

HANS BEHRINGER und PETER DUESBERG

Über Synthesen mit vinylogen Säurehalogeniden, V<sup>1)</sup>

Synthese des DL-Histidins und des  
DL-2-Hydroxy-4-methyl-histidins

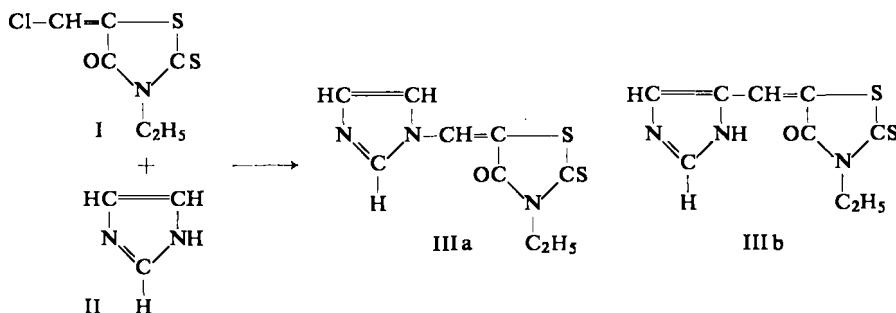
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität München

(Eingegangen am 18. Juli 1962)

Imidazol reagiert mit 4-Chlormethylen-2-phenyl-oxazolon-(5) (IV) in Nitromethan unter HCl-Abspaltung und C.C-Verknüpfung zum Azlacton (V). Aus der N-Acetylverbindung von V hatte schon F. L. PYMAN DL-Histidin erhalten. Auch N-Äthyl-5-chlormethylen-rhodanin (I) reagiert mit Imidazol sehr wahrscheinlich am Kohlenstoff. — In Gegenwart von AlCl<sub>3</sub> kondensiert 2-Hydroxy-4(5)-methyl-imidazol (VIII) mit IV gleichfalls am Kohlenstoff. Aus dem Kondensationsprodukt (IX) wurde das *racem.* 2-Hydroxy-4-methyl-histidin (XI) dargestellt.

A.

In der III. Mitteilung<sup>2)</sup> dieser Reihe beschrieben wir die Kondensation von N-Äthyl-5-chlormethylen-rhodanin (I) mit Imidazol (II) in Gegenwart von Triäthylamin und nahmen für das Reaktionsprodukt die Konstitution IIIa eines N-substituierten Imidazols an:



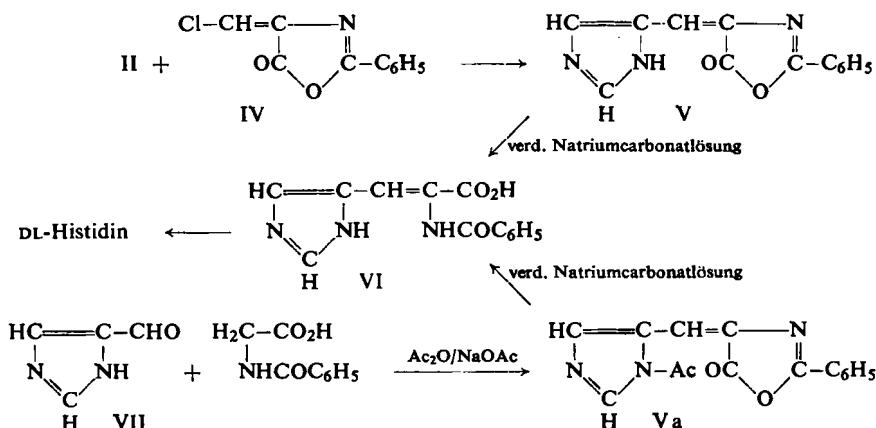
Die Reaktion des vinylogen Säurechlorids 4-Chlormethylen-2-phenyl-oxazolon-(5) (IV) sollte ebenso am Stickstoffatom des Heterocyclus erfolgen. Dies ist jedoch *nicht* der Fall. IV reagiert mit II in Nitromethan als Lösungsmittel spontan unter Chlorwasserstoffabspaltung zu einem Azlacton V, das mit verd. Natriumcarbonatlösung in eine Benzoylamino-acrylsäure VI übergeht; VI ist mit dem nach F. L. PYMAN<sup>3)</sup> aus Imidazol-aldehyd-(4) (VII), Hippursäure und Acetanhydrid/Natriumacetat über das N-Acetyl-azlacton (Va) hergestellten Produkt identisch.

<sup>1)</sup> IV. Mitteil.: H. BEHRINGER und P. DUESBERG, Chem. Ber. 96, 377 [1963], vorstehend.

<sup>2)</sup> H. BEHRINGER, E. DILLINGER, H. SUTER und K. KOHL, Chem. Ber. 91, 2777 [1958], Formel X.

<sup>3)</sup> J. chem. Soc. [London] 109, 186 [1916].

Damit ist gleichzeitig auch der Anschluß an die von PYMAN seinerzeit schon durchgeführte Histidin-Synthese „nach ERLENMEYER“ gefunden.

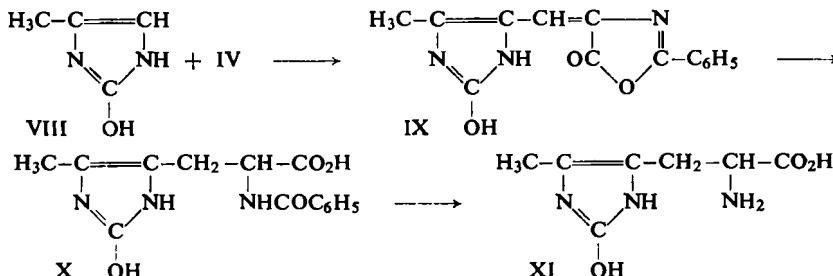


Das vinyloge Säurechlorid IV kondensiert somit *nicht* am Stickstoff, sondern am Kohlenstoff in 4(5)-Stellung des Imidazols. Mithin dürfte auch das oben erwähnte substituierte Rhodanin (III) nicht die Struktur eines *N*-, sondern C-Kondensationsprodukts (III b) besitzen, da es unter den gleichen Reaktionsbedingungen entsteht. Die IR-Spektren von V bzw. III (in KBr bzw. Tetrachlorkohlenstoff) lassen keinen sicheren Schluß auf das Vorhandensein einer NH-Gruppierung zu.

## B.

U. W. wurden bis jetzt keine 2-Hydroxy-histidine synthetisiert; mit Hilfe unserer einstufigen Azlacton-Synthese konnten wir unter Verwendung von 4-Chlormethylen-2-phenyl-oxazolon-(5) (IV) aus 2-Hydroxy-4(5)-methyl-imidazol (VIII) das *racem.* 2-Hydroxy-4-methyl-histidin (XI) darstellen.

Nach R. DUSHINSKY und H. RUBIN<sup>4)</sup> sowie K. KLAMMERTH<sup>5)</sup> werden 2-Hydroxy-imidazole von einfachen Säurechloriden nach FRIEDEL-CRAFTS in 4- bzw. 5-Stellung



substituiert. Zweifelsohne hat damit auch das Reaktionsprodukt aus IV und VIII die Konstitution IX, was auch seine Umwandlung in die gesuchte Aminosäure XI zeigt.

<sup>4)</sup> J. Amer. chem. Soc. 70, 2546 [1948].

<sup>5)</sup> Chem. Ber. 86, 352 [1953].

Die alkalische Hydrolyse des Azlactons IX wird durch die der phenolischen Natur entsprechende Löslichkeit in Alkali erleichtert. Die katalytische Hydrierung der entstehenden Benzoylamino-acrylsäure gelang mit Raney-Nickel unter Zusatz von Palladiumkohle bei Raumtemperatur und Normaldruck. Das *N*-Benzoyl-[hydroxy-methyl-imidazolyl]-alanin X wird am besten durch halbtägiges Kochen mit konzentrierter Salzsäure verseift, wobei das sehr hygrokopische und in den üblichen polaren Lösungsmitteln leicht lösliche Hydrochlorid der gesuchten Aminosäure XI anfällt. Aus ihm wurde die in Wasser ziemlich schwer lösliche freie Aminosäure durch Piperidin abgeschieden.

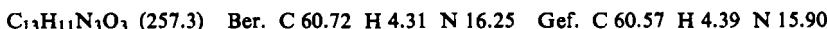
Auch bei der Durchführung dieser Arbeit erfreuten wir uns einer Sachbeihilfe der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und des FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE<sup>6)</sup>

A. 1. *4-(Imidazolyl-(4-methylen)-2-phenyl-oxazolon-(5))* (V): 2.00 g (0.01 Mol) *4-Chlormethylen-2-phenyl-oxazolon-(5)* (IV) und 0.68 g (0.01 Mol) *Imidazol* wurden in 20 ccm Nitro-methan durch kurzes Erhitzen gelöst. Beim Abkühlen fielen rote Kristalle aus, die aus Chloroform und dann aus Tetrahydrofuran umkristallisiert wurden. 1.84 g (77% d. Th.) schwach kupferfarbene Lanzetten vom Schmp. 233–236°.



2. *α-Benzoylamino-β-(imidazolyl-(4))-acrylsäure* (VI): 1.2 g (0.005 Mol) des Azlactons V wurden mit 0.7 g Natriumcarbonat in 35 ccm Wasser 40 Min. gekocht; nach 15 Min. war das Oxazolon in Lösung gegangen. Dann wurde mit Tierkohle aufgekocht, abfiltriert, mit verd. Essigsäure auf pH 5 gebracht und zur Vervollständigung der Fällung in den Eisschrank gestellt. Die so ausgefällte Säure wurde aus Wasser umkristallisiert. 0.85 g (66% d. Th.) farblose Spieße vom Schmp. 204–205.5°, identisch mit einer nach I. c.<sup>3)</sup> hergestellten Säure.



#### B. 1. *4-(2-Hydroxy-5-methyl-imidazolyl-(4)-methylene)-2-phenyl-oxazolon-(5)* (IX)

a) Die Synthese des *4-Methyl-imidazolons-(2)* nach R. DUSCHINSKY und L. A. DOLAN<sup>7)</sup> gelang nur, wenn bei der Hydrierung des *α*-Oximino-acetessigesters die Reaktionslösung nach Zugabe des Katalysators sofort stark geschüttelt wurde, da sonst die Wasserstoffaufnahme wesentlich langsamer erfolgt und zu einem unbekannten Hydrierungsprodukt führt.

b) Zu 11.7 g (0.12 Mol) *Methylimidazolon* und 24.8 g (0.12 Mol) *Chlormethylen-phenyl-oxazolon* in 80 ccm Nitrobenzol wurde im Verlauf einer Stde. portionsweise eine Lösung von 40 g (0.30 Mol) Aluminiumchlorid in 150 ccm Nitrobenzol gegeben. Die goldbraune Lösung wurde bei 60° 4 Std. gerührt, hierauf vorsichtig mit Wasser zersetzt, der gelbe, schleimige Niederschlag abzentrifugiert und durch Waschen mit Äther vom restlichen Nitrobenzol befreit: 31 g goldgelbes Pulver. Aus Eisessig fielen goldglänzende Nadeln an. Zers.-P. über 270°. Es handelt sich dabei um ein Eisessig-Additionsprodukt.



#### 2. *α-Benzoylamino-β-(2-hydroxy-5-methyl-imidazolyl-(4))-acrylsäure*

31 g (0.11 Mol) Azlacton IX wurden durch Einröhren bei Raumtemperatur in 250 ccm *n* NaOH gelöst (wobei diese blutrot wurde), filtriert und angesäuert. Es schieden sich gelbe

<sup>6)</sup> Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

<sup>7)</sup> J. Amer. chem. Soc. 67, 2079 [1945].

Flocken ab, welche bei mehrmaligem Umfällen (Auflösen in verd. Natronlauge oder Ammoniak und ansäuern mit verd. Säure) kristallin wurden. Die Analyse der umgefällten Probe zeigte, daß das Produkt noch  $\frac{1}{2}$  Mol. Kristallwasser enthielt. Roh-Schmp. 212—215°.

$C_{14}H_{14}N_3O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$  (296.2) Ber. C 56.63 H 4.72 N 14.20 Gef. C 56.30 H 4.59 N 14.22

3.  $\beta$ -[2-Hydroxy-5-methyl-imidazolyl-(4)]-N-benzoyl-alanin (X): Zur Gewinnung der Benzoylaminosäure ist die Isolierung der vorstehend unter 2. beschriebenen Acrylsäure nicht erforderlich. Die oben erhaltene blutrote, alkalische Lösung wurde mit Raney-Nickel und Palladiumkohle 2 Tage unter Atmosphärendruck hydriert. Nach dieser Zeit hatte die Lösung die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen und sich hellgelb verfärbt. Beim Ansäuern schied sich die Säure als nahezu farbloser Niederschlag ab. Aus Methanol/Wasser kamen 22 g (80% d. Th., bez. auf IX) farblose, glänzende Kristalle vom Schmp. 286—287°.

$C_{14}H_{13}N_3O_4$  (287.3) Ber. C 58.11 H 4.83 N 14.64 Gef. C 58.06 H 5.85 N 14.21

4.  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -[2-hydroxy-5-methyl-imidazolyl-(4)]-propionsäure (XI) (DL-2-Hydroxy-4-methyl-histidin)

a) 7.0 g (0.024 Mol) X wurden in 300 ccm konz. Salzsäure 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die entstandene Benzoesäure wurde durch dreimaliges Ausschütteln mit Benzol entfernt und die überschüss. Salzsäure i. Vak. abdestilliert. Ist die salzaure Lösung durch Verunreinigungen etwas verfärbt, so kann sie vorher mit Tierkohle behandelt werden. 5.34 g eines schwach braunen, hygrokopischen Pulvers wurden erhalten. Da es in allen polaren Lösungsmitteln leicht löslich war, konnte es nicht kristallisiert erhalten werden.

Die Verseifung der N-Benzoylaminosäure mit Barytlauge erfolgt viel langsamer als die saure Hydrolyse.

b) 5.34 g des obigen amorphen Hydrochlorids wurden in 150 ccm absol. Äthanol gelöst; Zusatz von Piperidin fällte aus dieser Lösung die freie Aminosäure. Bei pH 6—7 ist diese Fällung bereits quantitativ. Es wurde abzentrifugiert und noch dreimal mit absol. Äthanol auf der Zentrifuge gewaschen. Das schwach gelbe Zentrifugat wurde aus Wasser umkristallisiert: 4.1 g (92% d. Th.) farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 288—290°.

$C_7H_{11}N_3O_3$  (185.2) Ber. C 45.44 H 6.00 N 22.71 Gef. C 45.16 H 6.17 N 22.57

Die Aminosäure gibt positive Ninhydrin-Reaktion. Der  $R_F$ -Wert im Lösungsmittelsystem 4 Tle. Äthylacetat, 3 Tle. Pyridin, 3 Tle. Wasser war nach 2 Stdn. 0.352.