

arbeitet: 245 mg (85%) Eluat, Rf 0,38 in Äther-Cyclohexan 3:1; $[\alpha]_D = +75^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). IR. (liq): Acetat bei 1736 cm^{-1} .

$C_{14}H_{20}O_8$ Ber. C 50,60 H 6,07% Gef. C 50,77 H 6,12%

1,6-Anhydro-3-thio-2,4-diacetyl- β -D-altropyranosedisulfid (XVII). 1,0 g Benzylthio-Derivat XV wurde analog der Herstellung von X mit Natrium in Ammoniak reduziert, mit Jod oxidiert und acetyliert. Aus Äthanol 860 mg (88%) Disulfid XVII, Smp. 195–196°, $[\alpha]_D = +181^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). IR. (CHCl_3): Acetat bei 1735 cm^{-1} . NMR.: 2,10 s (6) OAc; 2,17 (6) OAc; 3,60 d/7 (2) 2H-C3; 3,77 d/5 + d/8 (2) 2H-C6; 4,51 d/8 (2) 2H-C6; 4,63 m (2) 2H-C5; 4,92 d/7 + d/1,5 (2) 2H-C2; 5,27 m (2) 2H-C4; 5,43 m (2) 2H-C1.

$C_{20}H_{26}O_{12}S$ Ber. C 45,97 H 5,02 S 12,27% Gef. C 46,09 H 5,02 S 12,19%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Igarashi & T. Honma, J. org. Chemistry 32, 2521 (1967).
 [2] E. Zissis, J. org. Chemistry 32, 660 (1967).
 [3] M. Černý, V. Gut & J. Pacák, Coll. czechosl. chem. Commun. 26, 2542 (1961).
 [4] M. Černý, J. Pacák & J. Staněk, Coll. czechosl. chem. Commun. 30, 1151 (1965).
 [5] R. Jeanloz, D. A. Prins & T. Reichstein, Helv. 29, 371 (1946); U. G. Nayak, M. Sharma & R. K. Brown, Canad. J. Chemistry 45, 481 (1967).
 [6] J. Janson & B. Lindberg, Acta chem. scand. 14, 877 (1960).
 [7] J. W. Pratt & N. K. Richtmyer, J. Amer. chem. Soc. 79, 2597 (1957).

113. Über die Synthese von O-Glycyl-N-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydroxylamin-dihydrobromid

von B. Hegedüs und A. F. Krassó

Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

Herrn Dr. O. Isler zum 60. Geburtstag gewidmet

(14. V. 70)

Summary. The synthesis of O-glycyl-N-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydroxylamine dihydrobromide (**3**) starting from carbobenzoxy-glycine and tritylhydroxylamine is described. In contrast to the corresponding isosteric hydrazine derivative **1**, **3** is no decarboxylase inhibitor.

Biochemische Untersuchungen haben gezeigt [1], dass gewisse α -Aminosäure-[N²-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazide] der allgemeinen Formel **1** [2]¹⁾ starke Decarboxylasehemmer sind. Sie hemmen, insbesondere in den peripheren Organen, die Decarboxylierung von L-Dopa zum Dopamin, und eröffnen neue Perspektiven für die Behandlung des Parkinson-Syndroms [3].

Es war nun von Interesse zu untersuchen, ob das zu **1** isostere Acylalkylhydroxylamin **2** ebenfalls ein Decarboxylasehemmer ist. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir eine Synthese der Verbindung **2** (R = H): O-Glycyl-N-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydroxylamin. Die Verbindung ist als freie Base instabil und wurde als stabiles Dihydrobromid **3** isoliert.

¹⁾ Siehe Formelschema.

Als Ausgangsmaterial diente Benzoxycarbonyl(= Z)-glycin (**4**). Dessen Umsetzung mit N-Benzoxycarbonyl-hydroxylamin (**5**) [4] in Gegenwart von N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid (= DCCI) liefert in hoher Ausbeute O-(Z-Glycyl)-N-Z-hydroxylamin (**6**). Die Hydrogenolyse von **6** sollte zu O-Glycyl-hydroxylamin **7** bzw. dessen Salzen führen. Indes gelingt es nicht, die Schutzgruppe selektiv durch Hydrierung zu entfernen, da auch die –O–NH-Bindung hierbei angegriffen wird²⁾; als einzig isolierbares Reaktionsprodukt tritt Glycin auf. Die Darstellung von **7** gelingt aber in Form seines Dihydrobromids, wenn man auf **6** Eisessig-HBr einwirken lässt. Versuche, aus **7** die Base in Freiheit zu setzen, ergaben nur die Spaltprodukte Hydroxylamin und Glycin.

Da **6** infolge Gleichwertigkeit der beiden Schutzgruppen zur Weiterverarbeitung ungeeignet ist, wurde für den Hydroxylamin-Anteil eine selektiv abspaltbare Schutzgruppe gesucht. Die erforderlichen Bedingungen erfüllt hierbei der Trityl-Rest³⁾. Die Reaktion von **4** mit dem gut zugänglichen N-Trityl(= Tr)-hydroxylamin (**8**) [6] in Gegenwart von DCCI ergibt O-(Z-Glycyl)-N-Tr-hydroxylamin (**9**).

Die selektive Entfernung des Trityl-Restes in **9** bereitete anfänglich Schwierigkeiten infolge der relativen Unbeständigkeit des Reaktionsproduktes. Schliesslich konnten diese durch Arbeiten in benzolischer Lösung mit etwas mehr als der berechneten Menge ätherischer Salzsäure überwunden werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen kristallisiert das O-(Z-Glycyl)-hydroxylamin-hydrochlorid (**10**) aus dem Reaktionsgemisch in sehr reiner Form direkt aus.

Die Verbindung **10** ist auch in trockenem Zustand nicht unbegrenzt haltbar, da sie sich langsam unter HCl-Abgabe zersetzt. Wird sie in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Triäthylamin mit 2,3,4-Tris-benzyloxy-benzaldehyd (**11**) umgesetzt, so erhält man O-(Z-Glycyl)-2,3,4-tris-benzyloxy-benzaldoxim (**12**).

Die Konstitution der Verbindung **12** wird nebst der Elementaranalyse durch ihr UV.-Spektrum gestützt. Letzteres zeigt die zu erwartende hohe Extinktion⁴⁾. Die katalytische Hydrierung verlief bisher nicht befriedigend. Es wurde zu viel H₂ aufgenommen, wobei die schon öfters beobachtete Hydrogenolyse der –O–NH-Bindung auftrat. Hingegen gelingt es, die Doppelbindung mit Natriumamalgam in wässrigem Alkohol bei pH 7–8 zu sättigen, unter Bildung von O-(Z-Glycyl)-N-(2,3,4-tris-benzyloxy-benzyl)-hydroxylamin (**13**). Aus dieser Substanz können die Schutzgruppen mit Eisessig-HBr bei Raumtemperatur solvolytisch entfernt werden. Das so erhaltene O-Glycyl-N-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydroxylamin-dihydrobromid (**3**) stellt eine fast farblose, in Wasser mit stark saurer Reaktion leicht lösliche Verbindung dar. Versuche, daraus die freie Base (**2**) (R = H) oder nur das Monohydrobromid zu bereiten, schlugen fehl.

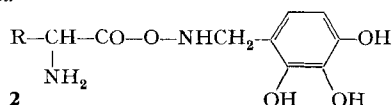
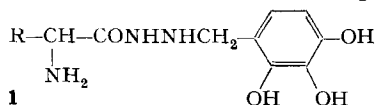
Nach Versuchen von Dr. *W. Burkard*, die in unseren biochemischen Laboratorien ausgeführt worden sind, hemmt die Verbindung **3** die Decarboxylase nicht.

²⁾ Die Arbeitsweise von *Masaki et al.* [5], die bei Zusatz von Pyridin bei der Hydrogenolyse von N-Acyl-O-benzyl-hydroxylaminen die freien Hydroxylamine oder in Abwesenheit von Pyridin das entsprechende Amid liefert, bewährte sich in unserem Falle nicht. Unter allen Versuchsbedingungen wurde stets die –O–NH-Bindung hydrogenolytisch angegriffen.

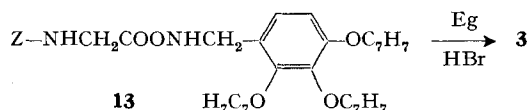
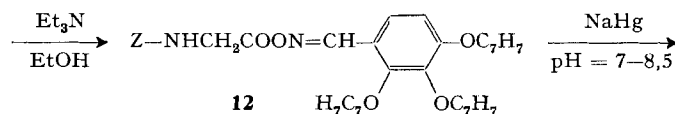
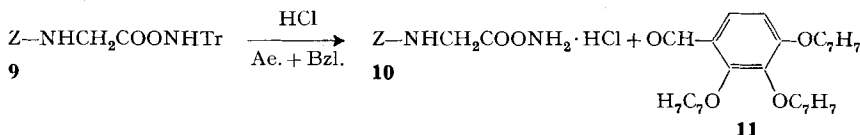
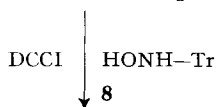
³⁾ Prinzipiell sollte sich auch der *t*-Butoxycarbonyl(= BOC)-Rest eignen, doch ist N-BOC-hydroxylamin relativ schwer zugänglich.

⁴⁾ Siehe im experimentellen Teil.

Formelschema



3 R = H; 2HBr



Experimentelles⁵⁾. - 1. *O-Benzoxycarbonyl-glycyl-N-benzoxycarbonyl-hydroxylamin* (6). Zu einem gut gerührten Gemisch von 21,9 g Z-Glycin und 16,7 g N-Z-Hydroxylamin [4] in 500 ml Methylenchlorid gießt man eine Lösung von 20,2 g DCCI in 80 ml Methylenchlorid anteilsweise hinzu. Man rührt ca. 2 Std., nutscht den gebildeten Dicyclohexyl-harnstoff (DCH) ab und engt das Filtrat im Vakuum auf 150 ml ein. Von DCH-Resten wird erneut filtriert und das Filtrat im Vakuum zum Sirup eingengt. Beim Verdünnen mit Äther entsteht ein dicker Kristallbrei. Nach Abkühlen auf 0° wird genutscht und mit Äther und Petroläther gewaschen: 28 g (78% d. Th.). Smp. 116-117°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (358,34) Ber. C 60,33 H 5,06 N 7,82% Gef. C 60,77 H 5,21 N 8,03%

2. *O-Glycyl-hydroxylamin-dihydrobromid* (7). 15 g 6 werden mit 60 ml 20-proz. Eisessig-HBr übergossen; unter starker CO_2 -Entwicklung geht alles in einigen Minuten in Lösung. Beim Verdünnen mit 200 ml abs. Äther fällt ein weisses Harz aus, das beim Anreiben und Kühlen zu farblosen Kristallen erstarrt. Man nutscht ab, wäscht reichlich mit Äther und tiefsiedendem Petroläther und trocknet im Vakuumexsikkator über KOH: 9 g (84%). Die Verbindung ist in Wasser mit stark saurer Reaktion sehr leicht löslich. Mit Eisenchlorid färbt sich die methanolische Lösung praktisch nicht an, was beweist, dass die OH-Gruppe des Hydroxylamins acyliert ist. Smp. 130 bis 131° (Zers.).

$\text{C}_2\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ Ber. C 9,53 H 3,20 Br 63,44 N 11,12%
Gef. „ 9,63 „ 3,40 „ 63,34 „ 11,32%

3. *O-Benzoxycarbonylglycyl-N-trityl-hydroxylamin* (9). Ein Gemisch von 43,8 g Z-Glycin und 55 g N-Tr-hydroxylamin [6] wird in 1600 ml Methylenchlorid gerührt und mit einer Lösung von

⁵⁾ Wir danken den Herren J. Nägeli, W. Wahlen und E. Wiederkehr für die Mithilfe bei der Ausführung der Versuche. Die NMR.-Spektren wurden auf einem Varian A60 D-Gerät von den Herren Dres. Englert und Arnold aufgenommen. Die UV.-Spektren wurden von den Herren Schwyn und Grüter (Leitung Frl. Dr. M. Grosjean) aufgenommen. Die Mikroanalysen verdanken wir unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. A. Dirscherl).

40,4 g DCCI in 400 ml Methylenchlorid anteilsweise versetzt. Die Abscheidung von Dicyclohexylharnstoff beginnt momentan. Man lässt über Nacht stehen, nutschts DCH ab, engt das Filtrat im Vakuum ein und entfernt die DCH-Reste durch erneute Filtration. Nach Eindampfen des Filtrates im Vakuum kristallisiert der Rückstand beim Anreiben mit Äther: 83 g (88%). Smp. 121–124°.

$C_{28}H_{26}N_2O_4$ (466,51) Ber. C 74,66 H 5,62 N 6,01% Gef. C 74,93 H 5,47 N 5,93%

4. *O-Benzoxycarbonylglycyl-hydroxylamin-hydrochlorid (10)*. 60 g **9** werden in 1 l abs. Benzol gerührt und 200 ml ätherische Salzsäure (ca. 24-proz.)⁶⁾ zugetropft. Die zuerst klebrig ausfallende Substanz wird nach 2–3stündigem Rühren bei Raumtemperatur fest und kristallin. Man nutschts ab und wäscht mit Äther und viel tiefsiedendem Petroläther. Die noch petrolätherfeuchte Substanz wird in einen Exsikkator übergeführt und über P_2O_5 im Vakuum getrocknet: 33 g (100%). Die Verbindung ist nicht stabil und gibt einen Teil ihres Chlorwasserstoffs ab, wie die Mikroanalyse zeigte. Smp. 74–76° (Zers.). NMR. [in $(CD_3)_2SO$], Signale bei: 3,74 ppm (2H, 6 Hz, *d*, NH- CH_2); 5,09 ppm (2H, *s*, $\varnothing CH_2O$); 7,35–7,75 ppm (~ 7 H, *m*, H arom. + $NHCH_2$); 6,65, 8,35 und 12,3 ppm (je 1H, breit, 2mal NH (?), HCl).

$C_{10}H_{12}N_2O_4 \cdot 0,85 HCl \cdot 0,21 H_2O$ Ber. C 46,41 H 5,16 Cl 11,64 N 10,82%
(258,8) Gef. „ 46,21 „ 5,14 „ 11,83 „ 10,77%

Die Substanz soll möglichst rasch für die nächste Stufe verwendet werden.

5. *2,3,4-Tris-(benzyloxy)-benzaldehyd (11)*. Ein Gemisch von 200 g 2,3,4-Trihydroxybenzaldehyd (Pyrogallolaldehyd) [7], 463 ml Benzylchlorid und 1500 ml Dimethylformamid wird auf dem Dampfbad auf ca. 80 bis 90° erhitzt. Unter starkem Rühren trägt man portionsweise 565 g Kaliumcarbonat ein, wobei man nach jeder Zugabe das Abflauen der ziemlich starken CO_2 -Entwicklung abwartet. Man rührt noch ca. 2–3 Std. und giesst das Gemisch in 6–7 l Eiswasser. Nach Stehen über Nacht wird das ausgefallene Produkt abgenutschts, mit sehr viel Wasser gewaschen und im Vakuum bei 40 bis 50° getrocknet. Man erhält so 510 bis 520 g noch unreines Rohprodukt, das aus 4 l Alkohol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert wird: 460 g (83,5%) fast farblose, sehr lockere Kristalle. Die Substanz ist ausser in Methanol, Äthanol, Wasser und Petroläther in allen Lösungsmitteln leicht löslich. Smp. 73 bis 74°. Versuche zur Destillation führen auch im Hochvakuum zur Zersetzung.

$C_{28}H_{24}O_4$ (424,47) Ber. C 79,22 H 5,70% Gef. C 79,33 H 5,58%

6. *O-Benzoxycarbonylglycyl-2,3,4-tris-(benzyloxy)-benzaldehyd (12)*. Zu einer siedend heissen Lösung von 54,8 g 2,3,4-Tris-benzyloxy-benzaldehyd (**11**) in 1 l abs. Alkohol gibt man 18,1 ml Triäthylamin und hierauf 33,5 g frisch dargestelltes **10**. Man lässt über Nacht stehen, nutschts ab und kristallisiert das Rohprodukt aus Methanol um: 46 g (56,5%). Smp. 90–91°. NMR. (in $CDCl_3$), Signale bei: 4,18 ppm (2H, 5,5 Hz, *d*, NH- CH_2); 5,09 ppm (2H, *s*, 4mal $OCH_2\varnothing$); 5,12 ppm (2H, *s*, 4mal $OCH_2\varnothing$); 5,18 ppm (4H, *s*, 4mal $OCH_2\varnothing$); 5,4 ppm (~ 1 H, *b*, NH); 6,82 und 7,65 ppm

$\left(\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ \text{C}_6\text{H}_2 \\ | \quad | \\ \text{A} \quad \text{B} \end{array} \right)$; $J_{AB} = 9$ Hz; 7,2 bis 7,5 ppm (~ 20 H, *m*, H arom.). UV. (1 mg% Feinsprit):
 λ_{max} : 285 nm ($\epsilon = 19500$).

$C_{38}H_{34}N_2O_7$ (630,67) Ber. C 72,36 H 5,43 N 4,44% Gef. C 72,04 H 5,30 N 4,33%

7. *O-Benzoxycarbonylglycyl-N-[2,3,4-tris-(benzyloxy)-benzyl]-hydroxylamin (13)*. 35 g **12** werden in 800 ml 90-proz. Alkohol auf dem Dampfbad gelöst und portionsweise mit ca. 350 bis 400 g 5-proz. Natriumamalgam versetzt. Durch gelegentliche Zugabe von Eisessig wird das pH auf 7,5 bis 8 gehalten. Verdampfender Alkohol wird von Zeit zu Zeit nachgefüllt. Die Reaktion ist in 3 bis 4 Std. beendet⁷⁾. Man giesst vom Quecksilber ab, spült mit Alkohol nach und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt. Man wäscht die Methyl-

⁶⁾ Der HCl-Gehalt der ätherischen Salzsäure muss durch Titration bestimmt werden. Überschüssige Salzsäure ist unbedingt zu vermeiden!

⁷⁾ Der Verlauf der Reaktion kann durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel F; Laufmittel: Chloroform/Essigester/Petroläther hochsied. (1:1:1,5)) verfolgt werden. Das Ausgangsmaterial färbt sich beim Besprühen mit konz. H_2SO_4 an (schwarzbrauner Fleck), während das Reaktionsprodukt dies nicht tut.

lenchlorid-Schicht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und engt auf ein kleines Volumen ein. Beim langsamen Verdünnen mit Petroläther tritt sofort Kristallisation ein. Nach Abkühlen auf -15° wird genutscht und mit gekühltem Petroläther gewaschen. Die Ausbeute schwankt zwischen 25 bis 29 g (80 bis 90%). Smp. $120-121^{\circ}$. NMR. (in CDCl_3), Signale bei: 3,57 ppm (2H, 5 Hz, *d*, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}$); 3,72 ppm (2H, *s*, $\varnothing \text{CH}_2\text{N}$); 5,03 ppm (6H, *s*, 4mal $\varnothing \text{CH}_2\text{O}$); 5,12 ppm (2H, *s*, 4mal $\varnothing \text{CH}_2\text{O}$); 5,52 ppm (1H, *b*, $\text{NH}-\text{CH}_2$); 6,6 bis 7,6 ppm (~ 21 H, *m*, darunter ein *AB*-Spektrum, Zentrum 6,80, $J_{AB} = 85$ Hz, H arom.). UV.: die Kurve ist sehr flach, das λ_{max} mit hoher Extinktion ist erwartungsgemäss verschwunden.

$\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$ (632,71) Ber. C 72,14 H 5,74 N 4,43% Gef.⁸⁾ C 71,73 H 6,17 N 4,18%

8. *O-Glycyl-N-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydroxylamin-dihydrobromid* (3). 23 g **13** werden mit 100 ml Eisessig-HBr (ca. 30-proz.) übergossen. Unter starker CO_2 -Entwicklung geht alles in Lösung und in kurzer Zeit entsteht ein Kristallbrei. Man lässt 3–4 Std. stehen, verdünnt langsam mit 300 ml abs. Äther, nutschts ab und wäscht mit viel abs. Äther und tiefsiedendem Petroläther. Die Substanz wird noch petrolätherfeucht in einen Exsikkator übergeführt und über KOH längere Zeit getrocknet (sie hält hartnäckig Essigsäure zurück): 14 g (ca. 100%, doch ist infolge Lösungsmittel-Gehaltes die Ausbeute nicht genau bestimmbar). Smp. $98-101^{\circ}$ (Zers.). Leicht mit stark saurer Reaktion in Wasser löslich; reduziert *Tollens*-Lösung augenblicklich. NMR. [in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$], Signale bei: 3,72 ppm (2H, *s*, 2mal $\text{N}-\text{CH}_2$); 3,87 ppm (2H, breit, 2mal $\text{N}-\text{CH}_2$); 6,50 ppm (2H, Zentrum eines *AB*-Systems, $J = 8$ Hz, H arom.); 8,0 ppm (8 H, sehr breit, alle austauschbaren H der Verbindungen + H_2O aus $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5$ (390,04)	Ber. C 27,72	H 3,62	N 7,18	Br 40,98%
Im HV. bei 80°	Gef. ,, 29,39	,, 4,20	,, 6,97	,, 38,87%
getrocknet				
Über KOH	,, ,, 27,57	,, 4,08	,, 6,78	,, 41,05%
getrocknet				

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0,2\text{CH}_3\text{COOH} \cdot 2,1\text{HBr}$ (410,14) Ber. C 27,53 H 3,66 N 6,83 Br 40,91%

Wird die Substanz energisch getrocknet, so verliert sie zwar alle anhaftende Essigsäure, aber auch einen Teil des Bromwasserstoffs (siehe Analyse «Im HV. getrocknet»).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *G. Bartholini, W. Burkard & A. Pletscher*, Nature 215, 852 (1967).
- [2] U.S.-Pat. 3178476 vom 13. April 1965.
- [3] *W. Birkmayer*, Wiener Klin. Wchschr. 39, 677 (1969).
- [4] *P. Mamalis, J. Green & D. McHall*, J. chem. Soc. 1960, 233; *E. Boyland & R. Nevy*, *ibid.* (C) 1966, 355.
- [5] *M. Masaki, J. Ohtake, M. Sugiyama & M. Ohta*, Bull. chem. Soc. Japan 38, 1802 (1965).
- [6] *J. Stiglitz & P. N. Leech*, J. Amer. chem. Soc. 36, 272 (1914).
- [7] *M. Gross et al.*, Chem. Ber. 96, 308 (1963).

⁸⁾ Die CH-Werte sind nicht ganz korrekt. Wahrscheinlich enthält die Substanz noch Spuren eines Lösungsmittels.