



**NORGE**

**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

[B] (II) **UTLEGNINGSSKRIFT** Nr. **132429**

(51) Int. Cl.<sup>2</sup> C 07 C 109/02

(21) Patentsøknad nr. 2347/70

(22) Inngitt 17.06.70

(23) Løpedag 17.06.70

(41) Alment tilgjengelig fra 19.12.70

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 04.08.75

(30) Prioritet begjært 18.6.69, 18.12.69, 05.02.70, 24.02.70, 23.03.70  
USA, nr. 835307, 886371, 9052, 13770, 22076,  
25.03.70, Canada, nr. 78417, 78418, 78419, 78420,  
78421, 78422, 78423, 78424, 78425

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk  
aktiv L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-  
propionsyre.

(71)(73) Søker/Patenthaver MERCK & CO., INC.,  
126 East Lincoln Avenue, Rahway,  
N.J. 07065, USA.

(72) Oppfinner KARADY, Sandor, Elizabeth, N.J.,  
PINES, Seemon Hayden, Murray Hill, N.J.,  
LY, Manuel Guing, New Brunswick, N.J.,  
SLETZINGER, Meyer, North Plainfield, N.J.,  
ALLEGRETTI, John Edward, East Brunswick, N.J.,  
WILDMAN, JR., Arthur Stephen, Colonia, N.J.,  
USA.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk patent nr. 111249

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktiv L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre.

Den ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelse er et nytt, verdifullt terapeutisk middel, og den har formelen I som er angitt i krav 1. Der kjennes allerede racemater av  $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -substituert- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre og deres estere, og det er kjent at de er aktive decarboxylase-inhibitorer for pattedyr. Se Sletzinger et al "Journal of Medicinal Chemistry", bind 6, side 101 (1963) og Porter et al "Biochemical Pharmacology", bind 11, side 1067 (november 1962). Slike forbindelser har funnet anvendelse som legemidler.

Foreliggende oppfinnelse er basert på den oppdagelse at den D-isomere av racematet er inaktiv og i noen grad også antagonistisk overfor virkningen av L-formen, som er den aktive bestanddel. Ved noen undersøkelser har det således vist seg at L-formen av forbindelsen er den eneste aktive form, og at D-formen er inaktiv. Ved andre forsøk har det vist seg at D-formen motvirker og forminsker virkningen av L-formen. Oppfinnelsen har derfor til formål å frem-skatte den rene L-form, som har vist seg å være vesentlig mere aktiv som decarboxylase-inhibitor enn den hittil kjente forbindelse.

Inhibering av decarboxylase hos pattedyr er en viktig side av den fysiologiske virkning av mange slags legemidler. Det er således nylig foreslått å anvende L-dopa til behandling av Parkinsons syk-dom. L-dopa utnyttes imidlertid både i hjernen og i de perifere deler av legmet, og det er ønskelig at utnyttelsen begrenses til hjernen. Den omhandlede hydrazinforbindelse passerer ikke blod-barrieren i hjernen, og inhiberer derfor bare carboxylase i de perifere deler av legemet. Når L-dopa derfor anvendes i forbindelse med den omhandlede hydrazinforbindelse, vil decarboxylasen av L-dopa bare inhiberes i de perifere deler av legemet hvorved der blir mere tilgjengelig for hjernen. Resultatet herav er at den til effektiv behandling nødvendige mengde L-dopa er langt mindre.

Inhibering av decarboxylase er også av viktighet ved behand-ling av visse tykktarmsforstyrrelser. På noen mennesker kan cellene i innvollene og kanskje andre steder utvikle overaktivitet ved prod-uksjon av serotonin fra 5-hydroxytryptofan. Resultatet av en slik overflod av serotonin er en konstant bevegelse i tykktarmen og ut-tømmning av innvollene. Hvis disse funksjoner ikke kontrolleres, kan de utvikle seg til mere alvorlige komplikasjoner. Decarboxylase-inhibitorer forhindrer dannelsen av serotonin og motvirker derfor diaré. Høyaktive decarboxylase-inhibitorer, som de omhandlede hydrazinforbindelser, særlig slike uten andre fysiologiske aktivi-teter, er særlig velegnet til dette formål.

Fremgangsmåteforbindelsen inhiberer ikke blott dioxifyenyl-alanin-decarboxylase, men også histidin-decarboxylase. Forbindelsen kan derfor også anvendes som antihistaminer.

Fremgangsmåteforbindelse, L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-

dihydroxyfenyl)-propionsyre, er aktiv ved administrasjon i pattedyr i en mengde mellom 0,05 og 100 mg/kg pr. dag.

Forbindelsens biologiske aktivitet er påvist ved følgende forsøk:

Prøvning av decarboxylase-inhibering på pattedyr

Der anvendes albino-hunmus som veier mellom 18 og 22 g. På dyrene innføres 80 mg/kg L-dopa (L-3,4-dihydroxyfenylalanin) i kombinasjon med den angitte dose L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre oralt i oppløsning eller i suspensjon i vann. Dyrene slaktes 90 minutter senere. Hjernene taes ut og samles i grupper på syv. Tre adskilte slike grupper anvendes til hver undersøkelse av legemidlet, og gjennomsnittsverdiene av målingene beregnes.

Hjernene homogeniseres med 0,4 N perklorsyre, 9 ml pr. g vev. Catecholaminer og catecholaminosyrer adsorberes på aluminiumoxyd og elueres derefter derfra. Dopa og dopamin adskilles ved kromatografi ved hjelp av en kolonne inneholdende ionebytteharpiks av typen "Amberlite CG-50" med en kornstørrelse på 200 - 400 mesh. Dopa og dopamin underkastes derefter jodoxydasjon til fluorimetrisk bestemmelse av dopa og dopamin (se Porter, C. C., Torato, J. A. og Bercin, A. J. Pharmac. Exp. Therap. 150, 17 (1965)).

Kontrollgrupper av mus undersøkes også, og gjennomsnittsverdien for hver av tre prøver er anført i den etterfølgende tabell 1.

TABELL 1

|          | <u>Dose</u><br><u>mg/kg</u> | <u>Dopa</u><br><u>mikrogram/g</u> | <u>Dopamin</u><br><u>mikrogram/g</u> |
|----------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Kontroll | -                           | 0,05                              | 1,30                                 |
| Racemat  | 20                          | 3,60                              | 3,05                                 |
| L-form   | 10                          | 2,85                              | 2,68                                 |

Som det fremgår av tabellen, har 10 mg av L-forbindelsen omtrent samme aktivitet som 20 mg av DL-forbindelsen (racematet) på prøvedyrene. Med andre ord har L-formen i det vesentlige den

dobbelte aktivitet av racematets aktivitet under prøven.

Sammenligning av racematet, D- og L-isomerer av  $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre for deres evne til å aktivere omslaget fra L-dopa av reserpin-indusert undertrykkelse av bevegelse og ptosis

Musene anbringes i transparente plast-musekasser og akklimatiseres til omgivelsene i løpet av en natt. Forskjellige doser av racematet, L- eller D-isomerer av  $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre i "Methocel" (suspenderingsmiddel, 1% methylcellulose i vann) administreres oralt 1 time etter intraperitoneal administrasjon av reserpin (4 mg/kg). 150 mg/kg L-dopa administreres intraperitonealt 2 timer etter reserpin, og musen iakttas ved sammenligning med en ubehandlet mus på undertrykkelse av bevegelse og på tilstedeværelse av ptosis 1 time senere. Undertrykkelsen av bevegelsen bestemmes ved å anbringe musen individuelt midt på et 20 x 25 cm trådnett i 15 sekunder. Hvis musen ikke beveger seg til eller bort fra kanten av trådnettet (normalt for mindre enn 15% av reserpinbehandlede mus), betraktes bevegelsen som undertrykket. Ikke-reserpinbehandlede mus vil uunngåelig bevege seg til eller fra trådnettet innenfor denne tidsperiode. Ptosis angies å være positiv hvis øyelokkene er lukket mere enn 50%.

TABELL 2

Sammenligning av virkningen av D- og L-isomerer av  $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre på L-dopa-antagonismen av reserpinindusert undertrykkelse av bevegelsen og ptosis

| <u>Forbehandling<sup>a</sup></u> | <u>Dose<br/>(mg/kg<br/>p.o.)</u> | <u>Reserpin-indusert<br/>undertrykkelse av<br/>bevegelse</u> | <u>Reserpin-indusert<br/>undertrykkelse av<br/>ptosis</u> |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                  |                                  | <u>Antall mus beskyttet</u><br><u>Antall mus prøvet</u>      | <u>Antall mus beskyttet</u><br><u>Antall mus prøvet</u>   |
| "Methocel"                       | -                                | 1/10                                                         | 1/10                                                      |
| D-isomer                         | 5,0                              | 1/10                                                         | 1/10                                                      |
| + "Methocel"                     | 25,0                             | 2/10                                                         | 2/10                                                      |
|                                  | 125,0                            | 2/10                                                         | 3/10                                                      |
| L-isomer                         | 0,2                              | 3/10                                                         | 2/10                                                      |
| + "Methocel"                     | 1,0 <sup>b</sup>                 | 5/10                                                         | 7/10                                                      |
|                                  | 5,0 <sup>b</sup>                 | 8/10                                                         | 9/10                                                      |
|                                  | ED <sub>50</sub> <sup>c</sup>    | 0,86 mg/kg                                                   | 0,56 mg/kg                                                |

a - En time før L-dopa 150 mg/kg i.p.

- b - Denne dose av L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre var inaktiv som reserpin-antagonist, når den ble innført før "Methocel".
- c - Anslått dose  $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre gitt i kombinasjon med L-dopa (150 mg/kg i.p.), som er nødvendig for å antagonisere denne virkning av reserpin i 50% av musene.

TABELL 3

Sammenligning av virkningen av racematet og L-isomer av  $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre på L-dopa-antagonismen av reserpin-indusert undertrykkelse av bevegelse og ptosis

| Forbehandling <sup>a</sup> | Dose<br>(mg/kg<br>p.o.)       | Reserpin-indusert<br>undertrykkelse av<br>bevegelse     | Reserpin-indusert<br>undertrykkelse av<br>ptosis        |
|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                            |                               | <u>Antall mus beskyttet</u><br><u>Antall mus prøvet</u> | <u>Antall mus beskyttet</u><br><u>Antall mus prøvet</u> |
| "Methocel"                 | -                             | 7/70                                                    | 8/70                                                    |
| L-isomer                   | 0,07                          | 4/30                                                    | 5/30                                                    |
| + "Methocel"               | 0,22                          | 10/70                                                   | 16/70                                                   |
|                            | 0,67                          | 20/70                                                   | 23/70                                                   |
|                            | 2,0                           | 45/70                                                   | 44/70                                                   |
|                            | 6,0                           | 33/40                                                   | 34/40                                                   |
|                            | ED <sub>50</sub> <sup>b</sup> | 1,2 mg/kg<br>(0,5-2,9)                                  | 1,0 mg/kg<br>(0,5-1,8)                                  |
| Racemat                    | 0,67                          | 11/70                                                   | 10/70                                                   |
| + "Methocel"               | 2,0                           | 29/70                                                   | 30/70                                                   |
|                            | 6,0                           | 49/70                                                   | 50/70                                                   |
|                            | 18,0                          | 63/70                                                   | 62/70                                                   |
|                            | ED <sub>50</sub> <sup>b</sup> | 2,9 mg/kg<br>(2,4-3,5)                                  | 2,8 mg/kg<br>(2,2-3,8)                                  |

- a - En time før L-dopa 150 mg/kg i.p.
- b - Anslått dose  $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre, gitt i kombinasjon med L-dopa (150 mg/kg i.p.), som er nødvendig for å antagonisere denne virkning av reserpin på 50% av musene. Verdiene i parentes refererer til 95% pålitelighetsområde.

Tabell 2 og 3 viser virkningen av L-dopa (150 mg/kg i.p.) på reserpin-indusert undertrykkelse av bevegelse og ptosis på mus som er forbehandlet med forskjellige doser racemat, D- og L-isomer av  $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre. Denne dose av L-dopa (150 mg/kg i.p.) er virkningsløs som reserpin-antagonist på mus som er forbehandlet med "Methocel". Dosene av racemat, D- og L-isomer av  $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre som er nødvendig for å antagonisere den bevegelseundertrykkende virk-

ning og ptosisvirkning av reserpin på 50% av musene ( $ED_{50}$ ), når de gies i kombinasjon med L-dopa (150 mg/kg), er bestemt ved regresjonanalyse av de angjeldende data.

D-isomeren av  $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre oppviser liten eller ingen evne til å aktivere noen av disse virkninger av L-dopa på reserpinbehandlede mus ( $ED_{50}$  større enn 125,0 mg/kg). Sammenligning av  $ED_{50}$  for racematet og L-isomeren av  $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre angir at den L-isomere ( $ED_{50} = 1,2$  mg/kg) er ca. 2,4 ganger så aktiv som racematet ( $ED_{50} = 2,9$  mg/kg) til å aktivere L-dopa-omslag av reserpin-indusert undertrykkelse av bevegelse. Med hensyn til antagonismen av reserpin-indusert ptosis har den L-isomere ( $ED_{50} = 1,0$  mg/kg) vist seg omkring 2,8 ganger så aktiv som racematet ( $ED_{50} = 2,8$  mg/kg).

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som kjennetegnes ved det i karakteristikken av kravet anførte, omfatter en rekke utførelsesformer som skal forklares nærmere i det efterfølgende.

Ifølge en foretrukken utførelsesform underkastes et racemat eller en annen blanding av D- og L-isomerer av en  $\alpha$ -hydrazino- $\beta$ -fenylpropionsyreforbindelse en racematspaltning. Dette kan skje på i og for seg kjent vis. Det har således vist seg hensiktsmessig å behandle et racemat med en optisk aktiv isomer av et acyleringsmiddel idet man herved oppnår et diastereomert par som lett kan adskilles i komponentene, fortrinnsvis ved fraksjonert krystallisasjon. Den isolerte aktive komponent hydrolyseres derefter med en vandig syre eller en base for å danne det ønskede produkt. Eksempler på hertil egnede acyleringsmidler er syrehalogenider, -anhydrider, -azider og blandede anhydrider av enten d- eller l-formen av kamfersyre, kamfersulfonsyre, dibenzoylvinsyre, ditolylvinsyre, eplesyre, pyroglutaminsyre, metylklorformiat,  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -fenyleddiksyre, atromelkesyre og methoxyeddiksyre.

Acyleringen kan passende utføres i et oppløsningsmiddel ved en temperatur mellom  $-70^{\circ}\text{C}$  og  $+150^{\circ}\text{C}$ . Egnede oppløsningsmidler til dette er vann, methanol, ethanol, ethylacetat, diethylether, hexan, kloroform eller metylenklorid. I visse tilfelle er det fordelaktig å anvende et basisk oppløsningsmiddel som pyridin, idet særlig acylhalogenider reagerer hurtigere under slike betingelser. Den foretrukne reaksjonstemperatur ligger mellom  $-15^{\circ}\text{C}$  og  $+80^{\circ}\text{C}$ .

Det ved acyleringen dannede diastereomere par adskilles hen-

siktsmessig ved fraksjonert krystallisasjon som eventuelt utføres under podning, ved kromatografi eller på annen kjent måte. Ved anvendelse av podekrystaller kan der oppnåes et stort utbytte under den fraksjonerte krystallisasjon.

Den isolerte diastereomere hydrolyseres derefter, fortrinnsvis i vandig syre eller base, under moderate betingelser for å fjerne acylgruppen. Hvis der forekommer andre substituenten, som 3,4-dimethoxy- eller 3,4-dibenzyloxy, kan disse grupper hydrolyseres samtidig under dannelse av frie hydroxylgrupper til hvilke der dog som regel kreves kraftigere reaksjonsbetingelser. Den foretrukne hydrolyseringstemperatur ligger mellom 75°C og 165°C. Hvis man samtidig ønsker å omdanne 3,4-dimethoxy- eller 3,4-dibenzyloxy-grupper, utføres hydrolysen fortrinnsvis under anvendelse av konsentrerte hydrohalogenidsyrer med temperaturer mellom 100°C og 165°C. Hvis slike substituenten ikke er tilstede, kan der anvendes mere skånsomme hydrolysebetingelser.

Racematspaltningen kan også utføres ved anvendelse av forskjellige optisk aktive baser som  $\alpha$ -fenethylamin, brucin, strychnin, efedrin, kinin, kinidin, cinchonin, cinchonidin og morfin. Slike baser reagerer med carboxylgruppen under dannelse av et diastereomert salt som kan adskilles ved fraksjonert krystallisasjon.

Det har dessuten vist seg mulig å utføre racematspaltningen direkte på  $\alpha$ -hydrazino-propionsyre eller et acetyl-, formyl-, trifluoracetyl- eller benzoyl-derivat derav. Denne fraksjonerte krystallisasjon kan skje på kontinuerlig vis.

Således kan der dannes en mettett oppløsning av den racemiske blanding ved 60 - 100°C i et oppløsningsmiddel hvori der finnes en slik mengde av en saltdannende syre at fra 0 til 20% av den racemiske blanding finnes i saltform. Den mettede oppløsning filtreres, og filtratet podes med den ønskede enantiomorfe og avkjøles deretter til 5 - 40°C.

Når denne prosess gjennomføres kontinuerlig, kan der brukes en morvæske fra en fraksjonert krystallisasjon hvori den racemiske blanding oppløses.

Ifølge en annen utførelsesform brukes som utgangsmateriale L-formen av et  $\alpha$ -ureido-derivat som omsettes med et halogeneringsmiddel og en base. Denne reaksjon utføres hensiktsmessig i et vandig reaksjonsmedium ved en temperatur mellom 0 og 125°C. Eksempler på halogeneringsmidler som egner seg til dette formål, er brom, jod eller klor.



Andre eksempler er underklorsyrling, alkalimetallhypokloritter, N-halogenamider, som N-kloracetamid, N-klorsuccinamid, N-klorcaprolactam, N-klor-urea, N-klorhydantoin samt N-brom- og N-jod-analoger av disse forbindelser. Alle disse halogeneringsmidler kan anvendes i forbindelse med vandig base. Eksempler på halogeneringsmidler som er ustabile i vandige blandinger, er pyridiniumperbromid, alkylhypokloritter, som t-butylhypokloritt, og disse halogeneringsmidler kan derfor hensiktsmessig brukes i et inert oppløsningsmiddel som dioxan, hexan, kloroform, carbontetraklorid eller en alkohol, hvorefter der kan tilsettes en vandig base.

Blant egnede baser kan nevnes alkalimetall- og jordalkalimetallhydroxyder, som natriumhydroxyd, kaliumhydroxyd, calciumhydroxyd, lithiumhydroxyd, rubidiumhydroxyd, cesiumhydroxyd og bariumhydroxyd, samt carbonater og andre basiske salter av disse forbindelser. Der kan også brukes ammoniumhydroxyd samt alifatisk aminer, aromatiske aminer og heterocycliske aminer. Eksempler på slike aminer er triethylamin, N,N-diethylanilin, N,N,N',N'-tetraethylethylendiamin, pyridin, picoliner, lutidiner, collidiner eller andre tertiære organiske aminer. De omhandlede forbindelser kan også fremstilles ved fotolyse av en L- $\alpha$ -N-azidocarbonyl-alaninforbindelse. Denne fotolytiske reaksjon kan hensiktsmessig utføres i nærvær av vann ved en temperatur mellom  $-50^{\circ}\text{C}$  og  $+100^{\circ}\text{C}$ , fortrinnsvis mellom  $-20^{\circ}\text{C}$  og  $+20^{\circ}\text{C}$ .

Det er også mulig å aminere en L- $\alpha$ -acylaminoforbindelse. Som amineringsmiddel kan f.eks. anvendes kloramin, methoxyamin, O-arylhydroxylamin som O-fenylhydroxylamin, O-(2,4-dinitrofenyl)-hydroxylamin, hydroxylamin-O-sulfonsyre og estere derav. Reaksjonen utføres vanligvis ved en temperatur mellom  $-70^{\circ}\text{C}$  og  $+150^{\circ}\text{C}$ . Egnede oppløsningsmidler er vann, metanol, ethanol, ethylacetat, diethylether, hexan, kloroform eller methylenklorid. Fortrinnsvis utføres amineringen ved omsetning av kloramin eller methoxyamin ved en temperatur mellom  $-15^{\circ}\text{C}$  og  $+70^{\circ}\text{C}$ .

Amineringen etterfølges av en hydrolyse med vandig syre eller base under moderate betingelser for å fjerne acylgruppen. Såfremt der er andre substituenten tilstede som 3,4-dimethoxy eller 3,4-dibenzoyloxy, kan slike substituenten samtidig omdannes til hydroxylgrupper, men til dette kreves dog vanligvis kraftigere hydrolysebetingelser. Den omhandlede forbindelse kan også fremstilles ved å hydrolysere et utgangsmateriale hvori hydrazingruppen er substituert. Hydrolysebetingelsene avhenger av sub-

stituentenes art, men hensiktsmessig anvendes reaksjonstemperaturer mellom  $-50^{\circ}$  og  $+200^{\circ}\text{C}$ , fortrinnsvis mellom  $90^{\circ}$  og  $165^{\circ}\text{C}$ .

Det er også mulig å redusere forskjellige N-substituerte hydrazinosyrer eller deres derivater for å danne den ønskede hydrazinsyre. En slik reduksjon kan utføres i nærvær av katalysatorer som Raney-nikkel, i et egnet oppløsningsmiddel. Ifølge en annen utførelsesform kondenseres hydrazin, et acylhydrazin eller et alkali-metallsalt av et hydrazin med et propionsyrederivat som i  $\alpha$ -stillingen inneholder en labil gruppe som brom, jod, klor, acylsulfonfyl eller alkylsulfonfyl.

Ved utførelse av hydrolysen ifølge oppfinnelsen kan en hvilken som helst temperatur fra ca.  $-50^{\circ}\text{C}$  til ca.  $200^{\circ}\text{C}$  anvendes. Ved en foretrukken utførelsesform anvendes en temperatur på fra ca.  $75^{\circ}\text{C}$  til  $200^{\circ}\text{C}$ , og helst fra  $90^{\circ}\text{C}$  til  $165^{\circ}\text{C}$ . Når  $R_1$  og  $R_2$  er lavere alkoxy eller benzyloxy, anvendes i alminnelighet høyere temperaturer med en temmelig sterk hydrohalogensyre. Når slike substituenten ikke er tilstede, kan meget mindre drastiske betingelser anvendes, og enten en syre eller en base i vann vil være tilstrekkelig til hydrolyse.

Blant de forskjellige syrer og baser som kan anvendes ved hydrolysen, er saltsyre, hydrogenbromid, hydrogenjodid, trifluoreddiksyre, heptafluorsmørsyre, 2,4-dinitrobenzensulfonsyre, natriumhydroxyd, calciumhydroxyd, tetramethylammoniumhydroxyd eller tetraethylammoniumhydroxyd.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen skal i det følgende forklares nærmere ved hjelp av noen utførelseseksempler.

#### Eksempel 1

Fremstilling og adskillelse av diastereomerer av  $\alpha$ -(1-menthoxyacetylhydrazo)- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dimethoxyfenyl)-propionsyre

Til en iskold oppløsning av racemisk  $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dimethoxyfenyl)-propionsyre (10 mmol) i 2%-ig natriumbicarbonat-oppløsning (50 ml) settes 1-menthoxyklorformiat (12 mmol), og bland-

ingen omrøres i 3 timer. Blandingen gjøres derefter sur til en pH på 3 og filtreres. Det isolerte bunnfall består av en blanding av D- og L- $\alpha$ -(1-methoxyacetylhydrazo)- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dimethoxyfenyl)-propionsyre.

Natriumsaltet av denne blanding fåes ved oppløsning av blandingen i ethanol og behandling med en ekvivalent natriumhydroxyd. Natriumsaltet utfelles av oppløsningen, og oppløses i en blanding av methanol og vann. Derpå tilsettes hexan inntil oppløsningen blir uklar. Den utfelte L-isomer isoleres ved frafiltrering og hydrolyseres ved kokning i syreoppløsning. Etter omkrystallisering fra en blanding av methanol og vann fåes den rene L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre, som har følgende fysiske egenskaper:

Smp.: 203 - 205° (spalt.)

$[\alpha]_D = -17,3^\circ$  (C - 2, CH<sub>3</sub>OH).

Analyse beregnet for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O.H<sub>2</sub>O: C 49,17; H 6,60; N 11,47

Funnet: C 49,13; H 6,74; N 11,19.

#### Eksempel 2

A. 45 g DL- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre oppløses i 115 ml 1 N saltsyre ved 45°C. Blandingen filtreres, og den mettede oppløsning podes ved 45°C med 5 g L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre. Den mettede oppløsning avkjøles til 25°C i 35 minutter og henses i en time ved 25°C. Bunnfallet frafiltreres, vaskes med to 15 ml porsjoner vann (25°C) og tørres i vakuum, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre med smeltepunkt 208°C under spaltning.

B. Morluten fra ovennevnte trinn forenes med 5 g DL- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre og oppvarmes til 45°C. Bland-

ingen oppvarmes ved 45°C og filtreres. Den mettede oppløsning behandles derefter med 4 g D- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre og avkjøles til 25°C i løpet av en halv time. Det utkrystalliserte stoff isoleres som ovenfor nevnt.

C. Morluten fra trinn B resirkuleres med 5 g DL- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre, hvorefter ovennevnte trinn A gjentaes under dannelselse av L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre.

#### Eksempel 3

I en beholder, A, innføres 195 ml 0,1 N saltsyre og 19 g DL- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre. Denne oppslemming oppvarmes til 45°C på vannbad og holdes ved denne temperatur under hele reaksjonen. Et rør fra beholderen A føres gjennom et filter og deler seg i to rør som fører til henholdsvis beholder B og C. I beholderne B og C innføres 12 g DL- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre oppløst i 250 ml 0,1 N saltsyre ved 25°C. Oppløsningen filtreres for å sikre at der ikke finnes suspenderte partikler, og 115 ml oppløsning settes til beholder B, og den resterende oppløsning settes til beholder C. Beholder B og C holdes ved 25°C under operasjonen. Til beholder B settes 1,35 g L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre, og til beholder C settes 1,35 g D- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre.

Oppløsningen i beholder A pumpes med en hastighet på 2 ml pr. minutt slik at der flyter 1 ml pr. minutt til beholder B og 1 ml pr. minutt til beholder C. Fra beholder B og C fører overløpsrør tilbake til beholder A. Med regelmessige mellomrom settes mere DL-racemisk blanding til beholder A for å opprettholde en mettet oppløsning. D- og L-isomerer fjernes med regelmessige mellomrom, og om nødvendig tilsettes mere podekrystaller. På denne måte oppnåes en kontinuerlig racematspaltning for isolering av D- og L-isomerene.

#### Eksempel 4

A. Fremstilling av utgangsmaterialet: L- $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -ureido- $\beta$ -(3,4-dimethoxyfenyl)-propionsyre

En oppløsning av 44 g (0,16 mol) L- $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -amino- $\beta$ -(3,4-dimethoxyfenyl)-propionsyre-hydroklorid dannes ved oppløsning av stoffet i 440 ml vann under svak oppvarming. Oppløsningen avkjøles hurtig til 5°C, og 77,6 g (0,96 mol) kaliumcyanat tilsettes i små porsjoner. Oppslemningen oppvarmes derefter til 60°C i fire timer og filtreres. Filtratet avkjøles og innstilles på en pH på 1 med kon-

sentrert saltsyre. Det krystallinske bunnfall frafiltreres, vaskes med vann og tørres ved 50°C, hvorved fås 34,5 g (76,4%) L- $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -ureido- $\beta$ -(3,4-dimethoxyfenyl)-propionsyre. Ved omkrystallisasjon fra ethanol-vann fås et produkt som smelter ved 205 - 207°C.

Analyse beregnet for  $C_{13}H_{18}N_2O_5$ : C 55,31; H 6,43; N 9,92

Funnet: C 55,56; H 6,52; N 9,99.

B. Fremstilling av L- $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -hydrazino- $\beta$ -(3,4-dimethoxyfenyl)-propionsyre

Til en iskold oppløsning av L- $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -ureido- $\beta$ -(3,4-dimethoxyfenyl)-propionsyre (2,2 g, 7,8 mol) fra trinn A i 15,6 ml 2,5 N kaliumhydroxyd settes en oppløsning av natriumhypokloritt (13,7 ml, 0,71 N, 9,75 mmol). Fem minutter etter at tilsetningen er avsluttet, oppvarmes oppløsningen til 80°C i 1,5 timer. Derefter tilsettes 45 ml toluen og 0,8 ml hydrazinhydrat, og blandingen omrøres kraftig mens der tilsettes 8 ml konsentrert saltsyre. Blandingen omrøres ved 80°C i 30 minutter, hvorefter fasene adskilles, og det vandige skikt ekstraheres med 25 ml toluen. Den vandige oppløsning inndampes til tørrhet, og det dannede salt eldes med ethanol. Den alkoholiske oppløsning nøytraliseres (pH = 6,4) med diethylamin, og bunnfallet frafiltreres, vaskes med ethanol og tørres, hvorved fås 1,25 g L- $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -hydrazino- $\beta$ -(3,4-dimethoxyfenyl)-propionsyre, utbytte 60%. Ved omkrystallisasjon fra vann blir smeltepunktet 222 - 224°C (spaltning).

$[\alpha]_D = -9^\circ$  (C = 1  $H_2O$ ).

Analyse beregnet for  $C_{12}H_{18}O_4 \cdot N_2$ : C 52,93; H 7,40; N 10,29.

Funnet: C 53,01; H 7,46; N 10,28.

C. Fremstilling av L- $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -hydrazino- $\beta$ -(3,4-hydroxyfenyl)-propionsyre

En oppløsning av produktet fra ovennevnte trinn (150 mg) i 2,5 ml konsentrert saltsyre oppvarmes i et lukket rør ved 120°C i 1,5 timer. Den dannede blanding inndampes til tørrhet i vakuum, og produktet utlutes med ethanol. Hydrazinsyren utfelles ved tilsetning av diethylamin til en pH på 6,4, blandingen filtreres, og bunnfallet vaskes med ethanol og tørres, hvorved fåes L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre. Ved omkrystallisasjon fra vann med litt natriumbisulfitt fåes et produkt med smeltepunkt 208°C (spalt.),  $[\alpha]_D^{25} = -17,3^\circ$  (C = 2, CH<sub>3</sub>OH).

Eksempel 5

A. L- $\alpha$ -(1-acetylhydrazino)- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dimethoxyfenyl)-propionitril

Natriumhydrid (250 mg, 55% i mineralolje, 5,2 mol) vaskes med hexan og suspenderes i 6 ml dimethylsulfoxyd. Til denne blanding settes en oppløsning av L- $\alpha$ -acetamido- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dimethoxyfenyl)-propionitril (1,05 g, 4 mmol) i 10 ml dimethylsulfoxyd. Etter opphør av gassutvikling (15 minutter) avkjøles oppløsningen til 15°C, og en oppløsning av kloramin (4,5 mmol) i 12 ml tørr ether tilsettes i løpet av 2 minutter. Etter omrøring i 12 timer ved værelsetemperatur tilsettes noen få dråper eddiksyre, og blandingen inndampes i vakuum. Den dannede sirup fordeles mellom vann og kloroform. Det organiske skikt tørres, oppløsningen inndampes og residuet omkrystalliseres fra ethylacetat og ether. Etter omkrystallisasjon fra methanol er smeltepunktet 121 - 123°C.

Analyse beregnet for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C 60,63; H 6,91; N 15,15.

Funnet: C 60,82; H 7,10; N 15,21.

**B. L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre**

En oppløsning av produktet fra ovennevnte trinn (150 mg) i 2,5 ml konsentrert saltsyre oppvarmes i et lukket rør ved 120°C i 1,5 timer. Den dannede blanding inndampes til tørrhet i vakuum, og produktet utlutes med ethanol. Hydrazinsyren utfelles ved tilsetning av diethylamin til en pH på 6,4, blandingen filtreres, og bunnfallet vaskes med ethanol og tørres, hvorved fåes L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre. Ved omkrystallisasjon fra vann med litt natriumbisulfitt fåes et produkt med smeltepunkt 208°C (spalt.),  $[\alpha]_D^{25} = -17,3^\circ$  (C = 2, CH<sub>3</sub>OH).

**Eksempel 6****A. L- $\alpha$ -(1-benzoylhydrazino)- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dibenzyloxyfenyl)-propionamid**

Natriumhydrid (250 mg, 55% i mineralolje, 5,2 mmol) vaskes med hexan og suspenderes i 6 ml dimethylsulfoxyd. Til denne blanding tilsettes en oppløsning av L- $\alpha$ -benzamido- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dibenzyl-oxyfenyl)-propionamid (4 mmol) i 10 ml dimethylsulfoxyd. Etter opphør av gassutviklingen (15 minutter) avkjøles oppløsningen til 15°C, og en oppløsning av kloramin (4,5 mmol) i 12 ml tørr ether tilsettes i løpet av 2 minutter. Etter 12 timers omrøring ved værelse-temperatur tilsettes noen få dråper eddiksyre, og blandingen inndampes i vakuum. Den dannede sirup fordeles mellom vann og kloroform. Det organiske skikt tørres, og oppløsningen inndampes, hvorefter residuet omkrystalliseres fra ethylacetat og ether for å få et krystallinsk produkt.

**B. L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre**

En oppløsning av det i trinn A dannede produkt i 2,5 ml konsentrert saltsyre oppvarmes i et lukket glassrør ved 100°C i 1,5 timer. Sluttproduktet utvinnes på samme måte som angitt i eksempel 5.

**Eksempel 7****A. Fremstilling av L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre**

Til en iskold oppløsning av L- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsyre-hydroklorid (2,2 g, 8 mmol) i 2,5 N natriumhydroxyd tilsettes 1,8 g (16 mmol) hydroxylamin-O-sulfonsyre. Etter 10 minutter oppvarmes blandingen til 90°C i 1 time. Oppløsningen gjøres sur med saltsyre og inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet behandles med ethanol, og ved tilsetning av diethylamin til en pH på 6,5 utfelles

et urent produkt som renses ved kromatografi på silicagel. Etter omkrystallisasjon fra vann fåes L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre med smeltepunkt 222 - 224°C under spaltning.

Analyse beregnet for  $C_{12}H_{18}N_2O_4 \cdot H_2O$ : C 52,93; H 7,40; N 10,29  
 Funnet: C 53,01; H 7,46; N 10,28.

**B. Hydrolyse av L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre**

En blanding av L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre (10,0 g, 32,3 mmol) og 150 ml konsentrert saltsyre oppvarmes i et lukket glassrør til 120°C i to timer. Den dannede blanding inndampes til tørrhet i vakuum, og produktet utlutes med ethanol. Hydrazinsyren utfelles ved tilsetning av diethylamin til en pH på 6,4, blandingen filtreres, og bunnfallet vaskes med ethanol og tørres, hvorved fåes 6,5 g L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre (73%). Ved omkrystallisasjon fra vann inneholdende litt natriumbisulfitt, fåes produktet med smeltepunkt 208°C, spalt.,  $[\alpha]_D = -17,3^\circ$  (C = 2,  $CH_3OH$ ).

Analyse beregnet for  $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$ : C 49,17; H 6,60; N 11,47  
 Funnet: C 49,13; H 6,74; N 11,19.

**Eksempel 8**

**A. Fremstilling av L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetylhydrazino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionitril**

Natriumhydrid (250 mg, 55% i mineralolje, 5,2 mmol) vaskes med hexan og suspenderes i 6 ml dimethylsulfoxyd. Til denne blanding tilsettes en oppløsning av L- $\alpha$ -acetamido- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionitril (1,05 g, 4 mmol) i 10 ml dimethylsulfoxyd. Etter opphør av gassutviklingen (15 minutter) avkjøles oppløsningen til 15°C, og en oppløsning av kloramin (4,5 mmol) i 12 ml tørr ether tilsettes i løpet av to minutter. Etter omrøring i 12 timer ved værelsetemperatur tilsettes noen få dråper eddiksyre, og blandingen inndampes i vakuum. Den dannede sirup fordeles mellom vann og kloroform. Det organiske skikt tørres, oppløsningen inndampes, og residuet omkrystalliseres fra ethylacetat og ether, hvorved fåes en krystallinsk blanding som ved NMR-spektralanalyse viser at den består av 6:4 blanding av produkt og utgangsmateriale. Ved kromatografi på 30 g silicagel H (eluering med kloroform og 3% methanol) fåes 570 mg (52%) L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetylhydrazino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionitril og 320 mg utgangsmateriale. Dette svarer til et direkte utbytte på 56% eller 80% basert på ikke gjenvunnet utgangsmateriale.



Ved omkrystallisasjon fra methanol fås en prøve som smelter ved 121 - 123°C.

Analyse beregnet for  $C_{14}H_{19}N_3O_3$ : C 60,63; H 6,91; N 15,15

Funnet: C 60,82; H 7,10; N 15,21.

**B. Hydrolyse av L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetylhydrazino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionitril til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre**

En oppløsning av det i trinn A dannede produkt (150 mg) i 2,5 ml konsentrert saltsyre oppvarmes i et lukket rør ved 120°C i 1,5 timer. Produktet opparbeides på vanlig måte, hvorved fås 50 mg hydrazinosyre med smeltepunkt 208°C (spalt.),  $[\alpha]_D^{25} = -17,3^\circ$  (C = 2, CH<sub>3</sub>OH).

**Eksempel 9**

**A. Fremstilling av L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetylhydrazino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsyre**

Til en oppslemning av 100 ml vann, 200 ml ether, 36 ml konsentrert saltsyre og 70,3 g (0,25 mol) L-N-acetyl- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-alanin ved 0 - 10°C dryppes under kraftig omrøring 18 g (0,26 mol) natriumnitrat i 36 ml vann. Temperaturen holdes ved 0 - 10°C under tilsetningen og under omrøring i ytterligere en time. Etherskiktet fraskilles, og vannskiktet ekstraheres med 200 ml porsjoner ether. De forenede etherekstrakter vaskes med en mettet saltoppløsning, og etherekstraktene tørres over magnesiumsulfat. Blandingen inndampes i vakuum for å danne L-N-acetyl-N-nitroso- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-alanin.

En blanding av 65,5 g (1,0 mol) zinkstøv og 100 ml vann avkjøles til 10°C. Under omrøring tilsettes 75 g (0,24 mol) nitrosoforbindelse i 150 ml iseddik mens temperaturen holdes på 10 - 15°C. Etter at tilsetningen er avsluttet, oppvarmes blandingen til værelsetemperatur i løpet av en time og derefter til 80°C på dampbad. Blandingen filtreres for å fjerne ikke omsatt zink, og bunnfallet vaskes med 3 x 25 ml varm 2 N saltsyre. Det forenede filtrat avkjøles til værelsetemperatur og nøytraliseres under avkjøling til en pH på 6,5. Blandingen filtreres, og bunnfallet tørres. Residuet ekstraheres med 3 x 200 ml kloroform. Ekstraktet tørres over magnesiumsulfat og inndampes i vakuum, hvorefter residuet omkrystalliseres fra methanol, hvorved fås L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetylhydrazino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsyre.

B. Hydrolyse av L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetylhydrazino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsyre til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Den i trinn A dannede forbindelse hydrolyseres til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre som beskrevet i eksempel 8.

Eksempel 10

A. Fremstilling av L-3-klor-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methyl-4-imidazolidon

L- $\alpha$ -N-acetylamino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsyre (56,2 g, 0,20 mol) og 19,0 g (0,25 mol) ammoniumthiocyanat suspenderes i 100 ml eddiksyreanhydrid og 1,0 ml eddiksyre. Blandingen oppvarmes på dampbad, avkjøles og helles i vann ved 10°C. Blandingen filtreres, vaskes og tørres, hvorved fåes et urent produkt. Det rene L-1-acetyl-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methyl-2-thiohydantoin fåes ved omkrystallisasjon fra metanol-vann.

Acetyl-thiohydantoinet oppløses i 6 N saltsyre og oppvarmes på dampbad. Ved inndampning fåes L-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methyl-2-thiohydantoin som omkrystalliseres fra vann.

Det dannede hydantoin (28,0 g, 0,1 mol) oppløses i 600 ml kokende amylalkohol, og under kraftig omrøring tilsettes 23,0 g natrium. Etter at natriumet er gått i oppløsning, inndampes blandingen, der tilsettes forsiktig vann til residuet, blandingen nøytraliseres til en pH på 6,0 med 6 N saltsyre, og derefter ekstraheres blandingen med kloroform.

Kloroformekstraktet tørres over natriumsulfat og inndampes hvorved fåes urent L-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methyl-4-imidazolidon. Det urene produkt omkrystalliseres fra aceton-hexan. Imidazolidonet (12,5 g, 0,05 mol) oppløses i 300 ml 50% metanol-vann, og ved 0 - 5°C tilsettes 1,25 ekvivalenter natriumhypokloritt. Blandingen kokes derefter i en time og inndampes for å fjerne metanolen. Residuet består av L-3-klor-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methyl-4-imidazolidon.

B. Hydrolyse av L-3-klor-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methyl-4-imidazolidon til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Residuet gjøres basisk med 50%-ig natriumhydroxyd og kokes under nitrogen i 30 timer. Etter avkjøling til værelsetemperatur gjøres blandingen sur med konsentrert saltsyre, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre. Denne forbindelse kan hydrolyseres til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

på vanlig måte.

Eksempel 11

A. Fremstilling av L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -diaziridonylpropionsyre

Til en oppløsning av L- $\alpha$ -methyl-(3,4-dihydroxyfenyl)-alanin (100 g, 0,47 mol) og natriumbisulfitt (600 mg) i 500 ml vann tilsettes 57,6 g kaliumcyanat, og oppløsningen oppvarmes til 60°C i en nitrogenatmosfære i en time. Ytterligere 57,6 g kaliumcyanat tilsettes, og oppvarmingen fortsettes i to timer. Ved NMR-analyse sees at der er skjedd en omdannelse på 90% av aminosyren til L-2-(3,4-dihydroxybenzyl)-2-methylhydantoinsyre.

Hydantoinsyren (28,2 g, 0,1 mol) og 69,5 g hydroxylamin-hydroklorid i 100 ml vann oppvarmes under nitrogen og tilbakeskylles i 18 timer. Ved avkjøling utkrystalliserer L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydroxyureidopropionsyre. Dette stoff omkrystalliseres fra metanol-vann.

Til 14,9 g (0,05 mol) hydroxyureidosyre i 50 ml dimethoxyethan tilsettes en ekvivalent mengde dicyclohexylcarbodiimid i 50 ml dimethoxyethan. Blandingen omrøres i to timer ved værelsetemperatur, filtreres, og filtratet inndampes i vakuum, hvorved fåes L-5-(3',4'-dihydroxybenzyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazin-[4H,5H]-3,6-dion. Oxadiazinet oppløses i 100 ml 50%-ig metanol-vann ved 0 - 5°C, og 0,062 ekvivalent natriumhypokloritt tilsettes. Blandingen kokes deretter i en time og inndampes for å fjerne metanolen. Residuet gjøres alkalisk med 50%-ig natriumhydroxyd og oppvarmes under tilbakeskylles i 2 timer. Mellomproduktet, L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -diaziridonylpropionsyre, isoleres ikke.

B. Hydrolyse av L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -diaziridonylpropionsyre til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Under syretilsetning ekstraheres uren L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre med kloroform, ekstraktet tørres og kromatograferes over silicagel. Det rensede stoff behandles som beskrevet i eksempel 7, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre.

Eksempel 12

A. Fremstilling av L-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazin-[4H,5H]-3,6-dion

L- $\alpha$ -N-acetylamino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionitril (52,4 g,

0,2 mol) oppslemmes i 500 ml tetrahydrofuran. Under oppvarmning til 45 - 50°C innføres fosgen i blandingen inntil der er oppstått et overskudd. Overskuddet av fosgen fjernes med en nitrogenstrøm, hvorefter blandingen inndampes i vakuum til halvt volum. Til residuet tilsettes ved værelsetemperatur 8,25 g (0,025 mol) hydroxylamin i 100 ml hydroxylamin og 11,2 g (0,2 mol) kaliumhydroxyd i 70 ml methanol på en slik måte at der ikke fjernes hydroxylamin i form av hydrokloridsaltet.

Efter at tilsetningen er avsluttet, oppvarmes blandingen til kokepunktet i løpet av 30 minutter og holdes ved denne temperatur i ytterligere 30 minutter. Blandingens inndampes til tørrhet i vakuum, og residuet omkrystalliseres fra aceton-hexan. N-acetyl-imino-oxadiazinon oppvarmes med 100 ml 2 N saltsyre i en time ved 100°C. Efter avkjøling til værelsetemperatur ekstraheres oxadiazindionet med kloroform, ekstraktet tørres, og det urene stoff utvinnes ved inndampning i vakuum. L-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazin-[4H,5H]-3,6-dion omkrystalliseres fra aceton-hexan.

B. Hydrolyse av L-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazin-[4H,5H]-3,6-dion til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre hydrolyseres på den i eksempel 7 angitte måte.

#### Eksempel 13

A. Fremstilling av L-1,4-diamino-3,6-bis-(3',4'-dimethoxybenzyl)-3,6-dimethylpiperazin-2,5-dion

En blanding av 23,0 g (0,1 mol) L- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsyre i 23 ml 4 N natriumhydroxyd (0,1 mol) avkjøles til 5°C, og i alt 30 ml 4 N natriumhydroxyd (0,12 mol) og 18,7 g (0,11 mol) carbobenzoxyklorid tilsettes i 5 like store porsjoner i løpet av 30 minutter under kraftig rystning og avkjøling på isbad. Reaksjonsblandingen holdes svakt alkalisk under hele reaksjonen. Efter at reaksjonen er avsluttet, ekstraheres oppløsningen med ether for å fjerne overskudd av syrekloridet, og den vandige fraksjon gjøres sur mot kongo-rødt med 5 N saltsyre og avkjøles på isbad. Efter ytterligere avkjøling i 15 minutter ved 0°C frafiltreres krystallinsk N-carbobenzoxy-L- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsyre. Dette mellomprodukt forenes med det i det efterfølgende beskrevne mellomprodukt.

Til en oppløsning av L- $\alpha$ -amino-(3,4-dimethoxybenzyl)-propion-

syre (23,9 g, 0,1 mol) i 500 ml methanol tilsettes hydrogenkloridgass til metning. Blandingen omrøres ved værelsetemperatur i 24 timer og inndampes derefter til tørrhet i vakuum. Residuet omkrystalliseres fra en blanding av methanol og ethylacetat. Methyl-L- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)-propionat-hydroklorid anvendes i neste trinn. Til en blanding av N-carbobenzoxymethyl-L- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsyre (37,3 g), methyl-L- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionat (25,3 g) og 14,0 ml triethylamin i 600 ml metylenklorid tilsettes 21,8 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimid. Etter henstand av blandingen ved værelsetemperatur i 18 timer tilsettes 1,0 ml iseddik. Det utfelte dicyclohexylurea frafiltreres, og filtratet vaskes i rekkefølge med vann, fortynnet saltsyre, vann, halvmettet natriumbicarbonat, mettet, vandig saltoppløsning og tørres over vannfritt natriumsulfat. Blandingen filtreres, og filtratet inndampes i vakuum. Residuet tørres i vakuum over fosforpentoxyd og omkrystalliseres fra aceton-hexan.

Carbobenzoxydipeptidmethylester (6,1 g, 0,01 mol) i 150 ml methanol inneholdende 0,35 g 10%-ig palladium-på-aktiv kull og 5 dråper eddiksyrer hydrogenolyses ved værelsetemperatur og atmosfæretrykk inntil ca. 0,01 mol carbondioxyd er utviklet. Blandingen inndampes til tørrhet, og residuet omkrystalliseres fra aceton-hexan for å få L-3,6-bis-(3',4'-dimethoxybenzyl)piperazin-2,5-dion.

Til en oppslemning av 100 ml vann, 200 ml ether, 28,8 ml konsentrert saltsyre og 44,25 g (0,1 mol) av det ovennevnte piperazin-2,5-dion ved 0 - 10°C dryppes 14,5 g (0,21 mol) natriumnitritt i 30 ml vann. Temperaturen holdes ved 0 - 10°C under tilsetningen og i ytterligere en time under omrøring. Etherskiktet fraskilles, vannskiktet ekstraheres med 2 x 100 ml ether, de forenede etherekstrakter vaskes med mettet saltoppløsning, og etherekstraktet tørres over magnesiumsulfat. Den etheriske oppløsning inndampes i vakuum, hvorved fås L-3,6-bis-(3',4'-dimethoxybenzyl)-1,4-dinitrosopiperazin-2,5-dion.

En blanding av 26,1 g (0,40 mol) zinkstøv og 100 ml vann avkjøles til 10°C. Under omrøring tilsettes 25,0 g (0,05 mol) L-3,6-bis-(3',4'-dimethoxybenzyl)-1,4-dinitrosopiperazin-2,5-dion i 150 ml iseddik mens temperaturen holdes ved 10 - 15°C. Etter at tilsetningen er avsluttet, oppvarmes blandingen til værelsetemperatur i løpet av en time og derefter til 80°C på dampbad. Blandingen filtreres for å fjerne zink, og bunnfallet vaskes med 3 x 25 ml varm 2N saltsyre. Det forenede filtrat avkjøles til værelsetemperatur og nøytraliseres under avkjøling til en pH på 6,5. Blandingen filtreres, og bunnfallet tørres. Residuet

ekstraheres med 3 x 200 ml kloroform. Det over magnesiumsulfat tørrede ekstrakt inndampes i vakuum til et residuum som omkrystalliseres fra metanol, hvorved fåes L-1,4-diamino-3,6-bis-(3',4'-dimethoxybenzyl)-3,6-dimethylpiperazin-2,5-dion.

**B. Hydrolyse av L-1,4-diamino-3,6-bis-(3',4'-dimethoxybenzyl)-3,6-dimethylpiperazin-2,5-dion til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre**

Diaminopiperazindionet (9,45 g, 0,02 mol) hydrolyseres til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre som angitt i eksempel 7.

**Eksempel 14**

**A. Fremstilling av L-1,4-diamino-3,6-bis-(3',4'-dimethoxybenzyl)-3,6-dimethylpiperazin-2,5-dion**

L-3,6-bis-(3',4'-dimethoxybenzyl)-piperazin-2,5-dionet fra eksempel 13 (44,25 g, 0,1 mol) oppløses i 500 ml tørr dimethoxyethan, og til oppløsningen tilsettes gradvis 0,2 mol natriumhydrid som på forhånd er befridd for mineralolje ved vaskning med hexan og suspendert i 120 ml dimethoxyethan. Etter opphør av gassutviklingen avkjøles blandingen til 50°C, og en oppløsning av kloramin (0,23 mol) i 600 ml dimethoxyethan tilsettes. Blandingens omrøres ved værelsetemperatur i to timer og derefter ved 50°C i to timer. Etter avkjøling til værelsetemperatur gjøres blandingen svakt sur med iseddik, og den inndampes til sirup i vakuum. Residuet fordeles mellom kloroform og vann, kloroformskiktet fraskilles, vaskes, tørres over magnesiumsulfat og inndampes i vakuum, hvorefter residuet omkrystalliseres fra metanol som angitt i eksempel 14 for å få L-1,4-diamino-3,6-bis-(3',4'-dimethoxybenzyl)-3,6-dimethylpiperazin-2,5-dion.

**B. Hydrolyse av L-1,4-diamino-3,6-bis-(3',4'-dimethoxybenzyl)-3,6-dimethylpiperazin-2,5-dion til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre**

Diaminopiperazindionet hydrolyseres som angitt i eksempel 1 til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre som smelter ved 208°C under spaltning.

**Eksempel 15**

**A. Fremstilling av methyl-L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -(3-fenyl-1-diaziridinyl)-propionat**

Methyl-L- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionat-hydrokloridsalt (28,96 g, 0,1 mol) oppslemmes i benzen (300 ml), og 10,1 g (0,1 mol) triethylamin tildryppes under avkjøling til 10 - 15°C.

Efter tilsetning av 10,6 g benzaldehyd tilsettes 20,6 g (0,1 mol) dicyclohexylcarbodiimid i 25 ml benzen, og blandingen omrøres i 18 timer ved værelsetemperatur under utelukkelse av fuktighet. Blandingen filtreres, vaskes, og filtratet inndampes i vakuum.

Til den dannede Schiff-base i 100 ml ether inneholdende 0,1 mol ammoniakk tilsettes 0,1 mol kloramin ca. 0,35 N i ether. Etter en kort tid begynner ammoniumklorid å utfelles. Blandingen hensettes i 18 timer, filtreres, og bunnfallet vaskes med ether. Den etheriske oppløsning inndampes delvis i vakuum, ekstraheres med vann, etherekstraktet tørres over kaliumcarbonat, filtreres og inndampes i vakuum.

**B. Hydrolyse av methyl-L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -(3-fenyl-1-diaziridinyl)-propionat til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre**

Methyl-L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -(3-fenyl-1-diaziridinyl)-propionat omkrystalliseres fra aceton-hexan. Hydrolysen av denne forbindelse utføres som beskrevet i eksempel 7 og gir L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre med smeltepunkt 208°C under spaltning.

**Eksempel 16**

**A. Fremstilling av L-3-amino-4-dimethoxybenzyl-4-methyl-2-trifluormethyloxazolid-5-on**

Til en oppløsning av L- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsyre (23,9 g, 0,1 mol) i 100 ml dimethoxyethan tilsettes 21 g (0,1 mol) trifluoreddiksyreanhydrid dråpevis under avkjøling til 15 - 20°C. Blandingen oppvarmes til kokepunktet i 30 minutter under omrøring og avkjøles til værelsetemperatur. Thionylklorid (23,8 g, 0,2 mol) tilsettes, og blandingen kokes i to timer. Blandingen inndampes til et residuum i vakuum. Derved fåes 2-trifluormethyl-4-(3',4'-dimethoxybenzyl)-4-methyloxazol-5-on, som omkrystalliseres fra toluen.

Til en oppløsning av oxazolonet (30,33 g, 0,1 mol) og kaliumthiocyanat (10,69 g, 0,11 mol) i 150 ml eddiksyre tilsettes under omrøring 17,86 g (0,11 mol) jodmonoklorid. Blandingen oppvarmes under omrøring til 85 - 90°C i to timer. Den hydrogeneres ved 1 - 3 atmosfærers trykk med hydrogen og platina i form av oxydet som katalysator i 1 liter pyridin. Blandingen filtreres, vaskes med 100 ml pyridin og inndampes i vakuum til tørrhet. Produktet er L-3-amino-4-dimethoxybenzyl-4-methyl-2-trifluormethyloxazolid-5-on.

B. Hydrolyse av L-3-amino-4-dimethoxybenzyl-4-methyl-2-trifluor-methyloxazolid-5-on til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Til ovennevnte produkt tilsettes 150 ml 6 N saltsyre, og blandingen oppvarmes i autoklav til 150°C i to timer. Autoklaven avkjøles, luftes, og blandingen inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet omkrystalliseres fra vann inneholdende 1% natriumbisulfitt, hvorved fåes ren L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre.

Eksempel 17

A. Fremstilling av L- $\alpha$ -(1-menthoxyacetylhydrazo)- $\alpha$ -(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-propionitril

Til en blanding av DL- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -vanillylpropionitril (92,3 g, 0,435 mol) i 2 liter dioxan og 0,5 liter tetrahydrofuran tilsettes samtidig L-menthoxyacetylchlorid (100 g, 0,430 mol) og triethylamin (58 ml, 0,415 mol). Blandingen omrøres ved værelsetemperatur i 18 timer. De utfelte salter og oppløsningsmidlene fjernes, hvorved fåes et oljeaktig residuum. Dette omkrystalliseres fra ethylacetat og hexan, hvorved fåes 66 g av et produkt som hovedsakelig består av LL-diastereoisomerer.

Det krystallinske stoff omkrystalliseres tre ganger fra ethylacetat-hexan, hvorved fåes 12 g rent L- $\alpha$ -(1-menthoxyacetylhydrazo)- $\alpha$ -(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-propionitril, smeltepunkt 126 - 126,5°C.

Analyse beregnet for  $C_{23}H_{35}N_3O_4$ : C 66,16; H 8,45; N 10,06  
Funnet: C 66,21; H 8,68; N 10,23.

B. Hydrolyse av L- $\alpha$ -(1-menthoxyacetylhydrazo)- $\alpha$ -(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-propionitril til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Methanol (25 ml) og konsentrert saltsyre (30 ml) mettes ved 0°C til -10°C med hydrogenkloridgass. Ved 0°C settes blandingen under omrøring til L- $\alpha$ -(1-menthoxyacetylhydrazo)- $\alpha$ -(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-propionitril (3,0 g, 0,0072 mol), og blandingen oppvarmes under omrøring til værelsetemperatur i 18 timer. Oppløsningen inndampes til tørrhet, og residuet oppløses i en blanding av konsentrert saltsyre (45 ml) og eddiksyre (5 ml). Denne oppløsning oppvarmes i et lukket glassrør til 120°C i 90 minutter. Der dannes en mørk oppløsning som inndampes til tørrhet. Av residuet utlutes produktet med 25 ml ethanol. Etter tilsetning av 5 ml benzen utfelles hydrazinsyren med diethylamin til en pH på 6,5. Det urene produkt, 1,1 g (56%), behandles med avfarvende kull, filtreres og krystalli-



132429

24

seres fra 50 ml kokende vann inneholdende 5 mg "Versene", hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre, smeltepunkt 208°C, spaltning.

$[\alpha]_D^{25} = -17,3^\circ$  (C = 2, CH<sub>3</sub>OH).

#### Eksempel 18

##### A. Fremstilling av LL-N<sup>2</sup>-menthoxyacetylhydrazino- $\alpha$ -4-hydroxy-3-methoxybenzylpropionitril

En blanding av methylmenthyloxyacetat (228,3 g, 1,0 mol) i 300 ml methanol og 120 ml 85%-ig hydrazinohydrat kokes i fire timer. Blandingen inndampes til tørrhet i vakuum, og residuet omkrystalliseres fra methanol-vann for å få menthyloxyacetylhydrazin.

Til 4-hydroxy-3-methoxyfenylacetone (90,1 g, 0,5 mol) i 1 liter 1:1 methanol-vann tilsettes 171,3 g (0,75 mol) menthyloxyacetylhydrazin og 32 g (0,54 mol) natriumcyanid. Blandingen omrøres kraftig ved værelsetemperatur i 18 timer. Derefter inndampes den i vakuum til halvt volum og hensettes til krystallisasjon ved 0 - 5°C i 48 timer. Produktet frafiltreres, tørres og omkrystalliseres fra ethylacetat. Det oppløses ved 30°C og utvinnes ved -20°C. Produktet består av LL-N<sup>2</sup>-menthoxyacetylhydrazino- $\alpha$ -4-hydroxy-3-methoxybenzylpropionitril, smeltepunkt 126 - 126,5°C.

##### B. Hydrolyse av LL-N<sup>2</sup>-menthoxyacetylhydrazino- $\alpha$ -4-hydroxy-3-methoxybenzylpropionitril

Produktet hydrolyseres som angitt i eksempel 7 for å få L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre.

#### Eksempel 19

##### A. Fremstilling av methyl-L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-fthaloylhydrazino-4-methoxy-3-hydroxybenzoylpropionat

L- $\alpha$ -methyltyrosin (97,6 g, 0,5 mol) eddiksyreanhydrid (153,1 g, 1,5 mol) og pyridin (200 ml) oppvarmes på vannbad ved 90 - 95°C i tre timer. Blandingen avkjøles ved værelsetemperatur, helles over

500 g is og ekstraheres med ether. Etherekstraktet vaskes med vann, fortynnet syre og mettet saltoppløsning. Efter inndampning av blandingen i vakuum omkrystalliseres residuet fra aceton-hexan.

L-O,N-diacetyl- $\alpha$ -methyltyrosin (111,7 g, 0,4 mol) kokes med 1 lN saltsyre i 2 timer. Blandingen inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet opptaes i kloroform-vann. Ekstraktet tørres i vakuum. Residuet, L-N-acetyl- $\alpha$ -methyltyrosin, omkrystalliseres fra methanol-vann.

L-N-acetyl- $\alpha$ -methyltyrosin (71,18 g, 0,3 mol) nitroseres og reduseres med zinkpulver ifølge eksempel 10 for å danne L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetylhydrazino- $\alpha$ -4-hydroxybenzylpropionsyre.

Ovennevnte N-acetyl-forbindelse (50,45 g, 0,2 mol) i 200 ml 1:1 methanol-vann kokes under nitrogen, idet der tilsettes 25,47 g (0,2 mol) benzaldehyd i 50 ml methanol. Blandingen kokes i 2 timer, inndampes til tørrhet i vakuum, og residuet omkrystalliseres fra aceton-hexan for å danne L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-benzylidenhydrazino- $\alpha$ -4-hydroxybenzylpropionsyre.

Til ovennevnte hydrazon (15,06 g, 0,15 mol) i 150 ml methanol og 50 ml triethylamin tilsettes tetranitromethan (33,3 g, 0,17 mol) i 50 ml methanol. Blandingen omrøres i 18 timer ved værelsetemperatur.

Efter inndampning til tørrhet i vakuum opptaes blandingen i kloroform og ekstraheres med fortynnet eddiksyre. Det over natriumsulfat tørrede ekstrakt inndampes til tørrhet i vakuum og omkrystalliseres fra methanol, hvorved fåes L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-benzylidenhydrazino- $\alpha$ -4-hydroxy-3-nitrobenzylpropionsyre.

Til ovennevnte forbindelse (38,44 g, 0,1 mol) i 100 ml dimethoxyethan dryppes under omrøring etherisk diazomethan (0,22 mol) ved 0 - 5°C. Blandingen oppvarmes til værelsetemperatur og henses i 18 timer. Blandingen inndampes derefter til tørrhet, og residuet omkrystalliseres fra aceton-hexan under dannelselse av methyl-L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-benzyliden-hydrazino-4-methoxy-3-nitrobenzylpropionat.

Ovennevnte ester (20,62 g, 0,05 mol) i 200 ml methanol hydrogeneres over platina (opprinnelig som 0,100 g oxyd) ved værelsetemperatur og 3 atmosfærer inntil der er opptatt 5 mol hydrogen pr. mol utgangsmateriale. Katalysatoren frafiltreres, filtratet inndampes, og residuet omkrystalliseres fra methanol-vann under dannelselse av methyl-L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetylhydrazino- $\alpha$ -3-amino-4-methoxybenzylpropionat.

Til en blanding av ovennevnte ester (28,13 g, 0,1 mol) i 300 ml dimethoxyethan tilsettes ved værelsetemperatur 14,81 g (0,1 mol) fthalsyreanhydrid i 100 ml dimethoxyethan. Efter tilsetning av 1 g 2,4-dinitrobenzensulfonsyre oppvarmes blandingen under kokning i 5 timer. Blandingen avkjøles, inndampes i vakuum til tørrhet. Residuet opptaes i en iskold blanding av kloroform og vann, og det vandige skikt gjøres basisk med natriumbicarbonat. Kloroformskiktet vaskes med vann, tørres over magnesiumsulfat og inndampes. Residuet omkrystalliseres fra metanol-vann under dannelsen av methyl-L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-fthaloylhydrazino-4-methoxy-3-aminobenzylpropionat.

Til 20,57 g (0,05 mol) av denne ester i 22 ml 50%-ig svovelsyre ved 0 - 5°C tilsettes 3,8 g (0,055 mol) natriumnitritt i 15 ml vann. Blandingens eldes ved omrøring på isbad i 1 time, hvorefter den oppvarmes til værelsetemperatur og derefter på dampbad inntil nitrogenutviklingen opphører. Blandingens avkjøles, ekstraheres med ethylacetat, ekstraktet tørres over natriumsulfat og inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet består av methyl-L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-fthaloylhydrazino-4-methoxy-3-hydroxybenzoylpropionat.

B. Hydrolyse av methyl-L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-fthaloylhydrazino-4-methoxy-3-hydroxybenzoylpropionat til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Residuet hydrolyseres som anført i eksempel 7 under dannelsen av L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre med smeltepunkt 208°C under spaltning.

#### Eksempel 20

A. Fremstilling av L-4-(3',4'-dimethoxybenzyl)-4-methyl-diazetidinn-3-on

Til L- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-propionitril (20,63 g, 0,1 mol) i 100 ml dimethoxyethan tilsettes 0,15 mol diazomethan i etherisk oppløsning ved 5 - 10°C. Blandingens omrøres i 2 timer ved denne temperatur og oppvarmes derefter til værelsetemperatur. Blandingens konsentreres litt i vakuum for å fjerne spor av diazomethan og fortynnes derefter med dimethoxyethan til det opprinnelige volum.

Et halvt volum t-butanol tilsettes, og ved 0 - 5°C tilsettes under kraftig omrøring 150 ml 2,5 N natriumhypokloritt. Under opprettholdelse av en kraftig omrøring oppvarmes blandingen til værelsetemperatur og omrøres i ytterligere en time. Blandingens inndampes i vakuum ved værelsetemperatur, og konsentratet ekstraheres med ether, tørres over natriumsulfat og inndampes til tørrhet i vakuum ved 10 -

20°C.

Residuet oppvarmes i en time ved 80 - 85°C i pyridin (100 ml), avkjøles og inndampes i vakuum. Det faste stoff bestående av diazetidinon og pyridin-hydroklorid opptas i kloroform-vann, vaskes med fortynnet (1 N) saltsyre, vann, 5%-ig natriumbicarbonat og mettet saltoppløsning. Kloroformskiktet tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum under dannelselse av L-4-(3',4'-dimethoxybenzyl)-4-methyldiazetidin-3-on. Rent stoff fås ved omkrystallisering fra benzen-n-hexan.

B. Hydrolyse av L-4-(3',4'-dimethoxybenzyl)-4-methyl-diazetidin-3-on til L-α-(3,4-dihydroxybenzyl)-α-hydrazinopropionsyre

Ovennevnte acetidinon (7,09 g, 0,03 mol) hydrolyseres med 25 ml konstantkokende hydrobromidsyre, først ved værelsetemperatur under omrøring i 1 time og derefter under tilbakeskokning i en time. Fra den hydrolyserte blanding fås L-α-3,4-dihydroxybenzyl-α-hydrazinopropionsyre med smeltepunkt 208°C under spaltning.

Eksempel 21

A. Fremstilling av L-1,3-diamino-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methylhydantoin

L-α-(3,4-dimethoxybenzyl)-α-ureido-propionsyre (28,23 g, 0,1 mol) kokes i 3 timer i en blanding av 150 ml 1:1 ethanol-vann innstilt på pH 2 med konsentrert saltsyre. Blandingen inndampes i vakuum til 1/3 volum for å fjerne ethanol, og avkjøles så. Etter henstand ved 0 - 5°C i en time filtreres blandingen, og bunnfallet vaskes og tørres, hvorved fås DL-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methylhydantoin. Denne forbindelse omkrystalliseres fra methanol-vann.

Ovennevnte hydantoin (13,21 g, 0,05 mol) i 100 ml dimethylsulfoxyd blandes 2,3 g (0,10 mol) natriumhydrid i mineralolje. Blandingen oppvarmes til 50°C under omrøring inntil natriumhydridet har reagert. Blandingen avkjøles derefter til værelsetemperatur, og der tilsettes 0,1 mol kloramin i ether. Etter 1 time ved værelsetemperatur oppvarmes blandingen til 80°C under omrøring og holdes ved 75 - 80°C i en time. Blandingen inndampes i vakuum til 1/4 volum, fortynnes med samme volum vann og filtreres. Etter tørring i luft ved 50°C omkrystalliseres bunnfallet fra methanol-vann under dannelselse av L-1,3-diamino-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methylhydantoin.

B. Hydrolyse av L-1,3-diamino-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methylhydantoin

Dette hydantoin kokes med konstantkokende hydrobromidsyre i

tre timer, hvorved fåes L- $\alpha$ -3,4-dihydroxybenzyl- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre.

#### Eksempel 22

##### A. Fremstilling av L-1-(N-fthalimido)-2-(3',4'-dimethoxybenzyl)-2-methylaziridinon

D- $\alpha$ -N-acetylamino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionitril (131,15 g, 0,5 mol) omrøres ved 0 - 5°C med 1 liter 45%-ig saltsyre. Blandingen oppvarmes under omrøring til værelsetemperatur og kokes derefter i to timer. Derefter inndampes blandingen i vakuum til ca. 100 ml, residuet filtreres, og bunnfallet vaskes med isvann og tørres. Aminosyre-hydrokloridsaltet oppslemmes i vann (200 ml), og dimethylamin tilsettes til en pH på 6,0. Efter omrøring i 1 time ved værelsetemperatur filtreres blandingen, bunnfallet vaskes og tørres, hvorved fåes D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsyre.

Til en blanding av 23,9 g (0,1 mol) D-amino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsyre i 200 ml eddiksyre inneholdende 10 vekt% hydrogenbromid tilsettes 10,35 g (0,15 mol) natriumnitritt i 20 ml vann ved 5 - 10°C. Blandingen omrøres i to timer ved 5 - 15°C og oppvarmes derpå forsiktig under omrøring til 50°C. Blandingen filtreres gjennom et glassfilter, og filtratet inndampes i vakuum. Residuet opptaes i kloroform, vaskes med vann, tørres over magnesiumsulfat og inndampes. Residuet omkrystalliseres fra methanol-vann, hvorved fåes D- $\alpha$ -brom- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsyre.

Til en oppløsning av 30,3 g (0,1 mol) av den dannede propionsyreforbindelse i 200 ml methanol tilsettes under avkjøling gassformig hydrogenklorid. Blandingen hensettes ved værelsetemperatur i 42 timer. Efter inndampning til tørrhet i vakuum opptaes residuet i ether-vann, blandingen ekstraheres med 5%-ig natriumbicarbonatoppløsning, vann og saltoppløsning, og det etheriske ekstrakt tørres over magnesiumsulfat.

Ved inndampning til tørrhet i vakuum fåes methyl-D- $\alpha$ -brom- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionat. Denne ester, 14,6 g (0,09 mol) N-aminofthalimid og 200 ml benzen kokes under nitrogen i tre timer. Blandingen avkjøles, 2,07 g (0,09 mol) natriumhydrid tilsettes under omrøring, og blandingen kokes igjen under nitrogen i tre timer. Blandingen avkjøles, vann tilsettes dråpevis, og det vandige skikt nøytraliseres med iseddik. Fasene skilles, og benzenskiktet vaskes med vann, saltoppløsning og tørres over magnesiumsulfat. Ved inndampning til tørrhet fåes et residuum som omkrystalliseres tre ganger

fra benzen-hexan, hvorved fåes L-1-(N-fthalimido)-2-(3',4'-dimethoxybenzyl)-2-methylaziridinon.

B. Hydrolyse av L-1-(N-fthalimido)-2-(3',4'-dimethoxybenzyl)-2-methylaziridinon til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Ovennevnte produkt behandles med konstantkokende hydrobromidsyre som beskrevet i eksempel 7, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre.

#### Eksempel 23

A. Fremstilling av L-6-(3',4'-dimethoxybenzyl)-6-methyl-1,2,4-triazin-3,5-dion

Til 3,4-dimethoxyfenylaceton (97,12 g, 0,5 mol) i 1 liter 1:1 methanol-vann tilsettes 83,0 g (0,75 mol) semicarbazid-hydroklorid og 32 g (0,54 mol) natriumcyanid. Blandingen omrøres kraftig ved værelsetemperatur i 18 timer og inndampes i vakuum til det halve volum. Krystallisasjonen er begynt og fortsetter ved henstand i 24 timer ved 0 - 5°C.

DL- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -semicarbazinopropionitril (83,49 g, 0,3 mol) oppløses i 1 liter 45%-ig saltsyre ved 0 - 5°C. Blandingen inndampes i vakuum til tørrhet, fortynnes med 800 ml 1,5 N  $\alpha$ -semicarbazinopropionsyre. DL- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -semicarbazinopropionsyre (74,33 g, 0,25 mol) i 150 ml methanol blandes ved 60°C med 18,15 g (0,15 mol) L-fenethylamin i 100 ml methanol.

Blandingen inndampes i vakuum til halvt volum og henses til krystallisasjon. LL-saltet frafiltreres, vaskes med 1:1 methanol-ether og tørres. Til en oppslemning av LL-salt i 500 ml vann tilsettes 50 ml 2,5 N saltsyre, og blandingen omrøres ved 0 - 5°C i en time. Ytterligere 65 ml 2 N saltsyre tilsettes, og blandingen omrøres ved 0 - 5°C i ytterligere en time. Blandingen filtreres, og bunnfallet vaskes. L-fenethylamin kan utvinnes av filtratet ved å gjøre det sterkt basisk og ekstrahere med i vann ublandbart organisk oppløsningsmiddel.

L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -semicarbazinopropionsyre (29,73 g, 0,1 mol) oppslemmes med 200 ml benzen og derefter avdestilleres 20 ml. Blandingen avkjøles til 25°C, og der tilsettes 20,63 g (0,1 mol) dicyclohexylcarbodiimid i 100 ml benzen, og den dannede blanding omrøres i 18 timer ved 25°C. Blandingen filtreres, bunnfallet vaskes med benzen, og benzenoppløsningen ekstraheres i rekkefølge med 5%-ig bicarbonatoppløsning, vann og mettet saltoppløsning.

Benzenoppløsningen tørres over natriumsulfat. Oppløsningen inndampes, og residuet omkrystalliseres fra methanol-vann, hvorved fåes L-6-(3',4'-dimethoxybenzyl)-6-methyl-1,2,4-triazin-3,5-dion.

B. Hydrolyse av L-6-(3',4'-dimethoxybenzyl)-6-methyl-1,2,4-triazin-3,5-dion til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Hydrolyse med konstantkokende hydrobromidsyre utføres i tre timer under tilbakeløp, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre.

Eksempel 24

A. Fremstilling av L- $\alpha$ -(N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-fthaloylhydrazino)- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsyre

Til L-O-N-diacetyl- $\alpha$ -methylserin (101,6 g, 0,5 mol) i 500 ml pyridin tilsettes N-klorfthalimid (90,79 g, 0,5 mol), og blandingen kokes i 5 timer. Derefter inndampes den til tørrhet i vakuum, residuet opptas i kloroform-vann, og blandingen vaskes med for-  
tynnet saltsyre, vann og mettet saltoppløsning. Kloroformsiktet tørres over natriumsulfat, inndampes til tørrhet i vakuum, og residuet omkrystalliseres fra methanol-vann, hvorved fåes L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-fthaloylhydrazino- $\alpha$ -methyl-O-acetoxypionsyre.

Denne syre (139,3 g, 0,4 mol) kokes med 100 ml eddiksyre og 900 ml N saltsyre i tre timer. Blandingens avkjøles til værelsetemperatur, vaskes og tørres ved 50°C i vakuum, hvorved fåes L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-fthaloylhydrazino- $\alpha$ -methylhydracrylsyre.

Denne syre (92,0 g, 0,3 mol) og dicyclohexylcarbodiimid (66,0 g, 0,32 mol) i 500 ml benzen omrøres ved værelsetemperatur i 24 timer. Blandingens filtreres, filtratet tilsettes vann, og benzenfasen vaskes i rekkefølge med 5%-ig natriumbicarbonat, vann og mettet saltoppløsning. Benzenfasen tørres over magnesiumsulfat og inndampes i vakuum, og residuet omkrystalliseres derefter fra ethylacetat-n-hexan, hvorved fåes L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-fthaloylhydrazino- $\alpha$ -methylpropiolacton.

Lactonet (57,65 g, 0,2 mol) og veratrol (182,3 g, 1,32 mol) tilsettes på en gang til 100 g (0,75 mol) aluminiumklorid. Blandingens oppvarmes til 80°C i fire timer, helles over is og ekstraheres med ether. Den etheriske oppløsning ekstraheres 3 ganger med kald 1 N natriumhydroxyd. Den vandige fase gjøres sur med konsentrert saltsyre og ekstraheres med ether, etherekstraktet vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Residuet omkrystalliseres fra methanol-vann under dannelsen av L- $\alpha$ -(N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-fthaloyl-

hydrazino)- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsyre.

B. Hydrolyse av L- $\alpha$ -(N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-fthaloylhydrazino)- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsyre til L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

---

Ovennevnte syre hydrolyseres som beskrevet i eksempel 12 under dannelse av L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre med smeltepunkt 208°C under spaltning.

#### Eksempel 25

En oppløsning av L- $\alpha$ -(3,4-dibenzyloxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre (8,13 g, 0,02 mol) i 200 ml eddiksyre hydrogeneres over 0,5 g 5%-ig palladium-på-aktiv kull ved værelsetemperatur og 3 atmosfærers trykk. Katalysatoren frafiltreres, vaskes, og filtratet inndampes, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre med smeltepunkt 208°C under spaltning.

#### Eksempel 26

L- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3,4-dibenzyloxybenzyl)-propionsyre-hydrokloridsalt (44,1 g, 0,1 mol) oppslemmes i benzen (300 ml), og 10,1 g (0,1 mol) triethylamin tildryppes under avkjøling til 10 - 15°C. Etter tilsetning av 10,6 g benzaldehyd tilsettes 20,6 g (0,1 mol) dicyclohexylcarbodiimid i 25 ml benzen, og blandingen omrøres i 18 timer ved værelsetemperatur under utelukkelse av fuktighet. Blandingen filtreres, vaskes, og filtratet inndampes i vakuum.

Til det dannede reaksjonsprodukt i 100 ml ether inneholdende 0,1 mol ammoniakk tilsettes 0,1 mol kloramin, ca. 0,35 N i ether. Etter kort tid begynner ammoniumklorid å utskilles. Blandingen hen-settes i 18 timer, filtreres, og bunnfallet vaskes med ether. Den etheriske oppløsning inndampes delvis i vakuum, ekstraheres med vann, ekstraktet tørres over kaliumcarbonat, filtreres og inndampes i vakuum. En oppløsning av L- $\alpha$ -(3,4-dibenzyloxybenzyl)- $\alpha$ -3-(fenyldiaziridinyl)-propionsyre (9,89 g, 0,02 mol) i eddiksyre (200 ml) hydrogeneres over 0,7 g 5%-ig palladium-på-aktiv kull ved værelsetemperatur (25°C) og 3 atmosfærers trykk. Katalysatoren frafiltreres, vaskes, og filtratet inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet omkrystalliseres fra vann, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre med smeltepunkt 208°C under spaltning.

#### Eksempel 27

L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-benzylhydrazinopropionsyre (10,75 g, 0,03 mol) kokes under tilbaketilbake i to timer med konstant-



kokende hydrobromsyre (50 ml). Blandingen inndampes til tørrhet i vakuum, skylles med t-butanol og tørres, hvorved fåes uren L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-benzylhydrazinopropionsyre-hydrobromidsalt. Dette oppløses i 200 ml eddiksyre og hydrogeneres over 1,0 g 5%-ig palladium-på-aktiv kull ved værelsetemperatur og 3 atmosfærers trykk. Blandingen utluftes, filtreres, bunnfallet vaskes, og de forenede filtrater inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet oppløses i methanol, og blandingen nøytraliseres til en pH på 6,5 ved tilsetning av diethylamin. Det dannede bunnfall frafiltreres og omkrystalliseres fra vann inneholdende 0,5% natriumbisulfitt, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre med smeltepunkt 208°C under spaltning.

#### Eksempel 28

L- $\alpha$ -methyl-3,4-dihydroxyfenylalanin-seskvihydrat (J. Org. Chem. 29, 2503 (1964)) (119,1 g, 0,5 mol), fenylnitrosomethan-dimer (60,57 g, 0,25 mol) og 500 ml toluen innføres i en kolbe og oppvarmes til kokning. Ved hjelp av en vannutskiller fjernes vannet azeotropisk, idet det avdestillerte toluen føres tilbake til kolben. Når den teoretiske mengde vann (1,25 mol) er avdestillert, inndampes blandingen i vakuum til tørrhet ved en temperatur under 50°C, hvorved fåes L- $\alpha$ -(benzylazo)- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)-propionsyre.

Syren (31,4 g, 0,1 mol) i 300 ml methanol inneholdende 3 g polyvinylalkohol-20, 1 g platinaoxyd og 3 g vanadium(II)-klorid hydrogeneres ved 1 atmosfæres trykk og 80°C inntil der er opptatt 0,3 mol hydrogen. Blandingen avkjøles til værelsetemperatur, filtreres, og bunnfallet vaskes, og filtratet inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet omkrystalliseres 1 gang fra vann og enda en gang fra vann inneholdende 0,5% natriumbisulfitt, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre med smeltepunkt 208°C under spaltning.

#### Eksempel 29

L- $\alpha$ -methyl-3,4-dihydroxyfenylalanin-seskvihydrat (119,1 g, 0,5 mol), fenylnitromethan (68,57 g, 0,5 mol) og 500 ml toluen innføres i en kolbe og kokes. Kondensatet føres over en vannutskiller slik at vannet fjernes mens toluenet føres tilbake til kolben. Reaksjonsproduktet består av L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -fenylazoxypropionsyre som uten isolering hydrogeneres med 1,5 g platinaoxyd og et hydrogentrykk på 1 atmosfære ved værelsetemperatur inntil der er opptatt 1,5 mol hydrogen utover den mengde som er nødvendig til å

reducere platinaoxydet. Blandingen inndampes til tørrhet i vakuum, og residuet ekstraheres med varm methanol og filtreres. Det methanoliske filtrat inndampes til tørrhet i vakuum, og residuet omkrystalliseres fra vann inneholdende alkalimetallbisulfitt, hvorved man får L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre med smeltepunkt 208°C under spaltning.

#### Eksempel 30

32,84 g (0,1 mol) L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -N-(N-iso-indoliny)-alanin, som er fremstilt fra L-O,N-diacetyl- $\alpha$ -methylserin, oppløses i 400 ml methanol og hydrogeneres over 5%-ig palladium-på-bariumsulfat ved 3 atmosfærers trykk og 80°C. Blandingen avkjøles, filtreres, og bunnfallet vaskes med methanol, og filtratet inndampes i vakuum. Residuet omkrystalliseres fra vann inneholdende 0,5% natriumbisulfitt, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre med smeltepunkt 208°C under spaltning.

Eksempel 31

L- $\beta$ -(3,4-dibenzyloxyfenyl)- $\alpha$ -hydrazinocyclopropanecarboxylsyre (9,13 g, 0,03 mol) oppløses i 100 ml methanol og hydrogeneres over 1 g Raney-nikkel ved 25°C og 1 - 3 atmosfærers trykk inntil hydrogenopptagelsen er 0,09 mol. Blandingen filtreres, bunnfallet vaskes, og filtratet inndampes til tørrhet. Den dannede L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre omkrystalliseres fra vann inneholdende 0,5% natriumbisulfitt under dannelse av et produkt med smeltepunkt 208°C under spaltning.

Eksempel 32

Til en oppløsning av 27,5 g (0,1 mol) L- $\alpha$ -brom- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)-propionsyre i 200 ml methanol tilsettes 20 g kaliumjodid, og blandingen kokes i to timer. Derefter avkjøles blandingen, 5,0 g 96%-ig hydrazin tilsettes, og blandingen kokes igjen i to timer. Etter avkjøling inndampes blandingen til tørrhet i vakuum, residuet opptas i kloroform-vann, kloroformoppløsningen vaskes med vann og mettet saltoppløsning, og kloroformekstraktet tørres over magnesiumsulfat. Blandingen inndampes til tørrhet, og residuet omkrystalliseres fra methanol-vann, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre med smeltepunkt 208°C under spaltning.

Eksempel 33

Til en oppløsning av 27,5 g (0,1 mol) D- $\alpha$ -brom- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)-propionsyre i 200 ml methanol tilsettes 5,0 g 96%-ig hydrazin. Blandingen kokes i to timer. Etter avkjøling inndampes blandingen til tørrhet i vakuum, residuet opptas i kloroform-vann, kloroformoppløsningen vaskes med vann og mettet saltoppløsning, og kloroformekstraktet tørres over magnesiumsulfat. Blandingen inndampes til tørrhet, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydra-

zinopropionsyre med smeltepunkt  $208^{\circ}\text{C}$  under spaltning.

Eksempel 34

L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre

L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -4-hydroxyfenylpropionsyre (1,98 g, 0,01 mol) behandles med *Aspergillus ochraceus* i 65 ml soyabønne-glucosemedium. L-ascorbinsyre (1,2 g) tilsettes i 5 porsjoner i løpet av 44 timer. Blandingen gjøres sur med 6 N saltsyre, ekstraheres med n-butanol, og den vandige fase kromatograferes på en ionebytter av typen "Amberlite-IR-120" i den sure form. Ved eluering med 1 N ammoniumhydroxyd fås noe uomdannet utgangsmateriale etterfulgt av L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre. Produktet omkrystalliseres fra vann inneholdende 0,5% natriumbisulfitt og har smeltepunkt  $208^{\circ}\text{C}$  under spaltning.

Eksempel 35

Til L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-benzylidenhydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -4-hydroxyfenylpropionsyre (50,06 g, 0,15 mol) i 150 ml methanol og 50 ml triethylamin tilsettes tetranitromethan (33,3 g, 0,17 mol) i 50 ml methanol. Blandingen omrøres i 18 timer ved værelsetemperatur. Etter inndampning til tørrhet i vakuum opptaes blandingen i kloroform, og ekstraheres med fortynnet eddiksyre. Det over natriumsulfat tørrede ekstrakt inndampes til tørrhet i vakuum og omkrystalliseres fra methanol, hvorved fås L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-benzylidenhydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(4-hydroxy-3-nitrofenyl)-propionsyre.

Denne forbindelse (38,44 g, 0,1 mol) oppløses i 100 ml dimethoxyethan, og der tilsettes under omrøring etherisk diazomethan (0,22 mol) ved  $0 - 5^{\circ}\text{C}$ . Blandingen oppvarmes til værelsetemperatur og henses i 18 timer. Derefter inndampes blandingen til tørrhet, og residuet omkrystalliseres fra aceton-hexan, hvorved fås methyl-L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-benzylidenhydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(4-methoxy-3-nitrofenyl)-propionat.

Esteren (20,62 g, 0,05 mol) i 200 ml methanol hydrogeneres over platina (opprinnelig som 0,100 g oxyd) ved værelsetemperatur og 3 atmosfærer inntil der er opptatt 5 mol hydrogen pr. mol utgangsmateriale. Katalysatoren frafiltreres, filtratet inndampes, og residuet omkrystalliseres fra methanol-vann.

Til en blanding av det dannede methyl-L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetylhydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3-amino-4-methoxyfenyl)-propionat (28,13 g, 0,1 mol) i 300 ml dimethoxyethan tilsettes ved værelsetemperatur 14,81 g

(0,1 mol) fthalsyreanhydrid i 100 ml dimethoxyethan. Etter tilsetning av 1 g 2,4-dinitrobenzensulfonsyre oppvarmes blandingen til kokepunktet i 5 timer. Blandingen avkjøles og inndampes i vakuum til tørrhet. Residuet opptaes i iskold kloroform og vann, og det vandige skikt gjøres basisk med natriumbicarbonat. Kloroformskiktet vaskes med vann, tørres over magnesiumsulfat og inndampes. Residuet omkrystalliseres fra metanol-vann, hvorved fåes methyl-L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-fthaloylhydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(4-methoxy-3-aminofenyl)-propionat.

Til 20,57 g (0,05 mol) av ovennevnte ester i 22 ml 50%-ig svovelsyre ved 0 - 5°C tilsettes 3,8 g (0,055 mol) natriumnitritt i 15 ml vann. Blandingen eldes under omrøring på isbad i 1 time, oppvarmes til værelsetemperatur og derefter på dampbad, inntil nitrogenutviklingen er opphørt. Blandingen avkjøles, ekstraheres med ethylacetat, ekstraktet tørres over natriumsulfat og inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet hydrolyseres som ovenfor beskrevet, hvorved man får L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre med smeltepunkt 208°C under spaltning.

#### Eksempel 36

L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3-hydroxyfenyl)-propionsyre (2,10 g, 0,01 mol) behandles med Gliocladium deliquescens i 65 ml soyabønne-glucosemedium. L-ascorbinsyre (1,2 g) tilsettes i 5 porsjoner i løpet av 44 timer. Blandingen gjøres sur med 6 N saltsyre, ekstraheres med n-butanol, og den vandige fase kromatograferes på ionebrytneharpiks av typen "Amberlite-IR-120" i syreformen. Ved eluering med 1 N ammoniumhydroxyd fåes noe utgangsmateriale etterfulgt av L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre. Produktet omkrystalliseres fra vann inneholdende 0,5% natriumbisulfitt og har da smeltepunkt 208°C under spaltning.

#### Eksempel 37

En oppløsning av methyl-L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazino-propionat (9,6 g, 0,04 mol) i 1 liter 0,01 M kaliumklorid innstilles på pH 8,0 ved tilsetning av kaliumhydroxyd fra en mikrobyrette. Ca. 100 enheter svinelever-esterase tilsettes, og blandingen holdes ved 37°C. Kaliumhydroxyd tilsettes i en mengde slik at man får en pH på 8,0. Etter fire timer innstilles pH på 6,4 med saltsyre, og blandingen inndampes i vakuum til tørrhet. Residuet ekstraheres med metanol, og methanolekstraktet inndampes i vakuum til tørrhet. Ved omkrystallisasjon fra vann fåes L- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre med smelte-

punkt 208°C under spaltning.

#### Eksempel 38

Fremgangsmåten i eksempel 37 gjentaes med den forandring at der istedenfor svinelever-esterase anvendes enzymer utvunnet av en av mikroorganismene *Aspergillus oryzae*, *Zygosaccharomyces acidifiens*, *Streptomyces spheroides* og *Alcaligenes* sp. Den dannede syre renses ved kromatografi på en ionebytteharpiks av typen "Amberlite-IR-120" i syreformen.

#### Eksempel 39

Et nitrilase-enzym utvinnes ved ekstraksjon av bygg med 0,1 molar fosfatpuffer ved en pH på 7,5. 50 g stoff ekstraheres pr. 100 ml puffer. I dette enzymsubstrat innføres L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinoacetonitril oppløst i metanol i en slik mengde at sluttkonsentrasjonen ligger på 2%. Hydrolysen utføres ved en temperatur mellom 25 og 37°C i 1 - 6 timer. pH holdes mellom 7 og 8 ved tilsetning av fortynnet base. Etter dette tidsrom gjøres blandingen sur til en pH på 1 - 2 med fortynnet saltsyre og ekstraheres med kloroform. De vandige ekstrakter vaskes med kloroform og konsentreres i vakuum til tørrhet, hvorefter residuet omkrystalliseres fra vann, hvorved man får L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre med smeltepunkt 208°C under spaltning.

#### Eksempel 40

Fremstilling av L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -N-sulfamylalanin-methylester

Til en oppløsning av L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzylalanin) (239 g, 1,0 mol) i metanol (500 ml) tilsettes gassformig hydrogenklorid inntil metningspunktet er nådd ved 20°C. Blandingen omrøres ved værelsetemperatur i 42 timer og inndampes derefter til tørrhet i vakuum. Til residuet oppløst i metanol settes under avkjøling triethylamin (101 g, 1,0 mol) og sulfamid (96,1 g, 1,0 mol). Blandingen oppvarmes langsomt under omrøring til kokepunktet og kokes under tilbakeløp i 18 timer, hvorefter den inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet omkrystalliseres fra metanol-vann, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -N-sulfamylalanin-methylester.

#### Fremstilling av L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Til en iskold blanding av ovennevnte ester (160,2 g, 0,5 mol) i 2,5 N kaliumhydroxyd (600 ml) tilsettes 0,71 N natriumhypokloritt (892 ml, 0,625 mol). Etter 5 minutter ved 0 - 5°C oppvarmes bland-

ingen under omrøring til 80°C og holdes ved denne temperatur i 1,5 timer. Derefter avkjøles blandingen til 35°C, 2,0 l toluen tilsettes, og blandingen gjøres sur med konsentrert saltsyre til en pH på 2. Blandingens omrøres i en halv time, fasene skilles, og den vandige fase vaskes med 0,5 l toluen. Den vandige fase inndampes til tørrhet i vakuum, og residuet behandles med ethanol under tilbakeløpskjøling. Det ethanoliske ekstrakt nøytraliseres til en pH på 6,4 med diethylamin, og bunnfallet frafiltreres, vaskes med ethanol og tørres, hvorved fås L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre.

#### Fremstilling av L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyren oppløses i 150 ml konsentrert saltsyre og oppvarmes i et lukket glassrør til 120°C i to timer. Den dannede blanding inndampes til tørrhet i vakuum, og produktet utlutes med ethanol. Hydrazinosyren utfelles ved tilsetning av diethylamin til en pH på 6,4, blandingen filtreres, og bunnfallet vaskes med ethanol og tørres. Ved omkrystallisasjon fra vann inneholdende en liten mengde natriumbisulfitt fås sluttproduktet.

#### Eksempel 41

##### Fremstilling fra L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -N-aminomethylalanin-hydrosulfat

L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -alanin-methylester fra eksempel 40 (116,65 g, 0,5 mol) og methyldiaminsulfat (116,65 g, 0,805 mol) i dimethylsulfoxyd (1 liter) oppvarmes ved 90 - 95°C under omrøring i 6 timer. Blandingens avkjøles til værelsetemperatur, fortynnes med samme volum dioxan og filtreres. Bunnfallet vaskes med dioxan og tørres, hvorved fås L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -N-aminomethylalanin-methylester-hydrosulfat.

#### Fremstilling av L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Estersaltet fra første trinn (70,1 g, 0,2 mol) oppslemmes i benzen (0,5 liter) og under avkjøling (0 - 5°C) og omrøring tilsettes natriummethoxyd (21,2 g, 0,4 mol) litt etter litt. Etter omrøring i en halv time ved 0 - 5°C tilsettes t-butylhypokloritt (22,8 g, 0,21 mol) under avkjøling (0 - 5°C), og omrøringen fortsettes. Blandingens helles under omrøring i 10%-ig natriumhydroxyd (300 ml) ved 0°C. Omrøringen fortsettes mens blandingen antar værelsetemperatur. Omrøringen fortsettes ytterligere inntil de to flytende skikt har dannet oppløsninger. Skiktene skilles, det vandige skikt vaskes

med benzen og gjøres surt under avkjøling ved tilsetning av 6 N saltsyre. Produktet frafiltreres, vaskes og tørres og omkrystalliseres fra metanol-vann, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre.

Fremstilling av L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Syren fra ovennevnte trinn demetyleres som beskrevet i eksempel 40.

Eksempel 42

Fremstilling av L-4-(3',4'-dimethoxybenzyl)-4-methylthiohydantoin-syre

Til en oppløsning av L- $\alpha$ -methyl-(3,4-dihydroxyfenyl)-alanin (100 g, 0,47 mol) og natriumbisulfitt (0,6 g) i vann (500 ml) tilsettes kaliumthiocyanat (69,0 g, 0,71 mol), og oppløsningen oppvarmes til 60°C i en nitrogenatmosfære i en time. Ytterligere 69,0 g kaliumthiocyanat tilsettes, og oppvarmningen fortsettes i to timer. Blandingen destilleres inntil lukten av ammoniakk ikke lenger kan påvises. Residuet fortynnes til det opprinnelige volum med vann, 20 ml 8 N kaliumhydroxyd tilsettes, og blandingen avkjøles til 15°C. Blandingen omrøres grundig mens 8 N kaliumhydroxyd (566 ml) og dimetylsulfat (376 ml, 3,6 mol) tilsettes samtidig med en slik hastighet at temperaturen holdes under 20°C. Efter omrøring i ytterligere en halv time ekstraheres blandingen med ether for å fjerne små mengder hydantoin.

Det vandige skikt gjøres surt til en pH på 2 med konsentrert saltsyre, og blandingen filtreres. Bunnfallet vaskes, tørres i luft og omkrystalliseres, hvorved fåes L-4-(3',4'-dimethoxybenzyl)-4-methylthiohydantoin-syre.

Fremstilling av L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Til en iskold blanding av L-4-(3',4'-dimethoxybenzyl)-methylthiohydantoin-syre (74,6 g, 0,25 mol) i 2,5 N kaliumhydroxyd (500 ml) tilsettes en oppløsning av natriumhypokloritt (440 ml, 0,71 N, 0,312 mol). Fem minutter efter at tilsetningen er avsluttet oppvarmes oppløsningen til 80°C i 1,5 timer. Derefter tilsettes samme volum toluen og 85%-ig hydrazinhydrat (24 ml), og blandingen omrøres kraftig mens der tilsettes konsentrert saltsyre (257 ml). Blandingen omrøres ved 80°C i en halv time, fasene adskilles, og den vandige fase vaskes med 500 ml toluen. Toluenskiktet inneholder 3,4-dimethoxyfenylaceton og konsentrasjonsprodukter herav. Det vandige skikt innrampes i vakuum til tørrhet, og residuet behandles med varm ethanol.      alkoholiske oppløsning



nøytraliseres til en pH på 6,4 med diethylamin, og bunnfallet frafiltreres, vaskes og tørres i luft. Det urene stoff omkrystalliseres fra methanol-vann, hvorved man får L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre.

#### Fremstilling av L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Syren fra ovennevnte trinn demetyleres som ovenfor beskrevet som i eksempel 40 til sluttproduktet.

#### Eksempel 43

#### Fremstilling av L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -N-(aminohexafluoriso-propyl)-alanin-methylester

L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -alanin-methylester fra eksempel 40 (126,65 g, 0,5 mol) og hexafluorisopropylidenimin (82,5 g, 0,5 mol) i dimethoxyethan oppvarmes til 60 - 65°C i en halv time. Blandingen inndampes til tørrhet i vakuum, og residuet omkrystalliseres fra methanol-vann under dannelse av L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -N-(aminohexafluorisopropyl)-alanin-methylester.

#### Fremstilling av L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Til en iskold blanding av det substituerte alanin (83,67 g, 0,4 mol) fra ovennevnte trinn i 2,5 N kaliumhydroxyd (480 ml) tilsettes 0,71 N natriumhypokloritt (705 ml, 0,50 mol). Etter fem minutter ved 0 - 5°C oppvarmes blandingen under omrøring til 80°C og holdes ved denne temperatur i 1,5 timer. Etter dette tidsrom avkjøles blandingen til 35°C, blandingen gjøres sur til en pH på 2 og oppvarmes igjen til 80°C under omrøring i 1,5 timer. Blandingen avkjøles til værelsetemperatur, ekstraheres i rekkefølge med to like store volum toluen. Den vandige fase inndampes til tørrhet i vakuum, og residuet utlutes med ethanol ved kokepunktet. Det ethanoliske ekstrakt nøytraliseres til en pH på 6,4 med diethylamin, og bunnfallet frafiltreres, vaskes med ethanol og tørres, hvorefter det omkrystalliseres fra methanol-vann, og man får L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre.

#### Fremstilling av L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Syren fra foregående trinn demetyleres ved fremgangsmåten i eksempel 40.

#### Eksempel 44

#### Fremstilling av L- $\alpha$ -(3,4-dibenzyloxy)- $\alpha$ -methylfenylalanin

L- $\alpha$ -methyldopa-seskvihydrat (238,24 g, 1,0 mol) oppvarmes med 2,5 l toluen, og blandingen destilleres azeotropisk. Der utskilles

vann, og toluenet føres tilbake til destillasjonsbeholderen ved hjelp av en vannseparator. Når der ikke oppsamles mere vann, inndampes blandingen til tørrhet i vakuum. Residuet opptaes i 2 l methanol, og under avkjøling ved 5 - 10°C innføres tørt hydrogenklorid til metning av oppløsningen. Blandingen hensettes i 42 timer ved værelsetemperatur og inndampes derefter til tørrhet i vakuum. Residuet opptaes i 2 l methanol, og under omrøring og avkjøling tilsettes natriummethylat (167,4 g, 3,1 mol). Under omrøring tilsettes benzyklorid (233,2 g, 2,0 mol), og blandingen kokes i 4 timer.

Der tilsettes vann, og blandingen gjøres sterkt alkalisk (pH 12) med natriumhydroxyd, og blandingen kokes under tilbakeløp i to timer. Blandingen destilleres derefter inntil metanolen er helt fjernet. Residuet avkjøles til 35°C, gjøres surt med konsentrert saltsyre til en pH på 2,5 og filtreres. Det urene produkt vaskes med vann, tørres og omkrystalliseres fra methanol-vann, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dibenzyloxy)- $\alpha$ -methyلفenylalanin.

Ovennevnte aminosyre (205,7 g, 0,5 mol) oppløses i methanol (2 l), og under avkjøling til 5 - 10°C innføres tørt hydrogenklorid til metning av oppløsningen. Blandingen hensettes i 42 timer ved værelsetemperatur og inndampes derefter til tørrhet i vakuum. Residuet oppslemmes i ether (5 l), og triethylamin (32,6 g, 0,5 mol) tilsettes under omrøring for å frigjøre aminosyren fra hydrokloridsaltet. Blandingen filtreres, vaskes med ether og fortynnes med ether til 10 l til neste trinn.

Til godt avkjølt (-25°C) pyridin (500 ml) tilsettes under omrøring kloral (131,4 g, 1,0 mol). Ammoniakk (20,8 ml) ved -78°C (17,0 g, 1,0 mol) destilleres over i blandingen mens temperaturen holdes mellom -25°C og -30°C. Reaksjonsblandingen oppvarmes til værelsetemperatur, der tilkobles en kjøler (vannavkjølt), blandingen oppvarmes forsiktig til kokepunktet, og destillatet som passerer gjennom kjøleren, destilleres over i den ovennevnte etheriske oppløsning inneholdende L- $\alpha$ -(3,4-dibenzyloxy)- $\alpha$ -methyلفenylalanin-methylester som holdes avkjølt på et tørris-acetonbad.

Den etheriske blanding hensettes til oppvarmning til værelsetemperatur under omrøring og inndampes derefter til tørrhet. Residuet omkrystalliseres fra methanol, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dibenzyloxybenzyl)- $\alpha$ -N-(aminotriklorethyl)-alanin-methylester.

Fremstilling av L- $\alpha$ -(3,4-dibenzyloxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

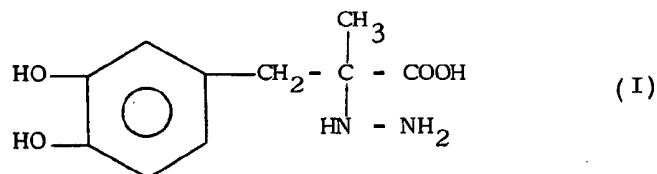
Til esteren fra ovennevnte trinn (55,19 g, 0,1 mol) i benzen (0,5 l) tilsettes litt etter litt 0 - 5°C t-butylhypokloritt (11,4 g, 0,105 mol). Under omrøring oppvarmes blandingen til 25°C og holdes ved denne temperatur under omrøring i to timer. Blandingens helles under omrøring i 10%-ig natriumhydroxyd (150 ml) ved 0°C. Blandingens oppvarmes til værelsetemperatur og omrøres fortsatt inntil de to væskeskikt danner oppløsninger. Skiktene adskilles, vannskiktet vaskes med benzen og gjøres derefter surt ved tilsetning av 6 N saltsyre. Produktet isoleres ved filtrering, vaskes, tørres og omkrystalliseres fra vann, hvorved fåes L- $\alpha$ -(3,4-dibenzyloxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre.

Fremstilling av L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsyre

Syren fra ovennevnte trinn debenzyleres på samme måte som beskrevet for demetylering for å danne den ønskede forbindelse. Syren kan i stedet fåes ved hydrogenering i eddiksyreoppløsning (200 ml) over 5%-ig palladium-på-aktiv kull (1,0 g) ved værelsetemperatur og 1 - 3 atmosfærers trykk.

P a t e n t k r a v

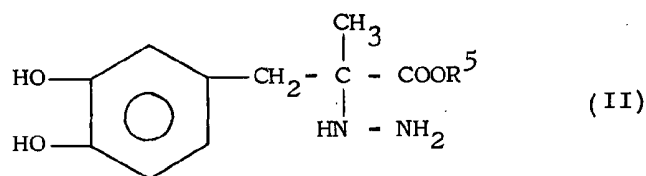
Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktiv L- $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre med formelen:



k a r a k t e r i s e r t v e d

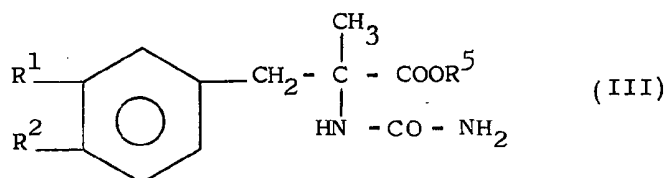
- a) at en racemisk eller en annen blanding av D- og L-isomerer av  $\alpha$ -hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyre med formel (I) underkastes fraksjonert krystallisasjon, eller

- b) at et racemat eller en blanding av D- og L-isomerer av en forbindelse med formelen:



hvor  $R^5$  er hydrogen, et metallatom eller lavere alkyl, ved omsetning med en optisk aktiv forbindelse overføres til en diastereomer blanding, og den ene av diastereomerene felles eller krystalliseres fra oppløsningen, diastereomerer inneholdende L- $\alpha$ -hydrazino- $\beta$ -(3,4-dihydroxyfenyl)-propionsyrekomponenten spaltes, og en eventuelt erholdt propionatforbindelse hydrolyseres til den frie propionsyreforbindelse, eller

- c) at L-isomerer av en forbindelse med den generelle formel:

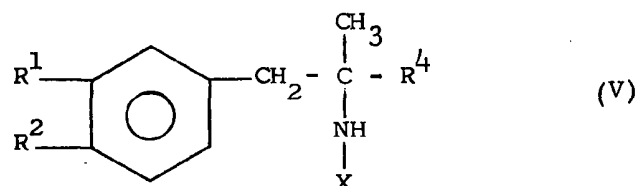


hvor  $R^1$  og  $R^2$  er hydrogen, hydroxy, lavere alkoxy eller benzyloxy, og  $R^5$  er hydrogen, et metallatom eller lavere alkyl, omsettes med et halogeneringsmiddel og en base, og at den erholdte forbindelse eventuelt hydrolyseres, eller

132429

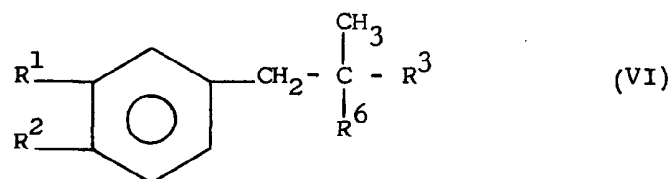
44

d) at L-isomeren av en forbindelse med den generelle formel:

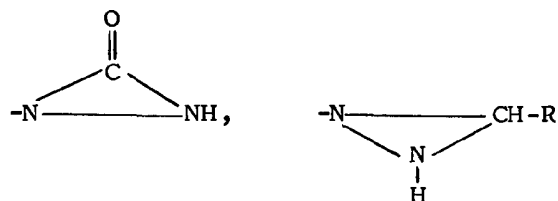


hvor  $\text{R}^1$  og  $\text{R}^2$  er som ovenfor angitt,  $\text{R}^4$  er  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CONH}_2$  eller  $-\text{COOH}$ , og X er lavere alkanoyl eller benzoyl, omsettes med et amineringsmiddel, og at den erholdte forbindelse derefter hydrolyseres, eller

e) at L-isomeren av en forbindelse med den generelle formel:

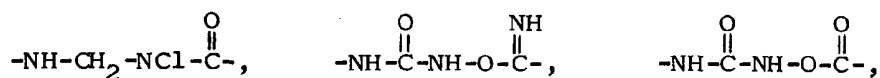


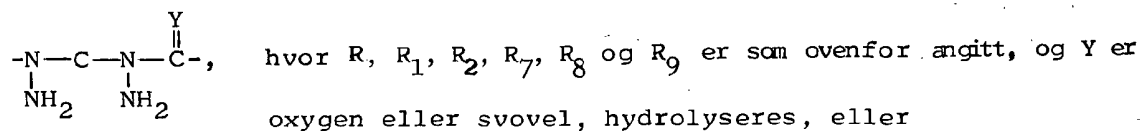
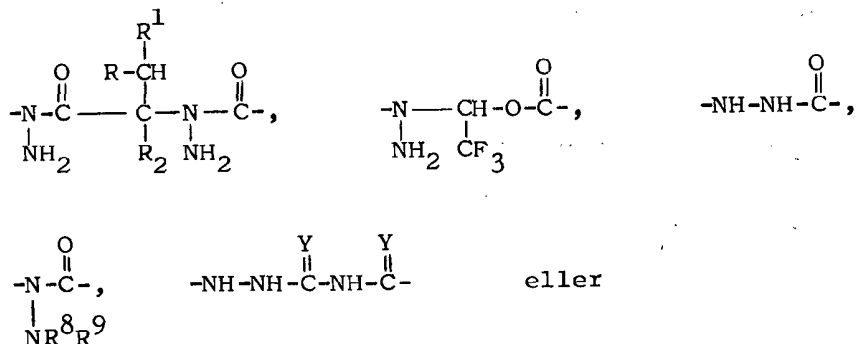
hvor  $\text{R}^1$  og  $\text{R}^2$  er som ovenfor angitt,  $\text{R}^3$  er cyano, lavere alkoxy-carbonyl eller carboxyl, som eventuelt er alkylert eller amidert, og  $\text{R}^6$  er



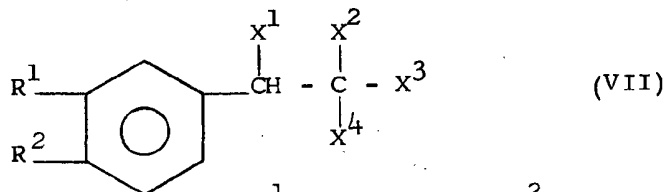
$-\text{NH}-\text{NH}_2$ , hydrazon eller  $-\text{NR}^7-\text{NR}^8\text{R}^9$ , hvor R er en eventuelt substituert fenylgruppe med inntil 25 carbonatomer, og  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$

og  $\text{R}^9$  er hydrogen eller alkanoyl med inntil 7 carbonatomer, eller  $\text{R}^8$  og  $\text{R}^9$  sammen med nitrogenatomet er en imidogruppe av en aromatisk 1,2-disyre, eller  $\text{R}^3$  og  $\text{R}^6$  er sammen

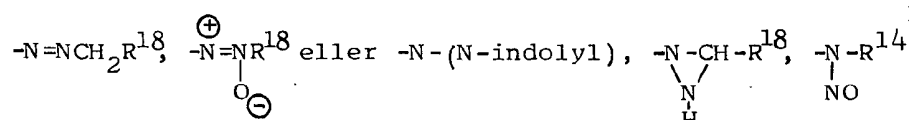




f) at L-isomeren av en forbindelse med den generelle formel:



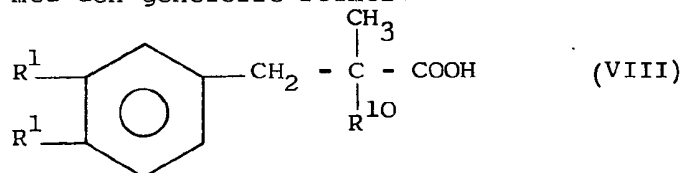
hvor R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> er som ovenfor angitt, X<sup>1</sup> er hydrogen, X<sup>2</sup> er methyl eller hydrazin, X<sup>3</sup> og X<sup>4</sup> er sammen metylen hvorved dannes en cyclopropylring, X<sup>3</sup> er carboxy, og X<sup>4</sup> er -NH-NH<sub>2</sub>, -NHNHR<sup>12</sup>, -NNH<sub>2</sub>, -NNHR<sup>12</sup>,  
 $\begin{array}{c} \text{R}^{12} \\ | \\ \text{R}^{12} \end{array}$



hvor R<sup>12</sup> er hydrogen eller aralkyl, R<sup>18</sup> er aryl, og R<sup>14</sup> er alkanoyl,

reduseres, eller

g) at en forbindelse med den generelle formel:

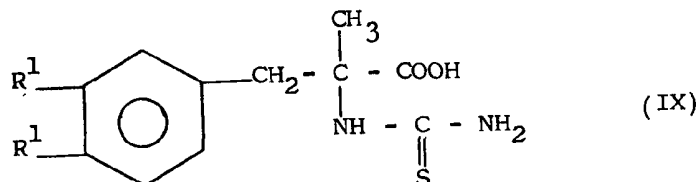


i D-formen, hvor R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> er som ovenfor angitt, og R<sup>10</sup> er halogen, arylsulfonyl eller alkylsulfonyl, omsettes med hydrazin, eller en forbindelse med den ovennevnte formel i L-formen omsettes med et alkalimetallsalt av hydrazin, eller

132429

46

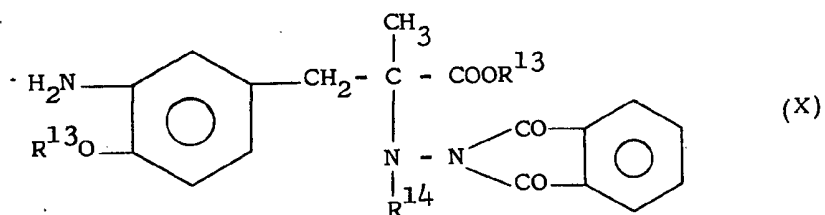
h) at L-isomeren av en forbindelse med den generelle formel:



hvor  $R^1$  og  $R^2$  er som ovenfor angitt, omsettes med et halogeneringsmiddel og en vandig base, eller

i) at L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)-N-(N-isoindoliny)-alanin hydrogeneres, eller

j) at L-isomeren av en forbindelse med den generelle formel:



hvor  $R^{13}$ , som er like eller forskjellige, er lavere alkyl, og  $R^{14}$  er lavere alkanoyl, behandles med natriumnitritt, og den erholdte forbindelse hydrolyseres.