

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Hoffmann & H. Westernacher*, *Angew. Chem.* **79**, 238 (1967).
[2] *R. Huisgen, E. Laschtuwka, I. Ugi & A. Kammerer*, *Liebigs Ann. Chem.* **630**, 128 (1959); *H. Hoffmann*, *Angew. Chem.* **77**, 864 (1965).
[3] *K. Schenker*, *Helv.* **51**, 413 (1968).
[4] *J. Krapcho & Ch. F. Turk*, *J. medic. Chemistry* **9**, 191 (1966).
[5] *J. D. Loudon*, «The Extrusion of Sulfur», in «Organic Sulfur Compounds» (*N. Kharash* ed.), Pergamon Press, Oxford 1961.
[6] *A. Schoenberg & L. Vargha*, *Liebigs Ann. Chem.* **483**, 176 (1930).
[7] *W. Ried & S. Hinsching*, *Liebigs Ann. Chem.* **600**, 47 (1956).
[8] *H. Meerwein*, *Liebigs Ann. Chem.* **641**, 1 (1961).
[9] *Ch. Barkenbus, J. F. Dill & G. R. Vogel*, *J. org. Chemistry* **20**, 871 (1955).

200. Eine Synthese O,O-di- und N-mono-acylierter L-Cyclodopaderivate

von **U. Wölcke, A. Kaiser, W. Koch** und **M. Scheer**

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

Herrn Dr. *O. Isler* zum 60. Geburtstag gewidmet

(18. VII. 70)

Zusammenfassung. Am Beispiel der Synthese von O,O-Diacetyl-L-cyclodopa-methylester (**12**) wird eine allgemein anwendbare Methode zur selektiven Acylierung der phenolischen Hydroxylgruppen oder des Indolin-Stickstoffs am Cyclodopa (**8**) beschrieben. Die Verwendung von L-DOPA (**5**) als Ausgangsmaterial für die Cyclisierung erlaubt die Darstellung grösserer Mengen solcher Derivate.

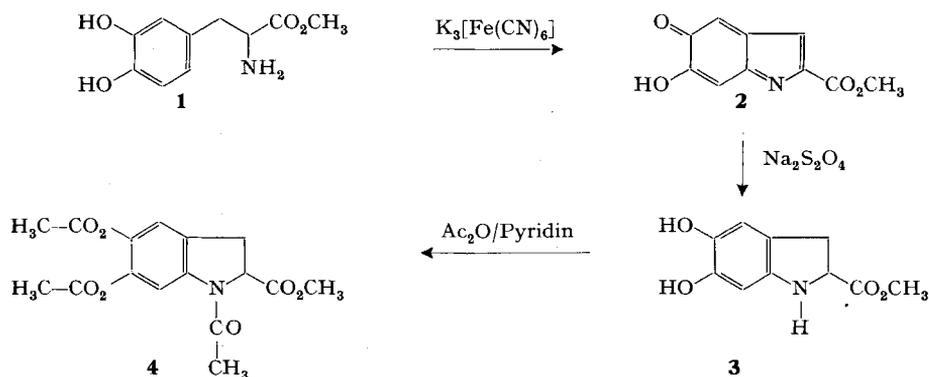
5,6-Dihydroxyindolin-2-carbonsäure (**8**), für die *Wylér & Dreiding* [1] den Trivialnamen Cyclodopa wählten, wurde erstmals von *Raper* [2] als Zwischenprodukt der Melaninbildung angenommen. *Raper* erklärte damit die Entstehung der von ihm nachgewiesenen Indole bei der Oxydation von Dopa (**5**).

Im Rahmen ihrer Untersuchungen über die Struktur des Randfarbstoffs Betanin isolierten *Wylér & Dreiding* [3] Cyclodopa (**8**) in Form seines stabilen O,O,N-Triacetylmethylesters **4** als ein Abbauprodukt des Betanins. Später gelang *Wylér & Chiovini* [4] die Synthese dieses Derivates **4**. Sie oxydierten hierzu Dopa-methylester (**1**) mit Kaliumhexacyanoferrat(III) zu Dopachrom-methylester (**2**). Die Reduktion mit Natriumdithionit führte zu Cyclodopa-methylester (**3**), der durch Acetylierung seiner phenolischen Hydroxylgruppen und des Indolin-Stickstoffes in Acetanhydrid/Pyridin stabilisiert wurde.

Wir waren an einer allgemeinen Synthese von Cyclodopaderivaten interessiert, die die selektive Acylierung der phenolischen Hydroxylgruppen oder des Indolin-Stickstoffes zulässt. In einer sauerstofffreien wässrigen Boraxlösung unter Inertgas ist Cyclodopa (**8**) relativ stabil. Die Komplexierung der phenolischen Hydroxyle mittels Borsäure gestattet dann die selektive Acylierung der sekundären Aminogruppe. Bei Blockierung des Stickstoffs etwa durch einen Benzoxycarbonylrest ist die ausschliessliche Substitution der Hydroxylgruppen möglich.

Das bei der Oxydation von L-Dopa (**5**) entstehende L-Dopachrom (**6**) besitzt eine geringere Tendenz, sich in die 5,6-Dihydroxyindol-2-carbonsäure (**7**) umzulagern, als der entsprechende Dopachrom-methylester (**2**). Die Verwendung von L-Dopa (**5**)

Formelschema 1



anstelle seines Methylesters **1**¹⁾ [4] bei der Oxydation zu L-Dopachrom (**6**) lässt daher grössere Ansätze und höhere Konzentrationen zu, da die dadurch erforderliche längere Reaktionszeit für die Oxydation mit Kaliumhexacyanoferrat(III) [4] [5] wegen der grösseren Stabilität des L-Dopachroms (**6**) im Vergleich zu seinem Methylester **2** in Kauf genommen werden kann.

Zur Darstellung von O,O-Diacetyl-L-cyclodopa-methylester (**12**) führten wir L-Dopa (**5**) durch Oxydation mit Kaliumhexacyanoferrat(III), Reduktion mit Natriumdithionit und sofortiges Ansäuern mit Salzsäure in L-Cyclodopa (**8**) als Hydrochlorid über. Die Behandlung des letzteren mit Benzoxycarbonylchlorid in wässriger Boraxlösung führt zu N-Benzoxycarbonyl-L-cyclodopa (**9**). Mit Acetanhydrid erhält man dessen O,O-Diacetylderivat **10**. Durch Verestern mit Diazomethan und anschliessende Hydrogenolyse des Benzoxycarbonylrestes gelangt man über **11** zu **12**.

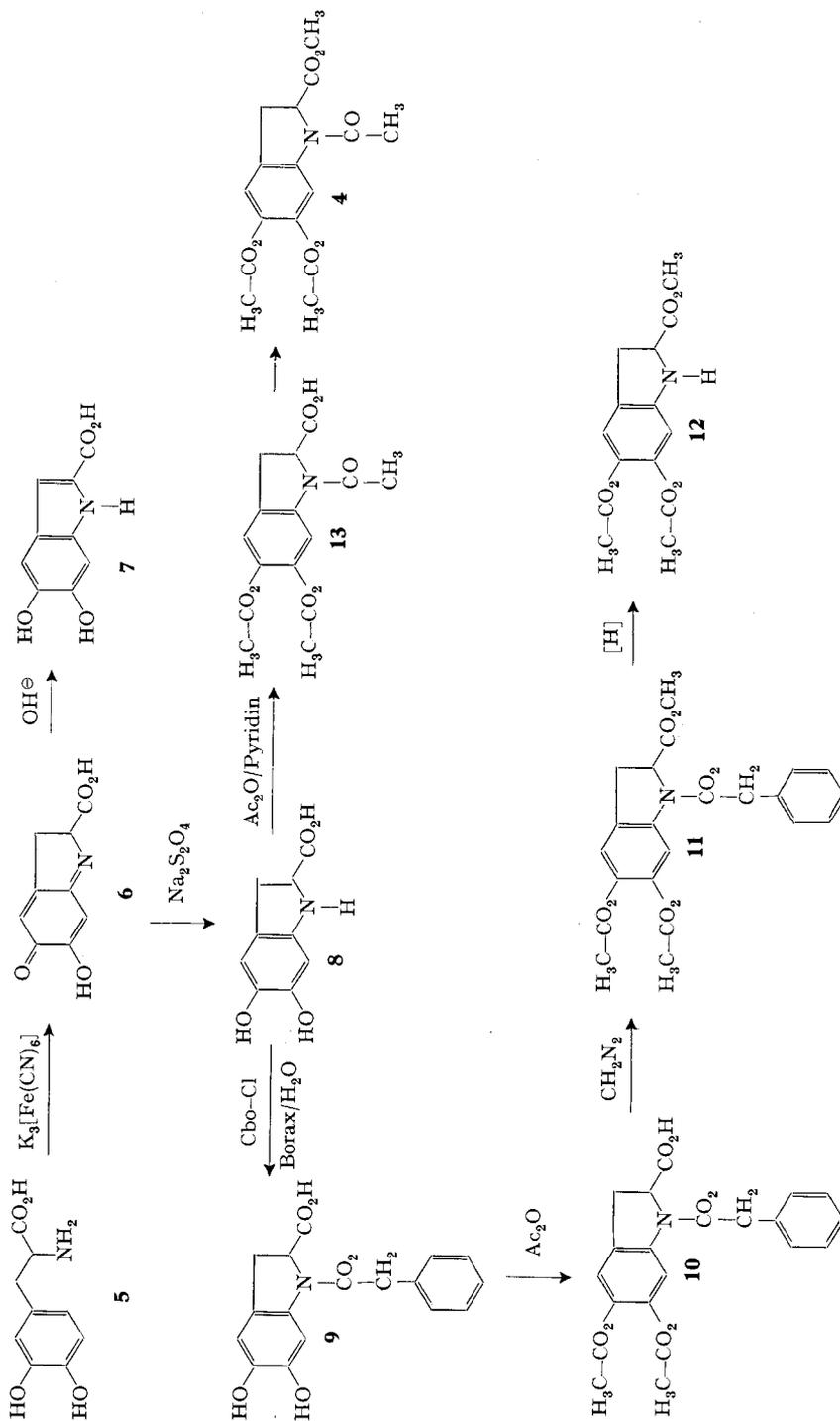
Für die Aufnahme und Diskussion der Spektren sowie die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Fr. Dr. *M. Grosjean*, Hr. Dr. *L. Chopard*, Hr. Dr. *W. Arnold* und Hr. Dr. *A. Dirschel*.

Experimentelles. – Die Smp. sind nicht korrigiert. Die UV.-Spektren wurden mit einem Beckman DK₂, die IR.-Spektren in KBr mit einem Perkin-Elmer 21 und die NMR.-Spektren mit einem Varian A-60 Spektrometer aufgenommen. Die Spektren sind in folgender Weise beschrieben: UV. (Lösungsmittel): Max. Wellenlänge nm; IR.: Wellenzahl; NMR. (Lösungsmittel, Temp.): Chemische Verschiebung in ppm/Multiplizität (Aufspaltung in Hz), Anzahl der Protonen. Die δ -Werte beziehen sich auf Tetramethylsilan als inneren Standard.

N-Benzoxycarbonyl-L-cyclodopa (**9**). Lösung I: 82 g Kaliumhexacyanoferrat(III) werden in 200 ml Wasser gelöst. Lösung II: 20,8 g Natriumhydrogencarbonat werden in 400 ml Wasser auf dem Dampfbad unter Argon gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 9,32 g fein gepulvertes L-Dopa (**5**),

¹⁾ *Wylar & Chiovini* beobachteten die Racemisierung des aus L-Dopa (**5**) gebildeten Cyclodopas (**8**) bei seiner Acetylierung in Acetanhydrid/Pyridin zu **13** und verwendeten daher L-Dopa-methylester (**1**) für die Cyclisierung und Acetylierung. Diese Beobachtung liess sich durch unsere Versuche nicht bestätigen (s. exper. Teil).

Formelschema 2



das ebenfalls auf dem Dampfbad unter Argon gelöst wird, danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Lösung III: Gleichzeitig mit der Herstellung der Lösung II werden 80 g Natriumhydrogencarbonat in 600 ml Wasser auf dem Dampfbad gelöst und auf Raumtemperatur abgekühlt. Zur abgekühlten Lösung gibt man 56 g Natriumdithionitmonohydrat und beginnt daraufhin sofort mit der Reaktion. Lösung II wird in einem zuvor mit Argon begasten Sulfierkolben vorgelegt und unter heftigem Rühren mit Lösung I und nach 30 Sek. mit Lösung III versetzt. Nach weiteren 10 Sek. lässt man aus einem Tropftrichter 280 ml konz. Salzsäure so schnell wie möglich zulaufen. Die Mischung wird sofort bei 40° Badtemperatur i.V. eingedampft und mit etwas Toluol nachgedampft: rohes Cyclodopa-hydrochlorid.

Die Eindampfdruckstände von drei der oben beschriebenen Ansätze werden jeweils in einer Lösung von 34 g Borax in 600 ml Wasser bei 10° unter Argon gelöst und in das mit Argon begaste Reaktionsgefäß gespült. Man fügt 360 ml Dioxan zu und stellt mit 28-proz. Natronlauge auf pH 9. Nun werden innert 2 Std. bei 10–15° Innentemperatur 25,5 g Benzoxycarbonylchlorid und 2 N Natronlauge abwechselnd so zugetropft, dass das pH zwischen 8,9 und 9,2 bleibt. Dann rührt man noch 1 Std. nach. Anschliessend wird mit 2 l Essigester durchgerührt, abgesaugt, der Nutschenrückstand mit wenig Wasser und Essigester nachgewaschen und im Filtrat die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit 5 N Salzsäure auf pH 1 gestellt und dreimal mit insgesamt 6 l Essigester extrahiert. Der Essigester wird mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat/Tierkohle getrocknet und mit etwas Toluol eingedampft. Man erhält 37 g (79% d.Th.) rötlichen Rückstand, der an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 1:1 chromatographiert wird. Das so vorgereinigte Produkt lässt sich aus Wasser unter Zusatz von wenig Äthanol umkristallisieren, wobei ölige Verunreinigungen zuerst ausfallen. Zers. bei 211–213°. $[\alpha]_D^{25} = -66,8^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH). UV. (EtOH): 207, 245, 304. IR.: 700, 746, 760, 1224, 1524, 1688, 1719. NMR. $[(CD_3)_2SO; 39^\circ]$: 7,39/s, 6H; 6,60/s, 1H; 5,20/s, 2H; 4,85 (X-Teil des ABX-Systems $|J_{AX}| + |J_{BX}| = 15$), 1H; 3,4 (B-Teil des ABX-Systems $J_{AB} = 16$), 1H; 2,9 (A-Teil des ABX-Systems $J_{AB} = 16$), 1H.

$C_{17}H_{15}NO_6$ (329,30) Ber. C 62,00 H 4,59 N 4,25% Gef. C 61,90 H 4,61 N 4,14%

O, O-Diacetyl-N-benzoxycarbonyl-L-cyclodopa (**10**). 37 g rohes N-Benzoxycarbonyl-L-cyclodopa (**9**) werden mit insgesamt 500 ml Wasser und 59 ml 2 N Natronlauge in das mit Argon begaste Reaktionsgefäß überspült. Das Ausgangsmaterial ist zu Beginn der Reaktion nicht vollständig gelöst. Nun wird mit Essigsäureanhydrid sofort auf pH 7 gestellt. Dann werden 45,5 ml Essigsäureanhydrid und 2 N Natronlauge abwechselnd bei 0 bis 3° Innentemperatur innert 2 Std. so zugetropft, dass das pH zwischen 6,5 und 7,5 bleibt. Dann rührt man 1 Std. nach, saugt von schmierigen Rückständen ab und stellt das Filtrat mit 6 N Schwefelsäure auf pH 1. Man extrahiert einmal mit 1,5 l Essigester und nochmals mit 0,5 l Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat/Tierkohle und dampft i.V. mit etwas Toluol ein. Der Eindampfdruckstand (27 g) wird an 2,5 kg Kieselgel mit Chloroform/Eisessig 10:1 chromatographiert. Man erhält nach einmaligem Umlösen aus Toluol/Essigester 2:1 10,5 g (18% bezogen auf L-Dopa) reines **10** vom Smp. 156–157°. $[\alpha]_D^{25} = -40,4^\circ$ ($c = 0,5$, Tetrahydrofuran). UV. (EtOH): 205, 244, 290. IR.: 697, 744, 1211, 1492, 1682, 1719, 1759, 1787. NMR. $(CDCl_3; 32^\circ)$: 7,7 breit/s, 1H; 7,35/s, 5H; 6,99/s, 1H; 5,3 breit/s, 2H; 5,03 (X-Teil des ABX-Systems $|J_{AX}| + |J_{BX}| = 15$), 1H; 3,35 (Zentrum des AB-Teiles vom ABX-System $J_{AB} = 17$), 2H; 2,26/s, 6H.

$C_{21}H_{19}NO_8$ (413,37) Ber. C 61,01 H 4,63 N 3,39% Gef. C 61,20 H 4,50 N 3,37%

O, O-Diacetyl-L-cyclodopa-methylester (**12**). Zu einer Lösung von 22 g *O, O-Diacetyl-N-benzoxycarbonyl-L-cyclodopa* (**10**) in 630 ml Essigester tropft man so lange ätherische Diazomethanlösung zu, bis diese nicht mehr entfärbt wird, zieht dann i.V. überschüssiges Diazomethan ab, trocknet den Essigester über Natriumsulfat und hydriert das Filtrat mit 3 g Palladium 10-proz. auf Tierkohle unter Normalbedingungen aus. Das Filtrat vom Katalysator wird i.V. eingedampft, mit Isopropyläther nachgedampft und der Rückstand aus Isopropyläther/Isopropanol 4:1 umkristallisiert. Man erhält 14 g (90%) reines **12** vom Smp. 98–99°. $[\alpha]_D^{25} = +30,0^\circ$ ($c = 0,5$, Tetrahydrofuran). UV. (EtOH): 204, 243, 302. IR.: 1217, 1489, 1621, 1732, 1764, 3400. NMR. $(CDCl_3; 32^\circ)$: 6,88/t ($J \sim 0,8$), 1H; 6,49/s, 1H; 4,43/t ($J = 8$), 1H; 4,3 breit, 1H; 3,77/s 3H; 3,33/q ($J = 8$, $J \sim 0,8$), 2H; 2,24/s, 6H.

$C_{14}H_{15}NO_6$ (293,27) Ber. C 57,33 H 5,16 N 4,78% Gef. C 57,20 H 5,10 N 4,74%

O, O, N-Triacetyl-L-cyclodopa (**13**). Rohes L-Cyclodopa (**8**) als Hydrochlorid verunreinigt mit anorganischem Material, dessen Darstellung unter N-Benzoxycarbonyl-L-cyclodopa (**9**) beschrie-

ben wird, kratzt man in 300 ml Essigsäureanhydrid und 300 ml Pyridin auf und lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Man saugt von ungelöstem Material ab, wäscht mit etwas Chloroform nach und dampft i. V. bei 40° Badtemperatur zusammen mit etwas Toluol ab. Der Rückstand wird zwischen 200 ml eiskalter 2*N* Salzsäure und 800 ml eiskaltem Essigester verteilt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 200 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterauszüge wäscht man mit ges. Kochsalzlösung, trocknet über Natriumsulfat/Tierkohle und dampft mit etwas Toluol ein. Der Rückstand (10,7 g) wird an 300 g Kieselgel mit Acetonitril/Eisessig 10:0,5 chromatographiert. Nach dem Umkristallisieren aus Methyläthylketon erhält man 4 g (26%) reines **13**, Zers. bei 190–196°. $[\alpha]_D^{25} = -68,6$ ($c = 0,5$, Tetrahydrofuran). UV. (EtOH): 207, 251, 289. IR.: 1221, 1493, 1595, 1630, 1653, 1745, 1770. NMR. $[(CD_3)_2SO; 60^\circ]$: 7,88/s, 1H; 7,19/s, 1H; 5,20 (*X*-Teil des *ABX*-Systems $|J_{AX}| + |J_{BX}| = 14$), 1H; 3,6 (*B*-Teil des *ABX*-Systems $J_{AB} = 16$), 1H; 3,2 (*A*-Teil des *ABX*-Systems $J_{AB} = 16$), 1H; 2,31/s, 3H; 2,30/s, 3H; 2,20/s, 3H.

$C_{15}H_{15}NO_7$ (321,28) Ber. C 56,07 H 4,71 N 4,36% Gef. C 56,07 H 4,62 N 4,30%

O, O, N-Triacetyl-L-cyclodopa-methylester (**4**). Eine Lösung von 0,5 g **13** in 10 ml abs. Tetrahydrofuran wird unter Rühren mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Dann wird eingedampft und der Rückstand aus Äther umkristallisiert. Nach 72 Std. im H. V. über Paraffin bei 50° beträgt die Ausbeute 0,4 g (77%), Smp. 62–64° (Lit. [4]; 94–96°). $[\alpha]_D^{25} = -77,5^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$). UV. (EtOH): 206,5, 249,5, 288, 292 s. IR.: 1182, 1216, 1667, 1744, 1770. NMR. $[(CD_3)_2SO; 60^\circ]$: 7,71/s 1H; 7,04/s, 1H; 5,25 (*X*-Teil des *ABX*-Systems $|J_{AX}| + |J_{BX}| = 14$), 1H; 3,70/s, 3H; 3,6 (*B*-Teil des *ABX*-Systems $J_{AB} = 17$), 1H; 3,2 (*A*-Teil des *ABX*-Systems $J_{AB} = 17$) 1H; 2,24/s, 3H; 2,22/s, 3H; 2,12/s, 3H.

$C_{18}H_{17}NO_7$ (335,30) Ber. C 57,31 H 5,11 N 4,18% Gef. C 57,48 H 5,41 N 3,97%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Wyler, M. E. Wilcox & A. S. Dreiding, *Helv.* **48**, 361 (1965).
 [2] H. S. Raper, *Biochem. J.* **21**, 89 (1927); W. L. Duliere & H. S. Raper, *Biochem. J.* **24**, 239 (1930).
 [3] H. Wyler & A. S. Dreiding, *Helv.* **45**, 638 (1962).
 [4] H. Wyler & J. Chiovini, *Helv.* **51**, 1476 (1968).
 [5] R. A. Robinson & R. H. Stokes, «Electrolyte Solutions», S. 503, Butterworth, London 1959.

201. Die Bildung von L-3-Acylamino-6,7-dihydroxy-hydrocumarinen aus N-Acyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alaninen

von A. Kaiser, W. Koch, M. Scheer und U. Wölcke

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

Herrn Dr. O. Isler zum 60. Geburtstag gewidmet

(17. VIII. 70)

Zusammenfassung. Aus den N-Acyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alaninen **1a**, **1b** und **1c** entstehen bei der Oxydation unter anderem die L-3-Acylamino-6,7-dihydroxy-hydrocumarine **2a**, **2b** und **2c**. Diese Reaktion stellt einen präparativ brauchbaren Weg zur Synthese von 3-(2,4,5-Trihydroxyphenyl)-L-alanin (6-Hydroxy-L-DOPA, **3**) aus 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-L-alanin dar.

Die Reaktionen der aus 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-L-alanin (L-DOPA) (*A*) und seinen Derivaten entstehenden *o*-Chinone *B* sind – vor allem im Hinblick auf die Biogenese der Melanine – sehr intensiv bearbeitet worden [1]. Dabei wurden in erster Linie die zu Derivaten des Indolins *C* führenden Cyclisierungen untersucht [2]. In neuerer Zeit wurde auch die Addition von Mercaptoverbindungen an das Chinon *B* ($R^1 = COCH_3$, $R^2 = C_2H_5$) beschrieben [3].