

4-Methyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienol-(2.17 β) (VII): 51 mg *Xb* (kristallisierte Mutterlauge, UV- und IR-Spektrum identisch mit reinem *Xb*) wurden in 10 ccm Methanol mit 50 mg vorhydriertem Palladiumoxyd hydriert. Da der Rückstand der vom Katalysator abfiltrierten Lösung nicht kristallisierte, wurde er mit einer Lösung von 200 mg Kalilauge in 5 ccm Methanol 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung ergab 14 mg in Alkali lösliche Anteile und 22 mg Neutralanteile. Beide Fraktionen kristallisierten. Die Neutralfraktion ergab nach Umlösen aus Aceton/Benzin *VII* vom Schmp. 240–243°. Es erwies sich nach Misch-Schmp., UV- und IR-Spektrum identisch mit dem durch Spaltung des Methyläthers *Xa* erhaltenen Produkt.

— — —

ALFRED DORNOW und HANS HELL

Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XXIII¹⁾

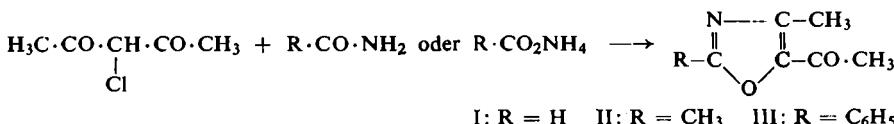
Die Darstellung von 5-Acetyl-oxazolen und deren Umwandlung in 5-Hydroxy-pyrimidine

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 8. April 1960)

5-Acetyl-oxazole lassen sich aus 3-Chlor-acetylacetone und Ammoniumsalzen organischer Säuren oder Carbonsäureamiden gewinnen. Sie gehen durch Einwirkung von wäßrigem Ammoniak unter Ringerweiterung in 5-Hydroxy-pyrimidine über.

α -Chlorketone liefern mit Amiden bzw. Ammoniumsalzen von Carbonsäuren Oxazole^{2,3)}. Bei Verwendung von 3-Chlor-acetylacetone sind 5-Acetyl-oxazole zu erwarten, die in der Tat auf diese einfache Weise zu erhalten sind. Die Kondensation mit Formamid bzw. Ammoniumformiat führt zum 4-Methyl-5-acetyl-oxazol (I). Bei der Umsetzung mit Acetamid bzw. Ammoniumacetat entsteht 2,4-Dimethyl-5-acetyl-oxazol (II). Die Reaktion mit Benzamid ergibt 4-Methyl-2-phenyl-5-acetyl-oxazol (III).



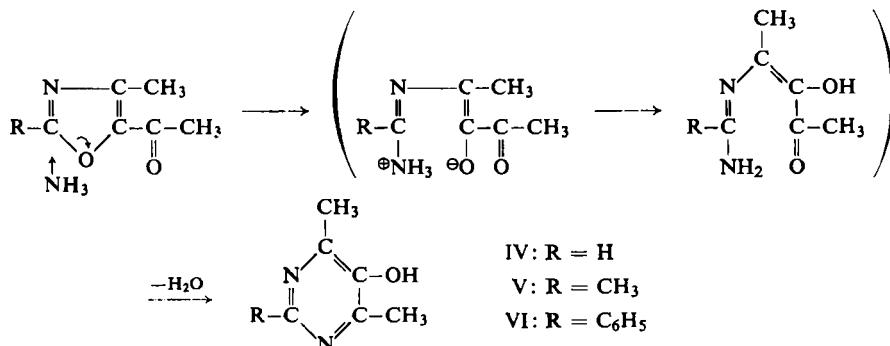
Die so gewonnenen 5-Acetyl-oxazole gehen beim Erhitzen mit konz. wäßrigem Ammoniak im geschlossenen Rohr unter Aufnahme von Ammoniak und Abgabe

¹⁾ XXII. Mitteil.: A. DORNOW und M. SIEBRECHT, Chem. Ber. 93, 1106 [1960].

²⁾ H. BREDERECK und R. GOMPPER, Chem. Ber. 87, 700 [1954].

³⁾ G. THEILIG, Chem. Ber. 86, 96 [1953].

von Wasser in 5-Hydroxy-pyrimidine über^{*)}. Für diese Ringerweiterung nehmen wir folgenden Mechanismus an:



In allen drei erhaltenen Verbindungen lässt sich naturgemäß keine Ketogruppe nachweisen. Alkoholische oder wässrige Lösungen dieser Verbindungen geben mit Eisen(III)-chlorid eine tiefrote Färbung. Das 5-Hydroxy-4,6-dimethyl-pyrimidin ist in seinen Eigenschaften mit dem von J. F. W. McOMIE und J. H. CHESTERFIELD^{**)} auf andere Weise synthetisierten identisch. Der Misch-Schmelzpunkt zeigt keine Depression.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *4-Methyl-5-acetyl-oxazol (I):* a) 9.0 g (0.2 Mol) *Formamid*, 13.4 g (0.1 Mol) *3-Chlor-acetylacetone* — nach den Angaben von P. W. NEBER und H. WÖRNER⁷⁾ synthetisiert — und 25 g wasserfreie Ameisensäure werden 4 Stdn. bei 140° am Rückflußkühlrohr zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in 40 ccm Eiswasser gegossen, mit Natronlauge bei 0° alkalisch gemacht und nach Sättigung mit Kochsalz mehrmals ausgeäthert. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat und Verdampfen des Äthers wird destilliert. Sdp.₁₅ 74–75°, Sdp.₃₀ 92°, Sdp.₇₄ 109°, Ausb. 24% d. Th.

b) 20 g (0.32 Mol) *Ammoniumformiat* und 13.4 g (0.1 Mol) *3-Chlor-acetylacetone* werden in 130 g wasserfreier Ameisensäure 4 Stdn. bei 150° unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie unter a) angegeben; Ausb. 22% d. Th. *I* ist eine farblose Flüssigkeit von dumpfig süßem Geruch, die erst in einer Methanol/Trockeneis-Mischung erstarrt. Schmp. 15–15.5°. Die schwach basische Verbindung zeigt eine positive Jodoformreaktion und ist mit Wasserdampf destillierbar.

C₆H₇NO₂ (125.1) Ber. C 57.64 H 5.64 N 11.20 Gef. C 57.81 H 5.77 N 11.31

Oxim: Schmp. 146–147° (aus Wasser).

^{*)} In diesem Zusammenhang sei auf eine andere Ringerweiterung in der *Furanreihe* hingewiesen: α -Keto- und α -Formyl-furane können mit Ammoniak oder Ammoniumsalzen zu 3-Hydroxy-pyridinen umgesetzt werden^{4–6)}.

^{**)} Eine Probe 5-Hydroxy-4,6-dimethyl-pyrimidin erhielten wir von Herrn Dr. McOMIE von der Universität Bristol, wofür wir uns auch an dieser Stelle vielmals bedanken. Diese Arbeit wird demnächst in J. chem. Soc. [London] 1960 von J. H. CHESTERFIELD, J. F. W. McOMIE und M. S. TUTE veröffentlicht.

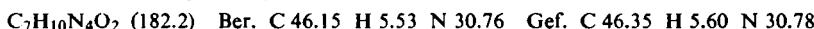
⁴⁾ K. Aso, C. A. 34, 3273₆ [1940]; 46, 506_c [1952].

⁵⁾ W. GRUBER, Canad. J. Chem. 31, 564 [1952].

⁶⁾ H. LEDITSCHKE, Chem. Ber. 85, 202 [1952].

⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. 526, 181 [1936].

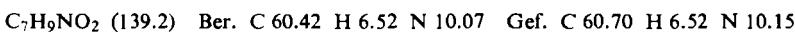
Semicarbazone: Schmp. 255° (aus n-Butanol).



2. *2,4-Dimethyl-5-acetyl-oxazol (III):* a) 17.7 g (0.3 Mol) *Acetamid* und 13.4 g (0.1 Mol) *3-Chlor-acetylacetone* erhitzt man in 33 g Eisessig 5 Stdn. auf 145° und arbeitet auf, wie unter 1. a) beschrieben. Sdp.₁₂ 86°, Sdp.₃₆ 109°, Sdp.₇₈₅ 162–164°, Ausb. 59% d. Th. Das farblose Öl erstarrt bald zu Nadeln, die nach dem Umkristallisieren aus Ligroin/Petroläther (1:1) bei 61° schmelzen.

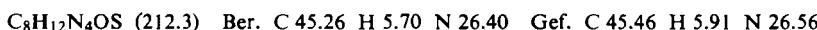
b) 25 g (0.33 Mol) *Ammoniumacetat*, 13.4 g (0.1 Mol) *3-Chlor-acetylacetone* und 50 g Eisessig läßt man 4 Stdn. bei 150° unter Rückfluß sieden. Nach der Aufarbeitung wie unter 1. a) wird eine Ausbeute von 8.6 g (62% d. Th.) erzielt.

II zeigt eine positive Jodoformreaktion. Es läßt sich aus alkalischer oder neutraler wäßriger Lösung mit Wasserdampf abtreiben. Der Geruch ist dem von unreinem Acetamid sehr ähnlich. Leicht löslich in Äther, Wasser, Benzol, n-Butanol und Essigester; schwer in Ligroin.



Oxim: Schmp. 157–158.5° (aus Wasser).

Thiosemicarbazone: Schmp. 240° (Zers.) (aus Methanol).



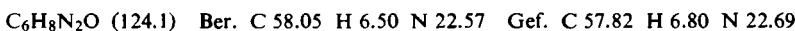
3. *4-Methyl-2-phenyl-5-acetyl-oxazol (III):* 26.8 g (0.2 Mol) *3-Chlor-acetylacetone* und 72.6 g (0.6 Mol) *Benzamid* werden zusammen mit 132 g Benzoesäure 8 Stdn. auf 180° erhitzt. Zu dem noch warmen, dunklen Öl fügt man unter Rückflußkühlung Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion hinzu, extrahiert nach dem Abkühlen mehrere Male mit Äther, trocknet die Ätherlösung über Natriumsulfat und destilliert schließlich das Lösungsmittel ab. Das zurückbleibende Gemisch von Benzamid und *III* destilliert zwischen 175 und 176°/18 Torr. Darauf wird das erstarrte Destillat mit 25 ccm trockenem Äther digeriert. Der Äther wird nach dem Abgießen vom ungelösten Benzamid abgedampft. Die zurückbleibenden farblosen Nadeln von vanilleartigem Geruch schmelzen nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 68°. Ausb. 17.0 g (42% d. Th.). Die Substanz zeigt eine positive Jodoformreaktion. Leicht löslich in Äther, Benzol, Aceton, Methanol, schwer in Wasser.



Oxim: Schmp. 173–173.5° (aus Wasser/Methanol).

4. *5-Hydroxy-4,6-dimethyl-pyrimidin (IV):* 3 g (0.024 Mol) *I* werden mit 18 ccm einer konz. wäßrigen *Ammoniaklösung* in einem Bombenrohr nach einer Anheizzeit von 3 Stdn. weitere 3 Stdn. auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen entleert man das Rohr, dunstet das noch ammoniakhaltige Wasser ab, löst den angefallenen braunen Kristallbrei in wenig heißem Wasser und filtriert nach dem Behandeln mit Kohle. Beim Abkühlen fallen farblose Nadeln des *IV-Monohydrates* aus. Schmp. 89–90°, Ausb. 3.0 g (88% d. Th.). Bestimmung des Hydratwassergehaltes: 1.435 g des Hydrates verlieren beim Erhitzen mit 150 ccm Benzol am Wasserabscheider innerhalb von 1 Stde. 0.19 ccm Wasser (20°). Ber. H₂O 12.67, gef. 13.24.

Das Hydrat gibt sein Wasser auch vollständig durch Trocknen über P₂O₅ bei 20°/14 Torr ab. Schmp. der wasserfreien Verbindung: 138°. Leicht löslich in Methanol, Äthanol, löslich in Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, schwer in Äther; das Hydrat löst sich in Wasser, Methanol, Äthanol, Chloroform, Benzol, schwer in Äther.

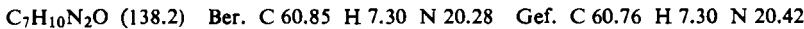


Pikrat: Schmp. 176–177° (aus Äthanol).

5. *5-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-pyrimidin (V):* 6.0 g (0.043 Mol) *II* werden mit 20 ccm konz. wäßrigem *Ammoniak* 6 Stdn. (einschl. Anheizzeit von 3.1 Stdn.) im geschlossenen Rohr

auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen und Entleeren des Rohres wird das noch ammoniak-haltige Wasser i. Vak. abdestilliert; den krist. Rückstand kristallisiert man nach dem Trocknen auf Ton einmal aus Benzol und dreimal aus Aceton um. Man erhält so farblose Blättchen vom Schmp. 152–154°, Ausb. 5.5 g (92% d. Th.). Leicht löslich in Wasser, Methanol, schwer in Äther und Petroläther.

Löst man *V* in sehr wenig warmem Wasser, so kristallisiert beim Abkühlen das *Monohydrat* aus. Schmp. 90–94°. Dieses liefert aus Aceton die wasserfreie Verbindung. Der Hydratwassergehalt wird wie unter 4. bestimmt. 3.152 g ergeben 0.35 ccm H₂O (20°). Ber. H₂O 11.54, gef. 11.11.



Pikrat: Schmp. 160–161° (aus Äthanol).

6. *5-Hydroxy-4,6-dimethyl-2-phenyl-pyrimidin (VI):* 4.5 g (0.022 Mol) *III* werden mit 30 ccm einer konz. wäßrigen Ammoniaklösung 8 Stdn. (einschl. Anheizzeit von 3 Stdn.) in einem Bombenrohr auf 180° erhitzt und analog 4. aufgearbeitet. Aus Wasser umkristallisiert, schmelzen die farblosen Nadeln bei 152–153°. Ausb. 4.1 g (91% d. Th.). Die Verbindung vermag kein Hydrat zu bilden.



Pikrat: Schmp. 175–177.5° (aus Äthanol).

ALFRED DORNOW und JÜRGEN HELBERG

Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XXIV¹⁾

Darstellung und *ortho*-Kondensation einiger 4,5-disubstituierter 1,2,3-Triazole

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 8. April 1960)

Cyanacetamid, Cyanessigester oder Malodinitril bilden mit Aziden 1,2,3-Triazole, die zur *ortho*-Kondensation befähigt sind. Die *o*-Amino-carbonsäureamide und -ester dieser Triazole lassen sich mit Formamid oder Orthoameisensäureester zu 1,2,3-Triazolo[5,4-d]pyrimidinen umsetzen.

Durch Umsetzung von Azidoverbindungen mit Cyanacetamid, Cyanessigester oder Malodinitril in Gegenwart von Natriummethylat oder -äthylat konnten 1,2,3-Triazole (*I*–*III*) erhalten werden, die an benachbarten Kohlenstoffatomen einerseits eine Aminogruppe, andererseits eine Amid-, Ester- oder Nitrilgruppe besitzen.

Bei dieser Reaktionsfolge addiert sich das Azid mit dem endständigen N-Atom elektrophil an das durch den basischen Katalysator gebildete Carbeniat der Cyan-

¹⁾ XXIII. Mitteil.: A. DORNOW und H. HELL, Chem. Ber. 93, 1998 [1960], vorstehend.