

HELLMUT BREDERECK, RUDOLF GOMPPER und FRIEDRICH REICH

Säureamid-Reaktionen, XIX<sup>1)</sup>

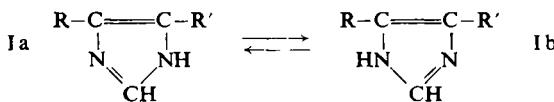
**Über ein anomales Verhalten von  $\alpha$ -Bromketonen  
bei der Synthese von Oxazolen und Thiazolen. —  
Zur Existenz tautomerer Imidazole**

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie  
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 5. Dezember 1959)

Bei der Umsetzung der isomeren Methyl-phenyl-oxazole mit Formamid entsteht 4(5)-Methyl-5(4)-phenyl-imidazol. Aus 1-Brom-1-phenyl-butanon-(2) und dem homologen 1-Brom-1-phenyl-pantanone-(2) erhält man mit Thiopharnstoff die entsprechenden 2-Amino-4-alkyl-5-phenyl-thiazole, mit anderen Thiocarbon-säureamiden die 5-Alkyl-4-benzyl-thiazole und mit Ammoniumsalzen von Carbonsäuren neben den 4-Alkyl-5-phenyl-oxazolen die 5-Alkyl-4-benzyl-oxazole.

Tautomere Imidazole im Sinne der beiden Formulierungen Ia und Ib konnten bisher nicht isoliert werden<sup>2)</sup>:



Nach der Wohl-Marckwaldschen Imidazol-Synthese<sup>2)</sup> kann man prinzipiell nicht mit dem Auftreten isomerer Imidazole rechnen, da die Vorstufe (Imidazolthione) in ihrer Gruppierung  $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-$  bereits symmetrisch ist und bei der Eliminierung des Schwefels mittels Salpetersäure primär ein Imidazoliumsalz — ebenfalls mit symmetrischer  $-\text{NH}=\text{CH}=\text{NH}$ -Struktur — entstehen muß (nebenstehende Formel).

Neuere IR-spektroskopische Untersuchungen von W. OTTING<sup>3)</sup> haben gezeigt, daß Imidazole in festem Zustand und in unpolaren Lösungsmitteln zwitterionische Struktur besitzen, womit jeder Versuch zur Trennung der Isomeren von vornherein zum Scheitern verurteilt ist. Aus unserem Institut wurde früher über die Umwandlung von Oxazolen in Imidazole mittels Formamids berichtet<sup>4)</sup>. Wir haben nunmehr versucht, isomere 4,5-disubstituierte Oxazole<sup>5)</sup> auf diesem Wege in Imidazole überzuführen. Berücksichtigt man die oben erwähnten Argumente, so war aus je einem Oxazol-Isomerenpaar jeweils nur *ein* Imidazolderivat zu erwarten.

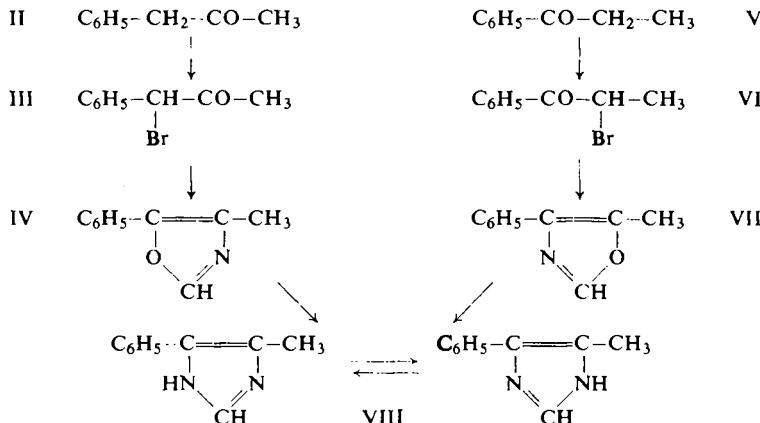
1) XVIII. Mitteil.: H. BREDERECK, H. HERLINGER und J. RENNER, Chem. Ber. 93, 230 [1960].

2) S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 1926 [1908]; s. K. HOFMANN, „Imidazole and its Derivatives“, Part I, S. 88, Interscience Publishers, New York 1953.

3) Chem. Ber. 89, 2887 [1956]. 4) G. THEILIG, Chem. Ber. 86, 96 [1953].

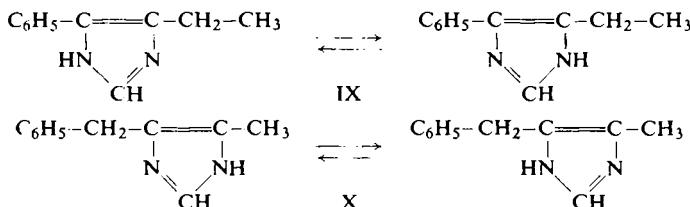
5) H. BREDERECK und R. GOMPPER, Chem. Ber. 87, 700 [1954].

Wir erhielten auch sowohl aus dem aus Methyl-benzyl-keton (II) über die Bromverbindung III mit Ammoniumformiat/Ameisensäure dargestellten 4-Methyl-5-phenyl-oxazol<sup>5)</sup> (IV) als auch aus dem aus Äthyl-phenyl-keton (V) über die Bromverbindung VI erhaltenen 5-Methyl-4-phenyl-oxazol<sup>5)</sup> (VII) dasselbe 4(5)-Methyl-5(4)-phenyl-imidazol (VIII).



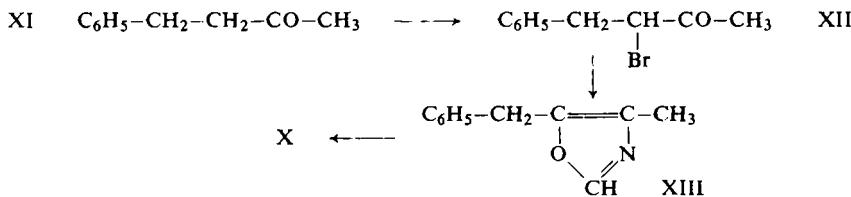
Gingen wir jedoch von höheren Alkyl-benzyl-ketonen bzw. höheren Alkyl-phenyl-ketonen aus, so resultierten mit Formamid überraschenderweise je *zwei* voneinander verschiedene Imidazolderivate, die jedoch die gleiche analytische Zusammensetzung besaßen.

Die zunächst mögliche Annahme, auf diese Weise tautomerer Imidazole erhalten zu haben, ließ sich durch die Ergebnisse der Protonierung widerlegen. Im Falle tautomerer Imidazole war bei der Salzbildung (Hydrochlorid, Pikrat) die Entstehung nur *eines* Salzes zu erwarten. Wir erhielten jedoch z. B. aus den aus Äthyl-benzyl-keton und Propyl-phenyl-keton auf dem oben beschriebenen Wege dargestellten beiden verschiedenen Imidazolderivaten zwei verschiedene Hydrochloride bzw. Pikrate. Aus den Salzen konnten die verschiedenen Ausgangs-Imidazole in unveränderter Form wieder zurückgewonnen werden. Damit war das Vorliegen tautomerer Imidazole ausgeschlossen, und es war die Frage nach der Struktur der erhaltenen, voneinander

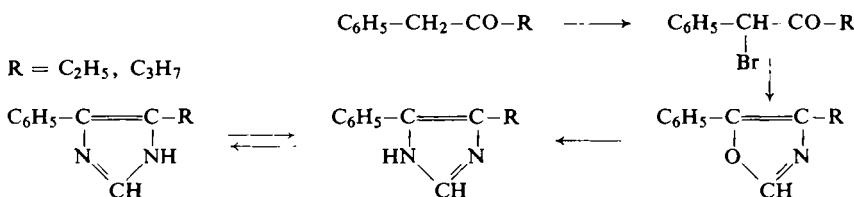


verschiedenen Imidazolderivate zu klären. Aufgrund der gleichen analytischen Zusammensetzung lag die Vermutung nahe, daß nur *eine* Verbindung die von uns erwartete Konstitution IX des Äthyl-phenyl-imidazols besitzt, die andere aber möglicherweise das hierzu isomere Methyl-benzyl-imidazol (X) darstellt.

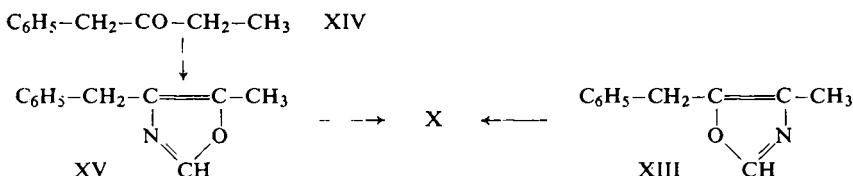
Wir stellten daher zum Vergleich das 4(5)-Methyl-5(4)-benzyl-imidazol (X) aus dem durch Bromieren von Benzylaceton (1-Phenyl-butanon-(3)) (XI) erhaltenen 2-Brom-1-phenyl-butanon-(3) (XII) über das 4-Methyl-5-benzyl-oxazol (XIII) her.



Dieses Imidazol X erwies sich tatsächlich als identisch mit dem einen der von uns erhaltenen Imidazolderivate und zwar mit der aus Äthyl-benzyl-keton (XIV) über die Bromverbindung und das Oxazol erhaltenen Verbindung. Damit war der von uns in Analogie zur Bildung von 4(5)-Methyl-5(4)-phenyl-imidazol (VIII) aus Methyl-benzyl-keton angenommene Reaktionsweg

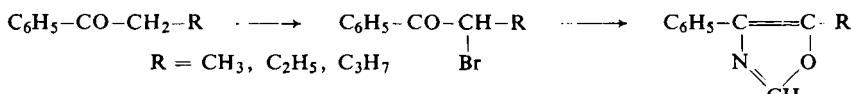


bei den höheren Alkyl-benzyl-ketonen offensichtlich in Frage gestellt, denn das aus Äthyl-benzyl-keton (XIV) erhaltene Methyl-benzyl-imidazol X kann nur über die entsprechenden isomeren Methyl-benzyl-oxazole XIII oder XV entstanden sein:



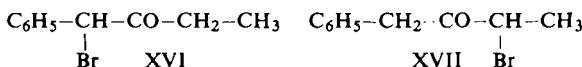
Wir sahen uns daher veranlaßt, die Methode der Oxazol-Darstellung aus höheren Alkyl-benzyl-ketonen<sup>5)</sup> zu überprüfen.

Die Darstellung von 5-alkyl-4-phenyl-substituierten Oxazolen aus Alkyl-phenyl-ketonen

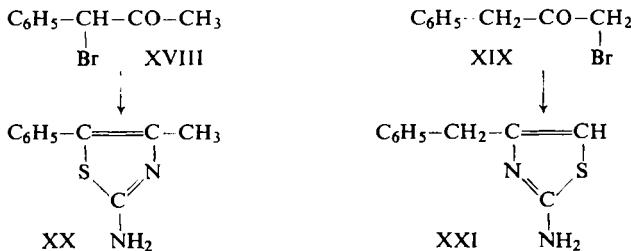


verlief ja eindeutig.

Zunächst war zu untersuchen, ob die Bromierung des Äthyl-benzyl-ketons (XIV) überhaupt zu einer einheitlichen Verbindung und nicht zu einem Gemisch der Bromierungsprodukte XVI und XVII führt:

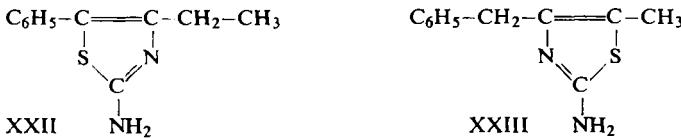


A. C. B. SMITH und Mitarbb.<sup>6)</sup> hatten aus den isomeren Bromketonen XVIII und XIX mit Thioharnstoff die 2-Amino-thiazole XX und XXI erhalten:

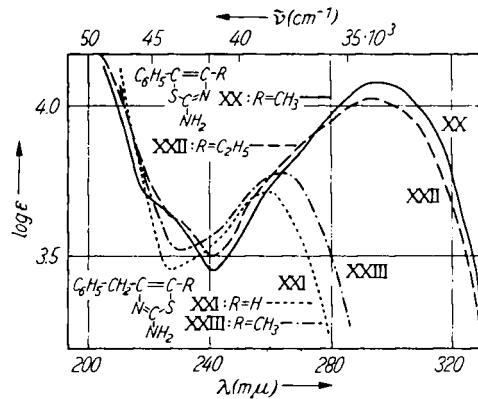


Auch aus  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Brom-acetessigester waren bereits früher<sup>7)</sup> die entsprechenden 2-Amino-thiazole synthetisiert worden.

Wir führten nun die analoge Umsetzung von bromiertem Äthyl-benzyl-keton mit Thioharnstoff durch und erhielten als einzige Verbindung das 2-Amino-4-äthyl-5-phenyl-thiazol (XXII).



Seine Konstitution ergab sich aus dem Vergleich seines UV-Spektrums mit den Spektren der Aminothiazole XX und XXI (Abbild. 1). Dabei zeigte sich weitgehende Übereinstimmung mit dem Spektrum des 2-Amino-4-methyl-5-phenyl-thiazols (XX). Daraus folgt, daß bei der Bromierung des Äthyl-benzyl-ketons (XIV) das 1-Brom-1-phenyl-butanon-(2) (XVI) und nicht dessen isomere Verbindung XVII entsteht.



Abbild. 1  
UV-Spektren in Methanol von  
2-Amino-4-methyl-5-phenyl-  
thiazol (XX) (—)  
2-Amino-4-äthyl-5-phenyl-  
thiazol (XXII) (---)  
2-Amino-4-benzyl-  
thiazol (XXI) (-----)  
und 2-Amino-5-methyl-4-benzyl-  
thiazol (XXIII) (- - - -)

Um dem Einwand zu begegnen, daß während der Thiazolbildung eventuell eine Umlagerung stattgefunden habe, versuchten wir, auch die isomere Bromverbindung XVII

<sup>6)</sup> A. C. B. SMITH, W. WILSON und R. WOODGER, Chem. and Ind. 1954, 309; C. A. 49, 3060 h [1955].

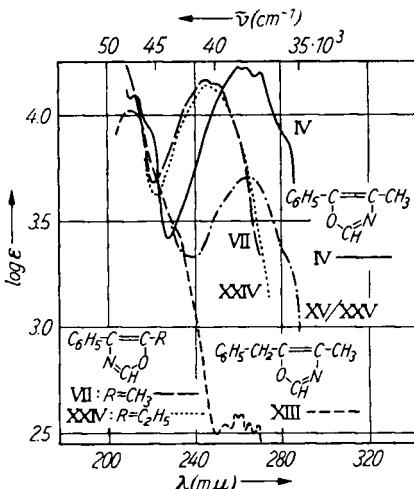
<sup>7)</sup> G. EPPRECHT, Liebigs Ann. Chem. 278, 79 [1893]; M. CONRAD, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 1042 [1896]; M. STEUDE, Liebigs Ann. Chem. 261, 22 [1891].

darzustellen und mit Thioharnstoff umzusetzen. Die Synthese des 3-Brom-1-phenylbutanons-(2) (XVII) führten wir analog der des 3-Brom-1-phenyl-propanons-(2)<sup>8)</sup> aus Phenylacetylchlorid und Diazoäthan durch; es gelang uns zwar nicht, die Verbindung XVII rein darzustellen, wir konnten jedoch aus dem Rohprodukt mit Thioharnstoff ein 2-Amino-thiazol erhalten, das von 2-Amino-4-äthyl-5-phenyl-thiazol (XXII) verschieden ist. Aus der Identität seines Spektrums mit dem des 2-Amino-4-benzyl-thiazols (XXI) ergibt sich, daß es sich um das erwartete 2-Amino-5-methyl-4-benzyl-thiazol (XXIII) handelt (Abbild. 1).

Damit war eindeutig bewiesen, daß bei der Bromierung des Äthyl-benzyl-ketons (XIV) nur das 1-Brom-1-phenyl-butanon-(2) (XVI) entsteht.

Daran anschließend untersuchten wir die Umsetzung von XVI mit Ammoniumformiat/Ameisensäure. Nachdem aus dem hierbei erhaltenen Oxazol mit Formamid ein Methyl-benzyl-imidazol entstanden war (s.o.), mußte das Oxazol die Konstitution eines Methyl-benzyl-oxazols besitzen. Zur Konstitutionsaufklärung zogen wir die UV-Spektren zu Rate (Abbild. 2).

Abbild. 2  
UV-Spektren in Methanol von  
4-Methyl-5-phenyl-oxazol (IV) (—)  
5-Methyl-4-phenyl-oxazol (VII) (— —)  
4-Methyl-5-benzyl-oxazol (XIII) (-----)  
5-Äthyl-4-phenyl-oxazol (XXIV) (.....)  
und vom  
Gemisch der Oxazole XV/XXV (·—·—·)

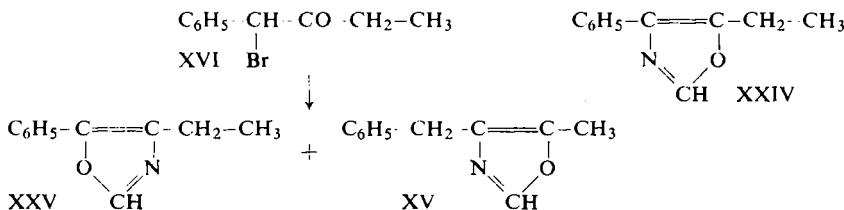


An Hand der Spektren von 4-Methyl-5-phenyl-oxazol (IV) und 5-Methyl-4-phenyl-oxazol (VII) ist ersichtlich, daß sich die isomeren Alkyl-phenyl-oxazole lediglich durch die Verschiebung ihres jeweiligen Maximums um ca. 20 mμ unterscheiden. Die Spektren von 5-Methyl-4-phenyl- (VII) und 5-Äthyl-4-phenyl-oxazol (XXIV) sind nahezu identisch; die Veränderung der Alkylsubstituenten führt, wie erwartet, praktisch zu keiner Veränderung des Spektrums.

Das Spektrum der bei der Umsetzung von 1-Brom-1-phenyl-butanon-(2) (XVI) mit Ammoniumformiat/Ameisensäure erhaltenen Verbindung unterscheidet sich nun von den Spektren der isomeren Methyl-phenyl-oxazole IV und VII; es unterscheidet sich aber auch von dem Spektrum des 4-Methyl-5-benzyl-oxazols (XIII). Wir nahmen daher an, daß es sich bei der von uns erhaltenen Verbindung nicht um eine reine Substanz, sondern um ein Gemisch handelt, bestehend aus 4-Äthyl-5-phenyl-oxazol (XXV)

<sup>8)</sup> H. DE DIESBACH, M. CAPPONI und J. FARQUET, Helv. chim. Acta 32, 1226 [1949].

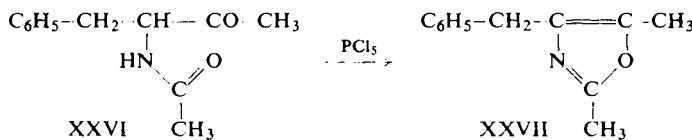
und 5-Methyl-4-benzyl-oxazol (XXV), dessen Spektrum durch das stark absorbierende 4-Äthyl-5-phenyl-oxazol (XXV) bestimmt wird.



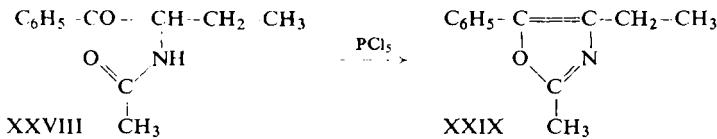
Diese Annahme konnte durch die Umsetzung des erhaltenen Gemisches mit Pikrinsäure bestätigt werden; durch fraktionierte Kristallisation gelang es, zwei verschiedene Oxazol-pikrate zu isolieren. Auch aus dem aus 1-Brom-1-phenyl-butanon-(2) (XVI) und Ammoniumacetat/Eisessig erhaltenen, in 2-Stellung methylierten Oxazol-gemisch konnten wir nach Umsetzung mit Pikrinsäure zwei verschiedene Oxazol-pikrate erhalten.

Zur Strukturaufklärung führten wir die Synthese der in dem mit Ammoniumacetat/Eisessig erhaltenen Oxazolgemisch vermutlich vorliegenden Verbindungen auf anderem Wege durch.

Nach der Methode von H. D. DAKIN und R. WEST<sup>9)</sup> wurde einmal aus Phenylalanin das  $\alpha$ -Acetamino- $\alpha$ -benzyl-aceton (XXVI) dargestellt und dieses mit Phosphor-pentachlorid in das 2,5-Dimethyl-4-benzyl-oxazol (XXVII) übergeführt:



Zum anderen wurde das aus  $\alpha$ -Brom-butyrophenon erhaltene  $\alpha$ -Acetamino-butyrophenon (XXVIII) mit Phosphor-pentachlorid zum 2-Methyl-4-äthyl-5-phenyl-oxazol (XXIX) umgesetzt:



Die Pikrate der Verbindungen XXVII und XXIX waren mit den aus 1-Brom-1-phenyl-butanon-(2) (XVI) und Ammoniumacetat/Eisessig erhaltenen Oxazol-pikraten identisch, die angenommene Zusammensetzung des Oxazolgemisches war damit bestätigt. Die gleichen Verhältnisse liegen bei den 2-freien Oxazolen vor.

Die quantitative Zusammensetzung des 2-Methyl-oxazol-Gemisches wurde unter der Voraussetzung einer linearen Abhängigkeit aus den Brechungsindizes errechnet. Danach besteht es aus ca. 80% 2,5-Dimethyl-4-benzyl-oxazol (XXVII) und ca. 20%

<sup>9)</sup> J. biol. Chemistry 78, 91, 757 [1928].

2-Methyl-4-äthyl-5-phenyl-oxazol (XXIX). Die gleiche Zusammensetzung dürfte in dem 2-freien Oxazolgemisch vorliegen, d.h. ca. 80% 5-Methyl-4-benzyl-oxazol (XV) und ca. 20% 4-Äthyl-5-phenyl-oxazol (XXV). Dafür spricht die Übereinstimmung der UV-Spektren beider Gemische (Abbild. 3). Bei der Überführung des 2-freien

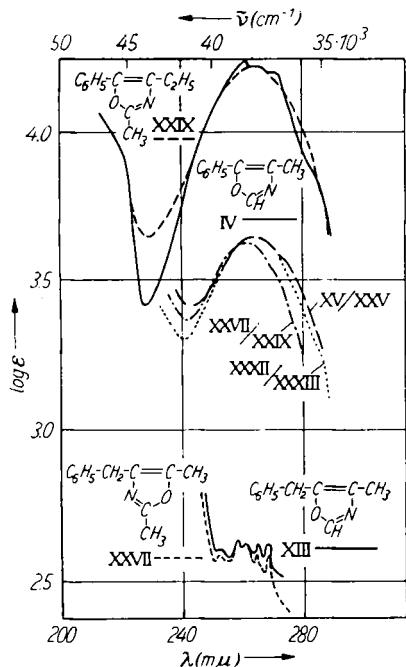
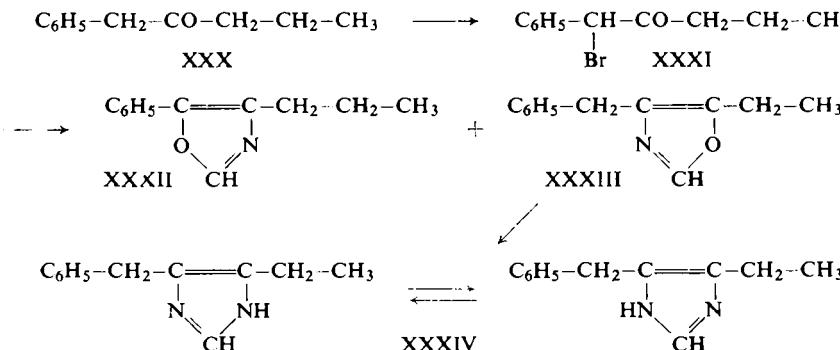


Abbildung. 3

UV-Spektren in Methanol von  
 4-Methyl-5-phenyl-oxazol  
 (IV) (—)  
 2-Methyl-4-äthyl-5-phenyl-oxazol  
 (XXIX) (----)  
 4-Methyl-5-benzyl-oxazol  
 (XIII) (—)  
 2,5-Dimethyl-4-benzyl-oxazol  
 (XXVII) (-----)  
 sowie von den Oxazolgemischen  
 XV/XXV (— —)  
 XXVII/XXIX (— . — . )  
 und XXXII/XXXIII (.....)

Oxazolgemisches (bestehend aus XXV und XV) in das Imidazol wurde nur das als Hauptprodukt zu erwartende Methyl-benzyl-imidazol X gefunden; das wohl auch entstandene Äthyl-phenyl-imidazol dürfte bei der Aufarbeitung verloren gegangen sein.

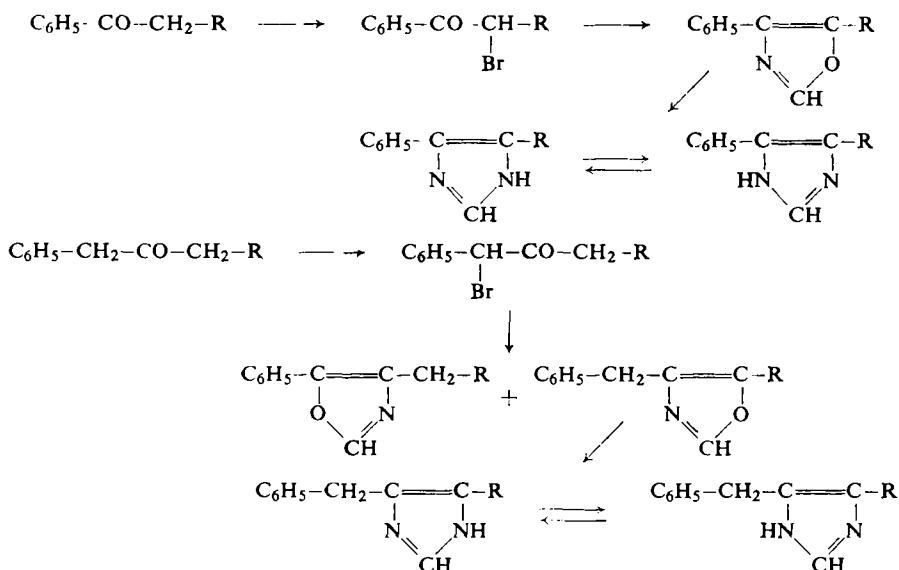
Ausgehend von Propyl-benzyl-keton (XXX) erhielten wir über dessen Bromverbindung XXXI mit Ammoniumformiat/Ameisensäure das entsprechende Oxazol-



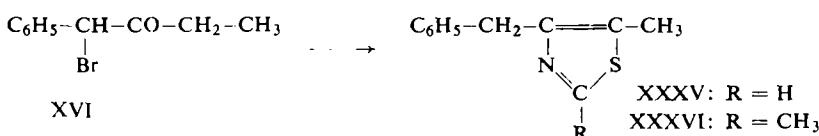
gemisch, bestehend aus 4-Propyl-5-phenyl-oxazol (XXXII) und 5-Äthyl-4-benzyl-oxazol (XXXIII). Bei der Umsetzung mit Formamid isolierten wir daraus nur das im Überschuß vorliegende 4(5)-Äthyl-5(4)-benzyl-imidazol (XXXIV).

Die Spektren der einzelnen Oxazole bzw. der Oxazolgemische gibt Abbild. 3 wieder. Es zeigt sich die Übereinstimmung von 4-Methyl-5-phenyl-oxazol (IV) mit 2-Methyl-4-äthyl-5-phenyl-oxazol (XXIX), die Ähnlichkeit der Oxazolgemisch-Spektren XXV/XV, XXVII/XXIX, XXXII/XXXIII sowie das typische Auftreten einer Feinstruktur (im Bereich von 250–270 m $\mu$  bei einem log  $\varepsilon$ -Wert von ca. 2.6) bei den Alkyl-benzyl-oxazolen XIII und XXVII.

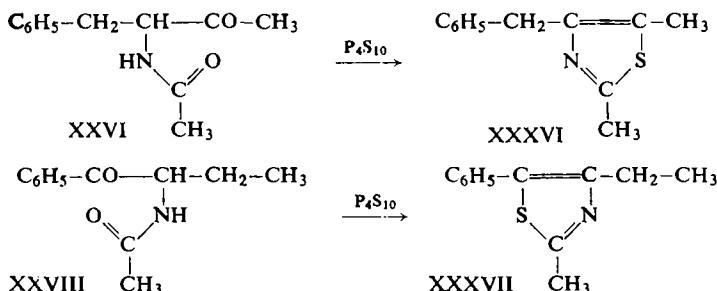
Die Entstehung verschiedener Imidazolderivate aus höheren isomeren Alkyl-phenyl-ketonen ist damit geklärt und wird in dem nachstehenden Formelschema noch einmal zusammengefaßt:



Es war nun noch die Frage zu beantworten, warum aus 1-Brom-1-phenyl-butanon-(2) (XVI) bei der Umsetzung mit Thioharnstoff ausschließlich 2-Amino-4-äthyl-5-phenyl-thiazol (XXII) entsteht (s.o.), mit Ammoniumformiat/Ameisensäure bzw. Ammoniumacetat/Eisessig jedoch jeweils ein Gemisch aus Äthyl-phenyl- und Methyl-benzyl-oxazol. Wir führten deshalb entsprechende Umsetzungen von XVI auch mit Thioformamid und Thioacetamid durch. Mit Thioformamid erhielten wir das 5-Methyl-4-benzyl-thiazol (XXXV) und mit Thioacetamid das entsprechende 2,5-Dimethyl-4-benzyl-thiazol (XXXVI).

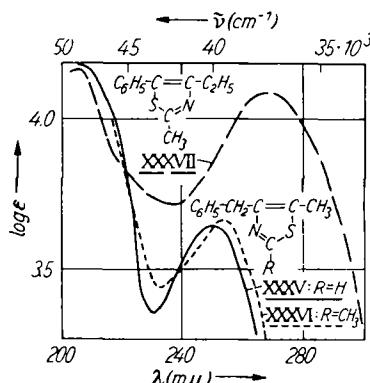


Zum Konstitutionsbeweis setzten wir nach bekannter Methode<sup>10)</sup>  $\alpha$ -Acetamino- $\alpha$ -benzyl-aceton (XXVI) mit Phosphorpentasulfid zum 2,5-Dimethyl-4-benzyl-thiazol (XXXVI) um. Die auf verschiedenen Wegen synthetisierten Verbindungen erwiesen sich nach Brechungsindex und UV-Spektrum als identisch und unterschieden sich



von dem aus  $\alpha$ -Acetamino-butyrophenon (XXVIII) und Phosphorpentasulfid dargestellten 2-Methyl-4-äthyl-5-phenyl-thiazol (XXXVII), das wir analog der Synthese von 2-Methyl-5-phenyl-thiazol<sup>11)</sup> darstellten (Abbildung. 4).

Abbildung. 4  
UV-Spektren in Methanol von  
5-Methyl-4-benzyl-thiazol  
(XXXV) (—)  
2,5-Dimethyl-4-benzyl-thiazol  
(XXXVI) (----)  
und von  
2-Methyl-4-äthyl-5-phenyl-thiazol  
(XXXVII) (- - -)



Zusammenfassend ergibt sich, daß, ausgehend von einheitlichem 1-Brom-1-phenylbutanon-(2) (XVI), bei der Umsetzung zu Oxazolen und Thiazolen die Reaktion je nach der Natur des zum Ringschluß verwendeten Agens einen verschiedenen Verlauf nimmt. Im folgenden wird versucht, eine Deutung der verschiedenen Reaktionen zu geben. Im 1-Brom-1-phenyl-butanon-(2) (XVI) besitzt das Brom — neben seiner Fähigkeit, als Bromanion auszutreten — auch die Möglichkeit, sich als Bromkation abzulösen und in einer Art innermolekularen Bromierung die Bildung des 3-Brom-1-phenyl-butanons-(2) (XVII) herbeizuführen. (Selbstverständlich ist für diese Umlagerung das Auftreten eines freien Bromkations nicht erforderlich.)

Die erwähnte Umlagerung entspricht der durch Bromwasserstoff katalysierten Umlagerung des  $\alpha$ -Brom-acetessigesters in  $\gamma$ -Brom-acetessigester<sup>12)</sup>. Weitere Bei-

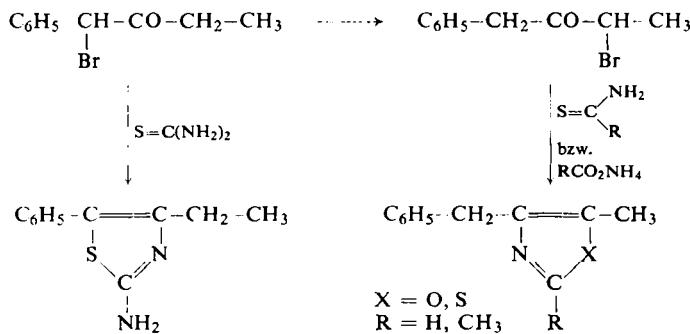
<sup>10)</sup> R. H. WILEY, „Organic Reactions“, Bd. VI, S. 376, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1951.

<sup>11)</sup> S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 1283 [1910].

<sup>12)</sup> A. HANTZSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 355, 3168 [1894].

spiele für derartige Umlagerungen, die z.T. schon bei der Halogenierung, teilweise aber auch erst bei der Umsetzung der Halogenketone auftreten, sind die Bildung des 1-Brom-1-phenyl-propanons-(2) aus 3-Brom-1-phenyl-propanon-(2) unter dem Einfluß von Bromwasserstoff<sup>6)</sup> und die Bromierung des  $\alpha,\alpha$ -Diphenyl-acetons, die in Tetrachlorkohlenstoff bei  $-15^\circ$  zum 1-Brom-1,1-diphenyl-propanon-(2), in Eisessig bei  $60-70^\circ$  zum 3-Brom-1,1-diphenyl-propanon-(2) führt<sup>13)</sup>. Die Verseifung beider Bromketone liefert aber einheitliches 1-Hydroxy-1,1-diphenyl-propanon-(2)<sup>14)</sup>. Auf die Umlagerung der  $\alpha$ -Halogenketone unter dem Einfluß von Natriumalkoholat sei nur hingewiesen<sup>14-16)</sup>.

Die Bildung der „normalen“ und „anomalen“ Oxazole und Thiazole aus den 1-Brom-1-phenyl-alkanonen-(2) erklärt sich aus der Konkurrenz zweier Reaktionen, nämlich einmal der Umlagerung in die 3-Brom-1-phenyl-alkanone-(2) mit nachfolgendem Ringschluß und zum anderen des direkten Ringschlusses ohne vorherige Umlagerung. Es ist verständlich, daß das nucleophile Potential der zum Ringschluß verwendeten Agentien den Umsetzungsverlauf beeinflussen wird. Bei Verbindungen mit hohem nucleophilem Potential, wie z. B. beim Thioharnstoff, tritt die Umlagerung gegenüber dem direkten Ringschluß zurück, man isoliert nur das nach der Struktur des eingesetzten Bromketons zu erwartende 2-Amino-thiazol. Handelt es sich jedoch um weniger stark nucleophile Verbindungen, wie z. B. Thioacetamid oder Ammonium-acetat, so erfolgt wegen der jetzt relativ größeren Umlagerungsgeschwindigkeit zunächst eine teilweise oder vollständige Umlagerung, und man erhält entweder ein Gemisch der beiden möglichen Verbindungen oder allein die „anomale“ Verbindung.



<sup>13)</sup> C. L. STEVENS und C. T. LENK, J. org. Chemistry 19, 538 [1954].

<sup>14)</sup> T. TEMNIKOVA und S. MYUKHYURDARI, J. allg. Chem. (russ.) **24**, 1819 [1954]; C. A. **49**, 12358a [1955].

15) J. IWAO, C. KOWAKI und H. KAKEMI, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 74, 551 [1954]; C. A. 49, 8175 [1955].

<sup>16)</sup> R. B. LOFTFIELD und L. SCHAAD, J. Amer. chem. Soc. **76**, 35 [1954].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### Reinigung der Azole

Die bei Raumtemperatur flüssigen Azole werden durch Destillation an einer Mikro-Vakuum-Drehbandkolonne der Firma E. HAAGE, Mülheim (Ruhr) (Kolonnenlänge 100 cm, Trennleistung 30 theoretische Böden), gereinigt. Nach dem Vorlauf destillieren die Azole bei konstanter Temperatur als wasserklare Flüssigkeiten über, die Fraktionen mit konstant bleibendem Brechungsindex werden als reine Azole betrachtet. Die bei Raumtemperatur festen Azole werden über eine kleine Kolonne destilliert und mehrmals aus Petroläther umkristallisiert.

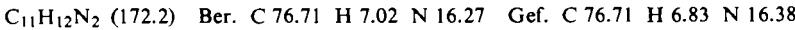
### Azol-pikrate

Zur Darstellung der Oxazol- und Thiazol-pikrate werden die Azole mit einer kalt gesätt. methanol. Pikrinsäurelösung übergossen und erhitzt. Dabei lösen sich die mehr oder weniger schnell ausgefallenen Azol-pikrate meist vollständig auf. Die beim Abkühlen gebildeten gelben Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert.

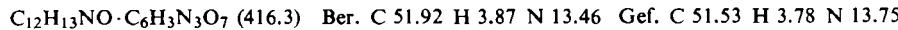
**4(5)-Methyl-5(4)-phenyl-imidazol (VIII):** a) Aus 3 g *4-Methyl-5-phenyl-oxazol*<sup>5)</sup> (IV) (Sdp.<sub>11</sub> 118°, Schmp. 30°, Pikrat-Schmp. 119–121°), 50 ccm *Formamid* und 30 ccm flüssigem *Ammoniak* durch 2<sup>1/2</sup> stdg. Erhitzen im Autoklaven auf 140°, Ausb. 1.2 g (40% d. Th.), Schmp. 192° (Äthylacetat), Lit. <sup>2)</sup>: Schmp. 185°.

b) Aus 3 g *5-Methyl-4-phenyl-oxazol*<sup>5)</sup> (VII) (Sdp.<sub>11</sub> 122°,  $n_D^{20}$  1.5723, Pikrat-Schmp. 97 bis 99°) und 50 ccm *Formamid* durch 2 stdg. Kochen unter Rückfluß bei gleichzeitigem Durchleiten von *Ammoniak*. Ausb. 1.2 g (40% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. mit der nach a) dargestellten Verbindung 192°.

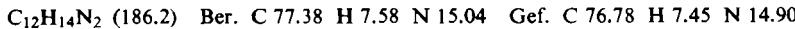
**4(5)-Äthyl-5(4)-phenyl-imidazol (IX):** Aus 2 g *5-Äthyl-4-phenyl-oxazol*<sup>5)</sup> (Sdp.<sub>11</sub> 128°,  $n_D^{20}$  1.5613, Pikrat-Schmp. 121–123°) und 30 ccm *Formamid* durch 2 stdg. Kochen unter Rückfluß bei gleichzeitigem Durchleiten von *Ammoniak*. Ausb. 1 g (50% d. Th.), Schmp. 174° (Essigester), Lit. <sup>17, 18)</sup>: Schmp. 172°.



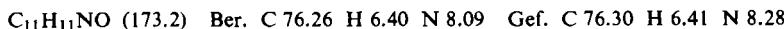
**5-n-Propyl-4-phenyl-oxazol:** Aus 48 g *α-Brom-n-valerophenon*, 64 g *Ammoniumformiat*, 260 g *Ameisensäure* und 30 g Acetanhydrid durch 9 stdg. Kochen unter Rückfluß. Ausb. 19 g (51% d. Th.), Sdp.<sub>13</sub> 138–142° (nicht an der Drehbandkolonne destilliert). *Pikrat*: Schmp. 127–129°.



**4(5)-n-Propyl-5(4)-phenyl-imidazol:** Aus 2 g *5-n-Propyl-4-phenyl-oxazol* und 30 ccm *Formamid* durch 2 stdg. Kochen unter Rückfluß und gleichzeitiges Durchleiten von *Ammoniak*. Ausb. 0.8 g (40% d. Th.), Schmp. 134° (Essigester).



**Oxazolgemisch XXV/XV:** Aus 23 g *1-Brom-1-phenyl-butanon-(2)* (XVI), 32 g *Ammoniumformiat*, 15 g Acetanhydrid und 130 g *Ameisensäure* durch 3 stdg. Kochen unter Rückfluß<sup>5)</sup> (früher<sup>5)</sup> als 4-Äthyl-5-phenyl-oxazol bezeichnet), Ausb. 11 g (63% d. Th.), Sdp.<sub>11</sub> 124°,  $n_D^{20}$  1.5460.



<sup>17)</sup> H. BREDERECK und G. THEILIG, Chem. Ber. **86**, 88 [1953].

<sup>18)</sup> A. HILDESHEIMER, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2801 [1910].

*Pikrat:* Schmelzintervall 75–135° (siehe Trennung der Gemische).

$C_{11}H_{11}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$  (402.3) Ber. C 50.75 H 3.51 N 13.93 Gef. C 50.61 H 3.61 N 14.37

*4(5)-Methyl-5(4)-benzyl-imidazol (X):* a) Aus vorstehend beschriebenem *Oxazolgemisch XXV/XV* durch 3 stdg. Kochen unter Rückfluß mit der 10fachen Menge *Ammoniumacetat*. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser eingegossen, alkalisch gemacht, der Niederschlag abfiltriert, mit Äther gewaschen und aus Essigester umkristallisiert, Ausb. 50% d. Th., Schmp. 153°, Lit.<sup>19)</sup>: 132° (wir nehmen an, daß der vom Autor zitierten Verbindung eine andere Struktur zukommt).

$C_{11}H_{12}N_2$  (172.2) Ber. C 76.71 H 7.02 N 16.27 Gef. C 76.71 H 7.00 N 16.59

*Pikrat:* Schmp. 175°, Lit.<sup>19)</sup>: Schmp. 147° (wir nehmen an, daß der vom Autor zitierten Verbindung eine andere Struktur zukommt).

b) Aus *4-Methyl-5-benzyl-oxazol (XIII)* (s. u.). Reaktionsbedingungen, Aufarbeitung und Ausbeuten wie unter a) beschrieben.

c) Aus *Benzylaceton*. Rohes bromiertes Benzylaceton wird mit der 10fachen Menge *Formamid* 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, nach l.c.<sup>17)</sup> aufgearbeitet und über das Hydrochlorid gereinigt. Ausb. 30% d. Th. (bez. auf Benzylaceton).

*4-Methyl-5-benzyl-oxazol (XIII):* 45 g *Benzylaceton* werden mit 50 g *Brom* in Äther bromiert, der bromwasserstoffhaltige Äther wird i. Vak. abdestilliert und das rohe Bromketon mit 90 g *Ammoniumformiat* in 360 g *Ameisensäure* 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Ausb. 23 g (44% d. Th.), Sdp.<sub>11</sub> 124°,  $n_D^{20}$  1.5390.

$C_{11}H_{11}NO$  (173.2) Ber. C 76.26 H 6.40 N 8.09 Gef. C 76.38 H 6.20 N 7.29

*Pikrat:* Schmp. 87–90°.

*Oxazolgemisch XXXII/XXXIII:* Aus 54 g *1-Brom-1-phenyl-pantanone-(2)* (XXXI), 77 g *Ammoniumformiat*, 37 g Acetanhydrid und 315 g *Ameisensäure* durch 2 stdg. Kochen unter Rückfluß<sup>5)</sup> (früher<sup>5)</sup> als *4-Propyl-5-phenyl-oxazol* bezeichnet), Ausb. 24 g (57% d. Th.), Sdp.<sub>13</sub> 131–135° (nicht an der Drehbandkolonne destilliert).

*4(5)-Äthyl-5(4)-benzyl-imidazol (XXXIV):* Aus 2 g des vorstehend beschriebenen *Oxazolgemisches XXXII/XXXIII* und 30 ccm *Formamid* durch 2 stdg. Kochen unter Rückfluß bei gleichzeitigem Durchleiten von *Ammoniak*, Ausb. 0.1 g (5% d. Th.), Schmp. 106° (Essigester).

$C_{12}H_{14}N_2$  (186.2) Ber. C 77.38 H 7.58 N 15.04 Gef. C 77.35 H 7.56 N 14.99

*Oxazolgemisch XXVII/XXIX:* Aus 40 g *1-Brom-1-phenyl-butanone-(2)* (XVI), 80 g *Ammoniumacetat*, 400 ccm *Eisessig* und 40 ccm Acetanhydrid durch 2 stdg. Kochen unter Rückfluß, Ausb. 20 g (50% d. Th.), Sdp.<sub>11</sub> 133–135°,  $n_D^{20}$  1.5390, *Pikrat:* Schmp. 105–115°.

$C_{12}H_{13}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$  (416.3) Ber. C 51.92 H 3.87 N 13.46 Gef. C 51.50 H 3.92 N 13.79

#### Trennung der Oxazolgemische über die Pikrate

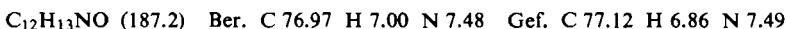
Das *Pikrat* des vorstehend beschriebenen *Oxazolgemisches XXVII/XXIX* wird aus Methanol umkristallisiert, die nach einiger Zeit abgeschiedenen Nadelchen werden abgesaugt und nochmals aus Methanol umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. mit dem *Pikrat von 2-Methyl-4-äthyl-5-phenyl-oxazol (XXIX)* (s. u.) 160–162°. Das Filtrat wird eingeengt, beim langsamen Abkühlen kristallisieren zwei Formen (Nadeln und Rauten) aus, die abgesaugt und mechanisch getrennt werden. Schmp. der Nadeln 150–160°, nach Umkristallisieren keine Schmelzpunkts-Depression mit dem *Pikrat von 2-Methyl-4-äthyl-5-phenyl-oxazol (XXIX)* (s. u.).

<sup>19)</sup> A. SONN, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 4668 [1907].

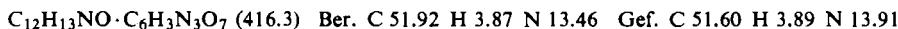
Schmp. der rautenförmigen Kristalle 115–118°, nach Umkristallisieren keine Schmelzpunkts-Depression mit dem *Pikrat von 2,5-Dimethyl-4-benzyl-oxazol* (XXVII) (s. u.).

Das aus dem *Oxazolgemisch* (XXV/XV) erhaltene *Pikrat*, Schmelzintervall 75–135° (s. o.) wird, wie vorstehend beschrieben, getrennt in schwerer lösliche balkenförmige Kristalle vom Schmp. 145° und leichter lösliche scheibenförmige Kristalle vom Schmp. 82–84°. In Analogie zu den Verhältnissen bei den 2-Methyl-oxazolen dürfte es sich bei dem schwerer löslichen und höher schmelzenden *Pikrat* um das des 4-Äthyl-5-phenyl-oxazols (XXV) und bei dem leichter löslichen und tiefer schmelzenden *Pikrat* um das des 5-Methyl-4-benzyl-oxazols (XV) handeln.

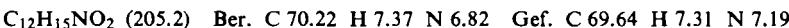
**2,5-Dimethyl-4-benzyl-oxazol (XXVII):** Aus 30.0 g *α-Acetamino-α-benzyl-aceton* (XXVI) (s. u.) durch Behandeln mit überschüss. Phosphorpentachlorid<sup>20)</sup>, Ausb. 18.8 g (69% d.Th.), Sdp.<sub>11</sub> 134°,  $n_D^{20}$  1.5323, Lit.<sup>21)</sup>: Sdp.<sub>760</sub> 267°.



*Pikrat:* Schmp. 115–118°.



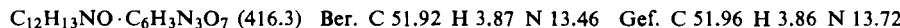
*α-Acetamino-α-benzyl-aceton* (XXVI): Nach der Methode von H. D. DAKIN und R. WEST<sup>9)</sup> aus *Phenylalanin* und *Acetanhydrid* in Pyridin. Nach der Wasserdampfdestillation wird der Rückstand mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert, die äther. Lösung eingeengt und in eine Kältemischung gebracht. Hierbei scheiden sich farblose Kristalle vom Schmp. 99° ab.



**2-Methyl-4-äthyl-5-phenyl-oxazol (XXIX):** 108 g *α-Brom-butyrophenon* werden in einer Mischung von 88 g *Phthalimidkalium* und 400 ccm Dimethylformamid bei 60° Wasserbadtemperatur 2 Stdn. gerührt, mit 500 ccm Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Ausb. 125 g (90% d. Th.) *α-Phthalimido-butyrophenon*, Schmp. 117°, Lit.<sup>22)</sup>: Schmp. 118°.

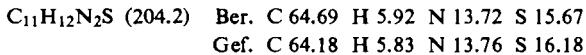
120 g *α-Phthalimido-butyrophenon* werden nach HILDESHEIMER<sup>22)</sup> gespalten, Ausb. 40 g (49% d. Th.) *α-Amino-butyrophenon-hydrochlorid*.

Das Hydrochlorid wird mit überschüss. *Acetanhydrid* acetyliert, dessen Rest abdestilliert, der zurückbleibende Sirup (ca. 40 g) mit überschüss. Phosphorpentachlorid versetzt<sup>20)</sup> und wie üblich zum *2-Methyl-4-äthyl-5-phenyl-oxazol* (XXIX) aufgearbeitet. Ausb. ca. 6.5 g (17% d. Th.), Sdp.<sub>11</sub> 135°,  $n_D^{20}$  1.5633. *Pikrat:* Schmp. 160–163°.



**3-Brom-1-phenyl-butanon-(2) (XVII):** Aus 20.5 g *Phenylacetylchlorid* und überschüss. äther. *Diazoäthan*-Lösung analog der Synthese von 3-Brom-1-phenyl-propanon-(2)<sup>8)</sup>, Ausb. 9.5 g (32% d. Th.) Öl (Rohprodukt, die Reindarstellung gelang nicht).

**2-Amino-4-äthyl-5-phenyl-thiazol (XXII):** 15 g *I-Brom-I-phenyl-butanon-(2)* (XVI) und 7.6 g *Thioharnstoff* werden in 30 ccm Methanol erwärmt und nach Abklingen der heftigen Reaktion 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Methanols wird der Rückstand in Wasser gelöst, mit Lauge die freie Base gefällt und aus Methanol/Wasser oder Essigester/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 9.4 g (70% d. Th.), Schmp. 128–129°.

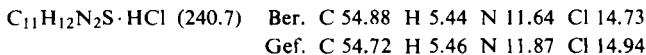


<sup>20)</sup> M. BACHSTETZ, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 3163 [1914]; S. GABRIEL, ebenda **43**, 1283 [1910].

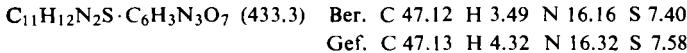
<sup>21)</sup> F. WREDE und G. FEUERRIEGEL, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **218**, 129 [1933].

<sup>22)</sup> A. HILDESHEIMER, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2796 [1910].

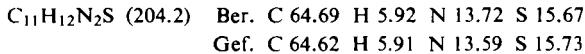
Durch Einleiten von HCl in die äther. Thiazollösung entsteht das *Hydrochlorid*, Schmp. 193 – 195° (Äthanol/Äther).



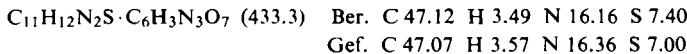
*Pikrat*: Schmp. 228 – 230°.



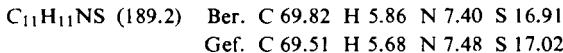
*2-Amino-5-methyl-4-benzyl-thiazol (XXIII)*: Wie vorstehend beschrieben aus 8.9 g rohem *3-Brom-1-phenyl-butanon-(2)* (XVII). Ausb. 2.2 g (28% d. Th.), Schmp. 72 – 74°.



*Pikrat*: Schmp. 198 – 200°.



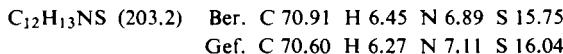
*5-Methyl-4-benzyl-thiazol (XXXV)*: Aus 23 g *1-Brom-1-phenyl-butanon-(2)* (XVI) und 12 g eines Gemisches gleicher Teile *Formamid* und *Phosphorpentasulfid* wie vorstehend beschrieben. Ausb. 6 g (32% d. Th.), Sdp.<sub>11</sub> 147.5°.



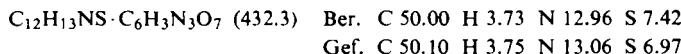
*Pikrat*: Schmp. 128 – 130°.

Die *2-Methyl-thiazole* werden analog HANTZSCH<sup>23)</sup> durch Kochen des *Bromketons* mit einer äquiv. Menge *Thioacetamid* und wenig Äthanol dargestellt; die Aufarbeitung erfolgt wie bei den oben beschriebenen Thiazolen.

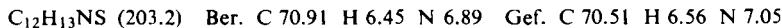
*2,5-Dimethyl-4-benzyl-thiazol (XXXVI)*: a) Aus 45 g *1-Brom-1-phenyl-butanon-(2)* (XVI) durch Erwärmen mit 15 g *Thioacetamid*, Ausb. 20 g (50% d. Th.), Sdp.<sub>11</sub> 152°,  $n_D^{20}$  1.5758.



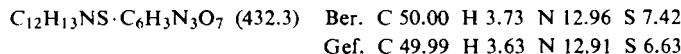
*Pikrat*: Schmp. 145 – 148°.



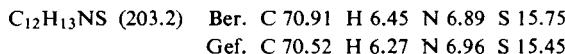
b) durch Erwärmen von 11 g *α-Acetamino-α-benzyl-aceton* (XXVI) mit 11 g *Phosphorpentasulfid*<sup>20)</sup>. Ausb. 6.5 g (60% d. Th.), Sdp.<sub>11</sub> 152°,  $n_D^{20}$  1.5758.



*Pikrat*: Schmp. 145 – 148°.



*2-Methyl-4-äthyl-5-phenyl-thiazol (XXXVII)*: Durch Erwärmen von 13 g *α-Acetamino-butyrophenon* (XXVIII) (bei der Darstellung von XXIX beschrieben) mit 15 g *Phosphorpentasulfid* analog der Synthese von 2,4-Dimethyl-5-phenyl-thiazol<sup>20)</sup>. Ausb. 9.5 g (73% d. Th.), Sdp.<sub>11</sub> 148°,  $n_D^{20}$  1.5928.



<sup>23)</sup> A. HANTZSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 943 [1888].