

Helmut Vorbrüggen und Konrad Kroliekiewicz

Eine neue Synthese des 3-[3.4-Dihydroxy-phenyl]-L-alanins (L-DOPA)

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin

(Eingegangen am 9. Dezember 1971)

■
N-Acyl-L-tyrosin-methylester werden durch Reaktion mit Benzoylperoxid und anschließende Benzoylierung in die kristallinen peracylierten L-DOPA-Methylester übergeführt, die sich leicht zu freiem L-DOPA verseifen lassen.

A New Synthesis of 3-(3.4-Dihydroxyphenyl)-L-alanine (L-DOPA)

Reaction of *N*-acyl-L-tyrosinemethyl esters with benzoyl peroxide in chloroform and subsequent benzoylation yielded the peracylated crystalline L-DOPA methyl esters, which were easily saponified to free L-DOPA.

■
Bei der neuen Therapie¹⁾ der Parkinsonschen Krankheit mit 3-[3.4-Dihydroxyphenyl]-L-alanin (L-DOPA) werden relativ hohe tägliche Dosen dieser Substanz verabreicht, so daß große Mengen L-DOPA benötigt werden. Da das *D*-Enantiomere unerwünschte klinische Nebenwirkungen verursacht, müssen selbst Spuren des optischen Antipoden bei der Darstellung von L-DOPA entfernt werden.

*Funk*²⁾ sowie *Stephen* und *Weizmann*³⁾ synthetisierten als erste, ausgehend von 3.4-Carboxybenzylaldehyd bzw. Piperonylbromid, in mehreren Schritten DL-DOPA. Ähnliche Synthesewege beschrieben auch *Barry* und Mitarbb.⁴⁾ und *Yamada*⁵⁾ ausgehend vom Veratrylaldehyd, während *Wasser* und *Lewandowski*⁶⁾ Tyrosin nitrierten und nach Reduktion, Diazotierung und Verkochung zum L-DOPA gelangten.

Kürzlich beschrieben *Sih* und Mitarbb.⁷⁾ die mikrobiologische Umwandlung von acyliertem L-Tyrosin in L-DOPA. Da natürliches L-Tyrosin durch saure Hydrolyse von Proteinen sehr leicht in großen Mengen gewonnen werden kann⁸⁾, benutzten wir auch bei unserer Synthese natürliches L-Tyrosin als Ausgangsmaterial.

Um die fehlende phenolische 3-Hydroxygruppe in das Tyrosin einzuführen, wandten

¹⁾ *W. Birkmayer* und *O. Hornykiewicz*, Wien. klin. Wschr. **73**, 787 (1961); *D. B. Calne* und *M. Sandler*, Nature [London] **226**, 21 (1970).

²⁾ *C. Funk*, J. chem. Soc. [London] **99**, 554 (1911).

³⁾ *H. Stephen* und *C. Weizmann*, J. chem. Soc. [London] **105**, 1152 (1914).

⁴⁾ *R. H. Barry*, *A. M. Mattocks* und *W. H. Hartung*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 693 (1948).

⁵⁾ *S. Yamada*, *T. Fujii* und *T. Shioiri*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **10**, 693 (1962).

⁶⁾ *E. Wasser* und *M. Lewandowski*, Helv. chim. Acta **4**, 657 (1921).

⁷⁾ *C. J. Sih*, *P. Foss*, *J. Rosazza* und *M. Lemberger*, J. Amer. chem. Soc. **91**, 6204 (1969).

⁸⁾ *J. P. Greenstein* und *M. Winitz*, Chemistry of the Amino Acids, S. 2348, J. Wiley, New York 1961.

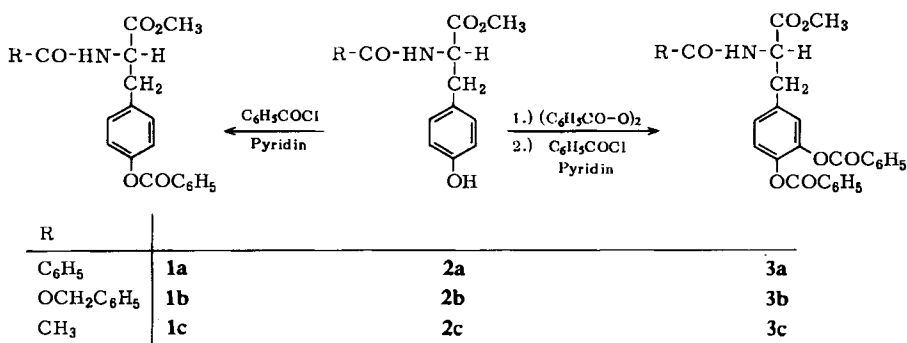
⁹⁾ *S. L. Cosgrove* und *W. A. Waters*, J. chem. Soc. [London] **1949**, 3189; **1951**, 388.

¹⁰⁾ *C. Walling* und *R. B. Hodgdon*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 228 (1958).

wir die Methode von *Cosgrove* und *Waters*⁹⁾ an, die später von *Walling* und *Hodgdon*¹⁰⁾, *Denney* und *Denney*¹¹⁾ sowie *Barton*, *Magnus* und *Pearson*¹²⁾ noch weiter untersucht wurde.

Bei dieser Methode werden Phenole, wie z. B. *p*-Kresol, mit Dibenzoylperoxid in kochendem Chloroform erhitzt, wobei in Ausbeuten bis zu 65–70% eine Benzoyloxygruppe in *ortho*-Stellung zur phenolischen Hydroxygruppe eingeführt wird. Da die Reaktionsgeschwindigkeit stark konzentrationsabhängig ist und, wie *Walling* und *Hodgdon*¹⁰⁾ fanden, die Einführung der Benzoyloxygruppe als Reaktion zweiter Ordnung verläuft, handelt es sich hier eher um einen elektrophilen Angriff des Dibenzoylperoxids als um eine induzierte Radikalreaktion.

Da der Aminosäure-Teil im L-Tyrosin mit Dibenzoylperoxid reagieren würde, acylierten wir L-Tyrosin-methylester-hydrochlorid nach Schotten-Baumann zu **2a**¹³⁾, **2b**¹⁴⁾ und **2c**¹⁵⁾.



Die acylierten L-Tyrosin-methylester **2** wurden in siedendem Chloroform langsam mit einer Chloroformlösung von Dibenzoylperoxid versetzt, wobei durch dauerndes Abdestillieren des Chloroforms eine möglichst hohe stationäre Konzentration der Lösung an **2** und Dibenzoylperoxid erreicht wurde. Nach der Oxydation wurde das Rohprodukt, das noch immer etwas **2** enthielt, zu **3** benzyliert, das in ca. 37–42% Ausbeute durch Kristallisation optisch rein erhalten wurde. Um nicht oxydierten *N*-Acyl-tyrosin-methylester nach der Benzylierung dünn-schichtchromatographisch nachweisen zu können, wurden **2a**–**c** für den Dünn-schichtvergleich zu **1a**¹⁶⁾, **1b** und **1c** benzyliert. Da **3a** im Gegensatz zu **3c** sehr gut kristallisiert, und die Verwendung von **2b** abgesehen von der größeren Löslichkeit in Chloroform keine Vorteile bot, wurden die meisten Versuche mit *N*-Benzoyl-tyrosin-methylester (**2a**) durchgeführt.

¹¹⁾ D. B. Denney und D. Z. Denney, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1389 (1960).

¹²⁾ D. H. R. Barton, P. D. Magnus und M. J. Pearson, Chem. Commun. **1969**, 550.

¹³⁾ M. Bergmann und J. S. Fruton, J. biol. Chemistry **129**, 321 (1938).

¹⁴⁾ K. Blau und S. G. Waley, Biochem. J. **1954**, 538.

¹⁵⁾ E. L. Jackson, J. Amer. chem. Soc. **74**, 837 (1952).

¹⁶⁾ E. Taschner und C. Wasielewski, Liebigs Ann. Chem. **640**, 136 (1961).

Zusatz von Chrom(III)-acetylacetonat oder anderen Schwermetall-acetylacetonaten als Beschleuniger bei der Oxydation mit Dibenzoylperoxid erhöhte nicht die Ausbeute, während Zusatz von $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$ -Chloriden¹⁷⁾ zur völligen Zersetzung führte.

Da sich die Ausbeute an **3** nicht wesentlich erhöhen ließ, wird anscheinend der labile Wasserstoff des *N*-Acyl-aminosäureesters in einer radikalischen Nebenreaktion¹⁸⁾ durch Dibenzoylperoxid angegriffen. Es gelang uns aber nicht, aus den Mutterlaugen irgendwelche Derivate von α -Keto-estern bzw. Säuren zu gewinnen. Durch Hydrolyse mit Chlorwasserstoff in Methanol/Wasser ließ sich **3a** in 85proz. Ausbeute in optisch reines L-DOPA¹⁹⁾ überführen.

Um die Struktur und optische Reinheit von **3a** zu überprüfen, wurde kommerzielles L-DOPA in das kristalline Methylester-hydrochlorid übergeführt und mit Benzoylchlorid/Pyridin zu **3a** benzoyliert, das identisch war mit dem aus L-Tyrosin erhaltenen Produkt.

Wir danken Herrn Dr. G. A. Hoyer für die Aufnahme und Interpretation der NMR-Spektren und Herrn Dipl.-Ing. J. Huber für die im analytischen Kontroll-Laboratorium ausgeführten Analysen.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in Chloroform und KBr, die NMR-Spektren in CDCl_3 mit einem Varian A-60 bzw. HA-100-Gerät und die $[\alpha]_D$ -Werte auf einem Perkin-Elmer 141 Gerät in CHCl_3 bzw. 2*n* HCl gemessen. Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Schmelzpunktmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. Die Dünnschichtchromatogramme wurden mit der oberen Phase des Systems Toluol/Essigsäure/Wasser (5 : 5 : 1)²⁰⁾ an Silicagelplatten (Merck, Darmstadt) durchgeführt.

N-Benzoyl-*L*-tyrosin-methylester (**2a**): Die Suspension von 92.4 g (0.4 Mol) *L*-Tyrosin-methylester-hydrochlorid in 800 ccm Chloroform, 100 ccm Wasser und 21.2 g (0.2 Mol) wasserfreiem Natriumcarbonat wurde mit Eis/Kochsalz auf 0° gekühlt und 52.19 ccm (0.45 Mol) Benzoylchlorid gleichzeitig mit einer Lösung von 31.8 g (0.3 Mol) Natriumcarbonat in 50 ccm Wasser unter lebhaftem Rühren bei 0° bis 2° Innentemperatur innerhalb von 30 Min. zuge tropft, wobei eine farblose Substanz ausfiel. Nach 1½ Stdn. Rühren bei 24° und gleichzeitigem Abdampfen von 200 ccm Chloroform i. Vak. wurde abfiltriert, mit viel Wasser gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet, wobei 114.6 g (96%) **2a** vom Schmp. 151–153° erhalten wurden. Zur Analyse wurde eine kleine Menge aus Methanol umkristallisiert, $[\alpha]_D^{25}$: +102.5° (*c* = 1 in CHCl_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (299.3) Ber. C 68.21 H 5.73 N 4.68 Gef. C 68.62 H 5.86 N 4.56

N-Benzoyloxycarbonyl-*L*-tyrosin-methylester (**2b**), Schmp. 94–95°, $[\alpha]_D^{25}$: +52.1° (*c* = 1 in CHCl_3), wurde wie *N*-Acetyl-*L*-tyrosin-methylester (**2c**), Schmp. 136–137°, $[\alpha]_D^{25}$: +26.4° (*c* = 1 in CHCl_3), analog zu **2a** dargestellt.

¹⁷⁾ C. G. Reid und P. Kovacic, J. org. Chemistry **34**, 3308 (1969).

¹⁸⁾ H. Taniguchi, H. Hatano, H. Hasegawa und T. Maruyama, J. physic. Chem. **74**, 3063 (1970); M. Simic, P. Neta und E. Hayon, J. Amer. chem. Soc. **92**, 4763 (1970).

¹⁹⁾ D. D. Appleby und Wm. Mitchell, Chem. and Ind. **1971**, 461.

²⁰⁾ G. Quinkert, B. Wegemund, F. Homburg und G. Cimbollek, Chem. Ber. **97**, 958 (1964).

N-Benzoyl-3-[3.4-bis-benzoyloxy-phenyl]-L-alanin-methylester (3a)

a) Zu 20.03 g (67 mMol) *N-Benzoyl-L-tyrosin-methylester (2a)* in 10 ccm absol. Chloroform wurden bei 85° Ölbadtemperatur unter Rühren innerhalb von 3 Stdn. 16.2 g *Dibenzoylperoxid* in 75 ccm absol. Chloroform unter gleichzeitigem Abdestillieren von ca. 75 ccm Chloroform zugetropft, anschließend wurde 16 Stdn. bei 70° gerührt. Da nach dem Dünnschichtchromatogramm noch ca. 60% nicht umgesetztes **2a** vorhanden waren, wurden erneut 4.84 g (20 mMol) *Dibenzoylperoxid* in 25 ccm absol. Chloroform im Verlauf von 3 Stdn. unter Abdestillieren des Chloroforms zugetropft und weitere 16 Stdn. bei 70° gerührt. Da das Dünnschichtchromatogramm nur noch Spuren **2a** zeigte, wurde die Reaktionsmischung mit Chloroform verdünnt, mit Eis/Natriumhydrogencarbonat gewaschen und die Chloroformphase getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde in 75 ccm *Pyridin* bei 0° mit 9.16 ccm (79 mMol) *Benzoylchlorid* innerhalb von 10 Min. unter Rühren versetzt und 19 Stdn. bei 24° stehengelassen. Nach Abdampfen des Pyridins i. Vak. wurde der Rückstand nacheinander mit Eis/2*n* H₂SO₄, Wasser und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Der Rückstand (49.2 g) zeigte im Dünnschichtchromatogramm neben **3a** noch etwas *Dibenzoylperoxid* und *N,O-Dibenzoyl-L-tyrosin-methylester (1a)* und kristallisierte aus 200 ccm Methanol unter Zusatz von Aktivkohle: 9.48 g **3a** vom Schmp. 163–165°. Nach Abdampfen wurde das Filtrat in Methylenchlorid über 600 g Al₂O₃ (Akt.-St. III, neutral) filtriert. Die 2.5 l Eluat dampfte man ab und kristallisierte den Rückstand aus Methanol, wobei weitere 4.99 g, Schmp. 163–165°, insgesamt 14.47 g (41.2%) **3a** erhalten wurden. Zur Analyse kristallisierte man eine Probe nochmals aus Methanol um, [α]_D²⁰: +101° (c = 1 in CHCl₃).

NMR (in CDCl₃): Benzyl-CH₂ δ 3.3 ppm, d (J = 6 Hz); Estermethyl δ 3.78 ppm; anderes CH δ 5.1 ppm, m; NH δ 6.8 ppm, d (J = 7 Hz).

C₃₁H₂₅NO₇ (523.5) Ber. C 71.12 H 4.81 N 2.68 Gef. C 71.04 H 5.16 N 2.66

b) Zu 24.8 g (0.1 Mol) *3-[3.4-Dihydroxy-phenyl]-L-alanin-methylester-hydrochlorid* in 150 ccm Chloroform wurden bei 0° 46.6 ccm (0.4 Mol) *Benzoylchlorid* und dann unter Rühren 40.2 ccm (0.5 Mol) *Pyridin* vorsichtig zugetropft. Nach Zugabe von 10 ccm *Pyridin* setzte sich ein gelbes Öl ab, worauf die Zugabe von *Pyridin* gestoppt und 10 Min. bei 28° gerührt wurde, bis alles in Lösung ging. Die Reaktionsmischung wurde darauf bei 0° innerhalb von 1 Stde. mit der restlichen Menge *Pyridin* versetzt. Nach 2 Stdn. bei 2° und 18 Stdn. bei 24° wurde mit Chloroform verdünnt und mit 2*n* H₂SO₄, H₂O und gesätt. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt und nach Trocknen (Na₂SO₄) abgedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei in zwei Portionen 14.46 g **3a**, Schmp. 163–165°, [α]_D²⁰: +101° (c = 1 in CHCl₃), erhalten wurden. **3a** war in allen Eigenschaften identisch mit der aus **2a** erhaltenen Substanz.

N-Benzoyloxycarbonyl-3-[3.4-bis-benzoyloxy-phenyl]-L-alanin-methylester (3b): Zu 32.94 g (0.1 Mol) *N-Benzoyloxycarbonyl-L-tyrosin-methylester (2b)* in 15 ccm absol. Chloroform wurden innerhalb von 2½ Stdn. 24.2 g (0.1 Mol) *Dibenzoylperoxid* in 75 ccm Chloroform bei 85° Ölbadtemperatur unter gleichzeitigem Abdestillieren von ca. 75 ccm Chloroform zugetropft, dann wurde noch 17 Stdn. bei 70° gerührt. Da nach dem Dünnschichtchromatogramm noch ca. 10% **2b** vorhanden waren, wurden weitere 2.42 g (0.01 Mol) *Dibenzoylperoxid* in 10 ccm Chloroform innerhalb von 3 Stdn. bei 85° unter Abdestillieren des Chloroforms zugetropft. Nach 16 Stdn. bei 70° zeigte das Dünnschichtchromatogramm nur noch Spuren **2b**, worauf die Reaktionslösung nach Verdünnen mit Chloroform mit Eis und 250 ccm gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und nach Abdampfen in 100 ccm *Pyridin* bei 0° innerhalb von 10 Min. mit 13.64 ccm (0.12 Mol) *Benzoylchlorid* versetzt wurde. Nach 16 Stdn. bei 24° wurde das *Pyridin* i. Vak. entfernt und der Rückstand in Chloroform

nacheinander mit 100 ccm 2*n* H₂SO₄, Wasser, 100 ccm gesätt. NaHCO₃-Lösung gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nach Abdampfen zeigte der Rückstand (63.8 g) im Dünnschichtchromatogramm neben Dibenzoylperoxid und **3b** nur noch Spuren **1b**. Nach fünfmaligem Auskochen des Rückstandes mit jeweils 200 ccm Cyclohexan wurde der Extrakt abgedampft und aus Äther kristallisiert: 10.81 g **3b** vom Schmp. 109—111°. Die Mutterlaugen und der in Cyclohexan unlösliche Teil wurden in Methylenchlorid über 750 g Al₂O₃ (Akt.-St. III, neutral) filtriert. Nach Abdampfen von 2.5 l Eluat erhielt man 34.8 g hellgelbes Öl, das aus 200 ccm Äther in zwei Portionen 10.78 g **3b** vom Schmp. 109—111° ergab. Gesamtausb. 21.59 g (39%). Zur Analyse wurde die Substanz aus Äther umkristallisiert. $[\alpha]_D^{20}$: +33.8° (*c* = 1 in CHCl₃).

C₃₂H₂₇NO₈ (553.5) Ber. C 69.43 H 4.92 N 2.53 Gef. C 69.11 H 5.11 N 2.71

N-Acetyl-3-[3.4-bis-benzoyloxy-phenyl]-*L*-alanin-methylester (**3c**): Zu einer Suspension von 23.72 g (0.1 Mol) *N*-Acetyl-*L*-tyrosin-methylester (**2c**) in 25 ccm absol. Chloroform gab man unter Rühren bei 80° Ölbadtemperatur innerhalb von 7 Stdn. unter gleichzeitigem Abdestillieren des Lösungsmittels 24.2 g (0.1 Mol) Dibenzoylperoxid in 75 ccm absol. Chloroform und rührte anschließend noch 62 Stdn. bei 70° Badtemperatur, worauf nach dem Dünnschichtchromatogramm alles Dibenzoylperoxid verbraucht und nur noch sehr wenig **2c** vorhanden war. Die Reaktionslösung wurde mit Chloroform auf ca. 250 ccm verdünnt, mit 100 ccm gesätt. NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und abgedampft. Den Rückstand (36.85 g) löste man in 500 ccm Chloroform, rührte mit 40 ccm H₂O und 6.36 g (0.06 Mol) Na₂CO₃ bei 0° heftig und ließ 11.6 ccm (0.1 Mol) Benzoylchlorid in 25 ccm Chloroform innerhalb von 45 Min. zutropfen. Nach 16stdg. Rühren bei 24° wurde die wäbr. Phase abgetrennt, noch dreimal mit jeweils 500 ccm Chloroform extrahiert und die org. Phase getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Den Rückstand extrahierte man viermal mit jeweils 200 ccm heißem Äther und engte den Ätherextrakt ein, wobei 10.21 g **3c** vom Schmp. 156—158° erhalten wurden. Die Mutterlauge (200 ccm) lieferte beim Stehenlassen im Kühlschrank weitere 7.12 g **3c**, Schmp. 156—158°, Gesamtausb. 17.33 g (37.5%). Eine Probe der Mutterlauge zeigte im Dünnschichtchromatogramm nur noch Spuren **3c** neben wenig **1c**. Zur Analyse wurde die Substanz aus Äther umkristallisiert. $[\alpha]_D^{20}$: +73.5° (*c* = 1 in CHCl₃).

C₂₆H₂₃NO₇ (461.4) Ber. C 67.67 H 5.02 N 3.04 Gef. C 67.90 H 5.30 N 3.26

N-O-Dibenzoyl-*L*-tyrosin-methylester (**1a**): 1.496 g (5 mMol) *N*-Benzoyl-*L*-tyrosin-methylester (**2a**) in 15 ccm Pyridin wurden innerhalb von 5 Min. bei 0° unter Rühren mit 0.58 ccm (5 mMol) Benzoylchlorid versetzt. Nach 24 Stdn. bei 24° wurde das Pyridin weitgehend i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Chloroform mit 2*n* H₂SO₄, H₂O und gesätt. NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde aus 30 ccm Methanol umkristallisiert, wobei in zwei Portionen 1.157 g (58%) **1a** vom Schmp. 143—145°, $[\alpha]_D^{20}$: +101.2° (*c* = 1 in CHCl₃), erhalten wurden.

C₂₄H₂₁NO₅ (403.4) Ber. C 71.45 H 5.25 N 3.74 Gef. C 71.23 H 5.35 N 3.44

O-Benzoyl-*N*-benzyloxycarbonyl-*L*-tyrosin-methylester (**1b**), Schmp. 98—100° (aus Methanol), $[\alpha]_D^{20}$: +42.4° (*c* = 1 in CHCl₃), wurde analog aus **2b** in 61proz. Ausb. erhalten.

C₂₅H₂₃NO₆ (433.4) Ber. C 69.27 H 5.35 N 3.23 Gef. C 69.03 H 5.40 N 3.25

N-Acetyl-*O*-benzoyl-*L*-tyrosin-methylester (**1c**), Schmp. 144—146° (aus Methanol/Essigester), $[\alpha]_D^{20}$: +82.8° (*c* = 1 in CHCl₃), wurde analog aus **2c** in 51proz. Ausb. erhalten.

C₁₉H₁₉NO₅ (341.4) Ber. C 66.85 H 5.61 N 4.10 Gef. C 66.78 H 5.97 N 4.24

3-[3.4-Dihydroxy-phenyl]-*L*-alanin (*L*-DOPA): 5.235 g (0.01 Mol) *N*-Benzoyl-3-[3.4-bis-benzoyloxy-phenyl]-*L*-alanin-methylester (**3a**) wurden in 75 ccm Methanol, 75 ccm konz. Salzsäure und 25 ccm Wasser 18 Stdn. unter Rückfluß gekocht, eingedampft und der Rück-

stand erneut in 75 ccm Methanol und 75 ccm konz. Salzsäure 16 Stdn. gekocht. Die schwach rötliche, klare Lösung dampfte man ein und rauchte noch mehrmals mit Wasser am Rotationsverdampfer ab. Der teilweise kristalline Rückstand wurde dreimal mit je 40 ccm Methylenchlorid extrahiert, die wäbr. Phase auf 0° abgekühlt und unter Stickstoff mit Hilfe einer Glaselektrode vorsichtig bis pH 3.5 mit 10proz. Ammoniak versetzt, wobei die Lösung bei pH 2.5 zu kristallisieren begann. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit Eiswasser, Äthanol und Äther gewaschen und schließlich bei 0.1 Torr getrocknet. Ausb. 1.659 g (84%). Schmp. 278° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: -10.1° ($c = 1$ in 1 *N* HCl). Nach Umkristallisation aus Wasser und wenig Ascorbinsäure wurde reines L-DOPA, $[\alpha]_D^{20}$: -11.58° (Lit.¹⁹): $[\alpha]_D^{20}$: -11.7°), erhalten, das dünn-schichtchromatographisch an Silicagel im System Butanol/Essigsäure/Wasser (4:1:1; obere Phase) mit $R_F = 0.5$ völlig einheitlich war und mit einer authent. Probe in allen Eigenschaften übereinstimmte.

Die Verseifung von **3b** und **3c** verlief analog mit gleichen Ausbeuten.

3-[3.4-Dihydroxy-phenyl]-L-alanin-methylester-hydrochlorid: In eine Suspension von 197.2 g L-DOPA in 1 l Methanol wurde unter heftigem Rühren 6 Stdn. ein HCl-Strom eingeleitet, wobei die Temperatur auf 65° anstieg und nach 45 Min. alles in Lösung gegangen war. Nach Zusatz von 250 ccm Toluol wurde die Lösung bei 40°/12 Torr abgedampft und der Rückstand noch dreimal mit absol. Methanol abgeraucht. Bei längerem Stehenlassen kristallisierte der Rückstand vollständig durch. Die Kristalle wurden in wenig kaltem absol. Methanol aufgeschlämmt, abfiltriert und mit wenig absol. Methanol gewaschen und lieferten nach Trocknen 62.89 g reines *3-[3.4-Dihydroxy-phenyl]-L-alanin-methylester-hydrochlorid* vom Schmp. 172–174°, $[\alpha]_D^{20}$: $+9.8^\circ$ ($c = 1$ in CH₃OH). Das Filtrat kristallisierte in mehreren Monaten wieder völlig durch.

C₁₀H₁₄NO₄]Cl (247.7) Ber. C 48.49 H 5.69 Cl 14.32 N 5.66
Gef. C 48.13 H 6.08 Cl 14.66 N 5.57

[475/71]