

142. *Alstonia scholaris*: Struktur des Indolalkaloides Narelin**Yutaka Morita, Manfred Hesse und Hans Schmid[†]**Organisch-chemisches Institut der Universität, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich¹⁾

und

Avijit Banerji, (Mrs.) Julie Banerji und (Mrs.) Asima Chatterjee

Pure Chemistry Department, University College of Science, Calcutta - 700009, India

und

Willi E. Oberhänsli

Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

Herrn Professor Dr. Walter Boguth zum 60. Geburtstag gewidmet

(23.III.77)

Alstonia scholaris*: The structure of the indole alkaloid narelineSummary*

Besides the known akuammidine, picralinal, picrinine and pseudoakuammigine a new indole alkaloid called nareline ($M = 352$) was isolated from *Alstonia scholaris* R. BR., which belongs to the plant family of *Apocynaceae*. Its structure **2** was deduced by single crystal X-ray diffraction. **2** represents the absolute configuration. The spectroscopic data of **2** and its derivatives (*Scheme 1*) as well as their chemical behavior support this structure. In biogenetic sense nareline is related to the bases akuammiline (**4**) and picraline (**5**) (*Scheme 2*). In contrast to those the C-atom 5 is exocyclic and represents an aldehyde group which forms together with the oxygen atom of the N(4)-hydroxylamine group a cyclic half acetale. - By oxidation ($\text{CrO}_3/\text{CH}_3\text{COOH}$) of **2** the oxindol derivative **19** (oxonareline) is formed which contains a cyclic acetal as a partial structure element (*Scheme 4*).

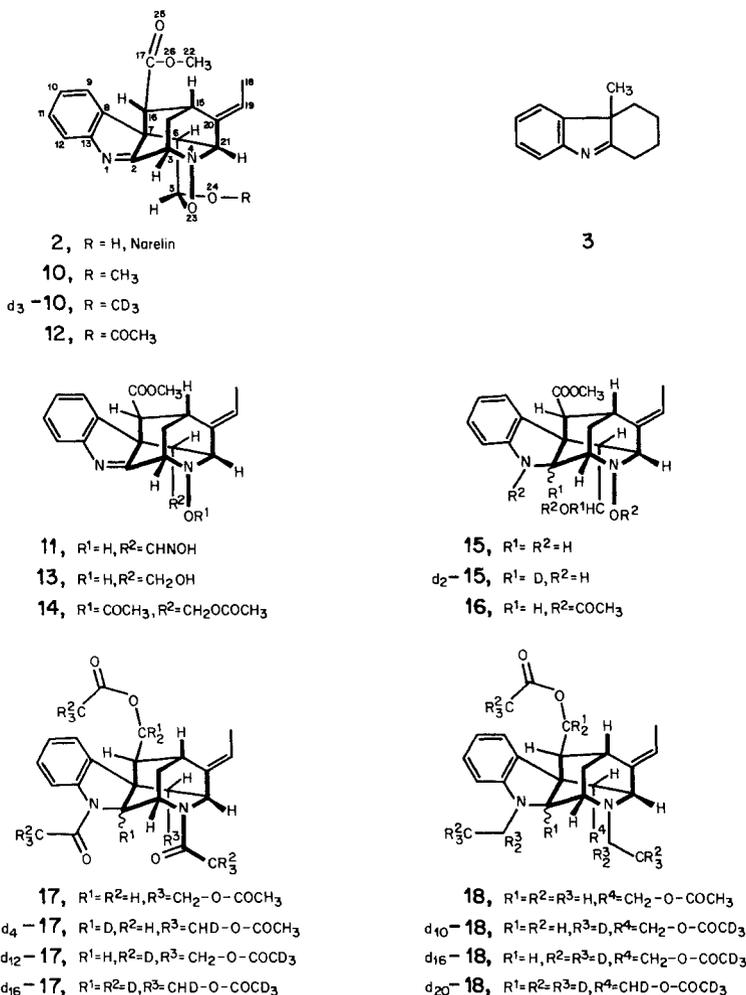
Alstonia scholaris R. BR. ist eine in Indien beheimatete Pflanze, die zur Familie der *Apocynaceae* (Subfamilie *Plumerioideae*, *Tribus Alstonieae*) gehört. Sie wurde bezüglich ihres Alkaloidgehaltes schon verschiedentlich untersucht. Die Alkaloide, die bisher aus *A. scholaris* isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt wurden, sind: Akuammicin [2], Akuammicin-methojodid [2], Akuammicin-N-oxid [2], Akuammidin [3], (-)-Echitamidin [4], (-)-Echitamin [5], Nor-echitamin [2], (-)-Picralinal [3], Picrinin (**1**) [3], Pseudoakuammigin [2]. Alle diese Pflanzenbasen sind Indolalkaloide, die verschiedenen Strukturtypen angehören.

Gegenstand dieser Arbeit ist der Bericht über ein neues Indolalkaloid aus den Blättern von *A. scholaris*, welches Narelin (**2**) genannt wird.

¹⁾ 162. Mitt. über Alkaloide; 161. Mitt. Zürich, s. [1].

1. Struktur von Narelin (2). - Narelin [$C_{20}H_{20}N_2O_4$, $M = 352$; $[\alpha]_D = -71^\circ$ ($CHCl_3/CH_3OH$); Smp. 275° (Zers.), Prismen aus $CHCl_3/CH_3OH$] besitzt ein unsubstituiertes Indolenin-Chromophor [UV.-Spektrum in C_2H_5OH : λ_{max} 216 nm ($\log \epsilon = 4,20$), 256 (3,77) und λ_{min} 256 (3,77)] ähnlich demjenigen von 4a-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol (3), welches folgende Extremwerte zeigt: λ_{max} 219 nm ($\log \epsilon = 4,00$), 254 (3,84); λ_{min} 232 (3,53). Sehr ähnlich sind auch die UV.-Spektren der beiden Verbindungen in konz. Schwefelsäure (vgl. exper. Teil). Bestätigt wird das Vorhandensein eines Indolenin-Chromophors auch durch das IR.-Spektrum (KBr): 1630 und 1604 cm^{-1} . Zusätzlich wird in diesem Spektrum auch die Anwesenheit einer Estercarbonylgruppe bei 1735 cm^{-1} angezeigt. Aus dem NMR.-Spektrum (d_6 -DMSO) lassen sich die folgenden Strukturinformationen ziehen: 4 aromatische Protonen absorbieren als *m* zwischen 7,75 und 7,15 ppm. Vorhanden sind ferner ein

Schema 1



Äthylidenrest (=HC-CH₃ als *qa* bei 5,77 ($J=7$ Hz), =HC-CH₃ als *d* bei 1,65 ppm), ein Methoxycarbonylrest (*s* bei 3,69 ppm), eine Hydroxylgruppe, die ein *d* ($J=6$ Hz) bei 6,57 ppm aufweist, das nach Zusatz von D₂O verschwindet.

Die Struktur von **2** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse geklärt. Die wichtigsten Kristallkonstanten von Narelin sind: Raumgruppe $P 2_1$ (monoklin), $a=9,860\pm 0,005$ Å, $b=10,787\pm 0,006$ Å, $c=8,321\pm 0,004$ Å, $\beta=105,63^\circ\pm 0,05^\circ$, $V=852,32$ Å³, $Z=2$.

Zur Bestimmung der Beugungsintensitäten wurde ein $0,4\times 0,4\times 0,4$ mm³ grosses Kristallfragment in eine Lindemann-Kapillare eingeschlossen. Die für die Strukturbestimmung nötigen Beugungsreflexe wurden mit Mo-K α -Strahlung von $\theta=0-30^\circ$ bestimmt²⁾, während die für die Bestimmung der absoluten Konfiguration nötigen Messungen auf Cu-K α -Strahlung beruhen. In beiden Fällen kam der « $\omega/2\theta$ scan» mit β -Filter zur Anwendung. Von insgesamt 2611 gemessenen Reflexen wiesen 2411 eine Intensität von mehr als die dreifache Standardabweichung der Messung auf und wurden als beobachtet angenommen. Nach den üblichen Lorentz- und Polarisationskorrekturen konnte die Struktur mittels direkter Methoden bestimmt werden [6].

Die Verfeinerung der Atomkoordinaten erfolgte unter Einschluss aller beobachteten Reflexe nach der Methode der kleinsten Quadrate. Die blockdiagonale Verfeinerung [6] unter Verwendung der «Molybdän-Daten» wurde mit anisotropen Temperaturfaktoren und reellen Streufaktoren [7] der C-, N- und O-Atome durchgeführt. Wasserstofflagen wurden berechnet und als konstante Parameter in den Verfeinerungsrunden mitgeführt. Ein R-Wert von 4,0% resultierte.

Als nächster Schritt folgte mit den verfeinerten Koordinatensätzen X_i, Y_i, Z_i und X_i, \bar{Y}_i, Z_i je eine Strukturfaktorberechnung unter Verwendung anomaler C-, N-, O-Streufaktoren [8]. Diese Berechnungen dienten als Grundlage zur Auswahl von 15 Reflexen, welche einen möglichst hohen Beitrag an anomaler Streuung aufweisen. Von jedem dieser Reflexe wurden mit Cu-K α -Strahlung die Intensität $I_{hkl}, I_{\bar{h}kl}, I_{h\bar{k}l}$ und $I_{\bar{h}\bar{k}l}$ mit grosser Sorgfalt bestimmt und die Grösse

$$\Delta = (I_{hkl} + I_{\bar{h}kl}) - (I_{h\bar{k}l} + I_{\bar{h}\bar{k}l})$$

berechnet. Tabelle 1 gibt die Resultate dieser Messungen. Die Vorzeichen der berechneten Differenz ($\Delta_{ber.}$) beruhen auf dem Koordinatensatz in Tabelle 2. Die volle Übereinstimmung der gefundenen ($\Delta_{gef.}$) und der berechneten Vorzeichen bestimmt mit hoher Wahrscheinlichkeit die korrekte absolute Konfiguration des Narelins.

Tabelle 1. Bijvoet-Paare

Reflektion	($I_{hkl} + I_{\bar{h}kl}$)	($I_{h\bar{k}l} + I_{\bar{h}\bar{k}l}$)	$\Delta_{gef.}$	$\Delta_{ber.}$
1 7 1	155883	153772	+	+
-1 2 2	3118884	3197901	-	-
-1 7 2	156386	165782	-	-
-1 3 3	1215198	1246115	-	-
1 5 3	308568	314184	-	-
-1 3 4	1649163	1695688	-	-
-1 6 5	55507	54782	+	+
2 1 1	940587	929433	+	+
2 2 1	925617	917186	+	+
-3 1 6	165529	171359	-	-
5 1 4	923915	927982	-	-
-2 1 7	116892	115573	+	+
-4 1 1	251697	255469	-	-
6 1 2	50592	52952	-	-
6 1 5	10088	9326	+	+

²⁾ Zur Messung der Beugungsintensitäten fand ein Hilger & Watts-Vierkreisdiffraktometer (Y 290/PDP-8) Verwendung.

Tabelle 2. *Koordinaten der Atome* (Standardabweichung $\times 10^5$)

Atom	X	Y	Z
N(1)	0.38243 (18)	0.14014	0.33622 (21)
C(2)	0.27244 (19)	0.20545 (18)	0.32869 (22)
C(3)	0.19306 (21)	0.22260 (20)	0.45592 (23)
N(4)	0.19712 (19)	0.35778 (19)	0.49973 (21)
C(5)	0.37074 (20)	0.44379 (20)	0.37846 (22)
C(6)	0.23305 (18)	0.42115 (17)	0.24270 (21)
C(7)	0.22267 (17)	0.28623 (17)	0.17446 (20)
C(8)	0.33109 (18)	0.25112 (17)	0.08420 (21)
C(9)	0.35278 (21)	0.28794 (21)	-0.06674 (23)
C(10)	0.46720 (24)	0.23734 (25)	-0.11254 (26)
C(11)	0.55775 (23)	0.15333 (26)	-0.00999 (30)
C(12)	0.53664 (23)	0.11492 (22)	0.14154 (29)
C(13)	0.42118 (20)	0.16470 (18)	0.18508 (23)
C(14)	0.04076 (22)	0.18252 (21)	0.37661 (28)
C(15)	-0.02207 (19)	0.25995 (19)	0.21818 (24)
C(16)	0.06845 (18)	0.24550 (17)	0.09090 (22)
C(17)	-0.00018 (20)	0.32001 (19)	-0.06544 (23)
C(18)	-0.27922 (28)	0.43832 (35)	0.17765 (55)
C(19)	-0.12652 (22)	0.46958 (23)	0.25385 (32)
C(20)	-0.01771 (20)	0.39330 (19)	0.27062 (24)
C(21)	0.12933 (19)	0.43501 (19)	0.35161 (23)
C(22)	-0.19685 (34)	0.32675 (32)	-0.30166 (37)
O(23)	0.34508 (16)	0.39479 (17)	0.53114 (17)
O(24)	0.39618 (17)	0.57014 (16)	0.39388 (20)
O(25)	0.03808 (20)	0.41852 (19)	-0.10347 (22)
O(26)	-0.11408 (20)	0.26065 (19)	-0.15584 (24)
H(3)	0.23563	0.17166	0.55736
H(5)	0.45114	0.39900	0.35127
H(6)	0.21587	0.48451	0.15103
H(9)	0.28712	0.34804	-0.14139
H(10)	0.48363	0.26159	-0.22203
H(11)	0.64121	0.12021	-0.04467
H(12)	0.60131	0.05363	0.21650
H(14)	-0.01686	0.19630	0.45784
H(14)	0.03771	0.09271	0.34642
H(15)	-0.12186	0.23402	0.16463
H(16)	0.06901	0.15622	0.05819
H(18)	-0.33461	0.45138	0.26043
H(18)	-0.31922	0.49429	0.07796
H(18)	-0.28964	0.35034	0.13795
H(19)	-0.10509	0.55553	0.29556
H(21)	0.12811	0.52389	0.38799
H(22)	-0.13755	0.34489	-0.37926
H(22)	-0.28004	0.27571	-0.36122
H(22)	-0.23136	0.40723	-0.26594
H(24)	0.47436	0.58488	0.48185

Die in *Tabelle 2* aufgeführten Atomkoordinaten³⁾ wie auch die Stereoprojektion (*Figur*) definieren die absolute Konfiguration des Narelins. Eine Reihe von berech-

³⁾ Die für das Narelin verwendete Numerierung der Atome ist im *Schema 1* gegeben.

Tabelle 3. *Anisotrope Temperaturfaktoren*
 $T = \exp(-B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{23}kl + B_{13}hl + B_{12}hk)$

Atom	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{23}	B_{13}	B_{12}
N(1)	0.0076	0.0052	0.0096	0.0020	0.0035	0.0016
C(2)	0.0067	0.0049	0.0079	0.0020	0.0016	0.0000
C(3)	0.0080	0.0064	0.0086	0.0023	0.0049	-0.0005
N(4)	0.0079	0.0071	0.0088	-0.0005	0.0042	-0.0012
C(5)	0.0066	0.0061	0.0085	-0.0007	0.0012	-0.0017
C(6)	0.0058	0.0045	0.0081	-0.0001	0.0015	-0.0002
C(7)	0.0057	0.0046	0.0073	0.0007	0.0020	0.0008
C(8)	0.0065	0.0048	0.0080	0.0003	0.0029	0.0010
C(9)	0.0083	0.0062	0.0086	0.0002	0.0040	-0.0003
C(10)	0.0095	0.0083	0.0103	-0.0020	0.0079	-0.0011
C(11)	0.0084	0.0084	0.0135	-0.0039	0.0078	0.0012
C(12)	0.0081	0.0068	0.0129	-0.0009	0.0043	0.0032
C(13)	0.0073	0.0051	0.0092	0.0004	0.0028	0.0014
C(14)	0.0078	0.0062	0.0124	0.0026	0.0060	-0.0017
C(15)	0.0062	0.0054	0.0108	0.0003	0.0032	-0.0004
C(16)	0.0065	0.0044	0.0085	-0.0001	0.0014	-0.0000
C(17)	0.0070	0.0055	0.0090	-0.0008	0.0008	0.0004
C(18)	0.0072	0.0103	0.0340	-0.0063	0.0017	0.0029
C(19)	0.0074	0.0069	0.0156	-0.0026	0.0053	0.0011
C(20)	0.0069	0.0056	0.0100	-0.0012	0.0043	-0.0004
C(21)	0.0069	0.0054	0.0092	-0.0020	0.0036	-0.0003
C(22)	0.0127	0.0104	0.0153	0.0046	-0.0131	-0.0028
O(23)	0.0080	0.0080	0.0080	0.0003	0.0000	-0.0027
O(24)	0.0094	0.0061	0.0117	-0.0008	-0.0005	-0.0040
O(25)	0.0122	0.0075	0.0132	0.0055	-0.0041	-0.0044
O(26)	0.0111	0.0075	0.0145	0.0037	-0.0101	-0.0042

neten Bindungslängen (*Tabelle 4*) und Bindungswinkeln (*Tabelle 5*) beschreiben die Geometrie der Molekel und sind im Einklang mit der gegebenen Struktur.

Im Kristall bilden sich Wasserstoffbrücken von 2,78 Å Länge zwischen N(1) und O(24). Neben diesen Kontakten treten keine stärkeren intermolekularen Wechselwirkungen auf. Der kürzeste intermolekulare Abstand zwischen den schwereren Atomen (C, N, O) beträgt 3,35 Å.

Narelin besitzt gegenüber allen bisher bekannten Indolalkaloiden ein neuartiges Ringskelett, bei dem das C(5) der Tryptaminbrücke exocyclisch angeordnet ist. Ferner ist N(4) Teil einer Hydroxylamino-Gruppe, welche mit der C(5)-Aldehydgruppe eine cyclische Aminoxyacetal-Funktion bildet.

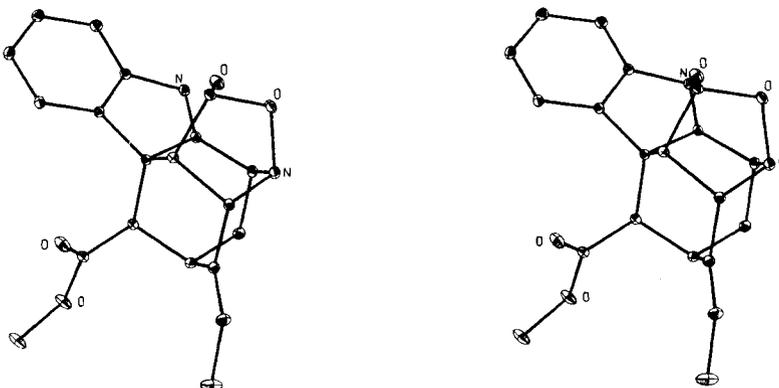
Es ist anzunehmen, dass sich Narelin biogenetisch von Akuammilin (**4**) ableitet (vgl. *Schema 2*). Oxydation von **4** am C(5) und anschliessender Ringschluss mit C(2) führt zum bekannten Alkaloid Picralin (**5**), welches durch eine nochmalige Oxydation, in diesem Fall am allylischen und zu N(4) α -ständigen C(21), zu **6** führt. Im hypothetischen Zwischenprodukt **6** stellt OX eine Abgangsgruppe dar. Durch

Tabelle 4. Bindungslängen (Å) mit Standardabweichungen ($\times 1000$)

Atome	Länge	Atome	Länge	Atome	Länge
N(1)-C(2)	1,281(3)	C(6)-C(7)	1,556(3)	C(15)-C(16)	1,566(3)
N(1)-C(13)	1,434(3)	C(6)-C(21)	1,546(3)	C(15)-C(20)	1,500(3)
C(2)-C(3)	1,488(3)	C(7)-C(8)	1,511(3)	C(16)-C(17)	1,524(3)
C(2)-C(7)	1,519(3)	C(7)-C(16)	1,555(3)	C(17)-O(25)	1,198(3)
C(3)-C(14)	1,531(3)	C(8)-C(9)	1,388(3)	C(17)-O(26)	1,335(3)
C(3)-N(4)	1,501(3)	C(8)-C(13)	1,400(3)	C(18)-C(19)	1,506(4)
N(4)-C(21)	1,489(3)	C(9)-C(10)	1,396(3)	C(19)-C(20)	1,329(3)
N(4)-O(23)	1,466(3)	C(10)-C(11)	1,391(4)	C(20)-C(21)	1,494(3)
C(5)-C(6)	1,534(3)	C(11)-C(12)	1,395(3)	C(22)-O(26)	1,454(4)
C(5)-O(23)	1,460(2)	C(12)-C(13)	1,392(3)		
C(5)-O(24)	1,386(3)	C(14)-C(15)	1,542(3)		

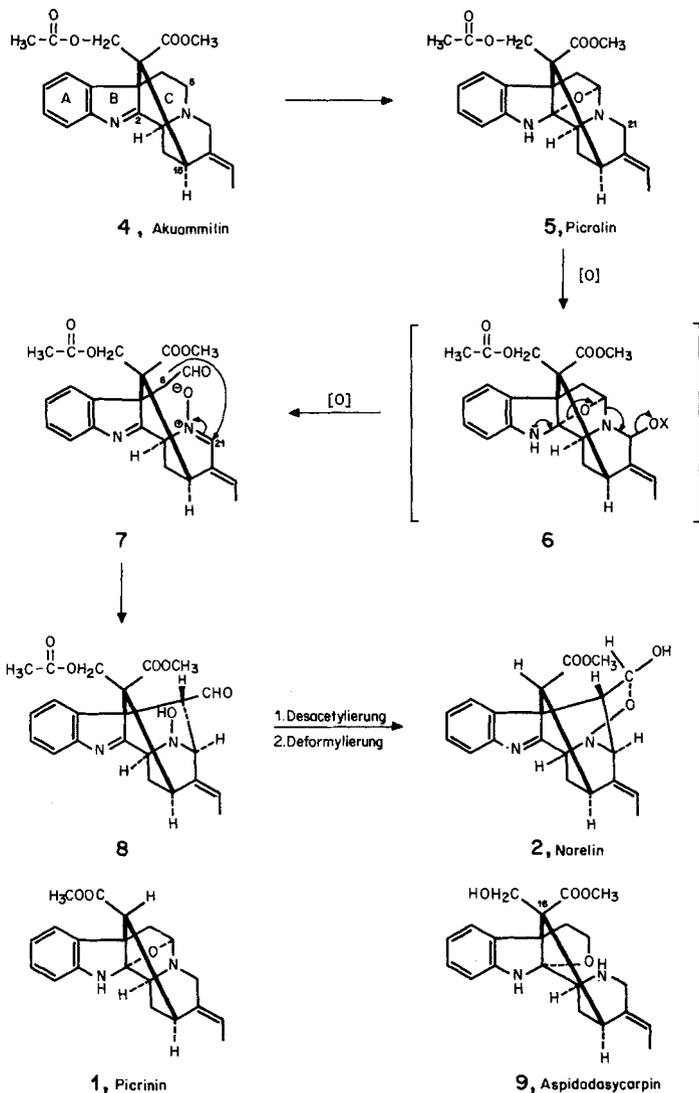
Tabelle 5. Bindungswinkel (Grad, Standardabweichungen $\approx 0,2^\circ$)

Atome	*	Atome	*	Atome	*
C(2)-N(1)-C(13)	106,1	C(2)-C(7)-C(8)	99,5	C(14)-C(15)-C(20)	107,3
N(1)-C(2)-C(3)	129,4	C(2)-C(7)-C(16)	105,7	C(16)-C(15)-C(20)	108,4
N(1)-C(2)-C(7)	115,7	C(6)-C(7)-C(8)	115,5	C(7)-C(16)-C(15)	109,7
C(3)-C(2)-C(7)	114,7	C(6)-C(7)-C(16)	112,8	C(7)-C(16)-C(17)	112,9
C(2)-C(3)-N(4)	108,0	C(8)-C(7)-C(16)	116,4	C(15)-C(16)-C(17)	108,8
C(2)-C(3)-C(14)	107,5	C(7)-C(8)-C(9)	132,9	C(16)-C(17)-O(25)	126,5
N(4)-C(3)-C(14)	109,8	C(7)-C(8)-C(13)	106,8	C(16)-C(17)-O(26)	109,9
C(3)-N(4)-C(21)	111,5	C(9)-C(8)-C(13)	120,4	O(25)-C(17)-O(26)	123,6
C(3)-N(4)-O(23)	105,5	C(8)-C(9)-C(10)	117,9	C(18)-C(19)-C(20)	126,4
C(21)-N(4)-O(23)	101,4	C(9)-C(10)-C(11)	121,3	C(15)-C(20)-C(19)	127,2
C(6)-C(5)-O(23)	104,9	C(10)-C(11)-C(12)	121,4	C(15)-C(20)-C(21)	111,6
C(6)-C(5)-O(24)	109,1	C(11)-C(12)-C(13)	116,9	C(19)-C(20)-C(21)	121,2
O(23)-C(5)-O(24)	110,2	N(1)-C(13)-C(8)	111,9	N(4)-C(21)-C(6)	102,2
C(5)-C(6)-C(7)	112,1	N(1)-C(13)-C(12)	125,9	N(4)-C(21)-C(20)	111,7
C(5)-C(6)-C(21)	98,5	C(8)-C(13)-C(12)	122,1	C(6)-C(21)-C(20)	114,9
C(7)-C(6)-C(21)	108,4	C(3)-C(14)-C(15)	109,7	N(4)-O(23)-C(5)	109,9
C(2)-C(7)-C(6)	104,7	C(14)-C(15)-C(16)	110,7	C(17)-O(26)-C(22)	115,7



Figur. Räumliche Darstellung von Narelidin (2)

Schema 2. Mögliche Biogenese von Narelin (2) aus Akuammilin (4)



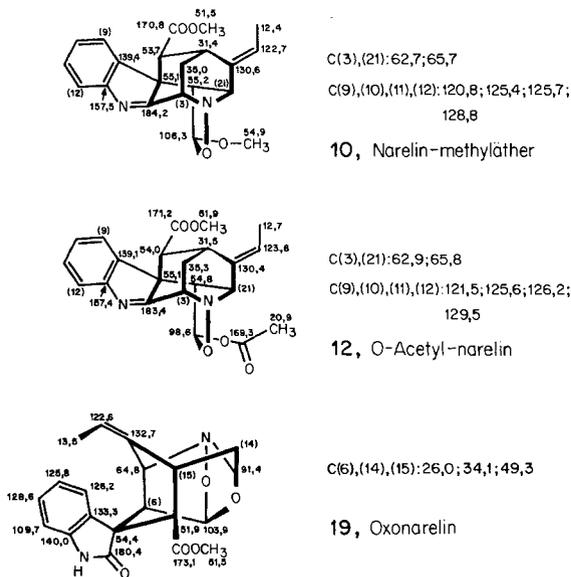
eine Ringöffnung im angegebenen Sinn entsteht nach N-Oxydation 7, in dem eine Mannich-artige Ringschlussreaktion zwischen C(6) und C(21) zum Tautomeren 8 von Narelin (2) führt.

Akuammilin (4) [9], Picralin (5) [9] und das mit letzterem verwandte und aus *A. scholaris* isolierte Picrinin (1) sind natürlich vorkommende Alkaloide. Sie besitzen am C(15) die gleiche absolute Konfiguration wie Narelin (2). Alkaloide, bei denen der Ring C geöffnet vorliegt, also mit dem angeführten Biogeneseschema im Einklang stehen, sind ebenfalls bekannt, z. B. Aspidodasycarpin (9) [10] und sein C(16)-Epimeres Lonicerin [11].

2. Chemische und spektroskopische Befunde. - Bei der Behandlung von Narelin (**2**) mit methanolischer Schwefelsäure wird Narelin-methyläther (**10**, $C_{21}H_{22}N_2O_4$, $M=366$, Smp. 223°) gebildet; mit CD_3OD/D_2SO_4 resultiert d_3 -**10** ($M=369$). **10** zeigt gegenüber **2** nahezu unveränderte UV.- und IR.-Spektren. Aus der Analyse des 1H -NMR.-Spektrums geht hervor, dass die zusätzliche CH_3 -Gruppe bei 3,10 ppm absorbiert. Unter anderem unter Zuhilfenahme von Entkopplungsexperimenten konnten die folgenden Sequenzen bzw. funktionellen Gruppen zugeordnet werden: 4 aromatische Protonen bei 7,75 ($d \times d$) und 7,71 ($d \times d$) für H-C(12) bzw. H-C(9) und bei 7,42 ($t \times d$) und 7,23 ppm ($t \times d$) für H-C(11) bzw. H-C(10). Die Methylgruppe des Esters absorbiert bei 3,70 ppm, und die Äthylidengruppe wird durch Signale bei 5,79 (qa des Vinylprotons) und bei 1,69 ppm (d der Methylgruppe) angezeigt. H-C(16) bei 2,27 ppm wird nur durch H-C(15) bei 3,35 ppm aufgespalten. Letzteres erscheint als qa ($J=3$ Hz); es koppelt mit beiden H-C(14), die eine geminale Kopplung von 13 Hz zeigen und die beide mit H-C(3) bei 4,65 (t) gekoppelt sind. H-C(6) (3,78 ppm) und H-C(21) (4,06 ppm) sind benachbart und erscheinen als d 's ($J=3$ Hz). Die Analyse des ^{13}C -NMR.-Spektrums geht aus *Schema 3* hervor.

Das Vorhandensein einer Aldehydgruppe in **2** liess sich u. a. durch Bildung von Narelinmonoxim (**11**, $M=367$, Smp. 164°) aus **2** mit $NH_2OH \cdot HCl$ zeigen. Unter acetylierenden Bedingungen (Acetanhydrid/Pyridin) wird **2** in *O*-Acetyl-narelin (**12**, $M=394$, Smp. 186°) umgewandelt. Bezüglich der Spektrenanalyse vgl. *Schema 3* und exper. Teil. Mit KBH_4/CH_3OH wird Narelin zu seinem Dihydroderivat **13** ($M=354$, Smp. 184 - 186°) reduziert, wobei die Aldehyd- in eine Alkohol-Funktion umgewandelt wird. Da es sich bei dieser Verbindung um ein Konformerenge-misch handelt, ist eine detaillierte Analyse des 1H -NMR.-Spektrums nicht möglich.

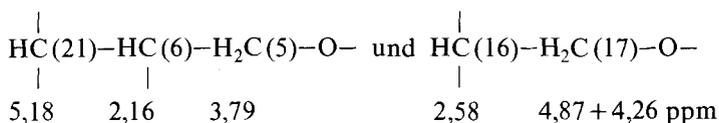
Schema 3. ^{13}C -NMR.-Resonanzen (Angaben in ppm)



IR.- und UV.-Spektren sind nahezu gleich wie die von **2**, was für einen unveränderten Chromophor spricht. **13** wurde durch sein *O, O'*-Diacetyl-Derivat **14** ($M = 438$) charakterisiert.

Die Reduktion von Narelin (**2**) mit $\text{NaBH}_4/\text{CH}_3\text{OH}$ ergab Tetrahydronarelin (**15**, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$, $M = 356$, Smp. 90°), in dem zusätzlich zur Reduktion der Aldehydgruppe die Indolenin-Doppelbindung zum Indolin reduziert wurde, was sich durch veränderte UV.- (λ_{max} 239 nm ($\log \epsilon = 3,77$), 286 (3,36) und λ_{min} 264 (3,12)) und IR.-Spektren (1613 cm^{-1} ; Indolinbande) zu erkennen gibt. Bei der Reduktion von **2** mit NaBD_4 , gefolgt von Aufarbeitung in Gegenwart von H_2O , entstand nur ein Di-deuterio-Derivat (d_2 -**15**), was besagt, dass zwei Protonen acid, d. h. an N oder O, gebunden sind. Damit in Übereinstimmung steht der Befund, dass **15** ein *N, O, O'*-Triacetyl-Derivat (**16**, $M = 482$) bildet.

Wird hingegen Narelin-methyläther (**10**) mit LiAlH_4 behandelt und das gebildete, sehr polare Produkt acetyliert, so erhält man das Reduktionsprodukt **17** ($M = 480$), welches auch bei der Reduktion von d_3 -**10** mit LiAlH_4 oder bei der Behandlung von **13** mit Diisobutylaluminiumhydrid entsteht. Zu d_4 -**17** ($M = 484$) gelangte man durch LiAlD_4 -Reduktion von **10**, gefolgt von Acetylierung mit $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ /Pyridin, während andere Kombinationen der Reagenzien zu d_{12} -**17** ($M = 492$; LiAlH_4 danach $(\text{CD}_3\text{CO})_2\text{O}$ /Pyridin) und zu d_{16} -**17** ($M = 496$; LiAlD_4 danach $(\text{CD}_3\text{CO})_2\text{O}$ /Pyridin) führten. Gegenüber Tetrahydronarelin (**15**) sind in **17** noch die Estergruppe ($\rightarrow \text{CH}_2\text{OH}$) und der Hydroxylamin-Rest ($\rightarrow \text{NH}$) reduziert worden. Bei **17** handelt es sich somit um ein Tetraacetyl-Derivat. Das UV.-Spektrum ist dasjenige eines *N*-Acylindolins (λ_{max} 252 nm ($\log \epsilon = 4,10$) und λ_{min} 227 (3,67)). Ausser den vier aromatischen Protonen (m zwischen 7,5 und 7,0 ppm), den beiden *N*-Acetylgruppen (2 s der CH_3 -Reste bei 2,44 und 2,16 ppm), den beiden *O*-Acetylgruppen (2 s ; 2,00 und 1,90 ppm) und der Äthylidengruppe (m im Bereich 5,9 bis 5,4; d bei 1,64 ppm) liessen sich im NMR.-Spektrum⁴⁾ von **17** und den deuterierten Derivaten unter Zuhilfenahme von Entkopplungs- und INDOR-Experimenten die folgenden Struktursequenzen ermitteln:



Diese Befunde stehen mit der Struktur **17** im Einklang.

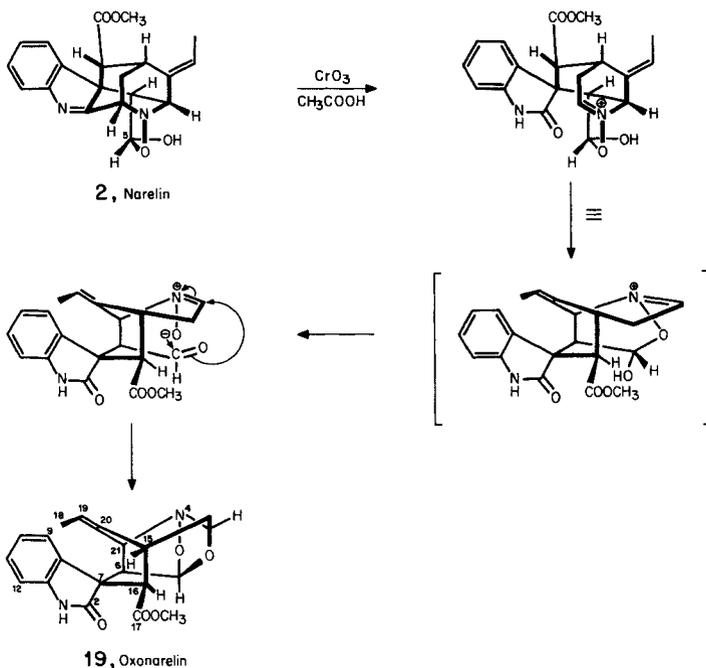
Bei der Weiterreduktion von **17** mit $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$, gefolgt von Acetanhydrid/Pyridin-Behandlung, entstand die Diacetylverbindung **18** ($M = 452$). Durch geeignete Wahl deuterierter Derivate von **17** und unter Verwendung deuterierender Reagentien konnten die Verbindungen d_{10} -**18**, d_{16} -**18** und d_{20} -**18** gewonnen werden. Aus diesen Versuchen geht hervor, dass in **17** zwei Amidgruppierungen vorliegen müssen. **18** enthält keine Amidbanden mehr im IR.-Spektrum, wohl aber eine Esterbande (1735 cm^{-1}). Das UV.-Spektrum ist dasjenige eines *N*-alkylierten Indolin-

4) Die Aufnahme erfolgte bei $\approx +60^\circ\text{C}$ (CDCl_3), weil das Spektrum bei $+20^\circ\text{C}$ ein Konformerengemisch anzeigte.

chromophors; dafür spricht ferner auch die rote Farbreaktion mit dem Cer(IV)-sulfat-Reagens. In den gut aufgelösten NMR.-Spektren lassen sich weitreichende Protonenzuordnungen treffen (vgl. exper. Teil).

Durch Oxydation von Narelin (**2**) mit CrO_3 /Eisessig entstand in guter Ausbeute Oxonarelin (**19**, $M=368$), eine Verbindung, die ein Oxindolchromophor enthält: UV.: λ_{max} 252 nm ($\log \epsilon = 3,86$), λ_{min} 227 (3,47), Schulter: 283 (3,16); IR.: 5-Ring-Laktam und Esterbande bei 1730, Oxindol 1625 und 1600 cm^{-1} . Die Bildung von **19** und dessen Struktur gehen aus *Schema 4* hervor. Die Struktur **19** wird gestützt durch die weiteren folgenden Befunde: Im ^1H -NMR.-Spektrum absorbiert H-C(3) bei

Schema 4. Bildung von Oxonarelin (**19**)



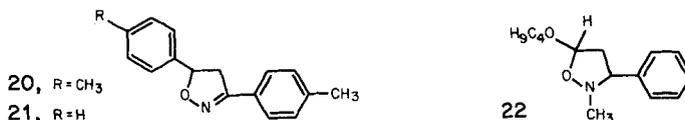
4,99 ppm als *t*, also um *ca.* 0,5 ppm nach tieferem Feld verschoben als im Narelin (**2**). Es besitzt als Nachbarn ein C-Atom, welches zwei H-Atome trägt (C(14)), die ihrerseits dem H-C(15) benachbart sind, was durch Entkopplungsexperimente sichergestellt wurde. Aufgrund der chemischen Verschiebung ergibt sich, dass H-C(3) in **19** verglichen mit **2** an ein weiteres elektronegatives Element (Sauerstoff) gebunden ist. Das Proton an C(5) (*d*, 6,05 ppm), welches nur mit H-C(6) ($J = 2$ Hz) gekoppelt ist, ist verglichen mit **2** um *ca.* 2 ppm nach tieferem Feld verschoben, was darauf zurückzuführen ist, dass es im abschirmenden Bereich der C(2)=O-Gruppe liegt.

Die Absorptionen für die anderen Protonen haben teilweise auch markante Veränderungen erfahren, die mit der veränderten Geometrie der Verbindung zu erklären sind (vgl. exper. Teil). Das ^{13}C -NMR.-Spektrum von **19** zeigt gegenüber dem

Spektrum von Narelin-methyläther (**3**, *Schema 3*) deutliche Veränderungen der chemischen Verschiebungen für die C-Atome 3, 12 und 13 an. C(3) ist um *ca.* + 30, C(12) um mindestens - 11 und C(13) um *ca.* - 18 ppm verschoben, während das Carbonylkohlenstoffatom C(2) bei einem fast gleichen Wert absorbiert wie das Indoleninkohlenstoffatom C(2). Die Verschiebung der C(3)-Absorption von *ca.* 63 (**3**) nach 91,4 ppm ist auf eine Änderung seiner Oxydationszahl zurückzuführen (C(5) absorbiert bei 103,9 ppm). Die beiden anderen Verschiebungen von C(12) und C(13) stehen mit der Chromophorveränderung (Indolenin → Oxindol) im Einklang, vgl. [12].

Die Analyse der Massenspektren von Narelin (**2**) und seinen Derivaten hat zu strukturanalytisch wenig wertvollen Resultaten geführt, vgl. exper. Teil. Auf zwei auffallende Eigenschaften soll jedoch hingewiesen werden.

Basispik im Massenspektrum von Narelinmethyläther ist *m/e* 336, was dem Verlust von NO aus dem Molekular-Ion entspricht. Weder Narelin (**2**) selbst noch irgendein anderes seiner Derivate zeigt einen Hinweis auf diese substanzspezifische Abspaltreaktion, obwohl auch in diesen Fällen die NO-Gruppierung vorhanden ist. Der Verlust von NO ist für cyclische Hydroxylaminäther eine charakteristische Abspaltungsreaktion, wie aus den Spektren der Verbindung **20**, **21** und **22** hervorgeht. 3,5-Ditolylisoxazolin (**20**, $M = 251$)⁵ spaltet ausser OH auch NO aus dem Molekel-Ion ab [13]; eine analoge Verhaltensweise wird beim Zerfall von 3-Tolyl-5-phenylisoxazolin (**21**, $M = 237$) [13] beobachtet. Bei **20** und bei **21** wird der NO-Verlust zur vorherrschenden Fragmentierungsreaktion, wenn bei einer Ionisierungsspannung von 12 eV die Aufnahme erfolgt. Bei Verbindung **22** (5-Butyloxy-2-methyl-3-phenylisoxazolidin [14]⁵), bei der ein *N*-Methylhydroxylamin-Derivat vorliegt, erfolgt kein NO-, sondern ein CH₃NOH-Verlust aus dem Molekel-Ion.



Auffallend im Spektrum von Narelin (**2**) ist ein Signal bei *m/e* 307, welches durch Abspaltung von CHO₂ aus dem Molekel-Ion gebildet wird. Bei gleicher Massenzahl (entsprechend gleicher Atomzusammensetzung) und mit vergleichbarer Intensität wird dieses Signal auch in den Spektren von Dihydronelelin (**13**, $M - \text{CH}_3\text{O}_2$), Tetrahydronelelin (**15**, $M - \text{CH}_5\text{O}_2$), d₂-**15** ($M - \text{CH}_3\text{D}_2\text{O}_2$) und von Narelinmethyläther (**10**, $M - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$) registriert. Auch die strukturell **10** am nächsten stehende Modellverbindung **22** zeigt die Abspaltung des entsprechenden Restes (C₅H₉O₂ = 101 Masseneinheiten) zu *m/e* 134 an⁵. Im Spektrum von Narelin-

⁵) 70eV-Spektren: 3,5-Ditolylisoxazolin (**20**): 251 (M^+ , 70), 234 (18, C₁₇H₁₆N), 221 (8, C₁₇H₁₇), 159 (5), 131 (21), 129 (20), 118 (100), 117 (63), 91 (48). - 3-Tolyl-5-phenylisoxazolin (**21**): 237 (M^+ , 62), 220 (15), 207 (13), 117 (17), 115 (35), 104 (100), 91 (38), 78 (37), 77 (42). - 5-Butyloxy-2-methyl-3-phenylisoxazolidin (**22**): 235 (M^+ , 6), 220 (3), 201 (3), 189 (55), 162 (7), 158 (6), 155 (8), 134 (54), 133 (100), 118 (29), 105 (27), 99 (17), 91 (14).

Herrn Prof. Dr. R. Huisgen danken wir für die freundliche Überlassung einer Probe der Modellverbindung **22**.

oxim (**11**) ist *m/e* 307 der Basispek. Ohne intensivere Untersuchungen kann jedoch keine Erklärung für dieses aussergewöhnliche Verhalten gegeben werden.

Die Zürcher Gruppe dankt dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die gewährte Unterstützung. Für die Aufnahme von Massenspektren dankt sie Frau Dr. Annalaura Lorenzi und Herrn N. Bild und für die NMR.-Spektren Herrn Dr. R. Hollenstein. - Die Gruppe von Calcutta dankt Dr. B. R. Webster und Dr. G. F. Bedford, ICI/UK, Dr. R. T. Brown, Universität Manchester, UK, Dr. Nitya Nand, Central Drug Research Institute, Lucknow, Indien, für Spektren und Herrn A. K. Acharyya, Department of Pure Chemistry, Calcutta University, Indien, für UV.- und IR.-Spektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. - Falls nicht anders angegeben gelten: Die Smp. wurden auf dem Mettler-FP2-Gerät bestimmt. - Abdampfoperationen im Rotationsverdampfer (R.V.) bei maximal 50° Badtemp. und ca. 12 Torr. - Dünnschichtchromatogramme (DC.) an Kieselgel HF₂₅₄ (Merck nach Stahl) und Aluminiumoxid GF₂₅₄ (Merck nach Stahl). - Zur Sichtbarmachung der Flecken diente das Cer(IV)sulfat-Reagens (CR.). - IR.-Spektren in CHCl₃, Angaben in cm⁻¹. - UV.-Spektren in 95proz. Äthanol. - NMR.-Spektren bei 100 MHz in CDCl₃, chemische Verschiebungen in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan (= 0 ppm), Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quartett, *m* = Multiplett. - Massenspektren (MS.) auf Varian MAT 711, Angaben der charakteristischen Signalschwerpunkte in *m/e* (rel. %). - Abkürzungen: br. = breit, DMSO = Dimethylsulfoxid, MCS = 80proz. Methylcellulose, THF = Tetrahydrofuran.

1. Isolierung der Pflanzenbasen. - 30 kg getrocknete und pulverisierte Blätter von *Alstonia scholaris* wurden in mehreren Ansätzen - jeder 1 kg Droge und 2,5 l Lösungsmittel - 75 Std. mit Petroläther (60-80°) extrahiert. Das entfettete Material wurde nun mit 20 l C₂H₅OH bei 20° 3mal - jeweils 21 Tage - behandelt.

1.1. Aufarbeitung des Petrolätherextraktes. Der Petrolätherextrakt wurde konzentriert, 18 Std. mit 5proz. wässriger Zitronensäurelösung geschüttelt und filtriert. Das klare, wässrige, hellgrüne Filtrat wurde mit Ammoniak basisch gestellt (pH 10), mit CHCl₃ ausgeschüttelt, der CHCl₃-Auszug mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Chromatographie des Rückstandes erfolgte an Alox (Merck nach Brockmann, Stufe I). Mit Petroläther/Benzol wurde Pseudoakuammigin (**1**), C₂₂H₂₆N₂O₃ = 366, Umkristallisation aus Benzol/Cyclohexan 1:1, Smp. 158°) und mit Benzol/CHCl₃ Picrinin (**2**), C₂₀H₂₂N₂O₃ = 338, Umkristallisation aus Benzol, Smp. 215°) eluiert. Aus der Mutterlauge von **1** konnte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/C₂H₅OH 4:1 eine Fraktion gewonnen werden, aus der durch erneute Chromatographie an Alox mit Benzol/CHCl₃ 3:1 Picralinalin (**3**), C₂₁H₂₂N₂O₄ = 366, Umkristallisation aus Benzol/Cyclohexan 1:1, Smp. 154-155°) anfiel. Mit 3proz. methanolischem CHCl₃ wurde Narelin (**2**) (s.u.) eluiert. Die Identität der 3 genannten Basen mit authentischen Alkaloiden wurde durch UV.-, IR.-, NMR.- und Massenspektren sowie durch die Mischprobe und das DC.-Verhalten sichergestellt.

1.2. Aufarbeitung des Äthanolextraktes. Der konzentrierte Äthanolextrakt wurde analog dem Petrolätherextrakt behandelt. Der dabei resultierende CHCl₃-Auszug wurde über Alox (Merck nach Brockmann, Stufe I) chromatographiert. Benzol/CHCl₃ 2:1 erbrachte Pseudoakuammigin, Picrinin und Akuammidin (**9**), C₂₁H₂₄N₂O₃ = 352, Smp. 234-236° (Zers.), während bis 5proz. methanolisches CHCl₃ Narelin (**2**) eluierte. Die Reinigung von **2** erfolgte durch mehrmalige Umkristallisation aus CHCl₃/CH₃OH 4:1.

2. Narelin (2). - Smp.: 275° (Zers.) (Prismen aus CHCl₃/CH₃OH). - CR.: violett-rot → gelb. ρK_{MCS}^{pH} : ca. 2,45 und 2,1. - $[\alpha]_D^{20} = -71 \pm 4^\circ$ (*c* = 0,118; CHCl₃/CH₃OH = 1:1, aus ORD.); - 88° (Pyridin). - ORD.: (*c* = 0,118; CHCl₃/CH₃OH = 1:1) (nm/[ρ] G = Gipfel, T = Tal) 299 (-1669, T), 291 (-1397, G), 289 (-1467, T), 287 (-1432, G), 280 (-1584, T), 272 (0), 270 (+1510). - UV.: λ_{max} 216 (4,20), 256 (3,77); λ_{min} 235 (3,59); in konz. H₂SO₄: λ_{max} 235 (3,60), 238 (3,69), 244 (3,68), 313 (3,81); λ_{min} 222 (3,33), 242 (3,59), 252 (2,77); λ_S 235 (3,60) [vgl. 4a-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**3**): UV.: λ_{max} 219 (4,00), 254 (3,84); λ_{min} 232 (3,53); in konz. H₂SO₄: λ_{max} 336 (3,76), 240 (3,74), 283 (3,80); λ_{min} 216 (3,32), 238 (3,70), 245 (3,18)]. - IR. (KBr): 1735 (CO), 1630, 1604 (Indolenin). - ¹H-NMR. (d₆-DMSO): 4H von 7,75 bis 7,15 (*m*, Aromaten-H); 6,57 (*d*, *J* = 6, HO-C(5), verschwindet bei D₂O-Zugabe); 5,77

(*qa*, $J=7$, H-C(19)); 4,44 (*t*, $J=3$, H-C(3)); 3,98 (*d*, $J=3$, H-C(21)); 3,91 (*d*, $J=6$, H-C(5), *s* bei D₂O-Zugabe); 3,69 (*s*, COOCH₃); 3,46 (*d*, $J=3$, H-C(6)); 3,25 (*m*, H-C(15)); 2,45 (*d*, $J=3$, H-C(16)); 2,14 (*t*, $J=3$, 2H-C(14)); 1,65 (*d*, $J=7$, 3H-C(18)). - MS.: 352 (M^+ , 24, C₂₀H₂₀N₂O₄), 334 (10, C₂₀H₁₈N₂O₃), 324 (21, C₁₉H₂₀N₂O₃), 323 (70, C₁₉H₁₉N₂O₃), 307 (24, C₁₉H₁₉N₂O₂), 293 (12, C₁₈H₁₇N₂O₂), 275 (9, C₁₈H₁₅N₂O), 266 (19, C₁₇H₁₆NO₂), 265 (100; *ca.* 3% C₁₇H₁₇N₂O, *ca.* 97% C₁₇H₁₅NO₂), 247 (19, C₁₇H₁₅N₂), 234 (15; *ca.* 75% C₁₇H₁₆N; *ca.* 25% C₁₆H₁₂NO), 206 (19, C₁₅H₁₂N), 204 (18, C₁₅H₁₀N).

C₂₀H₂₀N₂O₄ (352,396) Ber. C 68,18 H 5,68 N 7,96% Gef. C 67,84 H 5,72 N 7,84%

10 mg Narelin wurden in 10 ml 50proz. HClO₄ gelöst und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Neutralisation mit NaHCO₃ wurde das Produkt erschöpfend mit CHCl₃ extrahiert. Aus dem CHCl₃-Extrakt konnte unverändertes Narelin quantitativ zurückerhalten werden (DC- und MS.-Nachweis). Bei der Behandlung von **2** mit *ca.* 10proz. H₂SO₄/1 Std. bei 20° erhielt man das gleiche Resultat (DC.-Nachweis).

3. Narelin-methyläther (10). - 270 mg Narelin (**2**) in 10 ml abs. CH₃OH aufgeschlämmt wurden zum Lösen tropfenweise mit konz. H₂SO₄ (*ca.* 0,5 ml) versetzt. Nach dem Stehen über Nacht bei 20° wurde mit NaHCO₃ neutralisiert und nach Zugabe von Wasser mit CHCl₃ extrahiert. Der CHCl₃-Extrakt lieferte nach Chromatographie an Alox mit CHCl₃ 280 mg **10**, die aus CH₃OH umkristallisiert wurden. Smp. 223°. - CR.: gelb (nach Erhitzen). pK_{MCS}^* : 2,25 und 1,95. $[\alpha]_D^{20} = -77,8^\circ$ ($c=0,66$; CHCl₃). - UV.: λ_{max} 218 (4,16), 255 (3,65); λ_{min} 235 (3,51). - IR.: 1740 (CO), 1630, 1602 (Indolenin). - ¹H-NMR.: 7,75 ($d \times d$, $J_1=7$, $J_2=2$) und 7,71 ($d \times d$, $J_1=7$, $J_2=2$) für H-C(12) und H-C(9)); 7,42 ($t \times d$, $J_1=7$, $J_2=7$, $J_3=2$) und 7,23 ($t \times d$, $J_1=7$, $J_2=7$, $J_3=2$) für H-C(11) und H-C(10)); 5,79 (*qa*, $J=7$, H-C(19)); 4,65 (*t*, $J=3$, H-C(3)); 4,06 (*d*, $J=3$, H-C(21)); 3,81 (*s*, H-C(5)); 3,78 (*d*, $J=3$, H-C(6)); 3,70 (*s*, COOCH₃); 3,35 (*qa*, $J=3$, H-C(15)); 3,10 (*s*, OCH₃); die Region von 2,5-1,9 entspricht 3H und enthält bei 2,27 (*d*, $J=3$, H-C(16)), bei 2,36 ($d \times t$) und bei 2,10 ($d \times t$) mit $J_1=13$, $J_2=3$, 2H-C(14); 1,69 (*d*, $J=7$, 3H-C(18)). - Entkopplungen: Einstrahlungen 4,06 → 3,78 (*s*, H-C(6)); 4,65 → 2,36 ($d \times d$) und 2,10 ($d \times d$, $J_1=13$, $J_2=3$, 2H-C(14)); 3,35 → 2,36 ($d \times d$), 2,10 ($d \times d$, 2H-C(14)) und 2,27 (*s*, H-C(16)). - ¹³C-NMR. (nicht entkoppelt): 184,2 (br. *s*, C(2)); 170,8 (br. *s*, C(17)); 157,5 (br. *s*, C(13)); 139,4 (br. *s*, C(8)); 130,6 (br. *s*, C(20)); 128,8 ($d \times d$, $J_1=160,9$, $J_2=7,7$); 125,7 ($d \times d$, $J_1=161,4$, $J_2=7,0$); 125,4 ($d \times d$, $J_1=164,1$, $J_2=7,1$) und 120,8 ($d \times d$, $J_1=162,8$, $J_2=8$) für C₄ (9, 10, 11, 12); 122,7 ($d \times m$, $J_1=155,0$, C(19)); 106,3 ($d \times m$, $J_1=173,3$, C(5)); 65,7 ($d \times m$, $J_1=150,4$) und 62,7 ($d \times m$, $J_1=156,1$) für C(3) und C(21); 55,2 ($d \times d$, $J_1=151,1$, $J_2=5,3$, C(6)); 55,1 (*s* × *m*, C(7)); 54,9 (*qa* × *d*, $J_1=143,5$, $J_2=3,8$, Acetal-OCH₃); 53,7 ($d \times d$, $J_1=134$, $J_2=8,4$, C(16)); 51,5 (*qa*, $J=147,9$, Ester-OCH₃); 35,0 (*t* × *m*, $J=133,8$, C(14)); 31,4 ($d \times m$, $J=140$, C(15)); 12,4 (*qa* × *d*, $J_1=126,3$, $J_2=3,8$, C(18)) [vgl. ¹³C-NMR. von **3** (off resonance und rauschentkoppelt): 190,2 (*s*, C(1a)); 154,5 (*s*, C(8a)); 147,0 (*s*, C(5a)); 127,6; 124,9; 121,4 und 120,3 (4 *d*, C(5, 6, 7, 8)); 53,8 (*s*, C(4a)); 38,7; 29,8; 29,0 und 21,4 (4 *t*, C(1, 2, 3, 4)); 19,8 (*qa*, C(10))]. - MS.: 366 (M^+ , 54, C₂₁H₂₂N₂O₄), 336 (100, C₂₁H₂₂NO₃), 307 (31, ≈ 90% C₁₉H₁₉N₂O₂, ≈ 10% C₁₉H₁₇NO₃), 306 (17), 304 (16), 276 (16), 247 (23), 246 (16), 245 (18), 244 (29), 237 (23), 232 (23), 220 (17), 218 (19), 204 (23), 167 (18), 97 (27).

3.1. Narelin-trideuteriomethyläther (d₃-10). Entsprechend Versuch 3 wurden 40 mg **2** mit 2 ml CD₃OD und 5 Tropfen konz. D₂SO₄ umgesetzt und aufgearbeitet. Das erhaltene Produkt (40 mg) kristallisierte aus CH₃OH. Smp. 227°. - ¹H-NMR.: 7,84-7,14 (4 arom. H); 5,79 (*qa*, $J=7$); 4,64 (*t*, $J=3$); 4,07 (*d*, $J=3$); 3,81 (*s*); 3,78 (*d*, $J=3$); 3,35 (*qa*, $J=3$); 2,27 (*d*, $J=3$); 2,42 und 2,18 (je $d \times t$, $J_1=14$, $J_2=3$, 2H-C(14)); 1,69 (*d*, $J=7$); kein Methylsignal bei 3,10. - MS.: 369 (M^+ , 75), 339 (100), 309 (13), 307 (19), 305 (16), 279 (10), 247 (17), 246 (8), 245 (11), 244 (13), 240 (21), 232 (16), 220 (11), 218 (12), 204 (13), 167 (11).

4. O-Acetyl-narelin (12). - 50 mg **2** wurden 16 Std. mit 5 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 behandelt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in NaHCO₃/H₂O aufgenommen und mit Benzol ausgezogen. Letzteres gab aus CH₃OH 53 mg farblose Kristalle. Smp. 186°. - CR.: violett → gelb. - UV.: λ_{max} 218 (4,26), 256 (3,81); λ_{min} 235 (3,62). - IR. (KBr): 1760, 1742 (CO), 1630, 1602 (Indolenin). - ¹H-NMR.: 7,85-7,6 (*m*, H-C(9) und H-C(12)); 7,6-7,1 (*m*, H-C(10) und H-C(11)); 5,84 (*qa*, $J=7$, H-C(19)); 5,08 (*s*, H-C(5)); 4,71 (*t*, $J=3$, H-C(3)); 4,09 (*d*, $J=3$, H-C(21)); 3,89 (*d*, $J=3$, H-C(6)); 3,72 (*s*, COOCH₃); 3,37 (*qa*, $J=3$, H-C(15)); 2,37 und 2,17 (je ein $d \times t$; $J_1=14$, $J_2=3$, 2H-C(14)); 2,32 (*d*, $J=3$, H-C(16)); 1,92 (*s*, COCH₃); 1,72 (*d*, $J=7$, 3H-C(18)). - Entkopplungen: Einstrahlung bei 4,71 → 2,37 ($d \times d$, $J_1=14$, $J_2=3$) und 2,17 ($d \times d$, $J_1=14$, $J_2=3$, 2H-C(14)); keine Veränderung bei 2,32 (*d*, H-C(16)); 3,37 → 2,37 ($d \times d$, $J_1=14$, $J_2=3$) und 2,17 ($d \times d$, $J_1=14$, $J_2=2$,

2H-C(14)); 2,32 (*s*, H-C(16)); 2,29 → 4,71 (*s*, H-C(3)) und 3,37 (*s*, H-C(15)); 4,11 → 3,89 (*s*, H-C(6)); 5,84 → 1,72 (*s*, 3H-C(18)); 1,72 → 5,84 (*s*, H-C(19)). - $^{13}\text{C-NMR}$. (off resonance und rauschentkoppelt): 183,4 (*s*, C(2)); 171,2 (*s*, C(17)); 169,3 (*s*, COCH_3); 157,4 (*s*, C(13)); 139,1 (*s*, C(8)); 130,4 (*s*, C(20)); 129,5 (*d*); 126,2 (*d*); 125,6 (*d*) und 121,5 (*d*) für C_4 (9, 10, 11 und 12); 123,8 (*d*, C(19)); 98,6 (*d*, C(5)); 65,8 (*d*) und 62,9 (*d*) für C(3) und C(21); 55,1 (*s*, C(7)); 54,8 (*d*, C(6)); 54,0 (*d*, C(16)); 51,9 (*qa*, OCH_3); 35,3 (*t*, C(14)); 31,5 (*d*, C(15)); 20,9 (*qa*, COCH_3); 12,7 (*qa*, C(18)). - MS.: 394 (M^+ , 16), 352 (46), 336 (17), 324 (66), 323 (70), 308 (67), 265 (100), 263 (24), 247 (24), 234 (31), 218 (26), 206 (41), 204 (33).

5. Narelin-monoxim (11). - 100 mg $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ und 1,5 g wasserfreies CH_3COONa wurden 30 Min. in 20 ml abs. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde filtriert, im Filtrat 20 mg **1** gelöst und 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren der Hauptmenge $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ blieb ein farblos-er Festkörper zurück, der in 20 ml Wasser gelöst wurde. Nach Entfernen des restlichen $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ wurde die trübe wässrige Lösung abgekühlt, erschöpfend mit CHCl_3 ausgezogen, der CHCl_3 -Extrakt getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Umkristallisation aus Benzol/Cyclohexan. Smp. 164° . - MS.: 367 (M^+ , 63), 351 (37), 337 (44), 323 (72), 308 (65), 307 (100), 290 (27), 277 (27), 259 (38), 247 (52), 245 (46), 232 (50), 218 (40), 206 (50), 204 (51), 195 (32), 180 (45), 168 (49), 167 (64), 107 (79), 106 (58).

6. Dihydranarelin (13). - 30 mg **2** in 5 ml CH_3OH gelöst wurden mit 30 mg KBH_4 reduziert (15 Std./ 20°). Anschliessend wurde mit Essigsäure neutralisiert und das Produkt mit Äther extrahiert. Nach Verdampfen des Äthers erhielt man nach Kristallisation aus Hexan/ CH_3OH 19 mg **13** (Prismen). - Smp. $184-186^\circ$. CR.: violett. $\text{p}K_{\text{MCS}}^* \approx 2,65$ und 2,30. - $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -172,4^\circ$ ($c = 2,300$; CHCl_3). - UV.: λ_{max} 218 (4,23), 256 (3,72); λ_{min} 236 (3,60). - IR.: 1740 (CO), 1634, 1606 (Indolenin). - $^1\text{H-NMR}$. (60°): 7,8-7,55 (*m*, H-C(9), H-C(12)); 7,55-7,0 (*m*, H-C(10) und H-C(11)); 6,78 (*qa*, $\approx 0,2\text{H}$, Teil von H-C(19)?); 5,60 (*qa*, $\approx 0,8-0,9\text{H}$, $J = 7$, H-C(9)); 5,0-4,1 (*m*, $\approx 1,5\text{H}$); 4,1-3,3 (*m*, $\approx 7\text{H}$; darin bei 3,67 *s*, OCH_3); 3,3-1,5 (*m*, $\approx 11-12\text{H}$; darin bei 1,66 *d*; $J = 7$, 3H-C(18)). Das schlecht aufgelöste Spektrum scheint von einem Konformerengemisch zu stammen. - MS.: 354 (M^+ , 45), 337 (20), 323 (42), 307 (40), 306 (100), 295 (65), 246 (66), 232 (23), 218 (24), 206 (27), 204 (22), 194 (18), 180 (24), 168 (22), 167 (26), 107 (36).

7. O', O'-Diacetyl-dihydro-narelin (14). - Behandlung von 20 mg **13** mit 5 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 (15 Std./ 20°) führte nach der üblichen Aufarbeitung zu 20 mg **14**, welches als amorpher Festkörper anfiel. CR.: violett → gelb. - UV.: λ_{max} 216 (4,23), 256 (3,77); λ_{min} 235 (3,53). - IR. (CHCl_3): breite Banden mit Schultern bei 1745, 1740 (CO), 1670, 1634, 1606 (Indolenin). - $^1\text{H-NMR}$.: Das Spektrum ist wie dasjenige von **8** sehr schlecht aufgelöst; 6,0-5,4 (br. *m*, H-C(19)); 3,72 (*s*, COOCH_3); 2,78; 1,95 (*s* auf *m*, COCH_3); 1,88 (*s*, COCH_3); 1,68 (*d*, $J = 7$, 3H-C(18)). - MS.: 438 (M^+ , 13), 396 (40), 380 (16), 337 (6), 323 (6), 321 (10), 307 (100), 306 (80), 295 (22), 247 (16), 246 (27), 232 (13), 218 (12), 206 (10), 204 (11), 194 (8), 180 (10), 167 (14), 107 (34).

8. Tetrahydranarelin (15). - 250 mg **2** wurden mit 100 mg NaBH_4 in 20 ml abs. CH_3OH 15 Std./ 20° behandelt, das Gemisch mit Essigsäure neutralisiert, mit Wasser versetzt und mit CHCl_3 extrahiert. Aus der CHCl_3 -Phase liessen sich nach Kristallisation aus Hexan/Äther 203 mg **15** gewinnen. Smp. 90° . CR.: violett → gelb → blau. $\text{p}K_{\text{MCS}}^* = 3,5$ und 2,3. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -60,5^\circ$ ($c = 1,718$; CHCl_3). - UV.: λ_{max} 239 (3,77), 286 (3,36); λ_{min} 264 (3,12). - IR.: 1733 (COOCH_3), 1613 (Indolin). - $^1\text{H-NMR}$.: 7,5-6,6 (*m*; 4 arom. H); 5,7-5,3 (*m*, H-C(19)); 3,50 (*s*, COOCH_3); 1,59 (*d*, $J = 7$, 3H-C(18)); keine klaren Signale in der Region von 5-1,8 ppm. Bei Zugabe von CF_3COOH wird das *m* bei 5,7-5,3 zu einem *qa* bei 5,90 ($J = 7$) verschärft; der Rest des Spektrums erfährt auch eine starke Änderung; 3,65 (*s*, COOCH_3); 1,74 (*d*, $J = 7$, H-C(18)). - MS.: 356 (M^+ , 3, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$), 339 (100, $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$), 307 (12, $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$), 279 (9), 232 (10), 206 (12, $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}$), 188 (15, $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_2$), 180 (19, $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N} + \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$), 168 (14, $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}$), 167 (14, $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}$), 143 (18, $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}$), 130 (29, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 120 (17), 108 (28, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_1$), 106 (36, $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}$).

8.1. Tetrahydranarelin-2,6- d_2 (d_2 -15). Wurde **2** wie in Versuch 8, aber mit NaBD_4 reduziert, so bildete sich d_2 -**15**. - MS.: 358 (M^+ , 6, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{D}_2\text{N}_2\text{O}_4$), 341 (100), 307 (32), 281 (11), 280 (10), 208 (19), 207 (20), 189 (24), 180 (37), 168 (38), 145 (31), 131 (38), 120 (42), 106 (73).

9. N, O, O'-Triacetyl-tetrahydranarelin (16). - 30 mg **15** wurden wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert und aufgearbeitet. Die Reinigung des amorphen Produktes erfolgte an Alox mit Essigester, Ausbeute 30 mg amorphes Pulver aus Hexan/Äther. CR.: schwach gelb. - UV.: λ_{max} 251 (4,16); λ_{min} 230 (3,84). - IR.: 1760 (N-O- COCH_3 [15]), 1740 (COOCH_3 , OCOCH_3), 1665 (N-O- COCH_3 [15]), 1610, 1595 (Indolin). - $^1\text{H-NMR}$.: 7,6-6,8 (*m*, 4 arom. H); 5,48 (*qa*, $J = 7$, H-C(19)); 4,8 (br. *s*, H-C(2) oder H-C(3)); 3,52 (*s*, COOCH_3); 2,42 (*s*, NCOCH_3); 2,05 und 2,02 (2 *s*, 2OCOCH_3); 1,68 (*d*, $J = 7$,

3H-C(18)); der Rest des Spektrums ist nicht interpretierbar. - MS.: 482 (M^+ , 4), 451 (2), 440 (46), 438 (6), 423 (65), 395 (33), 381 (100), 367 (14), 321 (25), 307 (31), 306 (46), 295 (23), 246 (28), 107 (31).

10. Reduktionsprodukt 17. - Bei der Reduktion von 100 mg Narelin-methyläther (**10**) mit 300 mg LiAlH_4 in 10 ml THF unter Rückfluss 12 Std. entstand nach der Aufarbeitung (Seignette-Salz, Extraktion mit CHCl_3) ein Produkt, welches mit 4 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 15 Std./20° acetyliert wurde. Die Reinigung erfolgte durch präp. DC. (Silicagel, CHCl_3). Ausbeute: 79 mg (farblos, amorph, mit Benzol gefriergetrocknet). CR.: rot verblassend. - UV.: λ_{max} 252 (4,10); λ_{min} 227 (3,67). - IR.: 1740 (OCOCH_3), ca. 1650 (br., 2NCOCH_3), 1610 (Indolin), 1595. - $^1\text{H-NMR.}$ ($\approx 60^\circ$): 7,5-7,0 (*m*, 4 arom. H); 5,9-5,4 (*m*, H-C(3) und H-C(19)); 5,2 (*m*, H-C(21)); 4,87 ($d \times d$, $J_1=11$, $J_2=4$, 1H-C(17)); 4,26 ($d \times d$, $J_1=11$, $J_2=9-10$, 1H-C(17)); 4,76-3,70 (*m*, 2H), darin bei 3,84 (br. *s*, H-C(2)) und (*m*, 1H-C(5)); 3,35 (*m*, H-C(15)); 3,28 ($d \times d$, $J_1=11$, $J_2=4$, 1H-C(5)); 2,58 (*m*, H-C(16)); 2,44 (*s*, NCOCH_3); 2,30-1,8 (11H), darin bei 2,16 (*s*, NCOCH_3); 2,00 (*s*, OCOCH_3); 1,90 (*s*, OCOCH_3); 1,64 (*d*, $J=7$, 3H-C(18)). - Entkopplungen: 1,62 \rightarrow 5,70 (*s*, H-C(19)), das *m* für H-C(3) bleibt; 2,16 \rightarrow 3,28 (*d*, $J \approx 10$, H-C(5)). - INDOR: Monitorlinie 4,92 \rightarrow 4,37 (-) und 4,26 (+): H-C(17); Monitorlinie 4,88 \rightarrow 4,28 (-) und 4,17 (+): H-C(17); Monitorlinie 4,33 \rightarrow 2,64 (-) und 2,53 (+): H-C(16); Monitorlinie 3,69 \rightarrow 3,30 (+) und 3,20 (-): H-C(5) und 2,22 (+) und 2,12 (-): H-C(6); Monitorlinie 3,21 \rightarrow 3,92 (+) und 3,81 (-): H-C(5) und 2,18 (-) und 2,14 (+): H-C(6); Monitorlinie 3,17 \rightarrow 3,83 (+) und 3,72 (-): H-C(5) und 2,18 (+) und 2,14 (-): H-C(6). H-C(6) absorbiert bei 2,16. Das NMR.-Spektrum bei 20° zeigt ein Gemisch von Amidkonformeren an. - MS.: 480 (M^+ , 37, $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$), 438 (100), 395 (12), 379 (10), 378 (14), 377 (7), 365 (9), 335 (8), 321 (9), 319 (15), 305 (9), 301 (11), 275 (9), 259 (34), 246 (15), 244 (11), 202 (16), 194 (12), 160 (27), 143 (8).

Die Verbindung **17** wurde auch durch Reduktion mit $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ (Bombenrohr 8 Std., 100° Badtemp.), gefolgt von Acetylierung, aus d_3 -**10** erhalten. DC.- und MS.-Nachweis.

Bei der Reduktion von Dihydranarelin (**13**) in Benzol mit überschüssigem Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan (15 Std./20°), gefolgt von Acetylierung, wurde ebenfalls **17** gebildet. Die Identifizierung erfolgte durch UV.-, IR.- und MS.-Spektren.

10.1. d_4 -**17**. Bei der Reduktion von 10 mg **10** mit 30 mg LiAlD_4 in 5 ml THF und anschliessender Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin bildete sich ein Produkt, das nach DC.-Reinigung (Silicagel/ CHCl_3) und Gefriertrocknung 3 mg d_4 -**17** darstellte. - MS.: 484 (M^+ , 43), 442 (100), 399 (8), 383 (7), 382 (7), 368 (8), 339 (5), 323 (8), 322 (8), 262 (17), 205 (25), 196 (18), 163 (37), 146 (10), 145 (10).

10.2. d_{12} -**17**. Bei der Reduktion von 40 mg **10** mit 120 mg LiAlH_4 in 10 ml THF, gefolgt von Behandlung mit Acetanhydrid- d_6 /Pyridin entsprechend 10.1, resultierten nach DC.-Reinigung (Silicagel/ CHCl_3) und Gefriertrocknung aus Benzol 28 mg d_{12} -**17**. - MS.: 492 (M^+ , 65), 448 (100), 446 (35), 402 (23), 387 (20), 386 (21), 384 (24), 373 (20), 368 (21), 325 (49), 304 (44), 260 (77), 248 (34), 206 (39), 198 (25), 162 (58), 145 (17).

10.3. d_{16} -**17**. Wurden 50 mg **10** zuerst mit LiAlD_4 reduziert und anschliessend mit Acetanhydrid- d_6 acetyliert, so entstanden entsprechend 10.1 39 mg d_{16} -**17**. - $^1\text{H-NMR.}$ ($\approx 60^\circ$): 7,6-7,0 (*m*, 4 arom. H); 5,9-5,4 (*m*, 2H, H-C(3) und H-C(19)); 5,18 (*m*, H-C(21)); 3,80 (*d*, $J=9$, H-C(5)); 3,32 (*qa*-artiges *m*, H-C(15)); 2,56 (*m*, H-C(16)); 2,16 ($d \times d$, $J_1=9$, $J_2=2$, H-C(6)); 2,1-1,9 (*m*, 2H-C(14)); 1,63 (*d*, $J=6$, 3H-C(18)). - Entkopplungen: Einstrahlungen: 5,18 \rightarrow 2,16 (*d*, $J=9$, H-C(6)); 3,79 \rightarrow 2,16 (*d*, $J=2$, H-C(6)); 5,18 und 3,79 \rightarrow 2,16 (*s*, H-C(6)); 5,64 \rightarrow 1,63 (*s*, 3H-C(18)); 1,61 \rightarrow 5,60 (*s*, H-C(19)); das *m* für H-C(3) wurde nicht verändert. - MS.: 496 (M^+ , 36), 452 (100), 406 (14), 390 (12), 389 (13), 375 (9), 343 (6), 327 (15), 326 (15), 311 (8), 307 (7), 263 (25), 209 (15), 165 (25).

11. Reduktionsprodukt 18. - 10 mg **17** mit $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ reduziert und anschliessend mit Acetanhydrid/Pyridin entsprechend Versuch 10.1 acetyliert ergab ein öliges Produkt, welches durch DC. (Silicagel; $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ 1:4) gereinigt wurde. - MS.: 452 (M^+ , 100), 407 (47), 393 (69), 347 (81), 287 (82), 274 (70), 230 (44), 222 (100), 188 (55), 162 (49), 136 (50), 116 (47).

11.1. d_{10} -**18**. Bei der Reduktion von 60 mg **17** mit LiAlD_4 , gefolgt von Acetylierung mit Acetanhydrid- d_6 (vgl. 10.1) entstanden 34 mg d_{10} -**18** als Öl. CR.: rot \rightarrow gelb. - UV.: λ_{max} 255 (3,95), 300 (3,38); λ_{min} 229 (3,51), 277 (3,06). - IR.: 1735 (OCOCd_3), 1610 (Indolin). - $^1\text{H-NMR.}$ ($\approx 60^\circ$): 7,5-6,9 (*m*, 2 arom. H); 6,9-6,5 (*m*, 2 arom. H); 5,36 (*qa*, $J=7$, H-C(19)); 4,76 ($d \times d$, $J_1=10$, $J_2=4$, H-C(17)); 4,74 ($d \times d$, $J_1=12$, $J_2=10$, H-C(5)); 4,31 (*t*, $J=10$, H-C(17)); 3,19 ($d \times d$, $J_1=12$, $J_2=2$, H-C(5)); 3,45 bis 3,0 (*m*, 3H, H-C(2), H-C(3) und H-C(15)); 2,94 (schmales *m*, H-C(21)); 2,56 ($d \times d \times d$, $J_1=10$, $J_2=4$, $J_3=2$, H-C(16)); 2,25 ($d \times t$, $J_1=12$, $J_2=2$, H-C(14)); 1,92 (*m*, H-C(6)); 1,62 (*d*, $J=7$, 3H-C(18)); 1,40 (*m*, H-C(14)); 1,05 und 1,02 (*s*, $2\text{CD}_3\text{-C(H)}_2$). - MS.: 462 (M^+ , 100), 415 (43), 400 (69), 352 (90), 289 (99), 276 (74), 235 (35), 227 (99), 191 (62), 164 (54), 138 (50), 124 (37).

11.2. d_{16} -**18**. 20 mg d_{12} -**17** wurden mit LiAlD_4 reduziert und mit Acetanhydrid- d_6 entsprechend Versuch 10.1 acetyliert: 10 mg d_{16} -**18**. - MS.: 468 (M^+ , 100), 418 (34), 406 (63), 355 (84), 292 (85), 279 (76), 238 (32), 230 (93), 194 (47), 168 (42), 167 (44), 141 (43), 140 (47), 124 (80).

11.3. d_{20} -**18**. Die Behandlung von d_{16} -**17** zuerst mit LiAlD_4 und anschliessend mit Acetanhydrid- d_6 entsprechend 10.1 ergab 15 mg d_{20} -**18**. - $^1\text{H-NMR.}$: 7,4-7,0 (m , 2 arom. H); 6,8-6,5 (m , 2 arom. H); 5,34 (qa , $J = 7$, H-C(19)); 4,70 (d , $J = 9$, H-C(5)); keine weiteren Absorptionen im Bereich 5-4; 3,25 (m , H-C(3)); 3,16 (m , H-C(15)); 2,92 (schmales m , H-C(21)); 2,52 (d , $J = 2$, H-C(16)); 2,30 ($d \times t$, $J_1 = 12$, $J_2 = 3$, H-C(14)); 1,90 ($d \times d$, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$, H-C(6)); 1,60 (d , $J = 7$, 3H-C(18)); 1,5 ($d \times t$, $J_1 = 12$, $J_2 = 2$, H-C(14)). - Entkopplung: Einstrahlung: 5,34 \rightarrow 1,60 (s , 3H-C(18)); 4,70 \rightarrow 1,90 (d , $J = 2$, H-C(6)); 3,19 \rightarrow 2,52 (s , H-C(16) und 2,30 (d , $J = 12$, H-C(14))); 3,25 \rightarrow 2,30 ($d \times d$, $J_1 = 12$, $J_2 = 2$, H-C(14)); 3,15 \rightarrow 2,30 ($d \times d$, $J_1 = 12$, $J_2 = 2$, H-C(14)); 2,90 \rightarrow 1,90 (d , $J = 9$, H-C(6)). - MS.: 472 (M^+ , 100), 410 (44), 358 (29), 295 (35), 281 (15), 280 (18), 241 (22), 232 (51), 231 (50), 197 (27), 169 (22), 168 (24), 141 (33), 140 (30), 139 (26), 123 (24).

12. Oxonarelin (**19**). - 50 mg Narelin (**2**) wurden in 10 ml Eisessig gelöst und mit 20 mg CrO_3 versetzt. Nach 2stdg. Rühren bei 20° wurde mit NaHCO_3 neutralisiert und mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Nach Chromatographie an Silicagel mit CHCl_3 erhielt man aus dem CHCl_3 -Extrakt 40 mg farblose Nadeln (CH_3OH). Smp. 168°. CR.: schwach violett verbläsend. - UV.: λ_{max} 252 (3,86); λ_{min} 227 (3,47); λ_5 283 (3,16). - IR.: 3440 (NH), 1730 (br., COOCH_3 , 5-Ringlaktam), 1525, 1600 (Oxindol). - $^1\text{H-NMR.}$: 8,42 (s , NH, verschwindet bei D_2O -Zugabe); 7,31 (d mit Feinaufspaltung); 7,17 ($t \times d$, $J_1 = 7$, $J_2 \approx 2$); 6,89 (d mit Feinaufspaltung, $J = 7$) und 6,85 ($t \times d$, $J_1 = 7$, $J_2 \approx 2$) für H-C(9), H-C(10), H-C(11) und H-C(12); 6,05 (d , $J = 2$, H-C(5)); 5,97 (qa , $J = 7$, H-C(19)); 4,99 (t , $J = 2$, H-C(3)); 4,13 (s , H-C(16)); 4,06 (d , $J = 10$, H-C(21)); 3,94 (m , H-C(15)); 3,07 (s , COOCH_3); 2,59 ($d \times d$, $J_1 = 10$, $J_2 = 2$, H-C(6)); ca. 2,44 ($d \times t$, $J_1 = 16$, $J_2 = 2$, H-C(14)); ca. 2,14 (br. d , $J = 16$, H-C(14)); 2,03 (d , $J = 7$, 3H-C(18)). - Entkopplungen: Einstrahlungen: 4,99 \rightarrow ca. 2,44 ($d \times d$, $J_1 \approx 16$, $J_2 = 2$, 1H-C(14)) und ca. 2,14 ($d \times d$, $J_1 \approx 16$, $J_2 = 3-4$, 1H-C(14)); 6,06 \rightarrow 2,59 (d , $J = 10$, H-C(6)); 2,58 \rightarrow 6,05 (s , H-C(5)); 3,93 \rightarrow 2,44 ($d \times d$, $J_1 \approx 16$, $J_2 = 2$, H-C(14)) und 2,14 (br. d , H-C(14)); 4,99 und 3,93 \rightarrow 2,44 (d , $J = 16$) und 2,14 ($d \times d$, $J_1 = 16$, $J_2 = 3-4$). - $^{13}\text{C-NMR.}$: 180,4 (C(2)); 173,1 (C(17)); 140,0 (C(13)); 133,3 (C(8)); 132,7 (C(20)); 128,6; 126,2 und 125,8 für C(9), C(10) und C(11); 122,6 (C(19)); 109,7 (C(12)); 103,9 (C(5)); 91,4 (C(3)); 64,8 (C(21)); 54,4 (C(7)); 51,9 (C(16)); 51,5 (COOCH_3); 49,3; 34,1 und 26,0 für C(6), C(14) bzw. C(15); 13,5 (C(18)). - MS.: 368 (M^+ , 22), 352 (8), 350 (12), 337 (12, $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$), 323 (29, $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$), 291 (19, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$), 280 (9), 263 (100, $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$), 250 (23), 236 (18), 222 (45, $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}$), 204 (28, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}$), 180 (15), 178 (19), 172 (17, $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{NO}_2$), 167 (15), 165 (14), 152 (12), 120 (64, $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}$).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Guggisberg, R. W. Gray & M. Hesse, *Helv.* 60, 112 (1977).
- [2] W. Boonchuay & W. E. Court, *Phytochemistry* 15, 821 (1976).
- [3] R. C. Rastogi, R. S. Kapil & S. P. Popli, *Experientia* 26, 1056 (1970).
- [4] J. A. Goodson, *J. chem. Soc.* 1932, 2626.
- [5] S. K. Talapatra & B. Talapatra, *J. Indian chem. Soc.* 44, 639 (1967).
- [6] Verwendete Computerprogramme: F. R. Ahmed, C. P. Huber & M. E. Pippy, *Crystallographic computer programs*, World list of crystallographic computer programs (1966), 2. Ed., Appendix S. 52; W. E. Oberhänsli, *Direkte Methoden (Tangensformelverfeinerung)*; C. K. Johnson, ORTEP ORNL - 3794, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tenn., USA 1965.
- [7] *International tables for X-ray crystallography*, Birmingham, Kynoch Press, Vol. III, 202-203 (1962).
- [8] D. T. Cromer & D. Liberman, *J. chem. Physics* 53, 1891 (1970).
- [9] M. Hesse, «Indolalkaloide in Tabellen», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1968.
- [10] J. A. Joule, M. Ohashi, B. Gilbert & C. Djerassi, *Tetrahedron* 21, 1717 (1965).
- [11] J. Naranjo, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 53, 749 (1970).
- [12] E. Wenkert, J. S. Bindra, C.-J. Chang, D. W. Cochran & F. M. Schell, *Accounts chem. Res.* 7, 46 (1974); E. Wenkert, C.-J. Chang, A. O. Clouse & D. W. Cochran, *Chem. Commun.* 1970, 961.
- [13] H. Giezendanner, H. J. Rosenkranz, H.-J. Hansen & H. Schmid, *Helv.* 56, 2588 (1973).
- [14] R. Huisgen, R. Grashey, H. Seidl & H. Hauck, *Chem. Ber.* 101, 2559 (1968).
- [15] J. P. Freeman, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 5954 (1958).