

113. Hellmut Bredereck und Rudolf Gompper: Neue Synthesen von Oxazolen und α -Formamino-ketonen (Formamid-Reaktionen, V. Mittel.*¹)

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 13. März 1954)

Aus α -Oxy- und α -Formoxy-ketonen werden nach verschiedenen Verfahren in 2-Stellung nicht substituierte Oxazole erhalten. Die Darstellung von α -Formoxy-ketonen wird beschrieben.

Aus α -Oxy-ketonen entstehen mit Formamid unter geeigneten Bedingungen α -Formamino-ketone.

Nachdem wir α -Halogen-ketone zur Darstellung von Oxazolen mit freier 2-Stellung herangezogen hatten*), lag es nahe, auch α -Oxy- bzw. α -Formoxy-ketone zu verwenden.

I. Oxazole aus α -Formoxy-ketonen

Nach D. Davidson¹⁾ lassen sich α -Acyloxy-ketone mit Ammoniumsalzen von Carbonsäuren in den betreffenden Säuren als Lösungsmittel zu Oxazolen umsetzen. Im Rahmen einer früheren Versuchsreihe²⁾ wurde durch Synthese des 4.5-Diphenyl-oxazols gezeigt, daß sich diese Methode auch auf in 2-Stellung nicht substituierte Oxazole übertragen läßt. Die Schwierigkeit liegt dabei in der Darstellung der als Ausgangsprodukte benötigten α -Formoxy-ketone. Der früher²⁾ von uns benutzte Weg ließ sich dadurch abkürzen, daß die Lösung der α -Oxy-ketone in Ameisensäure mit Thionylchlorid oder Phosphortrichlorid versetzt wurde (s. Tafel I).

Tafel 1. α -Formoxy-ketone aus α -Oxy-ketonen

α -Formoxy-keton	Ausbeute in %	Siedepunkt/Torr
Butyrolin-formiat	70	215°/760 95–96°/10
Caprolin-formiat	61	97–101°/0.1
Benzoin-formiat	90	138°/0.01 Schmp. 68°

Dieses Verfahren ist in ähnlicher Form zur Acylierung von Alkoholen unter Verwendung höherer Carbonsäuren schon bekannt³⁾. Intermediär werden dabei die Carbonsäurechloride gebildet. Wahrscheinlich entsteht bei Verwendung von Ameisensäure zunächst das unbeständige Formylchlorid, das das α -Oxy-keton formyliert.

Durch Überführung des Benzylalkohols in Benzylformiat konnte gezeigt werden, daß diese Formylierungsmethode auch auf andere Oxyverbindungen übertragbar ist.

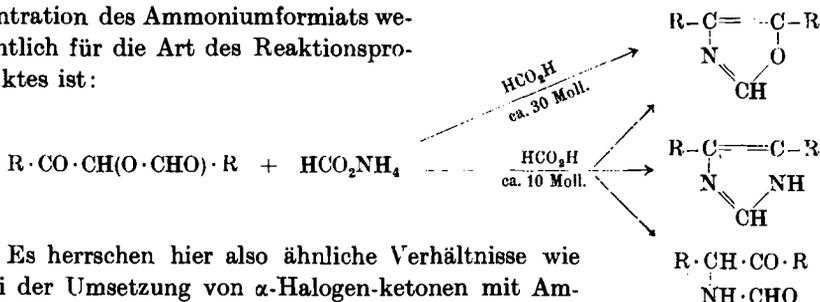
*) IV. Mittel.: H. Bredereck u. R. Gompper, Chem. Ber. 87, 700 [1954].

¹⁾ D. Davidson, M. Weiss u. M. Jelling, J. org. Chemistry 2, 328 [1937].

²⁾ II. Mittel.: G. Theilig, Chem. Ber. 86, 96 [1953].

³⁾ S. z. B. Houben-Weyl, Methoden der organ. Chemie, Bd. VIII, S. 520 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1952).

Die Umsetzung des Benzoin-formiats zu 4.5-Diphenyl-oxazol wurde von uns früher²⁾ mit Ammoniumformiat in Ameisensäure vorgenommen. Es zeigte sich bei weiteren Versuchen, daß die Menge der Ameisensäure (Moll. Ameisensäure auf Formoxyketon) bzw. die Konzentration des Ammoniumformiats wesentlich für die Art des Reaktionsproduktes ist:



Es herrschen hier also ähnliche Verhältnisse wie bei der Umsetzung von α -Halogen-ketonen mit Ammoniumformiat in Ameisensäure (IV. Mittel.*). Für die Umsetzung der α -Formoxy-ketone zu Oxazolen mit freier 2-Stellung verwenden wir jetzt unter sonst denselben Reaktionsbedingungen an Stelle des Ammoniumformiats Formamid. Dabei entsteht weniger Imidazol als Nebenprodukt, obwohl auch hier die Menge der Ameisensäure für den Reaktionsablauf von Bedeutung ist (Tafel 2).

Die aliphatisch substituierten Oxazole zeichnen sich durch intensiven Geruch aus.

Tafel 2. Oxazole aus α -Formoxy-ketonen mit Formamid in Ameisensäure

Ausgangssubstanz	Oxazol	Ausb. (%)	Siedepunkt/Torr
Butyrolin-formiat	4.5-Di- <i>n</i> -propyl-	75	78°/14
Caprolin-formiat	4.5-Di- <i>n</i> -amyl-	70	93–96°/0.3
Benzoin-formiat	4.5-Diphenyl-	61	122°/0.01

Da die Umsetzung der α -Formoxy-ketone mit Formamid in Ameisensäure so rasch und glatt verlief, durfte man erwarten, daß sie bei erhöhter Temperatur auch mit Formamid allein durchführbar sein würde. Es wurden jedoch selbst bei 150° und Reaktionszeiten über 10 Stdn. nur geringe Oxazolmengen erhalten.

Drei Beispiele sollen deutlich machen, daß der Reaktionsverlauf sehr von der Versuchsanordnung abhängt:

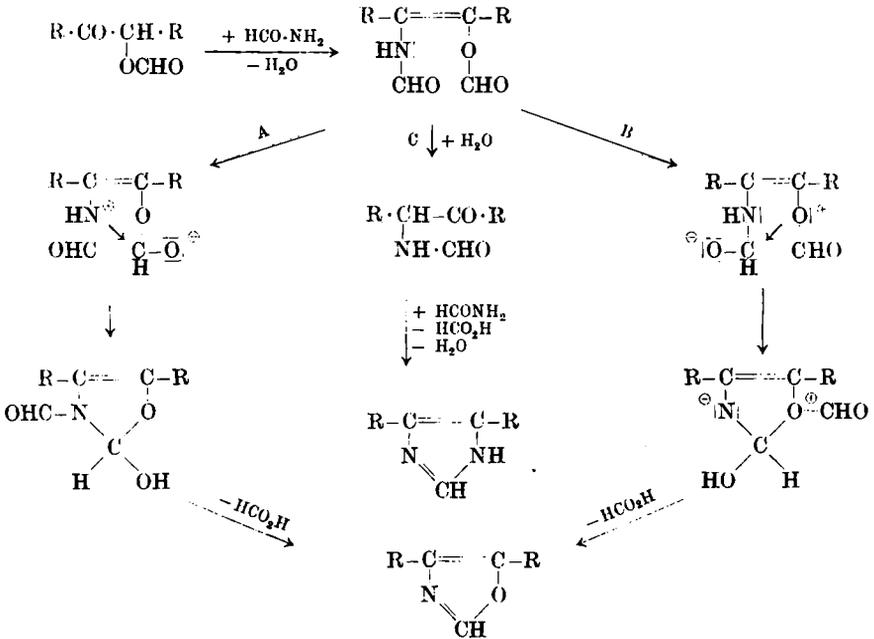
Tafel 3

	Molverhältnis Benzoin-formiat : Formamid	Temp.	Reakt.- Dauer in Stdn.	Steigrohr	Reaktionsprodukte
1.	1 : 1.3	150°	18	ohne	Ausgangsverb. mit Spuren Oxazol
2.	1 : 5	150°	7.5	ohne	Ausgangsverb. mit 4.5-Diphenyl-oxazol
3.	1 : 5	150°	9	mit	4.5-Diphenyl-imidazol

Es ist also wesentlich, ob das bei der Kondensation entstehende Wasser entweichen kann oder nicht (Versuche ohne bzw. mit Steigrohr). Während im

ersten Fall (Vers. 1 und 2) (relativ wenig) Oxazol gebildet wird, entsteht im zweiten (Vers. 3) glatt und quantitativ das Imidazol.

Die Formulierung der Oxazolbildung aus α -Formoxy-ketonen und Formamid in Ameisensäure schließt sich an diejenige an, die von D. Davidson¹⁾ für die entsprechende Umsetzung mit Ammoniumformiat gegeben wurde, wobei mit Formamid jedoch zwei Reaktionswege (A und B) denkbar sind:



Auf Grund von Untersuchungen, die z.Zt. im Gange sind, glauben wir, daß der Weg A dem tatsächlichen Reaktionsverlauf entspricht.

Um das Auftreten von Imidazolen als Nebenprodukte erklären zu können, muß man annehmen, daß das bei der Reaktion entstehende Wasser zu einem kleinen Teil die Formoxy-Gruppe verseift und daß dann Acylwanderung eintritt (Weg C). Eine Bestätigung findet diese Theorie in der oben angeführten Beobachtung, daß aus Benzoin-formiat und Formamid (ohne Ameisensäure) quantitativ das 4.5-Diphenyl-imidazol entsteht, wenn das Wasser nicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird.

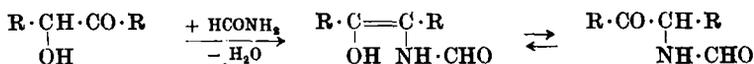
II. Umsetzung von α -Oxy-ketonen mit Formamid

a) Darstellung von α -Formamino-ketonen

Bei früheren Untersuchungen⁴⁾ hatten wir beobachtet, daß bei der Darstellung von Imidazolen aus α -Oxy-ketonen und siedendem Formamid als Nebenprodukte in sehr geringen Mengen Oxazole auftreten, die allerdings nur

⁴⁾ I. Mitteil.: H. Bredereck u. G. Theilig, Chem. Ber. 86, 88 [1953].

am Geruch erkennbar waren. Es zeigte sich bei weiteren Versuchen, daß auch bei 100–150° und bei Verwendung äquimolarer Mengen Formamid die Oxazolausbeuten unbedeutend blieben. Vielmehr konnten (bei 150°) neben Imidazolen und nicht umgesetzten Ausgangsprodukten α -Formamino-ketone isoliert werden.



Es ist vorteilhaft, die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel von geeignetem Siedepunkt (z.B. Dimethylformamid) durchzuführen. Die beste Ausbeute erhält man bei Verwendung von 1 Mol Oxyketon auf 1.2 Moll. Formamid. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß verschiedene Acyloine bei höheren Temperaturen unbeständig sind. Variationen der angeführten Reaktionsbedingungen sind also jeweils erforderlich.

Tafel 4. α -Formamino-ketone aus α -Oxy-ketonen mit Formamid

α -Oxy-keton	α -Formamino-keton	Ausb. (%)	Siedepunkt/Torr
Propionoin	4-Formamino-hexanon-(3)	42	145–149°/10
Butyroit	5-Formamino-octanon-(4)	50	159–163°/13
Benzoin	Formyl-desylamin	46	190–195°/0.05 Schmp. 121°

Das Formyl-desylamin wurde bereits von D. Davidson¹⁾ aus Benzoin und Ammoniumformiat in Ameisensäure dargestellt (Ausb. 28%). Zur Identifizierung wurden die α -Formamino-ketone durch Kochen mit Ammoniumformiat in Ameisensäure in die entsprechenden Imidazole übergeführt.

Versuche, durch Zusätze von Pyridin oder Chinolin die Ausbeuten über 50% zu steigern, hatten keinen Erfolg. Bei Zugabe schon geringer Mengen kondensierend wirkender Ameisensäure wurde die Bildung von Imidazolen und Oxazolen gefördert. So konnte z. B. aus Butyroit und Formamid (Mol.-Verhältnis 1:1.5) und Zusatz von Ameisensäure (gleichzeitig als Lösungs- und Kondensationsmittel) das 4.5-Di-*n*-propyloxazol in einer Ausbeute von 30% dargestellt werden.

b) Darstellung von Oxazolen mit freier 2-Stellung

Da in 2-Stellung nicht substituierte Oxazole aus α -Formoxy-ketonen leicht, aus α -Oxy-ketonen jedoch nur in schlechten Ausbeuten zugänglich sind, strebten wir an, von α -Oxy-ketonen ausgehend, in einem Arbeitsgang über die α -Formoxyketone zu den Oxazolen zu gelangen. Wie bereits früher erwähnt⁵⁾, lassen sich Oxyverbindungen durch Umsetzung mit Carbonsäureamiden und Halogenwasserstoff acylieren. Wir setzten daher α -Oxy-ketone bei 150° mit Formamid und Schwefelsäure um und erhielten in guten Ausbeuten die Oxazole (Tafel 5).

Konz. Schwefelsäure reagiert mit Formamid selbst bei erhöhter Temperatur nur relativ langsam unter Bildung von Kohlenoxyd und Ammoniumsulfat und verdient deshalb den Vorzug vor Chlorwasserstoff (IV. Mitteil.). Das Auftreten von Blausäure wurde nicht beobachtet.

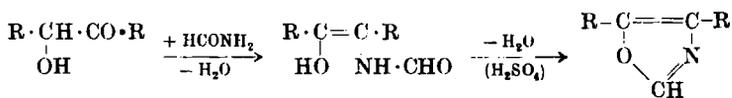
⁵⁾ III. Mitteil.: H. Bredereck, R. Gompper u. G. Theilig, Chem. Ber. 87, 537 [1954].

Tafel 5. Oxazole aus α -Oxy-ketonen mit Formamid und Schwefelsäure

α -Oxy-keton	Oxazol	Ausb. (%)	Siedepunkt/Torr
Propionoin	4.5-Diäthyl-	72	53°/12
Butyroin	4.5-Di- <i>n</i> -propyl-	65	182°/760 68–71°/10
Isobutyroin	4.5-Di- <i>i</i> -propyl-	33	55–57°/10
Isovaleroin	4.5-Di- <i>i</i> -butyl-	30	202°/760 85–88°/10
Benzoin	4.5-Diphenyl-	55	121°/0.01 Schmp. 44°
Cyclohexanol-on	4.5-Tetramethylen-	50	170°/760 80–83°/10

Alle diese Verbindungen, mit Ausnahme des 4.5-Diphenyl- und des 4.5-Di-*n*-propyl-oxazols (IV. Mitteil.) waren bis jetzt noch nicht bekannt.

1. Oxazolbildung: Obwohl wir bei der Umsetzung der α -(Oxy)ketone mit Formamid und Schwefelsäure davon ausgingen, daß primär eine Formylierung und anschließend der Ringschluß erfolge, ist folgender Reaktionsmechanismus ebenfalls möglich:



Zwar wird dieses Schema durch die Oxazolsynthese nach Wiley⁶⁾ und Treibs⁷⁾ gestützt, doch sind wir der Ansicht, daß unter den von uns gewählten Reaktionsbedingungen der Weg über die α -Formoxyketone wahrscheinlicher ist. Es muß jedoch auch hier angenommen werden, daß der Ringschluß durch die Schwefelsäure begünstigt wird (ähnliche Wirkung der Ameisensäure s.o.), da mit Formamid allein aus α -Formoxyketonen nur geringe Oxazolmengen entstehen.

2. Für die Imidazolbildung aus α -Oxyketonen und siedendem Formamid stellten wir in einer früheren Arbeit⁴⁾ zwei Reaktionsmechanismen zur Diskussion. Wir sind heute der Ansicht, daß fast ausschließlich der Weg B besprochen wird, da α -Formamino-ketone nach unseren Erfahrungen beim Erhitzen ohne Kondensationsmittel nur in untergeordnetem Maße in Oxazole übergehen. Mit der Isolierung der α -Formamino-ketone konnte der Weg B auch direkt bewiesen werden.

Beschreibung der Versuche

Darstellung von α -Formoxyketonen

Butyroin-formiat: Zu der Lösung von 14 g Butyroin in 100 g wasserfreier Ameisensäure wurden 46 g Phosphortrichlorid in drei Portionen gegeben. Die Umsetzung war anfangs stürmisch, klang jedoch bald infolge Abkühlung des Reaktionsgemisches ab.

⁶⁾ R. Wiley, J. org. Chemistry 12, 43 [1947].

⁷⁾ A. Treibs u. W. Sutter, Chem. Ber. 84, 96 [1951].

Es wurde in viel Wasser eingegossen, mit Natronlauge unter Kühlung neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Sdp.₁₀ 95–96°, Sdp.₇₆₀ 212–215°. Ausb. 12 g (70% d.Th.). Fast farblose, angenehm riechende Flüssigkeit.

$C_9H_{16}O_3$ (172.2) Ber. C 62.77 H 9.37 Formyl 16.85 Gef. C 62.91 H 9.44 Formyl 16.63

Capronoin-formiat: Aus 20 g Capronoin, 100 g Ameisensäure und 50 g Phosphortrichlorid wie oben. Sdp._{0.1} 97–101°. Ausb. 14 g (61% d.Th.).

$C_{13}H_{24}O_3$ (228.3) Ber. C 68.38 H 10.59 Formyl 12.71 Gef. C 68.71 H 10.74 Formyl 12.94

Benzoin-formiat: Ein Gemisch von 10.5 g Benzoin und 46 g Ameisensäure wurde in kleinen Portionen so lange mit Thionylchlorid unter öfterem Umschütteln versetzt, bis das Benzoin in Lösung gegangen war. Danach wurde in viel Wasser eingegossen. Sdp._{0.01} 138°, Schmp. 68° (Lit.²) 68°; Ausb. 11 g (91% d.Th.).

Benzyl-formiat: Aus 10.5 g Benzylalkohol, 100 g wasserfreier Ameisensäure und 60 g Phosphortrichlorid analog der Darstellung des Butyrolin-formiats. Ausb. 9 g (66% d.Th.); Sdp.₁₀ 83–84° (Lit.³) 84–85°.

Oxazole aus α -Formoxy-ketonen mit Formamid und Ameisensäure

Die α -Formoxy-ketone wurden mit Formamid und wasserfreier Ameisensäure zum Sieden erhitzt. Nach Eingießen in Wasser wurde schwach alkalisch gemacht und mit Benzol ausgeschüttelt.

4.5-Di-*n*-propyl-oxazol: Aus 9 g Butyrolin-formiat, 14 g Formamid und 50 g Ameisensäure in 2 Stdn.; Ausb. 6 g (75% d.Th.). Sdp.₁₄ 78°.

$C_9H_{16}ON$ (153.2) Ber. N 9.14 Gef. N 8.91

4.5-Diamyl-oxazol: Aus 11.4 g Capronoin-formiat, 14 g Formamid und 50 g Ameisensäure in 3 Stdn.; Ausb. 7.3 g (70% d.Th.). Sdp._{0.3} 93–96°.

$C_{13}H_{23}ON$ (209.3) Ber. C 74.59 H 11.08 N 6.69 Gef. C 74.13 H 11.07 N 6.19

4.5-Diphenyl-oxazol: Aus 12 g Benzoin-formiat, 14 g Formamid und 50 g Ameisensäure in 2 Stdn.; Ausb. 7 g (61% d.Th.). Sdp._{0.01} 122°; Schmp. 44° (Lit.³) 44°.

α -Formamino-ketone aus α -Oxy-ketonen und Formamid

Die Lösung der α -Oxy-ketone in Dimethylformamid wurde mit der ber. Menge Formamid zum leichten Sieden erhitzt. Das Dimethylformamid wurde i.Vak. abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen und kurz Chlorwasserstoff eingeleitet. Ausgefallenes Imidazol-hydrochlorid wurde abfiltriert und das nach Verdampfen des Äthers verbleibende Öl i.Vak. destilliert.

4-Formamino-hexanon-(3): Aus 11.6 g Propionin, 5 g Formamid und 50 g Dimethylformamid in 14 Stdn. Ausb. 6 g (42% d.Th.) vom Sdp.₁₀ 145–149°.

$C_7H_{13}O_2N$ (143.2) Ber. C 58.72 H 9.15 N 9.78 Gef. C 58.51 H 9.86 N 9.91

5-Formamino-octanon-(4): Aus 28 g Butyrolin, 11 g Formamid und 50 g Dimethylformamid in 16 Stdn.; Ausb. 17 g (50% d.Th.). Gelbes Öl vom Sdp.₁₂ 159–161°.

$C_9H_{17}O_2N$ (171.2) Ber. C 63.13 H 10.00 N 8.18 Gef. C 63.51 H 10.24 N 8.21

Formyldehylamin: Aus 21 g Benzoin, 5 g Formamid und 50 g Dimethylformamid in 14 Stdn.; Ausb. 11 g (46% d.Th.). Gelbes zähes Öl vom Sdp._{0.05} 190–195°, das nach längerem Aufbewahren kristallisierte. Weiße Kristalle (aus Wasser umkrist.) vom Schmp. 121° (Lit.¹) 122°.

Imidazole aus α -Formamino-ketonen

4.5-Di-*n*-propyl-imidazol: Aus 17 g 5-Formamino-octanon-(4), 32 g Ammoniumformiat und 100 g Ameisensäure in 5 Stdn.; das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Ausb. 11 g (72% d.Th.). Sdp.₁₄ 178–180° (Lit.⁴) Sdp.₁₀ 168°; Schmp. 66° (Lit.⁴) 66°. Hydrochlorid (aus Malonester) vom Schmp. 163° (Lit.⁴) 163°.

¹) R. F. Bacon, C. 1908 II, 945.

²) F. R. Japp u. T. S. Murray, J. chem. Soc. [London] 63, 471 [1883].

4.5-Diphenyl-imidazol: Aus 12 g Formyl-desylamin, 16 g Ammonium-formiat und 70 g Ameisensäure in 3 Stdn.; Ausb. 9.5 g (86% d.Th.). Schmp. (aus Malon-ester umkrist.) 231° (Lit.⁴) 231°.

Oxazole aus α -Oxy-ketonen mit Formamid und Schwefelsäure

Die Mischungen von α -Oxy-keton, Formamid und konz. Schwefelsäure wurden unter Rühren langsam auf 100–150° erhitzt. Anschließend wurde in Wasser gegossen, schwach alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt.

4.5-Diäthyl-oxazol: Aus 11.6 g Propionoin, 45 g Formamid und 20 g konz. Schwefelsäure. Reaktionsdauer: 2.5 Stdn. bei 100°, 1/2 Stde. bei 140°. Ausb. 9 g (72% d.Th.). Farblose Flüssigkeit von intensivem, fruchtartigem Geruch; Sdp.₁₂ 53°.

C₇H₁₁ON (125.2) Ber. C 67.17 H 8.86 N 11.19 Gef. C 66.86 H 9.18 N 11.01

4.5-Di-*n*-propyl-oxazol: Aus 14 g Butyroid, 70 g Formamid und 20 g konz. Schwefelsäure. Reaktionsdauer: 1 Stde. bei 100°, 2.5 Stdn. bei 150°; Ausb. 10 g (65% d.Th.). Farblose Flüssigkeit, riecht ähnlich wie 4.5-Diäthyl-oxazol; Sdp.₇₆₀ 182°, Sdp.₁₀ 68–71°.

C₉H₁₅ON (153.2) Ber. C 70.55 H 9.87 N 9.14 Gef. C 70.23 H 9.93 N 9.31

4.5-Di-*i*-propyl-oxazol: Aus 14 g Isobutyroid, 70 g Formamid und 20 g konz. Schwefelsäure. Reaktionsdauer: 1 Stde. bei 100°, 4 Stdn. bei 150°; Ausb. 5 g (33% d.Th.). Farblose Flüssigkeit von campherähnlichem Geruch; Sdp.₁₀ 55–57°.

C₉H₁₅ON (153.2) Ber. C 70.55 H 9.87 N 9.14 Gef. C 70.28 H 9.61 N 8.93

4.5-Di-*i*-butyl-oxazol: Aus 17 g Isovaleroid, 45 g Formamid und 9.8 g konz. Schwefelsäure. Reaktionsdauer: 2.5 Stdn. bei 100°, 1/2 Stde. bei 150°; Ausb. 6 g (30% d.Th.). Gelbliche Flüssigkeit vom Sdp.₇₆₀ 202°, Sdp.₁₀ 85–88°.

C₁₁H₁₉ON (181.3) Ber. C 72.88 H 10.57 N 7.73 Gef. C 72.55 H 10.55 N 7.51

4.5-Diphenyl-oxazol: Aus 10.5 g Benzoin, 45 g Formamid und 9.8 g konz. Schwefelsäure. Reaktionsdauer: 1 Stde. bei 100°, 2.5 Stdn. bei 150°; Ausb. 6 g (55% d.Th.). Sdp._{0.01} 121°; Schmp. 44° (Lit.⁹) 44°.

4.5-Tetramethylen-oxazol: Aus 11 g Cyclohexanolon, 45 g Formamid und 9.8 g konz. Schwefelsäure. Reaktionsdauer: 3.5 Stdn. bei 100°, 1/2 Stde. bei 150°; Ausbeute 6 g (50% d.Th.). Farblose Flüssigkeit von pyridinähnlichem Geruch; Sdp.₇₆₀ 170°, Sdp.₁₀ 80–83°.

C₇H₉ON (123.2) Ber. N 11.37 Gef. N 11.71