

- [24] J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 1560 (1952).  
[25] A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **33**, 1993 (1950).  
[26] A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **33**, 76 (1950).  
[27] H. LICHTI, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **39**, 1933 (1956).  
[28] A. RHEINER, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 687 (1952).  
[29] I. TURKOVIC, a) *J. Pharmac. Belg.* **14**, 263 (1959); b) *ibid.*, p. 447.  
[30] I. TURKOVIC, *Bull. Acad. roy. Méd. Belgique* [6], **79**, 55 (1954).  
[31] W. A. JACOBS & M. HEIDELBERGER, *J. biol. Chemistry* **81**, 765 (1929).  
[32] O. SCHINDLER, *Helv.* **39**, 65 (1956).  
[33] E. RUPPOL & I. TURKOVIC, *J. Pharmac. Belg.* **10**, 221 (1955).  
[34] EK. WEISS, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **40**, 980 (1957).  
[35] O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 442 (1952).  
[36] B. FECHTIG, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 1448 (1959).  
[37] S. RANGASWAMI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **32**, 939 (1949).

## 91. Massenspektrometrie und ihre Anwendung auf strukturelle und stereochemische Probleme. LII [1]<sup>1)</sup>

*Vinca*-Alkaloide, 28. Mitteilung [2]

### Über die Struktur und massenspektrometrische Fragmentierung von Vindolinin

von C. Djerassi, M. Cereghetti<sup>2)</sup>, H. Budzikiewicz, M. M. Janot, M. Plat und J. Le Men

(22. II. 64)

Vor kurzem [3] wurde von uns für das *Vinca*-Alkaloid Vindolinin [4] [5] die Struktur I oder II vorgeschlagen. Solchen Strukturen kommt ein bedeutendes biogenetisches Interesse zu, liegt doch damit erstmals ein Alkaloid mit Aspidospermin-ähnlichem Gerüst vor, das nicht aus der Gattung *Aspidosperma* isoliert wurde. Inzwischen sind weitere Beispiele für das Vorkommen Aspidospermin-artiger Strukturen in verschiedenen *Apocynaceae*-Arten bekannt geworden [6].

Unser Strukturvorschlag beruhte ausschliesslich auf der Analyse der NMR.- und Massenspektren des Alkaloids und einer Anzahl einfacher Umwandlungsprodukte desselben. Keines der Kohlenstoffatome wurde im klassischen Sinne «gefasst», da kein Versuch gemacht wurde, die Substanz zu bekannten Fragmenten abzubauen. Anhand der Daten unserer früheren Mitteilung [3] liess sich nicht zwischen den Formeln I und II unterscheiden, obgleich I mit einer 11–20-Bindung auf Grund der NMR.-Spektren eine gewisse Bevorzugung verdiente.

Wir berichten nun hier über einige Experimente, die definitiv das Vorliegen einer 11–20-Bindung festlegen. Gleichzeitig wurden deuteriummarkierte Derivate zugänglich, die den Verlauf der wichtigsten massenspektrometrischen Fragmentierungsmöglichkeiten dieses Molekeltypus aufklären.

<sup>1)</sup> Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 836.

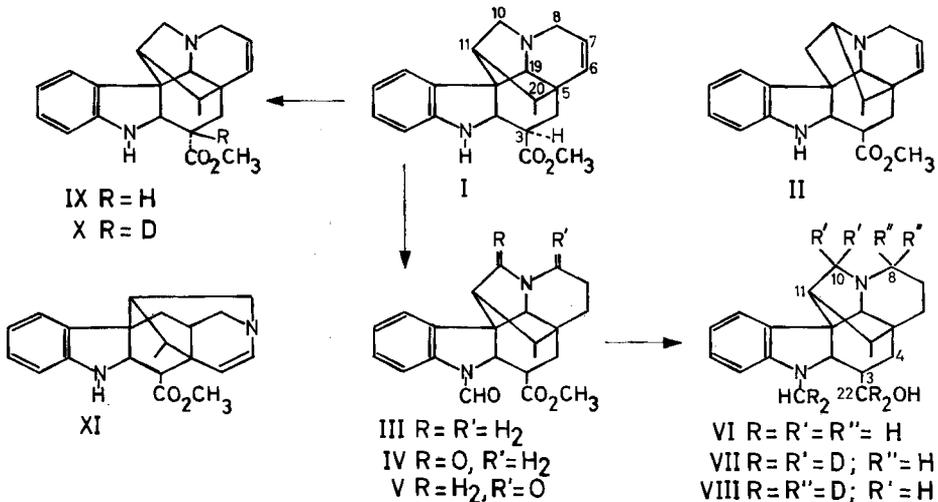
<sup>2)</sup> Postdoctorate Research Fellow 1962–1963. Gegenwärtige Adresse: Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., A.G., Basel

Das durch katalytische Hydrierung unter neutralen Bedingungen [3] aus Vindolinin (I) erhaltene Dihydrovindolinin wurde in einem Acetanhydrid-Ameisensäure-(1:1)-Gemisch zu N-Formyl-dihydrovindolinin (III) formyliert. Dieses lieferte nach der Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton bei Raumtemperatur ein kristallines Rohprodukt, aus dem nach mehrmaligem Umkristallisieren in ca. 25% Ausbeute ein einheitliches Lactam isoliert wurde. Die neugebildete Carbonylgruppe zeigt im Infrarot eine Bande bei  $1670\text{ cm}^{-1}$ , die mit der entsprechenden Infrarotbande der N-Formylgruppe zusammenfällt, was die Annahme rechtfertigt, dass diese Teil eines Fünfringlactams (IV) [7] sein muss.

Durch Auftrennung der Mutterlaugen an der hundertfachen Menge Aluminiumoxid konnte in bedeutend geringerer Ausbeute ein isomeres Lactam gefasst werden, dem auf Grund seiner Infrarotabsorption bei  $1632\text{ cm}^{-1}$  die Sechsring-lactamstruktur V zugeschrieben wurde [7].

Die Reduktion des Lactams IV mit Lithiumaluminiumhydrid führte zum N-Methyl-dihydrovindolinol (VI), das ebenfalls durch analoge Reduktion von N-Formyl-dihydrovindolinin (III) erhalten wurde. Damit ist bewiesen, dass während der Permanganatoxydation keine Umlagerungen stattgefunden haben konnten. Die Bildung des Fünfringlactams IV beweist das Vorliegen einer 11-20-Verknüpfung und legt in Verbindung mit den früheren Resultaten [3] die Konstitution des Vindolinins im Sinne der Struktur I fest<sup>3)</sup>.

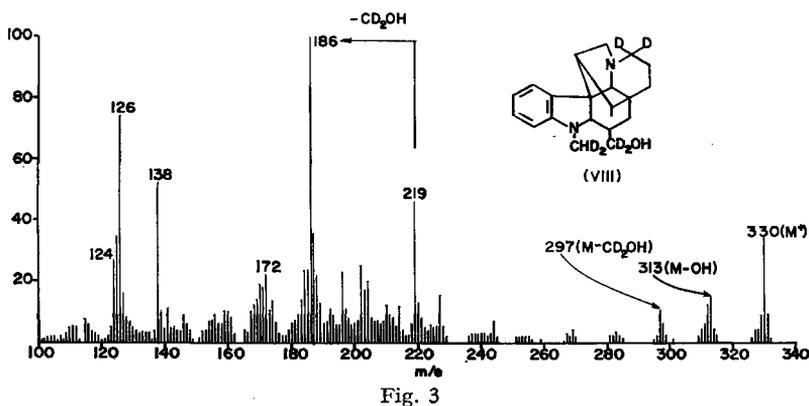
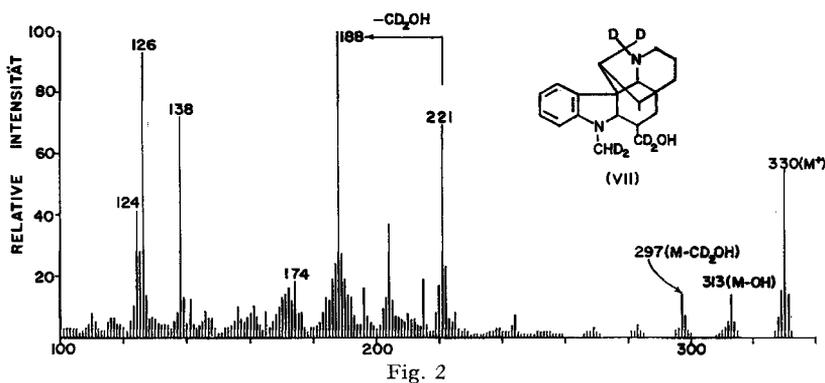
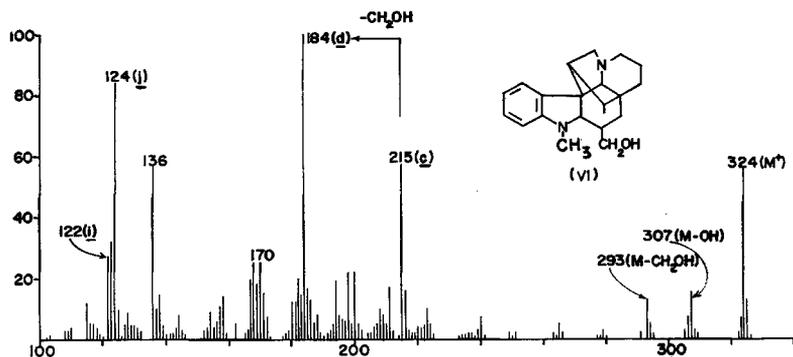
Höchst ungewöhnlich an der Vindolinstruktur ist die Verknüpfung des sechsten Ringes mit C-11. Die Substitution dieses Kohlenstoffatoms der Tryptaminbrücke ist äusserst selten und wurde bis anhin nur in Gelsemin [8] und neulich auch in Kopsin [9] beobachtet.



Die leichte Zugänglichkeit der beiden Lactame IV und V ermöglichte es, die Stellungen 8 und 10 auf einfache Weise mit Deuterium zu markieren, indem man die

<sup>3)</sup> In unserer ersten Veröffentlichung [3] wiesen wir darauf hin, dass die damals verfügbaren physikalischen Daten die Struktur XI nicht ausschlossen. Auf Grund des nunmehr isolierten Fünfringlactams IV braucht diese Struktur XI nicht weiter in Betracht gezogen zu werden.

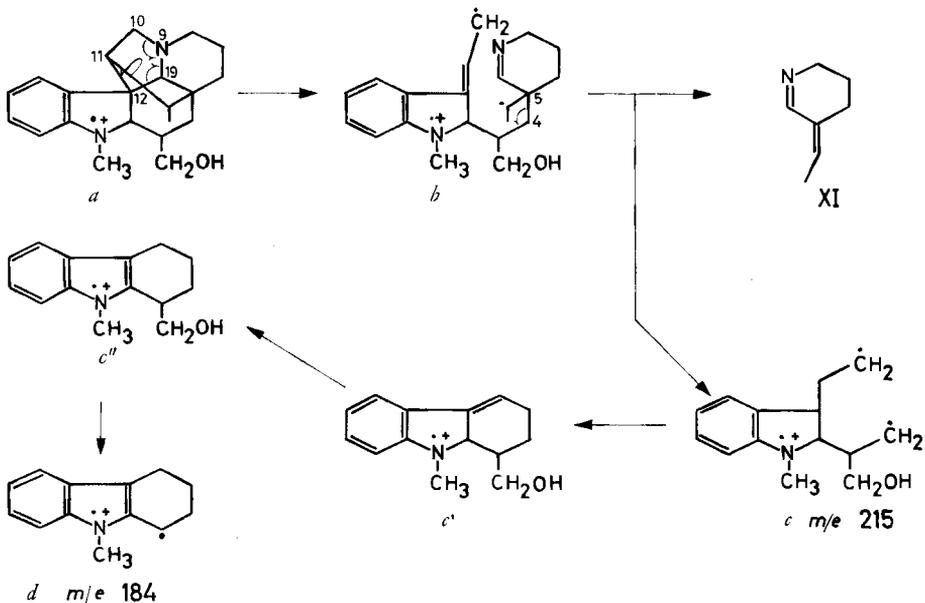
Lactame mit Lithiumaluminiumdeuterid anstelle des Hydrides reduzierte. Ebenso liess sich durch basenkatalysierte Isomerisierung [3] [5] von Vindolinin (I) in Stellung 3 zu Isovindolinin (IX) in Deuteromethanol 3-d-Isovindolinin (X) erhalten und damit eine weitere Isotopenmarkierung erzielen. Diese drei markierten Derivate VII, VIII und X, zusammen mit den früher erwähnten [3] Umsetzungsprodukten, gestatten nun eine bedeutend genauere Beschreibung der massenspektrometrischen Fragmentierung dieses Alkaloidtypus. Diese sei in der Folge anhand der Massen-



spektren von N-Methyl-dihydrovindolinol (VI) (Fig. 1) und Isovindolinin (IX) (Fig. 4)<sup>4)</sup> kurz diskutiert.

**Diskussion des Massenspektrums von N-Methyl-dihydrovindolinol (VI) (Fig. 1).** - Neben dem Molekularion ( $m/e$  324) und den beiden im hohen Massenbereich erscheinenden Signalen bei  $m/e$  307 und 293, die durch den Verlust des Hydroxy- und des  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Substituenten entstanden sind, liegen an charakteristischen Signalen drei bei  $m/e$  215, 184 und 170 und vier bei  $m/e$  136, 124, 123 und 122. Schon früher zeigten wir [3], dass die letzteren vier Signale dem Piperidinteil des Alkaloides entsprechen. Die Spektren der deuterierten Analoga der Verbindungen VII (Fig. 2) und VIII (Fig. 3) bestätigen diese Annahme. Ebenso wird der Indolteil durch die Fragmente  $m/e$  215, 184 und 170 (Fig. 1) wiedergegeben, wobei die oben erwähnte Deuteriummarkierung einen aufschlussreichen Einblick in die tatsächliche Natur dieser Ionen zulässt. Für die nun folgende Diskussion benutzen wir ein kürzlich näher erläutertes Vorgehen [10]: Danach bleibt die positive Ladung spezifisch lokalisiert. Alle zusätzlichen Bindungsspaltungen werden als homolytische Spaltungen aufgefasst und mit einem Halbpfleil («fishhook») angedeutet, der die Verschiebung eines Elektrons symbolisieren soll, im Gegensatz zu einem Pfeil der üblichen Schreibweise, der eine konventionelle Verschiebung zweier Elektronen darstellt [10].

Das Signal bei  $m/e$  215 (Fig. 1) verschiebt sich nach  $m/e$  219 im Spektrum des N- $\text{d}_3$ -Methyl-8,8,22,22- $\text{d}_4$ -dihydrovindolinols (VIII) (Fig. 3) und nach  $m/e$  221 in demjenigen (Fig. 2) von N- $\text{d}_2$ -Methyl-10,10,22,22- $\text{d}_4$ -dihydrovindolinol (VII). Damit umfasst dieses Fragment den Indolring mit der N-Methylgruppe, C-3, die daran geknüpfte C-22-Funktion und C-10, nicht aber C-8. Da C-10 einen Teil des Frag-



<sup>4)</sup> Das Massenspektrum [3] von Vindolinin (I) selber ist sehr ähnlich und differiert nur in gewissen quantitativen Beziehungen.

menten bildet, muss auch C-11 daran beteiligt sein, und somit verbleibt nur noch ein C-Atom unberücksichtigt. Dafür kommt C-20 kaum in Frage, da zwei benachbarte Bindungen (20–21 und 5–20) gebrochen werden müssten. Hingegen ist C-4 eine attraktive Möglichkeit, da in diesem Fall nur eine Einfachbindung in Nachbarschaft zu einem quaternären Kohlenstoffatom geöffnet werden muss.

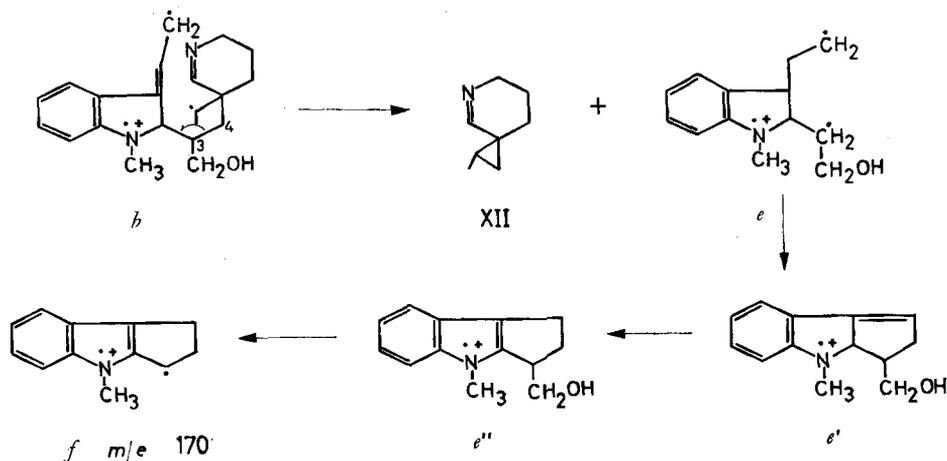
Da schliesslich die Ladung auf dem Indolrest verbleibt, geben wir das Molekelion als *a* wieder. Die Homolyse der 12-19-, 11-20- und 9-10-Bindungen führt zum Zwischenzustand *b*, in welchem das Radikal am C-10 durch Konjugation mit dem aromatischen Ring stabilisiert wird. Über die homolytische Spaltung der 4-5-Bindung gelangt man zum stabilen, konjugierten neutralen Teilchen XI und dem Fragment *c*, das der beobachteten Masse 215 entspricht und alle Kohlenstoffatome umfasst, die auf Grund der Deuteriummarkierung in diesem Fragment vorliegen müssen. Das Ion *c* kann ebensogut als die Ringschluss-Variante *c'* oder als deren Doppelbindungsisomeres *c''* aufgefasst werden. Der Verlust der CH<sub>2</sub>OH-Gruppe – ein schon im Molekelion selbst (*m/e* 324 → 293) beobachteter Vorgang – ist eine plausible Erklärung für das intensivste Signal (*m/e* 184) des Spektrums (Fig. 1) und ebenfalls vereinbar mit der Verschiebung nach *m/e* 188 (Fig. 2) in VII (Retention der N-Methyl- und C-10-Markierung) und nach *m/e* 186 (Fig. 3) in VIII (Retention der N-Methyl-Markierung).

Das Signal bei *m/e* 170 (Fig. 1), ebenso wie dessen Satelliten (*m/e* 167–169), erleidet die gleiche Verschiebung wie das Signal bei *m/e* 215, nämlich nach 172 in VIII (Fig. 3) und nach 174 in VII (Fig. 2). Infolgedessen muss es den Indolring und die Methylgruppe, also auch C-10 und somit auch C-11, miteinschliessen. Beim verbleibenden Kohlenstoffatom muss es sich um C-3 handeln, wie unten anhand der Verschiebung um eine Masseneinheit des analogen Signals (*m/e* 156) (Fig. 4) in Isovindolin (XI) nach der Deuteriummarkierung an C-3 (X) erläutert werden wird. Damit sind alle wesentlichen Atome dieses Fragmentes erfasst. Dieses Signal bei *m/e* 170 erklärt sich am einfachsten mit einer Homolyse der 3-4- anstelle der 4-5-Bindung in *b*, unter Bildung des neutralen Teiles XII und des Fragmentes *e*, das wiederum über Cyclisation (*e'*) und mögliche Doppelbindungswanderung (*e''*)<sup>5)</sup> die CH<sub>2</sub>OH-Funktion verlieren könnte, unter Bildung des Ions *f* (*m/e* 170). Die Struktur *f* stimmt vollständig mit den Resultaten der Deuteriummarkierung überein.

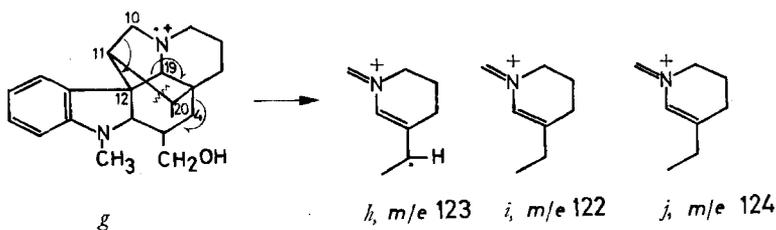
Über die Natur und Entstehungsweise des «Piperidin»-Signals bei *m/e* 122, 123, 124 und 136 wurde schon diskutiert [3]. Es sei hier noch darauf aufmerksam gemacht, dass die neuen Markierungen an C-10 (VII) und C-8 (VIII) die damalige Interpretation stützen. Im Massenspektrum (Fig. 2 und 3) von VII und VIII werden diese vier Signale um je zwei Masseneinheiten verschoben, was beweist, dass beide Kohlenstoffatome C-8 und C-10 an diesem Fragment beteiligt sind. Die Entstehung der *m/e* 122-124-Gruppe lässt sich auf einleuchtende Weise durch Annahme eines Molekelions *g* erklären, das diesmal die positive Ladung an N<sub>b</sub> trägt und das, unter Aufspaltung (vgl. Halb Pfeile in *g*) der 10-11, 12-19, 11-20 und der 4-5-Bindungen, homolytisch zerfällt.

Das resultierende Teilchen *h* würde dem Ion mit der Masse 123 entsprechen. Wird dieser Prozess begleitet von einem Verlust eines Wasserstoffatoms (z. B. eines C-21

<sup>5)</sup> Die Wanderung der Doppelbindung könnte natürlich auch in einer früheren Stufe erfolgen. Würde eine solche Wanderung schon in einem Zwischenzustand, z. B. wie *b*, erfolgen, so würde dies eine zusätzliche allylische Aktivierung der beobachteten 3-4-Bindungsspaltung bedeuten.



Wasserstoffes während der 11-20-Bindungsspaltung), so würde das konjugierte Fragment *i* mit der Masse 122 entstehen, wogegen der Gewinn eines Wasserstoffatoms *j* ( $m/e$  124) bilden würde.



**Diskussion des Massenspektrums (Fig. 4) von Isovindolinin (IX).** - Das Massenspektrum von Vindolinin (I) unterscheidet sich nur in geringen quantitativen Aspekten von dem des Isovindolinins (IX). Über die Natur der wichtigsten Fragment-Ionen (vgl. Fig. 4) wurde bereits diskutiert [3]. Die Piperidinfragmente  $m/e$  120, 121, 122 und 134 repräsentieren einfach die 6,7-Dehydro-Analoga von *h*, *i* und *j* (vgl. Fig. 1) und brauchen nicht weiter erörtert zu werden. Alle anderen mit Sternchen versehenen Signale im Isovindolinin-Massenspektrum (Fig. 4) werden im Spektrum des 3-d-Isovindolinin (X) um eine Masseneinheit verschoben und müssen somit das C-3 Kohlenstoffatom enthalten.

Ein Vergleich des Spektrums des Alkohols VI (Fig. 1) mit dem des Isovindolinins IX (Fig. 4) zeigt, dass es sich bei den Signalen  $m/e$  156, 170 und 229 der letzteren Verbindung einfach um die N-Dimethyl-Analoga von *f* ( $m/e$  170), *d* ( $m/e$  184) und *c* ( $m/e$  215) handelt.

Das Ion mit der Masse 156 (Demethyl-*f*) ist besonders instruktiv, da es einen unabhängigen massenspektrometrischen Beweis der Lage der Carbomethoxyfunktion in Vindolinin darstellt. Die rein chemische Interpretation der experimentellen Daten [3] [5] lässt nur C-3 oder C-4 als mögliche Lage für diesen Substituenten offen. Auf Grund biogenetischer Betrachtungen [3] schien die Stellung C-3 am naheliegendsten. Diese Annahme konnte nunmehr dadurch bestätigt werden, dass sich das Ion  $m/e$

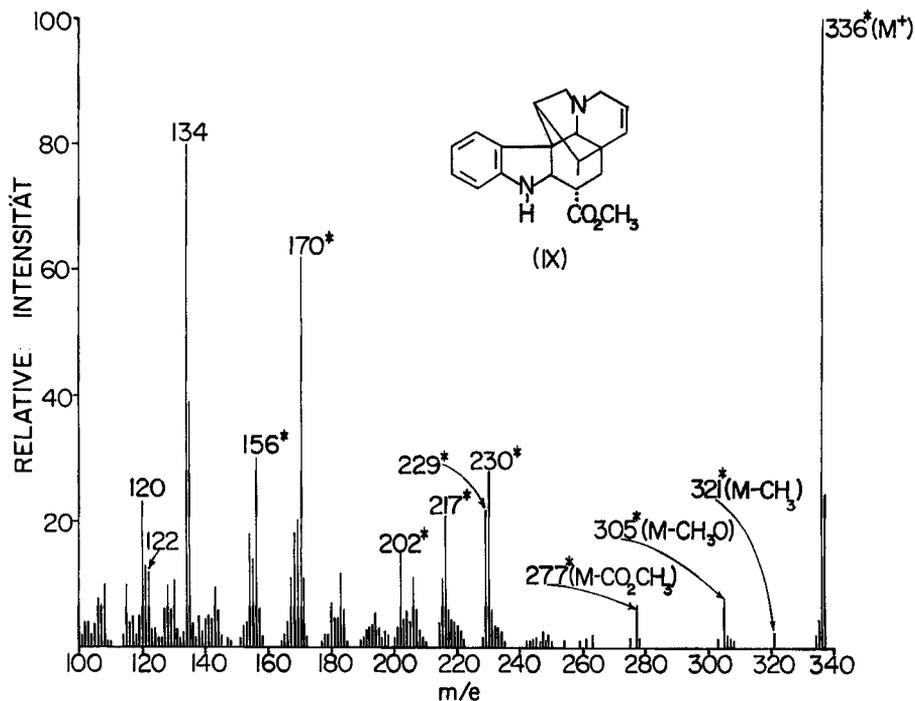


Fig. 4

156 (Fig. 4) im Spektrum des deuterierten Isovindolinin (X) nach  $m/e$  157 verschiebt und somit das Kohlenstoffatom enthalten muss, das mit der Carbomethoxygruppe verknüpft ist. Ferner liess sich anhand der Verschiebung des verwandten Signals  $m/e$  170 (Fig. 1) um vier Masseneinheiten im deuterierten Alkohol VII (Fig. 2) das Vorliegen des Indolkernes und C-10 – und *ipso facto* – von C-11 beweisen. Damit sind sämtliche Kohlenstoffatome der Fragmente  $m/e$  156 und 170 aufgeklärt, und es ist die Möglichkeit ausgeschlossen, dass die Carbomethoxygruppe an C-4 lokalisiert ist. Die Struktur I für Vindolinin kann somit als aufgeklärt gelten. Bis vor kurzem war Vindolinin das einzige bekannte Alkaloid, dessen Struktur sich vom Kohlenstoffgerüst I ableitet. Decarbomethoxy-dihydrovindolinin wurde nun ebenfalls aus einer anderen Pflanzengattung isoliert<sup>6)</sup>, und es ist wahrscheinlich, dass in nächster Zukunft auch andere Strukturverwandte angetroffen werden.

Die Arbeit an der Stanford-Universität wurde in dankenswerter Weise vom National Institute of Health of the Public Health Service unterstützt (Grant No. GM-11 309).

### Experimenteller Teil

*Allgemeine Bemerkungen.* Die Smp. wurden im Flüssigkeitsbad in einer offenen Kapillare bestimmt und sind nicht korrigiert. Die UV.-Spektren wurden in Feinsprit, die IR.-Spektren in Chloroform aufgenommen. Die Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte in Deuteriochloroform bei 60 MHz; die

<sup>6)</sup> Private Mitteilung von Herrn Prof. H. SCHMID, Organ.-Chemisches Institut der Universität Zürich.

chemischen Verschiebungen relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard sind in Hertz angegeben und die Signale durch die folgenden Abkürzungen charakterisiert: *s* (Singlett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *b* (breites, mehr oder weniger strukturiert erscheinendes Signal); in Klammern die durch elektronische Integration ermittelte auf- bzw. abgerundete Protonenzahl. In Deuteriochloroform zeigen sämtliche  $N_a$ -formylierten Vindolininderivate in unterschiedlicher Intensität eine zusätzliche Aufspaltung aller Signale. Dieser Effekt tritt in Dimethylsulfoxid nicht auf. Für die Dünnschichtchromatographie verwendete man Kieselgel G (МЕРСК) und Cer(IV)-sulfat als Sprühreagens.

*N-Formyl-dihydrovindolinin* (III). 4,5 g Vindolinin (Base), gelöst in 40 ml Äthylacetat, wurden zu einer Suspension von 500 mg 10-proz. Palladiumkohle in 10 ml Äthylacetat gegeben und bei Zimmertemperatur bis zur Sättigung hydriert (Aufnahme: 275 ml  $H_2$ ). Der Katalysator wurde von der Lösung abfiltriert und das Filtrat im Hochvakuum schonend zur Trockne eingedampft. Den Rückstand (4,5 g) löste man in 100 ml eines 1:1-Gemisches aus 97-proz. Ameisensäure und Acetanhydrid, das zuvor 1 Std. auf 60° erwärmt worden war, und liess das Gemisch 40 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde das Formylierungsgemisch bei 50°/0,8 Torr abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und die organische Phase erst mit Ammoniak-Wasser, dann mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Eindampfen der über Natriumsulfat getrockneten Lösung erhielt man 4,5 g Schaum, der sich nicht kristallisieren liess. Im Dünnschichtchromatogramm konnten neben dem einheitlichen Produkt nur Spuren von Verunreinigungen festgestellt werden. Eine im Hochvakuum getrocknete Probe zeigte im IR.-Spektrum eine neue Bande (N-Formyl) bei 6,0  $\mu$  und im Massenspektrum das erwartete Mol.-Signal ( $M^+$ ) bei *m/e* 366. Da sich der Reinheitsgrad des Rohproduktes auch durch Filtration durch eine Aluminiumoxid-Säule nicht wesentlich verbessern liess, wurde es für die folgenden Versuche direkt weiter verwendet. Das kristalline Hydrochlorid zeigte im Misch-Smp. keine Depression mit einer früher dargestellten und analysierten Probe [3].

*Kaliumpermanganatoxydation von N-Formyl-dihydrovindolinin* (III). Zu einer eisgekühlten Lösung von 1,000 g N-Formyl-dihydrovindolinin in 40 ml Aceton gab man unter Rühren innerhalb von 5 Min. portionenweise 1,4 g fein zerriebenes Kaliumpermanganat. Die Lösung wurde noch 15 Min. gerührt und über Nacht bei +4° stehengelassen. Das Gemisch wurde dann mit Eis versetzt und das ausgefallene Mangandioxid durch Einleiten von Schwefeldioxid gelöst. Die so erhaltene farblose Lösung verdünnte man mit Wasser, extrahierte sie sodann mit Methylenchlorid, wusch die organische Phase mit je 80 ml 4*N*-Salzsäure und 4-proz. wässrigem Ammoniak und anschliessend mehrmals mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers, trocknete über Natriumsulfat und verdampfte das Lösungsmittel im Vakuum.

*Chromatographie der Oxydationsprodukte von III*

Chromatographie	Fraktion	eluiert mit	mg	bestehend aus
I	1-5	Benzol	128	Hauptsächl. N-Formyl-dihydrovindolinin
	6-12	Benzol- $CH_2Cl_2$ (9:1; 4:1; 1:1); $CH_2Cl_2$	128	Gemisch von Fünf- und Sechsring-Lactam
	13-15	$CH_2Cl_2$ -MeOH (2%, 4%, 50%); MeOH	59	Gemisch verschiedener polarer nicht näher identifizierter Produkte
II	1-7	Benzol; Benzol-Me $Cl_2$ (4:1)	0	
	8-14	Benzol- $CH_2Cl_2$ (4:1)	15	Fünfringlactam
	15-21	Benzol- $CH_2Cl_2$ (7:3; 3:2)	21	Gemisch
	22-27	Benzol- $CH_2Cl_2$ (1:1); $CH_2Cl_2$ ; $CH_2Cl_2$ -1% MeOH	49	Sechsringlactam
	28-29	Benzol-MeOH (9:1)	4	

Aus dem öligen Rückstand (600 mg) liessen sich nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan 250 mg des analysenreinen Fünfring-Lactams IV isolieren: Smp. 310–311°;  $[\alpha]_D^{26} = +9,73$  ( $c = 0,925$ ); UV.-Spektrum: 250  $m\mu$  (14350), 278–286  $m\mu$  (3545); IR.-Spektrum: 1725, 1670 (breit), 1595  $cm^{-1}$ ; NMR.-Spektrum: 63 Hz  $d(3H)$ ; 220 Hz  $s(3H)$ ; 434 Hz  $b(4H)$ ; 516  $s(1H)$ .

$C_{22}H_{24}O_4N_2$  Ber. C 69,45 H 6,35 N 7,36% Gef. C 69,54 H 6,23 N 7,5%

Die vereinigten Mutterlaugen (400 mg) verschiedener Permanganatoxydations-Ansätze wurden an 12 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. III) chromatographiert (Fraktionen zu 50 ml) (Chromatographie I, s. Tab.).

Die Fraktionen 6–12 (128 mg) wurden nochmals an 9 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. III) chromatographiert (Fraktionen zu 25 ml) (Chromatographie II, s. Tab.).

Das kristalline Sechsringlactam V (Frakt. 22–27) schmolz nach zweimaliger Umkristallisation aus Aceton-Hexan konstant bei 251–252°.  $[\alpha]_D^{25} = -16,58^\circ$  ( $c = 0,865$ ). UV.-Spektrum: 252  $m\mu$  (15210) 278–286  $m\mu$  (4920); IR.-Spektrum: 1725, 1665, 1632, 1595  $cm^{-1}$ ; NMR.-Spektrum: 62 H  $d(3H)$ ; 222 Hz  $s(3H)$ ; 433 Hz  $b(4H)$ ; 518 Hz  $s(1H)$ .

$C_{22}H_{24}O_4N_2$  Ber. C 69,45 H 6,36 N 7,36% Gef. C 68,99 H 6,40 N 7,55%

*Lithiumaluminiumhydrid-Reduktionen.* – a) *Von N-Formyl-dihydrovindolinin (III).* Eine Lösung von 250 mg N-Formyl-dihydrovindolinin in 40 ml abs. Äther wurde portionenweise mit 500 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach 24 Std. Kochen unter Rückfluss zerstörte man das überschüssige Reagens durch Zutropfen von Wasser, kochte das Gemisch noch eine halbe Stunde unter Rückfluss, filtrierte dann den grobkörnigen Niederschlag ab und wusch ihn mehrmals mit Äther und Methylenchlorid. Das nach dem Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene N-Methyl-dihydrovindolinol (VI; 250 mg) schmolz nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Aceton konstant bei 175°.  $[\alpha]_D^{27} = -72,6^\circ$  ( $c = 0,98$ ). UV.-Spektrum: 257  $m\mu$  (9780), 305  $m\mu$  (3120); IR.-Spektrum: 3625, 3410, 1600, 1480, 1470, 1354  $cm^{-1}$ ; NMR.-Spektrum: 57 Hz  $d(J = 6,7)$  (3H); 175 Hz  $s(3H)$ ; 383–445 Hz  $b(4H)$ .

$C_{21}H_{28}ON_2$  Ber. C 77,73 H 8,70 N 8,63% Gef. C 77,91 H 8,74 N 8,63%

b) *Des Fünfringlactams IV.* 72 mg N-Formyl-10-oxo-dihydrovindolinin (IV), gelöst in 40 ml abs. Äther, wurden mit 120 mg Lithiumaluminiumhydrid wie oben beschrieben behandelt. Die erhaltenen 53 mg N-Methyl-dihydrovindolinol (VI) schmolzen nach einmaliger Umkristallisation aus Aceton bei 170–171° und waren nach IR.-Spektrum, Misch-Smp. und im Dünnschichtchromatogramm mit einer authentischen Substanzprobe identisch.

*Lithiumaluminiumdeuterid-Reduktionen.* – a) *Des Fünfringlactams IV.* 143 mg N-Formyl-10-oxo-dihydrovindolinin (IV), in 30 ml abs. Äther gelöst, wurden mit 200 mg Lithiumaluminiumdeuterid, wie oben beschrieben, behandelt. Das auf diesem Wege erhaltene N- $d_2$ -Methyl-10,10,22,22- $d_4$ -dihydrovindolinol (VII; 53 mg), einmal aus Aceton umkristallisiert, schmolz bei 170° und zeigte im Dünnschichtchromatogramm den Rf-Wert der N-Methyl-dihydrovindolinols (keine Depression des Misch-Smp.).

$C_{21}H_{22}D_6ON_2$  Mol.-Signal ( $M^+$ ):  $m/e$  330

b) *Des Sechsringlactams V.* 32 mg N-Formyl-8-oxo-dihydrovindolinin (V) wurden in 3 ml abs. Tetrahydrofuran (das Lactam ist in Äther schwerlöslich) und 20 ml abs. Äther gelöst und mit 95 mg Lithiumaluminiumdeuterid wie üblich behandelt. Man erhielt 22 mg kristallines N- $d_2$ -Methyl-8,8,22,22- $d_4$ -dihydrovindolinol (VIII), das nach einmaliger Umkristallisation aus Aceton-Hexan bei 173–175° schmolz und sich weder im Misch-Smp. noch im Dünnschichtchromatogramm von N-Methyl-dihydrovindolinol unterschied.

$C_{21}H_{22}D_6ON_2$  Mol.-Signal ( $M^+$ ):  $m/e$  330

## RÉSUMÉ

Par oxydation de l'un ou l'autre des groupements méthylène adjacents à l'azote  $N_b$ , la N-formyl-dihydrovindolinine conduit à deux lactames IV et V. L'obtention de la  $\gamma$ -lactame IV indique la position d'attachement du pont (C 20–C 11) et fixe la structure I de la vindolinine.

La réduction des lactames IV et V par  $\text{LiAlD}_4$  permet de marquer respectivement les atomes de carbone 10 et 8 et d'interpréter, de façon précise, les mécanismes de fragmentation de la vindolinine et de ses dérivés dans le spectrographe de masse.

Stanford University, Department  
of Chemistry, Stanford, California  
Faculté de Pharmacie,  
Université de Paris, Paris

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] LI. Mitteilung: R. BEUGELMANS, R. H. SHAPIRO, L. J. DURHAM, D. H. WILLIAMS, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* (im Druck).
- [2] 27. Mitteilung: M. OHASHI, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON, C. DJERASSI, J. LEVY, J. GOSSET, J. LE MEN & M.-M. JANOT, *Tetrahedron* **19**, 2241 (1963).
- [3] C. DJERASSI, S. E. FLORES, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON, L. J. DURHAM, J. LE MEN, M.-M. JANOT, M. PLAT, M. GROMAN & N. NEUSS, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.* **48**, 113 (1962).
- [4] M. GORMAN, N. NEUSS, G. H. SVOBODA, A. J. BARNES & N. J. CONE, *J. Amer. pharmaceut. Assoc.* **48**, 256 (1959).
- [5] M.-M. JANOT, J. LE MEN & C. FAN, *Bull. Soc. chim. France*, **1959**, 891.
- [6] Vincadifformin: C. DJERASSI, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON, J. GOSSET, J. LE MEN & M.-M. JANOT, *Tetrahedron Letters*, **1962**, 235. – Tabersonin: M. PLAT, J. LE MEN, M.-M. JANOT, J. M. WILSON, H. BUDZIKIEWICZ, L. J. DURHAM, Y. NAKAGAWA & C. DJERASSI, *ibid.*, **1962**, 271. – Vindolin: M. GORMAN, N. NEUSS & K. BIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 1058 (1962). – Minovincin: M. PLAT, J. LE MEN, M.-M. JANOT, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON, L. J. DURHAM & C. DJERASSI, *Bull. Soc. chim. France*, **1962**, 2237. – Dichotamine: K. S. BROWN, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, *Tetrahedron Letters*, **1963**, 173, 1731. – Haptocine: M. P. CAVA, S. K. TALAPATRA, K. NOMURA, J. A. WEISBACH, B. DOUGLAS & E. C. SHOOP, *Chemistry & Ind.* **1963**, 1242.
- [7] C. KUMP & H. SCHMID, *Helv.* **45**, 1090 (1962).
- [8] F. M. LOVELL, R. PEPINSKY & A. J. C. WILSON, *Tetrahedron Letters* **1959**, No. 4, 1; H. CONROY & J. K. CHAKRABARTI, *ibid.* No. 4, 6.
- [9] T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI, S. RAJAPPA, N. VISWANATHAN, W. G. KUMP, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **45**, 1146 (1962).
- [10] H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, *Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds*, Holden-Day, Inc., San Francisco 1964, pp. xi-xiii.