

Benzazole. XXII<sup>1)</sup>**Synthesen des DL- $\beta$ -(Benzoxazolonyl-3)-alanins**

VON HELMUT ZINNER UND FRIEDRICH RANDOW

**Inhaltsübersicht**

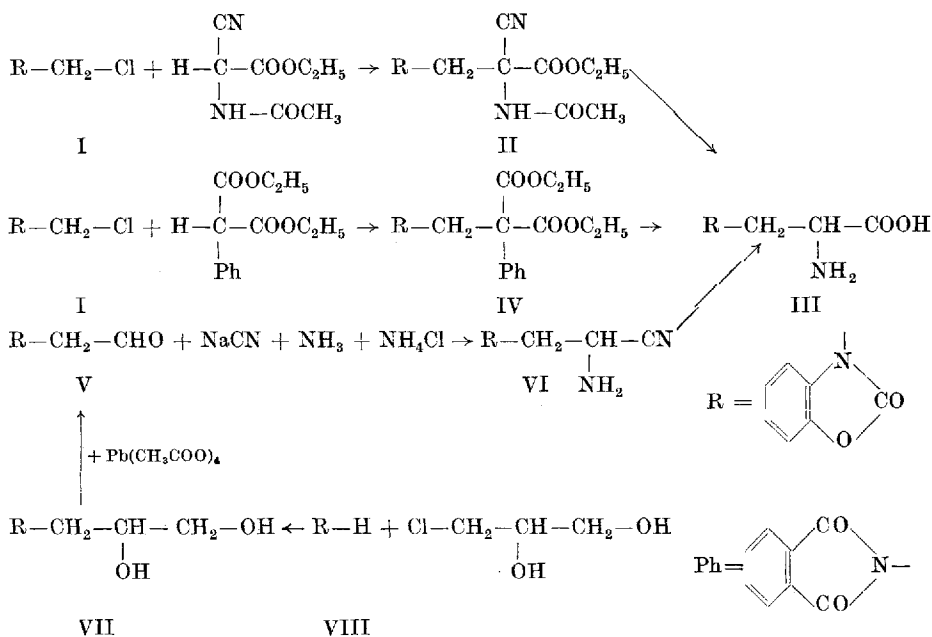
Acetaminocyanessigsäureäthylester sowie Phthalimidomalonsäurediäthylester werden mit (Benzoxazolonyl-3)-methylchlorid alkyliert. Die Reaktionsprodukte lassen sich durch saure Hydrolyse in DL- $\beta$ -(Benzoxazolonyl-3)-alanin überführen. Die Verbindung wird auch durch eine STRECKER-Synthese aus (Benzoxazolonyl-3)-acetaldehyd dargestellt. Den Aldehyd gewinnt man durch Umsetzung von Benzoxazolonyl-3 mit  $\alpha$ -Glycerinchlorhydrin zu (Benzoxazolonyl-3)-propandiol und dessen Glykolspaltung mit Bleitetraacetat.

DL- $\beta$ -(Benzoxazolonyl-3)-alanin (III) kann durch C-Alkylierung des Acetaminocyanessigesters mit (Benzoxazolonyl-3)-methylchlorid (I) und anschließende Hydrolyse gewonnen werden. Die Umsetzung des Methylchlorids I mit dem Acetaminocyanessigester führt man am zweckmäßigsten in absolutem Äthanol bei Gegenwart von Natriumäthylat durch. Der so mit tragbarer Ausbeute erhaltene DL- $\alpha$ -Acetamino- $\alpha$ -cyan- $\beta$ -(benzoxazolonyl-3)-propionsäureäthylester (II) liefert bei der Hydrolyse mit konzentrierter Salzsäure zunächst das DL- $\beta$ -(Benzoxazolonyl-3)-alanin-hydrochlorid, aus dem man durch Aufnehmen in Wasser und Zugabe von Natronlauge die in Wasser schwer lösliche freie Aminosäure III gewinnt. Die Verbindung ist chromatographisch einheitlich, sie zeigt im aufsteigenden Papierchromatogramm (siehe Versuchsteil) einen  $R_F$ -Wert von 0,43.

Für die Synthese des DL- $\beta$ -(Benzoxazolonyl-3)-alanins (III) ist auch die Methode nach SOERENSEN<sup>2)</sup> geeignet. Dazu wird das Natriumsalz des Phthalimidomalonesters mit (Benzoxazolonyl-3)-methylchlorid durch Kochen in siedendem Toluol zum  $\alpha$ -Phthalimido- $\alpha$ -carbäthoxy- $\beta$ -(benzoxazolonyl-3)-propionsäureäthylester (IV) alkyliert, der sich durch 20stündiges Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure zur Aminosäure III hydrolysieren läßt.

<sup>1)</sup> XXI. Mitteilung: H. ZINNER, F. RANDOW u. H. WIGERT, J. prakt. Chem. [4] **33**, 130 (1966).

<sup>2)</sup> S. P. L. SOERENSEN, C. R. Trav. Lab. Carlsberg **6**, 1 (1903); zit. nach C. **1903** II, 33



Schließlich stellten wir die Aminosäure III aus (Benzoxazolonyl-3)-acetaldehyd (V) durch eine STRECKER-Synthese bei Verwendung von Äthanol als Lösungsmittel dar. Das hier als öliges Zwischenprodukt auftretende  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -(benzoxazolonyl-3)-propionitril (VI) wird nicht gereinigt, sondern gleich mit Salzsäure zur Aminosäure III verseift.

Der (Benzoxazolonyl-3)-acetaldehyd war bisher nicht bekannt. Wir stellten die Verbindung her, indem wir zunächst Benzoxazolon (VIII) mit  $\alpha$ -Glycerinchlorhydrin zum DL-(Benzoxazolonyl-3)-propandiol (VII) umsetzten und diese Verbindung einer Glykolspaltung mit Bleitetraacetat in Benzol unterwarfen. Das nach dem Abfiltrieren der Bleisalze und dem Eindampfen des Filtrates erhaltene Öl kristallisiert beim Stehenlassen. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung zur STRECKER-Synthese eingesetzt werden. Durch Umkristallisieren aus Wasser gewinnt man den reinen Aldehyd V als Monohydrat. Zur Charakterisierung wurde der Aldehyd in das (Benzoxazolonyl-3)-acetaldehyd-phenylhydrazon und in das (Benzoxazolonyl-3)-acetaldehyd-oxim übergeführt. Die Darstellung einer Bisulfit-Verbindung gelang nicht.

### Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach BOËTIUS bestimmt, sie sind korrigiert.

(Benzoxazolonyl-3)-methylechlorid (I): Man erwärmt 4,95 g (0,03 Mol) 3-Hydroxymethyl-benzoxazol<sup>3)</sup> mit 12 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid 10 Minuten unter Rückfluß, läßt abkühlen, fügt 15 cm<sup>3</sup> Äther hinzu, schüttelt um, saugt die Kristalle ab, wäscht mit Äther nach und trocknet. Ausbeute 5,15 g (93%), Schmp. 154–156°; Lit.<sup>3)</sup>: Schmp. 154,5°.

DL- $\alpha$ -Acetamino- $\alpha$ -cyan- $\beta$ -(benzoxazolonyl-3)-propionsäureäthylester (II): Man kocht eine Auflösung von 0,46 g Natrium in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol mit 3,40 g (0,02 Mol) Acetaminocyanessigsäureäthylester<sup>4)</sup> und 3,70 g (0,02 Mol) I 60 Minuten unter Rückfluß, filtriert das ausgeschiedene Natriumchlorid ab, läßt etwa 16 Stunden bei 0° stehen, saugt das Rohprodukt ab und kristallisiert aus Äthanol oder viel Benzol um. Ausbeute 1,95 g (31%), Nadeln, Schmp. 175–179°.

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (317,3)      ber.: C 56,78; H 4,77; N 13,24;  
gef.: C 56,69; H 4,80; N 13,13.

$\alpha$ -Phthalimido- $\alpha$ -carbäthoxy- $\beta$ -(benzoxazolonyl-3)-propionsäureäthylester (IV): 3,27 g (0,01 Mol) Natrium-phthalimidomalonsäurediäthylester<sup>5)</sup> und 1,85 g (0,01 Mol) I werden in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol 40 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wird heiß filtriert, das Filtrat im Vakuum bis auf 20 cm<sup>3</sup> eingengt, bis zur beginnenden Trübung mit Benzin versetzt und bei 0° aufbewahrt, wobei das Rohprodukt (2,90 g) auskristallisiert. Man kristallisiert aus viel Äthanol um und erhält 1,25 g (28%) Blättchen vom Schmp. 195–201°.

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (452,4)      ber.: C 61,06; H 4,46; N 6,19;  
gef.: C 61,11; H 4,60; N 6,31.

DL- $\beta$ -(Benzoxazolonyl-3)-alanin (III): a) 1,59 g (0,005 Mol) II werden mit 30 cm<sup>3</sup> konzentrierter Salzsäure 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann dampft man die Lösung im Vakuum ein, löst das zurückbleibende Chlorhydrat von III in 12 cm<sup>3</sup> Wasser, schüttelt mit etwas Aktivkohle, filtriert und gibt 2 n NaOH hinzu, bis sich ein pH-Wert von 6 einstellt. Nach zweitägigem Stehenlassen bei 0° werden die Nadeln abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 0,75 g (68%), Schmp. 238–241° (Zers.), R<sub>F</sub>: 0,43. Die Chromatographie wird bei 20° nach dem aufsteigenden Verfahren mit dem Papier „Schleicher & Schüll 2043a“ und dem Lösungsmittelgemisch Butanol/Essigsäure/Wasser (4:1:1)<sup>6)</sup> durchgeführt. Die Aminosäure gibt mit Ninhydrin eine bläuviolette Farbe.

b) Man kocht 2,26 g (0,005 Mol) IV mit 50 cm<sup>3</sup> konzentrierter Bromwasserstoffsäure 20 Stunden unter Rückfluß, filtriert nach dem Abkühlen die ausgeschiedene Phthalsäure ab, dampft das Filtrat im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in 12 cm<sup>3</sup> Wasser auf und verfährt weiter, wie unter a) angegeben. Ausbeute 0,69 g (62%), Schmp. 238–241° (Zers.).

c) Zu einer Lösung von 1,77 g (0,01 Mol) V in 20 cm<sup>3</sup> Äthanol gibt man eine Lösung von 0,49 g Natriumcyanid, 0,53 g Ammoniumchlorid und 2,0 cm<sup>3</sup> konzentrierten Ammoniak in 8,0 cm<sup>3</sup> Wasser, erwärmt die Mischung in einer verschlossenen Flasche auf

<sup>3)</sup> H. ZINNER, H. HERBIG u. H. WIGERT, Chem. Ber. **89**, 2131 (1956).

<sup>4)</sup> L. LIGHT & Co. u. H. J. F. WEISS, E.P. 583307; zit. nach C. **1948** I, 278.

<sup>5)</sup> G. BARGER u. T. E. WEICHELBAUM, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 384 (1950).

<sup>6)</sup> F. CRAMER, Papierchromatographie, 4. Aufl., S. 91, Weinheim 1958.

60–70°, läßt langsam abkühlen und dampft nach 24 Stunden im Vakuum ein, wobei das rohe Aminonitril VI als braunes Öl zurückbleibt. Man kocht dieses 60 Minuten mit 30 cm<sup>3</sup> konzentrierter Salzsäure und arbeitet auf, wie unter a) beschrieben. Ausbeute 0,60 g (27%), Schmp. 238–241° (Zers.).

$C_{10}H_{10}N_2O_4$  (222,2)      ber.: C 54,06; H 4,54; N 12,61;  
gef.: C 53,95; H 4,78; N 12,79.

DL-(Benzoxazolonyl-3)-propandiol-hydrat (VII · H<sub>2</sub>O): In 30 cm<sup>3</sup> Äthanol löst man 0,46 g Natrium, 2,70 g (0,02 Mol) Benzoxazolone und 2,22 g (0,02 Mol) α-Glycerinchlorhydrin und kocht 8 Stunden unter Rückfluß. Dann filtriert man das abgeschiedene Natriumchlorid ab, versetzt das Filtrat mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser, läßt 2 Tage bei 0° stehen, saugt das Rohprodukt ab und kristallisiert unter Verwendung von Aktivkohle aus Wasser um. Ausbeute 2,00 g (44%), Kristallpulver, Schmp. 72–75°, nach Sintern ab 60°.

$C_{10}H_{11}NO_4 \cdot H_2O$  (227,2)      ber.: C 52,87; H 5,77; N 6,17;  
gef.: C 52,89; H 6,00; N 6,41.

DL-(Benzoxazolonyl-3)-propandiol (VII): Das zuvor erhaltene Rohprodukt wird nach dem Trocknen in 350 cm<sup>3</sup> Benzol unter Erwärmen gelöst, mit Aktivkohle behandelt und durch Abdestillieren von 100 cm<sup>3</sup> Lösungsmittel vom restlichen Wasser befreit. Nach 2 Tagen wird das Kristallpulver abgesaugt und bei 60° und 10 Torr getrocknet. Ausbeute 1,88 g (45%), Schmp. 73–75°.

$C_{10}H_{11}NO_4$  (209,2)      ber.: C 57,41; H 5,30; N 6,70;  
gef.: C 57,38; H 5,52; N 6,86.

(Benzoxazolonyl-3)-acetaldehyd-hydrat (V · H<sub>2</sub>O): Man erwärmt eine Lösung von 2,27 g VII · H<sub>2</sub>O (0,01 Mol) in 100 cm<sup>3</sup> Benzol auf 80°, gibt unter Rühren eine Aufschlämmung von 4,43 g (0,01 Mol) Bleitetraacetat in 50 cm<sup>3</sup> Benzol hinzu, erwärmt noch 10 Minuten unter Rühren und Rückfluß, läßt abkühlen, saugt die Bleisalze ab und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Das zurückbleibende ölige Rohprodukt (1,77 g) kristallisiert nach etwa einem Tag, es ist für weitere Umsetzungen genügend rein. Durch Umkristallisieren aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle erhält man das Monohydrat als Blättchen. Ausbeute 1,12 g (57%), Schmp. 112–118° (nach Sintern ab 100°).

$C_9H_7NO_3 \cdot H_2O$  (195,2)      ber.: C 55,38; H 4,65; N 7,18;  
gef.: C 55,27; H 4,49; N 7,34.

(Benzoxazolonyl-3)-acetaldehyd-phenylhydrazon: Man löst 0,89 g (0,005 Mol) rohen Aldehyd V in 5,0 cm<sup>3</sup> Äthanol, gibt eine Lösung von 0,54 g (0,005 Mol) Phenylhydrazin in 10 cm<sup>3</sup> 10proz. Essigsäure hinzu, erwärmt 10 Minuten auf 90°, läßt abkühlen, saugt das Rohprodukt ab und kristallisiert aus Methanol um. Ausbeute 1,21 g (91%), Blättchen, Schmp. 170°.

$C_{15}H_{13}N_3O_2$  (267,3)      ber.: C 67,40; H 4,90; N 15,72;  
gef.: C 67,57; H 5,01; N 15,51.

(Benzoxazolonyl-3)-acetaldehyd-oxim: 0,89 g roher Aldehyd V, 0,35 g (0,005 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 0,68 g Natriumacetat werden in

20 cm<sup>3</sup> Wasser 10 Minuten auf 90° erwärmt. Das beim Abkühlen ausfallende Rohprodukt wird aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 0,79 g (82%), Schuppen, Schmp. 133°.

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (192,2)

ber.: C 56,24; H 4,20; N 14,58;

gef.: C 56,35; H 4,48; N 14,31.

Rostock, Institut für Organische Chemie und Institut für Hygiene der Universität Rostock.

Bei der Redaktion eingegangen am 30. August 1965.