

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

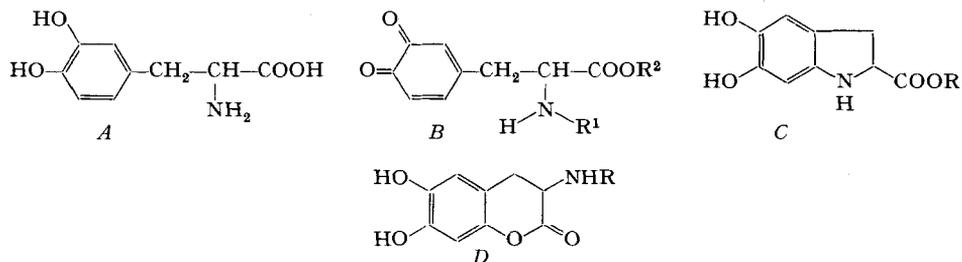
Herrn Dr. O. Isler zum 60. Geburtstag gewidmet

(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.

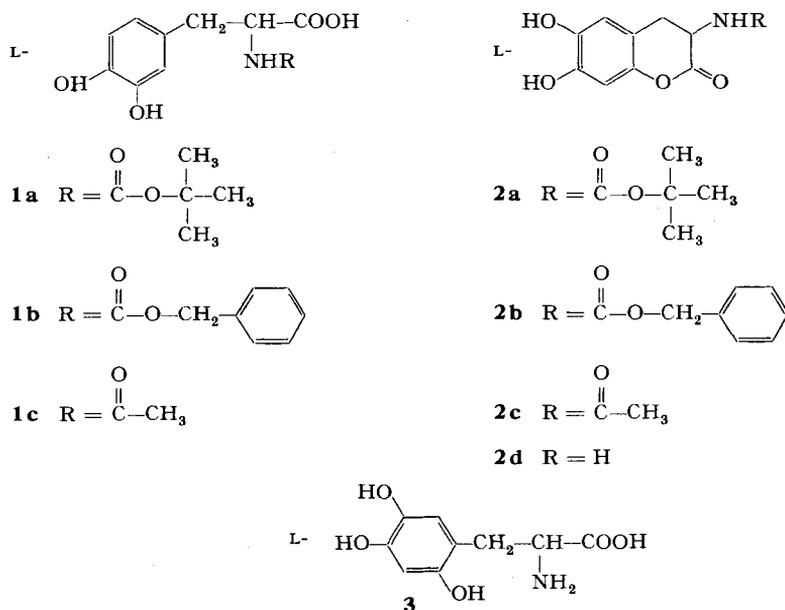
Die Reaktionen der aus 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-L-alanin (L-DOPA) (**A**) und seinen Derivaten entstehenden *o*-Chinone **B** sind – vor allem im Hinblick auf die Biogenese der Melanine – sehr intensiv bearbeitet worden [1]. Dabei wurden in erster Linie die zu Derivaten des Indolins **C** führenden Cyclisierungen 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].

Dagegen ist unseres Wissens eine Cyclisierung zu 6,7-Dihydroxyhydrocumarinen *D* bisher nicht beobachtet worden.



Wir haben nun im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über L-DOPA (*A*) die Oxydation der N-acylierten Derivate **1a**, **1b** und **1c** untersucht. Bei der Oxydation z. B. mit Jodosobenzoldiacetat in Eisessig [4] haben wir neben anderen noch nicht identifizierten Produkten auch die L-3-Acyllamino-6,7-dihydroxy-hydrocumarine **2a**, **2b** und **2c** isoliert, die möglicherweise durch Cyclisation der entsprechenden Chinone entstanden.

Aus **2a** und **2b** konnten wir in sehr guter Ausbeute durch säurekatalysierte Abspaltung des *t*-Butoxycarbonyl-Restes bzw. durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzyloxycarbonylgruppe das L-3-Amino-6,7-dihydroxy-hydrocumarin (**2d**) herstellen, aus dem durch Hydrolyse 3-(2,4,5-Trihydroxyphenyl)-L-alanin (6-Hydroxy-L-DOPA, **3**) erhalten wurde [5].



Der Mechanismus und der Anwendungsbereich der Reaktion sind Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Für die Aufnahme und die Diskussion der Spektren sowie die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Frl. Dr. *M. Grosjean*, Dr. *L. Chopard*, Dr. *W. Arnold*, Dr. *W. Vetter*, Dr. *K. Noack* und Dr. *A. Dirscherl*.

Experimenteller Teil

Die Smp. sind nicht korrigiert. Die UV.-Spektren wurden mit einem *Beckman* DK₂, die IR.-Spektren in KBr mit einem *Perkin-Elmer* 21, die NMR.-Spektren mit einem *Varian* A-60 Spektrometer und die Massenspektren mit einem MS 9 aufgenommen. Die Spektren sind in folgender Weise beschrieben: UV. (Lösungsmittel): Max. Wellenlänge nm (ϵ). – IR.: Wellenzahl. – NMR. (Lösungsmittel): Chemische Verschiebung in ppm/Multiplizität (Aufspaltung in Hz), Anzahl der Protonen. Die δ -Werte beziehen sich auf Tetramethylsilan als inneren Standard. – Massenspektrum: Massenzahl (relative Intensität).

N-(*t*-Butoxycarbonyl)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alanin (**1a**). Die Reaktion wird unter Argon durchgeführt. Zu einem Gemisch von 100 g (0,507 Mol) L-DOPA, 200 g (0,525 Mol) Borax und 1000 ml Wasser wird 2N wässrige NaOH bis zum pH 9,5 (pH-Meter) gegeben. Dann wird die Hälfte von rohem *t*-Butoxycarbonylazid (hergestellt aus 120 g *t*-Butoxycarbonylhydrazid) auf einmal zugegeben und das Gemisch 6 Std. bei Raumtemperatur gerührt, wobei das pH durch gelegentliche Zugabe von 2N wässriger Natronlauge zwischen 9,3 und 9,8 gehalten wird. Anschliessend wird das restliche *t*-Butoxycarbonylazid zugegeben und das Gemisch 14 Std. weitergerührt. Nach 14 Std. sinkt das pH auf 8,5. Mit 2N wässriger Natronlauge wird wieder auf pH 9,5 gebracht und noch 2 Std. weitergerührt. Das Gemisch wird dann 2mal mit je 300 ml Äther extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 10-proz. wässriger Zitronensäurelösung auf pH 2,5 gebracht, mit NaCl gesättigt und 2mal mit je 300 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit 10-mal 500 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingengt. Der glasige Rückstand kristallisiert beim Digerieren mit Cyclohexan. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester-Cyclohexan werden 100 g (68%) *N*-(*t*-Butoxycarbonyl)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alanin vom Smp. 148° erhalten. $[\alpha]_D^{25} = +16,4^\circ$ ($c = 1\%$, Methanol). NMR. = ((CD₃)₂SO): 1,36/s, 9H, C(CH₃)₃; ~2,8/m, 2H, Φ CH₂; ~4,03/m, 1H, N-CH-; 6,4-7,0/m, 4H, H arom. + NH; ~9,5/sehr breit, OH, COOH (+H₂O).

C₁₄H₁₉NO₆ (297,30) Ber. C 57,86 H 6,80 N 4,50% Gef. C 58,05 H 6,76 N 4,25%

N-(Benzoyloxycarbonyl)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alanin (**1b**). Die Reaktion wird unter Argon durchgeführt. Zu einer Suspension von 140 g (0,367 Mol) Borax in 700 ml Wasser werden unter Rühren 77 g (0,391 Mol) L-DOPA gegeben. Das Gemisch wird 15 Min. gerührt und dann mit 2N wässriger Natronlauge auf pH 9 (pH-Meter) gebracht. Anschliessend werden zwischen 0 und 10° im Verlauf von 3 Std. 77 g (0,453 Mol) Chlorameisensäurebenzylester in Portionen von etwa 4 ml zugegeben, wobei das pH des Gemisches durch Zugabe von 2N wässriger Natronlauge zwischen 9 und 9,5 gehalten wird. Nach der Zugabe wird auf 0° abgekühlt, von wenig ungelöstem Material abfiltriert und das Filtrat 2mal mit je 500 ml Äther extrahiert. Die Ätherauszüge werden 1mal mit 100 ml Wasser gewaschen und dann verworfen. Die wässrig-alkalischen Auszüge werden unter Eiskühlung mit 6N wässriger Schwefelsäure auf pH 1 gebracht und dann 2mal mit je 1000 ml Äther extrahiert. Die organischen Extrakte werden 4mal mit je 500 ml Wasser gewaschen, dann vereinigt und nach Trocknen über Natriumsulfat und Tierkohle im Vakuum unter Toluolzusatz eingedampft. Man erhält so 125,7 g (97%) rohes *N*-(Benzoyloxycarbonyl)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alanin als schwach violett gefärbtes Glas, das bis jetzt nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Auch ein kristallines Salz dieser Verbindung liess sich bis jetzt nicht herstellen. $[\alpha]_D^{25} = +1,5^\circ$ ($c = 1,9357\%$, MeOH).

N-Acetyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alanin (**1c**). Die Reaktion wird unter Argon durchgeführt. Zu einer Suspension von 14,0 g (36,7 mMol) Borax in 70,0 ml Wasser werden unter Rühren 7,7 g (39,1 mMol) L-DOPA gegeben. Das Gemisch wird 15 Min. gerührt und dann mit 2N wässriger Natronlauge auf pH 10 (pH-Meter) gebracht. Anschliessend werden zwischen 5 und 10° (Kühlung mit Eisbad) im Verlauf von 2 Std. 9,5 ml Acetanhydrid (0,10 Mol) zutropft, wobei das pH des Gemisches durch Zutropfen von 2N Natronlauge zwischen 10 und 10,5 gehalten wird. Man rührt 40 Min. bei 20–23°C weiter, kühlt wieder auf ca. +5° und filtriert von den ungelösten weissen Kristallen ab. Das Filtrat wird mit konz. Schwefelsäure auf pH 1 gebracht und 3mal mit je 600 ml Essigester extrahiert. Die Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der

Rückstand wird in wenig Essigester gelöst, wobei eine kleine Menge weisser Kristalle (Borsäure) ungelöst bleibt. Man filtriert, dampft erneut im Vakuum ein und trocknet den Rückstand 2 Std. im Vakuum der Ölpumpe in einem Bad von 70°. Man erhält so 9,22 g (98,5%) rohes N-Acetyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alanin in Form eines hellbeigen, festen Schaums, der bis jetzt nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. $[\alpha]_D^{25} = +42,6^\circ$ ($c = 0,82\%$, Methanol) [Lit. [3]: $+37,7^\circ$ ($c = 0,82\%$, Methanol)].

L-N-(Benzyloxycarbonyl)-3-amino-6,7-dihydroxy-hydrocumarin (2b). – Die Reaktion wird in einer Inertgasatmosphäre durchgeführt. Zu einer Lösung von 73 g (0,22 Mol) rohem N-(Benzyloxycarbonyl)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alanin in 1000 ml Eisessig *p. a.* werden auf einmal unter Rühren 64,4 g (0,2 Mol) Jodosobenzoldiacetat und 800 mg *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Das Gemisch färbt sich sofort schwarzrot und erwärmt sich auf ca. 30°. Anschliessend wird 15 Std. bei Raumtemperatur weitergerührt (klare, tiefrote Lösung) und dann bei 40°/12 Torr eingedampft. Die Lösung des Rückstands in 800 ml Essigester wird nacheinander mit 2mal 400 ml eiskalter ges. Natriumchloridlösung, 4mal 400 ml eiskalter ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und 400 ml eiskalter ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrigen Auszüge werden mit 800 ml Essigester nachextrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und nach Trocknen über Natriumsulfat unter Zusatz von 400 ml abs. Toluol bei 40°/12 Torr eingedampft. Der dunkle, glasige Rückstand (ca. 47 g) wird an 750 g Kieselgel «Merck» (0,2–0,5 mm) mit Benzol-Essigester 5:1 chromatographiert. Die nahezu farblosen Eluate werden vereinigt und bei 40°/12 Torr eingedampft. Der Rückstand, einmal aus Äther umkristallisiert, ergibt 26,5 g (39%) *L-N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-amino-6,7-dihydroxy-hydrocumarin als farblose Kristalle vom Smp. 148–150°, $[\alpha]_D^{25} = -48,0^\circ$ ($c = 1\%$, Äthanol). Aus der Mutterlauge können noch weitere 1,1 g vom Smp. 144–146°, $[\alpha]_D^{25} = -47,0^\circ$ ($c = 1\%$, Äthanol), isoliert werden. UV. (EtOH): 245 (3200); 283 (4250). IR.: 3528, 3440, 1771, 1656, 1636, 1523, 1203. NMR. ((CD₃)₂SO): 3,0/*m*, 2H; 4,45/*m*, breit, 1H; 5,11/*s*, 2H; 6,49/*s*, 1H; 6,63/*s*, 1H; 7,39/*s*, 5H; 7,84/*d*, ($J = 8$ Hz), breit, 1H; 8,9/*s*, breit, 2H. MS.: 329 (1,4), (*M*); 221 (5,7), (*M* – C₇H₈O); 193 (5); 178 (7), (*M* – H₂N – COOC₇H₇); 139 (8); 108 (9); 91 (100).

C₁₇H₁₅NO₆ (329,30) Ber. C 62,00 H 4,59 N 4,25% Gef. C 61,62 H 4,77 N 4,18%

*L-N-(*t*-Butoxycarbonyl)-3-amino-6,7-dihydroxy-hydrocumarin (2a)*. Die Reaktion wird in einer Inertgasatmosphäre ausgeführt. Zu einer Lösung von 15 g (0,05 Mol) N-(*t*-Butoxycarbonyl)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alanin in 250 ml Eisessig werden auf einmal unter Rühren 16,2 g (0,05 Mol) Jodosobenzoldiacetat gegeben, wobei sofort eine tief rotbraune Färbung auftritt. Nach 20 Std. Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung bei 40°/12 Torr eingedampft. Der Rückstand wird in 800 ml Äther aufgenommen. Die Lösung wird von wenig unlöslichem, teiergem Material abfiltriert und nacheinander mit 3mal 100 ml Wasser, 3mal 100 ml ges. wässriger Hydrogencarbonatlösung und 1mal 100 ml Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen werden noch mit 400 ml Äther nachextrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden nach Trocknen über Natriumsulfat unter Zusatz von Aktivkohle bei 30°/12 Torr eingedampft, wobei 200 ml abs. Toluol zugesetzt werden. Der kristalline Rückstand liefert nach zweimaligem Umkristallisieren aus Toluol-Äther 5,2 g (31%) *L-N*-(*t*-Butoxycarbonyl)-3-amino-6,7-dihydroxy-hydrocumarin vom Smp. 173–176° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = -41^\circ$ ($c = 1\%$, Äthanol). UV. (EtOH): 245 (3000); 290 (9200). IR.: 3400, 1764, 1690, 1524, 1293, 1166. NMR. (CDCl₃ + (CD₃)₂SO): 1,48/*s*, 9H; ~3,0/*m*, 2H; ~4,5/*m*, 1H; 6,30/*d*, ($J = 8$ Hz), 1H; 6,59/*s*, 1H; 6,64/*s*, 1H; ~8,2/*b*reit, ~2H. MS. (thermisch instabil): 295 (0,2), (*M*); 239 (21), (*M* – C₄H₈); 222 (11); 178 (100), (*M* – H₂N – COOC(CH₃)₃); 167 (66); 157 (31); 139 (77); 57 (95).

C₁₄H₁₇NO₆ (295,28) Ber. C 56,94 H 5,80 N 4,74% Gef. C 56,95 H 5,87 N 4,69%

L-3-Acetamido-6,7-dihydroxy-hydrocumarin (2c). Zu einer Lösung von 23,9 g N-Acetyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alanin (0,1 Mol) in 250 ml Eisessig werden auf einmal 16,1 g (0,05 Mol) Jodosobenzoldiacetat gegeben. Das Gemisch färbt sich sofort tiefrot und die Temperatur steigt auf 30°. Das Gemisch wird 24 Std. bei Raumtemperatur gehalten, filtriert und dann bei 40°/12 Torr eingedampft. Der rote ölige Rückstand wird zwischen Tetrahydrofuran-Äthylacetat (2:5) und ges. wässriger Natriumchloridlösung verteilt. Die organischen Phasen werden noch einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung erschöpfend extrahiert und dann nach Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, unter Zusatz von Aktivkohle aus Eisessig umkristallisiert, ergibt 2,2 g *L-3*-Acetamido-6,7-dihydroxy-hydrocumarin als farblose Kristalle vom Smp. 221–224° (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = -30^\circ$ ($c = 1,038\%$, (CH₃)₂SO).

UV. (EtOH): 289 (4100); 243 (3000). IR.: 3508, 3126, 3324, 3126, 2740, 1746, 1652, 1636, 1543, 1301, 1226. NMR. ((CD₃)₂SO): 1,96/s, 3H; 2,94/m, (näherungsweise *d*, *J* ~ 10 Hz), 2H; 4,70/m (näherungsweise *dt*, *J* = 10 Hz, *J* = 8 Hz), 1H; 6,51/s, 1H; 6,66/s, 1H; 8,45/*d*, *J* = 8 Hz, 1H; 9,4/breit, ~2H. MS.: 237 (1,2), (*M*); 236 (1,2); 193 (2,5), (*M* - CO₂); 178 (100), (*M* - CH₃CONH₂); 167 (28); 150 (67); 139 (39).

C₁₁H₁₁NO₅ (237,21) Ber. C 55,69 H 4,67 N 5,91% Gef. C 55,41 H 4,85 N 5,95%

L-3-Amino-6,7-dihydroxy-hydrocumarin-hydrochlorid (**2d**-Hydrochlorid). – Aus **2a**. In eine Lösung von 7,5 g (0,026 Mol) L-N-(*t*-Butoxycarbonyl)-3-amino-6,7-dihydroxy-hydrocumarin in 150 ml Essigester und 50 ml abs. Toluol wird unter Eiskühlung während 30 Min. ein starker Strom von trockenem Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei sich sofort farblose Kristalle abzuscheiden beginnen. Das Gemisch wird 20 Std. bei Raumtemperatur und 16 Std. bei -19° gehalten. Die Kristalle werden abfiltriert und nacheinander mit 30 ml Essigester, 50 ml Essigester-Äther (1:1) und 100 ml Äther gewaschen und getrocknet: 5,4 g (ca. 90%) rohes L-3-Amino-6,7-dihydroxy-hydrocumarin-hydrochlorid vom Smp. 263–264° (Zers.). [α]_D²⁵ = -38,4° (*c* = 1%, Methanol).

Aus **2b**. 14,5 g (0,044 Mol) L-N-(Benzyloxycarbonyl)-3-amino-6,7-dihydroxy-hydrocumarin werden in 350 ml Eisessig *p. a.* gelöst und über 3,5 g Palladium-Kohle (5-proz.) bei Normalbedingungen hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (ca. 2 Std.) wird vom Katalysator in einer Inertgasatmosphäre abfiltriert. Zum Filtrat werden bei 40° 38,6 ml einer 5-proz. Lösung von HCl in Eisessig gegeben, wobei sofort ein farbloser, kristalliner Niederschlag ausfällt. Nach 14 Std. bei Raumtemperatur werden die Kristalle abfiltriert, mit 100 ml Eisessig und dann mit 100 ml Äther gewaschen und getrocknet: 8,7 g (85%) rohes L-3-Amino-6,7-dihydroxy-hydrocumarin-hydrochlorid vom Smp. 265–267° (Zers.). [α]_D²⁵ = -36,0° (*c* = 1%, MeOH). Umkristallisation aus Ameisensäure-Äther oder aus Methanol-Äther liefert ein reines Produkt: Smp. 263–264° (Zers.). [α]_D²⁵ = -39° (*c* = 1,039%, Methanol). UV. (EtOH): 249 (2570); 289 (3900). IR.: 3494, 3288, 2668, 1764, 1635, 1602, 1535, 1510, 1499, 1293, 1226, 1194. NMR. ((CD₃)₂SO): 3,17/*d*, (*J* = 10 Hz), 2H; 4,52/*tr*, (*J* = 10 Hz), 1H; 6,62/s, 1H; 6,74/s, 1H; 9,05/breit, ~5H.

C₉H₉NO₄·HCl Ber. C 46,67 H 4,35 N 6,04 Cl 15,31%
(232,64) Gef. „ 46,71 „ 4,50 „ 5,94 „ 15,16%

3-(2,4,5-Trihydroxyphenyl)-L-alanin (**3**). Die Reaktion wird in einer Inertgasatmosphäre durchgeführt. Eine Lösung von 6,7 g (8,029 Mol) L-3-Amino-6,7-dihydroxy-hydrocumarin-hydrochlorid in 100 ml sauerstoffreiem Wasser wird 10 Min. zum Sieden erhitzt, dann auf ca. 30 ml eingengt und mit 6,7 ml Propylenoxid und 7 ml sauerstoffreiem Acetonitril versetzt. Nach 2 Std. hat die Lösung ein pH von ca. 4,5 und es beginnen sich farblose Kristalle abzuscheiden. Nach 24 Std. Stehen bei 4° wird das nahezu farblose 3-(2,4,5-Trihydroxyphenyl)-L-alanin abfiltriert und nacheinander mit 2mal 30 ml abs. Äthanol und 2mal 50 ml Äther gewaschen und getrocknet: 4,2 g (68%) vom Smp. 252–253° (Zers.). [α]_D²⁵ = 12,4° (*c* = 2%, 1N HCl: MeOH, 1:1). Die Substanz ist mit dem von Berkowitz *et al.* [5] beschriebenen Material identisch.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. A. Nicolaus, «Melanins, Chemistry, Biochemistry, Biology», Hermann, Paris 1968 (Bd. VIII der Serie «Chemistry of Natural Products», ed. E. Lederer).
- [2] H. Wyler & J. Chiovini, *Helv.* 51, 1476 (1968); H. S. Raper, *Biochem. J.* 21, 89 (1927).
- [3] G. Prota, G. Scherillo & R. A. Nicolaus, *Gazz. chim. ital.* 98, 496 (1968).
- [4] A. T. Balaban, *Rev. roumaine Chim.* 14, 1281 (1969).
- [5] B. A. Berkowitz, S. Spector, A. Bossi, A. Focella & S. Teitel, *Experientia* 26, 982 (1970); A. Langemann & M. Scheer, *Helv.* 52, 1095 (1969).