

JUBANIN-A UND JUBANIN-B, NEUE CYCLOPEPTIDALKALOIDE AUS ZIZIPHUS JUJUBA*

R. TSCHESCHE, I. KHOKHAR, H. WILHELM und G. ECKHARDT

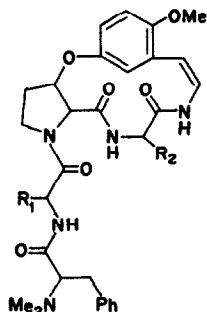
Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn D 53 Bonn, Germany

(Eingegangen 15 August 1975)

Key Word Index—*Ziziphus jujuba*; Rhamnaceae; cyclopeptide alkaloids; jubanin-A; jubanin-B.

Abstract—The known alkaloids mauritine-A, mucronine-D, amphibine-H, nummularine-A and -B and the previously undescribed jubanin-A and -B have been isolated from the stem bark of *Ziziphus jujuba*. The structures of the new compounds were elucidated by spectroscopic methods and by chemical degradation reactions.

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über Cyclopeptidalkaloide wurde auch die Rinde von *Ziziphus jujuba* Mill. untersucht, einer in tropischen und subtropischen Ländern weit verbreiteten Rhamnaceae. Als Hauptalkaloide wurden die schon bekannten Verbindungen Mauritine-A [1], Mucronin-D (1) [2], Amphibin-H [3] und Nummularin-A und -B [4] isoliert. Daneben ließen sich durch mehrfache Chromatographie an Kieselgel in sehr viel kleineren Mengen zwei weitere cyclische Peptidalkaloide, Jubanin-A (2) und Jubanin-B (3) gewinnen. Diese weisen das schon bekannte 13-gliedrige Ringsystem auf und sind strukturell dem Mucronin-D sehr ähnlich.



- (1) $R_1 = \text{CH}_2\text{CHMe}_2$, $R_2 = \text{CHMeEt}$
(2) $R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R_2 = \text{CHMeEt}$
(3) $R_1 = R_2 = \text{CH}_2\text{Ph}$

Die Massenspektren von (2) und (3) weisen deutliche Molekülionen bei m/e 695 und m/e 729 auf, deren Elementarzusammensetzungen zu $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_6$ und $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_6$ bestimmt wurden. Die Fragmentierung verläuft weitgehend analog der des Mucronin-D. Basispeak ist in beiden Fällen das Fragment m/e 148, das Vorliegen von *N,N*-Dimethylphenylalanin als endständige Aminosäure beweisend. Im Spektrum von (2) sind alle Ionen, welche die an das Ringsystem gebundene Seitenkette enthalten, um 34 Masseneinheiten nach höheren

Werten verschoben, während alle übrigen Ionen denen des Mucronin-D entsprechen. Im Falle von (3) sind alle Fragmente, die sowohl die an das Ringsystem, als auch die an die Styrylamineinheit gebundenen Aminosäuren besitzen, um 68 und diejenigen, die nur einen dieser Bausteine enthalten, um 34 Masseneinheiten verschoben. Diese Befunde lassen darauf schließen, daß (2) in der Seitenkette Phenylalanin und im Ring eine C_6 -Aminosäure, (3) in beiden Positionen Phenylalanin besitzt.

Die UV-Spektren zeigen die für 13-gliedrige Peptidalkaloide typischen Maxima bei 270 und 320 nm [2,3]. In den IR-Spektren erkennt man die charakteristischen Banden für Amid-, *O*-Methyl- und *N*-Methylgruppen, sowie für eine konjugierte $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung und Phenoläthergruppierungen.

Das ^1H -NMR von (2) zeigt bei $\delta = 2.25$ und 3.75 ppm je ein Singulett für die $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ - und OMe -Gruppen, bei $\delta = 4.3$ ppm (J 4 Hz) ein Dublett für das C-2-Proton des 3-Hydroxyprolins [5] und bei $\delta = 5.85$ ppm (J 9 Hz) ein Dublett für das dem Aromaten benachbarte *cis*-Olefinproton. Bei (3) reichte die isolierte Menge für ein NMR-Spektrum nicht aus.

Zur weiteren Untersuchung der Bausteine wurden die Peptidalkaloide hydriert und anschließend mit 6 *N* HCl im Bombenrohr hydrolysiert. In den Hydrolysaten ließen sich im Falle von Dihydrojubanin-A papier- und dünn-schichtchromatographisch die Aminosäuren *N,N*-Dimethylphenylalanin, Isoleucin und Phenylalanin, im Falle von Dihydrojubanin-B *N,N*-Dimethylphenylalanin und Phenylalanin nachweisen.

Weiterhin wurde nach alkalischer Hydrolyse der Dihydroverbb., chromatographischer Trennung und Kuppeln mit Diazosulfanilsäure das entstandene β -Phenyläthylaminderivat UV-spektroskopisch als β (5-Hydroxy-2-methoxyphenyl)äthylamin identifiziert [3] und damit das Substitutionsmuster des chromophoren Systems in (2) und (3) bestimmt.

EXPERIMENTELLES

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Mikroskop-Heiztisch nach Weygand, die optischen Drehungen mit dem Perkin-

* Mitt. 27: "Alkaloide aus Rhamnaceen". Mitt. 26: siehe R. Tschesche, M. Elgamal, G. A. Miana und G. Eckhardt (1975) *Tetrahedron* 31, 2944.

Elmer Polarimeter 141 bestimmt. Die Massenspektren wurden mit dem Massenspektrometer MS 9 (A.E.I.) durch Verdampfen der Substanzen in der Ionenquelle (bei ca 200°) bei einer Elektronenenergie von 70 eV aufgenommen. Zur Dünnschichtchromatographie dienten Kieselgel PF₂₅₄ (Merck) sowie Kieselgel GF (Woelm), zur Säulenchromatographie Kieselgel M (Gebr. Herrmann/Köln) und Kieselgel Woelm 0.05-0.2 mm.

Isolierung der Alkaloide. 1.8 kg getrocknete und gemahlene Rinde von *Ziziphus jujuba* (gesammelt in Sialkot, Pakistan) wurden viermal mit je 4 l Methanol extrahiert. Nach Einengen i. Vak. wurde mit Wasser verdünnt, mit konz. Ammoniak auf pH 9 gebracht und viermal mit je 500 ccm Benzol ausgeschüttelt. Zur Isolierung der Alkaloide wurde die erhaltene Lösung mit 5proz. Citronensäurelösung behandelt, anschließend die wässrige Phase ammoniakalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 4.87 g Rohalkaloidgemisch (0.27% bezogen auf die trockene Droge). Eine erste Trennung erfolgte durch Säulenchromatographie an 1 kg Kieselgel, wobei als Elutionsmittel CHCl₃-MeOH steigender Polarität (100:1 bis 100:10) verwendet wurden. Man erhielt die folgenden fünf Fraktionen, deren Zusammensetzung durch weitere chromatographische Trennung und Anwendung spektroskopischer Methoden ermittelt wurde. 1, 0.12 g -----; 2, 2.89 g Amphibin-H, Mucronin-D, Nummularin-A, Jubanin-A, Jubanin-B; 3, 0.55 g Mauritin-A; 4, 0.80 g Nummularin-B; 5, 0.28 g -----.

Aus der Fraktion 2 wurden durch mehrfache Schichtchromatographie an Kieselgel mit CH₂Cl₂-MeCN-MeOH (20:10:1), CHCl₃-EtOAc-MeOH (50:10:1) und EtOAc-Et₂O-CHCl₃ (10:10:1) 29 mg Jubanin-A (2) und 9 mg Jubanin-B (3) als amorphe Pulver erhalten.

Jubanin-A (2). $[\alpha]_D^{20} -326^\circ$ ($c = 0.12$, Methanol). $\bar{\nu}_{\max}^{\text{KBr}}$ 3360, 1670, 1635 (sek. Amid); 2830 (O-Me); 2780 (N-Me); 1615 (C=C); 1218, 1030 cm⁻¹ (Phenoläther). $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (log ϵ) 265 (3.96), 320 nm (3.79). δ^{CDCl_3} 0.8-1.2 Signalkomplex (6H, 2 C-Me); 2.25 s (6H, N-Me₂); 3.75 s (3H, O-Me); 4.3 d J 4 Hz (1H, 3-Hypro-2-H); 5.85 d J 9 Hz (1H, Vinylamin). Mol. Gew. (MS) 695.3579 ber. für C₄₀H₄₉N₅O₆ 695.3683.

Jubanin-B (3). $[\alpha]_D^{20} -218^\circ$ ($c = 0.28$, Methanol). $\bar{\nu}_{\max}^{\text{KBr}}$ 3350, 1680 (sek. Amid); 2860 (O-Me); 2780 (N-Me); 1610 (C=C);

1200, 1020 cm⁻¹ (Phenoläther). $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (log ϵ) 270 (3.54), 318 (3.36). Mol. Gew. (MS) 729.3520 ber. für C₄₃H₄₇N₅O₆ 729.3526. Nachweis der Bausteine. 13 mg (2) und 6 mg (3) wurden unter den für Peptidalkaloide üblichen Bedingungen hydriert [5]. Nach saurer Hydrolyse eines Teiles der Dihydroderivate ließen sich papier- und dünnschichtchromatographisch im Falle von (2) die Aminosäuren Isoleucin, Phenylalanin, N,N-Dimethyl-phenylalanin nachweisen [5]. Zum Nachweis des Chromophors in (2) und (3) wurde der verbleibende Teil der Dihydroderivate alkalisch hydrolysiert [6] und die entstandenen Produkte chromatographisch an Kieselgel getrennt. Durch Besprühen der Dünnschichtplatten mit sodaalkalischer Diazosulfanilsäurelösung erhielt man in beiden Fällen orangerote Kupplungsprodukte, die mit Methanol eluiert und UV-spektroskopisch untersucht wurden. Die gefundenen Absorptionsmaxima (λ_{\max} 331 nm) stimmten mit dem des unter gleichen Bedingungen erhaltenen Reaktionsproduktes aus Diazosulfanilsäure und β (5-Hydroxy-2-methoxyphenyl) äthylamin überein.

Dankadresse—Wir danken der Stiftung Volkswagenwerk und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Bereitstellung der Spektrometer und die Gewährung von Sachmitteln. I. K. dankt dem Deutschen Akademischen Austauschdienst für ein Stipendium.

REFERENCES

1. Tschesche, R., Wilhelm, H. und Fehlhaber, H.-W. (1972) *Tetrahedron Letters* 2609.
2. Tschesche, R., David, S. T., Uhlendorf, J. und Fehlhaber, H.-W. (1972) *Chem. Ber.* **105**, 3106.
3. Tschesche, R., Spilles, C. und Eckhardt, G. (1974) *Chem. Ber.* **107**, 686.
4. Tschesche, R., Miana, G. A. und Eckhardt, G. (1974) *Chem. Ber.* **107**, 3180.
5. Tschesche, R., Kaußmann, E. U. und Fehlhaber, H.-W. (1972) *Chem. Ber.* **105**, 3094.
6. Zbiral, E., Ménard E. L. und Müller, J. M. (1965) *Helv. Chim. Acta* **48**, 404.