

150. Eiji Ochiai und Yoshiya Ito: Über Oxymatrin (XX. Mittell.¹⁾ über die Konstitution des Matrins).

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

(Eingegangen am 23. März 1938.)

Vor kurzem haben H. Kondo, E. Ochiai und K. Tsuda²⁾ ein neues Nebenalkaloid des Matrins aus *Sophora flavescens* isoliert und wegen seiner Zusammensetzung $C_{15}H_{24}O_2N_2$ als Oxymatrin bezeichnet. Inzwischen haben wir die Untersuchung mit reichlicheren Mengen fortgesetzt und konnten die innige Beziehung zum Matrin feststellen.

Zuerst müssen einige frühere Angaben über Oxymatrin korrigiert werden.

In der früheren Mitteilung wurde angegeben, daß sich Oxymatrin aus wasserfreiem Aceton in Form von Prismen vom Zers.-Pkt. 208° mit einem Mol. Krystallwasser ausscheidet. Bei vorsichtigem und wiederholtem Umkrystallisieren der Base aus wasserfreiem Aceton konnten wir aber gewöhnlich nur Prismen vom Schmp. 162—163° (unt. Zers.) gewinnen. Sie halten ein Mol. Krystallwasser so hartnäckig fest, daß sie erst nach 5-stdg. Erhitzen auf 140—150°/0.002 mm wasserfrei erhalten werden konnten. Das wasserfreie Oxymatrin schmilzt bei 207—208°. Es besitzt große Neigung, wieder Wasser aufzunehmen. Beim Aufbewahren oder beim Umkrystallisieren aus wasserfreiem Aceton schmolz es einmal bei 208°, meistens aber bei 162—163° (unt. Zers.). Bestimmt man jedoch den Schmelzpunkt der krystallwasserhaltigen Probe ganz langsam, so findet man nicht 162—163°, sondern etwa 190—200° ohne Zersetzung.

Die frühere Angabe über die spezif. Drehung von Oxymatrin, welche im 1-dm-Mikrorohr bestimmt wurde, muß berichtigt werden. Bei erneuter Messung im Makrorohr wurde sie für das Präparat vom Schmp. 162—163° zu $[\alpha]_D^{25}$: +47.7° bestimmt.

Sowohl das wasserfreie als auch das krystallwasserhaltige Oxymatrin gaben dasselbe Pikrat in Blättchen vom Zers.-Pkt. 215—216°, das zur Charakterisierung der Base besonders geeignet ist.

Um nun die nähere Beziehung zwischen Oxymatrin und Matrin klarzustellen, haben wir zuerst Oxymatrin mit rotem Phosphor und Jodwasserstoffsäure reduziert. Aus dem Reaktionsprodukt wurden dabei Matrin und Matrinsäure isoliert. Oxymatrin stellt also ein Hydroxylderivat oder ein Oxyd des Matrins vor. Die Versuche, Oxymatrin zu acylieren oder seine vermutliche Hydroxylgruppe durch Halogen zu ersetzen, führten aber nicht zum Ziel. Andererseits nimmt das Oxymatrin bei der katalytischen Reduktion genau ein Mol. Wasserstoff auf; bei der Einwirkung von schwefliger Säure bei gewöhnlicher Temperatur wurde es zu Matrin reduziert. Merkwürdigerweise wurde es mit angesäuerter Kaliumjodid-Lösung unter Jod-Abspaltung in Matrin übergeführt. Oxymatrin ist also ein Oxyd, und zwar könnte es ein *N*-Oxyd des Matrins vorstellen. Die Eigenschaft, daß sich ein Mol. Krystallwasser im Oxymatrin nicht leicht entfernen läßt, würde damit verständlich werden.

Um das Oxymatrin mit dem Matrin-*N*-oxyd direkt zu vergleichen, haben wir dieses durch Einwirkung von Wasserstoffperoxyd auf Matrin synthetisch dargestellt. Es bildet, aus wasserfreiem Aceton umkrystallisiert,

¹⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan 57, 68 [1937].

²⁾ Arch. Pharmaz. 275, 493—496 [1937].

Prismen vom Schmp. 162—163° (Zers.), $[\alpha]_D^{18}$: +48.2°, gibt ein blätterförmiges Pikrat vom Zers.-Pkt. 216—217° und ein prismatisches Golddoppelsalz vom Zers.-Pkt. 209°. Der direkte Vergleich mit den entsprechenden Präparaten des Oxymatrins zeigte die Identität beider Stoffe.

Bei der Verseifung mit alkoholischer Kalilauge geht Oxymatrin in Kaliumoxymatrinat (Nadeln vom Zers.-Pkt. 195°) über. Die freie Oxymatrinensäure, welche im Gegensatz zu der Matrinsäure in heißem Wasser sehr leicht und in wasserfreiem Äthanol schwerer löslich ist, krystallisiert mit 1 Mol. Wasser in Prismen vom Zers.-Pkt. 236°. Die Oxymatrinensäure ist im Gegensatz zu der Matrinsäure mit Diazomethan nicht methylierbar. Bei der Einwirkung von Diazomethan in Äther auf Oxymatrinensäure in Methanol wurde zwar Stickstoff-Entwicklung bemerkt, aber als Reaktionsprodukt nur Oxymatrin erhalten, während die Matrinsäure bei derselben Reaktion Methylmatrinsäure-methylester³⁾ gab.

Bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Oxymatrinensäure in Methanol wurde Jod abgespalten und als Reaktionsprodukt Methylmatrinsäure-methylester-jodmethylat erhalten. Ein derartiges Aminoxyd hat neuerdings J. F. Couch in Leguminosen-Alkaloiden entdeckt. Couch, welcher aus *Lupinus barbiger*⁴⁾ und aus *L. laxus*⁵⁾ ein neues Alkaloid Trilupin isolierte, konnte zeigen, daß Trilupin ein Diamindioxyd des *d*-Lupanins vorstellt.

Sowohl der Norlupinan-Stickstoff als auch der Lactim-Stickstoff des Lupanins können ein *N*-Oxyd bilden. Das könnte beim Matrin auch der Fall sein. Ob der Oxydsauerstoff im Oxymatrin an den Norlupinan- oder an den Lactim-Stickstoff gebunden ist, können wir noch nicht entscheiden. Höchstwahrscheinlich stellt es ein Norlupinan-*N*-oxyd vor, weil der Norlupinan-Stickstoff viel basischer sein muß.

Die Entdeckung von Oxymatrin ist physiologisch sehr interessant, weil es besonders in den frischen Wurzeln und sogar in größerer Menge als das Matrin vorkommt. Es ist nicht ausgeschlossen, daß Oxymatrin als Sauerstoff-Überträger und Matrin als Wasserstoffperoxyd-Acceptor im Stoffwechsel der Pflanze beteiligt sind. Die Untersuchung auch dieser Frage wird fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche.

Oxymatrin.

Schmp. 162—163° (Zers.).

3.338 mg Sbst.: 7.85 mg CO₂, 2.682 mg H₂O.

$C_{16}H_{24}O_2N_2 + H_2O$. Ber. C 63.8, H 9.2. Gef. C 64.14, H 8.99.

0.229 g Sbst. in 10 ccm Alkohol (1-dm-Rohr): $\alpha = +1.09^\circ$; $[\alpha]_D^{18}$: +47.7°.

Krystallwasser: Oxymatrin vom Schmp. 162—163° (Zers.) wurde in einem Glasrohr bei 0.002 mm 5 Stdn. auf 140—150° erhitzt. Ein Teil der Krystalle sublimierte an die Rohrwand, so daß keine Gewichtskonstanz erhalten wurde. Die getrocknete Probe vom Schmp. 207—208° wurde analysiert.

3.345 mg Sbst.: 8.355 mg CO₂, 2.710 mg H₂O.

$C_{16}H_{24}O_2N_2$. Ber. C 68.14, H 9.09. Gef. C 68.11, H 9.06.

Katalytische Mikrohydrierung des Oxymatrins vom Schmp. 162—163° (Zers.): Die Messung der verbrauchten Wasserstoffmenge wurde

³⁾ noch nicht veröffentlicht.

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **58**, 1926 [1936].

⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **59**, 1469 [1937].

in einem von Tsuda und Sakamoto⁶⁾ angegebenen Einfachmanometer ausgeführt.

4.750 mg Sbst.: Niveau-Unterschied (Hg) 1.0 cm (13°).

$C_{16}H_{24}O_2N_2 + H_2O$. Ber. H_2 -Mol. 1.0. Gef. H_2 -Mol. 0.99.

Reduktion des Oxymatrin mit rotem Phosphor und Jodwasserstoffsäure: 1 g Oxymatrin, 0.76 g roter Phosphor und 5 g Jodwasserstoffsäure (Sdp. 127°) wurden in einem Glasrohr 28 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Rohrinhalt vom Phosphor abfiltriert und unter Erkalten 1 g Zinkstaub portionsweise hinzugefügt, noch 1 Stde. bei 0° gehalten und dann im Eisschrank über Nacht stehengelassen.

Das Reaktionsgemisch wurde vom ungelösten Zinkstaub abfiltriert, 2.4 g wasserfreies Natriumacetat hinzugefügt, mit Schwefelwasserstoff gesättigt und vom Niederschlag durch Zentrifugieren befreit. Die kalte Lösung wurde im Vak. eingengt, mit Pottasche alkalisch gemacht und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Der Chloroform-Auszug wurde nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Abdestillieren in einen ätherlöslichen (a) und einen ätherunlöslichen (b) Teil zerlegt.

a) Nach Digerieren mit Petroläther wurde der Petroläther-Extrakt im Hochvakuum destilliert, wobei ein bald krystallinisch erstarrendes Öl übergang. Dieser Krystallbrei gab beim Umkrystallisieren aus Petroläther Nadeln vom Schmp. 76—77°, welche mit Matrin ohne Erniedrigung schmolzen.

4.255 mg Sbst.: 11.370 mg CO_2 , 3.625 mg H_2O .

$C_{16}H_{24}ON_2$. Ber. C 72.58, H 9.68. Gef. C 72.87, H 9.53.

Zur weiteren Bestätigung wurden sie in das Methylmatrinsäure-methylester-jodmethylat vom Schmp. 218° übergeführt und durch die Mischprobe identifiziert.

b) Der in Äther unlösliche Teil wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Prismen, Zers.-Pkt. 218°.

3.505 mg Sbst.: 8.640 mg CO_2 , 2.980 mg H_2O .

$C_{16}H_{26}O_2N_2$. Ber. C 67.67, H 9.77. Gef. C 67.22, H 9.51.

Die Krystalle wurden über ihr Kaliumsalz in das Methylmatrinsäure-methylester-jodmethylat vom Schmp. 218° übergeführt und durch die Mischprobe identifiziert.

Reduktion von Oxymatrin mit schwefliger Säure: 0.2 g Oxymatrin wurden in wenig Wasser gelöst, unter Eiskühlung mit Schwefeldioxyd gesättigt und bei Zimmertemperatur verschlossen stehengelassen. Nach 2 Tagen wurde die Lösung im Vak. eingengt, mit Pottasche stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Äther-Extrakt wurde mit Petroläther aufgenommen und der Petroläther-Rückstand im Hochvak. destilliert. Der bei 0.002 mm und 220—240° Badtemperatur übergangende Teil wurde aus Petroläther umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 77°. Die Mischprobe mit Matrin schmolz bei 76—77°.

Reduktion von Oxymatrin mit schwach angesäuerter Kaliumjodid-Lösung: 5 ccm gesättigte Kaliumjodid-Lösung wurden mit 1 ccm 10-proz. Salzsäure angesäuert und 0.2 g Oxymatrin zugegeben. Die Lösung, welche sich bald bräunlich färbte, wurde 30 Min. auf dem Wasserbade erwärmt und unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Der

⁶⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan 57, 303 [1937].

Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, mit Pottasche stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Äther-Extrakt wurde wie bei der Reduktion mit schwefliger Säure behandelt und aus Petroläther Nadeln vom Schmp. 77° erhalten. Die Mischprobe mit dem Matrin schmolz bei 76—77°.

Oxymatrinensäure.

0.5 g Oxymatrin wurden mit überschüss. 15-proz. alkoholischer Kalilauge 2 Stdn. auf dem Wasserbade digeriert und dann unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit absol. Äthanol digeriert, filtriert, nochmals zur Trockne verdampft und aus Alkohol-Aceton umkrystallisiert. Nadeln, Zers.-Pkt. 195°.

6.503 mg Sbst.: 1.792 mg K_2SO_4 . — 4.130 mg Sbst.: 8.595 mg CO_2 , 2.940 mg H_2O . $C_{15}H_{25}O_3N_2K$. Ber. C 56.24, H 7.82, K 12.18. Gef. C 56.75, H 7.96, K 12.36.

Das oben erhaltene Kaliumoxymatrinat wurde in 29-proz. Ammoniak gelöst, mit Kohlendioxyd gesättigt und im Vak. zur Trockne verdampft.

Der Rückstand wurde mit absol. Alkohol extrahiert und der Alkohol-Extrakt aus absol. Alkohol umkrystallisiert. Prismen vom Zers.-Pkt. 236°.

3.635 mg Sbst.: 8.100 mg CO_2 , 2.985 mg H_2O . — 5.257 mg Sbst.: 0.335 mg H_2O .

$C_{15}H_{26}O_3N_2 + H_2O$. Ber. C 60.81, H 9.45, H_2O 6.07.

Gef. „ 60.77, „ 9.19, „ 6.35.

Einwirkung von Methyljodid auf Oxymatrinensäure: Eine kleine Probe der Oxymatrinensäure wurde in wenig Methanol gelöst und mit überschüss. Jodmethyl im Rohr auf 100° erhitzt. Nach etwa 1 Stde. wurde die zuerst farblose Lösung bräunlich. Nach 10-stdg. Erhitzen wurde der Rohrinhalt mit aktiver Kohle entfärbt, zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Methanol-Aceton umkrystallisiert. Feine Nadeln vom Schmp. 217—218°.

3.010 mg Sbst.: 5.445 mg CO_2 , 1.970 mg H_2O . — 3.615 mg Sbst.: 6.515 mg CO_2 , 2.505 mg H_2O .

$C_{15}H_{24}(CH_3)_2O_2N_2, CH_3J$. Ber. C 49.52, H 7.64.

Gef. „ 49.32, 49.15, „ 7.32, 7.75.

Die Mischprobe mit Methylmatrinensäure-methylester-jodmethylat schmolz bei 218°.

Einwirkung von Diazomethan auf Oxymatrinensäure: Zu Oxymatrinensäure in Methanol wurde unter Eiskühlung eine ätherische Diazomethan-Lösung tropfenweise zugesetzt, bis die Entfärbung und die Stickstoff-Entwicklung aufhörte und die Gelbfärbung erhalten blieb. Am nächsten Tag wurde die Lösung verdampft und der sirupöse Rückstand mit Äther digeriert. Der in Äther schwerer lösliche Teil wurde in Aceton gelöst, mit aktiver Kohle entfärbt und eingengt. Die hierbei ausgeschiedenen Krystalle wurden aus Aceton umkrystallisiert. Prismen vom Zers.-Pkt. 162°. Sie enthalten weder Methoxyl- noch Methylimid und geben ein blätterförmiges Pikrat vom Zers.-Pkt. 215°. Die Mischprobe des Pikrates mit dem Oxymatrinpikrat zersetzte sich bei 215°.

3.125 mg Sbst.: 5.830 mg CO_2 , 1.545 mg H_2O .

$C_{15}H_{24}O_2N_2, C_6H_5O_7N_3$. Ber. C 51.1, H 5.5. Gef. C 50.88, H 5.53.

Darstellung von Oxymatrin aus Matrin.

1 g Matrin wurde mit 20 ccm 3-proz. Wasserstoffperoxyd versetzt und 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde dann im Vak. zur Trockne verdampft, der Rückstand in verd. Salzsäure gelöst, filtriert

und das Filtrat nochmals im Vak. eingengt. Die konzentrierte Lösung wurde mit Pottasche stark alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt.

Die Chloroform-Lösung wurde nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 im Vak. zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Äther digeriert. Beim Abdampfen der Äther-Lösung schieden sich Prismen aus, die ein blätterförmiges Pikrat vom Zers.-Pkt. 215° bildeten. Die Mischprobe mit Oxymatrinpikrat zersetzte sich ebenso bei 215° . Der in Äther schwer lösliche Rückstand wurde in Aceton gelöst, mit aktiver Kohle behandelt und eingengt. Die hierbei ausgeschiedenen Krystalle wurden aus wasserfreiem Aceton umkrystallisiert. Prismen vom Schmp. $162\text{--}163^\circ$ (Zers.). Die Mischprobe mit Oxymatrin schmolz bei $161\text{--}163^\circ$ (Zers.).

3.280 mg Sbst.: 7.665 mg CO_2 , 2.730 mg H_2O . — 3.990 mg Sbst.: 0.341 ccm N (16.5° , 761 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2 + \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 63.8, H 9.2, N 9.9. Gef. C 63.73, H 9.31, N 10.14.

0.218 g Sbst. in 10 ccm Alkohol (1-dm-Rohr): $\alpha = +1.05^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$: 48.02°.

Pikrat: Blättchen vom Zers.-Pkt. $215\text{--}216^\circ$. Die Mischprobe mit Oxymatrinpikrat zersetzte sich bei $215\text{--}216^\circ$.

3.565 mg Sbst.: 6.675 mg CO_2 , 1.870 mg H_2O .

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ON}_2, \text{C}_8\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$. Ber. C 51.1, H 5.5. Gef. C 51.06, H 5.46.

Gold-Doppelsalz: Prismen, Zers.-Pkt. $207\text{--}208^\circ$. Die Mischprobe mit dem Oxymatrin-Golddoppelsalz zersetzte sich bei $207\text{--}208^\circ$.

151. Eiichi Funakubo und Tōji Matsui: Über die Einführung der Triphenylmethyl-Gruppe, V. Mittel.: Die Beweglichkeit des Bromatoms im Triphenylmethyl-isochavibetol und in dessen Derivaten (II).

[Aus d. Chem. Institut d. Techn. Fakultät d. Kaiserl. Universität zu Osaka, Japan.]
(Eingegangen am 19. März 1938.)

Der eine von uns (E. F.) hat schon in der III. Mitteilung¹⁾ beschrieben, daß die Triphenylmethyl-Gruppe im Triphenylmethyl-isochavibetol-dibromid ein Bromatom, das wahrscheinlich in α -Stellung in der Seitenkette steht, aktiviert und zu Austauschreaktion geeignet macht. Die gleiche Austauschreaktion kann man auch bei Triphenylmethyl-isochavibetol-alkyläthern feststellen, über die kurz berichtet werden soll. Die neu dargestellten Alkyläther, Äthyl-, *n*-Propyl-, Isopropyl-, *n*-Butyl-, Isobutyl-, Isoamyl-äther, nehmen sehr leicht die berechnete Menge Brom in Äther-Lösung bei Zimmertemperatur auf und liefern die entsprechenden Dibromide. Kocht man diese Bromide mit Alkohol auf dem Wasserbade, so scheiden sich bald Krystalle ab. Deren Elementaranalyse zeigt, daß ein Bromatom durch Alkoxyerersetzt worden ist. Im Gegensatz dazu ist Isochavibetol-äthyläther-dibromid vom Schmp. 120.5° gegen Behandlung mit Alkohol in der Wärme beständig, und wenn man länger als 1 Stde. erwärmt, zersetzt sich ein Teil des Bromids zu einem schwer krystallisierbaren, dunklen, zähen Harz; eine Austauschreaktion, wie sie beim Triphenylmethyl-isochavibetol-alkylätherdibromid erfolgt, ist also kaum nachzuweisen. Das bedeutet, daß beide Bromatome im Isochavibetol-äthyläther-dibromid die gleiche Reaktionsfähigkeit haben und gegen Alkoxy-Gruppen nicht austauschbar

¹⁾ B. 70, 1983 [1937].