

Das Chloroplatinat schmolz unter Zersetzung bei 240°. Glührückstand aus 78.1 mg Chloroplatinat ($C_5H_7ON \cdot H_2PtCl_6$, 507.1): Ber. Pt 30.5 mg, gef. Pt 30.2 mg.

Fraktion 2: Der krist. Rückstand wurde mehrmals mit siedendem Amylalkohol ausgezogen. Beim Abkühlen der Extrakte kristallisierte 4.5-Dimethyl-imidazol-hydrobromid vom Schmp. und Misch-Schmp. 265°; Ausb. 13.8 g (47% d.Th.). Mit Kaliumcarbonat destilliert, entstand die freie Base vom Sdp.₁₅ 170–175°.

4(5)-*m*-Nitro-phenyl-imidazol aus 8 g *m*-Nitro- ω -brom-acetophenon und 50 ccm Formamid in 2 Stdn. Nach Stehenlassen über Nacht wurden Kristalle abgesaugt und diese aus Wasser, dann aus Malonester umkristallisiert. Ausb. 4.5 g (72% d.Th.); gelbe Kristalle vom Schmp. 224°.

$C_9H_7O_2N_3$ (189.2) Ber. C 57.14 H 3.73 N 22.22 Gef. C 57.55 H 4.09 N 22.06

4(5)-*p*-Methoxy-phenyl-imidazol aus 7 g *p*-Methoxy- ω -brom-acetophenon und 40 ccm Formamid in 2 Stdn. Das Reaktionsgemisch wurde in Salzsäure (1:10) eingegossen, die Lösung unter Zusatz von Tierkohle aufgeköcht und nach dem Abkühlen das Filtrat mit Ammoniak neutralisiert; die ausgefallenen Kristalle wurden aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Ausb. 3.6 g (62% d.Th.) Blättchen vom Schmp. 137°.

$C_{10}H_{10}ON_2$ (174.1) Ber. N 16.08 Gef. N 15.66

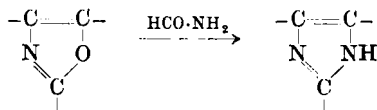
17. Gerhard Theilig: Untersuchungen in der Oxazolreihe und Umwandlungen von Oxazolen in Imidazole mittels Formamids (Formamid-Reaktionen, II. Mitteil.*)

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 26. Juni 1952)

Die Methode der Umwandlung von Oxazolen in Imidazole mittels Formamids wird auf ihre Anwendbarkeit und Grenzen untersucht. Ringspaltungen an Oxazolen führen zu α -Amino-keton-Derivaten.

Mit Hilfe von Formamid ist es möglich, eine Reihe von Oxazolen in die entsprechenden Imidazole umzuwandeln*).



Erhitzt man beispielsweise 4-Phenyl-oxazol mit Formamid im Überschuß 3 Stdn. zum Sieden, so erhält man in 95-proz. Ausbeute das 4(5)-Phenyl-imidazol.

Diese Reaktion wendeten wir auf eine größere Zahl von Oxazolen an, deren Darstellung zunächst beschrieben werden soll.

Darstellung von Oxazolen¹⁾

Die Darstellung der als Ausgangsstoffe dienenden Oxazole erfolgte durch Anwendung und weiteren Ausbau bekannter Methoden. Die in der Literatur bisher nicht bekannten Glieder und Verbesserungen der präparativen Methodik seien hier kurz wiedergegeben:

*) I. Mitteil.: H. Bredereck u. G. Theilig, s. vorstehende Mitteilung.

¹⁾ Mitbearbeitet von U. Kleeborg u. R. Höhn.

Aus α -Brom-ketonen und Säureamiden wurden nach dem von F. O. Blümlein²⁾ und M. Lewy³⁾ gefundenen Verfahren die in der Tafel 1 aufgeführten Oxazole von uns dargestellt:

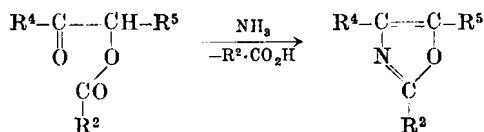
Tafel 1. Oxazole aus α -Brom-ketonen und Säureamiden

Oxazole	Ausb. %	Sdp. ⁴⁾
4.5-Dimethyl-oxazol	21	128–133°/760 Torr
2- <i>n</i> -Propyl-4-phenyl-oxazol	15	148–152°/12 Torr
4.5-Dimethyl-2- <i>n</i> -propyl-oxazol	36	175–185°/760 Torr
5-Äthyl-2.4-di- <i>n</i> -propyl-oxazol	70	95– 98°/13 Torr
2.4.5-Trimethyl-oxazol	67	42– 48°/20 Torr
4.5-Diphenyl-oxazol	41	190–194°/14 Torr

Die vier ersten Glieder waren bisher noch nicht beschrieben, die beiden letzten wurden erstmals nach dieser Methode dargestellt. Versuche, aus α -Brom-butyrophenon und α -Brom-isobutyl-*p*-tolyl-keton mit Acetamid oder Butyramid Oxazole zu erhalten, schlugen fehl.

Davidson⁵⁾ hatte Benzoinacetat in Eisessig mit Ammoniumacetat umgesetzt und 2-Methyl-4.5-diphenyl-oxazol, aus dem Benzoinbenzoat entsprechend 2.4.5-Triphenyl-oxazol erhalten. Wir konnten zeigen, daß diese Synthese aus acylierten Acyloinen nach mehreren Seiten hin ausbaufähig ist und eine der glattesten Oxazol-Synthesen darstellt.

Nur im Falle der in 5-Stellung unsubstituierten Oxazole erhält man schlechte Ausbeuten. Wir verwendeten zunächst Ester der aliphatischen Acyloine mit aliphatischen Carbonsäuren:



Als Lösungsmittel benutzten wir zuerst die dem Rest R² entsprechenden Säuren R²·CO₂H und leiteten die berechnete Menge Ammoniak ein; später stellten wir jedoch fest, daß es in allen Fällen möglich ist, in Eisessig mit Ammoniumacetat zu arbeiten, ohne daß Umesterung an der Gruppe R²·CO·O— zu befürchten wäre. Nach diesem Verfahren wurden die folgenden Oxazole dargestellt:

Tafel 2. Oxazole aus acylierten aliphatischen Acyloinen

Verwendete Acyloinacetate	Erhaltene Oxazole	Ausb. %	Sdp.
Propionoin-acetat	2-Methyl-4.5-diäthyl-	82	64–65°/17 Torr
Propionoin-propionat	2.4.5-Triäthyl-	80	62–64°/9 Torr
Butyroiin-acetat	2-Methyl-4.5-di- <i>n</i> -propyl-	85	85–86°/14 Torr
Isobutyroiin-acetat	2-Methyl-4.5-di- <i>i</i> -propyl-	67	62–72°/12 Torr
Benzoin-butyrat	2- <i>n</i> -Propyl-4.5-diphenyl-	44	220–222°/12 Torr
Benzoin-isovalerianat	2- <i>i</i> -Butyl-4.5-diphenyl-	60	182°/0.4 Torr
Benzoin-oenanthat	2- <i>n</i> -Hexyl-4.5-diphenyl-	29	160–163°/0.01 Torr

Die aufgeführten Verbindungen waren bisher noch nicht beschrieben.

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 17, 2578 [1884].

³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 2576 [1887], 21, 924, 2192 [1888].

⁴⁾ Oxazole zeigen verhältnismäßig große Siedepunktsintervalle; vergl. z. B. R. Wiley, u. Mitarb., J. org. Chemistry 12, 43 [1947]; J. Amer. chem. Soc. 70, 2005 [1948].

⁵⁾ D. Davidson u. Mitarb., J. org. Chemistry 2, 328 [1937].

Auch die Ester der α -Oxy-alkyl-phenyl-ketone ließen sich auf diese Weise zum Oxazolring kondensieren:

Tafel 3. Oxazole aus α -Acyloxy-ketonen

Eingesetzte α -Acyloxy-ketone	Erhaltene Oxazole	Ausb. %	Sdp.
α -Acetoxy-butyrophenon	2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-	50	133—135°/10 Torr
<i>p</i> -Methyl- α -acetoxy-isovalerophenon	2-Methyl-5- <i>i</i> -propyl-4- <i>p</i> -tolyl-	50	149—151°/10 Torr
Acetolacetat	2,4-Dimethyl-	22	103—110°/760 Torr
ω -Acetoxy-acetophenon	2-Methyl-4-phenyl-	11	Schmp. 41°

Die beiden ersten Verbindungen waren bisher unbekannt.

Zu den Estern der α -Oxy-ketone kann man durch Umsetzung der α -Bromketone mit den Natriumsalzen von Carbonsäuren gelangen. Besonders im Falle der gemischt aliphatisch-aromatischen Glieder ist dieser Weg von Vorteil.

Als Lösungsmittel dient Alkohol oder die veresternde Säure. Es war daher naheliegend, die erhaltenen α -Acyloxy-ketone aus der als Lösungsmittel verwendeten Säure gar nicht zu isolieren, sondern die Oxazol-Synthese unmittelbar anzuschließen, indem man Ammoniak einleitet bzw. Ammoniumsalz zugibt.

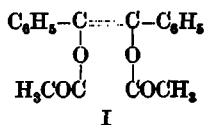
In dieser Ausführungsform der Synthese entstanden die Oxazole der Tafel 4.

Tafel 4. Oxazole aus Bromketonen und Säuren

Eingesetzte Bromketone u. Säuren	Erhaltene Oxazole	Ausb. %	Sdp.
α -Brom-butyrophenon + Propionsäure	2,5-Diäthyl-4-phenyl-	55	139—144°/10 Torr
α -Brom-isocaprophenon + Essigsäure	2-Methyl-5- <i>i</i> -butyl-4-phenyl-	72	155—157°/12 Torr
α -Brom-propiofenon + Propionsäure	5-Methyl-2-äthyl-4-phenyl-	62	131—133°/9 Torr
α -Brom-propiofenon + Buttersäure	5-Methyl-2-propyl-4-phenyl-	31	145—146°/10 Torr
ω -Brom-acetophenon + Buttersäure	2-Propyl-4-phenyl-	6	148—152°/12 Torr
α -Brom-propiofenon + Essigsäure	2,5-Dimethyl-4-phenyl-	66	136—137°/12 Torr
α -Brom-butyrophenon + Essigsäure	2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-	65	146—148°/12 Torr

Bei den in 5-Stellung unsubstituierten Oxazolen ist auch hier die Ausbeute wesentlich geringer.

Eine weitere Variation der Methode ergibt sich bei Verwendung der Diester der Endiole, von denen sich z.B. das Stilbendioldiacetat (I)⁹⁾ bei der Acetylierung des Benzoin mit Acetanhydrid und Kaliumacetat bildet.



Entsprechende Verbindungen der aliphatischen Reihe entstehen direkt aus Carbonsäurechloriden und Natrium-

⁹⁾ R. P. Barnes, J. Amer. chem. Soc. 62, 894 [1940].

metall in Äther, der eine Spur Wasser enthält⁷⁾. Setzt man die so erhaltenen Endiol-diester in der entsprechenden Fettsäure oder in Eisessig mit Ammoniak um, so entstehen symmetrisch trisubstituierte Oxazole:

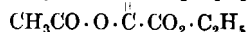
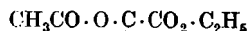
Tafel 5. Trisubstituierte Oxazole aus Endiol-diestern

Oxazole	Ausb. %	Sdp.
2.4.5-Triäthyl-oxazol	63	72–73°/12 Torr
2.4.5-Tripropyl-oxazol	61	116–119°/17 Torr
2.4.5-Tri- <i>i</i> -butyl-oxazol	72	120–123°/13 Torr

Diese Verbindungen waren bisher ebenfalls unbekannt. Für den Mechanismus der Reaktion ist als erster Schritt die Verseifung einer Estergruppe anzunehmen. Das entstandene α -Acyloxy-keton kann dann unter Ammoniak-Addition an die Oxogruppe weiterreagieren.

Im Sinne dieser Deutung sollte eine aromatische Doppelbindung und eine phenolische Oxygruppe die Reaktion blockieren, da sie nicht im Gleichgewicht mit einer Ketogruppe steht. Tatsächlich wurde Oxyhydrochinon-triacetat unverändert aus dem Reaktionsgemisch wiedergewonnen.

Auch Diacetoxymaleinsäure-diäthylester (II) war nicht zur Reaktion zu bringen. Wahrscheinlich ist auch hier die Keto-Enol-Tautomerie blockiert. Es ist denkbar, daß die beiden Carbäthoxygruppen zusammen mit der Äthylen-Doppelbindung einen quasiaromatischen Zustand hervorrufen.

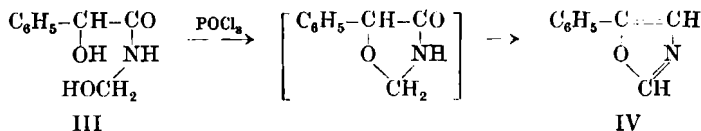


II

Für die später zu beschreibenden Spaltungsversuche war es schließlich wünschenswert, in 2-Stellung unsubstituierte Oxazole in Händen zu haben. Von den genannten Verfahren führt die Umsetzung der Bromketone mit Säureamiden nur zu geringen Ausbeuten. Die Kondensation der Acyloinester mit Ammoniak verläuft dagegen befriedigend; die Schwierigkeit liegt in der Darstellung der notwendigen Acyloinformiate. Wir gelangten zum Ziel, indem wir das Acyloin mit einer Mischung von wasserfreier Ameisensäure und Acetanhydrid einige Tage bei Zimmertemperatur stehenließen.

Auf diesem Wege stellten wir aus Benzoinformiat das 4.5-Diphenyl-oxazol her.

Cornforth⁸⁾ konnte aus α -Oxy-säureamiden und Aldehyden Oxazolidone erhalten, die er dann mit Phosphoroxychlorid in Oxazole überführte. Die direkte Anwendung dieses Verfahrens auf Formaldehyd scheiterte an dessen Flüchtigkeit. Dagegen konnten wir *N*-Oxymethyl-mandelsäureamid (III) in einer Stufe mit Phosphoroxychlorid zum 5-Phenylloxazol (IV) cyclisieren:

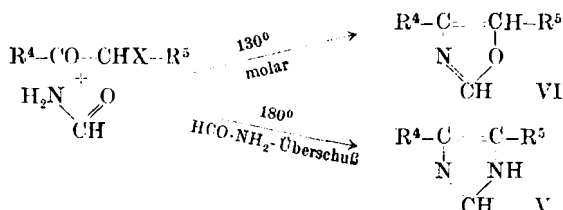


⁷⁾ A. Freund, Liebigs Ann. Chem. 118, 33 [1861]; F. Münchmeyer, Ber. dtsh. chem. Ges. 19, 1846 [1886]; A. Basse u. H. Klinger, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 1217 [1898]; F. Anderlini, Gazz. chim. ital. 25 II, 48 [1918]; H. Klinger u. L. Schmitz, Ber. dtsh. chem. Ges. 24, 1274 [1891].

⁸⁾ J. W. Cornforth u. R. H. Cornforth, J. chem. Soc. [London] 1949, 1028.

Umwandlung von Oxazolen in Imidazole mittels Formamids⁹⁾

Wir hatten die Umwandlung von Oxazolen in Imidazole beobachtet, als wir die Umsetzung von α -Halogen-ketonen mit Formamid untersuchten. Wir fanden, daß sich mit einem Formamid-Überschuß bei Siedetemperatur (180° bis 190°) Imidazole (V) bilden, während nach älteren Arbeiten von Blümlein²⁾ und Lewy³⁾ mit molaren Mengen und bei 130° aus den gleichen Reaktionspartnern Oxazole (VI) entstehen:



Wir vermuteten daher, daß die Oxazole Zwischenprodukte bei unserer Imidazol-Synthese sind, und setzten die Oxazole selbst mit Formamid um.

Wir verwandten dabei zunächst Oxazole mit freier 2-Stellung (VI), wie sie aus der Synthese von Blümlein mit Formamid hervorgehen. Diese Oxazole werden mit Formamid in glatter Reaktion in Imidazole (V) verwandelt.

Tafel 6. Umwandlung von 2-, 4- und 5-substituierten Oxazolen in Imidazole

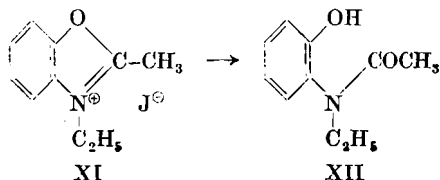
Funktionelle Gruppen u. Substitutionsstellen im Oxazol				Imidazol-Bildung
Nr.	R ²	R ⁴	R ⁵	
1	H	Phenyl	H	+
2	„	Methyl	Methyl	+
3	Methyl	Phenyl	„	+
4	„	Methyl	„	+
5	„	Phenyl	Äthyl	+
6	„	<i>n</i> -Propyl	<i>n</i> -Propyl	—
7	„	<i>i</i> -Propyl	<i>i</i> -Propyl	—
8	„	<i>p</i> -Tolyl	„	—
9	„	Phenyl	<i>i</i> -Butyl	+
10	„	„	Phenyl	+
11	Äthyl	„	Methyl	÷
12	„	Äthyl	Äthyl	—
13	„	Phenyl	„	—
14	<i>n</i> -Propyl	„	H	—
15	„	Methyl	Methyl	—
16	„	Phenyl	„	—
17	„	<i>n</i> -Propyl	Äthyl	—
18	„	Phenyl	Phenyl	+
19	<i>n</i> -Hexyl	„	„	—
20	Phenyl	„	„	—

⁹⁾ Mitbearbeitet von U. Kleeberg.

¹³⁾ J. W. Cornforth u. Mitarbb., J. chem. Soc. [London] **1947**, 96, **1948**, 1960

Man erhält in erster Stufe α -Amino-keton-Derivate (VII, VIII), die an der Oxogruppe Ammoniak addieren. Die folgende Wasser-Abspaltung liefert Endiamin-Derivate (IX, X), die sich durch Austritt von Ammoniak bzw. Wasser zum aromatischen Imidazol-System stabilisieren. Mit Hilfe dieses Reaktions-Schemas läßt sich erklären, warum die Reaktion im Falle des Benzoxazols nicht eintritt.

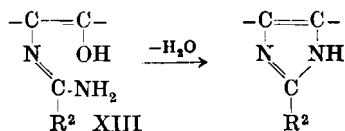
Nach S. Hünig¹⁴⁾ erhält man bei der Umsetzung von 2-Methyl-3-äthyl-benzoxazolium-jodid (XI) mit Formamid unter schonenden Bedingungen *N*-Äthyl-*N*-acetyl-*o*-amino-phenol (XII).



Es tritt also auch in diesem Falle Ringöffnung ein, aber die Aminierungs-Reaktion und damit die Imidazol-Bildung bleibt aus, weil die auftretende phenolische OH-Gruppe nicht mit einer Ketogruppe im Gleichgewicht steht, die dann Ammoniak addieren könnte.

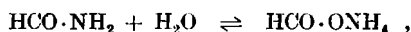
Die Entscheidung zwischen Weg 1 und 2 ist bisher nicht einwandfrei möglich. Die Ammonolyse (Weg 1) ist zunächst einleuchtender, da im Formamid bei 180° freies Ammoniak verfügbar ist. Für diesen Weg spricht ferner die Verwendungsmöglichkeit von Anilin als Reaktionspartner.

Gegen den Weg 1 spricht die folgende diskutierbare Reaktion, die auch im Falle des Benzoxazols mit einer phenolischen OH-Gruppe möglich sein sollte:



Die primär durch ammonolytische Ringöffnung entstandene Verbindung XIII mit Amidin-Struktur schließt unmittelbar unter Wasser-Austritt den Imidazolring. Damit ist das Ausbleiben der Reaktion bei Benzoxazol nicht erklärbar.

Aus diesen Gründen neigen wir eher dazu, den Weg 2 anzunehmen. Es bleibt dort die Herkunft des für die hydrolytische Ringspaltung notwendigen Wassers zu erklären. Im Falle des 2-Methyl-4,5-diphenyl-oxazols beträgt die molare Menge Wasser weniger als 1% der von uns eingesetzten Formamidmenge. Wie das oben angegebene Formelschema erkennen läßt, wird aber in der vierten Stufe ein Mol. Wasser abgespalten und damit zurückgewonnen. Zum Ingangsetzen der Reaktion würden also kleinste Wassermengen genügen. Da Formamid mit Wasser und Ammoniumformiat im Gleichgewicht steht:

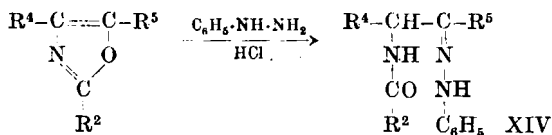


und andererseits Ammoniumformiat bei der Vakuum-Destillation des Formamids in kleinen Mengen mitsublimiert, müssen wir stets mit einem geringen Wassergehalt in unserem durch Destillation gereinigten Formamid rechnen.

¹⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. 574, 102 [1951].

Ringspaltungen an Oxazolen¹⁵⁾

Während nach den Angaben der älteren Literatur¹⁶⁾ Phenylhydrazin nicht auf Oxazole einwirkt, gelingt es in Gegenwart von Salzsäure in verd. wäßr. Lösung bei einer Reihe von Oxazolen, die nur kleine aliphatische Substituenten tragen, den Ring zu sprengen. Man erhält Produkte, die nicht kristallisierbar sind, deren Analysen jedoch gut auf die Phenylhydrazone der α -Acylamino-ketone (XIV) stimmen.



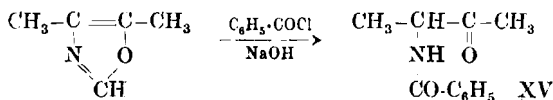
Kristallisierte Spaltprodukte erhält man bei Anwendung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in verd. salzsaurer Lösung. Cornforth¹³⁾ spaltete auf diese Weise 2-Methyl-oxazol-carbonsäure-(4)-äthylester auf. Wir untersuchten eine Reihe der von uns hergestellten Oxazole (Tafel 7).

Tafel 7. Spaltbarkeit von Oxazolen mit Dinitrophenylhydrazin

Oxazole	2,4-Diphenyl-hydrazone von	Schmp.
4-Phenyl-oxazol	α -Formamino- α -phenyl-acetaldehyd	245°
2-Methyl-4-phenyl-oxazol	α -Acetamino- α -phenyl-acetaldehyd	234°
4,5-Dimethyl-oxazol	[α -Formamino-äthyl]-methyl-keton	223°
2,4,5-Trimethyl-oxazol	[α -Acetamino-äthyl]-methyl-keton	304°
2-Methyl-4,5-diäthyl-oxazol ..	[α -Acetamino-propyl]-äthyl-keton	278°
2,4,5-Triäthyl-oxazol	[α -Propionamino-propyl]-äthyl-keton	260°

Während die ersten Glieder bereits nach wenigen Minuten in der Kälte reagierten, war bei den letztgenannten stundenlanges Kochen notwendig. Oxazole mit längeren aliphatischen Substituenten konnten nicht mehr zur Ringspaltung gebracht werden. Besonders leicht wurden Oxazole mit freier 5-Stellung gespalten; hier scheint das aromatische System des Oxazols besonders schwach ausgeprägt zu sein, was durch die bei allen Synthesen zu beobachtende geringe Bildungsneigung dieser Glieder unterstrichen wird.

Die Ähnlichkeit der Ringsysteme Oxazol und Imidazol regte uns dazu an, die in der Imidazol-Reihe bekannte Ringspaltung mit Benzoylchlorid und Natronlauge nach E. Bamberger und B. Berle¹⁷⁾ und nach Windaus¹⁸⁾ auf die Oxazolreihe zu übertragen. Hierfür kommen wie in der Imidazol-Reihe nur Oxazole mit freier 2-Stellung in Frage. 4,5-Dimethyl-oxazol lieferte mit Benzoylchlorid und Natronlauge 3-Benzamino-butanon-(2) (XV).

¹⁵⁾ Mitbearbeitet von R. Höhn.¹⁶⁾ M. Lewy, Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 924 [1888]; E. Fischer, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 205 [1896].¹⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. 273, 351 [1893].¹⁸⁾ A. Windaus u. Mitarb., Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 2745 [1921].

Beim 4.5-Diphenyl-oxazol versagte die Reaktion auch dann, wenn man 3.5-Dinitro-benzoylchlorid verwendete; hier liegt eine Parallele zur Imidazol-Reihe vor.

Beschreibung der Versuche

Über die allgemeinen Versuchsbedingungen bei Umsetzungen mit siedendem Formamid siehe die vorstehende Arbeit.

Oxazole aus α -Brom-ketonen und Säureamiden

4.5-Dimethyl-oxazol: 38 g Methyl-[α -brom-äthyl]-keton und 90 g Formamid wurden 5 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und anschließend i. Vak. destilliert. Die Fraktion vom Sdp.₁₃ 35–65° wurde gesondert aufgefangen und bei Normaldruck erneut destilliert. Sdp.₇₆₀ 128–133°; Ausb. 5 g (21% d.Th.).

C₅H₇ON (97.1) Ber. N 14.42 Gef. N 14.39

4.5-Diphenyl-oxazol: 14 g Desylechlorid und 7 ccm Formamid wurden 3 Stdn. auf 120–140° erhitzt, in Wasser gegossen, das Reaktionsprodukt zweimal mit Äther extrahiert und i. Vak. destilliert. Sdp.₁₄ 190–194°; Ausb. 5.5 g (41% d.Th.). Die Verbindung wurde von F. R. Japp und T. S. Murray¹¹⁾ aus Benzoin, Kaliumcyanid und Schwefelsäure dargestellt.

2-*n*-Propyl-4-phenyl-oxazol: 28 g ω -Brom-acetophenon und 28 g Butyramid wurden 3 Stdn. auf 140° erwärmt; nach Eingießen in Wasser wurde das abgeschiedene Öl destilliert. Sdp.₁₂ 148–152°; Ausb. 4 g (15% d.Th.).

C₁₂H₁₃ON (187.2) Ber. N 7.48 Gef. N 6.92

2.4.5-Trimethyl-oxazol: Aus 16 g Methyl-[α -brom-äthyl]-keton und 14 g Acetamid in 2½ Stdn. bei 110°; es wurde vom abgeschiedenen Ammoniumbromid abgenutzt und destilliert. Sdp.₂₀ 42–48°; Ausb. 7 g (67% d.Th.).

F. Wrede und G. Feuerriegel¹⁹⁾ geben den Sdp. 134° an.

4.5-Dimethyl-2-*n*-propyl-oxazol: Aus 12 g Methyl-[α -brom-äthyl]-keton und 15 g Butyramid in 2 Stdn. bei 120°; nach Eingießen in Wasser wurde das abgeschiedene Öl destilliert. Sdp. 175–185°; Ausb. 4 g (36% d.Th.).

C₈H₁₃ON (139.2) Ber. N 10.06 Gef. N 9.72

5-Äthyl-2.4-di-*n*-propyl-oxazol: Aus 5 g α -Brom-di-*n*-propyl-keton und 10 g Butyramid bei 1stdg. Kochen. Bei der Wasserdampfdestillation schied sich ein hellgelbes Öl ab, das i. Vak. erneut destilliert wurde. Sdp.₁₃ 95–98°; Ausb. 3.3 g (70% d.Th.).

C₁₁H₁₉ON (181.3) Ber. N 7.73 Gef. N 8.37

Oxazole aus Acyloinestern und Ammoniak

2-Methyl-4.5-diäthyl-oxazol: 29 g Propionoin-acetat wurden in 100 ccm Eisessig mit 50 g Ammoniumacetat 1 Stde. unter Rückfluß gekocht; es wurde in Wasser gegossen, das Öl abgetrennt und destilliert. Farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von ätherischem Geruch. Sdp.₁₇ 64–65°; Ausb. 21 g (82% d.Th.).

C₈H₁₃ON (139.2) Ber. N 10.06 Gef. N 10.08

2.4.5-Triäthyl-oxazol: 12 g Propionoin-propionat, 70 ccm Propionsäure und 22 g Ammoniumpropionat wurden 1¼ Stde. unter Rückfluß gekocht und wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Sdp.₉ 62–64°; Ausb. 8.5 g (80% d.Th.).

C₉H₁₅ON (153.2) Ber. N 9.14 Gef. N 9.12

2-Methyl-4.5-di-*n*-propyl-oxazol: Aus 15 g Butyroid-acetat, 80 ccm Eisessig und 30 g Ammoniumacetat bei 1stdg. Kochen unter Rückfluß. Sdp.₁₀ 82–84°; Ausb. 11.5 g (85% d.Th.). Fast farblose Flüssigkeit von ätherischem Geruch.

C₁₀H₁₇ON (167.2) Ber. N 8.38 Gef. N 8.40

¹⁹⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 218, 129 [1933].

2-Methyl-4.5-di-*i*-propyl-oxazol: Aus 10 g Isobutyroin-acetat, 50 ccm Eisessig, 20 g Ammoniumacetat bei 1stdg. Kochen unter Rückfluß. Sdp.₁₂ 62–72°; Ausb. 6 g (67% d.Th.). Die Verbindung mit Quecksilber(II)-chlorid wurde analysiert.

$C_{10}H_{17}ON \cdot HgCl_2$ (438.8) Ber. N 3.19 Gef. N 3.13

Benzoin-*n*-butyrat: 30 g Benzoin und 35 g Buttersäurechlorid werden bei 40° gehalten, bis alles gelöst ist, dann auf dem Wasserbad erhitzt, bis kein Chlorwasserstoff mehr entweicht. Nach Eingießen in Wasser fällt Butyrylbenzoin kristallin aus; Schmp. 63° (aus verd. Alkohol).

$C_{18}H_{18}O_3$ (282.3) Ber. C 76.57 H 6.43 Gef. C 76.83 H 6.51

2-*n*-Propyl-4.5-diphenyl-oxazol: In 40 ccm Buttersäure wurden 3 g Ammoniak eingeleitet; dann wurden 11 g Benzoin-butyrat zugegeben und 1½ Stdn. unter Rückfluß gekocht; Sdp.₁₂ 220–222°. Gelbes Öl, Schmp. 69° (aus Petroläther); Ausb. 4.5 g.

$C_{18}H_{17}ON$ (263.3) Ber. C 82.10 H 6.51 N 5.32 Gef. C 82.41 H 6.41 N 5.75

Im Destillationsrückstand befanden sich 4 g 2-*n*-Propyl-4.5-diphenyl-imidazol vom Schmp. 206° (aus Malonester).

Benzoin-*i*-valerianat: 31 g Benzoin und 36 g Isovaleriansäurechlorid wurden bei 40–50° gehalten, bis alles Benzoin gelöst war, und anschließend auf dem siedenden Wasserbad, bis kein Chlorwasserstoff mehr entwich. Nach dem Waschen mit Soda-Lösung und Wasser wurde das viscose Produkt durch Erwärmen getrocknet und roh weiterverarbeitet.

2-*i*-Butyl-4.5-diphenyl-oxazol: Aus 36 g Benzoin-*i*-valerianat, 120 ccm Eisessig und 45 g Ammoniumacetat bei 1stdg. Kochen unter Rückfluß. Sdp._{0.4} 182°; Ausb. 20 g (60% d.Th.).

$C_{19}H_{19}ON$ (277.3) Ber. N 5.05 Gef. N 5.27

2-*n*-Hexyl-4.5-diphenyl-oxazol: Aus 22 g Benzoin-*o*-enanthat, 100 ccm Eisessig und 40 g Ammoniumacetat bei 1½stdg. Kochen unter Rückfluß. Sdp._{0.01} 160 bis 163°; Ausb. 6 g (29% d.Th.).

$C_{21}H_{23}ON$ (305.4) Ber. N 4.59 Gef. N 4.92

Oxazole aus α -Acyloxy-ketonen

2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-oxazol: Aus 15 g α -Oxy-butyrophenonacetat, 75 ccm Eisessig und 30 g Ammoniumacetat bei 1stdg. Kochen unter Rückfluß; es wird mit Wasserdampf destilliert, das übergegangene Öl ausgeäthert und erneut destilliert. Sdp.₁₀ 133–135°; Ausb. 7 g (50% d.Th.) an fast farblosem Öl.

$C_{12}H_{13}ON$ (187.2) Ber. N 7.48 Gef. N 7.56

2-Methyl-5-*i*-propyl-4-*p*-tolyl-oxazol: Aus 13 g *p*-Methyl- α -oxy-isovalerophenonacetat, 60 ccm Eisessig und 30 g Ammoniumacetat bei 1stdg. Kochen unter Rückfluß. Sdp.₁₀ 149–151°; Ausb. 6 g (50% d.Th.).

$C_{14}H_{17}ON$ (215.3) Ber. N 6.50 Gef. N 6.70

Oxazole aus α -Brom-ketonen, Natriumsalz von Carbonsäuren und NH_3

2.5-Diäthyl-4-phenyl-oxazol: 32 g α -Brom-butyrophenon, 27 g Natriumpropionat und 60 g Propionsäure wurden 2 Stdn. gekocht, vom abgeschiedenen Natriumbromid abgesaugt und nach Zugabe von 45 g Ammoniumpropionat noch 1½ Stdn. weitergeköcht. Sdp.₁₀ 139–144°; Ausb. 14 g (55% d.Th.).

Die Quecksilber(II)-chlorid-Verbindung wurde analysiert:

$C_{13}H_{15}ON \cdot HgCl_2$ (472.8) Ber. N 2.96 Gef. N 3.10

Der Destillationsrückstand wurde mit Salzsäure ausgekocht und das Filtrat mit Ammoniak gefällt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol schmolz das erhaltene 2.5-Diäthyl-4-phenyl-imidazol bei 143–144°.

2-Methyl-5-*i*-butyl-4-phenyl-oxazol: Aus 25.5 g α -Brom-isocaprophenon, 17 g Natriumacetat und 85 ccm Eisessig bei 2stdg. Kochen unter Rückfluß; man

saugt ab, fügt 40 g Ammoniumacetat zu und kocht noch $1\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß. Sdp.₁₀ 143–145°; Ausb. 17.5 g (82% d.Th.).

$C_{14}H_{17}ON$ (215.3) Ber. N 6.51 Gef. N 6.50

5-Methyl-2-äthyl-4-phenyl-oxazol: Aus 21 g α -Brom-propiophenon, 19 g Natriumpropionat, 80 ccm Propionsäure und 30 g Ammoniumpropionat wie vorstehend beschrieben. Sdp.₉ 131–133°; Ausb. 11.5 g (62% d.Th.).

$C_{12}H_{15}ON$ (187.2) Ber. N 7.48 Gef. N 7.87

5-Methyl-2-*n*-propyl-4-phenyl-oxazol: Man kocht 22 g α -Brom-propiophenon, 25 g Natriumbutyrat und 80 ccm Buttersäure 2 Stdn. unter Rückfluß, gibt eine Lösung von 6 g Ammoniak in 40 ccm Buttersäure zu und kocht $1\frac{1}{2}$ Stdn. weiter. Sdp.₁₀ 145–146°; Ausb. 6.3 g (31% d.Th.).

$C_{13}H_{18}ON$ (201.3) Ber. N 6.96 Gef. N 6.83

2-*n*-Propyl-4-phenyl-oxazol: Aus 27 g ω -Brom-acetophenon, 30 g Natriumbutyrat, 100 ccm Buttersäure und später 5.5 g Ammoniak in 50 ccm Buttersäure. Sdp.₁₂ 148–152°; Ausb. 1.5 g (6% d.Th.). Die Substanz stimmt in ihren Eigenschaften mit der S. 104 beschriebenen überein, die aus Bromketon und Säureamid entstanden war.

2,5-Dimethyl-4-phenyl-oxazol: Aus 43 g α -Brom-propiophenon, 30 g Natriumacetat, 50 ccm Eisessig und später 30 g Ammoniumacetat. Sdp.₁₂ 136 bis 138°; Ausb. 23 g (66% d.Th.).

$C_{11}H_{14}ON$ (173.2) Ber. N 8.09 Gef. N 7.96

2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-oxazol: Aus 28 g α -Brom-butyrophenon, 20 g Natriumacetat, 50 ccm Eisessig und später 20 g Ammoniumacetat. Sdp.₁₂ 146 bis 148°; Ausb. 15 g (65% d.Th.).

$C_{12}H_{16}ON$ (187.2) Ber. N 7.48 Gef. N 7.41

Oxazole aus Endiol-diestern

Hexen-(3)-diol-(3,4)-dipropionat, „Dipropionyl“: 13 g Natrium wurden unter Xylol geschmolzen und dann unter absol. Xylol mittels eines Vibromischers bei 110° fein zerstäubt. Nach dem Erkalten wurde das Xylol abgegossen, dreimal mit absol. Äther gewaschen und 500 ccm absol. Äther zugesetzt. Bei intensivem Rühren und siedendem Äther ließ man zunächst etwa 5 ccm Propionylchlorid zutropfen. Kommt die Reaktion nicht in Gang, so gibt man durch den Kühler 10 ccm feuchten Äther zu. Im Verlauf einer halben Stunde wurden insgesamt 46 g Propionylchlorid so zutropft, daß der Äther stets leicht im Sieden blieb; dann wurde noch eine Stunde weitergerührt. Die gelbliche, klare Lösung wurde dekantiert, mit Soda-Lösung neutral gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und fraktioniert. Sdp.₁₄ 119–121°; Ausb. an „Dipropionyl“ 16.5 g (58% d.Th.). Als wichtig für die Ausbeute erwies sich das optimale Verdünnungsverhältnis Säurechlorid : Äther = 1:10.

In analoger Weise wurden die folgenden Endiol-diester dargestellt:

Octen-(4)-diol-(4,5)-dibutyrat, „Dibutyryl“: Sdp.₁₈ 123–129°; Ausb. 62% d.Th.

2,7-Dimethyl-octen-(4)-diol-(4,5)-di-*i*-valerianat, „Diisovaleryl“: Sdp.₁₂ 157–166°; Ausb. 77% d.Theorie.

2,4,5-Triäthyl-oxazol: 8.5 g „Dipropionyl“ wurden mit 50 ccm Eisessig und 15 g Ammoniumacetat 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Eingießen in Wasser wurde das abgeschiedene Öl abgetrennt, mit Benzol extrahiert, mit Soda-Lösung gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und fraktioniert. Sdp.₁₂ 72–73°; Ausb. 3.6 g (63% d.Th.). Die Eigenschaften der Substanz stimmten mit denen der nach der modifizierten Davidson-Synthese dargestellten überein.

In gleicher Weise wurden die beiden folgenden Oxazole dargestellt:

2,4,5-Tri-*n*-propyl-oxazol: Sdp.₁₇ 116–119°; Ausb. 61% d.Theorie.

$C_{12}H_{21}ON$ (195.3) Ber. N 7.17 Gef. N 7.35

2,4,5-Tri-*i*-butyl-oxazol: Sdp.₁₃ 120–123°; Ausb. 72% d.Theorie.

$C_{15}H_{27}ON$ (237.4) Ber. N 5.90 Gef. N 5.72

Oxazole mit freier 2-Stellung

Formyl-benzoin: 50 ccm wasserfreie Ameisensäure und 50 ccm Acetanhydrid wurden unter Eiskühlung langsam gemischt, so daß die Temperatur der Mischung nie über 8° anstieg. Dann wurden 20 g Benzoin unter Umschütteln zugegeben und das Gemisch bei Zimmertemperatur unter gelegentlichem Umschütteln 3 Tage stehengelassen. Nachdem alles in Lösung gegangen war, wurde in 600 ccm Wasser langsam eingerührt, der abgeschiedene Kristallbrei abgesaugt und aus wenig Alkohol umkristallisiert. Schmp. 68°; der Misch-Schmelzpunkt mit Acetyl-benzoin zeigte starke Erniedrigung; Ausb. 18 g (79% d.Th.).

C₁₅H₁₂O₃ (240.3) Ber. C 74.99 H 5.03 CHO 12.07 Gef. C 75.20 H 5.41 CHO 11.79

4.5-Diphenyl-oxazol: 18 g Formyl-benzoin wurden zu einer Lösung von 8 g Ammoniakgas in 100 ccm Ameisensäure gegeben, eine Stde. unter Rückfluß gekocht und in 300 ccm Wasser eingegossen. Nach zweimaliger Extraktion mit Benzol wurden die getrockneten Extrakte fraktioniert. Sdp.₁₁ 188–192° in Übereinstimmung mit der Literatur¹⁹⁾; Ausb. 12 g (72% d.Th.).

5-Phenyl-oxazol: 2 g N-Oxymethyl-mandelsäureamid wurden mit 10 ccm Phosphoroxychlorid $\frac{1}{2}$ Stde. auf 65–70° erwärmt und das überschüss. Phosphoroxychlorid i.Vak. abgezogen. Die zurückbleibende zähe Masse wurde alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mehrmals mit Benzol extrahiert; nach Verdunsten des Benzols verblieb ein Sirup, der im Eisschrank nach mehreren Tagen erstarrte. Schmp. 39–40°; M. Bachstez²⁰⁾ gibt Schmp. 41–42° an; Ausb. 17% d. Theorie.

C₉H₇ON (145.2) Ber. N 9.65 Gef. N 9.65

Imidazole aus Oxazolen

4(5)-Phenyl-imidazol: 4 g 4-Phenyl-oxazol und 50 ccm Formamid wurden 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Aufarbeitung, wie beim 4(5)-Phenyl-imidazol aus ω -Brom-äcetophenon (s. vorstehende Arbeit) beschrieben, wurden 3.9 g (97% d.Th.) 4(5)-Phenyl-imidazol erhalten; Schmp. 128°, in Übereinstimmung mit der Literatur²¹⁾.

2-Methyl-4(5)-phenyl-imidazol: Aus 4 g 2-Methyl-4-phenyl-oxazol und 50 ccm Formamid in 3 Stdn. Ausb. 3.5 g (88% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 161° in Übereinstimmung mit der von R. Weidenhagen dargestellten Verbindung²²⁾.

4.5-Dimethyl-imidazol: Aus 4.5 g 4.5-Dimethyl-oxazol und 50 ccm Formamid in 3 Stdn. Ausb. 3.2 g (70% d.Th.); Schmp. 117°, in Übereinstimmung mit der von H. Künne²³⁾ dargestellten Verbindung.

2-Methyl-4.5-diphenyl-imidazol: Aus 6 g 2-Methyl-4.5-diphenyl-oxazol und 40 ccm Formamid in 3 Stdn. Nach Stehen über Nacht waren 5.1 g (85% d.Th.) des Imidazols auskristallisiert. Schmp. 241° (aus Malonester), in Übereinstimmung mit der Literatur⁵⁾.

2-n-Propyl-4.5-diphenyl-imidazol: Aus 4 g 2-n-Propyl-4.5-diphenyl-oxazol und 60 ccm Formamid in 4 Stdn. Über Nacht kristallisierten 3.3 g des Imidazols (82% d.Th.); Schmp. 206°, in Übereinstimmung mit der Literatur²⁴⁾.

2.4.5-Trimethyl-imidazol: Aus 3 g 2.4.5-Trimethyl-oxazol und 18 ccm Formamid in 5 Stdn. Nach Abdestillieren des überschüss. Formamids i.Vak. wurde der Rückstand mit wenig verd. Natronlauge versetzt und ausgeäthert; nach Verdampfen des Äthers blieben 1 g (33% d.Th.) 2.4.5-Trimethyl-imidazol zurück. Schmp. 128 bis 130° (aus Äther-Petroläther); Fittig u. Mitarbb. geben den Schmp. 130–131° für die Verbindung an²⁵⁾.

²⁰⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 3165 [1914].

²¹⁾ A. Pinner, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 4135 [1902].

²²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 574 [1937]. ²³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 2039 [1895].

²⁴⁾ B. Radziszewsky, Anz. Akad. Wiss. Krakau 1909, 213 (C. 1909 I, 1883).

²⁵⁾ R. Fittig, C. Daimler u. H. Keller, Liebigs Ann. Chem. 249, 206 [1888].

2-Methyl-5(4)-äthyl-4(5)-phenyl-imidazol: Aus 2 g 2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-oxazol und 10 ccm Formamid in 6 Stdn.; Ausb. (roh) 1.8 g (90% d.Th.). Hydrochlorid: Schmp. 127° (aus Malonester).

$C_{12}H_{14}N_2 \cdot HCl$ (222.7) Ber. N 12.58 Gef. N 12.22

2-Methyl-5(4)-i-butyl-4(5)-phenyl-imidazol: Aus 3.8 g 2-Methyl-5-i-butyl-4-phenyl-oxazol und 50 ccm Formamid in 3 Stdn. Nach Eingießen der Reaktionsmischung in verd. Salzsäure kristallisierte über Nacht das Hydrochlorid in Nadeln. Schmp. 194–196° (aus Malonester); Ausb. 1.3 g (29% d.Th.).

$C_{14}H_{18}N_2 \cdot HCl$ (250.8) Ber. C 67.05 H 7.64 N 11.17 Gef. C 67.04 H 7.57 N 11.19

5(4)-Methyl-2-äthyl-4(5)-phenyl-imidazol: Aus 3 g 5-Methyl-2-äthyl-4-phenyl-oxazol und 40 ccm Formamid in 3 Stdn.

Hydrochlorid: Schmp. 198–200° (aus Malonester); Ausb. 0.5 g an umkrist. Substanz (17% d.Th.).

$C_{12}H_{14}N_2 \cdot HCl$ (222.7) Ber. N 12.58 Gef. N 12.35

Ringspaltung von Oxazolen mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin

Bei allen Versuchen wurde eine 0.5-proz. Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 2*n*HCl verwendet. Im folgenden sind die aus verschiedenen Oxazolen bei der Spaltung erhaltenen Dinitrophenylhydrazone mit Ausbeuten und Eigenschaften zusammengestellt:

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des	erhalten aus	Niederschlag nach	Aussehen Schmp.	Ausb.
α -Formamino- α -phenyl-acetaldehyds $C_{13}H_{13}O_3N_3$ (343.3) Ber. N 20.40 Gef. N 20.31	4-Phenyl-oxazol	wenigen Min.	Gelborange Nadelchen 243–244°	87%
α -Acetamino- α -phenyl-acetaldehyds $C_{16}H_{15}O_3N_3$ (357.3) Ber. N 19.60 Gef. N 19.48	2-Methyl-4-phenyl-oxazol	wenigen Min.	Gelborange Nadelchen (aus Butanol) 233–235°	76%
[α -Formamino-äthyl]-methyl-ketons $C_{14}H_{13}O_3N_3$ (295.3) Ber. N 23.72 Gef. N 23.73	4,5-Dimethyl-oxazol	1 Stde.	Gelborange Nadelchen (aus Propanol) 222–223°	71%
[α -Acetamino-äthyl]-methyl-ketons $C_{16}H_{15}O_3N_3$ (309.3) Ber. N 22.65 Gef. N 22.96	Trimethyl-oxazol	1 Tag	Gelbe Nadelchen (aus Propanol) 304–307° (Zers.)	73%
[α -Acetamino-propyl]-äthyl-ketons $C_{17}H_{19}O_3N_3$ (337.3) Ber. N 20.76 Gef. N 20.89	2-Methyl-4,5-diäthyl-oxazol	einigen Stdn. Erhitzen auf 100°	Orangerote Nadelchen (aus Butanol) 277–278°	47%
[α -Propionamino-propyl]-äthyl-ketons $C_{19}H_{21}O_3N_3$ (351.4) Ber. N 19.93 Gef. N 19.81	2,4,5-Triäthyl-oxazol	20stdg. Kochen	Rote Nadelchen (aus Butanol) 259–261°	22%

