

m.p. 158~160°,¹⁾ in mixed melting point, infrared spectrum in Nujol, ultraviolet spectrum in ethanol, and thin-layer chromatography. Heating V with conc. hydrochloric acid at 130° in sealed tube for 20 hours and also refluxing V with 48% hydrobromic acid for 50 hours gave an amine in 16.4% and 8.0% yields, respectively. The amine was characterized as a picrate, m.p. 189~191° from methanol, which was identical with the picrate, m.p. 191~193°,¹⁾ of the degradation product (III) in mixed melting point and infrared spectrum in Nujol.

Research Laboratories,
Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Osaka University, Toneyama,
Toyonaka, Osaka

Seiichi Saito (齊藤清一)*¹
Hiroshi Yoshikawa (吉川浩)*²
Yasuhiko Sato (佐藤泰彦)*¹
Hideo Nakai (仲井英夫)*¹
Norio Sugimoto (杉本典夫)*²
Zen-ichi Horii (堀井善一)
Miyoji Hanaoka (花岡美代次)
Yasumitsu Tamura (田村恭光)

Received December 13, 1965

*¹ Organic Chemistry Research Laboratory, 3073, Shimotoda, Toda-machi, Kitaadachi, Saitama.

*² Chemical Research Laboratory, 962, Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

[Chem. Pharm. Bull.]
14(3) 314~318 (1966)

UDC 581.19 : 582.736 : 547.94.02

Über die absolute Konfiguration des Matrins

In diesem Laboratorium konnte bereits einmal 11-Monochlormatrin, mit dem Schmp. 100° und $[\alpha]_D^{18.5} + 31.7^\circ$ (c=1.03, EtOH) gewonnen werden und zwar als das Zwischenprodukt der Synthese von (-)-Sophocarpin aus (+)-Matrin.¹⁾

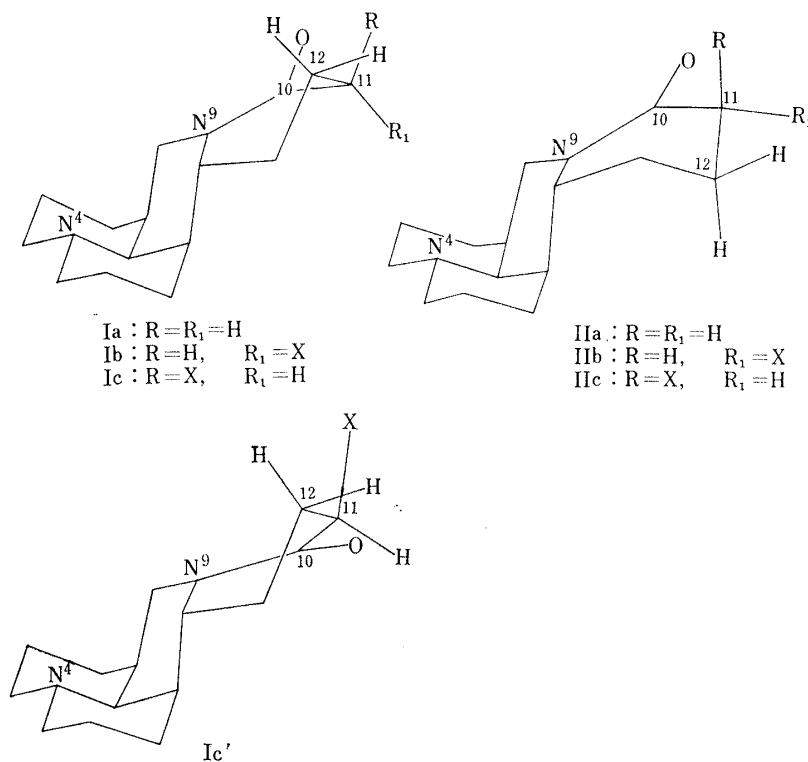
Um die absolute Konfiguration des 11-Monochlormatrins aufzuklären, wurde dessen Herstellung nochmals wiederholt; diesmal wurde besondere Sorgfalt auf die Reinheit des Produktes verwendet, d.h. die chromatographische Reinigung an Aluminiumoxid Woelm (Aktivitätsstufe III) wurde sehr sorgfältig ausgeführt. Daraus ergaben sich zwei epimere 11-Chlormatrine: Epimer A, Schmp. 107~108°, $[\alpha]_D^{18} + 37^\circ$ (c=0.44, EtOH), UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 216.5 m μ (ϵ 8340), IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2795, 2730 (*trans*-Chinolizidin), 1643 (CO), C₁₅H₂₃ON₂Cl—Ber.: C, 63.70; H, 8.20; N, 9.91; Cl, 12.54. Gef.: C, 63.63; H, 8.54; N, 9.90; Cl, 12.14. Epimer B, Schmp. 102~103.5°, $[\alpha]_D^{18} + 8.1^\circ$ (c=5.91, EtOH), UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 214 m μ (ϵ 8270), IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2795, 2730 (*trans*-Chinolizidin), 1644 (CO), C₁₅H₂₃ON₂Cl—Ber.: C, 63.70; H, 8.20; N, 9.91; Cl, 12.54. Gef.: C, 63.85; H, 8.42; N, 9.83; Cl, 12.12. Die Ausbeute von A bzw. B betrug 51 bzw. 37%.

Durch Destillation von A im Vakuum von 0.2 mm bei 185° entstand außer dem unveränderten A noch B und zwar fast im gleichen Verhältnis. Daraus wird geschlossen, daß in Bezug auf die thermodynamische Stabilität die beiden Epimere keinen großen Unterschied aufweisen.

In Bezug auf die Konformation des Matrins, läßt sich ein Formelpaar, Ia und IIa, in Schema 1, in Betracht ziehen und zwar, mit Rücksicht auf die sterischen Wechselwirkungen, vorzüglich die Formel Ia. Der Lactimring im Matrinmolekül stellt auf

1) S. Okuda, H. Kamata, K. Tsuda: Chem. & Ind.(London), 1962, 1326.

jeden Fall, wie in Schema 1 angegeben wird, die Halbsesselform dar; dementsprechend liegen alle Atome in der Gruppierung von $C_8(C_{14})-N=C(O)C_{11}$ prinzipiell in gleicher Ebene.*¹ Auf Grund der obenerwähnten Konformation des Matrins einerseits und andererseits der folgenden physikalischen Daten wurde die Konfiguration des Chloratoms der epimeren 11-Chlormatrine festgestellt :



Schema 1. Konformation von Matrin und epimeren Chlormatrinen (X = Chloratom)

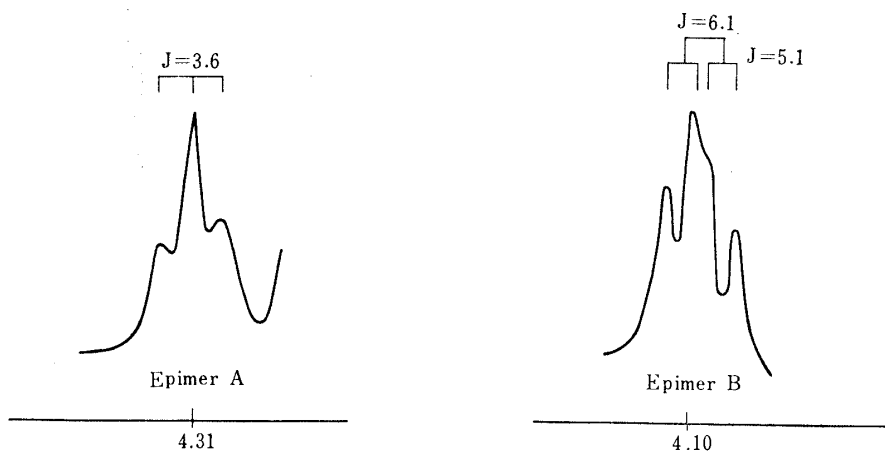


Abb. 1. Zeigt die chemische Verschiebung des C_{11} -Protons, das mit Methylenprotonen an C_{12} gekuppelt ist (Ausschnitt aus dem 100-MHz-Protonenresonanzspektrum von Epimer A und B)

Epimer A, Triplet bei $\delta = 4.31$, 1H, $J_{12\alpha} = J_{12\beta} = 3.6$ Hz; Epimer B, Dublett-Dublett bei $\delta = 4.10$, 1H, $J_{12\alpha}$ od. $J_{12\beta} = 6.1, 5.1$. Die Spektren wurden mit einem Varian 100-MHz-Spektrometer in Benzol aufgenommen. Die Signale sind in δ Werten angegeben und auf TMS als internen Standard bezogen.

*¹ Über die Raumstruktur des Lactamringes wurde von einigen Autoren bereits geschrieben. z. B. J. Friedrichson, A. McL. Mathieson : *Acta Cryst.*, **15**, 569 (1962); Y. C. Leung, R. E. Marsh : *Ibid.*, **11**, 17 (1958).

1) In Abb. 1 werden die NMR-Signale, die aus den C_{11} -Wasserstoff der beiden Epimere stammen, gezeigt: das Signal vom C_{11} -Proton des Epimers A erscheint durch Kupplung mit C_{12} -Methylenprotonen als Triplett bei $\delta=4.31$ ($J_{12\alpha}=J_{12\beta}=3.6$ Hz). Daraus folgt, daß der C_{11} -Wasserstoff die äquatoriale Lage besitzt, d. h. fast in der Mitte der benachbarten C_{12} -Methylenwasserstoffe orientiert ist. Als die den NMR-Daten entsprechenden Konformationen lassen sich Formel Ib und Formel IIc aus vier in Schema 1 gezeigten Möglichkeiten auswählen. Das Signal vom C_{11} -Proton des Epimers B kann man bei $\delta=4.10$ als Dublett-Dublett ($J=6.1$ Hz und 5.1 Hz) bemerken, es kann jedoch mit den für Epimer B übriggebliebenen Formeln Ic bzw. IIb nicht sofort erklärt werden. Aus der Größe der Spin-Kupplung des C_{11} -Protons mit C_{12} -Protonen ergibt sich ein kleinerer Betrag als 180° bzw. 60° für den aus der Newmann-Projektion ersichtlichen Winkel zwischen den Bindungen der C_{11} -H und $C_{12\alpha}$ -H bzw. $C_{12\beta}$ -H. Diese Distorsion läßt sich bei der Formel Ic durch Anheben des C_{11} -Kohlenstoffes und bei der Formel IIb durch Erniedrigung des C_{11} -Kohlenstoffes verwirklichen. Als Grund für eine solche Distorsion kann man ohne Zögern die abstoßende Wechselwirkung vom Chloratom mit der benachbarten CO-gruppe vorschlagen: die Distorsionsform von Ic bzw. IIb läßt sich als Ic' bzw. IIb' kennzeichnen. Mit Rücksicht auf die sterischen Wechselwirkungen kann man jetzt für Epimer A bzw. B zwei mögliche Formeln Ib und Ic' aus zwei Paaren, Ib~IIc und Ic'~IIb', auswählen. Dementsprechend wird geschlossen, daß einerseits Epimer A 11α -Chlormatrin andererseits Epimer B 11β -Chlormatrin darstellt.

2) Der obenerwähnte Schluß wurde weiter durch Dipolmomentmessung (in Benzol bei 25°) gesichert: dabei wurde für Epimer A der Wert von 5.00 D und für Epimer B der Wert von 5.56 D erhalten. Bei dem Dipolmoment des Matrins handelt es sich um 4.41 D, welches die Vektorsumme (M) der Gruppenmomente von Chinolizidin-N, 0.69 D,^{*2} und vom Lactim, 4.14 D,^{*2} darstellt. Dabei steht das Gruppenmoment des Lactims selbstverständlich ohne Zusammenhang mit den verschiedenen Konformationen des Lactimhaltigen Ringes, da alle Atome der Lactimgruppierung fast in gleicher Ebene liegen. Bei dem Dipolmoment des epimeren Chlormatrins handelt es sich um die Vektorsumme des M-Wertes und Gruppenmomente des Chloratoms. Mit Rücksicht auf die Richtung des Chloratoms läßt sich der kleinere D-Wert für Epimer A, das auf Grund der NMR-Daten als 11α -Chlormatrin ausgewiesen worden ist, erwarten; die obenerwähnten erhaltenen D-Werte stimmen mit der theoretischen Begründung überein. Damit wurde die Konfiguration der beiden Epimere festgestellt.

Durch Oxydation des 11α - bzw. 11β -Chlormatrins mit Salpetersäure ergab sich die (+)-Chlorbernsteinsäure mit $[\alpha]_D^{18} +19^\circ$ ($c=0.65$, EtOH) bzw. (-)-Chlorbernsteinsäure mit $[\alpha]_D^{20} -13^\circ$ ($c=0.38$, EtOH). Da die absolute Konfiguration der Chlorbernsteinsäure schon festgestellt worden ist,²⁾ ließ sich die absolute Konfiguration der epimeren 11 -Chlormatrine IIIb (11α) und IIIc (11β) daraus ableiten; dementsprechend entspricht die Formel von Ib bzw. Ic', der Konformation von IIIb bzw. IIIc. Damit ist auch die absolute Konfiguration von (+)-Matrin IIIa festgestellt.

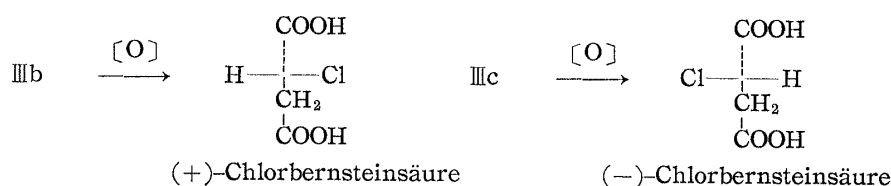
Zur weiteren Feststellung wurden die asymmetrisch-synthetischen Versuche nach der Methode von Horeau³⁾ durchgeführt: daß die Horeau-Methode auf die Konfigurationsbestimmung des mit der Iminogruppe verknüpften asymmetrischen Kohlenstoffes

*2 Die Werte wurden aus dem Dipolmoment von Allomatridin (1.38 D) bzw. Chinolizidon (4.14 D) abgeleitet. Zum Vergleich wurden viele verwandte Verbindungen durch Zusammenarbeit mit Fräulein H. Yamanouchi in diesem Laboratorium zur Dipolmomentmessung gebracht; die dabei erhaltenen Resultate werden später zusammengefaßt und in diesem Bulletin veröffentlicht werden. Vgl. auch B. Eda, K. Tsuda, M. Kubo: J. Am. Chem. Soc., **80**, 2426 (1958).

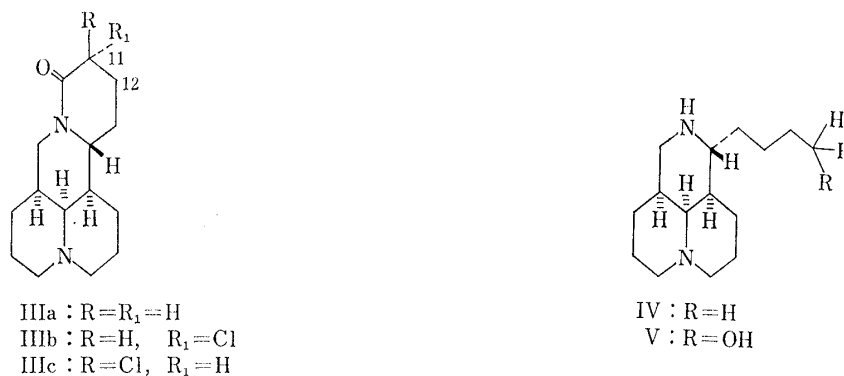
2) P. Karrer, H. Reschofski, W. Kaase: Helv., **30**, 271 (1947).

3) A. Horeau: Tetrahedron Letters, **1961**, 506; **1962**, 965.

anwendbar ist, wurde durch Prüfung mit verschiedenen natürlichen Alkaloiden, nämlich (-)-Coniin, (-)-Nornikotin, (-)-Anabasin, (-)-Emetin, (-)-Norcodeinon, (+)-Norcodeinon, (-)-Lupaniolacetat, (+)-Norlaudanisin, (-)-Dihydrodesoxycodein u. s. w., deren absoluten Konfigurationen bereits bekannt sind, vorläufig geklärt.*³ Andererseits wurde (+)-Desoxymatrinol (IV) vom Schmp. 64,5~65,5° als das für die Horeau-Reaktion geeignete Material hergestellt; aus dem bekannten (+)-Matrinol (V)⁴ wurde IV durch Benzoylieren der NH-gruppe, Chlorieren der OH-gruppe, dann Dehalogenieren mittels Lithiumaluminiumhydrid und darauffolgender hydrolytischer Abspaltung des Benzylrestes gewonnen. Bei der N-Acylierung von IV mittels (±)-α-Phenylbuttersäureanhydrid und darauffolgender Verseifung des Desoxymatrinol-N-α-phenylbutyrates ergab sich (+)-α-Phenylbuttersäure mit $[\alpha]_D +11,5^\circ$. Dieses Resultat unterstützt die Formel IV.



Schema 2. (+)- bzw. (-)-Chlorbernsteinsäure und ihre gegenseitige Beziehung mit 11α- bzw. 11β-Chlormatrin



Schema 3. Absolute Konfiguration von (+) Matrin und seinen Derivaten

Die ORD-Messung⁵⁾ von (+)-Desoxymatrinol-N-dithiourethan ergab auch das dazupassende Resultat, wobei sich der (+)-Cotton-effekt, nämlich $[\alpha]_{380} = 299^\circ$, $[\alpha]_{360} + 586^\circ$ (Gipfel), $[\alpha]_{350} + 354^\circ$, UV $\lambda_{\text{seh}} 336 \text{ m}\mu$ ($\epsilon 360$) (in Dioxan), beobachten ließ.

Wir haben bereits anlässlich des IUPAC-Symposiums 1964 in Kyoto⁶⁾ über die absolute Konfiguration des Matrins gesprochen, damals jedoch die Antipodenform des IIIa dafür angegeben. Mit der vorliegenden Stellungnahme wollen wir daher auch unser damaliges Resultat entsprechend korrigieren.

Wir danken herzlichst Herrn Dr. T. Hino sowie Fräulein Y. Shibanuma vom Staatlichen Institut für Radiologische Wissenschaft (Chiba) und Herrn Dr. Y. Kawazoe vom Staatlichen Institut für Krebskrankheiten (Tokyo) für die NMR-spektralen Aufnahmen, Herrn Dr. K. Achiwa vom Pharmazeutischen

*³ Diese Resultate werden in einem Report zusammengefaßt und rechtzeitig veröffentlicht werden. Hiermit möchten wir auch die Unanwendbarkeit der asymmetrisch-synthetischen Methode nach Prelog für solche Amine erwähnen. Herr Prof. Prelog von E. T. H. Zürich hat uns diesbezüglich freundlicherweise beraten und ist die Unanwendbarkeit von uns auch bestätigt worden. Wir möchten hier Herrn Prof. V. Prelog nochmals herzlichst für seinen Rat danken.

4) E. Ochiai, A. Minato : Dieses Bulletin, **9**, 92 (1961).

5) H. Ripperger, K. Schreiber : Tetrahedron, **1965**, 407.

6) IUPAC-Symposium on the Chemistry of Natural Products, Kyoto, Abstracts of Papers, 88 (1964).

Institut der Universität Tokyo für die ORD-Aufnahmen und Herrn Dr. K. Kuchitsu vom Chemischen Institut der Universität Tokyo für die Dipolmoment-messung.

*Institut für angewandte Mikrobiologie
der Universität Tokyo,
Hongo, Bunkyo, Tokyo*

*Mochida Arzneimittel AG.,
Kamiyacho, Kitaku, Tokyo*

Shigenobu Okuda (奥田重信)

Masafumi Yoshimoto (吉本昌文)

Kyosuke Tsuda (津田恭介)

Nobuyuki Utzugi (宇都木允之)

Eingegangen am 11. Dezember 1965