

VIKTOR WOLF, PETER HAUSCHILDT und WERNER LOOP

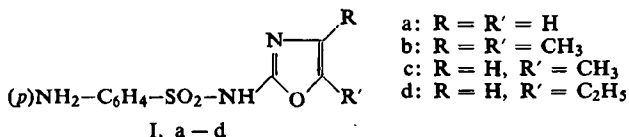
## Über 2-Amino-oxazole und ihre 2-[*p*-Amino-benzolsulfonyl]-Derivate

Aus den Chemischen Laboratorien der Forschungsabteilung, Nordmark-Werke,  
Uetersen/Holstein

(Eingegangen am 18. April 1962)

Ein neues Verfahren zur Darstellung von 2-Amino-oxazolen mit freier Amino-  
gruppe und deren 2-[*p*-Amino-benzolsulfonyl]-Derivaten wird am Beispiel des  
2-Amino-4.5-dimethyl-oxazols beschrieben.

Als wir das 2-[*p*-Amino-benzolsulfamino]-4.5-dimethyl-oxazol (Ib) in unsere



chemotherapeutischen Untersuchungen einbezogen<sup>1)</sup>, waren die 2-[*p*-Amino-benzol-  
sulfamino]-oxazole I nur wenig bearbeitet. Der Grund hierfür ist, daß einerseits die  
2-Amino-oxazole schlecht zugänglich waren und daß andererseits die Stammverbin-  
dung Ia in ihrer chemotherapeutischen Wirkung enttäuscht hatte.

Sie wurde von G. W. ANDERSON und Mitarbb.<sup>2)</sup> nach dem für das Sulfathiazol üblichen  
Verfahren gewonnen:  $\alpha,\beta$ -Dichlor-diäthyläther wurde in wäßriger Lösung über den Chlor-  
acetaldehyd mit Harnstoff in 4.4-proz. Ausbeute zum 2-Amino-oxazol umgesetzt. Dieses  
wurde mit *p*-Nitro-benzolsulfochlorid kondensiert und die Nitrogruppe zur Aminogruppe  
reduziert.

Von H. J. BACKER und J. DE JONGE<sup>3)</sup> ist ein 2-[*p*-Amino-benzolsulfamino]-phenyl-oxazol  
beschrieben worden, dessen Darstellung aus dem von E. FROMM und R. KAPPELLER-ADLER<sup>4)</sup>  
aus Natrium-cyanamid und Phenacylbromid erhaltenen 2-Amino-phenyl-oxazol und *p*-Acet-  
amino-benzolsulfonsäure-chlorid und durch anschließende hydrolytische Abspaltung der  
Acetylgruppe gelang. R. GOMPPER und O. CHRISTMANN<sup>5)</sup> sehen die von FROMM und KAPPELLER-  
ADLER<sup>4)</sup> beschriebene Substanz nicht als 2-Amino-4-phenyl-, sondern als 2-Amino-5-phenyl-  
oxazol an. Wir sind der gleichen Ansicht. Demgemäß wäre das von BACKER und DE JONGE<sup>3)</sup>  
erhaltene Derivat das 2-[*p*-Amino-benzolsulfamino]-5-phenyl-oxazol.

Wir hatten bei der Umsetzung von 2-Brom-butanon und Harnstoff in Methanol  
2-Amino-4.5-dimethyl-oxazol (IIb) gewonnen<sup>1)</sup>. Die freie Base fiel in kristalliner Form  
mit 50-proz. und das Hydrochlorid mit 70-proz. Ausbeute an.

<sup>1)</sup> NORDMARK-WERKE (W. LOOP, E. LÜHRS und P. HAUSCHILDT) D. A. S. 1003737,  
C. 1957, 10012.

<sup>2)</sup> G. W. ANDERSON, H. E. FAITH, H. W. MARSON, Ph. D. WINNEK und R. O. ROBLIN JR.,  
J. Amer. chem. Soc. 64, 2902 [1942].

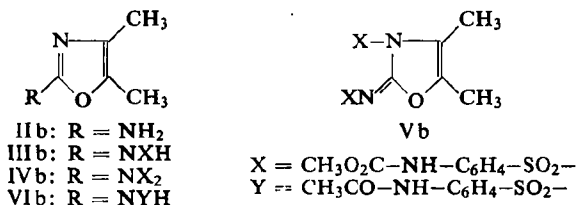
<sup>3)</sup> Recueil Trav. chim. Pays-bas 61, 463 [1942].

<sup>4)</sup> Liebigs Ann. Chem. 467, 246 und 264 [1928].

<sup>5)</sup> Chem. Ber. 92, 1944 [1959]; dort auch Literaturübersicht.

GOMPPER und CHRISTMANN<sup>5)</sup> setzten zur Darstellung von 2-Amino-oxazolen mit freier Aminogruppe  $\alpha$ -Brom-ketone mit Harnstoff in Dimethylformamid um. Das 2-Amino-4.5-dimethyl-oxazol (IIb) gewannen sie als Öl in 27-proz. Ausbeute. Die freie Base ist unbeständig. Darauf dürfte es zurückzuführen sein, daß GOMPPER und CHRISTMANN nur einen Sirup erhielten. Wir haben für weitere Versuche das beständige Hydrochlorid verwendet.

Die Umsetzung mit einem *p*-substituierten Benzolsulfochlorid in Pyridin gibt ein Gemisch aus dem [Mono-(benzolsulfonyl)-amino]- und dem [Bis-(benzolsulfonyl)-amino]-4.5-dimethyl-oxazol. Die Ausbeute an sulfonyliertem Produkt ist aber viel besser, wenn man in Methylenchlorid ein Mol. IIb-Hydrochlorid mit 2 Moll. eines Benzolsulfochlorids und 3 Moll. Trimethylamin umsetzt. Verwendet man dabei das *p*-Carbomethoxyamino-benzolsulfochlorid, so erhält man 100% Bis-[*p*-carbomethoxy-amino-benzolsulfonyl]-2-amino-4.5-dimethyl-oxazol (IVb oder Vb).



Die alkalische Umwandlung von IVb bzw. Vb in Ib, die bei entsprechenden Bis-benzolsulfonyl-Derivaten substituierter Aminopyrimidine<sup>6)</sup> glatt verläuft, führt in diesem Falle zur Zersetzung.

Die Spaltung gelingt jedoch mit wäßrig-alkoholischer Salzsäure und in noch besserer Ausbeute durch Erhitzen in wäßrigem Pyridin, wobei einer der Benzolsulfonylreste unter Bildung von IIIb abgespalten wird. Das im Gegensatz zu IVb bzw. Vb in wäßrigem Alkali lösliche IIIb kann durch Erhitzen mit Natronlauge in Ib übergeführt werden.

Neben Ib haben wir auf diese Weise, vom  $\alpha$ -Brom-propionaldehyd und  $\alpha$ -Brom-butyrinaldehyd ausgehend, die 5-Methyl- (Ic) und 5-Äthyl-Verbindung (Id) hergestellt. Alle drei Substanzen sind gegen die *Streptococcus-Aronson*-Infektion der weißen Maus wirksam. Wegen der geringeren Toxizität ist Ib pharmakologisch näher untersucht worden<sup>7)</sup>.

Die starke Reizung der Schleimhäute durch Spuren von 2-Brom-butanon macht seine Verwendung in größerem Maßstabe schwierig. Wir haben deshalb nach einem anderen Syntheseweg für Ib gesucht. Man benötigt für die Synthese die Gruppe N—C—N und eine C<sub>4</sub>-Kette mit zwei reaktiven Gruppen in 2- und 3-Stellung. Von allen untersuchten Möglichkeiten hat nur die Umsetzung von Cyanamid mit Acetoin zum Ziel geführt. Wir erhielten in wäßriger Lösung in glatter Reaktion das 2-Amino-4.5-dimethyl-oxazol (IIb) in alkalischem, neutralem und besonders gut in saurem Medium.

Dieselbe Umsetzung gelingt, wenn man statt Cyanamid ein durch einen Benzolsulfonylrest substituiertes Cyanamid verwendet, das im Benzolring in *p*-Stellung zur Sulfonylgruppe die Aminogruppe oder einen in die Aminogruppe überführbaren

<sup>6)</sup> W. LOOP und E. LÜHRS, Liebigs Ann. Chem. **580**, 226 [1953].

<sup>7)</sup> R. DEININGER und H. GUTBROD, Arzneimittel-Forsch. **10**, 612–619 [1960].

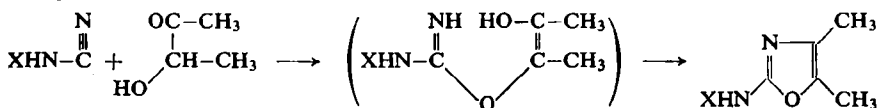
Substituenten haben kann. Mit derartigen Benzolsulfonylcyanamid-Derivaten reagiert Acetoin aber nur in saurem Medium. Die Tabelle zeigt die von uns auf diese Weise erhaltenen Ergebnisse.

Umsetzung von Cyanamid-Derivaten mit Acetoin

Reakt.-Produkt	Schmp.	Schmp. des Hydrochlorids	Ausb. %	Ausb. an Hydrochlorid %
I <b>b</b>	78–91°	252–253°	86.8	88.5
I <b>b</b>	197–199°		67.0 (81.5)	
VI <b>b</b>	240–242°		89.6	

Die Ausbeuten sind auf Acetoin berechnet. Man erhält 67.0% I**b**, wenn man [*p*-Aminobenzolsulfonyl]-cyanamid mit Acetoin umsetzt, dagegen 81.5% bei der Kondensation von [*p*-Acetaminobenzolsulfonyl]-cyanamid mit Acetoin und anschließender Abspaltung der Acetylgruppe.

Wir nehmen an, daß bei der Einwirkung von Cyanamid auf Acetoin zunächst Anlagerung an die Dreifachbindung und dann Ringschluß unter Wasserabspaltung erfolgt:

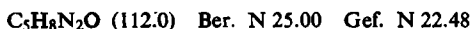


Wir haben die beschriebene Umsetzung auch mit anderen  $\alpha$ -Hydroxy-ketonen der Formel  $\text{R}-\text{CHOH}-\text{CO}-\text{R}'$  durchgeführt. Sind R und R' verschieden, so treten Isomere auf, über die später berichtet werden soll.

Es liegt nahe, für die Umsetzung mit Cyanamid statt des Acetoin  $\alpha$ -Hydroxy-aldehyde einzusetzen. Zu unserer Überraschung konnten wir mit  $\alpha$ -Hydroxy-propionaldehyd und  $\alpha$ -Hydroxy-butyraldehyd weder mit Cyanamid noch mit [*p*-Acetaminobenzolsulfonyl]-cyanamid ein 2-Amino-oxazol-Derivat erhalten. Ebenso reagiert Milchsäureester nicht mit Cyanamid.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *2-Amino-4.5-dimethyl-oxazol (I**b**)*: 604 g (4 Mol) *2-Brom-butanon-(3)*, 480 g (8 Mol) *Harnstoff* und 1500 ccm Methanol werden 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methanols versetzt man mit 300 ccm Wasser, läßt 12 Stdn. stehen und filtriert. Das Filtrat wird i. Vak. bis zur Kristallisation eingeengt. Man verrührt mit 300 ccm gesätt. Natriumchloridlösung und anschließend unter Kühlung mit 500 ccm 45-proz. Natronlauge, wobei sich I**b** kristallin abscheidet. Nach 3 stdg. Belassen im Eisbad wird abgesaugt und 2 mal mit Natriumchloridlösung gewaschen. Der Kristallkuchen wird in 1500 ccm Wasser verrührt. Man versetzt unter Kühlung mit 150 ccm 45-proz. Natronlauge und extrahiert 5 mal mit je 400 ccm Benzol. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird das Benzol i. Vak. abgedampft. Der Rückstand kristallisiert. Ausb. 220–260 g (48–56% d. Th.). Schmelzintervall 78–91°.



2. *Hydrochlorid von I**b***: In die im Versuch 1. erhaltene benzol. Lösung der freien Base wird nach dem Trocknen unter Kühlung *Chlorwasserstoff* eingeleitet, bis keine weitere Fällung mehr eintritt. Ein Überschuß an Chlorwasserstoff ist zu vermeiden, da sonst braungefärbte

Verunreinigungen mitgefällt werden. Man wäscht mit Benzol und erhält 333 g (70.3% d. Th.) mit Schmp. 240–241°. Reinigung aus 1800 ccm siedendem Äthanol. 1. Frakt. 205 g, Schmp. 253° (Zers.); 2. Frakt. 48 g, Schmp. 252° (Zers.).

$C_5H_8N_2O \cdot HCl$  (148.5) Ber. N 18.86 Cl 23.89 Gef. N 18.74 Cl 23.86

*Pikrat*: Schmp. 216–219° (aus Methanol).

3. *Bis-[p-carbomethoxyamino-benzolsulfonyl]-2-amino-4.5-dimethyl-oxazol (IVb oder Vb)*: In einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 14.8 g (0.1 Mol) *Iib-Hydrochlorid* und 55 g (0.2 Mol + 10%) wasserfreies *p-Carbomethoxyamino-benzolsulfochlorid* mit 250 ccm Methylenchlorid vermischt. Man versetzt unter Rühren tropfenweise mit 100 ccm einer wasserfreien, benzol. Trimethylaminlösung, enthaltend 20 g (0.3 Mol + 10%) *Trimethylamin*, wobei man die Temperatur zwischen 40 und 45° hält, und rührt anschließend 2 Stdn. weiter. Man verdampft die organischen Lösungsmittel; der Rückstand wird gut mit warmem Wasser durchgerührt und abgesaugt. Ausb. 53.9 g (100% d. Th.). Schmp. 202–205° (Zers.) (aus Dimethylformamid/Wasser (4:1)).

$C_{21}H_{22}N_4O_9S_2$  (538.6) Ber. N 10.40 S 11.91 Gef. N 10.35 S 11.83

4. *2-[p-Carbomethoxyamino-benzolsulfamino]-4.5-dimethyl-oxazol (IIIb)*: 52 g *IVb* bzw. *Vb* werden in einer Mischung aus 52 ccm *Pyridin* und 200 ccm *Wasser* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen erhält man nach gutem Auswaschen mit *Wasser* 25.5 g (78.5% d. Th.) *IIIb*. Schmp. 247–250° (aus Äthanol/Wasser (2:1)).

$C_{13}H_{15}N_3O_5S$  (325.2) Ber. N 12.92 S 9.86 Gef. N 12.88 S 9.82

5. *2-[p-Amino-benzolsulfamino]-4.5-dimethyl-oxazol (Ib)*: 32.5 g *IIIb* werden in 200 ccm 10-proz. ausgekochter Natronlauge gelöst, mit etwas Natriumdithionit versetzt und 30 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man verdünnt mit 200 ccm ausgekochtem, heißem *Wasser* und bringt mit Salzsäure auf pH 9. Man kocht mit wenig ausgekochter Aktivkohle auf, versetzt das Filtrat mit etwas Natriumdithionit und neutralisiert heiß. Ausb. 24.1 g *Ib*. Schmp. 192–194°.

$C_{11}H_{13}N_3O_3S$  (267.2) Ber. N 15.72 S 12.00 Gef. N 15.83 S 12.10

6. *2-[p-Amino-benzolsulfamino]-5-methyl-oxazol (Ic)*: 137 g (1 Mol) *2-Brom-propionaldehyd* und 66 g (1 Mol + 10%) *Harnstoff* werden mit 550 ccm *Wasser* 5 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der nicht umgesetzte Aldehyd wird mit 300 ccm Methylenchlorid extrahiert und die wäbr. Lösung unter Kühlung mit 150 ccm 45-proz. Natronlauge alkalisiert. Man extrahiert erschöpfend mit Methylenchlorid und dampft das Methylenchlorid ab.

Das Rohprodukt, 29.0 g *2-Amino-5-methyl-oxazol* (29.5% d. Th.), wird sofort nach Vers. 3. zum *Bis-benzolsulfonyl-Derivat* umgesetzt, aus dem nach Vers. 4. und 5. *Ic* erhalten wird. Schmp. 190°.

$C_{10}H_{11}N_3O_3S$  (253.2) Ber. N 16.60 S 12.67 Gef. N 16.45 S 12.43

Ebenso entsteht *Id* aus *2-Brom-butyraldehyd*. Die Substanz enthält 1 Mol. Kristallwasser. Schmp. der kristallwasserfreien Substanz 165–167°.

$C_{11}H_{13}N_3O_3S \cdot H_2O$  (285.3) Ber. N 14.73 S 11.24  $H_2O$  6.31 Gef. N 14.80 S 11.27  $H_2O$  6.30

7. *2-[p-Amino-benzolsulfamino]-4.5-dimethyl-oxazol (Ib)*

a) 67 g *[p-Amino-benzolsulfonyl]-cyanamid* und 30 g *Acetoin* werden unter Rühren in 350 ccm 10-proz. Salzsäure auf 60° erwärmt. Nach ca. 20 Min. erhält man eine klare Lösung, und nach weiteren 20 Min. beginnt das Hydrochlorid von *Ib* auszukristallisieren. Sobald die Temperatur auf 40° gefallen ist, kühlt man im Eisbad, saugt das Hydrochlorid ab und wäscht es mit 20-proz. Natriumchloridlösung.

Man schlämmt in 600 ccm Wasser an und bringt mit Natronlauge auf pH 4—5. *Ib* scheidet sich ab. Schmp. 197—199°. Das Diäthanolamin-Salz hat Schmp. 144—145° (aus Wasser). Ausb. 61.0 g (67% d. Th.).

$C_{11}H_{13}N_3O_3S$  (267.2) Ber. N 15.72 S 12.00 Gef. N 15.69 S 11.80

b) Eine Lösung von 129 g *Calciumsalz des [p-Acetamino-benzolsulfonyl]-cyanamids* in 500 ccm Wasser wird unter Rühren bei 40° mit 44 g *Acetoin* und 50 g 36-proz. Salzsäure versetzt. Als bald scheidet sich das Acetyl-Derivat von *Ib* (*VIb*) ab. Nach dem Abklingen der Wärmetönung wird im Eisbad gekühlt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 38.4 g (89.6% d. Th.); Schmp. 240—242°.

$C_{13}H_{15}N_3O_4S$  (309.3) Ber. N 13.58 S 10.36 Gef. N 13.44 S 10.13

Durch alkalische Verseifung mit der 6fachen Menge 10-proz. Natronlauge (30 Min. bei 100°) und anschließende Neutralisation erhält man daraus *Ib*. Ausb. 108.8 g (81.5%, ber. auf *Acetoin*). Schmp. 196—199° (aus Wasser).

8. *2-Amino-4,5-dimethyl-oxazol (IIb)*: Zu einer Lösung von 42 g *Cyanamid* in 150 ccm Wasser gibt man unter Rühren 88 g *Acetoin*. Die exotherm ablaufende Reaktion wird durch Kühlung auf 40—45° gemäßigt. Nach dem Abklingen der Wärmeentwicklung bewahrt man über Nacht bei Raumtemperatur auf. Dann wird unter Kühlung mit dem gleichen Vol. 10-proz. Natronlauge vermischt und mit Methylenechlorid erschöpfend extrahiert. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat wird das Methylenechlorid abgedampft. Es hinterbleibt *IIb*. Schmp. zwischen 78 und 91°. Ausb. 97.2 g (86.8% d. Th.).

Durch Einleiten von *Chlorwasserstoff* in die getrocknete Methylenechloridlösung erhält man das *Hydrochlorid*. Ausb. 131.2 g (88.5% d. Th.). Schmp. 252—253° (aus Äthanol oder Propanol-(2)).

$C_5H_8N_2O \cdot HCl$  (148.6) Ber. N 18.85 Cl 23.86 Gef. N 18.76 Cl 23.82

*Pikrat*: Schmp. 216—219° (aus Wasser).