und Strukturaufklärung von drei neuen Indolalkaloiden, die interessanten, bisher unbekannt Strukturtypen angehören²⁾.

Die drei Verbindungen Angustolin (1), Angustin (2) und Angustidin (3) sind Inhaltsstoffe von *Strychnos angustiflora* — einer südchinesischen Heilpflanze —, und bei der Konstitutionszuweisung waren neben intensivem Studium der NMR-spektroskopischen Daten auch biogenetische Überlegungen von entscheidender Bedeutung.

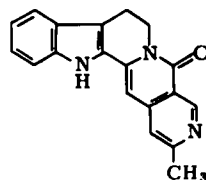


1 : X = OH

1a: X = H



2



3

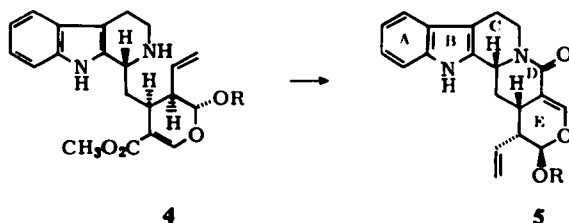
Es wurde davon ausgegangen, daß diese Verbindungen mit dem inzwischen gut gesicherten Hauptweg der Indolalkaloid-Biogenese³⁾ verknüpft sind und daß sie über das primäre Kondensationsprodukt von Loganin und Tryptamin — das Vincosidin (4) — gebildet werden.

^{*)} Jetzige Adresse: Department of Org. Chem. College of Pharmacy, Teheran University.

¹⁾ XX. Mittell.: A. Shafiee und E. Winterfeldt, *Synthesis*, im Druck.

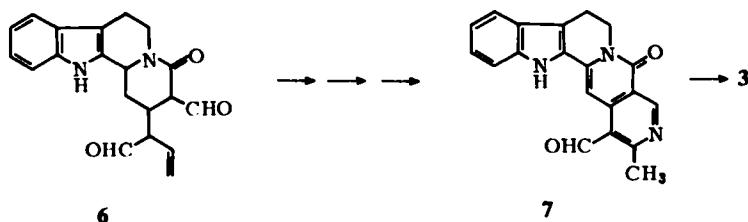
²⁾ T. Y. Au, H. T. Cheung und S. Sternhell, *J. C. S. Perkin I* 1973, 13.

³⁾ A. I. Scott, *Accounts Chem. Res.* 3, 151 (1970).



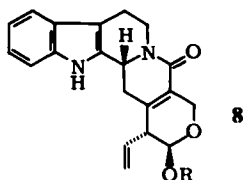
Vincosid ist leicht überführbar in Vincosid-lactam (5), und die Reaktion eines derartigen potentiellen Dialdehyds mit Ammoniak sollte in der Tat leicht unter begleitender Aromatisierung zum Angustin (2) bzw. nach Wasseraddition zu Angustolin (1) führen.

Zur Bildung des Angustidins (3) ist mit einer Öffnung des Ringes E in 5 zu rechnen. In der resultierenden Zwischenstufe 6 bedarf es dann nur noch einer Variation der funktionellen Gruppen der Seitenkette, damit erneut Cyclisierung mit Ammoniak erfolgen kann. Das überschüssige Kohlenstoffatom in 7 sollte relativ leicht durch Oxidation und Decarboxylierung zu eliminieren sein.



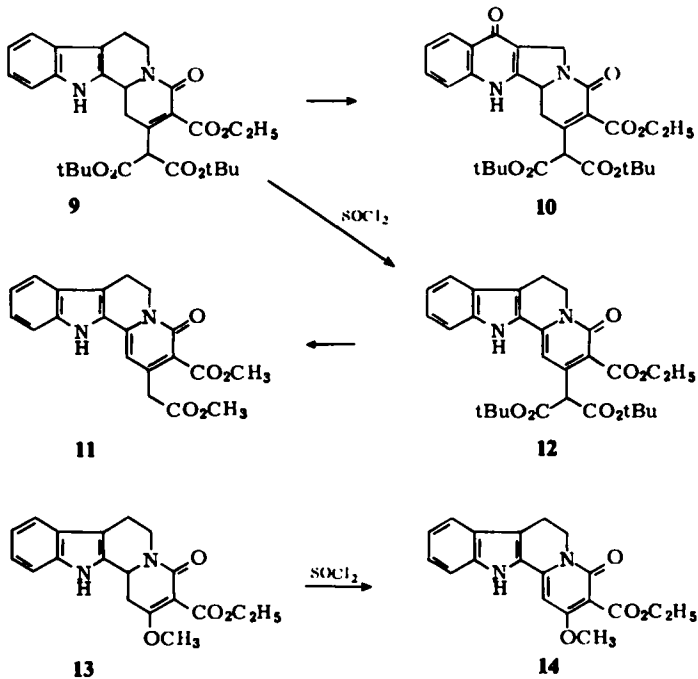
Der bei einer so offensichtlichen Bildungsweise aus 5 nahegelegte Verdacht, es könne sich bei den isolierten Naturstoffen möglicherweise um Artefakte handeln, wurde durch die Tatsache entkräftet, daß die Naturstoffe auch dann isolierbar waren, wenn Ammoniak bei der Aufarbeitung strikt vermieden wurde²⁾.

Unser Plan war es, diese Pyridinbildung aus entsprechenden Dicarboxylvorstufen an Substanzen zu simulieren, die strukturell den natürlichen Vorstufen gleichen. Dieses Ziel schien leicht erreichbar, da uns im Zuge der kürzlich mitgeteilten Camptothecin-Synthese⁴⁾ Pyridonverbindungen in die Hand gefallen waren, deren glatte Bildungsweise ebenfalls einen Zusammenhang mit der Biogenese der neuen Alkaloidtypen erkennen ließ. Accepiert man 5 als Zwischenstufe, dann könnte die Pyridonbildung über eine Isomerisierung von 5 zu 8 eingeleitet werden, das als Dihydropyridon möglicherweise leicht in den Quasi-Aromaten zu überführen ist.



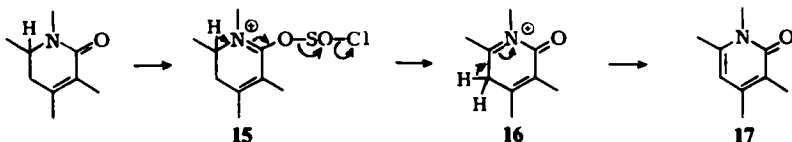
An Verbindungen vom Typ 8 haben wir nun in der Tat eine extrem leichte Überführbarkeit in das Pyridon-System beobachtet.

So liefert der Triester **9**⁴⁾ bei der basenkatalysierten Autoxidation neben dem Chinolon auch das Pyridonderivat **12**.



Die Tatsache, daß der Enoläther **13** von Thionylchlorid in Dimethylformamid bei Raumtemperatur in wenigen Minuten in hoher Ausbeute in das Pyridonderivat **14** übergeführt wird⁴⁾, veranlaßte uns, diese Reaktion auch auf **9** zu übertragen, und auch hier wird rasch und in hoher Ausbeute das Pyridon **12** gebildet. Die anschließende Esterspaltung mit Trifluoressigsäure verläuft unter Decarboxylierung, und nach Veresterung mit methanolischer Schwefelsäure gewinnt man **11** — ein ideales Ausgangsmaterial für das Studium der Pyridinbildung.

Bei der Beschreibung der Camptothecin-Synthese haben wir die glatte Bildung des Pyridons auf Benzylhalogenierung und Eliminierung zurückgeführt, ziehen es aber vor, auch für diesen Prozeß einem Vorschlag von *Büchi*, in einer uns leider erst jetzt bekannt gewordenen Arbeit⁵⁾, zu folgen, wonach Angriff des Thionylchlorids an der Lactamgruppe über **15** zur Ausstoßung eines Protons führt.



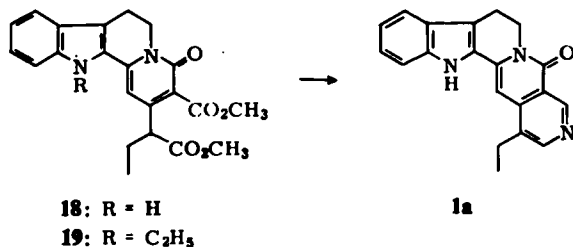
⁴⁾ M. Boch, T. Korth, J. M. Nelke, D. Pike, H. Radunz und E. Winterfeldt, Chem. Ber. **105**, 2126 (1972).

⁵⁾ G. Büchi und G. Lukas, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 5654 (1964).

Das Imoniumsals **16** stabilisiert sich sodann zum Pyridon **17**. Besonders bemerkenswert für die Biogenese der Alkaloide ist jedenfalls die auffallend rasche und glatte Bildung derartiger Pyridone in der Reihe der Indolochinolizone.

Die Bildung des Pyridinringes wurde, um zunächst ein einfaches Beispiel zu untersuchen, am Dihydroangustin (**1a**) studiert. Angustolin (**1**) und Angustin (**2**) waren über diese Verbindung korreliert worden²⁾, so daß die Synthese dieser Substanz beide Alkaloide strukturell sichert.

Zur Einführung der Äthylgruppe wurde der Diester **11** in absol. Dimethylformamid mit Lithiumhydrid deprotoniert und anschließend mit Äthyljodid alkyliert. Diese Umsetzung erbrachte nach der Aufarbeitung als Hauptprodukt eine Monoäthylverbindung, die aufgrund des IR-Spektrums (Absorption bei 3200 cm^{-1}) und des NMR-Spektrums (NH-Signal bei τ 0.65) als die C-Alkylverbindung **18** erkannt wird. In sehr viel geringerer Menge läßt sich bei der Chromatographie der Mutterlauge die Diäthylverbindung **19** abtrennen.



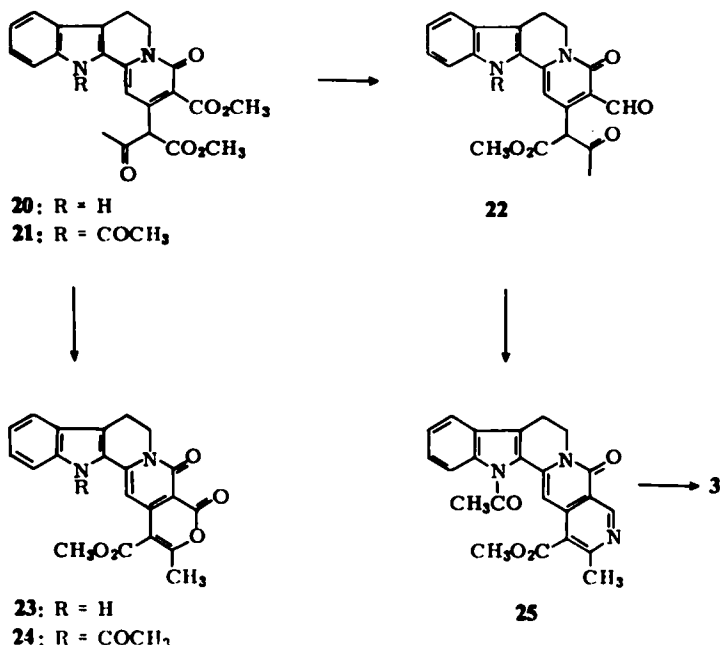
Reduziert man **18** in Äthylenglycol-dimethyläther bei -70°C mit Diisobutylaluminiumhydrid⁶⁾, so erhält man nach Aufarbeitung mit wäßrigem Ammoniak ein Substanzgemisch, das mehrere sehr polare Substanzen enthält — offenbar Aldehydcarbinole, Estercarbinole bzw. das Diol — und ein einziges sehr viel unpolares Produkt. Diese Verbindung wurde durch präparative Schichtchromatographie abgetrennt und aus Aceton kristallisiert. Dünnschichtchromatographische Analyse, UV-Spektroskopie — speziell die typische pH-Abhängigkeit dieses Verbindungstyps mit ankondensiertem Pyridinring — und massenspektroskopisches Fragmentierungsverhalten sowie Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt beweisen die Identität mit dem aus natürlichem Material bereiteten Dihydroangustin (**1a**)⁷⁾.

Zur Darstellung des Angustidins (**3**) war es notwendig, den Diester **11** zu acylieren. Das dabei resultierende Produkt **20** könnte dann prinzipiell in beide Alkaloidtypen übergehen.

Reduktion nur einer Estergruppe sollte über das Aldehydketon **22** den Ester **25** und somit nach Decarboxylierung das Angustidin (**3**) ergeben, während bei Reduktion beider Estergruppen der resultierende Dialdehyd auch zum Angustolintyp sollte cyclisieren können.

⁶⁾ Der Firma *Schering*, Berlin und Bergkamen, danken wir für die freundliche Überlassung der gebrauchsfertigen Lösungen dieses Reagenzes.

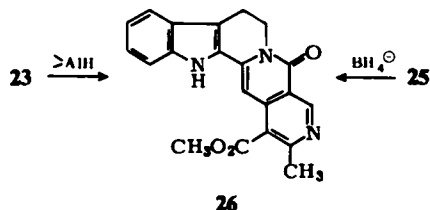
⁷⁾ Für die freundliche Überlassung einer Probe dieser Substanz sind wir Herrn Dr. *Cheung*, Universität Sidney, sehr dankbar.



Die Acylierung von **11** mit Acetanhydrid und Natriumhydrid in Dimethylformamid ergab ein öliges, nach chromatographischer Reinigung dünnschichtchromatographisch einheitliches Produkt. Das Massenspektrum zeigt jedoch deutlich, daß eine Diacylverbindung vorliegt, und die spektroskopischen Daten belegen, daß neben der C-Acylierung auch die N-Acylierung zu **21** stattgefunden hat. Obwohl dieses Produkt, wohl wegen des Keto-Enol-Gleichgewichts, nicht zum Kristallisieren zu bringen war, wurde die ölige einheitliche Substanz bei -70°C mit Diisobutylaluminiumhydrid reduziert. Nach Aufarbeitung mit wäßrigem Ammoniak konnte aus dem Rohprodukt nach Filtration an Kieselgel nur eine unpolare Verbindung kristallin gewonnen werden, die sich aufgrund der spektroskopischen Daten (s. Exp. Teil) als die Pyridinverbindung **25** erwies.

Somit ergibt sich der Schluß, daß nur die Estergruppe am Pyridinring reduziert worden ist, das β -Dicarbonylsystem aber nicht angetastet wurde. Die Erklärung könnte darin liegen, daß das Aluminiumhydrid die β -Dicarbonylstruktur durch Enolatbildung maskiert; schließlich ist sogar daran zu denken, daß dieses Reagenz sogar die Bildung eines Pyrons (s. **24**), in dem die Cyclisierung bereits vororientiert ist, bewirkt. Folgende Beobachtung stützt diesen Verdacht: Läßt man **21** über Nacht in einem Gemisch von Dioxan und verd. wäßriger Salzsäure bei Raumtemperatur stehen, so bildet sich das Pyron **23** als Hauptprodukt, während **24** in geringer Menge aus der Mutterlauge isoliert werden kann.

Die Reduktion des Pyrons **23** liefert erwartungsgemäß nach Aufarbeitung mit Ammoniak den Pyridinester **26**, eine Substanz, die auch aus **25** über Boranatreduktion mit anschließender, bei der Aufarbeitung erfolgreicher, Hydrolyse zu gewinnen ist.



25 und **26** können anschließend durch alkalische Hydrolyse und Cu-katalysierte Decarboxylierung in Chinolin in das Angustidin (**3**) übergeführt werden. Für dieses Produkt wurde die Identität durch einen Vergleich mit einer Probe Angustidin gesichert (DC, UV, IR), die kürzlich auf einem photochemischen Weg⁸⁾ von *Ninomiya* et al. bereitet werden konnte.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für finanzielle Hilfe. Professor Dr. A. Shafiee, Teheran, dankt der *Humboldt-Stiftung* für ein Stipendium.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden in Chloroform bzw. als KBr-Preßling mit dem Beckman IR 5 bzw. dem Perkin Elmer 457 und die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DB-GT gemessen. Die Kernresonanzspektren wurden mit dem Varian HA 100 aufgenommen. Tetramethylsilan diente als Locksubstanz. Die elektronisch integrierten Protonenzahlen stehen in Klammern. Die Massenspektren wurden mit dem CH-5 der Firma Varian MAT bei 70 eV und bei den jeweils angegebenen Temperaturen aufgenommen. Für die Chromatographie verwendete man Kieselgel der Akt.-St. II (Korngröße 0.15–0.3 mm), bei der Dünnschichtchromatographie diente das System Methylenechlorid/5% Methanol als Laufmittel. Die Schmelzpunkte wurden mit der Kofler-Bank ermittelt und sind in den meisten Fällen Zersetzungspunkte. Die Analysen verdanken wir Frau *Jirotkova* im mikroanalytischen Labor des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Hannover.

2-[Bis(tert-butoxycarbonyl)methyl]-4-oxo-4,6,7,12-tetrahydroindolo[2,3-a]chinolizin-3-carbonsäure-äthylester (12): Eine Lösung von 1.0 g **9**⁴⁾ in 200 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurde unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 5 ml frisch dest. Thionylchlorid in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt. Nach 3 h bei Raumtemp. goß man in eiskalte gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierte mit Methylenechlorid. Es wurde mit gesätt. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und dann das Solvens i. Vak. abgedampft. Den Rückstand kristallisierte man aus Aceton und erhielt 900 mg (89%) Kristalle vom Schmp. 139°C (Lit.⁴⁾ 139°C). Das Produkt erwies sich in den UV-, IR- und massenspektroskopischen Daten als identisch mit unter Lit.⁴⁾ angegebene Material.

2-[(Methoxycarbonyl)methyl]-4-oxo-4,6,7,12-tetrahydroindolo[2,3-a]chinolizin-3-carbonsäure-methylester (11): 247 mg **12**, gelöst in 10 ml Trifluoressigsäure, beließ man 1 h bei Raumtemp., dampfte dann i. Vak. ein, nahm den Rückstand in 4 proz. methanol. Schwefelsäure auf und ließ weitere 12 h bei Raumtemp. stehen. Nach dem Aufarbeiten filtrierte man mit Methylenechlorid/1% Methanol an Kieselgel und erhielt 120 mg (69%) des Diesters **11**, Schmp. 203–204°C.

⁸⁾ *I. Ninomiya, H. Takasugi und T. Naito, J. C. S. Chem. Commun. 1973, 732.*

UV (CH₃OH): λ_{\max} 395, 310, 290, 276, 263, 255 nm ($\epsilon = 18\,200, 2300, 3900, 4150, 5760, 5380$). — IR (KBr): C=O 1732, 1725, Aromat 1640 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): arom. Protonen τ 2.5–3.0 [4] m, 3.51 [1] s, CH₂ 5.80 [2] tr, 7.15 [2] tr, 6.37 [2] s, OCH₃ 6.22 [3] s, 6.33 [3] s, NH 0.30 [1] s breit. — MS (140°C): M⁺ 366 ME (100%), 335 (20%), 333 (36%), 306 (15%), 303 (38%), 301 (24%).

C₂₀H₁₈N₂O₅ (366.4) Ber. C 65.57 H 4.91 Gef. C 65.86 H 4.87

2-[1-(Methoxycarbonyl)propyl]-4-oxo-4,6,7,12-tetrahydroindolo[2,3-a]chinolizin-3-carbonsäure-methylester (**18**): 366 mg **11**, gelöst in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid, versetzt man mit 32 mg Lithiumhydrid und rührte 15 min bei Raumtemp. Nach Zugabe von 175 mg Äthyljodid wurde weitere 3 h gerührt und anschließend in 100 ml Eiswasser gegossen, dem 2 ml Eisessig zugefügt worden waren. Nach Extraktion mit Methylenchlorid und Abdampfen des Solvens i. Vak. chromatographierte man den Rückstand an Kieselgel. Methylenchlorid eluierte zunächst als unpolare Komponente 12-Äthyl-2-[1-(methoxycarbonyl)propyl]-4-oxo-4,6,7,12-tetrahydroindolo[2,3-a]chinolizin-3-carbonsäure-methylester (**19**). Ausb. 42 mg (10%) vom Schmp. 167–168°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 393, 378, 290, 281, 264, 256 nm ($\epsilon = 28\,000, 28\,300, 7\,720, 8\,100, 11\,000, 10\,000$). — IR (KBr): C=O 1730, Aromat 1650 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): arom. Protonen τ 2.2–2.9 [4] m, Pyridonproton 3.23 [1] s, CH₂ 5.7–5.3 [4] m, 6.87 [2] tr, 7.4–8.2 [2] m, OCH₃ 6.00 [3] s, 6.20 [3] s, CH₃ 8.34 [3] tr, 8.93 [3] tr, CH 6.22 [1] tr. — MS (180°C): M⁺ 422 ME (100%), 391 (15%), 389 (17%), 375 (20%), 362 (28%), 347 (12%), 334 (36%), 303 (20%).

C₂₄H₂₆N₂O₅ (422.5) Ber. C 68.24 H 6.16 N 6.63 Gef. C 68.31 H 6.07 N 6.68

Aus den folgenden Fraktionen isolierte man insgesamt 315 mg (74%) **18**, das nach Auflösen in Essigester und Anspritzen mit Petroläther kristallisierte und einen Schmp. von 207–208°C zeigte.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 395, 380, 288, 278, 263, 255 nm ($\epsilon = 28\,800, 26\,300, 7\,250, 7\,600, 9\,550, 8\,730$). — IR (KBr): NH 3200, C=O 1730, Aromat 1640 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): NH τ 0.65 [1] breit, arom. Protonen 2.2–2.0 [4] m, Pyridonproton 3.4 [1] s, CH₂ 5.67 [2] tr, 6.02 [2] tr, 7.85 [2] tr, OCH₃ 6.10 [3] s, 6.3 [3] s, CH₃ 9.06 [3] tr, CH 6.23 [1] tr. — MS (200°C): M⁺ 394 ME (100%), 363 (12%), 361 (20%), 347 (28%), 334 (58%), 319 (26%).

C₂₂H₂₂N₂O₅ (394.4) Ber. C 67.07 H 5.63 N 7.11 Gef. C 67.04 H 5.75 N 7.06

Dihydroangustin (**1a**): 120 mg **18** löste man in 3 ml wasserfreiem Äthylenglycol-dimethyläther. Nach Abkühlung auf –70°C versetzte man mit einem Gemisch aus 1 ml 20 proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan und 5 ml Äthylenglycol-dimethyläther. Man rührte 30 min bei –70°C und zersetzte dann mit wäbr. Ammoniak. Nach weiteren 30 min bei Raumtemp. wurde mit Methylenchlorid extrahiert, das Solvens i. Vak. abgedampft und der Rückstand durch DSC getrennt. Die unpolare Fraktion lieferte nach Kristallisation aus Aceton 23 mg **1a** (24%) vom Schmp. 318–320°C (Lit.²⁾ 290–294°C, aus Methanol). Im IR- und Massenspektrum sowie im DC-Verhalten zeigte das Produkt Identität mit einer aus natürlichem Material bereiteten Probe.

N-Acetyl-20-(methoxycarbonyl)angustin (**25**): Zu einer Lösung von 1 g **11** in 45 ml wasserfreiem Dimethylformamid gab man 800 mg Natriumhydrid (80 proz. Öl-Emulsion) und rührte 15 min unter Stickstoff bei Raumtemp. Nach dem Zugeben von 3.5 ml frisch dest. Acetanhydrid rührte man weitere 5 h bei Raumtemp. Das Gemisch wurde dann auf Eiswasser gegossen, vorsichtig angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wusch man mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, anschließend mit

gesätt. Natriumchlorid-Lösung und dampfte nach dem Trocknen über Natriumsulfat das Solvens i. Vak. ab. Das Rohprodukt wurde sodann an Kieselgel filtriert. Mit Äther/2% Methanol eluierte man 850 mg (67%) eines öligen, aber DC reinen Acylierungsproduktes, das im Massenspektrum ein Molekül-Ion bei 450 ME zeigte.

Nach mehrfachem Abdampfen von Methylenchlorid i. Vak. löste man 200 mg dieser Substanz in 30 ml Äthylenglycol-dimethyläther, kühlte auf -70°C ab und versetzte mit 2 ml einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan, die vorher mit 5 ml wasserfreiem Äthylenglycol-dimethyläther verdünnt worden waren. Nach 30 min bei -70°C versetzte man mit wäbr. Ammoniak und arbeitete auf, wie für **1a** angegeben. Den Rückstand nahm man in sehr wenig Methanol auf und spritzte mit Äther an, bis Kristallisation einsetzte. Das ausgefallene dunkelbraune Rohprodukt wurde aus Aceton umkristallisiert und lieferte 36 mg (20%) DC-reine Kristalle vom Schmp. $218-219^{\circ}\text{C}$.

UV (CH_3OH): λ_{max} 390, 375, 301, 232 nm ($\epsilon = 29\,500, 32\,300, 10\,500, 29\,500$). — IR (KBr): C=O 1715, 1660, Aromat 1575, 1585, 1600, 1615 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): α -Pyridinproton τ 0.49 [1] s, Indolprotonen 1.83 [1] d, $J = 8$, 2.38–2.80 [3] m, Pyridonproton 3.50 [1] s, CH_2 5.48 [2] tr, $J = 6$, 6.95 [2] tr, $J = 6$, OCH_3 6.02 [3] s, CH_3 7.31 [3] s, 7.37 [3] s. — MS (250°C): M^{\oplus} 401 ME (20%), 359 (100%), 344 (11%), 326 (19%), 299 (15%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ (401.4) Ber. C 68.83 H 4.73 N 10.47 Gef. C 68.75 H 4.56 N 10.37

Stehenlassen des öligen Diacylproduktes in einem Gemisch von 7 ml Dioxan, 3 ml Wasser und 4 ml konz. Salzsäure bei Raumtemp. (15 h) erzeugte die kristallinen Pyrone **23** und **24**, die sich gut zur Charakterisierung eignen. Das Rohprodukt wurde nach dem Eindampfen in 30 ml Methylenchlorid suspendiert und durch Filtration der unlösliche Feststoffanteil abgetrennt. Dieser ergab nach Umkristallisation aus Methanol in 59% Ausb. den *2-Methyl-4,5-dioxo-5,7,8,13-tetrahydro-4H-indolo[2,3-a]pyrano[3,4-g]chinolizin-1-carbonsäure-methylester* (**23**) vom Schmp. ab 300°C (Zers.).

UV (CH_3OH): λ_{max} 426, 308, 296, 243 nm ($\epsilon = 67\,700, 55\,000, 28\,200, 40\,500$). — IR (KBr): NH 3480, 3180, C=O 1740, 1715, 1630, Aromat 1560–1590 cm^{-1} . — NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): Pyridonproton τ 1.83 [1] s, arom. Protonen 2.2–2.9 [4] m, CH_2 5.07 [2] tr, $J = 6$, 6.5 [2] tr, $J = 6$, OCH_3 5.8 [3] s, CH_3 7.2 [3] s. — MS (260°C): M^{\oplus} 376 ME (100%), 375 (96%), 361 (11%), 345 (7%), 343 (10%), 303 (5%), 301 (5%).

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (394.4) Ber. C 63.96 H 4.56 N 7.10 Gef. C 64.13 H 4.57 N 7.09

Die Methylenchloridphase dieser Filtration ergab nach dem Eindampfen und Reinigung durch DSC in 5% Ausb. den kristallinen *13-Acetyl-2-methyl-4,5-dioxo-5,7,8,13-tetrahydro-4H-indolo[2,3-a]pyrano[3,4-g]chinolizin-1-carbonsäure-methylester* (**24**). Schmp. $243-245^{\circ}\text{C}$.

UV (CH_3OH): λ_{max} 415, 395, 318, 295, 234 nm ($\epsilon = 48\,600, 44\,400, 18\,000, 20\,400, 39\,000$). — IR (KBr): C=O 1760, 1715, 1650, Aromat 1560–1590 cm^{-1} . — NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): Indolprotonen τ 1.9 [1] m, 2.2–2.9 [3] m, Pyridonproton 4.32 [1] s, CH_2 5.62 [2] tr, $J = 6$, 6.90 [2] tr, $J = 6$, OCH_3 6.12 [3] s, CH_3 7.35 [3] s, COCH_3 7.61 [3] s. — MS (230°C): M^{\oplus} 418 ME (26%), 376 (100%), 375 (94%), 361 (8%), 345 (10%), 344 (10%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (418.4) Ber. C 66.03 H 4.34 N 6.69 Gef. C 66.04 H 4.30 N 6.61

20-(Methoxycarbonyl)angustidin (**26**): Diisobutylaluminiumhydrid-Reduktion von **23**, wie bei **25** angegeben, und entsprechende Aufarbeitung mit wäbr. Ammoniak lieferte in 10% Ausb. den Ester **26** vom Schmp. $238-239^{\circ}\text{C}$.

In sehr viel besserer Ausb. gewann man **26** jedoch aus der Pyridinverbindung **25**: 10 mg **25**, gelöst in 5 ml Methanol, versetzte man mit 30 mg Natriumborant. Nach 1 h bei Raumtemp. goß man auf Eiswasser und extrahierte mit Methylenchlorid. Den nach dem Abdampfen des

Solvens i. Vak. verbleibenden Rückstand kristallisierte man aus Methanol und erhielt 6 mg (67%) einer Verbindung, die die gleichen spektroskopischen Eigenschaften und den gleichen Schmelzpunkt zeigten, wie die oben erwähnte Substanz. Schmp. 238–239°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 395, 378, 305, 294, 255 nm ($\epsilon = 32800, 30180, 7770, 7170, 16700$). – IR (KBr): C=O 1730, 1650, Aromat 1600 cm⁻¹. – MS (200°C): M⁺ 359 ME (100%), 344 (12%), 326 (25%), 298 (15%).

C₂₁H₁₇N₃O₃ (359.1) Mol.-Masse Ber. 359.1270 Gef. 359.1270 (massenspektroskop.)

Angustidin (3): 10 mg **25** wurden mit 5proz. methanol. Natronlauge zur Verseifung 15 h bei Raumtemp. stehengelassen, dann schwach angesäuert und die ausgefallene Säure abfiltriert. Nach Auflösen der Säure in 4 ml frisch dest. Chinolin fügte man 20 mg Kupferpulver hinzu und erhitzte 4 h unter Rückfluß. Das Chinolin wurde anschließend i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und filtriert. Dann wurde erneut eingedampft und der Rückstand durch DSC aufgetrennt. Die unpolarste Zone lieferte nach Eluierung mit Methylenchlorid/Methanol die Hauptmenge an Substanz, und durch anschließende Kristallisation aus Aceton/Äther gewann man 3 mg (40%) *Angustidin*, das in Schmp. (300°C), UV-Spektrum, IR-Spektrum und DC-Verhalten Identität zeigte mit einer freundlicherweise von Prof. *Ninomiya* überlassenen Probe⁸⁾.

[455/73]