

NEUE MACROCYCLISCHE SPERMIDINALKALOIDE AUS MAYTENUS MOSSAMBICENSIS (KLOTSCH)  
BLAKELOCK\*)

Hildebert Wagner und Josef Burghart\*\*)

Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München

D-8000 München 2, Karlstraße 29 (BRD)

und

William E. Hull

Abteilung Hochauflösende Kernresonanz der Bruker Physik AG

D-7512 Rheinstetten-Forchheim (BRD)

In einer kürzlich erschienenen Mitteilung<sup>1)</sup> haben wir über Pleurostylin, einen neuen Spermidinalkaloid-Typ aus *Pleurostylia africana* berichtet, in dem ein Zimtsäurerest mit einem 13-gliedrigen Macrocyclus zu einem zweiten 7-gliedrigen Lactamring verknüpft ist. Wir haben nunmehr aus *Maytenus mossambicensis* var. *mossambic.* (gesammelt im März 1975 in Rhodesien) durch Kombination konventioneller Methoden mit der HPLC zwei analoge Spermidinalkaloide isoliert, die anstelle eines Cinnamoylrestes einen Benzoylrest am N-1 enthalten und mit dem Macrocyclus einen 6-gliedrigen Lactamring bilden. Beide Alkaloide unterscheiden sich von dem bereits von Kupchan<sup>2)</sup> aus *Trypterigium wilfordii* isoliertem und auch in *Maytenus mossambicensis* gefundenem Celabenzene durch die Differenz von zwei Wasserstoffen. Die miteinander strukturisomeren Alkaloide haben wir Cyclocelabenzene und Isocyclocelabenzene\*\*\*) genannt (siehe Tabelle).

Spermidin- Alkaloide	Summenformel	Smp.	$[\alpha]_D^{25}$	UV ( $\lambda_{\max}$ , $\epsilon$ )
I Celabenzene	$C_{23}H_{29}N_3O_2$	163-167°	$\pm 0$	(CHCl <sub>3</sub> , sh 263 (965) c = 0,45) sh 257 (1415)
II Cyclocelabenzene	$C_{23}H_{27}N_3O_2$	180-183°	+ 30,2	(CHCl <sub>3</sub> , sh 263 (4500) c = 0,83) sh 253 (5620)
III Isocyclocelabenzene	$C_{23}H_{27}N_3O_2$	227-228°	+138,9	(CHCl <sub>3</sub> , sh 265 (4945) c = 0,58) sh 254 (5950)

II und III zeigen im IR die für trans-Lactame<sup>3)</sup> typischen Säureamid I- und II-Banden bei 6,1 - 6,2 und 6,5 - 6,6  $\mu$  sowie im MS m/e 146,061 (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>NO) als intensivstes Fragment. Dieses auch bei Celabenzene und strukturanalogen Spermi-

\*) 7. Mitteilung über Celastraceen-Inhaltsstoffe

\*\*) Teil der Dissertation J. Burghart in Vorbereitung

\*\*\*) Die Bezeichnung erfolgte in Anlehnung an die angelsächsische Nomenklatur

dinalkaloiden auftretende Zimtsäureamid-Fragment ist für eine Spaltung zwischen C-8 und N-9 sowie zwischen N-5 und C-4 charakteristisch<sup>2,4)</sup>. Mit Pyridin/Eisessig geben II und III nur ein Monoacetat ( $C_{25}H_{29}N_3O_3$ ,  $M^+ = 419$ ). Wie das Acetylcelacinnin<sup>2)</sup> zeigt das Acetat durch ein Doppeldublett bei  $\delta = 5,5$  ppm (C-8-H) eine  $\beta$ -Amino- $\beta$ -phenylpropionamid-Teilstruktur an. Die beiden anderen Stickstoffe liegen somit als sekundäres und tertiäres Amid vor. Die Bestätigung hierfür liefern die  $^{13}C$ - und  $^1H$ -NMR-Spektren. Im  $^{13}C$ -Spektrum sind je zwei Signale für Carbonylkohlenstoffe und im  $^1H$ -NMR je ein mit  $D_2O$  austauschbares Amidproton vorhanden:

II      171,6 (C-6); 164,2 (C-7'); 9,54 dd (N-5-H)  
 III:    171,9 (C-6); 165,1 (C-7'); 7,87 dd (N-5-H)

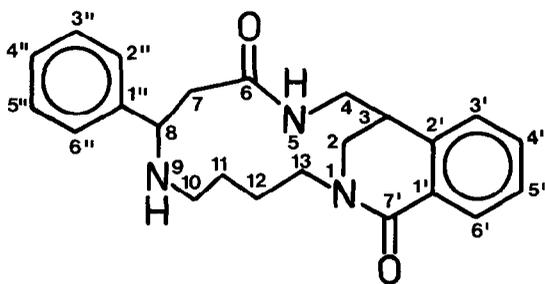
Neben dem in II und III vorhandenen Phenylrest der  $\beta$ -Amino- $\beta$ -phenylpropionamid-Teilstruktur enthalten beide ein o-substituiertes Benzoessäureamid, wie aus Entkopplungsexperimenten im  $^1H$ -NMR (360 MHz/int. Std.  $CDCl_3 = 7,25$  ppm) von III hervorgeht:

C-6'-H: 8,12 dd (7,5; 1,5); C-5'-H: 7,37 td (7,5; 1,5);  
 C-4'-H: 7,46 td (7,5; 1,5) und C-3'-H: 7,17 dd (7,5; 1,5).

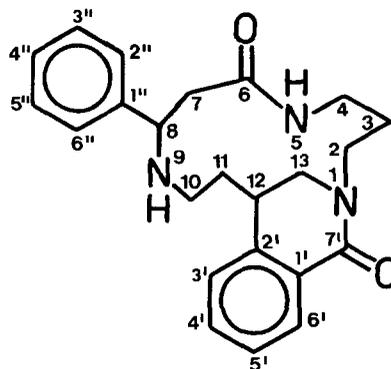
Im Gegensatz zu Celabenzene (I) fehlt in II und III die Benzoylabspaltung ( $M^+ -105$ ). Außerdem läßt das  $^{13}C$ -NMR bei off resonance im aromatischen Bereich drei quartäre C-Atome und in der Aliphatenregion zwei CH-Gruppen neben sieben  $CH_2$ -Gruppen erkennen. Dies bestätigt eine Verbrückung des 13-gliedrigen Macrocyclus mit der Benzoylgruppe in o-Stellung. Da der Methin-Kohlenstoff bei tieferem Feld dem C-8 zugeordnet werden kann (II= 59,3; III= 61,7 ppm<sup>1)</sup>, kommt als Verbrückungsstelle aufgrund der Lage bei relativ hohem Feld (II= 36,7; III = 38,0 ppm) nur ein zum Stickstoff  $\beta$ -ständiges Kohlenstoffatom (C-3, C-11, C-12) in Frage.

Bei Cyclocelabenzene (II) muß ein Ringschluß am C-3 angenommen werden, da das MS einen relativ intensiven peak (41%) bei m/e 160 ( $C_{11}H_{14}N$ ) aufweist. Dieser ist charakteristisch für macrocyclische Spermidinalkaloide vom Celacinnintyp mit vier intakten Methylengruppen zwischen N-1 und N-9<sup>2)</sup>. Außerdem haben unsere früheren  $^{13}C$ -Untersuchungen<sup>5)</sup> von Celacinnin und Celalocinnin gezeigt, daß die C-11- und C-12-Signale im Bereich von 23,1 - 25,7 ppm und die von C-3 zwischen 27,4 - 30,1 ppm liegen. Dies bedeutet, daß das Signal bei 36,7 ppm in II nur der Methingruppe von C-3 zugeordnet werden kann. Es erfährt durch die Phenylsubstitution die erwartete Verschiebung nach tiefem Feld, während die Signale für C-11 und C-12 (24,1 und 27,9 ppm) kaum beeinflusst werden. Zahlreiche Entkopplungen im  $^1H$ -NMR (200 MHz) bestätigen die Struktur von II und ermöglichen eine Zuordnung aller Protonen.

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR von Isocyclocelabenzene (III) liegt im Gegensatz zu II nur eine der sieben Methylengruppen ( $\delta = 24,5$  ppm) bei höherem Feld als 35,3 ppm. Ebenso fehlt im MS das Fragment  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}$  ( $m/e$  160,113). Die Verknüpfungsstelle muß demnach innerhalb der Diaminobutaneinheit des Spermidins, d.h. an C-11 oder C-12 liegen, wenn man den gleichen Einbau des Spermidins in den 13-Macrocyclus wie bei I und II voraussetzt. Diese aus biosynthetischen Gründen naheliegende Annahme konnte durch Entkopplungsexperimente im  $^1\text{H}$ -NMR (360 MHz) bestätigt werden. Die Entscheidung zwischen C-11 und C-12 folgte ebenfalls aus dem  $^1\text{H}$ -NMR. Zwischen 2,90 und 3,05 ppm liegt ein Multiplett von 2 Protonen, von denen eines einem Proton am C-4, das andere dem Methinproton der Verknüpfungsstelle zuzuordnen ist. Durch Entkopplung dieses Multipletts werden die beiden Doppel-dublette bei 3,74 ppm (13; 5 Hz) und 3,89 ppm (13; 2 Hz) in zwei Dublette ( $J_{\text{gem}} = 13$  Hz) eines AB-Systems aufgelöst. Sie müssen aufgrund ihrer chemischen Verschiebung den beiden Protonen am C-13 zugeordnet werden. Die Signale bei 2,50 ppm ddd (12,5; 6,5; 2,5 Hz) und 2,40 ppm ddd (12,5; 2; 10 Hz) entsprechen den beiden Protonen am C-10. Nur diese Zuordnung steht im Einklang mit den Befunden bei Pleurostylin und Celacinnin<sup>1,5)</sup>, in denen die Protonen am C-13 im Bereich von 3,3 - 3,7 ppm und am C-10 bei 2,2 - 2,6 ppm erscheinen. Damit ergibt sich für Isocyclocelabenzene (III) eine C-12-C-2'-Verknüpfung und Ausbildung eines sechsgliedrigen cis-Lactamringes wie bei II.



Cyclocelabenzene (II)



Isocyclocelabenzene (III)

Durch die Ringverknüpfung am C-2' des Benzoesäureamids ist in II und III die Amidbindung zwischen C-7' und N-1 als cis-konfiguriert festgelegt<sup>3,6)</sup>. Der 13-Macrocyclus liegt als trans-Lactam vor<sup>3,6)</sup>. Deshalb sind wie bei Pleurostylin<sup>1)</sup> und im Gegensatz zu den unverbrückten Spermidinalkaloiden Celacinnin und Celalocinnin<sup>5)</sup> in den Spektren von II und III keine Signale von cis-trans-Isomeren zu sehen<sup>6)</sup>. Eine Zuordnung der Signale war mit Hilfe von Protonen-Off-Resonance-Entkopplung unter Berücksichtigung der C-H-Restkopplung  $J_{\text{R}}$  möglich (siehe Tabelle).

Tabelle der  $^{13}\text{C}$ -Signale

<u>13-Macrocyclus:</u>			<u>o-subst. Benzoessäureamid:</u>		
	<u>II</u>	<u>III</u>		<u>II</u>	<u>III</u>
C-2	49,50 (t)	44,69 (t)	C-1'	129,28 (s)	129,58 (s)
C-3	36,68 (d)	24,54 (t)	C-2'	138,13 (s)	142,04 (s)
C-4	44,14 (t verb.)	38,24 (dd)*	C-3'	$^{\circ}$ 127,44 (d)	$^{++}$ 126,79 (d)
C-6	171,64 (s)	171,87 (s)	C-4'	132,00 (dd)*	131,88 (dd)*
C-7	§42,75 (t)	46,14 (t)	C-5'	$^{\circ}$ 127,26 (d)	127,23 ("d")*
C-8	59,27 (d)	61,69 (d)	C-6'	127,94 (d)	127,90 (d)
C-10	§43,40 (t)	46,89 (t)	C-7'	164,21 (s)	165,14 (s)
C-11	$^{+}$ 24,13 (t)	35,34 (t)	<u>Phenylrest an C-8:</u>		
C-12	$^{+}$ 27,86 (t)	38,00 (d)	C-1"	142,41 (s)	143,34 (s)
C-13	45,18 (dd)*	48,66 (t)	C-2", 6"	126,05 (d)	126,01 (d)
			C-3", 5"	128,57 (d)	128,37 (d)
			C-4"	$^{\circ}$ 127,38 (d)	$^{++}$ 126,87 (d)

§, +, ++,  $^{\circ}$  : Diese Zuordnungen sind vertauschbar

\* Aufspaltungen höherer Ordnung bei Protonen-Off-Resonance-Entkopplung<sup>7)</sup>

Aufnahme der Spektren in  $\text{CDCl}_3$  (int. St.  $\text{CDCl}_3 = 77,0$  ppm) bei Raumtemperatur: II (50,29 MHz) und III (78,88 MHz)

Danksagung - Unser Dank gilt Frau M. Seitz und Herrn G. Tittel für Isolierungsarbeiten, Frau Dr. S. Bladt für Sammeln des Drogenmaterials (Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre), Herrn U. Seidel, Organisch-Chemisches Institut der Universität München für ein hochaufgelöstes Massenspektrum, den Herren Dr. V. Formaček, Bruker Physik, Karlsruhe und Dr. B. Wrackmeyer, Anorganisch-Chemisches Institut der Universität München für  $^{13}\text{C}$ - und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren.

#### Literatur

1. H. Wagner, J. Burghart und S. Bladt, Tetrahedron Letters 781 (1978)
2. S.M. Kupchan, H.P.J. Hintz, R.M. Smith, A. Karim, M.W. Cass, W.A. Court and M. Yatagai, J. Org. Chem. 42, 3660 (1977)
3. R. Huisgen, H. Brade, H. Walz und I. Glogger, Chem. Ber. 90, 1437 (1957)
4. H. Wagner und J. Burghart, Planta medica 32A, 9 (1977)
5. Unveröffentlichte Ergebnisse
6. J.L. Williamson und J.D. Roberts, J. Am. Chem. Soc. 98, 5082 (1976)
7. E.W. Hagaman, Org. Magn. Res. 8, 389 (1976)

(Received in Germany 20 July 1978; received in UK for publication 7 August 1978)