

- [5] P. KARRER & H. SCHMID, *Helv.* **29**, 1853 (1946).
 [6] E. SCHLITTLER & J. HOHL, *Helv.* **35**, 29 (1952).
 [7] Vgl. K. BERNAUER, *Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe* **17**, 183 (1959).
 [8] K. BIEMANN, *Mass Spectrometry*, McGraw Hill, Inc., New York 1962.
 [9] N. DASTOOR & H. SCHMID, *Experientia* **19**, 297, 552 (1963).
 [10] B. GILBERT, L. D. ANTONACCIO & C. DJERASSI, *J. org. Chemistry* **27**, 4702 (1962).
 [11] D. STAUFFACHER, *Helv.* **44**, 2006 (1961).
 [12] L. D. ANTONACCIO, N. A. PEREIRA, B. GILBERT, H. VORBRUEGGEN, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON, L. J. DURHAM & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 2161 (1962).
 [13] W. ARNOLD, F. BERLAGE, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 1505 (1958).
 [14] K. BIEMANN, *Tetrahedron Letters*, Heft **15**, 9 (1960); *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4801 (1961).
 [15] K. NAGARAJAN, CH. WEISSMANN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **46**, 1212 (1963).
 [16] H. LEUCHS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **77**, 675 (1944).
 [17] A. SANDOVAL, F. WALLS, J. N. SHOOLERY, J. M. WILSON, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, *Tetrahedron Letters* **1962**, 409.
 [18] M. HESSE, W. v. PHILIPSBORN, D. SCHUMANN, G. SPITELLER, M. SPITELLER-FRIEDMANN, W. I. TAYLOR, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **47**, 878 (1964).
 [19] L. A. KÖNIG, J. H. E. MATTAUCH & A. H. WAPSTRA, *Nucl. Physics* **37**, 18 (1962).
 [20] J. H. BEYNON & A. E. WILLIAMS, *Mass and Abundance Tables for Use in Mass Spectrometry*, Elsevier, Amsterdam 1963.
 [21] J. D. M. ASHER, J. M. ROBERTSON, G. A. SIM, M. F. BARTLETT, R. SKLAR & W. I. TAYLOR, *Proc. chem. Soc.* **1962**, 72; M. F. BARTLETT, B. KORZUN, R. SKLAR, A. F. SMITH & W. I. TAYLOR, *J. org. Chemistry* **28**, 1445 (1963).
 [22] Z. KHAN, M. HESSE & H. SCHMID, unveröffentlichte Versuche.
 [23] J. A. HAMILTON, T. A. HAMOR, J. M. ROBERTSON & G. A. SIM, *Proc. chem. Soc.* **1961**, 63.
 [24] M. BARBER & T. O. MERREN, *Tetrahedron Letters* **1964**, 1063.
 [25] M. HESSE, Dissertation Universität Zürich 1964.

75. Die Struktur des *Alstonia*-Alkaloides Villalstonin¹⁾

Vorläufige Mitteilung

von M. Hesse, H. Hürzeler, C. W. Gemenden, B. S. Joshi, W. I. Taylor
und H. Schmid

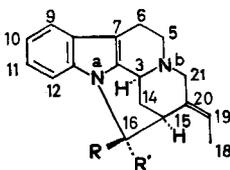
(9. III. 65)

Das Alkaloid Villalstonin wurde im Jahre 1934 von SHARP aus verschiedenen *Alstonia*-Arten isoliert [1]. Die bisher am Villalstonin erhobenen chemischen Befunde [1] [2] [3] lassen sich wie folgt zusammenfassen: Es handelt sich um ein zweibasisches «dimeres» Alkaloid der Summenformel $C_{41}H_{48}O_4N_4$. Die zwei basischen Stickstoffatome sind tertiär. Als funktionelle Gruppen treten weiter 2 N-Methyl-, eine Carbo-methoxy-Gruppe sowie mindestens eine Äthyliden-Gruppe auf. Bei der Kaliumhydroxidschmelze resultieren α -Methylindol, Indol-2-carbonsäure und eine Base mit dem UV.-Spektrum des Harmans. Auch bei der Selendehydrirung entsteht eine harmanähnliche Base [2]. Unter der Einwirkung von 70-proz. Perchlorsäure bildet

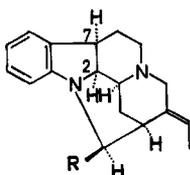
¹⁾ Die wichtigsten Befunde und Experimente, die zur Ableitung der Struktur **2** von Villalstonin führten, wurden am 16. November 1964 in einem Kolloquium der HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel, am 12. Januar 1965 an der Technischen Universität Berlin und am 16. Februar 1965 an der Harvard University, Cambridge, Mass., bekanntgegeben.

sich aus Villalstonin das kürzlich aufgeklärte [4] Indolalkaloid Pleiocarpamin (**1**) [5]. Diese Resultate weisen darauf hin, dass Villalstonin zur Gruppe der Indolalkaloide gehört.

Mit Lithiumaluminiumhydrid resultiert aus Villalstonin (**2**) durch Reduktion der Carbomethoxygruppe kristallisiertes Villalstoninol (**3**) [2], $C_{40}H_{48}O_3N_4$ (kein OCH_3 , $[\alpha]_D = +81^\circ$ ($CHCl_3$), keine Carbonylabsorption im IR). Villalstonin (**2**) lässt sich mit Pyridin/Acetanhydrid nicht acetylieren und zeigt im IR. (CCl_4) keine OH-Absorption.



- 1:** R = $COOCH_3$, R' = H: Pleiocarpamin
6: R = CH_2OH , R' = H
8: R = $COOCH_3$, R' = H, 19,20-Dihydro,
9: R = H, R' = CH_2OH ,
14: R = $COOCH_3$, R' = H, $\gg N_{(b)}^{\oplus}-CH_3, J^{\ominus}$



- 4:** R = $COOCH_3$
5: R = CH_2OH

Daraus folgt, dass die zwei restlichen O-Atome des Villalstonins ätherartig gebunden sind, jedoch nicht in einer aromatischen Methylendioxy-Gruppe ([2] und spektroskopische Evidenzen). Villalstonin zeigt im UV. folgende Extremwerte: Maxima bei 231 (4,57)²⁾ und 286 (3,96), Minima bei 216 (4,40) und 261 (3,57), Schultern bei 250 (4,00) und 294 nm (3,93). Dieses Spektrum wurde als Additionsspektrum zweier voneinander unabhängiger Indolchromophore aufgefasst [2]. Die Schulter bei 250 nm weist aber eher auf das Vorliegen eines Mischspektrums aus einem Indol und einem Indolin hin. Die Auffassung wird bestätigt durch das UV.-Spektrum von Villalstoninol (vgl. Tabelle), das in guter Übereinstimmung mit dem Additionsspektrum von 2,7-Dihydropleiocarpamin (**4**) und Voachalotin [6] steht. Auch die IR.-Banden (CCl_4) bei 1659 cm^{-1} (**2**) und 1662 cm^{-1} (**3**) zeigen eine gute Übereinstimmung mit den Indolinbanden von 2,7-Dihydropleiocarpamin (**4**) (1659 cm^{-1}) und 2,7-Dihydropleiocarpaminol (**5**) (1655 cm^{-1} in $CHCl_3$). Indole zeigen diese IR.-Absorption nicht. Allerdings geben weder **2** noch **3** die für Indoline zu erwartende orange bis rote Cer(IV)-sulfat-Reaktion³⁾.

²⁾ Soweit nicht anders angegeben wurden die Spektren in 95-proz. Äthylalkohol aufgenommen. Die Angaben sind in nm ($\log \epsilon$).

³⁾ Farbreaktionen von **2** und **3** auf der Tüpfelplatte mit konz. Schwefelsäure oder 70-proz. Perchlorsäure: schmutzig violett; auf Zusatz von Eisen(III)-sulfat: blau bzw. blauviolett; in konz. Salpetersäure: gelb.

Wie erwähnt, liefert Villalstonin (**2**) mit 70-proz. Perchlorsäure bei 20° (+)-Pleiocarpamin (**1**). Anstelle der erwarteten anderen Hälfte entstehen jedoch nur unidentifizierbare Zersetzungsprodukte. Villalstonin (**3**) verhält sich bei der Perchlorsäurebehandlung ganz ähnlich: Als einziges definiertes Produkt lässt sich (+)-Pleiocarpaminol (**6**) nachweisen.

Unter normalem Druck wird Villalstonin (**2**) weder als Base noch als Dihydrochlorid oder als Oxalat katalytisch hydriert. Unter Druck bei 70° entstand mit Palladium in Äthanol 19,20-Dihydrovillalstonin (**7**) $C_{41}H_{50}O_4N_4$ (Analyse und Massenspektrum), $[\alpha]_D = -12^\circ$ (Aceton). Das gegenüber **2** unveränderte UV.-Spektrum sowie die NMR.- und Massenspektren zeigen, dass hierbei die Äthyliden-Seitenkette reduziert wurde. Die Spaltung mit Perchlorsäure lieferte nach chromatographischer Reinigung in sehr geringer Ausbeute eine Base $C_{23}H_{24}O_2N_2$ vom Smp. 133–135°, bei der es sich um 19,20-Dihydropleiocarpamin (**8**) handelt. Dies folgt aus dem mit Pleiocarpamin (**1**) fast übereinstimmenden UV.-Spektrum, der IR.-Bande bei 1786 cm^{-1} (Nujol), dem NMR.-Spektrum (keine Vinylprotonen) und vor allem dem Massenspektrum, das weitgehend mit dem Massenspektrum von 19,20-Dihydro-normavacurin (**9**) übereinstimmt [4], wenn man den Ersatz von CH_2OH in **9** durch die $COOCH_3$ -Gruppe in **8** berücksichtigt.

Auch bei der Spaltung von Villalstonin (**2**) mit konz. Salzsäure in Gegenwart von Zinn, Zink oder Zinn(II)-chlorid bei Zimmertemperatur lässt sich immer nur die «Pleiocarpaminhälfte» des Alkaloides fassen⁴⁾, und zwar in Form des 2,7-Dihydropleiocarpamins (**4**). Da unter diesen Bedingungen Pleiocarpamin (**1**) selbst auch in **4** umgewandelt wird, erlaubt das Ergebnis der reduzierenden Spaltung keine weiteren Schlussfolgerungen.

Hingegen wird unter kontrollierten Bedingungen Villalstonin (**2**) als Dihydrochlorid-tetrahydrat mit einem Gemisch von Trifluoressigsäure – Trifluoressigsäureanhydrid isomerisiert. Es entstehen zu etwa gleichen Teilen⁵⁾ zwei Produkte, Villamin (**10**) und Villoin (**11**), die beide das Molekulargewicht 660 (massenspektrometrisch bestimmt) besitzen.

Villoin (**11**) (beim Erhitzen ab 220° Zersetzung, $[\alpha]_D = +28^\circ$ ($CHCl_3$), UV.-Spektrum: s. Tabelle) bildet beim Erhitzen im Hochvakuum auf 260° Villalstonin (**2**) zurück. Villoin ist gegenüber Säuren und Basen sehr instabil. Auch bei der Chromatographie an Silicagel mit Chloroform wird es weitgehend verändert.

Villamin (**10**), Smp. 235–237°, $[\alpha]_D = +69^\circ$ (Methanol), besitzt das gleiche UV.-Spektrum wie Villalstonin (**2**) (s. Tabelle); IR.-Spektrum (CCl_4): 3226 cm^{-1} (OH), 1762 und 1737 cm^{-1} ($COOCH_3$), 1610 cm^{-1} (Indolin), 1682 cm^{-1} (Intensität gleich wie die Indolinbande: Enoläther-Doppelbindung). Villamin verhält sich gegenüber 70-proz. Perchlorsäure wie Villalstonin.

Villamin (**10**) lässt sich mit Pyridin/Acetanhydrid in ein O-Monoacetylderivat **12**, $C_{43}H_{50}O_5N_4$ verwandeln: Smp. 189–191°; gegenüber Villamin fast unverändertes UV.-Spektrum (Tabelle). Das IR.-Spektrum enthält alle diskutierten Banden des Villamins; anstelle der OH-Bande findet sich eine $OCOCH_3$ -Absorption bei 1727 cm^{-1} vor.

⁴⁾ In konz. Salzsäure allein ist **2** weitgehend stabil.

⁵⁾ Die approximative Zusammensetzung des Gemisches wurde dünnschichtchromatographisch direkt nach der Reaktion geschätzt.

Ultraviolet-Spektren

Verbindung	Formel-Nr.	λ_{max} in nm (log ϵ)**	(in 95-proz. Äthanol)	λ_{min}
Villalstonin	2	231 (4,57), 250 _s (4,00), 286 (3,96), 294 _s (3,93)		216 (4,40), 261 (3,57)
Villalstoninol	3	232 (4,63), 249 (4,14), 286 (3,98), 293 (3,97)		219 (4,47), 267 (3,75)
16- <i>epi</i> -Villalstonin*)	23	229 (4,88), 250 _s (4,26), 285 (4,27), 294 _s (4,20)		215 (4,74), 264 (4,07)
N(b), N(b')-Dimethylvillalstonin-dijodid		222 (4,79), 245 _s (4,05), 282 (3,99), 288 (3,96)		212 (4,70), 259 (3,70), 286 (3,95)
19,20-Dihydrovillalstonin	7	230 (4,62), 285 (3,95), 292 _s (3,91)		215 (4,43), 258 (3,53)
Villoin	11	232 (4,56), 250 _s (4,00), 287 (3,90), 293 _s (3,88)		218 (4,41), 263 (3,53)
Villamin	10	231 (4,56), 250 _s (3,96), 286 (3,97), 294 _s (3,93)		216 (4,46), 260 (3,60)
O-Acetylvillamin	12	231 (4,60), 286 (3,95), 294 _s (3,92)		216 (4,47), 262 (3,55)
Macrolin	13	231 (4,56), 282 (3,67), 288 (3,66)		254 (3,12), 286 (3,64)
O-Acetylmacrolin	17	229 (4,68), 284 (3,91), 294 _s (3,86)		254 (3,36)
Macrolinol	16	230 (4,81), 284 (4,02), 294 (3,92)		253 (3,72), 292 (3,91)
Pleiocarpamin	1	230 (4,47), 285 (3,91)		249 (3,43)
19,20-Dihydropleiocarpamin	8	230 (4,49), 279 _s (3,88), 284 (3,89)		253 (3,49)
2,7-Dihydropleiocarpamin	4	254 (4,06), 295 (3,46)		229 (3,69), 277 (3,25)
Voachalotin + 2,7-Dihydropleiocarpamin		236 (4,65), 250-260 (4,71), 286 (3,98), 298 _s (3,90)		217 (4,40), 242 (4,18), 275 (3,94)

*) als Hydrochlorid; **) s = Schulter.

Sehr aufschlussreich ist das Massenspektrum von Villamin (**10**) (vgl. Fig. 1). Es zeigt, dass sich die einheitliche Base unter den Bedingungen, die für die Aufnahme des Spektrums erforderlich sind, teilweise zersetzt. Der Pik m/e 660 kann dem Molekular-Ion von Villamin, m/e 322 dem von Pleiocarpamin (**1**) und der Pik m/e 338 der bisher noch unbekanntten zweiten Hälfte, dem «Macrolin», zugeordnet werden. Subtrahiert man nämlich vom Massenspektrum des Villamins dasjenige des Pleiocarpamins (m/e 322 = 100% in beiden Spektren) (vgl. [4], darin Fig. 7) unter Weglassung der wenigen Pike bei höheren Massenzahlen, so erhält man das Massenspektrum des Macrolins (**13**). Angeregt durch diese Deutung des Massenspektrums von **10** haben wir die Base bei 0,01 Torr. und 250° (Metallbad) pyrolysiert. Das Reaktionsprodukt stellte ein Gemisch aus gleichen Teilen Pleiocarpamin (**1**) und Macrolin (**13**) dar. Die Trennung geschah durch kurzzeitige Behandlung des Gemisches mit Methyljodid. Da dabei nur Pleiocarpamin in Pleiocarpamin-N_(b)-methojodid (**14**) übergeführt wird, während Macrolin tertiär bleibt, erhielt man durch die Verteilung zwischen den Phasen Wasser und Chloroform eine vollständige Trennung. Pleiocarpamin-N_(b)-methojodid erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem authentischen Präparat [4] [5].

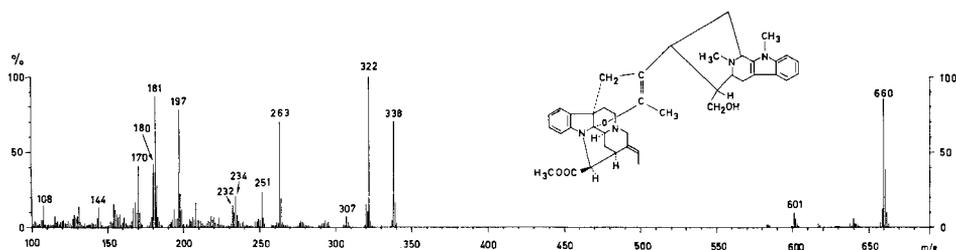
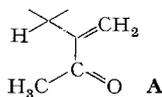


Fig. 1. Massenspektrum von Villamin (**10**)

Ableitung der Struktur des Macrolins (13). – Macrolin, $C_{21}H_{26}O_2N_2$, Smp. 211–213° (Zers.), zeigt im UV. ein Indolspektrum (vgl. Tabelle); IR.-Spektrum (CCl_4): 3205 cm^{-1} (OH), 1681 und 1623 cm^{-1} (α, β -ungesättigtes Keton), keine Indolinbande. Das 60-MHz-NMR.-Spektrum⁶⁾ zeigt folgende wichtige Signale: 6,8–7,8 ppm (Aromatenmultipl. 4 H), 6,18 ppm (Vinylsingulett: 1 H), 5,96 ppm (etwas aufgespaltenes Vinylsingulett: 1 H). Der Rest des Spektrums bei höheren Feldstärken enthält $20 \pm 0,5$ Protonen. Herausstechend sind die Signale der indolischen N-Methylgruppe bei 3,60 ppm [7], einer N_(b)-Methylgruppe bei 2,38 ppm und einer Methylketon-Gruppierung bei 2,26 ppm. Durch ein Spin-Spin-Entkoppelungsexperiment konnte die kleine Aufspaltung des Protons bei 5,96 ppm durch Einstrahlung mit einer Frequenz von 2337 Hz aufgehoben werden. Daraus lässt sich ableiten, dass das Proton, welches die Aufspaltung des Signals bei 5,96 ppm bewirkt, im Bereich der allylischen Protonen liegt. Auf Grund der IR.- und NMR.-Spektren lässt sich somit für Macrolin das Vorliegen der isolierten Teilstruktur A ableiten. Bestätigt werden diese Folgerungen durch



⁶⁾ Soweit nicht anders angegeben erfolgten die Aufnahmen bei 60 MHz in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als internem Standard.

das IR.-Spektrum von 20,21-Dihydromacrolin (**15**), welches durch Hydrierung von Macrolin mit Platin in Äthanol bereitet werden kann. Die Carbonylabsorption dieser massenspektrometrisch charakterisierten Verbindung wird bei 1708 cm^{-1} (CHCl_3) (nicht konjugiertes Keton) gefunden.

Reduktion von Macrolin (**13**) mittels Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran ergab als Hauptprodukt Macrolinol (**16**), $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2$, Smp. $187\text{--}189^\circ$, UV. wie Macrolin (s. Tabelle), keine Carbonylabsorption im IR.; die wichtigsten Veränderungen im NMR.-Spektrum gegenüber demjenigen von Macrolin sind: Vinylsignale mit Feinstruktur bei 5,20 und 5,05 ppm, C-Methyldublett bei 1,15 ppm ($J = 6\text{--}7\text{ Hz}$); die N-Methylsignale sind nicht verschoben worden. Mit Lithiumaluminiumhydrid ist demnach nur die Carbonylgruppe reduziert worden.

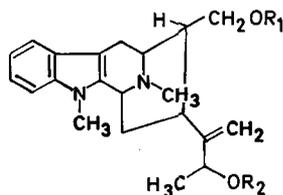
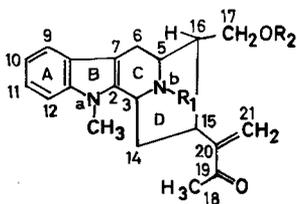
Macrolin (**13**) liefert mit Pyridin-Acetanhydrid ein uneinheitliches Produkt. Deshalb haben wir einen anderen Weg zur Darstellung von O-Acetylmacrolin gewählt: Pyrolyse von O-Acetylvillamin (**12**) im Hochvakuum bei 250° (Metallbad) lieferte Pleiocarpamin (**1**) und das gesuchte O-Acetylmacrolin (**17**). Zur Trennung der beiden Komponenten verwendeten wir wieder die Methode der partiellen Quartärisierung. Smp. des O-Acetylmacrolins: 180° , Molekulargewicht: 380 (massenspektrometrisch), UV. wie Macrolin (s. Tabelle). Im IR.- und NMR.-Spektrum findet man die erwarteten Signale für die Teilstruktur A, ferner im IR. (CHCl_3) eine Carbonylbande bei 1727 cm^{-1} und im NMR. die OCO-CH_3 -Absorption bei 2,00 ppm.

Macrolinol (**16**) liess sich ebenfalls acetylieren, wobei ein O, O-Diacetylderivat **18** [Molekulargewicht: 424 (massenspektrometrisch); intensive IR.-Bande bei 1727 cm^{-1} (CHCl_3)] vom Smp. 136° entstand.

Auf Grund der bisher am Macrolin erhobenen Befunde lässt sich für Macrolin arbeitshypothetisch die Formel **13** diskutieren. Sie steht im Einklang mit dem Massenspektrum⁷⁾. Dieses Spektrum (Fig. 2) lässt sich durch zwei Hauptzerfallsreihen deuten. Auf dem ersten Zerfallsweg entsteht das Fragment **b** (m/e 197), wahrscheinlich auf zwei Weisen: Durch Wasserabspaltung aus dem Molekular-Ion resultiert das Fragment-Ion m/e 320 (**a**, metastabiler Pik: gef. m/e 303, ber. m/e 303)^{7a)}, und hieraus durch den begünstigten Bruch der C(3)–C(14)-Bindung (α -ständig zu $\text{N}_{(b)}$ und allylisch zur indolischen Doppelbindung) das Ion **b**, m/e 197. In Übereinstimmung damit erscheint beim 20,21-Dihydromacrolin (**15**, $M = 340$, Fig. 3) und beim Macrolinol (**16**, $M = 340$) das **a** entsprechende Fragment mit der Masse 322, und **b** unverändert bei m/e 197. Das Fragment **b** wird aus folgenden Gründen als β -Carbolin-Derivat formuliert: Die Verbindung **19** [9] zeigt im Massenspektrum den dem Fragment **d** zugehörigen Basispektrumpik m/e 215, der demjenigen des Fragment-Ions **b** aus **13** entspricht. Da aber **b** zum Unterschied von **d** zwischen C-5 und C-6 dehydriert ist, muss **13** an C-5 oder an C-6 substituiert sein, andernfalls würde man die Bildung von 5,6-Dihydro-**b** erwarten. – Bei geänderten Aufnahmebedingungen kann im Massenspektrum von **13** der dem

⁷⁾ Die Massenspektren wurden mit einem ATLAS-Massenspektrometer CH 4, Ofenionquelle, SEV-Ionenauffänger und Direkteinlaßsystem bei 70 eV aufgenommen. Die Spektren mit Hochauflösung wurden auf einem A.E.I.-Gerät MS 9 bei einem Ionenquellenstrom von $100\text{ }\mu\text{A}$ und bei einer Ionenquellenspannung von 70 eV gemessen (Direkteinlaßsystem vgl. [8]).

^{7a)} Das Fragment-Ion m/e 320 kann, wie in einer später erscheinenden Arbeit über Alstophyllin gezeigt wird, auch durch Wasserabspaltung aus der Halbketalform des Macrolins entstehen. **a** wäre dann entsprechend zu formulieren.



13: R₁ = CH₃, R₂ = H: Macrolin

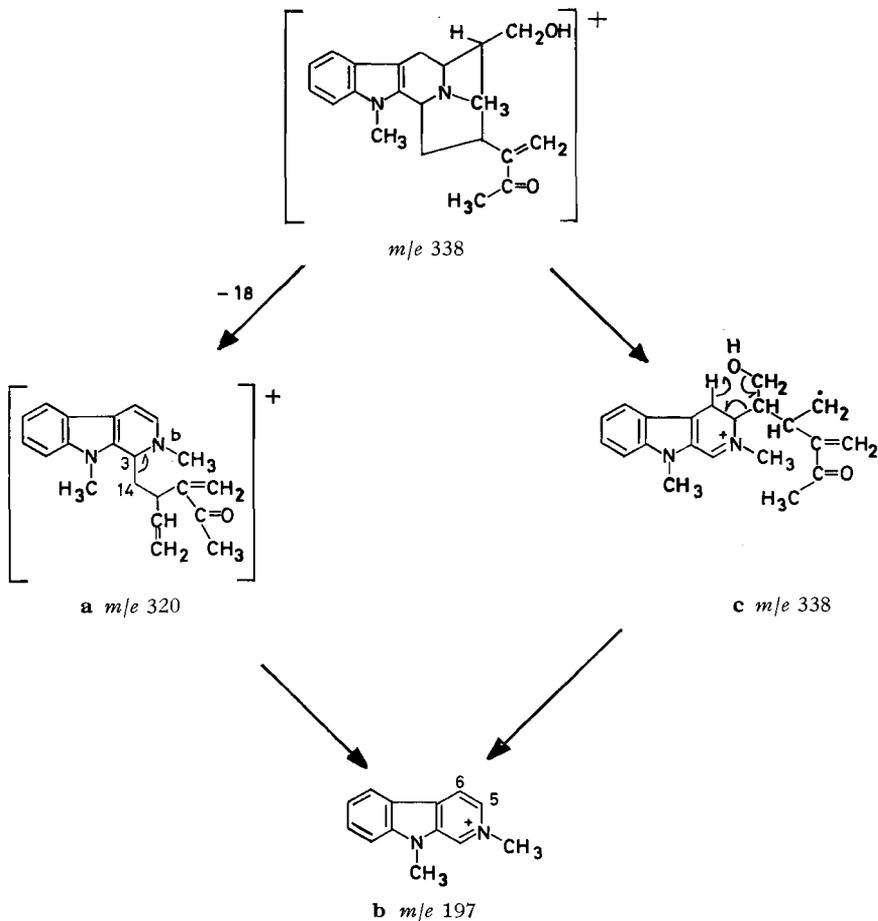
16: R₁ = R₂ = H

15: R₁ = CH₃, R₂ = H, 20,21-Dihydro

18: R₁ = R₂ = COCH₃

17: R₁ = CH₃, R₂ = COCH₃

20: R₁ = CD₃, R₂ = H



Fragment **a** entsprechende Pik fehlen, so dass für **b** noch die zweite im Formelschema aufgezeichnete Bildungsweise über **c** in Betracht zu ziehen ist.

Daneben lässt sich ein zweiter Zerfallsweg verfolgen, der vermutlich mit einer Retro-DIELS-ALDER-Reaktion im Ring C des Macrolin-Ions beginnt und zur isomeren Struktur **e** (*m/e* 338) führt. Darin ist ein Bruch der Bindung C(14)–C(15) begünstigt

(allylisch zu zwei C=C-Bindungen) der zum Ion **f** (m/e 170) führt. Andererseits ermöglicht eine Wasserstoffumlagerung die Bildung des wichtigen Bruchstückes **g** (m/e 251; $C_{17}H_{17}ON$: gef. $251,1315 \pm 13 \times 10^{-4}$, ber. 251,1310, [10]). Aus **g** entstehen die Fragment-Ionen **h** (m/e 182), **i** (m/e 181; $C_{13}H_{11}N$: gef. $181,0884 \pm 8 \times 10^{-4}$, ber. 181,0891) und **k** (m/e 208; $C_{15}H_{14}N$: gef. $208,1132 \pm 6 \times 10^{-4}$, ber. 208,1126). Die

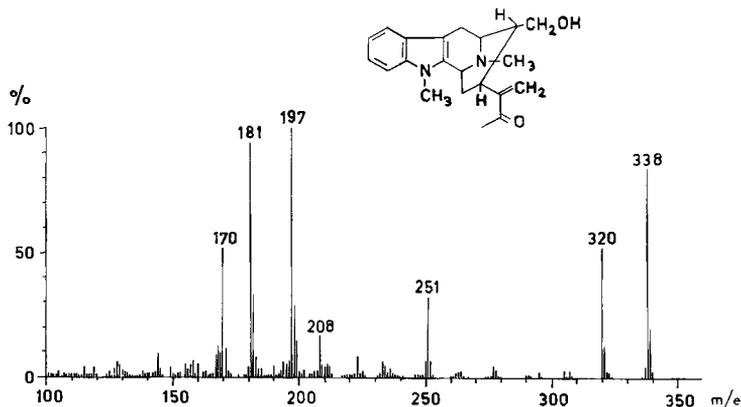


Fig. 2. Massenspektrum von Macrolin (13)

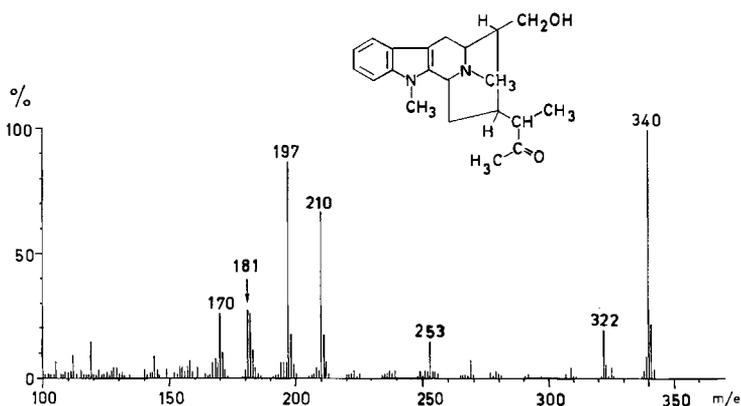
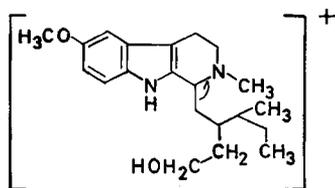
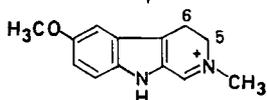


Fig. 3. Massenspektrum von 20,21-Dihydromacrolin (15)

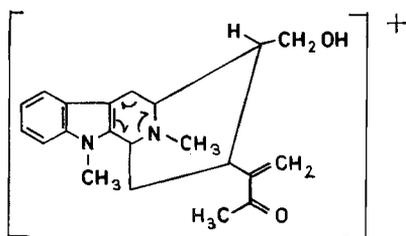
Übergänge **g** \rightarrow **i** und **g** \rightarrow **k** sind durch metastabile Pike bei 130,5 (ber. 130,6) bzw. 172,5 (ber. 172,5) gesichert. O-Acetylmacrolin (**17**) zeigt ausser dem Molekulargewichtspik dieselben wichtigen Fragmentpikie wie Macrolin (**13**). Im Massenspektrum von 20,21-Dihydromacrolin (**15**) erscheinen **g** bei m/e 253, **k** bei m/e 210, **b**, **f**, **h** und **i** bei unveränderten Lagen (das Intensitätsverhältnis m/e 181/182 ist zugunsten von m/e 182 verschoben). Macrolinol (**16**) zeigt **g** bei m/e 253, **k** jedoch bei m/e 208. Auch hierbei sind die Lagen von **b**, **f**, **h** und **i** unverändert. Die Entstehung von **i** aus **g** ist durch die im Schema angedeutete Cyclisierung und nachfolgende Wasserstoffumlagerung an den Carbonylsauerstoff erklärbar. Hingegen muss für den Übergang **g** \rightarrow **k** ein Bruch der Bindung α zur Vinylgruppe angenommen werden, was unge-



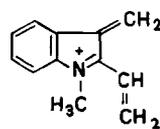
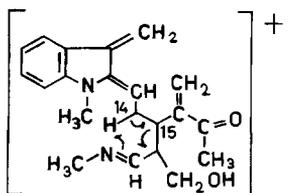
19 *m/e* 344



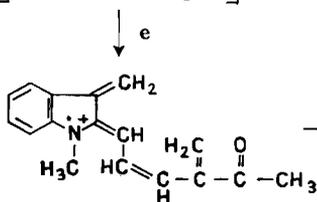
d *m/e* 215



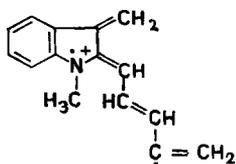
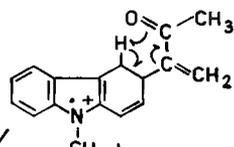
m/e 338



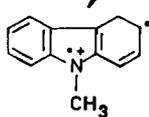
f *m/e* 170



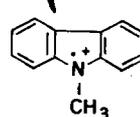
g *m/e* 251



k *m/e* 208



h *m/e* 192



i *m/e* 181

wöhnlich erscheint. Die genaue Masse der Fragment-Ionen, die Lage der metastabilen Spitzen und die korrekte Verschiebung der Fragmentmassen bei den Derivaten zwingen jedoch zu dieser Annahme.

Die Macrolinformel **13** bzw. wichtige Teile dieser Formel erfahren durch die nachfolgenden Versuche eine weitere Stütze:

1. Wird Macrolin in Gegenwart von Natriumcarbonat mit Methyljodid- d_3 in methanolischem Chloroform gekocht, so entsteht $N_{(b)}$ -Methylmacrolinjodid- d_3 , welches in das entsprechende Chlorid umgewandelt wurde. Das kristallisierte Chlorid lässt sich durch Erhitzen auf $240^\circ/0,01$ Torr in ein Gemisch von Macrolin und $N_{(b)}$ - d_3 -Macrolin (**20**) überführen. Das umkristallisierte Präparat erwies sich im Massenspektrometer als ein Gemisch von ungefähr gleichen Teilen **13** und **20**. Die Pike bei m/e 338, 320 und 197 erscheinen mit halber Intensität im Vergleich zu denjenigen des Macrolins (Basis m/e 181 = 100%), jedoch sind bei m/e 341, 323 und 200 zusätzliche Spitzen registriert worden, die von **20** abgeleitet werden müssen. Ihre Intensität ist etwa gleich stark wie diejenige der Spitzen bei m/e 338, 320 und 197 im Spektrum von **13**. Demzufolge müssen die Fragmente **a** und **b** das $N_{(b)}$ -Atom mit seiner Methylgruppe enthalten.

2. Die Struktur von Macrolin (**13**) wurde durch die Massenspektren der Ajmalinderivate **21** und **22** bestätigt⁸⁾. Beide Verbindungen geben fast die gleichen Spektren mit nur geringen Intensitätsunterschieden (Fig. 4). Die wichtigsten Pike erscheinen bei m/e 326 (M^+), 197 (**b**), 239 (**g'**), 210 (**k'**), 182 (**h**), 181 (**i**) und 170 (**f**). Die metastabilen Pike bei m/e 175,4 (ber. 175,4: $M^+ \rightarrow \mathbf{g}'$), m/e 138,6 (ber. 138,7: $\mathbf{g}' \rightarrow \mathbf{h}$) und m/e 119,1 (ber. 119,2: $M^+ \rightarrow \mathbf{b}$) bestätigen die erwähnten Übergänge. Die Verbindungen **21** und **22** verhalten sich somit sehr ähnlich wie Macrolin, womit die für das letztgenannte Alkaloid abgeleitete Formel **13** eine Bestätigung erfährt.

Das Vorliegen der Hydroxylfunktion in der Teilstruktur



lässt sich aus den 100-MHz-NMR.-Spektren ablesen. Im Spektrum von **13** erkennt man ausser den bereits früher diskutierten Signalen ein Multiplett bei 4,17 ppm (1 H), das genau gleich aussieht wie das Signal des Protons an C-3 im Pleiocarpamin (**1**) [4] und daher vom entsprechenden Proton im Macrolin stammt. Die Region von 4,07–3,51 ppm entspricht ca. 6 Protonen. Man erkennt in diesem Bereich ausser dem Singulett der indolischen N-Methylgruppe das bei etwa 3,8 ppm zentrierte aufgespaltene *AB*-Oktett eines *ABX*-Systems der Methylenprotonen an C-17, die mit dem benachbarten Proton an C-16 koppeln. Im Spektrum von O-Acetylmacrolin (**17**) liegt das Zentrum des erwähnten *AB*-Oktettes bei ca. 4,07 ppm. Dieses Signal überlagert sich mit dem des Protons an C-3. Der Bereich von 4,50–3,67 ppm enthält ca. 3,7 Protonen. Der *X*-Teil (Proton an C-16) des *ABX*-Systems lässt sich auch in diesem Spektrum nicht mit Sicherheit lokalisieren. In den 100-MHz-Spektren von Macrolin und O-Acetylmacrolin

⁸⁾ Verbindung **21** wurde aus 4-Methyl-deoxydihydrochanoiso-ajmalin [11], **22** aus 4-Methyl-deoxydihydrochano-ajmalin durch Oxydation mit Bleitetraacetat, gefolgt von einer Behandlung mit methanolischem Natriumhydroxid und anschliessender Reduktion mit Natriumborhydrid, hergestellt.

ist die Aromatenregion deutlich aufgespalten. Bei ca. 7,5 bzw. 7,6 ppm ist ein Feinaufspaltung zeigendes Dublett (C(12)-H, $J \sim 6-7$ Hz) lokalisiert.

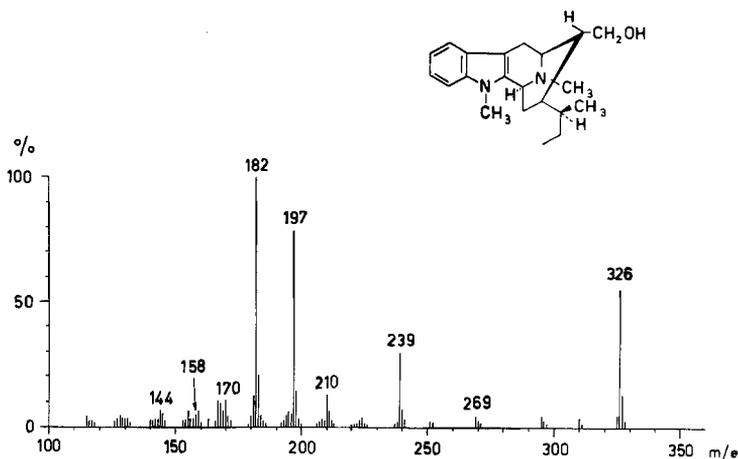
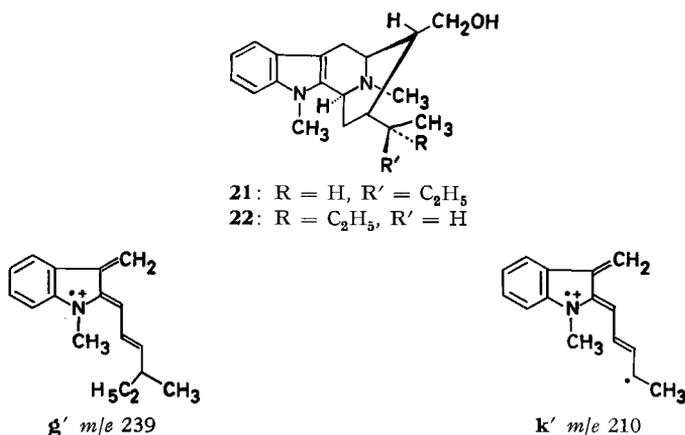


Fig. 4. Massenspektrum von 4-Methyl-deoxydihydrochanoisoajmalol B (21)



Ableitung der Struktur des Villamins (10). – Villamin, $C_{41}H_{48}O_4N_4$, wird bei der Pyrolyse in Pleiocarpamin (1), $C_{20}H_{22}O_2N_2$, und Macrolin (13), $C_{21}H_{26}O_2N_2$, gespalten. Die beiden Spaltprodukte enthalten sämtliche Atome des Villamins. Im IR.-Spektrum von Villamin finden sich, wie erwähnt, Banden für eine Hydroxylgruppe und die Carbomethoxygruppe. Die Hydroxylgruppe entspricht der primären Hydroxylgruppe im Macrolin, denn O-Acetylvillamin liefert bei der Pyrolyse O-Acetylmacrolin (17). Die vierte Sauerstofffunktion im Villamin kann nicht alkoholischer Natur sein (ausschliessliche Bildung von O-Monoacetylvillamin ohne infrarote OH-Absorption).

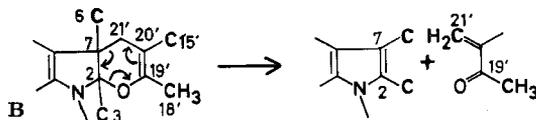
Im komplexen 60-MHz-Spektrum ($CDCl_3$) des Villamins erkennt man ein von 6,8–7,8 ppm reichendes Aromatenmultipllett (7 H) und ein Dublett mit Feinstruktur bei 6,20 ppm ($J = 8$ Hz, 1 H, C(12)-H). Bei 5,37 ppm sieht man das Feinstruktur zeigende Quartett ($J = 7$ Hz) des Vinylprotons an C(19), bei 4,44 ppm ein Dublett

($J = 4$ Hz), das vermutlich dem C(16)-H zugeschrieben werden kann. Im 2,7-Dihydropleiocarpamin (**4**) liegt diese Resonanz bei 4,03 ppm [4]. Ferner erkennt man bei 3,69 und 3,64 ppm Singulette der COOCH_3 - und indolischen N-Methyl-Gruppe. Bei 2,38 ppm ragt das Singulett des $\text{N}_{(b')}\text{-CH}_3$ -Restes heraus. Ein Feinaufspaltung zeigendes Dublett mit Zentrum bei 1,55 ppm ($J = 7$ Hz) kann der Methylgruppe an C-19, ein Singulett bei 1,31 ppm einer weiteren an einer Doppelbindung haftenden Methylgruppe (Methyl an C-19') zugeteilt werden; Gesamtprotonenzahl 47–49 H. Die Zuordnung der Signale bei 6,20; 5,37; 4,44; 3,69 und 1,55 ppm erfolgte auf Grund des Vorkommens ähnlicher Signale im NMR.-Spektrum von 2,7-Dihydropleiocarpamin (**4**) [4].

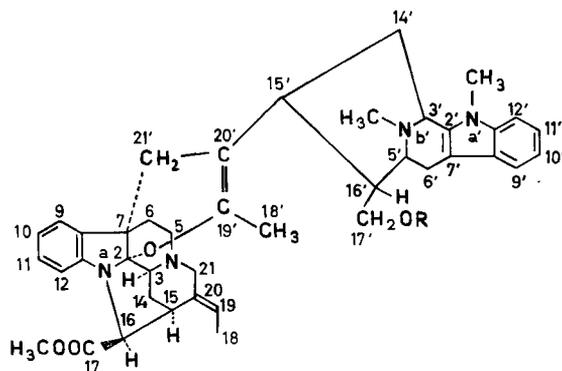
Im 100-MHz-Spektrum ist die Aromatenregion besser aufgelöst und 1 Proton als Feinstruktur zeigendes Dublett ($J \sim 7$ Hz) bei 7,53 ppm (C(12)-H) lokalisiert. Die Region von 4,60–3,90 ppm enthält etwas mehr als 3 Protonen, wovon eines (C(16)-H) zum Dublett bei 4,44 ppm ($J = 4$ Hz), ein weiteres zum Multipllett bei 4,11 Hz (C(3')-H) Anlass gibt. Der Rest dieses Bereichs enthält ein Doppelsignal mit Zentrum bei 4,30 ppm, das sehr stark dem Signal des Protons an C-21 im 2,7-Dihydropleiocarpamin (**4**) ähnelt, das bei 4,31 ppm lokalisiert ist.

Das 100-MHz-Spektrum des O-Acetylvillamins (**12**) lässt wiederum die 1 ($\delta = 7,38$) + 6 ($\delta = 6,6 - 7,25$ ppm) + 1 ($\delta = 6,18$ ppm, Dublett, $J = 7$ Hz) Aromatenprotonen erkennen. Das Quartett des vinylichen Protons an C-19 ist bei 5,37 ppm lokalisiert. Der komplexe Bereich von 4,85–3,82 ppm entspricht ca. 6 Protonen. Man erkennt darin das Dublett ($J = 4$ Hz) des Protons an C-16. Ein nicht sehr gut aufgelöstes, bei ca. 4,62 ppm zentriertes Quartett kann dem A-Teil des früher erwähnten *ABX*-Systems zugeteilt werden. Die Singulette der indolischen Methylgruppe und der Carbomethoxygruppe liegen bei 3,69 und 3,64 ppm; die Singulette der $\text{N}_{(b')}\text{-CH}_3$ - und der Acetyl-Gruppe bei 2,31 bzw. 2,02 ppm, das Dublett ($J = 7$ Hz) der Methylgruppe (C(19)- CH_3) bei 1,53 ppm und das der Methylgruppe an C-19' zugeteilte Singulett bei 1,38 ppm; gefundene Totalprotonenzahl: 50,7.

Aus den NMR.-Daten von Villamin (**10**) und O-Acetylvillamin (**12**) lässt sich somit schliessen, dass der «Pleiocarpaminteil» des ersteren nicht als solcher, sondern in der indolischen Dihydrostufe vorliegt, und dass im Macrolinteil die α, β -ungesättigte Ketonstruktur nicht mehr vorhanden ist. Damit steht auch die UV.-Absorption von Villamin (Indol- und Indolin-Chromophor) im Einklang. Die indolische Doppelbindung der «Pleiocarpaminhälfte» und die α, β -ungesättigte Ketongruppierung der «Macrolinhälfte» müssen somit an der Verknüpfung der beiden Hälften beteiligt sein. Von den verschiedenen Möglichkeiten drängt sich die folgende den Verknüpfungsort betreffende Partialformel B für Villamin auf:

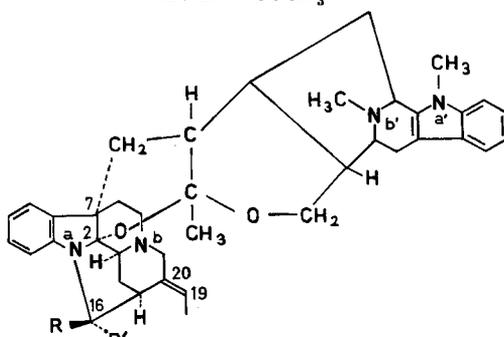


Die thermische Spaltung in Pleiocarpamin (**1**) und Macrolin (**13**) lässt sich demnach in einleuchtender Weise durch eine Retro-Diels-Alder-Reaktion deuten. Für Villamin lässt sich dann Formel **10** schreiben, die mit den bereits diskutierten NMR.-Spektren im Einklang steht.



10: R = H: Villamin

12: R = COCH₃



2: R = COOCH₃, R' = H: Villalstonin

3: R = CH₂OH, R' = H

7: R = COOCH₃, R' = H, 19, 20-Dihydro

23: R = H, R' = COOCH₃

Strukturableitung des Villalstonins (2). – Für Villalstonin leiten wir die Formel 2 ab. Die Formel steht mit dem bereits diskutierten UV.-Spektrum sowie dem IR.-Spektrum (Abwesenheit einer Enolätherbande) im Einklang. Das 60-MHz-Spektrum des Villalstonins lässt folgende Signale erkennen: 7 Aromatenprotonen im Bereich von 6,4–7,8 ppm, Proton an C-12 bei 6,14 ppm (Dublett, $J = 8$ Hz), Quartett des Vinylprotons an C-19 bei 5,36 ppm (1 H), Dublett des C(16)-H ($J = 4$ Hz) bei 4,44 ppm; Gesamtprotonenzahl: gef. 48,5, berechnet 48 H. Folgende Methylsignale treten

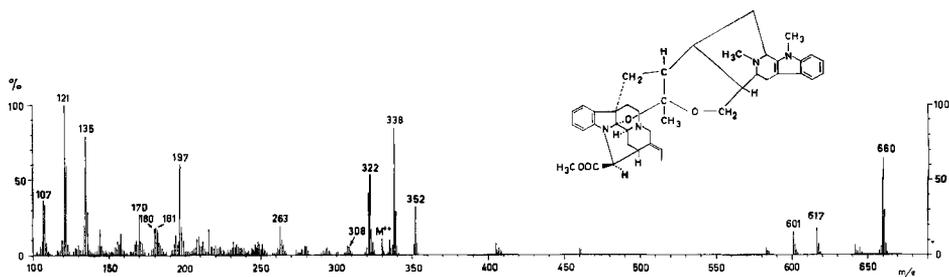
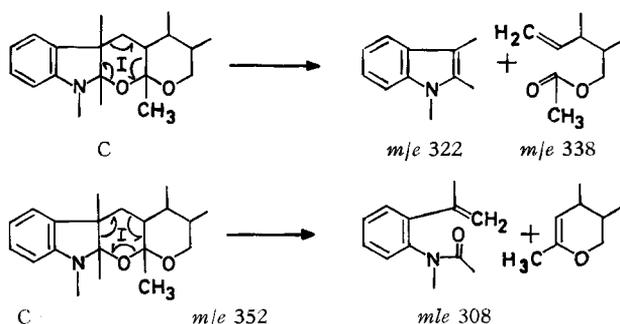


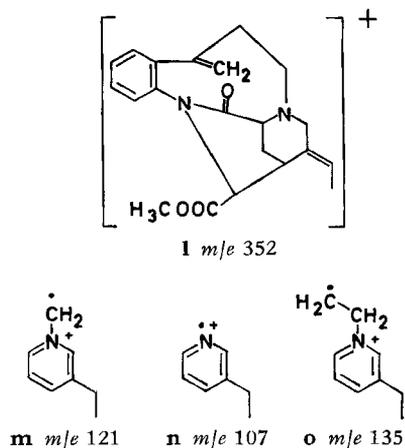
Fig. 5. Massenspektrum von Villalstonin (2)

auf: 3,55 und 3,63 ppm (COOCH_3 bzw. N(a')-CH_3), 2,25 ppm (N(b')-CH_3), 1,22 ppm (C(19')-CH_3) und Methyldoublett ($J \sim 6$ Hz) mit Feinstruktur bei 1,52 ppm. Im übrigen gleicht das Spektrum sehr dem des Villamins (**10**), was bei der Ähnlichkeit der beiden Strukturen auch zu erwarten ist.

Das Massenspektrum von Villalstonin (**2**) (vgl. Fig. 5) zeigt neben den Piken bei m/e 338 (**13**) und m/e 322 (**1**) intensive Spitzen bei m/e 352 und 308. Wir nehmen an, dass die Bildung dieser Fragmente durch Umlagerungsreaktionen am Ring I der Partialstruktur C des Villalstonins zu erklären ist:



Für die Spitze bei m/e 352 konnte die Summenformel $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ (gef. $352,1779 \pm 14 \times 10^{-4}$, ber. 352, 1787) ermittelt werden, was mit der Formulierung **1** im Einklang steht.



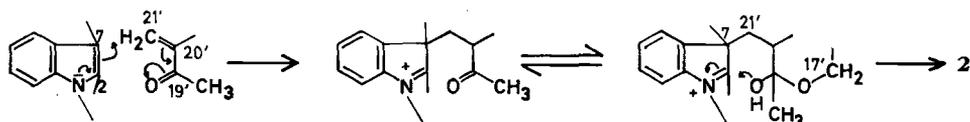
Der Basispik im Massenspektrum von Villalstonin (**2**) ist m/e 121 ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$, gef. $121,0892 \pm 14 \times 10^{-4}$, ber. 121,0891) [10]; er tritt praktisch nicht in den Massenspektren von Pleiocarpamin (**1**), Macrolin (**13**) oder 2,7-Dihydropleiocarpamin (**4**) auf. Es ist daher anzunehmen, dass er aus dem Fragment **1** gebildet wird und dass ihm die Struktur **m** zukommt. Das Fragment **1**, das ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoffatom mehr enthält als die «Pleiocarpaminhälfte» des Villalstonins stellt somit eine starke Stütze dafür dar, dass die beiden Alkaloidhälften durch zwei Bindungen, nämlich eine C-C- und eine C-O-Bindung verknüpft sind. Die Pike m/e 170, 181, 182, 197, 208, 251 und 320 leiten sich vom «Macrolin»-Teil, die Pike m/e 180 und 263

($M\text{-COOCH}_3$) vom «Pleiocarpamin»-Teil (m/e 322) ab. Weitere Fragmente sind diejenigen bei m/e 107 (n) und m/e 135 (o) ($C_9H_{13}N$, gef. $135,1040 \pm 14 \times 10^{-4}$, ber. 135,1048) [10]. Diese Pike treten auch im Spektrum von 2,7-Dihydropleiocarpamin auf.

Durch Erhitzen von Villalstonin (**2**) ($[\alpha]_D$ des Hydrochlorids + 46,6°⁹) mit Natriummethylat entsteht 16-*epi*-Villalstonin (**23**), das als kristallisiertes Hydrochlorid ($[\alpha]_D$ + 141,7°⁹) charakterisiert wurde. Das Hydrochlorid zeigt praktisch dieselben UV-, IR.- und massenspektrometrischen Daten wie Villalstonin-hydrochlorid.

Von besonderem Interesse ist die gelungene Rückumwandlung von Villamin (**10**) in Villalstonin (**2**) durch Erhitzen des ersteren mit methanolischer Salzsäure. Diese gegenseitigen Umwandlungen lassen sich mit den postulierten Formeln schön deuten. – Die meisten der aufgeführten Argumente wären auch vereinbar mit einer Villalstonin-formel (auch Villaminformel), in der C-21' der «Macrolin»-Hälfte mit dem C-2 der «Pleiocarpamin»- und der Sauerstoff an C-19' der «Macrolin»-Hälfte mit C-7 der «Pleiocarpamin»-Hälfte verknüpft wären.

Es ist wohl sehr wahrscheinlich, dass die Pflanze Villalstonin (**2**) aus Pleiocarpamin (**1**) und Macrolin (**13**) aufbaut. Die Verknüpfung dieser beiden Hälften lässt sich am besten auf Grund des nachfolgenden Schemas formulieren. Da im Pleiocarpamin (**1**) das Zentrum 7 nucleophiler ist als das Zentrum 2, ergibt sich die nachfolgende Formulierung für die Vereinigung der beiden «Hälften» zum Villalstonin:



Im Villalstonin scheint somit ein neuartiger Typ von sogenannten «dimeren» Indolalkaloiden vorzuliegen. Über den Zusammenhang des Villalstonins mit anderen Alkaloiden aus *Alstonia macrophylla* werden wir später berichten.

Wir danken Herrn Dr. W. VETTER (Fa. HOFFMANN-LA ROCHE AG., Basel) für die genauen Massenbestimmungen am doppelfokussierenden Massenspektrometer, den Herren PD Dr. W. VON PHILIPSBORN und G. HANSEN für die Aufnahme der NMR.-Spektren am VARIAN-HR-100-Gerät, dem Mikrolabor der Universität Zürich unter Leitung von Herrn H. FROHOFER für die Aufnahme der IR.-Spektren und für die Ausführung der Analysen, und dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS FÜR WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG für die gewährte Unterstützung.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Alstonia-Alkaloid Villalstonin liefert bei der Isomerisierung mit Trifluoressigsäure Villamin, welches thermisch in Pleiocarpamin (**1**) und Macrolin übergeht. Auf Grund chemischer Reaktionen, spektroskopischer Analysen und Vergleiche wurde für Macrolin die Struktur **13** abgeleitet. Daraus folgt für Villamin die Formel **10** und schliesslich **2** für Villalstonin.

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich
Forschungslaboratorium der CIBA AG, Basel

Forschungsabteilung der CIBA, PHARMACEUTICAL COMPANY,
Summit, New Jersey

⁹) Lösungsmittel: Methanol-Wasser 1:1.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. M. SHARP, *J. chem. Soc.* 1934, 1227.
- [2] A. CHATTERJEE, S. K. TALAPATRA & N. ADITYACHAUDHURY, *Chemistry & Ind.* 1961, 667.
- [3] A. CHATTERJEE & G. GANGULI, *J. sci. ind. Res. (India)* 23, 178 (1964).
- [4] M. HESSE, W. V. PHILIPSBORN, D. SCHUMANN, G. SPITELLER, M. SPITELLER-FRIEDMANN, W. I. TAYLOR, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 47, 878 (1964).
- [5] M. F. BARTLETT, R. SKLAR, A. F. SMITH & W. I. TAYLOR, *J. org. Chemistry* 28, 2197 (1963).
- [6] Vgl. M. HESSE, *Indolalkaloide in Tabellen*, Springer-Verlag, Heidelberg 1964; N. NEUSS, *Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloids*, Eli Lilly & Co., Indianapolis, Ind., U.S.A., 1956–1964.
- [7] J. PECHER, R. H. MARTIN, N. DEFAY, M. KAISIN, J. PEETERS, G. v. BINST, N. VERZELE & F. ALDERWEIRELDT, *Tetrahedron Letters* 1961, 270.
- [8] M. HESSE, W. VETTER & H. SCHMID, *Helv.* 48, 674 (1965).
- [9] N. DASTOOR, H. HÜRZELER & H. SCHMID, unveröffentlicht.
- [10] J. H. BEYNON & A. E. WILLIAMS, *Mass and Abundance Tables for Use in Mass Spectrometry*, Elsevier, Amsterdam 1963.
- [11] F. A. L. ANET, D. CHAKRAVARTI, R. ROBINSON & E. SCHLITTLER, *J. chem. Soc.* 1954, 1242.

76. Photochemische Reaktionen

30. Mitteilung [1]

Die UV.-Bestrahlung von 3 β -Hydroxy-11-oxo-lanostan

von E. Altenburger, H. Wehrli und K. Schaffner

(11. III. 65)

In Fortsetzung unserer Untersuchungen der photochemischen Umwandlungen von 11-Oxo-Steroiden [2]–[5] bestrahlten wir auch einen Vertreter der Triterpenreihe, 3 β -Hydroxy-11-oxo-lanostan (**1**) [6], in Äthanollösung mit UV.-Licht. Nach einem 45-proz. Umsatz von **1** wurde das entstandene Reaktionsgemisch mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert und chromatographisch aufgetrennt. 44% des umgesetzten Materials (Totalausbeute: ca. 20%) bestand aus dem Cyclobutanol-derivat **4**; weitere hydroxylhaltige Produkte konnten nicht nachgewiesen werden.

In Übereinstimmung mit der Struktur **4** zeigt dieses Photoprodukt (C₃₂H₅₄O₃) im IR.-Spektrum eine Hydroxylbande bei 3605 cm⁻¹. Im NMR.-Spektrum entspricht die Signalschar im Bereich von $\delta = 0,72$ – $0,91$ nur noch den Protonen von 7 Methylgruppen. Die tertiäre Haftstelle der Hydroxylgruppe ist durch das Fehlen des NMR.-Signals eines Carbinolprotons sowie durch die Tatsache belegt, dass die Verbindung **4** weder mit Acetanhydrid-Pyridin-Gemisch bei Zimmertemperatur acetyliert noch mit Chrom(VI)-oxid oxydiert werden konnte.

Für die Strukturaufklärung von **4** wurde eine Reaktionsfolge gewählt, welche sich schon bei der Beweisführung für die Struktur von 11 α -Hydroxy-11,19-cyclo-pregnan-Derivaten bewährt hatte: Blei(IV)-acetat-Oxydation dieser Verbindungen und anschliessende alkalische Hydrolyse führte zu 11-Oxo-19-hydroxy-pregnanen [2]–[4]. Der Methansulfonsäureester eines solchen Hydroxyketons lieferte unter Baseneinwirkung ein Cyclopropylketon (11-Oxo-9,19-cyclo-Derivat), dessen Reduktion mit