

THEODOR WIELAND, BARBARA HENNIG \*)  
und WILFRIT LÖWE \*\*)

## Chlorierte Oxazole aus Benzoylaminosäuren und Phosphorpentachlorid

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 4. April 1962)

Die von F. WEISS aus Benzoylalanin-phenylester mit  $\text{PCl}_5$  erhaltene und als  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -benzamino-propionsäure-phenylester angesehene Substanz wird als  $\alpha$ -Benzamino- $\beta$ -chlor-acrylsäure-phenylester (IIIa) erkannt. — Aus Benzoylalanin erhält man mit  $\text{PCl}_5$  in der Schmelze je nach Temperatur zwei chlorhaltige Produkte, von denen eines (V) als 2-Phenyl-4-chlormethyl-5-chlor-oxazol, das andere (VI) als 2-Phenyl-4-dichlormethyl-5-chlor-oxazol identifiziert wurde.

$\alpha$ -Aminosäuren, deren  $\alpha$ -Wasserstoff durch Halogen ersetzt ist, beanspruchen im Zusammenhang mit  $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -aminosäuren ein gewisses Interesse. Ende letzten Jahrhunderts ist von F. WEISS<sup>1)</sup> eine Reaktion, Schmelzen von Benzoylalanin-phenylester mit  $\text{PCl}_5$  und Eingießen in Wasser, angegeben worden, die zum  $\alpha$ -Chlorbenzoylalanin-phenylester (I) führen soll. Das Produkt enthält jedoch sein Chloratom wesentlich fester gebunden, als von Verbindungen der angenommenen Struktur heute bekannt ist. So ist es gegen Wasser beständig, während I eine rasche Hydrolyse zu Brenztraubensäureester, Chlorid und Benzamid erleiden müßte. Die Farbreaktion mit Nitroprussidnatrium auf Brenztraubensäurederivate fällt jedoch nach Einwirkung von Säuren oder Laugen negativ aus. Zusätzlicher Beweis gegen die von WEISS angenommene Struktur ist weiterhin das Fehlen einer C-Methylgruppierung bei der Oxydation nach KUHN-ROTH. Bei der katalytischen Hydrierung wird Benzoylalanin-phenylester zurückerhalten, wodurch ein verändertes Grundskelett ausgeschlossen wird. Für die Stellung des Chlors blieb deshalb außer einer sehr unwahrscheinlichen in einem Phenylkern nur das  $\beta$ -C-Atom übrig. Ein  $\beta$ -Chloralalaninderivat (IIa) schied aber auch aus, weil sich aus der WEISSschen Verbindung weder durch Kondensation mit Na-Malonester Glutaminsäure, noch durch einfache Hydrolyse — wie bei H. BAGANZ und G. DRANSCH<sup>2)</sup> — Serin bereiten ließ. Allerdings erwies sich das Chloratom doch als substituierbar: Bei längerem Aufbewahren der Verbindung in Anilininlösung konnte ein Ester kristallisiert werden, der anstelle des Chlors die Elemente der Phenylaminogruppe enthielt, ebenso nach Aufbewahren mit Piperidin in Tetrahydrofuran eine entsprechende Piperidinverbindung.

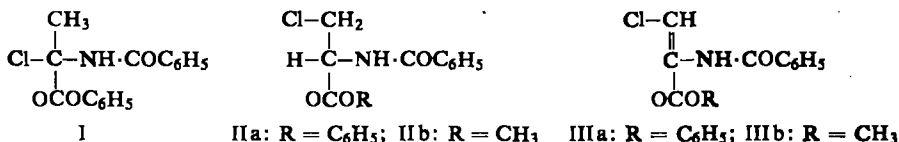
\*) geb. HEINKE.

\*\*) Teil der Dissertat. Univ. Frankfurt a. M. 1963. D. 30.

1) F. WEISS, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 2641 [1893]; Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 20, 407 [1895].

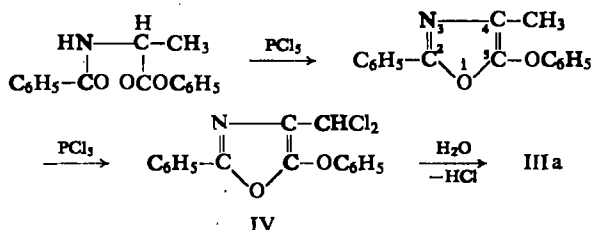
2) Chem. Ber. 94, 2597 [1961].

Die quantitative Verfolgung der  $H_2$ -Aufnahme (2 Moll.  $H_2$ ) bei der katalytischen Hydrierung, die zum Benzoylalaninester führt, hat das Vorhandensein einer Doppelbindung im Weissischen Produkt (IIIa) erwiesen. Diese läßt sich durch Bromaddition nicht erkennen, da die Entfärbung äußerst langsam erfolgt — wie für die  $\alpha,\beta$ -unge-sättigte Struktur erwartet werden kann. Der Phenylester IIIa läßt sich mit Methanol/HCl zum Methylester IIIb umestern, der wie IIIa bei der katalytischen Hydrierung 2 Moll.  $H_2$  aufnimmt und in Eisessig ebenfalls Permanganat momentan entfärbt.



Durch NMR-Spektroskopie konnten die für IIIa und IIIb abgeleiteten Strukturen bestätigt werden \*). Beim Vergleich mit gesondert synthetisiertem<sup>3)</sup> IIb erkannte man, daß die bei IIb deutlich sichtbaren Signale von den Protonen der Chlormethylgruppe und vom  $\alpha$ -H-Atom in den Spektren von IIIa und IIIb nicht vorkommen. Über die Raumanordnung der Substituenten an der Doppelbindung konnte keine Aussage gewonnen werden.

Die Bildung von IIIa im Weissischen Versuch verläuft wahrscheinlich über ein Oxazol (IV). Es wird beim Eingießen der Schmelze in Wasser in dem stark sauren Milieu bald zum Phenylester IIIa aufgespalten. Daß aus Acylaminosäureestern mit  $\text{PCl}_5$  5-Alkoxy-oxazole entstehen, haben P. KARRER und CH. GRÄNACHER schon 1924 erkannt<sup>4)</sup>. Beim Alaninderivat dürfte aber wohl die reaktionsfähige Methylgruppe unter den angewandten Bedingungen zweifach chloriert und das Dichlormethyl-oxazol IV durch Hydrolyse und HCl-Abspaltung in IIIa verwandelt werden.



Die Einwirkung von  $\text{PCl}_5$  auf freie *N*-Benzoylaminosäuren ist am Beispiel der Hippursäure schon vor mehr als 100 Jahren untersucht worden<sup>5)</sup>. Dabei wurden chlorhaltige Verbindungen  $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNO}$  und  $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}$  isoliert, in denen man Isochinolinstruktur vermutete<sup>6)</sup>. Viel später nahmen englische Autoren<sup>7)</sup> in diesen Produkten chlorierte Oxazole an. Wir haben die Chlorierungsreaktion auf *N*-Benzoyl-

\*) Herrn Doz. Dr. H. FRITZ danken wir herzlich für die Aufnahme der Spektren, der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die Aufstellung des Varian-Gerätes A-60.

3) P. KARRER, K. ESCHER und R. WIDMER, *Helv. chim. Acta* 9, 301 [1926].

4) *Helv. chim. Acta* 7, 763 [1924].

5) H. SCHWANERT, *Liebigs Ann. Chem.* 112, 59 [1859].

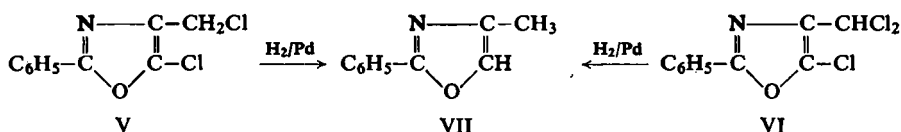
6) L. RÜGHEIMER, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 19, 1169 [1886].

7) J. W. CORNFORTH und R. H. CORNFORTH, *J. chem. Soc.* [London] 1947, 96.

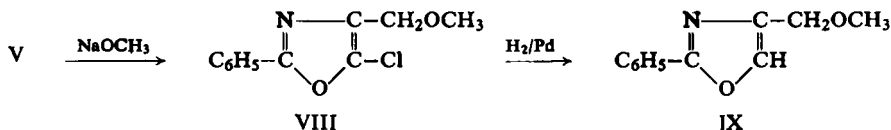
alanin angewandt und sind dabei zu einer einfachen Synthese von chlorierten Oxazolen gekommen. Je nach Versuchstemperatur läßt sich eine Verbindung mit 2 oder 3 Chloratomen isolieren. Bei 120° entsteht ein Dichlorprodukt (V), bei 140–150° eine Trichlorverbindung (VI). In beiden Fällen wird außerdem eine Mischfraktion aus beiden erhalten, die bisher nicht auf einfache Weise zu trennen ist.

Durch die folgenden Reaktionen konnte für V die Struktur des 2-Phenyl-4-chlor-methyl-5-chlor-oxazols, für VI die des 2-Phenyl-4-dichlormethyl-5-chlor-oxazols gesichert werden.

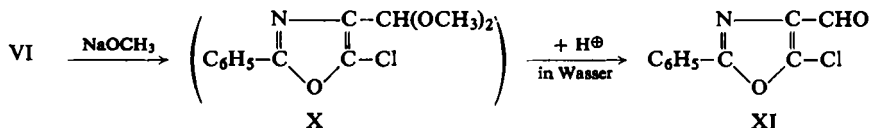
1) *Katalytische Hydrierung*: Mit H<sub>2</sub> über Palladium entsteht aus beiden chlorhaltigen Oxazolen das 2-Phenyl-4-methyl-oxazol (VII). Wir haben es als Pikrat mit einer auf unabhängigen Wege synthetisierten Probe<sup>8)</sup> im Schmelzpunkt und im IR-Spektrum verglichen.



2) *Reaktion mit Natriummethylat*: Beim Erhitzen in methanolischer Methylatlösung wird bei V und VI das aliphatisch gebundene Chlor durch Methoxyl ersetzt, während das in 5-Stellung befindliche erhalten bleibt. Aus V erhält man mit Methylat die 5-Chlor-4-methoxymethyl-Verbindung VIII. Ihr aromatisch gebundenes Chlor läßt sich durch katalytisch erregten Wasserstoff ersetzen unter Bildung des chlorfreien Oxazols IX (als Hydrobromid isoliert), in welchem IR-spektroskopisch die =C–H-Schwingung bei 3.20 μ (3125/cm) aufzufinden ist.



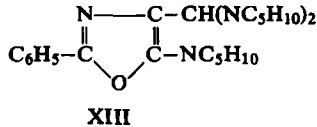
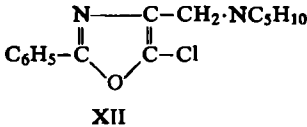
Die Trichlorverbindung VI gibt unter denselben Bedingungen mit Natriummethylat ein Acetal X, das wir nicht isoliert, sondern mit Säure in den zugehörigen Aldehyd XI übergeführt haben. XI ist eine unbeständige Verbindung, die nach wenigen Stunden in saure Umwandlungsprodukte übergeht. Es handelt sich hier um eine in der Oxazolchemie bekannte Umlagerung, die am 2-Amyl-5-chlor-oxazol-aldehyd-(4) und auch bei XI beobachtet worden ist<sup>9)</sup>. XI wurde als 2.4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert.



<sup>8)</sup> B. S. FRIEDMAN, M. SPARKS und R. ADAMS, J. Amer. chem. Soc. 59, 2262 [1937].

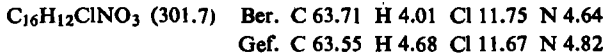
<sup>9)</sup> The Chemistry of Penicillin, Princeton University Press, 1949, S. 699.

3) *Reaktion mit Piperidin*: Bei mehrstündigem Erhitzen mit Piperidin wird in V nur das aliphatische Chlor durch den Piperidinrest substituiert (XII). Bei VI führt die Reaktion zu einem chlorfreien Produkt XIII, das 4 N-Atome enthält und in welchem auch die 5-Stellung durch Piperidin substituiert sein muß. Warum im Gegensatz zur Methylatbehandlung hier das aromatisch gebundene Chlor labiler ist, läßt sich nicht ohne weiteres erklären.

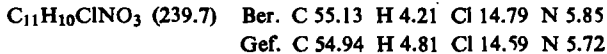


### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*α-Benzamino-β-chlor-acrylsäure-phenylester (IIIa)*: Wie bei F. WEISS beschrieben<sup>1)</sup>, wird *Benzoylalanin-phenylester* mit der 5-fachen Gewichtsmenge  $\text{PCl}_5$  10 Min. im offenen Becherglas auf 110° erhitzt. Dann wird auf Eis gegossen, am anderen Tag abdekantiert und die feste Masse mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 137°; Ausb. 40% d. Th.

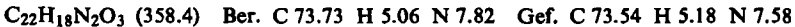


*α-Benzamino-β-chlor-acrylsäure-methylester (IIIb)*: In die Lösung von 1 g *IIIa* in 150 ccm *Methanol* leitet man bei Raumtemperatur HCl bis zur Sättigung ein. Nach 15stdg. Aufbewahren wird das *Methanol* i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 10–20 ccm *Essigester* gelöst. Man wäscht durch Ausschütteln mit 5-proz. wäßr.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und mit Wasser und trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Bei vorsichtigem Zusatz von *Petroläther* erhält man eine krist. Fällung. Schmp. 90° (aus *Ligroin*); Ausb. 0.55 g (68% d. Th.).

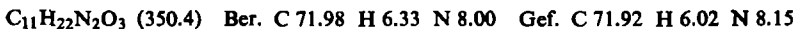


*Benzoylalanin-methylester*: Beim Schütteln von 0.1 g *IIIb* in 20 ccm *Methanol* über Pd-Mohr werden 19 ccm  $\text{H}_2$  (2 Moll.) aufgenommen. Filtrieren und Abdampfen i. Vak. liefert ein Öl, das bald kristallisiert. Schmp. nach Umkristallisieren aus *Ligroin* 80–81° (Lit.<sup>10)</sup>: 80–81°).

*α-Benzamino-β-anilino-acrylsäure-phenylester*: 0.2 g *IIIa* werden, in 2 ccm *Anilin* gelöst, 4 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird mit verd. Salzsäure angesäuert und der ausgefallene Niederschlag (0.2 g) aus *Methanol/Wasser* umkristallisiert. Schmp. 181–183°.



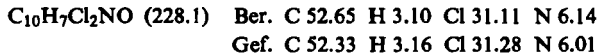
*α-Benzamino-β-piperidino-acrylsäure-phenylester*: 0.11 g *IIIa* werden in 10 ccm *Tetrahydrofuran* mit 0.11 ccm *Piperidin* 24 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach Abfiltrieren des *Piperidin-hydrochlorids* und Einengen i. Vak. resultiert ein Öl, das aus *Methanol* in Kristallen vom Schmp. 147–148° erhalten wird.



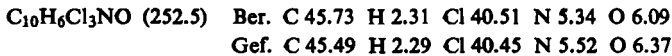
*2-Phenyl-4-chlormethyl-5-chlor-oxazol (V)*: Man erhitzt 2 g *Benzoylalanin* und 10 g  $\text{PCl}_5$  im offenen Becherglas im Sandbad 15 Min. auf 120° (die Temperatur darf nicht höher steigen!) und gießt dann die Schmelze in Eiswasser. Am nächsten Morgen wird die wäßr. Lösung

<sup>10)</sup> J. MAX, Liebigs Ann. Chem. 369, 276 [1909].

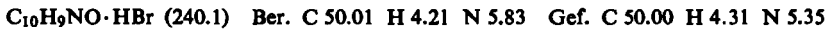
abdekantiert und die halbste Masse mit Petroläther extrahiert. Der Petroläther wird abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus Methanol umkristallisiert: Lange feine farblose Nadeln vom Schmp. 86–87°, Ausb. ca. 20%.



*2-Phenyl-4-dichlormethyl-5-chlor-oxazol (VI)*: 2 g Benzoylalanin und 10 g  $\text{PCl}_5$  werden im Becherglas vermischt, im Sandbad innerhalb einer Viertelstunde auf 140–150° erhitzt und bei 145–150° noch 10 Min. belassen (auch hier ist die Temperatur streng einzuhalten). Man arbeitet, wie oben beschrieben, auf und erhält nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol derbe farblose Kristalle vom Schmp. 97°. Ausb. 20–25%.

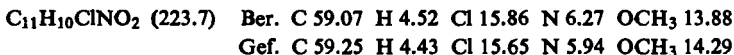


*2-Phenyl-4-methyl-oxazol (VII)* wird aus *V* und *VI* durch katalyt. Hydrierung in Methanol über Pd-Mohr erhalten. In beiden Fällen wird die theoret.  $\text{H}_2$ -Menge von 2 bzw. 3 Moll. aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Methanols wird die Base *VII* mit HBr abgedampft, das Hydrobromid aus Methanol/Äther kristallisiert. Schmp. 180–185° (Zers.).



Das aus Wasser erhaltene Pikrat schmilzt wie l. c.<sup>8)</sup> bei 114–116°.

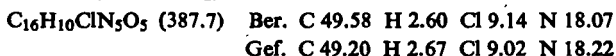
*2-Phenyl-4-methoxymethyl-5-chlor-oxazol (VIII)*: 0.1 g *V* werden in 10 ccm 2-proz. Na-Methylatlösung gelöst und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Es fallen seidig glänzende Kristalle. Schmp. 50–51° (aus Methanol/Wasser).



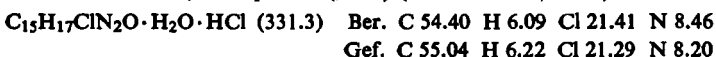
*2-Phenyl-4-methoxymethyl-oxazol-HBr (IX)*: Die Lösung von *VIII* in einigen ccm Methanol wird mit Pd-Mohr und Wasserstoff geschüttelt. Nach der berechneten Aufnahme von 38 ccm Wasserstoff (1 Mol.) wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 2 *n* NaOH versetzt und das ausgefallene Öl in Essigester aufgenommen. Der Essigester wird i. Vak. abdestilliert und das zurückbleibende Öl mit wäßr. Bromwasserstoffsäure behandelt. Die abgeschiedenen Kristalle schmelzen, aus Methanol/Äther umkristallisiert, bei 123–124° (Zers.).



*2,4-Dinitrophenylhydrazon des 2-Phenyl-5-chlor-oxazol-aldehyds-(4) (XI)*: 0.52 g *VI* werden in 35 ccm 2-proz. Na-Methylatlösung 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. versetzt man den Rückstand mit Wasser. Dabei trübt sich die Lösung stark. Man macht salzsauer und schüttelt die ausgeschiedene Substanz mit Essigester aus. Nach dem Verdampfen des Essigesters wird der Rückstand mit einer Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Salzsäure in der Wärme versetzt. Es scheiden sich feine Nadeln aus; Schmp. 224–225° (aus Eisessig).



*2-Phenyl-4-piperidinomethyl-5-chlor-oxazol-HCl·H<sub>2</sub>O (XII)*: 0.26 g *V*, gelöst in 15 ccm Tetrahydrofuran, werden mit 6 ccm Piperidin 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren vom Piperidin-hydrochlorid und Einengen i. Vak. bleibt ein Öl, das mit wenig 2 *n* HCl verrieben, Kristalle ausscheidet; Schmp. 210° (Zers.) (aus Methanol/Äther).



*2-Phenyl-4-dipiperidinomethyl-5-piperidino-oxazol-HCl (XIII)*: 0.26 g VI in 5 ccm Tetrahydrofuran werden mit 1.0 ccm Piperidin 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Filtrat vom Piperidin-hydrochlorid wird i. Vak. eingengt und der ölige Rückstand mit 2*n* HCl verrieben. Dabei scheiden sich grünlich schimmernde Kristalle ab; Schmp. 236—237° (Zers.) (aus Methanol/Äther).

$C_{25}H_{36}N_4O \cdot HCl$  (445.1) Ber. C 67.47 H 8.39 Cl 7.97 N 12.59 O 3.59

Gef. C 66.60 H 8.51 Cl 8.03 N 13.09 O 4.17