

Literatur

- 1 13. Mitt.: H. Riedel und J. Schnekenburger, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck (Ph 545).
- 2 H. Decker, J. Prakt. Chem. 47, 28 (1893).
- 3 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 4, Teil 1b, S. 816, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1975.
- 4 D. Heber, unveröffentlichte Versuche.
- 5 Dissertation J. Mehnert, Kiel 1980.
- 6 H. Möhrle und H. Weber, Tetrahedron 26, 2953 (1970).
- 7 K. Bowden et al., J. Chem. Soc. 1946, 39.
- 8 B. Witkop, J. P. Patrick und M. Rosenblum, J. Am. Chem. Soc. 73, 2641 (1951).
- 9 M. F. Grundon und N. J. Mc. Corkindale, J. Chem. Soc. 1955, 4284. [KPh 225]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 472–473 (1982)

Eine einfache Synthese von α -Methyl-(4-hydroxyphenyl)-alaninen^{*}

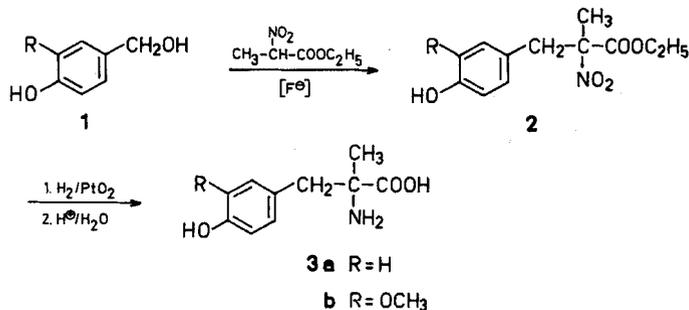
Simple Synthesis of β (4-Hydroxyphenyl)- α -methylalanines

Bernd Renger

Hoechst AG, D-6230 Frankfurt/Main 80

Eingegangen am 18. Januar 1982

Über eine Synthese von α -Methyltyrosin mit einer Natriumhydrid-katalysierten Kondensation von N,N-Dimethyl-4-hydroxybenzylamin und 2-Nitropropionsäureethylester als Schlüsselschritt wurde berichtet^{1,2}. Überraschenderweise läßt sich eine solche Kondensation nicht nur mit Phenol-Mannichbasen, sondern auch mit den leicht zugänglichen 4-Hydroxybenzylalkoholen **1** durchführen. Eine zusätzliche Vereinfachung wird durch den Übergang zu einer Fluorid-Ionen-Katalyse – realisiert durch das preisgünstige System Tetrabutylammoniumchlorid/Kaliumfluorid-dihydrat³ – erreicht. Die Ausbeuten an Nitroester-Zwischenstufe **2** liegen über der für die Amin-Kondensation berichteten.



* Herrn Prof. Dr. K. Weissmerl zum 60. Geburtstag.

Durch katalytische Hydrierung und Hydrolyse können die Nitroester **2** leicht in die α -Methyl-aminosäuren **3** überführt werden. Die Reaktionsfolge $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ ermöglicht damit einen einfachen und bequemen Zugang zu α -Methyltyrosin und α -Methyldopa, deren L-Isomere als Antihypertensiva Bedeutung besitzen.

Experimenteller Teil

α -Methyltyrosin (**3a**)

6,2 g (0,05 mol) 4-Hydroxybenzylalkohol (**1a**) und 14,7 g (0,1 mol) 2-Nitropropionsäureethylester⁴⁾ werden unter Rühren und unter Zusatz von 0,5 g Tetrabutylammoniumchlorid und 1 g Kaliumfluorid-dihydrat in 150 ml Toluol 48 h am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit 10 g Kieselgel gerührt, vom Ungelösten abfiltriert und eingeeengt. Der ölige Rückstand (14,5 g) wird fraktioniert, wobei man 7,1 g (56,1 %) 2-Nitro-2-(4-hydroxybenzyl)propionsäureethylester (**2a**) erhält; Sdp_{0,01}: 142° (Lit.^{1,2)}; Sdp_{0,2} 159 bis 162°, aus Cyclohexan farblose Kristalle, Schmp. 68–70°.

5,06 g (0,02 mol) **2a** werden in 100 ml Methanol gelöst, mit 0,5 g Raney-Nickel 1 h am Rückfluß erhitzt⁵⁾, vom Katalysator abfiltriert und unter Zusatz von 0,2 g Platinoxid hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff (28 h) wird filtriert, eingeeengt und mit 50 ml verd. Salzsäure 2 h bei 100° gerührt. Nach Eindampfen zur Trockne wird mit 30 ml Wasser aufgenommen, mit Dimethylamin auf pH 6 gestellt und gekühlt, worauf 2,06 g (53 %) α -Methyltyrosin (**3a**) vom Schmp. 315–317° (Lit.⁶⁾; 320°) auskristallisieren.

α -Methyl-3-methoxy-4-hydroxyphenylalanin (**3b**)

Aus 10,5 g (0,068 mol) Vanillylalkohol (**2b**) und 20 g (0,136 mol) 2-Nitro-propionsäureethylester werden nach 30 h Rückfluß in 150 ml Toluol als Schlepper unter Zusatz von 0,5 g Tetrabutylammoniumchlorid und 1 g Kaliumfluorid-dihydrat nach Aufarbeitung (s.o.) 22 g Rohproduktöl erhalten. Chromatographie (\varnothing 5 cm, Kieselgel, Laufmittel: Methylenchlorid) liefert 13,1 g (68 %) 2-Nitro-2-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)propionsäureethylester (**2b**) als zähes, schwach gelbes Öl. C₁₃H₁₇NO₆ (283,24) Ber. C 55,1 H 6,05 N 4,9 Gef. C 55,1 H 6,10 N 4,9. ¹H-NMR-Daten (Varian T60; [D₆] DMSO, intern): δ (ppm) = 1,10 (t, CH₂CH₃)₁, 1,67 (s, CH₃); 3,40 (s, CH₂) 3,74 (s, OCH₃); 4,23 (q, CH₂CH₃) 6,35–6,8 (m, arom. H) 8,80 (s, OH).

8,5 g (0,03 mol) **2b** werden in 100 ml Methanol gelöst und wie oben beschrieben hydriert und hydrolysiert. Ausb.: 4,36 g (65 %) α -Methyl-3-methoxy-4-hydroxy-phenyl-alanin (3-O-Methyldopa), Schmp. 316° (Lit.⁷⁾; 318–320°).

Literatur

- 1 W.S. Saari, J. Org. Chem. 32, 4074 (1967).
- 2 Merck and Co. (Erf.: W.S. Saari) US-Pat. 3.399.226 vom 27. August 1968; CA 69, 107064a (1968).
- 3 L.A. Carpino und A.C. Sau, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 514.
- 4 N. Kornblum und R.K. Blackwood, Org. Synth. Coll. Vol. IV, 454 (1963).
- 5 Die Behandlung mit Raney-Nickel ist für eine problemlose nachfolgende Hydrierung essentiell^{1,2)}.
- 6 G.A. Stein, H.A. Bronner und K. Pfister, J. Am. Chem. Soc. 77, 700 (1955).
- 7 D.F. Reinhold, R.A. Firestone, W.A. Gaines, J.M. Chemerda und M. Sletzing, J. Org. Chem. 33, 1209 (1968). [KPh 226]