

HELLMUT BREDERECK, RUDOLF GOMPPER und FRIEDRICH REICH

Säureamid-Reaktionen, XIX¹⁾

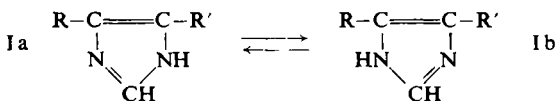
**Über ein anomales Verhalten von α -Bromketonen
bei der Synthese von Oxazolen und Thiazolen. —
Zur Existenz tautomerer Imidazole**

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

(Eingegangen am 5. Dezember 1959)

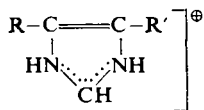
Bei der Umsetzung der isomeren Methyl-phenyl-oxazole mit Formamid entsteht 4(5)-Methyl-5(4)-phenyl-imidazol. Aus 1-Brom-1-phenyl-butanon-(2) und dem homologen 1-Brom-1-phenyl-pentanon-(2) erhält man mit Thioharnstoff die entsprechenden 2-Amino-4-alkyl-5-phenyl-thiazole, mit anderen Thiocarbonylsäureamiden 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 werden²⁾:



Nach der Wohl-Marckwaldschen Imidazol-Synthese²⁾ 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. OTTING³⁾ 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 berichtet⁴⁾. Wir haben nunmehr versucht, isomere 4,5-disubstituierte Oxazole⁵⁾ 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. Mittell.: H. BREDERECK, H. HERLINGER und J. RENNER, Chem. Ber. 93, 230 [1960].

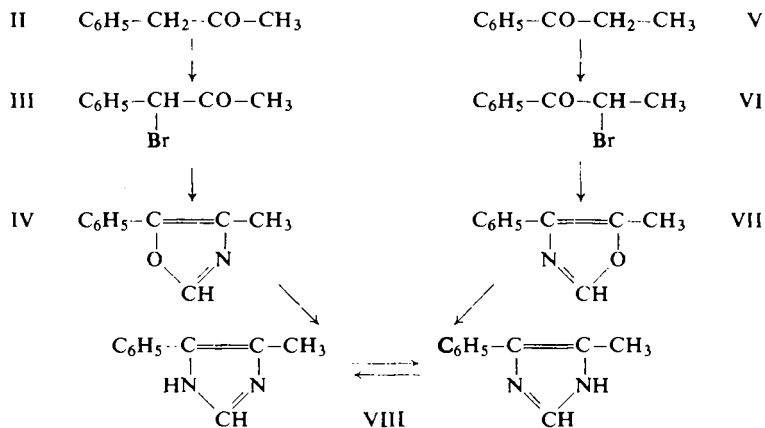
²⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 1926 [1908]; s. K. HOFMANN, „Imidazole and its Derivatives“, Part I, S. 88, Interscience Publishers, New York 1953.

³⁾ Chem. Ber. 89, 2887 [1956].

⁴⁾ G. THEILIG, Chem. Ber. 86, 96 [1953].

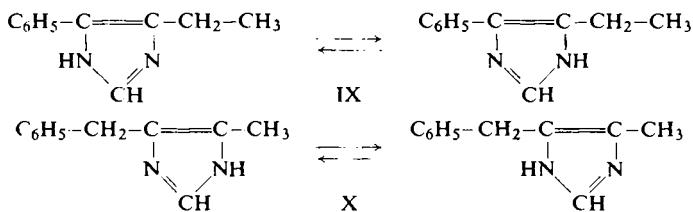
⁵⁾ H. BREDERECK und R. GOMPPER, Chem. Ber. 87, 700 [1954].

Wir erhielten auch sowohl aus dem aus Methyl-benzyl-keton (II) über die Bromverbindung III mit Ammoniumformiat/Ameisensäure dargestellten 4-Methyl-5-phenyl-oxazol⁵⁾ (IV) als auch aus dem aus Äthyl-phenyl-keton (V) über die Bromverbindung VI erhaltenen 5-Methyl-4-phenyl-oxazol⁵⁾ (VII) dasselbe 4(5)-Methyl-5(4)-phenyl-imidazol (VIII).



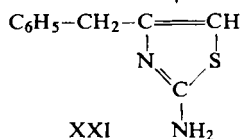
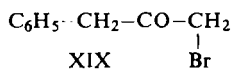
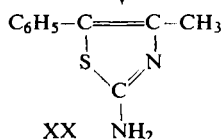
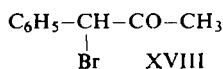
Gingen wir jedoch von höheren Alkyl-benzyl-ketonen bzw. höheren Alkyl-phenyl-ketonen aus, so resultierten mit Formamid überraschenderweise je *zwei* voneinander verschiedene Imidazolderivate, die jedoch die gleiche analytische Zusammensetzung besaßen.

Die zunächst mögliche Annahme, auf diese Weise tautomere 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



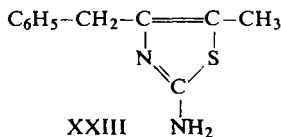
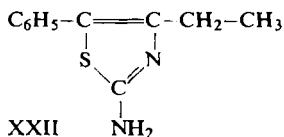
verschiedenen Imidazolderivate zu klären. Aufgrund der gleichen analytischen Zusammensetzung lag die Vermutung nahe, daß nur *eine* Verbindung die von uns erwartete Konstitution IX des Äthyl-phenyl-imidazols besitzt, die andere aber möglicherweise das hierzu isomere Methyl-benzyl-imidazol (X) darstellt.

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

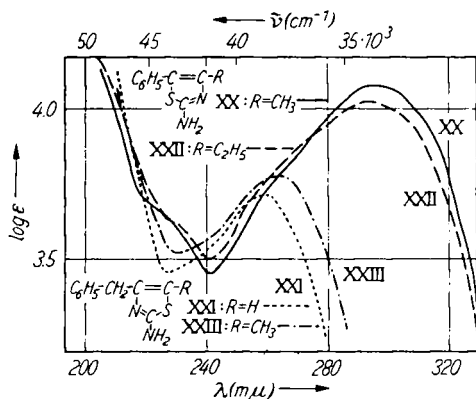


Auch aus α - und γ -Brom-acetessigester waren bereits früher⁷⁾ die entsprechenden 2-Amino-thiazole synthetisiert worden.

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

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

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

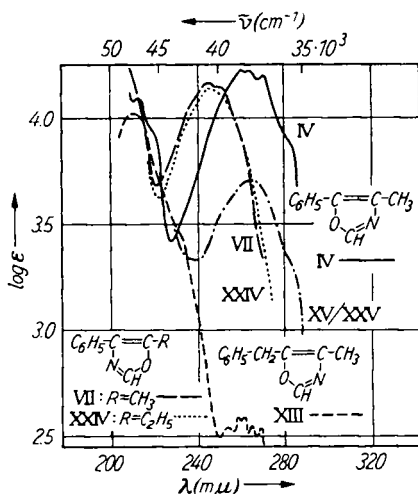
darzustellen und mit Thioharnstoff umzusetzen. Die Synthese des 3-Brom-1-phenyl-butanons-(2) (XVII) führten wir analog der des 3-Brom-1-phenyl-propanons-(2)⁸⁾ aus Phenylacetylchlorid und Diazoäthan durch; es gelang uns zwar nicht, die Verbindung XVII rein darzustellen, wir konnten jedoch aus dem Rohprodukt 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 (— · — · —)

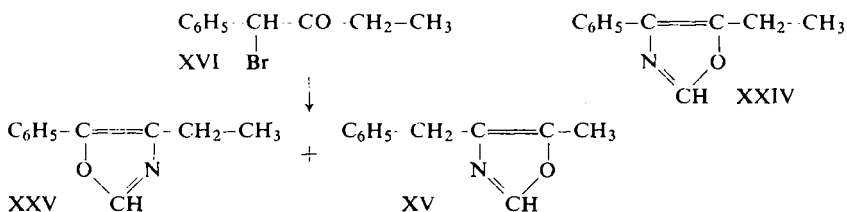


An Hand der Spektren von 4-Methyl-5-phenyl-oxazol (IV) und 5-Methyl-4-phenyl-oxazol (VII) ist ersichtlich, daß sich die isomeren Alkyl-phenyl-oxazole lediglich durch die Verschiebung ihres jeweiligen Maximums um ca. 20 mμ unterscheiden. Die Spektren von 5-Methyl-4-phenyl- (VII) und 5-Äthyl-4-phenyl-oxazol (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)

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

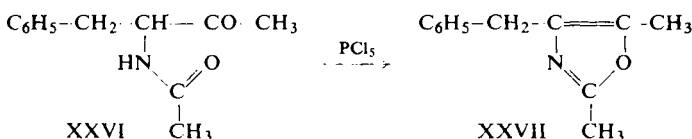
und 5-Methyl-4-benzyl-oxazol (XV), dessen Spektrum durch das stark absorbierende 4-Äthyl-5-phenyl-oxazol (XXV) bestimmt wird.



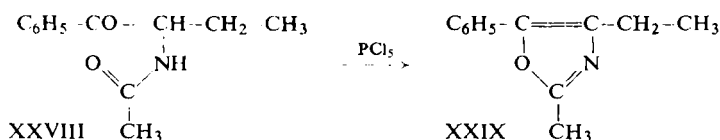
Diese Annahme konnte durch die Umsetzung des erhaltenen Gemisches mit Pikrinsäure bestätigt werden; durch fraktionierte Kristallisation gelang es, zwei verschiedene Oxazol-pikrate zu isolieren. Auch aus dem aus 1-Brom-1-phenyl-butanon-(2) (XVI) und Ammoniumacetat/Eisessig erhaltenen, in 2-Stellung methylierten Oxazolgemisch 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. WEST⁹⁾ wurde einmal aus Phenylalanin das α -Acetamino- α -benzyl-aceton (XXVI) dargestellt und dieses mit Phosphor-pentachlorid in das 2,5-Dimethyl-4-benzyl-oxazol (XXVII) übergeführt:



Zum anderen wurde das aus α -Brom-butyrophenon erhaltene α -Acetamino-butyrophenon (XXVIII) mit Phosphorpentachlorid zum 2-Methyl-4-äthyl-5-phenyl-oxazol (XXIX) umgesetzt:

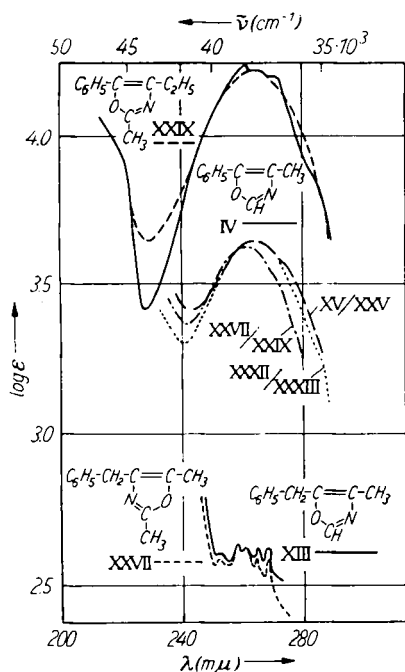


Die Pikrate der Verbindungen XXVII und XXIX waren mit den aus 1-Brom-1-phenyl-butanon-(2) (XVI) und Ammoniumacetat/Eisessig erhaltenen Oxazol-pikraten identisch, die angenommene Zusammensetzung des Oxazolgemisches war damit bestätigt. Die gleichen Verhältnisse liegen bei den 2-freien Oxazolen vor.

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%

⁹⁾ 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 (Abbld. 3). Bei der Überführung des 2-freien

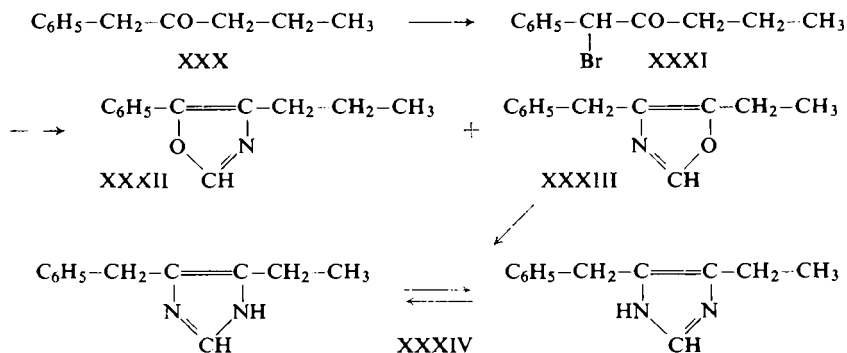


Abbld. 3

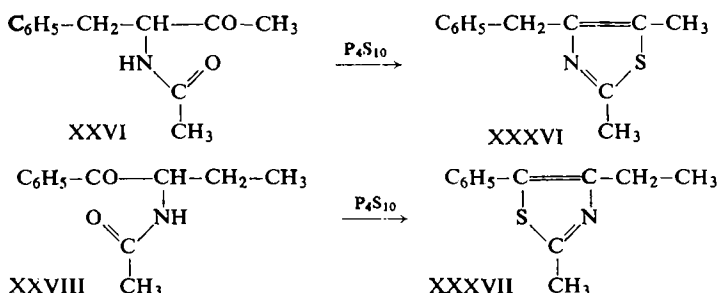
UV-Spektren in Methanol von
 4-Methyl-5-phenyl-oxazol
 (IV) (—)
 2-Methyl-4-äthyl-5-phenyl-oxazol
 (XXIX) (---)
 4-Methyl-5-benzyl-oxazol
 (XII) (— · —)
 2,5-Dimethyl-4-benzyl-oxazol
 (XXVII) (·····)
 sowie von den Oxazolgemischen
 XV/XXV (— — —)
 XXVII/XXIX (· — · — ·)
 und XXXII/XXXIII (· · · · ·)

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-

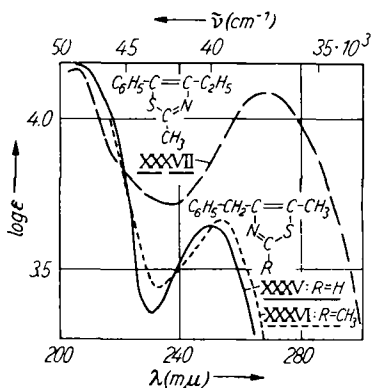


Zum Konstitutionsbeweis setzten wir nach bekannter Methode¹⁰⁾ α -Acetamino- α -benzyl-aceton (XXVI) mit Phosphorpentasulfid zum 2.5-Dimethyl-4-benzyl-thiazol (XXXVI) um. Die auf verschiedenen Wegen synthetisierten Verbindungen erwiesen sich nach Brechungsindex und UV-Spektrum als identisch und unterschieden sich



von dem aus α -Acetamino-butyrophenon (XXVIII) und Phosphorpentasulfid dargestellten 2-Methyl-4-äthyl-5-phenyl-thiazol (XXXVII), das wir analog der Synthese von 2-Methyl-5-phenyl-thiazol¹¹⁾ darstellten (Abbild. 4).

Abbild. 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-phenyl-butanon-(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 α -Brom-acetessigesters in γ -Brom-acetessigester¹²⁾. Weitere Bei-

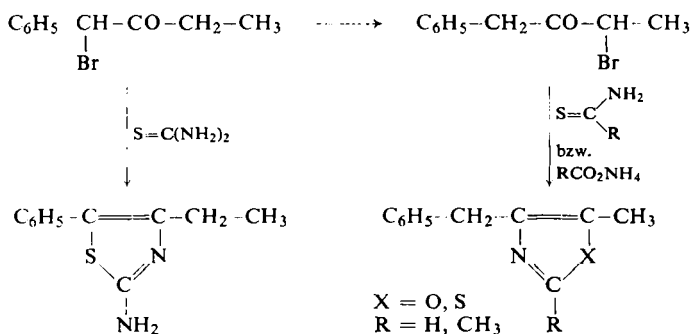
¹⁰⁾ R. H. WILEY, „Organic Reactions“, Bd. VI, S. 376, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1951.

¹¹⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 1283 [1910].

¹²⁾ 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 Bromwasserstoff⁶⁾ und die Bromierung des α,α -Diphenyl-acetons, die in Tetrachlorkohlenstoff bei -15° zum 1-Brom-1.1-diphenyl-propanon-(2), in Eisessig bei $60-70^\circ$ zum 3-Brom-1.1-diphenyl-propanon-(2) führt¹³⁾. Die Verseifung beider Bromketone liefert aber einheitliches 1-Hydroxy-1.1-diphenyl-propanon-(2)¹⁴⁾. Auf die Umlagerung der α -Halogenketone unter dem Einfluß von Natriumalkoholat sei nur hingewiesen¹⁴⁻¹⁶⁾.

Die Bildung der „normalen“ und „anormalen“ 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 Ammoniumacetat, 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.



¹³⁾ C. L. STEVENS und C. T. LENK, J. org. Chemistry **19**, 538 [1954].

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

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

¹⁶⁾ 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-oxazol⁵⁾ (IV) (Sdp.₁₁ 118°, Schmp. 30°, Pikrat-Schmp. 119–121°), 50 ccm Formamid und 30 ccm flüssigem Ammoniak durch 2¹/₂stdg. Erhitzen im Autoklaven auf 140°, Ausb. 1.2 g (40% d. Th.), Schmp. 192° (Äthylacetat), Lit.²⁾: Schmp. 185°.

b) Aus 3 g 5-Methyl-4-phenyl-oxazol⁵⁾ (VII) (Sdp.₁₁ 122°, n_D^{20} 1.5723, Pikrat-Schmp. 97 bis 99°) und 50 ccm Formamid durch 2stdg. 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-oxazol⁵⁾ (Sdp.₁₁ 128°, n_D^{20} 1.5613, Pikrat-Schmp. 121–123°) und 30 ccm Formamid durch 2stdg. Kochen unter Rückfluß bei gleichzeitigem Durchleiten von Ammoniak. Ausb. 1 g (50% d. Th.), Schmp. 174° (Essigester), Lit.^{17, 18)}: Schmp. 172°.

C₁₁H₁₂N₂ (172.2) Ber. C 76.71 H 7.02 N 16.27 Gef. C 76.71 H 6.83 N 16.38

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

C₁₂H₁₃NO·C₆H₃N₃O₇ (416.3) Ber. C 51.92 H 3.87 N 13.46 Gef. C 51.53 H 3.78 N 13.75

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

C₁₂H₁₄N₂ (186.2) Ber. C 77.38 H 7.58 N 15.04 Gef. C 76.78 H 7.45 N 14.90

Oxazolgemisch XXV/XV: Aus 23 g 1-Brom-1-phenyl-butanon-(2) (XVI), 32 g Ammoniumformiat, 15 g Acetanhydrid und 130 g Ameisensäure durch 3stdg. Kochen unter Rückfluß⁵⁾ (früher⁵⁾ als 4-Äthyl-5-phenyl-oxazol bezeichnet), Ausb. 11 g (63% d. Th.), Sdp.₁₁ 124°, n_D^{20} 1.5460.

C₁₁H₁₁NO (173.2) Ber. C 76.26 H 6.40 N 8.09 Gef. C 76.30 H 6.41 N 8.28

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

¹⁸⁾ 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/XXV durch 3stdg. 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.¹⁹⁾ 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.¹⁹⁾ 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.¹⁷⁾ 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.₁₁ 124°, 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-pentan-2) (XXXI), 77 g Ammoniumformiat, 37 g Acetanhydrid und 315 g Ameisensäure durch 2stdg. Kochen unter Rückfluß⁵⁾ (früher⁵⁾ als 4-Propyl-5-phenyl-oxazol bezeichnet), Ausb. 24 g (57% d. Th.), Sdp.₁₃ 131—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 2stdg. 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-butan-2) (XVI), 80 g Ammoniumacetat, 400 ccm Eisessig und 40 ccm Acetanhydrid durch 2stdg. Kochen unter Rückfluß, Ausb. 20 g (50% d. Th.), Sdp.₁₁ 133—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 eingengt, 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.).

¹⁹⁾ A. SONN, Ber. deutsch. 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. Phosphorpentachlorid²⁰⁾, Ausb. 18.8 g (69% d. Th.), Sdp.₁₁ 134°, n_D^{20} 1.5323, Lit.²¹⁾: Sdp.₇₆₀ 267°.

C₁₂H₁₃NO (187.2) Ber. C 76.97 H 7.00 N 7.48 Gef. C 77.12 H 6.86 N 7.49

Pikrat: Schmp. 115–118°.

C₁₂H₁₃NO·C₆H₃N₃O₇ (416.3) Ber. C 51.92 H 3.87 N 13.46 Gef. C 51.60 H 3.89 N 13.91

α -Acetamino- α -benzyl-aceton (XXVI): Nach der Methode von H. D. DAKIN und R. WEST⁹⁾ aus Phenylalanin und Acetanhydrid in Pyridin. Nach der Wasserdampfdestillation wird der Rückstand mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert, die äther. Lösung eingeeengt und in eine Kältemischung gebracht. Hierbei scheiden sich farblose Kristalle vom Schmp. 99° ab.

C₁₂H₁₅NO₂ (205.2) Ber. C 70.22 H 7.37 N 6.82 Gef. C 69.64 H 7.31 N 7.19

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.²²⁾: Schmp. 118°.

120 g α -Phthalimido-butyrophenon werden nach HILDESHEIMER²²⁾ 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 versetzt²⁰⁾ und wie üblich zum 2-Methyl-4-äthyl-5-phenyl-oxazol (XXIX) aufgearbeitet. Ausb. ca. 6.5 g (17% d. Th.), Sdp.₁₁ 135°, n_D^{20} 1.5633. *Pikrat*: Schmp. 160–163°.

C₁₂H₁₃NO·C₆H₃N₃O₇ (416.3) Ber. C 51.92 H 3.87 N 13.46 Gef. C 51.96 H 3.86 N 13.72

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)⁸⁾, Ausb. 9.5 g (32% d. Th.) Öl (Rohprodukt, die Reindarstellung gelang nicht).

2-Amino-4-äthyl-5-phenyl-thiazol (XXII): 15 g 1-Brom-1-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°.

C₁₁H₁₂N₂S (204.2) Ber. C 64.69 H 5.92 N 13.72 S 15.67

Gef. C 64.18 H 5.83 N 13.76 S 16.18

²⁰⁾ M. BACHSTEZ, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 3163 [1914]; S. GABRIEL, ebenda **43**, 1283 [1910].

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

²²⁾ 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).

$C_{11}H_{12}N_2S \cdot HCl$ (240.7) Ber. C 54.88 H 5.44 N 11.64 Cl 14.73
Gef. C 54.72 H 5.46 N 11.87 Cl 14.94

Pikrat: Schmp. 228 – 230°.

$C_{11}H_{12}N_2S \cdot C_6H_3N_3O_7$ (433.3) Ber. C 47.12 H 3.49 N 16.16 S 7.40
Gef. C 47.13 H 4.32 N 16.32 S 7.58

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°.

$C_{11}H_{12}N_2S$ (204.2) Ber. C 64.69 H 5.92 N 13.72 S 15.67
Gef. C 64.62 H 5.91 N 13.59 S 15.73

Pikrat: Schmp. 198 – 200°.

$C_{11}H_{12}N_2S \cdot C_6H_3N_3O_7$ (433.3) Ber. C 47.12 H 3.49 N 16.16 S 7.40
Gef. C 47.07 H 3.57 N 16.36 S 7.00

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.₁₁ 147.5°.

$C_{11}H_{11}NS$ (189.2) Ber. C 69.82 H 5.86 N 7.40 S 16.91
Gef. C 69.51 H 5.68 N 7.48 S 17.02

Pikrat: Schmp. 128 – 130°.

Die *2-Methyl-thiazole* werden analog HANTZSCH²³⁾ 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.₁₁ 152°, n_D^{20} 1.5758.

$C_{12}H_{13}NS$ (203.2) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89 S 15.75
Gef. C 70.60 H 6.27 N 7.11 S 16.04

Pikrat: Schmp. 145 – 148°.

$C_{12}H_{13}NS \cdot C_6H_3N_3O_7$ (432.3) Ber. C 50.00 H 3.73 N 12.96 S 7.42
Gef. C 50.10 H 3.75 N 13.06 S 6.97

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

$C_{12}H_{13}NS$ (203.2) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89 Gef. C 70.51 H 6.56 N 7.05

Pikrat: Schmp. 145 – 148°.

$C_{12}H_{13}NS \cdot C_6H_3N_3O_7$ (432.3) Ber. C 50.00 H 3.73 N 12.96 S 7.42
Gef. C 49.99 H 3.63 N 12.91 S 6.63

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

$C_{12}H_{13}NS$ (203.2) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89 S 15.75
Gef. C 70.52 H 6.27 N 6.96 S 15.45

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