

Benzazole, XXIV¹⁾

Synthese der DL- α -Amino- α -methyl- β -(benzoxazolonyl-3)-propionsäure

VON HELMUT ZINNER UND FRIEDRICH RANDOW

Inhaltsübersicht

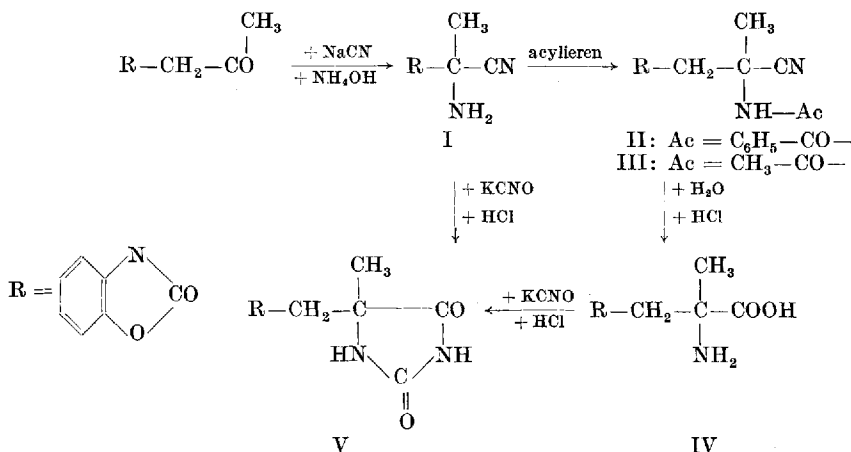
Aus (Benzoxazolonyl-3)-aceton erhält man durch eine STRECKER-Synthese DL- α -Amino- α -methyl- β -(benzoxazolonyl-3)-propionitril, das sich mit Acetanhydrid und Schwefelsäure zur entsprechenden DL- α -Acetamino-Verbindung acetylieren läßt. Die saure Hydrolyse dieser Verbindung führt zur DL- α -Amino- α -methyl- β -(Benzoxazolonyl-3)-propionsäure.

Beim Erwärmen von (Benzoxazolonyl-3)-aceton¹⁾ mit Natriumcyanid, Ammoniak und Ammoniumchlorid in einem Gemisch von Methanol und Wasser entsteht das DL- α -Amino- α -methyl- β -(benzoxazolonyl-3)-propionitril (I). Die Verbindung kristallisiert während der Reaktion aus. Sie ist jedoch nicht analysenrein und läßt sich wegen ihrer Zersetzlichkeit nicht umkristallisieren. Auch die Hydrolyse zur entsprechenden α -Aminosäure (IV) gelingt nicht. Beim Kochen mit verdünnter oder konzentrierter Salzsäure erhält man das (Benzoxazolonyl-3)-aceton zurück. Das ist eine bei α -Aminonitrilen selten beobachtete Erscheinung.

Das α -Aminonitril I kann jedoch mit Benzoylchlorid in Pyridin/Dioxan oder mit Acetanhydrid bei Gegenwart von etwas Schwefelsäure zum DL- α -Benzoylamino- (II) bzw. DL- α -Acetamino- α -methyl- β -(benzoxazolonyl-3)-propionitril (III) acyliert werden.

Das Acetamino-propionitril III läßt sich mit konzentrierter Salzsäure zur DL- α -Amino- α -methyl- β -(benzoxazolonyl-3)-propionsäure (IV) verseifen. Die Aminosäure erhält man nach dem Umkristallisieren aus Wasser als Monohydrat, welches beim Behandeln mit methylalkoholischer Salzsäure in das Chlorhydrat übergeführt werden kann. Chromatographisch ist die Aminosäure einheitlich.

¹⁾ XXIII. Mitteilung: H. ZINNER u. F. RANDOW, J. prakt. Chem. [4] **33**, 144 (1966).



Nach W. T. READ²⁾ bilden α -Aminonitrile beim Behandeln mit Kaliumcyanat in essigsaurer Lösung Hydantoinensäurenitrile, die sich durch Kochen mit Salzsäure zu Hydantoinen cyclisieren lassen. Diese Reaktionen kann man auch mit dem DL- α -Amino- α -methyl- β -(benzoxazolonyl-3)-propionitril (I) durchführen. Es entsteht so das schon bekannte¹⁾ DL-5-Methyl-5-[benzoxazolonyl-3-methyl]-hydantoin (V). Die Ausbeute ist hier jedoch nur gering, was aber wegen der Säureempfindlichkeit des Aminonitrils I verständlich ist.

Das Hydantoin V erhält man auch aus der DL- α -Amino- α -methyl- β -(benzoxazolonyl-3)-propionsäure, indem man die Verbindung zunächst mit Kaliumcyanat-Lösung erwärmt und die gebildete Hydantoinensäure anschließend mit Salzsäure zum Hydantoin V cyclisiert. Früher wurde schon darauf hingewiesen¹⁾, daß sich das Hydantoin V nicht zur zugehörigen Aminosäure IV hydrolysieren läßt.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach „Boëtius“ bestimmt, sie sind korrigiert.

DL- α -Amino- α -methyl- β -(benzoxazolonyl-3)-propionitril (I): Man löst 9,55 g (0,05 Mol) (Benzoxazolonyl-3)-aceton in 30 cm³ heißem Methanol, fügt eine Lösung von 2,50 g (0,055 Mol) Natriumcyanid, 10 cm³ konzentrierten Ammoniak und 2,70 g Ammoniumchlorid in 10 cm³ Wasser hinzu, erwärmt die Mischung in einer verschlossenen Flasche auf 60–70°, läßt langsam abkühlen, saugt nach 24 Stunden die ausgeschiedenen Nadeln ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausbeute 9,25 g (85%), Schmp. 140 bis 146°. Die Verbindung ist nicht analysenrein, der C-Wert liegt zu tief.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (217,2) ber.: N 19,35;
 gef.: N 19,25.

DL- α -Benzoylamino- α -methyl- β -(benzoxazolonyl-3)-propionitril (II): Eine Lösung von 2,17 g (0,01 Mol) I in 20 cm³ Dioxan und 20 cm³ Pyridin versetzt man mit 1,56 g (0,011 Mol) Benzoylchlorid, läßt etwa 16 Stunden stehen, verdünnt die Lösung

²⁾ W. T. READ, J. Amer. chem. Soc. 44, 1746 (1922).

mit 200 cm³ Wasser, kühlt auf 0°, saugt das Rohprodukt ab und kristallisiert aus Benzol um. Ausbeute 2,83 g (88%), Kristallpulver, Schmp. 190–192° (nach Sintern ab 170°).

C₁₃H₁₅N₃O₃ (321,3) ber.: C 67,29; H 4,71; N 13,08;
gef.: C 67,30; H 5,00; N 13,38.

DL- α -Acetamino- α -methyl- β -(benzoxazolonyl-3)-propionitril (III): 2,17 g I werden mit 10 cm³ Acetanhydrid und 1 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure 20 Minuten auf 90–100° erhitzt. Dann läßt man bei 0° auskristallisieren, saugt das Rohprodukt ab, wäscht mit absolutem Äther und kristallisiert aus Chloroform/Benzin um. Ausbeute 2,15 g (83%), Kristallpulver, Schmp. 191°.

C₁₃H₁₃N₃O₃ (259,3) ber.: C 60,22; H 5,05; N 16,21;
gef.: C 60,46; H 5,08; N 15,93.

DL- α -Amino- α -methyl- β -(benzoxazolonyl-3)-propionsäure-hydrat (IV · H₂O): Man kocht 2,59 g (0,01 Mol) III mit 50 cm³ konzentrierter Salzsäure 2 Stunden unter Rückfluß, engt im Vakuum auf 25 cm³ ein, läßt etwa 16 Stunden bei 0° stehen, saugt das ausgeschiedene Hydrochlorid von IV ab und dampft das Filtrat im Vakuum ein, wobei man als Rückstand weiteres Hydrochlorid gewinnt. Die Gesamtmenge an Hydrochlorid wird in 30 cm³ Wasser gelöst, die Lösung filtriert und anschließend mit 2 n NaOH bis zu einem pH-Wert von 6 versetzt. Man läßt einige Zeit bei 0° stehen, saugt das Kristallpulver (1,45 g) ab, wäscht mit wenig Wasser und kristallisiert aus Wasser um. Ausbeute 1,32 g (52%), Schuppen, Schmp. 245–248° (Zers.). Die Verbindung zeigt einen R_F-Wert von 0,65 und gibt mit Ninhydrin eine blauviolette Farbe. Die Chromatographie wurde durchgeführt, wie früher angegeben³⁾.

C₁₁H₁₂N₂O₄ · H₂O (254,2) ber.: C 51,97; H 5,55; N 11,02;
gef.: C 51,99; H 5,71; N 11,23.

DL- α -Amino- α -methyl- β -(benzoxazolonyl-3)-propionsäure-hydrochlorid (IV · HCl): 1,27 g (0,005 Mol) IV · H₂O werden in 10 cm³ einer 10proz. Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol gelöst. Die Lösung vermischt man mit 50 cm³ absolutem Äther, läßt bei 0° auskristallisieren, saugt das Kristallpulver ab, wäscht mit absolutem Äther und trocknet. Schmp. 255–256°.

C₁₁H₁₂N₂O₄ · HCl (272,7) ber.: C 48,45; H 4,81; N 10,27;
gef.: C 48,22; H 4,95; N 10,41.

DL-5-Methyl-5-[benzoxazolonyl-3-methyl]-hydantoin (V): a) 1,09 g (0,005 Mol) I und 0,41 g (0,005 Mol) Kaliumcyanat werden unter Erwärmen in 10 cm³ 50proz. Essigsäure gelöst. Dann fügt man 30 cm³ konzentrierte Salzsäure hinzu, erwärmt 2 Stunden auf 80°, kocht 1 Stunde unter Rückfluß, läßt anschließend bei 0° auskristallisieren, saugt das Rohprodukt ab und kristallisiert aus Eisessig um. Ausbeute 0,21 g (16%), Schmp. 273–274°; Lit.²⁾: Schmp. 273–274°.

b) Man erwärmt 1,27 g (0,005 Mol) IV · H₂O und 0,41 g Kaliumcyanat in 20 cm³ Wasser 4 Stunden auf 80°, fügt dann 40 cm³ konzentrierte Salzsäure hinzu, erwärmt weitere 2 Stunden auf 80° und arbeitet auf, wie zuvor angegeben. Ausbeute 0,62 g (48%), Schmp. 273–274°.

³⁾ H. ZINNER u. F. RANDOW, J. prakt. Chem. [4] **33**, 139 (1966).

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

Bei der Redaktion eingegangen am 30. August 1965.