

**161. Über die Stereochemie der Hydrogenolyse von  
N-Benzyl-Bindungen II [1]  
Die Deuteriolyse von chiralem N,N-Dimethyl-phenylglycin und  
die Konfiguration von (+)-Phenyl-essigsäure-2-d<sub>1</sub>**

von **H. Dahn** und **C. O'Murchu**<sup>1)</sup>

Institut de chimie organique de l'Université, Lausanne

(26. VI. 70)

*Summary.* The steric course of the hydrogenolytic cleavage of benzyl-N-bonds using Pd-C catalyst was determined by deuteriolysis of *R*(-)-N,N-dimethyl-phenylglycine I, which gave (+)-phenylacetic acid containing 70% of the monodeutero compound. The configuration of (+)-phenylacetic acid-2-d<sub>1</sub> was determined (*S*) and its optical purity estimated by *Schmidt* degradation to chiral *S*(+)-benzylamine- $\alpha$ -d<sub>1</sub>. On the basis of these results, hydrogenolysis of I can be evaluated to proceed by 80% inversion and 20% retention of configuration. Methyl N,N-dimethyl-phenylglycinate yielded racemized methyl phenylacetate-2-d<sub>1</sub>.

In einer vorhergehenden Mitteilung [1] haben wir gezeigt, dass die Hydrogenolyse der N-Benzyl-Bindung in Derivaten der  $\alpha$ -Amino- $\alpha$ -phenylpropionsäure an Palladiumkatalysator unter Inversion verläuft. Dieser Befund ist in Einklang mit den Resultaten umfangreicher Untersuchungen an O-Benzylverbindungen [2], widerspricht jedoch früheren Ergebnissen [3]. Wir haben daher nach weiteren Beispielen gesucht und die Hydrogenolyse von Phenylglycin und seinen Derivaten bearbeitet.

Während die Hydrogenolyse von Phenylglycin und seinem Äthylester an Pd-C sehr langsam und mit schlechter Ausbeute verlief, liess sich N,N-Dimethyl-phenylglycin (I) als tertiäres Amin erwartungsgemäss [4] leicht zu Phenylessigsäure (II) und Dimethylamin spalten. Phenylessigsäure ist achiral; sie kann optisch aktiv werden, wenn 1 H der Methylengruppe durch D ersetzt ist. Daher wurde in Vorversuchen rac. I mit D<sub>2</sub> gespalten; der Katalysator wurde durch Reduktion von PdCl<sub>2</sub> mit D<sub>2</sub> in Gegenwart von Kohle hergestellt. Die Deuteriolyse von I in D<sub>2</sub>O war von einem langsamen H-D-Austausch begleitet (Kontrolle mittels NMR.): während nach 6 h Kontakt die isolierte Phenylessigsäure pro Molekel 1,12 Atome D enthielt, waren es nach 40 h 1,70 Atome. Hierfür war das Lösungsmittel mitverantwortlich: nach Deuteriolyse in Äthanol-H enthielt das gewonnene II nur 0,05 Atome D pro Molekel. Um den Austausch gering zu halten, sollte also rasch gearbeitet werden.

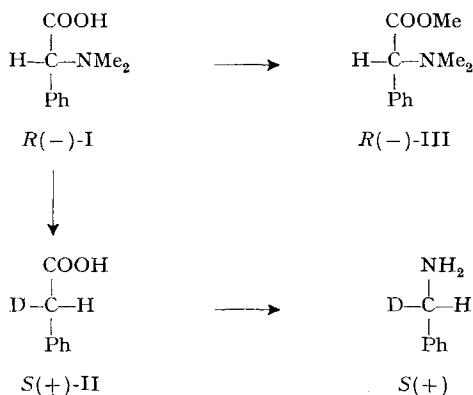
Zur Untersuchung der Stereochemie war optisch aktives I zu verwenden. Um dieses zu erhalten, wurde *R*(-)-Phenylglycin [5] [6] in Gegenwart von 2 Mol-Äqu. CH<sub>2</sub>O [7] zu *R*(-)-I hydriert. Ferner wurde aus *R*(-)-I mittels Diazomethan der Methyl ester *R*(-)-III hergestellt.

Bei der Deuteriolyse von *R*(-)-I (opt. Reinheit 92%) wurden 79% rechtsdrehende Phenylessigsäure-2-d (II-d) ( $[\alpha]_D^{20} = +0,90^\circ$ ) erhalten, die laut NMR.-Spektrum 1 Atom D enthielten. Zur genaueren massenspektrometrischen Bestimmung der

<sup>1)</sup> Aus der Dissertation C. O'Murchu, Lausanne 1967.

Isotopenverteilung wurde die Säure mittels Diazomethan in den rechtsdrehenden Methylester ( $[\alpha]_D^{23} = +0,46^\circ$ ) verwandelt. Dieser enthielt 0,88 D-Atome, wovon 0,70 in der monodeuterierten Form II-d<sub>1</sub> und 0,18 dideuteriert als II-d<sub>2</sub> vorlagen. Die di-deuterierten Molekeln sind, ebenso wie die undeuterierten, achiral.

Zur Deutung der Resultate mussten wir Konfiguration und Drehungsbetrag von Phenylelessigsäure-2-d<sub>1</sub> bestimmen. Wir haben daher (+)-II-d mit Hilfe des *Schmidtschen* Abbaus in Benzylamin-1-d<sub>1</sub> verwandelt; dieses zeigte  $[\alpha]_D^{20} = +0,70^\circ$  ( $c = 20$  in inakt. Benzylamin). *Streitwieser & Wolfe* [8] haben für (+)-Benzylamin-1-d<sub>1</sub> durch Verknüpfung mit *R*(-)-Benzylalkohol-1-d<sub>1</sub> [9] die *S*-Konfiguration abgeleitet. Da der *Schmidtsche* Abbau mit fast völliger Retention der Konfiguration verläuft [10], muss (+)-Phenylelessigsäure-2-d<sub>1</sub> ebenfalls die Chiralität *S* besitzen. Die Hydrogenolyse von *R*(-)-I zu *S*(+)-II verläuft also unter Inversion der Konfiguration.



Zur Abschätzung der Stereoselektivität der Hydrogenolyse ist das gefundene  $[\alpha]_D = 0,70^\circ$  des Benzylamins-d<sub>1</sub> mit dem von *Gerlach* [11] berechneten Wert von  $1,77^\circ$  zu vergleichen. Massenspektrometrisch war festgestellt worden, dass der gewonnene *S*(+)-Phenylelessigsäure-methylester 70% chirale 2-d<sub>1</sub>-Molekeln enthielt. Wenn man annimmt, dass weder bei der Veresterung mit Diazomethan noch beim *Schmidtschen* Abbau H-D-Austausch eingetreten war, so darf man sowohl für das Deutergenolysenprodukt II als auch für Benzylamin Anwesenheit von 70% chiralen d<sub>1</sub>-Molekeln annehmen; die restlichen 30% haben ihre Chiralität durch Austausch verloren, und zwar während der Deuteriolyse. Ein Vergleich der spezifischen Drehung des chiralen Anteils des *S*(+)-Benzylamins-d<sub>1</sub> mit dem theoretischen Wert ergibt, dass es zu ca. 55% optisch rein war. Bei völliger Retention der Konfiguration während des *Schmidtschen* Abbaus gilt die 55-proz. optische Reinheit auch für die *S*(+)-Phenylelessigsäure-2-d<sub>1</sub>, deren spezifische Drehung sich daher zu  $+1,60^\circ$  berechnet. Da das Ausgangsmaterial der Hydrogenolyse *R*(-)-I zu 92% optisch rein war, das Produkt *S*(+)-II-d<sub>1</sub> zu 55%, ist der Grad der Stereoselektivität 60%. Dies bedeutet, dass 80% der Molekeln von I unter Inversion der Konfiguration, 20% unter Retention reagiert haben.

Der Methylester *R*(-)-III lieferte bei der Deuteriolyse racemischen Phenylelessigsäure-methylester; dieser enthielt laut NMR.-Spektrum ca. 0,9 D-Atome, von denen nach dem Massenspektrum 0,62 als d<sub>1</sub>- und 0,20 als d<sub>2</sub>-Derivat vorlagen. Dies beweist,

dass die Racemisierung von III nicht auf Austausch zurückzuführen ist, sondern auf mangelnde Stereospezifität bei der Hydrogenolyse. Bei den Derivaten der 2-Dimethylamino- und der 2-Anilino-2-phenyl-propionsäure hatten wir ebenfalls beobachtet, dass die Hydrogenolyse der Ester mit geringerer Stereospezifität verläuft als diejenige der freien Säuren [1].

Wir danken Herrn *R. Liardon* vom Institut de chimie physique der EPFL für die Aufnahme der Massenspektren.

**Experimentelles.** – Die Smp. sind korrigiert. Mikroanalysen: Dr. *K. Eder*, Ecole de Chimie, Université de Genève. IR.-Spektren: *Beckman* IR 5; NMR.-Spektren (in  $\delta$ ): *Varian* A-60 A; Massenspektren: *Atlas* CH-4 des physikalisch-chemischen Institutes; spez. Drehungen der Deuteriumverbindungen: *Perkin-Elmer* 141 des biochemischen Institutes.

1. *R(-)-N,N-Dimethyl-phenylglycin* (*R(-)-I*). 6,78 g (45 mMol) *R(-)-Phenylglycin* [6] und 7,1 ml 38-proz. Formalinlösung (90 mMol  $\text{CH}_2\text{O}$ ) wurden in 270 ml Wasser mit 6,5 g 10-proz. Pd-C hydriert. Nach 75 min war die  $\text{H}_2$ -Aufnahme beendet (105% d. Th.). Die Lösung wurde filtriert und eingedampft, der Rückstand aus Alkohol-Aceton umkristallisiert: 5,84 g (72%) vom Smp. 257° (Zers.);  $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = -133^\circ \pm 0,6^\circ$  ( $c = 1,00$  in Wasser). IR.-Spektrum (KBr): 1740  $\text{cm}^{-1}$  (COOH); 1628  $\text{cm}^{-1}$  (COO<sup>-</sup>); (in  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1740  $\text{cm}^{-1}$  (COOH).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (179,2) Ber. C 67,02 H 7,31 N 7,82% Gef. C 67,16 H 7,16 N 7,77%

2. *R(-)-N,N-Dimethyl-phenylglycin-methylester* (*R(-)-III*). Eine Lösung von 2,68 g *R(-)-I* (15,0 mMol;  $[\alpha]_{\text{D}} = 120^\circ$ , d. h. opt. Reinheit 92%) in 120 ml Methanol wurde mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung 1 h stehengelassen, dann destilliert: 1,46 g (51%) III, Sdp. 113 bis 114°/12 Torr;  $n_{\text{D}}^{21} = 1,5058$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -117^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,12$  in Alkohol). IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 2810, 2770  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ ); 1730, 1340  $\text{cm}^{-1}$  (Ester). NMR. ( $\text{CCl}_4$ ): 2,20 ppm, 6H ( $\text{NMe}_2$ ); 3,63 ppm, 3H (OMe); 3,90 ppm, 1H (CH); ca. 7,3 ppm, 5H (Phenyl).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  (193,2) Ber. C 68,38 H 7,82 N 7,24% Gef. C 68,32 H 7,81 N 7,37%

3. *Deuteriolyse von R(-)-I*. 5,37 g *R(-)-I* (opt. Reinheit 92%) in 45 ml  $\text{D}_2\text{O}$  wurden mit 1,5 g 10-proz. Pd-C (hergestellt durch Reduktion von  $\text{PdCl}_2$  mittels  $\text{D}_2$  in Gegenwart von Kohle) unter  $\text{D}_2$  bei 24° geschüttelt. In 500 min. wurden 118% d. Th. an  $\text{D}_2$  aufgenommen. Die Lösung wurde filtriert und mit 1 ml 2N HCl angesäuert; die ausfallende Phenylelessigsäure-*d* wurde aus Petroläther umkristallisiert: 3,26 g (79%) von Smp. 75–76°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0,90^\circ \pm 0,03^\circ$  ( $c = 10$  in  $\text{CHCl}_3$ ). Das NMR.-Spektrum zeigte die Anwesenheit von ca. 1,0H in der Methylengruppe.

*Methylester von S(+)-II*. 0,25 g (1,9 mMol) *S(+)-II* aus Deuteriolyse wurden in 10 ml Äther mit überschüssiger Diazomethanlösung verestert. Durch Destillation wurden 0,25 g (85%) Methylester gewonnen.  $n_{\text{D}}^{20} = 1,5060$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +0,46^\circ \pm 0,02^\circ$  ( $c = 15$  in Alkohol). Das Massenspektrum zeigte 0,88 D-Atome pro Molekel, davon 0,70 als  $\text{d}_1$ -Derivat und 0,18 als  $\text{d}_2$ -Derivat.

*S(+)-Benzylamin-1-d<sub>1</sub>*. 2,74 g *S(+)-II* (20,0 mMol) aus obiger Deuteriolyse wurden in 18 ml Chloroform mit 4,6 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bei 45° gerührt und während 2,5 h mit insgesamt 1,66 g (25,0 mMol) Natriumazid versetzt. Nach 1 h bei 45° wurde erkalten gelassen, mit 4N NaOH auf pH = 10 gestellt und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen und Destillieren wurden 0,30 g (19%) vom Sdp. 72°/14 Torr isoliert;  $n_{\text{D}}^{22} = 1,5410$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +0,81^\circ$  ( $c = 13$  in Chloroform);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0,70^\circ \pm 0,02^\circ$  ( $c = 20$  in gewöhnlichem Benzylamin). Lit. [8]: Sdp. 81°/18 Torr;  $n_{\text{D}}^{25} = 1,5404$ ; [11]:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1,77^\circ$ .

4. *Deuteriolyse von R(-)-N,N-Dimethyl-phenylglycin-methylester* (*R(-)-III*). – A) 1,38 g *R(-)-III* (opt. Reinheit 92%) wurden in 40 ml Äther mit 0,7 g deuteriertem Pd-C unter  $\text{D}_2$  geschüttelt. Nach 30 h waren 110% d. Th. an  $\text{D}_2$  aufgenommen. Die Ätherlösung wurde filtriert, mit 2N HCl und Wasser gewaschen und getrocknet und lieferte 0,55 g (51%) Phenylelessigsäure-methylester,  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 0,00^\circ$  ( $c = 23$  in Alkohol). Aus dem sauren Extrakt wurden 0,31 g (22%) Ausgangsmaterial von  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -119^\circ$  ( $c = 2,06$  in Alkohol) zurückgewonnen.

B) 0,965 g (5,00 mMol) *S(+)-III* (opt. Reinheit 25%) wurden in Gegenwart von 0,3 ml Essigsäure in 10 ml Deuterioäthanol mit 0,30 g 10-proz. deuteriertem Pd-C unter  $\text{D}_2$  geschüttelt. In 3 h wurden 109% d. Th. an  $\text{D}_2$  aufgenommen. Nach Aufarbeitung wie oben wurden durch Destillation 0,47 g (62%) Phenylelessigsäure-methylester gewonnen;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0,003^\circ$  ( $c = 27,8$  in Alkohol). Das

NMR.-Spektrum zeigte 0,85 D-Atome pro CH<sub>2</sub>-Gruppe. Im Massenspektrum waren 0,81 D-Atome pro Molekel zu erkennen, wovon 0,62 als d<sub>1</sub>-Derivat und 0,19 als d<sub>2</sub>-Derivat.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Vorhergehende Mitteilung: *H. Dahn, J. A. Garbarino & C. O'Murchu*, *Helv.* 53, 1370 (1970).  
 [2] *S. Mitsui, K. Iijima & T. Masuko*, *Nippon Kagaku Zasshi* 84, 833 (1963) [*Chem. Abstr.* 60, 5369 (1964)]; *A. M. Khan, F. J. McQuillan & I. Jardine*, *Tetrahedron Letters* 1966, 2649; *J. chem. Soc. (C)* 1967, 136.  
 [3] *S. Mitsui & E. Sato*, *Nippon Kagaku Zasshi* 86, 416 (1965) [*Chem. Abstr.* 63, 8149 (1965)].  
 [4] *H. Dahn & U. Solms*, *Helv.* 35, 1162 (1952); *H. Dahn, P. Zoller & U. Solms*, *ibid.* 37, 565 (1954); *L. Birkofer*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 75, 429 (1942).  
 [5] *E. Fischer & O. Weichold*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 41, 1286 (1908); *M. Betti & M. Mayer*, *ibid.* 41, 2071 (1908); *A. Ingersoll & R. Adams*, *J. Amer. chem. Soc.* 44, 2933 (1922).  
 [6] *C. S. Marvel & W. A. Noyes*, *J. Amer. chem. Soc.* 42, 2259 (1920).  
 [7] *R. E. Bowman & H. H. Stroud*, *J. chem. Soc.* 1950, 1342.  
 [8] *A. Streitwieser jr. & J. R. Wolfe jr.*, *J. org. Chemistry* 28, 3263 (1963).  
 [9] *A. Streitwieser jr., J. R. Wolfe jr. & W. D. Schaeffer*, *Tetrahedron* 6, 338 (1959); *V. E. Althouse, D. M. Feigl, W. A. Sanderson & H. S. Mosher*, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 3595 (1966).  
 [10] *A. Cambell & J. Kenyon*, *J. chem. Soc.* 1946, 25.  
 [11] *H. Gerlach*, *Helv.* 49, 2481 (1966).

### 162. 3-O-Phosphoryl-digitoxigenin

Partialsynthetische Versuche in der Reihe der Herzgifte, 3. Mitteilung<sup>1)</sup>

von **Ludwika Sawlewicz, Horst H. A. Linde** und **Kuno Meyer**

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

(26. VI. 70)

*Zusammenfassung:* Die Bereitung von 3-O-Phosphoryl-digitoxigenin (III), seines Dinatrium- und Piperaziniumsalses sowie seines Dimethylesters IV wird beschrieben.

Die Gruppe der chemisch sehr nahe verwandten herzwirksamen Steroid-Glykoside ist durch die ihnen gemeinsame, weitgehend selektive Wirkung auf den Herzmuskel ausgezeichnet; für diese ist grundsätzlich der Geninanteil verantwortlich, während die an C-3 haftende Zuckerkomponente dafür nur von sekundärer Bedeutung ist, was vergleichende Versuche mit Glykosiden und den ihnen zugrundeliegenden Geninen sowohl beim Tier als auch beim herzinsuffizienten Menschen ergeben haben [2].

Im Rahmen von teilsynthetischen Versuchen in der Reihe der Steroid-Herzgifte beabsichtigten wir u. a. auch, den Zuckeranteil der bekanntesten und in der Medizin meistgebrauchten Glykoside vom Typus des Digitoxins durch Reste zu ersetzen, die der Gesamtmolekel eine besonders hohe Wasserlöslichkeit verleihen. Hier wird in Ergänzung früherer Arbeiten<sup>2)</sup> in dieser Richtung die Bereitung des im Titel genannten Phosphorsäureesters beschrieben.

Zur Gewinnung von 21-O-phosphorylierten Steroiden, die früher nur durch mehrstufige Verfahren zugänglich waren (s. z. B. [4]), sind in neuerer Zeit verschiedene

<sup>1)</sup> 2. Mitt. [1].

<sup>2)</sup> Erste Versuche in dieser Richtung waren von uns bereits vor längerer Zeit durch Bereitung der gut wasserlöslichen Kaliumsalze der Bernsteinsäurehalbesten von Digitoxigenin und von verwandten Aglykonen unternommen worden [3].