

Werner Loop, Hans-Joachim May und Horst Baganz

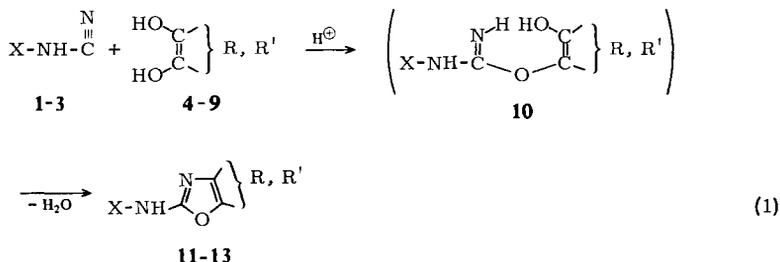
## Über *N*-substituierte 2-Amino-oxazole

Aus den Forschungslaboratorien der Nordmark-Werke GmbH, Uetersen/Holstein

(Eingegangen am 23. Juli 1968)

Es werden Verfahren zur Darstellung von 2-Cyanamino-, 2-Guanidino- und 2-Iminoalkylamino-oxazolen **11–13** durch protonenkatalysierte Kondensation von *N*-substituierten Cyanamiden **1–3** mit  $\alpha$ -Hydroxy-ketonen **4–9** beschrieben. Isomerie-Verhältnisse am Oxazolring werden auf Grund spektroskopischer Untersuchungen diskutiert.

Cyanamid setzt sich mit  $\alpha$ -Hydroxy-ketonen in glatter Reaktion und mit guten Ausbeuten zu in der Aminogruppe unsubstituierten 2-Amino-oxazolen um. Eine analoge Reaktion gelang auch mit dem durch eine *p*-Acetamino-benzolsulfonyl-Gruppe substituierten Cyanamid, wobei 2-[*p*-Acetamino-benzolsulfonylamino]-oxazole entstehen<sup>1)</sup>. Da mit Aceto- und Benzocnitril unter den gleichen Reaktionsbedingungen keinerlei Umsetzung erfolgt, haben wir uns eingehender mit der Frage beschäftigt, ob und wie weit das Cyanamid-Molekül für Kondensationen mit Acyloinen zu Oxazolen abgewandelt werden kann, wobei das Dicyanamid  $N\equiv C-NH-C\equiv N$  (**1**), verschiedene Cyanguanidine  $R^1-NH-C(NH)-NH-C\equiv N$  (**2a–d**) und *N*-Cyan-amidine<sup>2)</sup>  $R^1-C(NH)-NH-C\equiv N$  (**3a, b**) in unsere Untersuchungen einbezogen wurden.



	X		R	R'
<b>1</b>	$N\equiv C-$	<b>4</b>	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$
<b>2a</b>	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-$	<b>5</b>	$\text{CH}_3$	$\text{C}_3\text{H}_7$
<b>b</b>	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-$	<b>6</b>	$-\text{[CH}_2\text{]}_4-$	
<b>c</b>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-$	<b>7</b>	$\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$
<b>d</b>	$p-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-$	<b>8</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$
<b>3a</b>	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{NH})-$	<b>9</b>	H	$\text{CH}_3$
<b>b</b>	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{NH})-$			

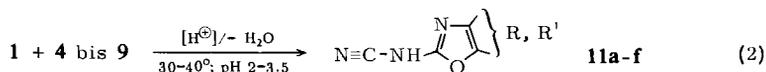
1) V. Wolf, P. Hauschildt und W. Loop, Chem. Ber. 95, 2419 (1962).

2) K. R. Huffmann und F. C. Schaefer, J. org. Chemistry 28, 1812 (1963).

In allen drei Fällen erfolgt eine Umsetzung mit den  $\alpha$ -Hydroxy-ketonen **4–9** (in der Endiolform geschrieben) zu den *N*-substituierten 2-Amino-oxazolen **11–13** nach Schema (1).

## 2-Cyanamino-oxazole (**11**)

**4–9** reagieren mit dem als rohes Natriumsalz in mindestens 1 Moläquiv. eingesetzten **1** in Gegenwart von Säuren zu **11a–f** (Schema 2):



	R	R'	
<b>4</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>11a</b>
<b>5</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>11b</b>
<b>6</b>	-[CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> -		<b>11c</b>
<b>7</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>11d</b>
<b>8</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>11e</b>
<b>9</b>	H	CH <sub>3</sub>	<b>11f</b>

Hierbei verläuft die Reaktion allerdings schwerer als mit Cyanamid bzw. seinem *p*-Acetamino-benzolsulfonyl-Derivat, so daß die Reaktionsbedingungen enger gewählt werden müssen.

Besonders wichtig für gute Ausbeuten ist das Einhalten eines engen pH-Bereiches zwischen 2 und 3.5. Über pH 3.5 findet kaum eine Umsetzung statt, unter pH 2 wird zwar die Reaktionsgeschwindigkeit weiter erhöht, aber die Ausbeute zunehmend schlechter. Dabei beobachtet man im stärker sauren Bereich eine Abspaltung von Ammoniak. In dem im allgemeinen Schema (1) formulierten Reaktionsmechanismus, auf den später noch näher eingegangen werden soll, wird als nicht isoliertes Zwischenprodukt die Bildung eines Imidsäureesters **10** angenommen, wodurch dieses Verhalten eine Erklärung findet.

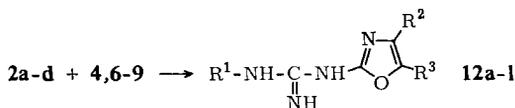
Die 2-Cyanamino-oxazole **11** sind neutral reagierende Substanzen. Die mit Einführung der Nitrilgruppe erfolgende starke Basizitätsverminderung gegenüber 2-Amino-oxazolen, z. B. **16 a, b**, ist auf ihren großen induktiven Feldeffekt zurückzuführen und stimmt mit Beobachtungen von *Stevenson* und *Williamson*<sup>3)</sup> an einer Reihe von substituierten Cyanamiden überein.

Neben der im IR-Spektrum zu erwartenden starken Absorptionsbande (s. Tab. 1) zeigt die Nitrilgruppe alle für sie charakteristischen Reaktionen: Addition von Ammoniak und aliphatischen Aminen führt zu den im nächsten Abschnitt näher beschriebenen 2-Guanidino-oxazolen (**12**) (Schema 3); die saure Hydrolyse liefert, wie am Beispiel **11a** untersucht wurde, je nach den Reaktionsbedingungen 2-Ureido-4.5-dimethyl-oxazol oder, mit konz. Schwefelsäure, 2-Amino-4.5-dimethyl-oxazol, das als Pikrat isoliert wurde und sich in Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit einer nach l. c.<sup>1)</sup> hergestellten Probe als identisch erwies. Danach ist die Konstitution der Verbindungen **11** hinsichtlich ihrer Struktur als 2-Cyanamino-oxazole gesichert.

<sup>3)</sup> G. W. *Stevenson* und D. *Williamson*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5943 (1958).

## 2-Guanidino-oxazole (12)

Cyanganidine (**2a–d**) kondensieren glatt und leicht mit  $\alpha$ -Hydroxy-ketonen (**4, 6–9**) in exothermer Reaktion nach Schema (1) unter Bildung von **12**, wobei man nur dafür zu sorgen hat, daß der pH-Wert der Reaktionsmischung unter 3.5 liegt. Im übrigen gelten dieselben Bedingungen wie bei der Darstellung von **11**. Man erhält die Oxazole **12** in Ausbeuten bis zu 60–70%.



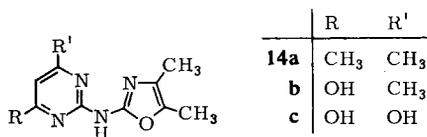
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>12a</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
<b>c</b>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>d</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>e</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>f</b>	H	H	CH <sub>3</sub>
<b>g</b>	H	CH <sub>3</sub>	H
<b>h</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>i</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>k</b>	<i>p</i> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>l</b>	<i>p</i> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>

Anders als in der Thiazolreihe<sup>4)</sup>, kann man 2-Guanidino-oxazole auch nach Schema (3) durch Addition von Ammoniak oder aliphatischen Aminen an die Nitrilgruppe



der 2-Cyanamino-oxazole (**11**) bei etwa 160° herstellen, wie am Beispiel **12h** gezeigt werden konnte. Dieser Weg ist jedoch nicht nur umständlicher, sondern gibt auch wesentlich geringere Ausbeuten als nach Schema (1).

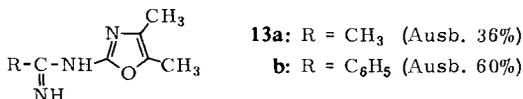
Als Guanidin-Derivate kondensieren die Oxazole **12**, wenn R<sup>1</sup> = H ist, mit 1.3-Dicarbonyl-Verbindungen, mit  $\beta$ -Ketosäureestern und mit 1.3-Dicarbonsäureestern zu in der Aminogruppe durch einen Pyrimidin-Rest substituierten 2-Amino-oxazol-Derivaten (**14**). So setzt sich z. B. **12a** mit Acetylaceton zu **14a**, mit Acetessigester zu **14b** und mit Malonester zu **14c** um.



4) H. Beyer und H. Hantschel, Chem. Ber. **95**, 893 (1962).

## 2-Iminoalkylamino-oxazole (13)

Aus den *N*-Cyan-amidinen<sup>2)</sup> **3a** und **b** und  $\alpha$ -Hydroxy-ketonen entstehen, wie am Beispiel des Acetoinis (**4**) gezeigt werden konnte, nach Schema (1) 2-Iminoalkylamino-oxazole (**13**) unter ähnlichen Bedingungen wie für **11** beschrieben, zwischen pH 2.5 und 3.5 und etwa 60° (als Hydrochloride).



Auch diese Basen kristallisieren gut und sind in Wasser schwer, ihre Hydrochloride jedoch leicht löslich.

## Zur Struktur der 2-Amino-oxazole

In der vorausgegangenen Mitteilung<sup>1)</sup> über 2-Amino-oxazole wurde die Frage offengelassen, ob sie in der Amino-Form (**A**) oder in der Imino-Form (**B**) vorliegen. Durch UV-Messungen konnten *Gompper* und *Effenberger*<sup>5)</sup> sicherstellen, daß die Tendenz der 2-Amino-oxazole, in die Imino-Form (**B**) zu tautomerisieren, äußerst gering ist. *Najer* und Mitarbb.<sup>6)</sup> gelang es an Hand von p*K*<sub>a</sub>-Werten, das Vorliegen der Amino-Form zu bestätigen, so daß diese Strukturfrage für 2-Amino-oxazole und ihre *N*-Substitutionsprodukte gelöst ist.



Spezielle Konstitutionsfragen der hier betrachteten Oxazole **11**–**13** sollen weiterhin durch spektroskopische Daten gestützt werden. In der Literatur finden sich verhältnismäßig wenig IR-spektroskopische Angaben über Oxazole<sup>7–11)</sup>. Für 2-Amino-oxazole und deren *N*-Substitutionsprodukte beschreiben *Najer et al.*<sup>12)</sup> eine Reihe von IR-Spektren. Nach *Sbrana et al.*<sup>11)</sup> sind für den Oxazolring insgesamt neun Ringschwingungen zu erwarten, und es gelang, eine Reihe von Banden der von uns dargestellten Oxazole **11**–**13** diesen Bereichen zuzuordnen (siehe Tab. 1).

Auch die funktionellen Gruppen in 2-Stellung unserer Oxazole zeigen Banden in den zu erwartenden Bereichen. So hat die Nitrilgruppe der 2-Cyanamino-oxazole **11a**–**f** jeweils eine starke Absorptionsbande zwischen 2180 und 2195/cm. Eine ähnliche Lage fanden *Grigat* und *Pütter*<sup>13)</sup> für 2-Cyanamino-4*H*-1,3-benzoxazinon-(4) bei 2225/cm. Die Guanidinogruppe der Oxazole **12a**–**1** zeigt Absorptionen in den Bereichen 3400–3480, 3260–3360 und 1645–1675/cm sowie je eine Doppelbande zwischen 1492 und 1565/cm. Die Amidgruppe

5) *R. Gompper* und *F. Effenberger*, Chem. Ber. **92**, 1928 (1959).

6) *H. Najer*, *R. Giudicelli* und *J. Menin*, Bull. Soc. chim. France [5] **34**, 2040 (1967).

7) *H. Bredereck* und *R. Bangert*, Chem. Ber. **97**, 1414 (1964).

8) *P. Bassignana*, *C. Cogrossi* und *M. Gandino*, Spectrochim. Acta [London] **19**, 1885 (1963).

9) *E. Borello*, *A. Zecchina* und *A. Appiano*, Spectrochim. Acta [London] **22**, 977 (1966).

10) *E. Borello*, *A. Zecchina* und *A. Appiano*, Spectrochim. Acta [London] **23 A**, 1335 (1967).

11) *G. Sbrana*, *E. Castellucci* und *M. Ginanneschi*, Spectrochim. Acta [London] **23 A**, 751 (1967).

12) *H. Najer*, *R. Giudicelli* und *J. Menin*, Bull. Soc. chim. France [5] **27**, 2052 (1960).

13) *E. Grigat* und *R. Pütter*, Chem. Ber. **98**, 2623 (1965).

Tab. 1. IR-Banden der N-substituierten 2-Amino-oxazole **11**–**13**\*

Verb.	$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$	$\omega$	$\omega$	$\omega$	C—O—C	Br	$\Delta$	$\Delta$	$\Gamma$	$\Gamma$
<b>11a</b>	2180	1625	1555 sh	1368	1155 1085	980	940	718	—	—
<b>11b</b>	2180	1640	1556 sh	1380	1155 1090	984	971	710	688	648
<b>11c</b>	2180	1630	1558	1380	1160 1066	970	957	720	698	670
<b>11d</b>	2180	1650	1570 sh	1390/80	1148 1080	965	—	710	685	640
<b>11e</b>	2195	1650	1555 sh	1378	1153 1069?	977	953	719	688	600
<b>11f</b>	2180	1640	1554 sh	1389	1148 1067	977	941	710	661	—
	$\nu(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C}=\text{N})$								
<b>12a</b>	3470 3200	1660	1537	1388	1116 1047	960	950	710	—	632
<b>12b</b>	3480 3335	1675	1560/10	1370	1148? 1022	966	951	750	698	—
<b>12c</b>	3455 3360	1605	1575/38	1390	1163 1048	990	910?	752	692	658
<b>12d</b>	3475 3285	1645	1532	1352	1160 1074	975	960	753	703	665
<b>12e</b>	3470 —	1650	1532	1363	1140 1082/64	982	963	772/62	703/693	678
<b>12f/g</b>	3460 3300	1670	1565/30	1390/45	1100 1038	966?	—	762/28	662	—
<b>12h</b>	3425 3350	1660	1532	1350	1150 1080	988	952	760	716	640
<b>12i</b>	3420 3325	—	1622	1570/30	1388/65	1142 1076/48	980	955	758/33/11	642
<b>12k</b>	3400 3280	1670	1630	1390	1170 1040	956	916	760	689	612
<b>12l**)</b>	3400 3260 sh	1672	1630	1390	1173 1042	955	919	765	695	665
<b>13a</b>	3410 3190	1690	1605/1595	1530	1390 sh	990	940	748	712/04/675	612
<b>13b</b>	3490 3190	1685	1595	—	1395	955 sh?	918	762	700	632

\*): Alle Angaben in  $\text{cm}^{-1}$ .  $\omega$  = Ring-Dehnungsschwingungen; Br = Ring-Pulsationsschwingung;  $\Delta$  = Ring-Deformationsschwingungen;  $\Gamma$  = nichtebene Ring-Deformationsschwingungen.

\*\*): Isomerengemisch mit **12k**.

von **13a** und **b** absorbiert bei 3410–3490, 3190 und 1685–1690/cm. Außerdem muß man bei **13** die den Amidin<sup>I</sup>- und Amidin<sup>II</sup>-Schwingungen zugeschriebenen Absorptionen zwischen 1595 und 1605 sowie 1500 und 1560/cm erwarten, die aber, wie die Doppelbanden von **12**, in den Bereich der Oxazolringschwingungen fallen und deshalb nicht eindeutig zugeordnet werden können.

Im NMR-Spektrum zeigt Oxazol in CCl<sub>4</sub> Absorptionen für 2-H bei  $\tau = 2.16$ , 5-H 2.34 und 4-H 2.88<sup>14)</sup> und 4-Methyl-oxazol für 2-H bei  $\tau = 2.25$ , 5-H 2.59 und 4-CH<sub>3</sub> 7.82<sup>15)</sup>. Bei nach l. c.<sup>16)</sup> zu Vergleichszwecken hergestelltem und durch präparative Gaschromatographie gereinigtem 4,5-Dimethyl-oxazol findet man in CCl<sub>4</sub> Signale bei  $\tau = 2.50$ , 7.81 und 7.98, wobei die Absorption bei niedrigster Feldstärke dem 2-Proton zuzuordnen ist. Hier beobachtet man jedoch keine Linienverbreiterung durch Stickstoff-Quadrupol-Relaxation, wie sie sonst in Azolen für CH-Protonen, die in Nachbarschaft zum Stickstoffatom stehen, gefunden wird. Setzt man nach den Befunden am unsubstituierten Oxazol voraus, daß auch das CH<sub>3</sub>-Protonensignal in Nachbarstellung zum Sauerstoff auf Grund seiner höheren Elektronegativität bei tieferem Feld erscheint als das in 4-Stellung, so kann man beim 4,5-Dimethyl-oxazol das Signal bei  $\tau = 7.81$  der 5-Methylgruppe zuordnen. Die 4-Methylgruppe absorbiert demnach bei  $\tau = 7.98$  und zeigt eine schwache „long range“-Kopplung mit der 5-Methylgruppe von  $J = 0.7$  Hz.

Tab. 2. NMR-Daten einiger *N*-substituierter 2-Amino-oxazole **11** und **12**

Verbindung	$\tau$	
4,5-Dimethyl-oxazol (in CCl <sub>4</sub> )	2-H	2.50 (s)
	4-CH <sub>3</sub>	7.98 (q)
	5-CH <sub>3</sub>	7.81 (q) $J = 0.7$ Hz
<b>11a</b>	4-CH <sub>3</sub>	7.67 (s)
	5-CH <sub>3</sub>	7.61 (s)
<b>11d</b>	4-CH <sub>3</sub>	7.42 (s)
	5-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.44 (s)
<b>11f</b>	4-CH <sub>3</sub>	7.71 (d)
	5-H	2.72 (q) $J = 1.2$ Hz
<b>12a</b>	4-CH <sub>3</sub>	7.67 (s)
	5-CH <sub>3</sub>	7.54 (s)
<b>12c</b>	4-CH <sub>3</sub>	7.41 (s)
	5-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.33 (s)
<b>12d</b>	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.45 (s)
	5-CH <sub>3</sub>	7.35 (s)
<b>12f</b>	4-H	2.40 (s)
	5-CH <sub>3</sub>	7.60 (s)
<b>12g</b>	4-CH <sub>3</sub>	7.86 (s)
	5-H	? (nicht aufgelöst)
<b>12k</b>	4-CH <sub>3</sub>	7.45 (s)
	5-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.45 (s)
<b>12l</b>	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.45 (s)
	5-CH <sub>3</sub>	7.37 (s)

Lösungsmittel, wenn nicht anders angegeben, Trifluoressigsäure; innerer Standard: TMS. s = Singulett; d = Dublett; q = Quartett.

14) H. A. Staab, H. Irngartinger, A. Mannschreck und M.-Th. Wu, Liebigs Ann. Chem. **695**, 55 (1966).

15) P. Haake und W. B. Miller, J. Amer. chem. Soc. **85**, 4044 (1963).

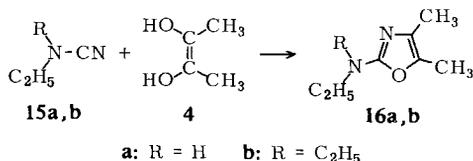
16) H. Bredereck und G. Theilig, Chem. Ber. **86**, 88 (1953).

Unter der naheliegenden und wohl auch zulässigen Annahme, daß durch Substitution in 2-Stellung des Oxazolringes keine Umkehr in den chemischen Verschiebungen der 4- und 5-ständigen Substituenten eintritt, konnten die Signale in den NMR-Spektren einer Reihe der von uns dargestellten Oxazole eindeutig zugeordnet werden und erlaubten bei den Oxazolen mit strittiger Struktur zweifelsfreie Aussagen über ihre Konstitution (siehe Tab. 2).

In den NMR-Spektren von **11 d** und **f** sowie **12 c, d, f, g, k** und **l**, die durch Kondensation mit den unsymmetrisch substituierten Acyloinen **7** bzw. **9** erhalten wurden, treten in den Rohprodukten anstatt eines zu erwartenden CH<sub>3</sub>-Signals jeweils zwei Peaks in diesem Bereich auf. Daraus folgt, daß jeweils zwei Isomere entstanden sind. Darauf deutet in diesen Fällen auch das breite Schmelzintervall des Rohproduktes hin. Während eine Trennung der Isomeren von **11 d** und **f** auf Grund der bereits früher<sup>17)</sup> nachgewiesenen Unbeständigkeit des Oxazolringes im 2-[*p*-Amino-benzol-sulfonylamino]-4.5-dimethyl-oxazol am Trägermaterial weder durch fraktionierte Kristallisation noch durch präparative Dünnschichtchromatographie zum Erfolg führte, konnten **12 c, d, f** und **k** durch fraktionierte Kristallisation isomerenfrei erhalten werden. In allen Fällen, in denen die Trennung der Isomeren nicht möglich war, erlaubt die Integration der Methylsignale eine quantitative Aussage über ihren jeweiligen Anteil.

Aus dem Auftreten der Isomeren müssen wir schließen, daß, anders als früher<sup>1)</sup> angenommen, die  $\alpha$ -Hydroxy-ketone nicht als solche, sondern wie in Schema (1) formuliert als Endiole reagieren. Ähnliche Beobachtungen machten *Cornforth* und *Huang*<sup>18)</sup> bei der Oxazolsynthese aus Imidsäureestern und  $\alpha$ -Amino-ketonen, die offensichtlich über eine Enaminolform ebenfalls zu Isomergemischen führt.

Weiterhin können wir auf Grund der eingangs erwähnten mißlungenen Versuche zur Kondensation von aliphatischen und aromatischen Nitrilen unter den von uns angewandten Reaktionsbedingungen folgern, daß das Vorliegen der Gruppierung  $\text{>N}-\text{C}\equiv\text{N}$  für den Reaktionsablauf notwendig ist. Da neben monosubstituierten (**15a**) selbst *N,N*-disubstituierte Cyanamide (**15b**) in glatter Reaktion zu den entsprechenden 2-Amino-oxazolen **16a, b** führen und danach eine Reaktion der Cyanamide über eine tautomere Carbodiimidform auszuschließen ist, nehmen wir an, daß sich das Cyanamid als Dihydrochlorid in einer seiner möglichen mesomeren Grenzformen mit dem Endiol in protonenkatalysierter Reaktion umsetzt.



Wie bereits früher<sup>1)</sup> am unsubstituierten Cyanamid beobachtet wurde, kondensieren auch die *N*-substituierten Derivate **1** bis **3** nicht mit  $\alpha$ -Hydroxy-aldehyden zu 2-Amino-oxazolen. Obwohl im allgemeinen angenommen wird, daß  $\alpha$ -Hydroxy-aldehyde im sauren Medium leichter endiolisierbar sind als die isomeren  $\alpha$ -Hydroxy-

<sup>17)</sup> *W. Loop* und *E. Serick*, *Chemotherapia* [Basel] **11**, 27 (1966).

<sup>18)</sup> *J. W. Cornforth* und *H. T. Huang*, *J. chem. Soc.* [London] **1948**, 1960.

ketone<sup>19)</sup>, können wir dieses Versagen nur darauf zurückführen, daß die  $\alpha$ -Hydroxyaldehyde unter den angewandten Reaktionsbedingungen keine freie Endiolform ausbilden können.

Die 2-Cyanamino-oxazole **11** und die 2-Iminoalkylamino-oxazole **13** zeigen keine bemerkenswerten pharmakologischen Eigenschaften. Dagegen steigern einige der 2-Guanidino-oxazole **12** die Durchflußgeschwindigkeit am Langendorff-Herzen.

### Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer IR 8 in Kaliumbromid, Konz. 1 : 300, aufgenommen. Für die NMR-Spektren wurde der Apparat Varian A 60 benutzt. Alle Schmelzpunkte wurden im Schwefelsäurebad bestimmt und sind unkorrigiert.

#### Allgemeine Herstellungsvorschrift für die 2-Cyanamino-oxazole **11**

Äquimolare Mengen der  $\alpha$ -Hydroxy-ketone **4–9**<sup>20,21)</sup> und des auf Dicyanamid-Gehalt berechneten, als Rohprodukt eingesetzten Natriumsalzes von Dicyanamid<sup>22)</sup> werden in Wasser oder einer Mischung aus Wasser und polaren Lösungsmitteln zwischen 30 und 40° unter Rühren tropfenweise mit Salzsäure versetzt. Man benutzt pro Mol der Ausgangssubstanzen 500 ccm Lösungsmittel. Zwischen pH 3.0 und 2.5 setzt die exotherme Reaktion ein. Außer **8** lösen sich die Ausgangsstoffe allmählich auf. Anschließend kristallisieren die Oxazole **11** aus. Man hält bei 30 bis 40° sowie zwischen pH 2.0 und 3.5 durch vorsichtige Zugabe weiterer Salzsäure. Wenn keine Salzsäure mehr verbraucht wird, nach etwa 7 Stdn., wird abgekühlt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Bei **11e** verwendet man pro Mol Ausgangssubstanz 1 l Dimethylformamid/Wasser (20 : 1) als Lösungsmittel. Nach dem Abkühlen wird vom ungelösten und unumgesetzten Benzoin abfiltriert. Aus dem Filtrat fällt man durch Verdünnen mit Wasser eine Kristallmasse, die mit der 20fachen Menge Aceton ausgekocht wird. Man filtriert heiß vom Ungelösten. Aus dem Filtrat kristallisiert beim Abkühlen **11e**. Unter optimalen Bedingungen erhält man die Oxazole **11** in Ausbeuten von 50%. Es sind farblose, gut kristallisierende, in Wasser schwer lösliche, neutral reagierende Substanzen.

2-Ureido-4,5-dimethyl-oxazol aus **11a**: 13.7 g (0.1 Mol) **11a** werden unter Rühren in 136 ccm 10proz. siedender Salzsäure gelöst (etwa 3 Min.). Man kocht noch weitere 5 Min., kühlt ab und bringt mit Natronlauge auf pH 4. Das Reaktionsprodukt kristallisiert aus. Ausb. 13.1 g (84.4%), Schmp. 243–244° (Dimethylsulfoxid).

$C_6H_9N_3O_2$  (155.2) Ber. C 46.45 H 5.85 N 27.08 Gef. C 46.21 H 5.83 N 27.27

2-Amino-4,5-dimethyl-oxazol aus **11a**: 1.0 g (7.3 mMol) **11a** kocht man in einer Mischung aus 6 ccm konz. Schwefelsäure und 4 ccm Wasser 1 Stde. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 20 ccm Wasser, behandelt mit Aktivkohle, bringt mit Natronlauge auf pH 4 und gibt diese Lösung in 120 ccm wäßr., heiße, 1.2proz. Pikrinsäure-Lösung. Beim Abkühlen kristallisiert das Pikrat des 2-Amino-4,5-dimethyl-oxazols aus. Ausb. 1.0 g (40%), Schmp. 212–215° (Zers.) (Wasser); Schmp. eines Standardmusters<sup>1)</sup>: 214–216° (Zers.), Misch-Schmp. 212–215° (Zers.).

$C_5H_9N_2O]C_6H_2N_3O_7$  (341.3) Ber. C 38.72 H 3.25 N 20.52 Gef. C 38.63 H 3.15 N 20.35

<sup>19)</sup> H. v. Euler und B. Eistert, Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate, S. 20, F. Enke Verlag, Stuttgart 1957.

<sup>20)</sup> **4** und **5**, **7–9**: W. Reppe und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. **596**, 61 ff. (1955).

<sup>21)</sup> **6**: A. Kötz und Th. Grethe, J. prakt. Chem. (2) **80**, 487 (1909).

<sup>22)</sup> W. Madelung und E. Kern, Liebigs Ann. Chem. **427**, 14 (1922).

Tab. 3. 2-Cyanamino-oxazole (II)

-oxazol	Lösungsmittel	Ausb. %	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
					C	H	N
2-Cyanamino-4,5-dimethyl- (IIa)	Wasser	58	189° (Zers.)	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O (137.1)	Ber. 52.55 Gef. 52.25	5.15 5.34	30.64 30.99
2-Cyanamino-4-methyl-5-propyl- u. 2-Cyanamino-5-methyl-4-propyl- (IIb)	Wasser/Methanol (1 : 1)	35	115–118° (Zers.)	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O (165.2)	Ber. 58.17 Gef. 58.17	6.71 6.53	25.44 25.62
2-Cyanamino-4,5-tetramethylen- (IIc)	Wasser/Methanol (2 : 3)	68	185–187° (Zers.)	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O (163.2)	Ber. 58.89 Gef. 59.00	5.56 5.55	25.75 25.99
31.5% 2-Cyanamino-4-methyl- 5-phenyl- u. 68.5% 2-Cyanamino- 5-methyl-4-phenyl- (II d)*)	Wasser/Methanol (1 : 1)	57	186–191° (Zers.)	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O (199.2)	Ber. 66.32 Gef. 66.41	4.55 4.59	21.10 21.31
2-Cyanamino-4,5-diphenyl- (IIe)	Dimethylformamid/ Wasser (20 : 1)	46	203–208° (Zers.)	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O (261.3)	Ber. 73.55 Gef. 73.74	4.24 4.21	16.09 16.52
22.6% 2-Cyanamino-4-methyl- u. 77.4% 2-Cyanamino-5-methyl- (II f)*)	Wasser	52	165–169° (Zers.)	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O (123.1)	Ber. 48.78 Gef. 48.66	4.09 4.06	34.13 34.55

\*) Durch Integration der Methylsignale im NMR-Spektrum ermittelt.

*Allgemeine Herstellungsvorschrift für die 2-Guanidino-oxazole 12*

1. *Methode*: Man verrührt 1 Mol eines *Cyanguanidins* (**2a–d**) in der 5fachen Menge Wasser oder einer Mischung aus Wasser und einem polaren Lösungsmittel, gibt 1 Mol der  $\alpha$ -Hydroxy-ketone **4** und **6** bis **9**<sup>20, 21</sup>) zu und tropft unter Rühren so viel Salzsäure hinzu, daß am Ende der Zugabe mindestens 1 Mol Chlorwasserstoff zugegen ist. Die Ausgangsstoffe lösen sich unter Erwärmung der Reaktionsmischung auf. Man hält die Temp. durch Kühlung zwischen 40 und 50°. Später kristallisieren die Hydrochloride der Oxazole **12** aus. Man rührt 7 Stdn., kühlt im Eisbad, saugt ab und wäscht mit Eiswasser. Die Basen **12** erhält man durch Alkalisieren der heißen wäbr. Lösungen der Hydrochloride. Die Nitrate oder Pikrate kristallisieren aus den Lösungen der Hydrochloride nach Zusatz von Nitrat-Ionen bzw. von Pikrinsäurelösung.

Benzoïn wird mit den Cyanguanidinen in Dimethylformamid/Wasser (20 : 1) umgesetzt. Nach der Umsetzung verdünnt man mit Wasser, saugt die Kristalle ab, wäscht sie mit Wasser und kocht sie mit Aceton aus. Das Hydrochlorid von **12e** bleibt dabei ungelöst.

2. *Methode*: 6.85 g (0.05 Mol) 2-Cyanamino-4.5-dimethyl-oxazol (**11a**) und 6.5 g einer 70proz. wäbr. Äthylamin-Lösung (4.5 g = 0.1 Mol Amin enthaltend) werden mit 90 ccm Äthanol unter Stickstoff 36 Stdn. im Rührautoklaven auf 160° erhitzt. Nach dem Abkühlen werden überschüss. Äthylamin und die Lösungsmittel aus dem Autoklaveninhalt abgetrieben. Der Rückstand wird in 100 ccm heißem Äthanol aufgenommen und die Lösung mit etwas konz. Salzsäure stark angesäuert. Beim Abkühlen kristallisieren 1.8 g (16.5%) **12h-Hydrochlorid** aus. Schmp. 210–213° (Äthanol).

Die Oxazole **12** sind farblose, gut kristallisierende, in Wasser schwer bis sehr schwer lösliche Basen. Ihre Salze kristallisieren ebenfalls gut. Von ihnen sind die Hydrochloride, je nach Art des Substituenten, löslich bis schwer löslich, die Nitrate und Pikrate stets schwer löslich.

*Trennung der isomeren Oxazole 12*

2-Guanidino-4-methyl-5-phenyl- (**12c**) und 2-Guanidino-5-methyl-4-phenyl-oxazol (**12d**): Die salzsaure Reaktionslösung wird mehrere Tage aufbewahrt. Es kristallisiert fast reines **12c-Hydrochlorid** aus, das durch Waschen mit Methanol/Wasser (1 : 1) und anschließendes Auskochen mit Aceton weiter gereinigt wird. Der in heißem Aceton ungelöste Rückstand ist isomerenfreies **12c-Hydrochlorid**. Schmp. 215–216° (Zers.). **12c-Base**: Schmp. 204–205° (Essigester).

Das wäßrig-salzsaure Filtrat des rohen **12c-Hydrochlorids** wird i. Vak. bis zur starken Kristallisation eingeeengt. Das so erhaltene Hydrochlorid-Gemisch vom Schmelzintervall 175–193° gibt ein Basen-Gemisch vom Schmelzintervall 181–198°. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Essigester erhält man daraus isomerenfreies **12d** mit Schmp. 226–228°.

2-Guanidino-4-methyl- (**12g**) und 2-Guanidino-5-methyl-oxazol (**12f**): Aus der Reaktionsmischung wird i. Vak. so lange Wasser abdestilliert, bis sich reichlich Kristalle abgeschieden haben, Schmelzintervall 152–177°. Daraus erhält man durch Umkristallisieren aus Isopropylalkohol isomerenfreies **12f-Hydrochlorid** mit Schmp. 176–178° (Zers.). Das wäbr. Filtrat des rohen **12f-Hydrochlorids** wird zum Sirup eingeeengt, aus dem sich nach mehrtägigem Stehenlassen bei Raumtemp. Kristalle abscheiden. Man rührt mit Isopropylalkohol durch, saugt ab und wäscht mit Isopropylalkohol. Durch Umkristallisieren konnte kein isomerenfreies **12g-Hydrochlorid** bzw. **12g** erhalten werden.

2-[3-(*p*-Äthoxy-phenyl)-guanidino]-4-methyl-5-phenyl- (**12k**) und 2-[3-(*p*-Äthoxy-phenyl)-guanidino]-5-methyl-4-phenyl-oxazol (**12l**): Die Reaktionsmischung, aus der zuerst ein Sirup ausfällt, wird 3 Wochen im Kühlschrank aufbewahrt. Die danach abgeschiedenen Kristalle

Tab. 4. 2-Guanidino-oxazole (12)

-oxazol	Lösungsmittel	% Ausb. HCl-Salz	Schmp. HCl-Salz	Schmp. Base	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N	Cl
2-Guanidino-4,5-dimethyl- (12a)	Wasser	54	281° (Zers.)	163–165°	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O (154.2)	Ber. 46.77 Gef. 46.54	6.54 6.57	36.37 36.64	
2-Guanidino-4,5-tetramethylen- (12b)	Wasser	60	239–241° (Zers.)	204–206°	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O (180.2)	Ber. 53.32 Gef. 53.60	6.71 6.93	31.09 31.30	
2-Guanidino-4-methyl-5-phenyl- (12c)	Wasser/Methanol (1:1)	25	215–216° (Zers.)	204–205°	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O (216.3)	Ber. 61.10 Gef. 61.02	5.59 5.53	25.91 26.10	
2-Guanidino-5-methyl-4-phenyl- (12d)	Wasser/Methanol (1:1)	37	—	226–228°	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O (216.3)	Ber. 61.10 Gef. 61.13	5.59 5.66	25.91 25.67	
2-Guanidino-4,5-diphenyl- (12e)	Dimethyl- formamid/Wasser (20:1)	34	215–217° (Zers.)	247–248°	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O (278.3)	Ber. 69.05 Gef. 69.32	5.07 5.24	20.13 20.58	
2-Guanidino-5-methyl- (12f)	Wasser	33	176–178° (Zers.)	140–144°	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O (140.2)	Ber. 42.85 Gef. 43.02	5.75 5.90	39.93 40.10	
50% 2-Guanidino-4-methyl- (12g) und 50% 12f*)	Wasser	32	205–209° (Zers.)	216–226° (Zers.)	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O (140.2)	Ber. 42.85 Gef. 42.27	5.75 5.90	39.93 40.10	
2-[3-Äthyl-guanidino]-4,5-dimethyl- (12h)	Wasser	39	210–211° (Zers.)	131–133°	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O (182.2)	Ber. 52.73 Gef. 52.58	7.74 7.68	30.75 30.63	
2-[3-Benzyl-guanidino]- 4,5-dimethyl- (12i)	Wasser/Methanol (1:1)	74	184° (Zers.)	129°	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O (244.3)	Ber. 63.91 Gef. 63.64	6.60 6.67	22.94 23.11	
2-[3-( <i>p</i> -Äthoxy-phenyl)-guanidino]- 4-methyl-5-phenyl- (12k)	Wasser/Methanol (1:1)	39	191–194° (Zers.)	—	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Cl (372.9)	Ber. 61.20 Gef. 61.53	5.68 5.71	15.03 15.37	9.51 9.54
61.4% 2-[3-( <i>p</i> -Äthoxy-phenyl)- guanidino]-5-methyl-4-phenyl- (12l) und 38.6% 12k*)	Wasser/Methanol (1:1)	23	118–130° (Zers.)	—	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Cl (372.9)	Ber. 61.20 Gef. 60.98	5.68 5.83	15.03 14.82	9.51 9.27

\*) Durch Integration der Methylsignale im NMR-Spektrum ermittelt.

werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man kocht sie mehrere Male mit Aceton aus. Der in Aceton unlösliche Rückstand gibt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol isomerenfreies **12 k-Hydrochlorid** vom Schmp. 191–194° (Zers.). Das acetonische Filtrat des **12 k-Hydrochlorids** hinterläßt beim Eindampfen einen Rückstand, aus dem weder direkt noch nach Überführung in die Basen durch fraktionierte Kristallisation isomerenfreies **12 l-Hydrochlorid** bzw. **12 l** erhalten wurde.

**2-Acetimidoylamino-4.5-dimethyl-oxazol (13a)**: 16.6 g (0.2 Mol) *N*-Cyan-acetamidin<sup>2)</sup> und 17.6 g (0.2 Mol) *Acetoin* werden in 50 ccm Wasser 11 Stdn. auf 60° erwärmt, wobei die Reaktionsmischung durch langsame Zugabe von *Salzsäure* zwischen pH 2.5 und 3.5 gehalten wird. Anschließend engt man bis zur reichlichen Kristallabscheidung ein, versetzt mit 300 ccm Isopropylalkohol und kocht kurz auf. Nach dem Abkühlen filtriert man eine Verunreinigung ab und engt das Filtrat abermals bis zur starken Kristallisation ein. Ausb. 13.8 g (36.4%) **13a-Hydrochlorid**, Schmp. 217–220° (Butanol).

C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O]Cl (189.7) Ber. C 44.34 H 6.38 Cl 18.70 N 22.16  
Gef. C 44.43 H 6.63 Cl 18.68 N 22.33

**2-Benzimidoylamino-4.5-dimethyl-oxazol (13b)**: Wie vorstehend aus 72.5 g (0.5 Mol) *N*-Cyan-benzamidin<sup>2)</sup> und 44.0 g (0.5 Mol) *Acetoin* in 125 ccm Methanol/Wasser (1 : 1). Das **13b-Hydrochlorid** kristallisiert aus. Ausb. 76.0 g (60.4%). Die Substanz sintert zwischen 105 und 108°, wird wieder fest und schmilzt zwischen 196 und 200° (Isopropylalkohol).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O]Cl (251.7) Ber. C 57.26 H 5.61 Cl 14.08 N 16.69  
Gef. C 57.39 H 5.83 Cl 13.89 N 16.64

Die Base **13b** kristallisiert aus der wäßr. Lösung des Hydrochlorids nach Alkalisieren. Schmp. 121–123° (Methanol/Wasser 1 : 1).

**2-[4.6-Dimethyl-pyrimidinyl-(2)-amino]-4.5-dimethyl-oxazol (14a)**: 46.3 g (0.3 Mol) **12a** und 60.0 g (0.6 Mol) *Acetylaceton* werden in 180 ccm Äthanol 24 Stdn. unter Rühren und Rückfluß gekocht. Die ausgeschiedenen Kristalle werden nach dem Abkühlen abgesaugt. Aus dem Filtrat wird der Alkohol abgedampft und aus dem Destillationsrückstand durch Verreiben mit Wasser eine zweite Kristallfraktion erhalten. Die vereinigten Kristallfraktionen werden mit Wasser ausgekocht. Ausb. 40.7 g (62.1%) **14a**, Schmp. 157–159° (Methanol/Wasser 1 : 3). Mit methanol. *Salzsäure* erhält man das **14a-Hydrochlorid**. Schmp. 227° (Isopropylalkohol).

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O]Cl (254.7) Ber. C 51.87 H 5.94 Cl 13.92 N 22.00  
Gef. C 52.27 H 6.14 Cl 14.08 N 22.03

**2-[6-Hydroxy-4-methyl-pyrimidinyl-(2)-amino]-4.5-dimethyl-oxazol (14b)**: In einer Lösung von 4.6 g (0.2 Mol) *Natrium* in 200 ccm Äthanol kocht man 30.8 g (0.2 Mol) **12a** und 52.0 g (0.4 Mol) *Acetessigester* 24 Stdn. Aus dem sich ausscheidenden *Natriumsalz* von **14b** wird aus wäßr. Lösung bei pH 6 die Base gefällt. Ausb. 12.1 g (27.5%), Schmp. 240–243° (Äthanol).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (220.2) Ber. C 54.54 H 5.49 N 25.44 Gef. C 54.80 H 5.90 N 25.45

**2-[4.6-Dihydroxy-pyrimidinyl-(2)-amino]-4.5-dimethyl-oxazol (14c)**: Wie vorstehend mit *Malonester*. Zur Reinigung wird das *Natriumsalz* aus heißer, 5proz. *Natriumcarbonatlösung* umkristallisiert. Ausb. 92.8%, Schmp. 320°.

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (222.2) Ber. C 48.65 H 4.54 N 25.22 Gef. C 48.71 H 4.66 N 25.30

**2-Äthylamino-4.5-dimethyl-oxazol (16a)**: *Äthylcyanamid*<sup>23)</sup> wird mit *Acetoin*, wie bei der Herstellung der Oxazole **12** beschrieben, umgesetzt. Während des Zusatzes der *Salzsäure*

<sup>23)</sup> A. D. Ainley, F. H. S. Curd und F. L. Rose, J. chem. Soc. [London] (1949), 98.

erfolgt eine lebhafte Reaktion mit starker Wärmeentwicklung. Anschließend wird mit Aktivkohle behandelt und aus dem Filtrat das Wasser i. Vak. abdestilliert. Der sirupöse Rückstand wird durch Anreiben mit Aceton zur Kristallisation gebracht. Ausb. an **16a-Hydrochlorid** 73%, Schmp. 174–177° (Aceton).

$C_7H_{13}N_2O]Cl$  (176.7) Ber. C 47.59 H 7.42 Cl 20.06 N 15.86  
Gef. C 47.63 H 7.50 Cl 19.99 N 15.73

*2-Diäthylamino-4.5-dimethyl-oxazol (16b)*: Aus *Diäthylcyanamid* und *Acetoin* wie bei **16a**. Der erhaltene sirupöse Rückstand wird in Aceton mit  $\frac{1}{4}$  des Lösungsvolumens Benzol versetzt und die Lösungsmittel nochmals abdestilliert. Danach scheiden sich beim Abkühlen Kristalle ab, die mit Benzol gewaschen und aus heißem Benzol umkristallisiert werden. Ausb. 38.7% **16b-Hydrochlorid**, Schmp. 119–123° (Benzol).

$C_9H_{17}N_2O]Cl$  (204.7) Ber. C 52.81 H 8.37 Cl 17.32 N 13.69  
Gef. C 52.90 H 8.57 Cl 16.84 N 13.67

[315/68]