

# HELLMUT BREDERECK und ROLF BANGERT

## Säureamid-Reaktionen, XLI<sup>1)</sup>

### Synthese des Oxazols<sup>2)</sup>

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

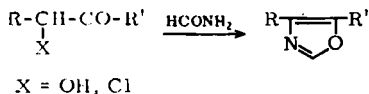
(Eingegangen am 7. Dezember 1963)

Aus Hydroxyketobornsteinsäure- oder Dihydroxyfumarsäureester erhält man mit Formamid in Gegenwart von HCl Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-diester. Das daraus dargestellte Barium- oder Natrium-Salz ergibt mit Chinolinsulfat (in Chinolin) Oxazol.

Oxazol wurde 1947 erstmals von J. W. und R. H. CORNFORTH<sup>3)</sup> ausgehend von Formiminoester-hydrochlorid in einer 5-stufigen Synthese erhalten.

In Fortsetzung unserer Arbeiten über einfache Synthesen heterocyclischer Stammverbindungen (Imidazol, Pyrimidin, *s*-Triazin, Purin) beschreiben wir nachstehend eine verhältnismäßig einfache Synthese des Oxazols.

Wir haben früher über die Darstellung 4.5-substituierter Oxazole aus  $\alpha$ -Halogen- bzw.  $\alpha$ -Hydroxy-ketonen und Formamid in Gegenwart von Säure (Schwefelsäure) berichtet<sup>4-6)</sup>.



Es lag daher nahe, mit Verbindungen, in denen R und R' durch H ersetzt ist, die Synthese des freien Oxazols zu versuchen.

Die Umsetzungen mit  $\alpha$ -Halogen- und  $\alpha$ -Hydroxy-acetaldehyd sowie ihren Acetalen führten wegen der leichten Zersetzlichkeit der Verbindungen bei höherer Temperatur nicht zum Ziel. Unter Beibehaltung des Prinzips der Umsetzung einer  $\alpha$ -substituierten Carbonyl-Verbindung versuchten wir zunächst, den Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-diester zu synthetisieren, um daraus dann das Oxazol zu erhalten. Nach zahlreichen Versuchen mit ungeeigneten Ausgangssubstanzen<sup>7)</sup> führte die Umsetzung mit Hydroxyketobornsteinsäureester (I) zum Ziel.

Ein Gemisch aus Hydroxyketobornsteinsäure-diäthylester (I) und dessen instabilem *cis*-Endiol, dem Dihydroxymaleinsäure-diäthylester (II), erhält man leicht durch

<sup>1)</sup> XL. Mitteil.: H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und G. SIMCHEN, Chem. Ber. 97, 1403 [1964], vorstehend.

<sup>2)</sup> H. BREDERECK und R. BANGERT, Angew. Chem. 74, 905 [1962]; Angew. Chem. internat. Edit. 1, 662 [1962].

<sup>3)</sup> J. chem. Soc. [London] 1947, 96.

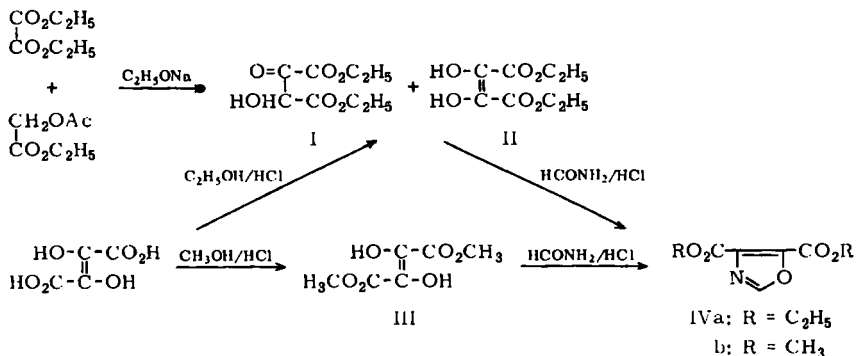
<sup>4)</sup> H. BREDERECK und R. GOMPPER, Chem. Ber. 87, 700 [1954].

<sup>5)</sup> H. BREDERECK und R. GOMPPER, Chem. Ber. 87, 726 [1954].

<sup>6)</sup> H. BREDERECK, R. GOMPPER und F. REICH, Chem. Ber. 93, 723 [1960].

<sup>7)</sup> s. Dissertat. R. BANGERT, Techn. Hochschule Stuttgart 1963.

Kondensation von Oxalester mit Acetylglykolsäure-äthylester<sup>8)</sup> oder durch Veresterung der Dihydroxyfumarsäure mit äthanolischer Salzsäure<sup>9)</sup>. Das Gemisch aus I und II läßt sich durch unterschiedliche Löslichkeit in Äther trennen. Andererseits gewinnt man aus Dihydroxyfumarsäure mit methanolischer Salzsäure (oder Diazomethan) das stabile *trans*-Isomere, den Dihydroxyfumarsäure-dimethylester (III).



Die Dihydroxyfumarsäure läßt sich leicht aus Weinsäure und Perhydrol darstellen<sup>10)</sup>. Wir beschreiben im experimentellen Teil einen Ansatz zur Darstellung von 500 g dieser Verbindung.

Die Umsetzung sowohl des Gemisches von I und II als auch die von III mit Formamid unter Einleiten von HCl führte zu Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-diäthyl- (IVa) bzw. -dimethylester (IVb). Das gleiche Ergebnis hatte die Umsetzung von I oder II. In zahlreichen Versuchen wurden durch Variation von Temperatur und Reaktionsdauer die optimalen Bedingungen ermittelt (s. Versuchsteil). Die Oxazoldicarbonsäureesterbildung wurde dabei UV-spektroskopisch verfolgt. Die erhaltenen Ausbeuten lagen um 70% d. Th. Über den Ablauf dieser Synthese sowie über dabei entstehende Nebenprodukte berichten wir weiter unten.

Die Oxazoldicarbonsäureester zeichnen sich durch große Reaktionsfähigkeit aus (s. u.). Wir konnten zwar das Barium- und das Natrium-Salz gewinnen, die Isolierung der freien 4.5-Dicarbonsäure gelang jedoch selbst unter milden Bedingungen nicht. Hingegen konnten wir die Salze durch Erhitzen (160–180°) mit Chinolinsulfat in Chinolin direkt in Oxazol überführen. Die Ausbeuten zahlreicher Versuche lagen zwischen 55–70% d. Th.

#### ÜBER DEN MECHANISMUS DER OXAZOL-SYNTHESE

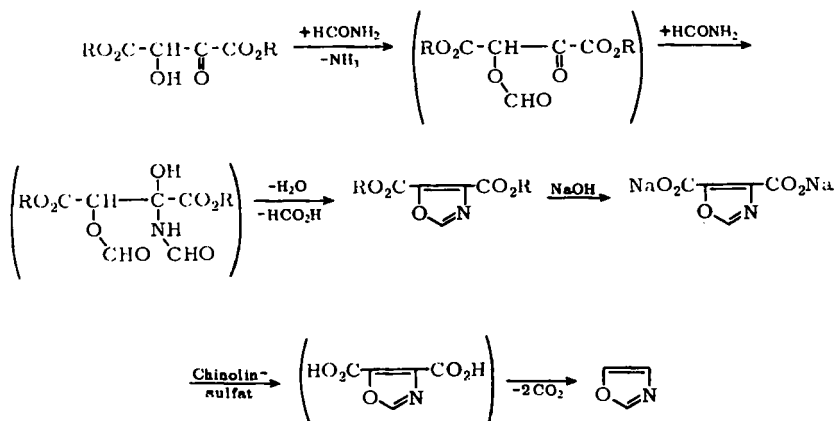
Die Möglichkeit, für die Darstellung des Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-diesters den Hydroxyketobernsteinsäureester (I) oder den Dihydroxymaleinsäureester (II) bzw. ein Gemisch von I und II oder den Dihydroxyfumarsäureester (III) einsetzen zu können, läßt die Frage auftauchen, ob die Ringbildung mit Formamid aus der Endiol- (II oder III) oder der Hydroxyketo-Form (I) erfolgt. Wir hatten bereits früher bei der Synthese

<sup>8)</sup> H. GAULT und E. ELKIK, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **239**, 816 [1954].

<sup>9)</sup> H. J. H. FENTON und W. A. R. WILKS, J. chem. Soc. [London] **101**, 1570 [1912].

<sup>10)</sup> H. O. L. FISCHER und L. FELDMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. **62**, 854 [1929]; D. A. SHIRLEY, Preparation of organic Intermediates, S. 121, J. Wiley and Sons, Inc., New York 1951.

4.5-substituierter Oxazole das aus der Hydroxyketoform mit Formamid zu erwartende Formyloxyketon als Zwischenprodukt isolieren und selbst zum Oxazol-Derivat umsetzen können<sup>4,5</sup>). Eine weitere Bestätigung für die Hydroxyketoform als eigentliche Reaktionsform lieferte die UV-spektroskopische Verfolgung der jetzt durchgeführten Synthese: Während bei der Umsetzung von I intermediär keine Endiol-Absorption auftritt, verschwindet bei II die Endiol-Absorption, bevor es zur Bildung des Oxazol-esters kommt. Bei der Umsetzung von II oder III mit Formamid/HCl kommt es daher primär zur Umwandlung in I. Es ist bekannt, daß das *cis*-Endiol II allein bereits in alkoholischer Salzsäure bei Raumtemperatur oder durch Erwärmen in absol. Lösungsmitteln eine partielle Umlagerung erfährt<sup>11</sup>). Für die Bildung des Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-diesters legen wir das früher für die Synthese 4.5-substituierter Oxazole aufgestellte Reaktionsschema<sup>4,5</sup> zugrunde. Somit läßt sich die Synthese des Oxazols wie folgt formulieren:



Durch diese verhältnismäßig einfache 3-Stufen-Synthese aus Dihydroxyfumarsäure-ester ist nunmehr auch die Oxazol-Stammverbindung gut zugänglich geworden.

#### NEBENPRODUKTE BEI DER OXAZOL-DICARBONSÄURE-(4.5)-DIESTER-SYNTHESE

Als Nebenprodukte isolierten wir stets Imidazol-dicarbonsäure-(4.5)-diester (bis 10% d. Th.), bei längeren Reaktionszeiten in geringer Menge auch Pyrazintetracarbonsäureester (V). Bei höheren Reaktionstemperaturen (über 150°) fanden wir keinen Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-diester mehr, dagegen neben Imidazol-dicarbonsäure-(4.5)-diester Imidazol-dicarbonsäure-(4.5) sowie wenig Imidazol.

Hinsichtlich der Bildung von Imidazol-dicarbonsäure-(4.5)-diester verweisen wir auf das früher von uns aufgestellte Reaktionsschema der Synthese von Imidazolen aus  $\alpha$ -Hydroxy-ketonen und Formamid<sup>12</sup>). Da wir bereits früher Oxazole durch Erhitzen mit Formamid auf 180–190°<sup>13</sup>) oder durch Erhitzen mit Formamid/Ammoniak im

<sup>11</sup>) E. F. HARTREE, J. Amer. chem. Soc. **75**, 6244 [1953].

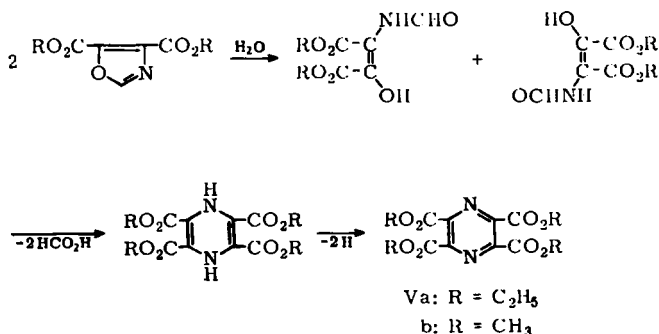
<sup>12</sup>) H. BREDERECK und G. THEILIG, Chem. Ber. **86**, 88 [1953].

<sup>13</sup>) G. THEILIG, Chem. Ber. **86**, 96 [1953].

Autoklaven auf 200–210°<sup>14)</sup> in Imidazol überführen konnten, läßt sich die Bildung des Imidazol-dicarbonsäure-(4.5)-diesters auch aus dem Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-diester und Formamid erklären. Dafür spricht, daß bei längeren Reaktionszeiten (4–8 Std.) und höheren Temperaturen (120° und höher) die Ausbeute an Imidazol-dicarbonsäure-(4.5)-diester bis auf 25 % d. Th. ansteigt.

Imidazol-dicarbonsäure-(4.5) und das freie Imidazol, die beide bei höheren Reaktionstemperaturen aufgefunden wurden, entstehen durch Verseifung des Dicarbonsäureesters bzw. durch Decarboxylierung der Imidazol-dicarbonsäure.

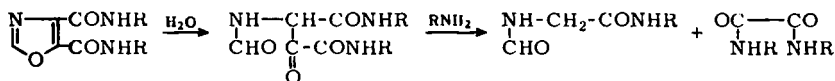
Die Bildung des Pyrazintetracarbonsäureesters (V) läßt sich auf verschiedene Weise erklären. Hier sei die folgende Deutung gegeben: Unter hydrolytischer Aufspaltung des Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-diesters und Kondensation der Spaltprodukte unter Abspaltung von Ameisensäure kommt es intermediär zur Bildung von 1.4-Dihydro-pyrazin-tetracarbonsäureester, der unter Dehydrierung in Pyrazintetracarbonsäureester (V) übergeht.



Für diese Auffassung spricht, daß aus Oxazoldicarbonsäureester in Gegenwart von HCl bei mehrstündigem Erhitzen auf 150° der Pyrazinester entsteht.

#### UMSETZUNGEN MIT OXAZOL-DICARBONSÄURE-(4.5)-DIESTER

Oxazoldicarbonsäureester setzt sich bereits bei Raumtemperatur mit Ammoniak, primären Aminen und Hydrazin zu den entsprechenden Dicarbonamiden bzw. dem Hydrazid um. In geringer Menge ließen sich bei den Umsetzungen mit Isopropylamin und Benzylamin die entsprechenden Oxalsäure-diamide isolieren. Ihre Entstehung läßt sich mit einer hydrolytischen Aufspaltung des Oxazolringes erklären:



Für diese Auffassung spricht, daß wir aus Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-bis-benzylamid mit Benzylamin in Benzol nach 10 Tagen bei Raumtemperatur 51 % Oxalsäure-bis-benzylamid erhielten.

<sup>14)</sup> H. BREDERECK, R. GOMPPER und H. WILD, Chem. Ber. **88**, 1351 [1955].

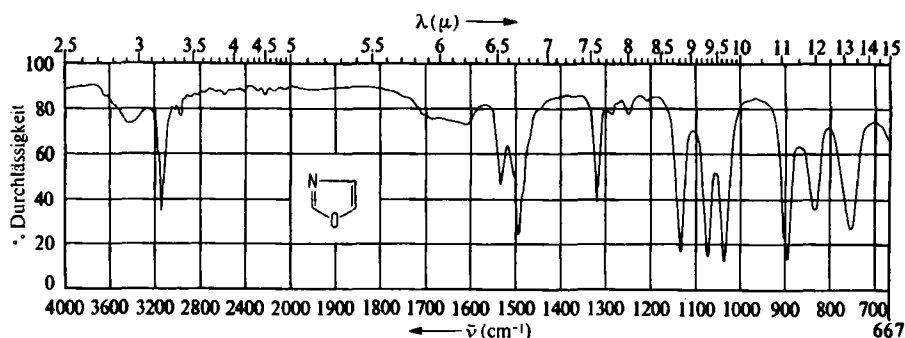
## UV- UND IR-ABSORPTIONSSPEKTREN

Die strukturelle Verwandtschaft zwischen Oxazol und Imidazol sowie zwischen den entsprechenden Derivaten zeigt sich in der großen Ähnlichkeit der UV-Spektren (Tab. 1).

Tab. 1. UV-Absorptionsbanden von Imidazol, Oxazol und deren Carbonsäurederivaten

Verbindung	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	log $\epsilon$
Oxazol	205	3.59
Imidazol	206	3.70
Oxazol-carbonsäure-(4)-äthylester <sup>3)</sup>	214	3.88
Imidazol-carbonsäure-(4.(5))-äthylester	236	4.00
Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-diäthylester	241.5	3.95
Imidazol-dicarbonsäure-(4.5)-diäthylester	258	3.98
Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-dimethylester	241.5	3.95
Imidazol-dicarbonsäure-(4.5)-dimethylester	258	3.98

Die Oxazol-Stammverbindung besitzt ein verhältnismäßig einfaches IR-Spektrum mit Absorptionsbanden bei 3140, 1542, 1502, 1329, 1143, 1082, 1047, 902, 840, 758 und 647/cm (korr. Werte).



IR-Spektrum von Oxazol (Flüssigk., kap. Schicht)

Die Absorption bei 3140 mit Schulter bei 3160/cm ist der CH-Valenzschwingungsbande der 3 Oxazol-Wasserstoffatome zuzuordnen. Sie tritt auch bei aliphatisch mono- und disubstituierten Oxazol-Derivaten sehr lagekonstant zwischen 3140 und 3120/cm auf. Im gesamten C=C- und C=N-Doppelbindungsbereich bis 1470/cm weist die Oxazol-Stammverbindung nur zwei scharfe Absorptionsbanden bei 1542 und 1502/cm auf. Einige andere untersuchte Oxazol-Derivate besitzen im Bereich von 1500–1600/cm ebenfalls zwei Absorptionsbanden. Die längerwellige ist durchweg intensiver und erweist sich als ziemlich lagekonstant bei 1520 bis 1500/cm. Die Bande höherer Frequenz bei ca. 1600/cm scheint Substituenteneinflüssen stärker unterworfen zu sein. Diese Absorptionen dürften als Ringfrequenzen zu interpretieren sein.

Die sehr schwache Absorption zwischen 1700 und 1600/cm wird von einer Wasserbande überlagert, auch die breite Absorption bei 3450/cm wird durch den geringen Wassergehalt des Oxazols verursacht.

Tab. 2. IR-Absorptionsbanden verschiedener Oxazol-Derivate im Doppelbindungsbereich

Verbindung	Aufnahmetechnik	Bandenlage (cm <sup>-1</sup> )	
Oxazol	Flüssigk., kap. Schicht	1542	1502
Oxazol-carbonsäure-(4)-äthylester	Schmelze, kap. Schicht	1565	1518
Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-diäthylester	Flüssigk., kap. Schicht	1591	1501
Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-dimethylester	fest in KBr	1602	1502
Oxazol-dicarbonsäure-(4.5) (Bariumsalz)	fest in KBr	*)	1510
5-Äthyl-oxazol	Flüssigk., kap. Schicht	1604	1512
4.5-Dipropyl-oxazol	Flüssigk., kap. Schicht	1630	1515

\*) Bei den Salzen der Oxazoldicarbonsäure überdeckt die breite Absorptionsbande des Carboxylations (asymmetrische Schwingung) den Bereich um 1600/cm.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR- und UV-Absorptionsspektren wurden mit einem Registrierspektrophotometer Modell 221 der Firma Perkin-Elmer, Bodenseewerk, bzw. dem Modell 14 der Applied Physics Corp. aufgenommen.

**Dihydroxyfumarsäure:** Die Säure wird nach H. O. L. FISCHER und L. FELDMANN<sup>10)</sup> durch Oxydation von Weinsäure mit Perhydrol bei  $-5^{\circ}$  hergestellt. Das Reaktionsgefäß taucht in ein Kältebad, dessen Temperatur durch ein Kühlaggregat auf  $-10$  bis  $-15^{\circ}$  gehalten wird. Die Zugabe des Perhydrols erfolgt über eine Dosierpumpe, die von einem Kontakt-Thermometer automatisch gesteuert wird, so daß die Reaktionstemperatur von  $-5^{\circ}$  nicht überschritten wird. Aus 3.0 kg (20 Mol) Weinsäure und 2.18 l Perhydrol erhält man 435–530 g rohe, wasserfreie Dihydroxyfumarsäure (15–18% d. Th.), Schmp. zwischen 153 und 157° (Zers.) (Schmp.-Block auf 140° vorgewärmt).

**Hydroxyketobornsteinsäure-diäthylester (I) und Dihydroxymaleinsäure-diäthylester (II):** 148 g (1.0 Mol) Dihydroxyfumarsäure werden in 700 ccm absol. Äthanol bei 0° mit HCl gesättigt, danach gibt man 800 ccm Äthanol zu. (Die ausgefallene Dihydroxyfumarsäure löst sich bei gelegentlichem Umschütteln meist innerhalb eines Tages wieder vollständig auf.) Nach 8 Tagen wird das ausgefallene Estergemisch abgesaugt, die Mutterlauge i. Vak. auf ca. 400 ccm eingeengt und das erneut ausgefallene Estergemisch ebenfalls abgesaugt. Es wird mit tiefgekühltem Äthanol gewaschen und an der Luft oder i. Vak. bei 20–30° getrocknet, Ausb. 102–135 g (50–65% d. Th.) farblose Kristalle.

Das Estergemisch kann unmittelbar mit Formamid umgesetzt werden. Wegen seines Gehaltes an dem sehr instabilen *cis*-Endiol II wird das Produkt schon nach wenigen Tagen klebrig. Bei mehrmaligem Aufschlännen in insgesamt 250 ccm absol. Äther bleibt das stabile Keton I unlöslich zurück, Roh-Schmp. 118–125° (Lit.: 156–158°<sup>11)</sup>, 165–166°<sup>15)</sup>). Aus der äther. Lösung kristallisiert der gelöste *cis*-Ester II bei  $-15$  bis  $-25^{\circ}$  teilweise aus. Durch Einengen und wiederholtes Abkühlen werden weitere Fraktionen erhalten, farblose Nadeln, Schmp. 68–71° (Lit.: 58–60°<sup>11)</sup>, 68°<sup>15)</sup>). Bei Raumtemperatur geht der *cis*-Ester II nach wenigen Tagen in ölige Produkte über, beim Aufbewahren bei 0° war auch nach 3 Monaten nur eine geringe Zersetzung erfolgt.

**Dihydroxyfumarsäure-dimethylester (III):** 148 g (1.0 Mol) Dihydroxyfumarsäure werden in 600 ccm Methanol bei 0° mit HCl gesättigt, danach gibt man unter Kühlung weitere 800 ccm Methanol zu. (Die ausgefallene Dihydroxyfumarsäure löst sich nach kurzer Zeit wieder vollständig auf.) Nach 10 Tagen wird der Niederschlag abgesaugt, nach Einengen der Mutterlauge

<sup>15)</sup> E. ELKIK, J. Rech. Centre nat. Rech. sci. 40, 176 [1958], C. A. 52, 19935 [1958].

i. Vak. auf ca. 400 ccm erhält man nach 8—10 Tagen weitere Kristalle. Die farblosen Kristalle werden mit Methanol und Aceton gewaschen, Gesamtausbe. 118—148 g (67—84% d. Th.), Roh-Schmp. 164—168° (Lit.<sup>11)</sup>: 175—184°).

*Umsetzung der Ester I, II bzw. III mit Formamid:* In einem 1-l-Dreihalskolben mit Thermometer werden zu 150 ccm (3.75 Mol) *Formamid* unter kräftigem Rühren 103 g (0.5 Mol) *Äthylester I* oder *II* (oder 88 g (0.5 Mol) *Methylester III*) rasch eingetragen. Danach wird ein HCl-Strom so eingeleitet, daß nach ca. 15 Min. eine Reaktionstemperatur von 110° erreicht wird (bei ca. 100° tritt Ausscheidung von NH<sub>4</sub>Cl und CO-Entwicklung ein). Nach weiteren 15 Min. bei 110° wird das hellgelbe Reaktionsgemisch abgekühlt, in 400 ccm Eiswasser aufgenommen und die sich hierbei teilweise ausscheidenden *Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-diester* (der *Diäthylester IVa* als gelbes Öl, der *Dimethylester IVb* in farblosen bis gelblichen Kristallen) 5 mal mit je 60—80 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die Rohprodukte werden durch Vak.-Destillation gereinigt, der *Dimethylester* wird zusätzlich aus Benzol/Petroläther umkristallisiert.

Nichtumgesetztes Ausgangsprodukt bleibt bei der Chloroform-Extraktion ungelöst zurück, ebenfalls die an dieser Stelle gelegentlich als Nebenprodukt auftretende *Imidazol-dicarbonsäure-(4.5)* (s. u.) sowie *Pyrazintetracarbonsäureester (V)*.

Der *Pyrazintetracarbonsäure-tetraäthylester (Va)* bildet farblose Kristalle aus Aceton/Wasser bzw. Dioxan/Wasser vom Schmp. und Misch-Schmp. 103—104° (Lit.<sup>16)</sup>: 104°).

Der *Pyrazintetracarbonsäure-tetramethylester (Vb)* bildet ebenfalls farblose Nadeln aus Essigester oder Butylacetat und zeigt einen Schmp. und Misch-Schmp. mit dem aus *Pyrazintetracarbonsäure*<sup>17)</sup> dargestellten Ester von 184°.

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (312.2) Ber. C 46.16 H 3.87 N 8.97 Gef. C 46.45 H 4.06 N 9.22

Bei der Neutralisation der sauren Reaktionslösung mit Natriumcarbonat scheiden sich die Ester der *Imidazol-dicarbonsäure-(4.5)* teilweise aus sowie nochmals geringe Mengen *Pyrazintetracarbonsäureester*. Die quantitative Isolierung dieser Verbindungen gelingt durch kontinuierliche Extraktion mit Chloroform oder Essigester.

Diese Extrakte enthalten neben Formamid auch vorhandenes Imidazol. Daneben wurden gelegentlich kleine Mengen anderer Produkte isoliert:

a) Eine *Säure* mit Schmp. 242° (Zers.) (aus Methanol).

Gef. C 44.71 H 3.53 N 15.31

b) *2-Formylamino-imidazol-dicarbonsäure-(4.5)-diäthylester*, Schmp. und Misch-Schmp. mit der aus *2-Amino-imidazol-dicarbonsäure-(4.5)-diäthylester* (dargestellt aus *2-Amino-imidazol-dicarbonsäure-(4.5)*<sup>17)</sup> und absol. Äthanol in Gegenwart von HCl, Schmp. 174—175°, C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (227.2) ber. C 47.57 H 5.77 N 18.50 gef. C 47.89 H 5.91 N 18.20) und Ameisensäure erhaltenen Verbindung 202°.

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (255.2) Ber. C 47.06 H 5.13 N 16.47 CHO 11.37

Gef. C 47.05 H 5.07 N 16.92 CHO 11.42

c) Ein *saurer Äthylester*: farblose Nadeln (aus Aceton, Essigester oder Wasser), Schmp. 215—216°. Hierbei könnte es sich um den Halbesther der *Imidazoldicarbonsäure* handeln:

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (184.1) Ber. C 45.64 H 4.38 N 15.21 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 24.47

Gef. C 45.67 H 4.72 N 15.69 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 24.24

*Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-diäthylester (IVa)*: 150 ccm (3.75 Mol) *Formamid* und 103 g (0.5 Mol) *Äthylester I* oder *II* werden, wie vorstehend beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet.

<sup>16)</sup> F. D. CHATTAWAY und W. G. HUMPHREY, J. chem. Soc. [London] 1929, 645.

<sup>17)</sup> H. J. X. MAGER und W. BERENDS, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 76, 28 [1957], C. A. 51, 12104 [1957].

Ausb. 70–85 g gelbes Öl (Rohprodukt), nach Destillation i. Vak. farblose, hochviskose Flüssigkeit, Sdp.<sub>10</sub> 157–158°, Sdp.<sub>0.01</sub> 98–100°,  $n_D^{20}$  1.4742–1.4750. Nach nochmaliger Destillation Ausb. 66–76 g (62–71 % d. Th.), Schmp. 6–8°,  $n_D^{20}$  1.4751.

$C_9H_{11}NO_5$  (213.2) Ber. C 50.70 H 5.20 N 6.57 Gef. C 50.46 H 5.16 N 6.84

Aus der sauren Lösung des Reaktionsgemisches erhält man nach Zugabe von Natriumcarbonat bis zu einem pH-Wert von 9, mehreren Stdn. Kühlen auf 0°, Absaugen des Niederschlages und Waschen mit Eiswasser 4.5–10.9 g (4–10 % d. Th.) *Imidazol-dicarbonsäure-(4.5)-diäthylester*, Schmp. 155°, aus Wasser Schmp. 156–157° (Lit.<sup>18)</sup>: 151–152°).

*Pikrat*: Schmp. 140–142° (aus Essigester/Petroläther).

*Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-dimethylester (IVb)*: 150 ccm (3.75 Mol) *Formamid* und 88 g (0.50 Mol) *Methylester III* werden, wie vorstehend beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 64–76.5 g hellgelbe, kristalline Masse, Roh-Schmp. 65–74°, nach Destillation i. Vak. farblose Flüssigkeit, die sofort kristallisiert, Sdp.<sub>8</sub> 137°, Sdp.<sub>12</sub> 149–150°, Schmp. 73–75°, Ausb. 57.5–69.5 g (62–75 % d. Th.). Zur weiteren Reinigung wird in 50 ccm Benzol gelöst. Nach Stehenlassen über Nacht sind ca. 50–60 g des Esters in derben Kristallen auskristallisiert, durch Zugabe von Petroläther erhält man weitere 5–10 g, Schmp. 74–76°.

$C_7H_7NO_5$  (185.1) Ber. C 45.41 H 3.81 N 7.57 Gef. C 45.72 H 4.07 N 8.08

Aus der sauren Reaktionslösung werden, wie vorstehend beschrieben, 4.6–9.1 g (5–10 % d. Th.) *Imidazol-dicarbonsäure-(4.5)-dimethylester* gewonnen, Schmp. 200–204°, aus Methanol Schmp. 204° (Lit.<sup>19</sup>): 200–202°).

*Pikrat*: Schmp. 143–144° (aus Wasser).

*Bariumsalz der Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)*: Zu 0.5 Mol *Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-diäthyl- oder -dimethylester (IVa oder IVb)* in 1.8 l Wasser rührt man bei 50–70° langsam die heiße, filtrierte Lösung von 164 g (0.52 Mol) *Bariumhydroxyd* in 1.2 l Wasser ein, rührt danach noch 10–20 Min. weiter, saugt das ausgeschiedene *Bariumsalz* auf einem 18-cm-Büchnertrichter ab und wäscht es mit warmem Wasser und Methanol. Aus der Mutterlauge scheiden sich beim Stehenlassen über Nacht weitere 6–8 g feine Nadelchen ab. Die Kristalle werden zunächst an der Luft, dann i. Vak. bei 60–80° getrocknet. Ausb. 140.3–144.3 g (96–99 % d. Th.) farbloses Pulver.

$C_5HNO_5Ba$  (292.5) Ber. C 20.53 H 0.34 N 4.79 Ba 46.97

Gef. C 21.06 H 0.66 N 4.86 Ba 47.30

*Dinatriumsalz der Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)*: Man läßt eine Lösung von 23.2 g *Natrium* in 250 ccm *Methanol* und 18 ccm Wasser unter Rühren zu einer Lösung von 0.5 Mol *Oxazol-ester IVa oder IVb* in 1.2 l Äther und 300 ccm *Methanol* innerhalb von einer Stde. zutropfen, rührt weitere 3 Stdn. bei Raumtemperatur, saugt nach Stehenlassen über Nacht das Salz ab, wäscht es mit Äther und trocknet bis zur Gewichtskonstanz (zuletzt i. Vak.). Ausb. 98.7 bis 100.2 g (98–100 % d. Th.) farbloses Pulver.

$C_5HNO_5Na_2$  (201.1) Ber. C 29.87 H 0.50 N 6.97 Gef. C 30.02 H 0.79 N 7.04

*Oxazol*: 0.1 Mol wasserfreies *Barium- oder Dinatriumsalz der Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)* (29.2 bzw. 20.1 g) werden mit 23.0 g (0.1 Mol) *Chinolinsulfat* und 2.0 g Kupferoxyd gemischt, das Reaktionsgemisch mit 30 ccm wasserfreiem Chinolin durchtränkt und auf 160–180° erhitzt. Es tritt sofort starke  $CO_2$ -Entwicklung ein, wobei das gebildete *Oxazol* bei 50–70°

<sup>18</sup>) P. M. KOCHERGIN, Zhur. Obshchei Khim. 31, 184 [1961], C. A. 55, 22293 [1961].

<sup>19</sup>) R. A. BAXTER und F. S. SPRING, J. chem. Soc. [London] 1945, 232.



überdestilliert. Gegen Ende der Reaktion (nach 1—2 Stdn.) wird die Badtemperatur bis zur beginnenden Destillation des Chinolins (230—240°) gesteigert, das sehr leicht flüchtige Oxazol in einer mit Eis/Kochsalz gekühlten 50-ccm-Vorlage aufgefangen, mit KOH versetzt und zur Vermeidung größerer Verluste in einer geschlossenen Apparatur (unter Verwendung von flüssiger Luft) i. Vak. destilliert und eingeschmolzen. Ausb. 3.8—4.9 g (55—71% d. Th.) reines Oxazol,  $n_D^{20}$  1.424—1.425. Es ist eine farblose, leicht bewegliche (wahrscheinlich hygroskopische) Flüssigkeit, die mit Wasser, Alkoholen, Ketonen, Kohlenwasserstoffen und Chlorkohlenwasserstoffen unbegrenzt mischbar ist. Sdp.<sub>733</sub> 68° (Lit.<sup>3)</sup>; Sdp. 69—70°, Schmp. —84 bis —87°,  $n_D^{20}$  1.4258 (Lit.<sup>3)</sup>;  $n_D^{25}$  1.4285).

*Pyrazintetracarbonsäure-tetraäthylester (Va) aus Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-diäthylester (IVa)*: 21.3 g (0.1 Mol) IVa werden mit 10 ccm Glykol und 1 ccm konz. Schwefelsäure 15 Stdn. bei 100° gerührt. Anschließend wird mit Wasser aufgearbeitet und mit Chloroform ausgeschüttelt. Ausb. 17 g gelbes Öl, aus dem durch Fein-Vak.-Destillation 9.8 g (46% d. Th.) des eingesetzten Oxazolesters zurückgewonnen werden ( $n_D^{20}$  1.4745). Aus dem Destillationsrückstand erhält man 2.0 g *Pyrazinester Va*, aus Aceton/Wasser (A-Kohle) Schmp. 103° (Lit.<sup>16)</sup>; 104°, Ausb. 1.7 g (17% d. Th., bez. auf umgesetzten Oxazolester).

*Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-diamid*: 0.01 Mol *Oxazolester IVa* oder *IVb* werden in 20 ccm Äthanol gelöst. Unter Kühlung leitet man in die Lösung *Ammoniak* ein. Der nahezu farblose Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser und Äthanol gewaschen. Ausb. 1.38—1.47 g (89—95% d. Th.), Schmp. um 280° (Zers.), aus 50 ccm Wasser (A-Kohle) Ausb. 0.9—1.1 g (58—71% d. Th.), Schmp. 283° (oberhalb von 275° Braunfärbung).

$C_5H_5N_3O_3$  (155.1) Ber. C 38.71 H 3.25 N 27.09 Gef. C 38.89 H 3.31 N 27.36

*Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-bis-methylamid*: 0.01 Mol *Oxazolester IVa* oder *IVb* in 50 ccm wäbr. Äthanol und 10 ccm wäbr. *Methylamin*-Lösung werden, wie vorstehend beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 1.19 g (65% d. Th.), Schmp. 178—179° (aus 15 ccm Äthanol).

$C_7H_9N_3O_3$  (183.2) Ber. C 45.90 H 4.95 N 22.94 Gef. C 45.93 H 4.97 N 22.57

*Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-bis-isopropylamid*: Aus dem Reaktionsgemisch von 0.01 Mol *Oxazolester IVa* oder *IVb* in 30 ccm Benzol und 4 ccm *Isopropylamin* scheiden sich nach 1—2 Stdn. Stehenlassen unter Orangefärbung farblose Nadeln aus. Nach 24 Stdn. wird der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat bis zu einem öligen Rückstand eingengt, aus dem sich weitere Kristalle abscheiden, die nach Aufschlännen in wenig Aceton isoliert werden. Gesamtausb. 0.09—0.17 g (5—10% d. Th.) *Oxalsäure-bis-isopropylamid*, Schmp. (im geschlossenen Röhrchen) 215—217°, aus Äthanol Schmp. 218° (Lit.<sup>20</sup>; 212°), identisch mit dem aus Oxalester und Isopropylamin erhaltenen Diamid.

Das *Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-bis-isopropylamid* kristallisiert nach einigen Tagen aus dem hellbraunen Verdunstungsrückstand der Aceton-Lösung in farblosen Kristallen aus, es wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 0.84—0.95 g (35—40% d. Th.), Schmp. 78—79°.

$C_{11}H_{17}N_3O_3$  (239.3) Ber. C 55.21 H 7.16 N 17.56 Gef. C 55.81 H 7.17 N 17.59

*Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-bis-benzylamid*: Aus dem Reaktionsgemisch von 0.01 Mol *Oxazolester IVa* oder *IVb* und 4 ccm *Benzylamin* in 30 ccm Benzol scheiden sich nach 2—3 Stdn. unter Gelbfärbung farblose, dünne Blättchen ab, die abgesaugt werden. Ausb. 0.13 bis 0.19 g (5—7% d. Th.) *Oxalsäure-bis-benzylamid*, Schmp. 220—222°, aus Benzol Schmp.

<sup>20</sup> O. DERMER und J. W. HUTCHESON, Proc. Oklahoma Acad. Sci. 23, 60 [1943], C. A. 38, 2006 [1944].

222—223° (Lit.<sup>21)</sup>: 221—223°). Aus dem Filtrat kristallisieren nach Zugabe von Petroläther farblose Blättchen von *Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-bis-benzylamid* aus, Ausb. 2.8—3.0 g (83—89 % d. Th.), Schmp. 120—122°, aus Methanol/Wasser Schmp. 123—124°.

$C_{19}H_{17}N_3O_3$  (335.3) Ber. C 68.05 H 5.11 N 12.53 Gef. C 68.21 H 5.24 N 12.32

*Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-dianilid*: Das Reaktionsgemisch aus 0.01 Mol *IVa* oder *IVb* in 30 ccm Benzol und 4 ccm *Anilin* wird nach 2 Tagen i. Vak. eingeengt und der ölige Rückstand mit Benzol/Petroläther behandelt. Innerhalb einer Woche erfolgt Kristallisation. Ausb. 1.25 g (41 % d. Th.), Schmp. 201—203° (2mal aus Äthanol umkristallisiert).

$C_{17}H_{13}N_3O_3$  (307.3) Ber. C 66.44 H 4.26 N 13.68 Gef. C 66.08 H 4.54 N 13.52

*Oxazol-dicarbonsäure-(4.5)-dihydrazid*: Aus dem Reaktionsgemisch aus 0.01 Mol *Oxazol-ester IVa* oder *IVb* in 30 ccm Äthanol und 2 ccm *Hydrazinhydrat* in 30 ccm Äthanol wird nach 1 Stde. der kristalline Niederschlag abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 1.67 bis 1.83 g (90—99 % d. Th.) hellgelbes Pulver. Schmp. 205—210° (Zers.), aus 70 ccm Wasser gelbliche Nadeln, Ausb. 1.45—1.65 g (78—89 % d. Th.), Schmp. bei raschem Erhitzen ab 200°, bei 212° Zers.

$C_5H_7N_5O_3$  (185.1) Ber. C 32.43 H 3.81 N 37.83 Gef. C 31.75 H 3.65 N 37.18

<sup>21)</sup> BRISTOL LABORATORIES INC. (J. C. SHEEHAN), Amer. Pat. 2721196 (18. 10. 1955), C. A. 50, 10789 [1956].