

neutralisiertem *Chlorameisensäure-äthylester* 12 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man beläßt dann das Reaktionsgemisch 2 Tage bei Raumtemperatur und 2 Wochen im Eisschrank. Der krist. Niederschlag wird zweimal aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 184°. Der Misch-Schmp. mit dem nach HOOVER und DAY<sup>2)</sup> synthetisierten *1-Benzyl-5-amino-1,2,3-triazol-carbonsäure-(4)-nitril* ist ohne Depression. Ausb. 0.20 g (31% d. Th.). Das IR-Spektrum wurde mit einem Leitz-Spektrographen mit NaCl-Prisma aufgenommen. Preßling: 1.8% in KBr. Charakteristische Banden: CN-Bande: 2220/cm, NH-Valenzschwingungsbanden: 3210 und 3380/cm, NH-Deformationsschwingungsbande: 1643/cm.

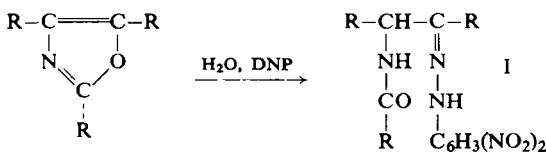
HELLMUT BREDERECK, RUDOLF GOMPPER, FRIEDRICH REICH  
und ULRICH GOTSMANN

## Ringaufspaltung von Oxazolen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie  
der Technischen Hochschule Stuttgart  
(Eingegangen am 29. Januar 1960)

Die Ringaufspaltung von Oxazolen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin zu den Osazonen von Glyoxalderivaten wird beschrieben.

Nachdem wir festgestellt hatten, daß bei der Darstellung von Oxazolen aus Halogenketonen und Säureamiden nicht immer reine Oxazole erhalten werden<sup>1)</sup>, untersuchten wir nochmals die von J. W. und R. H. CORNFORTH<sup>2)</sup> am Beispiel des 2-Methyl-oxazol-carbonsäure-(4)-äthylesters und später von G. THEILIG<sup>3)</sup> an zahlreichen Oxazolen beschriebene Aufspaltung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (DNP). CORNFORTH und THEILIG hatten die Spaltung der Oxazole mit DNP in verdünnt salzsaurer Lösung durchgeführt und die erhaltenen Spaltprodukte als 2,4-Dinitrophenylhydrazone von  $\alpha$ -Acylaminoketonen (I) angesehen:



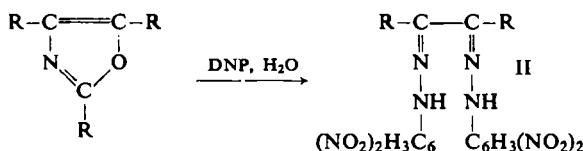
CORNFORTH<sup>4)</sup> wies darauf hin, daß sich daneben auch Osazone von Glyoxalderivaten bilden können, besonders beim langsam reagierenden 2-Phenyl-oxazol-carbonsäure-(4)-äthylester.

<sup>1)</sup> H. BREDERECK, R. GOMPPER und F. REICH, Säureamid-Reaktionen, XIX, Chem. Ber. 93, 723 [1960].

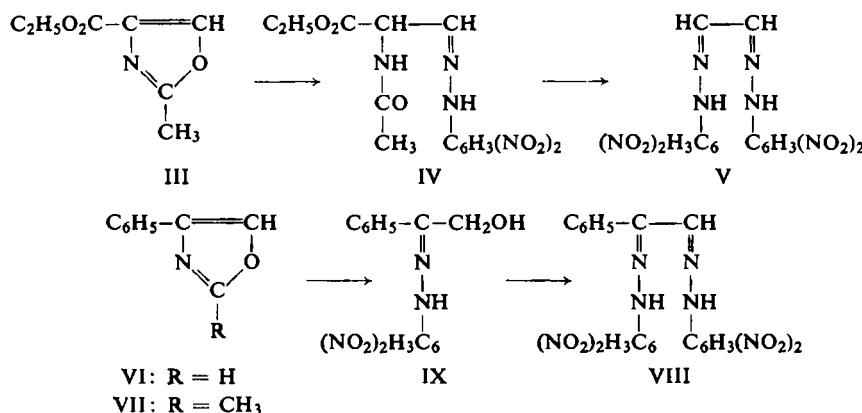
<sup>2)</sup> J. chem. Soc. [London] 1947, 96. <sup>3)</sup> Chem. Ber. 86, 96 [1953].

<sup>4)</sup> J. W. CORNFORTH in „The chemistry of penicillin“, Princeton University 1949, Chapter XXI, S. 694.

Wir führten die Ringspaltung der Oxazole — dargestellt und gereinigt nach früher von uns mitgeteilten Methoden<sup>1,3,5,6)</sup> — mit salzsaurer methanolischer und mit salzsaurer wäßriger DNP-Lösung jeweils bei Raum- und Siedetemperatur durch. Wir fanden, daß die Oxazole bei Siedetemperatur stets zu den 2,4-Dinitrophenylosazonen von Glyoxalderivaten (II) aufgespalten werden (Tab.):



Bei Raumtemperatur entstehen sowohl mit wäßriger als auch mit methanolischer DNP-Lösung die Osazone nur in Ausbeuten von wenigen Prozenten. Bei der Aufarbeitung der nach 2 wöchiger Reaktionszeit anfallenden Gemische wurde nur im Falle des 2-Methyl-oxazol-carbonsäure-(4)-äthylesters (III) das von CORNFORTH<sup>2)</sup> beschriebene Dinitrophenylhydrazin des  $\alpha$ -Acetamino- $\alpha$ -formyl-essigsäure-äthylesters (IV) neben wenig Glyoxal-osazon (V) isoliert. Im Falle der von THEILIG<sup>3)</sup> untersuchten Oxazole konnten jedoch keine Dinitrophenylhydrazone von  $\alpha$ -Acylamino-ketonen gefunden werden. Beim 4-Phenyl-oxazol (VI) und in sehr geringer Menge auch beim 2-Methyl-4-phenyl-oxazol (VII) erhielten wir neben dem Phenylglyoxal-osazon (VIII) das Benzoylcarbinol-2,4-dinitrophenylhydrazin (IX). Die genannten Hydrazine IV und IX können als Zwischenprodukt der Spaltungsreaktion Oxazol → Osazon angesehen werden; sie lassen sich durch längeres Stehenlassen bei Raumtemperatur mit salzsaurer wäßriger DNP-Lösung in die entsprechenden Osazone überführen.

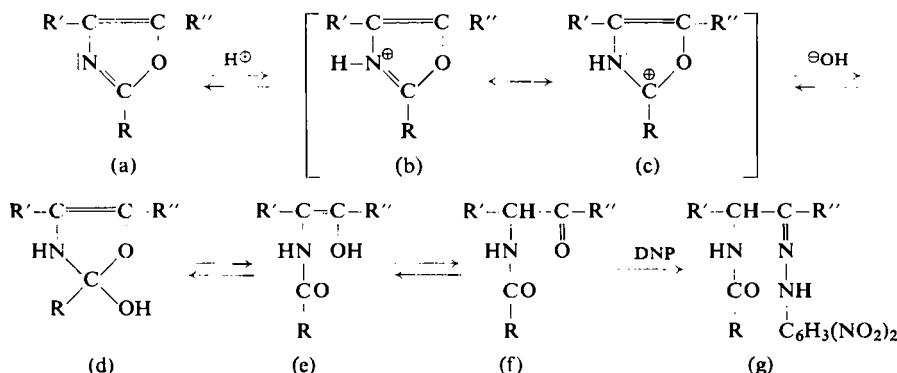


Bei den von uns isolierten Zwischenprodukten ist zunächst überraschend, daß im Falle des 2-Methyl-oxazol-carbonsäure-(4)-äthylesters (III) das Dinitrophenylhydrazin am C-5, im Falle des 4-Phenyl- und 2-Methyl-4-phenyl-oxazols (VI und VII) jedoch

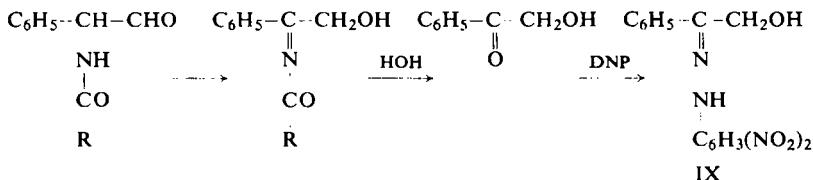
<sup>5)</sup> H. BREDERECK und R. GOMPPER, Chem. Ber. 87, 700 [1954].

<sup>6)</sup> H. BREDERECK, R. GOMPPER und F. REICH, Säureamid-Reaktionen, XX, Chem. Ber. 93, 1389 [1960].

am C-4 des ursprünglichen Oxazols angreift. Eine Erklärung hierfür liefert der folgende Reaktionsmechanismus (die Bedeutung der Protonierung wird unten erläutert):



Bedenkt man, daß die Ketoform (f) in ihrer Struktur dem instabilen Mandelaldehyd  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{OH})-\text{CHO}$  entspricht, von dem bekannt ist, daß er sich in Wasser sofort zum Benzoylcarbinol umwandelt<sup>7)</sup>, so wird für die Aufspaltung von 4-Phenyl- und 2-Methyl-4-phenyl-oxazol zu IX folgender weiterer Reaktionsweg verständlich:



In der Tabelle sind die von uns gespaltenen Oxazole und die erhaltenen Osazone aufgeführt. Die physikalischen Daten der eingesetzten Oxazole sind, soweit nicht in den zitierten Veröffentlichungen enthalten, im Versuchsteil angegeben.

Besonders leicht erfolgt die Aufspaltung der 5-freien alkyl- und aryl-substituierten Oxazole. Bei schwer spaltbaren Oxazolen kann durch eine stärker saure DNP-Lösung eine Ausbeutesteigerung an Osazon erreicht werden. Dies ist ein Hinweis auf den von uns angenommenen Aufspaltungsmechanismus der Oxazole, nach dem als erster Schritt eine Protonierung erfolgen muß. Eine Stütze dafür ist auch die Tatsache, daß quartäre Oxazoliumsalze wesentlich leichter in *N*-substituierte Imidazole umzuwandeln sind als Oxazole in Imidazole. Außerdem erklärt der obige Mechanismus unsere frühere Beobachtung<sup>8,9)</sup>, daß die Umwandlung der Oxazole in Imidazole durch Erhitzen mit Formamid, das stets etwas Ameisensäure enthält bzw. aus dem sich während der Umsetzung Ameisensäure bildet, leichter erfolgt als mit alkoholischer Ammoniaklösung.

<sup>7)</sup> J. U. NEF, Liebigs Ann. Chem. **335**, 268 [1904]; W. L. EVANS und C. R. PARKINSON, J. Amer. chem. Soc. **35**, 1770 [1913].

<sup>8)</sup> H. BREDERECK und R. GOMPPER, Chem. Ber. **87**, 726 [1954].

<sup>9)</sup> H. BREDERECK, R. GOMPPER und H. WILD, Chem. Ber. **88**, 1351 [1955].

<sup>10)</sup> F. O. BLÜMLEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. **17**, 2578 [1884].

**Spaltung von Oxazolen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in salzsaurer-wässriger Lösung bei Siedetemperatur**

Oxazol	Lit.	2,4-Dinitrophenylosazon von
4,5-Diphenyl-	8)	Benzil
2,4,5-Trimethyl-	3)	Diacetyl
5-Methyl-4-phenyl-		Methyl-phenyl-glyoxal
2-Methyl-oxazol-carbonsäure-(4)-äthylester	2)	Glyoxal
4-Phenyl-	5)	Phenylglyoxal
2-Methyl-4-phenyl-	10)	Phenylglyoxal
5-Äthyl-4-phenyl-	5)	Äthyl-phenyl-glyoxal
2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-	6)	Äthyl-phenyl-glyoxal
5-n-Propyl-4-phenyl-	1)	Propyl-phenyl-glyoxal
2,4-Dimethyl-5-phenyl-	6)	Methyl-phenyl-glyoxal
2,5-Dimethyl-4-phenyl-	6)	Methyl-phenyl-glyoxal
4-Methyl-5-benzyl-	1)	Methyl-benzyl-glyoxal
2,4-Dimethyl-5-benzyl-	6)	Methyl-benzyl-glyoxal
2,5-Dimethyl-4-benzyl-	1)	Methyl-benzyl-glyoxal
4,5-Dimethyl-	3)	Diacetyl
2-Methyl-4,5-diäthyl-	3)	Dipropionyl
2,4,5-Triäthyl-	3)	Dipropionyl

Die Konstitution der aus den Oxazolen dargestellten Osazone ergab sich durch Vergleich der Schmelzpunkte (Misch-Schmelzpunkte) und Spektren mit den aus den Glyoxalderivaten erhaltenen Osazonen.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Oxazole:* Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf die destillierten Rohprodukte, die physikalischen Daten auf die durch Destillation an der Drehbandkolonne oder durch Umkristallieren aus Petroläther gereinigten Verbindungen.

*5-Methyl-4-phenyl-oxazol:* Aus 63 g *a-Brom-propiophenon*, 96 g *Ammoniumformiat*, 390 g Ameisensäure und 45 g Acetanhydrid durch 5 stdg. Kochen unter Rückfluß. Ausb. 24 g (51 % d. Th.), farblose Flüssigkeit, Sdp.<sub>11</sub> 122° (Lit.<sup>5)</sup>: Sdp.<sub>15</sub> 115—116°, Schmp. 1°,  $n_D^{20}$  1.5723.

*2,4,5-Trimethyl-oxazol*<sup>3)</sup>: Sdp.<sub>11</sub> 43°,  $n_D^{20}$  1.4270.

*4,5-Diphenyl-oxazol*<sup>8)</sup>: Aus 53 g *Benzoin*, 225 g *Formamid* und 49 g konz. Schwefelsäure durch 1 stdg. Erhitzen auf 100—120° und 2 stdg. Erhitzen auf 150°, Ausb. 33.5 g (61 % d. Th.), Sdp. 0.002 115°, Schmp. 44° (Lit.<sup>11)</sup>: 44°).

*2-Methyl-4-phenyl-oxazol*<sup>10)</sup>: Aus 100 g *a-Brom-acetophenon* und 50 g *Acetamid* durch 2 stdg. Erhitzen auf 120—140°, Ausb. 35 g (44 % d. Th.), Sdp.<sub>11</sub> 116°, Schmp. 42.5° (Lit.<sup>10)</sup>: 45°).

*4,5-Dimethyl-oxazol*<sup>3)</sup>: Sdp.<sub>760</sub> 128°,  $n_D^{20}$  1.4281.

*2-Methyl-4,5-diäthyl-oxazol*<sup>3)</sup>: Sdp.<sub>30</sub> 76°,  $n_D^{20}$  1.4423.

*2,4,5-Triäthyl-oxazol*<sup>3)</sup>: Sdp.<sub>30</sub> 85°,  $n_D^{20}$  1.4494.

### Ringspaltung der Oxazole bei Raumtemperatur

**Reagenzlösung:** Kalt gesättigte Lösung von DNP in 2 n HCl, die vor Gebrauch filtriert wird.

Die Lösung von 1/200 Mol Oxazol (etwa 1 g) in 10 ccm Methanol wird mit 600 ccm Reagenzlösung übergossen und bei Raumtemperatur stehengelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt,

<sup>11)</sup> F. R. JAPP und T. S. MURRAY, J. chem. Soc. [London] 63, 469 [1893].

mit 2 n HCl und Wasser gewaschen, im Exsikkator getrocknet und aus Dimethylformamid umkristallisiert.

Aus 2-Methyl-4-phenyl-oxazol entsteht nach 2 wöch. Stehenlassen ein Gemisch, das durch fraktionierte Kristallisation aus Äthylacetat *Phenyl-glyoxal-2.4-dinitrophenylosazon*, Schmp. und Misch-Schmp. 299–300° (Lit.<sup>12</sup>): 297–300° und *Benzoylcarbinol-2.4-dinitrophenyl-hydrazone*, Schmp. und Misch-Schmp. 234–235° (Lit.<sup>13</sup>): 233–236° liefert.

Aus 4-Phenyl-oxazol entsteht nach 6wöch. Stehenlassen ein orangefarbenes Gemisch, aus dem man durch fraktionierte Kristallisation aus Äthylacetat *Benzoylcarbinol-2.4-dinitrophenyl-hydrazone*, Schmp. und Misch-Schmp. 234–235°, und *Phenyl-glyoxal-2.4-dinitrophenylosazon*, Schmp. und Misch-Schmp. 299–300°, erhält.

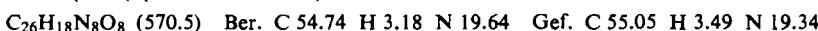
Aus 2-Methyl-oxazol-carbonsäure-(4)-äthylester scheidet sich nach 2 täg. Stehenlassen *a-Acetamino-a-formyl-essigsäure-äthylester-2.4-dinitrophenylhydrazone*, Schmp. 185–186° (aus Äthylacetat, Lit.<sup>2</sup>): 183–184° ab, nach 12 täg. Stehenlassen des Filtrates ein Gemisch, das durch fraktionierte Kristallisation aus Äthylacetat *a-Acetamino-a-formyl-essigsäure-äthylester-2.4-dinitrophenyl-hydrazone*, Schmp. und Misch-Schmp. 185–186°, und *Glyoxal-2.4-dinitrophenylosazon*, Schmp. und Misch-Schmp. 328–330° (Lit.<sup>14</sup>): 326–328°, liefert.

#### Ringspaltung der Oxazole bei 100°

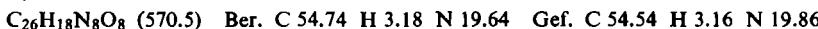
Reagenzlösung: 1-proz. Lösung von DNP in 2 n HCl.

400 ccm heiße Reagenzlösung wird mit etwa 1 g Oxazol versetzt und unter Rückfluß bis zur Beendigung der Niederschlagsbildung gekocht; der Niederschlag wird behandelt, wie vorstehend beschrieben. Die Ausbeuten liegen zwischen 75 und 95% d. Th.

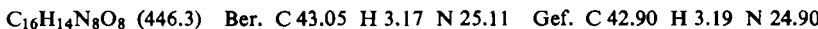
*Benzil-2.4-dinitrophenylosazon*: a) Aus 4.5-Diphenyl-oxazol. Schmp. und Misch-Schmp. 310–311° (Zers.) (Lit.<sup>15</sup>): 317–318°.



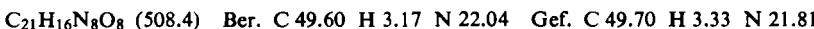
b) Aus Benzil: 2 g Benzil, 5 g DNP und 400 ccm halbkonz. Salzsäure werden 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht, der Niederschlag wird mit 300 ccm Äthylacetat ausgekocht und der Rückstand zweimal aus Dimethylformamid umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. 310–311° (Zers.).



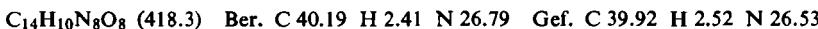
*Diacetyl-2.4-dinitrophenylosazon*: Aus 4.5-Dimethyl-oxazol und 2.4.5-Trimethyl-oxazol; Schmp. und Misch-Schmp. 330–333° (Zers.) (Lit.<sup>14</sup>): 314–315°, korrig.



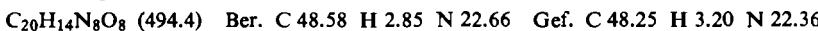
*Methyl-phenyl-glyoxal-2.4-dinitrophenylosazon*: Aus 5-Methyl-4-phenyl-oxazol, 2.4-Dimethyl-5-phenyl-oxazol und 2.5-Dimethyl-4-phenyl-oxazol, Schmp. und Misch-Schmp. 259° (Lit.<sup>16</sup>): 257°.



*Glyoxal-2.4-dinitrophenylosazon*: Aus 2-Methyl-oxazol-carbonsäure-(4)-äthylester, Schmp. und Misch-Schmp. 328–330° (Zers.) (Lit.<sup>14</sup>): 326–328°.



*Phenyl-glyoxal-2.4-dinitrophenylosazon*: Aus 4-Phenyl-oxazol und 2-Methyl-4-phenyl-oxazol; Schmp. und Misch-Schmp. 299–300°.



<sup>12</sup>) T. L. JACOBS und W. R. SCOTT JR., J. Amer. chem. Soc. **75**, 5500 [1953].

<sup>13</sup>) H. REICH und B. K. SAMUELS, J. org. Chemistry **21**, 68 [1956].

<sup>14</sup>) H. H. STRAIN, J. Amer. chem. Soc. **57**, 758 [1935].

<sup>15</sup>) D. Y. CURTIN und W. R. PROOPS, J. org. Chemistry **19**, 820 [1954].

<sup>16</sup>) K. V. AUWERS und H. LUDEWIG, Liebigs Ann. Chem. **526**, 130 [1936].

*Äthyl-phenyl-glyoxal-2,4-dinitrophenylosazon:* Aus 5-Äthyl-4-phenyl-oxazol und 2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-oxazol, Schmp. und Misch-Schmp. 226° (Lit.<sup>17)</sup>: 220—221°.

$C_{22}H_{18}N_8O_8$  (522.4) Ber. C 50.57 H 3.47 N 21.45 Gef. C 50.10 H 3.31 N 21.12

*Propyl-phenyl-glyoxal-2,4-dinitrophenylosazon:* Aus 5-n-Propyl-4-phenyl-oxazol, Schmp. und Misch-Schmp. 244° (Lit.<sup>17)</sup>: 235°.

$C_{23}H_{20}N_8O_8$  (536.5) Ber. C 51.49 H 3.76 N 20.89 Gef. C 51.36 H 3.68 N 20.81

*Methyl-benzyl-glyoxal-2,4-dinitrophenylosazon:* Aus 4-Methyl-5-benzyl-oxazol, 2,4-Dimethyl-5-benzyl-oxazol, 2,5-Dimethyl-4-benzyl-oxazol, Schmp. und Misch-Schmp. 264°.

$C_{22}H_{18}N_8O_8$  (522.4) Ber. C 50.57 H 3.47 N 21.45 Gef. C 50.48 H 3.81 N 21.48

*Dipropionyl-2,4-dinitrophenylosazon:* Aus 4,5-Diäthyl-oxazol, 2-Methyl-4,5-diäthyl-oxazol und 2,4,5-Triäthyl-oxazol, Schmp. 290—291°.

$C_{18}H_{18}N_8O_8$  (474.4) Ber. C 45.57 H 3.82 N 23.62 Gef. C 45.65 H 4.00 N 23.97

<sup>17)</sup> J. W. LYNN und J. A. ENGLISH, J. Amer. chem. Soc. 73, 4284 [1951].

WOLFGANG PFLEIDERER, EGON LIEDEK, ROLF LOHRMANN  
und MANFRED RUKWIED

Pteridine, X<sup>1)</sup>

## Zur Struktur des Pterins

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

(Eingegangen am 9. April 1960)

Es wird gezeigt, daß dem Pterin die Struktur eines 2-Amino-4-oxo-dihydropteridins zukommt und daß in seinem Kation die Protonierung am N-1-Atom erfolgt. Die UV-Absorptionsspektren werden auf der Basis bestimmter chromophorer Systeme diskutiert.

Dem 2-Amino-4-oxo-dihydropteridin (I), auch Pterin genannt, kommt nicht nur als Naturstoff<sup>2)</sup>, sondern vor allem als Grundkörper der meisten bis jetzt in der Natur aufgefundenen Pteridin-Derivate eine fundamentale Bedeutung zu. Trotz dieser Tatsachen ist es verwunderlich, daß neben vereinzelten Untersuchungen über seine chemischen Eigenschaften<sup>3)</sup> keine Angaben über die wahre Struktur von I vorliegen.

Das Vorhandensein einer Aminogruppe in 2- und einer Hydroxygruppe in 4-Stellung im Pterin wirft nämlich die Frage auf, ob sich diese beiden, zu einem Ringstickstoff-

1) IX. Mitteil.: W. PFLEIDERER und G. NÜBEL, Chem. Ber. 93, 1406 [1960].

2) M. VISCONTINI, M. SCHOELLER, E. LOESER, P. KARRER und E. HADORN, Helv. chim. Acta 38, 397 [1955]; H. S. FORREST und H. K. MITCHELL, J. Amer. chem. Soc. 77, 4865 [1955]; M. VISCONTINI, H. SCHMID und E. HADORN, Experientia [Basel] 11, 390 [1955]; M. VISCONTINI, A. KÜHN und A. EGELHAAF, Z. Naturforsch. 11b, 501 [1956]; J. A. BLAIR und J. GRAHAM, Chem. and Ind. 1955, 1158; T. HAMA und M. OBIKA, Experientia [Basel] 14, 182 [1958].

3) M. VISCONTINI und H. R. WEILENMANN, Helv. chim. Acta 41, 2170 [1958].