

109. Hellmut Bredereck und Rudolf Gompfer: Oxazol-Synthesen aus α -Halogen-ketonen (Formamid-Reaktionen, IV. Mittel. ^{*)})

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]
(Eingegangen am 2. März 1954)

Aus α -Halogen-ketonen entstehen mit Ammoniumformiat in Ameisensäure oder mit Formamid unter Zusatz von konz. Schwefelsäure in 2-Stellung nicht substituierte Oxazole. Für die Synthesen von Oxazolen und Imidazolen aus Halogenketonen mittels Formamids werden Reaktionsmechanismen aufgestellt.

Bei der Umsetzung von Halogenketonen mit Formamid bei 130° erhielten Blümlein und Lewy¹⁾ in meist geringen Ausbeuten Oxazole, wir hingegen bei einer Temp. von 180° Imidazole²⁾. Nachdem wir die Umsetzungen von Halogenverbindungen mit Formamid eingehend untersucht hatten^{*)}, haben wir erneut die Synthese von in 2-Stellung nicht substituierten Oxazolen, von denen nur eine beschränkte Zahl bekannt war, in Angriff genommen und gleichzeitig versucht, eine theoretische Deutung der Oxazol- und Imidazolsynthesen zu geben.

Oxazole aus α -Halogen-ketonen mit Ammoniumformiat in Ameisensäure

In einer früheren Mitteilung³⁾ ist beschrieben, daß man in Weiterentwicklung des Verfahrens von D. Davidson⁴⁾ in guten Ausbeuten zu Oxazolen gelangt, wenn man α -Halogen-ketone mit den Natriumsalzen von Carbonsäuren i. Ggw. der freien Carbonsäuren als Lösungsmittel zu den α -Acyloxy-ketonen umsetzt und diese, ohne sie zu isolieren, durch Einleiten von Ammoniak in die entsprechenden Oxazole umwandelt. Es war jedoch nicht möglich, durch Umsetzung von α -Halogen-ketonen mit Natriumformiat und anschließend mit Ammoniumformiat, jeweils in Ameisensäure, in 2-Stellung nicht substituierte Oxazole darzustellen. Außer Verharzung wurde nur geringfügige Pyrazinbildung festgestellt.

Die Synthese von Oxazolen mit freier 2-Stellung gelingt jedoch leicht, wenn man den Austausch des Halogens gegen die Formoxy-Gruppe und den Ringschluß zum Oxazol zusammenfaßt, indem man das α -Halogen-keton mit Ammoniumformiat in Ameisensäure umsetzt. Das primär entstehende α -Formoxy-keton reagiert sofort zum Oxazol weiter, wodurch seine Zersetzung, die wahrscheinlich die Ursache für das frühere Versagen der Methode war, vermieden wird. Die auf diese Weise dargestellten Oxazole sind in Tafel I aufgeführt.

^{*)} III. Mittel.: H. Bredereck, R. Gompfer u. G. Theilig, Chem. Ber. 87, 537 [1954].

¹⁾ F. O. Blümlein, Ber. dtsh. chem. Ges. 17, 2578 [1884]; M. Lewy, ebenda 20, 2576 [1887]; 21, 924 [1888].

²⁾ I. Mittel.: H. Bredereck u. G. Theilig, Chem. Ber. 86, 92 [1953].

³⁾ II. Mittel.: G. Theilig, Chem. Ber. 86, 96 [1953].

⁴⁾ D. Davidson, M. Weiss u. M. Jelling, J. org. Chemistry 2, 328 [1937].

Tafel 1. Oxazole mit freier 2-Stellung aus α -Halogen-ketonen mit Ammoniumformiat in Ameisensäure

Nr.	Oxazol	Ausbeute in %	Siedepunkt/Torr
1	4-Methyl-	Spuren	—
2	4,5-Dipropyl-	59	75–78°/14
3	4-Phenyl-	49	111–113°/10
4	5-Methyl-4-phenyl-	67	115–116°/15
5	5-Äthyl-4-phenyl-	64	135–138°/14
6	5-Butyl-4-phenyl-	55	142–145°/9
7	5-Hexyl-4-phenyl-	68	150–155°/9
8	5-Heptyl-4-phenyl-	61	148–150°/0.15
9	5-Octyl-4-phenyl-	72	138–143°/10 ⁻²
10	4-[<i>p</i> -Brom-phenyl]-	47	140°/11, Schmp. 70°
11	4,5-Diphenyl-	70	132°/5·10 ⁻² , Schmp. 44°
12	4-Methyl-5-phenyl-	47	120–125°/15
13	4-Äthyl-5-phenyl-	63	124–128°/11
14	4-Propyl-5-phenyl-	54	129–135°/13

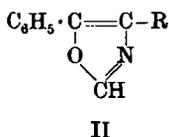
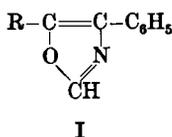
Mit Ausnahme von Nr. 1, 3 und 11 waren diese Verbindungen bisher unbekannt.

Die Darstellung der α -Halogen-ketone nach Friedel-Crafts, ausgehend von Benzol und den Carbonsäurechloriden mit anschließender Bromierung der gebildeten Ketone, führt nur bei den niederen Gliedern zu einheitlichen Endprodukten. Bei den höheren ist es vorteilhaft, schon von den α -Brom-carbonsäure-bromiden auszugehen.

Die Halogenketone, die den Oxazolen Nr. 12–14 zugrunde liegen, wurden über eine Esterkondensation auf einem Weg dargestellt, wie er für das 1-Brom-1-phenyl-aceton schon beschrieben ist^{5,10}).

Für die Darstellung des 4,5-Dipropyl-oxazols wurde Butyroin, analog der Umsetzung von Benzoin zu Desylchlorid⁶), mittels Thionylchlorids in Pyridinlösung in das Chlor-keton übergeführt. Die Reaktion verläuft mit geringerer Ausbeute als beim Benzoin (starke Dunkelfärbung). Immerhin eignet sich dieses Verfahren allgemein zur Chlorierung von Acyloinen. So ließ sich Capronoin zum bisher noch nicht bekannten 7-Chlor-dodecanon-(6) umsetzen.

Bei den Oxazolen Nr. 4 und 12 bzw. Nr. 5 und 13 (Tafel 1) handelt es sich um erstmals dargestellte isomere Verbindungen aus der Reihe der in 2-Stellung nicht substituierten (4,5-disubstituierten) Oxazole.



R = CH₃ bzw. C₂H₅

Die isomeren Oxazole (I und II) unterscheiden sich nur wenig in ihren Siedepunkten, jedoch deutlich im Geruch. Während die Verbindungen I nahezu denselben schwachen, etwas stechenden Geruch zeigen wie die als Ausgangsprodukte verwendeten α -Halogenketone, riechen die Verbindungen II angenehm aromatisch. Weitere Untersuchungen über die Isomerieverhältnisse bei Oxazolen mit freier 2-Stellung sind z. Zt. im Gange.

⁵) A. v. Wacek, K. Kratzl u. A. v. Bézard, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 1352 [1942].

⁶) Org. Syntheses, Coll. Vol. 2, 159.

Somit kommt für die Imidazolbildung allein der Weg 3 in Betracht, wobei zunächst aus den Halogen-ketonen instabile Iminoester (IV) entstehen (s. oben), die dann α -Oxy-ketone liefern. Offensichtlich ist für die Frage, ob Oxazole oder Imidazole entstehen, weniger die Reaktionstemperatur entscheidend, als vielmehr die Menge des Formamids: Mit geringem Formamidüberschuß (2 Moll.) entstehen Oxazole (neben Imidazolen), bei größerem Überschuß vorwiegend Imidazole. Auch das weist darauf hin, daß der einen Überschuß von Formamid erfordernde Weg 3 allein für die Imidazolbildung in Frage kommt.

Beschreibung der Versuche

Darstellung von α -Halogen-ketonen

7-Chlor-dodekanon-(6): 7 g Capronoin wurden in 30 g Pyridin gelöst und unter Kühlung mit 20 g Thionylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde einige Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen und dann leicht erwärmt, wobei heftige Reaktion unter Dunkelfärbung eintrat. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers wurde i. Vak. destilliert; Sdp.₁₀ 125° (geringe Zers.). Gelbes Öl, Geruch ähnlich dem des Capronoins Ausb. 2 g (26% d.Th.).

$C_{12}H_{23}OCl$ (218.8) Ber. C 65.88 H 10.60 Cl 16.21 Gef. C 66.35 H 10.68 Cl 17.05.

1-Brom-1-phenyl-aceton⁹⁾: Aus 40 g Methyl-benzylketon⁹⁾ und 50 g trockenem Brom in 200 ccm absol. Äther; Ausb. (roh) 66 g (70% d.Th.). Reinigung durch Destillation; Sdp.₁₀₋₃ 62–65°; fast farbloses Öl von schwachem Geruch.

C_9H_9OBr (213.1) Ber. C 50.70 H 4.22 Br 37.56 Gef. C 51.12 H 4.62 Br 38.20

1-Brom-1-phenyl-butanon-(2): Analog der Darstellung des Methyl-benzylketons¹⁰⁾ wurden 78 g Benzylcyanid und 102 g Propionsäure-äthylester mit 20 g Natrium in 230 ccm absol. Alkohol umgesetzt und das Nitril mit 50-proz. Schwefelsäure verseift; vor dem Ausäthern wurde mit Wasser verdünnt. Ausb. 46 g Äthyl-benzylketon (47% d.Th.); Sdp.₁₃ 108–110°. 23 g davon wurden mit 25 g Brom in 150 ccm Äther versetzt. Ausb. 26 g (75% d.Th.); Sdp._{2,10-2} 88–93°. Fast farbloses Öl.

$C_{10}H_{11}OBr$ (227.1) Ber. C 52.86 H 4.84 Br 35.25 Gef. C 52.86 H 5.16 Br 36.28

1-Brom-1-phenyl-pentanon-(2): Aus 78 g Benzylcyanid, 113 g Butter-säure-äthylester und 80 g festem Natriumäthylat wurden wie oben 49 g Propyl-benzylketon (45% d.Th.) vom Sdp.₁₁ 115–117° erhalten. 49 g davon wurden mit 50 g Brom in 250 ccm Äther versetzt. Ausb. 58 g (80% d.Th.); Sdp.₁₀₋₃ 100–105°. Farbloses Öl.

$C_{11}H_{13}OBr$ (241.1) Ber. C 54.81 H 5.49 Br 33.15 Gef. C 54.83 H 5.85 Br 33.98

Oxazole aus α -Halogen-ketonen mit Ammoniumformiat in Ameisensäure

Die Umsetzung der α -Halogen-ketone mit Ammoniumformiat erfolgte durch Kochen der Lösung in wasserfreier Ameisensäure unter Rückfluß und Rühren. Zur Aufarbeitung wurde in Wasser eingegossen, mit Ätznatron schwach alkalisch gemacht, mit Äther oder Benzol ausgeschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Beim Erreichen des Neutralpunktes fiel in den meisten Fällen eine geringe Menge Imidazol aus.

4,5-Dipropyl-oxazol: Aus 16 g 5-Chlor-octanon-(4) (dargestellt aus Butyrolin mit Thionylchlorid), 38 g Ammoniumformiat und 100 g Ameisensäure in 3.5 Stdn.; fast farblose, stark riechende Flüssigkeit, Sdp.₁₄ 75–78°. Ausb. 9 g (59% d.Th.).

$C_9H_{15}ON$ (153.2) Ber. C 70.55 H 9.87 N 9.14 Gef. C 70.55 H 9.64 N 9.05

⁹⁾ Org. Syntheses Coll. Vol. 2, 487.

¹⁰⁾ M. Lewy, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 2578 [1887].

4-Phenyl-oxazol: Aus 20 g α -Brom-acetophenon, 22 g Ammoniumformiat und 130 g Ameisensäure in 2 Stdn.; Sdp.₁₀ 111–113° (Lit.¹¹), Sdp. 220–222°. Ausb. 7.1 g (49% d.Th.).

5-Methyl-4-phenyl-oxazol: Aus 21 g α -Brom-propiofenon, 32 g Ammoniumformiat und 130 g Ameisensäure in 5 Stdn.; Gelbliches Öl vom Sdp.₁₅ 115–116°; Ausb. 10.6 g (69% d.Th.).

C₁₀H₉ON (159.2) Ber. C 75.48 H 5.70 N 8.80 Gef. C 74.69 H 5.89 N 8.92

5-Äthyl-4-phenyl-oxazol: Aus 23 g α -Brom-butyrophenon, 32 g Ammoniumformiat und 130 g Ameisensäure in 1.5 Stdn.; gelbes Öl vom Sdp.₁₄ 135–138°. Ausb. 11 g (64% d.Th.).

C₁₁H₁₁ON (173.2) Ber. C 76.26 H 6.40 N 8.09 Gef. C 75.80 H 6.32 N 7.95

5-Butyl-4-phenyl-oxazol: Aus 25.5 g α -Brom-caprophenon, 32 g Ammoniumformiat und 130 g Ameisensäure in 5 Stdn.; Zusatz von Dimethylformamid bis Mischung homogen. Gelbes Öl, Sdp.₉ 142–145°; Ausb. 11.1 g (55% d.Th.).

C₁₃H₁₅ON (201.3) Ber. C 77.58 H 7.51 N 6.96 Gef. C 77.71 H 8.12 N 6.45

5-Hexyl-4-phenyl-oxazol: Aus 28 g α -Brom-caprylophenon, 32 g Ammoniumformiat und 130 g Ameisensäure in 5 Stdn. Zusatz von Dimethylformamid bis Mischung homogen. Gelbes Öl, Sdp.₉ 150–155°; Ausb. 15.6 g (68% d.Th.).

C₁₅H₁₉ON (229.3) Ber. C 78.56 H 8.35 N 6.11 Gef. C 79.20 H 8.25 N 5.23

5-Heptyl-4-phenyl-oxazol: Aus 30 g α -Brom-pelargophenon, 32 g Ammoniumformiat und 130 g Ameisensäure in 5 Stdn.; Zusatz von Dimethylformamid bis Mischung homogen. Gelbes Öl, Sdp._{0.15} 148–150°; Ausb. 15 g (61% d.Th.).

C₁₆H₂₁ON (243.3) Ber. C 78.97 H 8.70 N 5.76 Gef. C 79.50 H 8.73 N 5.09

5-Octyl-4-phenyl-oxazol: Aus 31 g α -Brom-caprinophenon, 32 g Ammoniumformiat und 130 g Ameisensäure in 5 Stdn.; Zusatz von Dimethylformamid bis Mischung homogen. Gelbes Öl, Sdp.₁₀₋₂ 138–143°; Ausb. 18.5 g (72% d.Th.).

C₁₇H₂₃ON (257.4) Ber. C 79.33 H 9.01 N 5.44 Gef. C 78.93 H 9.10 N 4.82

4-(*p*-Brom-phenyl)-oxazol: Aus 26 g α -Brom-[*p*-brom-acetophenon], 25 g Ammoniumformiat und 130 g Ameisensäure in 3 Stdn.; Sdp.₁₁ 140°, Schmp. 70°. Ausb. 9.6 g (47% d.Th.).

C₉H₆ONBr (224.1) Ber. C 48.26 H 2.69 N 6.25 Gef. C 48.10 H 3.20 N 6.90

4,5-Diphenyl-oxazol: Aus 10 g Desylchlorid, 16 g Ammoniumformiat und 60 g Ameisensäure in 5 Stdn. Sdp._{5.10-2} 132°, Schmp. 44° (Lit.¹¹) 44°; Ausb. 6.5 g (70% d.Th.).

4-Methyl-5-phenyl-oxazol: Aus 74 g 1-Brom-1-phenyl-aceton, 112 g Ammoniumformiat, 50 g Acetanhydrid und 450 g Ameisensäure in 2 Stdn.; Sdp.₁₅ 120–125°. Ausb. 26 g (47% d.Th.). Hellgelbe Kristalle von arom. Geruch, Schmp. 27°.

C₁₀H₉ON (159.2) Ber. C 75.48 H 5.70 N 8.80 Gef. C 75.49 H 5.71 N 8.68

4-Äthyl-5-phenyl-oxazol: Aus 23 g 1-Brom-1-phenyl-butanon-(2), 32 g Ammoniumformiat, 15 g Acetanhydrid und 130 g Ameisensäure in 3 Stdn. Ausb. 11 g (63% d.Th.). Gelbes Öl, Sdp.₁₁ 124–128°.

C₁₁H₁₁ON (173.2) Ber. C 76.26 H 6.40 N 8.09 Gef. C 76.21 H 6.84 N 8.09

4-Propyl-5-phenyl-oxazol: Aus 54 g 1-Brom-1-phenyl-pentanon-(2), 77 g Ammoniumformiat, 37 g Acetanhydrid und 315 g Ameisensäure in 2 Stdn.; Ausb. 24 g (54% d.Th.). Gelbes Öl, Sdp.₁₃ 129–135°.

C₁₂H₁₃ON (187.2) Ber. C 76.97 H 7.00 N 7.48 Gef. C 77.05 H 7.13 N 7.38

Imidazole aus α -Halogen-ketonen mit Ammoniumformiat und Ameisensäure

4(5)-Äthyl-5(4)-phenyl-imidazol: Aus 23 g α -Brom-butyrophenon, 32 g Ammoniumformiat und 50 g Ameisensäure in 3 Stdn.; Ausb. 12.9 g (75% d.Th.).

¹¹) F. R. Japp u. T. S. Murray, J. chem. Soc. [London] **63**, 471 [1883].

Schmp. (aus Wasser) 172°, Lit.³⁾ 172°. Daneben konnte noch eine geringe Menge 5-Äthyl-4-phenyl-oxazol isoliert werden.

Oxazole aus α -Halogen-ketonen mit Formamid und Schwefelsäure

Zu dem Gemisch aus α -Halogen-ke-ton und überschüss. Formamid wurde bei etwa 150° unter Rühren eine Mischung aus Formamid und konz. Schwefelsäure langsam zugegeben. Zur Aufarbeitung wurde das dunkelbraune Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen und die obere Oxazolschicht in Äther aufgenommen.

5-Methyl-4-phenyl-oxazol: Aus 21 g α -Brom-propio-phenon, 45 g Formamid und einem Gemisch aus 20 g Formamid und 10 g konz. Schwefelsäure in 7.5 Stdn.; Ausb. 5 g (31% d.Th.). Farblose Flüssigkeit, riecht ähnlich wie Propio-phenon; Sdp.₇₆₀ 235°, Sdp.₁₀ 113–115°.

C₁₀H₉ON (159.2) Ber. C 75.48 H 5.70 N 8.80 Gef. C 75.32 H 6.04 N 9.02

5-Äthyl-4-phenyl-oxazol: Aus 23 g α -Brom-butyro-phenon, 45 g Formamid und einem Gemisch aus 20 g Formamid und 10 g konz. Schwefelsäure in 7.5 Stdn.; Ausb. 8 g (47% d.Th.). Gelbliches Öl, riecht ähnlich wie Butyro-phenon; Sdp.₉ 118–120°.

C₁₁H₁₁ON (173.2) Ber. C 76.26 H 6.40 N 8.09 Gef. C 75.73 H 6.32 N 8.46

5-*i*-Propyl-4-phenyl-oxazol: Aus 24 g α -Brom-*i*-valero-phenon, 45 g Formamid und einem Gemisch aus 20 g Formamid und 10 g konz. Schwefelsäure in 6.5 Stdn.; Ausb. 12 g (64% d.Th.). Gelbes Öl; Sdp.₁₀ 132–135°.

C₁₂H₁₃ON (187.2) Ber. N 7.48 Gef. N 7.64

5-Butyl-4-phenyl-oxazol: Aus 26 g α -Brom-capro-phenon, 45 g Formamid und einem Gemisch aus 20 g Formamid und 10 g konz. Schwefelsäure in 7 Stdn.; Ausb. 12 g (71% d.Th.). Gelbliches Öl, riecht ähnlich wie Capro-phenon; Sdp.₇₆₀ 278°, Sdp.₁₀ 147–150°.

C₁₃H₁₅ON (201.3) Ber. C 77.58 H 7.51 N 6.96 Gef. C 77.30 H 7.40 N 7.40

5-Hexyl-4-phenyl-oxazol: Aus 28 g α -Brom-caprylo-phenon, 45 g Formamid und einem Gemisch aus 20 g Formamid und 10 g konz. Schwefelsäure in 8 Stdn.; Ausb. 15 g (65% d.Th.). Gelbes Öl, Sdp.₁₀ 162°.

C₁₅H₁₉ON (229.3) Gef. C 79.94 H 8.52 N 6.01

110. Friedrich Weygand und Horst Götz: 1-C-Phenyl-d-manno-hexulose

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 8. März 1954)

Die Ketogruppe des 1-C-Phenyl-2,3:4,5-diisopropyliden-*d*-glucosons kann mit Lithiumaluminiumhydrid glatt in sterisch einheitlichem Sinne zur Oxygruppe reduziert werden, wobei die *d*(-)-Mandelsäure-Konfiguration an C¹ auftritt. Der Konfigurationsbeweis erfolgte durch Methylierung und Perjodatspaltung zu *d*(-)-*O*-Methyl-mandelsäure.

In der Literatur finden sich in den letzten Jahren zahlreiche Angaben über die Synthese von 1-C-Phenyl-zuckeralkoholen¹⁾ und 1-C-Phenyl-anhydrozuckeralkoholen (Glykosyl-benzolen)²⁾, die durch Friedel-Crafts-Reaktionen oder durch Grignard-Reaktionen

¹⁾ C. D. Hurd u. W. A. Bonner, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1664 [1945]; **67**, 1759, 1972 [1945]; W. A. Bonner, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1711 [1946]; C. D. Hurd u. R. P. Holysz, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1735, 2005 [1950]; W. A. Bonner u. J. M. Craig, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3480 [1950].

²⁾ W. A. Bonner, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3126 [1951].