

is in agreement with the calculated higher positive charge densities at positions 3 and 4 in comparison with 2 and 5 [6].

In the  $^{19}\text{F}$ -NMR. spectrum of **2** the fluorine appears as triplet ( $J_{\text{HF}} = 9.0$  Hz) at 101 ppm downfield from external  $\text{C}_6\text{F}_6$ . The fluorine signal is shifted 20 ppm downfield with respect to that of **1**. The deshielding of the protons in comparison with **1** is 0.8 and 1.6 ppm, in good agreement with the 1.5 ppm observed in the 1,1-dichloro-2,5-diphenyl-benzocyclopropene case [4].

Quenching of **2** with water affords benzoic acid as the only product. This result is best explained by attack of water at position 1 of **2**, followed by ring opening and subsequent hydrolysis of the intermediate benzoyl fluoride.

We thank the *Fonds national suisse de la recherche scientifique* (project No. 2.657.72) for financial support.

## REFERENCES

- [1] P. Müller, *Helv.* 56, 500 (1973).  
 [2] P. Müller, *Chem. Commun.* 1973, 895.  
 [3] P. Müller, *Helv.* 57, 704 (1974).  
 [4] B. Halton, A. D. Woolhouse, H. M. Hugel & D. P. Kelly, *J. Chem. Commun.* 1974, 247.  
 [5] E. Vogel, S. Korte, W. Grimme & H. Günther, *Angew. Chem.* 80, 279 (1968).  
 [6] B. Halton, *Chem. Rev.* 73, 113 (1973); B. Halton & M. P. Halton, *Tetrahedron* 1973, 1717.

### 203. Silberioneninduzierte Reaktion von 3-Chlor-2-pyrrolidino-cyclohexen mit 1,3-Dienen

Vorläufige Mitteilung<sup>1)</sup>

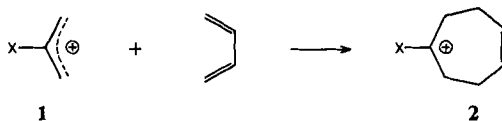
von Rudolf Schmid<sup>2)</sup> und Hans Schmid

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, 8001 Zürich

(19. VII. 74)

*Summary.* 3-Chloro-2-pyrrolidinocyclohexene (**3**) in the presence of silver tetrafluoroborate in methylene chloride at  $-60^\circ$  underwent cycloadditions with various 1,3-dienes; the resulting iminium tetrafluoroborate salts **4a–8a** were hydrolysed to give the bicyclic and tricyclic ketones **4b–8b**. The addition reactions can be regarded as [3+4]-cycloadditions of an intermediate 2-aminoallyl cation.

Cycloadditionen von Allylkationen des Typus **1** an 1,3-Diene stellen eine wertvolle, vielfältig anwendbare Methode zum Aufbau von siebengliedrigen Carbocyclen (**2**) dar [1].

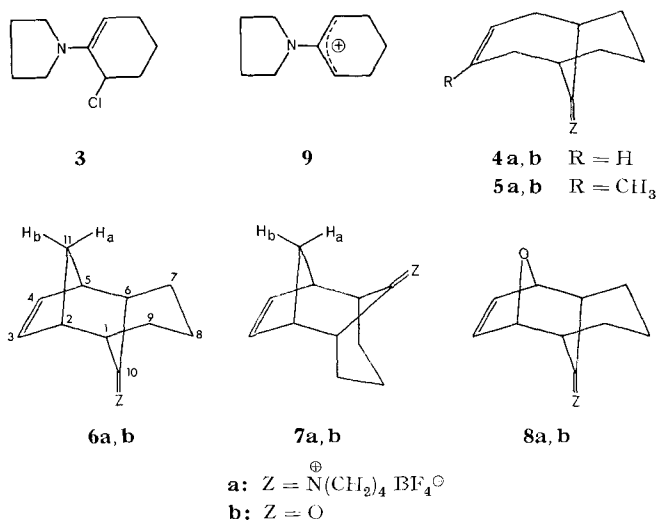


<sup>1)</sup> Eine ausführliche Mitteilung soll in dieser Zeitschrift erscheinen.

<sup>2)</sup> Teil der geplanten Dissertation, Universität Zürich.

Während zahlreiche Arbeiten über die Addition von Allylkationen (**1**, X = H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>; alle durch Silbersalze aus entsprechenden Allylhalogeniden erzeugt (vgl. die in [1] zitierte Literatur und [2])) oder reaktiven organometallischen Spezies des Oxyallylkations (**1**, X = O<sup>⊖</sup>ZnL<sub>3</sub>, O<sup>⊖</sup>Na<sup>⊕</sup>, O<sup>⊖</sup>[FeL<sub>n</sub>]); mit Zink/Kupfer oder Natriumjodid/Kupfer (vgl. [1] [3]) bzw. Enneacarbonyl-dieses [4] aus  $\alpha,\alpha'$ -Dibromketonen zugänglich) bekannt sind, wurden bislang noch keine Additionen mit 2-Aminoallyl-kationen (**1**, X = NR<sub>2</sub>) beschrieben.

Einwirkung von Silbertetrafluorborat auf 3-Chlor-2-pyrrolidinocyclohexen (**3**) [5] in Methylenchlorid bei –60° in Gegenwart eines Überschusses von 1,3-Butadien, gefolgt von Entfernung des quantitativ gebildeten Silberchlorids und alkalischer Aufarbeitung (Methanol/Natronlauge) ergab 27% Bicyclo[4.3.1]dec-3-en-10-on (**4b**) [6] vom Smp. 60–62° (Lit. 58–61°); Smp. des 2,4-Dinitrophenylhydrazons 174,8–175,1° (Lit. 174–175°). Die analoge Reaktion mit Isopren führte in 30% Ausbeute zu 3-Methyl-bicyclo[4.3.1]dec-3-en-10-on (**5b**) vom Sdp. 105–110°/12 Torr. IR. (Film): 3030, 1705, 1645 cm<sup>-1</sup>; NMR.<sup>3)</sup> (100 MHz, CCl<sub>4</sub>): 5,51 (*m*; H-4), 2,55 (*m*; H-1, H-6), 2,4–1,25 (*m*; 10 H), 1,79 (*br. s*; CH<sub>3</sub>-3). Die Struktur von **5b** ergibt sich durch Vergleich der spektroskopischen Daten mit denjenigen von **4b**.



Der entsprechende Umsatz von Cyclopentadien gab nach Hydrolyse in siedendem Methanol/Natronlauge in 76% Ausbeute in (97:3)-Gemisch (GC.-Bestimmung) der stereoisomeren Tricyclo[4.3.1.1<sup>2,5</sup>]undec-3-en-10-one **6b** und **7b**. Das Hauptisomere **6b** wurde durch Umkristallisation rein erhalten, Smp. 86,1–86,8° (70%); IR. (CCl<sub>4</sub>): 3060, 1725, 715 cm<sup>-1</sup>; NMR. (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,10 (*br. s*; H-3, H-4), 2,85–2,65 (*m*; H-2, H-5), 2,75 (*d*, *J*<sub>gem</sub> = 11,5; H<sub>a</sub>-11 (vgl. [7])), 2,4 (*m*; H-1, H-6), 2,3–1,3 (*m*; 7 H); bei Zusatz des Verschiebungsreagens<sup>3)</sup> Eu(fod)<sub>3</sub> beobachtet man nur

<sup>3)</sup> Chemische Verschiebungen ( $\delta$ , Bereiche oder Signalzentren) in ppm relativ zu Tetramethylsilan = 0; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *m* = Multiplett, *br.* = breit; Kopplungskonstanten in Hz.

für das Paar H-1, H-6 eine starke Verschiebung nach tieferem Feld, woraus die *anti*-Struktur<sup>4)</sup> hervorgeht. Chromatographische Auftrennung der Mutterlauge an Kieselgel erlaubte auch die Reingewinnung des *syn*-Isomeren<sup>4)</sup> **7b** vom Smp. 228–230° (zugeschmolzene Kapillare) in 1% Ausbeute; IR. (CCl<sub>4</sub>): 3060, 1727 cm<sup>-1</sup>; NMR. (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,44 (schmales *m*; H-3, H-4), 2,93 und 2,60 (*m* mit *AB*-Charakter; H-2, H-5 und H-1, H-6), 2,2–1,8 (*m*; 5 H), 1,6 (*m*; H<sub>a</sub>-11, H<sub>b</sub>-11), 1,2 (*m*; 1 H); auf Zusatz von Eu(fod)<sub>3</sub> wird H<sub>a</sub>-11 ähnlich stark nach tieferem Feld verschoben wie H-1, H-6 und erscheint als *d* ( $J_{gem} = 11$ ); zudem lässt sich die Absorption von H<sub>b</sub>-11 als  $d \times t$  ( $J_{gem} = 11$ ,  $J_{11b,2} \simeq 4$ ) erkennen.

Reaktion von Furan mit **3** in Gegenwart von Silbertetrafluorborat und anschließende Hydrolyse gab einheitliches 11-Oxatricyclo[4.3.1.1<sup>2,5</sup>]undec-3-en-10-on (**8b**), Smp. 46,1–46,4° [8]<sup>5)</sup> (68%); IR. (CCl<sub>4</sub>): 3080, 1725, 710 cm<sup>-1</sup>; NMR. (100 MHz, CCl<sub>4</sub>): 6,27 (br. *s*; H-3, H-4), 4,81 (schmales *m*; H-2, H-5; bei Einstrahlung in die Vinylabsorption beobachtet man ein *d* ( $J_{2,1} = 2,0$ )); 2,75–1,7 (*m*; 7 H), 1,65–1,3 (*m*; 1 H). Die kleine Kopplungskonstante  $J_{2,1}$  ist nur mit der *anti*-Struktur **8b** im Einklang (vgl. [9]).

Das Auftreten von Iminiumsalsen als Zwischenprodukte der oben beschriebenen Reaktionen wurde bewiesen durch Isolierung der Tetrafluorboratsalze **4a** (26%), **6a** (75%) und **8a** (74%). Sie liessen sich durch basenkatalysierte Hydrolyse (Methanol/Natronlauge) in 85–90% Ausbeute in die entsprechenden Ketone überführen. Die Iminiumsalsen zeigen im IR. (KBr) charakteristische Banden bei 1665–1670 cm<sup>-1</sup> ( $\text{>C=N}^{\oplus}$ ) und bei 1040–1080 cm<sup>-1</sup> (breit, BF<sub>4</sub><sup>⊖</sup>). **4a**: Smp. 256–259°; NMR. (60 MHz, Pyridin-d<sub>5</sub>): 5,69 (*t*,  $J_{3,2} \simeq 3$ ; H-3, H-4), 4,5–3,8 (*m*; 4 H, NCH<sub>2</sub>), 3,5 (*m*; H-1, H-6), 2,6–1,5 (*m*; 14 H). **6a**: Smp. 216,5–218°<sup>6)</sup>; NMR. (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,30 (br. *s*; H-3, H-4)<sup>6)</sup>, 4,25–3,7 (*m*; 4 H, NCH<sub>2</sub>), 3,28 (*m*; H-1, H-6), 3,02 (*m*; H-2, H-5), 2,79 (*d*,  $J_{gem} = 12$ ; H<sub>a</sub>-11), 2,5–1,6 (*m*; 11 H); mittels eines INDOR-Experiments wurde die Kopplungsbeziehung H<sub>a</sub>-11/H<sub>b</sub>-11 sichergestellt und  $\delta$  (H<sub>b</sub>-11) = 1,7 ppm bestimmt. **8a**: Smp. 173,3–174,5°; NMR. (60 MHz, Pyridin-d<sub>5</sub>): 6,65 (br. *s*; H-3, H-4), 5,17 (schmales *m*; H-2, H-5), 4,3–3,9 (*m*; 4 H, NCH<sub>2</sub>), 3,26 (*m*; H-1, H-6), 2,8–1,8 (*m*; 9 H), 1,6–1,2 (*m*; 1 H).

Die Bildung der bi- und tricyclischen Iminiumsalsen **4a–8a** lässt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit auf polare [3 + 4]-Cycloadditionen [10] des aus **3** durch Silberionen erzeugten 2-Pyrrolidinoallyl-kations **9** mit den Dienkomponenten zurückführen. Untersuchungen über die Ausbaufähigkeit dieser und verwandter Reaktionen sind im Gange.

Die Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in dankenswerter Weise unterstützt.

4) Die *syn/anti*-Bezeichnung bezieht sich auf die relative Lage der Einerbrücken.

5) Für die kürzlich auf anderem Weg dargestellte Verbindung **8b** wurde ein Smp. von 45,5–46° aber keine weiteren physikalischen Daten angegeben.

6) Ein wenig intensives NMR.-Signal bei 6,55 ppm sowie das Vorliegen von einzelnen Kristallen vom Smp. 197–200° im einmal umkristallisierten Präparat **6a** zeigen die Anwesenheit einer geringen Menge des *syn*-Isomeren **7a** an.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 85, 877 (1973); *Angew. Chem. internat. Ed.* 12, 819 (1973).  
[2] A. E. Hill & H. M. R. Hoffmann, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 4597 (1974).  
[3] G. Fierz, R. Chidgey & H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 86, 444 (1974).  
[4] R. Noyori, Y. Baba & Y. Hayakawa, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 3336 (1974) und dort zitierte Literatur.  
[5] J. C. Blazejewski, D. Cantacuzene & C. Wakselman, *Tetrahedron* 29, 4233 (1973).  
[6] H. Onoue, I. Moritani & S. I. Murahashi, *Tetrahedron Letters* 1973, 121; R. D. Sands, *J. org. Chemistry* 29, 2488 (1964).  
[7] J. Haywood-Farmer, B. T. Friedlander & L. M. Hammond, *J. org. Chemistry* 38, 3145 (1973).  
[8] R. Noyori, Y. Baba, S. Makino & H. Takaya, *Tetrahedron Letters* 1973, 1741.  
[9] S. Ito, H. Ohtani & S. Amiya, *Tetrahedron Letters* 1973, 1737.  
[10] R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* 85, 235 (1973); *Angew. Chem. internat. Ed.* 12, 212 (1973).

**204. *Vinca* Alkaloids XXXIII [1]. Microbiological Conversions of Vincaleukoblastine (VLB, Vinblastine), an Antitumor Alkaloid from *Vinca rosea*. LINN.**

by N. Neuss, G. E. Mallett, D. R. Brannon, J. A. Mabe,  
H. R. Horton and L. L. Huckstep

The Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana 46206 USA

(19. VIII. 74)

*Summary.* The conversion of VLB using different *Streptomyces* led to the isolation of VLB-ether (3) and Hydroxy VLB (6). The structural assignments have been made by NMR. and high resolution mass spectral data.

In a recent communication [1] from these laboratories we have reported some interesting transformations of one of the major alkaloid from *Vinca roesa* L., vindoline (1) using *S. albogriseolus*, A17178. Since Vincaleukoblastine [2] (Vinblastine, VLB) is an indole-indoline alkaloid with vindoline as the indoline moiety, we have subjected VLB (2) to microbiological conversions using the same organism. Examination of the alkaloidal extract using TLC., after six days of fermentation, indicated the presence of several new components in addition to unchanged VLB. One of the new metabolites was an indolenine-indoline compound (3). This new metabolite was shown to contain an ether linkage between C(7') and C(20') with rearrangement of the indole-portion to indolenine with the intact vindoline (indoline) moiety. These structural assignments could be made on the basis of IR., NMR. and MS. data. The absence of the NH band in the IR.-spectrum [3] and of the corresponding signal in the NMR.-spectrum was obvious. In addition, unlike in the NMR.-spectrum of VLB, the two methyl signals from the two ethyl groups were well separated and centered at  $\delta = 0.90$  (*t*, 3H, vindoline portion) and at  $\delta = 0.39$  ppm (*t*, 3H, indolenine moiety). The corresponding two methyl signals in the NMR.-spectrum of VLB are grouped together and are centered at  $\delta = 0.90$  ppm (*t*, 6H). The presence of the unchanged