

39. Die Struktur von Maytenin

von G. Englert¹⁾, K. Klinga²⁾, Raymond-Hamet³⁾, Emil Schlittler²⁾
und W. Vetter¹⁾

(4. I. 73)

Summary. The structure of the alkaloid maytenine from *Maytenus Chuchuhuasha* has been determined by mass spectrometry, NMR.- (¹³C and ¹H) and UV.-spectroscopy. Maytenine was found to be di-*trans*-cinnamoyl spermidine (1).

In den Jahren 1933–37 sind eine Reihe von Arbeiten über die Inhaltsstoffe von *Maytenus Chuchuhuasha* und über die pharmakologische Wirkung von *Chuchuhuasha*-Extrakten publiziert worden [1], deren Inhalt sehr eingehend in der Dissertation von Robert Colas zusammengefasst wurde [2].

Die verschiedenen *Maytenus*-Sendungen (hauptsächlich Wurzeln und Stammrinde), die Colas erhielt, stammten aus dem oberen Amazonasgebiet: drei Muster aus Iquitos (Peru) und drei Sendungen aus Leticia (Columbien). Wässrige Extrakte dieser Pflanzen werden von den Eingeborenen jener Gegenden als Aphrodisiakum eingenommen.

Die botanische Bestimmung des Pflanzenmaterials wurde damals von dem einen von uns (R. H.) vorgenommen. Anhand von makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen der Stammrinde, der Blätter und Blüten wurde festgestellt, dass es sich bei einer der Sendungen einwandfrei um eine neue *Maytenus*-Spezies handelte, die als *Maytenus Chuchuhuasha* (Raymond-Hamet et Colas) bezeichnet und die botanisch auch gegen *Maytenus communis* abgegrenzt wurde. Weniger sicher war die Bestimmung einer zweiten *Maytenus*-Spezies, die gelegentlich erhalten wurde. Sie wurde in der Dissertation Colas als «*Maytenus non déterminé*» bezeichnet und wurde chemisch nicht weiter bearbeitet. Gelegentlich enthielten Pflanzensendungen auch eine neue *Salacia*-Spezies (*Hippocrataceae*), die *Salacia Colasi* (R. Ben.) benannt wurde. Auch diese *Salacia* wurde chemisch nicht weiter untersucht.

Colas [2] hat im Rahmen seiner Dissertation zahlreiche Extraktionen von *Maytenus Chuchuhuasha* mit verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt. Neben Neutralstoffen erhielt er durch Benzolextraktion von mit Kaliumkarbonat befeuchteter Rinde 0,021% eines Rohalkaloids, das über das Chlorhydrat (Smp. 213–216°) gereinigt wurde. Die Verbrennungswerte dieses Salzes stimmten anscheinend auf die Bruttoformel C₂₆H₃₂N₃O₂·HCl. Die pharmakologische Untersuchung des reinen Chlorhydrates wurde damals von einem von uns (R. H.) durchgeführt. Sie ergab bei geringer Toxizität eine antipyretische und vasodilatorische Wirkung.

Von der ca. 35 Jahre alten *Chuchuhuasha*-Base standen noch 220 mg zur Verfügung, nach deren Reinigung wir 65 mg reinste Alkaloidbase (Smp. 158°) der Summenformel C₂₅H₃₁N₃O₂ erhielten. Schon aus der Bruttoformel war ersichtlich, dass das *Chuchuhuasha*-Alkaloid weder mit den tumoraktiven Alkaloiden Maytolin [3] (C₂₉H₃₇NO₁₃) und Maytansin [4] (C₃₁H₄₆N₃O₁₀Cl) aus *Maytenus ovatus*, noch mit den *Evonymus*alkaloiden [5] verwandt sein konnte. Da das IR.-Spektrum auf eine Cinnamoylgruppe hindeutete, war jedoch eine Verwandtschaft oder Identität mit einem

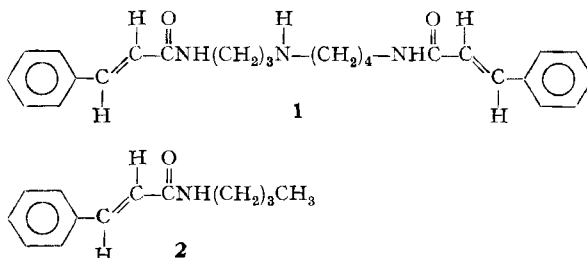
¹⁾ F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel.

²⁾ Pharmakologisches Institut der Universität Heidelberg.

³⁾ Laboratoire privé du docteur Raymond-Hamet, Paris (verstorben am 2. Oktober 1972).

der kürzlich aus der *Celastraceae Pterypterygia marginata* isolierten Alkaloide Periphyllin und iso-Periphyllin nicht auszuschliessen, für die eine Bruttoformel $C_{25}H_{29}N_3O_2$, ein Cinnamoylrest, ein sekundärer Stickstoff und zwei Amidgruppen vorgeschlagen werden [6].

Mit den geringen Mayteninmengen, über die wir verfügten, konnten Amidspaltungen nicht durchgeführt werden und deshalb wurde der endgültige Strukturbeweis ausschliesslich auf spektroskopischem Weg erbracht. Wie im folgenden gezeigt wird, ist Maytenin auf Grund dieser Untersuchungen die Struktur **1** zuzuordnen; Cinnamoyl-*n*-butylamin **2** diente als Vergleichssubstanz.



Die genaue Massenbestimmung des Molekelions (m/e 405,2411, Intensität 4% des Basispiks) bestätigte die durch Elementaranalyse ermittelte Summenformel $C_{25}H_{31}N_3O_2$. Die beiden intensivsten Fragmentpik (m/e 131,0496: C_8H_7O , 100%; m/e 103,0539: C_8H_7 , 33%) sind typisch für den Cinnamoylrest. Eine Reihe von Piken mittlerer Intensität (m/e 188,1065: $C_{12}H_{14}NO$, 14%; m/e 200,1068: $C_{13}H_{14}NO$, 14%; m/e 217,1339: $C_{13}H_{17}N_2O$, 29%; m/e 231,1488: $C_{14}H_{19}N_2O$, 19%; m/e 245,1643: $C_{15}H_{21}N_2O$, 18%; m/e 257,1652: $C_{16}H_{21}N_2O$, 12%) kann durch die Annahme von Spaltungen in der Spermidinkette, teilweise mit Wasserstoff-Verschiebungen, gedeutet werden. Sichere Schlüsse auf die Struktur der Kette sind jedoch wegen der komplizierten Fragmentierung substituierter Triamine [7] mangels geeigneter Vergleichsverbindungen nicht möglich. Ein weiterer Pik im Massenspektrum (m/e 387,2319: $C_{25}H_{29}N_3O$, 2%), dessen Intensität je nach Aufnahmebedingungen stark verschieden erscheint, stammt wahrscheinlich von einem thermisch entstehenden cyclischen Amidin. Ein Pik (m/e 314,1871: $C_{18}H_{24}N_3O_2$, 4%) entspricht dem Verlust eines Benzylrestes aus dem Molekelion.

Das 270 MHz *Fourier*-Transform- 1H -NMR.-Spektrum von **1** in $CDCl_3$ und seine Interpretation ist in Fig. 1 wiedergegeben. Das gesamte Integral ergab 31 Protonen in Übereinstimmung mit der Summenformel. Bei tiefem Feld werden die Protonensignale der beiden Cinnamoylreste und der Amid-NH-Gruppen beobachtet. Letztere sowie die beiden *trans*-ständigen Paare der Protonen der Doppelbindungen ($J \sim 15,8$ Hz) sind nicht äquivalent. Interessanterweise trifft dies für das 90-MHz-Spektrum in $DMSO-d_6$ nicht mehr zu, wo die beiden NH-Protonen (8,13 ppm) und die zum Carbonyl α -ständigen Protonen (6,62 ppm) der beiden Molekelhälften innerhalb der Messgenauigkeit äquivalent sind. Dies deutet auf den Einfluss innermolekularer Wasserstoffbrücken im Lösungsmittel $CDCl_3$ hin.

Wie das obere Spektrum in Fig. 1 zeigt, erfolgt nach Zugabe von D_2O erwartungsgemäss ein Austausch der NH-Protonen. Dadurch verschwindet auch die Kopplung

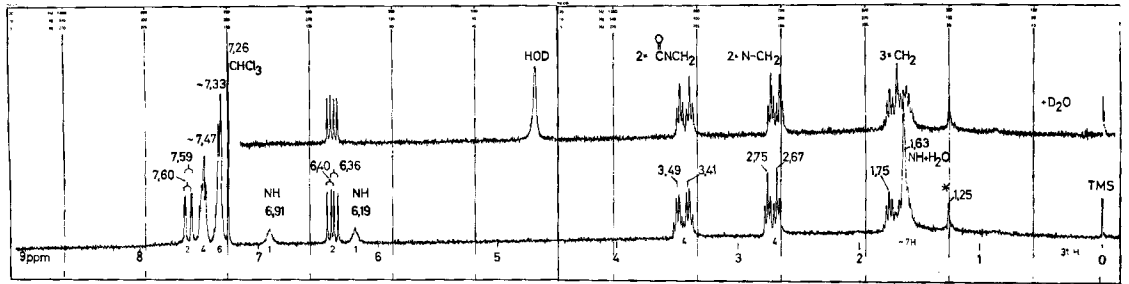


Fig. 1. 270 MHz Fourier Transform ^1H -NMR.-Spektrum von Maytenin in CDCl_3
 Oberes Teilspektrum nach Zugabe von D_2O . Sweepbreite 2500 Hz, 16 K. Interferogramm.
 *: Verunreinigung.

der Amid-NH- und der CH_2 -Protonen, d. h. die CH_2 -Protonen ergeben jetzt nur noch Triplette. Die beiden weiteren Triplette bei ca. 2,7 ppm müssen der $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ -Gruppierung mit jeweils mindestens einer weiteren CH_2 -Gruppe an beiden Enden zugeordnet werden. Diese Signale werden nämlich nach Zugabe von Säure, d. h. Protonierung des Stickstoffatoms, nach tieferem Feld verschoben. Die Verteilung der insgesamt 7 Methylengruppen auf die Kette $\text{N-(CH}_2)_m\text{-N-(CH}_2)_n\text{-N}$ mit $m + n = 7$ geht aus folgender Beobachtung hervor: Die Intensitätsverteilung innerhalb der 4 verschiedenen N-CH_2 -Signale legt nahe, eine Struktur mit $m = 2$ und $n = 5$ auszuschliessen. Durch Doppelresonanzexperimente konnte diese Aussage eindeutig bewiesen werden. Es verbleibt somit nur eine Verteilung der Methylengruppen mit $m = 3$ und $n = 4$ gemäss Struktur **1**. Diese ist auch aus biogenetischen Gründen wahrscheinlicher.

Tabelle 1. ^{13}C -Verschiebungen (in ppm) von Maytenin (**1**) und der Vergleichssubstanz Cinnamoyl-n-butylamin (**2**) (CDCl_3 ; $\delta_{\text{TMS}} = 0$)

1	2	Zuordnung
166,0	166,0	—C=O
140,8	140,6	=CH
140,6		
121,2	121,1	=CH—(CO)
120,9		
135,0	135,0	C(1)
129,6	129,5	C(4)
128,8	128,8	C(2)+C(3)
127,7	127,7	
49,2	—	N—CH ₂
48,1		
39,5	39,5	(CON)—CH ₂
38,9		
29,1	31,8	—CH ₂
27,5 (2 ×)	20,2	
—	13,8	—CH ₃

Das von etwa 8 bis 10 mg Substanz aufgenommene ^1H -rausch-entkoppelte ^{13}C -Spektrum ist mit der vorgeschlagenen Struktur in Übereinstimmung. Die gemessenen chemischen Verschiebungen von **1** sowie der Vergleichssubstanz **2** sind in Tab. 1 zusammengestellt. Die ^{13}C -Verschiebungen einander entsprechender Kohlenstoffatome der beiden Cinnamoylreste sind wiederum leicht verschieden (Differenz 0,2 und 0,3 ppm), jedoch konnte nur ein einziges Carbonylsignal aufgelöst werden.

Die UV.-Kurven von **1** und **2** sind identisch, die molare Extinktion von **1** ist jedoch doppelt so gross, wie es die Anwesenheit von zwei Cinnamoylresten erfordert.

Der Mittelteil der Molekel entspricht dem Spermidin. Dieses Polyamin ist bereits als Bestandteil einer Reihe von Alkaloiden gefunden worden, unter anderem im Pithecolobin [8], im Lunarin [9] und im Condonocarpin [10]. Auch hat *Smith* gezeigt [11], dass Spermidin in höheren Pflanzen relativ weit verbreitet ist.

Die Synthese von Maytenin (**1**) ist soeben von Herrn *N. Weber* im pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg durchgeführt worden. Smp., UV. und IR. des synthetischen Produkts sind identisch mit denjenigen des natürlichen Maytenins. Über diese Synthese wird gesondert berichtet.

Experimentelles. – 220 mg rohes Maytenin wurden auf eine Säule mit 30 g neutralem Aluminiumoxid gebracht. Beim Eluieren mit 50 ml Methylchlorid/10% Methanol wurden 20 mg eines weissen Pulvers erhalten, das jedoch keine *Mayer*-reaktion auf Alkaloide zeigte. Beim weiteren Eluieren mit Methylchlorid/20% Methanol folgte das Maytenin (70 mg). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton wurden 50 mg reinstes Maytenin vom Smp. 158° erhalten. Aus den Mutterlaugen kristallisierten beim Einengen weitere 15 mg vom Smp. $156\text{--}157^\circ$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ (405,2) Ber. C 74,1 H 7,65 N 10,30% Gef. C 72,89 H 7,71 N 10,03%
72,85 7,62 10,07%

Das Massenspektrum wurde mit einem Apparat *AEI MS 9* aufgenommen. Die Elektronenenergie betrug 70 eV, die Temperatur der Ionenquelle 200° ; die Probe wurde direkt eingeführt. Die Summenformeln wurden mit einem Spektrometer *AEI MS 902* mit DS 30-Datensystem bei einer Auflösung von 10000 bestimmt.

Das 270-MHz-*Fourier-Transform*-Spektrum wurde auf einem HX-270-Kernresonanzspektrometer mit supraleitendem Magnet bei der Firma *Spectrospin AG*, Fällanden/ZH aufgenommen. Die übrigen Protonen- bzw. ^{13}C -Spektren wurden auf einem HX-90/15 mit *Nicolet 1083* Computer bei 90 bzw. 22,63 MHz registriert.

UV.-Spektren. **1**: λ_{max} 215 ($\epsilon = 35780$); 221 ($\epsilon = 29970$); 273 ($\epsilon = 49800$); **2**: λ_{max} 215 ($\epsilon = 18450$); 221 ($\epsilon = 15220$); 272 ($\epsilon = 25170$).

Die UV.-Spektren verdanken wir Frl. Dr. *M. Grosjean*, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *Raymond-Hamet* & *R. Colas*, C. rend. Soc. biol. 114, 914 (1933); Arch. Int. Pharmacodyn. 49, 425 (1935); Bull. Acad. Méd. Paris 114 (3e sér.), 139 (1935); C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 204, 1884 (1937); *E. Perrot*, *L. Millat* & *R. Colas*, Bull. Acad. Med. Paris 117 (3e sér.) 325 (1937).
- [2] *R. Colas*, Dissertation, Imprimerie André Lesot, 10 rue de l'Épéron, Paris 1937 (137 pages).
- [3] *S. M. Kupchan*, *R. M. Smith* & *R. F. Bryan*, J. Amer. chem. Soc. 92, 6667 (1970).
- [4] *S. M. Kupchan*, *Y. Komoda*, *W. A. Court*, *G. J. Thomas*, *R. M. Smith*, *A. Karim*, *C. J. Gilmore*, *R. C. Halliwanger* & *R. F. Bryan*, J. Amer. chem. Soc. 94, 1354 (1972).
- [5] *A. Klasek*, *F. Santavy*, *A. M. Duffield* & *T. Reichstein*, Helv. 54, 2144 (1971); *A. Klasek*, *Z. Samek* & *F. Santavy*, Tetrahedron Letters 1972, 941.

- [6] *M. Leboeuf, A. Cavé & R. R. Paris*, *Plantas méd. phytothér.* **5**, 126 (1971).
 [7] *H. Bosshardt, H. J. Veith & M. Hesse*, *Org. Mass. Spec.* **6**, 1972, 325.
 [8] *R. H. F. Manske* in 'The Alkaloids', vol. 10, p. 576 (R. H. F. Manske ed.), Academic Press, New York und London, 1968.
 [9] *C. Poupat, H. P. Husson, B. Rodriquez, A. Husson, P. Potier & M. M. Janot*, *Tetrahedron* **28**, 3087 (1972).
 [10] *R. W. Doskotch, A. B. Ray & J. L. Beal*, *J. chem. Soc. (D)*1971, 300.
 [11] *T. A. Smith*, *Phytochemistry* **9**, 1479 (1970).

40. Über thermische, eine Amino-Claisen-Umlagerung einschliessende Reaktionen von N-Propargyl-naphthylaminen

von **H. Scheurer**¹⁾, **J. Zsindely** und **H. Schmid**

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

Herrn Prof. Dr. *M. Viscontini*, Universität Zürich, zum 60. Geburtstag gewidmet.

(20. XI. 72)

Summary. N-Propargyl-1-naphthylamine (**1**), the corresponding N-butylcompound **5** and N-propargyl-2-naphthylamine (**2**) – unlike N-propargyl-anilines – on heating to 250° are converted to a mixture of py-tetrahydro-benzoquinolines and benzoquinolines (scheme 1). The mechanism of these reactions which are induced by a [3s, 3s] rearrangement of the propargyl group and include a [1,5s] H-shift is depicted in scheme 4. N-Methylation of **1** and **2** reduces for steric reasons the rate of the [1,5s] H-shifts; therefore ring closure of the allenynaphthylamine intermediates to indols **13** and **14** is favoured (schemes 2 and 5).

1. Einleitung. – Im Gegensatz zu Allyl-phenyläther gehen N-Allyl-aniline beim Erhitzen bis 300° und darüber keine aromatische *Claisen*-Umlagerung ein; die Amine werden zu Anilinen, Propen, anderen gasförmigen Produkten und harzartigen Verbindungen zersetzt [1]. Realisierbar sind hingegen z.B. durch Zinkchlorid promovierte, sogenannte ladungsinduzierte [2] Umlagerungen von N-Allyl-anilinen in C-Allyl-aniline [3]. Rein thermisch lassen sich solche Umwandlungen in Naphthylaminsystemen ausführen: So werden N-Allyl-1- und 2-naphthylamin alleine beim Erhitzen auf 240–260° in 2-Allyl-1-naphthylamin bzw. 1-Allyl-2-naphthylamine überführt [4].

Ähnlich wie Allyl-phenyläther gehen auch Phenyl-propargyläther glatt eine thermische *Claisen*-Umlagerung ein [5]. N-Propargylanilin hingegen wird beim Erhitzen auf 140–160° nicht umgelagert, sondern langsam zu Anilin gespalten [6]²⁾. Man konnte aber hoffen, dass N-Propargyl-naphthylamine beim Erhitzen eine sigmatropische Umlagerung eingehen würden, da die C,C-Dreifachbindung bei diesen Umlagerungen einer C,C-Doppelbindung äquivalent ist. Aus diesem Grunde wurde das thermische Verhalten solcher Systeme untersucht.

¹⁾ Aus der Diplomarbeit, Universität Zürich 1969.

²⁾ Die thermische Spaltung wird durch Zusatz von Piperidin erleichtert [6], vermutlich als Folge einer basenkatalysierten Isomerisierung zum instabilen N-Allyl-anilin.