

## 15. Alfred Treibs und Wilhelm Sutter: Synthesen in der Oxazolreihe

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München]

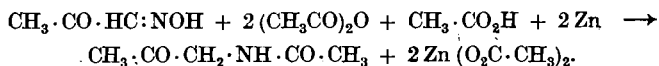
(Eingegangen am 1. August 1950)

Aus den Isonitrosoketonen wurden durch acetylierende Reduktion sehr glatt Acetylaminoketone erhalten, die Ausgangsstoffe der Gabrielschen Oxazolsynthese. Der Oxazolringschluß wurde verbessert und einige neue aliphatisch substituierte Oxazole dargestellt.

Die Oxazole haben bisher noch keine sehr eingehende Bearbeitung gefunden; erst vor kurzem konnte I. W. Cornforth<sup>1)</sup> die Grundverbindung, das Oxazol selbst, synthetisieren. Von den Bildungsweisen war bis dahin nur die Gabrielsche Synthese aus acylierten Aminoketonen<sup>2)</sup> geeignet, aliphatisch substituierte Oxazole zu erhalten, die auch die Cornforthsche Synthese zu gewinnen gestattet. Wiley und Mitarbeiter<sup>3)</sup> konnten den Nachweis erbringen, daß die Synthese von F. Wrede<sup>4)</sup> aus Aminosäuren und Essigsäureanhydrid ebenfalls über die Acetylaminoketone verläuft.

Die Acylaminoketone wurden bisher aus den Aminoketonen gewonnen, die durch Reduktion der Isonitrosoketone mit Zinn(II)-chlorid, Abscheidung des Zinns durch Elektrolyse und Schwefelwasserstoff nur mit großem Arbeitsaufwand zu erhalten waren<sup>5)</sup>. Auch die Darstellung aus  $\alpha$ -Halogenketonen mit Phthalimidkalium ist präparativ nicht günstig.

Wir haben daher ein Verfahren zur Gewinnung acylierter Aminoketone ausgearbeitet, das diese Verbindungen schnell und bequem zugänglich macht. Durch Reduktion von Isonitrosoketonen mit Zinkstaub und Eisessig in Gegenwart von Essigsäureanhydrid erhält man in glatter Reaktion die Acetylaminoketone nach der Gleichung:



Zweckmäßig ist eine Aktivierung des Zinkstaubes mit Quecksilbersalz und Zusatz von etwas Natriumacetat. Acetylaminoaceton, 3-Acetylaminobutanon-(2) und Acetylaminoacetessigester wurden so gewonnen. Diese Verbindungen sind zum ersten Male von Wiley rein dargestellt worden; es sind hygroskopische, sehr leicht wasserlösliche und tiefschmelzende Verbindungen.

Aus Isonitrosoacetylaceton gewannen wir das Acetaminoacetylaceton, das wir allerdings nicht ganz rein erhielten, da es sehr leicht in das entsprechende Oxazol übergeht; das geschieht zum Teil schon bei der Darstellung.

Der Ringschluß zu den Oxazolen aus den Acetaminoketonen ist von den früheren Autoren mit verschiedenen Mitteln durchgeführt worden: Phosphor-

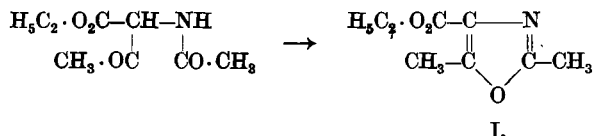
<sup>1)</sup> I. W. u. R. H. Cornforth, Journ. chem. Soc. London **1947**, 96.

<sup>2)</sup> B. **43**, 134, 1283 [1910].

<sup>3)</sup> R. H. Wiley, Journ. org. Chem. **12**, 43 [1947]; R. H. Wiley u. Olin Bornum, Journ. Amer. chem. Soc. **70**, 2005 [1948].

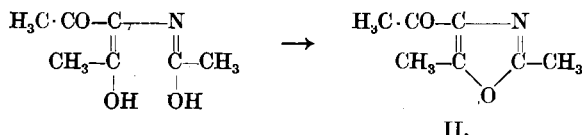
<sup>4)</sup> Ztschr. physiol. Chem. **203**, 279 [1931], **205**, 198 [1932], **206**, 146 [1932], **218**, 129 [1933]. <sup>5)</sup> Siehe H. Fischer u. H. Orth, Die Chemie des Pyrrols I, S. 410 [1934].

pentachlorid, Acetylchlorid und Essigsäureanhydrid, konz. Schwefelsäure, Kaliumhydrogensulfat wurden verwandt. Wir fanden, daß man für jeden Fall die geeignetste Ringschlußmethode ausprobieren muß, um die günstigsten Ausbeuten zu erhalten. Als neues Mittel, das sich für manche Ringschlüsse hervorragend eignet, hat sich das Thionylchlorid erwiesen, so für die Überführung von 3-Acetamino-butanon-(2) in 2.4.5-Trimethyl-oxazol und von Acetylaminacetessigester in 2.5-Dimethyl-4-carbäthoxy-oxazol (I).



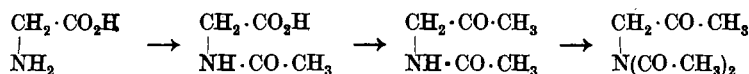
Diese Ringschlußmethode gab beim 2.5-Dimethyl-oxazol aus Acetamino-aceton nur geringe Ausbeute. Für diesen Fall konnte jedoch ein anderes Verfahren gefunden werden, nämlich die Umsetzung mit der theoretischen Menge Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure im Verhältnis 1 : 1 Mol. Bei beiden Verfahren ist die Aufarbeitung der Reaktionsgemische besonders einfach. Das ist wichtig, weil die Oxazole meist äußerst leicht wasserlöslich und hygroskopisch sind.

Die besonderen Verhältnisse beim Acetamino-acetylaceton sind schon erwähnt. Hier genügt offenbar schon Essigsäureanhydrid und Zinksalz, um den Ringschluß zum Teil eintreten zu lassen; vielleicht besteht eine größere Neigung zur Enolbildung:



Durch anschließende Behandlung mit Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid kann die Ausbeute an 2.5-Dimethyl-4-acetyl-oxazol (II) vermehrt werden; die Ausbeute erreicht allerdings nicht die der Methyloxazole. Bei Verwendung von Schwefelsäure wurde im wesentlichen 2.5-Dimethyl-oxazol erhalten, da das Diketon durch die Schwefelsäure zum Acetaminoaceton gespalten wird.

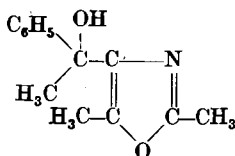
Wiley hatte als Zwischenprodukt der Umsetzung von Glykokoll mit Essigsäureanhydrid und Pyridin eine Verbindung isoliert, die er als 3-Acetamino-pentandion-(2.4) ansprach und mit heißem Wasser zu Acetaminoaceton verseifen konnte, das er in 2.5-Dimethyl-oxazol überführte. Herr Otto Kaiser hat die Reaktion nachgearbeitet und erhielt eine Verbindung mit den angegebenen Eigenschaften, die jedoch mit unserem Acetaminoacetyl-aceton nicht identisch ist. Der Ringschluß zum 2.5-Dimethyl-4-acetyl-oxazol mit Phosphorpentachlorid gelang nicht, statt dessen fiel eine kleine Menge von 2.5-Dimethyl-oxazol an. Danach kann es sich bei der Verbindung von Wiley nur um Diacetylaminoceton handeln:



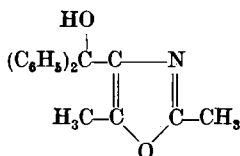
Die leichte Verseifung und ebenso die Bildungsweise stehen mit dieser Formulierung in bestem Einklang.

Im 2.5-Dimethyl-4-acetyl-oxazol liegt unseres Wissens das erste Keton der Oxazolreihe vor. Es kristallisiert ausgezeichnet und besitzt einen schwachen, aber charakteristischen Geruch. Es konnte durch das Oxim und das Umsetzungsprodukt mit Phenylmagnesiumbromid, das [2.5-Dimethyl-oxazolyl-(4)]-methyl-phenyl-carbinol (III) charakterisiert werden.

Die 2.5-Dimethyl-oxazol-carbonsäure-(4) ist noch nicht beschrieben; wir erhielten sie aus dem Ester, ebenso das Säureamid, daneben anscheinend das entsprechende Imidazol. Durch Umsetzung des Esters mit Phenylmagnesiumbromid entstand das [2.5-Dimethyl-oxazolyl-(4)]-diphenyl-carbinol (IV).



III.



IV.

Die Darstellungsweise der Acetyl-amino-ketone kann auch auf andere Acyl-Derivate ausgedehnt werden. Durch Reduktion von Isonitroso-aceton mit Zinkstaub und wasserfreier Ameisensäure und anschließende azeotrope Destillation mit Isopropylformiat zur Entfernung des gebildeten Wassers nach A. Treibs- und H. Guggemoos<sup>6)</sup> konnte Formyl-amino-aceton erhalten werden. Der Ringschluß zum Oxazol gelang nicht, da die Ringschlußmittel Schwefelsäure, Thionylechlorid, Phosphorpentachlorid Zerfall der Formylgruppe bewirken. Mit Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure konnte zwar ein Oxazol erhalten werden, doch handelte es sich um 2.5-Dimethyl-oxazol; es war also zuerst ein Austausch des Formylrestes gegen den Acetylrest erfolgt. Oxazole mit freier 2-Stellung sind nach der Gabrielschen Methode demnach nicht erhältlich.

Zur Charakterisierung von Oxazolen sind die Molekülverbindungen mit Quecksilber(II)-chlorid geeignet. Während Methyljodid von den Oxazolen nicht angelagert wird, tritt die Anlagerung von Dimethylsulfat in lebhafter Reaktion leicht ein. Die quartären Salze kristallisieren, sind aber sehr hygroscopisch.

#### Beschreibung der Versuche

3-Acetyl-amino-butanon-(2): 100 g Isonitrosomethyl-äthyl-keton (1 Mol.) werden in einem Gemisch von 300 ccm Essigsäureanhydrid (entsprechend 3 Mol.) und 400 ccm Eisessig gelöst; nach Zusatz von 5 g Natriumacetat und  $\frac{1}{2}$  g Quecksilberchlorid werden 200 g Zinkstaub in kleinen Anteilen eingetragen. Die Lösung gerät ins Sieden und wird durch Kühlung mit Wasser bzw. Zugabe von Zinkstaub auf der Siedetemp. gehalten. Nach dem Abklingen der Reaktion wird noch  $\frac{1}{2}$  Stde. gekocht. Es wird abgekühlt und das auskristallisierte Zinkacetat abgesaugt, mit Eisessig nachgewaschen und die Lösung i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende rohe Acetyl-amino-butanon ist für die Weiterverarbeitung zum Oxazol rein genug.

Zur Reingewinnung wird das Rohprodukt nach Abdestillieren des Lösungsmittels zur Vermeidung von Zersetzungen i. Vak. der Ölpumpe zweimal unter Verwendung einer Kolonne destilliert. Sdp.<sub>2</sub> 105–106°; Ausb. 60–80 % der Theorie.

<sup>6)</sup> Dtsch. Reichs-Pat. 721 300, Cons. f. elektrochem. Ind., C. 1942 II, 2316.

2.4.5-Trimethyl-oxazol: Unter Kühlung mit Eis-Kochsalz läßt man zum rohen 3-Acetylaminobutanon-(2) 110 ccm Thionylchlorid (150% d. Th.) langsam zutropfen, wobei gut durchgemischt wird. Zum Schluß wird noch 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und das überschüss. Thionylchlorid i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ccm Eiswasser gelöst und mit 40-proz. Natronlauge unter Eiskühlung deutlich alkalisch gemacht. Das Oxazol wird mit Wasserdampf unter Verwendung einer kleinen Kolonne abdestilliert, bis mit Natriumhydroxyd im Destillat keine Ölabscheidung mehr erfolgt. Nach Aussalzen mit Natriumcarbonat trocknet man mit Kaliumhydroxyd und destilliert über Bariumoxyd. Sdp.<sub>720</sub> 135°; Ausb. 60% bez. auf Isonitrosomethyläthylketon.

Acetylaminooxon: Die Darstellung erfolgte genau wie beim Homologen. Sdp.<sub>0,5</sub> 102–103°, Schmp. 38–41°. Die Kristallisation tritt manchmal erst bei längerem Aufbewahren im Exsiccator ein.

2.5-Dimethyl-oxazol: 100 g rohes Acetylaminooxon werden in 100 g Essigsäureanhydrid unter Eiskühlung mit einer gekühlten Mischung von 100 g konz. Schwefelsäure und 100 g Acetanhydrid versetzt. Zum Schluß wird in einem Wasserbad von 80–90°, nicht höher, ½ Stde. erwärmt; dann werden Eisessig und Anhydrid i. Vak. abdestilliert. Die Isolierung erfolgt wie beim Trimethyloxazol; Ausb. ebenfalls 50–60%.

2.5-Dimethyl-4-acetyl-oxazol (II): Isonitrosoacetylacetone wird in der gleichen Weise wie Isonitrosomethyläthylketon (s.o.) in die Acetylaminoverbindung übergeführt, deren Reingewinnung allerdings nicht mit sehr guter Ausbeute gelingt, da sie bereits bei der Reaktion und der Destillation z. Tl. in das Oxazol übergeht. Der Ringschluß kann mit Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid vervollständigt werden.

Das Gemisch von Acetylaminooxon und Acetyloxazol wird ohne Lösungsmittel unter Eiskühlung mit der ½ Mol. entsprechenden Menge Phosphorpentachlorid in kleinen Anteilen umgesetzt; nach Entfernung flüchtiger Anteile i. Vak. wird unter Eiskühlung mit Natronlauge genau neutralisiert, das Oxazol II mit Wasserdampf abdestilliert und aus dem mit Natriumcarbonat gesättigten Destillat ausgeäthert; nach Trocknen mit Kaliumcarbonat und Verdampfen des Äthers kristallisiert das Dimethylacetyl-oxazol. Der Ringschluß mit Thionylchlorid wurde ebenso wie beim Trimethyloxazol vorgenommen. Für die Analyse wurde i. Vak. destilliert: Sdp.<sub>12</sub> 77°, Sdp.<sub>30</sub> 93°, Schmp. 49°; Ausb. 45%. Durch Wasser wird die Verbindung verflüssigt; sie ist gut darin löslich, aber nicht in allen Verhältnissen damit mischbar und zeigt charakteristischen Brenzgeruch, der an den der Methyl-Derivate erinnert.

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N (139.2) Ber. C 60.42 H 6.52 N 10.01 Gef. C 60.78 H 6.38 N 10.16.

Oxim: In konz. wäßr. Lösung mit Hydroxylaminhydrochlorid umgesetzt, wurde die theoretisch erwartete Menge Salzsäure gefunden; das Oxim kristallisiert ausgezeichnet in weißen Nadeln; aus Wasser Schmp. 125–126°.

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (152.2) Ber. C 54.44 H 6.54 N 18.60 Gef. C 54.52 H 6.54 N 18.25.

Das Acetyloxazol zeigte die Liebensche Jodoform-Reaktion. Durch Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid entstand das [2.5-Dimethyl-oxazolyl-(4)]-methylphenylcarbinol (III), das aus viel Wasser umkristallisiert werden konnte; Schmp. 95–96°.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N (217.3) Ber. N 6.45 Gef. N 6.31.

Acetylaminooxalacetessigester: Die Darstellung erfolgte ebenso wie die der Acetylaminoketone und wie diese ist auch der Acetylaminooxalacetessigester sehr hygroskopisch. Zur Reingewinnung wird das Rohprodukt in der halben Menge Wasser gelöst, unter Kühlung (Kältemischung) mit Kaliumcarbonat bis zur schwach alkal. Reaktion versetzt, die Lösung mit Benzol + Äther 3–4 mal extrahiert und der Auszug mit Kaliumcarbonat getrocknet. Bei der Destillation i. Vak. der Wasserstrahlpumpe ist manchmal etwas Zersetzung zu beobachten, nicht jedoch im Hochvakuum. Sdp.<sub>2-3</sub> 95–100°, Sdp.<sub>11</sub> 125–130°, Schmp. 47–48°; Ausb. 60–70%.

2.5-Dimethyl-4-carbäthoxy-oxazol (I): 20 g roher Acetylaminooxalacetessigester werden in 10 ccm Benzol gelöst und unter Eis-Kochsalz-Kühlung 14 g Thionylchlorid zugegeben, danach 10 Min. im Wasserbad erwärmt bis zum Aufhören der Chlorwasserstoff-Entwicklung. Beim Abdampfen von Benzol und überschüss. Säurechlorid

i. Vak. erstarrt das zurückbleibende Hydrochlorid von I. Dieses ist äußerst hygroskopisch, läßt sich aus Benzol umkristallisieren und schmilzt dann unscharf bei 70–75° unter teilweisem Zerfall. Zur Reingewinnung des Oxazols destilliert man das rohe Hydrochlorid i. Vak. der Ölpumpe. Das unter 4 Torr bei 145° siedende Destillat besteht aus einem Gemisch von freiem Oxazol und Hydrochlorid. Durch Aufnehmen in Äther, Behandeln mit konz. Kaliumcarbonat-Lösung und Trocknen mit Kaliumcarbonat erhält man 2.5-Dimethyl-4-carbäthoxy-oxazol vom Sdp.<sub>11</sub> 117° und Sdp.<sub>21</sub> 125°, eine hygroskopische, mit Wasser mischbare Flüssigkeit mit Brenzgeruch.

$C_8H_{11}O_2N$  (169.2) Ber. C 57.79 H 6.55 N 8.28 Gef. C 57.06 H 6.71 N 8.18.

2.5-Dimethyl-oxazol-carbonsäure-(4): Durch Verseifen des Esters in 20-proz. wäßr. Lösung mit der theoret. Menge Kaliumhydroxyd u. Abdampfen der Lösung, erhält man einen Brei des Kaliumsalzes, das aus wenig Alkohol umkristallisiert wird. Die Säure wird durch Versetzen der alkohol. Lösung des Kaliumsalzes mit der theoret. Menge 60-proz. Perchlorsäure in Freiheit gesetzt u. durch Verdampfen des alkohol. Filtrates, Trocknen über Diphosphorpentoxyd, Extraktion mit Dioxan in kleinen harten Kristallen gewonnen, die sich bei 220° zersetzen.

$C_8H_7O_3N$  (141.1) Ber. N 9.93 Gef. N 9.87.

Das Carbonsäureamid wurde durch 48-stdg. Behandeln des Esters mit gesättigtem alkohol. Ammoniak im Druckrohr bei 250° als gelbweißer Niederschlag erhalten; aus Wasser Schmp. 234°.

$C_8H_9O_2N_2$  (140.1) Ber. C 51.5 H 5.76 N 20.0 Gef. C 52.05 H 5.48 N 19.31.

Aus der alkohol. Mutterlauge konnte eine geringe Menge einer Verbindung vom Schmp. 79° isoliert werden, deren Analyse dem Dihydrat des 2.5-Dimethyl-imidazol-carbonsäure-(4)-amids nahe kommt.

$C_8H_9ON_3 + 2H_2O$  (175.1) Ber. C 41.1 H 7.5 N 24.0 Gef. C 41.8 H 8.44 N 21.33.

Durch Umsetzung von  $\frac{1}{30}$  Mol des Dimethyl-carbäthoxy-oxazols mit  $\frac{1}{10}$  Mol Phenylmagnesiumbromid wurde [2.5-Dimethyl-oxazolyl-(4)]-diphenyl-carbinol (IV) erhalten, das durch Extraktion mit einem Gemisch von Äther + Petroläther in Kristallen vom Schmp. 107–108° anfiel.

$C_{18}H_{17}O_2N$  (279.3) Ber. C 77.33 H 6.27 N 5.02 Gef. C 77.40 H 6.14 N 5.68.

Formylamino-aceton: 44 g Isonitroso-aceton werden in 300 g wasserfreier Ameisensäure mit 100 g Zinkstaub reduziert. Das Filtrat vom Zinkformiat wird durch azeotrope Destillation mit Ameisensäure-isopropylester, der nach Abtrennung des Wassers in das Siedegefäß zurückgeleitet wird, von Wasser befreit.

Formylamino-aceton siedet bei 97°/20 Torr und kristallisiert nach längerem Stehen in sehr hygroskopischen Platten vom Schmp. 39–40°.

Quecksilberchlorid-Molekülverbindungen von Oxazolen: Die Molekülverbindungen wurden in konz. wäßr. Lösung erhalten und aus heißem Wasser umkristallisiert:

Verb. von Quecksilberchlorid +	2.4.5-Trimethyl-oxazol	Schmp. 165°
" " "	+ 2.5-Dimethyl-oxazol	Schmp. 128°
" " "	+ 2.5-Dimethyl-4-carbäthoxy-oxazol	Schmp. 112°
" " "	+ 2.5-Dimethyl-4-acetyl-oxazol	Schmp. 145°.

Die Verbindungen geben untereinander Misch-Schmelzpunkts-Erniedrigungen, sind also zur Charakterisierung der Oxazole geeignet.