

Ferdinand Bohlmann, Dieter Schumann, Ute Friese und Eike Poetsch

Lupinen-Alkaloide, XXXVI<sup>1)</sup>

## Synthese des Matrins unter biogenesemöglichen Bedingungen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 16. Mai 1966)

■  
Ausgehend von Aminolupinan erhält man durch Dehydrierung der mit Glutarsäureesterhalbaldehyd erhaltenen Schiffischen Base **1** Dehydromatrin **3**. Die Dehydrierung des Matrins (**4**) und die dabei entstehenden Produkte werden erneut untersucht.

■  
Kürzlich hatten wir zeigen können, daß unter biogeneseähnlichen Bedingungen Piperidylchinolizidin in die tetracyclischen Alkaloide Spartein,  $\alpha$ -Isospartein und Allomatridin übergeführt werden kann<sup>2)</sup>. Durch geeignete Variation der Ausgangsstoffe sollte auch eine Synthese der Alkaloide mit Lactamfunktion möglich sein. Durch Kondensation von Aminolupinan mit Glutarsäureesterhalbaldehyd erhält man die Schiffische Base **1**, die nach Dehydrierung mit Quecksilberacetat in Acetonitril über **2** ein Gemisch ergibt, aus dem sich durch Chromatographie Dehydromatrin (**3**) isolieren läßt. Das als Perchlorat charakterisierte Matrin-Derivat gibt bei der Boranat-Reduktion Allomatrin (**5**) und Matrin (**4**) im Verhältnis von 3 : 1. Überraschend war, daß bei der Reduktion hauptsächlich **5** entsteht, da bei der Reduktion von Dehydromatrin aus **4** praktisch nur wieder **4** erhalten wurde<sup>3)</sup>.

Wir haben daher zur Klärung der möglichen Dehydrobasen die Dehydrierung von Matrin (**4**) erneut untersucht. In wäßriger Essigsäure erhält man mit Quecksilberacetat neben 5-Hydroxy-6.7-dehydro-matrin (**9**) (40 %) zwei Dehydrobasen, von denen die polarere (A) mit der synthetisch erhaltenen (**3**, s. o.) identisch ist. Die unpolarere Base (B), die etwa in gleicher Menge entsteht (20 %), ist vergleichsweise sehr instabil. Während die Hydrierung bzw. die Reduktion des Hydrochlorids von B nur Matrin (**4**) liefert, erhält man aus A ein Gemisch von Allomatrin (**5**) und Matrin (**4**), dessen Zusammensetzung von den Bedingungen abhängt. Führt man die Boranat-Reduktion nicht in Methanol (s. o.) sondern in Acetanhydrid durch, so erhält man gleiche Teile **4** und **5**. Die katalytische Hydrierung von A in Dioxan ergibt 80 % **4** und 20 % **5**, in Eisessig 25 % **4** und 75 % **5**. Diese Ergebnisse sind nur mit Struktur **3** für die Dehydrobase A vereinbar, wenn man das NMR-Spektrum berücksichtigt, da hier die Signale für die beiden Methylenprotonen neben der Lactamgruppe an C-17 gegenüber denen in Matrin deutlich zu kleineren Feldern verschoben sind [**3**: m 5.3  $\tau$  (2); **4**: dd 5.58 ( $J =$

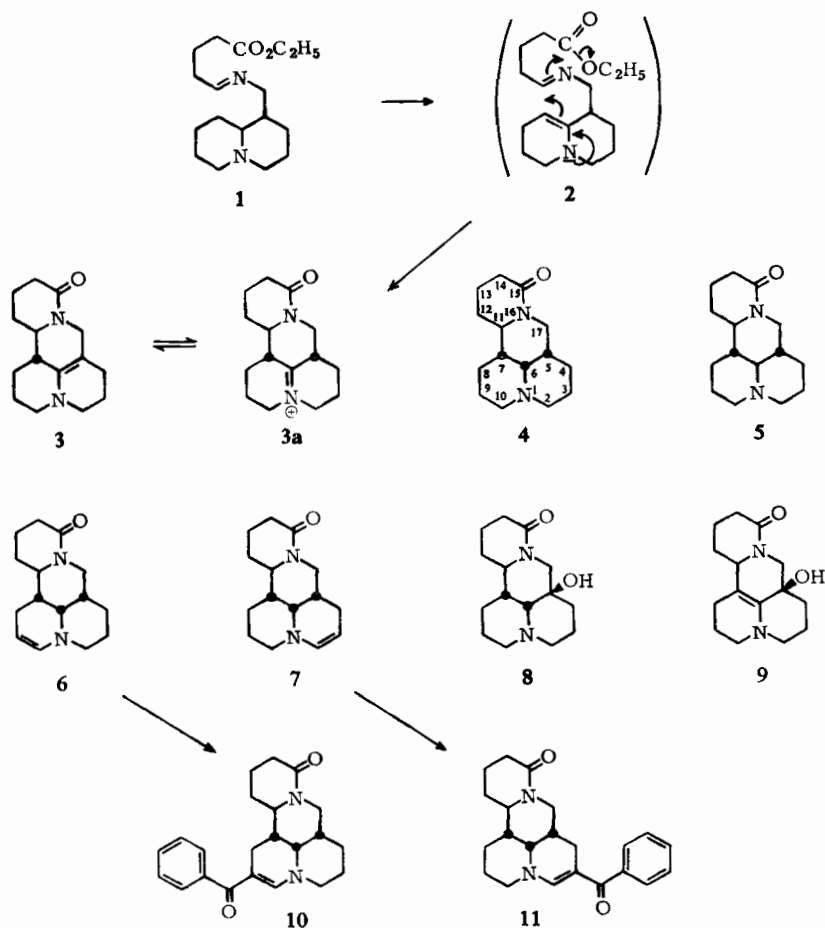
<sup>1)</sup> XXXV. Mitteil.: F. Bohlmann, D. Schumann und O. Schmidt, Chem. Ber. **99**, 1652 (1966).

<sup>2)</sup> F. Bohlmann, E. Winterfeldt und U. Friese, Chem. Ber. **96**, 2251 (1963).

<sup>3)</sup> F. Bohlmann, W. Weise, D. Rahtz und C. Arndt, Chem. Ber. **91**, 2167 (1958).

12.5 und 4 Hz) und dd 7.00 $\tau$  ( $J = 12.5$  und  $12.5$  Hz)<sup>4)</sup>. 3 erhält man auch sehr glatt durch Umsetzung von Matrin-*N*-oxid mit Acetanhydrid. Der Mechanismus dieser Reaktion ist ungeklärt.

Es war daher anzunehmen, daß B ein Isomeres von 3 darstellt. Als mögliche Strukturen kommen nur 6 und 7 in Betracht. Dem entspricht das NMR-Spektrum, das zwei olefinische Signale (4.5 und 5.3 $\tau$ ) sowie das Vorliegen eines Isomerengemisches erkennen läßt. Die Umsetzung mit Benzoylchlorid liefert entsprechend zwei vinyloge Lactame, die durch Kristallisation und Chromatographie trennbar sind. Die NMR-Spektren geben eine mögliche Zuordnung, wenn man annimmt, daß in 10 das Signal für das Proton an C-11 infolge der Wechselwirkung mit dem vinylogenen Lactamsystem zu kleineren Feldern (6.4 $\tau$ ) verschoben wird. Das gleiche Signal für das betreffende Proton in 11 liegt oberhalb 6.6 $\tau$ .



<sup>4)</sup> F. Bohlmann und D. Schumann, Tetrahedron Letters [London] 1965, 2435.

Das NMR-Spektrum des Sophoranols (**8**) bestätigt die angenommene Struktur<sup>5)</sup> und gleichzeitig die des Hydroxy-dehydromatrinins **9**. Das Signal für die C-17-Methylen-gruppe in **8** ist als klares AX-System zu erkennen [ $d$  5.71 ( $J = 13$  Hz) und  $d$  6.86 $\tau$  ( $J = 13$  Hz)], was nur verständlich ist, wenn die OH-Gruppe das benachbarte Proton ersetzt hat.

Dem ERP-Sondervermögen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

## Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in KBr mit dem Beckman IR 4 oder IR 9 und die UV-Spektren mit dem Beckman DK 1 gemessen. Zur Identifizierung und Charakterisierung der Produkte diente außerdem die Dünnschichtchromatographie (DC) (SiO<sub>2</sub>, E. Merck AG). Die NMR-Spektren wurden mit TMS als innerem Standard in CDCl<sub>3</sub> oder Benzol mit dem Varian HA 100 aufgenommen. Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass durchgeführt. Die Destillationen erfolgten im Kugelrohr, die angegebenen Siedepunkte beziehen sich auf die Temperaturen des Luftbades. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Heitzschmikroskop von Leitz bestimmt.

*11-Amino-lupinan*: 9 g *Bromlupinan*<sup>6)</sup> wurden im Einschlußrohr mit 50 ccm 30-proz. methanolischem *Ammoniak* 4 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach Eindampfen machte man alkalisch, nahm in Äther auf und destillierte den Eindampfrückstand i. Vak. Sdp.<sub>0,05</sub> 80–90°, Ausb. 84%.

*N-Acetat*: 454 mg *Aminolupinan* wurden mit 10 ccm *Acetanhydrid* 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. machte man alkalisch, nahm in Äther auf und destillierte den Eindampfrückstand. Sdp.<sub>0,05</sub> 110–130°. Aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 123° (Ausb. 95%).

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O (210.3) Ber. C 68.53 H 10.54 N 13.32 Gef. C 67.93 H 10.64 N 13.63

*Synthese von Matrin (4) und Allomatrin (5)*: 427 mg *Aminolupinan* und 404 mg *4-Äthoxy-carbonyl-butanal-(1)* (analog I. c.<sup>7)</sup>) in 100 ccm Benzol wurden mit Wasserabscheider 20 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der Eindampfrückstand (**1**) wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

8.88 g **1** wurden in 250 ccm absol. Acetonitril 48 Stdn. mit 55.2 g *Quecksilber(II)-acetat* bei 20° gerührt. Nach Abfiltrieren des *Quecksilber(I)-acetats* und Entfernen der überschüss. *Quecksilbersalze* mit Schwefelwasserstoff wurde das Filtrat alkalisch ausgeäthert. Den Eindampfrückstand destillierte man i. Vak. Sdp.<sub>0,01</sub> 160°, Ausb. 816 mg. Nach Chromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt.-St. III) erhielt man mit Petroläther/Äther (1 : 4) 340 mg *5.6-Dehydro-matrin (3)*. Das *Perchlorat* schmolz nach Umkristallisieren aus Methanol bei 232°.

C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>ClO<sub>4</sub> (346.8) Ber. C 51.97 H 6.68 Cl 10.22 Gef. C 51.40 H 6.85 Cl 10.75

a) 480 mg des *Perchlorats* in 10 ccm Methanol reduzierte man mit 200 mg *Natriumborant*. Das erhaltene Basengemisch ergab nach Chromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt.-St. III) 84 mg *Matrin (4)* (Petroläther/Äther 1 : 1) und mit Äther 244 mg *Allomatrin (5)*. **4** und **5** wurden durch Misch-Schmp. mit authentischem Material<sup>3)</sup> sowie durch Vergleich der IR-Spektren und durch DC identifiziert.

<sup>5)</sup> F. Bohlmann, D. Rahtz und C. Arndt, Chem. Ber. **91**, 2189 (1958).

<sup>6)</sup> K. Winterfeld und K. Kniers, Arch. Pharmaz. **293**, 478 (1960).

<sup>7)</sup> U. Schmidt und P. Grafen, Liebigs Ann. Chem. **656**, 97 (1962).

b) 50 mg des *Perchlorats* reduzierte man in 5 ccm Acetanhydrid mit 50 mg *Natriumborant*. Nach Aufarbeitung erhielt man *Matrin* (4) und *Allomatin* (5) im Verhältnis 1 : 1.

*Dehydrierung von Matrin* (4) (vgl. l. c.<sup>3)</sup>): 884 mg *Matrin* (4) dehydrierte man in 45 ccm 5-proz. Essigsäure mit 7.1 g *Quecksilber(II)-acetat* 1 Stde. bei 60°. Nach Aufarbeitung (s. o.) chromatographierte man das Gemisch der erhaltenen Dehydrobasen an SiO<sub>2</sub>. Mit Chloroform/Methanol (1%) erhielt man 177 mg 9.10- und 2.3-*Dehydro-matrin* (6 + 7)<sup>3)</sup>, mit 2% Methanol 72 mg *Matrin* (4) sowie 340 mg (40%) 9<sup>3)</sup> und mit 5% Methanol 159 mg 3.

*Darstellung von 3 aus Matrin-N-oxid*: 300 mg *Matrin-N-oxid*<sup>5)</sup> wurden unter Rühren bei 0° in 25 ccm *Acetanhydrid* eingetragen. Nach einstdg. Rühren bei 0° rührte man 2 Stdn. bei 20°. Der Eindampfrückstand wurde alkalisch mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und der Eindampfrückstand i. Vak. destilliert, farbloses Öl, Sdp.<sub>0.001</sub> 160°, Ausb. 82% 3.

*Borant-Reduktion von 6 + 7*: 50 mg 6/7 reduzierte man als Hydrochlorid mit *Natriumborant* in Methanol. Die nach Aufarbeitung erhaltene Base war einheitlich und mit *Matrin* (4) identisch, Ausb. 80%. Auch die katalytische Hydrierung von 6 + 7 lieferte nur *Matrin*.

#### *Katalytische Hydrierung von 3*

a) 182 mg 3 hydrierte man in 25 ccm Dioxan in Gegenwart von 80 mg Platinoxid 12 Stdn. bei 20°. Die Chromatographie (s. o.) ergab 110 mg *Matrin* (4)<sup>3)</sup> und 20 mg *Allomatin* (5)<sup>3)</sup>.

b) 5 mg des *Perchlorats* von 3 hydrierte man in 5 ccm Eisessig mit 5 mg Platinoxid. Das erhaltene Basengemisch bestand aus *Allomatin* und *Matrin* im Verhältnis 3 : 1.

*Umsetzung von 6 + 7 mit Benzoylchlorid*: 500 mg 6/7 rührte man in 50 ccm Benzol mit 7 g *Kaliumcarbonat* und 1 ccm *Benzoylchlorid* unter N<sub>2</sub>. Nach Ausschütteln mit verd. Kalilauge wurde der Eindampfrückstand aus Äther/Äthanol fraktioniert kristallisiert. Man erhielt 157 mg bei 269° schmelzende Kristalle von 9-*Benzoyl-9,10-dehydro-matrin* (10).

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 23600$ ).

IR: Vinyloges Lactam 1645, 1590, 1570/cm.

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (350.5) Ber. C 75.40 H 7.48 N 7.99 Gef. C 75.47 H 7.65 N 7.99

Die Mutterlauge von 10 ergab nach Dünnschichtchromatographie (Methylenchlorid/Methanol 10:1) das nicht kristallin erhaltene Isomere 3-*Benzoyl-2,3-dehydro-matrin* (11). Ausb. 150 mg.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max} = 321 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 18500$ ).

IR: Vinyloges Lactam 1650, 1595, 1570/cm.

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (350.5) Ber. C 75.40 H 7.48 N 7.99 Gef. C 75.58 H 7.47 N 7.76

[209/66]