

## 106. Über die Synthesen von Maytenin, N-Methylspermidin und N-Methylmaytenin

von **Emil Schlittler, Ulrich Spitaler** und **Nikolaus Weber**

Pharmakologisches Institut der Universität Heidelberg,  
D-6900 Heidelberg 1, Hauptstrasse 47-51

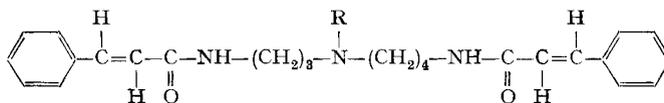
(26. III. 73)

*Summary.* Maytenine and N-methylmaytenine were synthesized and the structure of maytenine definitively proved.

Vor kurzem konnten *Englert et al.* [1] mit Hilfe spektroskopischer Methoden zeigen, dass dem Maytenin, vor etwa 35 Jahren erstmals von *Colas* [2] isoliert, die Struktur I eines Di-*trans*-cinnamoylspermidins zukommt. Wir haben Maytenin (I) synthetisiert und können die von *Englert et al.* [1] aufgestellte Struktur bestätigen<sup>1)</sup>.

Ferner zeigte der Smp. des Maytenin-hydrochlorids (218–219°), dass bereits *Raymond-Hamet & Colas* [2] ein reines Hydrochlorid von I in Händen hatten (nach [2]: Smp. 213–216°).

Wir haben uns ebenfalls mit der Synthese der entsprechenden N-Alkyl-maytenine befasst und berichten nachstehend über die Synthese von N-Methyl-spermidin und N-Methyl-maytenin (II).



I R = H;    II R = CH<sub>3</sub>

### Experimenteller Teil

Die Smp. wurden am Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden an einem *Leitz-Unicam*-Gerät, die IR.-Spektren an einem *Perkin-Elmer-221*-Gerät und die NMR.-Spektren an einem *Varian-A-60*-Gerät aufgenommen. Die Elementaranalysen führte das Mikrolaboratorium des Chemischen Instituts der Universität Heidelberg aus. Das Massenspektrum wurde bei der Fa. *Hoffmann-La Roche*, Basel, aufgenommen.

1. *Maytenin* (I) wurde nach einer modifizierten Methode von *Biehringer et al.* [4] dargestellt: 2,5 g Ba(OH)<sub>2</sub> wurden in 50 ml Äthanol suspendiert. Dazu gab man 1,45 g (0,01 mol) Spermidin. Unter Rühren und Kühlen im Eisbad wurden anschliessend 2,5 g (0,014 mol) Zimtsäurechlorid in kleinen Portionen zugegeben. Nach 1 Std. wurde die Suspension aus dem Eisbad genommen, über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen, das nicht gelöste Ba(OH)<sub>2</sub> abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und an 60 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (neutral, *Woelm*) chromatographiert:

<sup>1)</sup> Unabhängig von uns haben auch *Husson et al.* auf etwas komplizierterem Weg, jedoch mit besseren Ausbeuten Maytenin synthetisiert. Wir danken Herrn Dr. *Husson* für die freundliche Überlassung seines Manuskriptes vor der Publikation [3].

Fraktion	Laufmittel	Gewicht
1	300 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 1,5% CH <sub>3</sub> OH	100 mg
2	300 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 7,5% CH <sub>3</sub> OH	200 mg I

Fraktion 1 zeigte keine positive Reaktion auf Alkaloide (*Mayer*) und wurde deshalb verworfen.

Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Aufnahme des Rückstandes in Aceton kristallisierten aus der 2. Fraktion 200 mg (2,8% d. Th.) I aus. Nach Umkristallisieren aus Aceton: farblose Nadeln vom Smp. 157°; Hydrochlorid: Smp. 218–219°.

C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (405,2) Ber. C 74,04 H 7,71 N 10,36% Gef. C 73,64 H 7,69 N 10,12%

Die UV-, IR.- und NMR.-Spektren waren identisch mit denen von Maytenin aus *M. chuchuhuasha* [1].

2. *N-Methyl-spermidin* (*N*-(3-Aminopropyl)-*N*-(4-aminobutyl)-methylamin). 15 g (0,1 mol) *N*-(2-Cyanoäthyl)-*N*-(3-cyanopropyl)-methylamin [5] wurden im Autoklaven mit 2 g *Raney*-Nickel und 65 ml mit NH<sub>3</sub> ges. Äthanol während 1 Std. bei einem Anfangsdruck von 65 Atm. H<sub>2</sub> auf 100° erhitzt [6]. Nach dem Abkühlen wurde die filtrierte Lösung im Vakuum eingengt und das zurückbleibende Öl im Wasserstrahlpumpenvakuum über eine *Vigreux*-Kolonnen destilliert. Die 2. Fraktion vom Sdp. 117–121°/10 Torr ergab 11,4 g (72% d. Th.) *N*-Methyl-spermidin als farbloses Öl; nach Rektifikation: Sdp. 119–121°/10 Torr, n<sub>D</sub><sup>19</sup> = 1,4729. IR. (Film): 3350 und 3280 (NH<sub>2</sub>), 2780 (N–CH<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>. – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,16 (s, 4H); 1,3–1,86 (m, 6H); 2,21 (s, 3H); 2,26–2,88 (m, 8H) ppm. C<sub>8</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub> (159,3) Ber. N 26,38% Gef. N 26,33%

Tripikrat: Smp. 205° (Zers.)

C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>12</sub>O<sub>21</sub> (846,6) Ber. C 36,89 H 3,57 N 19,85% Gef. C 36,87 H 3,72 N 19,99%

3. *N-Methyl-maytenin* (II). 7,5 g (0,045 mol) Zimtsäurechlorid wurden in 50 ml Benzol gelöst. Zu dieser Lösung wurden unter Rühren und Kühlung im Eisbad 4 g (0,025 mol) *N*-Methyl-spermidin in 20 ml Benzol langsam getropft [7]. Es bildete sich ein flockiger Niederschlag. Die Suspension wurde noch 4 Std. bei Raumtemp. gerührt. Anschliessend wurde das Benzol abgezogen, der Rückstand in 80 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 50 ml 1N NaOH versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden eingengt und mit 250 ml Methylenchlorid + 7,5 ml Methanol über 60 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (neutral, *Woelm*) filtriert. Das Lösungsmittel wurde abgezogen, der Rückstand in wenig Aceton aufgenommen. Es fielen in der Kälte 6,5 g eines weissen Niederschlages aus. Nach Umkristallisieren aus Aceton erhielt man 5,8 g (65% d. Th.) II als weisse Kristalle vom Smp. 105°.

UV. (Methanol): identisch mit dem UV.-Spektrum von I [1]. – IR. (KBr): 3250, 3075, 2800 (N–CH<sub>3</sub>), 1660 und 1550 (CO–NH), 1615 (konj. C–C), 1580, 765 (aromat. CH) cm<sup>-1</sup>. – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,32–1,98 (m, 6H); 2,2 (s, 3H); 2,25–2,6 (m, 4H); 3,15–3,7 (m, 4H); 6,37 (d, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,88 (s, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,15–7,43 (m, 10H); 7,48 (s, 1H); 7,75 (s, 1H) ppm. – MS. *m/e* (rel. %): 419 (M<sup>+</sup>, 2,5) (C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>), 259 (17,5), 245 (54,1), 231 (40,6), 202 (15,8), 188 (52,2), 131 (100), 103 (38,4), 58 (29,2).

C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (419,6) Ber. C 74,43 H 7,93 N 10,02% Gef. C 74,35 H 8,13 N 10,03%

Wir danken der Fa. *Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, für das NMR.-Spektrum von Maytenin und das Massenspektrum von *N*-Methylmaytenin.

#### LITERATURVERZEICHNIS

[1] *G. Englert, K. Klinga, Raymond-Hamet, E. Schlittler & W. Vetter*, *Helv.* 56, 474 (1973).

[2] Dissertation *R. Colas*, Imprimerie André Lesot, 10 rue de l'Épéron, Paris 1937; *Raymond-Hamet & R. Colas*, *C.r. 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. Méd. Paris* 117 (3e sér.), 325 (1937).

- [3] C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 276, 1039 (1973).  
 [4] J. Biehringer & A. Busch, Chem. Ber. 36, 137 (1903).  
 [5] J. Diamond, W. F. Bruce & F. T. Tyson, J. Org. Chemistry 30, 1842 (1965).  
 [6] F. C. Whitmore, H. S. Mosher, R. R. Adams, R. B. Taylor, E. C. Chapin, Ch. Weisel & W. Yanko, J. Amer. chem. Soc. 66, 725 (1944).  
 [7] F. Möller in Houben-Weyl, Bd. XI/2, S. 10 (1958).

## 107. Die Deprotonierung von Metallaquoionen II<sup>1</sup>): Aquochrom(III)-ion. Zur Struktur aktiver Chromhydroxide

von Urs von Meyenburg, Otokar Široký und Gerold Schwarzenbach

Laboratorium für Anorganische Chemie, Eidg. Technische Hochschule Zürich

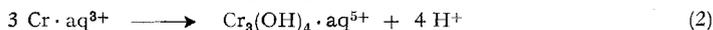
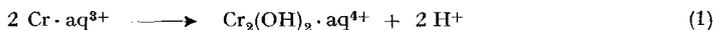
(19. II. 73)

*Summary.* On alkalization of solutions of the chromium(III)-aquo ion simple deprotonation takes place first. The degree of hydroxylation  $\bar{n}_{OH}$  however can be brought up to only about 1 (the exact value depending on the total concentration  $[Cr]_t$ ), before the uncharged complex  $Cr(OH)_3(OH_2)_3$  is precipitated. The structure of the very sparingly soluble complex (solubility  $\sim 10^{-7} M$ ) is held together by hydrogen bonds of type I between the molecules, so that its formula may be written as  $Cr(OH)_6H_{6/2}$ -lattice. The formation of the well ordered structure is extremely fast. On aging, the metallic centers become connected by  $\mu$ -hydroxo-bridges (type II) and the substances become amorphous and very insoluble.



The dinuclear  $(H_2O)_4Cr(OH)_2Cr(OH_2)_4^{4+}$  behaves similar on deprotonation. Concerning the various equilibria constants see Table 1.

Die Komplexe des  $3d^3$ -Zentralions Cr(III) sind ausgesprochen inert. Es ist deshalb zu erwarten, dass sich auch dessen  $\mu$ -Hydroxokomplexe langsam bilden. Schon vor 65 Jahren beobachtete Bjerrum [2], dass sich die Farbe schwach saurer Lösungen (pH  $\sim 2$ ) des mauve-farbenen  $[Cr(OH_2)_6]^{3+}$  in der Hitze langsam über blau nach grün verändert. Die dabei entstehenden Polynuklearen konnten später mit Hilfe organischer Kationenaustauscher voneinander getrennt werden [3] [4]. Das einfachste Kondensationsprodukt ist das blaue Dinukleare  $[(H_2O)_4Cr \begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---Cr---} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OH} \end{array} Cr(OH_2)_4]^{4+}$ , das auch durch  $O_2$ -Oxydation von II-wertigem Chrom entsteht [5], und dessen Struktur mit Hilfe salzkryoskopischer Studien [6] und durch Bestimmung der Anzahl austauschbarer Wassermolekeln [7] gestützt worden ist. Die höheren Kondensationsprodukte sind grün und von diesen ist  $Cr_3(OH)_4 \cdot aq^{5+}$  sauber abgetrennt und in Lösung charakterisiert worden [3] [4]. Die Gleichgewichte (1) und (2) zwischen diesen Polynuklearen und dem einfachen Aquoion stellen sich auch in der Wärme nur langsam ein.



<sup>1</sup>) I. Mitt.: Deprotonierung des  $Be(OH_2)_4^{2+}$ , s. [1].