227. Eiji Ochiai, Shigenobu Okuda und Hitoshi Minato :
Über die Konstitution des Matrins.¹⁾ XXIV. Über ein
stereoisomeres Matrin bzw. Matridin.

(Pharmaz. Institut, Mediz. Fakultät d. Universität Tokyo*)

Vor kurzem haben Ochiai, Haginiwa und Okuda¹⁾ mitgeteilt, dass Matrin durch die Druckhydrierung mit Kupferchromit in Dioxan-Lösung mit guter Ausbeute in das Matridin übergeführt werden kann. Während der Wiederholung der Reaktion haben wir nun ein isomeres Matrin vom Schmp. 103~105° und von der Drehung $[\alpha]_D^{25} = +77.9^\circ$ (Äthanol) isoliert. Es entsteht neben dem Matridin, und zwar wenn die Reduktion nicht vollständig ist. Das letztere entsteht auch in kleiner Menge, wenn man Matrin in Eisessig-Lösung mit Platinoxid unter Erhitzen mit Wasserdampf bei normalem Druck hydriert.

Das isomere Matrin enthält kein aktives Wasserstoffatom, sondern einen Laktim-Ring, wie beim Matrin selbst der Fall ist. Es reagiert nämlich weder mit Phenylisocyanat noch mit *p*-Nitrobenzoylchlorid und entwickelt kein Methan-Gas bei der Bestimmung nach Zerewitinoff. Beim Verseifen mit alkoholischer Kali-Lösung geht es in eine Aminosäure über, die mit der Matrinsäure auch isomer ist, und die beim Erhitzen über ihren Zersetzungspunkt auch in das ursprüngliche isomere Matrin übergeht. Das Kaliumsalz der isomeren Säure verhält sich gegen Methyljodid etwas anders im Vergleich mit dem Kaliummatrinat. Das letztere gibt nämlich dabei das Monojodmethylat des Methylmatrinsäuremethylesters (Schmp. 214~217°), während das isomere Kaliummatrinat das entsprechende Dijodmethylat (Zers. Pkt. 243~245°) bildet. Das isomere Matrin geht auch in das Matridin über, wenn man dasselbe in Dioxan-Lösung mit Kupferchromit unter Druck bei 230~250° hydriert, d.h. unter analoger Bedingung, wie das Matridin aus Matrin entsteht.

Bei dieser Druckhydrierung in der erhöhten Temperatur muss man darauf bedacht sein, dass der Katalysator gleichzeitig auch dehydrierend wirken kann. Die Entstehung einer Doppelbindung mag irgend ein Asymmetriezentrum aufheben oder die C-H Bindung auf ihrer α, β -Stellung beweglicher machen, sodass die darauffolgende Hydrierung zu einem stereoisomeren Matrin bzw. Matridin übergeführt wird. Die Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts ist hierbei schwer denkbar²⁾.

Auf Grund dieser Tatsache nahmen wir an, dass das neue isomere Matrin ein stereoisomeres Matrin ist. Hiernach haben wir das letztere als das Allomatin genannt; die isomere Matrinsäure ist also die Allomatrinsäure. Wenn diese Annahme richtig ist, würde dann das bisher genannte Matridin kein richtiges Matridin, sondern ein stereoisomeres Matridin sein. Um diese Vermutung zu bestätigen, haben wir das Matrin bzw. Allomatin je mit Liciumaluminiumhydrid reduziert, wobei keine sterische Inversion denkbar ist. Das Matrin gibt dabei tatsächlich kein bisheriges Matridin, sondern sein Isomer vom Schmp. 59~60° mit der Drehung von $[\alpha]_D^{25} = -11.6^\circ$ (Äthanol), während das Allomatin das bisher bekannte Matridin vom Schmp. 76° liefert. Das echte Matridin ist also die hiermit neu erhaltene Verbindung vom Schmp. 59~60°, und das bisher in der Literatur beschriebene Matridin muss man also, als das Allomatridin berichtigen³⁾. Der Zusammenhang zwischen beiden isomeren Reihen wurde mit den Formeln unten angezeigt und ihre Eigenschaften wurden in der Tabelle vergleichend zusammengestellt. Die

* Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo. (落合英二, 奥田重信, 湊 均)

1) XXIII Mitteil. : Diese Zeitschr., **71**, 1279 (1951). 2) Zu dieser Frage danken wir verbindlichst für die Diskussion von Herrn Prof. C. Schöpf in Darmstadt.

3) Nach dem freundl. Vorschlag von Herrn Prof. H. Kondo und Y. Asahina in Tokyo genannt.

Differenz in der Grösse und der Richtung des Drehungsvermögens zeigen eine Parallelität zwischen entsprechenden Verbindungen beider Reihen.

	Normal-Reihe	Allo-Reihe
	Matrin	Allomatrין
freie Base	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ Nadeln, Schmp. 76° . (α -Form) Sdp ₆ , 223° $[\alpha]_{\text{D}}^{10} = +39.11^\circ$ (Wasser)	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ Prismen od. Würfeln, Schmp. $103\sim 105^\circ$ Sdp ₃ , 185° $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +77.9^\circ$ (Äthanol)
Pikrat Möniodmethylat	— Blättchen, Schmp. 211°	Würfeln, Schmp. 177° Prismen, Schmp. 315°
	Matrinsäure	Allomatrinsäure
freie Säure	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ Prismen, Zers. Pkt. 222°	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ Nadeln, Zers. Pkt. 190°
Kaliumsalz	Blättchen, Schmp. 239°	Nadeln, Zers. Pkt. $270\sim 275^\circ$ (Wasserfrei)
Pt-Doppelsalz Chlorhydrat	Prismen, Zers. Pkt. 245° —	Nadeln, Zers. Pkt. 250° Nadeln, Zers. Pkt. $243\sim 245^\circ$
	Matridin	Allomatridin
freie Base	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2$ Nadeln, Schmp. $59\sim 60^\circ$ Sdp ₇ , $160\sim 163^\circ$ $[\alpha]_{\text{D}}^5 = -11.6^\circ$ (Äthanol)	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2$ Nadeln, Schmp. 76° Sdp ₃ , $153\sim 154^\circ$ $[\alpha]_{\text{D}}^8 = +28.8^\circ$ (Äthanol)
Pikrat Jodmethylat Au-Doppelsalz	Blättchen, Zers. Pkt. 243° Nadeln, Schmp. $233\sim 234^\circ$ Prismen, Zers. Pkt. $203\sim 204^\circ$	Nadeln, Zers. Pkt. 265° — Zers. Pkt. 222°

Beschreibung der Versuche

Allomatrין.

i. 10 g. Matrin wurden in einem stählernen Autoklaven von 100 ccm. Inhalt in 25 ccm. Dioxan gelöst, mit 5 g. Kupferchromit versetzt und unter initialem Druck von 53 kg./cm.² (21°), und bei $240\sim 250^\circ$ 4 Stunden lang durchgeschüttelt. Beim Stehenlassen über Nacht zeigte der Autoklaven-Druck 38 kg./cm.² (21°). Der H₂-Druck wurde nun auf 53 kg./cm.² (21°) erhöht und 6 Stunden lang bei $240\sim 250^\circ$ durchgeschüttelt. Am nächsten Morgen sank der H₂-Druck auf 50 kg./cm.² (19°). Der Inhalt wurde nun aufs neue mit 4.5 g. Kupferchromit versetzt und mit initialem H₂-Druck von 53 kg./cm.² (20°) 8 Stunden bei $240\sim 250^\circ$ durchgeschüttelt. Der H₂-Druck stieg dabei auf 30 kg./cm.²

(19°) ab. Die Reaktionsmischung wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Methanol gewaschen und das Filtrat in Vacuum verdunstet. Der Rückstand wurde dann durch Vacuum-Destillation in 3 Teile fraktioniert.

Fr. 1	Sdp. 3 mm.	bis 145°	eine kleine Menge
Fr. 2	Sdp. 3 mm.	145~150°	6 g.
Fr. 3	Sdp. 3 mm.	150~190°	3 g.

Die Fr. 2 wurde in Benzol gelöst und durch eine Alumina-Säule geflossen. Die Flusslösung gibt beim Abdestillieren des Lösungsmittels eine kristallinische Masse, die aus Petroläther umkristallisiert wurde. Nadeln vom Schmp. 76° und von der Drehung $[\alpha]_D^{22} = +29.3^\circ$ (Äthanol). Eine Mischprobe mit dem Allomatridin schmolz bei 76°.

Die Fr. 3 wurde nochmals fraktioniert.

Fr. a.	Sdp. 3 mm.	bis 185°	0.5 gm.
Fr. b.	Sdp. 3 mm.	185°	2.0 gm.

Die Fraktion b erstarrt sich bald kristallinisch und bildet beim Umkristallisieren aus Petroläther Prismen vom Schmp. 103~105°. Die Ausbeute betrug 1.2 g. $C_{15}H_{24}N_2O$ -Ber.: C, 72.6; H, 9.7; N, 11.3; M, 248. Gef.: C, 72.63, 72.72; H, 9.37, 9.72; N, 11.51, 11.62; M (Rast) 268. Drehung: C = 6.74% (Äthanol), $l=1$ dm., $[\alpha]_D^{27} = +5.25^\circ$, $[\alpha]_D^{22} = +77.9^\circ$.

Es ist leicht löslich in Benzol, Chloroform, Methanol oder Äthanol, ziemlich löslich in Wasser, etwas schwerer in Äther und noch schwerer löslich in Petroläther. Pikrat: Würfelförmiges Kristall aus Methanol, Schmp. 177°. $(C_{15}H_{24}N_2O)_2 \cdot (C_6H_5N_3O_7)_3$ -Ber.: C, 48.7; H, 4.8; N, 15.4. Gef.: C, 48.96; H, 4.96; N, 14.93. Jodmethylat: Nadeln aus Methanol-Methyläthylketon, Zers. Pkt. 315°. $C_{15}H_{24}N_2O \cdot CH_3J \cdot H_2O$ -Ber.: C, 47.1; H, 7.1; N, 6.9. Gef.: C, 47.36, 47.30; H, 6.95, 6.54; N, 6.70.

ii. 0.2 g. Platinoxid wurden in 3 ccm. Eisessig vorher reduziert. Hierauf wurde eine Lösung von 0.2 g. Matrin in 3 ccm. Eisessig zugesetzt und unter Erwärmen mit Wasserdampf unter Wasserstoff-Atmosphäre ca. 50 Stunden lang umgeschüttelt. Die Reaktionsmischung vom Katalysator abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösung wurden zusammen im Vacuum verdampft, der Rückstand mit Potasche stark alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung gab nach dem Trocknen mit Potasche und Abdestillieren des Lösungsmittels eine schwach gelbe, nadelförmige kristallinische Masse. Die letztere wurde aus Petroläther umkristallisiert und 0.05 g. Allomatrin vom Schmp. 103~105° erhalten. Die Mutterlauge gab beim Verdampfen 0.12 g. kristallinische Masse, die durch ihr Pikrat vom Zers. Pkt. 263~265° mit dem Allomatridin identifiziert wurde.

Druckhydrierung des Allomatrins.

0.1 g. Allomatrin wurde in 3 ccm. Dioxan gelöst. Hierauf wurden 0.15 g. Kupferchromit versetzt und mit initialem H_2 -Druck von 57 kg./cm.² (18°) bei 230~250° hydriert. Nach 3 Stunden wurde die gekühlte Reaktionsmischung vom Katalysator und vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand im Vacuum destilliert. Der Hauptteil ging dabei 160~170°/3 mm. über und erstarrte sich kristallinisch (0.065 g.). Er gab beim Umkristallisieren aus Petroläther Nadeln vom Schmp. 74°, die durch eine Mischprobe mit dem Allomatridin identifiziert wurden. Pikrat: Nadeln vom Zers. Pkt. 265°. Eine Mischprobe mit dem Allomatridin-Pikrat zeigte keine Depression des Auftau- bzw. Zersetzungspunktes. Golddoppelsalz: Zers. Pkt. 216°.

Allomatrinsäure.

0.5 g. Allomatrin wurden in eine Lösung von 1.5 g. KOH in 10 ccm. Äthanol gelöst und 4 Stunden lang unter Rückfluss auf dem Wasserbade erhitzt. Die Reaktionslösung wurde in der Wärme mit Kohlendioxyd eingeleitet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vacuum verdampft und der Rückstand mit Äther digeriert. Aus der ätherischen Lösung wurden 0.04 g. Ausgangsmaterial (Pikrat: Schmp. 177°) regeneriert. Der in Äther unlösliche Teil (0.5 g.) gab beim Umkristallisieren aus Methanol-Methyläthylketon feine Nadeln vom Zers. Pkt. 190°. Die Ausbeute 0.3 g. $C_{15}H_{26}N_2O_2$ -Ber.: C, 67.7; H, 9.8; N, 10.5. Gef.: C, 66.78; H, 9.87; N, 10.49. Chlorhydrat: Nadeln aus Methanol-Methyläthylketon. Zers. Pkt. 243~245°. $C_{15}H_{26}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ -Ber.: C, 49.2; H, 8.5; N, 7.6. Gef.: C, 49.39; H, 8.22; N, 7.37. Kaliumsalz: Nadeln aus Äthanol. Sie zeigen keinen scharfen Schmelzpunkt und zwar schäumen sie gegen 120° stark auf. Das zuerst bei 80~100° und dann bei 130° vorher getrocknete Präparat schmolz bei 270~275°.

Allomatrin aus Allomatrinsäure.

0.14 g. Allomatrinsäure wurden im Vacuum vom 2 mm. Druck erhitzt. Hierbei ging sie bei Badetemperatur 240° in eine farblose Flüssigkeit über, die sich bald kristallinisch erstarrte (Schmp. 100~103°). Nach einmaligem Umkristallisieren aus Petroläther wurden 0.07 g. Prismen vom Schmp. 103~105° erhalten. Pikrat: Schmp. 175°.

Die freie Base sowie ihr Pikrat wurden durch direkten Vergleich mit dem Allomatrin bzw. seinem Pikrat als identisch festgestellt.

Methylallomatrinsäuremethylester-Dijodmethylat.

0.2 g. Allomatrin wurden in eine Lösung von 0.3 g. KOH und 3 ccm. Äthanol unter Rückfluss 5 Stunden lang erhitzt und dann zum Trocknen verdampft. Der Rückstand wurde durch Digerieren mit Äther von unverändertem Ausgangsmaterial (0.02 g.) befreit. Der unlösliche Teil wurde in 5 ccm. Methanol gelöst, 2 g. Jodmethyl hinzugefügt und 3 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde zum Trocknen verdampft, der Rückstand in möglichst wenigem Wasser gelöst, mit Potasche vorsichtig alkalisch gemacht und die hierbei ausgeschiedenen Nadeln abgesaugt. (0.33 g.). Zer. Pkt. 235~240°. Sie gaben beim Umkristallisieren aus Methanol-Methyläthylketon Nadeln vom Zers. Pkt. 243~245°. Sie sind schwer löslich in Chloroform. $C_{17}H_{30}N_2O_2 \cdot 2CH_3J \cdot H_2O$ —Ber.: C, 38.3; H, 6.4, N, 4.7. Gef.: C, 38.09, 38.00; H, 6.22, 6.41; N, 4.72, 4.99.

Reduktion des Matrins mit Liciumaluminiumhydrid.

0.76 g. $LiAlH_4$ (2 äquivalente Menge gegen Matrin) wurden in 60 ccm. wasserfreiem Äther gelöst und unter Umrühren und Rückfluss eine Lösung von 2.5 g. Matrin in 60 ccm. wasserfreiem Äther langsam eingetropft, sodass die Temperatur der Reaktionsmischung bei 20~30° gehalten wird. Es brauchte ca. 50 Minuten. Die Reaktionsmischung wurde noch 3.5 Stunden lang unter Umrühren auf dem Wasserbade erwärmt und mit 3 ccm. Wasser eingetropft. Der Kolbeninhalt wurde noch 20 Minuten umgerührt und vom ausgeschiedenen Niederschlag abfiltriert. Der letztere wurde 2 mal mit erwärmtem Äther und dann 2 mal mit heissem Äthanol gewaschen. Die alkoholische Waschlösung wurde vom Lösungsmittel durch Destillieren befreit und der Rückstand mit Äther digeriert. Der ätherische Auszug wurde mit dem ätherischen Filtrat gemischt, mit Potasche getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand erstarrte sich bald kristallinisch. Er wurde in Petroläther gelöst und durch eine Alumina-Säule langsam filtriert. Aus dem Filtrat wurden beim Einengen Nadeln vom Schmp. 59~60° erhalten. Eine Mischprobe mit dem Allomatridin schmolz bei 38~42°. $C_{15}H_{26}N_2$ —Ber.: C, 76.9; H, 11.1; N, 12.0. Gef.: C, 76.53; H, 11.09; N, 11.89. Drehung: $C=3.92\%$ (abs. Alkohol), $l=1$ dm. $\alpha_D^{4.5}=-0.455^\circ$, $[\alpha]_D^{4.5}=-11.6^\circ$. Pikrat: Blättchen aus Aceton-Essigester, Zers. Pkt. 243°. $C_{15}H_{26}N_2(C_6H_3N_3O_7)_2$ —Ber.: C, 46.8; H, 4.6; N, 16.2. Gef.: C, 47.04; H, 4.53; N, 15.42. Perchlorat: Prismen vom Zers. Pkt. 216~218°. Golddoppelsalz: Kleine Prismen vom Zers. Pkt. 203~204°. Platindoppelsalz: Nadeln vom Zers. Pkt. 274°.

Reduktion des Allomatrins mit Liciumaluminiumhydrid.

0.15 g. Allomatrin wurden mit 0.06 g. $LiAlH_4$ in ätherischer Lösung analogerweise wie beim Matrin reduziert und aufgearbeitet. Rhombische Prismen vom Schmp. 75~76°. Eine Mischprobe mit dem Allomatridin schmolz bei 76°.

Zusammenfassung.

Bei der Druckhydrierung des Matrins wurde ein stereoisomeres Matrin erhalten, welches man als Allomatrin bezeichnete. Das bisher in der Literatur beschriebene Matridin ist das Desoxydihydroderivat des Allomatrins. Das letztere wurde also als das Allomatridin korrigiert. Das dem Matrin entsprechende Desoxydihydroderivat wurde durch Reduktion des Matrins mit Liciumaluminiumhydrid erhalten, welches man aufs neue als das Matridin benannte. Dem Allomatrin entsprechende Allomatrinsäure wurde hergestellt.

(Eingegangen am 17. März 1952)