



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

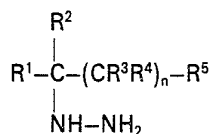
(21)	WP C 07 C / 242 333 7	(22)	09.08.82	(44)	11.12.85
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	VEB Arzneimittelwerk Dresden, 8122 Radebeul, Wilhelm-Pieck-Straße 35, DD
(72)	Schmitz, Ernst, Prof. Dr. Dipl.-Chem.; Andrae, Siegfried, Dr. Dipl.-Chem.; Schramm, Siegfried, Dr. Dipl.-Chem.; Albert, Frank-Michael; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) **Verfahren zur Herstellung von Hydrazinocarbonsäurederivaten durch N-Aminierung von Aminocarbonsäurederivaten**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Hydrazinocarbonsäurederivaten durch N-Aminierung von Aminocarbonsäurederivaten. Die Hydrazinocarbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI, in der R¹ 3,4-Dihydroxybenzyl; R² bis R⁴ = H, Alkyl (C₁ bis C₁₈); n = 0, 1 bis 6; R⁵ = COOR⁶; R⁶ = H, Alkyl (C₁ bis C₁₈) bedeuten, werden hergestellt, indem man ein Aminosäurederivat der allgemeinen Formel VII mit einem Oxaziridin der allgemeinen Formel VIII in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart von Borsäure oder einer Borsäureverbindung und gegebenenfalls eines Phasentransferkatalysators umsetzt und aus den erhaltenen Reaktionsgemischen die Zielprodukte VI mittels wäßriger Mineralsäuren in salzartiger, gelöster Form gewinnt und durch Entfernen des Wassers und überschüssiger Mineralsäure und/oder durch Einstellen eines bestimmten pH-Bereiches in Substanz isoliert. Die Erfindung ist in der chemisch-pharmazeutischen Industrie einsetzbar.

Formel VI:



Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von Hydrazinocarbonsäurederivaten durch N-Aminierung von Aminocarbonsäurederivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Hydrazinocarbonsäurederivaten durch N-Aminierung von Aminocarbonsäurederivaten.

Hydrazinocarbonsäuren und deren Derivate sind als Zwischenprodukte, z.B. für die Synthese von Peptidanalogen, bzw. als biologisch aktive Verbindungen von Interesse (W. Knobloch u.a., J.prakt. Chem., 36 (1967), 29).

Zum Beispiel ist L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)-propionsäure ein wirksamer L-DOPA-Decarboxylaseinhibitor, der nicht die Blut-Hirn-Schranke durchtritt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bereits vorgeschlagen worden, optisch aktive Hydrazinocarbonsäuren der allgemeinen Formel I, in der

R^1 bis $R^4 = H$, Alkyl(C_1 bis C_8 , verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert), Aryl oder Aralkyl (wie z.B. Phenyl, Benzyl, auch substituiert, z.B. durch Hydroxy-, Alkoxy-, Acyloxy-, Alkyl-, Alkoxyalkylidenoxy-

und Alkylidendioxygruppen, vorzugsweise in 4- oder 3,4-Stellung),

$n = 0$ (α -Hydrazinocarbonsäurederivate), 1 bis 6,

$R^5 = COOR^6, CN, CONH_2,$

$R^6 = H, \text{ Alkyl } (C_1 \text{ bis } C_{18}, \text{ verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert}), \text{ Aryl oder Aralkyl (gegebenenfalls substituiert)},$

bedeuten, durch N-Aminierung von Aminosäurederivaten der allgemeinen Formel II, in der R^7 bis R^{10} bzw. R^{11} die für R^1 bis R^4 bzw. R^5 angegebene Bedeutung haben ($R^{11} \neq COOH$), mit einem Oxaziridin der allgemeinen Formel III, in der R^{12} und $R^{13} = H, \text{ Alkyl } (C_1 \text{ bis } C_{18}, \text{ verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert oder Glieder eines gemeinsamen Ringes})$ bedeuten, darzustellen.

Als Ausgangsprodukte dieses Verfahrens wurden bisher Aminocarbonsäureverbindungen der allgemeinen Formel II mit in jedem Strukturfall derivatisierter Carboxylfunktion R^{11} (z.B. Carbonsäureester, -amide oder -nitrile) eingesetzt. Enthielt der Substituent R^7 außerdem phenolische Hydroxygruppen, mußten diese in veretherter oder veresterter Form vorliegen.

Wenn bei der Isolierung der Zielverbindungen I auch eine Abspaltung dieser Schutzgruppen gewünscht wurde, war die Anwendung von zum Teil drastischen Reaktionsbedingungen (z.B. konzentrierte Bromwasserstoffsäure, höhere Temperaturen) erforderlich.

Auf diese Weise war es erstmals möglich, aus der veresterten L- α -Methyl-DOPA-Vorstufe der Formel IV den schon erwähnten wirksamen Decarboxylaseinhibitor L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)-propionsäure mit Hilfe weniger technologischer Schritte in guter Ausbeute und Qualität herzustellen.

Weiterhin ist bekannt, daß sich o-Dihydroxybenzol-Derivate wegen der sterisch bedingten Stabilität der entstehenden cyclischen Orthoborsäureester (Fünf- und Sechsring-Strukturen) leicht mit Borsäure oder Borsäureverbindungen umsetzen lassen (Houben-Weyl,

Meth. d. Org. Ch., Bd. VI/2 (1963), 205).

Die Veresterung ist auch in wäßriger Lösung mit Borsäuresalzen durchführbar (Houben-Weyl, Meth. d. Org. Ch., Bd. VI/2 (1963), 209, 221 bis 225).

So lassen sich aus wäßriger Lösung mit Brenzcatechin und Borsäure in Gegenwart von Natriumionen sogar die entsprechenden 2,2-Dihydroxy-benzo-1,3,2-dioxa -borolate der Formel V (Monobrenzcatechinborate) isolieren (H. Schäfer, Z. anorg. Ch. 250 (1942), 127).

Verbindungen dieser Art sind zum temporären Schutz ortho-ständiger phenolischer Hydroxygruppen geeignet und wurden deshalb zur Erhöhung der Selektivität von N-Acetylierungsreaktionen an Phenylalaninderivaten eingesetzt (DE-OS 21 53 823 vom 28. 10. 1971).

Demgegenüber wurden zur Darstellung von Hydrazinocarbonsäurederivaten, insbesondere durch N-Aminierung von Aminocarbonsäurederivaten, bisher keine Ausgangsprodukte mit durch Borsäure veresterten phenolischen Hydroxygruppen angewendet und Borsäure sowie deren Verbindungen auch nicht als Hilfsstoffe bei derartigen Reaktionen zugesetzt.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, durch ein neuartiges Verfahren zur N-Aminierung von leicht zugänglichen, N-ungeschützten Aminosäurederivaten in rationeller Arbeitsweise Hydrazinocarbonsäuren herzustellen, wobei ein gegebenenfalls vorhandenes Asymmetriezentrum erhalten bleibt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein allgemein anwendbares, technisch einfaches und sicheres Verfahren zur Herstellung von Hydrazinocarbonsäuren zu entwickeln, das durch ent-

sprechende Wahl der Reaktionsbedingungen die Nachteile der bisher bekannten Verfahren nicht aufweist.

Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von Hydrazino-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel VI, in der

R^1 = 3,4-Dihydroxybenzyl,

R^2 bis R^4 = H, Alkyl (C_1 bis C_{18} , verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert),

n = 0 (α -Hydrazinocarbonsäurederivate), 1 bis 6,

R^5 = $COOR^6$,

R^6 = H, Alkyl (C_1 bis C_{18} , verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert),

bedeuten, gefunden, indem man ein Aminosäurederivat der allgemeinen Formel VII, in der R^7 bis R^{10} bzw. R^{11} die für R^1 bis R^4 bzw. R^5 angegebene Bedeutung haben, aber nicht mit diesen identisch sein müssen, R^7 außerdem 3,4-Bis-methylthio-methyloxybenzyl, 2-Ethoxy-2-methylbenzo-1,3-dioxolan-5-ylmethyl und R^{11} ein Carboxylrest, bei dem der Wasserstoff durch ein Alkali- oder Erdalkalimetallatom ersetzt ist, bedeuten können, mit einem Oxaziridin der allgemeinen Formel VIII, in der R^{12} und R^{13} = H, Alkyl (C_1 bis C_{18} , verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert oder Glieder eines gemeinsamen Ringes) bedeuten, in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch bei Temperaturen von -20 bis +200 °C umgesetzt und aus dem erhaltenen Reaktionsgemisch die Zielprodukte VI mit Hilfe von wäßrigen Mineralsäuren in salzartiger, gelöster Form gewonnen und durch Entfernen des Wassers und überschüssiger Mineralsäure und/oder durch Einstellen eines bestimmten pH-Bereiches, gegebenenfalls in einem weiteren Lösungsmittel, in Substanz, meist in kristalliner Form, isoliert werden.

Dadurch wurde es möglich, auch die technisch verfügbare, optisch aktive Aminosäure L-2-Methyl-DOPA bzw. ihre niederen Alkyl-ester oder ihre Alkali- bzw. Erdalkalisalze zum schon erwähnten

Decarboxylaseinhibitor L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)-propionsäure mit Hilfe weniger technologischer Schritte in guter Ausbeute und Qualität umzusetzen.

Dabei ist es günstig, die Reaktion des Aminosäurederivates der allgemeinen Formel VII mit dem Oxaziridin VIII in einem Zweiphasenlösungsmittel (z.B. Toluol und Wasser) in Gegenwart von Orthoborsäure oder eines zur temporären Komplexbildung der phenolischen Hydroxygruppen geeigneten Borsäurederivates (z.B. Natriumtetraborat oder Orthoborsäurealkylester) und gegebenenfalls unter Zusatz eines Phasentransferkatalysators (wie z.B. quaternäre Ammoniumsalze) durchzuführen.

Die bei dieser Verfahrensweise nur intermediär gebildeten komplexen Borsäureester der Verbindungen VI und VII sind in schwach saurem Medium (pH 1 bis 4) nicht mehr beständig und werden bei der erfindungsgemäßen extraktiven Isolierung der Zielverbindungen VI aus der Reaktionsmischung mit wässrigen Mineralsäuren bereits bei Raumtemperatur hydrolytisch gespalten. Die als Hilfsstoff verwendete Borsäureverbindung kann dabei durch geeignete Maßnahmen nahezu quantitativ zurückgewonnen und wieder im Verfahren eingesetzt werden. Bei der Suche nach weiteren ebenfalls für die vorübergehende Blockierung der phenolischen Hydroxygruppen von L- α -Methyl-DOPA geeigneten Substituenten erwies sich die Veretherung zur 3,4-Bis-methylthiomethyloxy-Verbindung oder die Umwandlung zum 2-Ethoxy-2-methyl-benzo-1,3-dioxolan-5-Derivat auch hinsichtlich der leichten Wiederabspaltbarkeit der Schutzfunktion als besonders günstig.

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure

10 g (44 mM) L-2-Amino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)-propionsäuremethylester werden unter schwacher Erwärmung zu einer Suspension von 18 g Natriumtetraborat.Dekahydrat (Borax) in 55 ml dest. Wasser gegeben und bis zur Auflösung des Aminosäureesters gerührt.

Diese Mischung wird mit einer toluolischen Lösung von 80 mM 3,3-Pentamethylenoxaziridin 1 Stunde bei 70 °C und 2 Stunden bei 85 °C unter Inertatmosphäre intensiv gerührt und nach Abkühlung die Phasentrennung vorgenommen.

Die organische Phase wird mit 100 ml 6 N HCl extrahiert und die vereinigten Auszüge unter Schutzgas 2 Stunden auf 95 °C erwärmt.

Der durch Eindampfen unter vermindertem Druck gewonnene Rückstand wird mit 95 % Ethanol aufgenommen und aus dieser Lösung das Zielprodukt mit Diethylamin durch Einstellen des pH-Wertes von 6 bis 6,5 in Form des kristallinen Monohydrates abgeschieden.

Ausbeute: 5,2 g (48 %) bzw. 78,2 % ber. auf umgesetztes Ausgangsprodukt.

Schmp. 192 bis 194 °C (Zers.)

Umkristallisation des Rohproduktes aus Wasser, das eine kleine Menge Natriumbisulfit enthält, ergibt eine reinere Fraktion vom Schmp. 203 bis 205 °C (Zers.).

Beispiel 2

L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure

11,8 g (40 mM) L-2-Amino-2-methyl-3-(2-ethoxy-2-methyl-benzo-1,3-dioxalan-5-)propionsäuremethylester der Formel IXa (hergestellt analog einer Methode von H. Gross und I. Rusche,

Ber. Dtsch. Chem. Ges. 99 (1966), 2625) aus L-2-Methyl-DOPA-methylester und Triethylorthoessigsäure) werden mit einer toluolischen Lösung von 50 bis 55 mmol 3,3-Pentamethylenoxaziridin 4 Stunden auf 110 °C erwärmt.

Die abgekühlte Mischung wird mit 6 N HCl extrahiert, und die vereinigten Auszüge werden nach 2 Stunden Erwärmung auf 90 bis 95 °C unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 95%igem Ethanol aufgenommen. Durch Einstellen des pH-Wertes auf 6,4 durch Zugabe von Diethylamin wird das Zielprodukt in kristalliner Form abgeschieden.

Ausbeute: 4,1 g (42 %) des Zielproduktes als Monohydrat.

Schmp. 198 bis 200 °C.

Beispiel 3

L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure

10 g (42 mM) L-2-Amino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure . 1,5 H₂O werden zu einer Suspension von 17 g Natriumtetraborat . Dekahydrat in 50 ml dest. Wasser gegeben und unter Rühren und Einleiten von Stickstoff 30 Minuten auf ca. 40 °C erwärmt, bis eine klare Lösung entsteht.

Nach Zugabe von 10 ml 4 n Natriumhydroxidlösung und 0,2 g Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBA) wird die Mischung unter Inertgasatmosphäre mit einer toluolischen Lösung von 84 mM 3,3-Pentamethylenoxaziridin 1 Stunde bei 70 °C und 3 Stunden bei 85 °C intensiv gerührt.

Nach Abkühlung wird die Phasentrennung vorgenommen und die organische Phase mit 30 ml 6 N Salzsäure extrahiert. Der salzsaure Extrakt wird zu der alkalischen wäßrigen Phase des Reaktionsgemisches gegeben und gemeinsam unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft.

Der Rückstand wird in der Kälte mit 80 ml absolutem Ethanol digeriert und aus dieser alkoholischen Lösung nach Zugabe von 0,5 ml dest. Wasser das Zielprodukt mit Diethylamin durch Ein-

stellen des pH-Wertes auf 6,5 in Form des kristallinen Monohydrates abgeschieden.

Ausbeute: 6,1 g (59 %), Schmp. 192 bis 194 °C (Zers.).

Beispiel 4

L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)-propionsäure

10 g (44 mM) L-2-Amino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)-propionsäuremethylester werden zu einer Lösung von 2,9 g Orthoborsäure in 90 ml destilliertem Wasser gegeben und unter schwacher Erwärmung bis zur Auflösung des Aminosäurederivates gerührt. Anschließend gibt man eine toluolische Lösung von 55 mM 3,3-Pentamethylenoxaziridin zu und rührt das Gemisch 4 Stunden intensiv bei 80 bis 85 °C.

Nach Abkühlung wird die Phasentrennung vorgenommen und die organische Phase mit 100 ml 6 N HCl extrahiert.

Die vereinigten salzsauren Auszüge werden unter Schutzgas 2 Stunden auf 95 °C erwärmt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der so gewonnene Rückstand wird mit 95%igem Ethanol aufgenommen und aus dieser Lösung das Zielprodukt mit Diethylamin durch Einstellen des pH-Wertes auf 6,4 in Form des kristallinen Monohydrates abgeschieden. Ausbeute: 6,7 g (62 %), Schmp. 192 - 194 °C (Zers.).

Beispiel 5

L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)-propionsäuremethylester

10 g (44 mM) L-2-Amino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)-propionsäuremethylester werden zu einer Lösung von 2,9 g Orthoborsäure in 90 ml Wasser gegeben und unter schwacher Erwärmung bis zur Auflösung des Aminosäurederivates gerührt. Anschließend gibt man eine toluenische Lösung von 50 mM 3,3-Pentamethylenoxaziridin zu und rührt das Gemisch 4 Stunden intensiv bei 85 °C.

Nach Abkühlung auf 65 bis 70 °C nimmt man die Phasentrennung vor und extrahiert die organische Phase mit 25 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure.

Aus dem salzsauren Extrakt wird das Zielprodukt durch Zugabe von 6 N Natriumhydroxidlösung bis zum pH-Wert 8,0 und Sättigen der Lösung mit Natriumchlorid in kristalliner Form abgeschieden.

Ausbeute: 7,0 g (66,2 %), Schmp. 156 - 158 °C

$$[\alpha]_D^{25} = +5,6^\circ \quad (c = 2, \text{Methanol})$$

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Hydrazinocarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel VI, in der

- R^1 = 3,4-Dihydroxybenzyl
 R^2 bis R^4 = H, Alkyl (C_1 bis C_{18} , verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert)
 n = 0 (α -Hydrazinocarbonsäurederivate),
1 bis 6
 R^5 = $COOR^6$
 R^6 = H, Alkyl (C_1 - C_{18} , verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert)

bedeuten, durch N-Aminierung von Aminocarbonsäurederivaten, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Aminosäurederivat der allgemeinen Formel VII, in der R^7 bis R^{10} bzw. R^{11} die für R^1 bis R^4 bzw. R^5 angegebene Bedeutung haben, aber nicht mit diesen identisch sein müssen, R^7 außerdem 3,4-Bis-methylthio-methyloxy-benzyl, 2-Ethoxy-2-methylbenzo-1,3-dioxolan-5-ylmethyl und R^{11} ein Carboxylrest, bei dem der Wasserstoff durch ein Alkali- oder Erdalkalimetallatom ersetzt ist, bedeuten können, mit einem Oxaziridin der allgemeinen Formel VIII, in der R^{12} und R^{13} = H, Alkyl (C_1 bis C_{18} , verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert oder Glieder eines gemeinsamen Ringes) bedeuten, in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch bei Temperaturen von -20 bis +200 °C umgesetzt und aus dem erhaltenen Reaktionsgemisch die Zielprodukte I mit Hilfe von wäßrigen Mineralsäuren in salzartiger, gelöster Form gewonnen und durch Entfernen des Wassers und überschüssiger Mineralsäure und/oder durch Einstellen eines bestimmten pH-Bereiches, gegebenenfalls in einem weiteren Lösungsmittel, in Substanz, meist in kristalliner Form, isoliert werden.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß bei Herstellung der Verbindung VI aus Aminosäurederivaten VII mit $R^7 = 3,4\text{-Dihydroxybenzyl}$ und R^8 bis R^{10} bzw. R^{11} mit der für R^2 bis R^4 bzw. R^5 angegebenen Bedeutung die Reaktion vorzugsweise in einem Zweiphasenlösungsmittel in Gegenwart von Orthoborsäure oder einer Borsäureverbindung (wie z. B. Natriumtetraborat oder einem Orthoborsäurealkylester) gegebenenfalls unter Zusatz eines geeigneten Phasentransferkatalysators (wie z.B. quaternäre Ammoniumsalze) durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen VI in salzartiger, gelöster Form durch ein Extraktionsverfahren gewonnen werden, wobei als Extraktionsmittel vorzugsweise wäßrige Halogenwasserstoffsäuren eingesetzt werden.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß die wäßrig-mineralsauren Extrakte vor der Isolation der Verbindungen VI bei einem Druck bis 20 at, vorzugsweise bei Normaldruck, gegebenenfalls unter einem Schutzgas, einer Temperatur bis zu 160 °C, vorzugsweise im Bereich von 80 bis 120 °C, ausgesetzt werden.
5. Verfahren nach Punkt 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß als Oxaziridin 3,3,-Pentamethylenoxaziridin VIII (R^{12} und $R^{13} = -(\text{CH}_2)_5-$) eingesetzt wird.
6. Verfahren nach Punkt 1, 2 und 5, gekennzeichnet dadurch, daß 0,8 bis 2,0 mol, vorzugsweise 1,1 bis 1,4 mol 3,3-Pentamethylenoxaziridin pro mol Aminosäurederivat VII eingesetzt werden.

7. Verfahren nach Punkt 1, 2, 5 und 6, gekennzeichnet dadurch, daß als Lösungsmittel für das Erwärmen von VII und VIII Toluol oder ein Gemisch aus Wasser und Toluol verwendet wird.
8. Verfahren nach Punkt 1, 2, 5 bis 7, gekennzeichnet dadurch, daß VII und VIII bis zu 12 Stunden, vorzugsweise 1 bis 4 Stunden, unter Rückfluß oder teilweisem Abdestillieren des Lösungsmittels erwärmt werden.
9. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3 und 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß α -Hydrazinocarbonsäureester VI, worin R^1 bis R^5 mit R^7 bis R^{11} identisch sind, hergestellt werden.
10. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3 und 5 bis 9, gekennzeichnet dadurch, daß L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)-propionsäuremethylester VI bzw. dessen Hydrohalogenid, worin R^1 , R^2 und R^5 mit R^7 , R^8 und R^{11} identisch sind und $n = 0$ bedeutet, hergestellt wird.
11. Verfahren nach den Punkten 1 bis 8, gekennzeichnet dadurch, daß Hydrazinocarbonsäuren VI, worin R^1 bis R^5 jeweils nicht in allen Fällen mit R^7 bis R^{11} identisch sind und $n = 0$ bedeutet, hergestellt werden.
12. Verfahren nach den Punkten 1 bis 8 und 11, gekennzeichnet dadurch, daß L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)-propionsäure VI, worin $R^1 = 3,4$ -dihydroxybenzyl, $R^2 = \text{Me}$, $n = 0$ und $R^5 = \text{COOH}$ bedeuten, hergestellt wird.

Hierzu 2 Seiten Zeichnungen

