

3. *Condensation of amino acids and phosphorus-containing amines in aqueous solutions of cyclic or linear polyphosphates.* – 3.1. *Amino Acids.* 153 mg of sodium trimetaphosphate or 380 mg of sodium polyphosphate $n = 26$ were added to 5 ml of an 0.1M aqueous solution of the amino acid. The pH was adjusted to ~ 11 and maintained at that pH during the entire course of the reaction, at room temperature. Aliquots of the reaction solution were analyzed (Amino Acid Analyzer) at given times and the yields of dipeptide or of phosphorylated material were determined by comparing the area of the peaks on the chromatogram to those obtained with known amounts of authentic products. The results are summarized in the table.

3.2. *Amino acids and phosphorus-containing amines.* 5 ml of a solution containing the amino acid (0.05M), the phosphorus-containing amine (0.05M) and 153 mg of trimetaphosphate (0.1M) or 380 mg of polyphosphate $n = 26$, were adjusted to pH ~ 11 with conc. NaOH and maintained at that pH, at room temperature, for 72 hours. The yields of dipeptide were determined as above (3.1), and those of amide as indicated under 2.

4. *Behaviour of N-phosphoglycine in aqueous solution and in an aqueous solution of glycine.* –

4.1. *In H₂O.* A 0.1M solution of N-phosphoglycine was maintained, at room temperature, at pH 11 for 120 hours. The analysis of an aliquot indicated a yield of 50% of glycine (and orthophosphate) but no diglycine. Elution time of N-phosphoglycine: 13 min.

4.2. *An aqueous solution of N-phosphoglycine (0.05M) and glycine (0.05M) maintained, at room temperature, at pH ~ 11 for 120 hours, gave no dipeptide and about 40% of the N-phosphoglycine was hydrolyzed.*

The author thanks the 'Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie' and Hoffmann-La Roche Co. Ltd., Basle, Switzerland. He also expresses his gratitude to the American-Swiss Foundation for Scientific Exchange, Inc., to Dr. Charles Koch for his help in the analytical procedures, and to Professor H. H. Warren for reviewing the manuscript.

BIBLIOGRAPHY

- [1] J. Rabinowitz, *Helv.* 52, 2663 (1969); J. Rabinowitz, J. Flores, R. Krebsbach & G. Rogers, *Nature* 224, 795 (1969).
- [2] J. Rabinowitz, F. Woeller, J. Flores & R. Krebsbach, *Nature* 224, 796 (1969); J. Rabinowitz, *Helv.* 53, 53 (1970).
- [3] A. Katchalsky & M. Paecht, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 6042 (1954); M. Paecht & A. Katchalsky, *Biochem. biophysica Acta* 90, 260 (1963).
- [4] E. Cherbuliez, H. Probst & J. Rabinowitz, *Helv.* 42, 1377 (1959).
- [5] E. Cherbuliez & J. Rabinowitz, *Helv.* 41, 1168 (1958).
- [6] E. Cherbuliez, Br. Baehler & J. Rabinowitz, *Helv.* 43, 1871 (1960).

159. Über das makrocyclische Spermidinalkaloid Inandenin¹⁾

138. Mitteilung über Alkaloide [1]

von H. J. Veith, M. Hesse und H. Schmid

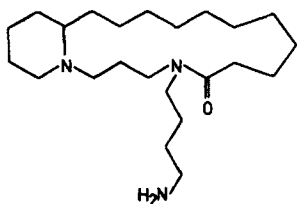
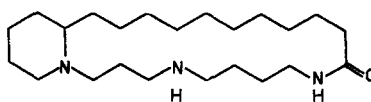
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(24. VI. 70)

Summary. The novel spermidine alkaloid inandenine was isolated from *Oncinotis inandensis* Wood et Evans. It was found to be a mixture of two isomers A and B, which could not be separated hitherto. Chemical and mass-spectrometric investigations revealed that both alkaloids possess the macrocyclic 21-ring structure **3a** and **3b**. These two formulae differ only with respect to the position of the ketogroup. Structural elements of the two bases are 9-oxo- and 10-oxo-palmitic acid, respectively, and spermidine.

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von H. J. Veith.

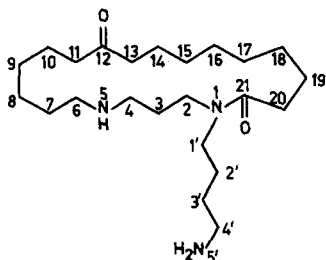
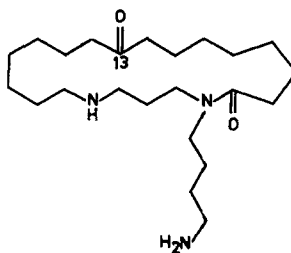
Die chemische Untersuchung von Spezies der Gattung *Oncinotis* (Familie *Apocynaceae*) hat bisher zur Isolierung und Strukturaufklärung der beiden Spermidin-Alkaloide Oncinotin (**1**) und Iso-oncinotin (**2**) aus *O. nitida* Benth. geführt [2]. In Fortsetzung dieser Arbeiten isolierten wir nun das neuartige Alkaloid Inandenin aus den Blättern der in Südafrika beheimateten *O. inandensis* Wood et Evans, über dessen Strukturaufklärung im folgenden berichtet wird.

**1** Oncinotin**2** Iso-oncinotin

1,2 kg getrocknete und fein pulverisierte Blätter der Droge wurden mit 3-proz. essigsäurem Methanol extrahiert. Die Extrakte vereinigte man und dampfte sie zu einem Sirup ein. Über eine Säure-Base-Trennung erhielt man ca. 3 g Rohalkaloide als dunkelbraunes Öl. Nach Umwandlung in die Hydrochloride geschah die weitere Reinigung papierchromatographisch, wobei man schliesslich 1,2 g Inandenin-hydrochlorid in Form eines kristallinen Pulvers erhielt.

Die freie Base Inandenin ($C_{23}H_{45}N_3O_2$), $M = 395$) liess sich nicht kristallisieren. Inandenin-hydrochlorid schmilzt nach Umlösen aus Methanol/Äther bei 150–151°; $[\alpha]_D = 0^\circ \pm 5^\circ$ (aus ORD.-Bestimmung; Methanol); $pK_{MCs}^* = 8,99$; Äquivalentgewicht 233. Die Verbindung zeigt im UV. nur Endabsorption. Im NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) erscheinen zwischen 1,0 und 3,5 ppm intensive, nicht aufgelöste Signale, die keine nähere Zuordnung erlauben. Aus dem IR.-Spektrum ($CHCl_3$) geht die Anwesenheit einer Keto- (1709 cm^{-1}) und einer tert. Amid-Gruppierung (1618 cm^{-1}) hervor. Die freie Base Inandenin absorbiert bei 1706 und 1626 cm^{-1} sowie bei 3280 cm^{-1} (NH). Inandenin enthält keine (C)- CH_3 -Gruppe (*Kuhn-Roth*-Oxydation).

Wie aus den nachfolgenden Untersuchungen hervorgeht, ist Inandenin ein ca. 1:1-Gemisch aus Inandenin A und Inandenin B, welchen die Strukturen **3a** bzw. **3b** zukommen. Das Gemisch konnte bisher nicht aufgetrennt werden. (Dünnschicht-, Papier-, Sephadex-Chromatographie). Die Argumente, die zur Aufstellung der Strukturen **3a** und **3b** führten, sind im folgenden behandelt. Zur Vereinfachung der Darstellungsweise wird das Gemisch als Inandenin bezeichnet. Eine Differenzierung zwischen

**3a** Inandenin A**3b** Inandenin B

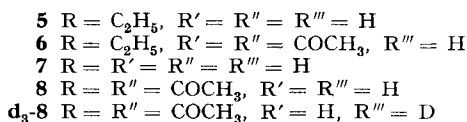
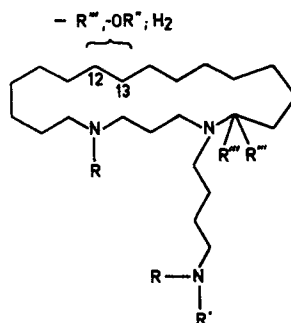
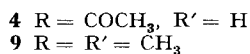
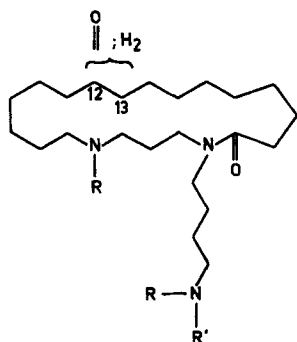
²⁾ Alle Molekularformeln wurden massenspektrometrisch bestimmt.

den beiden Isomeren A und B ist nur dort notwendig, wo die verschiedene Stellung der Ketogruppe sich in den Massenspektren manifestiert.

Mit Acetanhydrid/Natriumacetat lässt sich Inandenin-hydrochlorid in die 5,5'-Diacetylverbindung = **4** [$C_{27}H_{49}N_3O_4$, $M^+ = 479$; IR. ($CHCl_3$): 1706 ($>C=O$), 1626 (breit, $>N-C=O$), 3436 und 3356 ($H-N-C=O$) cm^{-1}] umwandeln. Bei der Reduktion von **4** mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran entsteht das Triaminol **5** ($M^+ = 439$), welches mit Acetanhydrid/Pyridin die 5',O-Diacetylverbindung **6** ($M^+ = 523$) ergibt. Letztere zeigt im IR. Banden bei 1727 und 1629 cm^{-1} , die für die Anwesenheit einer O-Acetyl- und einer tert. N-Acetyl-Gruppierung sprechen. Wird Inandenin (**3**) mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert, so erhält man die Base **7** ($M^+ = 383$), die bei der Acetylierung in das 5,5',O-Triacetylderivat **8** ($M^+ = 509$) mit infraroten Absorptionen bei 3333 ($-NH-C=O$), 1727 ($-O-C(=O)-CH_3$) und 1629 ($>N-C(=O)CH_3$) cm^{-1} übergeht.

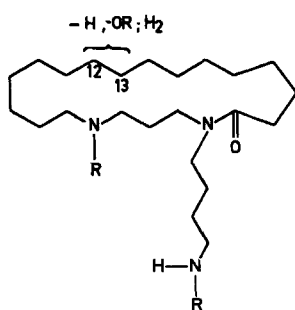
Bei der Behandlung von Inandenin (**3**) mit Formaldehyd und Ameisensäure nach *Eschweiler-Clark* entsteht das 5,5',5'-Trimethylinandenin (**9**) ($M^+ = 437$).

Auf Grund der Molekularformel enthält Inandenin (**3**) neben der Keto- und Amid-Gruppierung eine C,C-Doppelbindung oder einen Ring. Gegen das Vorhandensein einer C,C-Doppelbindung sprechen sowohl das NMR.-Spektrum (keine Absorptionen für Vinylprotonen) als auch der folgende Hydrierungsversuch: In Gegenwart von Pt/H_2 wird **3** bei 5 atm/20°/20 Std. zum Alkohol **10** ($C_{23}H_{47}N_3O_2$, $M^+ = 397$) reduziert. Dieser wird auch bei der Behandlung von **3** mit Natriumborhydrid/Methanol gebildet. In beiden Fällen wurde die Ketogruppe zum Alkohol reduziert. Die aus dem

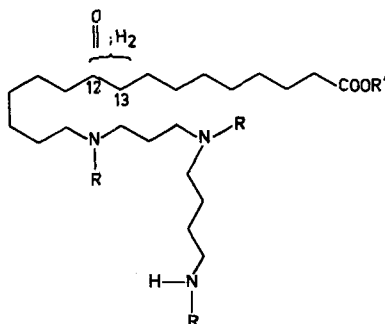


Alkohol **10** bereitete 5,5',O-Triacetylverbindung **11** ($M^+ = 523$) absorbiert im IR. bei 3333, 1717 und 1626 cm^{-1} . Daraus folgt, dass **3** einen Lactam-Ring enthält. Dieser Schluss wird durch die Überführung in den Aminosäure-methylester **12** bestätigt: In Analogie zu Oncinotin (**1**) [2] wird der Lactam-Ring in **3** mit 2N wässriger Salzsäure (10 Std., 150°, Bombenrohr) zur Aminosäure geöffnet, die nach Veresterung mit

Methanol/HCl und anschliessender Acetylierung die Verbindung **12** ($M^+ = 553$), ein Öl mit IR.-Banden (CCl_4) bei 3300, 1739, 1637 cm^{-1} , ergibt.

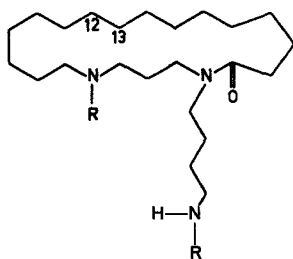


- 10** R = H
11 R = COCH_3

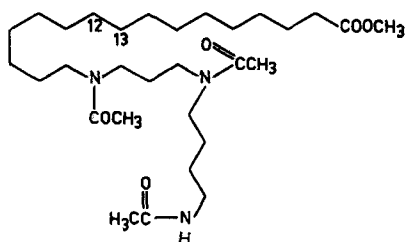


- 12** R = COCH_3 , R' = CH_3
d₃-12 R = COCH_3 , R' = CD_3
d₆-12 R = COCD_3 , R' = CH_3

Die Ketogruppe lässt sich durch Behandlung von Inandenin-hydrochlorid mit Zink und 5N Salzsäure reduzieren. Das gebildete, als Hydrochlorid kristallisierende Desoxoinandenin (**13**, $M^+ = 381$) zeigt im IR. neben der $>\text{NH}$ -Absorption (3367 cm^{-1}) in der 1600-cm^{-1} -Region die Bande des tert. Amids bei 1618 cm^{-1} . Acetylierung von **13** liefert 5,5'-Diacetyl-desoxoinandenin (**14**, $M^+ = 465$). Erhitzen von **13** mit 2N Salzsäure (10 Std., 150°) und anschliessende Veresterung und Acetylierung der gebildeten Aminosäure liefert den Desoxo-methylester **15** ($M^+ = 539$).



- 13** R = H
14 R = COCH_3



15

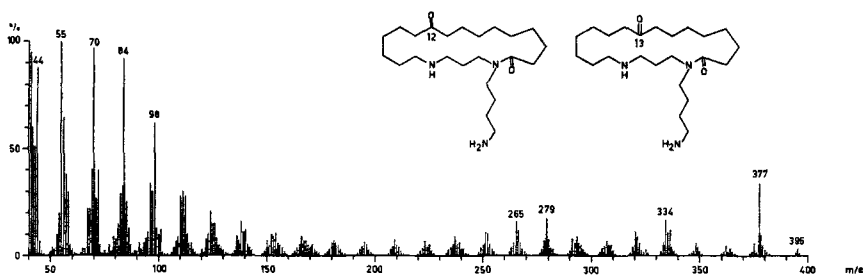
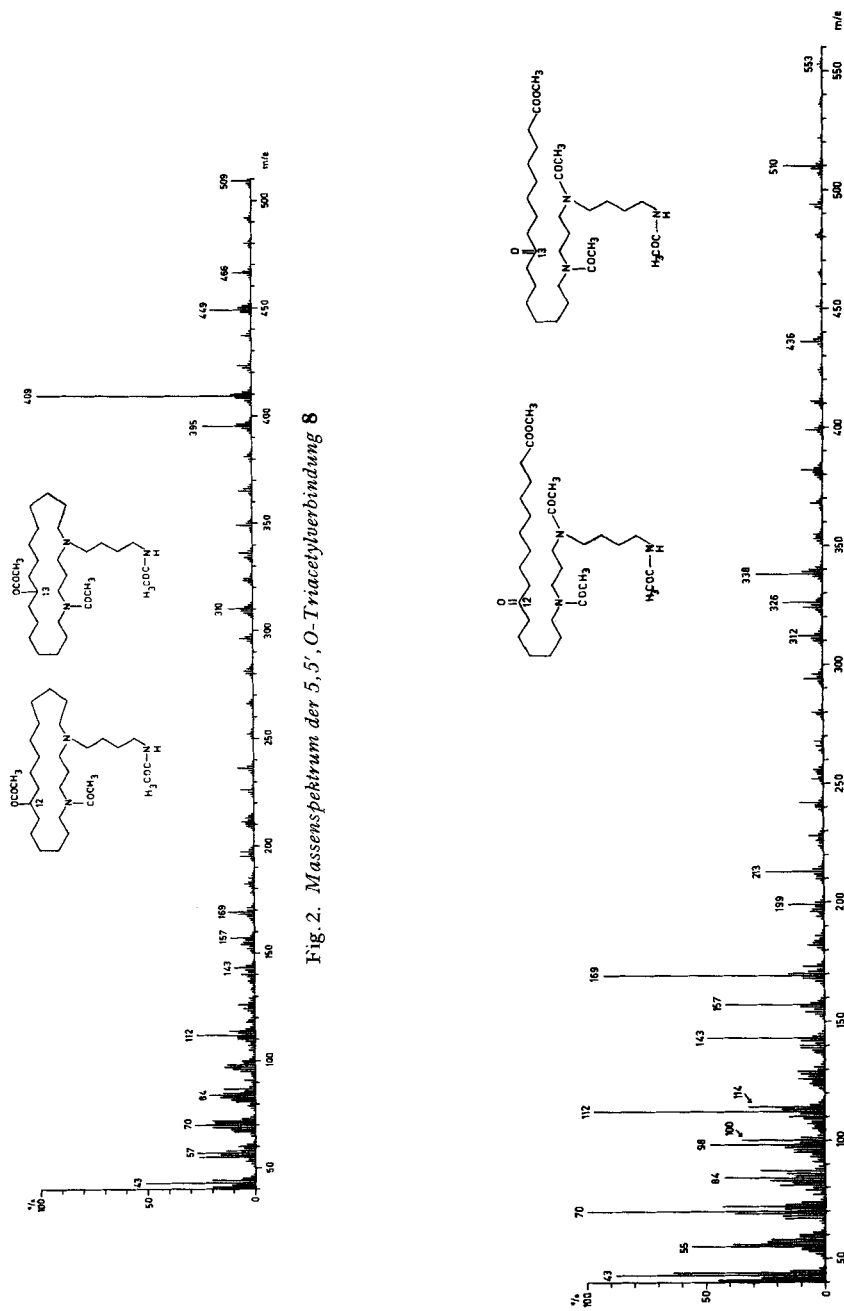
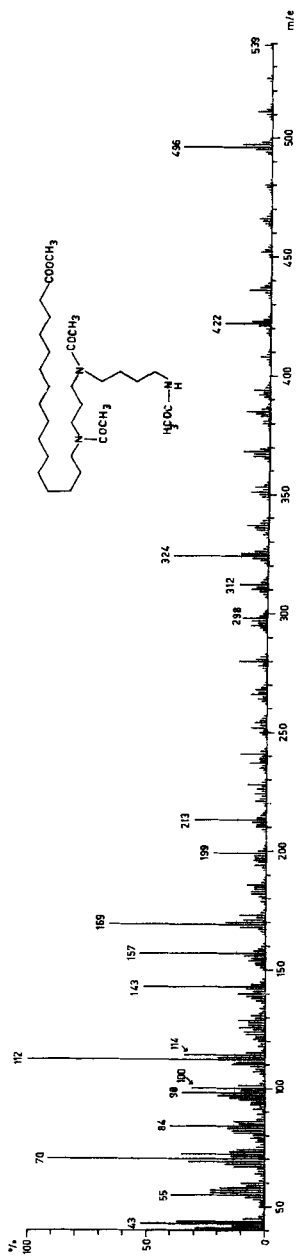
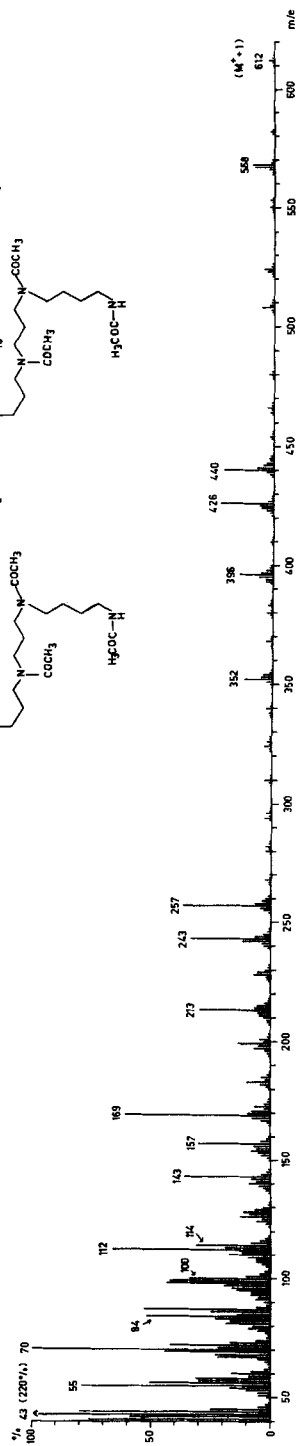


Fig. 1. Massenspektrum von Inandenin (**3**)



Fig. 4. Massenspektrum des Desoxo-methylesters **15**Fig. 5. Massenspektrum des Diäthylenketals **16**

Kaliumhydroxid-Schmelze von Inandenin-hydrochlorid bei 230°/15 Min. im Vakuum [3] gibt Spermidin ($\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH}_2$), welches als N, N', N'' -Triacetylspermidin dünn-schichtchromatographisch und massenspektrometrisch mit einem authentischen Präparat identifiziert wurde.

Aus den angeführten chemischen Befunden lassen sich bezüglich der Struktur von Inandenin die folgenden Schlüsse ziehen:

Das Alkaloid besitzt einen Lactam-Ring, jedoch keine C,C-Doppelbindung. Es enthält einen Spermidin-Rest, in dem die Stickstoffatome als >NH , -NH_2 und >N-C- vorliegen. Die Ketogruppe ist im Lactam-Ring lokalisiert. Sämtliche nicht in den erwähnten Gruppierungen eingebauten Kohlenstoffatome liegen als Methylengruppen vor. N-, O- und C-Methylgruppen sind nicht vorhanden.

Zur Aufstellung der Strukturformel sind noch die folgenden Fragen abzuklären:

1. Welches der drei Stickstoffatome ist lactamartig gebunden?
2. Art des Einbaues der Spermidin-Einheit im Inandenin?
3. Lage der Keto-Gruppe?

Diese Fragen liessen sich durch die massenspektrometrische Analyse von Inandenin und seinen Derivaten beantworten, vgl. [4].

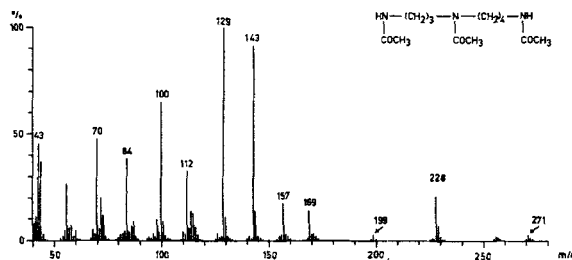
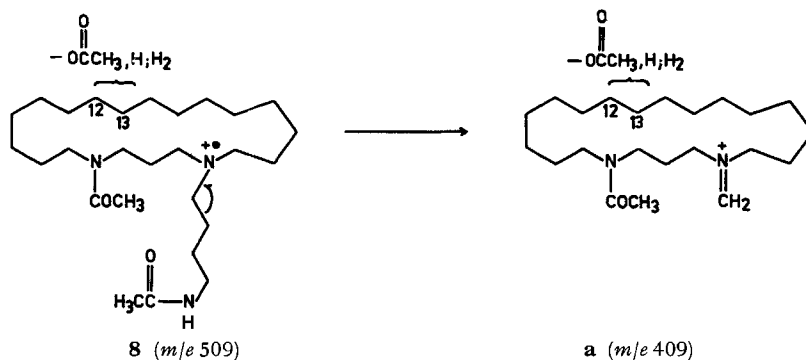


Fig. 6. Massenspektrum von N, N', N'' -Triacetylspermidin

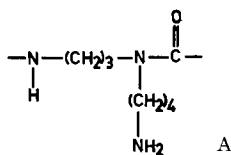
Das Massenspektrum von Inandenin (**3**, Fig. 1) zeigt einen intensiven Pik für den Verlust von H_2O aus dem Molekular-Ion; vermutlich wird der Sauerstoff der Keto-Gruppe eliminiert; in den Desoxoverbindungen **13** und **14** fehlen $(M - \text{H}_2\text{O})^+$ -Pike gänzlich. In den Massenspektren nicht ganz reiner Inandeninpräparate tritt ausschliesslich $(M - \text{H}_2\text{O})^+$ und nicht M^+ auf. Andere charakteristische Fragment-Ionen-Pike sind im Spektrum von **3** nicht vorhanden.

In den Massenspektren der Verbindungen **5**, **6**, **7** und **8** mit einer $\text{>N-CH}_2\text{-}$ anstelle der >N-C- Gruppierung findet sich im oberen Massenbereich das intensive Signal eines Ions, das durch Verlust von $\cdot\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ aus dem Molekular-Ion entsteht. So wird im Spektrum von **8** ($M^+ = 509$) (Fig. 2) dieses Signal bei m/e 409 (**a**) als Basispik beobachtet.

In **d₃-8** (aus Inandenin mit LiAlD_4 und anschliessender Acetylierung bereitet) wird **a** erwartungsgemäss bei m/e 412 gefunden. In den 21-Oxo-Verbindungen (**3**, **4**, **9**, **10**, **11**,



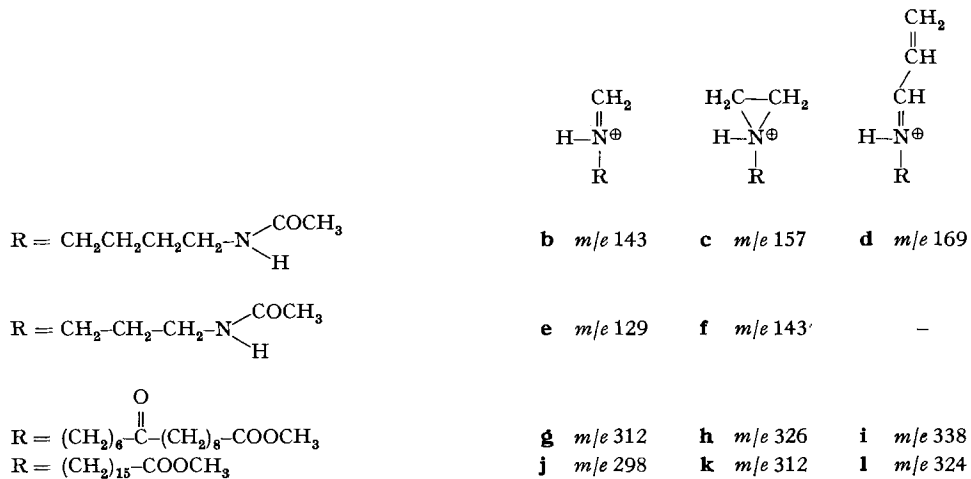
13, 14) tritt ein entsprechendes Signal nicht auf. Es ist deshalb anzunehmen, dass die Ladung in den Molekular-Ionen der 21-Desoxoderivate am tertiären Aminstickstoff (N-1) lokalisiert ist und in der Folge eine α -Spaltung zu diesem Atom eintritt, was zu **a** führt. Im Inandenin liegt somit die Partialgruppierung A vor. Bei dem alternativen Einbau des Spermidin-Bausteins wäre **a** bei um 14 u schwereren Masseneinheiten zu finden. Zur gleichen Schlussfolgerung führen die Massenspektren des Methylesters **12** (Fig. 3), des Desoxo-methylesters **15** (Fig. 4) und des Diäthylenketals **16** (Fig. 5). In



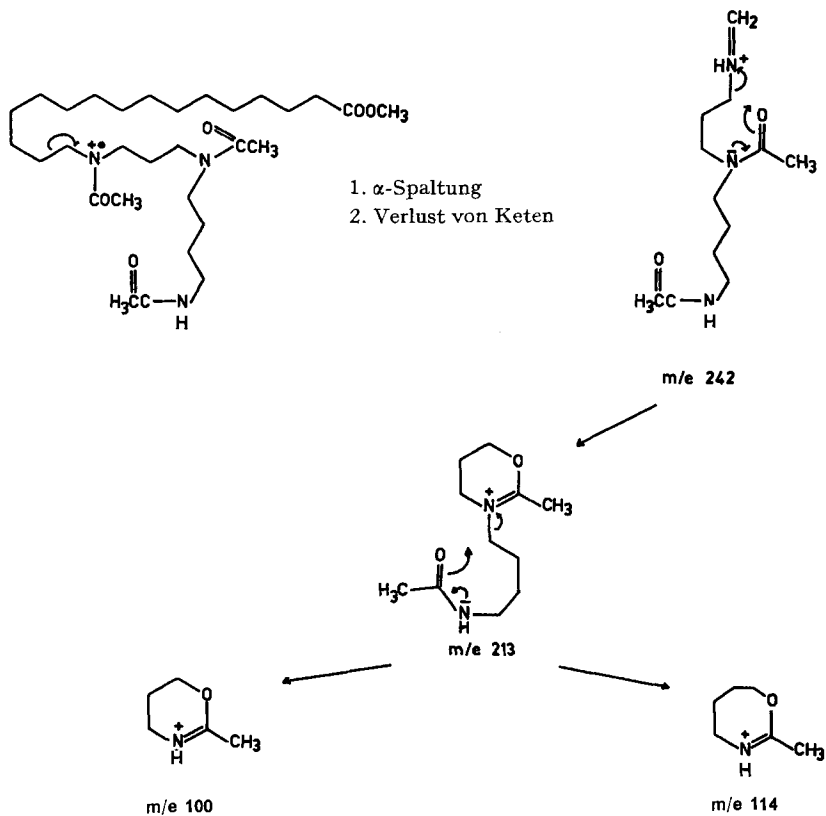
diesen drei Spektren sind intensive Signale bei m/e 143, 157 und 169 vorhanden. Über die Genese dieser Ionen wird an anderer Stelle ausführlich berichtet. Auch in den Massenspektren der N-Acetylverbindungen **4, 6, 8, 11** und **14** treten Pike bei gleichen oder um die entsprechenden Substituentenmassen verschobenen Positionen auf (in **4, 8, 11** und **14** bei m/e 143, 157, 169; in **6** bei m/e 171 und 185). Diese Pike sind erwartungsgemäss auch im Massenspektrum von N,N',N''-Triacetylspermidin (Fig. 6) enthalten; zusätzlich wird ein intensives Signal bei m/e 129 (**e**) gefunden. Dieses Ion ist Demethylen-**b**. Das **c** entsprechende Ion, nämlich **f**, überlagert sich mit **b**, während Demethylen-**d** (m/e 155) nicht registriert wird. Aus dem Auftreten von **b, c, d** und **e, f** im Massenspektrum von N,N',N''-Triacetylspermidin geht hervor, dass der mittlere Stickstoff (N') sowohl im Trimethylen- wie auch im Tetramethylen-diamin-Teil eine α -Spaltung bewirkt. Das Nichtauftreten des Piks bei m/e 129 in den Massenspektren der erwähnten N-acetylierten Inandenin-Derivate spricht dafür, dass im Inandenin der Trimethylen-diamin-Teil des Spermidins und nicht der Tetramethylen-diamin-Teil in den makrocyclischen Ring eingebaut ist, der somit 21-gliedrig ist.

Analog zu den Ionen **b, c** und **d** treten im mittleren Massenbereich des Spektrums von **12** Signale bei m/e 312, 326 und 338 und im Spektrum von **15** solche bei m/e 298, 312 und 324 auf. Die entsprechenden Ionen haben die Formeln **g, h** und **i**, bzw. **j, k** und **l**.

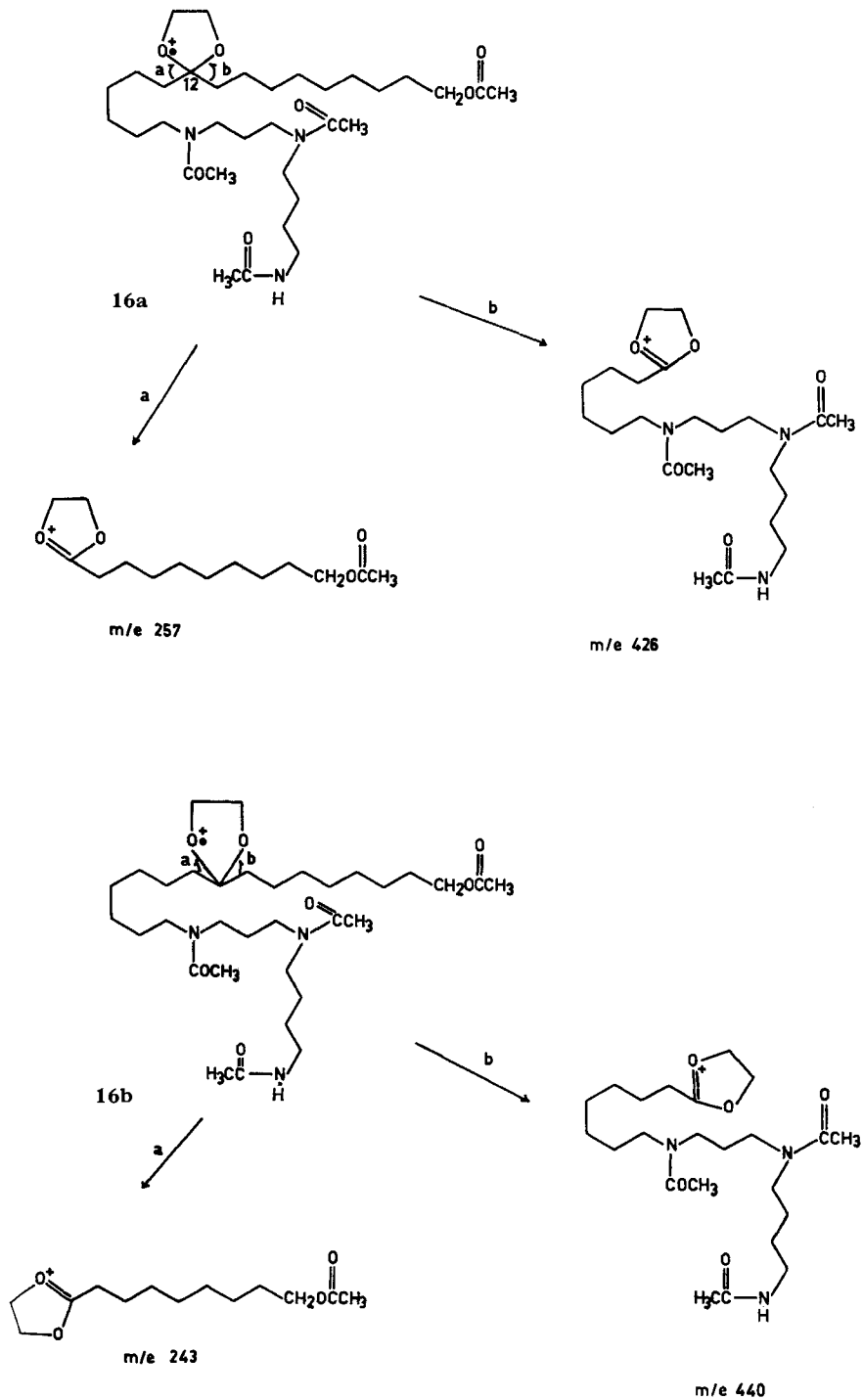
Fragment-Ionen in den Massenspektren einiger Inandeninderivate



Schema 1



Schema 2



Pike bei m/e 242, 213, 114 und 100 im Spektrum des Methylesters **12**, des Desoxo-methylesters **15** und des Diäthylenketals **16** sind durch eine α -Spaltung zum N-5 und der sich daran anschliessenden S_N1 -artigen Fragmentierungsreaktion (vgl. Schema 1) entstanden [5]³⁾.

Von grösster Wichtigkeit für die Strukturermittlung von Inandenin erwies sich das Massenspektrum des Diäthylenketals **16**. Beim Vergleich der Massenspektren des Methylesters **12** und des Desoxo-methylesters **15** fällt auf, dass die Ketogruppe in **12** keinen Einfluss auf die Fragmentierung dieser Verbindung hat: Im Spektrum von **15** sind die Fragment-Ionen-Pike entweder bei gleichen oder bei um -14 u ($>C=O \rightarrow >CH_2$) verschobenen Positionen zu finden. Die Umwandlung der Ketogruppe in eine Diäthylenketal-Gruppierung bewirkt eine deutliche Veränderung des Fragmentierungsbildes, vgl. [6]. Zusätzlich zu den bereits oben erwähnten Piken treten ungefähr gleich starke Signale bei m/e 243 ($C_{13}H_{23}O_4$) und 257 ($C_{14}H_{25}O_4$) sowie bei m/e 426 ($C_{22}H_{40}N_3O_5$) und 440 ($C_{33}H_{42}N_3O_5$) auf. Wie aus Schema 2 hervorgeht, wird die zu diesen Ionen führende Fragmentierung durch die Diäthylenketalgruppe bestimmt (α -Spaltung). Daraus geht hervor, dass Inandenin ein ca. 1:1-Gemisch von 1-(4'-Aminobutyl)-12, 21-dioxo-1, 5-diazacycloheptacosan (Inandenin A, **3a**) und 1-(4'-Aminobutyl)-13, 21-dioxo-1, 5-diazacycloheptacosan (Inandenin B, **3b**) darstellt.

In den Massenspektren aller N-acetylierten Inandenin-Derivate treten stets intensive ($M - 43$)-Pike auf. Diese für N,N'-Diacetyl- α,ω -diaminoalkane typische Fragmentierungsweise wird an anderer Stelle diskutiert [4].

Neben Lunarin [7], Palustrin [8] [9], Oncinotin [2], Iso-oncinotin [2], Palustridin [9] und den Alkaloiden LBY, LBX und LBZ [10] stellen die Inandenine weitere Vertreter der Spermidin-Alkaloide dar. Bausteine der Inandenine sind Spermidin und 9-Oxo- bzw. 10-Oxo-palmitinsäure.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds für die gewährte Unterstützung. Ferner gilt unser Dank den Herren R.G. Strey (Südafrika) für die Beschaffung des Pflanzenmaterials, Dr. K. Noack (F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel) für die ORD-Messung, Prof. Dr. W. Simon (ETH Zürich) für C-Methyl- und pK_a -Bestimmungen und unserem Mikrolaboratorium unter Leitung von Herrn H. Frohofer für Verbrennungsanalysen und IR.-Spektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Smp. auf Kofler-Block. – IR.-Spektren falls nicht anders angegeben in $CHCl_3$, Angaben in cm^{-1} . Die Massenspektren (MS.) wurden mit einem CEC-Gerät Typ 21-110 B (70 eV, Direktinlass, Heizwendel 150–300°) gemessen; Angaben in m/e (rel. %) ab m/e 40 (>5% ausser M^+). Hochauflösungen wurden nach der «peak-matching»-Methode ausgeführt. – Abdampfoperationen bei ca. 12 Torr und maximal 45° Badtemperatur. Dünnschichtchromatogramme an Aluminiumoxid GF₂₅₄ nach Stahl (Merck) bzw. an Kieselgel HF₂₅₄ nach Stahl (Merck). Papierchromatogramme an Whatman-Papier Nr. 1, mit wassergesättigtem Methyläthylketon + 1% Methanol. Präparative Chromatographie an Aluminiumoxid nach Brockmann (Merck), an Kieselgel 0,05–0,2 mm (Merck) oder an Cellulose-Pulver (Whatman, Standard grade, Laufmittel: wassergesättigtes Methyläthylketon + 1% Methanol). Sprühreagenz: Kalium-jodoplatinat-Reagenz [11].

1. *Extraktion und Isolierung.* 1,2 kg getrocknete und feinpulverisierte Blätter von *Oncinotis inandensis* Wood et Evans wurden fünfmal mit je 4 l 3-proz. essigsäurem Methanol auf der Rollmaschine je 24 Std. extrahiert. Die filtrierten, vereinigten Extrakte brachte man im Rotationsverdampfer zum Syrup. Den Rückstand löste man in verdünnter Salzsäure und schüttelte bei pH 2–3 mit Äther aus. Die wässrige Phase stellte man nun mit Na_2CO_3 alkalisch (ca. pH 10) und extra-

³⁾ Früher als S_N2 -artige Fragmentierungsreaktion bezeichnet.

hierte erschöpfend mit Chloroform. (Aus der wässrigen Phase liess sich bei höherem pH nichts mehr extrahieren). Die vereinigten Chloroformauszüge trocknete man über Na_2SO_4 , verdampfte das Lösungsmittel und erhielt ca. 3 g Roh-Alkaloide als dunkelbraunes Öl. Dieses wurde in Methanol aufgenommen und anschliessend die Lösung mit methanolischer Salzsäure auf pH 3 gestellt. Nach dem Eindampfen chromatographierte man die Hydrochloride an 60 g Cellulose-Pulver. Die eingedampfte Hauptfraktion kristallisierte man zweimal aus Methanol/Äther um und erhielt 1,177 g farbloses Inandenin-hydrochlorid (A- und B-Gemisch).

Versuche, das Isomerengemisch mittels Dünnschicht-, Papier- und Sephadex-Chromatographie oder Elektrophorese zu trennen, verliefen ergebnislos.

2. *Inandenin-hydrochlorid (A und B) (3a-HCl, 3b-HCl)*: Smp. 150–151°; $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ \pm 5^\circ$ (Methanol). $pK_{MCS}^* = 8,99$. Äquivalentgewicht 233. IR.: 3350 (breit, $-\text{NH}_2$), 1709 (mittelstark,

>C=O), 1618 (stark, >N-C-); in KBr: 3413, 1704, 1610, 1572. UV. (Äthanol): Endabsorption (λ ca. 225 nm). NMR. (CDCl_3 , 100 MHz): Multiplette zwischen 3,5 und 1,0 ppm. MS. (Fig.1): 395 (M^+ , 3), 377 (34; gef.: 377,3395 \pm 0,0019, ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}$: 337,3406), 334 (17), 320 (11), 279 (18), 265 (16), 112 (28), 111 (30), 110 (28), 98 (61), 97 (30), 96 (34), 84 (93), 72 (40), 70 (98), 55 (100), 44 (87), 41 (95). Zur Analyse wurde das Präparat 48 Std. bei 20°/10⁻³ Torr über P_2O_5 getrocknet.

$\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ Ber. C 58,96 H 10,11 (C)- CH_3 0%
(468,57) Gef. „ 59,10 „ 10,01 „ 0%

Das entsprechende Gemisch der freien Basen Inandenin A (3a) und B (3b), hergestellt durch Behandlung der wässrigen Lösung von 3-HCl mit Na_2CO_3 und anschliessender Chloroformextraktion, bildete ein Öl, das sich im Hochvakuum nicht unzersetzt destillieren liess. IR.: 3280 (schwach), 1706 (schwach), 1626 (stark).

3.1. *5,5'-Diacetylinandenin (A und B) (4)*: 52,7 mg Inandenin-hydrochlorid (A und B) (3-HCl) wurden in 15 ml Acetanhydrid mit 150 mg wasserfreiem Natriumacetat 15 Std. bei 20° stehengelassen. Das Reaktionsgemisch fügte man unter Eiskühlung zu einer wässrigen Na_2CO_3 -Lösung und schüttelte bei pH \approx 7 mit Chloroform aus. Den Extrakt trocknete man über Na_2SO_4 und dampfte ihn anschliessend ein. Der Rückstand wurde an Aluminiumoxid mit Chloroform chromatographiert. Ausbeute: 46,3 mg. Die dünnschichtchromatographisch einheitliche Substanz destil-

lierte man bei 260–270°/0,01 Torr: farbloses Öl. IR.: 3436 und 3356 ($-\text{NH}-\text{C}-$), 1706 (>C=O), 1626

(breit, >N-C-). MS.: 479 (M^+ , 13), 451 (18), 436 (100), 408 (6), 379 (15), 351 (15), 337 (15), 324 (11), 323 (13), 294 (9), 169 (100), 157 (40), 143 (36), 112 (74), 98 (26), 84 (49), 70 (100), 55 (95), 43 (100).

Hochaufgelöste Pike:

Gef.	Ber.	Summenformel	Gef.	Ber.	Summenformel
479,3722 \pm 0,0024	479,3723	$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_4$	169,1333 \pm 0,0009	169,1341	$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$
451,3772 \pm 0,0022	451,3774	$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_3$	157,1337 \pm 0,0008	157,1341	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$
436,3556 \pm 0,0021	436,3539	$\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_3$	143,1185 \pm 0,0007	143,1184	$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$
			112,0758 \pm 0,0006	112,0762	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}$

3.2. *d₆-5,5'-Diacetylinandenin (A und B) (d₆-4)*: 3 mg Inandenin (A und B) (3) wurden in 1 ml d₆-Acetanhydrid und 1 ml Pyridin 20 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Abblasen des Lösungsmittels mit N_2 wurde über Aluminiumoxid mit Chloroform filtriert. Der Rückstand des Chloroformeluates zeigte folgendes MS.: 485 (M^+ , 10), 439 (64), 382 (12), 354 (13), 340 (11), 172 (100), 160 (36), 146 (33), 115 (80), 103 (20), 98 (31), 84 (52), 71 (83), 70 (65), 55 (96), 46 (72), 44 (100), 41 (80).

4. *5,5'-Diäthyl-21-desoxo-inandenin-12-ol und 5,5'-Diäthyl-21-desoxo-inandenin-13-ol (5)*: 21,3 mg 5,5'-Diacetylinandenin (A und B) (4) wurden in 10 ml Tetrahydrofuran mit einem Überschuss an LiAlH_4 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch gab man zu einer gesättigten wässrigen Seignettesalz-Lösung. Extraktion bei pH 10 mit Chloroform gab 13,1 mg 5. MS.: 439 (M^+ , 4), 410 (12), 381 (21), 355 (43), 353 (30), 339 (25), 140 (10), 126 (17), 112 (20), 100 (86), 98 (100), 84 (55), 72 (70), 70 (30), 58 (76), 55 (33), 44 (28), 41 (27).

5. *5,5'-Diäthyl-5',O-diacetyl-21-desoxo-inandenin-12-ol und 5,5'-Diäthyl-5',O-diacetyl-21-desoxo-inandenin-13-ol* (**6**): 13 mg **5** wurden in 5 ml Acetanhydrid und 3 ml Pyridin 12 Std. stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung und Chromatographie an Aluminiumoxid mit Chloroform

erhielt man 6,8 mg eines gelben Öles (**6**). IR.: 1727 ($-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$), 1629 ($\text{>N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$). MS.: 523 (M^+ , 10), 508 (3), 494 (31), 480 (9), 464 (7), 423 (12), 395 (24), 381 (16), 213 (16), 211 (7), 199 (8), 185 (8), 171 (14), 142 (25), 126 (15), 112 (20), 110 (12), 100 (74), 98 (68), 84 (46), 72 (70), 58 (100), 43 (79).

6.1. *21-Desoxoinandenin-12-ol und 21-Desoxoinandenin-13-ol* (**7**): 10 mg Inandenin-hydrochlorid (A und B) (**3-HCl**) wurden in 30 ml Tetrahydrofuran mit einem Überschuss an LiAlH_4 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Hydrochlorid des Reduktionsproduktes an Cellulose-Pulver chromatographiert, wobei man 5,3 mg gelbliches Öl erhielt. IR.: 3356 (breit, $\text{>N}-\text{H}$ und $-\text{OH}$). MS.: 383 (M^+ , 22), 354 (22), 353 (21), 325 (90), 311 (30), 112 (32), 101 (23), 98 (36), 84 (81), 72 (79), 70 (100), 57 (48), 55 (46), 44 (44), 43 (59), 41 (40).

6.2. **d₃-7**: 10 mg Inandenin-hydrochlorid (A und B) (**3-HCl**) wurden mit einem Überschuss an LiAlD_4 reduziert, vgl. Versuch 6.1. Ausbeute: 6,8 mg Base **d₃-7**. MS.: 386 (M^+ , 12), 356 (15), 328 (38), 314 (12), 143 (15), 112 (20), 100 (35), 98 (40), 86 (100), 84 (83), 69 (43), 58 (57), 55 (48), 44 (82).

7.1. *5,5',O-Triacetyl-21-desoxo-inandenin-12-ol und 5,5',O-Triacetyl-21-desoxo-inandenin-13-ol* (**8**): 5 mg **7** acetylierte man wie unter 3. beschrieben. Das über Aluminiumoxid mit Chloroform fil-

trierte Produkt (3,2 mg gelbliches Öl) gab folgende Spektren: IR.: 3333 (breit, $-\text{HN}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), 1727 ($-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$), 1629 ($\text{>N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$). MS. (Fig. 2): 509 (M^+ , 9), 466 (8), 449 (19), 409 (100), 395 (23), 349 (9), 310 (11), 169 (12), 157 (10), 143 (8), 114 (12), 112 (27), 98 (12), 97 (13), 84 (21), 72 (19), 70 (28), 57 (27), 55 (26), 43 (50).

7.2. **d₃-8**: 4 mg **d₃-7** ergaben bei der Acetylierung analog Versuch 7.1. 2,8 mg **d₃-8**. MS.: 512 (M^+ , 8), 469 (9), 453 (15), 412 (100), 398 (17), 353 (11), 313 (6), 213 (6), 169 (11), 159 (8), 157 (6), 145 (7), 143 (8), 114 (18), 112 (19), 100 (11), 98 (8), 86 (13), 84 (14), 72 (28), 70 (37), 55 (17), 44 (27), 43 (46), 41 (18).

8. *5,5',5'-Trimethylinandenin (A und B)* (**9**): 10 mg Inandenin-hydrochlorid (A und B) (**3-HCl**) in ca. 10 ml Formalin wurden mit einigen Tropfen Ameisensäure versetzt und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen des Reaktionsgemisches nahm man den Rückstand in wässriger Na_2CO_3 -Lösung auf, extrahierte mit CHCl_3 bei pH 10 und chromatographierte den Extrakt an Aluminiumoxid (3 g) mit Chloroform/Methanol = 20/1. Die Hauptfraktion ergab 4,8 mg gelbli-

ches Öl. IR. (CCl_4): 1712 ($\text{>C}=\text{O}$), 1645 ($\text{>N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$). MS.: 437 (M^+ , 12), 422 (16), 393 (5), 379 (13), 112 (26), 100 (42), 97 (61), 84 (58), 70 (26), 58 (100), 55 (22), 44 (25).

9. *Inandenin-12-ol und Inandenin-13-ol* (**10**). – 9.1. *Durch katalytische Hydrierung*: 20 mg Inandenin-hydrochlorid (A und B) (**3-HCl**) wurden in 30 ml Methanol mit 10 mg Platinoxid (*Heraeus*) hydriert (20°, 5 atm H_2 , 20 Std.). Nach Abfiltrieren des Katalysators brachte man das Filtrat zur Trockne. Zur Reinigung destillierte man das erhaltene Inandeninöl bei 210°/0,01 Torr (Metallbad):

10,5 mg farbloses Öl. IR.: 3401 und 3289 ($-\text{O}-\text{H}$, $\text{>N}-\text{H}$), 1623 (stark, $\text{>N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$). MS.: 397 (M^+ , 44; gef.: 397,3664 ± 0,0020, ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_2$: 397,3668), 380 (18), 367 (40), 101 (40), 98 (35), 84 (50), 72 (68), 70 (100), 55 (53), 44 (49).

9.2. *Durch Natriumborhydrid-Reduktion*: 15 mg Inandenin-hydrochlorid (A und B) (**3-HCl**) wurden in Methanol/Wasser = 5/1 5 Std. unter Rückfluss mit einem Überschuss an NaBH_4 , welches portionsweise zugegeben wurde, gekocht. Nach Abdampfen des Methanols zerstörte man das überschüssige NaBH_4 mit 2N HCl, stellte mit Na_2CO_3 basisch und extrahierte die Lösung mit Chloroform. Nach dem Trocknen der Chloroformextrakte und Abdampfen des Lösungsmittels destillierte man bei 210°/0,01 Torr (Metallbad); 9,8 mg. Das papierchromatographisch einheitliche Öl erwies sich auf Grund von Papierchromatogrammen, IR.- und Massenspektren als identisch mit dem unter 9.1. hergestellten Präparat.

10. *5,5',O-Triacetylinandenin-12-ol und 5,5',O-Triacetylinandenin-13-ol (11)*: 10 mg der Verbindung **10** acetylierte man wie unter Versuch 7.1. beschrieben. Ausbeute 6,1 mg gelbliches Öl.

IR.: 3333 ($\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), 1717 ($-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$), 1626 ($\text{>N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$). MS.: 523 (M^+ , 14), 480 (79), 436 (22), 420 (19), 169 (92), 157 (36), 143 (35), 114 (25), 112 (78), 100 (20), 98 (30), 84 (46), 72 (41), 70 (100), 55 (74), 44 (66), 43 (100).

11.1. *1,5,5'-Triacetylinandeninsäure-methylester (A und B) (12)*: 29 mg Inandenin-hydrochlorid (A und B) (**3**-HCl) wurden mit 3 ml 2N Salzsäure im unter Vakuum abgeschmolzenen Bombenrohr 10 Std. auf 150° erhitzt. Das Reaktionsgemisch brachte man im Rotationsverdampfer zur Trockne. Den Rückstand (*Inandeninsäure A und B*) löste man in 10 ml Methanol, leitete bei 0° bis zur Sättigung trockenes HCl-Gas ein und kochte anschliessend 1 Std. unter Rückfluss. Nach Abdampfen des Lösungsmittels acetylierte man den Rückstand (*Inandeninsäure-methylester A und B*) wie unter 3. beschrieben. Durch Filtrieren des Chloroformauszuges über Aluminiumoxid erhielt man nach

dem Abdampfen des Lösungsmittels 13,6 mg gelbliches Öl. IR.: (CCl_4) 3300 ($\text{HN}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), 1739 ($-\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{OCH}_3}$), 1637 ($\text{>N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$). MS. (Fig. 3): 553 (M^+ , 1), 510 (16), 436 (9), 399 (6), 382 (9), 338 (27), 326 (15), 312 (9), 294 (6), 242 (9), 213 (24), 199 (15), 169 (92), 157 (42), 143 (49), 114 (31), 112 (96), 100 (34), 98 (47), 87 (26), 84 (42), 83 (22), 72 (42), 70 (100), 55 (56), 44 (63), 43 (87), 41 (44).

11.2. *d₃-12*: 8 mg der in Versuch 11.1. hergestellten Inandeninsäure (A und B) wurden mit 2 ml CD_3OH verestert und anschliessend acetyliert (vgl. Versuch 11.1.): Ausbeute: 3,2 mg. MS.: 556 (M^+ , 1), 513 (12), 402 (5), 385 (5), 341 (22), 329 (11), 315 (6), 308 (7), 296 (5), 294 (5), 242 (9), 213 (21), 199 (12), 169 (82), 157 (39), 143 (45), 114 (32), 112 (93), 100 (30), 98 (49), 87 (31), 84 (50), 83 (30), 72 (43), 70 (100), 57 (42), 56 (45), 55 (86), 44 (80), 43 (98), 41 (65).

11.3. *d₉-12*: 6 mg des in Versuch 11.1. bereiteten Inandeninsäure-methylesters (A und B) wurden mit 1,5 ml d_9 -Acetanhydrid nach 3.2. acetyliert. Ausbeute: 2,5 mg. MS.: 562 (M^+ , 1), 516 (11), 385 (5), 338 (20), 327 (9), 313 (6), 249 (6), 219 (16), 172 (73), 161 (23), 147 (21), 146 (26), 117 (27), 115 (90), 104 (14), 103 (25), 98 (56), 90 (18), 89 (15), 84 (47), 83 (26), 75 (20), 73 (22), 72 (23), 71 (98), 70 (41), 69 (40), 57 (43), 55 (85), 46 (100), 45 (78), 44 (53), 43 (45), 41 (55).

12. *12-Desoxoinandenin und 13-Desoxoinandenin (13)*: 60 mg Inandenin-hydrochlorid (A und B) (**3**-HCl) in 30 ml 5N Salzsäure wurden mit 3 g aktiviertem Zinkstaub 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch stellte man mit konz. NH_3 ammoniakalisch, extrahierte mit Äther, trocknete die Ätherphase über Na_2SO_4 und dampfte ein. Analog Versuch 1. stellte man aus dem Rückstand das Hydrochlorid her, das man zweimal aus Methanol/Aceton umkristallisierte:

35,5 mg farblose Kristalle, Smp. 176,5–178,5°. IR.: 3367 (>NH), 1618 ($\text{>N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$). MS.: 381 (M^+ , 41), 365 (10), 351 (32), 338 (17), 115 (21), 112 (19), 101 (44), 98 (37), 84 (58), 72 (58), 70 (100), 55 (60), 44 (74), 43 (65), 41 (56).

13. *5,5'-Diacetyl-12-desoxo-inandenin und 5,5'-Diacetyl-13-desoxo-inandenin (14)*: 10 mg **13**-HCl wurden wie unter 7.1. beschrieben acetyliert: 7,8 mg gelbliches Öl. IR.: 3344 ($-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), 1613 ($\text{>N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$). MS.: 465 (M^+ , 23), 437 (10), 422 (100), 394 (12), 365 (22), 337 (20), 323 (21), 309 (13), 169 (77), 157 (30), 143 (30), 114 (26), 112 (71), 100 (20), 98 (27), 84 (39), 72 (43), 70 (86), 57 (60), 55 (64), 44 (66), 43 (83), 41 (61).

14. *1,5,5'-Triacetyl-12-desoxo-inandeninsäure-methylester und 1,5,5'-Triacetyl-13-desoxo-inandeninsäure-methylester (15)*: 20 mg **13**-HCl behandelte man mit 2N Salzsäure analog Versuch 11.1.

Ausbeute: 12,0 mg gelbliches Öl. IR.: 3445 und 3340 ($-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), 1720 ($-\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{OCH}_3}$), 1630 ($\text{>N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$). MS. (Fig. 4): 539 (M^+ , 1), 511 (9), 496 (36), 422 (20), 324 (39), 312 (13), 298 (11), 280 (12), 213 (30), 199 (22), 169 (65), 157 (52), 143 (51), 114 (34), 112 (100), 100 (31), 98 (35), 87 (32), 84 (40), 72 (34), 70 (91), 55 (39), 44 (36), 43 (53), 41 (28).

15. *Diäthylenketale 16a und 16b*: 50 mg Inandenin-hydrochlorid (A und B) (3-HCl) wurden wie unter 11.1. beschrieben mit 4 ml 2N HCl bei 150° hydrolysiert. Den nach dem Eindampfen erhaltenen Rückstand erhitzte man 10 Std. in 30 ml Benzol mit 3 ml frisch destilliertem Äthylenglykol und 2 mg wasserfreier *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückfluss mit Wasserabscheider zum Sieden. Nach Abdampfen des Benzols wurde das Reaktionsgemisch mit wässriger Na₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Der nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Rückstand wurde wie üblich mit LiAlH₄ reduziert. Das Reduktionsprodukt acetylierte man anschliessend nach der unter 7.1. beschriebenen Methode. Nach Filtration der Chloroformlösung über Aluminiumoxid erhielt man nach Abdampfen des Lösungsmittels 12 mg farbloses Öl. IR.: 3413 ($\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{N}-\text{C}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$), 1727 ($\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$), 1629 ($\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ >\text{N}-\text{C}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$), 1030 ($\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ >\text{C}-\text{O}-\text{C}< \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$). MS. (Fig. 5): 611 (M⁺, 1), 568 (5), 440 (9), 426 (10), 396 (5), 352 (5), 257 (16), 243 (15), 213 (14), 169 (29), 157 (13), 143 (17), 114 (13), 112 (31), 100 (15), 99 (20), 98 (20), 87 (24), 84 (25), 72 (19), 70 (47), 55 (36), 44 (38), 43 (100), 41 (36).

Hochaufgelöste Pike:

Gef.	Ber.	Summenformel	Gef.	Ber.	Summenformel
440,3118 ± 0,0022	440,3124	C ₂₃ H ₄₂ N ₃ O ₅	257,1737 ± 0,0026	257,1753	C ₁₄ H ₂₅ O ₄
426,2966 ± 0,0021	426,2968	C ₂₂ H ₄₀ N ₃ O ₅	243,1587 ± 0,0012	243,1596	C ₁₃ H ₂₃ O ₄

16. *N, N', N''-Triacetylspermidin*. – 16.1. *Aus Inandenin-hydrochlorid (A und B) (3-HCl)*: 25 mg Inandenin-hydrochlorid (A und B) wurden mit 2 g pulverisiertem KOH in einem Pyrex-Glasrohr unter Vakuum (12 Torr) abgeschmolzen und in einem Bombenofen 15 Min. auf 230° erhitzt. In dem aus dem Ofen herausstehenden Rohrende kondensierten sich 6,3 mg Spermidin, das mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert wurde. Nach chromatographischer Reinigung erwies sich die Substanz (5,1 mg) dünnschichtchromatographisch (Alox, Chloroform/Methanol = 10/1, und Kieselgel, Chloroform/Methanol = 3/1) und massenspektrometrisch als identisch mit *N, N', N''*-Triacetylspermidin.

16.2. *Aus Spermidin*: 1,504 g Spermidin wurden in 20 ml Benzol gelöst, unter Kühlung mit 10 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen. Anschliessend arbeitete man wie unter 3.1. beschrieben auf, und erhielt nach Filtration der Substanz mit Chloroform/Methanol = 3/1 über Kieselgel 2,185 g eines gelben Öles, aus dem nach längerem Stehen im Kühlschrank die Triacetylverbindung auskristallisierte. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Methanol/Äther erhielt man 1,784 g farblose Kristalle, Smp. 113–114,5°. MS. (Fig. 6): 271 (M⁺, 3), 229 (6), 228 (21), 169 (19), 157 (18), 144 (13), 143 (91), 130 (11), 129 (100), 115 (13), 114 (14), 112 (32), 101 (9), 100 (65), 98 (10), 87 (9), 84 (38), 73 (12), 72 (20), 70 (48), 56 (27), 44 (37), 43 (46).

Hochaufgelöste Pike:

Gef.	Ber.	Summenformel	Gef.	Ber.	Summenformel
228,1709 ± 0,0011	228,1712	C ₁₁ H ₂₂ N ₃ O ₃	129,1033 ± 0,0006	129,1028	C ₆ H ₁₃ N ₂ O
169,1341 ± 0,0008	169,1341	C ₉ H ₁₇ N ₂ O	112,0765 ± 0,0006	112,0762	C ₆ H ₁₀ NO
157,1337 ± 0,0008	157,1341	C ₈ H ₁₇ N ₂ O	100,0761 ± 0,0005	100,0762	C ₅ H ₁₀ NO
143,1176 ± 0,0007	143,1184	C ₇ H ₁₅ N ₂ O			

LITERATURVERZEICHNIS

[1] 137. Mitteilung: *J. Naranjo, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv. 53*, 749 (1970).
 [2] *M. M. Badawi, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv. 51*, 1813 (1968).
 [3] *C. G. Baumann, W. Dietsche & C. H. Eugster*, *Chimia 14*, 85 (1960).
 [4] *H. J. Veith & M. Hesse*, *Advances in Mass Spectrometry*, im Druck.
 [5] *K. Sailer & M. Hesse*, *Helv. 51*, 1817 (1968).

- [6] *H. Audier, A. Diara, M. Durazo, M. Fétizon, P. Foy & W. Vetter*, Bull. Soc. chim. France 1963, 2827.
- [7] *C. Tamura, G. A. Sim, J. A. D. Jeffreys, P. Bladon & G. Ferguson*, Chem. Commun. 1965, 485.
- [8] *C. Mayer, W. Trueb, J. Wilson & C. H. Eugster*, Helv. 51, 661 (1968).
- [9] *C. L. Green, C. Mayer & C. H. Eugster*, Helv. 52, 673 (1969).
- [10] *Ch. Poupal, B. Rodriguez, H.-P. Husson, P. Potier & M.-M. Janot*, C.r. hebd. Séances Acad. Sci. [C] 269, 335 (1969).
- [11] *E. Schlittler & J. Hohl*, Helv. 35, 29 (1952).

160. Über die Stereochemie der Hydrogenolyse von N-Benzyl-Bindungen I. Die Hydrogenolyse von Derivaten der 2-Amino-2-phenyl-propionsäure

von **H. Dahn, J. A. Garbarino** und **C. O'Murchu**¹⁾

Institut de Chimie Organique de l'Université, Lausanne

Herrn Dr. *O. Isler* zum 60. Geburtstag gewidmet

(26. VI. 70)

Summary. The stereochemistry of the hydrogenolysis of benzyl-N bonds was studied using *S*(+)-2-dimethylamino-2-phenyl-propionic acid (I) and its derivatives, and *R*(-)-2-anilino-2-phenyl-propionic acid (II). The configuration of I was confirmed, that of II established by ORD measurements, after transformation of the phenyl into cyclohexyl groups. On a palladium catalyst the hydrogenolysis of I, its methyl and ethyl esters and its amide proceeded with 72 to 99% inversion of configuration, that of II with at least 66% inversion. The ester of the quaternary ammonium derivative of I gave as much inversion as retention (= racemisation).

Die katalytische Hydrogenolyse von Benzylderivaten, eine Reaktion von präparativer Bedeutung, ist in bezug auf ihren Mechanismus noch nicht genau bekannt. Die Arbeitsgruppen von *Bonner* und *Mitsui* haben ihre Stereochemie untersucht und festgestellt, dass optisch aktive benzylartige Gruppen, die an Sauerstoff gebunden sind, an Nickel-Katalysatoren unter Retention der Konfiguration abgespalten werden [2] [3] [4], an Palladium dagegen unter überwiegender Inversion [4] [5]. Die Gründe für diesen Unterschied sind nicht genau bekannt; es kann sich um unterschiedliche Adsorption handeln [4] [5] [6]. Leichter spaltbare Verbindungen wie substituierte Benzylhalogenide [7] liefern racemisierte Hydrogenolysenprodukte; dies gilt auch für S-Benzylverbindungen [8], vielleicht infolge von Katalysatorvergiftung.

In diesem Zusammenhang wäre es interessant, das stereochemische Verhalten von N-Benzylverbindungen zu kennen. *Bonner & Zderic* [3] sowie *Mitsui & Sato* [9] erzielten mit 2-Amino-2-phenyl-propionsäure-äthylester [10] nur bei hoher Temperatur eine Hydrogenolyse der C-N-Bindung, neben Hydrierung des Benzolringes; mit Pd wurde überwiegend Racemisierung beobachtet [9]. Für 2-Anilino-2-phenyl-propionsäure und ihren Methylester wurde an Pd-Katalysatoren überwiegend Retention vermutet [9], was im Gegensatz zu der Hydrogenolyse von O-Benzylverbindungen steht.

¹⁾ Aus den Dissertationen *J. A. Garbarino*, Lausanne 1966, und *C. O'Murchu*, Lausanne 1967. Vorläufige Mitteilung s. [1].