

Benzazole. XXIII<sup>1)</sup>**(Benzoxazolonyl-3)-ketone**

VON HELMUT ZINNER und FRIEDRICH RANDOW

**Inhaltsübersicht**

Benzoxazon sowie 4-Brom-, 5-Brom- und 6-Brom-benzoxazon werden mit Bromaceton und 4-Chlor-butanon-2 zu entsprechenden Aceton- bzw. Butanon-Derivaten umgesetzt. Von diesen werden (Benzoxazolonyl-3)-aceton und 4-(Benzoxazolonyl-3)-butanon-2 nach einer modifizierten BERGS-BUCHERER-Synthese in DL-5-Methyl-5-[benzoxazolonyl-3-methyl]- bzw. in DL-5-Methyl-5-[ $\beta$ -(benzoxazolonyl-3)-äthyl]-hydantoin übergeführt, die sich jedoch nicht zu entsprechenden Aminosäuren hydrolysieren lassen.

5-Brom-<sup>2)</sup> und 6-Brom-benzoxazon<sup>3)</sup> sind bekannt. Wir stellten zusätzlich das 4-Brom- sowie das 4-Chlor-benzoxazon aus den zugehörigen 3-Halogen-2-amino-phenolen<sup>4)</sup> durch Ringschluß mit Phosgen dar.

Benzoxazon und die Halogen-benzoxazone lassen sich mit Bromaceton in Äthanol bei Gegenwart von Natriumäthylat alkylieren. Auf diese Weise wurden (Benzoxazolonyl-3)- (Ia), (4-Brom-benzoxazolonyl-3)- (Ib), (5-Brom-benzoxazolonyl-3)- (Ic) und (6-Brombenzoxazolonyl-3)-aceton (Id) gewonnen. Das (Benzoxazolonyl-3)-aceton führten wir zur Charakterisierung in das Oxim und in das Phenylhydrazon über.

4-Chlor-butanon-2<sup>5)</sup> reagiert ebenfalls glatt mit Benzoxazon und den Brom-benzoxazonen. Es wurden 4-(Benzoxazolonyl-3)- (IIa), 4-(5-Brom-benzoxazolonyl-3)- (IIb) und 4-(6-Brom-benzoxazolonyl-3)-butanon-2 (IIc) dargestellt.

Wir versuchten, aus dem Butanon IIa nach A. F. FERRIS<sup>6)</sup> das  $\beta$ -(Benzoxazolonyl-3)-alanin<sup>1)</sup> zu synthetisieren. Nach der Methode wird ein Keton

1) XXII. Mitteilung: H. ZINNER u. F. RANDOW, J. prakt. Chem. [4] **33**, 139 (1966).

2) Z. ECKSTEIN, Roczniki Chem. **28**, 549 (1954); zit. nach C. A. **50**, 305 (1956).

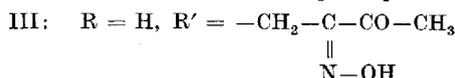
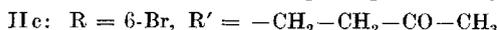
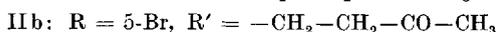
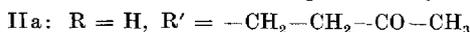
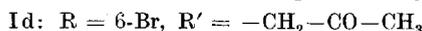
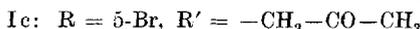
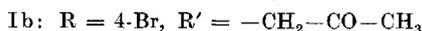
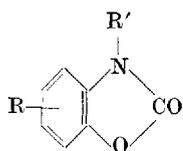
3) Z. ECKSTEIN u. E. ZUKOWSKI, Przemysl. chem. **37**, 418 (1958); zit. nach C. **1959**, 5936.

4) H. H. HODGSON u. A. KERSHAW, J. chem. Soc. (London) **1928**, 2703.

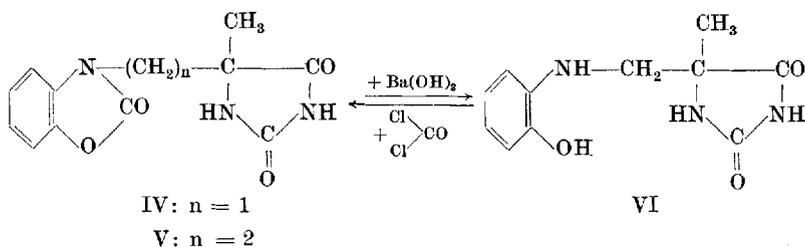
5) F. SONDEHEIMER u. R. B. WOODWARD, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5438 (1953).

6) A. F. FERRIS, J. org. Chemistry **24**, 1726 (1959).

mit Äthylnitrit in ein  $\alpha$ -Oximino-keton übergeführt, dieses zu einem Alkoximino-keton alkyliert, welches man mit Hypochlorit zu einer  $\alpha$ -Alkoximino-carbonsäure (hat 1 C-Atom weniger als die Vorstufe) oxydiert, woraus schließlich durch Hydrieren die  $\alpha$ -Amino-carbonsäure gebildet wird. 4-(Benzoxazolonyl-3)-butanon-2 (IIa) liefert zwar bei der Umsetzung mit Äthylnitrit in guter Ausbeute das 3-Oximino-4-(benzoxazolonyl-3)-butanon-2 (III), aber schon der zweite Schritt der Synthese, die Alkylierung von III zur entsprechenden 3-Alkoximino-Verbindung, ließ sich nicht verwirklichen. Das (Benzoxazolonyl-3)-aceton (Ia) reagiert nicht mit Äthylnitrit.



Aldehyde und Ketone können nach der BERGS-BUCHERER-Synthese<sup>7)</sup> mit Natriumcyanid und Ammoniumcarbonat in Hydantoin übergeführt werden. Diese Reaktion gelingt auch mit dem (Benzoxazolonyl-3)-aceton (Ia) und dem (Benzoxazolonyl-3)-butanon-2 (IIa). Wir führten die Umsetzung in alkoholisch-wässriger Lösung bei 60–70° in einer verschlossenen Flasche durch und erhielten mit sehr guten Ausbeuten DL-5-Methyl-5-[benzoxazolonyl-3-methyl]-hydantoin (IV) bzw. DL-5-Methyl-5-[ $\beta$ -(benzoxazolonyl-3)-äthyl]-hydantoin (V).



In 5-Stellung substituierte Hydantoinne sind sowohl mit Säuren als auch mit Alkalien zu  $\alpha$ -Aminosäuren hydrolysisierbar<sup>8)</sup>. Der Weg, der von Aldehyden oder Ketonen über Hydantoinne zu den  $\alpha$ -Aminosäuren führt (abgewan-

7) H. T. BUCHERER u. V. A. LIEB, J. prakt. Chem. [2] **141**, 5 (1934).

8) H. BERGS, DRP 566 094; zit. nach C. **1933** I, 1018.

9) E. WARE, Chem. Reviews **46**, 441 (1950).

deltete STRECKER-Synthese), wurde oft erfolgreich beschrieben. Wir versuchten daher, die Hydantoine IV und V zu den zugehörigen  $\alpha$ -Aminosäuren zu hydrolysieren. Die beiden Hydantoine erwiesen sich jedoch als außerordentlich stabil. Selbst durch zehnstündiges Erhitzen mit 60proz. Schwefelsäure auf 130° war keine Spaltung herbeizuführen. Die alkalische Hydrolyse versprach von vornherein wenig Erfolg, da das Benzoxazol-System durch Alkalien zu o-Amino-phenol hydrolysiert wird. Erwartungsgemäß wurde in der Verbindung IV durch zweistündiges Kochen mit Bariumhydroxyd-Lösung der Oxazol-Ring aufgespalten, während der Hydantoin-Ring erhalten blieb. Es entstand das DL-5-Methyl-5-(2-hydroxy-phenylaminomethyl)-hydantoin (VI). Die amorphe Verbindung ist hygroskopisch und luftempfindlich; sie konnte nicht analysenrein gewonnen werden, ließ sich aber in ein reines, kristallisiertes Hydrochlorid überführen. Wenn man die Verbindung mit Phosgen behandelt, wird der Oxazol-Ring wieder geschlossen, es bildet sich DL-5-Methyl-5-[benzoxazolonyl-3-methyl]-hydantoin (IV) zurück.

Die analoge Hydrolyse des DL-5-Methyl- $[\beta$ -(benzoxazolonyl-3)-äthyl]-hydantoin (V) mit Bariumhydroxyd-Lösung lieferte ein sehr unreines DL-5-Methyl-5- $[\beta$ -(2-hydroxy-phenylamino)-äthyl]-hydantoin, das weder ein reines Hydrochlorid ergab noch mit Phosgen in das Benzoxazol-Derivat V zurückverwandelt werden konnte.

### Beschreibung der Versuche

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

4-Brom-benzoxazol: Man löst 3,76 g (0,02 Mol) 3-Brom-2-amino-phenol<sup>4)</sup> in 40 cm<sup>3</sup> n NaOH, fügt unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise eine Lösung von 1,98 g (0,02 Mol) Phosgen in 10 cm<sup>3</sup> Dioxan hinzu, filtriert das ausgeschiedene Rohprodukt ab, wäscht mit Wasser, trocknet und kristallisiert aus Benzol um. Ausbeute 3,68 g (86%), Nadeln, Schmp. 195–197°.

$C_7H_4BrNO_2$  (214,0)      ber.: C 39,29; H 1,88; N 6,55;  
gef.: C 39,11; H 1,96; N 6,33.

4-Chlor-benzoxazol wird mit 2,88 g (0,02 Mol) 3-Chlor-2-amino-phenol<sup>4)</sup> dargestellt, wie zuvor angegeben. Ausbeute 2,92 g (86%), Nadeln, Schmp. 179–180°.

$C_7H_4ClNO_2$  (169,6)      ber.: C 49,57; H 2,38; N 8,26;  
gef.: C 49,46; H 2,53; N 8,25.

(Benzoxazolonyl-3)-aceton (Ia): In 25 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol löst man 0,46 g Natrium, 2,70 g (0,02 Mol) Benzoxazol und 2,74 g (0,02 Mol) Bromaceton, kocht 2 Stunden unter Rückfluß, filtriert das Natriumbromid ab, verdünnt das Filtrat mit 25 cm<sup>3</sup> Wasser, läßt 16 Stunden bei 0° stehen, filtriert das Rohprodukt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Äthanol/Wasser um. Ausbeute 1,41 g (74%), Nadeln, Schmp. 118–119°.

$C_{10}H_9NO_3$  (191,2)      ber.: C 62,84; H 4,75; N 7,33;  
gef.: C 62,58; H 5,01; N 7,23.

Oxim: Ausbeute 91%, Nadeln aus Äthanol, Schmp. 198—199°.

$C_{10}H_{10}N_2O_3$  (206,2) ber.: C 58,25; H 4,89; N 13,59;  
gef.: C 58,57; H 4,68; N 13,63.

Phenylhydrazon: Ausbeute 92%, Nadeln aus Äthanol, Schmp. 146—150°. Die Verbindung ist lichtempfindlich, sie verfärbt sich braun.

$C_{10}H_{15}N_3O_2$  (281,3) ber.: C 68,32; H 5,38; N 14,94;  
gef.: C 68,36; H 5,61; N 15,03.

(4-Brom-benzoxazolonyl-3)-aceton (Ib) wird mit 4,28 g (0,02 Mol) 4-Brom-benzoxazolonyl-3-aceton dargestellt, wie zuvor angegeben; man nimmt jedoch 60 cm<sup>3</sup> absolutes Äthanol. Es wird heiß vom Natriumbromid abfiltriert, das Filtrat 16 Stunden bei 0° aufbewahrt, das Rohprodukt abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 4,22 g (78%), Nadeln, Schmp. 137°.

$C_{10}H_8BrNO_3$  (270,1) ber.: C 44,47; H 2,99; N 5,19;  
gef.: C 44,72; H 3,24; N 5,13.

(5-Brom-benzoxazolonyl-3)-aceton (Ic) wird wie zuvor mit 4,28 g 5-Brom-benzoxazolonyl-3-aceton gewonnen. Ausbeute 3,39 g (63%), Nadeln, Schmp. 142°.

$C_{10}H_8BrNO_3$  (270,1) ber.: C 44,47; H 2,99; N 5,19;  
gef.: C 44,64; H 3,28; N 5,05.

(6-Brom-benzoxazolonyl-3)-aceton (Id) erhält man mit 4,28 g 6-Brom-benzoxazolonyl-3-aceton, wie zur Darstellung von Ib angegeben. Ausbeute 4,20 g (78%), Nadeln, Schmp. 156°.

$C_{10}H_8BrNO_3$  (270,1) ber.: C 44,47; H 2,99; N 5,19;  
gef.: C 44,73; H 2,78; N 5,02.

4-(Benzoxazolonyl-3)-butanon-2 (IIa) wird mit 2,14 g (0,02 Mol) 4-Chlorbutanon-2 gewonnen, wie zur Darstellung von Ia angegeben. Ausbeute 2,43 g (60%), Nadeln, Schmp. 81°.

$C_{11}H_{11}NO_3$  (205,2) ber.: C 64,39; H 5,40; N 6,83;  
gef.: C 64,52; H 5,40; N 6,87.

Oxim: Ausbeute 82%, Kristallpulver aus Wasser, Schmp. 116—118°.

$C_{11}H_{12}N_2O_3$  (220,2) ber.: C 60,00; H 5,49; N 12,72;  
gef.: C 60,26; H 5,65; N 12,48.

4-(5-Brom-benzoxazolonyl-3)-butanon-2 (IIb) erhält man aus 4,28 g 5-Brom-benzoxazolonyl-3-aceton und 2,14 g 4-Chlorbutanon-2, wie zur Darstellung von Ia angegeben. Ausbeute 3,63 g (64%), Nadeln aus Äthanol/Wasser, Schmp. 95°.

$C_{11}H_{10}BrNO_3$  (284,1) ber.: C 46,51; H 3,55; N 4,93;  
gef.: C 46,57; H 3,62; N 5,17.

4-(6-Brom-benzoxazolonyl-3)-butanon-2 (IIc) wird wie zuvor mit 4,28 g 6-Brom-benzoxazolonyl-3-aceton gewonnen. Ausbeute 4,47 g (79%), feine Schuppen aus Äthanol/Wasser, Schmp. 98°.

$C_{11}H_{10}BrNO_3$  (284,1) ber.: C 46,51; H 3,55; N 4,93;  
gef.: C 46,70; H 3,53; N 4,93.

3-Oximino-4-(benzoxazolonyl-3)-butanon-2 (III): Man löst 4,10 g (0,02 Mol) IIa in 25 cm<sup>3</sup> Dioxan, gibt 2,0 cm<sup>3</sup> konzentrierte Salzsäure hinzu, läßt unter Rühren 1,88 g (0,025 Mol) Äthylnitrit zutropfen, rührt dann noch 30 Minuten bei 20° und 30 Minuten bei 50°, fügt nach dem Abkühlen 25 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu, läßt bei 0° auskristallisieren, saugt das Rohprodukt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Methanol/Wasser um. Ausbeute 3,05 g (65%), Kristallpulver, Schmp. 161–163° (nach Sintern ab 145°).

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (234,2) ber.: C 56,41; H 4,30; N 11,96;  
gef.: C 56,66; H 4,53; N 11,69.

DL-5-Methyl-5-[benzoxazolonyl-3-methyl]-hydantoin (IV): a) Zu einer Lösung von 3,82 g (0,02 Mol) Ia in 30 cm<sup>3</sup> Äthanol gibt man eine Lösung von 6,73 g (0,07 Mol) Ammoniumcarbonat und 1,08 g (0,022 Mol) Natriumcyanid in 35 cm<sup>3</sup> Wasser, erwärmt die Mischung in einer verschlossenen Flasche auf 60–70°, läßt langsam abkühlen, filtriert die abgeschiedenen Prismen ab, wäscht mit Wasser und Methanol und trocknet. Ausbeute 4,83 g (93%), Schmp. 273–274°. Die Verbindung kann aus viel Eisessig umkristallisiert werden.

b) Zu einer Lösung von 0,94 g (0,004 Mol) rohem VI (siehe unten) in 8,0 cm<sup>3</sup> n NaOH gibt man unter Umschütteln tropfenweise eine Lösung von 0,40 g (0,004 Mol) Phosgen in 2,0 cm<sup>3</sup> Dioxan, saugt die Kristalle ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausbeute 0,61 g (59%), Schmp. 273–274°.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (261,2) ber.: C 55,18; H 4,25; N 16,09;  
gef.: C 55,38; H 4,40; N 16,07.

DL-5-Methyl-5-[β-(benzoxazolonyl-3)-äthyl]-hydantoin (V) wird mit 4,10 g (0,02 Mol) IIa dargestellt, wie zuvor unter a) angegeben; man nimmt jedoch zum Auflösen der Ausgangsprodukte 50 cm<sup>3</sup> Äthanol bzw. 50 cm<sup>3</sup> Wasser. Die isolierten Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 4,81 g (87%), verfilzte Nadeln, Schmp. 233°.

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (275,3) ber.: C 56,72; H 4,76; N 15,26;  
gef.: C 56,69; H 4,73; N 15,53.

DL-5-Methyl-5-(2-hydroxy-phenylaminomethyl)-hydantoin-hydrochlorid (VI · HCl): Man kocht unter Stickstoff 2,61 g (0,01 Mol) IV 2 Stunden mit einer Lösung von 6,31 g (0,02 Mol) Bariumhydroxyd in 200 cm<sup>3</sup> Wasser, leitet anschließend zum Füllen des überflüssigen Bariumhydroxyds Kohlendioxyd ein, filtriert das Bariumcarbonat ab, wäscht mit Methanol nach und dampft Filtrat und Waschlösung unter Stickstoff im Vakuum ein. Das als Öl zurückbleibende rohe VI (2,35 g) erstarrt beim Stehenlassen im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd zu einer amorphen, grauen Masse; sie wird in etwa 10 cm<sup>3</sup> einer 10proz. Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol gelöst, mit 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äther verdünnt und 2 Tage bei 0° aufbewahrt. Dann saugt man die Kristalle ab, wäscht mit Äther und trocknet. Ausbeute 2,65 g (97%), Kristallpulver, Schmp. 202–209° (unter Blaufärbung).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · HCl (271,7) ber.: C 48,63; H 5,19; N 15,47;  
gef.: C 48,58; H 4,99; N 15,18.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 30. August 1965.