

Über Aminoacyl-norephedrine

VON GÜNTHER DREFAHL, HELMUT AROLD und GÜNTHER BURCKHARDT

Inhaltsübersicht

Es wird über die Synthese von Aminoacylderivaten des Norephedrins berichtet, die durch Umsetzung von N-Phthalaminosäurechloriden mit Norephedrin gelingt.

Die Synthese von Acylderivaten der Ephedrine ist häufig beschrieben worden¹⁻³). Dagegen finden sich unseres Wissens keine Angaben über die Darstellung von Aminoacyl-Derivaten in der Literatur. Es liegen sterisch die gleichen Verhältnisse vor wie bei den allo-Formen der β -Hydroxyamino-säuren (z. B. Allothreonin). Wie aus deren Estern sollten sich deshalb auch nach den üblichen Methoden der Peptidsynthese mit N-geschützten Amino-säuren und Norephedrin die entsprechenden Aminoacyl-amide gewinnen lassen.

Die Umsetzung von Carbobenzoxyamino-säuren mit Norephedrin nach der Methode der gemischten Anhydride⁴) führt in nur schlechten Ausbeuten zu den gewünschten Verbindungen. Ebenso unbefriedigend verläuft deren Synthese mit Hilfe der Carbodiimid-Methode⁵), werden doch dabei beträchtliche Mengen von Cbo-Aminoacyl-dicyclohexylharnstoffen erhalten, z. B. Cbo-glycyl-N,N'-dicyclohexylharnstoff (Schmp. 127–128°) und Cbo-glycylglycyl-dicyclohexylharnstoff (Schmp. 228–229°). Diese Ergebnisse sind sicher auf die abgeschwächte Basizität des Norephedrins zurückzuführen.

Ganz glatt verläuft dagegen die Bildung der Aminoacyl-norephedrine über die N-Phthaloylaminosäurechloride durch Umsetzung der Komponenten in Chloroform bei Temperaturen zwischen –5 und 0° in Gegenwart von Triäthylamin. Zur Vermeidung der O-Acylierung wird stets mit einem Über-

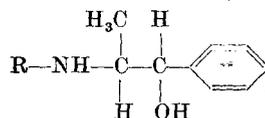
¹) S. KANAO, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 95 (1930).

²) A. DABROWSKY, Mh. Chem. **82**, 122 (1951).

³) Z. FÖLDI, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 2264 (1930).

⁴) R. A. BOISSONNAS, Helv. chim. Acta **34**, 874 (1951); J. R. VAUGHAN u. R. L. OSATO, J. Amer. chem. Soc. **74**, 676 (1952).

⁵) J. C. SHEEHAN u. G. P. HESS, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1067 (1955).

Tabelle 1
 N-(N'-Phthaloylaminoacyl)-


R—	Konfig. d. Norephedrins	Schmp.	Ausbeute	$[\alpha]_D^{21}$ in Aceton (c)
Phth—glycyl-	L	178—179°	80,6%	— 8,3° (3,8)
Phth—L—alanyl-	L	135—136°	74,6%	+ 2,8° (2,0)
Phth—DL—alanyl-	L	161—162°	83,8%	—
Phth—D—phenylalanyl-	L	91—92°	87,5%	+81,0° (2,4)
Phth—DL—phenylalanyl-	L	92—94°	89,4%	—
Phth—glycyl-	D	178—179°	73,2%	+ 8,23° (3,4)
Phth—glycyl-	DL	105—106°	77%	—
Phth—DL—alanyl-	D	161—162°	85%	—
Phth—L—norvalyl-	D	134—135°	80,5%	+12,2° (3,2)
Phth—D—phenylalanyl-	D	89—91°	74,5%	+99,0° (2,5)
Phth—DL—phenylalanyl-	D	93—94°	77,4%	—

schuß von Norephedrin gearbeitet. Die N-Phthaloylaminoacyl-Verbindungen des Norephedrins werden durch Umkristallisation aus Aceton/Wasser oder Alkohol/Wasser als gut kristallisierende Substanzen mit Ausbeuten von etwa 80% erhalten. Tab. 1.

Die Verbindungen der Phenylalanin-Reihe kristallisieren unter diesen Bedingungen mit Kristallwasser. Je nach der Trocknungstemperatur werden 1, 0,75 und 0,5 Mol Kristallwasser gefunden, das hartnäckig festgehalten wird und sich erst durch Schmelzen bei 100° im Vakuum vollständig entfernen läßt.

Die Phthaloyl-Schutzgruppe wird mittels Hydrazinhydrat⁶⁾ entfernt. In den beiden von uns untersuchten Fällen, N-(N'-Phthaloyl-DL-phenylalanyl)-L-norephedrin und N-(N'-Phthaloyl-DL-alanyl)-D-norephedrin gelingt die Isolierung der freien Amine am besten in Form des Acetats. Beide Verbindungen erweisen sich als papierchromatographisch einheitlich (System n-Propanol/Wasser; 7:3; Schleicher und Schüll 2040 A). Zur weiteren Charakterisierung dienten die Benzoyl-Derivate.

⁶⁾ H. R. ING u. R. H. F. MANSKE, J. chem. Soc. [London] 1926, 2348.

Tabelle 1
L-norephedrin

Bruttoformel	Mol.-Gew.	C		H		N	
		ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
$C_{19}H_{18}N_2O_4$	338,3	67,45	67,82	5,65	5,75	8,25	8,53
$C_{20}H_{20}N_2O_4$	352,4	68,17	67,61	5,73	5,77	7,98	8,06
$C_{20}H_{20}N_2O_4$	352,4	68,17	67,70	5,73	5,71	7,98	8,09
$C_{26}H_{24}N_2O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O^{a)}$	437,5	71,38	71,02	5,76	5,80	6,44	6,56
$C_{26}H_{24}N_2O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O^{b)}$	437,5	71,38	71,05	5,76	5,68	6,44	6,39
$C_{19}H_{18}N_2O_4$	338,3	67,45	66,64	5,65	5,52	8,25	8,59
$C_{19}H_{18}N_2O_4$	338,3	67,45	67,31	5,65	5,59	8,25	8,38
$C_{20}H_{20}N_2O_4$	352,4	68,17	68,47	5,73	5,52	7,98	8,08
$C_{22}H_{24}N_2O_4$	380,5	69,41	69,95	5,36	6,44	7,39	7,67
$C_{26}H_{24}N_2O_4^{b)}$	428,5	72,69	72,33	5,56	5,75	6,55	6,39
$C_{26}H_{24}N_2O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O^{a)}$	437,5	71,38	71,72	5,76	5,50	6,44	5,97

a) nach Trocknen im Vakuum bei 60°.

b) kristallwasserfrei nach Schmelzen im Vakuum bei 100°.

Das für die Synthesen benötigte Norephedrin wurde nach REBSTOCK⁷⁾ durch Hydrierung von Isonitrosopropiophenon gewonnen und über die Bitartrate⁸⁾ in die optischen Antipoden gespalten.

Beschreibung der Versuche

Die angegebenen Schmelzpunkte sind in der offenen Kapillare bestimmt und nicht korrigiert. Alle Drehwerte sind in Aceton-Lösung gemessen; Fehlergrenze $\pm 1^\circ$.

N-Phthaloylaminosäurechloride

Die nach SHEEHAN et al.⁴⁾ dargestellten N-Phthaloylaminosäuren werden in absolutem Benzol gelöst und mit äquimolaren Mengen PCl_5 1 Stunde auf 40–45° erwärmt. Nach Eindampfen im Vakuum wird aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Auf eine Kristallisation kann jedoch verzichtet werden und der Rückstand nach dem Abdampfen in Chloroform aufgenommen und direkt zur Umsetzung verwendet werden.

Die in Tab. 1 angeführten Verbindungen sind alle analog der nachfolgenden Vorschrift dargestellt worden.

⁷⁾ M. C. REBSTOCK et al., J. Amer. chem. Soc. **73**, 3668 (1951).

⁸⁾ W. N. NAGAI u. S. KANAO, Liebigs Ann. Chem. **470**, 157 (1929).

N-(N'-Phthaloyl-D-phenylalanyl)-D-norephedrin

Zu einer Lösung von 300 mg (2 mMol) D-Norephedrin und 0,6 cm³ (4 mMol) Triäthylamin in 60 cm³ absolutem Chloroform wird bei -5° innerhalb 30 Minuten die Lösung von 500 mg (1,6 mMol) N-Phthaloyl-D-phenylalanylchlorid in Chloroform zugetropft. Nach 1/2stündigem Rühren bleibt die Lösung 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Anschließend wird mit 2 n HCl, Wasser, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum bei 30° verdampft. Der Rückstand wird in wenig heißem Aceton gelöst und Wasser bis zur beginnenden Trübung zugegeben. Die bei langsamer Abkühlung entstandenen Kristalle werden nach dem Stehen über Nacht abgesaugt und mit wäßrigem Aceton nachgewaschen. Schmp. 89–91°; Ausbeute 74,5% d. Th. $[\alpha]_D^{21} = +99,0^\circ$ (c = 2,5; Aceton).

N-(DL-Phenylalanyl)-L-norephedrin-acetat

Aus 1,7 g N-Phthaloyl-DL-phenylalanin und 0,8 g L-Norephedrin wird auf die oben beschriebene Weise das Amid hergestellt. Das Rohprodukt wird in 100 cm³ Alkohol gelöst und nach Zugabe von 3 cm³ Hydrazinhydrat 10 Minuten unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 16stündigem Stehen wird vom ausgeschiedenen Phthalsäurehydrazid abgenutscht und mit etwas Alkohol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 50 cm³ H₂O aufgenommen und 4–5 mal mit Essigester extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Essigesters im Vakuum wird in 70 cm³ H₂O aufgenommen und mit Eisessig auf pH 5–6 angesäuert. Nach 2stündigem Stehen im Eisschrank wird vom Niederschlag abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in wenigen cm³ Alkohol gelöst und mit Ammoniak auf pH 8 gebracht. Nach dem Eindampfen im Vakuum wird mit etwa 200 cm³ Äther extrahiert und der Extrakt auf ein kleines Volumen eingengt. Nach 2–3 Tagen scheiden sich farblose Nadeln vom Schmp. 102–103° ab. Ausbeute 64,5%.

C₂₀H₂₆N₂O₄ (358,4) ber.: C 67,02; H 7,27; N 7,79;
gef.: C 67,88; H 7,54; N 7,97.

N',O-Dibenzoylderivat

30 mg vorstehender Verbindung werden in wenig Äther gelöst und in Gegenwart 2 n NaOH mit kleinen Portionen Benzoylchlorid geschüttelt. Beim Verdunsten des Äthers scheidet sich die Benzoylverbindung ab. Sie wird abgesaugt und aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Ausbeute 25 mg (58,8%) vom Schmp. 186–187°.

C₃₂H₃₀N₂O₄ (506,6) ber.: N 5,53; gef.: N 5,73.

N-(DL-Alanyl)-D-norephedrin-acetat

350 mg N-(N'-Phthaloyl-DL-alanyl)-D-norephedrin werden in 50 cm³ Alkohol gelöst und mit 1 cm³ Hydrazinhydrat 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach 16stündigem Stehen wird wie oben aufgearbeitet. Farblose, büschelförmige Kristalle vom Schmp. 125–127°. Ausbeute 44%.

C₁₄H₂₂N₂O₄ (282,3) ber.: N 9,92; gef.: N 9,43.

⁹⁾ J. C. SHEEHAN, W. CHAPMAN u. R. W. ROTH, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3822 (1952); J. C. SHEEHAN, M. GOODMAN u. G. P. HESS, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1367 (1956).

N-Benzoylderivat

Vorstehendes Acetat wird unter Zusatz von Äther nach SCHOTTEN-BAUMANN benzo-
yliert. Die ausgeschiedene Benzoylverbindung wird aus Alkohol/Wasser umkristallisiert.
Schmp. 166–168°.

$C_{19}H_{22}N_2O_3$ (326,4) ber.: N 8,58; gef.: N 7,87.

Jena, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Friedrich-
Schiller-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 27. Dezember 1962.