

SYNTHESE EINIGER D,L-N- $\beta$ -PHENÄTHYL-AMINOSÄUREN

N. Seiler und G. Schmidt <sup>1)</sup>

Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Arbeitsgruppe Neurochemie (Leiter: Priv.-Doz. Dr. G. Werner), Frankfurt/M  
(Received 20 July 1966)

Die kürzlich erschienene Mitteilung von M.J. KARTEN und Mitarbeitern <sup>2)</sup>, in der die Synthese einer Reihe N-substituierter D,L-Asparaginsäure-Derivate beschrieben wird, veranlaßt uns die Darstellung N-substituierter D,L-Aminosäuren bekannt zu geben, deren Substituenten  $\beta$ -Phenäthylreste physiologisch bzw. pharmakologisch bedeutsamer Amine, des  $\beta$ -Phenäthylamins, des D,L-Amphetamins und des Hallucinogens Mezcalin, sind. Aus der Tabelle 1 sind die Struktur, die Analysenergebnisse, die Schmelzpunkte der dargestellten Verbindungen und die erzielten Ausbeuten ersichtlich.

Die Darstellung der Verbindungen I-VI erfolgte durch Umsetzung von 1 mMol  $\alpha$ -Chlor-, die der Verbindungen VII-XII von  $\alpha$ -Bromfettsäure mit 3 mMol Base in 1 ml Äthanol durch 6 Stdn. langes Kochen unter Zugabe von 5 mg NaJ. Die Reaktionsprodukte isolierten wir durch Chromatographie an einer Säule mit stark basischem Ionenaustauscher (Dowex 1x8; 100-200 mesh), wobei die nicht umgesetzte Base mit Methanol + Wasser = 1 + 1, die Aminosäuren mit Methanol + Wasser + Essigsäure = 5 + 5 + 2

(V/V) eluiert wurden. N-[D, L- $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -phenyl-]- $\alpha$ -Äthylglycin (II) gewannen YASHUNSKII und VASIL'EVA <sup>3)</sup> durch Hydrolyse des entsprechenden Aminosäureesters.

Die Asparaginsäure-Derivate XIII-XV erhielten wir nach der Methode von FRANKEL e.a. <sup>4)</sup> durch Addition der Amine an Maleinsäure. Die Verbindungen XIII und XIV sind in ähnlicher Weise von KARTEN e.a. <sup>2)</sup> dargestellt worden.

In Anlehnung an die Synthese der N-Methylglutaminsäure durch KNOOP und OESTERLIN <sup>5)</sup> ließen sich die Verbindungen XVI-XXIII durch Hydrierung der entsprechenden  $\alpha$ -Ketosäuren mit den Aminen bei Normaldruck gewinnen, wobei die Aminkonzentration so gewählt war, daß ein Äquivalent freie Base als Überschuß in der Methanollösung vorhanden war. Als Katalysator diente PtO<sub>2</sub> nach ADAMS. In diesem Fall konnte die Reinigung der Aminosäuren unmittelbar durch Kristallisation erfolgen. Substanz XIX synthetisierte auch S. KANAOKA <sup>6)</sup> durch Umsetzung von 1-Chlor-2-phenyläthan mit D- bzw. L-Phenylalanin.



Glyoxylsäure,  $\alpha$ -Ketoglutarinsäure und Phenylbrenztraubensäure hydrierten wir in der gleichen Weise auch zusammen mit <sup>3</sup>H-Mezcalin. Im Benzolkern markiertes <sup>3</sup>H-Mezcalin war nach <sup>7)</sup> dargestellt worden. Die spezifische Aktivität der Reaktionsprodukte war die gleiche wie die des eingesetzten <sup>3</sup>H-Mezcalins. Nicht umgesetztes radioaktives Mezcalin konnte praktisch vollständig wiedergewonnen werden. Die Ausbeute an III betrug nach diesem Verfahren 45%.

Die N-substituierten Aminosäuren werden auf ihre pharmakologischen und biochemischen Wirkungen hin untersucht.

Tab. 1. Analyseergebnisse, Ausbeuten und Schmelzpunkte der dargestellten D, L-N-β-Phenäthyl-aminosäuren.

I	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ Beschrieben bei 9)10) Fp 244°C* 33% Ausb.	II	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ Ber. C 68,38 H 7,82 N 7,24 Gef. C 68,17 H 7,95 N 7,16** Fp 220-225°C (Äthanol/ Aceton); 55% Ausb.	III	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ Ber. C 57,98 H 7,11 N 5,20 Gef. C 57,70 H 7,16 N 5,40 Fp 217-229°C (Zers.) (Methanol); 49% Ausb.		
IV	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ Ber. C 68,38 H 7,82 N 7,24 Gef. C 68,28 H 7,64 N 7,35 Fp 247-255°C (Zers.) (Äthanol/ Aceton); 27% Ausb.	V	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ Ber. C 69,54 H 8,26 N 6,76 Gef. C 69,39 H 8,20 N 6,95 Fp 255-263°C (Zers.) (Äthanol/ Aceton); 30% Ausb.	VI	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ Ber. C 59,35 H 7,47 N 4,94 Gef. C 59,28 H 7,55 N 5,06 Fp 222-230°C (Methanol/ Aceton); 49% Ausb.		
VII	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ Ber. C 69,54 H 8,26 N 6,76 Gef. C 69,48 H 8,23 N 6,95 Fp 250-270°C (Zers.) (Methanol/ Aceton); 80% Ausb.	VIII	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ Ber. C 70,55 H 8,65 N 6,33 Gef. C 70,29 H 8,42 N 6,48 Fp 248-260°C (Zers.) (Methanol/ Aceton); 52% Ausb.	IX	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ Ber. C 60,59 H 7,79 N 4,71 Gef. C 60,20 H 7,76 N 4,69 Fp 241-243°C (Methanol); 86% Ausb.		
X	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ Ber. C 70,55 H 8,65 N 6,33 Gef. C 70,58 H 8,66 N 6,57 Fp 250-270°C (Zers.) (Methanol); 31% Ausb.	XI	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ Ber. C 71,45 H 8,99 N 5,95 Gef. C 71,26 H 8,89 N 6,05 Fp 235-245°C (Zers.) (Methanol/ Aceton); 37% Ausb.	XII	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ Ber. C 61,72 H 8,09 N 4,50 Ber. C 61,48 H 7,72 N 4,85 Fp 246-248°C (Methanol); 58% Ausb.		

Fortsetzung Tab. 1.

$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{H} \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\   \\ \text{HN}- \end{array}$	<p>XIII C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>0</sub><sub>4</sub> Ber. C 60,75 H 6,37 N 5,90 Gef. C 60,95 H 6,46 N 6,04 Fp 194-196°C (Methanol); 88% Ausb.</p>	<p>XIV C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>0</sub><sub>4</sub> Ber. C 62,24 H 6,82 N 5,57 Gef. C 61,79 H 6,77 N 5,66 Fp 205-210°C (Methanol); 80% Ausb.</p>	<p>XV C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>0</sub><sub>7</sub> Ber. C 55,04 H 6,46 N 4,28 Gef. C 54,87 H 6,49 N 4,36 Fp 201-205°C (Methanol); 62% Ausb.</p>
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H} \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\   \\ \text{HN}- \end{array}$	<p>XVI C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>0</sub><sub>4</sub>·HCl Ber. C 54,35 H 6,32 N 4,88 Gef. C 54,41 H 6,30 N 4,83 Fp 163-167°C (Äthanol/ Äther); 75% Ausb.</p>	<p>XVII C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>0</sub><sub>4</sub> Ber. C 63,38 H 7,22 N 5,28 Gef. C 63,35 H 7,05 N 5,24 Fp 164-166°C (Äthanol); 48% Ausb.</p>	<p>XVIII C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>0</sub><sub>7</sub>·H<sub>2</sub>O Ber. C 53,53 H 7,01 N 3,90 Gef. C 53,74 H 7,15 N 3,87 Fp 151-153°C (Wasser); 70% Ausb.</p>
	<p>XIX C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>0</sub><sub>2</sub> Ber. C 75,81 H 7,11 N 5,20 Gef. C 76,03 H 7,16 N 5,18 Fp 252-255°C (Zers.) (Eisessig); 75% Ausb.</p>	<p>XX C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>0</sub><sub>2</sub> Ber. C 76,29 H 7,47 N 4,94 Gef. C 76,34 H 7,47 N 4,90 Fp 255-263°C (Zers.) (Äthanol/ Wasser); 45% Ausb.</p>	<p>XXI C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>0</sub><sub>5</sub>·HCl Ber. C 60,68 H 6,62 N 3,54 Gef. C 60,69 H 6,63 N 3,63 Fp 197-205°C (Äthanol/ Äther); 60% Ausb.</p>
	<p>XXII C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>0</sub><sub>2</sub> Ber. C 74,05 H 6,53 N 9,08 Gef. C 73,91 H 6,17 N 8,97 Fp 225-230°C (Zers.) (Eisessig); 42% Ausb.</p>		<p>XXIII C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>0</sub><sub>5</sub> Ber. C 66,32 H 6,58 N 7,03 Gef. C 66,03 H 6,53 N 6,95 Fp 220-227°C (Zers.) (Äthanol/Wasser); 70% Ausb.</p>

\* Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Sie wurden mit Hilfe des LEITZ-Mikroskopheiztisches 350 bestimmt.

\*\* Die Elementaranalysen wurden vom mikroanalytischen Laboratorium, Ilse BEETZ, Kronach/Oftr. ausgeführt.

## LITERATUR

- 1) Teil der Dissertation von G. Schmidt
- 2) M.J. KARTEN, E. MAGNIEN, A. SCHWINN u. S.L. SHAPIRO,  
J. Med. Chem. 9, 447 (1966).
- 3) V.G. YASHUNSKII u. V. F. VASIL'EVA, Zhur. Obshch. Khim.  
30, 2754 (1960).
- 4) M. FRANKEL, Y. LIWSCHITZ u. Y. ARMIEL, J. Amer. chem. Soc.  
75, 330 (1953).
- 5) F. KNOOP u. H. OESTERLIN, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem.  
170, 186 (1927).
- 6) S. KANAOK, J. Pharm. Soc. (Japan) 66, 4 (1946).
- 7) N. SEILER, G. WERNER u. K.-H. SCHMIDT, J. Labelled Compounds  
1, 306 (1965).
- 8) H. DECKER u. P. BECKER, Liebig's Ann. Chem. 382, 369 (1911).
- 9) DRP 423027 (P. FRIEDLÄNDER, Fortschritte der Teerfarben-  
fabrikation Bd. 15, S. 1712, Springer, Berlin 1928).