

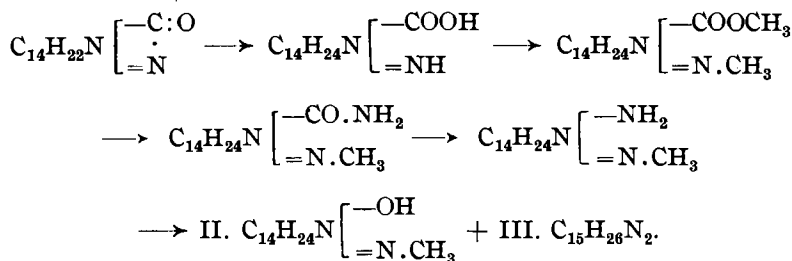
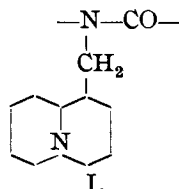
373. Heisaburo Kondo, Eiji Ochiai und Kyosuke Tsuda: Über die Konstitution des Matrins (XVII. Mittelteil.¹⁾).

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität, Tokio.]

(Eingegangen am 28. August 1935.)

In der XV. Mitteilung²⁾ haben wir festgestellt, daß 11 C-Atome und 2 N-Atome des Matrins das Skelett I bilden; in Bezug auf die übrigen 4 C-Atome war zu vermuten, daß sie an einem Lactam-Ring beteiligt sind, welcher dann durch eine weitere Bindung mit dem Nor-lupinan-Ring noch einen dritten heterocyclischen Ring schloß.

Verseift man Matrin mit alkohol. Kalilauge, so spaltet sich sein Lactam-Ring zur Matrinsäure auf, die durch Methylierung in den Methyl-matrinsäure-methylester³⁾ übergeführt werden kann. Bereits in der XII. Mitteilung⁴⁾ haben wir diesen Ester nach Hofmann abgebaut und ihn in den entsprechenden Alkohol, den Descarboxyl-methyl-matrinalkohol (II), und in dessen Anhydrid, das Descarboxyl-methyl-matrinan (III), übergeführt:



Reduziert man das Anhydrid mit Phosphor und Jodwasserstoffsäure ($d=2$), so erhält man ein sekundär-tertiäres Amin $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}:\text{NH}$ ⁵⁾, welches die entcarboxylierte Matrinsäure darstellt. Beim Erhitzen mit Pd-Asbest wurde diese Verbindung zu einer Base $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2$ dehydriert, welche die gleiche Zusammensetzung wie die basische Verbindung besitzt, die wir durch katalytische Dehydrierung des Matrins erhalten hatten⁶⁾. Wie aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich ist, konnten wir durch die Mischprobe ihrer Salze die Identität der beiden Basen feststellen:

	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2$ aus $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2$	Mischprobe	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2$ aus Matrin
HCl-Salz	Schmp. 208—209°	Schmp. 208—209°	Schmp. 207—208°
Pikrat	Schmp. 141—142°	Schmp. 141—142°	Schmp. 141—142°
Jodmethylat	Schmp. 133—135°	Schmp. 137—140°	Schmp. 139—140°

¹⁾ XVI. Mittelteil.: B. 68, 644 [1935]. ²⁾ B. 68, 574 [1935].

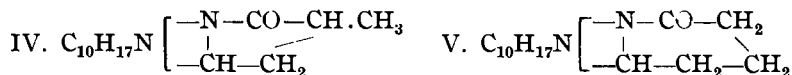
³⁾ Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. 266, 3.

⁴⁾ Journ. Pharmac. Soc. Japan 48, Nr. 561, 141; C. 1929, I 758.

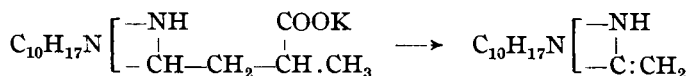
⁵⁾ Journ. Pharmac. Soc. Japan 48, Nr. 561, 141; C. 1929, I 758.

⁶⁾ B. 68, 646 [1935]; dort hatten wir die Drehung ihres Hydrochlorides zu $[\alpha]_D^{10} = -3.077^\circ$ angegeben; nach wiederholtem Umkrystallisieren war die Substanz jedoch praktisch inaktiv.

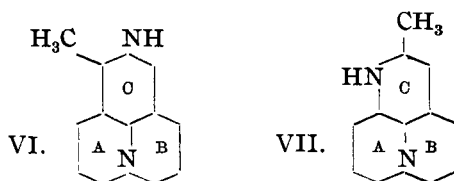
Das Methylhydroxyd dieser Base wurde nun mit Kaliumpermanganat oxydiert. In dem Reaktionsprodukt konnten wir *n*-Buttersäure nachweisen; die Base besitzt mithin eine *n*-Propyl-Seitenkette. Da die Kontrolloxydation des Matrins-Methylhydroxydes keine *n*-Buttersäure gab, ist es ohne weiteres klar, daß diese *n*-Propyl-Kette durch den Abbau des Lactam-Ringes entstanden ist. Dieser Lactam-Ring des Matrins kann demnach die Formeln IV oder V haben. Obwohl die Entscheidung zwischen diesen beiden Formeln



erst durch die Festlegung der Hydroxyl-Stellung im Descarbonyl-methylmatrinalkohol einwandfrei sichergestellt werden könnte, ist doch schon die Entstehung der C_{12} -Base aus dem Kaliummatrinat unter Verlust von 3 C-Atomen nur mit der Formel IV vereinbar:



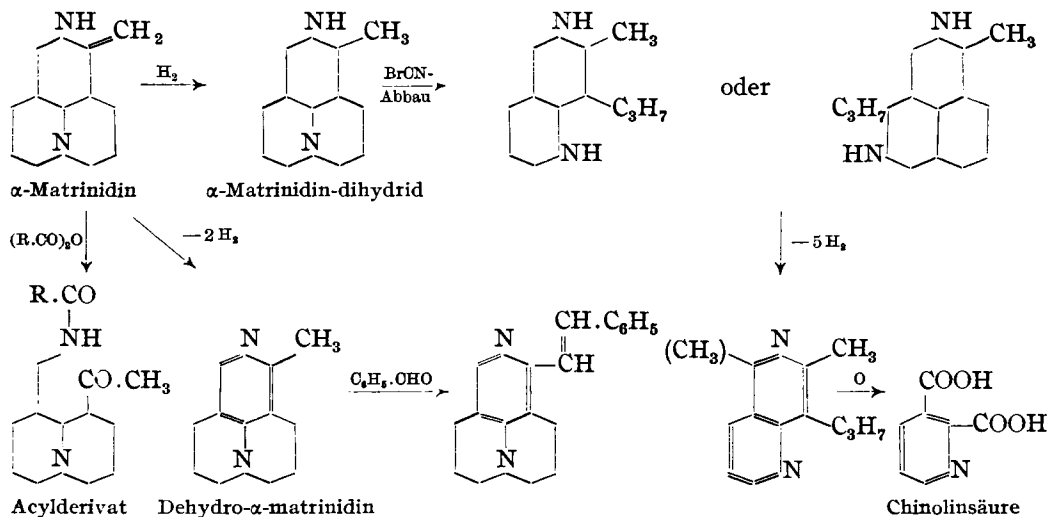
Das Dihydro- α -matrinidin besitzt dann die nebenstehende Formel. Erinnt man sich andererseits an die Tatsache, daß bei der Oxydation der Verbindung $C_{12}H_{14}N_2$ 7), welche durch Bromcyan-Abbau des Dihydro- α -matrinidins und darauffolgende Dehydrierung entsteht, nur Chinolinsäure, aber weder α -Picolinsäure, noch eine Pyridin-tricarbonsäure isoliert wurde⁸⁾, so kann man die Konstitution des Dihydro- α -matrinidins am besten durch die Formel VI oder VII erklären.



Der C-Kern in den obigen Formeln stellt beim α -Matrinidin einen Δ^2 -Tetrahydro- α -picolin-Kern dar, dessen Annahme sich auf Grund der chemischen Eigenschaften der Base verantworten läßt. Das α -Matrinidin ist ziemlich unbeständig an der Luft; es lagert beim Acetylieren gleichzeitig 1 Mol. Wasser⁹⁾ mehr an und verändert sich beim Dehydrieren unter Verlust von 2 Mol. Wasserstoff zu dem beständigeren Dehydro- α -matrinidin. Diese Umwandlung sei durch nachstehendes Schema veranschaulicht:

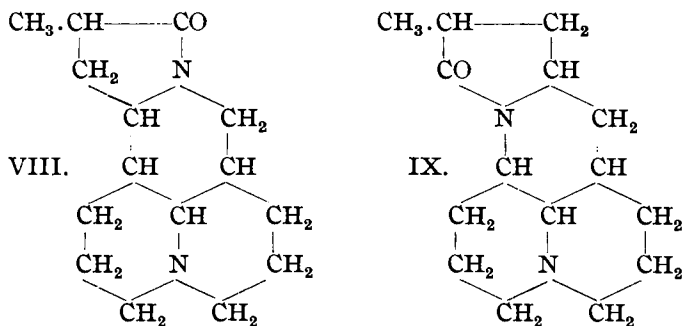
7) 8) B. 68, 573. Durch katalytische Druck-Hydrierung der Base $C_{12}H_{14}N_2$ konnten wir ihr Tetrahydroderivat erhalten. Es bildet prismatische Nadeln vom Schmp. 188° und erwies sich durch die Mischprobe als identisch mit der Base $C_{12}H_{18}N_2$, welche neben der Base $C_{12}H_{14}N_2$ bei der Dehydrierung entsteht.

9) Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 266, 15; vergl. dazu Lipp, A. 289, 205, 409, 79.



Nach diesem Schema besitzt das Dehydro- α -matrinidin¹⁰⁾ einen α -Methylpyridin-Kern, welcher mit Aldehyden Kondensationsprodukte bilden sollte¹¹⁾. Tatsächlich konnten wir durch Kondensation mit Benzaldehyd ein Benzalderivat (Prismen, Schmp. 106—107⁰) darstellen, das sich dann zum entsprechenden Dihydroderivat reduzieren ließ.

Nimmt man bei der Entstehung des α -Matrinidins keine Ringverschiebung an, so kann man die Konstitution des Matrins durch eine der Formeln VIII oder IX ausdrücken:



Über die Entscheidung zwischen diesen Formeln, sowie über einige Fragen in den früheren Untersuchungen, die mit diesen Formeln im Widerspruch zu stehen scheinen, wollen wir in weiteren Untersuchungen nach genauerer Nachprüfung und Klarstellung berichten.

Zum Schluß möchten wir noch bemerken, daß Matrin und Lupanin keine Stereoisomeren sind. Zuerst konnten wir dies aus der Nicht-bildung von Oktadehydro-matrin¹²⁾ bei der Dehydrierung des *d*-Lupanins mit

¹⁰⁾ Journ. Pharm. Soc. Japan **51**, Nr. 593, 70; C. **1931**, II 2333. Sein Hydrochlorid ist praktisch optisch inaktiv.

¹¹⁾ B. **34**, 223 [1901].

¹²⁾ B. **68**, 645 [1935].

Pd-Asbest entnehmen. Außer dem verschiedenen Verhalten der beiden Lactam-Ringe bei der Hydrolyse bzw. Reduktion¹³⁾, sind auch die Oxydationsprodukte verschieden. Bei der Oxydation von Lupanin-Methylhydroxyd mit Kaliumpermanganat konnten wir Glutarsäure erhalten, während diese Säure bei der analogen Oxydation von Matrin-Methylhydroxyd nicht auftrat.

Diese Glutarsäure aus Lupanin stammt nicht aus dessen Nor-lupinan-Ring, sondern sicher aus seinem α -Piperidon-Ring¹⁴⁾, weil sie bei den Kontrollversuchen mit Spartein nicht erhalten wurde, während sie E. Späth¹⁵⁾ durch Permanganat-Oxydation von Tetrahydro-cytisin gewonnen hat. Dieses verschiedene Verhalten der beiden Alkaloide bestätigt auch unsere Annahme, daß der Lactam-Ring des Matrins ein β -Methyl- α -pyrrolidin-Ring ist.

Beschreibung der Versuche.

Katalytische Dehydrierung der Base $C_{14}H_{26}N_2$ ¹⁶⁾.

Base $C_{14}H_{26}N_2$: Sdp.₂ 136°. — Jodmethylat: Nadeln vom Schmp. 213°.

3.419 mg Sbst.: 6.170 mg CO₂, 2.427 mg H₂O.

$C_{14}H_{26}N_2$, CH₃J. Ber. C 49.5, H 8.00. Gef. C 49.22, H 7.91.

1 g Base wurde mit 1 g Pd-Asbest (42-proz.) 30 Min. auf 270—280° erhitzt. Abgespaltene Gasmenge 260 ccm. Das erhaltene Reaktionsprodukt wurde mit Äther extrahiert, vom Katalysator abfiltriert und mit Kaliumbiphosphat-Lösung durchgeschüttelt. Die Biphosphat-Lösung wurde mit Pottasche alkalisiert und mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand ging unter 6 mm Druck bei 195—205° (Badtemp.) über. Ausbeute: 0.6 g.

HCl-Salz: Tafeln vom Schmp. 208—209°.

3.050 mg Sbst.: 7.436 mg CO₂, 2.406 mg H₂O.

$C_{14}H_{26}N_2$, HCl. Ber. C 66.7, H 8.3. Gef. C 66.49, H 8.82.

44.2 mg Sbst., in Alkohol zu 0.45 ccm gelöst ($l = 1$): $\alpha = +0.08^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +0.81^\circ$.

Jodmethylat: Schmp. 139—140°¹⁷⁾.

7.184 mg Sbst.: 4.755 mg AgJ. — $C_{14}H_{26}N_2$, CH₃J. Ber. J 35.3. Gef. J 35.78.

Oxydation der Base $C_{14}H_{26}N_2$.

5 g des Jodmethylates wurden in 50 ccm Wasser gelöst, mit frisch gefälltem Silberoxyd 3 Stdn. geschüttelt und dann abfiltriert. Das Filtrat wurde unter kräftigem Turbinieren tropfenweise mit 1-proz. KMnO₄-Lösung bei 29—30° versetzt. Anfangs erfolgte der Verbrauch rasch, gegen Ende, als 1380 ccm der 1-proz. KMnO₄-Lösung (d. h. 9 O-Atome) eingetragen waren, ging die Oxydation bereits sehr langsam. Die von Braunstein abgetrennte Lösung wurde auf dem Wasserbade eingengt, dann angesäuert und mit Äther ausgezogen. Aus der schwach ammoniakalischen Lösung des Äther-Auszugs wurde durch Versetzen mit CaCl₂ die Oxalsäure ausgefällt und das mit Salzsäure angesäuerte Filtrat von neuem mit Äther extrahiert. Der Äther-Auszug gab ein dünnflüssiges Öl von buttersäure-artigem Geruch. Dieses lieferte bei 3-stdg. Erhitzen mit Anilin auf 190° und folgendem Subli-

¹³⁾ loc. cit. ¹⁴⁾ Ing, Journ. chem. Soc. London 1933, 504.

¹⁵⁾ B. 65, 1535 [1932].

¹⁶⁾ Journ. Pharm. Soc. Japan 48, Nr. 561, 141; C. 1929, I 758.

¹⁷⁾ Der früher angegebene Schmp. 128—129° konnte durch wiederholtes UmkrySTALLISIEREN aus Aceton auf 139—140° gesteigert werden.

mieren bei 150° im Hochvakuum eine quadratisch krystallisierende Masse. Nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther zeigte diese den Schmp. 91—92°. Sie wurde mit *n*-Buttersäure-anilid vom Schmp. 93° durch Mischprobe identifiziert.

Katalytische Druck-Hydrierung der Base $C_{12}H_{14}N_2$ ¹⁸⁾.

0.7 g Base wurden in 5 ccm Eisessig gelöst, 0.5 g Platinoxid zugegeben und unter einem Druck von 35 Pfunden 15 Stdn. mit Wasserstoff geschüttelt. Die Basen wurden dann durch Kali in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen. Der Äther-Rückstand gab ein Krystallisat vom Schmp. 188°; eine Mischprobe mit der Base $C_{12}H_{16}N_2$ ¹⁹⁾ vom Schmp. 189—190° schmolz ebenfalls bei 188°.

Einwirkung von Benzaldehyd auf Dehydro- α -matrinidin.

Reinigung des Dehydro- α -matrinidins: 10.2 g β -Matrinidin vom Sdp.₆ 160—175° wurden in Aceton gelöst und mit HCl-gesättigtem Aceton versetzt, wobei sich zuerst ein krystallinisches, dann ein amorphes Hydrochlorid abschied. Sobald sich das letztere zu bilden begann, wurde das erstere abfiltriert und aus Methanol-Aceton umkrystallisiert: Prismen vom Zers.-Pkt. 282°. Dieses Salz wurde in Wasser gelöst, mit Pottasche gesättigt und ausgeäthert. Die hierbei erhaltene Base ging bei 175°/5 mm über. Ausbeute: 2.1 g.

34.7 mg HCl-Salz, in Alkohol zu 0.4 ccm gelöst ($l = 1$): $\alpha = +0.05^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +0.57^\circ$.

3.853 mg Sbst.: 9.030 mg CO₂, 2.630 mg H₂O.

$C_{12}H_{16}N_2 \cdot HCl$. Ber. C 64.2, H 7.5. Gef. C 63.90, H 7.63.

1 g Base, 0.6 g Benzaldehyd und 0.4 g Zinkchlorid wurden im Rohr 10 Stdn. auf 230—250° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit heißem Wasser erschöpfend digeriert und durch Tierkohle gereinigt. Nach dem Abfiltrieren wurde mit Pottasche alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Äther-Auszug hinterließ ein braunes Öl, das beim Reiben erstarrte. Aus Äther schied sich farblose Prismen vom Schmp. 106—107° ab. Ausbeute: 0.07 g.

3.506 mg Sbst.: 10.614 mg CO₂, 2.387 mg H₂O. — 0.226 mg Sbst., in 3.028 mg Campher gelöst: $\Delta = 12^\circ$.

$C_{19}H_{20}N_2$. Ber. C 82.6, H 7.2, Mol.-Gew. 276.
Gef. „ 82.50, „ 7.61, „ 248.8.

Katalytische Hydrierung des Benzyliden-dehydro- α -matrinidins: Eine kleine Probe der Base wurde in verd. Salzsäure gelöst, Platinoxid zugegeben und mit Wasserstoff geschüttelt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde die Base durch Pottasche freigemacht und mit Äther aufgenommen. Der Äther-Rückstand bildete einen hellgelben Sirup, der in das Chloroplatinat (Zers.-Pkt. 190°) verwandelt wurde.

4.087 mg Sbst.: 7.013 mg CO₂, 1.970 mg H₂O, 0.838 mg Pt.

$(C_{19}H_{22}N_2 \cdot HCl)_2PtCl_4$. Ber. C 47.2, H 4.8, Pt 20.2.
Gef. „ 46.7, „ 5.39, „ 20.51.

¹⁸⁾ ¹⁹⁾ B. 68, 572 [1935].

Katalytische Dehydrierung von Lupanin.

8 g *d*-Lupanin wurden mit 3 g Pd-Asbest (42-proz.) 1 Stde. auf 320—330° erhitzt: Abgespaltene Gasmenge 1430 ccm. Das Reaktionsprodukt wurde mit Chloroform-Äther extrahiert, vom Katalysator abfiltriert und mit Kaliumbiphosphat-Lösung durchgeschüttelt. Die Biphosphat-Lösung wurde mit Pottasche alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand wurde bei 6 mm fraktioniert: I. Frakt.: Sdp. 160—163°, 0.7 g; II. Frakt.: Sdp. 165—180°, 0.5 g; III. Frakt.: Sdp. 180—200°, 0.7 g.

Der in Biphosphat nicht lösliche Teil, welcher die nicht-basischen Produkte enthalten mußte, wurde vom Lösungsmittel befreit und im Hochvakuum von 0.001 mm fraktioniert: I. Frakt.: Sdp. 140—142°, 0.7 g; II. Frakt.: Sdp. 143—170°, 1 g. Beide Fraktionen gaben die rotviolette Färbung der Ehrlichschen Probe und die rote Färbung mit Eisenchlorid.

Oxydation des Lupanins, Matrins und Sparteins.

Oxydation von Lupanin-Methylhydroxyd: 9.6 g *d*-Lupanin-Jodmethylat vom Schmp. 246—247° wurden mit frisch gefälltem Silberoxyd entjodet. Zum Filtrat wurden 2400 ccm 1-proz. KMnO_4 -Lösung unter Turbinieren bei 29—30° zugetropft (d. s. 9.5 O-Atome). Das Reaktionsgemisch wurde vom Braunstein abgesaugt, auf dem Wasserbade eingengt, mit konz. Salzsäure versetzt und ausgeäthert. Der Äther-Auszug wurde mit verd. Ammoniak durchgeschüttelt und die Ammoniak-Lösung mit CaCl_2 versetzt. Die vom Calciumoxalat befreite Lösung wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Die Äther-Lösung hinterließ nach dem Abdestillieren eine Krystallmasse vom Schmp. 70—140°, die sich durch Behandeln mit Äther in leicht und schwer lösliche Teile trennen ließ. Der leicht lösliche Teil ergab beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther Prismen vom Schmp. 94—95°, deren Mischung mit Glutarsäure vom Schmp. 95—96° ebenfalls bei 95—96° schmolz. Die Säure wurde durch Erhitzen mit Anilin in ihr Dianilid vom Schmp. 221° übergeführt, welches durch die Mischprobe mit Glutarsäuredianilid vom Schmp. 222° identifiziert wurde. Der in Äther schwer lösliche Teil lieferte beim Umkrystallisieren aus Äther Prismen vom Schmp. 182°, deren Mischprobe mit Bernsteinsäure vom Schmp. 184° keine Schmelzpunkts-Depression zeigte.

Oxydation von Matrin-Methylhydroxyd: 7.2 g Matrin-Jodmethylat wurden durch Silberoxyd entjodet und mit 1-proz. KMnO_4 -Lösung bei 28—30° oxydiert. Verbraucht 2200 ccm KMnO_4 -Lösung (d. s. 12 O-Atome). Das hierbei erhaltene Säure-Gemisch lieferte nach dem Abtrennen von Oxalsäure in Äther schwer lösliche Prismen vom Schmp. 183°, welche durch Erhitzen mit Anilin ein Anilid vom Schmp. 224—225° gaben. Letzteres zeigte keine Depression bei der Mischprobe mit Bernsteinsäure-dianilid vom Schmp. 226—227°.

Oxydation von Spartein-Methylhydroxyd: 9.6 g Spartein-Jodmethylat wurden mit frisch gefälltem Silberoxyd geschüttelt, abfiltriert und in analoger Weise mit 1-proz. KMnO_4 -Lösung bei 30—32° oxydiert. Verbraucht 2000 ccm KMnO_4 -Lösung (d. s. 7.5 O-Atome). Bei der Aufarbeitung des Säure-Gemisches wurde, außer Oxalsäure und Bernsteinsäure, keine andere Säure isoliert.